# 明　細　書

## 発明の名称 ： Ｎｒｆ２活性化作用を有する含窒素複素環化合物

## 技術分野

[0001] 本発明は、Ｎｒｆ２活性化作用を有する含窒素複素環化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物およびそれらの利用に関する。また、それらを有効成分として含有する、医薬および医薬組成物に関する。

## 背景技術

[0002] Ｎｒｆ２は様々な生体防御に関わる遺伝子群の制御因子であり、酸化的ストレスに応答し活性化する転写因子である。通常状態では、Ｎｒｆ２はＫｅａｐ１と結合し、ユビキチン化を受けプロテアソーム経路により分解されるが、ストレス状況下になるとＫｅａｐ１から遊離することで分解から回避し、核内へと移行する。その後、Ｎｒｆ２は小Ｍａｆ群因子とヘテロ２量体を形成し、抗酸化応答領域（ＡＲＥ，ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｅｌｅｍｅｎｔｓ）に結合することで下流分子の転写を誘導する。

[0003] Ｎｒｆ２の活性化は抗酸化作用に加え、抗炎症作用、抗線維化作用、抗アポトーシス作用など幅広い薬理作用を示し、様々な疾患に対して防護的に作用すると考えられている。具体的な疾患の例としては、神経変性疾患ではアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、フリードライヒ運動失調症、筋委縮性側索硬化症、肺疾患では突発性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、喘息、腎臓疾患では慢性腎臓病、急性腎障害、眼科疾患ではブドウ膜炎、緑内障、加齢黄斑変性症、肝臓疾患では非アルコール性脂肪肝炎、免疫・炎症性疾患では多発性硬化症、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等が挙げられる（非特許文献３～７）。実際にＮｒｆ２活性化誘導作用を持つ化合物として、バルドキソロンメチル（ＣＤＤＯ－Ｍｅ，特許文献１）は様々な慢性腎臓病を対象に、また、ＲＴＡ－４０８（ｏｍａｖｅｌｏｘｏｌｏｎｅ，特許文献２）はフリードライヒ運動失調症等を対象にそれぞれ臨床試験が行われている。Ｄｉｍｅｔｈｙｌ　ｆｕｍ

ａｒａｔｅ（特許文献３）は多発性硬化症に対する治療薬として使用されている。しかしながら、これら化合物はＫｅａｐ１に共有結合する化合物である。バルドキソロンメチルの共有結合部位の非標的タンパク質との相互作用による心不全リスクの懸念が報告されている（非特許文献８）。

[0004] これまでに、Ｎｒｆ２活性化剤として、特許文献４に記載された化合物などが報告されている。しかしながら未だ臨床開発には至っておらず、非標的タンパク質との相互作用が軽減されることが期待される非共有結合型のＮｒｆ２活性化剤の開発が望まれている（非特許文献１～３）。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第１９９９／０６５４７８号
特許文献2：国際公開第２０１４／１７６４１５号
特許文献3：国際公開第２０１６／０９０１５４号
特許文献4：国際公開第２０２０／１６５７７６号

### 非特許文献

[0006] 非特許文献1：Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｃｏｍｍｕｎ，２０１７，８，２８６－２９４．
非特許文献2：Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０２０，２９，８４６－８６７．
非特許文献3：Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０１９，１８，２９５－３１７．
非特許文献4：Ｏｘｙｄａｔｉｖｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｌｏｎｇｅｖｉｔｙ，２０１９，ＡｒｔｉｃｌｅＩＤ９３７２１８２，１－２０．
非特許文献5：Ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｒ Ｄｉｓ Ｍａｎａｇ，２０１７，７，９７－１００．
非特許文献6：Ｏｘｙｄａｔｉｖｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｌｏｎｇｅｖｉｔｙ，２０１９，ＡｒｔｉｃｌｅＩＤ７０９０５３

４，１－１７．

非特許文献7：Ｏｘｙｄａｔｉｖｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｌｏｎｇｅｖｉｔｙ，２０２０，ＡｒｔｉｃｌｅＩＤ９４１０９５２，１－２２．

非特許文献8：Ａｍ Ｊ Ｎｅｐｈｒｏｌ，２０１４，３９，４９９－５０８

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、Ｎｒｆ２の活性化能を有し、共有結合性に起因する非標的タンパク質との相互作用を低減した低分子化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を提供することである。また、それらを有効成分として含有する、各種疾患、例えば神経変性疾患、肺疾患、腎疾患の予防剤または治療剤を提供することである。

### 課題を解決するための手段

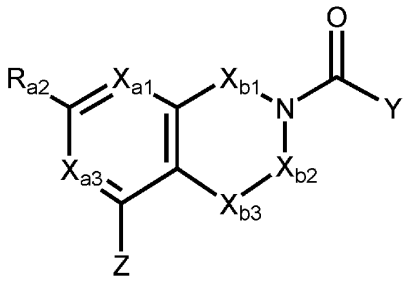
[0008] 本発明者らは、かかる課題を解決するために鋭意研究を進めたところ、公知のＮｒｆ２活性化剤と化学構造が大きく異なる、式（Ｉ）で表される基本骨格を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物が、優れたＮｒｆ２活性化作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0009] すなわち、本発明の１つの側面において、以下の発明が提供される。

〔１〕

式（１）：

[化1]




（１）

[式中、

$X_{a1}$は$CR_{a1}$またはＮであり、

$X_{a3}$は$CR_{a3}$またはＮであり、

$R_{a1}$、$R_{a2}$および$R_{a3}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルコキシからなる群から選択され、

$X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$は、それぞれ独立して、$CH_2$、Ｏ、ＮＨ、ＳおよびＣ＝Ｏからなる群から選択され、

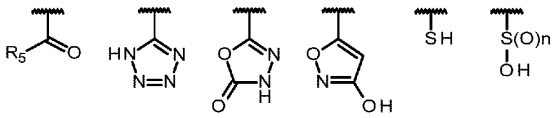
Ｙは$C_6$－$C_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記$C_6$－$C_{10}$アリールおよび５～１０員ヘテロアリールは、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

前記$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルコキシ、ヒドロキシ$C_2$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_6$アルキルアミノ$C_1$－$C_6$アルコキシ、５～１０員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_6$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールおよび$C_1$－$C_6$アルキル（$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルキル）アミノからなる群から選択され、

Ｚは$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_6$アルキルであり、前記$C_6$－$C_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールおよび$C_1$－$C_6$アルキルは、$R_{z3}$で置換され、かつ$R_{z1}$、$R_{z2}$、$R_{z4}$および$R_{z5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

$R_{z3}$は以下の置換基群Ａ：

[化2]



から選択される基

（式中、

波線は前記Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルとの結合点を表し、

Ｒ$_{5}$はヒドロキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、モノもしくはジＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルアミノまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルスルホニルアミノであり、

ｎは１または２である。）であり、

Ｒ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$、Ｒ$_{z4}$およびＲ$_{z5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換基を有していてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（５～１０員ヘテロアリールＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノおよび置換基を有していてもよい４～８員環状アミノからなる群から選択される。］

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２〕

Ｘ$_{b1}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b2}$がＣＨ$_{2}$、Ｏ、ＮＨまたはＣ＝Ｏであり、Ｘ$_{b3}$がＣＨ$_{2}$、Ｏ、ＮＨ、ＳまたはＣ＝Ｏである、〔１〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔３〕

Ｘ$_{b1}$およびＸ$_{b2}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b3}$がＯであるか、

Ｘ$_{b1}$およびＸ$_{b3}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b2}$がＯであるか、

Ｘ$_{b1}$およびＸ$_{b2}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b3}$がＳであるか、

Ｘ$_{b1}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b2}$がＮＨであり、Ｘ$_{b3}$がＣ＝Ｏであるか、

Ｘ$_{b1}$およびＸ$_{b2}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b3}$がＮＨであるか、

Ｘ$_{b1}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b2}$がＣ＝Ｏであり、Ｘ$_{b3}$がＮＨであるか、

Ｘ$_{b1}$およびＸ$_{b3}$がＣＨ$_{2}$であり、Ｘ$_{b2}$がＮＨであるか、

$X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$が$CH_2$である、〔１〕または〔２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４〕

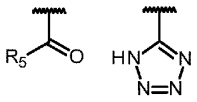
$X_{a1}$が$CR_{a1}$であり、$X_{a3}$が$CR_{a3}$またはＮである、〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔５〕

Ｚがフェニル、ピリジルまたは$C_2$－$C_5$アルキルであり、前記フェニル、ピリジルおよび$C_2$－$C_5$アルキルは$R_{z3}$で置換され、かつ$R_{z1}$、$R_{z2}$、$R_{z4}$および$R_{z5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

$R_{z3}$が以下の置換基群Ｂ：

[化3]



から選択される基

（式中、

波線は前記フェニル、ピリジルまたは$C_2$－$C_5$アルキルとの結合点を表し、

$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノであり、

$R_{z1}$、$R_{z2}$、$R_{z4}$および$R_{z5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$C_1$－$C_6$アルキル、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_6$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノおよび置換基を有していてもよい４～８員環状アミノからなる群から選択される。）

である、

〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔６〕

$R_{z1}$、$R_{z2}$および$R_{z5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され、

$R_{z4}$が置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノである、

〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔７〕

Ｙがフェニルまたは６～１０員ヘテロアリールであり、前記フェニルおよび６～１０員ヘテロアリールは、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

前記$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールおよび$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノからなる群から選択される、

〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔８〕

Ｙがフェニルまたは６～１０員ヘテロアリールであり、前記フェニルおよび６～１０員ヘテロアリールは、$R_{y3}$が水素以外の基で置換され、かつ$R_{y1}$

、$R_{y2}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

前記$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキルおよび$C_1$－$C_3$アルコキシからなる群から選択され、

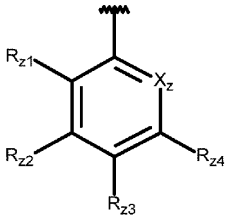
前記$R_{y3}$が、５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノである、

〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔９〕

Ｚが以下の式（２）：

[化4]



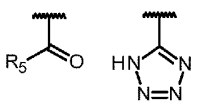

（２）

[式中、

波線はＺの結合点を表し、

$R_{z3}$は以下の置換基群Ｂ：

[化5]



