

明 細 書

発明の名称：オキサゼピン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、オキサゼピン誘導体及びその医薬上許容される塩に関し、特に、オレキシン2型受容体作動活性を有し、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症等の予防又は治療に有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] オレキシンは、脳視床下部外側野に局在する特定の神経細胞で産生される神経ペプチドのことであり、プレプロオレキシンからプロホルモン変換酵素によって生成され、オレキシンAとオレキシンBの二つのサブタイプが存在している。

ここで、本明細書においては、特に断りのない限り、「オレキシン」と表記した場合、オレキシンA及びオレキシンBを包含する意味で使用する。

[0003] オレキシンは、主として脳に発現するGタンパク質共役受容体であるオレキシン受容体の内在性リガンドとして、オレキシン受容体に結合する。オレキシン受容体は1型受容体（以下、OX1Rと略記する場合がある。）と2型受容体（以下、OX2Rと略記する場合がある。）の二つのサブタイプが知られている（非特許文献1）。

ここで、本明細書においては、特に断りのない限り、「オレキシン受容体」と表記した場合、OX1R及びOX2Rを包含する意味で使用する。

[0004] オレキシン又はオレキシン2型受容体に関連する疾患としては、例えば、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群等が知られている。

[0005] 例えば、オレキシン産生神経細胞を変性させることにより内在性のオレキシンを欠乏させたトランスジェニックマウスにおいて生じるナルコレプシー様症状がオレキシンペプチドの脳室内投与で改善すること（非特許文献2）、及びオレキシンの前駆体であるプレプロオレキシンの欠損（KO）マウス

においてナルコレプシー様の症状が惹起されること（非特許文献3）から、ナルコレプシーはオレキシンの欠乏により惹起されることが示唆されている。

[0006] さらに、OX2Rの変異を有するイヌにおいて遺伝性のナルコレプシーを生じることが報告されていること（非特許文献4）、及びOX2RのKオマウスにおいてもナルコレプシー様の症状が惹起される（非特許文献5）ことから、オレキシン2型受容体の刺激は覚醒維持作用に関与することが強く示唆されている。

[0007] また、オレキシンの作用異常に起因する疾患としてナルコレプシー1型及びナルコレプシー2型が知られている。

ここで、本明細書においては、特に断りのない限り、「ナルコレプシー」と表記した場合、ナルコレプシー1型及びナルコレプシー2型を包含する意味で使用する。

[0008] ナルコレプシー1型の患者では、脳脊髄液中のオレキシン濃度が低値を示すことが報告されている（非特許文献6）。また、睡眠時無呼吸症候群の患者では、血漿中のオレキシンA濃度レベルが低いことが示唆されている（非特許文献7）。さらに、パーキンソン病の患者では、眠気が生じることが報告されており、その原因としてオレキシン産生神経細胞の脱落が示唆されている（非特許文献8）。

[0009] このような背景から、OX2R作動薬はナルコレプシーやその他の過眠を呈する睡眠障害の有望な治療薬になることが示唆されている（非特許文献9）。

[0010] 従って、OX2R作動活性を有する化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症候群（例えば、パーキンソン病、レビー小体型認知症、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群）の予防薬又は治療薬として利用可能であると考えられる。

[0011] 実際に、OX2R作動活性を有する化合物がナルコレプシーの症状を改善

することが報告されている（特許文献1）。また、既存のOX2R作動活性を有するTAK-925（静脈内投与）は、健常人及びナルコレプシー患者を対象として臨床試験が実施され、別の化合物であるTAK-994（経口投与）は臨床試験において副作用を生じることが報告されているが、その詳細は不明である。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：WO2021/048822 A1

非特許文献

[0013] 非特許文献1：Cell, Vol. 92, 573-585, 1998

非特許文献2：Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004

非特許文献3：Cell, Vol. 98, 437-451, 1998

非特許文献4：Cell, Vol. 98, 365-376, 1999

非特許文献5：Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003

非特許文献6：THE LANCET, Vol. 355, 39-40, 2000

非特許文献7：Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004

非特許文献8：Brain, Vol. 130, 1586-1595, 2007

非特許文献9：CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明の課題は、優れたオレキシン2型受容体作動活性を有する化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、上記の課題を達成するために鋭意研究した結果、オレキシ

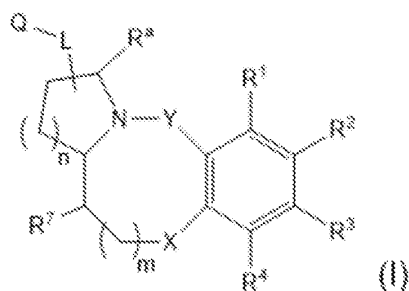
ン2型受容体作動活性を有する化合物を見出し、さらにオレキシン又はオレキシン2型受容体に関連する疾患に治療又は予防的な効果があることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の構成よりなる。

[0016] [1]

式(1)で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[化1]



[式中、

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、アミノ基、シアノ基、カルボキシ基、C₆₋₁₀アリール基、5～12員ヘテロアリール基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシ基、5～12員ヘテロアリールオキシ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ基、又は5～12員ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ基を表し；

前記R¹は1～6個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキソ基、アミノ基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基〕で置換されていてもよく；

R²、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよ

い C_{3-8} シクロアルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを表し；

前記 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ1～6個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキシ基、アミノ基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基〕で置換されていてもよく；

隣接する R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 、及び R^3 と R^4 は、それぞれ互いに単結合を介して連結して5～8員の環を形成してもよく；

R^7 は水素原子、ハロゲン、又は1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し；

R^a は水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを表し；

X は $-O-$ 、又は $-CR^bR^c-$ を表し、

前記 R^b 及び R^c はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又はハロゲンを表し、

Y は $-CH_2-$ 又は $-CO-$ を表し、

n は1又は2を表し、

m は0又は1を表し、

L は $-O-$ 又は $-NH-$ を表し、

Q は1～4個の R^{11} で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル基、1～4個の R^{12} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、又は1～4個の R^{13} で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール基を表し、

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ基、オキシ基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、又は1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す。]

[2]

R^1 が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、 C_{6-10} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 C_1

$-_6$ アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基であり、
前記 R^1 は1～3個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、オキソ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基〕で置換されていてもよい、〔1〕に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔3〕

R^2 が水素原子又はハロゲンである、〔1〕又は〔2〕に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔4〕

R^3 が水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又はハロゲンである、〔1〕～〔3〕のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔5〕

R^4 が水素原子又はハロゲンである、〔1〕～〔4〕のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔6〕

R^a が水素原子である、〔1〕～〔5〕のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔7〕

n が1である、〔1〕～〔6〕のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔8〕

m が0である、〔1〕～〔7〕のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

〔9〕

L がーOーである、〔1〕～〔8〕のいずれか一つに記載の化合物又はそ

の医薬上許容される塩。

[10]

Yが-CO-である、[1]～[9]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

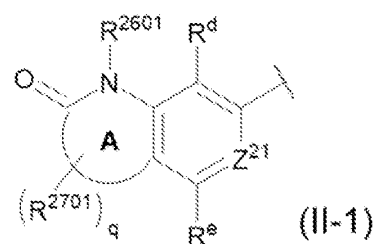
[11]

Qが、1～4個の R^{13} で置換されていてもよい二環式の5～12員ヘテロアリール基である、[1]～[10]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

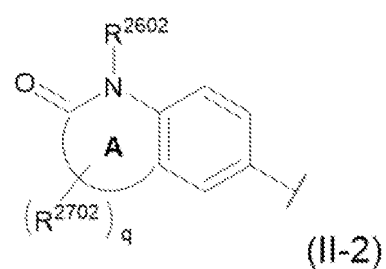
[12]

Qが式(II-1)、(II-2)、(II-3)及び(II-4)からなる群から選ばれるいずれか一つで表される構造である、[1]～[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

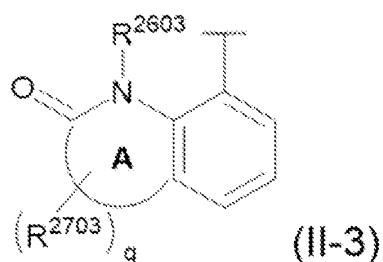
[化2]



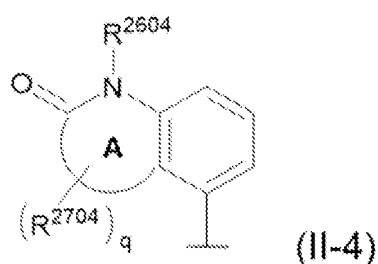
[化3]



[化4]



[化5]

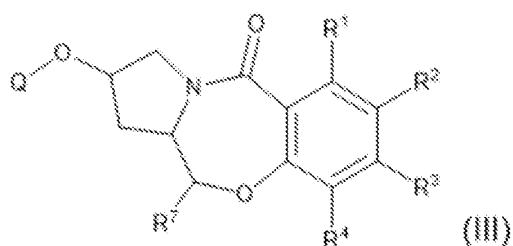


[式 (I I - 1)、(I I - 2)、(I I - 3) 及び (I I - 4) 中、
 Z^{21} は CR^f 又は N を表し、
 環 A が単環 6 ～ 8 員ヘテロシクリル環又は単環 6 ～ 7 員ヘテロアリール環を
 表し、
 R^{2701} 、 R^{2702} 、 R^{2703} 及び R^{2704} は、それぞれ独立に、ハロゲン又は 1
 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、
 R^d 、 R^e 、及び R^f はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン、又は 1 ～ 3 個の
 ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、
 R^{2601} 、 R^{2602} 、 R^{2603} 及び R^{2604} は、それぞれ独立に、水素原子、1 ～
 6 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は 1 ～ 6 個のハ
 ロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を表し、
 q はそれぞれ独立に、0 ～ 4 の整数を表す。]

[1 3]

式 (I I I) で表される化合物又はその医薬上許容される塩である、[1
] に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[化6]



[式中、

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C₆₋₁₀アリール基、5～12員ヘテロアリール基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシ基、5～12員ヘテロアリールオキシ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ基、又は5～12員ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ基を表し；

前記R¹は1～6個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキシ基、アミノ基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基〕で置換されていてもよく；

R²、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、又はハロゲンを表し；

R⁷は水素原子、ハロゲン、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し；

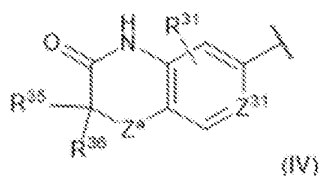
Qは1～4個のR¹¹で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル基、1～4個のR¹²で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、又は1～4個のR¹³で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール基を表し、

R¹¹、R¹²及びR¹³はそれぞれ独立に、ハロゲン、オキシ基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表す。]

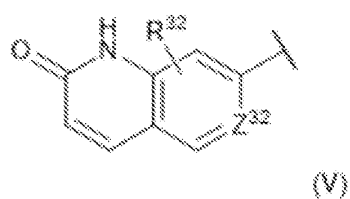
[14]

Qが式(IV)、(V)及び(VI)からなる群から選ばれるいずれか一つである、[1]～[13]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

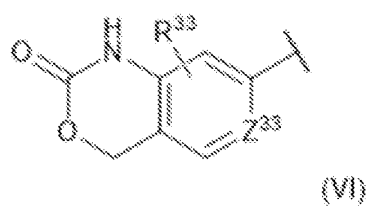
[化7]



[化8]



[化9]



[式(IV)、(V)及び(VI)中、
 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{35} 及び R^{36} はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを表し、
 Z^{31} 、 Z^{32} 及び Z^{33} はそれぞれ独立に、CH又はNを表し、
 Z^a はO又は CR^9_2 を表し、
 前記 R^9 は各々独立に、水素原子、又は1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。]

[15]

以下(1)～(50)より選択される少なくとも一つの化合物又はその医

薬上許容される塩。

(1) (2 S, 1 1 a R) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(2) (2 S, 1 1 a R) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(3) (2 S, 1 1 a R) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(4) (2 S, 1 1 a R) - 6 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(5) (2 S, 1 1 a R) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(6) (2 S, 1 1 a R) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a - テトラヒドロ - 1 H, 5 H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(7) (2 S, 1 1 a R) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリ

ジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(8) (2 S, 11 a R) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-((S) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(9) (2 S, 11 a R) -6-シクロブトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(10) (2 S, 11 a R) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-((R) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(11) (2 S, 11 a R) -6-((R) -1-フルオロプロパン-2-イル) オキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(12) (2 S, 11 a R) -6-((R) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(13) (2 S, 11 a R) -6-(2, 6-ジフルオロフェニル) -8

ーメチルー2ー((2ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー1, 6ーナフチリジンー7ーイル) オキシ)ー2, 3, 11, 11aーテトラヒドロー1H, 5Hーベンゾ[f] ピロロ[2, 1ーc][1, 4] オキサゼピンー5ーオン

(14) (2S, 11aR)ー2ー((8ーフルオロー2ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー1, 6ーナフチリジンー7ーイル) オキシ)ー6ーイソプロポキシー8ーメチルー2, 3, 11, 11aーテトラヒドロー1H, 5Hーベンゾ[f] ピロロ[2, 1ーc][1, 4] オキサゼピンー5ーオン

(15) (2S, 11aR)ー2ー((8ーフルオロー2ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノリンー7ーイル) オキシ)ー6ーイソプロポキシー8ーメチルー2, 3, 11, 11aーテトラヒドロー1H, 5Hーベンゾ[f] ピロロ[2, 1ーc][1, 4] オキサゼピンー5ーオン

(16) (2S, 11aR)ー7ーフルオロー6ーイソプロポキシー8ーメチルー2ー((2ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー1, 6ーナフチリジンー7ーイル) オキシ)ー2, 3, 11, 11aーテトラヒドロー1H, 5Hーベンゾ[f] ピロロ[2, 1ーc][1, 4] オキサゼピンー5ーオン

(17) (2S, 11aR)ー6ーイソブチルー8ーメチルー2ー((2ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー1, 6ーナフチリジンー7ーイル) オキシ)ー2, 3, 11, 11aーテトラヒドロー1H, 5Hーベンゾ[f] ピロロ[2, 1ーc][1, 4] オキサゼピンー5ーオン

(18) (2S, 11aR)ー6ー(シクロペンチルオキシ)ー2ー((2ーオキソー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー1, 6ーナフチリジンー7ーイル) オキシ)ー2, 3, 11, 11aーテトラヒドロー1H, 5Hーベンゾ[f] ピロロ[2, 1ーc][1, 4] オキサゼピンー5ーオン

(19) (2S, 11aR)ー8ーメチルー2ー((2ーオキソー1, 2ージヒドロー1, 6ーナフチリジンー7ーイル) オキシ)ー6ー((R)

−1, 1, 1−トリフルオロプロパン−2−イル) オキシ) −2, 3, 1 1
1 1 a−テトラヒドロ−1 H, 5 H−ベンゾ [f] ピロロ [2, 1−c]
[1, 4] オキサゼピン−5−オン

(20) (2 S, 1 1 a R) −8−メチル−2−((2−オキソ−1, 2
3, 4−テトラヒドロキノリン−7−イル) オキシ) −6−((R) −
1, 1, 1−トリフルオロプロパン−2−イル) オキシ) −2, 3, 1 1,
1 1 a−テトラヒドロ−1 H, 5 H−ベンゾ [f] ピロロ [2, 1−c] [1,
4] オキサゼピン−5−オン

(21) (2 S, 1 1 a R) −2−((8−フルオロ−2−オキソ−1,
2, 3, 4−テトラヒドロ−1, 6−ナフチリジン−7−イル) オキシ) −
8−メチル−6−((R) −1, 1, 1−トリフルオロプロパン−2−イル)
オキシ) −2, 3, 1 1, 1 1 a−テトラヒドロ−1 H, 5 H−ベンゾ
[f] ピロロ [2, 1−c] [1, 4] オキサゼピン−5−オン

(22) (2 S, 1 1 a R) −8−クロロ−6−イソプロポキシ−2−(
(2−オキソ−1, 2, 3, 4−テトラヒドロ−1, 6−ナフチリジン−7
−イル) オキシ) −2, 3, 1 1, 1 1 a−テトラヒドロ−1 H, 5 H−ベ
ンゾ [f] ピロロ [2, 1−c] [1, 4] オキサゼピン−5−オン

(23) (2 S, 1 1 a R) −6−イソブトキシ−8−メチル−2−(
(2−オキソ−1, 2, 3, 4−テトラヒドロ−1, 6−ナフチリジン−7
−イル) オキシ) −2, 3, 1 1, 1 1 a−テトラヒドロ−1 H, 5 H−ベ
ンゾ [f] ピロロ [2, 1−c] [1, 4] オキサゼピン−5−オン

(24) (2 S, 1 1 a R) −6−((R) −sec−ブトキシ) −8−
メチル−2−((2−オキソ−1, 2, 3, 4−テトラヒドロ−1, 6−ナ
フチリジン−7−イル) オキシ) −2, 3, 1 1, 1 1 a−テトラヒドロ
−1 H, 5 H−ベンゾ [f] ピロロ [2, 1−c] [1, 4] オキサゼピン
−5−オン

(25) (2 S, 1 1 a R) −6−((S) −sec−ブトキシ) −8−
メチル−2−((2−オキソ−1, 2, 3, 4−テトラヒドロ−1, 6−ナ

フチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(26) (2S, 11aR) -6-((2, 2-ジフルオロシクロペンチル) オキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(27) (2S, 11aR) -7, 9-ジフルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(28) (2S, 11aR) -7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-(((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(29) (2S, 11aR) -6-(2-フルオロ-2-メチルプロポキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(30) (2S, 11aR) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-(ピロリジン-1-イル) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(31) (2S, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ - 1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5-オン

(32) (2S, 11aR) - 7-フルオロ - 6 - (2-フルオロ - 2-メチルプロポキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ - 1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5-オン

(33) (2S, 11aR) - 7-フルオロ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 7-イル) オキシ) - 6 - (ピロリジン - 1-イル) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ - 1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5-オン

(34) (2S, 11aR) - 6-イソプロポキシ - 2 - ((2-オキソ - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 7-イル) オキシ) - 8 - (トリフルオロメチル) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ - 1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5-オン

(35) (2S, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 7-フルオロ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ - 1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5-オン

(36) (2S, 11aR) - 7-フルオロ - 6-イソブトキシ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ - 1

H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(37) (2S, 11aR) -7-フルオロ-6-((1-フルオロシクロプロピル)メトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(38) (2S, 11aR) -9-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(39) (2S, 11aR) -6-((R)-sec-ブトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(40) (2S, 11aR) -6-((S)-sec-ブトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(41) (2S, 11aR) -6-(シクロペンチルオキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(42) (2S, 11aR) -6-エトキシ-7-フルオロ-8-メチル

ー2ー((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(43) (2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-プロボキシ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(44) (2S, 11aR)-7-クロロ-6-イソプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(45) (2S, 11aR)-6-(((R)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(46) (2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(47) (2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][

1, 4] オキサゼピン-5-オン

(48) (2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(49) (2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(50) (2S, 11aR) - 6-((1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

[16]

[1] ~ [15] のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含む、オレキシン2型受容体作動薬。

[17]

[1] ~ [15] のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含む、医薬組成物。

[18]

[1] ~ [15] のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含む、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、ギランバレー症候群に伴う過眠症、クライネレヴィン症候群に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の予防薬又は治療薬。

[0017] 本発明は、さらに、以下の形態を含んでもよい。

[19]

nが1であって、mが0であって、Lが－O－であって、且つYが－C O－である、[1]～[12]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[20]

オレキシン2型受容体作動活性を介する疾患の治療又は予防薬の製造のための、[1]～[15]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[21]

オレキシン2型受容体作動活性を介する疾患が、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、ギランバレー症候群に伴う過眠症、クライネレヴィン症候群に伴う過眠症、及びレビー小体型認知症に伴う過眠症から選択される、[20]に記載の使用。

[22]

オレキシン2型受容体作動活性を介する疾患の治療又は予防に使用するための、[1]～[15]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[23]

オレキシン2型受容体作動活性を介する疾患が、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、ギランバレー症候群に伴う過眠症、クライネレヴィン症候群に伴う過眠症、及びレビー小体型認知症に伴う過眠症から選択される、[22]に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

発明の効果

[0018] 本発明によれば、優れたオレキシン2型受容体作動活性を有する化合物を

提供することができる。

発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明を具体的な実施形態に基づき説明するが、本発明はこれらの実施形態に何ら限定はされない。また、本明細書において引用する特許公報、特許出願公開公報及び非特許公報を含むすべての文献は、あらゆる目的において、その全体が援用により本明細書に組み込まれる。

[0020] 本発明における「医薬上許容される塩」とは、薬理的に使用することが許容され、且つ本発明の化合物と塩を形成されるものであれば特に限定されない。具体的には、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩等の酸付加塩；リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基付加塩；トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ピペリジン等の有機塩基付加塩；アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との付加塩が挙げられる。

[0021] 本発明の化合物には、その無水物及び溶媒和物（水和物を含む）も含まれる。

[0022] 本発明の化合物には、同位体標識された化合物も含まれる。かかる同位体元素としては、具体的には、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、塩素等の同位元素が挙げられる。

尚、上記同位体標識された化合物は容易に利用可能な同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて、後述の実施例に開示された手順と同様の操作を行うことにより一様に調製することができる。

[0023] 本発明の化合物には、プロドラッグの形態として用いてもよい。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起

こして本発明の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明の化合物に変化する化合物である。

[0024] 本明細書における置換基の定義において、炭素の数を、例えば、「 C_{1-6} 」のように表記する場合もある。即ち、「 C_{1-6} アルキル」の表記は、炭素数1から6までのアルキルと同義である。

[0025] 本明細書において「置換されていてもよい」なる用語を特に明示していない置換基は、「非置換」の置換基を意味する。

尚、かかる「置換されていてもよい」で定義される場合においては、置換基が存在するときの置換基の数は、置換可能であれば特に限定はされず、1又は複数である。また、置換基の結合位置は、本明細書において特に明示していない場合においては、科学的に許容可能な任意の位置である。

[0026] 本明細書における「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数が1～6個の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0027] 本明細書における「 C_{3-8} シクロアルキル」とは、炭素数3～8個を有する、環状の非芳香族性炭化水素基を意味する。「 C_{3-8} シクロアルキル」には、一部不飽和結合を有するもの、架橋したものも含まれる。具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。

[0028] 本明細書における「3～10員ヘテロシクリル」とは、環を構成する原子として炭素原子に加えて、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択される、同一又は異なるヘテロ原子を1～4個含む、3～10個の原子で構成される単環式又は二環式の非芳香族性複素環を意味する。また、本明細書における「3～8員ヘテロシクリル」についても、上記に基づき、同様に理解することができる。「3～10員ヘテロシクリル」や「3～8員ヘテ

ロシクリル」には、一部不飽和結合を有するもの、一部架橋された構造を有するもの及び一部スピロ化されたものを含む。具体的には、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

[0029] 本明細書における「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

[0030] 本明細書における「 C_{6-10} アリール」とは、環を構成する元素が6～10個の炭素原子のみからなる、単環式又は二環式の芳香族炭化水素基を意味する。二環式のアリール基の場合、一方の環が芳香環であれば、他方の環は芳香族でない環構造であってもよい。具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

[0031] 本明細書における「5～12員ヘテロアリール」とは、環を構成する原子として炭素原子に加えて、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択される、同一又は異なるヘテロ原子を1～4個含む、単環式又は二環式の5～12員の芳香族複素環を意味する。

また、二環式のヘテロアリール基の場合、一方の環が芳香環または芳香族複素環であれば、他方の環は芳香族でない環構造であってもよい。具体的には、例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゾリル、チアゾリル、インドリル、プリニル、テトラヒドロナフチリジル、2-キノリル、4-キノリル、チオフェニル等が挙げられる。

[0032] 本明細書における「 C_{1-6} アルコキシ」とは、前記「 C_{1-6} アルキル」で置換されたオキシ基を意味する。具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0033] 本明細書における「 C_{3-8} シクロアルコキシ」とは、前記「 C_{3-8} シクロアルキル」で置換されたオキシ基を意味する。具体的には、例えば、シクロブ

ロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等が挙げられる。

[0034] 本明細書における「3～8員ヘテロシクリルオキシ」、「C₆₋₁₀アリールオキシ」、「5～12員ヘテロアリールオキシ」とは、それぞれ、前記「3～8員ヘテロシクリル」、「C₆₋₁₀アリール」、「5～12員ヘテロアリール」で置換されたオキシ基を意味する。

[0035] 本明細書における「C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ」とは、前記「C₃₋₈シクロアルキル」で置換された、前記「C₁₋₆アルコキシ」を意味する。具体的には、例えば、前記「C₃₋₈シクロアルキル」の具体例と前記「C₁₋₆アルコキシ」の具体例が結合しているものが挙げられる。

[0036] 本明細書における「3～8員ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ」とは、前記「3～8員ヘテロシクリル」で置換された、前記「C₁₋₆アルコキシ」を意味する。具体的には、例えば、前記「3～8員ヘテロシクリル」の具体例と前記「C₁₋₆アルコキシ」の具体例が結合しているものが挙げられる。

[0037] 本明細書における「C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ」とは、前記「C₆₋₁₀アリール」で置換された、前記「C₁₋₆アルコキシ」を意味する。具体的には、例えば、前記「C₆₋₁₀アリール」の具体例と前記「C₁₋₆アルコキシ」の具体例が結合しているものが挙げられる。

[0038] 本明細書における「C₅₋₁₂ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ」とは、前記「C₅₋₁₂ヘテロアリール」で置換された、前記「C₁₋₆アルコキシ」を意味する。具体的には、例えば、前記「C₅₋₁₂ヘテロアリール」の具体例と前記「C₁₋₆アルコキシ」の具体例が結合しているものが挙げられる。

[0039] 本発明の式(1)で表される化合物のR¹としては、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、C₆₋₁₀アリール基、1～6個のハロゲンで置換されているC₆₋₁₀アリール基、1～6個の[1～3個のハロゲンで置換されているC₁₋₆アルキル基]で置換されているC₆₋₁₀アリール基、5～12員ヘテロアリール基、1～6個のハロゲンで置換されている5～12員ヘテロアリール基、1～6個の[1～3個のハ

ロゲンで置換されている C_{1-6} アルキル基]で置換されている5～12員ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、1～6個のハロゲンで置換されている C_{1-6} アルコキシ基、1～6個のヒドロキシ基で置換されている C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、1～6個のハロゲンで置換されている C_{3-8} シクロアルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、1～6個のハロゲンで置換されている C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基が好ましい。

[0040] 本発明の式(1)で表される化合物の R^2 としては、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンが好ましく、水素原子又はハロゲンがより好ましい。

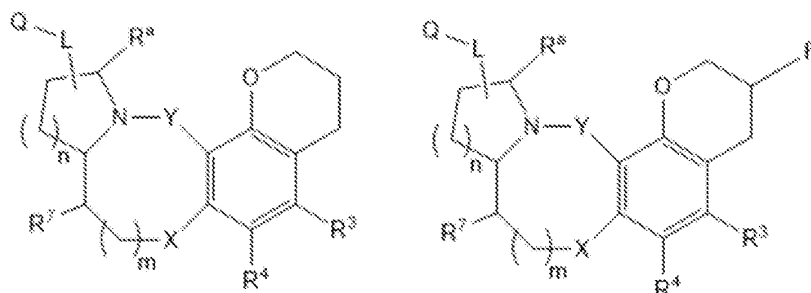
[0041] 本発明の式(1)で表される化合物の R^3 としては、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンが好ましく、水素原子、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、又は1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基がより好ましい。

[0042] 本発明の式(1)で表される化合物の R^4 としては、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンが好ましく、水素原子又はハロゲンがより好ましい。

[0043] 本発明の式(1)において、上記の $R^1 \sim R^4$ において、隣接する R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 、及び R^3 と R^4 は、それぞれ互いに単結合を介して連結して5～8員の環を形成してもよい。かかる環を形成した式(1)の化合物の具体例としては、例えば、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0044]

[化10]



[0045] 本発明の式（１）で表される化合物のR^aとしては、水素原子が好ましい。

[0046] 本発明の式(1)で表される化合物のR⁷としては、水素原子又はC₁₋₆アルキル基が好ましい。

[0047] 本発明の式(1)で表される化合物のXとしては、 $-CR^bR^c-$ 又は $-O-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。尚、かかる R^b 及び R^c としては、共に水素原子が好ましい。

[0048] 本発明の式（１）で表される化合物のＹとしては、 $-CO-$ が好ましい。

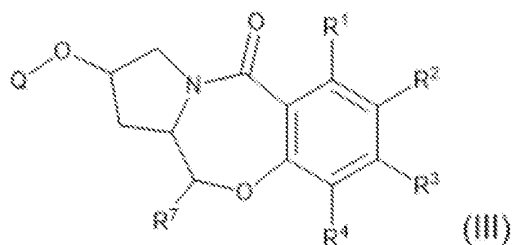
[0049] 本発明の式(1)で表される化合物のnとしては、1が好ましい。

[0050] 本発明の式(1)で表される化合物のmとしては、0又は1が好ましく、0がより好ましい。

[0051] 本発明の式(1)で表される化合物のLとしては、 $-O-$ 又は $-NH-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましい。

[0052] 本発明の式(1)で表される化合物としては、例えば、下記の式(11)

[0053] [化11]



[0054] [式中、

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C₆₋₁₀アリール基、5～12員ヘテロアリール基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシ基、5～12員ヘテロアリールオキシ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ基、又は5～12員ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ基を表し；

前記R¹は1～6個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキソ基、アミノ基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基〕で置換されていてもよく；

R²、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、又はハロゲンを表し；

R⁷は水素原子、ハロゲン、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し；

Qは1～4個のR¹¹で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル基、1～4個のR¹²で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、又は1～4個のR¹³で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール基を表し、

R¹¹、R¹²及びR¹³はそれぞれ独立に、ハロゲン、オキソ基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表す。]

[0055] 本発明の式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物における具体例、好ましい例等については、前述及び後述の本発明の式(Ⅰ)で表される化合物の例と同じである。

[0056] 本発明の式(Ⅰ)で表される化合物のR¹が「C₁₋₆アルキル基」の場合、かかる「C₁₋₆アルキル基」としては、イソプロピル、イソブチル又はペンチルが好ましい。

[0057] 本発明の式(Ⅰ)で表される化合物のR¹が「C₃₋₈シクロアルキル基」の場合、かかる「C₃₋₈シクロアルキル基」としては、シクロヘキシル又はシク

ロペンチルが好ましい。

[0058] 本発明の式(1)で表される化合物のR¹が「3～8員ヘテロシクリル基」の場合、かかる「3～8員ヘテロシクリル基」としては、ピロリジンが好ましい。

[0059] 本発明の式(1)で表される化合物のR¹が「C₆₋₁₀アリール基」の場合、かかる「C₆₋₁₀アリール基」としては、フェニルが好ましい。また、かかるフェニルが置換されていてもよい置換基としては、1若しくは2以上のフッ素原子、又は、1若しくは2以上のフッ素原子で各々置換されている1若しくは2以上のメチルが好ましい。

[0060] 本発明の式(1)で表される化合物のR¹が「5～12員ヘテロアリール」の場合、かかる「5～12員ヘテロアリール」としては、ピリジル又はチエニルが好ましい。また、かかるピリジルが置換されていてもよい置換基としては、1若しくは2以上のフッ素原子が好ましい。

[0061] 本発明の式(1)で表される化合物のR¹が「C₁₋₆アルコキシ」の場合、かかる「C₁₋₆アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ又はネオペンチルオキシが好ましい。また、かかるC₁₋₆アルコキシ（例えば、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ）が置換されていてもよい置換基としては、1若しくは2以上のフッ素原子又は1若しくは2以上のヒドロキシ基が好ましい。

[0062] 本発明の式(1)で表される化合物のR¹が「C₃₋₈シクロアルコキシ」の場合、かかる「C₃₋₈シクロアルコキシ」としては、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ又はビスクロヘプチルオキシが好ましい。また、かかるシクロペンチルオキシが置換されていてもよい置換基としては、1若しくは2以上のフッ素原子が好ましい。

[0063] 本発明の式(1)で表される化合物のR¹が「3～8員ヘテロシクリルオキシ」の場合、かかる「3～8員ヘテロシクリルオキシ」としては、テトラヒドロフラニルオキシが好ましい。

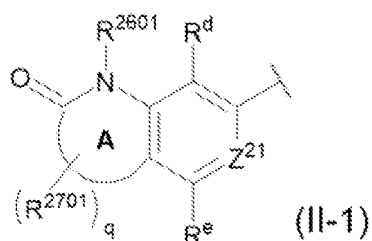
- [0064] 本発明の式(1)で表される化合物の R^1 が「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ」の場合、かかる「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ」としては、シクロプロピルメトキシが好ましい。また、かかるシクロプロピルメトキシが置換されていてもよい置換基としては、1若しくは2以上のフッ素原子が好ましい。
- [0065] 本発明の式(1)で表される化合物の R^1 が「3～8員ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ」の場合、かかる「3～8員ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ」としては、テトラヒドロフランメトキシ、又はピロリジニルエトキシが好ましい。
- [0066] 本発明の式(1)で表される化合物の R^1 が「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ」の場合、かかる「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ」としては、ベンジルオキシが好ましい。
- [0067] 本発明の式(1)で表される化合物の R^2 が「ハロゲン」の場合、かかる「ハロゲン」としては、フッ素原子又は塩素原子が好ましい。
- [0068] 本発明の式(1)で表される化合物の R^2 が「 C_{1-6} アルキル基」の場合、かかる「 C_{1-6} アルキル基」としては、プロピルが好ましい。
- [0069] 本発明の式(1)で表される化合物の R^3 が「ハロゲン」の場合、かかる「ハロゲン」としては、塩素原子が好ましい。
- [0070] 本発明の式(1)で表される化合物の R^3 が「1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の場合、かかる「1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、メチル又はトリフルオロメチルが好ましい。
- [0071] 本発明の式(1)で表される化合物の R^4 が「ハロゲン」の場合、かかる「ハロゲン」としては、フッ素原子又は塩素原子が好ましい。
- [0072] 本発明の式(1)で表される化合物の R^7 が「1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の場合、かかる「1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、無置換のメチルが好ましい。

[0073] 本発明の式(Ⅰ)で表される化合物のQとしては、1～4個の R^{12} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基又は1～4個の R^{13} で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール基が好ましく、それぞれ二環式の C_{6-10} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基がより好ましい。

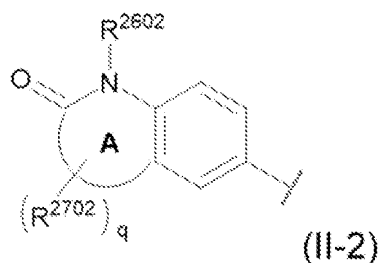
[0074] 本発明の式(Ⅰ)で表される化合物のQにおける R^{12} 及び R^{13} としては、それぞれオキソ基が好ましい。

[0075] 本発明の式(Ⅰ)で表される化合物のQとしては、下記の式(Ⅱ-1)、(Ⅱ-2)、(Ⅱ-3)及び(Ⅱ-4)からなる群から選ばれるいずれか一つで表される構造がさらに好ましい。

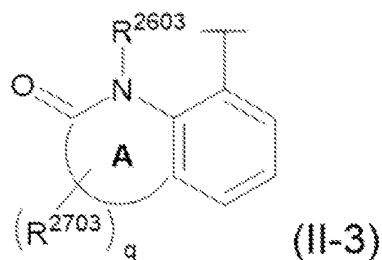
[0076] [化12]



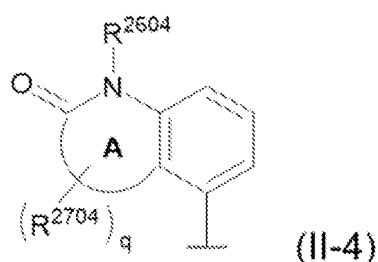
[化13]



[化14]



[化15]



- [0077] [式(II-1)、(II-2)、(II-3)及び(II-4)中、
 Z^{21} は CR^f 又はNを表し、
 環Aが単環6～8員ヘテロシクリル環又は単環6～7員ヘテロアリール環を表し、
 R^{2701} 、 R^{2702} 、 R^{2703} 及び R^{2704} は、それぞれ独立に、ハロゲン又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、
 R^d 、 R^e 、及び R^f はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、
 R^{2601} 、 R^{2602} 、 R^{2603} 及び R^{2604} は、それぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を表し、
 q はそれぞれ独立に、0～4の整数を表す。]
- [0078] 尚、本発明の式(II-1)、(II-2)、(II-3)及び(II-4)で表される化合物における R^{2701} 、 R^{2702} 、 R^{2703} 及び R^{2704} については、環Aを構成する炭素原子に結合している水素原子が1～4個の R^{2701} 、 R^{2702} 、 R^{2703} 又は R^{2704} で置換されていてもよいことを意味している。ここで、環Aが1～4個の R^{2701} 、 R^{2702} 、 R^{2703} 又は R^{2704} で置換される場合、当該 R^{2701} 、 R^{2702} 、 R^{2703} 及び R^{2704} は当該環Aにおけるオキソ基、 $N-R^{2601}$ 、 $N-R^{2602}$ 、 $N-R^{2603}$ 、 $N-R^{2604}$ 及び縮合部分以外の炭素原子に結合している水素原子が置換されることは明白である。また、上記式中、 (R^{2701}) 、 (R^{2702}) 、 (R^{2703}) 及び (R^{2704}) における q が0～4の整数であるとは、無置換又は1～4個の (R^{2701}) 、 (R^{2702}) 、 (R^{2703}) 及び (R^{2704}) を表す。

⁷⁰²)、(R²⁷⁰³)又は(R²⁷⁰⁴)で置換されていることを意味している。

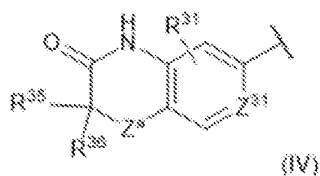
[0079] 本発明の式(ⅠⅠ-1)、(ⅠⅠ-2)、(ⅠⅠ-3)及びⅠⅠ-4)で表される化合物のR²⁶⁰¹、R²⁶⁰²、R²⁶⁰³及びR²⁶⁰⁴としては、水素原子が好ましい。また、本発明の式(ⅠⅠ-1)、(ⅠⅠ-2)、(ⅠⅠ-3)及び(ⅠⅠ-4)で表される化合物のR²⁷⁰¹、R²⁷⁰²、R²⁷⁰³及びR²⁷⁰⁴としては、水素原子、ハロゲン、又はC₁₋₆アルキル基が好ましい。かかる「ハロゲン」としては、フッ素原子が好ましく、かかる「C₁₋₆アルキル基」としては、メチルが好ましい。

[0080] 本発明の式(ⅠⅠ-1)で表される化合物のR^dとしては、ハロゲンが好ましく、かかる「ハロゲン」としては、フッ素原子、又は塩素原子が好ましい。本発明の式(ⅠⅠ-1)で表される化合物のR^eとしては、水素原子が好ましい。また、本発明の式(ⅠⅠ-1)で表される化合物のR^fとしては、ハロゲンが好ましく、かかる「ハロゲン」としては、フッ素原子が好ましい。

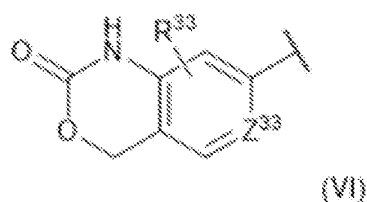
[0081] 本発明の式(ⅠⅠ-1)、(ⅠⅠ-2)、(ⅠⅠ-3)又は(ⅠⅠ-4)で表される化合物のAにおける「単環6～8員ヘテロシクリル環又は単環6～7員ヘテロアリアル環」としては、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環又はテトラヒドロアゼピン環が好ましい。

[0082] さらに、本発明の式(Ⅰ)で表される化合物のQとしては、下記の式(ⅠV)、(V)、又は(VⅠ)で表される化合物であることが特に好ましい。

[0083] [化16]



[化18]



[0084] [式 (I V)、(V) 及び (V I) 中、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{35} 及び R^{36} はそれぞれ独立に、水素原子、1～6 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基又はハロゲンを表し、

Z^{31} 、 Z^{32} 及び Z^{33} はそれぞれ独立に、CH 又は N を表し、

Z^a は O 又は CR^9_2 を表し、

前記 R^9 は各々独立に、水素原子、又は 1～6 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。]

[0085] 本発明の式 (I V) で表される化合物の R^{31} としては、水素原子又はハロゲンが好ましい。

[0086] 本発明の式 (I V) で表される化合物の R^{35} 及び R^{36} は、それぞれ水素原子、 C_{1-6} アルキル基、又はハロゲンが好ましい。かかる「 C_{1-6} アルキル基」としては、メチルが好ましく、かかる「ハロゲン」としては、フッ素原子が好ましい。

[0087] 本発明の式 (I V) で表される化合物の Z^a としては、 CR^9_2 が好ましい。かかる R^9 としては、水素原子が好ましい。

[0088] 本発明の式 (V) で表される化合物の R^{32} としては、水素原子が好ましい。

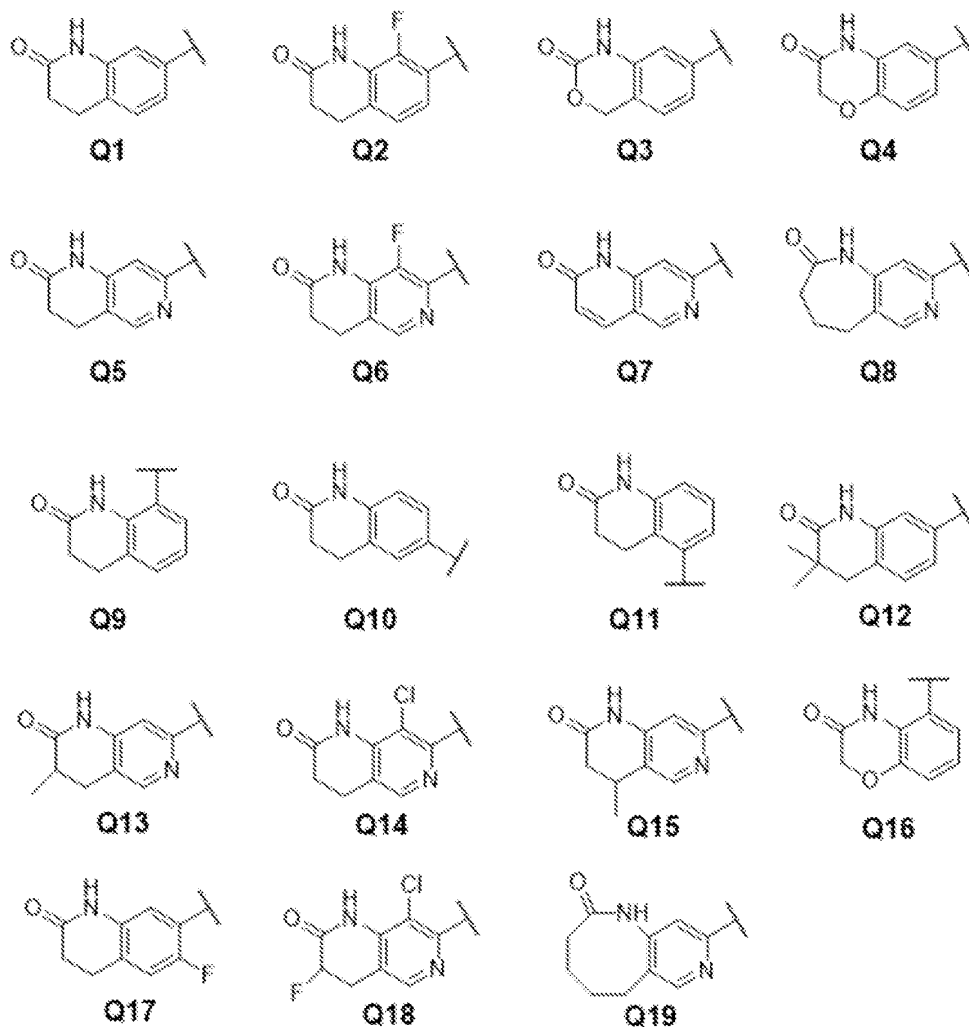
[0089] 本発明の式 (V I) で表される化合物の R^{33} としては、水素原子が好ましい。

[0090] 本発明の式 (I V) で表される化合物の R^{31} が「ハロゲン」の場合、かかる「ハロゲン」としては、フッ素原子、又は塩素原子が好ましい。

[0091] 本発明の式 (I) で表される化合物の Q 全体としては、以下の Q 1～Q 1

9で表される構造が挙げられ、Q 1～Q 8で表される構造が好ましい。

[0092] [化19]



[0093] 上述の通り、本発明の式（I）で表される化合物における各置換基の定義、具体例、好ましい例等を記載したが、本発明の式（I）で表される化合物としては、上記の各基の具体例や好ましい例同士を互いに任意に組み合わせた化合物も好ましい。

[0094] 以下に、本発明の式（I）で表される化合物の一般的な合成法を説明する。

。

[0095] 本発明の式（I）で表される化合物（以下、本発明の化合物と略記する場合

合がある。)は、下記に記載の合成法を含む、この分野において知られている方法の組み合わせによって合成することができる。

[0096] 本発明の式(1)で表される化合物及びその薬学的に許容される塩(以下、これらを総称して本発明の化合物と略記する場合がある。)は、下記に記載される合成法を含む、この分野で知られている常法の組み合わせによって合成することができる。

[0097] 各工程において、反応式中の化合物はそれぞれ塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば、本発明の式(1)で表される化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0098] なお、これらの塩は、公知の方法により、遊離体もしくは目的とする他の種類の塩に変換することができる。逆に、各工程で得られた化合物が遊離体である場合には、公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。

[0099] 各工程において、官能基の保護又はその除去方法は、この分野で汎用される各置換基の保護基及び公知の方法、例えばグリーン(T. W. Greene)及びウツツ(P. G. M. Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第5版)」、2014年、John Wiley & Sons Inc.に記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行うことができる。

[0100] また、各工程において、原料や試薬化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま利用することができる。