から選択される基

（式中、

波線は結合点を表し、

$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノである。）、

$X_z$は$CR_{z5}$または$N$であり、

$R_{z1}$、$R_{z2}$および$R_{z5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され、

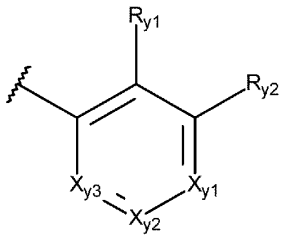
$R_{z4}$は置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノである。］で表される基である、

〔１〕～〔８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１０〕

Ｙが以下の式（３）：

[化6]




（３）

[式中、

波線はＹの結合点を表し、

$X_{y1}$は$CR_{y3}$または$N$であり、

$X_{y2}$は$CR_{y4}$または$N$であり、

$X_{y3}$は$CR_{y5}$または$N$であり、

$R_{y1}$および$R_{y5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノおよび$C_1$

－$C_3$アルキルからなる群から選択され、

$R_{y2}$および$R_{y4}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキルおよび$C_1$－$C_3$アルコキシからなる群から選択され、

$R_{y3}$は５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノであり、

$X_{y1}$が$CR_{y3}$である場合、$R_{y2}$と$R_{y3}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$X_{y1}$が$CR_{y3}$であり、かつ$X_{y2}$が$CR_{y4}$である場合、$R_{y3}$と$R_{y4}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、かつ$X_{y3}$が$CR_{y5}$である場合、$R_{y4}$と$R_{y5}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよい。］

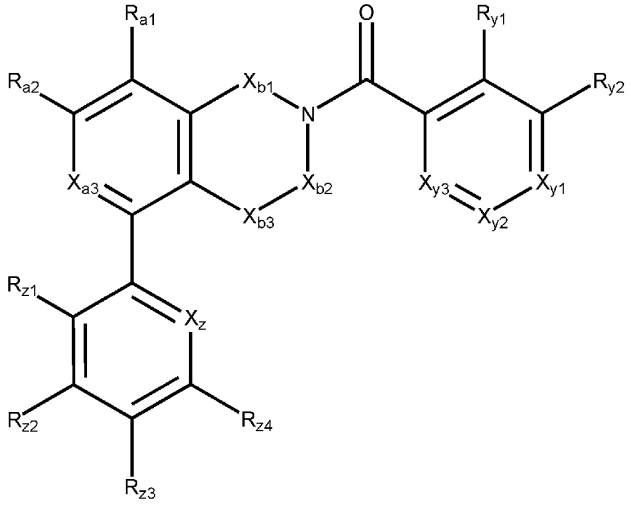
で表される基である、

〔１〕～〔９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１１〕

式（４）：

[化7]




（４）

[式中、

$X_{a3}$は$CR_{a3}$または$N$であり、

$R_{a1}$、$R_{a2}$、および$R_{a3}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルコキシからなる群から選択され、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がOであるか、

$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がOであるか、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がSであるか、

$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がNHであり、$X_{b3}$がC＝Oであるか、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がNHであるか、

$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がC＝Oであり、$X_{b3}$がNHであるか、

$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がNHであるか、

$X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、

$X_{y1}$は$CR_{y3}$または$N$であり、

$X_{y2}$は$CR_{y4}$または$N$であり、

$X_{y3}$は$CR_{y5}$または$N$であり、

$R_{y1}$および$R_{y5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノおよび$C_1$－$C_3$アルキルからなる群から選択され、

$R_{y2}$および$R_{y4}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－C

$_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキルおよび$C_1$－$C_3$アルコキシからなる群から選択され、

$R_{y3}$は５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノからなる群から選択され、

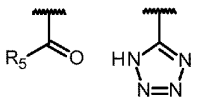
$X_{y1}$が$CR_{y3}$である場合、$R_{y2}$と$R_{y3}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$X_{y1}$が$CR_{y3}$であり、かつ$X_{y2}$が$CR_{y4}$である場合、$R_{y3}$と$R_{y4}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、かつ$X_{y3}$が$CR_{y5}$である場合、$R_{y4}$と$R_{y5}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$R_{z3}$は以下の置換基群Ｂ：

[化8]




（式中、

波線は前記$R_{z3}$と$R_{z3}$が結合している環との結合点を表わし、

$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノである。）、

$X_z$は$CR_{z5}$またはＮであり、

$R_{z1}$、$R_{z2}$および$R_{z5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$

－Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ$_{z4}$は置換基を有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリールＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノである。］

で表される基である、

〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１２〕

Ｘ$_{b1}$およびＸ$_{b2}$がＣＨ$_2$であり、Ｘ$_{b3}$がＯである、〔１〕～〔１１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１３〕

Ｒ$_5$がヒドロキシまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルスルホニルアミノである、〔１〕～〔１２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１４〕

Ｘ$_z$がＣＲ$_{z5}$であり、Ｒ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$およびＲ$_{z5}$が、それぞれ独立して、水素、フッ素、塩素、メチルおよびエチルからなる群から選択される、〔１〕～〔１３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１５〕

Ｒ$_{z4}$が水素、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシからなる群から選択される１以上の置換基を有してもよい４～６員環状アミノであるか、環上にＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキレンおよび酸素原子を１つ含むＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキレンからなる群より選択される架橋基を有する４～６員環状アミノである、〔１〕～〔１４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１６〕

$R_{z4}$が水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択される置換基を有していてもよい$C_1$－$C_3$アルキル（５～６員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノか、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択される置換基を有していてもよい$C_1$－$C_3$アルキル（４～６員ヘテロシクリル）アミノである、〔１〕～〔１４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１７〕

$R_{y1}$が塩素であり、$X_{y1}$が$CR_{y3}$であり、$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、$X_{y3}$が$CR_{y5}$であり、$R_{y3}$が環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールであり、$R_{y2}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$が水素である、〔１〕～〔１６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１８〕

$R_{a1}$が水素またはフッ素であり、$R_{a2}$が水素またはメトキシであり、$R_{a3}$が水素またはフッ素である、〔１〕～〔１７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１９〕

$R_{z4}$が３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、モルホリン－４－イル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル、（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル、１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル、４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、メチル（１，２－オキサゾール－３－イルメチル）アミノ、メチル（オキセタン－３－イル）アミノ、メチル－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノまたはメチル－（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノである、〔１〕～〔１８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２０〕

$R_{y3}$が１－メチルピラゾール－４－イル、７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル、４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル、３－メトキシアゼチジン－１－イル、４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル、４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イルまたはモルホリン－４－イルである、〔１〕～〔１９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２１〕

以下の化合物から選択される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物：化合物17-1、化合物17-2、化合物17-3、化合物17-4、化合物17-5、化合物17-8、化合物17-9、化合物17-10、化合物17-15、化合物17-16、化合物17-23、化合物1-1、化合物1-2、化合物1-3、化合物1-4、化合物1-5、化合物1-6、化合物1-7、化合物1-8、化合物1-9、化合物1-10、化合物1-11、化合物1-12、化合物1-13、化合物1-14、化合物1-15、化合物1-16、化合物1-17、化合物1-18、化合物1-19、化合物1-20、化合物1-21、化合物1-22、化合物1-23、化合物1-24、化合物1-25、化合物1-26、化合物1-27、化合物1-30、化合物1-31、化合物1-32、化合物1-33、化合物1-34、化合物1-35、化合物1-36、化合物1-37、化合物1-38、化合物1-39、化合物1-40、化合物1-41、化合物1-42、化合物1-43、化合物1-44、化合物1-45、化合物1-46、化合物1-47、化合物1-48、化合物1-49、化合物1-50、化合物1-51、化合物1-52、化合物1-53、化合物1-54、化合物1-55、化合物1-56、化合物1-57、化合物1-58、化合物1-59、化合物1-60、化合物1-61、化合物1-62、化合物1-63、化合物1-64、化合物1-65、化合物1-66、化合物1-67、化合物1-68、化合物1-69、化合物1-70、化合物1-71、化合物1-72、化合物1-73、化合物1-74、化合物1-75、化合物1-76、化合物1-77、化合物1-78、化合物1-79、化合物1-80、化合物1-81、化合物1-82、化合物1

-83、化合物1-84、化合物1-85、化合物1-86、化合物1-87、化合物1-88、化合物2-1、化合物2-2、化合物2-3、化合物2-4、化合物2-5、化合物2-6、化合物3-1、化合物3-2、化合物3-3、化合物3-4、化合物3-5、化合物3-6、化合物3-7、化合物3-8、化合物3-9、化合物3-10、化合物3-11、化合物3-12、化合物3-13、化合物3-14、化合物3-15、化合物3-16、化合物3-17、化合物3-18、化合物3-19、化合物3-20、化合物3-21、化合物3-22、化合物3-23、化合物3-24、化合物3-25、化合物3-26、化合物3-27、化合物3-28、化合物4-1、化合物4-2、化合物4-3、化合物4-4、化合物4-5、化合物4-6、化合物4-7、化合物4-8、化合物4-9、化合物4-10、化合物4-11、化合物4-12、化合物4-13、化合物4-14、化合物4-15、化合物4-16、化合物4-17、化合物4-18、化合物4-19、化合物4-20、化合物4-21、化合物4-22、化合物4-23、化合物4-24、化合物4-25、化合物4-26、化合物4-27、化合物4-28、化合物4-29、化合物4-30、化合物4-31、化合物4-32、化合物4-33、化合物4-34、化合物4-35、化合物4-36、化合物4-37、化合物4-38、化合物4-39、化合物4-40、化合物4-41、化合物4-42、化合物4-43、化合物4-44、化合物4-45、化合物4-46、化合物4-47、化合物4-48、化合物4-49、化合物4-50、化合物4-51、化合物4-52、化合物4-53、化合物4-54、化合物4-55、化合物4-56、化合物4-57、化合物4-58、化合物4-59、化合物4-60、化合物5-1、化合物5-2、化合物5-3、化合物5-4、化合物5-5、化合物5-6、化合物5-7、化合物5-8、化合物5-9、化合物5-10、化合物5-11、化合物5-12、化合物5-13、化合物5-14、化合物5-15、化合物5-16、化合物6-1、化合物6-2、化合物6-3、化合物6-4、化合物6-5、化合物6-6、化合物6-7、化合物6-8、化合物6-9、化合物6-10、化合物6-11、化合物6-12、化合物6-13、化合物7-1、化合物7-2、化合物7-3、化合物7-4、化合物7-5、化合物7-6、化合物7-7、化合物7-8、化合物7-9、化合物7-10、化合物7-11、化合物7-12、化合物7-13、化合物7-14、化合物7-15、化合物7-16、化合物7-17、化合物7-18、化合物8-1、化合物8-2、化合物8-3、化合物8-4、化合物8-5、化合物8-6、化合物8-7、化合物8-8、化合物8-9、化合物9-1、化合物9-2、化合物9-3、化合物9-4、化合物9-5、化合物9-6、化合物9-7、化合物9-8、化合物9-9、化合物9-10、化