[0101] さらに、各工程において、得られた化合物はカラムクロマトグラフィー、再結晶、蒸留等の方法を用いて単離精製してもよく、あるいは単離することなくそのまま次の工程に用いてもよい。

[0102] 尚、各工程の反応式において、かかる反応式が光学異性体、立体異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも同一の反応式に含まれると共に、通常この分野で行われる自体公知の合成手法、分離方法によってそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明の式(1)で表される化合物

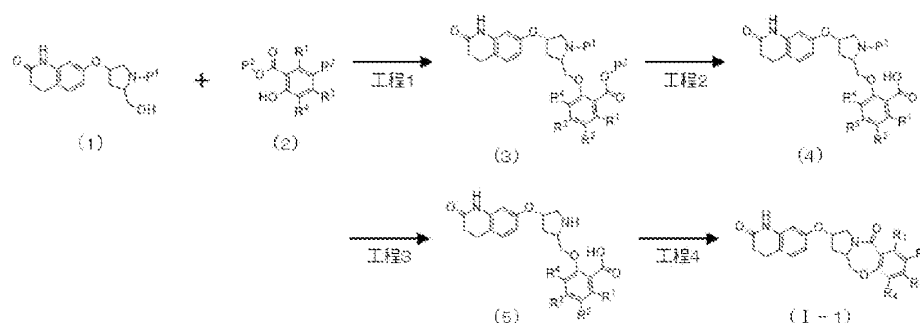
に光学異性体が存在する場合、当該化合物から分割された光学異性体も本発明の式（１）で表される化合物に含まれることとなる。

[0103] 以下に本発明の化合物の代表的な合成法を説明する。尚、各式中の記号は式（１）の定義の通りである。

[0104] ・製造法１：

式（１－１）で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0105] [化20]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^1 及び P^2 は適当な保護基を示す。]

[0106] （工程１）

本工程は、化合物（１）と化合物（２）に対して、ホスフィン化合物及びアゾ化合物存在下、あるいはホスホラン化合物存在下、一般的な脱水縮合反応に付すことにより、化合物（３）を製造する工程である。

[0107] 本工程における反応は、いわゆる光延反応として公知の方法により行うことができる。用いられるホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。用いられるアゾ化合物としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等が挙げられる。用いられるホスホラン化合物としては、例えばシアノメチレントリメチルホスホラン、シアノメチレントリブチルホスホラン等が挙げられる。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、

例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、1時間から24時間であり、反応温度は -20°C から溶媒の沸点までである。

[0108] (工程2)

本工程は、公知の方法によって化合物(3)の有する保護基 P^2 を除去することにより、化合物(4)を製造する工程である。

[0109] (工程3)

本工程は、公知の方法によって化合物(4)の有する保護基 P^1 を除去することにより、化合物(5)を製造する工程である。

[0110] (工程4)

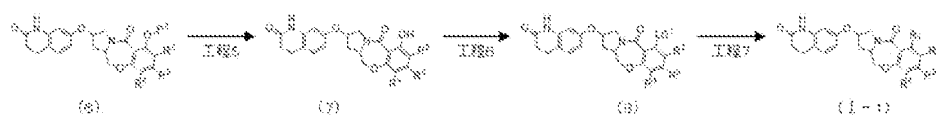
本工程は、化合物(5)に対して、一般的なアミド結合形成条件に付すことにより、本発明に係る化合物(1-1)を製造する工程である。本反応は、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、あるいは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド結合形成試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-クロロピリジニウムヨージド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルクロリド、ジフェニルホスホリルアジド、N, N'-ジスクシンイミジルカルボナート、N, N'-ジスクシンイミジルオキサラート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート、2-(5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート、O-(N-スクシンイミジル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート、プロモトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又は2

－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート、プロピルホスホン酸無水物等が挙げられ、中でも例えば、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩または２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファートが好適である。また、アミド結合形成反応においては、上記アミド結合形成試薬と共に塩基及び／又は縮合補助剤を用いてもよい。用いられる塩基としては、有機塩基であれば特に限定されないが、中でも例えば第３級脂肪族アミン等が好ましく、特に例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。用いられる縮合補助剤としては、例えば１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、Ｎ－ヒドロキシコハク酸イミド等が挙げられる。本反応において用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、１種又はそれ以上組みあわせて使用することができる。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、１，４－ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、ピリジン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、０．５時間から９６時間であり、好ましくは１時間から２４時間である。反応温度は通常、－７８℃から１００℃であり、好ましくは－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0111] ・製造法２：

前記式（１－１）で表される化合物は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

[0112] [化21]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、P³は適当な保護基を示し、L

G¹は適当な脱離基を示す。]

[0113] (工程5)

本工程は、公知の方法によって化合物(6)の有する保護基P³を除去することにより、化合物(7)を製造する工程である。

[0114] (工程6)

本工程は、化合物(7)の有するヒドロキシ基に対して、一般的な脱離基への変換反応条件に付すことにより、化合物(8)を製造する工程である。本反応の条件は、例えばメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を用いた条件が挙げられる。また本反応では塩基を使用することもできる。用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド；n-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド等の有機金属試薬；LDA、LHMDS等の金属アミド試薬等が挙げられる。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ピリジン等、またはそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、1時間から24時間であり、反応温度は-78℃から溶媒の沸点までである。

[0115] (工程7)

本工程は、化合物(8)の有する脱離基に対して、塩基及び金属触媒の存在下、場合によってはホスフィン配位子の存在下、ヒドロキシ化合物、アミン化合物、有機ホウ素化合物、アルケニル化合物、アルキニル化合物、有機シアン化合物等を反応させて、本発明にかかわる前記化合物(1-1)を製

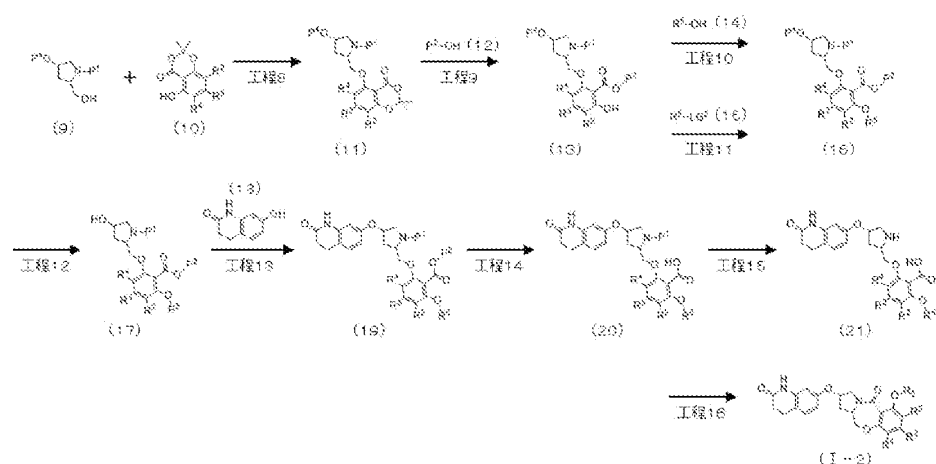
造する工程である。用いられるヒドロキシ化合物、アミン化合物、有機ホウ素化合物、アルケニル化合物、アルキニル化合物、有機シアン化合物等としては、市販品として購入したもの、又は公知の方法、もしくはそれに準じた方法により合成したものを用いることができる。用いられる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基；酢酸アンモニウム等の有機塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド；トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。カップリングの種類により、塩基を用いない場合もある。金属触媒としては、例えばビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド、XPhos Pd G3等が挙げられる。酢酸パラジウム等に対して、例えばJohn Wiley & Sons Inc.「palladium reagents and catalysts」(2004)に記載されている配位子又はその類縁配位子から適切なものを選択して使用することもできる。ホスフィン配位子としては、例えばトリ(*o*-トリル)ホスフィン、SPhos、XPhos、DPPF、BINAP、XantPhos等が挙げられる。カップリングの種類により、ホスフィン配位子を用いない場合もある。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、水等、及びこれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、0.5時間から96時間であり、好ましくは1時間から24時間である。反応温度は通常、0℃から200℃であり、好ましくは室温から100℃

である。

[0116] ・製造法 3 :

式 (1-2) で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0117] [化22]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^1 、 P^2 及び P^4 は各々独立に、適当な保護基を示し、 LG^2 は適当な脱離基を示す。 R^5 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{5-12} ヘテロアリール基を示す。]

[0118] (工程 8)

本工程は、化合物 (9) と化合物 (10) に対して、製造法 1 の工程 1 と同様な条件に付すことにより、化合物 (11) を製造する工程である。

[0119] (工程 9)

本工程は、化合物 (11) に対して、塩基存在下、一般式 (12) で表されるアルコール類と反応させて、化合物 (13) を製造する工程である。用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アル

カリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルピペリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン等の第3級脂肪族アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられる。一般式(12)で表されるアルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、ベンジルアルコール等が挙げられ、通常は溶媒としても用いられる。反応時間は通常、1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0120] (工程10)

本工程は、化合物(13)と一般式(14)で表されるアルコール類に対して、製造法1の工程1と同様な条件に付すことにより、化合物(16)を製造する工程である。一般式(14)で表されるアルコール類としては、市販品として購入したもの、又は公知の方法、もしくはそれに準じた方法により合成したものを用いることができる。例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ネオペンチルアルコール、ベンジルアルコール等を例示することができる。

[0121] (工程11)

本工程は、化合物(13)と一般式(15)で表される脱離基を有する化合物に対して、塩基存在下、一般的な求核置換反応条件に付すことにより、化合物(16)を製造する工程である。一般式(15)で表される化合物としては、市販品として購入したもの、又は公知の方法、もしくはそれに準じた方法により合成したものを用いることができる。例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、2-ヨードプロパン、臭化ベンジル、(ヨードメチル)シクロプロパン、1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール、ブromoシクロペンタン等のアルキルハライド類；1,1,1-トリフルオロプロパン-2-

イル トリフルオロメタンスルホナート等のアルキルスルホン酸エステル類等を例示することができる。用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン等の第3級脂肪族アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられる。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、ピリジン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、1時間から24時間であり、反応温度は-20℃から溶媒の沸点までである。

[0122] (工程12)

本工程は、公知の方法によって化合物(16)の有する保護基P⁴を除去することにより、化合物(17)を製造する工程である。

[0123] (工程13)

本工程は、化合物(17)と化合物(18)に対して、製造法1の工程1と同様な条件に付すことにより、化合物(19)を製造する工程である。

[0124] (工程14)

本工程は、化合物(19)に対して、製造法1の工程2と同様な条件に付

すことにより、化合物（２０）を製造する工程である。

[0125]（工程１５）

本工程は、化合物（２０）に対して、製造法１の工程３と同様な条件に付すことにより、化合物（２１）を製造する工程である。

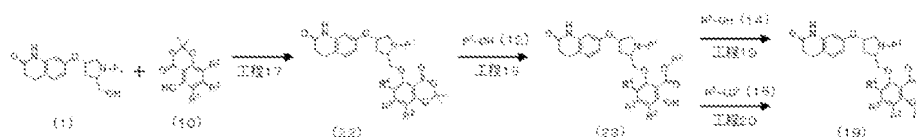
[0126]（工程１６）

本工程は、化合物（２１）に対して、製造法１の工程４と同様な条件に付すことにより、本発明にかかわる化合物（１－２）を製造する工程である。

[0127] ・製造法４：

前記式（１９）で表される化合物は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

[0128] [化23]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^1 及び P^2 は各々独立に適当な保護基を示し、 LG^2 は適当な脱離基を示す。 R^5 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 $3\sim 8$ 員ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{5-12} ヘテロアリール基を示す。]

[0129]（工程１７）

本工程は、前記化合物（１）と前記化合物（１０）に対して、製造法１の工程１と同様な条件に付すことにより、化合物（２２）を製造する工程である。

[0130]（工程１８）

本工程は、化合物（２２）に対して、製造法３の工程９と同様な条件に付すことにより、化合物（２３）を製造する工程である。

[0131]（工程１９）

本工程は、化合物（２３）に対して、製造法３の工程１０と同様な条件に

付すことにより、前記化合物（１９）を製造する工程である。

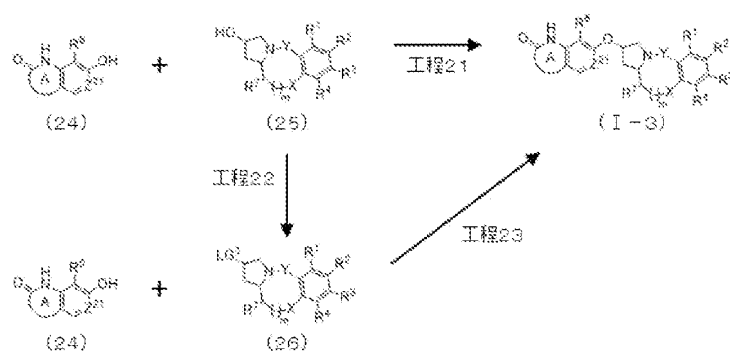
[0132] （工程２０）

本工程は、化合物（２３）に対して、製造法３の工程１１と同様な条件に付すことにより、前記化合物（１９）を製造する工程である。

[0133] ・製造法５：

式（１－３）で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0134] [化24]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、L G³は適当な脱離基を示す。
 R⁶は水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを示す。]

[0135] （工程２１）

本工程は、化合物（２４）と化合物（２５）に対して、製造法１の工程１と同様な条件に付すことにより、本発明にかかわる化合物（１－３）を製造する工程である。

[0136] （工程２２）

本工程は、化合物（２５）に対して、製造法２の工程６と同様に、一般的な脱離基への変換反応条件に付すことにより、化合物（２６）を製造する工程である。

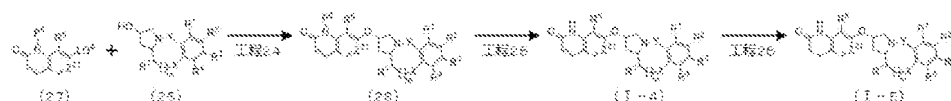
[0137] （工程２３）

本工程は、化合物（２４）と脱離基を有する化合物（２６）に対して、塩基存在下、一般的な求核置換反応条件に付すことにより、本発明にかかわる化合物（１－３）を製造する工程である。用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*，*N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルピペリジン、*N*，*N*-ジメチルアニリン、１，８-ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ-７-エン、１，５-ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノナ-５-エン等の第３級脂肪族アミン；ピリジン、４-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられる。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、*N*，*N*-ジメチルホルムアミド、１，４-ジオキササン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２-ジクロロエタン、ピリジン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、１時間から２４時間であり、反応温度は－２０℃から溶媒の沸点までである。

[0138] ・製造法６：

式（１－４）及び式（１－５）で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0139] [化25]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^5 は適当な保護基を示し、 L
 G^4 は適当な脱離基を示す。 R^6 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アル
キル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよ
い3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを示す。]

[0140] (工程24)

本工程は、脱離基を有する化合物(27)と化合物(25)に対して、製
造法5の工程23と同様に、一般的な求核置換反応条件に付すことにより、
化合物(28)を製造する工程である。

[0141] (工程25)

本工程は、公知の方法によって化合物(28)の有する保護基 P^5 を除去す
ることにより、本発明にかかわる化合物(1-4)を製造する工程である。

[0142] (工程26)

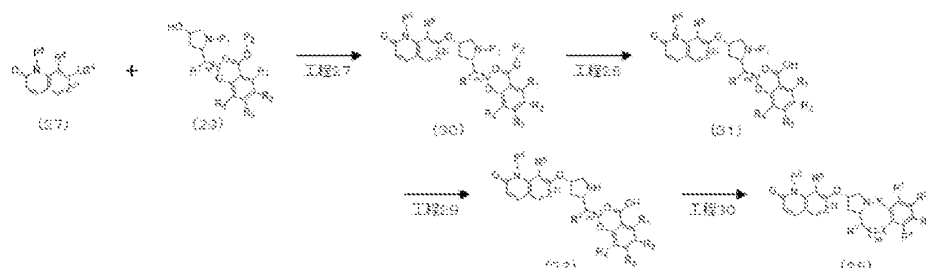
本工程は、化合物(1-4)に対して、必要な場合には水素雰囲気下、一
般的な接触水素化反応条件に付すことにより、本発明にかかわる化合物(1
-5)を製造する工程である。本反応の条件は、例えばパラジウム炭素、水
酸化パラジウム(II)、ラネーニッケル等を用いた条件が挙げられる。用い
られる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、具
体的には、例えばメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル、ベンゼン、
トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジ
メチルホルムアミド、ジクロロメタン、アセトニトリル等、又はそれら溶
媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、1日から14日であり、反応温
度は室温から100℃までである。

[0143] ・製造法7:

前記式(28)で表される化合物は、例えば、以下の方法によっても製造
することができる。

[0144]

[化26]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^1 、 P^2 及び P^5 は各々独立に適切な保護基を示し、 LG^4 は適切な脱離基を示す。 R^6 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを示す。]

[0145] (工程27)

本工程は、脱離基を有する化合物(27)と化合物(29)に対して、製造法5の工程23と同様に、一般的な求核置換反応条件に付すことにより、化合物(30)を製造する工程である。

[0146] (工程28)

本工程は、化合物(30)に対して、製造法1の工程2と同様な条件に付すことにより、化合物(31)を製造する工程である。

[0147] (工程29)

本工程は、化合物(31)に対して、製造法1の工程3と同様な条件に付すことにより、化合物(32)を製造する工程である。

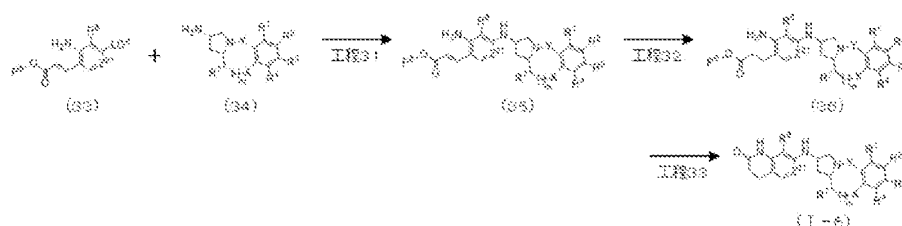
[0148] (工程30)

本工程は、化合物(32)に対して、製造法1の工程4と同様な条件に付すことにより、前記化合物(28)を製造する工程である。

[0149] ・製造法8:

式(1-6)で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0150] [化27]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^6 は適当な保護基を示し、 LG^4 は適当な脱離基を示す。 R^6 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを示す。]

[0151] (工程31)

本工程は、脱離基を有する化合物(33)と化合物(34)に対して、塩基存在下、一般的な求核置換反応条件に付すことにより、化合物(35)を製造する工程である。用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N、N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン等の第3級脂肪族アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられる。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケト

ン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、ピリジン等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、1時間から96時間であり、好ましくは1時間から24時間である。反応温度は通常、-20℃から200℃であり、好ましくは室温から溶媒の沸点までである。

[0152] (工程32)

本工程は、化合物(35)に対して、必要な場合には水素雰囲気下、製造法6の工程26と同様に、一般的な接触水素化反応条件に付すことにより、化合物(36)を製造する工程である。

[0153] (工程33)

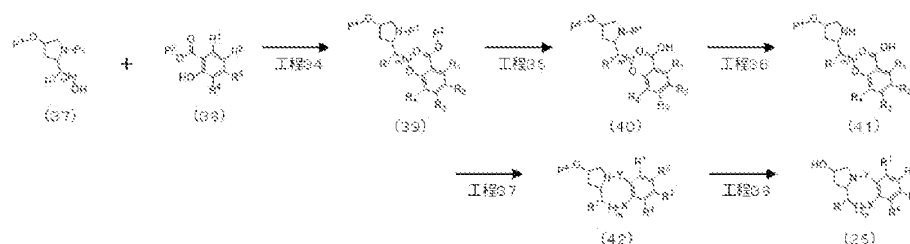
本工程は、化合物(36)に対して、酸の存在下、場合によっては溶媒の存在下、一般的な分子内環化反応条件に付すことにより、本発明にかかわる化合物(1-6)を製造する工程である。用いられる酸としては、例えば酢酸、ギ酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、具体的には、例えばメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、アセトニトリル、水等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、1時間から24時間であり、反応温度は0℃から溶媒の沸点までである。

[0154] ・製造法9:

前記式(25)で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0155]

[化28]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^1 、 P^2 及び P^4 は各々独立に適当な保護基を示す。]

[0156] (工程34)

本工程は、化合物(37)と化合物(38)に対して、製造法1の工程1と同様な条件に付すことにより、化合物(39)を製造する工程である。

[0157] (工程35)

本工程は、化合物(39)に対して、製造法1の工程2と同様な条件に付すことにより、化合物(40)を製造する工程である。

[0158] (工程36)

本工程は、化合物(40)に対して、製造法1の工程3と同様な条件に付すことにより、化合物(41)を製造する工程である。

[0159] (工程37)

本工程は、化合物(41)に対して、製造法1の工程4と同様な条件に付すことにより、化合物(42)を製造する工程である。

[0160] (工程38)

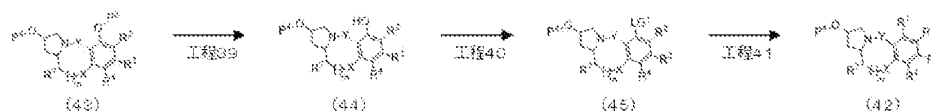
本工程は、公知の方法によって化合物(42)の有する保護基 P^4 を除去することにより、前記化合物(25)を製造する工程である。

[0161] ・製造法10:

前記式(42)で表される化合物は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

[0162]

[化29]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^3 及び P^4 は各々独立に適当な保護基を示し、 LG^1 は適当な脱離基を示す。]

[0163] (工程39)

本工程は、公知の方法によって化合物(43)の有する保護基 P^4 を除去することにより、化合物(44)を製造する工程である。

[0164] (工程40)

本工程は、化合物(44)に対して、製造法2の工程6と同様に、一般的な脱離基への変換反応条件に付すことにより、化合物(45)を製造する工程である。

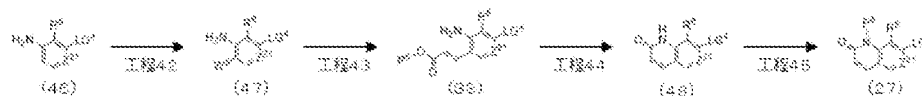
[0165] (工程41)

本工程は、化合物(45)に対して、製造法2の工程7と同様な条件に付すことにより、前記化合物(42)を製造する工程である。

[0166] ・製造法11:

前記式(27)及び(33)で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0167] [化30]



[式中の各記号は前記と同意義を示す。また、 P^5 及び P^6 は適当な保護基を示し、 LG^4 は適当な脱離基を示し、 W^3 は適当なハロゲン原子を示す。 R^6 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを示す。]

[0168] (工程42)

本工程は、化合物(46)に対して、一般的なハロゲン化反応条件に付すことにより、化合物(47)を製造する工程である。ハロゲン化試薬としては、例えばN-クロロコハク酸イミド等の塩素化剤、N-ブロモコハク酸イミド等の臭素化剤、N-ヨードコハク酸イミド等のヨウ素化剤等が挙げられる。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、水等、又はそれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、1時間から96時間であり、好ましくは1時間から24時間である。反応温度は通常、-78℃から100℃であり、好ましくは-20℃から溶媒の沸点までである。

[0169] (工程43)

本工程は、化合物(47)の有するハロゲンW³に対して、塩基及び金属触媒の存在下、場合によってはホスフィン配位子の存在下、アルケニル化合物等を反応させて、前記化合物(33)を製造する工程である。用いられるアルケニル化合物としては、市販品として購入したもの、又は公知の方法、もしくはそれに準じた方法により合成したものをを用いることができる。例えば、アクリル酸エチル、アクリル酸t-ブチル等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基；酢酸アンモニウム等の有機塩；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド；トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。カップリングの種類により、塩基を用いない場合もある。金属触媒としては、例えばビス(トリ-オ-トリルホスフィン)パラジウム(0)

、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド、XPhos Pd G3等が挙げられる。酢酸パラジウム等に対して、例えばJohn Wiley & Sons Inc.「palladium reagents and catalysts」（2004）に記載されている配位子又はその類縁配位子から適切なものを選択して使用することもできる。ホスフィン配位子としては、例えばトリ（オートリル）ホスフィン、SPhos、XPhos、DPPF、BINAP、XantPhos等が挙げられる。カップリングの種類により、ホスフィン配位子を用いない場合もある。反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、水等、及びこれら溶媒の混合物が挙げられる。反応時間は通常、0.5時間から96時間であり、好ましくは1時間から24時間である。反応温度は通常、0℃から200℃であり、好ましくは室温から100℃である。

[0170]（工程44）

本工程は、化合物（33）に対して、製造法8の工程33と同様に、酸の存在下、一般的な分子内環化反応条件に付すことにより、化合物（48）を製造する工程である。

[0171]（工程45）

本工程は、化合物（48）の有するアミド基に対して、公知の方法によって適当な保護基P⁵を導入することにより、前記化合物（27）を製造する工程である。

[0172] 本発明の化合物は、オレキシン2型受容体作動活性を有するため、オレキシン2型受容体作動活性を介する疾患の治療又は予防に有用である。具体的には、例えば、本発明の化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症

、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、ギランバレー症候群に伴う過眠症、クライネレヴィン症候群に伴う過眠症、及びレビー小体型認知症に伴う過眠症の治療又は予防に有用であり、特に、ナルコレプシーの治療又は予防に有用である。

[0173] また、本発明の化合物は、オレキシン2型受容体作動活性について、選択性を有することが好ましい。例えば、本発明の化合物は、オレキシン1型受容体作動活性と比較して顕著に高いオレキシン2型受容体作動活性を有することが好ましい。実際に、本発明の式(1)で表される化合物のうち、特定の化合物については、オレキシン1型受容体作動活性と比較して顕著に高いオレキシン2型受容体作動活性を有するものである。

[0174] 本発明の化合物又はその化合物の医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含有する治療薬又は予防薬は、通常製剤化に用いられる担体や基剤及び賦形剤、その他添加剤を用いて医薬組成物に調製され得る。かかる担体、基剤及び賦形剤としては、固体又は液体のいずれでもよく、具体的には、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウムスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド等やその他常用のものが挙げられる。

[0175] また、本発明の化合物又は医薬組成物の投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、ソフトカプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮、経鼻等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0176] また、本発明の化合物又はその化合物の医薬上許容される塩もしくは溶媒和物は、これらを有効成分として含有するオレキシン2型受容体作動薬としての形態であってもよい。かかる「作動薬」なる表現については、通常この分野で用いられる形態、即ち、活性化剤（アクチベーター）、アゴニスト、刺激薬等を包含するものである。

[0177] 本発明の化合物を有効成分として含有する治療薬、予防薬、医薬組成物及び活性化剤における当該有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常、 $1 \sim 1500 \text{ mg} / \text{日}$ 程度であり、投与回数は通常 $1 \sim 3 \text{ 回} / \text{日}$ ないし $1 \sim 3 \text{ 回} / \text{週}$ であり、このような条件を満足するように製剤を調製するのが好ましい。

但し、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

実施例

[0178] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、これにより本発明の範囲が限定されるものではない。

[0179] 本実施例において、実施例番号とその実施例で製造される化合物の化合物番号とは、同一である。また、特に明記しない限り、試薬、出発物質及び溶媒は、業者（例えば、Sigma-Aldrich、富士フイルム和光純薬、東京化成、Fluka、Sigma等）から購入し、さらに精製することなく、使用した。

[0180] 以下の参考例及び実施例中の「室温」は通常約 10°C から約 35°C を示す。混合溶媒において示した比は特記しない限り体積比を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率は $\text{mol} / \text{mol} \%$ を示す。

[0181] 参考例及び実施例におけるカラムクロマトグラフィーは、山善株式会社製のシリカゲルカラム及びアミノシリカゲルカラムを用いた。TLC観察においては、TLCプレート（シリカゲル）としてメルク（Merck）社製の 60F_{254} を、TLCプレート（NHシリカゲル）として富士フイルム和光純薬社製のNH2シリカゲル 60F_{254} プレートワークーを用いた。

[0182] 単離された新規化合物の構造は、 $^1\text{H-NMR}$ 、及び／又はLC/MSを用いる質量分析法により確認した。

[0183] $^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ 400MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CDCl_3 、又は CD_3OD ）を測定したものについては、その化学シフト（ δ ：ppm）及び

カップリング定数 ($J : \text{Hz}$) を示す。

[0184] LC/MSの結果については、以下のいずれかに示す装置及び分析条件により観測された $[M+H]^+$ の値 (分子量実測値 : すなわち化合物の分子質量 (M) にプロトン (H^+) が付加した実測値) と保持時間 R_t (min) で示す。

[0185] Method A

質量分析装置 : Agilent Technologies LC/MS
6130

HPLC : LC-1260

カラム : Phenomenex Gemini C1 $3\mu\text{m}$ 4.6mm
 $\times 30\text{mm}$

UV : PDA検出 (254nm)

カラム温度 : 40°C

検出電圧 : 70V

[0186] Method B

質量分析装置 : Agilent Technologies LC/MS
6130

HPLC : LC-1260

カラム : L-column2 $3\mu\text{m}$ 3.0mm $\times$ 50mm

UV : PDA検出 (254nm)

カラム温度 : 40°C

検出電圧 : 70V

[0187] [グラジエント条件 (体積比)]

Method A

溶媒 :

A : H_2O / アセトニトリル = 95 / 5 0.05% TFA

B : H_2O / アセトニトリル = 5 / 95 0.05% TFA

流速 : 1.0mL / 分

勾配：

0分、溶媒B：2% 溶媒A：98%

0～0.3分、溶媒B：2%→10% 溶媒A：98%→90%

0.3～1.5分、溶媒B：10%→100% 溶媒A：90%→0%

1.5～3.5分、溶媒B：100% 溶媒A：0%

3.5～3.51分、溶媒B：100%→2% 溶媒A：0%→98%

3.51～4.5分、溶媒B：2% 溶媒A：98%

[0188] Method B

溶媒：

A：100% H_2O 0.05%TFA

B：100%アセトニトリル 0.05%TFA

流速：1.5mL/分

勾配：

0～0.3分、溶媒B：2% 溶媒A：98%

0.3～2.3分、溶媒B：2%→95% 溶媒A：98%→5%

2.3～3.5分、溶媒B：95% 溶媒A：5%

3.5～3.51分、溶媒B：95%→2% 溶媒A：5%→98%

3.51～4.0分、溶媒B：2% 溶媒A：98%

[0189] 以下、記載がない場合についてはMethod Aで分析したものとする。

[0190] また、以下の実施例において、下記の略号を使用することがある。

^1H -NMR：プロトン核磁気共鳴

LC/MS：液体クロマトグラフ質量分析計

MS：マススペクトル

Rt：保持時間

min：分

s：シングレット

d：ダブレット

t : トリプレット

q : カルテット

dd : ダブルダブレット

ddd : ダブルダブルダブレット

dt : ダブルトリプレット

m : マルチプレット

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

M : モル濃度

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

THF : テトラヒドロフラン

LHMDS : リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

DIAD : アゾジカルボン酸ジイソプロピル

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

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

Pd₂(dba)₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ : [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物

XPhos : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル

Xantphos : 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

Selectfluor (登録商標) : 1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)

tBu : tert-ブチル

Boc : tert-ブトキシカルボニルs

TBDPS : tert-ブチルジフェニルシリル

TFA : トリフルオロ酢酸

CDCl_3 : 重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$: 重ジメチルスルホキシド

CD_3OD : 重メタノール

[0191] <参考例1 : メチル 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシベンゾアート>

[0192] [工程1] 5-イソプロポキシ-2, 2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン (583 mg, 3.00 mmol) をDMF (10 mL) に溶解し、2-ヨードプロパン (447 μL , 4.50 mmol) 及び炭酸カリウム (622 mg, 4.50 mmol) を加えて、50°Cで終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、ヘプタン/酢酸エチル (1/1) で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (512 mg) を得た。

LCMS : 237.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.207 min).

[0193] [工程2] メチル 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシベンゾアート

工程1で得られた化合物 (512 mg, 2.17 mmol) をメタノール (6.6 mL) に溶解し、炭酸カリウム (898 mg, 6.50 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水 (30 mL) と2M塩酸水溶液 (8 mL) を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (440 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.37 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.56 (1H,

dd, $J = 8.2, 0.9 \text{ Hz}$), 6.43 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), $4.60-4.51$ (1H, m), 3.93 (3H, s), 1.36 (6H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 211.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.169 \text{ min}$).

[0194] <参考例2: メチル 2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート>

[0195] [工程1] 5-ヒドロキシ-2, 2, 7-トリメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

2, 6-ジヒドロキシ-4-メチル安息香酸 (7.78 g , 46.3 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (46 mL) に溶解し、アセトン (4.1 mL , 55.5 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (283 mg , 2.31 mmol) を加えた。0℃下、塩化チオニル (4.03 mL , 55.5 mmol) を滴下し、室温に昇温した。室温で20時間攪拌した後、反応液を0℃に冷却し、2M水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (7.40 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.24 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.27 (1H, s), 2.31 (3H, s), 1.73 (6H, s).

LCMS: 209.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.276 \text{ min}$).

[0196] [工程2] 5-(ベンジルオキシ)-2, 2, 7-トリメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

工程1で得られた化合物 (300 mg , 1.44 mmol) と炭酸カリウム (299 mg , 2.16 mmol) をDMF (2.88 mL) に溶解し、臭化ベンジル ($205 \mu\text{L}$, 1.73 mmol) を滴下した。滴下終了後、

室温で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（427mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.56 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.41–7.38 (2H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.47 (1H, s), 6.38 (1H, s), 5.23 (2H, s), 2.32 (3H, s), 1.70 (6H, s).

LCMS: 299.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.370$ min).

[0197] [工程3] メチル 2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート

工程2で得られた化合物（427mg、1.43mmol）をメタノール（4.77mL）に溶解し、炭酸カリウム（593mg、4.29mmol）を加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物（363mg）を得た。

LCMS: 273.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.393$ min).

[0198] <参考例3：メチル 2-エトキシ-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート>

参考例2の工程1で得られた化合物（200mg、0.96mmol）とヨードエタン（100 μL 、1.25mmol）を原料として、参考例2の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物（194mg）を得た。

LCMS: 211.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.256$ min).

[0199] <参考例4：メチル 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-4-メチルベンゾアート>

[0200] [工程1] 5-イソプロポキシ-2, 2, 7-トリメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

参考例2の工程1で得られた化合物(500mg、2.40mmol)と2-ヨードプロパン(310 μ L、3.12mmol)を原料として、参考例2の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(726mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.43 (1H, s), 6.33 (1H, s), 4.67–4.58 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.68 (6H, s), 1.43 (6H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$).

LCMS: 251.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.301 \text{ min}$).

[0201] [工程2] メチル 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-4-メチルベンゾアート

工程1で得られた化合物(726mg、2.90mmol)を原料として、参考例2の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(598mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.44 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.58–4.49 (1H, m), 3.91 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.35 (6H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$).

LCMS: 225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.310 \text{ min}$).

[0202] <参考例5: メチル (S)-2-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート>

[0203] [工程1] (R)-1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-オール

(R)-(-)-プロパン-1, 2-ジオール(1.00g、13.1mmol)とイミダゾール(1.34g、19.7mmol)をDMF(13.1mL)に溶解し、tert-ブチルジフェニルクロロシラン(3.7m

L、14.5 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で終夜撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（3.93 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.68–7.65 (4H, m), 7.44–7.37 (6H, m), 3.96–3.86 (1H, m), 3.62 (1H, dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz), 3.45 (1H, dd, $J = 10.1, 7.8$ Hz), 2.52 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.07 (9H, s).

LCMS: 315.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.577$ min).

[0204] [工程2] (S)-5-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-2,2,7-トリメチル-4-ヘンゾ[d][1,3]ジオキシソ-4-オン

工程1で得られた化合物（725 mg、2.31 mmol）、参考例2の工程1で得られた化合物（400 mg、1.92 mmol）、及びトリフェニルホスフィン（655 mg、2.50 mmol）をTHF（5.77 mL）に溶解し、DIAD（486 μL 、2.50 mmol）を滴下した。滴下終了後、室温で1時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（935 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.68–7.64 (4H, m), 7.42–7.34 (6H, m), 6.47 (1H, s), 6.32 (1H, s), 4.65–4.58 (1H, m),

3.95 (1H, dd, $J = 10.5, 5.9$ Hz), 3.73 (1H, dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.41 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.01 (9H, s).

LCMS: 505.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.844$ min).

[0205] [工程3] メチル (S)-2-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート

工程2で得られた化合物(935mg、1.85mmol)をメタノール(6.18mL)に溶解し、炭酸カリウム(768mg、5.56mmol)を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物(846mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.43 (1H, s), 7.66–7.63 (4H, m), 7.42–7.34 (6H, m), 6.38 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.55–4.47 (1H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz), 2.23 (3H, s), 1.35 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.03 (9H, s).

LCMS: 479.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.919$ min).

[0206] <参考例6: メチル (R)-2-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート>

(S)-(+)-プロパン-1,2-ジオール(231mg、3.04m

mmol) を原料として、参考例 5 と同様の操作を行い、表題化合物 (939 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.45 (1H, s), 7.65–7.64 (4H, m), 7.44–7.34 (6H, m), 6.39 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.53–4.50 (1H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 10.3, 5.1$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, dd, $J = 10.5, 5.3$ Hz), 2.23 (3H, s), 1.35 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.03 (9H, s).

LCMS: 479.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.900$ min).

[0207] <参考例 7: メチル 2-ヒドロキシ-4-メチル-6-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)ベンゾアート>

[0208] [工程 1] 2, 2, 7-トリメチル-5-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシネ-4-オン

1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (200 mg、1.75 mmol) とピリジン (149 μL 、1.84 mmol) をジクロロメタン (3.5 mL) に溶解し、0°C 下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (288 μL 、1.75 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で終夜攪拌した後、反応液をろ過した。ろ液を参考例 2 の工程 1 で得られた化合物 (183 mg、0.89 mmol)、炭酸カリウム (485 mg、3.51 mmol)、及び DMF (3.51 mL) の混合物に注ぎ入れ、60°C で 31 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (106 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.52 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.75–4.66 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.69 (6H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 1.59 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 305.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.320 \text{ min}$).

[0209] [工程2] メチル 2-ヒドロキシ-4-メチル-6-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)ベンゾアート

工程1で得られた化合物(106mg、0.35mmol)をメタノール(1.74mL)に溶解し、炭酸カリウム(240mg、1.74mmol)を加えて、室温で1.5時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物(91.7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.46 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.23 (1H, s), 4.71–4.62 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.52 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.319 \text{ min}$).

[0210] <参考例8: メチル (R)-2-ヒドロキシ-4-メチル-6-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)ベンゾアート>

[0211] [工程1] (R)-2, 2, 7-トリメチル-5-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール(10.0g、87.7mmol)を原料として、参考例7の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(6.02g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.52 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.75–4.66 (1H, m), 2.35

(3 H, s), 1.70 (3 H, s), 1.69 (3 H, s), 1.59 (3 H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 305.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.330 min).

[工程2] メチル (R)-2-ヒドロキシ-4-メチル-6-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)ベンゾアート

工程1で得られた化合物(9.08 g、29.9 mmol)を原料として、参考例7の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(8.05 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.46 (1 H, s), 6.52 (1 H, s), 6.23 (1 H, s), 4.71-4.62 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.52 (3 H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 279.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.312 min).

[0212] <参考例9: メチル 2-((2R)-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート>

参考例2の工程1で得られた化合物(150 mg、0.72 mmol)と exo-ノルボルネオール(105 mg、0.94 mmol)を原料として、参考例5の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物(61.4 mg)を得た。

LCMS: 277.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.543 min).

[0213] <参考例10: メチル 2-ヒドロキシ-4-メチル-6-(ネオペンチルオキシ)ベンゾアート>

参考例2の工程1で得られた化合物(300 mg、1.44 mmol)と ネオペンチルアルコール(165 mg、1.87 mmol)を原料として、参考例5の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物(262 mg)を得た。

LCMS: 253.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.540 min).

[0214] <参考例11: メチル 2-ヒドロキシ-4-メチル-6-(テトラヒド

ロフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾアート>

参考例2の工程1で得られた化合物(150mg、0.72mmol)とテトラヒドロフルフリルアルコール(91.1 μ L、0.94mmol)を原料として、参考例5の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物(138mg)を得た。

LCMS: 267.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.215 min).

[0215] <参考例12:メチル 2-ヒドロキシ-6-イソブチル-4-メチルベンゾアート>

[0216] [工程1] 2, 2, 7-トリメチル-4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-5-イル トリフルオロメタンスルホナート

参考例2の工程1で得られた化合物(1.50g、7.20mmol)とトリエチルアミン(1.21mL、8.65mmol)をジクロロメタン(14.4mL)に溶解し、0℃下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.30mL、7.92mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(2.42g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.85 (1H, s), 6.80 (1H, s), 2.43 (3H, s), 1.74 (6H, s).

LCMS: 341.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.375 min).

[0217] [工程2] 2, 2, 7-トリメチル-5-(2-メチル-1-プロペン-1-イル)-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

工程1で得られた化合物(200mg、0.59mmol)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル(214mg、1.18mmol)、及び2M炭酸ナトリウム水溶液(882 μ L、1.76mmol)を1, 4-ジ

オキサン (1.77 mL) に溶解し、XPhos Pd G3 (24.9 mg、0.03 mmol) を加えて、85℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (120 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.75 (2H, s), 6.63 (1H, s), 2.35 (3H, s), 1.95 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.77 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.69 (6H, s).

LCMS: 247.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.433$ min).

[0218] [工程3] 5-イソブチル-2, 2, 7-トリメチル-4H-ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシン-4-オン

工程2で得られた化合物 (115 mg、0.47 mmol) を酢酸エチル (1.56 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (11.5 mg) を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (116 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.69 (1H, s), 6.62 (1H, s), 2.95 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.33 (3H, s), 1.94-1.84 (1H, m), 1.68 (6H, s), 0.91 (6H, d, $J = 6.9$ Hz).

LCMS: 249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.537$ min).

[0219] [工程4] メチル 2-ヒドロキシー-6-イソブチル-4-メチルベンゾア-ート

工程3で得られた化合物 (120 mg、0.48 mmol) をメタノール (1.61 mL) に溶解し、炭酸カリウム (200 mg、1.45 mmol)

）を加えて、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物（115mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.23 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.49 (1H, s), 3.94 (3H, s), 2.74 (2H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.28 (3H, s), 1.80–1.69 (1H, m), 0.88 (6H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$).

LCMS: 223.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.484 \text{ min}$).

[0220] <参考例13: メチル 2-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート>

参考例12の工程1で得られた化合物（150mg、0.44mmol）と1-シクロヘキセンボロン酸ピナコール（138mg、0.66mmol）を原料として、参考例12の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物（89.2mg）を得た。

LCMS: 249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.460 \text{ min}$).

[0221] <参考例14: メチル 2'-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボキシラート>

参考例12の工程1で得られた化合物（150mg、0.44mmol）と2-フルオロフェニルボロン酸（123mg、0.88mmol）を原料として、参考例12の工程2及び工程4と同様の操作を行い、表題化合物（97.1mg）を得た。

LCMS: 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.391 \text{ min}$).

[0222] <参考例15: メチル 2', 6'-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボキシラート>

[0223] [工程1] 2, 2, 7-トリメチル-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)-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

参考例 12 の工程 1 で得られた化合物 (500 mg、1.47 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (485 mg、1.91 mmol)、及び酢酸カリウム (433 mg、4.41 mmol) を 1,4-ジオキサン (7.35 mL) に溶解し、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (538 mg、0.74 mmol) を加えて、100℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (359 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.96 (1H, s), 6.74 (1H, s), 2.36 (3H, s), 1.71 (6H, s), 1.42 (12H, s).

LCMS: 319.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.390 min).

[0224] [工程 2] 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,2,7-トリメチル-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-4-オン

工程 1 で得られた化合物 (180 mg、0.57 mmol)、1,3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン (204 mg、0.85 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (849 μL、1.70 mmol) を 1,4-ジオキサン (2.83 mL) に溶解し、XPhos Pd G3 (23.9 mg、0.03 mmol) を加えて、100℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (109 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.27 (1H, m), 7.00-6.92 (2H, m), 6.87 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.42 (3H, s), 1.74 (6H, s).

LCMS: 305.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.397 min).

[0225] [工程3] メチル 2', 6' -ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチル
- [1, 1' -ビフェニル] -2-カルボキシラート

工程2で得られた化合物 (109 mg、0.36 mmol) をメタノール
(1.19 mL) に溶解し、炭酸カリウム (148 mg、1.07 mmol)
を加えて、40℃で2時間撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物 (97.3 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.17 (1H, s), 7.31-7.24 (1H, m), 6.95-6.90 (3H, m), 6.63 (1H, s), 3.55 (3H, s), 2.36 (3H, s).

LCMS: 279.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.397 min).

[0226] <参考例16: メチル 2' - (ジフルオロメチル) -3-ヒドロキシ-5-メチル- [1, 1' -ビフェニル] -2-カルボキシラート>

参考例15の工程1で得られた化合物 (174 mg、0.55 mmol) と1-ブロモ-2- (ジフルオロメチル) ベンゼン (106 μL、0.82 mmol) を原料として、参考例15の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物 (87.1 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.17 (1H, s), 7.70-7.68 (1H, m), 7.45-7.44 (2H, m), 7.15-7.12 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.32 (1H, t, J = 55.1 Hz), 3.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

LCMS: 293.7 [M+H]⁺ (R_t = 2.415 min)

[0227] <参考例17: メチル 2- (3-フルオロピリジン-2-イル) -6-ヒ

ドロキシ-4-メチルベンゾアート>

参考例15の工程1で得られた化合物(250mg、0.79mmol)と2-クロロ-3-フルオロピリジン(207mg、1.57mmol)を原料として、参考例15の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物(99.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.95 (1H, s), 8.46 (1H, td, $J = 3.2, 1.5$ Hz), 7.44–7.39 (1H, m), 7.32–7.28 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 3.54 (3H, s), 2.37 (3H, s).

LCMS: 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.127$ min).

[0228] <参考例18:メチル 2-ヒドロキシ-4-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾアート>

参考例12の工程1で得られた化合物(150mg、0.44mmol)と2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-ボロン酸(126mg、0.66mmol)を原料として、参考例12の工程2及び工程4と同様の操作を行い、表題化合物(9.9mg)を得た。

LCMS: 312.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.313$ min).

[0229] <参考例19:メチル 2-ヒドロキシ-4-メチル-6-(チオフェン-2-イル)ベンゾアート>

参考例12の工程1で得られた化合物(200mg、0.59mmol)と2-チエニルボロン酸(150mg、1.18mmol)を原料として、参考例12の工程2及び工程4と同様の操作を行い、表題化合物(136mg)を得た。

LCMS: 249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.242$ min).

[0230] <参考例20:tert-ブチル (2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-

1-カルボキシラート>

[0231] [工程1] *tert*-ブチル (2*R*, 4*R*)-2-((ベンゾイルオキシ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (2*R*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (2.17 g, 10.0 mmol) とピリジン (25.0 mL, 310 mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、-78℃下、塩化ベンゾイル (1.28 mL, 11.0 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を10分かけて滴下した。滴下終了後、室温まで昇温して終夜攪拌した後、水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を1M塩酸水溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (2.74 g) を得た。

LCMS: 222.1 [M+H-Boc]⁺ (R_t = 2.198 min).

[0232] [工程2] *tert*-ブチル (2*R*, 4*R*)-2-((ベンゾイルオキシ)メチル)-4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物 (508 mg, 1.58 mmol) をDMF (5.27 mL) に溶解し、イミダゾール (269 mg, 3.95 mmol) 及び *tert*-ブチルジフェニルクロロシラン (486 µL, 1.90 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、ヘプタン/酢酸エチル (2/1) で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 460.3 [M+H-Boc]⁺ (R_t = 3.073 min).

[0233] [工程3] *tert*-ブチル (2*R*, 4*R*)-4-((*tert*-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-

カルボキシラート

工程2で得られた化合物の粗生成物をメタノール（6.32 mL）に溶解し、炭酸カリウム（655 mg、4.74 mmol）を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（286 mg）を得た。

LCMS: 400.2 [M+H-tBu]⁺ (Rt = 2.766 min).

[0234] <参考例21: tert-ブチル (2S, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート>

tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート（1.09 g、5.00 mmol）を原料として、参考例20と同様の操作を行い、表題化合物（1.87 g）を得た。

LCMS: 400.2 [M+H-tBu]⁺ (Rt = 2.735 min).

[0235] <参考例22: tert-ブチル (2R, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート>

[0236] [工程1] (2R, 4S)-1-(tert-ブチルカルボニル)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-2-カルボン酸

(2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸（2.31 g、10.0 mmol）をジクロロメタン（50.0 mL）及びDMF（10.0 mL）の混合溶媒に溶解し、イミダゾール（3.40 g、50.0 mmol）及びtert-ブチルジ

フェニルクロロシラン (5.63 mL、22.0 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をメタノール (50.0 mL) に溶解し、4 M 水酸化リチウム水溶液 (4.00 mL、16.0 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に1 M 塩酸水溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (4.45 g) を得た。

LCMS: 370.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.601 min).

[0237] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

工程1で得られた化合物 (4.45 g、9.47 mmol) をTHF (19.0 mL) に溶解し、0℃下、0.9 M ボラン-THF/THF 溶液 (11.4 mL、12.6 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温に昇温して2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (4.12 g) を得た。

LCMS: 400.2 [M+H-tBu]⁺ (Rt = 2.754 min).

[0238] <参考例23: ((2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メチルベンゾアート>

参考例20の工程2で得られた化合物 (1.68 g、3.00 mmol) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (6 mL) を加え

て、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（1.35 g）を得た。

LCMS: 460.15 [M+H]⁺ (R_t = 2.138 min)

[0239] <参考例24: (2R, 11aR) - 6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-2-オール>

[0240] [工程1] 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-4-メチルベンズアルデヒド

参考例4の工程1で得られた化合物（1.25 g、4.98 mmol）をジクロロメタン（25 mL）に溶解し、-78℃下、1.5 M水素化ジイソブチルアルミニウム（9.96 mL、15.0 mmol）を20分かけて滴下した。滴下終了後、-78℃のまま3時間攪拌した後、メタノール（5 mL）、続いて1 M塩酸水溶液（40 mL）を滴下した。反応液を室温まで昇温して1時間攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をTHF（10 mL）に溶解し、2 M塩酸水溶液（5 mL）を加えて終夜攪拌した後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（466 mg）を得た。

LCMS: 195.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.398 min).

[0241] [工程2] ((2R, 4R) - 4 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 1 - (2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-4-メチルベンジル)ピロリジン-2-イル)メチルベンゾアート

工程1で得られた化合物(466 mg、2.40 mmol)、参考例23で得られた化合物(1.04 g、2.27 mmol)をジクロロメタン(11.4 mL)に溶解し、酢酸(156 μ L、2.72 mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素化ナトリウム(577 mg、2.72 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(1.10 g)を得た。

LCMS: 638.4 [M+H]⁺ (R_t = 2.242 min).

[0242] [工程3] 2-((2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル-3-イソプロポキシ-5-メチルフェノール

工程2で得られた化合物(1.10 g、1.73 mmol)と炭酸カリウム(955 mg、6.91 mmol)をメタノール(8.64 mL)及びジクロロメタン(8.64 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(875 mg)を得た。

LCMS: 534.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.154 min).

[0243] [工程4] (2R, 11aR)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン

工程3で得られた化合物(820 mg、1.54 mmol)とトリフェニルホスフィン(806 mg、3.07 mmol)をTHF(15.4 mL)に溶解し、0℃下、DIAD(598 μ L、3.07 mmol)を滴下した。

。滴下終了後、室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（68.0 mg）を得た。

LCMS: 516.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.170 min).

[0244] [工程5] (2R, 11aR) - 6-イソプロポキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-2-オール

工程4で得られた化合物（68.0 mg、0.13 mmol）をTHF（527 μL）に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド／THF溶液（0.264 mL、0.26 mmol）を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（25.0 mg）を得た。

LCMS: 278.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.723 min).

[0245] <参考例25: tert-ブチル (2R, 4S) - 4- (ベンジルオキシ) - 2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシラート>

[0246] [工程1] (2R, 4S) - 4- (ベンジルオキシ) - 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸

(2R, 4S) - 1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸（1.00 g、4.32 mmol）をTHF（13 mL）に溶解し、0℃下、50%水素化ナトリウム（457 mg、9.51 mmol）を加えて、室温まで昇温後、20分間攪拌した。反応液を再び0℃に冷却し、臭化ベンジル（565 μL、4.76 mmol）を加えて、50℃で15時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水と2M塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し

、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物（1.19 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.30 (5H, m), 4.57–4.49 (3H, m), 4.17–4.15 (1H, m), 3.75–3.44 (2H, m), 2.57–2.47 (1H, m), 2.30–2.12 (1H, m), 1.49–1.43 (9H, m).

LCMS: 222.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ ($\text{Rt} = 2.144 \text{ min}$).

[0247] [工程2] *tert*-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物（1.19 g、3.70 mmol）をTHF（11.1 mL）に溶解し、0℃下、0.9 M ボラン-THF/THF 溶液（10.3 mL、9.25 mmol）を10分かけて滴下した。滴下終了後、室温に昇温して1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（922 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 4.92 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 4.54–4.47 (2H, m), 4.17–4.05 (2H, m), 3.73–3.39 (3H, m), 2.22–2.17 (1H, m), 1.66–1.59 (1H, m), 1.47 (9H, s).

LCMS: 252.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ ($\text{Rt} = 2.202 \text{ min}$).

[0248] <参考例26: *tert*-ブチル (2R, 4R)-4-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート>

(2R, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸を原料として、参考例 25 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

LCMS: 252.1 [M+H-tBu]⁺ (Rt = 2.221 min).

[0249] <参考例 27: (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン>

[0250] [工程 1] メチル 2 - (シクロペンチルオキシ) - 6 - ヒドロキシベンゾアート

5 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4H - ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシ - 4 - オン (500mg, 2.58mmol) とシクロペンタノール (288mg, 3.35mmol) を原料として、参考例 5 の工程 2 から工程 3 と同様の操作を行い、表題化合物 (382mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.44 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.55-6.53 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.83-4.79 (1H, m), 3.92 (3H, s), 1.91-1.76 (6H, m), 1.69-1.59 (2H, m).

LCMS: 237.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.351 min).

[0251] [工程 2] tert-ブチル (2R, 4S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((3 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - (メトキシカルボニル) フェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

工程 1 で得られた化合物 (190mg, 0.80mmol)、参考例 25 で得られた化合物 (297mg, 0.96mmol)、及びトリフェニルホスフィン (274mg, 1.05mmol) を THF (2.4mL) に溶解し、DIAD (203μL, 1.05mmol) を滴下した。滴下終了後、

40℃で1時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（389 mg）を得た。

LCMS: 426.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.646 min).

[0252] [工程3] 2-((2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-(シクロペンチルオキシ)安息香酸

工程2で得られた化合物（389 mg、0.74 mmol）をメタノール（2.22 mL）、THF（0.74 mL）、及び水（1.48 mL）の混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム（208 mg、3.70 mmol）を加えて、85℃で6日間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1 M塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物（392 mg）を得た。

LCMS: 412.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.458 min).

[0253] [工程4] 2-((2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-(シクロペンチルオキシ)安息香酸 塩酸塩

工程3で得られた化合物（392 mg、0.77 mmol）をジオキサン（2.3 mL）に溶解し、4 M塩酸／1,4-ジオキサン溶液（580 μL、2.30 mmol）を滴下した。滴下終了後、40℃で20時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を1,4-ジオキサンで共沸することにより、表題化合物（297 mg）を得た。

LCMS: 412.2 [M+H]⁺ (Rt = 1.891 min).

[0254] [工程5] (2S, 11aR)-2-(ベンジルオキシ)-6-(シクロペ

ンチルオキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程4で得られた化合物(297mg、0.66mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.14mL, 6.64mmol)をDMF(2mL)に溶解し、WSC-HCl(191mg、1mmol)及びHOBt(152mg、1mmol)を加えて、40℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(209mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.23 (6H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.78 (1H, s), 4.58 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.48 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.33-4.28 (1H, m), 4.13-4.02 (2H, m), 3.97-3.92 (3H, m), 2.27-2.20 (1H, m), 2.00-1.96 (1H, m), 1.91-1.76 (6H, m), 1.60-1.51 (2H, m).

LCMS: 394.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.368 min).

[0255] [工程6] (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - ヒドロキシ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程5で得られた化合物(209mg、0.53mmol)を酢酸エチル(2.66mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭素(20.9mg)を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物(153mg)

g)を得た。

LCMS: 304.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.948 min).

[0256] <参考例28: (2R, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン>

[0257] [工程1] メチル 2 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンゾアート

参考例2の工程1で得られた化合物 (5.00 g、24.0 mmol) と (ブromoメチル) シクロプロパン (3.03 mL、31.2 mmol) を原料として、参考例2の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物 (2.91 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.51 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.19 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.27 (3H, s), 1.31-1.22 (1H, m), 0.64-0.59 (2H, m), 0.43-0.39 (2H, m).

LCMS: 237.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.356 min).

[0258] [工程2] (2R, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程1で得られた化合物 (147 mg、0.62 mmol) と参考例26で得られた化合物 (220 mg、0.72 mmol) を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (84.7 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.57 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.66-4.60 (2H, m), 4.06-3.81 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.28-

2.21 (1H, m), 1.87–1.79 (2H, m), 1.35–1.28 (1H, m), 0.64–0.57 (2H, m), 0.41–0.33 (2H, m).

LCMS: 304.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.974 min).

[0259] <参考例29: (2S, 11aR)–2–ヒドロキシ–6–イソブトキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例2の工程1で得られた化合物(250mg、1.20mmol)と2–メチル–1–プロパノール(140μL、1.56mmol)を原料として、参考例27の工程1から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(70.2mg)を得た。

LCMS: 306.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.006 min).

[0260] <参考例30: (2S, 11aR)–2–ヒドロキシ–6–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロポキシ)–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0261] [工程1] tert–ブチル (2R, 4S)–4–(ベンジルオキシ)–2–((2, 2, 7–トリメチル–4–オキソ–4H–ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン–5–イル)オキシ)メチル)ピロリジン–1–カルボキシラート

参考例2の工程1で得られた化合物(325mg、1.56mmol)、参考例25で得られた化合物(400mg、1.30mmol)、及びトリフェニルホスフィン(444mg、1.69mmol)をTHF(3.91mL)に溶解し、DIAD(329μL、1.69mmol)を滴下した。滴下終了後、40℃で1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)、続いてアミノシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（565 mg）を得た。

LCMS: 398.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.595 min).

[0262] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-((3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物（565 mg、1.14 mmol）をメタノール（10 mL）に溶解し、炭酸カリウム（471 mg、3.41 mmol）を加えて、40℃で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物（542 mg）を得た。

LCMS: 372.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.560 min).

[0263] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-((3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物（180 mg、0.38 mmol）と炭酸カリウム（316 mg、2.30 mmol）をDMF（1.91 mL）に溶解し、1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール（156 μL、1.53 mmol）を加えて、100℃で2日間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水（50 mL）を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（124 mg）を得た。

LCMS: 444.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.471 min).

[0264] [工程4] (2S, 11aR) - 2-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物(124mg、0.23mmol)を原料として、参考例27の工程3から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(30.2mg)を得た。

LCMS: 322.1 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 1.841 min).

[0265] <参考例31: (2S, 11aR) - 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例4で得られた化合物(938mg、4.19mmol)と参考例25で得られた化合物(1.01g、3.27mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(375mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.60 (1H, s), 6.47 (1H, s), 4.64-4.58 (1H, m), 4.56-4.48 (1H, m), 4.14-3.86 (4H, m), 3.80 (1H, dd, J = 12.6, 4.3 Hz), 2.30 (3H, s), 2.18-2.11 (2H, m), 1.86 (1H, dt, J = 13.0, 4.9 Hz), 1.37 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.33 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 292.1 [M+H]⁺ (Rt = 1.890 min).

[0266] <参考例32: (2R, 11aR) - 8-クロロ-2-ヒドロキシ-6-イ

ソプロポキシ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ
[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0267] [工程1] 4-クロロ-2, 6-ジメトキシ安息香酸

メチル 4-クロロ-2, 6-ジフルオロベンゾアート (1.03 g、5.00 mmol) をメタノール (10.0 mL) に溶解し、5 M ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (2.4 mL、12.0 mmol) を加えて、80°C で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 mL、20.0 mmol) を加えて、60°C で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却した後、2 M 塩酸水溶液 (50 mL) を加えて、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物 (1.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.60 (2H, s), 3.87 (6H, s).

LCMS: 217.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.955 min).

[0268] [工程2] 4-クロロ-2, 6-ジヒドロキシ安息香酸

工程1で得られた化合物 (627 mg、2.89 mmol) をジクロロメタン (5.79 mL) に溶解し、-78°C 下、1 M 三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液 (11.6 mL、11.6 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温まで昇温して終夜撹拌した後、氷水中に加えて、30分間撹拌した。反応液をろ過し、得られた固体を水で洗浄することにより、表題化合物 (427 mg) を得た。

LCMS: 189.0 [M+H]⁺ (R_t = 2.411 min).

[0269] [工程3] 7-クロロ-5-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

工程2で得られた化合物 (427 mg、2.26 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (27.7 mg、0.23 mmol)、及びアセトン (333 μL 、4.53 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (11.3 mL

）に溶解し、0℃下、塩化チオニル（329 μL、4.53 mmol）を滴下した。滴下終了後、反応液を50℃に昇温し、6時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（55.0 mg）を得た。

LCMS: 229.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.345 min).

[0270] [工程4] tert-ブチル (2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(((7-クロロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-5-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程3で得られた化合物（151 mg、0.66 mmol）、参考例20で得られた化合物（286 mg、0.63 mmol）、及びトリフェニルホスフィン（198 mg、0.75 mmol）をTHF（3.14 mL）に溶解し、0℃下、DIAD（147 μL、0.75 mmol）を滴下した。滴下終了後、室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 566.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.118 min).

[0271] [工程5] tert-ブチル (2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((5-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)フェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程4で得られた化合物の粗生成物を原料として、参考例30の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(259mg)を得た。

LCMS: 540.3 [M+H-Boc]⁺ (R_t= 3.149 min).

[0272] [工程6] tert-ブチル (2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((5-クロロ-3-イソプロポキシ-2-(メトキシカルボニル)フェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程5で得られた化合物(259mg、0.40mmol)と2-ヨードプロパン(121μL、1.21mmol)を原料として、参考例30の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(273mg)を得た。

LCMS: 582.3 [M+H-Boc]⁺ (R_t= 3.123 min).

[0273] [工程7] 2-(((2R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-クロロ-6-イソプロポキシ安息香酸

工程6で得られた化合物(273mg、0.40mmol)をエタノール(1.6mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(0.8mL、1.6mmol)を加えて、80℃で終夜攪拌した。反応液を室温に冷却し、2M塩酸水溶液を加えて、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 330.1 [M+H-Boc]⁺ (R_t= 2.229 min).

[0274] [工程8] 4-クロロ-2-(((2R, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-イソプロポキシ安息香酸

工程7で得られた化合物の粗生成物を1, 4-ジオキサン(2mL)に溶解し、4M塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(2mL、8mmol)を加えて

、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を1, 4-ジオキサンで共沸することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 330.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.718 min).

[0275] [工程9] (2R, 11aR)-8-クロロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程8で得られた化合物の粗生成物とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.697 mL, 4 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、WSC-HCl(115 mg, 0.6 mmol)及びHOBt(91.9 mg, 0.6 mmol)を加えて、40℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(89.0 mg)を得た。

LCMS: 312.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.007 min).

[0276] <参考例33: (2R, 11aR)-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-(トリフルオロメチル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0277] [工程1] 1-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン

3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール(1.00 g, 5.55 mmol)と炭酸カリウム(1.00 g, 7.22 mmol)をDMF(11.0 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.80 mL, 6.67 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水(20 mL)を加えて、ヘプタン/酢酸エチル(2/1)で3回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物を得た。

より、表題化合物 (1.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43–7.34 (5H, m), 7.04 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.85 (1H, dt, $J = 10.2, 2.2$ Hz), 5.08 (2H, s).

LCMS: 271.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.542$ min).

[0278] [工程2] 2-(ベンジルオキシ)-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

工程1で得られた化合物 (1.50 g、5.55 mmol) を THF (20.0 mL) に溶解し、 -78°C 下、2 M ジイソプロピルアミドリチウム/THF-ヘプタン溶液 (3.30 mL、6.60 mmol) を滴下した。滴下終了後、2時間攪拌してからドライアイスを加えて、反応液を室温まで昇温させた後、終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、水で抽出した。水層に1 M 塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物 (923 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44–7.34 (5H, m), 7.07 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.23 (2H, s).

[0279] [工程3] イソプロピル 2-(ベンジルオキシ)-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

工程2で得られた化合物 (923 mg、2.94 mmol) と炭酸カリウム (1.53 g、11.1 mmol) を DMF (19 mL) に溶解し、2-ヨードプロパン (0.58 mL、5.83 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (94 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42–7.32 (5H, m), 7.02–7.01 (2H, m), 5.33–5.23 (1H, m), 5.15 (2H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.569 \text{ min}$)

[工程4] イソプロピル 2-(ベンジルオキシ)-6-イソプロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

工程3で得られた化合物(994 mg、2.79 mmol)を2-プロパノール(15 mL)に溶解し、50%水素化ナトリウム(250 mg、5.73 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に2 M塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(227 mg)を得た。

LCMS: 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.600 \text{ min}$).

[0280] [工程5] イソプロピル 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

工程4で得られた化合物(227 mg、0.57 mmol)をメタノール(5.70 mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭素(22.7 mg)を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(100 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.53 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 6.59 (1H, s), 5.33–5.27 (1H, m), 4.67–4.61 (1H, m), 1.40–1.37 (12H, m).

LCMS: 307.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.447 \text{ min}$).

[0281] [工程6] tert-ブチル (2R, 4R)-4-(tert-ブチル

ジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((3 - イソプロポキシ - 2 - (イソプロポキシカルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

工程 5 で得られた化合物 (1 0 0 m g、0. 3 3 m m o l) と参考例 2 0 で得られた化合物 (1 5 7 m g、0. 3 4 m m o l) をトルエン (4 m L) に溶解し、シアノメチレントリブチルホスホラン (0. 2 0 0 m L、0. 7 6 m m o l) を加えて、1 0 0 ° C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (2 2 2 m g) を得た。

LCMS : 6 4 4 . 3 [M + H - B o c] + (R t = 3 . 2 2 7 m i n) .

[0282] [工程 7] 2 - (((2 R, 4 R) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - イソプロポキシ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

工程 6 で得られた化合物 (2 2 2 m g、0. 3 m m o l) をエタノール (3 m L) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 6 m L、1. 1 9 m m o l) を加えて、6 0 ° C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2 M 塩酸水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS : 4 0 6 . 2 [M + H - t B u] + (R t = 2 . 4 8 8 m i n) .

[0283] [工程 8] 2 - (((2 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - イソプロポキシ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

工程 7 で得られた化合物の粗生成物をジクロロメタン (1. 4 9 m L) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1. 4 9 m L) を滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪拌した後、反応液をトルエンで共沸することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS : 4 0 6 . 2 [M + H] + (R t = 1 . 9 0 1 m i n) .

[0284] [工程9] (2R, 11aR) - 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-(トリフルオロメチル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程8で得られた化合物の粗生成物を原料として、参考例32の工程9と同様の操作を行い、表題化合物(52.3mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.98 (1H, s), 6.93 (1H, s), 4.75-4.60 (3H, m), 4.11-3.84 (4H, m), 2.33-2.26 (1H, m), 2.01 (1H, br s), 1.87-1.83 (1H, m), 1.42 (3H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 1.38 (3H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$).

LCMS: 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.062 \text{ min}$).

[0285] <参考例34: (2R, 11aR) - 2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例4で得られた化合物(355mg、1.58mmol)と参考例26で得られた化合物(584mg、1.90mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(268mg)を得た。

LCMS: 292.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.930 \text{ min}$)

[0286] <参考例35: (7aS, 9S) - 9-ヒドロキシ-1-イソプロポキシ-3-メチル-6, 7, 7a, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ[b]ピロロ[1, 2-e][1, 5]オキサゾシン-12-オン>

[0287] [工程1] tert-ブチル (2R, 4S) - 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ) - 2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシラート

参考例22で得られた化合物(2.00g、4.39mmol)をジクロ

ロメタン（22 mL）に溶解し、デスーマーチンペルヨージナン（1.86 g、4.39 mmol）を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（1.80 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.48–9.35 (1H, m), 7.62–7.58 (4H, m), 7.44–7.35 (6H, m), 4.44–4.25 (2H, m), 3.61–3.27 (2H, m), 2.08–2.02 (1H, m), 1.80–1.72 (1H, m), 1.45–1.43 (9H, m), 1.03 (9H, s).

LCMS: 354.9 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ ($R_t = 2.946 \text{ min}$).

[0288] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((E)-2-メトキシビニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド（2.87 g、8.38 mmol）をTHF（6 mL）に溶解し、0℃下、1 Mナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド／THF溶液（7.96 mL、7.96 mmol）を加えて、0℃で10分間攪拌した。反応液に工程1で得られた化合物（1.90 g、4.19 mmol）のTHF溶液（7 mL）を滴下した。滴下終了後、反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（1.9 g）を得た。

LCMS: 382.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.170 min).

[0289] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物(2.16g、4.48mmol)をアセトニトリル(30mL)と水(7.5mL)の混合溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.374mL、4.88mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 368.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.966 min).

[0290] [工程4] tert-ブチル (2S, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程3で得られた化合物の粗生成物をメタノール(14.9mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(339mg、8.97mmol)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(1.95g)を得た。

LCMS: 370.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.927 min).

[0291] [工程5] tert-ブチル (2S, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(2-((2,2,7-トリメチル-4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシ-5-イル)オキシ)

エチル) ピロリジン-1-カルボキシラート

工程4で得られた化合物(113mg、0.24mmol)と参考例2の工程1で得られた化合物(55.1mg、0.26mmol)を原料として、参考例32の工程4と同様の操作を行い、表題化合物(141mg)を得た。

LCMS: 660.4 [M+H]⁺ (R_t= 3.440 min).

[0292] [工程6] tert-ブチル (2S, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(2-(3-イソプロポキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程5で得られた化合物(140mg、0.21mmol)を原料として、参考例32の工程5から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(132mg)を得た。

LCMS: 676.3 [M+H]⁺ (R_t= 3.484 min).

[0293] [工程7] (7aS, 9S)-9-ヒドロキシ-1-イソプロポキシ-3-メチル-6, 7, 7a, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ[b]ピロロ[1, 2-e][1, 5]オキサゾシン-12-オン

工程6で得られた化合物(132mg、0.20mmol)を原料として、参考例32の工程7から工程9と同様の操作を行い、表題化合物(6.3mg)を得た。

LCMS: 306.2 [M+H]⁺ (R_t= 1.899 min).

[0294] <参考例36: (2S, 11aR)-6-(((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0295] [工程1] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-(((3-(((R)-1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-

メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

参考例25で得られた化合物(724mg、2.35mmol)と参考例6で得られた化合物(939mg、1.96mmol)を原料として、参考例27の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(1.18g)を得た。

LCMS: 668.4 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.135 min).

[0296] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-((3-((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物(1.18g、1.54mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0℃下、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液(2.3mL、2.31mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(797mg)を得た。

LCMS: 430.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.413 min).

[0297] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-((3-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物(297mg、0.56mmol)をジクロロメタン(9.2mL)に溶解し、-78℃下、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(197μL、1.12mmol)を滴下した後、室温で21時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して

、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（157 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.33–7.28 (5H, m), 6.43–6.36 (2H, m), 4.61–4.20 (8H, m), 4.07–3.36 (6H, m), 2.32–2.30 (3H, m), 2.28–2.13 (2H, m), 1.47–1.44 (9H, m), 1.31 (3H, dd, $J = 6.2, 1.1$ Hz).

LCMS: 432.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ ($R_t = 2.513$ min).

[0298] [工程4] (2S, 11aR)–6–((R)–1–フルオロプロパン–2–イル)オキシ)–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程3で得られた化合物（157 mg、0.30 mmol）を原料として、参考例27の工程3から工程6と同様の操作を行い、表題化合物（63.3 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.69 (1H, s), 6.55 (1H, s), 4.66–4.38 (4H, m), 4.16–4.05 (2H, m), 4.00–3.94 (1H, m), 3.84 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.19–2.12 (1H, m), 1.97 (1H, s), 1.85 (1H, dt, $J = 13.3, 5.3$ Hz), 1.38 (3H, dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz).

LCMS: 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.881$ min).

[0299] <参考例37: (2S, 11aR)–6–((R)–1, 1–ジフルオロ

プロパン-2-イル) オキシ) -2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 1
1, 11 a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c
][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0300] [工程1] tert-ブチル (2R, 4S) -4-(ベンジルオキシ) -
2-((2-(メトキシカルボニル) -5-メチル-3-((R) -1-
オキソプロパン-2-イル) オキシ) フェノキシ) メチル) ピロリジン-1
-カルボキシラート

参考例36の工程2で得られた化合物(500mg、0.94mmol)をジクロロメタン(4.72mL)に溶解し、デス-マーチンペルヨージナン(481mg、1.13mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(434mg)を得た。

LCMS: 428.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.366 min).

[0301] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S) -4-(ベンジルオキシ) -
2-((3-((R) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ)
)-2-(メトキシカルボニル) -5-メチルフェノキシ) メチル) ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物(434mg、0.82mmol)をジクロロメタン(8.2mL)に溶解し、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(0.43mL、2.47mmol)を加えて、0℃で1時間攪拌後、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(34

8 mg) を得た。

LCMS: 450.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.519 min).

[0302] [工程3] (2S, 11aR) - 6 - (((R) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程2で得られた化合物 (348 mg、0.63 mmol) を原料として、参考例27の工程3から工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (127 mg) を得た。

LCMS: 328.1 [M+H]⁺ (Rt = 1.938 min).

[0303] <参考例38: (2S, 11aR) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 6 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン>

参考例8で得られた化合物 (7.70 g、27.7 mmol) と参考例25で得られた化合物 (10.2 g、33.2 mmol) を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (5.60 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.70 (1H, s), 6.62 (1H, s), 4.72-4.63 (1H, m), 4.63-4.57 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J = 9.1, 4.1 Hz), 4.10-3.95 (2H, m), 3.88-3.79 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.20-2.13 (1H, m), 1.94 (1H, s), 1.86 (1H, dt, J = 13.4, 5.3 Hz), 1.59-1.57 (3H, m).

LCMS: 346.1 [M+H]⁺ (Rt = 1.996 min).

[0304] <参考例39: (2R, 11aR) - 2-ヒドロキシ-8-メチル-6-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例8で得られた化合物(300mg、1.08mmol)と参考例26で得られた化合物(398mg、1.29mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(245mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.70 (1H, s), 6.64 (1H, s), 4.74-4.61 (3H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz), 3.98-3.89 (2H, m), 3.84 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.30-2.23 (1H, m), 1.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 1.81 (1H, dd, $J = 14.2, 1.4$ Hz), 1.59-1.57 (3H, m).

LCMS: 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.010$ min).

[0305] <参考例40: (2S, 11aR) - 2-ヒドロキシ-8-メチル-6-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0306] [工程1] メチル (S)-2-ヒドロキシ-4-メチル-6-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)ベンゾアート

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール(1.00g、8.77mmol)を原料として、参考例7と同様の操作を行い、表題化合物(547mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.46 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.23 (1H, s), 4.71-4.6

2 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.52 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

LCMS: 279.1 [M+H]⁺ ($R_t = 2.316$ min).

[0307] [工程2] (2S, 11aR) - 2-ヒドロキシ-8-メチル-6-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(274mg、0.98mmol)と参考例25で得られた化合物(275mg、0.89mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(153mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.68 (1H, s), 6.64 (1H, s), 4.65-4.58 (2H, m), 4.18 (1H, dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz), 4.08-3.97 (2H, m), 3.90-3.85 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 12.6, 4.8$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.21-2.14 (1H, m), 1.87 (1H, dt, $J = 13.3, 5.5$ Hz), 1.79 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 346.1 [M+H]⁺ ($R_t = 2.001$ min).

[0308] <参考例41: ベンジル (2R, 4R) - 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート>

[0309] [工程1] (2R, 4R) - 1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸

cis-4-ヒドロキシ-D-プロリン(5.30g、40.4mmol)を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(120mL)及びTHF(20mL)

の混合溶媒に溶解し、0℃下、ベンジルオキシカルボニルクロリド（7.58 g、44.5 mmol）のTHF（20 mL）溶液を滴下した。滴下終了後、0℃のまま2時間攪拌した後、3 M塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて精製することにより、表題化合物（9.93 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.33 (5H, m), 5.24–5.11 (2H, m), 4.53–4.45 (2H, m), 3.74–3.54 (2H, m), 2.43–2.23 (2H, m).

LCMS: 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.833 \text{ min}$).

[0310] [工程2] (2R, 4R)–1–((ベンジルオキシ)カルボニル)–4–((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン–2–カルボン酸

工程1で得られた化合物（9.93 g、37.4 mmol）とイミダゾール（12.7 g、187 mmol）をジクロロメタン（187 mL）とDMF（37.4 mL）の混合溶媒に溶解し、tert-ブチルジフェニルクロロシラン（21.1 mL、82.3 mmol）を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール（125 mL）と水（46.8 mL）の混合溶媒に溶解し、4 M水酸化リチウム水溶液（15 mL）を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に1 M塩酸水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（17.5 g）を得た。

LCMS: 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.572 \text{ min}$).

- [0311] [工程3] ベンジル (2R, 4R) -4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物(17.5g、34.8mmol)をTHF(69.7mL)に溶解し、0℃下、1Mボラン-THF/THF溶液(46.5mL、46.5mmol)を滴下した。反応液を室温に戻した後、4時間攪拌した。反応液にメタノールを加えて、減圧下濃縮した。残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(14.0g)を得た。

LCMS: 490.3 [M+H]⁺ (Rt = 2.700 min).

- [0312] <参考例42: (2R, 11aR) -6-((R) -sec-ブトキシ) -2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

- [0313] [工程1] ベンジル (2R, 4R) -4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(((2, 2, 7-トリメチル-4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-5-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

参考例2の工程1で得られた化合物(1.08g、5.2mmol)と、参考例41で得られた化合物(1.96g、4.00mmol)を原料として、参考例30の工程1と同様の操作を行い、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 680.3 [M+H]⁺ (Rt = 2.953 min).

- [0314] [工程2] ベンジル (2R, 4R) -2-((2-((ベンジルオキシ)カルボニル)-3-ヒドロキシ-5-メチルフェノキシ)メチル)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキ

シラート

50%水素化ナトリウム (640 mg、16.0 mmol) と THF (20 mL) の混合物に、0℃下、ベンジルアルコール (2.16 g、20.0 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を再び0℃に冷却した後、工程1で得られた化合物の粗生成物の THF (5 mL) 溶液を滴下した。0℃のまま1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (1.56 g) を得た。

LCMS: 730.3 [M+H]⁺ (R_t = 3.187 min).

[0315] [工程3] ベンジル (2R, 4R) - 2 - ((2 - (ベンジルオキシ) カルボニル) - 3 - (R) - sec - ブトキシ) - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

工程2で得られた化合物 (438 mg、0.60 mmol) と (S) - (+) - 2 - ブタノール (88.9 mg、1.20 mmol) をトルエン (6 mL) に溶解し、シアノメチレントリブチルホスホラン (290 mg、1.20 mmol) を加えて、100℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (462 mg) を得た。

LCMS: 786.4 [M+H]⁺ (R_t = 3.235 min).

[0316] [工程4] 2 - ((R) - sec - ブトキシ) - 6 - (((2R, 4R) - 4 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 4 - メチル安息香酸

工程3で得られた化合物 (462 mg、0.59 mmol) をエタノール (5.88 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (46.2 mg)

を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 562.4 [M+H]⁺ (R_t = 2.172 min).

[0317] [工程5] (2R, 11aR)-6-((R)-sec-butyl)-2-((tert-butyl)phenyl)silyloxy)-8-methyl-2,3,11,11a-tetrahydro-1H,5H-benzo[f]picro[2,1-c][1,4]oxisazepine-5-one

工程4で得られた化合物の粗生成物とトリエチルアミン (328 μL, 2.35 mmol) を THF (5.88 mL) に溶解し、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (519 μL, 0.88 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (220 mg) を得た。

LCMS: 544.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.838 min).

[0318] [工程6] (2R, 11aR)-6-((R)-sec-butyl)-2-hydroxy-8-methyl-2,3,11,11a-tetrahydro-1H,5H-benzo[f]picro[2,1-c][1,4]oxisazepine-5-one

工程5で得られた化合物 (220 mg, 0.40 mmol) を THF (1.62 mL) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF 溶液 (809 μL, 0.81 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより、表題化合物 (111 mg) を得た。

LCMS: 306.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.007 min)

[0319] <参考例43: (2R, 11aR)-6-((S)-sec-butyl)-

2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例42の工程2で得られた化合物(438mg、0.60mmol)と(R)-(-)-2-ブタノール(88.9mg、1.20mmol)を原料として、参考例42の工程3から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(109mg)を得た。

LCMS: 306.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.024 min).

[0320] <参考例44: (2S,11aR)-6-シクロブトキシ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

[0321] [工程1] メチル 2-シクロブトキシ-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート

参考例2の工程1で得られた化合物(250mg、1.20mmol)とシクロブタノール(104mg、1.44mmol)を原料として、参考例5の工程2から工程3同様の操作を行い、表題化合物(216mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.53 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.04 (1H, s), 4.69-4.62 (1H, m), 3.93 (3H, s), 2.51-2.43 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.24-2.16 (2H, m), 1.92-1.83 (1H, m), 1.76-1.64 (1H, m).

LCMS: 237.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.371 min).

[0322] [工程2] (2S,11aR)-6-シクロブトキシ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(211mg、0.89mmol)と参考例25

で得られた化合物 (250 mg、0.81 mmol) を原料として、参考例 27 の工程 2 から工程 6 と同様の操作を行い、表題化合物 (88.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.46 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.69–4.60 (2H, m), 4.15–4.05 (2H, m), 3.99–3.80 (3H, m), 2.45–2.10 (8H, m), 1.91–1.79 (3H, m), 1.71–1.60 (1H, m).

LCMS: 304.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.949 \text{ min}$).

[0323] <参考例 45: (2R, 11aR)–6–((2,2–ジフルオロシクロペンチル)オキシ)–2–ヒドロキシ–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

[0324] [工程 1] メチル 2–(ベンジルオキシ)–6–((2–ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)–4–メチルベンゾアート

参考例 2 で得られた化合物 (817 mg、3.00 mmol) と炭酸カリウム (829 mg、6.00 mmol) を DMF (10.0 mL) に溶解し、1,2–エポキシシクロペンタン (757 mg、9.00 mmol) を加えて、100℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (565 mg) を得た。

LCMS: 357.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.320 \text{ min}$).

[0325] [工程 2] メチル 2–(ベンジルオキシ)–4–メチル–6–((2–オキシシクロペンチル)オキシ)メチルベンゾアート

工程 1 で得られた化合物 (709 mg、1.99 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、0℃下、デス–マーチンペルヨージナン (1.

0.1 g、2.39 mmol)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液に1 Mチオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、さらに30分間撹拌した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（653 mg）を得た。

LCMS: 355.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.342 min).

[0326] [工程3] メチル 2-（ベンジルオキシ）-6-（（2, 2-ジフルオロシクロペンチル）オキシ）-4-メチルベンゾアート

工程2で得られた化合物（653 mg、1.84 mmol）をジクロロメタン（9.2 mL）に溶解し、ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（1.7 mL、9.21 mmol）を加えて、室温で6時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（616 mg）を得た。

LCMS: 377.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.453 min).

[0327] [工程4] メチル 2-（（2, 2-ジフルオロシクロペンチル）オキシ）-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート

工程3で得られた化合物（616 mg、1.64 mmol）をエタノール（8.18 mL）に溶解し、10%パラジウム-活性炭素（61.6 mg）を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（403 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.47 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.60-4.56 (1H, m), 3.91 (3H, s), 2.35-2.11

(6 H, m), 2.03–1.92 (2 H, m), 1.86–1.74 (1 H, m).

LCMS: 287.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.341 min).

[0328] [工程5] (2 R, 11 a R)–6–((2, 2–ジフルオロシクロペンチル)オキシ)–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11 a–テトラヒドロ–1 H, 5 H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程4で得られた化合物(391 mg、1.84 mmol)と参考例41で得られた化合物(637 mg、1.30 mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程3、及び参考例42の工程4から工程5と同様の操作を行い、表題化合物(222 mg)を得た。

LCMS: 354.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.027 min)

[0329] <参考例46: (2 S, 11 a R)–2–ヒドロキシ–6–イソブチル–8–メチル–2, 3, 11, 11 a–テトラヒドロ–1 H, 5 H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0330] [工程1] メチル 2–ヒドロキシ–4–メチル–6–(2–メチル–1–プロペン–1–イル)ベンゾアート

参考例12の工程2で得られた化合物(165 mg、0.67 mmol)を原料として、参考例12の工程4と同様の操作を行い、表題化合物(142 mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 11.23 (1 H, s), 6.69 (1 H, s), 6.49 (1 H, s), 6.43 (1 H, s), 3.88 (3 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.88 (3 H, s), 1.65 (3 H, s).

LCMS: 221.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.423 min).

[0331] [工程2] (2 S, 11 a R)–2–ヒドロキシ–6–イソブチル–8–メチル–2, 3, 11, 11 a–テトラヒドロ–1 H, 5 H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程1で得られた化合物(142 mg、0.65 mmol)と参考例25で得られた化合物(238 mg、0.77 mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(78.6 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.83 (1H, s), 6.72 (1H, s), 4.63–4.61 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz), 4.04–3.93 (2H, m), 3.85–3.84 (2H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 13.0, 7.5$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.18–2.12 (1H, m), 1.88 (1H, dt, $J = 13.4, 5.1$ Hz), 1.82–1.76 (1H, m), 1.64 (1H, s), 0.85 (6H, t, $J = 6.2$ Hz).

LCMS: 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.089$ min).

[0332] <参考例47: (2S, 11aR)–6–(2,6–ジフルオロフェニル)–2–ヒドロキシ–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例15で得られた化合物(131 mg、0.47 mmol)と参考例25で得られた化合物(173 mg、0.56 mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(77.4 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29–7.22 (1H, m), 7.02–6.95 (3H, m), 6.87–6.82 (1H, m), 4.58–4.55 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz), 4.25–4.17 (1H, m), 4.08–4.03 (1H, m), 3.82–3.

7.7 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J = 12.8$, 4.6 Hz), 2.39 (3H, s), 2.26–2.19 (1H, m), 1.87 (1H, dt, $J = 13.3$, 5.7 Hz), 1.71 (1H, d, $J = 4.1$ Hz).
LCMS: 346.1 [M+H]⁺ ($R_t = 2.061$ min).

[0333] <参考例48: (2S, 11aR)–2–ヒドロキシ–8–メチル–6–(ピロリジン–1–イル)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0334] [工程1] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–6–(シクロプロピルメトキシ)–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

参考例28の工程1で得られた化合物(110mg、0.47mmol)と参考例25で得られた化合物(157mg、0.51mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程5と同様の操作を行い、表題化合物(101mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 6.56 (1H, s), 6.47 (1H, s), 4.59 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.33–4.27 (1H, m), 4.12–4.02 (2H, m), 3.96–3.91 (4H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 10.1$, 6.9 Hz), 2.30 (3H, s), 2.26–2.19 (1H, m), 1.88 (1H, ddd, $J = 13.3$, 5.9, 4.1 Hz), 1.32–1.29 (1H, m), 0.60–0.56 (2H, m), 0.37–0.34 (2H, m).
LCMS: 394.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.344$ min).

[0335] [工程2] (2S, 11aR) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程1で得られた化合物 (138 mg, 0.35 mmol) をエタノール (1.75 mL) に溶解し、4 M 塩酸 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (437 μ L, 1.75 mmol) を加えて、50 °C で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (102 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 6.46 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 11.9, 1.8$ Hz), 4.25–4.18 (2H, m), 4.01 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.95 (1H, dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 13.7, 4.1$ Hz), 2.34 (1H, tdd, $J = 8.6, 4.3, 2.1$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.73 (1H, ddd, $J = 14.2, 9.8, 3.4$ Hz).

LCMS: 340.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.418$ min).

[0336] [工程3] (2S, 11aR) - 2 - (ベンジルオキシ) - 8 - メチル - 5 - オキソ - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 6 - イル トリフルオロメタンスルホナート

工程2で得られた化合物 (102 mg, 0.30 mmol) を原料として

、参考例 12 の工程 1 と同様の操作を行い、表題化合物 (126 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36–7.29 (5H, m), 6.90 (1H, s), 6.89 (1H, s), 4.60 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.29–4.24 (2H, m), 4.16–4.04 (3H, m), 3.76 (1H, dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.33–2.27 (1H, m), 1.86 (1H, dt, $J = 13.3, 5.5$ Hz).

LCMS: 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.406$ min).

[0337] [工程 4] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–8–メチル–6–(ピロリジン–1–イル)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H–5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–5–オン

工程 3 で得られた化合物 (126 mg、0.27 mmol)、ピロリジン (111 μL 、1.33 mmol)、及び炭酸セシウム (175 mg、0.53 mmol) を 1,2–ジメトキシエタン (1.33 mL) に溶解し、XPhos (20.3 mg、0.04 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.75 mg、0.01 mmol) を加えて、80°C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (48.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35–7.28 (5H, m), 6.35 (1H, s), 6.23 (1H, s), 4.56 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.47 (1H, d

, $J = 11.4 \text{ Hz}$), $4.33-4.26$ (2H, m), $4.15-4.07$ (2H, m), 3.90 (1H, t, $J = 11.0 \text{ Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J = 12.8, 4.6 \text{ Hz}$), $3.44-3.38$ (2H, m), $3.02-2.98$ (2H, m), $2.34-2.28$ (1H, m), 2.26 (3H, s), $1.92-1.73$ (5H, m).

LCMS: 393.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 1.950 \text{ min}$).

[0338] [工程5] (2S, 11aR) - 2-ヒドロキシ-8-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程4で得られた化合物(48.0mg、0.12mmol)を原料として、参考例27の工程6と同様の操作を行い、表題化合物(30.1mg)を得た。

LCMS: 303.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 1.627 \text{ min}$).

[0339] <参考例49: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

[0340] [工程1] メチル 2-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート

参考例28の工程1で得られた化合物(10.3g、43.4mmol)をアセトニトリル(86.0mL)に溶解し、0℃下、Selectfluor(登録商標)(23.1g、65.1mmol)を20分かけて加えた後、反応液を室温まで昇温して14時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(5.51g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.88 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 5.9, 0.9$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.34–1.24 (1H, m), 0.64–0.59 (2H, m), 0.34–0.30 (2H, m).

LCMS: 255.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.343$ min).