合物9-11、化合物9-12、化合物9-13、化合物9-14、化合物9-15、化合物9-16、化合物9-17、化合物9-18、化合物9-19、化合物9-20、化合物9-21、化合物9-22、化合物9-23、化合物9-24、化合物9-25、化合物10-1、化合物10-2、化合物10-3、化合物10-4、化合物10-5、化合物10-6、化合物10-7、化合物10-8、化合物10-9、化合物10-10、化合物10-11、化合物10-12、化合物10-13、化合物11-1、化合物11-2、化合物11-3、化合物11-4、化合物11-5、化合物11-6、化合物11-7、化合物11-8、化合物11-9、化合物11-10、化合物12-1、化合物12-2、化合物12-3、化合物12-4、化合物13-1、化合物13-2、化合物13-3、化合物13-4、化合物13-5、化合物13-6、化合物13-7、化合物13-8、化合物13-9、化合物13-10、化合物13-11、化合物13-12、化合物13-13、化合物13-14、化合物13-15、化合物13-16、化合物13-17、化合物13-18、化合物13-19、化合物13-20、化合物13-21、化合物14-1、化合物14-2、化合物14-3、化合物14-4、化合物14-5、化合物14-6、化合物14-7、化合物14-8、化合物14-9、化合物15-1、化合物15-2、化合物15-3、化合物15-4、化合物16-1、化合物16-2、化合物16-3、化合物16-4、化合物16-5、化合物16-6、化合物16-7、化合物16-8、化合物16-9、化合物16-10、化合物16-11、化合物16-12、化合物16-13、化合物16-14、化合物16-15、化合物16-16、化合物16-17、化合物17-18、化合物17-21、化合物18-1、化合物18-2、化合物18-3、化合物18-4、化合物18-5、化合物18-6、化合物18-7、化合物18-8、化合物18-9、化合物18-10、化合物18-11、化合物18-12、化合物19-2、化合物19-3、化合物19-4、化合物19-5、化合物19-6、化合物19-7、化合物19-8、化合物19-9、化合物19-10、化合物19-11、化合物19-12、化合物19-13、化合物19-14、化合物19-15、化合物19-16、化合物19-17、化合物19-18、および化合物19-19。

〔２２〕

以下の化合物から選択される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物：

化合物1-4、化合物1-18、化合物1-21、化合物1-33、化合物1-54、化合物1-83、化合物1-88、化合物2-2、化合物4-8、化合物4-37、化合物5-1、化合物5-2

、化合物5-7、化合物5-9、化合物5-10、化合物5-16、化合物7-2、化合物13-16、化合物13-21、化合物14-1、化合物19-9、および化合物19-15。

〔２３〕

〔１〕～〔２２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

〔２４〕

神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための、〔２３〕に記載の医薬組成物。

〔２５〕

有効量の〔１〕～〔２２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を対象に投与することを含む、神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療方法。

〔２６〕

神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療に使用するための、〔１〕～〔２２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２７〕

神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための医薬組成物を製造するための、〔１〕～〔２２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用。

〔２８〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔２９〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－オキサ－２－アザスピロ［３

．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３０〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（ジフルオロメトキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３１〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３２〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３３〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３４〕

４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３５〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３６〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３７〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３８〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔３９〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，９－ジオキサ－２－アザスピ

ロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４０〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４１〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４２〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，１１－ジオキサ－２－アザジスピロ［３．１．５６．１４］ドデカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４３〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４４〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４４〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４５〕

４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４６〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４７〕

４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４８〕

４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物。

〔４９〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５０〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５１〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（ジフルオロメトキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５２〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５３〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペ

ラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸。

〔５４〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５５〕

４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５６〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５７〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５８〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔５９〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６０〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６１〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６２〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６３〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，１１－ジオキサ－２－アザジスピロ［３．１．５６．１４］ドデカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６４〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－

１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６５〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６６〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６７〕

４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔６８〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸。

〔６９〕

４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オク

タン－８－イル）安息香酸。

〔７０〕

４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

〔７１〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔７２〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔７３〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（ジフルオロメトキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔７４〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔７５〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸の水和物。

〔７６〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔７７〕

４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔７８〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔７９〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８０〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フ

ルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８１〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８２〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８３〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８４〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８５〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，１１－ジオキサ－２－アザジスピロ［３．１．５６．１４］ドデカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－

（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８６〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８７〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８８〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔８９〕

４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

〔９０〕

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸の水和物。

〔９１〕

４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸もしくはその塩、またはそれらの水和物。

〔９２〕

４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸の水和物。

## 発明の効果

[0010] 本発明に係る化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物は、Ｎｒｆ２活性化作用を有し、各種疾患、例えば神経変性疾患、肺疾患、腎疾患の予防剤または治療剤が提供される。

## 発明を実施するための形態

[0011] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

[0012] 本明細書における「ハロゲン」としては、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩが例示される。

[0013] 本明細書において「アルキル」とは、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を１個除いて誘導される１価の基であり、骨格中にヘテロ原子（炭素及び水素原子以外の原子をいう。）または不飽和の炭素－炭素結合を含有せず、水素及び炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキルは直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキルとして好ましくは炭素原子数１～２０（$C_1$－$C_{20}$、以下「$C_p$－$C_q$」とは炭素原子数がｐ～ｑ個であることを意味する）のアルキルであり、より好ましくは$C_1$－$C_{10}$アルキル、さらに好ましくは$C_1$－$C_6$アルキルが挙げら

れる。具体的には、たとえば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル（２－メチルプロピル）、ｎ－ペンチル、ｓ－ペンチル（１－メチルブチル）、ｔ－ペンチル（１，１－ジメチルプロピル）、ネオペンチル（２，２－ジメチルプロピル）、イソペンチル（３－メチルブチル）、３－ペンチル（１－エチルプロピル）、１，２－ジメチルプロピル、２－メチルブチル、ｎ－ヘキシル、１，１，２－トリメチルプロピル、１，２，２－トリメチルプロピル、１，１，２，２－テトラメチルプロピル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、１－エチルブチル、２－エチルブチル等が挙げられる。

[0014] 本明細書において「アルケニル」とは、少なくとも１個の二重結合（２個の隣接ｓｐ$^2$炭素原子）を有する１価の基である。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン（Ｅ）またはツザンメン（Ｚ）、シスまたはトランス配置をとることができる。アルケニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状ものも含む。アルケニルとして好ましくは$C_2$－$C_{10}$アルケニル、より好ましくは$C_2$－$C_6$アルケニルが挙げられる。具体的には、たとえば、ビニル、アリル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル（シス、トランスを含む）、３－ブテニル、ペンテニル、３－メチル－２－ブテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。

[0015] 本明細書において「アルキニル」とは、少なくとも１個の三重結合（２個の隣接ＳＰ炭素原子）を有する、１価の基である。アルキニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキニルとして好ましくは$C_2$－$C_{10}$アルキニル、より好ましくは$C_2$－$C_6$アルキニルが挙げられる。具体的には、たとえば、エチニル、１－プロピニル、プロパルギル、３－ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、３－フェニル－２－プロピニル、３－（２’－フルオロフェニル）－２－プロピニル、２－ヒドロキシ－２－プロピニル、３

－（３－フルオロフェニル）－２－プロピニル、３－メチル－（５－フェニル）－４－ペンチニルなどが挙げられる。

[0016] 本明細書において「シクロアルキル」とは、飽和または部分的に飽和した環状の１価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビシクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして好ましくは$C_3$－$C_8$シクロアルキルが挙げられる。具体的には、たとえば、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、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、スピロ［３．３］ヘプチルなどが挙げられる。

[0017] 本明細書における「シクロアルキルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「シクロアルキル」で置換された基を意味する。シクロアルキルアルキルとして、$C_3$－$C_8$シクロアルキル$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、$C_3$－$C_6$シクロアルキル$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。シクロアルキルアルキルとして具体的には、たとえば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

[0018] 本明細書における「アミノアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が下記定義の「アミノ」で置換された基を意味する。アミノアルキルとして、アミノ$C_1$－$C_6$アルキルが好ましい。アミノアルキルとして具体的には、たとえば、１－ピリジルメチル、２－（１－ピペリジル）エチル、３－（１－ピペリジル）プロピル、４－アミノブチルなどが挙げられる。

[0019] 本明細書において「保護アミノアルキル」とは、前記定義の「アミノアルキル」に含まれているアミノ基が任意の保護基で保護されている基を意味する。アミノ基の保護基として具体的には、たとえば、Fmoc、Boc、Cbz、Alloc、Teoc、トリフルオロアセチル、ペンタフルオロプロピオニル、フタロイル、トシル、２－ニトロベンゼンスルホニル、４－ニトロベンゼンスルホニル、２，４－ジニトロベンゼンスルホニルなどが挙げられる。

[0020] 本明細書における「ヒドロキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」

の１つまたは複数の水素が水酸基で置換された基を意味する。ヒドロキシアルキルとして、好ましくはヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルが挙げられる。ヒドロキシアルキルとして具体的には、たとえば、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル、５－ヒドロキシペンチルなどが挙げられる。

[0021] 本明細書における「ハロアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素がハロゲンで置換された基を意味する。ハロアルキルとしてハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルが好ましく、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキルがより好ましい。ハロアルキルとして具体的には、たとえば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、３，３－ジフルオロプロピル、４，４－ジフルオロブチル、５，５－ジフルオロペンチルなどが挙げられる。