[0341] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S) -4-(ベンジルオキシ)-2-((3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物 (5.51 g, 21.7 mmol)、参考例25で得られた化合物 (8.00 g, 26.0 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (7.39 g, 28.2 mmol) を THF (54.2 mL) に溶解し、0℃下、DIAD (5.49 mL, 28.2 mmol) を滴下した。滴下終了後、40℃で終夜攪拌した後、反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル)、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (9.80 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 6.47–6.39 (1H, m), 4.56–4.46 (2H, m), 4.24–4.20 (3H, m), 4.02–3.97 (1H, m), 3.90 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.50–3.40 (2H, m), 2.25–2.14 (5H, m), 1.45 (9H, d, $J = 8.7$ Hz), 1.23–1.18 (1H, m), 0.5

9-0.54 (2H, m), 0.30-0.26 (2H, m).
 LCMS: 444.3 [M+H-Boc]⁺ (R_t = 2.673 min).

[0342] [工程3] (2S, 11aR)-2-(ベンジルオキシ)-6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物(9.80g、18.0mmol)を原料として、参考例27の工程3から工程5と同様の操作を行い、表題化合物(7.18g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.31 (5H, m), 6.60 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.47-4.58 (2H, m), 4.31-4.25 (1H, m), 4.08-4.01 (3H, m), 3.94-3.84 (4H, m), 2.24-2.19 (4H, m), 1.87 (1H, dt, J = 13.0, 5.0 Hz), 1.31-1.29 (1H, m), 0.57-0.46 (2H, m), 0.33-0.25 (2H, m).

LCMS: 412.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.391 min).

[0343] [工程4] (2S, 11aR)-2-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-6-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物(7.18g、17.4mmol)をエタノール(58mL)に溶解し、4M塩酸/酢酸エチル溶液(21.8mL)を加えて、50℃で22時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(5.07g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 6.24 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.60–4.50 (2H, m), 4.44 (1H, dd, $J = 11.9$, 1.8 Hz), 4.23–4.20 (2H, m), 3.99–3.85 (3H, m), 2.35 (1H, dd, $J = 13.0$, 6.2 Hz), 2.24 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 1.73 (1H, td, $J = 14.2$, 10.1 Hz).

LCMS: 358.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.439$ min).

[0344] [工程5] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–7–フルオロ–6–メトキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程4で得られた化合物 (50.0 mg、0.14 mmol) と炭酸カリウム (38.7 mg、0.28 mmol) をDMF (700 μL) に溶解し、ヨードメタン (13.1 μL 、0.21 mmol) を加えて、室温で19時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (52.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 6.60 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.31–4.25 (1H, m), 4.15–4.00 (2H, m), 3.99 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 3.96–3.90 (2H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 12.3$, 5.5 Hz), 2.26–2

. 20 (4H, m), 1.87 (1H, dt, J = 13.3, 5.0 Hz).

LCMS: 372.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.282 min).

[0345] [工程6] (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程5で得られた化合物(52.1mg、0.14mmol)を酢酸エチル(1.4mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭素(2.61mg)を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物(40.6mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.64-4.58 (1H, m), 4.17-3.94 (6H, m), 3.89 (1H, dd, J = 12.6, 3.9 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 12.6, 4.8 Hz), 2.27 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.20-2.14 (1H, m), 1.86 (1H, dt, J = 13.4, 5.3 Hz), 1.81 (1H, br s).

LCMS: 282.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.880 min).

[0346] <参考例50: (2S, 11aR)-6-エトキシ-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(50.0mg、0.14mmol)とヨードエタン(16.9μL、0.21mmol)を原料として、参考例49の工程5から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(40.2mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.61 (1H, d, J =

5.9 Hz), 4.62–4.59 (1H, m), 4.30–4.02 (4H, m), 3.98–3.93 (1H, m), 3.84 (2H, d, J = 4.6 Hz), 2.26 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.19–2.13 (1H, m), 1.97 (1H, br s), 1.86 (1H, dt, J = 13.3, 5.3 Hz), 1.40 (3H, t, J = 6.9 Hz).

LCMS: 296.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.926 min).

[0347] <参考例51: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–6–プロポキシ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0348] [工程1] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–7–フルオロ–8–メチル–6–プロポキシ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

参考例49の工程4で得られた化合物(120mg、0.34mmol)、1–プロパノール(30.2μL、0.40mmol)、及びトリフェニルホスフィン(115mg、0.44mmol)をTHF(1mL)に溶解し、DIAD(85μL、0.44mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(187mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.37–7.28 (5H, m), 6.59 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.01–4.95 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.49 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4

. 31–4. 26 (1H, m), 4. 16–3. 89 (5H, m), 3. 86 (1H, dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz), 2. 26–2. 20 (4H, m), 1. 87 (1H, dt, $J = 13.1, 5.1$ Hz), 1. 78 (2H, ddd, $J = 14.4, 7.1, 2.3$ Hz), 0. 98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

LCMS: 400. 2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.422$ min)

[工程2] (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–6–プロポキシ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程1で得られた化合物(187mg、0. 47mmol)を原料として、参考例49の工程6と同様の操作を行い、表題化合物(164mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 6. 61 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5. 01–4. 95 (1H, m), 4. 63–4. 59 (1H, m), 4. 21–4. 12 (2H, m), 4. 09–3. 92 (2H, m), 3. 84 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 2. 26 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2. 19–2. 13 (1H, m), 1. 90–1. 76 (4H, m), 1. 00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

LCMS: 310. 2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.023$ min)

[0349] <参考例52: (2S, 11aR)–6–ブトキシ–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0. 28mmol)と1–ブタノール(38. 0 μ L、0. 42mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(135mg)を得た。

LCMS: 324.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.106 min).

[0350] <参考例53: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-(ペンチルオキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と1-ブロモペンタン(51.5μL、0.42mmol)を原料として、参考例49の工程5から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(85.3mg)を得た。

LCMS: 338.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.203 min).

[0351] <参考例54: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-(3-フルオロプロポキシ)-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(75.0mg、0.21mmol)と3-フルオロ-1-プロパノール(23.7μL、0.31mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(50.8mg)を得た。

LCMS: 328.8 [M+H]⁺ (R_t = 1.956 min).

[0352] <参考例55: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0353] [工程1] メチル 3-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-4-メチルベンゾアート

参考例4で得られた化合物(53.0mg、0.24mmol)を原料として、参考例49の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(18.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.93 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.46–4.37 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.31 (6H, dd, $J = 5.9, 0.9$ Hz).

LCMS: 243.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.317$ min).

- [0354] [工程2] (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン
- 工程1で得られた化合物(252mg、1.04mmol)と参考例25で得られた化合物(384mg、1.25mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(122mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.61 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.61 (1H, s), 4.53–4.47 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 4.07–3.92 (2H, m), 3.88–3.80 (2H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.19–2.13 (1H, m), 1.89–1.83 (1H, m), 1.35 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.971$ min).

- [0355] <参考例56: (2S, 11aR)–9–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

- [0356] [工程1] 8–フルオロ–5–イソプロポキシ–2, 2, 7–トリメチル–4H–ベンゾ[d][1, 3]ジオキシシン–4–オン

参考例4の工程1で得られた化合物(5.05g、20.2mmol)を原料として、参考例49の工程1と同様の操作を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(290mg)を得た。

LCMS: 269.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.331 min).

[0357] [工程2] メチル 3-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-4-メチルベンゾアート

工程1で得られた化合物(290mg、1.08mmol)を原料として、参考例2の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(246mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.49 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.51-4.42 (1H, m), 3.93 (3H, s), 2.28 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.33 (6H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 243.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.300 min).

[工程3] (2S, 11aR)-9-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物(246mg、1.01mmol)と参考例25で得られた化合物(374mg、1.22mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(236mg)を得た。

LCMS: 310.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.970 min).

[0358] <参考例57: (2S, 11aR)-7,9-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン

ー５－オン＞

[0359] [工程１] 6, 8-ジフルオロ-5-イソプロポキシ-2, 2, 7-トリメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

参考例４の工程１で得られた化合物（１g、４．００mmol）をアセトニトリル（７．９９mL）に溶解し、０℃下、Selectfluor（登録商標）（３．５４g、９．９９mmol）を加えて、６０℃で１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（２２３mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.55–4.46 (1H, m), 2.28 (3H, t, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 1.73 (6H, s), 1.36 (6H, dd, $J = 5.9, 0.9 \text{ Hz}$).

LCMS: 287.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.404 \text{ min}$).

[0360] [工程２] (2S, 11aR)-7, 9-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程１で得られた化合物（２２３mg、０．７８mmol）を原料として、参考例５６の工程２から工程３と同様の操作を行い、表題化合物（１０６mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.65–4.59 (1H, m), 4.47–4.41 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J = 9.1, 3.2 \text{ Hz}$), 4.08–3.98 (2H, m), 3.88 (1H, dd, $J = 12.8, 3.2 \text{ Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J = 12.8, 5.0 \text{ Hz}$)

, 2.23 (3H, t, $J = 2.1$ Hz), 2.21–2.15 (1H, m), 1.89 (1H, dt, $J = 13.4, 5.1$ Hz), 1.80 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 1.35 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.26 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 328.1 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.006$ min).

[0361] <参考例58: (2R, 11aR)–7–クロロ–6–エトキシ–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0362] [工程1] 8–クロロ–5–ヒドロキシ–2, 2, 7–トリメチル–4H–ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン–4–オン

参考例2の工程1で得られた化合物(700mg、3.36mmol)をアセトニトリル(16.8mL)に溶解し、N–クロロコハク酸イミド(584mg、4.37mmol)を加えて、50℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(523mg)を得た。

LCMS: 243.1 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.395$ min).

[0363] [工程2] tert–ブチル (2R, 4R)–4–((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)–2–(((8–クロロ–2, 2, 7–トリメチル–4–オキソ–4H–ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン–5–イル)オキシ)メチル)ピロリジン–1–カルボキシレート

工程1で得られた化合物(547mg、1.20mmol)、参考例20で得られた化合物(320mg、1.32mmol)、及びトリフェニルホスフィン(378mg、1.44mmol)をTHF(6mL)に溶解し、0℃下、DIAD(280μL、1.44mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（460mg）を得た。

LCMS: 580.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.120 min).

[0364] [工程3] tert-ブチル (2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((4-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物（460mg、0.68mmol）を原料として、参考例30の工程2と同様の操作を行い、表題化合物の粗生成物を得た。

[工程4] tert-ブチル (2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((4-クロロ-3-エトキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程3で得られた化合物の粗生成物とヨードエタン（81.5μL、1.01mmol）を原料として、参考例30の工程3と同様の操作を行い、表題化合物（407mg）を得た。

LCMS: 582.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.235 min).

[0365] [工程5] (2R, 11aR)-7-クロロ-6-エトキシ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程4で得られた化合物（407mg、0.60mmol）を原料として、参考例32の工程7から工程9と同様の操作を行い、表題化合物（100mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.77 (1H, s), 4.66-4.64 (2H, m), 4.34-4.30 (1H, m),

4.18–4.15 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 10.3, 5.3$ Hz), 3.95–3.92 (2H, m), 3.88–3.82 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.26–2.19 (1H, m), 1.83–1.80 (1H, m), 1.43 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

[0366] <参考例59: (2R, 11aR)–7–クロロ–2–ヒドロキシ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0367] [工程1] 6–クロロ–5–イソプロポキシ–2, 2, 7–トリメチル–4H–ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン–4–オン

参考例4の工程1で得られた化合物(800mg、3.20mmol)を原料として、参考例58の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(275mg)を得た。

LCMS: 285.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.391 min).

[0368] [工程2] メチル 3–クロロ–6–ヒドロキシ–2–イソプロポキシ–4–メチルベンゾアート

工程1で得られた化合物(300mg、1.05mmol)を原料として、参考例2の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(358mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 6.02 (1H, s), 4.29–4.23 (1H, m), 3.57 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.15 (6H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 259.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.362 min).

[0369] [工程3] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–7–クロロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5

ーオン

工程2で得られた化合物(273mg、1.05mmol)と参考例25で得られた化合物(389mg、1.27mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程5と同様の操作を行い、表題化合物(128mg)を得た。

LCMS: 416.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.453 min).

[0370] [工程4] (2S, 11aR) - 7-クロロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物(100mg、0.24mmol)をメタノール(12mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭素(25.6mg)を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物(81.2mg)を得た。

LCMS: 326.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.014 min).

[0371] [工程5] (2R, 11aR) - 7-クロロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程4で得られた化合物(81.2mg、0.25mmol)、酢酸(21.4μL、0.374mmol)、及びトリフェニルホスフィン(85mg、0.324mmol)をTHF(1.25mL)に溶解し、0℃下、DIAD(63.1μL、0.324mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製した。得られた化合物をメタノール(1.07mL)に溶解し、炭酸カリウム(59.4mg、0.43mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機

層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物（69.2mg）を得た。

LCMS: 326.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.014 min).

[0372] <参考例60: (2R, 11aR) - 7, 9 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン>

[0373] [工程1] 6, 8 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシ - 2, 2, 7 - トリメチル - 4H - ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシン - 4 - オン

参考例2の工程1で得られた化合物（700mg、3.36mmol）を原料として、参考例58の工程1と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

LCMS: 277.0 [M+H]⁺ (R_t = 2.493 min).

[0374] [工程2] tert - ブチル (2R, 4R) - 4 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((2, 4 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシカルボニル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

工程1で得られた化合物の粗生成物と参考例20で得られた化合物（547mg、1.20mmol）を原料として、参考例58の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 632.3 [M+H - tBu]⁺ (R_t = 3.629 min).

[0375] [工程3] tert - ブチル (2R, 4R) - 4 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((2, 4 - ジクロロ - 5 - イソプロポキシ - 6 - (メトキシカルボニル) - 3 - メチルフェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

工程2で得られた化合物の粗生成物と2 - ヨードプロパン（18.1μL、0.18mmol）を原料として、参考例30の工程3と同様の操作を行い、表題化合物（99.4mg）を得た。

[工程4] (2R, 11aR) - 7, 9 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシ - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程3で得られた化合物 (99.4 mg、0.14 mmol) を原料として、参考例32の工程7から工程9と同様の操作を行い、表題化合物 (27.4 mg) を得た。

LCMS: 360.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.190 min).

[0376] <参考例61: (2R, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 5 - オキソ - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 2 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート>

[0377] [工程1] (2S, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

参考例49の工程3で得られた化合物 (150 mg、0.36 mmol) を酢酸エチル (1.80 mL) に溶解し、20%水酸化パラジウム - 活性炭素 (15.0 mg) を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (116 mg) を得た。

LCMS: 322.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.020 min).

[0378] [工程2] (2R, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程1で得られた化合物 (116 mg、0.36 mmol)、安息香酸 (52.8 mg、0.43 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (113

mg、0.43 mmol)をTHF (1.08 mL)に溶解し、DIAD (84.2 μ L、0.43 mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製した。得られた化合物をエタノール (1.9 mL)に溶解し、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.380 mL、0.76 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物 (77.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.64–4.58 (2H, m), 4.13–4.11 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 10.1$, 5.0 Hz), 3.92–3.87 (4H, m), 2.24–2.20 (4H, m), 1.86–1.79 (2H, m), 1.42–1.33 (1H, m), 0.59–0.55 (2H, m), 0.40–0.35 (2H, m).

LCMS: 322.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.027$ min).

[0379] [工程3] (2R, 11aR)–6–(シクロプロピルメトキシ)–7–フルオロ–8–メチル–5–オキソ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル 4–メチルベンゼンスルホナート

工程2で得られた化合物 (147 mg、0.46 mmol)、ピリジン (73.7 μ L、0.92 mmol)、及び4–ジメチルアミノピリジン (11.2 mg、0.09 mmol)をジクロロメタン (2.29 mL)に溶解し、p–トルエンスルホンクロリド (131 mg、0.69 mmol)を

加えて、40℃で5日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（109mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.22–5.20 (1H, m), 4.38 (1H, dd, $J = 11.7$, 10.3 Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 9.6$, 7.3 Hz), 4.01 (1H, dd, $J = 10.3$, 5.3 Hz), 3.98–3.84 (3H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 14.4$, 4.8 Hz), 2.47 (3H, s), 2.38–2.31 (1H, m), 2.25 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.14–2.10 (1H, m), 1.37–1.30 (1H, m), 0.57–0.54 (2H, m), 0.39–0.31 (2H, m).

LCMS: 476.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.375$ min).

[0380] <参考例62: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–6–(2, 2, 2–トリフルオロエトキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物（100mg、0.28mmol）とトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2–トリフルオロエチル（80.7 μL 、0.56mmol）を原料として、参考例49の工程5から工程6と同様の操作を行い、表題化合物（99.3mg）を得た。

LCMS: 350.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.051$ min).

[0381] <参考例63: (2R, 11aR)–7–フルオロ–6–((1–フルオロ

シクロプロピル) メトキシ) - 8-メチル-5-オキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホナート>

[0382] [工程1] (2S, 11aR) - 2-(ベンジルオキシ) - 7-フルオロ-6-((1-フルオロシクロプロピル) メトキシ) - 8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

参考例49の工程4で得られた化合物(147mg、0.41mmol)、(1-フルオロシクロプロピル)メタノール(44.6mg、0.50mmol)、及びトリフェニルホスフィン(130mg、0.50mmol)をTHF(1.24mL)に溶解し、DIAD(96.3μL、0.50mmol)を滴下した。滴下終了後、40℃で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(224mg)を得た。

LCMS: 430.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.357 min).

[0383] [工程2] (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-((1-フルオロシクロプロピル) メトキシ) - 2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(224mg、0.52mmol)を原料として、参考例61の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(188mg)を得た。

LCMS: 340.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.008 min).

[0384] [工程3] (2R, 11aR) - 7-フルオロ-6-((1-フルオロシクロプロピル) メトキシ) - 8-メチル-5-オキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]

] オキサゼピン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホナート

工程2で得られた化合物(49.5mg、0.15mmol)を原料として、参考例61の工程2から工程3と同様の操作を行い、表題化合物(40.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.22–5.20 (1H, m), 4.51–4.30 (3H, m), 4.04–3.92 (2H, m), 3.87 (1H, d, $J = 14.4, 5.3 \text{ Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J = 14.4, 5.3 \text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 2.40–2.32 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.14–2.11 (1H, m), 1.13–1.09 (2H, m), 0.99–0.76 (2H, m).

LCMS: 494.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.370 \text{ min}$).

[0385] <参考例64: (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソブトキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(150mg、0.42mmol)と1-ブロモ-2-メチルプロパン(67.9 μL 、0.63mmol)を原料として、参考例49の工程5から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(132mg)を得た。

LCMS: 324.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.102 \text{ min}$).

[0386] <参考例65: (2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(2-フルオロ-2-メチルプロポキシ)-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(200mg、0.56mmol)と2-フルオロ-2-メチル-1-プロパノール(79.9 μ L、0.84mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(92.3mg)を得た。

LCMS: 342.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.030 min).

[0387] <参考例66: (2R, 11aR) - 6 - ((1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0388] [工程1] (2S, 11aR) - 6 - ((1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

参考例49の工程4で得られた化合物(200mg、0.56mmol)と1, 3-ジフルオロプロパン-2-オール(65.0 μ L、0.84mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(109mg)を得た。

LCMS: 346.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.960 min).

[0389] [工程2] (2R, 11aR) - 6 - ((1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(42.3mg、0.12mmol)を原料として、参考例61の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(25.2mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.71 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.92-4.86 (1H, m), 4.81-4.59 (6H, m), 4.03 (1H, dd, J = 10.

1, 5.0 Hz), 3.93–3.87 (2H, m), 3.82 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz), 2.28–2.21 (4H, m), 1.84–1.80 (1H, m).

LCMS: 346.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.977$ min).

[0390] <参考例67: (2S, 11aR)–6–((R)–sec–ブトキシ)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と(S)–(+)-2–ブタノール(33.0μL、0.36mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(103mg)を得た。

LCMS: 324.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.036$ min).

[0391] <参考例68: (2S, 11aR)–6–((S)–sec–ブトキシ)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と(R)–(–)-2–ブタノール(67.0μL、0.73mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(73.5mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 6.61 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz), 4.27–4.21 (1H, m), 4.01–3.90 (5H, m), 2.25 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.21–2.13 (1H, m), 1.88–1.76 (3H, m), 1.69–1.62 (1H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.97 (3H, t, $J =$

7.3 Hz).

LCMS: 324.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.037 min).

[0392] <参考例69: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0393] [工程1] メチル (R)-2-((1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアート

参考例6で得られた化合物(1.62g、3.39mmol)をアセトニトリル(11mL)に溶解し、0℃下、Selectfluor(登録商標)(1.80g、5.09mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(832mg)を得た。

LCMS: 497.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.928 min).

[0394] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S) - 4-(ベンジルオキシ)-2-((3-((R)-1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

工程1で得られた化合物(832mg、1.68mmol)、参考例25で得られた化合物(618mg、2.01mmol)、及びトリフェニルホスフィン(571mg、2.18mmol)をTHF(4.2mL)に溶解し、DIAD(424μL、2.18mmol)を滴下した。滴下終了後、45℃で4時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（1.21g）を得た。

LCMS: 686.4 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.296 min).

[0395] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-((4-フルオロ-3-((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物（1.21g、1.54mmol）をTHF（5mL）に溶解し、0℃下、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド／THF溶液（2.31mL、2.31mmol）を滴下した。滴下終了後、室温で2.5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニア水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（818mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.26 (5H, m), 6.46-6.38 (1H, m), 4.51-4.46 (3H, m), 4.25-3.55 (11H, m), 3.39-3.41 (1H, m), 2.24-2.18 (5H, m), 1.47-1.45 (9H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0396] [工程4] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-((4-フルオロ-3-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程3で得られた化合物（400mg、0.73mmol）をジクロロメ

タン (7.3 mL) に溶解し、ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (257 μ L, 1.46 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (150 mg) を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32–7.29 (5H, m), 6.49–6.42 (1H, m), 4.59–4.46 (4H, m), 4.40 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.25–3.96 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.84–3.34 (2H, m), 2.23–2.18 (5H, m), 1.47–1.45 (9H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

[0397] [工程5] (2S, 11aR)–7-フルオロ–6–((R)–1-フルオロプロパン–2-イル)オキシ)–2-ヒドロキシ–8-メチル–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ–1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5-オン

工程4で得られた化合物 (146 mg, 0.35 mmol) を原料として、参考例27の工程3から工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (115 mg) を得た。

LCMS: 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.937$ min).

[0398] <参考例70: (2S, 11aR)–6–((R)–1, 1-ジフルオロプロパン–2-イル)オキシ)–7-フルオロ–2-ヒドロキシ–8-メチル–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ–1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5-オン>

[0399] [工程1] tert-ブチル (2R, 4S)–4–(ベンジルオキシ)–2–((4-フルオロ–2–(メトキシカルボニル)–5-メチル–3–((R)–1-オキソプロパン–2-イル)オキシ)フェノキシ)メチル)

ピロリジン-1-カルボキシラート

参考例69の工程3で得られた化合物(400mg、0.73mmol)をジクロロメタン(3.7mL)に溶解し、デスーマーチンペルヨージナン(372mg、0.88mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(257mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.85 (1H, s), 7.35-7.26 (5H, m), 6.54-6.45 (1H, m), 4.57-4.46 (3H, m), 4.25-3.79 (7H, m), 3.56-3.37 (2H, m), 2.25-2.05 (5H, m), 1.47-1.45 (9H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

[0400] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-((3-((R)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物(257mg、0.47mmol)をジクロロメタン(4.70mL)に溶解し、0℃下、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(248μL、1.41mmol)を加えて、0℃のまま1時間攪拌した後、室温まで昇温して2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(218mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35-7.30 (5H, m)

, 6.52–6.44 (1H, m), 5.88 (1H, td, J = 55.6, 2.7 Hz), 4.56–4.39 (3H, m), 4.27–4.18 (3H, m), 4.02–3.99 (1H, m), 3.83–3.53 (4H, m), 3.42–3.36 (1H, m), 2.27–2.25 (3H, m), 2.21–2.15 (2H, m), 1.45 (9H, d, J = 8.7 Hz), 1.37 (3H, d, J = 6.4 Hz).

[0401] [工程3] (2S, 11aR)–6–((R)–1,1–ジフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチルー2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン

工程2で得られた化合物(217mg、0.38mmol)を原料として、参考例27の工程3から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(116mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 6.67 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.84 (1H, td, J = 55.9, 4.9 Hz), 4.60–4.57 (1H, m), 4.39–4.32 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J = 9.1, 3.7 Hz), 4.06–3.94 (2H, m), 3.88 (1H, dq, J = 12.6, 1.6 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 12.6, 4.8 Hz), 2.27 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.20–2.15 (1H, m), 1.89–1.82 (2H, m), 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 346.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.022 min).

[0402] <参考例71: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチルー6–((R)–1,1–トリフルオロプロパン–2–イル)

オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f]
] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン>

[0403] [工程1] (R)-6-フルオロ-2, 2, 7-トリメチル-5-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ)-4H-ベンゾ [d]
[1, 3] ジオキシシン-4-オン

参考例8の工程1で得られた化合物(400mg、1.31mmol)をアセトニトリル(6.57mL)に溶解し、0℃下、Selectfluor(登録商標)(931mg、2.63mmol)を加えて、室温で48時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(258mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.60 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.72-4.62 (1H, m), 2.32-2.32 (3H, m), 1.69 (6H, d, J = 7.8 Hz), 1.62 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 2.387min).

[工程2] メチル (R)-3-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチル-2-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) ベンゾア-ート

工程1で得られた化合物(258mg、0.80mmol)を原料として、参考例7の工程2と同様の操作の操作を行い、表題化合物(177mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.01 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.62-4.52 (1H, m), 3.95 (3H, s), 2.28 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.54 (3H, d, J = 6.

4 Hz) .

LCMS: 297.0 [M+H]⁺ (R_t = 2.352 min)

[工程3] (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物(2.25g、7.59mmol)と参考例25で得られた化合物(2.80mg、9.11mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(1.57g)を得た。

LCMS: 364.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.050 min).

[0404] <参考例72: (2S, 11aR) - 6-(シクロペンチルオキシ) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(50.0mg、0.14mmol)とブモシクロペンタン(30.0μL、0.28mmol)を原料として、参考例49の工程5から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(41.4mg)を得た。

LCMS: 336.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.075 min)

[0405] <参考例73: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(70.0mg、0.20mmol)と(R)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン(23.3μL、0.29mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(33.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.65 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.04–5.01 (1H, m), 4.61–4.59 (1H, m), 4.20–4.16 (2H, m), 4.06–3.75 (7H, m), 2.27–2.14 (5H, m), 2.03–1.98 (2H, m), 1.87–1.83 (1H, m).

LCMS: 338.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.853$ min).

[0406] <参考例74: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–6–((R)–テトラヒドロフラン–3–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と(S)–3–ヒドロキシテトラヒドロフラン(33.3 μL 、0.42mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(59.6mg)を得た。

LCMS: 338.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.871$ min)

[0407] <参考例75: (2R, 11S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–イソプロポキシ–8, 11–ジメチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0408] [工程1] tert–ブチル (2R, 4R)–4–((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)–2–ホルミルピロリジン–1–カルボキシレート

参考例20で得られた化合物(4.56g、10.0mmol)を原料として、参考例35の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(4.34g)を得た。

LCMS: 454.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.808$ min).

[0409] [工程2] tert–ブチル (2R, 4R)–4–((tert–ブチル

ジフェニルシリル) オキシ) - 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロ
リジン - 1 - カルボキシラート

工程1で得られた化合物 (4.34 g、9.57 mmol) を THF (3
2 mL) に溶解し、-78℃下、3 Mメチルマグネシウムブロミド/ジエチ
ルエーテル溶液 (3.83 mL、11.5 mmol) を滴下した。滴下終了
後、反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウ
ム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することによ
り、表題化合物 (1.49 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.66-7.62 (4H, m),
, 7.47-7.38 (6H, m), 5.60-5.25 (1H
, m), 4.49-4.05 (2H, m), 3.73-3.18
(3H, m), 1.99 (1H, br s), 1.71-1.
67 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.16-1.1
5 (3H, m), 1.07-1.06 (9H, m).

LCMS: 414.2 [M+H-tBu]⁺ (Rt = 2.848 min)

[工程3] (2R, 11S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-
6-イソプロポキシ-8, 11-ジメチル-2, 3, 11, 11a-テトラ
ヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサ
ゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物 (564 mg、1.20 mmol) を原料として
、参考例33の工程6から工程9と同様の操作を行い、表題化合物 (155
mg) を得た。

LCMS: 324.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.033 min)

[0410] <参考例76: (2R, 11R, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキ
シ-6-イソプロポキシ-8, 11-ジメチル-2, 3, 11, 11a-テ

トラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0411] [工程1] tert-ブチル (2R, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

参考例75の工程1で得られた化合物(4.34g、9.57mmol)を原料として、参考例75の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(1.28g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (4H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 7.48–7.38 (6H, m), 4.33–3.12 (5H, m), 2.06 (1H, br s), 1.79 (1H, br s), 1.42 (9H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.07 (9H, s).
LCMS: 414.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ ($R_t = 2.848 \text{ min}$).

[0412] [工程2] (2R, 11R, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8, 11-ジメチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(705mg、1.50mmol)を原料として、参考例75の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(13.0mg)を得た。

LCMS: 324.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.022 \text{ min}$).

[0413] <参考例77: (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0414] [工程1] (2S, 11aR)-2-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-

8-メチル-5-オキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-6-イル
トリフルオロメタンスルホナート

参考例49の工程4で得られた化合物(110mg、0.31mmol)とトリエチルアミン(64.4μL、0.47mmol)をジクロロメタン(1.5mL)に溶解し、0℃下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(65.4μL、0.40mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(141mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36–7.27 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 4.60 (1H, d, $J = 11.4 \text{ Hz}$), 4.45 (1H, d, $J = 11.9 \text{ Hz}$), 4.30–4.22 (2H, m), 4.18–4.02 (3H, m), 3.74 (1H, dd, $J = 12.8, 4.6 \text{ Hz}$), 2.33–2.28 (4H, m), 1.86 (1H, dt, $J = 13.3, 5.7 \text{ Hz}$).
LCMS: 490.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.450 \text{ min}$).

[0415] [工程2] (2S, 11aR)-2-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-8-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(141mg、0.29mmol)とピロリジン(120μL、1.45mmol)を原料として、参考例48の工程4と同様の操作を行い、表題化合物(62.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36–7.27 (5H, m)

, 6.23 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.33–4.29 (1H, m), 4.25–4.18 (1H, m), 4.08–4.02 (2H, m), 3.88–3.78 (2H, m), 3.70–3.63 (2H, m), 3.14–3.10 (2H, m), 2.34–2.28 (1H, m), 2.17 (3H, d, $J = 2.7$ Hz), 1.90–1.69 (5H, m).

LCMS: 411.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.945$ min).

[0416] [工程3] (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–6–(ピロリジン–1–イル)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–5–オン

工程2で得られた化合物(62.5mg、0.15mmol)を原料として、参考例27の工程6と同様の操作を行い、表題化合物(42.1mg)を得た。

LCMS: 321.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.632$ min).

[0417] <参考例78: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–イソプロピル–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

[0418] [工程1] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–7–フルオロ–8–メチル–6–(プロペン–2–イル)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–5–オン

参考例77の工程1で得られた化合物(130mg、0.27mmol)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル(99.8μL、0.53mmol)、及び2M炭酸ナトリウム水溶液(398μL、0.80mmol)

を1, 4-ジオキサン (1.06 mL) に溶解し、XPhos Pd G3 (11.2 mg、0.01 mmol) を加えて、90°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (90.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32–7.30 (5H, m), 6.78 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.17 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.55 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.29–4.25 (1H, m), 4.18–3.93 (4H, m), 3.71 (1H, dd, $J = 12.6$, 4.3 Hz), 2.31–2.25 (4H, m), 2.14 (3H, s), 1.87–1.84 (1H, m).

LCMS: 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.414$ min).

[0419] [工程2] (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロピル-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物 (90.0 mg、0.24 mmol) を酢酸エチル (1.18 mL) に溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭素 (4.50 mg) を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で7日間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (38.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.73 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.66–4.64 (1H, m), 4.11–3.99 (2H, m), 3.94–3.88 (2H, m), 3.

7.7 (1H, dd, $J = 12.3, 4.1$ Hz), 3.53–3.42 (1H, m), 2.24 (3H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.21–2.15 (1H, m), 1.93–1.90 (1H, m), 1.72 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 1.39 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.30–1.28 (3H, m).

LCMS: 294.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.069$ min).

[0420] <参考例79: (2S, 11aR)–6–シクロペンチル–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例77の工程1で得られた化合物 (130mg、0.27mmol) と1–シクロペンテニルボロン酸 (55.1μL、0.53mmol) を原料として、参考例78と同様の操作を行い、表題化合物 (72.0mg) を得た。

LCMS: 320.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.165$ min).

[0421] <参考例80: tert–ブチル (2R, 4S)–4–((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)–2–エチニルピロリジン–1–カルボキシラート>

炭酸カリウム (305mg、2.20mmol)、(1–ジアゾ–2–オキソプロピル)ホスホン酸ジメチル (199μL、1.32mmol)、及びメタノール (3.68mL) の混合物を室温で10分間攪拌し、参考例35の工程1で得られた化合物 (500mg、1.10mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (379mg) を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 7.61 (4H, t, $J =$

5.9 Hz), 7.45–7.35 (6H, m), 4.62–4.50 (1H, m), 4.44–4.39 (1H, m), 3.42–3.34 (2H, m), 2.23–2.17 (2H, m), 1.97 (1H, br s), 1.25 (9H, s), 1.02 (9H, s).

LCMS: 350.2 [M+H–Boc]⁺ (Rt = 3.105 min).

[0422] <参考例 81: (2S, 11aS)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–イソプロポキシ–8–メチル–1, 2, 3, 10, 11, 11a–ヘキサヒドロ–5H–ベンゾ[e]ピロロ[1, 2–a]アゼピン–5–オン>

[0423] [工程 1] メチル 3–フルオロ–2–イソプロポキシ–4–メチル–6–((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾアート

参考例 55 の工程 1 で得られた化合物 (580 mg、2.39 mmol) と N, N–ジイソプロピルエチルアミン (495 μ L、2.87 mmol) をジクロロメタン (3.19 mL) に溶解し、0℃下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (431 μ L、2.63 mmol) を加えて、0℃のまま 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (486 mg) を得た。

LCMS: 375.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.583 min).

[0424] [工程 2] tert–ブチル (2R, 4S)–4–((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)–2–((4–フルオロ–3–イソプロポキシ–2–(メトキシカルボニル)–5–メチルフェニル)エチニル)ピロリジン–1–カルボキシレート

工程 1 で得られた化合物 (100 mg、0.27 mmol)、参考例 80 で得られた化合物 (126 mg、0.28 mmol)、及びジエチルアミン

(84.0 μ L、0.80 mmol) を DMF (1.07 mL) に溶解し、ヨウ化銅 (10.2 mg、0.05 mmol) 及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (18.8 mg、0.03 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、80°C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (113 mg) を得た。

LCMS: 574.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.742 min).

[0425] [工程3] tert-ブチル (2S, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(4-フルオロ-3-イソプロポキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェネチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物 (113 mg、0.17 mmol) をメタノール (3.35 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (17.8 mg) を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (112 mg) を得た。

LCMS: 578.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.924 min).

[0426] [工程4] (2S, 11aS)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-8-メチル-1, 2, 3, 10, 11, 11a-ヘキサヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a]アゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物 (112 mg、0.17 mmol) を原料として、参考例32の工程7から工程9と同様の操作を行い、表題化合物 (29.0 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.66 (1H, d, J =

6.9 Hz), 4.62–4.55 (1H, m), 4.49–4.40 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J = 12.6, 5.3 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 12.6, 4.8 Hz), 3.71–3.63 (1H, m), 2.79–2.69 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J = 13.7, 6.4 Hz), 2.25 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.19–2.12 (1H, m), 2.04–1.94 (2H, m), 1.90–1.86 (1H, m), 1.84–1.75 (1H, m), 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 308.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.024 min).

[0427] <参考例82: (2S, 11aR)–2–アミノ–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0428] [工程1] (2R, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン
参考例20で得られた化合物(1.80g、3.96mmol)を原料として、参考例33の工程6から工程9と同様の操作を行い、表題化合物(894mg)を得た。

LCMS: 310.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.983 min).

[0429] [工程2] (2S, 11aR)–2–アジド–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程1で得られた化合物(309mg、1.00mmol)とトリエチルアミン(181μL、1.30mmol)をジクロロメタン(5.00mL

）に溶解し、メタンスルホニルクロリド（ $92.9 \mu\text{L}$ 、 1.20 mmol ）を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を 0.5 M 塩酸水溶液、続いて食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をDMF（ 5.00 mL ）に溶解し、アジ化ナトリウム（ 130 mg 、 2.00 mmol ）を加えて、 80°C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（ 331 mg ）を得た。

LCMS: 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.259 \text{ min}$).

[0430] [工程3] (2S, 11aR) - 2-アミノ-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物（ 331 mg 、 0.99 mmol ）をエタノール（ 4.95 mL ）に溶解し、 10% パラジウム-活性炭素（ 33.1 mg ）を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で4日間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（ 227 mg ）を得た。

LCMS: 309.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.693 \text{ min}$).

[0431] <参考例83: tert-ブチル (2R, 4S) - 2- (ヒドロキシメチル) - 4- ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシラート>

[0432] [工程1] tert-ブチル (2R, 4R) - 2- ((ベンゾイルオキシ) メチル) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (2R, 4R) - 4-ヒドロキシ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシラート（ 897 mg 、 4.13 mmol ）

l) とピリジン (1.00 mL、12.4 mmol) をジクロロメタン (20.7 mL) に溶解し、 -78°C 下、塩化ベンゾイル (524 μL 、4.54 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温まで昇温して19時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (737 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.06–8.04 (2H, m), 7.57 (1H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.45 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 4.63–4.49 (3H, m), 4.31–4.20 (1H, m), 3.71–3.60 (1H, m), 3.45–3.42 (1H, m), 2.23 (1H, br s), 2.09–1.99 (1H, m), 1.46 (9H, s).

LCMS: 222.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ ($R_t = 2.202 \text{ min}$).

[0433] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-2-((ベンゾイルオキシ)メチル)-4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物 (643 mg、2.00 mmol)、7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン (424 mg、2.60 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (630 mg、2.40 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、 0°C 下、DIAD (467 μL 、2.40 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を室温まで昇温して終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (767 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.61–7.55 (2H, m), 7.46 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.94–4.87 (1H, m), 4.56–4.32 (3H, m), 3.92–3.70 (1H, m), 3.62–3.59 (1H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.39–2.24 (2H, br m), 1.49–1.46 (9H, m).
LCMS: 367.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ (R_t = 2.337 min).

[0434] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物 (1.17 g、2.51 mmol) をメタノール (8.38 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.04 g、7.54 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより、表題化合物 (846 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.83–4.76 (2H, m), 4.17 (1H, br s), 3.87–3.72 (2H, m), 3.63–3.55 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz)

), 2.32–2.26 (1H, m), 1.81–1.75 (1H, m), 1.47 (9H, s).

LCMS: 263.1 [M+H–tBu]⁺ (R_t = 2.015 min).

[0435] <参考例84: 7-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン>

[0436] [工程1] エチル (E)-3-(4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル) アクリラート

2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-アミン (2.00g、7.86 mmol)、アクリル酸エチル (941 μL、8.65 mmol) 及びトリエチルアミン (2.19 mL、15.7 mmol) をアセトニトリル (26.2 mL) に溶解し、酢酸パラジウム (II) (70.6 mg、0.31 mmol) 及びトリ(オートリル)ホスフィン (191 mg、0.63 mmol) を加えて、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、セライトでろ過して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物 (1.51 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.21 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.58 (2H, br s), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz).

LCMS: 227.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.716 min).

[0437] [工程2] 7-クロロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

工程1で得られた化合物 (1.45 g、6.40 mmol) を酢酸 (12.8 mL) に溶解し、トリブチルホスフィン (1.6 mL、6.40 mmol) を加えて、100℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧下

濃縮した。生じた固体を酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物（948mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.11 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.20 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 9.6$ Hz).

LCMS: 181.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.660$ min).

[0438] [工程3] 7-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

工程2で得られた化合物（1.01g、5.59mmol）をDMF（56mL）に溶解し、50%水素化ナトリウム（349mg、7.27mmol）を加えて、室温で1時間攪拌した。その後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（1.28mL、7.27mmol）を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、ヘプタン/酢酸エチル（1/1）で抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（776mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.55 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.48 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.66 (2H, s), 3.67 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 0.97-0.93 (2H, m), -0.02 (9H, s).

LCMS: 311.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.413$ min).

[0439] <参考例85: 7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン>

[0440] [工程1] 5-ヨード-2-メトキシピリジン-4-アミン

2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-アミン（2.54g、10.0mmol）

mmol) に 5 M ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (10.0 mL、50.0 mmol) を加えて、80℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、食塩水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (1.17 g) を得た。

LCMS: 251.0 [M+H]⁺ (R_t = 0.826 min).

[0441] [工程2] エチル (E)-3-(4-アミノ-6-メトキシピリジン-3-イル) アクリラート

工程1で得られた化合物 (773 mg、3.09 mmol) とアクリル酸エチル (404 μL、3.71 mmol) を原料として、参考例84の工程1と同様の操作を行い、表題化合物 (506 mg) を得た。

LCMS: 223.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.577 min).

[0442] [工程3] エチル 3-(4-アミノ-6-メトキシピリジン-3-イル) プロパノアート

工程2で得られた化合物 (506 mg、2.28 mmol) をメタノール (11.4 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (50.6 mg) を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 225.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.506 min).

[0443] [工程4] 7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

工程3で得られた化合物の粗生成物に酢酸 (7.60 mL) を加えて、100℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (240 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.35 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.18 (1H, s), 3.76 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.49–2.45 (2H, m).

LCMS: 179.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 0.596$ min).

[0444] [工程5] 7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン

工程4で得られた化合物 (412 mg、2.31 mmol)、6M塩酸水溶液 (2.31 mL)、及び4M塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (7.71 mL) の混合物を100℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ジクロロメタンを加えて、水で抽出した。水層を減圧下濃縮した後、残渣をメタノールに懸濁し、ろ過した。ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物 (296 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.96 (1H, s), 7.77 (1H, s), 6.42 (1H, s), 2.82 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.52 (2H, t, $J = 7.8$ Hz).

LCMS: 165.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 0.723$ min).

[0445] <参考例86: 8-フルオロ-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン>

[0446] [工程1] 1-(ベンジルオキシ)-4-ブromo-2, 3-ジフルオロベンゼン

4-ブromo-2, 3-ジフルオロフェノール (2.09 g、10.0 mmol) と炭酸カリウム (2.07 g、15.0 mmol) をDMF (20.0 mL) に溶解し、臭化ベンジル (1.56 mL、13.0 mmol) を滴下し、80℃で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えて、ヘプタン/酢酸エチル (2/1) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾

燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（2.98 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43–7.32 (5H, m), 7.20–7.15 (1H, m), 6.72–6.68 (1H, m), 5.14 (2H, s).

[0447] [工程2] 3-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2-フルオロアニリン

工程1で得られた化合物（2.98 g、9.96 mmol）をN-メチルピロリドン（16.6 mL）に溶解し、2,4-ジメトキシベンジルアミン（4.5 mL、29.9 mmol）を加えて、130℃で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加えてヘプタン／酢酸エチル（2／1）で抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.583 \text{ min}$).

[0448] [工程3] 3-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-2-フルオロアニリン

工程2で得られた化合物の粗生成物をジクロロメタン（10.0 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（10.0 mL）を滴下して、室温で終夜撹拌した。反応液にメタノール（100 mL）を加えて、沈殿物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物（893 mg）を得た。

LCMS: 296.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.389 \text{ min}$).

[0449] [工程4] 3-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-N-（1-エトキシシクロプロピル）-2-フルオロアニリン

工程3で得られた化合物（296 mg、1.00 mmol）と酢酸（229 μL 、4.00 mmol）をエタノール（5 mL）に溶解し、（1-エト

キシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (402 μ L、2.00 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (291 mg) を得た。

LCMS: 380.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.555 min).

[0450] [工程5] 7-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

工程4で得られた化合物 (291 mg、0.77 mmol) と炭酸カリウム (207 mg、1.50 mmol) をDMF (5.00 mL) に溶解し、Pd₂(dba)₃ (45.8 mg、0.05 mmol) 及びXPhos (119 mg、0.25 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、95℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1M塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (107 mg) を得た。

LCMS: 272.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.163 min).

[0451] [工程6] 8-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

工程5で得られた化合物 (107 mg、0.39 mmol) をエタノール (3.90 mL) とTHF (3.90 mL) の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (21.4 mg) を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (61.0 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.96 (1H, s), 9.67 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.47 (1H, t, J = 8.2 Hz), 2.7

8 (2 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.43–2.39 (2 H, m).

LCMS: 182.1 [M+H]⁺ ($R_t = 1.665 \text{ min}$).

[0452] <参考例 87: 8-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン>

[0453] [工程 1] 2,3-ジフルオロ-5-ヨードピリジン-4-アミン

2,3-ジフルオロピリジン-4-アミン (500 mg, 3.84 mmol) と N-ヨードコハク酸イミド (1.04 g, 4.61 mmol) をアセトニトリル (7.69 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (36.6 mg, 0.19 mmol) を加えて、80℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、続いて食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、表題化合物 (872 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.97 (1 H, s), 4.87 (2 H, br s).

LCMS: 256.9 [M+H]⁺ ($R_t = 2.033 \text{ min}$).

[0454] [工程 2] 3-フルオロ-5-ヨード-2-メトキシピリジン-4-アミン

工程 1 で得られた化合物 (383 mg, 1.50 mmol) をメタノール (3.74 mL) に溶解し、5 M ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (598 μ L, 2.99 mmol) を加えて、80℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物 (391 mg) を得た。

LCMS: 269.0 [M+H]⁺ ($R_t = 2.058 \text{ min}$).

[0455] [工程 3] 8-フルオロ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

工程 2 で得られた化合物 (391 mg, 1.46 mmol) とアクリル酸

エチル (191 μ L、1.75 mmol) を原料として、参考例85の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物 (225 mg) を得た。

LCMS: 197.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.756 min).

[0456] [工程4] 8-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

工程3で得られた化合物 (98.1 mg、0.50 mmol) に4M塩酸／1,4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加えて、90℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水を加えて、ジクロロメタンでろ過した。ろ物を水、続いてジクロロメタンで洗浄し、減圧下乾燥することにより、表題化合物 (60.0 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 11.56 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.2 Hz).

LCMS: 183.1 [M+H]⁺ (R_t = 0.720 min).

[0457] <参考例88: 7-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン>

[0458] [工程1] エチル 4-(ベンジルオキシ)-2-ニトロベンゾアート

エチル 4-フルオロ-2-ニトロベンゾアート (1.03 g、4.83 mmol) と炭酸カリウム (1.00 g、7.25 mmol) をDMF (9.67 mL) に溶解し、ベンジルアルコール (599 μ L、5.80 mmol) を加えて、60℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン／酢酸エチル)、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン／酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (791 mg) を得た。

LCMS: 302.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.415 min).

[0459] [工程2] (4-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル)メタノール

工程1で得られた化合物(791 mg、2.63 mmol)をTHF(7.5 mL)とメタノール(0.88 mL)の混合溶媒に溶解し、0℃下、4 M水素化ホウ素リチウム/THF溶液(1.31 mL、5.25 mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で4時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(683 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.69 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.44–7.36 (5H, m), 7.27–7.24 (1H, m), 5.14 (2H, s), 4.86 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.55 (1H, t, $J = 6.6$ Hz)。

LCMS: 242.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ($R_t = 2.220$ min)。

[0460] [工程3] (2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)フェニル)メタノール

工程2で得られた化合物(683 mg、2.64 mmol)と塩化アンモニウム(705 mg、13.2 mmol)を水(1.10 mL)及びエタノール(4.40 mL)の混合溶媒に溶解し、鉄(736 mg、13.2 mmol)を加えて、50℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルを加えてセライトでろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(280 mg)を得た。

LCMS: 212.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ($R_t = 1.808$ min)。

[0461] [工程4] 7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

工程3で得られた化合物(280mg、1.22mmol)をTHF(3.70mL)に溶解し、0℃下、トリホスゲン(435mg、1.47mmol)のTHF(2mL)溶液を滴下した。反応液を0℃で15分間攪拌した後、トリエチルアミン(595μL、4.27mmol)を加えて、0℃で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(254mg)を得た。

LCMS: 256.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.143 min).

[0462] [工程5] 7-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

工程4で得られた化合物(254mg、0.993mmol)を酢酸エチル(5.00mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭素(50.7mg)を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより、表題化合物(79.7mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (1H, s), 9.55 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.37 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.12 (2H, s).

LCMS: 166.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.597 min).

[0463] <参考例89: 6-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン>

2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(500 mg、3.35 mmol)をトリフルオロ酢酸(6.70 mL)に溶解し、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(1.73 g、4.02 mmol)のトリフルオロ酢酸(4.00 mL)溶液を加えて、80℃で30分間攪拌した。反応液に水を加えてろ過し、得られたろ物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(338 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10.54 (1H, s), 9.15 (1H, s), 6.72 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.35 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz), 4.42 (2H, s).

LCMS: 166.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.635 min).

[0464] <参考例90: 8-ヒドロキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ピリド[4,3-*b*]アゼピン-2-オン>

[0465] [工程1] *tert*-ブチル (E)-4-(4-アミノ-6-メトキシピリジン-3-イル)-3-ブテノアート

参考例85の工程1で得られた化合物(748 mg、2.99 mmol)と*tert*-ブチル 3-ブテノアート(970 μL、5.98 mmol)を原料として、参考例85の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(486 mg)を得た。

LCMS: 265.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.704 min).

[0466] [工程2] *tert*-ブチル 4-(4-アミノ-6-メトキシピリジン-3-イル)ブタノアート

工程1で得られた化合物(486 mg、1.84 mmol)を原料として、参考例85の工程3と同様の操作を行い、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 267.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.715 min).

[0467] [工程3] 4-(4-アミノ-6-メトキシピリジン-3-イル)ブタン酸

工程2で得られた化合物の粗生成物をTHF (9.19 mL) に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシド (247 mg、2.20 mmol) を加えて、50°Cで終夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (200 mg) を得た。

LCMS: 211.6 [M+H]⁺ (R_t = 0.524 min).

[0468] [工程4] 8-メトキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] アゼピン-2-オン

工程3で得られた化合物 (200 mg、0.95 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.497 mL、2.85 mmol) をDMF (4.76 mL) に溶解し、WSC-HCl (274 mg、1.43 mmol) 及びHOBt (193 mg、1.43 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (46.2 mg) を得た。

LCMS: 193.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.605 min).

[0469] [工程5] 8-ヒドロキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] アゼピン-2-オン

工程4で得られた化合物 (46.2 mg) をアセトニトリル (2.40 mL) に溶解し、ヨウ化カリウム (79.8 mg、0.481 mmol) 及びトリメチルクロロシラン (61 µL、0.481 mmol) を加えて、80°Cで終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液に水を加えてジクロロメタンで3回洗浄した。水層を減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製するこ

とにより、表題化合物（7.50mg）を得た。

LCMS: 179.5 [M+H]⁺ (R_t = 1.072 min).

[0470] <参考例91: tert-ブチル (E)-3-(4-アミノ-5,6-ジフルオロピリジン-3-イル) アクリラート>

参考例87の工程1で得られた化合物（1.28g、5.00mmol）とアクリル酸 tert-ブチル（769mg、6.00mmol）を原料として、参考例84の工程1と同様の操作を行い、表題化合物（1.01g）を得た。

LCMS: 257.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.289 min).

[0471] <参考例92: tert-ブチル (2R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシラート>

[0472] [工程1] 1-(tert-ブチル) 2-メチル (2R, 5S)-5-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) ピペリジン-1,2-ジカルボキシラート

1-(tert-ブチル) 2-メチル (2R, 5R)-5-ヒドロキシピペリジン-1,2-ジカルボキシラート（58.5mg、0.23mmol）と7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン（44.2mg、0.27mmol）を原料として、参考例83の工程2と同様の操作を行い、表題化合物（33.9mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.31 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.28 (1H, s), 4.92 (1H, d, J = 102.0 Hz), 4.37 (1H, s), 4.28 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.77 (3H, d, J = 13.7 Hz), 3.22 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.3

H z), 2.26–2.14 (1H, m), 2.02 (2H, d, J = 14.2 Hz), 1.38 (9H, d, J = 45.7 Hz).

LCMS: 305.1 [M+H–Boc]⁺ (Rt = 2.190 min).

[0473] [工程2] tert-ブチル (2R, 5S)–2–(ヒドロキシメチル)–5–((2-オキソ–1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン–7-イル)オキシ)ピペリジン–1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物(101mg、0.25mmol)を原料として、参考例35の工程4と同様の操作を行い、表題化合物(39.7mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.38–4.32 (2H, m), 4.21 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.83–3.80 (1H, m), 3.70–3.64 (1H, m), 3.12 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.62–2.60 (2H, m), 2.13–2.03 (2H, m), 1.93–1.78 (2H, m), 1.53–1.50 (1H, m), 1.36 (9H, s).

LCMS: 321.1 [M+H–tBu]⁺ (Rt = 1.967 min).

[0474] <参考例93: tert-ブチル (2R, 4R)–2–(ヒドロキシメチル)–4–((2-オキソ–1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン–7-イル)オキシ)ピペリジン–1-カルボキシラート>

1–(tert-ブチル) 2-メチル (2R, 4S)–4-ヒドロキ

シピペリジン-1, 2-ジカルボキシラート (200 mg、0.77 mmol) と 7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン (151 mg、0.93 mmol) を原料として、参考例 92 と同様の操作を行い、表題化合物 (62.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, br s), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.50–4.45 (2H, m), 4.13–4.11 (1H, m), 3.78–3.76 (2H, m), 3.07–3.04 (1H, m), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.64–2.62 (2H, m), 2.58 (1H, br s), 2.27–2.23 (1H, m), 2.06–2.03 (1H, m), 1.71–1.60 (2H, m), 1.48 (9H, s).

LCMS: 321.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ ($R_t = 2.066$ min).

[0475] <参考例 94: 7-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン>

[0476] [工程 1] 7-(ベンジルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン

7-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オン (500 mg、1.97 mmol) を DMF (9.87 mL) に溶解し、0 °C 下、50%水素化ナトリウム (114 mg、2.37 mmol) を加えて、室温まで昇温後、15 分間攪拌した。反応液に 4-メトキシベンジルクロリド (404 μL 、2.96 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。生じた固体を酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物 (67

5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.29 (5H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.82 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 6.58–6.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 4.93 (2H, s), 3.78 (3H, s), 2.88 (2H, dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz), 2.74 (2H, dd, $J = 8.5, 5.7$) .

LCMS: 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.448$ min) .

[0477] [工程2] 7-(ベンジルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

工程1で得られた化合物(496 mg、1.33 mmol)をTHF(6.64 mL)に溶解し、0℃下、1 mL HMDS/トルエン溶液(1.46 mL、1.46 mmol)を加えて、0℃で30分間攪拌した。反応液にヨードメタン(99.2 μL 、1.59 mmol)を加えて、0℃で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(335 mg)を得た。

LCMS: 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.551$ min) .

[0478] [工程3] 7-(ベンジルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

工程2で得られた化合物(468 mg、1.21 mmol)をTHF(6.04 mL)に溶解し、0℃下、1 mL HMDS/トルエン溶液(1.33 mL、1.33 mmol)を加えて、0℃で30分間攪拌した。反応液にヨードメタン(90.3 μL 、1.45 mmol)を加えて、0℃で3時間攪

拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（405 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.30 (5H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.04–6.99 (1H, m), 6.85–6.80 (2H, m), 6.59–6.52 (2H, m), 5.02 (2H, s), 4.92 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.74 (2H, s), 1.23 (6H, s).

LCMS: 402.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.606$ min).

[0479] [工程4] 7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

工程3で得られた化合物（180 mg、0.45 mmol）をトリフルオロ酢酸（750 μL ）に溶解し、アニソール（48.7 μL 、0.45 mmol）を加えて、70℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトリエチルアミンと飽和食塩水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。生じた固体をジクロロメタンで洗浄することにより、表題化合物（22.6 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.93 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.67 (2H, s), 1.12 (6H, s).

LCMS: 192.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.865$ min).

[0480] <参考例95: 7-ヒドロキシ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1,6-

ナフチリジン-2 (1H) -オン>

参考例85の工程1で得られた化合物(50.0mg、0.20mmol)とメタクリル酸メチル(85.0 μ L、0.80mmol)を原料として、参考例85の工程2から工程5と同様の操作を行い、表題化合物(17.1mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.90 (1H, s), 6.50 (1H, s), 3.10–3.08 (1H, m), 2.74–2.71 (2H, m), 1.26 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 179.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.105$ min).

[0481] <参考例96: N-ベンジル-3-クロロ-2-フルオロ-5-ヨードピリジン-4-アミン>

[0482] [工程1] tert-ブチル (3-クロロ-2-フルオロピリジン-4-イル) カルバメート

3-クロロ-2-フルオロ-4-ヨードピリジン(515mg、2.00mmol)をトルエン(10.0mL)に溶解し、カルバミン酸tert-ブチル(281mg、2.40mmol)、炭酸セシウム(1.30g、4.00mmol)、XantPhos(347mg、0.60mmol)、及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275mg、0.30mmol)を加えて、窒素雰囲気下、100 $^\circ\text{C}$ で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(430mg)を得た。

LCMS: 247.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.478$ min).

[0483] [工程2] N-ベンジル-3-クロロ-2-フルオロピリジン-4-アミン

工程1で得られた化合物(430mg、1.74mmol)を原料として、参考例2の工程2及び参考例27の工程4と同様の操作を行い、表題化合物(414mg)を得た。

LCMS: 237.0 [M+H]⁺ (R_t = 2.289 min).

[0484] [工程3] N-ベンジル-3-クロロ-2-フルオロ-5-ヨードピリジン-4-アミン

工程2で得られた化合物(414mg、1.75mmol)を原料として、参考例87の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(378mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.14 (1H, s), 7.42–7.30 (5H, m), 5.05 (1H, br s), 4.90 (2H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 363.0 [M+H]⁺ (R_t = 2.538 min).

[0485] <参考例97: 6-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン>

[0486] [工程1] 6,7-ジフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キノリン-2(1H)-オン

4,5-ジフルオロ-2-ヨードアニリン(1.27g、5.00mmol)とアクリル酸エチル(601mg、6.00mmol)を原料として、参考例84と同様の操作を行い、表題化合物(682mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.57 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 12.3, 6.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.8, 8.5 Hz), 6.65 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.69 (2H, s), 3.67 (2H, t, J = 8.2 Hz), 0.94 (2H, t, J = 8.2 Hz), -0.03 (9H, s).

LCMS: 312.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.609 min) (Method B).

[0487] [工程2] 7-(ベンジルオキシ)-6-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キノリン-2(1H)-オン

50%水素化ナトリウム (36.0 mg、0.90 mmol) と THF (0.30 mL) の混合物に、ベンジルアルコール (92.7 μ L、0.90 mmol) の DMF 溶液 (1.50 mL) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に工程1で得られた化合物 (93.4 mg、0.30 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (159 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54–7.21 (8H, m), 6.55 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 5.67 (2H, s), 5.25 (2H, s), 3.68–3.64 (2H, m), 0.93–0.89 (2H, m), –0.02 (9H, s).

LCMS: 400.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.755 \text{ min}$) (Method B).

[0488] [工程3] 7-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキノリン-2(1H)-オン

工程2で得られた化合物 (294 mg、0.74 mmol) を THF (4.91 mL) に溶解し、6M塩酸水溶液 (2.45 mL) を加えて、50℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。生じた固体を酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物 (261 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.72 (1H, br s), 7.77 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 11.4 \text{ Hz}$), 7.50–7.48 (2H, m), 7.43–7.36 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.37 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 5.19 (2H, s).

LCMS: 270.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.039 min)
(Method B).

[0489] [工程4] 6-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2
(1H)-オン

工程3で得られた化合物(261mg、0.97mmol)を原料として、
参考例27の工程6と同様の操作を行い、表題化合物(28.0mg)を
得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.93 (1H, s), 9.
.69 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 11.0
Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 2.
72 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.36 (2H,
t, J = 7.5 Hz).

LCMS: 182.10 [M+H]⁺ (R_t = 1.507 min)
(Method B).

[0490] <参考例98: (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-
メチル-6-ペンチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-
ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例77の工程1で得られた化合物(100mg、0.20mmol)
と1-ペンテン-1-イルボロン酸(46.6mg、0.41mmol)を
原料として、参考例78と同様の操作を行い、表題化合物(40.2mg)
を得た。

LCMS: 322.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.277 min).

[0491] <参考例99: (2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(2-フルオロフ
ェニル)-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒ
ドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼ
ピン-5-オン>

参考例77の工程1で得られた化合物(123mg、0.25mmol)
と2-フルオロフェニルボロン酸(70.2mg、0.50mmol)を原

料として、参考例 78 と同様の操作を行い、表題化合物 (56.2 mg) を得た。

LCMS: 346.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.049 min).

[0492] <参考例 100: (2S, 11aR) - 2-アミノ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン>

参考例 34 で得られた化合物 (437 mg、1.50 mmol) を原料として、参考例 82 の工程 2 から工程 3 と同様の操作を行い、表題化合物 (337 mg) を得た。

LCMS: 291.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.640 min).

[0493] <参考例 101: (2R, 11aR) - 7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-5-オキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホナート>

参考例 82 の工程 1 で得られた化合物 (100 mg、0.32 mmol) を THF (3.23 mL) に溶解し、50%水素化ナトリウム (31.0 mg、0.65 mmol) を加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液に p-トルエンスルホニルクロリド (185 mg、0.97 mmol) を加えて、室温で 3 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (137 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.23 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.63-4.55 (1H, m), 4.37 (1H, dd, J = 11.9, 10.1 Hz)

z), 4.00 (1H, dd, J = 10.3, 5.3 Hz), 3.97–3.90 (1H, m), 3.87 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 14.6, 5.0 Hz), 2.47 (3H, s), 2.41–2.32 (1H, m), 2.25 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.13 (1H, d, J = 15.1 Hz), 1.33 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.28 (3H, d, J = 5.7 Hz).

LCMS: 464.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.370 min).

[0494] <参考例102: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–((S)–1–(メトキシメトキシ)プロパン–2–イル)オキシ)–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0495] [工程1] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–6–((S)–1–((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン–2–イル)オキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

参考例49の工程4で得られた化合物(200mg、0.56mmol)と参考例5の工程1で得られた化合物(211mg、0.67mmol)を原料として、参考例5の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(318mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.61 (2H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.41–7.28 (11H, m), 6.57 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.01–4.95 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.46 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.34

−4.31 (1H, m), 4.27−4.23 (1H, m),
 4.05 (1H, dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 4.
 00−3.96 (3H, m), 3.94−3.86 (1H, m),
 3.80 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz),
 3.63 (1H, dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz),
 2.22 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.18−2.1
 5 (1H, m), 1.83−1.79 (1H, m), 1.26
 −1.24 (3H, m), 0.95 (9H, s).

LCMS: 654.3 [M+H]⁺ ($R_t = 3.085$ min).

[0496] [工程2] (2S, 11aR)−2−(ベンジルオキシ)−7−フルオロー
 6−((S)−1−ヒドロキシプロパン−2−イル)オキシ)−8−メチ
 ル−2, 3, 11, 11a−テトラヒドロ−1H, 5H−ベンゾ[f]ピロ
 ロ[2, 1−c][1, 4]オキサゼピン−5−オン

工程1で得られた化合物(318mg、0.49mmol)を原料として、
 参考例36の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(183mg)を得
 た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.38−7.29 (6H, m),
 6.57 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.36 (1H,
 dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz), 4.59−4.4
 9 (3H, m), 4.33−4.27 (1H, m), 4.09
 −3.85 (5H, m), 3.69−3.63 (2H, m),
 2.25 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.19 (1H,
 dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz), 1.89 (1H,
 dq, $J = 13.3, 3.2$ Hz), 1.40 (3H,
 d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 416.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.343$ min).

[0497] [工程3] (2S, 11aR)−2−(ベンジルオキシ)−7−フルオロー
 6−((S)−1−(メトキシメトキシ)プロパン−2−イル)オキシ)

－8－メチル－2，3，11，11a－テトラヒドロ－1H，5H－ベンゾ
[f]ピロロ[2，1－c][1，4]オキサゼピン－5－オン

工程2で得られた化合物（183mg、0.44mmol）とN，N－ジ
イソプロピルエチルアミン（152μL、0.88mmol）をジクロロメ
タン（1.00mL）に溶解し、0℃下、メトキシメチルクロリド（66.
8μL、0.88mmol）を加えて、反応液を室温まで昇温して終夜撹拌
した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、
表題化合物（200mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.36–7.28 (5H, m), 6.60 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.62–4.
55 (3H, m), 4.47–4.42 (2H, m), 4.
30–4.25 (1H, m), 4.13–4.10 (1H, m),
4.03–4.00 (2H, m), 3.95–3.87 (1H
m), 3.81 (1H, dd, J = 12.3, 5.0
Hz), 3.75 (1H, dd, J = 10.3, 5.3 Hz),
3.61 (1H, dd, J = 10.5, 5.0 Hz),
3.31 (3H, s), 2.28–2.21 (4H, m),
1.85 (1H, dt, J = 13.3, 5.3 Hz),
1.28 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 460.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.329 min).

[0498] [工程4] (2S, 11aR)－7－フルオロ－2－ヒドロキシー6－（（
（S）－1－（メトキシメトキシ）プロパン－2－イル）オキシ）－8－メ
チル－2，3，11，11a－テトラヒドロ－1H，5H－ベンゾ[f]ピ
ロロ[2，1－c][1，4]オキサゼピン－5－オン

工程3で得られた化合物（200mg、0.44mmol）を原料として
、参考例49の工程6と同様の操作を行い、表題化合物（143mg）を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.62–4.59 (3H, m), 4.55–4.49 (1H, m), 4.16–4.11 (1H, m), 4.06–4.02 (1H, m), 3.96 (1H, q, J = 10.7 Hz), 3.85–3.81 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J = 10.5, 5.5 Hz), 3.33 (3H, s), 2.25 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.17–2.15 (1H, m), 2.05–2.04 (1H, m), 1.86 (1H, dt, J = 13.3, 5.5 Hz), 1.33 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 370.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 1.903 min).

[0499] <参考例103: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–((R)–1–(メトキシメトキシ)プロパン–2–イル)オキシ)–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0500] [工程1] (S)–1–((tert–ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロパン–2–オール

(S)–プロパン–1, 2–ジオール (1.00g、13.1mmol) を原料として、参考例5の工程1と同様の操作を行い、表題化合物 (3.13g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (4H, dt, J = 6.6, 1.1 Hz), 7.44–7.40 (6H, m), 3.95–3.87 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J = 10.1, 3.7 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 10.1, 7.8 Hz), 2.54 (1H, d, J = 3.2 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.07 (9H, s).

[0501] [工程2] (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–((

(R) - 1 - (メトキシメトキシ) プロパン-2-イル) オキシ) - 8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

参考例49の工程4で得られた化合物(200mg、0.56mmol)と工程1で得られた化合物(194mg、0.62mmol)を原料として、参考例102と同様の操作を行い、表題化合物(175mg)を得た。

LCMS: 370.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.938 min).

[0502] <参考例104: (2S, 11aR) - 6 - (2, 2-ジフルオロプロポキシ) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0503] [工程1] (2S, 11aR) - 2 - (ベンジルオキシ) - 7-フルオロ-8-メチル-6 - (2-オキソプロポキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

参考例49の工程4で得られた化合物(200mg、0.56mmol)とブモアセトン(70.5μL、0.84mmol)を原料として、参考例49の工程5と同様の操作を行い、表題化合物(235mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.28 (5H, m), 6.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.86-4.82 (1H, m), 4.60-4.56 (2H, m), 4.50-4.47 (1H, m), 4.31-4.26 (1H, m), 4.15-4.02 (2H, m), 3.97-3.89 (2H, m), 3.84 (1H, dd, J = 12.6, 5.3 Hz), 2.29 (3H, s), 2.26-2.22 (4H, m), 1.87 (1H, dt, J = 13.1, 5.3 Hz).

LCMS: 414.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.259 min).

[0504] [工程2] (2S, 11aR) - 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (2, 2 - ジフルオロプロポキシ) - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程1で得られた化合物 (235 mg、0.57 mmol) を原料として、参考例37の工程2と同様の操作を行い、表題化合物 (161 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 6.65 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.57 (1H, d, $J = 11.9 \text{ Hz}$), 4.48 (1H, d, $J = 11.4 \text{ Hz}$), 4.40–4.26 (2H, m), 4.22–4.09 (3H, m), 4.07–4.00 (1H, m), 3.97–3.92 (2H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 12.6, 5.3 \text{ Hz}$), 2.29–2.22 (4H, m), 1.89–1.83 (1H, m), 1.78 (3H, t, $J = 19.2 \text{ Hz}$).

LCMS: 436.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.417 \text{ min}$).

[0505] [工程3] (2S, 11aR) - 6 - (2, 2 - ジフルオロプロポキシ) - 7 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11 a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程2で得られた化合物 (161 mg、0.37 mmol) を原料として、参考例49の工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (129 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.67 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 4.63–4.58 (1H, m), 4.43–4.34 (1H, m), 4.20–4.12 (2H, m), 4.08–4.03 (1H, m), 3.97 (1H, dd, $J =$

11.2, 9.8 Hz), 3.86 (1H, dq, J = 12.8, 1.7 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 12.6, 4.8 Hz), 2.27 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.21–2.15 (1H, m), 1.90–1.76 (5H, m).

LCMS: 346.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.017 min).

[0506] <参考例105: (2S, 11aR)–7-フルオロ–2-ヒドロキシ–8-メチル–6–((S)–1, 1, 1-トリフルオロプロパン–2-イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ–1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5-オン>

(R)–1, 1, 1-トリフルオロ–2-プロパノール (160 mg、1.40 mmol) と参考例49の工程4で得られた化合物 (200 mg、0.56 mmol) を原料として、参考例7の工程1及び参考例49の工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (153 mg) を得た。

LCMS: 364.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.075 min).

[0507] <参考例106: (2S, 11aR)–6-シクロブトキシ–7-フルオロ–2-ヒドロキシ–8-メチル–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ–1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物 (100 mg、0.28 mmol) とブモシクロブタン (39.6 μL、0.42 mmol) を原料として、参考例49の工程5から工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (79.4 mg) を得た。

LCMS: 322.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.172 min).

[0508] <参考例107: (2S, 11aR)–6–((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)–7-フルオロ–2-ヒドロキシ–8-メチル–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ–1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と4,4-ジフルオロシクロヘキサノール(45.7mg、0.34mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(74.3mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.63 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.62–4.60 (1H, m), 4.48–4.48 (1H, br m), 4.17 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 4.08–3.94 (2H, m), 3.90–3.87 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J = 12.8, 4.1 Hz), 2.36–2.29 (4H, m), 2.21–2.12 (3H, m), 2.00–1.77 (6H, m), 1.70 (1H, d, J = 3.7 Hz).

LCMS: 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 2.077 min).

[0509] <参考例108: (2S, 11aR)–6–((3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)–7-フルオロ–2-ヒドロキシ–8-メチル–2,3,11,11a-テトラヒドロ–1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–5-オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタノール(37.6 μL 、0.36mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(75.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.64 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.63–4.61 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz), 4.09–4.05 (2H, m), 4.03–3.94 (1H, m), 3.83 (2H, d, J = 4.6 Hz), 2.72–2.45 (5H, m), 2.26 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.2

0-2.14 (1H, m), 1.87 (1H, dt, J = 13.4, 5.3 Hz), 1.73 (1H, d, J = 4.1 Hz).

LCMS: 372.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.084 min).

[0510] <参考例109: (2R, 11aR)-6-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

[0511] [工程1] (2S, 11aR)-6-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と3,3-ジフルオロシクロブタノール(35.7μL、0.42mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(57.8mg)を得た。

LCMS: 358.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.048 min).

[0512] [工程2] (2R, 11aR)-6-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(57.8mg、0.16mmol)を原料として、参考例61の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(41.3mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.68 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.79-4.76 (1H, br m), 4.64-4.61 (2H, m), 4.03 (1H, dd, J = 10.1, 5.5 Hz), 3.93-3.85 (3H, m),

3.13–2.91 (4H, m), 2.29–2.22 (4H, m), 1.83 (2H, d, $J = 13.7$ Hz).

LCMS: 358.1 [M+H]⁺ ($R_t = 2.079$ min).

[0513] <参考例110: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–((R)–1–メトキシプロパン–2–イル)オキシ–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(75.0mg、0.21mmol)と(S)–(+)-1–メトキシ–2–プロパノール(31.0μL、0.31mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(62.2mg)を得た。

LCMS: 340.1 [M+H]⁺ ($R_t = 1.897$ min).

[0514] <参考例111: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–((S)–1–メトキシプロパン–2–イル)オキシ–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(75.0mg、0.21mmol)と(R)–(–)-1–メトキシ–2–プロパノール(31.0μL、0.31mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(64.0mg)を得た。

LCMS: 340.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.883$ min).

[0515] <参考例112: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–ヒドロキシ–6–(2–メトキシ–2–メチルプロポキシ)–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例49の工程4で得られた化合物(100mg、0.28mmol)と2–メトキシ–2–メチル–1–プロパノール(49.0μL、0.42mmol)を原料として、参考例51と同様の操作を行い、表題化合物(7

4. 7 mg) を得た。

LCMS: 354.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.951 min).

[0516] <参考例 113: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-(2-メトキシエトキシ)-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 49 の工程 4 で得られた化合物 (75.0 mg、0.21 mmol) と 2-メトキシエタノール (25.0 μL、0.31 mmol) を原料として、参考例 51 と同様の操作を行い、表題化合物 (58.0 mg) を得た。

LCMS: 326.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.856 min).

[0517] <参考例 114: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 49 の工程 4 で得られた化合物 (100 mg、0.28 mmol) と 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン (49.0 μL、0.42 mmol) を原料として、参考例 51 と同様の操作を行い、表題化合物 (55.2 mg) を得た。

LCMS: 365.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.652 min).

[0518] <参考例 115: (2R, 11aR) - 7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-5-オキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-2-イルメタンスルホナート>

参考例 82 の工程 1 で得られた化合物 (100 mg、0.32 mmol) と トリエチルアミン (66.0 μL、0.48 mmol) をジクロロメタン (1.08 mL) に溶解し、0℃下、メタンスルホニルクロリド (30.0 μL、0.39 mmol) を加えて、0℃のまま 2 時間攪拌した。反応液に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（110mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.65 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.42 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.66–4.57 (1H, m), 4.38 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.03–3.98 (3H, m), 3.10 (3H, s), 2.47–2.40 (1H, m), 2.26–2.21 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.31 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.063$ min) (Method B).

[0519] <参考例116: (2R, 11aR)–7–クロロ–8–メチル–5–オキソ–6–(2, 2, 2–トリフルオロエトキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル メタンスルホナート>

[0520] [工程1] メチル 3–クロロ–2–(シクロプロピルメトキシ)–6–ヒドロキシ–4–メチルベンゾアート

参考例28の工程1で得られた化合物（1.97g、8.34mmol）を原料として、参考例58の工程1と同様の操作を行い、表題化合物（1.17g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.14 (1H, s), 6.70 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.77 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.36 (3H, s), 1.39–1.29 (1H, m), 0.67–0.62 (2H, m), 0.36 (2H, q, $J = 5.0$ Hz).

LCMS: 271.0 [M+H]⁺ (R_t = 2.516 min)
(Method B).

[0521] [工程2] (2S, 11aR) - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - クロロ - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程1で得られた化合物 (1.29 g, 4.76 mmol) と参考例25で得られた化合物 (1.90 g, 6.19 mmol) を原料として、参考例27の工程2から工程5と同様の操作を行い、表題化合物 (1.53 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37-7.28 (5H, m), 6.72 (1H, s), 4.57 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.48 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.30-4.25 (1H, m), 4.13-4.10 (1H, m), 4.06-3.83 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.26-2.19 (1H, m), 1.86 (1H, t d, J = 9.0, 4.3 Hz), 1.38-1.31 (1H, m), 0.58-0.50 (2H, m), 0.34-0.30 (2H, m).

LCMS: 428.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.573 min)
(Method B).

[0522] [工程3] (2S, 11aR) - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

工程2で得られた化合物 (1.53 g, 3.57 mmol) を原料として、参考例49の工程4と同様の操作を行い、表題化合物 (1.19 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.28 (5H, m), 6.38 (1H, s), 4.58 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 11.9, 1.4$ Hz), 4.25–4.19 (2H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 14.0, 1.6$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 13.7, 4.1$ Hz), 2.38–2.33 (4H, m), 1.74 (1H, ddd, $J = 14.2, 10.1, 3.2$ Hz).

LCMS: 374.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.625$ min) (Method B).

[0523] [工程4] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–7–クロロ–8–メチル–6–(2, 2, 2–トリフルオロエトキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程3で得られた化合物(100mg、0.27mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸2, 2, 2–トリフルオロエチル(77.1 μL 、0.54mmol)を原料として、参考例49の工程5と同様の操作を行い、表題化合物(121mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37–7.30 (5H, m), 6.81 (1H, s), 4.80–4.75 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.43–4.38 (1H, m), 4.30–4.25 (1H, m), 4.17–4.13 (1H, m), 4.04–3.96 (3H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 12.8, 5.0$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.29–2.23 (1H, m), 1.86 (1

H, dt, J = 13.3, 5.0 Hz).

LCMS: 456.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.572 min)

(Method B).

[0524] [工程5] (2S, 11aR) - 7-クロロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程4で得られた化合物(121mg、0.27mmol)を原料として、参考例59の工程4と同様の操作を行い、表題化合物(97.6mg)を得た。

LCMS: 366.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.058 min)

(Method B).

[0525] [工程6] (2R, 11aR) - 7-クロロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン

工程5で得られた化合物(97.6mg、0.27mmol)を原料として、参考例61の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(93.5mg)を得た。

LCMS: 366.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.097 min)

(Method B).

[0526] [工程7] (2R, 11aR) - 7-クロロ-8-メチル-5-オキソ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-2-イルメタンスルホナート

工程6で得られた化合物(93.5mg、0.26mmol)を原料として、参考例115と同様の操作を行い、表題化合物(92.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.88 (1H, s), 5.43 (1H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 4.91–4.86 (1H, m), 4.49–4.34 (2H, m), 4.16–4.11 (2H, m), 4.01–3.97 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.51–2.44 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.25 (1H, d, $J = 14.6 \text{ Hz}$).

LCMS: 444.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.270 \text{ min}$) (Method B).

[0527] <参考例 117: (2R, 11aR)–7–クロロ–6–((1–フルオロシクロプロピル)メトキシ)–8–メチル–5–オキソ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル メタンスルホナート>

[0528] [工程 1] (2S, 11aR)–7–クロロ–6–(シクロプロピルメトキシ)–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

参考例 116 の工程 2 で得られた化合物 (542 mg、1.27 mmol) を原料として、参考例 59 の工程 4 と同様の操作を行い、表題化合物 (383 mg) を得た。

LCMS: 338.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.006 \text{ min}$) (Method B).

[0529] [工程 2] (2R, 11aR)–7–クロロ–6–(シクロプロピルメトキシ)–8–メチル–5–オキソ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル ベンゾアート

工程 1 で得られた化合物 (383 mg、1.14 mmol)、安息香酸 (216 mg、1.77 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (464 m

g、1.77 mmol) を THF (3.78 mL) に溶解し、DIAD (345 μ L、1.77 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (669 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.48 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.77 (1H, s), 5.71 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.03–4.93 (2H, m), 4.47 (1H, dd, $J = 11.7, 10.3$ Hz), 4.11–3.93 (4H, m), 2.51–2.44 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.07–2.04 (1H, br m), 1.44–1.41 (1H, m), 0.60 (2H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 0.43 (2H, t, $J = 4.6$ Hz).
LCMS: 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.556$ min) (Method B).

[0530] [工程3] (2R, 11aR)–7–クロロ–6–ヒドロキシ–8–メチル–5–オキソ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル ベンゾアート

工程2で得られた化合物 (669 mg、1.51 mmol) を原料として、参考例49の工程4と同様の操作を行い、表題化合物 (310 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04–8.02 (2H, m), 7.61 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.48 (1H, s),

5.67–5.64 (1H, m), 4.47–4.35 (2H, m), 4.19–4.09 (2H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz), 2.67–2.60 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.13–2.10 (1H, m).

LCMS: 388.1 [M+H]⁺ ($R_t = 2.567$ min) (Method B).

[0531] [工程4] (2R, 11aR)–7–クロロ–6–((1–フルオロシクロプロピル)メトキシ)–8–メチル–5–オキソ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル ベンゾアート

工程3で得られた化合物(80.0mg、0.21mmol)と(1–フルオロシクロプロピル)メタノール(24.5 μ L、0.31mmol)を原料として、参考例51の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(66.0mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 8.04 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.49 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 6.81 (1H, s), 5.71 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.55–4.47 (3H, m), 4.10–4.04 (4H, m), 2.53–2.46 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.05–2.04 (1H, m), 1.15–1.07 (3H, m), 0.90–0.85 (1H, m).

LCMS: 460.1 [M+H]⁺ ($R_t = 2.508$ min) (Method B).

[0532] [工程5] (2R, 11aR)–7–クロロ–6–((1–フルオロシクロプロピル)メトキシ)–2–ヒドロキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1,

4] オキサゼピン-5-オン

工程4で得られた化合物(66.0mg、0.14mmol)をエタノール(1mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(140 μ L、0.29mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物(52.0mg)を得た。

LCMS: 356.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.011 min)
(Method B).

[0533] [工程6] (2R, 11aR)-7-クロロ-6-((1-フルオロシクロプロピル)メトキシ)-8-メチル-5-オキソ-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-2-イル メタンスルホナート

工程5で得られた化合物(52.0mg、0.15mmol)を原料として、参考例115と同様の操作を行い、表題化合物(52.1mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.82 (1H, s), 5.42 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.52-4.46 (3H, m), 4.14-4.09 (2H, m), 4.00-3.95 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.44-2.41 (4H, m), 2.22 (1H, d, J = 15.6 Hz), 1.17 (1H, t, J = 4.8 Hz), 1.12 (1H, t, J = 5.0 Hz), 1.09-1.00 (1H, m), 0.93-0.83 (1H, m).

LCMS: 434.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.200 min)
(Method B).

[0534] <参考例118: (2R, 11aR)-7-クロロ-6-(3-フルオロプロポキシ)-8-メチル-5-オキソ-2,3,11,11a-テトラヒド

ロー１Ｈ，５Ｈ－ベンゾ[f]ピロロ[2，１－c][1，4]オキサゼピン－２－イル メタンスルホナート＞

参考例１１７の工程３で得られた化合物（３０．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）と３－フルオロ－１－プロパノール（８．７２μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を原料として、参考例１１７の工程４から工程６と同様の操作を行い、表題化合物（２３．６ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.81 (1H, s), 5.43 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.83-4.59 (2H, m), 4.43 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.36-4.31 (1H, m), 4.23-4.21 (1H, m), 4.11-3.93 (4H, m), 3.11 (3H, s), 2.50-2.42 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.27-2.16 (3H, m).

LCMS: 422.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.155 min) (Method B).

[0535] <参考例１１９：（２Ｒ，１１ａＲ）－７－クロロ－６－イソプロポキシ－８－メチル－５－オキソ－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ，５Ｈ－ベンゾ[f]ピロロ[2，１－c][1，4]オキサゼピン－２－イル メタンスルホナート＞

参考例１１７の工程３で得られた化合物（１４０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）と２－ヨードプロパン（８６．１μＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を原料として、参考例４９の工程５及び参考例１１７の工程５から工程６と同様の操作を行い、表題化合物（８６．１ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.43 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.54-4.48 (1H, m), 4.42 (1H, dd, J = 11.7, 10.3 Hz), 4.21 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.08-4.01 (2H, m),

3.93 (1H, dd, $J = 14.6, 5.0$ Hz), 3.11 (3H, s), 2.50–2.43 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.25 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 404.1 [M+H]⁺ ($R_t = 2.139$ min) (Method B).

[0536] <参考例120: (2R, 11aR)–6–((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)–7-フルオロ–8-メチル–5-オキソ–2,3,11,11a-テトラヒドロ–1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–2-イル メタンスルホナート>

[0537] [工程1] (2S, 11aR)–2–(ベンジルオキシ)–6–((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)–7-フルオロ–8-メチル–2,3,11,11a-テトラヒドロ–1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン–5-オン

参考例49の工程4で得られた化合物(50.0mg、0.14mmol)と(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール(45.4mg、0.42mmol)を原料として、参考例51の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(52.5mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.37–7.30 (5H, m), 6.64 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.49 (1H, dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz), 4.32–4.29 (2H, m), 4.14–4.09 (1H, m), 4.04–4.01 (2H, m), 3.93–3.85 (3H, m), 2.26–2.07 (5H, m), 1.90–1.83 (1H, m), 1.53–1.39 (1H, m).

LCMS: 448.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.451$ min)

(Method B).

[0538] [工程2] (2R, 11aR) - 6 - ((2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メトキシ) - 7-フルオロ-8-メチル-5-オキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-2-イル メタンスルホナート

工程1で得られた化合物(52.5mg、0.12mmol)を原料として、参考例116の工程5から工程7と同様の操作を行い、表題化合物(20.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.70 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.42 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.43-4.34 (2H, m), 4.17-3.93 (5H, m), 3.10 (3H, s), 2.45-2.43 (1H, m), 2.28-2.15 (5H, m), 1.53-1.47 (1H, m), 1.40-1.30 (1H, m).

LCMS: 436.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 2.143 min)

(Method B).

[0539] <参考例121: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例1で得られた化合物(249mg、1.19mmol)を原料として、参考例55と同様の操作を行い、表題化合物(69.7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.08 (1H, dd, J = 10.5, 8.7 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 8.9, 3.9 Hz), 4.65-4.59 (1H, m), 4.58-4.48 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 4.08-3.92 (2H, m), 3.88-3.81 (2H, m), 2.17 (1H, ddd, J = 12.2, 7.2, 4.0 Hz), 2.04-1.83

(1H, br m), 1.87 (1H, ddd, J = 13.4, 5.3, 5.3 Hz), 1.36 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 296.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.722 min) (Method B).

[0540] <参考例122: (2S, 11aR) - 2-ヒドロキシ-6-メトキシ-8-メチル-7-プロピル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0541] [工程1] 5-(アリルオキシ)-2, 2, 7-トリメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

参考例2の工程1で得られた化合物(1.04g、5.00mmol)と臭化アリル(730μL、8.50mmol)を原料として、参考例1の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(1.27g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.41 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.13-6.04 (1H, m), 5.59 (1H, dd, J = 17.2, 1.6 Hz), 5.33 (1H, dd, J = 11.0, 1.4 Hz), 2.33 (3H, s), 1.69 (6H, s).

LCMS: 249.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.264 min) (Method B).

[0542] [工程2] 6-アリル-5-ヒドロキシ-2, 2, 7-トリメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン

工程1で得られた化合物(200mg、0.81mmol)をN, N-ジエチルアニリン(806μL)に溶解し、200℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1M塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集めて飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで

乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（135mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.54 (1H, s), 6.29 (1H, s), 5.90 (1H, ddt, $J = 16.8, 10.8, 5.2$ Hz), 5.00 (1H, dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 4.96 (1H, dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz), 3.37 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.73 (6H, s).

LCMS: 249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.603$ min) (Method B).

[0543] [工程3] メチル 3-アリル-6-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-メチルベンゾアート

工程2で得られた化合物（135mg、0.54mmol）とヨードメタン（57.5 μL 、0.92mmol）を原料として、参考例1と同様の操作を行い、表題化合物（116mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.12 (1H, s), 6.65 (1H, s), 5.93 (1H, ddt, $J = 16.9, 10.2, 5.4$ Hz), 5.01 (1H, ddt, $J = 10.2, 1.8, 1.8$ Hz), 4.87 (1H, ddt, $J = 16.9, 1.8, 1.8$ Hz), 3.99 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.36 (2H, ddd, $J = 5.4, 1.8, 1.8$ Hz), 2.26 (3H, s).

LCMS: 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.374$ min) (Method B).

[0544] [工程4] (2S, 11aR)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-8-メチ

ルー7-プロピル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物(130mg、0.55mmol)と参考例25で得られた化合物(200mg、0.66mmol)を原料として、参考例27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物(38.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.64 (1H, s), 4.63–4.56 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 4.13–4.05 (1H, m), 4.00–3.90 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.80 (1H, dd, $J = 12.6, 4.8$ Hz), 2.65–2.49 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.20–2.12 (1H, m), 1.84 (1H, ddd, $J = 12.2, 6.1, 6.1$ Hz), 1.55–1.45 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

LCMS: 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.953$ min) (Method B).

[0545] <参考例123: (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0546] [工程1] 1, 2, 3-トリフルオロ-5-(メトキシメトキシ)ベンゼン 3, 4, 5-トリフルオロフェノール(4.44g、30.0mmol)を原料として、参考例102の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(5.68g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.73–6.64 (2H, m), 5.10 (2H, s), 3.46 (3H, s).

[0547] [工程2] 1-(ベンジルオキシ)-2, 3-ジフルオロ-5-(メトキシ

メトキシ) ベンゼン

工程1で得られた化合物(5.68 g、29.6 mmol)、炭酸カリウム(16.3 g、118 mmol)、及びトルエン(59.1 mL)の混合物に、18-クラウン6-エーテル(19.5 g、73.9 mmol)及びベンジルアルコール(6.09 mL、59.1 mmol)を加えて、110℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(6.82 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44–7.32 (5H, m), 6.52–6.49 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.07 (2H, s), 3.45 (3H, s).

[0548] [工程3] 2, 3-ジフルオロ-5-(メトキシメトキシ)フェノール

工程2で得られた化合物(6.82 g、24.3 mmol)を原料として、参考例33の工程5と同様の操作を行い、表題化合物(4.68 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.51–6.42 (2H, m), 5.48 (1H, br s), 5.09 (2H, s), 3.46 (3H, s).

[0549] [工程4] 2, 3-ジフルオロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル トリフルオロメタンスルホナート

工程3で得られた化合物(4.68 g、24.6 mmol)を原料として、参考例12の工程1と同様の操作を行い、表題化合物(7.19 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.98–6.92 (1H, m), 6.85–6.82 (1H, m), 5.14 (2H, s), 3.48 (3H, s).

[0550] [工程5] 1, 2-ジフルオロ-5-(メトキシメトキシ)-3-メチルベ

ンゼン

工程4で得られた化合物 (3.92 g、12.2 mmol)、トリメチルボロキシン (2.04 mL、14.6 mmol)、及び炭酸カリウム (5.04 g、36.5 mmol) を1,4-ジオキサン (60.8 mL) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (702 mg、608 μ mol) を加えて、窒素雰囲気下、110°Cで終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (1.96 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.74–6.68 (1H, m), 6.63–6.60 (1H, m), 5.10 (2H, s), 3.47 (3H, s), 2.27 (3H, d, $J = 2.3$ Hz).

[0551] [工程6] tert-ブチル 2,3-ジフルオロ-6-(メトキシメトキシ)-4-メチルベンゾアート

工程5で得られた化合物 (1.96 g、10.4 mmol) をTHF (41.6 mL) に溶解し、-78°C下、1.59M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (7.86 mL、12.5 mmol) を滴下した。滴下終了後、-78°Cで2時間撹拌した後、反応液に二炭酸ジ-tert-ブチル (3.11 mL、13.5 mmol) を加えて、反応液を室温まで昇温して終夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (3.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.71 (1H, dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz), 5.14 (2H, s), 3.49

(3 H, s), 2.28 (3 H, d, J = 2.3 Hz),
1.58 (9 H, s).