[0022] 本明細書における「カルボキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素がカルボキシで置換された基を意味する。カルボキシアルキルとして、好ましくはカルボキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルが挙げられる。カルボキシアルキルとして具体的には、たとえば、カルボキシメチルなどが挙げられる。

[0023] 本明細書において「アリール」とは１価の芳香族炭化水素環、および芳香族炭化水素環基を意味する。アリールとして好ましくはＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリールが挙げられる。具体的には、たとえば、フェニル、ナフチル（たとえば、１－ナフチル、２－ナフチル）などが挙げられる。

[0024] 本明細書において「ヘテロシクリル」とは、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の環状の１価の基を意味する。ヘテロシクリルは、環中に二重およびまたは三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環でも縮合環でもよい。縮合環の場合は、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環などの芳香環と縮合環を形成してもよい。シクロペンタン環、シクロヘキサン環などの飽和脂環式環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ピロリジン環などの飽和複

素環と縮合環を形成してもよい。ヘテロシクリルの環を構成する原子の数は好ましくは４～１０であり（４～１０員ヘテロシクリル）、より好ましくは４～７である（４～７員ヘテロシクリル）。ヘテロシクリルとしては具体的には、たとえば、アゼチジニル、オキソアゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリミジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、１，２－チアジナン、チアジアゾリジニル、オキサゾリドニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリル、ジオキソラニル、ジオキサニル、テトラヒドロピロロ[１，２－ｃ]イミダゾール、チエタニル、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－オキサ－８－アザビシクロ[３．２．１]オクタニル、２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル、スルタム、２－オキサスピロ[３．３]ヘプチル、６，７－ジヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル、アゼパニル、ジオキセパニル、５，９－ジオキサスピロ［３．５］ノナニルなどが挙げられる。

[0025] 本明細書において「ヘテロアリール」とは、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、芳香族性の環状の１価の基、および芳香族複素環基を意味する。環は単環でも、他の環との縮合環でもよく、部分的に飽和されていてもよい。ヘテロアリールの環を構成する原子の数は好ましくは５～１０（５～１０員ヘテロアリール）であり、より好ましくは５～７（５～７員ヘテロアリール）である。ヘテロアリールとして具体的には、たとえば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジ

ニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキソリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニル、フロピリジルなどが挙げられる。

[0026] 本明細書において「アラルキル（アリールアルキル）」とは、前記定義の「アルキル」の少なくとも一つの水素原子が前記定義の「アリール」で置換された基を意味する。アラルキルとして、$C_7$－$C_{14}$アラルキルが好ましく、$C_7$－$C_{10}$アラルキルがより好ましい。アラルキルとして具体的には、たとえば、ベンジル、フェネチル、３－フェニルプロピルなどが挙げられる。

[0027] 本明細書において「ヘテロアリールアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の少なくとも一つの水素原子が前記定義の「ヘテロアリール」で置換された基を意味する。ヘテロアリールアルキルとして、５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。ヘテロアリールアルキルとして具体的には、たとえば、３－チエニルメチル、４－チアゾリルメチル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル、２－（４－ピリジル）エチル、２－（６－キノリル）エチル、２－（７－キノリル）エチル、２－（６－インドリル）エチル、２－（５－インドリル）エチル、２－（５－ベンゾフラニル）エチルなどが挙げられる。

[0028] 本明細書における「ヘテロシクリルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「ヘテロシクリル」で置換された基を意味する。ヘテロシクリルアルキルとして、４～７員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、４～７員ヘテロシクリル$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。ヘテロシクリルアルキルとして具体的には、たとえば、２－（テ

トラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル、２－（アゼチジン－３－イル）エチル、４－（オキソラン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イルなどが挙げられる。

[0029] 本明細書における「飽和複素環基」は、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の環状の１価の基を意味する。飽和複素環基は、環中に二重およびまたは三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよい。飽和複素環基は単環でもよく、他の環、例えば、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環などの芳香環や、シクロペンタン環、シクロヘキサン環などの飽和脂環式環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ピロリジン環などの飽和複素環と縮合環を形成してもよい。飽和複素環基として好ましくは４～１０員飽和複素環基が挙げられる。飽和複素環基として具体的には、たとえば、アゼチジニル、オキソアゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、２－オキソピロリジニル、４－オキソピロリジニル、ピペリジニル、４－オキソピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、オキサゾリドニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、チエタニル、オクタヒドロインドリル、インドリニル、５，９－ジオキサスピロ［３．５］ノナニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、モルホリン－４－イル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル、３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル、１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル、４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、１－メチルピラゾール－４－イル、７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、２，４－ジメチルピペラジン－１－イル、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル、４－（２－メト

キシエチル）ピペラジン－１－イル、３－メトキシアゼチジン－１－イル、４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル、４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イルなどが挙げられる。

[0030] 本明細書において「アルコキシ」とは、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基を意味する。アルコキシとして、好ましくは$C_1$－$C_6$アルコキシが挙げられる。アルコキシとして具体的には、たとえば、メトキシ、エトキシ、１－プロポキシ、２－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、３－メチルブトキシなどが挙げられる。

[0031] 本明細書における「ハロアルコキシ」とは、前記定義の「アルコキシ」の１つまたは複数の水素がハロゲンで置換された基を意味する。ハロアルコキシとして、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシが好ましく、$C_1$－$C_6$フルオロアルコキシがより好ましい。ハロアルコキシとして具体的には、たとえば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシなどが挙げられる。

[0032] 本明細書において「シクロアルコキシ」とは、前記定義の「シクロアルキル」が結合したオキシ基を意味する。シクロアルコキシとして、好ましくは$C_3$－$C_8$シクロアルコキシが挙げられる。シクロアルコキシとして具体的には、たとえば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシなどが挙げられる。

[0033] 本明細書における「アルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルコキシ」で置換された基を意味する。アルコキシアルキルとして、$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。アルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、１－プロポキシメチル、２－プロポキシメチル、ｎ－ブトキシメチル、ｉ

－ブトキシメチル、ｓ－ブトキシメチル、ｔ－ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、３－メチルブトキシメチル、１－メトキシエチル、２－メトキシエチル、２－エトキシエチルなどが挙げられる。

[0034] 本明細書における「シクロアルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「シクロアルコキシ」で置換された基を意味する。シクロアルコキシアルキルとして、$C_3$－$C_8$シクロアルコキシ$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、$C_3$－$C_6$シクロアルコキシ$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。シクロアルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、シクロプロポキシメチル、シクロブトキシメチルなどが挙げられる。

[0035] 本明細書において「アリールオキシ」とは、前記定義の「アリール」が結合したオキシ基を意味する。アリールオキシとして、好ましくは$C_6$－$C_{10}$アリールオキシが挙げられる。アリールオキシとして具体的には、たとえば、フェノキシ、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシなどが挙げられる。

[0036] 本明細書において「ヘテロシクリルオキシ」とは、前記定義の「ヘテロシクリル」が結合したオキシ基を意味する。ヘテロシクリルオキシの環を構成する原子の数は好ましくは４～１０であり（４～１０員ヘテロシクリルオキシ）、より好ましくは４～７である（４～７員ヘテロシクリルオキシ）。ヘテロシクリルオキシとしては具体的には、たとえば、アゼチジニルオキシ、オキシラニルオキシ、オキセタニルオキシ、アゼチジニルオキシ、ジヒドロフリルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ、ジヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロピリジルオキシ、テトラヒドロピリミジルオキシ、モルホリニルオキシ、チオモルホリニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、ピラゾリジニルオキシ、イミダゾリニルオキシ、イミダゾリジニルオキシ、オキサゾリジニルオキシ、イソオキサゾリジニルオキシ、チアゾリジニルオキシ、イソチアゾリジニルオキシ、１，２－チアジナンオキシ、チアジアゾリジニルオキシ、オキサゾリドンオキシ、ベンゾジオキサニルオキシ、ベンゾオキサゾリルオキシ、ジオキソラニルオキシ、ジオキサニルオキシ、テトラヒドロピロロ[１，

２－ｃ]イミダゾールオキシ、チエタニルオキシ、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニルオキシ、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニルオキシ、３－オキサ－８－アザビシクロ[３．２．１]オクタニルオキシ、スルタムオキシ、２－オキサスピロ[３．３]ヘプチルオキシなどが挙げられる。

[0037] 本明細書において「ヘテロアリールオキシ」とは、前記定義の「ヘテロアリール」が結合したオキシ基を意味する。ヘテロアリールオキシの環を構成する原子の数は好ましくは５～１０（５～１０員ヘテロアリールオキシ）であり、より好ましくは５～７（５～７員ヘテロアリールオキシ）である。ヘテロアリールオキシとして具体的には、たとえば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピラジニルオキシ、トリアジニルオキシ、ベンゾフラニルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、ベンゾチアジアゾリルオキシ、ベンゾチアゾリルオキシ、ベンゾオキサゾリルオキシ、ベンゾオキサジアゾリルオキシ、ベンゾイミダゾリルオキシ、インドリルオキシ、イソインドリルオキシ、インダゾリルオキシ、キノリルオキシ、イソキノリルオキシ、シンノリニルオキシ、キナゾリニルオキシ、キノキサリニルオキシ、ベンゾジオキソリルオキシ、インドリジニルオキシ、イミダゾピリジルオキシなどが挙げられる。

[0038] 本明細書において「アラルコキシ」とは、前記定義の「アラルキル」が結合したオキシ基を意味する。アラルコキシとして、$C_7$－$C_{14}$アラルコキシが好ましく、$C_7$－$C_{10}$アラルコキシがより好ましい。アラルコキシとして具体的には、たとえば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、３－フェニルプロポキシなどが挙げられる。

[0039] 本明細書において「ヘテロアリールアルコキシ」とは、前記定義の「ヘテロアリールアルキル」が結合したオキシ基を意味する。ヘテロアリールアル

コキシとして、５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_6$アルコキシが好ましく、５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルコキシがより好ましい。ヘテロアリールアルコキシとして具体的には、たとえば、３－チエニルメトキシ、３－ピリジルメトキシが挙げられる。

[0040] 本明細書における「アラルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アラルコキシ」で置換された基を意味する。アラルコキシアルキルとして、$C_7$－$C_{14}$アラルコキシ$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、$C_7$－$C_{14}$アラルコキシ$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。アラルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、ベンジルオキシメチル、１－（ベンジルオキシ）エチルなどが挙げられる。