[0552] [工程7] tert-ブチル 3-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-
4-メチル-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-
イル)オキシ)ベンゾアート

60%水素化ナトリウム(575 mg、15.0 mmol)とDMF(10.0 mL)の混合物に、1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール(1.94 mL、18.0 mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に工程6で得られた化合物(865 mg、3.00 mmol)を加えて、100℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、ヘプタン/酢酸エチル(1/1)で2回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 341.1 [M+H-tBu]⁺ (Rt = 2.722 min) (Method B).

[0553] [工程8] 3-フルオロ-6-ヒドロキシ-4-メチル-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)安息香酸

工程7で得られた化合物の粗生成物をメタノール(30.0 mL)に溶解し、トリメチルシリルクロリド(1.90 mL、15.0 mmol)を加えて、終夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(126 mg)を得た。

LCMS: 297.1 [M+H]⁺ (Rt = 2.190 min) (Method B).

[0554] [工程9] (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-メチル-6-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)

オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f]
] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

工程8で得られた化合物 (324 mg、1.09 mmol) と参考例25
で得られた化合物 (1.01 g、3.28 mmol) を原料として、参考例
27の工程2から工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (238 mg) を
得た。

LCMS: 378.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.962 min)
(Method B).

[0555] <参考例124: N-ベンジル-2, 3-ジフルオロ-5-ヨードピリジン
-4-アミン>

参考例87の工程1で得られた化合物 (1.28 g、5.00 mmol)
、炭酸カリウム (1.38 g、10.0 mmol) 、及びDMF (10.0
mL) の混合物に、臭化ベンジル (0.90 mL、7.50 mmol) を加
えて、60℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、ヘプ
タン/酢酸エチル (1/1) で2回抽出した。有機層を集めて無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (541 mg) を得た。

LCMS: 347.0 [M+H]⁺ (R_t = 2.428 min).

[0556] <参考例125: (8aR, 10S) -10-ヒドロキシー-5-メチル-3
、4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメ
ノ [8, 7-f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-13-オ
ン>

[0557] [工程1] 5-ヒドロキシー-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 7-
トリメチル-4H-ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシン-4-オン

参考例122の工程2で得られた化合物 (1.00 g、4.03 mmol)
) をTHF (20.0 mL) に溶解し、1Mボラン-THF/THF溶液 (4.84 mL、4.84 mmol) を加えて、室温で2時間撹拌した。反応

液にペルオキソほう酸ナトリウム四水和物（930 mg、6.05 mmol）と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集めて飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（620 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.71 (1H, s), 6.31 (1H, s), 3.61 (2H, dt, $J = 6.1, 6.1$ Hz), 2.73 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.06 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.77 (2H, tt, $J = 7.3, 6.1$ Hz), 1.73 (6H, s).

LCMS: 249.1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ($R_t = 2.128$ min) (Method B).

[0558] [工程2] 5, 8, 8-トリメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 10H-[1, 3]ジオキシノ[4, 5-h]クロメン-10-オン

工程1で得られた化合物（551 mg、2.07 mmol）及びトリフェニルホスフィン（652 mg、2.48 mmol）をTHF（6.90 mL）に溶解し、DIAD（483 μL 、2.48 mmol）を滴下した。滴下終了後、室温で5時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（349 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.35 (1H, s), 4.32 (2H, dd, $J = 5.6, 5.2$ Hz), 2.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.10–2.01 (2H, m), 1.68 (6H, s).

LCMS: 249.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.131 min)
(Method B).

[0559] [工程3] ベンジル 7-ヒドロキシ-5-メチルクロマン-8-カルボキシラート

工程2で得られた化合物(349 mg、1.41 mmol)を原料として、参考例42の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(273 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.22 (1H, s), 7.49–7.27 (5H, m), 6.40 (1H, s), 5.41 (2H, s), 4.20 (2H, dd, J = 5.0, 5.0 Hz), 2.57 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.17 (3H, s), 2.06–1.98 (2H, m).
LCMS: 299.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.573 min)
(Method B).

[0560] [工程4] tert-ブチル (2R, 4S)-2-((8-((ベンジロキシ)カルボニル)-5-メチルクロマン-7-イル)オキシ)メチル)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程3で得られた化合物(273 mg、0.92 mmol)と参考例22で得られた化合物(501 mg、1.10 mmol)を原料として、参考例27の工程2と同様の操作を行い、表題化合物(534 mg)を得た。

LCMS: 636.4 [M+H-Boc]⁺ (R_t = 3.497 min) (Method B).

[0561] [工程5] 7-((2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-5-メチルクロマン-8-カルボン酸

工程4で得られた化合物(534 mg、0.73 mmol)を原料として、参考例42の工程4と同様の操作を行い、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 546.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.019 min) (Method B).

[0562] [工程6] 7-((2R, 4S)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-5-メチルクロマン-8-カルボン酸

工程5で得られた化合物の粗生成物をジクロロメタン(0.73 mL)に溶解し、0℃下、トリフルオロ酢酸(0.73 mL)を加えて、0℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 546.3 [M+H]⁺ (Rt = 2.323 min) (Method B).

[0563] [工程7] (8aR, 10S)-10-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メチル-3, 4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ[8, 7-f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-13-オン

工程6で得られた化合物の粗生成物を原料として、参考例27の工程5と同様の操作を行い、表題化合物(107 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.67-7.61 (4H, m), 7.48-7.35 (6H, m), 6.41 (1H, s), 4.52-4.44 (1H, m), 4.35 (1H, ddd, J = 10.0, 6.0, 2.8 Hz), 4.12-4.05 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 10.4, 4.8 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 12.1, 6.2 Hz), 3.74-3.66 (2H, m), 2.67-2.54 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.15-2.06 (2H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.63 (1H, ddd, J = 12.8, 6.0, 3.2 Hz), 1.03 (9H, s).

LCMS: 528.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.922 min)
(Method B).

- [0564] [工程8] (8aR, 10S) - 10-ヒドロキシ-5-メチル-3, 4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ [8, 7-f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-13-オン
工程7で得られた化合物 (107 mg、0.20 mmol) を原料として、参考例42の工程6と同様の操作を行い、表題化合物 (50.4 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.46 (1H, s), 4.63-4.57 (1H, m), 4.32 (1H, ddd, J = 10.4, 6.8, 3.6 Hz), 4.16-4.05 (3H, m), 4.00-3.92 (1H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 2.67-2.54 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.17-1.95 (3H, m), 1.86 (1H, ddd, J = 13.3, 5.0, 5.0 Hz).

LCMS: 290.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.671 min)
(Method B).

- [0565] <実施例1: (2S, 11aR) - 6-イソプロポキシ-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン>

- [0566] [工程1] tert-ブチル (2R, 4S) - 2-((3-イソプロポキシ-2-(メトキシカルボニル) フェノキシ) メチル) - 4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート

参考例1で得られた化合物 (40.6 mg、0.19 mmol) と参考例83で得られた化合物 (50.0 mg、0.14 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (50.7 mg、0.19 mmol) をTHF (1 mL) に

溶解し、D I A D (37.6 μ L、0.19 mmol) を滴下した。滴下終了後、40℃で終夜撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（64.7 mg）を得た。

LCMS: 455.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.394 min).

[0567] [工程2] 2-((2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-イソプロポキシ安息香酸

工程1で得られた化合物（64.7 mg、0.12 mmol）をメタノール（583 μ L）、THF（583 μ L）、及び水（583 μ L）の混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム（98.2 mg、1.75 mmol）を加えて、90℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、1 M塩酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより、表題化合物（69.7 mg）を得た。

LCMS: 441.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.242 min).

[0568] [工程3] 2-イソプロポキシ-6-((2R, 4S)-4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)安息香酸 塩酸塩

工程2で得られた化合物（69.7 mg、0.13 mmol）を1, 4-ジオキサン（645 μ L）に溶解し、4 M塩酸／1, 4-ジオキサン溶液（645 μ L、2.58 mmol）を滴下した。滴下終了後、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、表題化合物（55.8 mg）

を得た。

LCMS: 441.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.739 min).

[0569] [工程4] (2S, 11aR) - 6-イソプロポキシ-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物(55.8mg、0.12mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(202μL, 1.17mmol)をDMF(2.34mL)に溶解し、WSC-HCl(33.6mg、0.18mmol)及びHOBt(26.9g、0.18mmol)を加えて、40℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより、表題化合物(14.7mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.67 (1H, s), 7.30-7.28 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.98-4.94 (1H, m), 4.57-4.48 (1H, m), 4.22-4.15 (2H, m), 4.03-3.99 (3H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.43-2.40 (1H, m), 2.07-2.00 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 423.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.077 min).

[0570] <実施例2：(2S, 11aR) - 6 - (ベンジルオキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例2で得られた化合物(120mg、0.44mmol)と参考例83で得られた化合物(133mg、0.37mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(110mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (2H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 7.35 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.30-7.29 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.64 (1H, s), 6.52-6.47 (2H, m), 6.22 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 5.23 (1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 5.12 (1H, d, $J = 12.4 \text{ Hz}$), 4.98-4.93 (1H, m), 4.21-3.94 (5H, m), 2.89 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.61 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.44-2.37 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.04-2.00 (1H, m).

LCMS: 485.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.216 \text{ min}$).

[0571] <実施例3：(2S, 11aR) - 6 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

実施例2で得られた化合物(105mg、0.22mmol)をエタノール(2.2mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭素(10.5mg)を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液にジクロロメタンを加えて、セライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製すること

により、表題化合物（74.6mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 13.51 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.47 (1H, s), 6.29 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.93–4.92 (1H, m), 4.48 (1H, dd, $J = 11.9$, 1.8 Hz), 4.29–4.26 (1H, m), 4.07–3.96 (3H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 13.5$, 6.2 Hz), 2.24 (3H, s), 1.92–1.88 (1H, m).

LCMS: 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.204$ min).

[0572] <実施例4：(2S, 11aR)–6–エトキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン)>

参考例3で得られた化合物（97.5mg、0.47mmol）と参考例83で得られた化合物（53.5mg、0.33mmol）を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物（121mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.97 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.50–6.48 (2H, m), 6.32 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.94–4.92 (1H, m), 4.19–3.97 (7H, m), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.43–2.36 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.05–1.99 (1H, m), 1.41 (3H, t, J

= 7.1 Hz).

LCMS: 423.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.072 min).

[0573] <実施例5: (2S, 11aR) - 6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例4で得られた化合物(170mg、0.76mmol)と参考例83で得られた化合物(250mg、0.69mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(240mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62 (1H, s), 6.48 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.97-4.92 (1H, m), 4.55-4.46 (1H, m), 4.19-3.94 (5H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.43-2.36 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.01 (1H, dt, J = 13.6, 5.3 Hz), 1.37 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.31 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 437.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.124 min).

[0574] <実施例6: (2S, 11aS) - 6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0575] [工程1] tert-ブチル (2S, 4R) - 4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-(((2, 2, 7-トリメチル-4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシ-5-イル)オキシ)メチ

ル) ピロリジン-1-カルボキシラート

参考例2の工程1で得られた化合物(271 mg、1.30 mmol)と参考例21で得られた化合物(456 mg、1.00 mmol)、及びトリフェニルホスフィン(315 mg、1.20 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、0℃下、DIAD(234 µL、1.20 mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 546.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.051 min).

[0576] [工程2] tert-ブチル (2S, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物の粗生成物をメタノール(3.33 mL)及びTHF(3.33 mL)の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム(415 mg、3.00 mmol)を加えて、室温で4時間撹拌した。反応液に2 M塩酸水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(531 mg)を得た。

LCMS: 520.3 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.054 min).

[0577] [工程3] tert-ブチル (2S, 4R)-4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-((3-イソプロポキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボ

キシラート

工程2で得られた化合物 (531 mg、0.86 mmol) 及び炭酸カリウム (237 mg、1.71 mmol) をDMF (2.86 mL) に溶解し、2-ヨードプロパン (171 μ L、1.71 mmol) を加えて、80°C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、ヘプタン／酢酸エチル (3／1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン／酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 562.4 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.014 min).

[0578] [工程4] tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-((3-イソプロポキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程3で得られた化合物の粗生成物をTHF (3.43 mL) に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド／THF溶液 (1.71 mL、1.71 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で3日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン／酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (313 mg) を得た。

LCMS: 324.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.268 min).

[0579] [工程5] tert-ブチル (2S, 4S) -2-((3-イソプロポキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程4で得られた化合物 (313 mg、0.74 mmol)、7-ヒドロ

キシ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (169 mg, 1.04 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (252 mg, 0.96 mmol) をTHF (3.70 mL) に溶解し、0℃下、DIAD (187 μ L, 0.96 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (360 mg) を得た。

LCMS: 469.3 [M+H-Boc]⁺ (R_t = 2.428 min).

[0580] [工程6] (2S, 11aS) -6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程5で得られた化合物 (360 mg, 0.65 mmol) を原料として、実施例1の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物 (127 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.01 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.73 (1H, s), 6.53-6.51 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.45 (1H, s), 5.02 (1H, s), 4.60-4.51 (1H, m), 4.24 (1H, t, J = 10.7 Hz), 4.00-3.98 (1H, m), 3.92-3.88 (1H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.44-2.42 (3H, m), 2.27 (3H, s), 1.89 (1H, d, J = 14.6 Hz), 1.23-1.21 (6H, m).

LCMS: 437.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.144 min).

[0581] <実施例7: (2S, 11aR) - 6 - (((S) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン >

[0582] [工程1] tert - ブチル (2R, 4S) - 2 - ((3 - (((S) - 1 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 2 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

参考例5で得られた化合物 (300mg、0.83mmol)、参考例83で得られた化合物 (436mg、0.91mmol)、及びトリフェニルホスフィン (261mg、0.99mmol) をTHF (2.49mL) に溶解し、DIAD (193μL、0.99mmol) を滴下した。滴下終了後、60℃で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (548mg) を得た。

LCMS: 823.4 [M+H]⁺ (R_t = 2.924 min).

[0583] [工程2] tert - ブチル (2R, 4S) - 2 - ((3 - (((S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) - 2 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

工程1で得られた化合物 (548mg、0.67mmol) をTHF (2mL) に溶解し、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液 (

1.00 mL、1.00 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（355 mg）を得た。

LCMS: 585.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.252 min).

[0584] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S) - 2 - ((3 - ((S) - 1 - フルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 2 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4 - ((2 - オキソ-1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシルート

工程2で得られた化合物（139 mg、0.24 mmol）を原料として、参考例36の工程3と同様の操作を行い、表題化合物（43.8 mg）を得た。

LCMS: 487.2 [M+H-Boc]⁺ (R_t = 2.413 min).

[0585] [工程4] (2S, 11aR) - 6 - (((S) - 1 - フルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 8 - メチル-2 - ((2 - オキソ-1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物（43.8 mg、0.75 mmol）を原料として、実施例1の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物（9.5 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.64 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.69 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.48 (1H, dd, J =

8.2, 2.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.96–4.92 (1H, m), 4.68–4.44 (3H, m), 4.22–4.00 (4H, m), 3.88 (1H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.44–2.38 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.99 (1H, dt, J = 13.3, 5.5 Hz), 1.35 (3H, dd, J = 6.2, 1.1 Hz).

LCMS: 455.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.101 min).

[0586] <実施例8: (2S, 11aR)–6–((S)–1, 1–ジフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0587] [工程1] tert–ブチル (2R, 4S)–2–((2–(メトキシカルボニル)–5–メチル–3–((S)–1–オキソプロパン–2–イル)オキシ)フェノキシ)メチル)–4–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)ピロリジン–1–カルボキシラート

実施例7の工程2で得られた化合物(120mg、0.21mmol)をジクロロメタン(1.00mL)に溶解し、デス–マーチンペルヨージナン(104mg、0.25mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(75.7mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.71 (1H, s), 7.56–7.49 (1H, m), 7.07–7.04 (1H, m), 6.55–6.40 (3H, m), 6.24–6.22 (1H, m), 5.03–4.58 (2H, m), 4.45–4.18 (2H, m), 4.06–3.48 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.63 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.46–2.40 (1H, m), 2.32–2.18 (4H, m), 1.48–1.44 (12H, m).

LCMS: 583.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.257 \text{ min}$).

[0588] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-2-((3-((S)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物 (75.7 mg、0.13 mmol) をジクロロメタン (2.60 mL) に溶解し、0℃下、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド (68.4 μL 、0.39 mmol) を加えて、0℃で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (45.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57–7.51 (1H, m), 7.07–7.03 (1H, m), 6.55–6.51 (1H, m), 6.45–6.38 (3H, m), 5.81 (1H, td, $J = 55.7, 3.8 \text{ Hz}$), 5.01–4.94 (1H, m), 4.51–3.94 (4H, m), 3.84–3

. 82 (3H, m), 3.72–3.47 (2H, m), 2.92–2.88 (2H, m), 2.64–2.60 (2H, m), 2.45–2.39 (1H, m), 2.34–2.32 (3H, m), 2.24–2.17 (1H, m), 1.48–1.44 (9H, m), 1.39 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)

LCMS: 505.3 $[M+H-Boc]^+$ ($R_t = 2.397$ min).

[0589] [工程3] (2S, 11aR)–6–((S)–1,1–ジフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1,2,3,4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン

工程2で得られた化合物(45.9mg、0.76mmol)を原料として、実施例1の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物(18.7mg)を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.40 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.03 (1H, ddd, $J = 57.9, 54.2, 2.5$ Hz), 4.97–4.93 (1H, m), 4.43–4.32 (1H, m), 4.24–4.11 (4H, m), 3.87 (1H, dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.46–2.39 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.00 (1H, dt, $J = 13.7, 5.7$ Hz), 1.39 (3H, d, $J =$

6.4 Hz).

LCMS: 473.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.149 min).

[0590] <実施例9: (2S, 11aR) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) - 6-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例7で得られた化合物(92.1mg、0.33mmol)と参考例83で得られた化合物(100mg、0.28mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(56.1mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.67-7.63 (1H, 2s), 7.06-7.04 (1H, 2s), 6.72-6.70 (1H, 2s), 6.66-6.63 (1H, 2s), 6.44-6.51 (1H, m), 6.28-6.23 (1H, 2d, J = 2.4 Hz), 4.96-4.96 (1H, m), 4.71-4.44 (1H, m), 4.25-4.03 (4H, m), 3.91-3.80 (1H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.48-2.39 (1H, m), 2.33-2.32 (3H, 2s), 2.02-1.95 (1H, m), 1.57-1.42 (3H, 2d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 491.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.179 min).

[0591] <実施例10: (2S, 11aR) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) - 6-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例39で得られた化合物(20.0mg、0.058mmol)、7

ーヒドロキシ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン (11.3 mg, 0.070 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (29.6 mg, 0.113 mmol) をTHF (1 mL) に溶解し、DIAD (22.0 μ L, 0.113 mmol) を滴下した。滴下終了後、40°Cで4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (10.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.56 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.26 (1H, s), 4.95 (1H, br s), 4.70-4.64 (1H, m), 4.17-4.08 (4H, m), 3.87 (1H, dd, $J = 13.3$, 4.6 Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.46-2.40 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.02-1.96 (1H, m), 1.57 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

LCMS: 491.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.176$ min).

[0592] <実施例 11: (2S, 11aR) -6- (シクロペンチルオキシ) -8-メチル-2- ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン>

[0593] [工程 1] tert-ブチル (2R, 4S) -4- ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) -2- ((2, 2, 7-トリメチル-4-オキソ-4H-ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシ

ン-5-イル) オキシ) メチル) ピロリジン-1-カルボキシラート

参考例2の工程1で得られた化合物(632mg、3.04mmol)、参考例83で得られた化合物(846mg、2.33mmol)、及びトリフェニルホスフィン(735mg、2.80mmol)をTHF(11.7mL)に溶解し、0℃下、DIAD(545μL、2.80mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 453.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.421 min).

[0594] [工程2] tert-ブチル (2R, 4S)-2-((3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程1で得られた化合物の粗生成物をTHF(7.78mL)及びメタノール(7.78mL)の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム(968mg、7.00mmol)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液に2M塩酸水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(738mg)を得た。

LCMS: 427.2 [M+H-Boc]⁺ (R_t = 2.366 min).

[0595] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S)-2-((3-(シクロペンチルオキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物 (211 mg、0.40 mmol)、シクロペンタノール (72.6 μ L、0.80 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (157 mg、0.60 mmol) をTHF (2 mL) に溶解し、0℃下、DIAD (117 μ L、0.60 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (218 mg) を得た。

LCMS: 495.3 [M+H]⁺ (Rt = 2.517 min).

[0596] [工程4] (2S, 11aR) -6-(シクロペンチルオキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程3で得られた化合物 (218 mg、0.37 mmol) を原料として、実施例1の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物 (77.0 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.98 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.70 (1H, s), 6.49-6.48 (2H, m), 6.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.01-4.97 (1H, m), 4.77-4.75 (1H, m), 4.08 (2H, d, J = 7.8 Hz), 3.97-3.90 (1H, m), 3.77-3.76 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.25-2.21 (4H, m), 2.06-2.03 (1H, m), 1.80-1.49 (8H, m).

LCMS: 463.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.218 min).

[0597] <実施例 12 : (2S, 11aR) - 6 - (((1S, 2R, 4R) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン >

参考例 9 で得られた化合物 (64. 0 mg、0. 23 mmol) と参考例 83 で得られた化合物 (70. 0 mg、0. 19 mmol) を原料として、実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物 (24. 1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 03 - 8. 01 (1H, m), 7. 04 (1H, d, $J = 8. 2 \text{ Hz}$), 6. 53 - 6. 48 (3H, m), 6. 31 - 6. 31 (1H, m), 4. 95 - 4. 94 (1H, m), 4. 66 - 4. 62 (1H, m), 4. 20 - 3. 88 (5H, m), 2. 90 (2H, t, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 2. 62 - 2. 56 (3H, m), 2. 41 - 2. 40 (1H, m), 2. 29 - 2. 26 (4H, m), 2. 14 - 1. 93 (2H, m), 1. 75 - 1. 69 (1H, m), 1. 57 - 1. 26 (5H, m), 1. 16 - 1. 04 (1H, m).

LCMS: 489. 3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($R_t = 2. 305 \text{ min}$).

[0598] <実施例 13 : (2S, 11aR) - 8 - メチル - 6 - (ネオペンチルオキシ) - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン >

参考例 10 で得られた化合物 (97. 5 mg、0. 39 mmol) と参考例 83 で得られた化合物 (100 mg、0. 28 mmol) を原料として、実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物 (52. 9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 62 (1H, s), 7. 04 (1H, d, $J = 8. 2 \text{ Hz}$), 6. 55 (1H, s

), 6.49–6.48 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 4.97–4.93 (1H, m), 4.22–4.01 (4H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.45–2.39 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.00–1.97 (1H, m), 1.02 (9H, s).

LCMS: 465.3 [M+H]⁺ ($R_t = 2.263$ min).

[0599] <実施例14: (2S, 11aR)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6–((テトラヒドロフラン–2–イル)メトキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例11で得られた化合物(47.8mg、0.18mmol)と参考例83で得られた化合物(50.0mg、0.24mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(19.6mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 8.65–7.96 (1H, 2s), 7.06–7.04 (1H, 2s), 6.60–6.31 (3H, m), 6.38–6.31 (1H, 2d, $J = 2.4$ Hz), 4.95–4.91 (1H, m), 4.53–3.57 (10H, m), 2.91–2.88 (2H, m), 2.63–2.59 (2H, m), 2.43–2.41 (1H, m), 2.31–2.32 (3H, 2s), 2.21–1.72 (5H, m).

LCMS: 479.3 [M+H]⁺ ($R_t = 2.081$ min).

[0600] <実施例15: (2S, 11aR)–6–イソブチル–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)

)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例12で得られた化合物(110mg、0.50mmol)と参考例83で得られた化合物(150mg、0.41mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(51.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.67 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.83 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3 \text{ Hz}$), 6.21 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 4.97-4.93 (1H, m), 4.23-4.20 (2H, m), 4.08-3.99 (2H, m), 3.84 (1H, dd, $J = 13.3, 4.1 \text{ Hz}$), 3.27 (1H, dd, $J = 13.0, 7.1 \text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.62 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.44-2.39 (1H, m), 2.32-2.27 (4H, m), 1.97 (1H, dt, $J = 13.7, 5.7 \text{ Hz}$), 1.79-1.69 (1H, m), 0.84 (6H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 435.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.288 \text{ min}$).

[0601] <実施例16: (2S, 11aR)-6-シクロヘキシル-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例13で得られた化合物(89.2mg、0.36mmol)と参考例83で得られた化合物(156mg、0.43mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(23.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.63 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.98 (1H, s)

), 6.72 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.23 (1H, s), 4.97 (1H, br s), 4.18–3.88 (5H, m), 3.30 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.42–2.40 (1H, br m), 2.33 (3H, s), 2.03–1.97 (2H, m), 1.79–1.67 (4H, m), 1.43–1.34 (5H, m).

LCMS: 461.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.386 min).

[0602] <実施例17: (2S, 11aR)–6–(2–フルオロフェニル)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例14で得られた化合物(47.4mg、0.18mmol)と参考例83で得られた化合物(60mg、0.17mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(44.8mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.55 (1H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.29–7.23 (1H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.99 (1H, s), 6.92–6.88 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.30 (1H, s), 4.96 (1H, br s), 4.37–4.31 (2H, m), 4.13–4.11 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J = 12.8, 4.1 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.52–2.47 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.02–1.98 (1H, m).

LCMS: 473.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.236 min).

[0603] <実施例18: (2S, 11aR) - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン >

参考例15で得られた化合物 (96.7 mg、0.35 mmol) と参考例83で得られた化合物 (105 mg、0.29 mmol) を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物 (64.1 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.58 (1H, s), 7.24 - 7.19 (1H, m), 7.06 - 7.02 (2H, m), 6.98 - 6.94 (2H, m), 6.73 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.95 - 4.92 (1H, m), 4.35 - 4.24 (2H, m), 4.15 - 4.07 (OH, m), 3.71 (1H, dd, J = 12.8, 4.1 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.50 - 2.44 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.01 - 1.95 (1H, m).

LCMS: 491.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.238 min).

[0604] <実施例19: (2S, 11aR) - 6 - (2 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン >

参考例16で得られた化合物 (87.1 mg、0.30 mmol) と参考例83で得られた化合物 (130 mg、0.36 mmol) を原料として、

実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(11.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.70–7.49 (4H, m),
7.00–6.90 (3H, m), 6.67–6.47 (2H, m),
6.23–6.15 (1H, m), 4.90–4.88 (1H, m),
4.36–3.93 (4H, m), 3.69–3.53 (1H, m),
2.89 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz),
2.46–2.40 (4H, m), 2.01–1.97 (1H, m)

LCMS: 505.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.267$ min).

[0605] <実施例20: (2S, 11aR)–6–(3-フルオロピリジン-2-イル)–8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例17で得られた化合物(99.5mg、0.38mmol)と参考例83で得られた化合物(166mg、0.46mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(14.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.04 (1H, s),
8.39–8.38 (1H, m), 7.55–7.52 (1H, m),
7.42–7.37 (1H, m), 7.13 (1H, s),
7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.04 (1H, s),
6.56–6.54 (1H, m), 6.49 (1H, s),
5.04 (1H, s), 4.32–4.07 (3H, m),
3.78 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz),
2.79 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.42 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),
2.36–2.32 (4H, m)

, 2.12–2.08 (1H, m).

LCMS: 474.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.042 min).

[0606] <実施例21: (2S, 11aR)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6–(2–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例18で得られた化合物(9.92mg、0.03mmol)と参考例83で得られた化合物(10.5mg、0.03mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(2.1mg)を得た。

LCMS: 524.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.184 min).

[0607] <実施例22: (2S, 11aR)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6–(チオフェン–2–イル)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例19で得られた化合物(35.6mg、0.14mmol)と参考例83で得られた化合物(40.0mg、0.11mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(14.5mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.60 (1H, s), 7.27–7.26 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.07–7.05 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J = 5.0, 3.7 Hz), 6.86 (1H, s), 6.52 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.99–4.99 (1H, m), 4.40–4.11 (4H, m), 3.78 (1H, dd, J = 13.0, 3.9 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.52–2.50 (1H, m),

2.36 (3H, s), 2.02–1.99 (1H, m).

LCMS: 461.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.211 min).

[0608] <実施例23: (2S, 11aR)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6–(ピロリジン–1–イル)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0609] [工程1] (2S, 11aR)–8–メチル–5–オキソ–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–6–イル トリフルオロメタンスルホナート

実施例3で得られた化合物(55.7mg、0.14mmol)とピリジン(13.6μL、0.17mmol)をジクロロメタン(1.41mL)に溶解し、0℃下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(25.4μL、0.16mmol)を滴下した。滴下終了後、0℃で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(23.3mg)を得た。

LCMS: 527.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.219 min).

[0610] [工程2] (2S, 11aR)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6–(ピロリジン–1–イル)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程1で得られた化合物(23.3mg、0.044mmol)、ピロリジン(22.1μL、0.27mmol)、及び炭酸セシウム(72.1mg、0.22mmol)を1, 2–ジメトキシエタン(1.00mL)に溶解し、XPhos(3.38mg、7.08μmol)、Pd₂(dba)₃

(1.62 mg、1.77 μmol)を加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（1.57 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.32 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 6.37 (1H, s), 6.25 (1H, s), 6.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.99 (1H, br s), 4.41–4.38 (1H, m), 4.22–4.18 (2H, m), 3.98 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J = 13.0, 3.9$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.41–3.34 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.63–2.61 (2H, m), 2.47–2.45 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.97–1.95 (2H, m), 1.83–1.81 (2H, m).

LCMS: 448.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.840$ min).

[0611] <実施例24: 7-((2*S*, 11*aR*)-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11*a*-テトラヒドロ-1*H*, 5*H*-ベンゾ[*f*]ピロロ[2, 1-*c*][1, 4]オキサゼピン-2-イル)オキシ)-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1*H*)-オン>

参考例24で得られた化合物(25.0 mg、0.90 mmol)と7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1*H*)-オン(44.1 mg、0.27 mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題

化合物 (17.5 mg) を得た。

LCMS: 423.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.857 min).

[0612] <実施例 25: (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

[0613] [工程 1] (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - ((2-オキソ-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

参考例 27 で得られた化合物 (50.0 mg、0.16 mmol) を DMF (1.00 mL) に溶解し、0℃下、50%水素化ナトリウム (11.9 mg、0.25 mmol) を加えて、室温まで昇温後、1時間攪拌した。再び 0℃に冷却した後、参考例 84 で得られた化合物 (61.5 mg、0.20 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル) にて精製することにより、表題化合物 (70.0 mg) を得た。

LCMS: 578.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.548 min).

[0614] [工程 2] (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - ((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程 1 で得られた化合物 (70.0 mg、0.12 mmol) を 1, 4-ジオキサン (0.6 mL) に溶解し、4 M 塩酸/1, 4-ジオキサン (0.6 mL、2.42 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて精製することにより、表題化合物（30.6 mg）を得た。

LCMS: 448.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.050 min).

[0615] [工程3] (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物（30.6 mg、0.07 mmol）をジクロロメタン（1.14 mL）及びメタノール（1.14 mL）の混合溶媒に溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭素（9.18 mg）を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で4日間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて精製することにより、表題化合物（20.7 mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.29-7.25 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.08 (1H, s), 5.64-5.59 (1H, m), 4.81-4.78 (1H, br m), 4.17-3.92 (5H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.68-2.64 (2H, m), 2.37-2.30 (1H, m), 2.12-2.09 (1H, m), 1.99-1.96 (1H, m), 1.86-1.79 (5H, m), 1.57-1.56 (2H, m).

LCMS: 450.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.896 min).

[0616] <実施例26: (2S, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 8

－メチル－2－（（2－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロ－1，6－ナフチリジン－7－イル）オキシ）－2，3，11，11a－テトラヒドロ－1H，5H－ベンゾ[f]ピロロ[2，1-c][1，4]オキサゼピン－5－オン＞

参考例28で得られた化合物（84.1mg、0.28mmol）と参考例85で得られた化合物（35.0mg、0.21mmol）を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物（7.6mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.46 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.19–4.06 (4H, m), 4.00–3.94 (2H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 10.1$, 6.9 Hz), 2.94–2.90 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.36–2.31 (4H, m), 2.14–2.07 (1H, m), 0.94–0.81 (1H, m), 0.60–0.56 (2H, m), 0.37–0.34 (2H, m).

LCMS: 450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.887$ min).

[0617] <実施例27: (2S, 11aR)－6－イソブトキシ－8－メチル－2－（（2－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロ－1，6－ナフチリジン－7－イル）オキシ）－2，3，11，11a－テトラヒドロ－1H，5H－ベンゾ[f]ピロロ[2，1-c][1，4]オキサゼピン－5－オン>

参考例29で得られた化合物（70.2mg、0.23mmol）と参考例84で得られた化合物（89.3mg、0.29mmol）を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物（21.0mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.03 (1H, s), 5.64–5.59 (1H,

m), 4.19–3.97 (5H, m), 3.83–3.80 (1H, m), 3.73–3.69 (1H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.36–2.32 (4H, m), 2.13–2.08 (2H, m), 1.00 (6H, t, J = 6.9 Hz).

LCMS: 452.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.965 min).

[0618] <実施例28: (2S, 11aR)–6–(2–ヒドロキシ–2–メチルプロポキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例30で得られた化合物(30.2mg、0.09mmol)と参考例84で得られた化合物(35.0mg、0.11mmol)を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物(6.7mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (1H, s), 7.82 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.09 (1H, s), 5.63–5.59 (1H, m), 4.23–3.85 (8H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.39–2.32 (4H, m), 2.12–2.07 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.22 (3H, s).

LCMS: 468.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.818 min).

[0619] <実施例29: (2S, 11aR)–6–(2–フルオロ–2–メチルプロポキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

実施例28で得られた化合物(31.9 mg、0.07 mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン(24.0 μ L、0.14 mmol)をジクロロメタン(1.71 mL)に溶解し、 -78°C 下、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(19.0 μ L、0.10 mmol)を滴下した。滴下終了後、 0°C で7時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより、表題化合物(7.4 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.64 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.06 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.21–3.92 (7H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.39–2.32 (4H, m), 2.08–2.05 (1H, m), 1.53 (3H, d, $J = 15.6$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 15.2$ Hz).

LCMS: 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.912$ min).

[0620] <実施例30: (2S, 11aR)–6-イソプロポキシ–8-メチル–2–((2-オキソ–1, 2-ジヒドロ–1, 6-ナフチリジン–7-イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ–1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン–5-オン>

参考例31で得られた化合物(151 mg、0.52 mmol)と参考例84で得られた化合物(193 mg、0.62 mmol)を原料として、実施例25の工程1及び2と同様の操作を行い、表題化合物(122 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.89 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 9.6$

H z), 6.80 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.69–5.65 (1H, m), 4.55–4.46 (1H, m), 4.20–4.02 (3H, m), 3.90 (2H, d, $J = 4.1$ Hz), 2.38–2.35 (4H, m), 2.20–2.16 (1H, m), 1.27 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 6.0$ Hz).

LCMS: 436.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.014$ min).

[0621] <実施例31: (2S, 11aR)–6–イソプロポキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>
実施例30で得られた化合物(258mg、0.59mmol)を原料として、実施例25の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(205mg)を得た。

¹H–NMR (DMSO–d₆) δ : 10.41 (1H, s), 7.88 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.11 (1H, s), 5.50–5.46 (1H, m), 4.46–4.40 (1H, m), 4.10–4.05 (2H, m), 3.98–3.90 (1H, m), 3.80–3.76 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.47–2.46 (2H, m), 2.29–2.23 (4H, m), 2.09–2.03 (1H, m), 1.20–1.17 (6H, m).

LCMS: 438.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.865$ min).

[0622] <実施例32: (2S, 11aR)–8–クロロ–6–イソプロポキシ–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン

ー7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例32で得られた化合物(31.2mg、0.10mmol)と参考例85で得られた化合物(24.6mg、0.15mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(2.6mg)を得た。

LCMS: 458.0 [M+H]⁺ (R_t = 1.948 min).

[0623] <実施例33: (2S, 11aR)-6-イソプロポキシ-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-8-(トリフルオロメチル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例33で得られた化合物(52.0mg、0.15mmol)と参考例85で得られた化合物(37.0mg、0.23mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(2.2mg)を得た。

LCMS: 492.1 [M+H]⁺ (R_t = 1.993 min).

[0624] <実施例34: (2S, 11aR)-2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例34で得られた化合物(48.2mg、0.17mmol)と参考例86で得られた化合物(25.0mg、0.14mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(26.6mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.53 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62 (1H, s), 6.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.49 (1H, s), 5.00-4.96 (1H, m), 4.54-4.45 (1H, m), 4.21-4.15 (3H, m), 4.03-3.97 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J =

13.0, 4.8 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.49–2.46 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.01–1.98 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.31 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 455.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.129 min).

[0625] <実施例35: (2S, 11aR)–2–((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)–6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例34で得られた化合物(48.0mg、0.17mmol)と参考例87で得られた化合物(25.0mg、0.14mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(32.2mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.67 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.69–5.64 (1H, m), 4.53–4.44 (1H, m), 4.18–4.17 (2H, m), 4.11–4.02 (3H, m), 2.99–2.97 (2H, m), 2.69–2.67 (2H, m), 2.46–2.39 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.12–2.10 (1H, m), 1.36 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.29 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 456.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.093 min).

[0626] <実施例36: (2S, 11aR)–6-イソプロポキシ-8-メチル-2–((2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1, 3]オキサジン-7-イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H

， 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン>

参考例34で得られた化合物 (42.3 mg、0.15 mmol) と参考例88で得られた化合物 (20.0 mg、0.12 mmol) を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物 (18.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.32 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.25 (2H, s), 4.98-4.94 (1H, m), 4.54-4.48 (1H, m), 4.20-3.95 (5H, m), 2.40 (1H, dt, $J = 14.5, 5.1$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.06-2.00 (1H, m), 1.37 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.31 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 439.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.103$ min).

[0627] <実施例37: (7aS, 9S)-1-イソプロポキシ-3-メチル-9-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ)-6, 7, 7a, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ [b] ピロロ [1, 2-e] [1, 5] オキサゾシン-12-オン>

[0628] [工程1] (7aS, 9S)-1-イソプロポキシ-3-メチル-9-((2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ)-6, 7, 7a, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ [b] ピロロ [1, 2-e] [1, 5] オキサゾシン-12-オン

参考例35で得られた化合物 (95.0 mg、0.31 mmol) と参考例84で得られた化合物 (126 mg、0.40 mmol) を原料として、

実施例 25 の工程 1 と同様の操作を行い、表題化合物 (86.2 mg) を得た。

LCMS: 580.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.617 min).

[0629] [工程 2] (7aS, 9S) - 1-イソプロポキシ-3-メチル-9-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6, 7, 7a, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ[b]ピロロ[1, 2-e][1, 5]オキサゾシン-12-オン

工程 1 で得られた化合物 (66.0 mg, 0.11 mmol) を THF (1.1 mL) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/THF 溶液 (1.25 mL, 1.25 mmol) を加えて、60℃ で 7 日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより、表題化合物 (18.5 mg) を得た。

LCMS: 450.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.004 min).

[0630] [工程 3] (7aS, 9S) - 1-イソプロポキシ-3-メチル-9-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6, 7, 7a, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ[b]ピロロ[1, 2-e][1, 5]オキサゾシン-12-オン

工程 2 で得られた化合物 (18.5 mg, 0.04 mmol) を原料として、実施例 25 の工程 3 と同様の操作を行い、表題化合物 (7.5 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.55 (1H, br s), 6.54 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.04 (1H, s), 5.64-5.57 (1H, m), 4.56-4.46 (2H, m), 4.15-4.08 (1H, m), 4.04 (1H, t, J = 8.5 Hz)

), 3.90 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.89–3.80 (1H, m), 2.94–2.88 (2H, m), 2.69–2.63 (2H, m), 2.42–2.33 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.16–2.05 (2H, m), 1.60–1.57 (1H, m), 1.36–1.27 (6H, m).

LCMS: 452.3 [M+H]⁺ (R_t = 1.865 min).

[0631] <実施例38: (2S, 11aR)–6–((R)–1–フルオロプロパン–2–イル)オキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例36で得られた化合物(63.3mg、0.21mmol)と参考例84で得られた化合物(76.3mg、0.25mmol)を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物(43.2mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.51 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.06 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.68–4.38 (3H, m), 4.19–4.04 (3H, m), 3.99 (2H, d, J = 4.6 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.37–2.30 (4H, m), 2.09–2.03 (1H, m), 1.37 (3H, dd, J = 6.4, 1.4 Hz).

LCMS: 456.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.843 min).

[0632] <実施例39: (2S, 11aR)–6–((R)–1, 1–ジフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2

, 3, 11, 11 a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例37で得られた化合物(127mg、0.39mmol)と参考例84で得られた化合物(145mg、0.47mmol)を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物(89.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, s), 7.85 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.94–5.59 (2H, m), 4.44–4.40 (1H, m), 4.20–3.96 (5H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.65 (2H, td, $J = 7.4, 2.0 \text{ Hz}$), 2.38–2.34 (4H, m), 2.09–2.06 (1H, m), 1.45 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 474.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.885 \text{ min}$).

[0633] <実施例40: (2S, 11aR)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例38で得られた化合物(5.60g、16.2mmol)と参考例84で得られた化合物(5.55g、17.8mmol)を原料として、実施例25の工程1から工程2と同様の操作を行い、表題化合物(4.61g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.21 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 6.46 (1H, s), 5.74–5.69 (1H, m), 4.70–4.64 (

1 H, m), 4.22–4.01 (5 H, m), 2.44–2.36 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.14–2.08 (1 H, m), 1.57 (3 H, d, J = 6.9 Hz).

LCMS: 490.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.080 min).

[0634] <実施例41: (2S, 11aR)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–6–(((R)–1, 1, 1–トリフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

実施例40で得られた化合物(160mg、0.26mmol)を原料として、実施例25の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(71.1mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.90 (1H, s), 7.85 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.08 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.72–4.62 (1H, m), 4.19–4.18 (1H, m), 4.11–4.07 (2H, m), 4.05–3.97 (2H, m), 2.93–2.89 (2H, m), 2.67–2.63 (2H, m), 2.38–2.33 (4H, m), 2.10–2.04 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 6.9 Hz).

LCMS: 492.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.940 min).

[0635] <実施例42: (2S, 11aR)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–6–(((S)–1, 1, 1–トリフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例 40 で得られた化合物 (153 mg、0.44 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (165 mg、0.531 mmol) を原料として、実施例 25 と同様の操作を行い、表題化合物 (61.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.01 (1H, s), 5.65–5.61 (1H, m), 4.57–4.48 (1H, m), 4.25–4.17 (1H, m), 4.11–4.06 (3H, m), 3.96 (1H, dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz), 2.94–2.90 (2H, m), 2.67–2.63 (2H, m), 2.41–2.35 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.09–2.03 (1H, m), 1.43 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.939$ min).

[0636] <実施例 43: (2S, 11aR)–2–((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ)–8-メチル-6–((R)–1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ)–2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 39 で得られた化合物 (37.5 mg、0.11 mmol) と参考例 87 で得られた化合物 (18.0 mg、0.10 mmol) を原料として、実施例 10 と同様の操作を行い、表題化合物 (17.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (1H, s), 7.64 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.63 (1H, s), 5.67–5.62 (1H, m), 4.69–4.59 (1H, m), 4.22–4.02 (5H, m), 3.00–2.96 (2H, m), 2.70–2.66 (2H, m), 2.48–2.41 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.1

0 (1H, dt, $J = 13.6, 5.4$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

LCMS: 510.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.124$ min).

[0637] <実施例44: (2S, 11aR)-8-メチル-2-((2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-7-イル)オキシ)-6-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例39で得られた化合物(20.0mg、0.06mmol)と参考例88で得られた化合物(11.5mg、0.07mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(9.8mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.31 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.25 (2H, s), 4.98-4.95 (1H, m), 4.70-4.64 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz), 4.13-4.07 (3H, m), 3.88 (1H, dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz), 2.46-2.40 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.02-1.99 (1H, m), 1.58 (3H, s).

LCMS: 493.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.139$ min).

[0638] <実施例45: (2S, 11aR)-8-メチル-2-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)オキシ)-6-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 39 で得られた化合物 (30.0 mg、0.09 mmol) と参考例 89 で得られた化合物 (21.5 mg、0.13 mmol) を原料として、実施例 10 と同様の操作を行い、表題化合物 (2.0 mg) を得た。

LCMS: 493.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.168 min).

[0639] <実施例 46: (2S, 11aR) -6-((R) -sec-butyl)-8-methyl-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthylidene-7-yl)oxy)-2,3,11,11a-tetrahydro-1H,5H-benzof[4,1-c][1,4]oxazepin-5-one>

参考例 42 で得られた化合物 (111 mg、0.36 mmol) と参考例 85 で得られた化合物 (89.5 mg、0.55 mmol) を原料として、実施例 10 と同様の操作を行い、表題化合物 (61.7 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.42 (1H, s), 7.87 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.09 (1H, s), 5.49-5.45 (1H, m), 4.24-4.21 (1H, m), 4.13-4.03 (2H, m), 3.93-3.90 (1H, m), 3.83-3.80 (1H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47-2.45 (2H, m), 2.25-2.22 (4H, m), 2.06-2.03 (1H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz).

LCMS: 452.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.950 min).