[0041] 本明細書における「ヘテロアリールアルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「ヘテロアリールアルコキシ」で置換された基を意味する。ヘテロアリールアルコキシアルキルとして、５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。ヘテロアリールアルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、３－ピリジルメトキシメチルなどが挙げられる。

[0042] 本明細書において「ヘテロシクリルアルコキシ」とは、前記定義の「ヘテロシクリル」に「アルキル」が結合したオキシ基を意味する。ヘテロシクリルの環を構成する原子の数は好ましくは４～１０であり（４～１０員ヘテロシクリル）、より好ましくは４～７であり（４～７員ヘテロシクリル）、アルキルは、$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、より好ましくは$C_1$－$C_4$アルキルである。好ましいヘテロシクリルアルコキシは、４～１０員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルコキシであり、より好ましくは、４～７員ヘテロシクリル$C_1$－$C_2$アルコキシである。ヘテロシクリルアルコキシとして、具体的には、オキソラン－２－イルメトキシ、オキソラン－３－イルメトキシ、オキサン－４－イルメトキシ、１，４－ジオキサン－２－イルメトキシ、（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ、３－モルホリン－４－イルプロポキシなど

が挙げられる。

[0043] 本明細書において「ヒドロキシアルコキシ」とは、前記定義の「アルコキシ」に「ヒドロキシ」が結合した基を意味する。ヒドロキシアルコキシとして好ましくは、ヒドロキシ$C_2$－$C_6$アルコキシ、より好ましくは、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシである。ヒドロキシアルコキシとして、具体的には、３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ、４－ヒドロキシブトキシなどが挙げられる。

[0044] 本明細書において「アルコキシアルコキシ」とは、前記定義の「アルコキシ」に「アルコキシ」が結合した基を意味する。アルコキシアルコキシとして好ましくは、$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルコキシ、より好ましくは、$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルコキシである。アルコキシアルコキシとして、具体的には、２－メトキシエトキシなどが挙げられる。

[0045] 本明細書において「アルキルアミノアルコキシ」とは、前記定義の「アルコキシ」に「アルキルアミノ」が結合した基を意味する。アルキルアミノアルコキシとして好ましくは、ビス（$C_1$－$C_6$アルキル）アミノ$C_1$－$C_6$アルコキシ、より好ましくは、ビス（$C_1$－$C_4$アルキル）アミノ$C_1$－$C_3$アルコキシである。アルキルアミノアルコキシとして、具体的には、２－（ジメチルアミノ）エトキシなどが挙げられる。

[0046] 本明細書における「アリールオキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アリールオキシ」で置換された基を意味する。アリールオキシアルキルとして、$C_6$－$C_{10}$アリールオキシ$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、$C_6$－$C_{10}$アリールオキシ$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。アリールオキシアルキルとして具体的には、たとえば、フェノキシメチル、２－フェノキシエチルなどが挙げられる。

[0047] 本明細書において「アミノ」とは、狭義には－$NH_2$を意味し、広義には－ＮＲＲ’を意味し、ここでＲおよびＲ’は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択されるか、あるいはＲおよびＲ’はそれらが結合し

ている窒素原子と一緒になって環を形成する。アミノとして好ましくは、－ＮＨ$_2$、モノＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノ、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノ、４～８員環状アミノなどが挙げられる。

[0048] 本明細書において「モノアルキルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、Ｒが水素であり、かつＲ’が前記定義の「アルキル」である基を意味する。モノアルキルアミノとして、好ましくは、モノＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノが挙げられる。モノアルキルアミノとして具体的には、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、ｉ－プロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｓ－ブチルアミノ、ｔ－ブチルアミノなどが挙げられる。

[0049] 本明細書において「ジアルキルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、ＲおよびＲ’が独立して前記定義の「アルキル」である基を意味する。ジアルキルアミノとして、好ましくは、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノが挙げられる。ジアルキルアミノとして具体的には、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

[0050] 本明細書において「環状アミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、ＲおよびＲ’はそれらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成する基を意味する。環状アミノとして、好ましくは、４～８員環状アミノが挙げられる。環状アミノとして具体的には、たとえば、１－アゼチジル、１－ピロリジル、１－ピペリジル、１－ピペラジル、４－モルホリニル、３－オキサゾリジル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル－４－イル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルなどが挙げられる。

[0051] 本明細書において「アミノカルボニル」とは、前記定義の「アミノ」が結合したカルボニル基を意味する。アミノカルボニルとして、好ましくは、－ＣＯＮＨ$_2$、モノＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニルが挙げられる。アミノカルボニルとして具体的には、例えば、－ＣＯＮＨ$_2$、ジメチルアミノカルボニル、１－アゼチジニルカルボニル、１－ピロリジニルカルボニル、１－ピペリジニルカルボニル、１－ピペラジニルカルボニル、４－モルホリニルカルボ

ニル、３－オキサゾリジニルカルボニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル－４－イルカルボニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルカルボニルなどが挙げられる。

[0052] 本明細書における「アミノカルボニルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アミノカルボニル」で置換された基を意味する。アミノカルボニルアルキルとして、アミノカルボニル$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、アミノカルボニル$C_1$－$C_4$アルキルがより好ましい。アミノカルボニルアルキルとして具体的には、たとえば、メチルアミノカルボニルメチル、ジメチルアミノカルボニルメチル、ｔ－ブチルアミノカルボニルメチル、１－アゼチジニルカルボニルメチル、１－ピロリジニルカルボニルメチル、１－ピペリジニルカルボニルメチル、４－モルホリニルカルボニルメチル、２－（メチルアミノカルボニル）エチル、２－（ジメチルアミノカルボニル）エチル、２－（１－アゼチジニルカルボニル）エチル、２－（１－ピロリジニルカルボニル）エチル、２－（４－モルホリニルカルボニル）エチル、３－（ジメチルアミノカルボニル）プロピル、４－（ジメチルアミノカルボニル）ブチルなどが挙げられる。

[0053] 本明細書において「アルキルスルホニル」とは、前記定義の「アルキル」が結合したスルホニル基を意味する。アルキルスルホニルとして、好ましくは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルが挙げられる。アルキルスルホニルとして具体的には、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが挙げられる。

[0054] 本明細書において「アルキルスルホニルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」にスルホニルが結合した基を意味する。好ましくは、$C_1$－$C_6$アルキルスルホニル－ＮＨ－、（$C_1$－$C_6$アルキルスルホニル－）$_2$Ｎ－などが挙げられる。アミノアルキルスルホニルとして具体的には、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ビス（メチルスルホニル）アミノ、ビス（エチルスルホニル）アミノなどが挙げられる。

[0055] 本明細書における「アルキルスルホニルアルキル」とは、前記定義の「ア

ルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルキルスルホニル」で置換された基を意味する。アルキルスルホニルアルキルとして、$C_1$－$C_6$アルキルスルホニル$C_1$－$C_6$アルキルが好ましく、$C_1$－$C_6$アルキルスルホニル$C_1$－$C_2$アルキルがより好ましい。アルキルスルホニルアルキルとして具体的には、たとえば、メチルスルホニルメチル、２－（メチルスルホニル）エチルなどが挙げられる。

[0056] 本明細書において「アルキルチオ」とは、前記定義の「アルキル」が結合したチオ基を意味し、好ましくは$C_1$－$C_6$アルキルチオが挙げられる。アルキルチオとして具体的には、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、１－プロピルチオ、２－プロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、ｉ－ブチルチオ、ｓ－ブチルチオ、ｔ－ブチルチオなどが挙げられる。

[0057] 本明細書における「アシル（アルカノイル）」は、水素または前記「アルキル」にカルボニル基が結合した基であることを意味する。アシルとして好ましくは、$C_1$－$C_6$アシル、より好ましくは$C_2$－$C_4$アシルが挙げられる。アシルとして、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイルなどが例示される。

[0058] 本明細書における「ハロアシル（ハロアルカノイル）」は、前記「ハロアルキル」にカルボニル基が結合した基であることを意味する。ハロアシルとして好ましくは、$C_2$－$C_6$ハロアシル、より好ましくは$C_2$－$C_4$ハロアシルが挙げられる。ハロアシルとして、具体的には、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、ペンタフルオロプロピオニル、２，３，３，３－テトラフルオロ－２－（トリフルオロメチル）プロピオニル、３，３，３－トリフルオロ－２－（トリフルオロメチル）プロピオニルなどが例示される。

[0059] 本明細書において「アルキレン」とは、前記「アルキル」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味し、$C_1$－$C_8$アルキレンが好ましく、$C_4$－$C_8$アルキレンがより好ましい。アルキレンとして具体的には、－$CH_2$－、－（$CH_2$）$_2$－、－（$CH_2$）$_3$－、－$CH$（$CH_3$）$CH_2$－、－$C$（$CH_3$）$_2$－、－（$CH_2$）$_4$－、－$CH$（$CH_3$）$CH_2CH_2$－、

－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－、－（ＣＨ$_2$）$_5$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－、－（ＣＨ$_2$）$_6$－、－（ＣＨ$_2$）$_7$－、－（ＣＨ$_2$）$_8$－などが挙げられる。

[0060] 本明細書において「アリーレン」とは、前記「アリール」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味する。アリーレンは、単環でも縮合環でもよい。アリーレンの環を構成する原子の数は特に限定されないが、好ましくは６～１０である（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリーレン）。アリーレンとして具体的には、たとえば、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン、１，２－ナフチレン、１，３－ナフチレン、１，４－ナフチレンなどが挙げられる。

[0061] 本明細書における「芳香族炭化水素環」は、芳香族性を示す単環または縮合環から構成される炭化水素環を意味する。芳香族炭化水素環として、好ましくは６～１０員芳香族炭化水素環が挙げられる。芳香族炭化水素環として具体的には、たとえば、ベンゼン環、ナフタレン環などが挙げられる。

[0062] 本明細書における「芳香族複素環」は、ヘテロ原子を１個以上含む、芳香族性を示す単環または縮合環から構成される環状化合物を意味する。芳香族複素環として、好ましくは５～１０員芳香族複素環が挙げられる。芳香族複素環として具体的には、たとえば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、トリアジン環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾチアジアゾリン環、ベンゾチアゾリン環、ベンゾオキサゾリン環、ベンゾオキサジアゾリン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、アザインドール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ベンゾジオキソール環、インドリジン環、イミダゾピリジン環、ピラゾロピ

リジン環、イミダゾピリジン環、トリアゾロピリジン環、ピロロピラジン環、フロピリジン環などが挙げられる。

[0063] 本明細書における「脂環式環」は、非芳香族炭化水素環を意味する。脂環式環は、環中に不飽和結合を有してもよく、２個以上の環を有する多環性の環でもよい。また環を構成する炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよい。脂環式環として好ましくは３～８員脂環式環が挙げられる。脂環式環として具体的には、たとえば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン環などが挙げられる。

[0064] 本明細書における「飽和複素環」は、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有し、環中に二重結合および／または三重結合を含まない、非芳香族の複素環を意味する。飽和複素環は単環でもよく、他の環、例えば、ベンゼン環などの芳香環と縮合環を形成してもよい。飽和複素環として好ましくは４～１０員飽和複素環が挙げられる。飽和複素環として具体的には、たとえば、アゼチジン環、オキソアゼチジン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、２－オキソピロリジン環、４－オキソピロリジン環、ピペリジン環、４－オキソピペリジン環、ピペラジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、イソオキサゾリジン環、チアゾリジン環、イソチアゾリジン環、チアジアゾリジン環、オキサゾリドン環、ジオキソラン環、ジオキサン環、チエタン環、オクタヒドロインドール環、インドリン環、アゼパン環、ジオキセパン環、５，９－ジオキサスピロ［３．５］ノナン環などが挙げられる。

[0065] 本明細書における「複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは１～５個、より好ましくは１～３個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の複素環を意味する。複素環は、環中に二重および／または三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環、縮合環、スピロ環でもよい。複素環の環を構成する原子の数は好ましくは３～１

２（３～１２員複素環）であり、より好ましくは４～１０（４～１０員複素環）である。複素環としては具体的には、たとえば、アゼチジン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、４－オキソピロリジン環、ピペリジン環、４－オキソピペリジン環、ピペラジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、イソオキサゾリジン環、チアゾリジン環、イソチアゾリジン環、チアジアゾリジン環、オキサゾリドン環、ジオキソラン環、ジオキサン環、チエタン環、オクタヒドロインドール環、６，７－ジヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール環、またはアゾカン環、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン環、アゼパン環、ジオキセパン環、５，９－ジオキサスピロ［３．５］ノナン環あるいはこれらの飽和複素環中の１つまたは複数の単結合が二重結合または三重結合に置き換えられた環などが挙げられる。

[0066] 本明細書において「カルボキシル基の保護基」には、アルキルエステル型の保護基、ベンジルエステル型の保護基、置換されたアルキルエステル型の保護基などが挙げられる。

[0067] 本明細書における「アミノ基の保護基」には、カルバメート型の保護基、アミド型の保護基、アリールスルホンアミド型の保護基、アルキルアミン型の保護基、イミド型の保護基などが挙げられる。

[0068] 本明細書において「ヒドロキシの保護基」には、アルキルエーテル型の保護基、アラルキルエーテル型の保護基、シリルエーテル型の保護基、炭酸エステル型の保護基などが挙げられる。

[0069] 本明細書における「ハロゲン由来の置換基」としては、フルオロ（－Ｆ）、クロロ（－Ｃｌ）、ブロモ（－Ｂｒ）、ヨウド（－Ｉ）などが挙げられる。

[0070] 本明細書における「酸素原子由来の置換基」として、ヒドロキシ（-OH）、オキシ（-OR）、カルボニル（-C(＝O)-R）、カルボキシル（-$CO_2H$）、オキシカルボニル（-C(＝O)-OR）、カルボニルオキシ（-O-C(＝O)-R）、チオカルボ

ニル（-C(＝O)-SR）、カルボニルチオ基（-S-C(＝O)-R）、アミノカルボニル（-C(＝O)-NHR）、カルボニルアミノ（-NH-C(＝O)-R）、オキシカルボニルアミノ（-NH-C(＝O)-OR）、スルホニルアミノ（-NH-$SO_2$-R）、アミノスルホニル（-$SO_2$-NHR）、スルファモイルアミノ（-NH-$SO_2$-NHR）、チオカルボキシル（-C(＝O)-SH）、カルボキシルカルボニル（-C(＝O)-$CO_2$H）が例示される。

[0071] 本明細書における「窒素原子由来の置換基」として、アジド（-$N_3$、「アジド基」ともいう）、シアノ（-CN）、１級アミノ（-$NH_2$）、２級アミノ（-NH-R）、３級アミノ（-NR（R'））、アミジノ（-C（＝NH）-NH2）、置換アミジノ（-C（＝NR）-NR'R''）、グアニジノ（-NH-C（＝NH）-NH2）、置換グアニジノ（-NR-C（＝NR'''）-NR'R''）、アミノカルボニルアミノ（-NR-CO-NR'R''）が例示される。

[0072] 本明細書における「硫黄原子由来の置換基」として、チオール（-SH）、チオ（-S-R）、スルフィニル（-S(＝O)-R）、スルホニル（-$S(=O)_2$-R）、スルホ（-$SO_3$H）、ペンタフルオロスルファニル（-$SF_5$）が例示される。

[0073] 本明細書における「ホウ素原子由来の置換基」は、ボリル（-BR（R'））、ジオキシボリル（-B（OR）（OR'））、およびトリフルオロボレート塩（-$BF_3$-）などが例示される。具体的には、これらの２つの置換基RおよびR'が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルなどの中からそれぞれ独立して選択される置換基である「ホウ素原子由来の置換基」であるか、あるいはこれら２つの置換基RおよびR'が、RおよびR'がそれぞれ結合している原子と一緒になって環を形成した「ホウ素原子由来の置換基」、即ち環状ボリル基が例示される。好ましい「ホウ素原子由来の置換基」は、環状ボリル基が例示される。環状ボリル基として、より具体的には、ピナコラートボリル基、ネオペンタンジオラートボリル基、カテコラートボリル基、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル基などが挙げられる。

[0074] 本明細書における「亜鉛由来の基」は、アルキル亜鉛基（-Zn-（$C_1$-$C_6$アルキル））、またはハロゲン化亜鉛基（-Zn-X）が例示される。好ましい「亜鉛

由来の基」は、-ZnMe、-ZnEt、-ZnPr、-ZnCl、-ZnBr、-ZnIが例示される。これら「亜鉛由来の基」を持つ化合物の製造は、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, andStructure（第８版、John Wiley & Sons, Inc. 2019年）やR. C. Laroch著、Comprehensive Organic Transformations（第３版、JohnWiley & Sons, Inc. 2018年）を参照することで、製造することができる。

[0075] 本明細書において「置換されていてもよい」とは、ある基が任意の置換基によって置換されていてもよいことを意味する。さらにこれらそれぞれに置換基が付与されていてもよく、それら置換基も制限されず、例えば、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、ホウ素原子、ケイ素原子、又はリン原子を含む任意の置換基の中から独立して１つ又は２つ以上自由に選択されてよい。

[0076] 本明細書において「保護されていてもよい」とは、ある基が任意の保護基によって保護されていてもよいことを意味する。

[0077] 本明細書において「１つまたは複数の」とは、１つまたは２つ以上の数を意味する。「１つまたは複数の」が、ある基の置換基に関連する文脈で用いられる場合、この用語は、１つからその基が許容する置換基の最大数までの数を意味する。

[0078] 本明細書において、数値範囲を示す「～」とはその両端の値を含み、例えば、「Ａ～Ｂ」は、Ａ以上であり、かつＢ以下である数値範囲を意味する。

[0079] 本明細書において、「約」という用語は、数値と組み合わせて使用される場合、その数値の＋１０％および－１０％の値範囲を意味する。

[0080] 本明細書において、「および／または」との用語の意義は、「および」と「または」が適宜組み合わされたあらゆる組合せを含む。具体的には、例えば、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」には、以下の７通りのバリエーションが含まれる；（ｉ）Ａ、（ｉｉ）Ｂ、（ｉｉｉ）Ｃ、（ｉｖ）ＡおよびＢ、（ｖ）ＡおよびＣ、（ｖｉ）ＢおよびＣ、（ｖｉｉ）Ａ、Ｂ、およびＣ。

[0081] 本発明の一つの実施形態は、一般式（１）で表される化合物（以下、「化

合物（１）」とも称す）もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

[0082] 化合物（１）において、$X_{a1}$は$CR_{a1}$または$N$である。$X_{a1}$として好ましくは$CR_{a1}$である。

[0083] 化合物（１）において、$X_{a3}$は$CR_{a3}$または$N$である。$X_{a3}$として好ましくは$CR_{a3}$である

[0084] 化合物（１）において、$R_{a1}$は、水素、ハロゲンまたは$C_1-C_6$アルコキシである。$R_{a1}$として好ましくは水素またはフッ素である。

[0085] 化合物（１）において、$R_{a2}$は水素、ハロゲンまたは$C_1-C_6$アルコキシである。$R_{a2}$として好ましくは水素またはメトキシである。

[0086] 化合物（１）において、$R_{a3}$は、水素、ハロゲンまたは$C_1-C_6$アルコキシである。$R_{a3}$として好ましくは水素またはフッ素である。

[0087] 化合物（１）において、$X_{b1}$は、$CH_2$、Ｏ、ＮＨ、ＳまたはＣ＝Ｏである。$X_{b1}$として好ましくは$CH_2$である。

[0088] 化合物（１）において、$X_{b2}$は、$CH_2$、Ｏ、ＮＨ、ＳまたはＣ＝Ｏである。$X_{b2}$として好ましくは$CH_2$、Ｏ、ＮＨまたはＣ＝Ｏであり、より好ましくは$CH_2$である。

[0089] 化合物（１）において、$X_{b3}$は、$CH_2$、Ｏ、ＮＨ、ＳまたはＣ＝Ｏである。$X_{b3}$として好ましくは$CH_2$、Ｏ、ＮＨ、ＳまたはＣ＝Ｏであり、より好ましくはＯである。