[0640] <実施例 47: (2S, 11aR) -6-((S) -sec-butyl)-8-methyl-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthylidene-7-yl)oxy)-2,3,11,11a-tetrahydro-1H,5H-benzof[4,1-c][1,4]oxazepin-5-one>

ン-5-オン>

参考例43で得られた化合物(109mg、0.36mmol)と参考例85で得られた化合物(87.9mg、0.54mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(57.1mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.41 (1H, s), 7.88 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.12 (1H, s), 5.49-5.47 (1H, m), 4.27-4.24 (1H, m), 4.10-4.05 (2H, m), 3.96-3.93 (1H, m), 3.80-3.75 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.48-2.46 (2H, m), 2.25-2.22 (4H, m), 2.10-2.03 (1H, m), 1.63-1.46 (2H, m), 1.15 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

LCMS: 452.2 [M+H] $^+$ (Rt = 1.963 min).

[0641] <実施例48: (2S, 11aR)-6-シクロブトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例44で得られた化合物(88.4mg、0.29mmol)と参考例84で得られた化合物(109mg、0.35mmol)を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物(22.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.47 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.11 (1H, s), 5.63-5.58 (1H, m), 4.69-4.62 (1H, m), 4.18-4.03 (4H, m), 3.91 (1H, dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2

. 68–2. 64 (2H, m), 2. 45–2. 36 (2H, m), 2. 34–2. 10 (7H, m), 1. 86–1. 77 (1H, m), 1. 69–1. 57 (1H, m).

LCMS: 450. 2 [M+H]⁺ (Rt = 1. 920 min).

[0642] <実施例49: (2S, 11aR)–6–(シクロペンチルオキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2–ジヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0643] [工程1] tert–ブチル (2R, 4S)–4–((tert–ブチルジフェニルシリル) オキシ)–2–((3–ヒドロキシ–2–(メトキシカルボニル)–5–メチルフェノキシ) メチル) ピロリジン–1–カルボキシラート

参考例2の工程1で得られた化合物(1. 84g、8. 84mmol)と参考例22で得られた化合物(3. 10g、6. 80mmol)を原料として、参考例30の工程1から工程2と同様の操作を行い、表題化合物(3. 59g)を得た。

LCMS: 520. 3 [M+H–Boc]⁺ (Rt = 3. 075 min).

[0644] [工程2] tert–ブチル (2R, 4S)–4–((tert–ブチルジフェニルシリル) オキシ)–2–((3–(シクロペンチルオキシ)–2–(メトキシカルボニル)–5–メチルフェノキシ) メチル) ピロリジン–1–カルボキシラート

工程1で得られた化合物(620mg、1. 00mmol)、シクロペンタノール(272μL、3. 00mmol)、及びトリフェニルホスフィン(525mg、2. 00mmol)をTHF(5mL)に溶解し、0℃下、DIAD(389μL、2. 00mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル）にて精製することにより、表題化合物（671 mg）を得た。

LCMS: 588.4 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 3.147 min).

[0645] [工程3] tert-ブチル (2R, 4S)-2-((3-(シクロペンチルオキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

工程2で得られた化合物（671 mg、0.98 mmol）を原料として、実施例6の工程4と同様の操作を行い、表題化合物（401 mg）を得た。

LCMS: 350.2 [M+H-Boc]⁺ (Rt = 2.362 min).

[0646] [工程4] tert-ブチル (2R, 4S)-2-((3-(シクロペンチルオキシ)-2-(メトキシカルボニル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4-((2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

工程3で得られた化合物（401 mg、0.89 mmol）と参考例84で得られた化合物（333 mg、1.07 mmol）を原料として、実施例25の工程1と同様の操作を行い、表題化合物（749 mg）を得た。

LCMS: 724.4 [M+H]⁺ (Rt = 2.877 min).

[0647] [工程5] 2-((2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-(シクロペンチルオキシ)-4-メチル安息香酸

工程4で得られた化合物（749 mg、1.04 mmol）を原料として

、実施例 1 の工程 2 と同様の操作を行い、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 710.4 [M+H]⁺ (R_t = 2.650 min).

[0648] [工程 6] 2-(シクロペンチルオキシ)-4-メチル-6-((2R, 4S)-4-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)安息香酸

工程 5 で得られた化合物の粗生成物を 1, 4-ジオキサン (5.17 mL) に溶解し、0℃下、4 M 塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 (5.17 mL、20.7 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で終夜撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を 1, 4-ジオキサンで共沸することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS: 480.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.803 min).

[0649] [工程 7] (2S, 11aR)-6-(シクロペンチルオキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程 6 で得られた化合物の粗生成物を原料として、実施例 1 の工程 4 と同様の操作を行い、表題化合物 (265 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11.82 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.71 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.36 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.60-5.57 (1H, m), 4.78-4.75 (1H, m), 4.13-4.05 (2H, m), 3.99-3.94 (1H, m), 3.85-3.80 (2H, m), 2.31-2.28 (4H, m), 2.13-2.09 (1H, m), 1.66-1.60 (8H, m).

LCMS: 462.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.103 min).

[0650] <実施例 50: (2S, 11aR)-6-(シクロペンチルオキシ)-8-

メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

実施例49で得られた化合物(207mg、0.45mmol)を原料として、実施例25の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(152mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.41 (1H, s), 7.88 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.12 (1H, s), 5.49-5.46 (1H, m), 4.77-4.75 (1H, m), 4.09-4.05 (2H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.80-3.74 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.48-2.46 (2H, m), 2.25-2.21 (4H, m), 2.08-2.05 (1H, m), 1.81-1.44 (8H, m).

LCMS: 464.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.971$ min).

[0651] <実施例51: (2S, 11aR)-6-((2, 2-ジフルオロシクロペンチル) オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例45で得られた化合物(70.7mg、0.20mmol)と参考例85で得られた化合物(49.2mg、0.30mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(30.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.36 (1H, s), 7.82 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.05 (1H, d, J

= 18.3 Hz), 5.44–5.42 (1H, m), 4.71–4.60 (1H, m), 4.07–4.03 (2H, m), 3.92–3.88 (1H, m), 3.80–3.66 (2H, m), 2.75 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.42–2.40 (2H, m), 2.26–1.89 (8H, m), 1.84–1.53 (3H, m).

LCMS: 500.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.978 min).

[0652] <実施例52: (2S, 11aR)–6–イソブチル–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例46で得られた化合物(78.6mg、0.27mmol)と参考例84で得られた化合物(101mg、0.33mmol)を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物(45.4mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 8.08 (1H, s), 7.87 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.00 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.24–3.90 (5H, m), 3.26 (1H, dd, J = 12.8, 7.3 Hz), 2.97–2.85 (2H, m), 2.71–2.59 (2H, m), 2.38–2.30 (5H, m), 2.07–2.01 (1H, m), 1.80–1.70 (1H, m), 0.85 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.83 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 436.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.041 min).

[0653] <実施例53: (2S, 11aR)–6–(2, 6–ジフルオロフェニル)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼ

ピン-5-オン>

参考例47で得られた化合物(77.4mg、0.22mmol)と参考例84で得られた化合物(83.6mg、0.27mmol)を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物(52.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.85 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.25–7.18 (1H, m), 7.02 (1H, s), 6.99–6.94 (2H, m), 6.71 (1H, t, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 6.10 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.33–4.22 (2H, m), 4.16–4.14 (1H, m), 4.00–3.96 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J = 13.0, 4.8 \text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.68–2.65 (2H, m), 2.43–2.37 (4H, m), 2.09–2.03 (1H, m).

LCMS: 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.007 \text{ min}$).

[0654] <実施例54: (2S, 11aR)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例48で得られた化合物(30.1mg、0.10mmol)と参考例84で得られた化合物(40.2mg、0.13mmol)を原料として、実施例25と同様の操作を行い、表題化合物(8.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (1H, s), 7.47 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.25 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.66–5.62 (1H, m), 4.36–4.40 (1H, m), 4.13–3.93 (4H, m), 3.39–3.37 (2H, m), 3.02 (2

H, t, J = 8.2 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.68–2.66 (2H, m), 2.39–2.35 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.09–2.03 (1H, m), 1.96–1.95 (2H, m), 1.83–1.81 (2H, m).

LCMS: 449.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.722 min).

[0655] <実施例55: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–メトキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0656] [工程1] (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–メトキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1–((2–(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)–1, 2–ジヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

参考例49で得られた化合物(40.6mg、0.14mmol)をDMF(1mL)に溶解し、0℃下、50%水素化ナトリウム(10.4mg、0.22mmol)を加えて、室温まで昇温して、1時間攪拌した。反応液に参考例84で得られた化合物(58.3mg、0.19mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(42.9mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 8.32 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.75 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.51

(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.75–5.70 (1H, m), 5.63 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.22–4.04 (5H, m), 4.01 (3H, s), 3.67–3.63 (2H, m), 2.44–2.37 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.13 (1H, td, $J = 9.5, 4.7$ Hz), 0.96–0.92 (2H, m), –0.04 (9H, s).

LCMS: 556.3 [M+H]⁺ ($R_t = 2.491$ min).

[0657] [工程2] (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–メトキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2–ジヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程1で得られた化合物(42.9mg、0.08mmol)をTHF(0.40mL)に溶解し、6M塩酸水溶液(0.40mL、2.32mmol)を加えて、室温で2日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより、表題化合物(35.6mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 9.75 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.43 (1H, s), 5.74–5.70 (1H, m), 4.22–4.01 (8H, m), 2.43–2.35 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.12 (1H, dt, $J = 13.6, 5.3$ Hz).

LCMS: 426.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.020 min).

[0658] [工程3] (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-メトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物(35.6mg、0.08mmol)をTHF(1.67mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭素(17.8mg)を加えて、常圧の水素雰囲気下、室温で5日間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより、表題化合物(19.2mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.07 (1H, s), 5.64-5.59 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J = 8.9, 3.9 Hz), 4.14-3.98 (7H, m), 2.93-2.90 (2H, m), 2.68-2.64 (2H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.11-2.06 (1H, m).

LCMS: 428.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.860 min).

[0659] <実施例56: (2S, 11aR) - 6-エトキシ-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例50で得られた化合物(40.2mg、0.14mmol)と参考例84で得られた化合物(55.0mg、0.18mmol)を原料として

、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (23.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.54 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.05 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.31–3.97 (7H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.37–2.30 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.09 (1H, dt, $J = 13.6, 5.3$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

LCMS: 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.899$ min).

[0660] <実施例 57: (2S, 11aR)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–6–プロポキシ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例 51 で得られた化合物 (104 mg、0.34 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (136 mg、0.44 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (19.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.52 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.04 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.21–4.15 (2H, m), 4.13–3.97 (5H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.39–2.35 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.12–2.05 (1H, m), 1.84–1.75 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

LCMS: 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.979$ min).

[0661] <実施例 58 : (2S, 11aR) - 6-ブトキシ-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 52 で得られた化合物 (135 mg、0.42 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (169 mg、0.54 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (21.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 6.08 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.24–3.90 (7H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.67–2.65 (2H, m), 2.36–2.30 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 2.11–2.07 (1H, m), 1.80–1.72 (2H, m), 1.50–1.40 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$).

LCMS: 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.033 \text{ min}$).

[0662] <実施例 59 : (2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-(ペンチルオキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 53 で得られた化合物 (85.3 mg、0.25 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (102 mg、0.33 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (37.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.69 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$

), 6.06 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.23–3.90 (7H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.36–2.30 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.14–2.07 (1H, m), 1.83–1.72 (2H, m), 1.43–1.31 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

LCMS: 484.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.106 min).

[0663] <実施例60: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–(3–フルオロプロポキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例54で得られた化合物(50.8mg、0.16mmol)と参考例84で得られた化合物(62.7mg、0.20mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(30.6mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.62 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.06 (1H, s), 5.65–5.60 (1H, m), 4.73–4.70 (1H, m), 4.62–4.57 (1H, m), 4.32–4.29 (1H, m), 4.24–4.05 (4H, m), 4.02–3.97 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.39–2.33 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.18–2.09 (3H, m).

LCMS: 474.2 [M+H]⁺ (Rt = 1.924 min).

[0664] <実施例61: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–

8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例55で得られた化合物(60.0mg、0.19mmol)と参考例84で得られた化合物(72.3mg、0.23mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(29.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 6.03 (1H, s), 5.64-5.59 (1H, m), 4.51-4.42 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 8.5, 3.4 \text{ Hz}$), 4.13-4.03 (3H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 13.3, 5.0 \text{ Hz}$), 2.98-2.86 (2H, m), 2.71-2.59 (2H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 2.06 (1H, dt, $J = 13.3, 5.4 \text{ Hz}$), 1.36 (3H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 1.26 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).
LCMS: 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.925 \text{ min}$).

[0665] <実施例62: (2S, 11aR)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]アゼピン-8-イル) オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例82の工程1で得られた化合物(15.0mg、0.05mmol)と参考例90で得られた化合物(7.5mg、0.04mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(3.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.97 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.28 (1H, s), 5.63–5.58 (1H, m), 4.33–4.22 (2H, m), 4.19–4.07 (3H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 13.0, 4.3$ Hz), 2.77–2.71 (2H, m), 2.45–2.32 (3H, m), 2.27 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.24–2.10 (3H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.057$ min).

[0666] <実施例63: (2S, 11aR)–9–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例56で得られた化合物(236mg、0.76mmol)と参考例84で得られた化合物(308mg、0.99mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(147mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.61 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.03 (1H, s), 5.65–5.60 (1H, m), 4.48–4.39 (1H, m), 4.26–4.23 (1H, m), 4.15–3.96 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.38–2.31 (1H, m), 2.28 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.13–2.11 (1H, m), 1.35 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.29 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 456.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.920 min).

[0667] <実施例64: (2S, 11aR)-7,9-ジフルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例57で得られた化合物(106mg、0.32mmol)と参考例84で得られた化合物(121mg、0.39mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(65.7mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (1H, s), 7.76 (1H, s), 6.00 (1H, s), 5.65-5.61 (1H, m), 4.45-4.38 (1H, m), 4.31-4.24 (1H, m), 4.10-4.05 (3H, m), 4.00 (1H, dd, J = 13.3, 5.0 Hz), 2.94-2.90 (2H, m), 2.68-2.64 (2H, m), 2.40-2.34 (1H, m), 2.24 (3H, t, J = 1.8 Hz), 2.09 (1H, dt, J = 13.7, 5.1 Hz), 1.35 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 474.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.970 min).

[0668] <実施例65: (2S, 11aR)-7-クロロ-6-エトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例58で得られた化合物(50.0mg、0.16mmol)と参考例85で得られた化合物(39.4mg、0.24mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(26.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.60 (1H, s), 7.85 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.11 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.29–4.21 (1H, m), 4.18–4.16 (2H, m), 4.09–4.08 (2H, m), 4.04–4.02 (2H, m), 2.93–2.90 (2H, m), 2.67–2.63 (2H, m), 2.36–2.32 (4H, m), 2.11–2.06 (1H, m), 1.39 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$).

LCMS: 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.949 \text{ min}$).

[0669] <実施例66: (2S, 11aR)–7–クロロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例59で得られた化合物(69.0mg、0.21mmol)と参考例85で得られた化合物(52.2mg、0.32mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(34.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 6.73 (1H, s), 5.94 (1H, s), 5.65–5.61 (1H, m), 4.42–4.33 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 8.9, 3.9 \text{ Hz}$), 4.13–3.91 (4H, m), 2.94–2.91 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.40–2.38 (4H, m), 2.07–2.02 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.24 (3H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$).

LCMS: 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.998 \text{ min}$).

[0670] <実施例67: (2S, 11aR)–7, 9–ジクロロ–6–イソプロポキシ

シー８－メチル－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－７－イル）オキシ）－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ，５Ｈ－ベンゾ［ｆ］ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサゼピン－５－オン＞

参考例６０で得られた化合物（２７．４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）と参考例８５で得られた化合物（１８．７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を原料として、実施例１０と同様の操作を行い、表題化合物（１２．４ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ７．８７－７．８２（２Ｈ，ｂｒ ｍ），５．９５（１Ｈ，ｓ），５．６５－５．６３（１Ｈ，ｍ），４．４１－４．３５（２Ｈ，ｍ），４．１５－４．０３（３Ｈ，ｍ），３．９６（１Ｈ，ｄｄ， $J = 13.3, 4.6$ Hz），２．９４－２．９１（２Ｈ，ｍ），２．６８－２．６４（２Ｈ，ｍ），２．５２（３Ｈ，ｓ），２．４３－２．３７（１Ｈ，ｍ），２．１１－２．０６（１Ｈ，ｍ），１．３４（３Ｈ，ｄ， $J = 6.4$ Hz），１．２３（３Ｈ，ｄ， $J = 5.9$ Hz）．

LCMS: ５０６．１ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.106$ min)．

[0671] <実施例６８：（２Ｓ，１１ａＲ）－６－（シクロプロピルメトキシ）－７－フルオロ－８－メチル－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－７－イル）オキシ）－２，３，１１，１１ａ－テトラヒドロ－１Ｈ，５Ｈ－ベンゾ［ｆ］ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］オキサゼピン－５－オン＞

参考例６１で得られた化合物（１０９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（４１．１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）をDMSO（２．２９ｍＬ）に溶解し、参考例８５で得られた化合物（３７．５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えて、５０℃で２日間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて精製することにより、表題化合物（19.9 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.62 (1H, s), 6.63 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 6.06 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.17–3.85 (7H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.66 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.36–2.30 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.14–2.06 (1H, m), 1.34–1.31 (1H, m), 0.56–0.55 (2H, m), 0.33–0.33 (2H, m).

LCMS: 468.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.982 \text{ min}$).

[0672] <実施例69: (2S, 11aR)–7–フルオロ–8–メチル–2–(2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–6–(2, 2, 2–トリフルオロエトキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例62で得られた化合物（99.3 mg、0.28 mmol）と参考例84で得られた化合物（115 mg、0.37 mmol）を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物（55.8 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.54 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.05 (1H, s), 5.65–5.61 (1H, m), 4.71–4.66 (1H, m), 4.38–4.34 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.09–3.96 (4H, m), 2.93–2.90 (2H, m), 2.67–2.65 (2H, m), 2.41–2.35 (1H, m), 2.28 (3H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 2.

1.0–2.05 (1H, m).

LCMS: 496.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.989 min).

[0673] <実施例70: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–((1–フルオロシクロプロピル)メトキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例63で得られた化合物(49.5mg、0.10mmol)と参考例85で得られた化合物(17.1mg、0.10mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物(9.0mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.08 (1H, s), 5.65–5.60 (1H, m), 4.54–4.30 (2H, m), 4.19–3.95 (5H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.37–2.31 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.12–2.06 (1H, m), 1.14 (1H, t, J = 5.3 Hz), 1.09 (1H, t, J = 5.3 Hz), 0.97–0.95 (1H, m), 0.83–0.79 (1H, m).

LCMS: 486.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.957 min).

[0674] <実施例71: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソブトキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例64で得られた化合物(132mg、0.41mmol)と参考例84で得られた化合物(165mg、0.53mmol)を原料として、実

施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (49.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.06 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.13–3.97 (6H, m), 3.80–3.76 (1H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.67–2.64 (2H, m), 2.38–2.31 (1H, m), 2.26–2.25 (3H, m), 2.11–2.08 (2H, m), 1.00 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.97 (3H, d, $J = 7.2$ Hz).

LCMS: 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.044$ min).

[0675] <実施例 72: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–(2–フルオロ–2–メチルプロポキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例 65 で得られた化合物 (39.6 mg、0.12 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (46.9 mg、0.15 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (10.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.06 (1H, s), 5.65–5.61 (1H, m), 4.18–3.90 (7H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.67–2.63 (2H, m), 2.39–2.35 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.09–2.06 (1H, m), 1.49 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 4.1$ Hz).

LCMS: 488.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.976 min).

[0676] <実施例73: (2S, 11aR) - 6 - ((1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例66で得られた化合物(20.7mg、0.06mmol)と参考例85で得られた化合物(14.8mg、0.09mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(9.1mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.58 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.05 (1H, s), 5.65-5.60 (1H, m), 4.87-4.84 (1H, m), 4.77-4.72 (2H, m), 4.67-4.55 (2H, m), 4.22-4.15 (1H, m), 4.11-4.02 (3H, m), 3.97 (1H, dd, J = 13.3, 5.0 Hz), 2.94-2.90 (2H, m), 2.66 (2H, td, J = 7.4, 2.1 Hz), 2.39-2.33 (1H, m), 2.28 (3H, d = 2.0 Hz), 2.06 (1H, td, J = 9.5, 4.7 Hz).

LCMS: 492.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.906 min).

[0677] <実施例74: (2S, 11aR) - 6 - ((R) - sec-ブトキシ) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例67で得られた化合物(103mg、0.32mmol)と参考例84で得られた化合物(128mg、0.41mmol)を原料として、実

実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (39.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.56 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.00 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.28–4.25 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz), 4.08–3.98 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.67–2.64 (2H, m), 2.37–2.34 (1H, m), 2.25 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.10–2.05 (1H, m), 1.74–1.71 (1H, m), 1.60–1.53 (1H, m), 1.30 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

LCMS: 470.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.001$ min).

[0678] <実施例 75: (2S, 11aR)–6–((S)–sec–ブトキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例 68 で得られた化合物 (73.5 mg、0.23 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (91.8 mg、0.30 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (45.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.57 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.96 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.23–4.19 (2H, m), 4.14–3.93 (4H, m), 2.93–2.90 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.36–2.35 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.08–2.02 (1H

, m), 1.85–1.78 (1H, m), 1.67–1.60 (1H, m), 1.17 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.01–0.97 (3H, m).

LCMS: 470.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.998 min).

[0679] <実施例76: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–((R)–1–フルオロプロパン–2–イル)オキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例69で得られた化合物(115mg、0.35mmol)と参考例84で得られた化合物(141mg、0.45mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(46.3mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.78 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.06 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.64–4.32 (3H, m), 4.18–4.16 (1H, m), 4.05–3.97 (4H, m), 2.93–2.90 (2H, m), 2.70–2.63 (2H, m), 2.38–2.32 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.08–2.02 (1H, m), 1.40–1.38 (3H, m).

LCMS: 474.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.901 min).

[0680] <実施例77: (2S, 11aR)–6–((R)–1, 1–ジフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例70で得られた化合物(116mg、0.34mmol)と参考例

84で得られた化合物(119mg、0.38mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(40.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.53 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.03 (1H, s), 5.88–5.60 (2H, m), 4.33–4.29 (1H, m), 4.20–4.02 (4H, m), 3.92 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz), 2.93–2.90 (2H, m), 2.66 (2H, td, $J = 7.4, 2.6$ Hz), 2.39–2.36 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.06–2.00 (1H, m), 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.960$ min).

[0681] <実施例78: (2S, 11aR)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–6–((R)–1, 1, 1–トリフルオロプロパン–2–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例71で得られた化合物(71.8mg、0.20mmol)と参考例84で得られた化合物(73.7mg、0.24mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(33.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.46 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.03 (1H, s), 5.65–5.60 (1H, m), 4.63–4.56 (1H, m), 4.23–4.15 (1H, m), 4.08–3.83 (4H, m), 2.94–2.90 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.40–2.37 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 1.8$

H z), 2.06–2.00 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 510.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.962 min).

[0682] <実施例79: (2S, 11aR)–6–(シクロペンチルオキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例72で得られた化合物(41.4mg、0.12mmol)と参考例84で得られた化合物(49.9mg、0.16mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(8.6mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (1H, s), 7.55 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 5.9 Hz), 5.99 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.84–4.80 (1H, m), 4.13–3.97 (5H, m), 2.93–2.91 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.39–2.33 (1H, m), 2.25 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.09–2.06 (1H, m), 2.04–2.02 (1H, m), 1.89–1.49 (7H, m).

LCMS: 482.3 [M+H]⁺ (R_t = 2.029 min).

[0683] <実施例80: (2S, 11aR)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–6–((S)–テトラヒドロフラン–3–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例73で得られた化合物(33.8mg、0.10mmol)と参考例84で得られた化合物(40.5mg、0.13mmol)を原料として

、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(7.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.79 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.04 (1H, s), 5.63–5.59 (1H, m), 5.01–4.99 (1H, m), 4.20–3.83 (9H, m), 2.93–2.90 (2H, m), 2.67–2.65 (2H, m), 2.40–2.34 (1H, m), 2.26–2.24 (4H, m), 2.08–2.00 (2H, m).

LCMS: 484.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.862 \text{ min}$).

[0684] <実施例81: (2S, 11aR)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–6–((R)–テトラヒドロフラン–3–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例74で得られた化合物(59.6mg、0.18mmol)と参考例84で得られた化合物(71.4mg、0.23mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(8.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.67 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.07 (1H, s), 5.65–5.61 (1H, m), 5.00–4.96 (1H, m), 4.19–3.87 (9H, m), 2.93–2.90 (2H, m), 2.66–2.65 (2H, m), 2.47–2.44 (1H, m), 2.39–2.37 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 2.09–2.01 (2H, m).

LCMS: 484.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.843 \text{ min}$).

[0685] <実施例82: (2S, 11S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8, 11–ジメチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テト

ラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例75で得られた化合物(155mg、0.48mmol)と参考例85で得られた化合物(118mg、0.72mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(127mg)を得た。

LCMS: 470.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.002 min).

[0686] <実施例83: (2S, 11R, 11aR)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8, 11-ジメチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例76で得られた化合物(13.0mg、0.04mmol)と参考例85で得られた化合物(19.8mg、0.12mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(5.1mg)を得た。

LCMS: 470.3 [M+H]⁺ (R_t = 1.973 min).

[0687] <実施例84: (2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-(ピロリジン-1-イル) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例77で得られた化合物(42.1mg、0.13mmol)と参考例84で得られた化合物(53.1mg、0.17mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(10.2mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.26 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.95 (1H, s), 5.66-5.62 (1H, m), 4.32-4.26 (1H, m), 4.11-3.93 (4H

, m), 3.66–3.62 (2H, m), 3.14 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.42–2.36 (1H, m), 2.19 (3H, d, J = 2.7 Hz), 2.08–2.07 (1H, m), 1.88–1.74 (4H, m).

LCMS: 467.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.707 min).

[0688] <実施例85: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロピル–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例78で得られた化合物(38.3mg、0.13mmol)と参考例84で得られた化合物(52.8mg、0.17mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(22.1mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ 7.87 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.01 (1H, s), 5.66–5.61 (1H, m), 4.15–3.90 (5H, m), 3.50–3.43 (1H, m), 2.94–2.91 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.39–2.32 (1H, m), 2.24 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.13–2.10 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.29 (3H, d, J = 7.3 Hz).

LCMS: 440.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.032 min).

[0689] <実施例86: (2S, 11aR)–6–シクロペンチル–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒド

ロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピ
ン-5-オン>

参考例79で得られた化合物(72.0mg、0.23mmol)と参考
例84で得られた化合物(91.1mg、0.29mmol)を原料として
、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(45.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.4
7 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$),
, 6.02 (1H, s), 5.66–5.61 (1H, m)
, 4.10–3.93 (5H, m), 3.50–3.48 (1H
, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.
68–2.64 (2H, m), 2.39–2.32 (1H, m)
, 2.23 (3H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 2.17–2
.10 (1H, m), 1.83 (5H, br s), 1.63
–1.61 (3H, br m).

LCMS: 466.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.094 \text{ min}$).

[0690] <実施例87: (2S, 11aS)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-
8-メチル-2-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6
-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-1,2,3,10,11,11a-
ヘキサヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a]アゼピン-5-オ
ン>

参考例81で得られた化合物(54.7mg、0.18mmol)と参考
例84で得られた化合物(71.9mg、0.23mmol)を原料として
、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(11.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (1H, s), 7.7
9 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$),
, 5.94 (1H, s), 5.55–5.50 (1H, m)
, 4.38–4.32 (1H, m), 3.97–3.88 (2H
, m), 3.70–3.63 (1H, m), 2.86–2.82

(2 H, m), 2.72 (1 H, td, $J = 13.0$, 7.8 Hz), 2.60–2.56 (2 H, m), 2.51 (1 H, dd, $J = 13.7$, 6.4 Hz), 2.33–2.26 (1 H, m), 2.18 (3 H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.08 (1 H, dt, $J = 13.3$, 5.3 Hz), 2.01–1.92 (1 H, m), 1.83 (1 H, td, $J = 12.1$, 7.5 Hz), 1.28 (3 H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.17 (3 H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 454.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 1.957$ min).

[0691] <実施例88: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–((8–フルオロ–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)アミノ)–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0692] [工程1] tert–ブチル (E)–3–(4–アミノ–5–フルオロ–6–((2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–5–オキソ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル)アミノ)ピリジン–3–イル)アクリレート

参考例82で得られた化合物(227 mg、0.74 mmol)と炭酸カリウム(203 mg、1.47 mmol)をDMF(3.68 mL)に溶解し、参考例91で得られた化合物(226 mg、0.88 mmol)を加えて、100℃で6日間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(401 mg)を得た。

LCMS: 545.3 $[M+H]^+$ ($R_t = 1.920$ min).

[0693] [工程2] tert-ブチル 3-(4-アミノ-5-フルオロ-6-((2S, 11aR)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-5-オキソ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノアート

工程1で得られた化合物(401mg, 0.74mmol)を原料として、参考例85の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(402mg)を得た。

LCMS: 547.3 [M+H]⁺ (R_t = 1.890 min).

[0694] [工程3] (2S, 11aR)-7-フルオロ-2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物(402mg, 0.74mmol)を原料として、参考例85の工程4と同様の操作を行い、表題化合物(46.3mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10.40 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.63-4.51 (1H, m), 4.33-4.21 (1H, m), 4.11-3.93 (3H, m), 3.87 (1H, dd, J = 11.9, 6.4 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 11.9, 6.4 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.50-2.43 (2H, m), 2.22 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.19-2.08 (1H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.18 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.12 (3H, d, J =

5.9 Hz).

LCMS: 473.2 [M+H]⁺ (Rt = 1.762 min).

[0695] <実施例89: (2S, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン>

参考例28で得られた化合物 (25.0 mg, 0.08 mmol) と 8 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン (16.1 mg, 0.10 mmol) を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物 (12.0 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.61 (1H, s), 6.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.57 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.07 - 5.02 (1H, m), 4.21 - 4.18 (2H, m), 4.07 - 4.02 (3H, m), 3.93 (1H, dd, J = 10.1, 6.9 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 10.1, 6.9 Hz), 2.98 - 2.94 (2H, m), 2.61 (2H, td, J = 7.5, 2.6 Hz), 2.48 - 2.42 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.13 - 2.06 (1H, m), 1.30 - 1.28 (1H, m), 0.58 - 0.54 (2H, m), 0.35 - 0.31 (2H, m).

LCMS: 449.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.172 min).

[0696] <実施例90: (2S, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメトキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン>

参考例28で得られた化合物(25.0mg、0.08mmol)と7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(16.1mg、0.10mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(10.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.59 (1H, s), 6.50–6.49 (2H, m), 6.28 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 4.96–4.92 (1H, m), 4.20–3.93 (6H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 10.1, 6.9 \text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.62 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.44–2.37 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.03–1.99 (1H, m), 1.32–1.28 (1H, m), 0.60–0.57 (2H, m), 0.36–0.35 (2H, m).

LCMS: 449.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.151 \text{ min}$).

[0697] <実施例91: (2S, 11aR)-6-(シクロプロピルメトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例28で得られた化合物(25.0mg、0.08mmol)と6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(16.1mg、0.10mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(5.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29 (1H, s), 6.71–6.70 (2H, m), 6.61 (2H, t, $J = 10.3 \text{ Hz}$), 6.50 (1H, s), 4.94–4.90 (1H, m), 4.17–4.12 (3H, m), 4.06–4.

0.2 (1H, m), 3.97–3.95 (2H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.62–2.60 (2H, m), 2.42–2.40 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.03–1.99 (1H, m), 1.31–1.28 (1H, m), 0.60–0.56 (2H, m), 0.38–0.34 (2H, m).

LCMS: 449.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.121$ min).

[0698] <実施例92: (2S, 11aR)–6–(シクロプロピルメトキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–5–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例28で得られた化合物(50.0mg、0.17mmol)と5–ヒドロキシ–3, 4–ジヒドロキノリン–2(1H)–オン(32.3mg、0.20mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(29.4mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 7.55 (1H, s), 7.11 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.05–5.01 (1H, m), 4.22–4.14 (3H, m), 4.05–4.03 (1H, m), 3.96–3.92 (2H, m), 3.83 (1H, dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz), 2.89–2.84 (2H, m), 2.61–2.53 (2H, m), 2.46–2.44 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.07–2.01 (1H, m), 1.30–1.28 (1H, m), 0.59–0.58 (2H, m), 0.35 (2H, br s).

LCMS: 449.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.121 min).

[0699] <実施例93: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 6-ペンチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例98で得られた化合物(40.2mg、0.13mmol)と参考例84で得られた化合物(50.5mg、0.16mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(1.6mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.99 (1H, s), 5.65-5.60 (1H, m), 5.35-5.31 (3H, m), 4.06-4.00 (4H, m), 3.07-3.03 (1H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.72-2.64 (3H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 2.25-2.20 (5H, m), 2.01-1.99 (3H, m), 1.64 (3H, t, J = 7.3 Hz).

LCMS: 468.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.169 min).

[0700] <実施例94: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-(2-フルオロフェニル)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例99で得られた化合物(56.2mg、0.16mmol)と参考例84で得られた化合物(65.8mg、0.21mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(31.7mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.02-7.85 (2H, m)

, 7.51–7.47 (1H, m), 7.32–7.27 (1H, m), 7.21–7.12 (1H, m), 6.97–6.90 (2H, m), 6.14–6.08 (1H, m), 5.64–5.60 (1H, m), 4.30–4.25 (2H, m), 4.15–4.06 (1H, m), 3.98–3.94 (1H, m), 3.87–3.78 (1H, m), 2.93–2.89 (2H, m), 2.68–2.65 (2H, m), 2.44–2.38 (1H, m), 2.32 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.07 (1H, dt, J = 13.6, 5.7 Hz).

LCMS: 492.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.996 min).

[0701] <実施例95: (2S, 11aR)–6–イソプロポキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) アミノ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>
参考例100で得られた化合物(58.1mg、0.20mmol)と参考例84で得られた化合物(124mg、0.40mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(4.1mg)を得た。

LCMS: 437.3 [M+H]⁺ (R_t = 1.705 min).

[0702] <実施例96: (6aR, 9S)–1–(シクロプロピルメトキシ)–3–メチル–9–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル) オキシ)–6, 6a, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–12H–ベンゾ[f]ピリド[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–12–オン>
参考例28の工程1で得られた化合物(29.9mg、0.13mmol)と参考例92で得られた化合物(39.7mg、0.11mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(0.6mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (1H, s), 7.0

6 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60–6.57 (2H, m), 6.47–6.44 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.75 (1H, dt, $J = 14.8, 2.1$ Hz), 4.59–4.59 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J = 12.3, 10.5$ Hz), 4.18–4.17 (1H, m), 3.97 (1H, dd, $J = 10.1, 6.4$ Hz), 3.89–3.84 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J = 14.6, 2.7$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.63–2.61 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.21–2.16 (1H, m), 2.00–1.98 (1H, m), 1.89–1.85 (1H, m), 1.41–1.31 (2H, m), 0.61 (2H, dt, $J = 11.7, 3.0$ Hz), 0.41–0.37 (2H, m).

LCMS: 463.3 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.220$ min).

[0703] <実施例97: (6aR, 8R)–1–(シクロプロピルメトキシ)–3–メチル–8–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6, 6a, 7, 8, 9, 10–ヘキサヒドロ–12H–ベンゾ[f]ピリド[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–12–オン>

参考例28の工程1で得られた化合物(56.4mg、0.24mmol)と参考例93で得られた化合物(74.9mg、0.20mmol)を原料として、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物(19.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.46 (1H, s), 6.28 (1H, s), 4.68 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.43–4.37 (3H, m),

4.12 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.93–3.87 (3H, m), 3.18 (1H, t, $J = 12.1$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.29–2.26 (4H, m), 1.98–1.94 (2H, m), 1.75–1.70 (1H, m), 1.33–1.30 (1H, m), 0.64–0.59 (2H, m), 0.41–0.33 (2H, m).
 LCMS: 463.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.197$ min).

[0704] <実施例98: (2S, 11aR)–2–((3,3–ジメチル–2–オキソ–1,2,3,4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例94で得られた化合物(14.9mg、0.08mmol)と参考例101で得られた化合物(30.0mg、0.06mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物(7.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (1H, br s), 7.03 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.18 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.98–4.91 (1H, m), 4.46–4.35 (1H, m), 4.24–4.16 (2H, m), 4.16–4.06 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J = 11.2, 9.8$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz), 2.73 (2H, s), 2.47–2.39 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.99 (1H, ddd, $J = 13.9, 5.8, 5.8$ Hz), 1.35 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)

, 1.24 (3H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s).

LCMS: 483.3 [M+H]⁺ ($R_t = 2.316$ min).

[0705] <実施例99: (2S, 11aR)-7-フルオロ-6-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例102で得られた化合物(143mg、0.39mmol)と参考例84で得られた化合物(156mg、0.50mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(75.8mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.86 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 8.2, 5.9$ Hz), 6.10 (1H, s), 5.65-5.59 (1H, m), 4.52-4.48 (1H, m), 4.16-4.01 (5H, m), 3.94 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz), 3.68-3.62 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68-2.64 (2H, m), 2.34-2.30 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.15-2.12 (1H, m), 1.40 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 472.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.857$ min).

[0706] <実施例100: (2S, 11aR)-7-フルオロ-6-((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 103 で得られた化合物 (175 mg、0.47 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (192 mg、0.62 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (80.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 6.09 (1H, s), 5.63–5.58 (1H, m), 4.40–4.38 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7 \text{ Hz}$), 4.13–4.08 (3H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 13.3, 5.0 \text{ Hz}$), 3.80–3.78 (2H, m), 3.62–3.59 (1H, m), 2.98–2.85 (2H, m), 2.69–2.63 (2H, m), 2.41–2.38 (1H, m), 2.28 (3H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 2.06 (1H, dt, $J = 13.6, 5.6 \text{ Hz}$), 1.34 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.816 \text{ min}$).

[0707] <実施例 101: (2S, 11aR)–6–(2,2–ジフルオロプロポキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1,2,3,4–テトラヒドロ–1,6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例 104 で得られた化合物 (129 mg、0.37 mmol) と参考例 84 で得られた化合物 (151 mg、0.49 mmol) を原料として、実施例 55 と同様の操作を行い、表題化合物 (46.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.46 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.04 (1H, s), 5.66–5.62 (1H, m), 4.29–4.03 (6H, m), 3.95 (1H, dd,

$J = 13.3, 4.6 \text{ Hz}$), 2.92 (2H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$), $2.68-2.63$ (2H , m), $2.40-2.37$ (1H , m), 2.27 (3H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$), 2.05 (1H , dt , $J = 13.9, 5.4 \text{ Hz}$), 1.77 (3H , t , $J = 19.2 \text{ Hz}$).
LCMS: 492.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 1.977 \text{ min}$).

[0708] <実施例102: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例55で得られた化合物 (60.0 mg , 0.19 mmol) と参考例84で得られた化合物 (72.3 mg , 0.23 mmol) を原料として、実施例55の工程1から工程2と同様の操作を行い、表題化合物 (40.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.36 (1H , s), 8.38 (1H , s), 7.74 (1H , d , $J = 9.6 \text{ Hz}$), 6.63 (1H , d , $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.50 (1H , d , $J = 9.1 \text{ Hz}$), 6.41 (1H , s), $5.74-5.70$ (1H , m), $4.52-4.43$ (1H , m), 4.19 (1H , dd , $J = 8.9, 3.9 \text{ Hz}$), $4.13-4.01$ (4H , m), $2.42-2.36$ (1H , m), 2.27 (3H , d , $J = 1.8 \text{ Hz}$), 2.10 (1H , dt , $J = 13.7, 5.5 \text{ Hz}$), 1.37 (3H , d , $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.27 (3H , d , $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 454.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.171 \text{ min}$).

[0709] <実施例103: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((

(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例105で得られた化合物(153mg、0.42mmol)と参考例84で得られた化合物(171mg、0.55mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(95.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.64 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.99 (1H, s), 5.66-5.62 (1H, m), 4.70-4.61 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 16.9, 11.9 \text{ Hz}$), 4.15-4.04 (3H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6 \text{ Hz}$), 2.93-2.90 (2H, m), 2.67-2.63 (2H, m), 2.41-2.39 (1H, m), 2.28 (3H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 2.08-2.02 (1H, m), 1.42 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.034 \text{ min}$).

[0710] <実施例104: (2S, 11aR)-6-シクロブトキシ-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例106で得られた化合物(79.4mg、0.25mmol)と参考例84で得られた化合物(99.9mg、0.32mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(19.3mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, s), 7.56 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$)

), 6.01 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m),
 4.72–4.64 (1H, m), 4.16 (1H, dd,
 $J = 8.7, 3.7$ Hz), 4.08–4.03 (4H,
 m), 2.93–2.91 (2H, m), 2.68–2.64 (2H,
 m), 2.38–2.17 (9H, m), 2.11–2.06
 (1H, m), 1.72–1.66 (1H, m), 1.42
 (1H, td, $J = 19.1, 9.6$ Hz).

LCMS: 468.2 [M+H]⁺ (Rt = 1.960 min).

[0711] <実施例105: (2S, 11aR)–6–((4,4–ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1,2,3,4–テトラヒドロ–1,6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例107で得られた化合物(74.3mg、0.19mmol)と参考例84で得られた化合物(77.9mg、0.25mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(34.7mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.62 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.01 (1H, s), 5.63–5.59 (1H, m), 4.39–4.38 (1H, br m), 4.19 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.06–4.03 (3H, m), 4.00–3.97 (1H, m), 2.93–2.91 (2H, m), 2.68–2.63 (2H, m), 2.41–2.35 (1H, m), 2.31–2.07 (7H, m), 1.98–1.76 (5H, m).

LCMS: 532.2 [M+H]⁺ (Rt = 2.057 min).

[0712] <実施例106: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2–((3–メチル–2–オキソ–1,2,3,4–テトラ

ヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例95で得られた化合物(17.3mg、0.10mmol)と参考例101で得られた化合物(30.0mg、0.06mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物(6.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.85 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 6.62 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.98 (1H, s), 5.64-5.59 (1H, m), 4.51-4.41 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz), 4.13-4.01 (3H, m), 3.99 (1H, dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz), 3.01-2.92 (1H, m), 2.71-2.59 (2H, m), 2.39-2.31 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.10-2.02 (1H, m), 1.36 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.30 (3H, d, $J = 5.0$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.982$ min).

[0713] <実施例107: (2S, 11aR)-6-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例108で得られた化合物(75.9mg、0.20mmol)と参考例84で得られた化合物(82.6mg、0.27mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(31.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.5

8 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.06 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.33 (1H, dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 8.2, 3.2$ Hz), 4.09–4.01 (5H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.62–2.51 (7H, m), 2.39–2.35 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.08 (1H, td, $J = 9.3, 4.3$ Hz).

LCMS: 518.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.033$ min).

[0714] <実施例108: (2S, 11aR)–6–(3,3–ジフルオロシクロプロトキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1,2,3,4–テトラヒドロ–1,6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例109で得られた化合物(41.3mg、0.12mmol)と参考例85で得られた化合物(37.9mg、0.23mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(3.1mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 7.86 (1H, s), 7.43 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.03 (1H, s), 5.66–5.61 (1H, m), 4.71–4.68 (1H, m), 4.20–4.19 (1H, m), 4.09–4.07 (3H, m), 3.96 (1H, dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz), 2.97–2.92 (6H, m), 2.66 (2H, td, $J = 7.4, 3.7$ Hz), 2.42–2.35 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.09–2.07 (1H, m).

LCMS: 504.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.974$ min).

[0715] <実施例109: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例110で得られた化合物(62.2mg、0.18mmol)と参考例84で得られた化合物(74.1mg、0.24mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(29.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.07 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.61–4.58 (1H, m), 4.16–3.93 (5H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 10.1, 6.9 \text{ Hz}$), 3.43 (1H, dd, $J = 10.5, 4.1 \text{ Hz}$), 3.37 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 2.68–2.64 (2H, m), 2.36–2.29 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 2.09 (1H, dt, $J = 13.4, 5.1 \text{ Hz}$), 1.33 (3H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

LCMS: 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.883 \text{ min}$).

[0716] <実施例110: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例111で得られた化合物(64.0mg、0.19mmol)と参考例84で得られた化合物(76.2mg、0.25mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(32.4mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.06 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.40 (1H, td, $J = 11.9, 5.9$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz), 4.07–4.04 (3H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 9.8, 6.2$ Hz), 3.37 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.65 (2H, td, $J = 7.4, 2.0$ Hz), 2.38–2.34 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.04 (1H, dt, $J = 13.4, 5.6$ Hz), 1.27 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.865$ min).

[0717] <実施例111: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–(2–メトキシ–2–メチルプロポキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例112で得られた化合物(74.7mg、0.21mmol)と参考例84で得られた化合物(85.4mg、0.28mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(22.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.12 (1H, s), 5.64–5.60 (1H, m), 4.18–4.13 (2H, m), 4.07–3.97 (5H, m), 3.33 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.

6.7–2.63 (2H, m), 2.37–2.33 (1H, m),
 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.06 (1H, dt, $J = 13.6, 5.4$ Hz), 1.29 (6H, d, $J = 8.2$ Hz).

LCMS: 500.3 [M+H]⁺ ($R_t = 1.909$ min).

[0718] <実施例112: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–(2–メトキシエトキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例113で得られた化合物(58.0mg、0.18mmol)と参考例84で得られた化合物(72.0mg、0.23mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(25.0mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 7.86 (1H, s), 7.71 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.10 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.32–4.28 (2H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz), 4.13–3.95 (4H, m), 3.87–3.82 (1H, m), 3.69 (1H, td, $J = 7.7, 3.5$ Hz), 3.44 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.66 (2H, td, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 2.36–2.30 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.10–2.04 (1H, m).

LCMS: 472.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.827$ min).