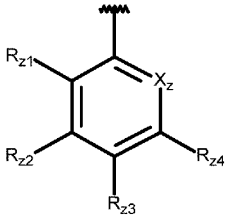
[0090] $X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$の組合せとしては、$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$が$CH_2$、Ｏ、ＮＨまたはＣ＝Ｏであり、$X_{b3}$が$CH_2$、Ｏ、ＮＨ、ＳまたはＣ＝Ｏであることが好ましく、$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がＯであるか、$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＯであるか、$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がＳであるか、$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＮＨであり、$X_{b3}$がＣ＝Ｏであるか、$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がＮＨであるか、$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＣ＝Ｏであり、$X_{b3}$がＮＨであるか、$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＮＨであるか、$X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$が$CH_2$であることがより好ましく、$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$が

Ｏであることが最も好ましい。

[0091] 化合物（１）において、ＺはＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、該Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルは、Ｒ$_{z3}$で置換され、かつＲ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$、Ｒ$_{z4}$およびＲ$_{z5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよい。Ｚとして好ましくは、Ｒ$_{z3}$で置換され、かつＲ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$、Ｒ$_{z4}$およびＲ$_{z5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジルまたはＣ$_2$－Ｃ$_5$アルキルである。

[0092] 化合物（１）において、Ｚは好ましくは式（２）：

[化9]




（２）

[式中、波線はＺの結合点を表し、Ｘ$_z$はＣＲ$_{z5}$またはＮである。］表される基である。式（２）において、好ましくは、Ｘ$_z$はＣＲ$_{z5}$である。

[0093] 化合物（１）において、Ｒ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$およびＲ$_{z5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換基を有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリールＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノおよび置換基を有していてもよい４～８員環状アミノからなる群から選択される。Ｒ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$およびＲ$_{z5}$として好ましくは、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択され、より好ましくは、それぞれ独立して、水素、フッ素、塩素、メチルおよびエチルからなる群から選択される。

[0094] 化合物（１）において、Ｒ$_{z4}$は、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換基を有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリールＣ$_1$－

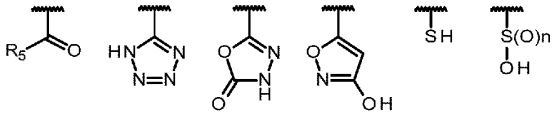
$C_6$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノである。$R_{z4}$として好ましくは、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノであり、より好ましくは、水素、ハロゲン、$C_1$－$C_6$アルキルおよび$C_1$－$C_6$アルコキシからなる群から選択される１以上の置換基を有してもよい４～６員環状アミノ；環上に$C_1$－$C_2$アルキレンおよび酸素原子を１つ含む$C_1$－$C_2$アルキレンからなる群より選択される架橋基を有する４～６員環状アミノ；水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択される置換基を有していてもよい$C_1$－$C_3$アルキル（５～６員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノ；水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択される置換基を有していてもよい$C_1$－$C_3$アルキル（４～６員ヘテロシクリル）アミノであり、特に好ましくは、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、モルホリン－４－イル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル、（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル、１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル、４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、メチル（１，２－オキサゾール－３－イルメチル）アミノ、メチル（オキセタン－３－イル）アミノ、メチル－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノまたはメチル－（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノである。

[0095] 化合物（１）において、$R_{z3}$はカルボキシル基またはその生物学的等価体である。生物学的等価体とは、松岡ら（ファルマシア，2010，46(3)，215-222）やThornberら（Chem. Soc. Rev.，1979，8，563-580）が記載している、化学構造が異なるが生物学的には同様な効果を示しうる官能基が例示される。カルボキシル基の等価体は、酸性プロトンをもつ官能基が例示される。$R_z$

$_3$には、対象に投与後、カルボキシル基またはその生物学的等価体に変換されうる化合物、たとえばこれらのプロドラッグも含まれうる。

[0096] 化合物（１）において、$R_{z3}$は具体的には以下の置換基群Ａ：

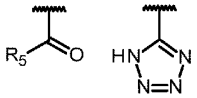
[化10]



から選択される基

（式中、波線は結合点を表し、$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノもしくはジ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノであり、ｎは１または２である。）である。$R_{z3}$として好ましくは以下の置換基群Ｂ：

[化11]



から選択される基

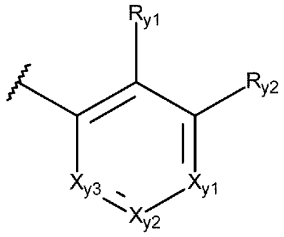
（式中、波線は結合点を表し、$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノである。）である。なお、$R_5$として好ましくは、ヒドロキシまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノである。

[0097] 化合物（１）において、Ｙは$C_6$－$C_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、該$C_6$－$C_{10}$アリールおよび５～１０員ヘテロアリールは、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよい。Ｙとして好ましくは、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよい、フェニルまたは６～１０員ヘテロアリールであり、より好ましくは、$R_{y3}$で置換され、かつ$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよい、フェニルまたは６～１０員ヘテロアリール

である。

[0098] 化合物（１）において、Ｙは好ましくは式（３）：

[化12]




（３）

[式中、波線はＹの結合点を表し、$X_{y1}$は$CR_{y3}$またはＮであり、$X_{y2}$は$CR_{y4}$またはＮであり、$X_{y3}$は$CR_{y5}$またはＮである。]で表される基である。式（３）において、好ましくは、$X_{y1}$は$CR_{y3}$であり、$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、$X_{y3}$が$CR_{y5}$である。

[0099] 化合物（１）において、$R_{y1}$は、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルコキシ、ヒドロキシ$C_2$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルキルアミノ$C_1$－$C_6$アルコキシ、５～１０員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_6$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員芳香族複素環基または$C_1$－$C_6$アルキル（$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルキル）アミノである。$R_{y1}$として好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ－$C_1$－$C_2$アルコキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しか

つ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員芳香族複素環基または$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノであり、より好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキルまたは$C_1$－$C_3$アルコキシであり、さらに好ましくは水素、ハロゲン、シアノまたは$C_1$－$C_3$アルキルであり、特に好ましくは塩素である。

[0100] 化合物（１）において、$R_{y2}$は、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルコキシ、ヒドロキシ$C_2$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルキルアミノ$C_1$－$C_6$アルコキシ、５～１０員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_6$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員芳香族複素環基または$C_1$－$C_6$アルキル（$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルキル）アミノである。$R_{y2}$として好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ－$C_1$－$C_2$アルコキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員芳香族複素環基または$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノであり、より好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロア

ルキルまたは$C_1$－$C_3$アルコキシであり、さらに好ましくは水素である。

[0101] 化合物（１）において、$R_{y3}$は、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルコキシ、ヒドロキシ$C_2$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルキルアミノ$C_1$－$C_6$アルコキシ、５～１０員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_6$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_6$アルキル（$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルキル）アミノである。$R_{y3}$として好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ－$C_1$－$C_2$アルコキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノであり、より好ましくは５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルコキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－

$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノであり、さらに好ましくは環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールであり、特に好ましくは１－メチルピラゾール－４－イル、７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル、４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル、３－メトキシアゼチジン－１－イル、４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル、４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イルまたはモルホリン－４－イルである。

[0102] 化合物（１）において、$R_{y4}$および$R_{y5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルコキシ、ヒドロキシ$C_2$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルキルアミノ$C_1$－$C_6$アルコキシ、５～１０員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_6$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員芳香族複素環基および$C_1$－$C_6$アルキル（$C_1$－$C_6$アルコキシ$C_1$－$C_6$アルキル）アミノからなる群から選択される。$R_{y4}$および$R_{y5}$として好ましくは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ－$C_1$－$C_2$アルコキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘ

テロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員芳香族複素環基および$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノからなる群から選択され、より好ましくは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキルおよび$C_1$－$C_3$アルコキシからなる群から選択され、さらに好ましくは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノおよび$C_1$－$C_3$アルキルからなる群から選択され、特に好ましくは水素である。

[0103] 化合物（１）において、$X_{y1}$が$CR_{y3}$である場合、$R_{y2}$と$R_{y3}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、$X_{y1}$が$CR_{y3}$であり、かつ$X_{y2}$が$CR_{y4}$である場合、$R_{y3}$と$R_{y4}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、かつ$X_{y3}$が$CR_{y5}$である場合、$R_{y4}$と$R_{y5}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよい。

[0104] 本発明の別の実施形態は、一般式（４）で表される化合物（以下、「化合物（４）」とも称す）もしくは塩またはそれらの溶媒和物である。化合物（４）における$X_{a3}$、$R_{a1}$、$R_{a2}$、$X_{b1}$、$X_{b2}$、$X_{b3}$、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$X_{y1}$、$X_{y2}$、$X_{y3}$、$R_{z1}$、$R_{z2}$、$R_{z3}$、$R_{z4}$および$X_z$は、上述した化合物（１）における$X_{a3}$、$R_{a1}$、$R_{a2}$、$X_{b1}$、$X_{b2}$、$X_{b3}$、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$X_{y1}$、$X_{y2}$、$X_{y3}$、$R_{z1}$、$R_{z2}$、$R_{z3}$、$R_{z4}$および$X_z$と同義である。

[0105] 本明細書に記載の化合物は、その塩またはそれらの溶媒和物であることができる。化合物の塩には、例えば、塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；リン酸塩；ホスホン酸塩；硫酸塩；メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩；または、ナトリウム塩

、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。これらの塩は、例えば、化合物と、酸または塩基とを接触させることにより製造される。本明細書において溶媒和物とは、化合物が溶媒とともに、一つの分子集団を形成したものをさし、医薬の投与に付随して摂取が許容される溶媒により形成された溶媒和物であれば特に限定されない。その例としては、水和物、アルコール和物（エタノール和物、メタノール和物、１－プロパノール和物、２－プロパノール和物など）、ジメチルスルホキシドなどの単独の溶媒との溶媒和物だけでなく、化合物１分子に対して複数個の溶媒と溶媒和物を形成したもの、または化合物１分子に対して複数種類の溶媒と溶媒和物を形成したものなどが挙げられる。溶媒が水であれば水和物と言う。本発明の化合物の溶媒和物としては、水和物が好ましく、そのような水和物として具体的には１～１０水和物、好ましくは１～５水和物、さらに好ましくは１～３水和物が挙げられる。