[0719] <実施例113: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5

H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン
>

参考例82の工程1で得られた化合物(50.0mg、0.16mmol)と7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(31.7mg、0.19mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(12.8mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.64 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.95-4.94 (1H, br m), 4.46-4.37 (1H, m), 4.21-3.98 (4H, m), 3.86 (1H, dd, J = 13.3, 4.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.44-2.41 (1H, br m), 2.26 (3H, d, J = 1.8 Hz), 1.99 (1H, dt, J = 13.6, 5.8 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 455.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.143 min).

[0720] <実施例114: (2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H,5H-ベンゾ[f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-5-オン>

参考例114で得られた化合物(55.2mg、0.15mmol)と参考例84で得られた化合物(61.2mg、0.20mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(14.3mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.92 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.11 (1H, s), 5.64–5.59 (1H, m), 4.30–4.22 (2H, m), 4.17 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.08–4.04 (2H, m), 3.99 (2H, d, $J = 4.1$ Hz), 3.08–3.02 (1H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.76 (1H, dt, $J = 12.8, 5.3$ Hz), 2.67–2.61 (6H, m), 2.35–2.31 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.07–2.05 (1H, m), 1.79 (4H, br s). LCMS: 511.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.661$ min) (Method B).

[0721] <実施例115: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–((8–フルオロ–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例82の工程1で得られた化合物(25.0mg、0.08mmol)と参考例86で得られた化合物(17.6mg、0.10mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(7.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (1H, br s), 6.85 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.55 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 5.00–4.96 (1H, m), 4.43–4.35 (1H, m), 4.28–4.12 (3H, m), 4.00 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.81 (1H

, dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.65–2.63 (2H, m), 2.50–2.48 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.01–1.95 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 473.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.094$ min) (Method B).

[0722] <実施例116: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–((8–フルオロ–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例115で得られた化合物(54.8mg、0.14mmol)と参考例87で得られた化合物(25.8mg、0.14mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物(18.3mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.67 (1H, s), 7.61 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.70–5.65 (1H, m), 4.40–4.34 (1H, m), 4.21–4.16 (3H, m), 4.06–3.96 (2H, m), 3.00–2.96 (2H, m), 2.70–2.66 (2H, m), 2.47–2.44 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.11–2.06 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.23 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 474.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.042$ min) (Method B).

[0723] <実施例117: (2S, 11aR)–2–((8–クロロ–2–オキソ–

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ)
)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11
 a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1,
 4]オキサゼピン-5-オン>

[0724] [工程1] (2S, 11aR)-2-((4-(ベンジルアミノ)-3-クロ
 ロ-5-ヨードピリジン-2-イル) オキシ)-7-フルオロ-6-イソ
 プロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5
 H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

参考例55で得られた化合物(500mg、1.62mmol)、炭酸カ
 リウム(670mg、4.85mmol)、及びトルエン(8.08mL)
 の混合物に、18-クラウン6-エーテル(641mg、2.42mmol)
)及び参考例96で得られた化合物(703mg、1.94mmol)を加
 えて、100℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて、酢
 酸エチルで抽出した。有機層を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して
 、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン
 /酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(963mg)を得た
 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (1H, s), 7.3
 8-7.30 (4H, m), 6.61 (1H, d, J = 5
 .9 Hz), 5.60-5.56 (1H, m), 4.78 (3
 H, s), 4.38-4.32 (1H, m), 4.21-4.1
 0 (3H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 2.46
 -2.40 (1H, m), 2.25 (3H, d, J = 2.
 3 Hz), 2.07 (1H, dt, J = 13.7, 5.5
 Hz), 1.30 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.
 24 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 652.1 [M+H]⁺ (R_t = 2.810 min)
 (Method B).

[0725] [工程2] (2S, 11aR) - 2 - ((8-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程1で得られた化合物(100mg、0.15mmol)とアクリル酸エチル(33.4μL、0.31mmol)を原料として、参考例85の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物(26.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, br s), 7.78 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.68-5.62 (1H, br m), 4.43-4.33 (1H, m), 4.23-4.00 (5H, m), 3.00-2.93 (2H, m), 2.72-2.64 (2H, m), 2.50-2.42 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.15-2.06 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 490.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.141$ min) (Method B).

[0726] <実施例118: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2 - ((4-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

実施例117の工程1で得られた化合物(100mg、0.15mmol)とクロトン酸エチル(38.0μL、0.31mmol)を原料として、参考例85の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物(1.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (1H, s), 7.47 (1H, br s), 6.62 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.98 (1H, s), 5.66–5.59 (1H, m), 4.52–4.43 (1H, m), 4.20–4.14 (1H, m), 4.10–3.96 (4H, m), 3.19–3.10 (1H, m), 2.77–2.68 (1H, m), 2.49–2.40 (1H, m), 2.39–2.31 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.14–2.05 (1H, m), 1.36 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.35–1.29 (3H, m), 1.25 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.933$ min) (Method B).

[0727] <実施例119: (2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2–((3–オキソ–3, 4–ジヒドロ–2H–ベンゾ[*b*][1, 4]オキサジンを6–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[*f*]ピロロ[2, 1–*c*][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例115で得られた化合物(40.0mg、0.10mmol)と参考例89で得られた化合物(17.1mg、0.10mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物(5.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (1H, br s), 6.89 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.88 (1H, br s), 4.57 (2H, s), 4.46–4.43 (1H, m), 4.20–4.16 (3H, m), 4.00 (1H, t, $J = 10.5$ Hz)

, 3.84 (1H, dd, $J = 13.0, 4.3$ Hz),
2.45–2.38 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.97 (1H, dt, $J = 13.4, 5.8$ Hz), 1.36 (3H, d, $J = 6.4$ Hz),
1.27 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 457.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.129$ min)
(Method B).

[0728] <実施例120: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–((6–フルオロ–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン–7–イル)オキシ)–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例82の工程1で得られた化合物(30.9mg、0.10mmol)と参考例97で得られた化合物(27.2mg、0.15mmol)を原料として、実施例10と同様の操作を行い、表題化合物(28.6mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 8.58 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.97–4.91 (1H, br m), 4.40–4.10 (4H, m), 4.05–3.96 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.66–2.58 (2H, m), 2.53–2.43 (1H, m), 2.26 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.01–1.91 (1H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: 473.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.169$ min)

(Method B).

[0729] <実施例 121: (2S, 11aR) - 7-クロロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 6-((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 116 で得られた化合物 (92.8 mg、0.21 mmol) と参考例 85 で得られた化合物 (34.3 mg、0.21 mmol) を原料として、実施例 68 と同様の操作を行い、表題化合物 (18.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.66–5.61 (1H, m), 4.77–4.72 (1H, m), 4.42–4.38 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 16.7, 11.7$ Hz), 4.12–3.96 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.41–2.37 (4H, m), 2.11–2.06 (1H, m).

LCMS: 512.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.023$ min)

(Method B).

[0730] <実施例 122: (2S, 11aR) - 7-クロロ-6-((1-フルオロシクロプロピル) メトキシ) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 117 で得られた化合物 (52.1 mg、0.12 mmol) と参考例 85 で得られた化合物 (19.7 mg、0.12 mmol) を原料として、実施例 68 と同様の操作を行い、表題化合物 (14.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.4

7 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.65–5.60 (1H, m), 4.53 (1H, dd, J = 18.8, 11.0 Hz), 4.39 (1H, dd, J = 25.6, 11.0 Hz), 4.19 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.10–3.95 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.68–2.64 (2H, m), 2.37–2.33 (4H, m), 2.08 (1H, dt, J = 11.1, 3.8 Hz), 1.14–1.11 (2H, m), 1.01–0.85 (2H, m).

LCMS: 502.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.975 min) (Method B).

[0731] <実施例123: (2S, 11aR)–7–クロロ–6–(3–フルオロプロポキシ)–8–メチル–2–((2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例118で得られた化合物(61.1mg、0.15mmol)と参考例85で得られた化合物(23.8mg、0.15mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物(13.2mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.71 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.04 (1H, s), 5.65–5.61 (1H, m), 4.74 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.62 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.22–4.20 (3H, m), 4.12–3.95 (4H, m), 2.93–2.90 (2H, m), 2.66 (2H, td, J = 7.5, 2.1 Hz), 2.40–2.34 (4H, m), 2.25–2.12 (2H, m), 2.08–2.04 (1H, m).

LCMS: 490.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.927 min)
(Method B).

[0732] <実施例124: (2S, 11aR) - 7-クロロ-2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例119で得られた化合物(43.0mg、0.11mmol)と参考例87で得られた化合物(19.4mg、0.11mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物(13.2mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.67 (1H, s), 7.60 (1H, br s), 6.73 (1H, s), 5.71-5.68 (1H, m), 4.31-4.08 (5H, m), 3.91 (1H, dd, J = 13.5, 4.3 Hz), 2.98 (2H, td, J = 7.2, 2.1 Hz), 2.68 (2H, td, J = 7.5, 2.0 Hz), 2.52-2.45 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.09-2.02 (1H, m), 1.29 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: 490.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.112 min)
(Method B).

[0733] <実施例125: (2S, 11aR) - 7-クロロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例119で得られた化合物(43.0mg、0.11mmol)と7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(17.4mg、0.11mmol)を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表

題化合物 (10.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.73 (1H, s), 6.42 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 4.95 (1H, br s), 4.31–4.26 (3H, m), 4.19–4.16 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 19.9, 9.4$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.01–1.95 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.23 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: 471.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.193$ min) (Method B).

[0734] <実施例126: (2S, 11aR)–6–((2,2–ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)–7–フルオロ–8–メチル–2–((2–オキソ–1,2,3,4–テトラヒドロ–1,6–ナフチリジン–7–イル)オキシ)–2,3,11,11a–テトラヒドロ–1H,5H–ベンゾ[f]ピロロ[2,1–c][1,4]オキサゼピン–5–オン>

参考例120で得られた化合物 (20.0 mg、0.05 mmol) と参考例85で得られた化合物 (9.1 mg、0.06 mmol) を原料として、実施例68と同様の操作を行い、表題化合物 (5.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.39 (1H, br s), 6.67 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.65–5.60 (1H, m), 4.45–4.42 (1H, m)

, 4.26–4.16 (2H, m), 4.11–3.97 (5H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.66–2.64 (2H, m), 2.36–2.33 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.16–2.10 (3H, m).

LCMS: 504.2 [M+H]⁺ ($R_t = 1.939$ min) (Method B).

[0735] <実施例127: (2S, 11aR)–2–((8–クロロ–3–フルオロ–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

[0736] [工程1] 8–クロロ–7–((2S, 11aR)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–5–オキソ–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–2–イル) オキシ)–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–3–イル ベンゾアート

実施例117の工程1で得られた化合物(400mg、0.61mmol)と(3–エトキシ–3–オキソ–1–プロペン–2–イル) ベンゾアート(180 μ L、0.92mmol)を原料として、参考例85の工程2から工程4と同様の操作を行い、表題化合物(34.2mg)を得た。

LCMS: 610.2 [M+H]⁺ ($R_t = 2.438$ min) (Method B).

[0737] [工程2] (2S, 11aR)–2–((8–クロロ–3–ヒドロキシ–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–7–フルオロ–6–イソプロポキシ–8–メチル–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン

工程1で得られた化合物(34.2 mg、0.06 mmol)をメタノール(2.00 mL)に溶解し、炭酸カリウム(25.0 mg、0.18 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下濃縮することにより、表題化合物(27.6 mg)を得た。

LCMS: 506.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.996 min)
(Method B).

[0738] [工程3] (2S, 11aR) - 2 - ((8-クロロ-3-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

工程2で得られた化合物(21.1 mg、0.04 mmol)をジクロロメタン(0.83 mL)に溶解し、モルホリノサルファートリフルオリド(20.4 μ L、0.17 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル)、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより、表題化合物(2.5 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.69-5.62 (1H, m), 5.26-5.05 (1H, m), 4.44-4.34 (1H, m), 4.23-4.09 (3H, m), 4.08-4.00 (2H, m), 3.42-3.21 (2H, m), 2.51-2.41 (1H, m), 2.26 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.16-

2.07 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.24 (3H, d, J = 5.9 Hz).

LCMS: 508.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.167 min) (Method B).

[0739] <実施例128: (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-イソプロポキシ-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例121で得られた化合物(69.7mg、0.24mmol)と参考例84で得られた化合物(95.4mg、0.31mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(30.5mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (1H, s), 7.78 (1H, br s), 7.09 (1H, dd, J = 10.7, 8.9 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.9, 3.9 Hz), 6.01 (1H, s), 5.66-5.59 (1H, m), 4.54-4.46 (1H, m), 4.21-4.16 (1H, m), 4.15-3.98 (4H, m), 2.95-2.89 (2H, m), 2.69-2.63 (2H, m), 2.40-2.32 (1H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.0 Hz).

LCMS: 442.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.770 min) (Method B).

[0740] <実施例129: (2S, 11aR) - 6-メトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -7-プロピル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-

5-オン>

参考例122で得られた化合物(38.9mg、0.13mmol)と参考例84で得られた化合物(51.5mg、0.17mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(6.6mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.72 (1H, br s), 6.64 (1H, s), 5.99 (1H, s), 5.66–5.59 (1H, m), 4.21–3.97 (5H, m), 3.82 (3H, s), 2.94–2.87 (2H, m), 2.69–2.49 (4H, m), 2.39–2.31 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.11–2.03 (1H, m), 1.55–1.45 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

LCMS: 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.949 \text{ min}$) (Method B).

[0741] <実施例130: (2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例123で得られた化合物(94.3mg、0.25mmol)と参考例84で得られた化合物(101mg、0.33mmol)を原料として、実施例55と同様の操作を行い、表題化合物(50.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.99 (1H, s), 5.67–5.60 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 9.6, 4.1 \text{ Hz}$), 4.18–4.00 (3H, m), 3.92 (1H, dd, J

= 13.3, 4.6 Hz), 2.99–2.85 (2H, m), 2.72–2.58 (2H, m), 2.46–2.36 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 2.3 Hz), 2.10–2.00 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.39 (3H, s).

LCMS: 524.2 [M+H]⁺ (R_t = 1.937 min) (Method B).

[0742] <実施例131: (2S, 11aR)–7–フルオロ–2–((8–フルオロ–2–オキソ–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–1, 6–ナフチリジン–7–イル) オキシ)–8–メチル–6–((1, 1, 1–トリフルオロ–2–メチルプロパン–2–イル) オキシ)–2, 3, 11, 11a–テトラヒドロ–1H, 5H–ベンゾ[f]ピロロ[2, 1–c][1, 4]オキサゼピン–5–オン>

参考例123で得られた化合物(71.7mg、0.19mmol)と参考例124で得られた化合物(85.5mg、0.25mmol)を原料として、実施例117と同様の操作を行い、表題化合物(69.0mg)を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ: 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.72–5.65 (1H, m), 4.30–4.15 (3H, m), 4.06 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 13.7, 4.1 Hz), 3.05–2.90 (2H, m), 2.75–2.61 (2H, m), 2.54–2.45 (1H, m), 2.27 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.10–2.01 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.35 (3H, s).

LCMS: 542.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.118 min) (Method B).

[0743] <実施例 132: (2S, 11aR) - 2 - ((8-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 7-フルオロ-8-メチル-6 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン>

参考例 123 で得られた化合物 (71.7 mg、0.19 mmol) と参考例 96 で得られた化合物 (89.6 mg、0.25 mmol) を原料として、実施例 117 と同様の操作を行い、表題化合物 (56.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, s), 7.78 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.65–5.59 (1H, m), 4.30–4.16 (3H, m), 4.06 (1H, t, $J = 10.3 \text{ Hz}$), 3.99 (1H, dd, $J = 13.7, 4.6 \text{ Hz}$), 3.04–2.90 (2H, m), 2.75–2.61 (2H, m), 2.55–2.46 (1H, m), 2.27 (3H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 2.14–2.04 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.34 (3H, s).

LCMS: 558.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.198 \text{ min}$) (Method B).

[0744] <実施例 133: (8aR, 10S) - 5-メチル-10 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 3, 4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ[8, 7-f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-13-オン>

[0745] [工程 1] (8aR, 10S) - 10 - ((4-(ベンジルアミノ)-3-クロロ-5-ヨードピリジン-2-イル) オキシ) - 5-メチル-3, 4,

8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ [8, 7-f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-13-オン

参考例125で得られた化合物 (50.4 mg、0.17 mmol) と参考例96で得られた化合物 (75.8 mg、0.21 mmol) を原料として、実施例117の工程1と同様の操作を行い、表題化合物 (82.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (1H, s), 7.40–7.28 (5H, m), 6.47 (1H, s), 5.61–5.53 (1H, m), 4.80–4.71 (3H, m), 4.33 (1H, ddd, $J = 10.0, 6.4, 3.2$ Hz), 4.21–3.98 (6H, m), 2.68–2.54 (2H, m), 2.38 (1H, ddd, $J = 14.0, 8.4, 4.8$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.15–2.05 (2H, m), 2.04–1.94 (1H, m).

LCMS: 632.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 2.656$ min) (Method B).

[0746] [工程2] エチル (E)-3-(4-(ベンジルアミノ)-5-クロロ-6-((8aR, 10S)-5-メチル-13-オキソ-3, 4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ [8, 7-f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-10-イル) オキシ) ピリジン-3-イル) アクリレート

工程1で得られた化合物 (50.0 mg、0.08 mmol) とアクリル酸エチル (17.2 μL 、0.16 mmol) を原料として、参考例84の工程1と同様の操作を行い、表題化合物 (33.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.39–7.27 (5H, m), 6.48 (1H, s), 6.21 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.69–5.63 (1H, m),

5.04 (1H, dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.36–4.30 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.22–4.01 (7H, m), 2.68–2.55 (2H, m), 2.45–2.34 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.17–2.05 (2H, m), 2.04–1.95 (1H, m), 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).
LCMS: 604.3 $[M+H]^+$ ($R_t = 2.591$ min) (Method B).

[0747] [工程3] エチル 3-(4-アミノ-6-(((8aR, 10S)-5-メチル-13-オキソ-3,4,8a,9,10,11-ヘキサヒドロ-2H,8H,13H-クロメノ[8,7-f]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-10-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)プロパノアート

工程2で得られた化合物(33.7mg、0.06mmol)を原料として、参考例85の工程3と同様の操作を行い、表題化合物(18.5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.56 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.38 (1H, br s), 4.24–4.01 (8H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 13.0, 4.8$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.69–2.62 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.42–2.33 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.19–2.10 (1H, m), 2.06–1.97 (2H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).
LCMS: 482.2 $[M+H]^+$ ($R_t = 1.745$ min) (Method B).

[0748] [工程4] (8aR, 10S) - 5 - メチル - 10 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 3, 4, 8a, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 2H, 8H, 13H - クロメノ [8, 7 - f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 13 - オン

工程3で得られた化合物 (7.60mg, 0.02mmol) を原料として、参考例85の工程4と同様の操作を行い、表題化合物 (4.6mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 6.47 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.63-5.56 (1H, m), 4.32 (1H, ddd, $J = 10.0, 6.4, 3.2$ Hz), 4.19-3.95 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.69-2.54 (4H, m), 2.36-2.24 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.14-1.96 (3H, m).

LCMS: 436.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t = 1.704$ min) (Method B).

[0749] <実施例134: (8aR, 10S) - 10 - ((8 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 5 - メチル - 3, 4, 8a, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 2H, 8H, 13H - クロメノ [8, 7 - f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 13 - オン>

[0750] [工程1] エチル 3 - (4 - アミノ - 5 - クロロ - 6 - (((8aR, 10S) - 5 - メチル - 13 - オキソ - 3, 4, 8a, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 2H, 8H, 13H - クロメノ [8, 7 - f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 10 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) プロパノアート

実施例 133 の工程 2 で得られた化合物 (33.7 mg、0.06 mmol) を原料として、参考例 85 の工程 3 と同様の操作を行い、表題化合物 (2.8 mg) を得た。

LCMS: 516.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.066 min)
(Method B).

[0751] [工程 2]

(8aR, 10S) - 10 - ((8-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 5-メチル-3, 4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ [8, 7-f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-13-オン

工程 1 で得られた化合物 (2.8 mg、5.4 μmol) を原料として、参考例 85 の工程 4 と同様の操作を行い、表題化合物 (2.7 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.86 (1H, s), 7.77 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.67-5.60 (1H, m), 4.33 (1H, ddd, J = 10.4, 6.4, 3.2 Hz), 4.25-4.14 (2H, m), 4.13-4.01 (4H, m), 3.03-2.90 (2H, m), 2.74-2.55 (4H, m), 2.46-2.37 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.15-1.95 (3H, m).

LCMS: 470.2 [M+H]⁺ (R_t = 2.001 min)
(Method B).

[0752] 上記実施例の化合物の構造式、IUPAC 名を以下の表に示す。

[0753]

[表1]

実施例番号	IUPAC名	構造式
1	(2S, 11aR) - 6 - イソプロポキシ - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
2	(2S, 11aR) - 6 - (ベンジルオキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
3	(2S, 11aR) - 6 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
4	(2S, 11aR) - 6 - エトキシ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
5	(2S, 11aR) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
6	(2S, 11aS) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
7	(2S, 11aR) - 6 - (((S) - 1 - フルオロプロパン-2-イル)オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
8	(2S, 11aR) - 6 - (((S) - 1, 1 - ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
9	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 6 - (((1, 1 - トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
10	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 6 - (((R) - 1, 1 - トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
11	(2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
12	(2S, 11aR) - 6 - (((1S, 2R, 4R) - ピンクロ[2, 2, 1]ヘプタン-2-イル)オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
13	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 6 - (ネオペンチルオキシ) - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
14	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ) - 6 - ((テトラヒドロフラン-2-イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	

[0754] [表2]

実施例番号	IUPAC名	構造式
15	(2S, 11aR) - 6 - イソブチル - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
16	(2S, 11aR) - 6 - シクロヘキシル - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
17	(2S, 11aR) - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
18	(2S, 11aR) - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
19	(2S, 11aR) - 6 - (2 - (ジフルオロメチル)フェニル) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
20	(2S, 11aR) - 6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
21	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
22	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 6 - (チオフェン - 2 - イル) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
23	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 6 - (ピリジン - 1 - イル) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
24	7 - (((2S, 11aR) - 6 - イソブチル - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 2 - イル) オキシ) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン	
25	(2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
26	(2S, 11aR) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
27	(2S, 11aR) - 6 - イソプロキ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
28	(2S, 11aR) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1 - c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	

[0755] [表3]

実施例番号	IUPAC名	構造式
29	(2S, 11aR) - 6 - ((2 - フルオロ - 2 - メチルプロポキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
30	(2S, 11aR) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
31	(2S, 11aR) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
32	(2S, 11aR) - 8 - クロロ - 6 - イソプロポキシ - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
33	(2S, 11aR) - 6 - イソプロポキシ - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 8 - (トリフルオロメチル) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
34	(2S, 11aR) - 2 - ((8 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル)オキシ) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
35	(2S, 11aR) - 2 - ((8 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
36	(2S, 11aR) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[d][1, 3]オキサジン - 7 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
37	(7aS, 9S) - 1 - イソプロポキシ - 3 - メチル - 9 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 6, 7, 7a, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 12H - ベンゾ[b]ピロロ[1, 2-e][1, 5]オキサジン - 12 - オン	
38	(2S, 11aR) - 6 - (((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル)オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
39	(2S, 11aR) - 6 - (((R) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
40	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 6 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
41	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 6 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	
42	(2S, 11aR) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル)オキシ) - 6 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン - 5 - オン	

[0756] [表4]

実施例番号	IUPAC名	構造式
43	(2S, 11aR) - 2 - ((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ) - 8-メチル-6-(((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
44	(2S, 11aR) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1, 3]オキサジン-7-イル)オキシ)-6-(((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
45	(2S, 11aR) - 8-メチル-2-((3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル)オキシ)-6-(((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
46	(2S, 11aR) - 6-((R)-sec-ブトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
47	(2S, 11aR) - 6-((S)-sec-ブトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
48	(2S, 11aR) - 6-シクロブトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
49	(2S, 11aR) - 6-(シクロペンチルオキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
50	(2S, 11aR) - 6-(シクロペンチルオキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
51	(2S, 11aR) - 6-((2, 2-ジフルオロシクロペンチル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
52	(2S, 11aR) - 6-イソブチル-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
53	(2S, 11aR) - 6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
54	(2S, 11aR) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
55	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-オキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
56	(2S, 11aR) - 6-エトキシ-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	

[0757] [表5]

実施例番号	IUPAC名	構造式
57	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-プロボキシ-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
58	(2S, 11aR) - 6-プロキシ-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
59	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(ベンジルオキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
60	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-(3-フルオロプロボキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
61	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
62	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b]アゼピン-8-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
63	(2S, 11aR) - 9-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
64	(2S, 11aR) - 7, 9-ジフルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
65	(2S, 11aR) - 7-クロロ-6-エトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
66	(2S, 11aR) - 7-クロロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
67	(2S, 11aR) - 7, 9-ジクロロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
68	(2S, 11aR) - 6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
69	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
70	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-(1-フルオロシクロプロピル)メトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	

[0758] [表6]

実施例番号	IUPAC名	構造式
71	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-インプロキシ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
72	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-(2-フルオロ-2-メチルプロポキシ)-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
73	(2S, 11aR) - 6-((1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
74	(2S, 11aR) - 6-((R) - sec - プロキシ) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
75	(2S, 11aR) - 6-((S) - sec - プロキシ) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
76	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-((R) - 1-フルオロプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
77	(2S, 11aR) - 6-((R) - 1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
78	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-((R) - 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
79	(2S, 11aR) - 6-(シクロペンチルオキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
80	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-((S) - テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
81	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-((R) - テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
82	(2S, 11S, 11aR) - 7-フルオロ-6-インプロキシ-8, 11-ジメチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
83	(2S, 11R, 11aR) - 7-フルオロ-6-インプロキシ-8, 11-ジメチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
84	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	

[0759] [表7]

実施例番号	IUPAC名	構造式
85	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-イソプロピル-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
86	(2S, 11aR)-6-シクロペンチル-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
87	(2S, 11aS)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-1, 2, 3, 10, 11, 11a-ヘキサヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a]アゼピン-5-オン	
88	(2S, 11aR)-7-フルオロ-2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
89	(2S, 11aR)-6-(シクロプロピルメキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
90	(2S, 11aR)-6-(シクロプロピルメキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
91	(2S, 11aR)-6-(シクロプロピルメキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
92	(2S, 11aR)-6-(シクロプロピルメキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
93	(2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-ベンチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
94	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(2-フルオロフェニル)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
95	(2S, 11aR)-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アミノ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
96	(6aR, 9S)-1-(シクロプロピルメキシ)-3-メチル-9-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ[f]ピリド[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-12-オン	
97	(6aR, 8R)-1-(シクロプロピルメキシ)-3-メチル-8-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ベンゾ[f]ピリド[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-12-オン	
98	(2S, 11aR)-2-((3, 3-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	

[0760] [表8]

実施例番号	IUPAC名	構造式
99	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
100	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
101	(2S, 11aR)-6-((2, 2-ジフルオロプロポキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
102	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
103	(2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(((S)-1, 1-トリフルオロエチル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
104	(2S, 11aR)-6-シクロプロキシ-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
105	(2S, 11aR)-6-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
106	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((3-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
107	(2S, 11aR)-6-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
108	(2S, 11aR)-6-((3, 3-ジフルオロシクロプロピル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
109	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(((R)-1-メキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
110	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(((S)-1-メキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
111	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(2-メキシ-2-メチルプロポキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
112	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-(2-メキシエトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	

[0761] [表9]

実施例番号	IUPAC名	構造式
113	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
114	(2S, 11aR)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-((2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
115	(2S, 11aR)-7-フルオロ-2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-6-インプロボキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
116	(2S, 11aR)-7-フルオロ-2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-インプロボキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
117	(2S, 11aR)-2-((8-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-7-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
118	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((4-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
119	(2S, 11aR)-7-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
120	(2S, 11aR)-7-フルオロ-2-((6-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-6-インプロボキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
121	(2S, 11aR)-7-クロロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-((2, 2-トリフルオロエトキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
122	(2S, 11aR)-7-クロロ-6-((1-フルオロシクロプロピル)メトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
123	(2S, 11aR)-7-クロロ-6-((3-フルオロプロボキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
124	(2S, 11aR)-7-クロロ-2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-インプロボキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
125	(2S, 11aR)-7-クロロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
126	(2S, 11aR)-6-((2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	

[0762] [表10]

実施例番号	IUPAC名	構造式
127	(2S, 11aR) - 2 - ((8-クロロ-3-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-7-フルオロ-6-インプロボキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
128	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-インプロボキシ-2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
129	(2S, 11aR) - 6-メトキシ-8-メチル-2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-7-プロピル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
130	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
131	(2S, 11aR) - 7-フルオロ-2 - ((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-8-メチル-6 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
132	(2S, 11aR) - 2 - ((8-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-7-フルオロ-8-メチル-6 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン	
133	(8aR, 10S) - 5-メチル-10 - ((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-3, 4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ[8, 7-f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-13-オン	
134	(8aR, 10S) - 10 - ((8-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-5-メチル-3, 4, 8a, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H, 8H, 13H-クロメノ[8, 7-f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-13-オン	

[0763] <OX1R又はOX2R強制発現細胞の調製>

ヒトオレキシン1型受容体 (hOX1R、NP_001516.2) 又はヒトオレキシン2型受容体 (hOX2R、NP_001371201.1) を安定発現する細胞クローンを得るため、p cDNA5/FRTプラスミドベクター (Invitrogen) にhOX1R又はhOX2RのcDNAをそれぞれ挿入し、hOX1R又はhOX2R発現用プラスミドDNA (p cDNA5/FRT/hOX1R又はp cDNA5/FRT/hOX2R) をそれぞれ作製した。このプラスミドDNAをFlp-In 293細胞 (Invitrogen) にLipofectamine2000 (ThermoFisher Scientific) で導入し、Hygromycin

in 薬剤耐性を選択マーカーとして限界希釈法により、hOX1R発現クローン細胞及びhOX2R発現クローン細胞を取得した。

[0764] <OX1R及びOX2R作動活性評価>

384ウェル黒色プレート（BDファルコン）にヒトオレキシン1型受容体（hOX1R）又はヒトオレキシン2型受容体（hOX2R）を強制発現させたFlip-In 293細胞を各ウェルに5,000個/25 μ Lとなるように10%FBS（Corning）及び1%Penicillin-Streptomycin（ThermoFisher Scientific）を添加したGlutamax添加済みDMEM（ThermoFisher Scientific）を用いて播種し、24時間培養（37 $^{\circ}$ C、5%CO₂）した。その後、Calcium 5 Dye（Molecular Devices）を含むアッセイ用緩衝液A（20mM HEPES（ThermoFisher Scientific）、5mM Probenecid（Sigma-Aldrich）、Hank's balanced salt solution（富士フイルム和光純薬））を25 μ L添加し、60分間インキュベート（37 $^{\circ}$ C、5%CO₂）した。次に、細胞内カルシウムイオン濃度の変化を評価するためFLIPR Tetra（Molecular Devices）を用いて、蛍光強度の測定を開始し、その10秒後にOrexin A（R&D Systems、Cat #1455）又は被験化合物を12.5 μ L添加した。蛍光強度は、測定開始から170秒後まで測定した。なお、Orexin A及び被験化合物はDMSOにて溶解し、DMSOの終濃度が0.5%となるようにアッセイ用緩衝液B（20mM HEPES、Hank's balanced salt solution、0.05%BSA（Sigma-Aldrich）、2.5mM Probenecid）で希釈した。被験化合物添加前の蛍光強度の最小値と被験化合物添加後の蛍光強度の最大値の差を細胞内カルシウムイオン濃度の変化のシグナルとした。溶媒対照（DMSO 0.5%）のウェルにおけるシグナルを0%、Orexin Aを最終濃度5nM添加したウ

エルにおけるシグナルの平均値を100%と定義して、被験化合物の50%作動作用濃度(EC50値)をXLFit ver. 5.5 (IDBS Software)を用いて算出した。算出式は以下に記した。

[0765] [Fitting method]

$y = (A + ((B - A) / (1 + (10^{((C - x) * D)}))))$
 (fitting formula : 4 parameter logistic model (xlf fit 208))
 ・ x = log conc (M) of compounds
 ・ y = % of control
 ・ A = min (0%), B = max (100%), C = -log (EC50), D = slope

[0766] <OX2R作動活性評価結果>

本評価によるオレキシン2型受容体の作動活性を表に示す。活性は、下記のレンジで示した。

* : 10 nM < EC50
 ** : 1 nM < EC50 ≤ 10 nM
 *** : 0.1 nM < EC50 ≤ 1 nM
 **** : EC50 ≤ 0.1 nM

なお、本評価系でOrexin Aの活性を複数回評価したところ、その活性値(EC50値)は、0.02 nM~0.05 nMであった。

[0767]

[表11]

実施例番号	EC ₅₀	実施例番号	EC ₅₀	実施例番号	EC ₅₀	実施例番号	EC ₅₀
1	**	31	****	61	****	91	*
2	*	32	***	62	****	92	*
3	*	33	***	63	***	93	*
4	*	34	***	64	****	94	***
5	***	35	****	65	***	95	**
6	*	36	***	66	****	96	**
7	***	37	***	67	****	97	*
8	**	38	***	68	****	98	***
9	**	39	***	69	***	99	***
10	***	40	***	70	****	100	***
11	****	41	***	71	****	101	****
12	**	42	***	72	****	102	****
13	**	43	***	73	****	103	****
14	*	44	***	74	****	104	****
15	**	45	*	75	****	105	***
16	*	46	****	76	****	106	****
17	*	47	****	77	****	107	***
18	**	48	***	78	****	108	****
19	*	49	****	79	****	109	****
20	*	50	****	80	***	110	***
21	*	51	***	81	****	111	***
22	*	52	***	82	**	112	**
23	**	53	***	83	***	113	****
24	*	54	***	84	***	114	*
25	***	55	*	85	**	115	****
26	***	56	***	86	*	116	****
27	****	57	****	87	****	117	****
28	*	58	****	88	***	118	****
29	***	59	***	89	*	119	***
30	***	60	****	90	**	120	***

[0768]

[表12]

実施例番号	EC ₅₀
121	***
122	*****
123	***
124	*****
125	***
126	*****
127	*****
128	***
129	*
130	***
131	***
132	*****
133	*
134	*

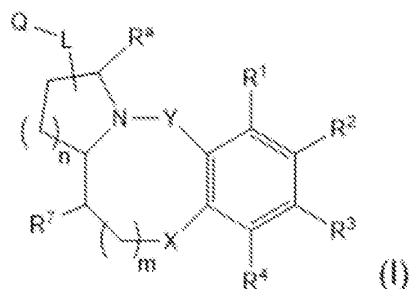
産業上の利用可能性

[0769] 本発明は、オレキシン2型受容体作動活性を有する化合物を含有する医薬品等の生産業に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式(1)で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[化1]



[式中、

R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、アミノ基、シアノ基、カルボキシ基、 C_{6-10} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、3～8員ヘテロシクリルオキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、5～12員ヘテロアリールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、又は5～12員ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ基を表し；前記 R^1 は1～6個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキソ基、アミノ基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基〕で置換されていてもよく；

R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを表し；

前記 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ1～6個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキソ基、アミノ基、シアノ基、1～3個のハロ

ゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基]で置換されていてもよく；

隣接する R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 、及び R^3 と R^4 は、それぞれ互いに単結合を介して連結して5～8員の環を形成してもよく；

R^7 は水素原子、ハロゲン、又は1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し；

R^a は水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを表し；

X は $-O-$ 、又は $-C R^b R^c-$ を表し、

前記 R^b 及び R^c はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又はハロゲンを表し、

Y は $-CH_2-$ 又は $-CO-$ を表し、

n は1又は2を表し、

m は0又は1を表し、

L は $-O-$ 又は $-NH-$ を表し、

Q は1～4個の R^{11} で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル基、1～4個の R^{12} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、又は1～4個の R^{13} で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール基を表し、

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ基、オキソ基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、又は1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す。]

[請求項2]

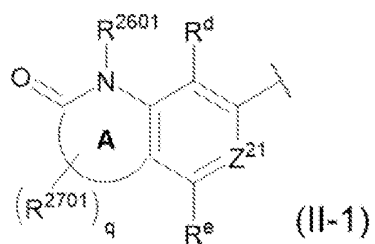
R^1 が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、 C_{6-10} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、3～

8員ヘテロシクリルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基であり、
前記 R^1 は1～3個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、オキソ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基〕で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

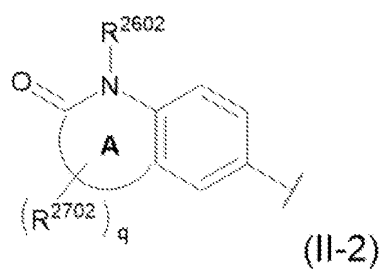
- [請求項3] R^2 が水素原子又はハロゲンである、請求項1又は2に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項4] R^3 が水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又はハロゲンである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項5] R^4 が水素原子又はハロゲンである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項6] R^a が水素原子である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項7] n が1である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項8] m が0である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項9] L が $-O-$ である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項10] Y が $-CO-$ である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項11] Q が、1～4個の R^{13} で置換されていてもよい二環式の5～12員ヘテロアリール基である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項12] Qが式(II-1)、(II-2)、(II-3)及び(II-4)からなる群から選ばれるいずれか一つで表される構造である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

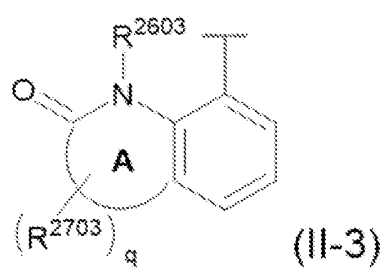
[化2]



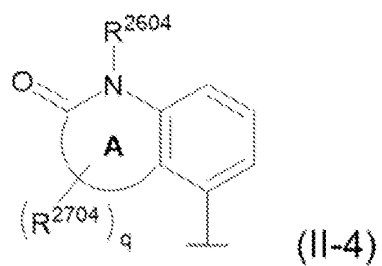
[化3]



[化4]



[化5]



[式 (I I - 1)、(I I - 2)、(I I - 3) 及び (I I - 4) 中、

Z^{21} は $C R^f$ 又は N を表し、

環 A が単環 6 ～ 8 員ヘテロシクリル環又は単環 6 ～ 7 員ヘテロアリール環を表し、

R^{2701} 、 R^{2702} 、 R^{2703} 及び R^{2704} は、それぞれ独立に、ハロゲン又は 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

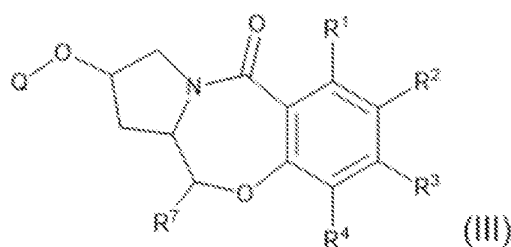
R^d 、 R^e 、及び R^f はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン、又は 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{2601} 、 R^{2602} 、 R^{2603} 及び R^{2604} は、それぞれ独立に、水素原子、1 ～ 6 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は 1 ～ 6 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を表し、

q はそれぞれ独立に、0 ～ 4 の整数を表す。]

[請求項13] 式 (I I I) で表される化合物又はその医薬上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[化6]



[式中、

R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3 ～ 8 員ヘテロシクリル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{6-10} アリール基、5 ～ 12 員ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、3 ～ 8 員ヘテロシクリルオキシ基、 C_{6-10} アリール

オキシ基、5～12員ヘテロアリールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、3～8員ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、又は5～12員ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ基を表し；

前記 R^1 は1～6個の〔ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、オキソ基、アミノ基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基〕で置換されていてもよく；

R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、又はハロゲンを表し；

R^7 は水素原子、ハロゲン、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し；

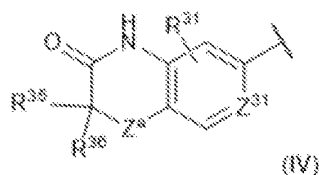
Qは1～4個の R^{11} で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル基、1～4個の R^{12} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、又は1～4個の R^{13} で置換されていてもよい5～12員ヘテロアリール基を表し、

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立に、ハロゲン、オキソ基、又は1～3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。
。]

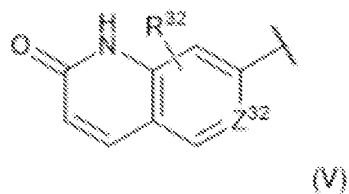
[請求項14]

Qが式(IV)、(V)及び(VI)からなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

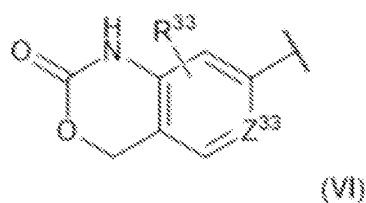
[化7]



[化8]



[化9]



[式 (I V)、(V) 及び (V I) 中、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{35} 及び R^{36} はそれぞれ独立に、水素原子、1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、又はハロゲンを表し、

Z^{31} 、 Z^{32} 及び Z^{33} はそれぞれ独立に、CH 又は N を表し、

Z^a は O 又は CR^9_2 を表し、

前記 R^9 は各々独立に、水素原子、又は 1～6個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す。]

[請求項15]

以下 (1) ～ (50) より選択される少なくとも一つの化合物又はその医薬上許容される塩。

(1) (2S, 11aR) - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(2) (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1

H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(3) (2 S, 1 1 a R) - 6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(4) (2 S, 1 1 a R) - 6-((S)-1-フルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(5) (2 S, 1 1 a R) - 6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(6) (2 S, 1 1 a R) - 6-(シクロペンチルオキシ) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(7) (2 S, 1 1 a R) - 6-(シクロペンチルオキシ) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 1 1, 1 1 a-テトラヒドロ-1 H, 5 H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(8) (2 S, 1 1 a R) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1

, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(9) (2S, 11aR) -6-シクロブトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(10) (2S, 11aR) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(11) (2S, 11aR) -6-((R)-1-フルオロプロパン-2-イル) オキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(12) (2S, 11aR) -6-((R)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(13) (2S, 11aR) -6-(2, 6-ジフルオロフェニル) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒド

ロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(14) (2S, 11aR) -2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(15) (2S, 11aR) -2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) -6-イソプロポキシ-8-メチル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(16) (2S, 11aR) -7-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(17) (2S, 11aR) -6-イソブチル-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(18) (2S, 11aR) -6-(シクロペンチルオキシ) -2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(19) (2S, 11aR) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 6-((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f] ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(20) (2S, 11aR) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) オキシ) - 6-((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f] ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(21) (2S, 11aR) - 2-((8-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 8-メチル-6-((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f] ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(22) (2S, 11aR) - 8-クロロ-6-イソプロポキシ-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f] ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(23) (2S, 11aR) - 6-イソブトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f] ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(24) (2S, 11aR) - 6-((R) - sec-ブトキシ) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

ー1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11
a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c]
[1, 4] オキサゼピン-5-オン

(25) (2S, 11aR) -6-((S)-sec-ブトキシ)
-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11
a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c]
[1, 4] オキサゼピン-5-オン

(26) (2S, 11aR) -6-((2, 2-ジフルオロシクロ
ペンチル) オキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3
, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -
2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピ
ロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(27) (2S, 11aR) -7, 9-ジフルオロ-6-イソプロ
ポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11
, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1
-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(28) (2S, 11aR) -7-フルオロ-8-メチル-2-
(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジ
ン-7-イル) オキシ) -6-(((R)-1, 1, 1-トリフルオ
ロプロパン-2-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒ
ドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オ
キサゼピン-5-オン

(29) (2S, 11aR) -6-(2-フルオロ-2-メチルプロ
ポキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3,
11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2

, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(30) (2S, 11aR) - 8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(31) (2S, 11aR) - 6-(シクロプロピルメトキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(32) (2S, 11aR) - 7-フルオロ-6-(2-フルオロ-2-メチルプロポキシ)-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(33) (2S, 11aR) - 7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-6-(ピロリジン-1-イル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(34) (2S, 11aR) - 6-イソプロポキシ-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)オキシ)-8-(トリフルオロメチル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4] オキサゼピン-5-オン

(35) (2S, 11aR) - 6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-

- テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン
- (36) (2S, 11aR) -7-フルオロ-6-イソブトキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン
- (37) (2S, 11aR) -7-フルオロ-6-((1-フルオロシクロプロピル) メトキシ) -8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン
- (38) (2S, 11aR) -9-フルオロ-6-イソプロポキシ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン
- (39) (2S, 11aR) -6-((R) -sec-ブトキシ) -7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン
- (40) (2S, 11aR) -6-((S) -sec-ブトキシ) -7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ [f] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサゼピン-5-オン

(41) (2S, 11aR) - 6 - (シクロペンチルオキシ) - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(42) (2S, 11aR) - 6 - エトキシ - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(43) (2S, 11aR) - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 6 - プロポキシ - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(44) (2S, 11aR) - 7 - クロロ - 6 - イソプロポキシ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(45) (2S, 11aR) - 6 - ((R) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 2 - ((2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) オキシ) - 2, 3, 11, 11a - テトラヒドロ - 1H, 5H - ベンゾ [f] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン

(46) (2S, 11aR) - 7 - フルオロ - 6 - ((R) - 1 - フルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - 8 - メチル - 2 - ((2

ーオキソー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(47) (2S, 11aR) -7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(48) (2S, 11aR) -7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(49) (2S, 11aR) -7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

(50) (2S, 11aR) -6-((1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -7-フルオロ-8-メチル-2-((2-オキソー1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) オキシ) -2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-1H, 5H-ベンゾ[f]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン

[請求項16]

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容

される塩を含む、オレキシン 2 型受容体作動薬。

[請求項17] 請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含む、医薬組成物。

[請求項18] 請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含む、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、パーキンソン病に伴う過眠症、ギランバレー症候群に伴う過眠症、クライネレヴィン症候群に伴う過眠症、又はレビー小体型認知症に伴う過眠症の予防薬又は治療薬。