[0106] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物は、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。例えば、式（１）で表される化合物またはその塩の水和物、エタノール和物等が挙げられる。具体的には、式（１）で表される化合物の半水和物、１水和物、２水和物、３水和物、４水和物、５水和物、６水和物、７水和物、８水和物、９水和物、１０水和物もしくは１エタノール和物、または式（１）で表される化合物のナトリウム塩の半水和物、１水和物、２水和物、３水和物、４水和物、５水和物、６水和物、７水和物、８水和物、９水和物、１０水和物もしくは１エタノール和物、または式（１）で表される化合物の塩酸塩の水和物もしくはエタノール和物等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。水和物または溶媒和物は、結晶形または非結晶形で製造されてもよく、結晶形の場合、結晶

多形をとりうる。水和物または溶媒和物の製造方法として、例えば、式（１）で表される化合物に、エタノール等の溶媒および／もしくは水を加え、攪拌、冷却、濃縮、および／もしくは乾燥を行うなど、常法によって水和物または溶媒和物を得ることができる。

[0107] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、当該化合物は、そのフリー体に常法に従って変換することができる。

[0108] 本明細書に記載された化合物は、このような化合物を構成する１個以上の原子に、非天然割合の同位体原子を含みうる。化合物中の任意の原子を、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる別の同位体原子で置換することにより、天然中の同位体の存在比とは異なる存在比の同位体で置換した化合物、すなわち同位体原子で標識された化合物も本発明に含まれる。本明細書の化合物に含まれる同位体元素の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、$^{2}$H、$^{3}$H、$^{13}$C、$^{14}$C、$^{15}$N、$^{17}$O、$^{18}$O、$^{32}$P、$^{35}$S、$^{18}$F、$^{36}$Cl等が含まれる。同位体原子で標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬（例えば、アッセイ試薬）、および診断剤（例えば、インビボ画像診断剤）として有用である。全ての割合の放射性または非放射性の同位体元素を含有する本明細書の化合物は、本発明の範囲に包含される。同位体原子で標識された化合物は、非標識化合物の製造方法と同様の手法で、対応する同位体原子を含む試薬や溶媒を用いることで製造することができる。

[0109] 本明細書に記載の化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物には、それらの全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明の化合物は、１以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

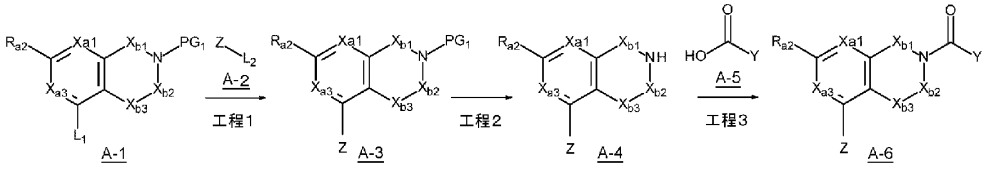
[0110] ＜一般製法＞

式（１）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の製造法の例を、以下のスキーム群により説明する。本発明の化合物は様々な方法により合成することが可能で、下記の製造法は例示であり、本発明は、明示された化学反応、および条件だけに制限されない。以下の製造法のスキームでは、明解にするために一部の置換基が除外されているが、これらはスキーム開示の制限を意図するものではない。本発明の代表化合物は、適切な中間体、公知の化合物、および試薬を用いて合成することができる。下記一般的合成法中の式において$R_1$、$R_2$などで表される可変基およびｎなどで表される変数は、本明細書で定義される一般式で表される化合物において$R_1$、$R_2$などで表される可変基およびｎなどで表される変数と同義である。なお、ある工程の出発物質または目的物が、その工程の反応条件下で望まない化学的変換を受ける場合、例えば官能基の保護、および脱保護を行うことにより、当該工程の目的物を得ることができる。保護基の選択、ならびに保護、および脱保護の方法の選択に関しては、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis（第５版, John Wiley & Sons 2014）を参照することができる。官能基の保護、および脱保護の一部については、以下のスキーム中にも記載した。

[0111] 本発明の化合物は、たとえば以下に示す製造法によって合成することができる。

[0112] 一般製法Ａ

[化13]




式中、$PG_1$はアミノの保護基を表し、$L_1$および$L_2$はそれぞれ独立して、脱離基を表し、$X_{a1}$、$X_{a3}$、$R_{a2}$、$X_{b1}$、$X_{b2}$、$X_{b3}$、ＹおよびＺは上記〔１〕における定義と同義である。

[0113] アミノの保護基（$PG_1$）は、ホルミル基、$C_1$－$C_6$アルキルカルボニル基

（アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等）、カルバモイル基、$C_1$－$C_6$アルコキシカルボニル基（メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基等）、置換シリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ｔ－ブチルジメチルシリル基、ｔ－ブチルジフェニルシリル基等）、アラルキルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル基、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基等）、アリル基、アラルキル基（ベンジル基、クミル基等）などが例示される。

[0114] 一般製法Ａにおける脱離基（$L_1$および$L_2$）は、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニル基、ノナフルオロブタンスルホニル基、アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、ホウ素原子由来の基（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン、９－ＢＢＮ等）、亜鉛由来の基等が例示される。

[0115] 工程１

化合物（Ａ－３）は、脱離基$L_1$を有する化合物（Ａ－１）と、脱離基$L_2$を有する化合物（Ａ－２）とをパラジウム触媒、配位子、および塩基の存在下、カップリング反応を行うことにより、製造することができる。脱離基$L_1$を有する化合物、および$L_2$を有する化合物は、ハロゲン原子を脱離基として有する化合物、スルホン酸由来の脱離基を有する化合物、ホウ素原子由来の脱離基を有する化合物、亜鉛由来の基を有する化合物が例示され、これらは当業者であれば周知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations, AGuide to Functional Group Preparations, 3rd Edition、(R.C. Larock著）、またはMarch's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition (M. B. Smith, J. March著）などに記載の方法で製造することができ、カップリング反応に用いることができる。カップリング反応は、鈴木らの方法（Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483）、または

根岸らの方法（J.Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823）を参照して行うことができる。

[0116] カップリング反応に用いられるパラジウム触媒は、商業的供給業者から入手可能なものを使用することができる。パラジウムと配位子が複合体を形成した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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス、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）ジクロリド錯体、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、（１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾリデン）（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、もしくは［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、または、Org. Lett. 2014, 16, 4638-4641、またはJ. Am.Chem. Soc., 2014, 136, 14027-14030などに記載の、Buchwaldらの触媒、例えば、SPhos Pd G3、XPhos Pd G3、CPhos Pd G3、もしくはXantPhos Pd G3などが例示される。また、パラジウムと配位子を組み合わせて用いることもできる。パラジウムは、酢酸パラジウム、アリルパラジウム（ＩＩ）クロリド（ダイマー）、または$Pd_2(dba)_3$に例示される商業的供給業者より入手可能なもの、配位子はdppf、SPhos、またはXantphosに例示される商業的供給業者より入手可能なものを適宜組み合わせて用いることができる。

[0117] カップリング反応に用いられる塩基は、三級アミン（トリエチルアミン、４－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ＤＢＵ、ＤＡＢＣＯ等）、炭酸塩、またはリン酸塩等の無機塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等）、もしくは金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅ

ｒｔ－ペントキシド等）が例示され、好ましくは炭酸セシウム等の無機塩基が例示される。

[0118] カップリング反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）、またはアセトニトリルが例示され、好ましくは２－メチルテトラヒドロフランや１－メチルピロリジン－２－オンが例示される。

[0119] カップリング反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲、好ましくは１０℃～１２０℃の範囲が例示される。反応時間は、通常３０分間～２４時間の範囲、好ましくは１時間～１２時間の範囲が例示される。得られた目的化合物（Ａ－３）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0120] 工程２

化合物（Ａ－４）は、化合物（Ａ－３）の保護基を脱保護することにより製造することができる。保護基$PG_1$がｔ－ブトキシカルボニル等の$C_1$－$C_6$アルコキシカルボニル基である場合、酸を用いて脱保護反応を行うのが好ましい。脱保護反応に用いられる酸は、無機酸（塩化水素、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等）、スルホン酸（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等）、カルボン酸（ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、グルコン酸、マンデル酸、安息香酸、サリチル酸、フルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、プロピオン酸、グルタル酸等）が例示され、好ましくは塩化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が例示される。

[0121] 脱保護反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエー

テル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等）、及びアミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジン－２－オン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸イソプロピル等）が例示され、好ましくは１，４－ジオキサンや酢酸エチルが例示される。

[0122] 脱保護反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲、好ましくは１０℃～１００℃の範囲が例示される。脱保護反応を行う際の至適な反応時間は、通常３０分間～１２時間の範囲、好ましくは１時間～６時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ａ－４）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化、またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。なお、化合物（Ａ－４）は、反応に用いた酸との塩として得られることがあるが、このような塩も次工程に付すことができる。

[0123] 工程３

化合物（Ａ－６）は、化合物（Ａ－５）を酸塩化物に変換した後、化合物（Ａ－４）と塩基の存在下、アミド化反応を行うことにより、製造することができる。化合物（Ａ－５）を酸塩化物に変換する試薬は、塩化チオニル、塩化オキサリル、Ｇｈｏｓｅｚ試薬などが例示される。アミド化反応に用いられる塩基は、三級アミン（トリエチルアミン、４－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ＤＢＵ、ＤＡＢＣＯ等）、ジアミン（Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン等）、グアニジン（グアニジン、テトラメチルグアニジン等）、ピリジン（ピリジン、２，６－ルチジン、２，４，６－コリジン、４－ジメチルアミノピリジン等）が例示され、好ましくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンや４－メチルモルホリン等の三級アミンが例示される。

[0124] アミド化反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２

－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸イソプロピル等）、アセトニトリル、および水が例示され、好ましくはジクロロメタンやアセトニトリルが例示される。

[0125] アミド化反応を行う際の至適な反応温度は、０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲が例示され、好ましくは２０℃～６０℃の範囲が例示される。脱保護反応を行う際の至適な反応時間は、１０分間～２４時間の範囲が例示され、好ましくは３０分間～１２時間の範囲が例示される。

[0126] 化合物（Ａ－６）は、酸塩化物を経由する方法以外にも、例えば化合物（Ａ－４）と化合物（Ａ－５）とを、塩基の存在下、縮合剤を用いてアミド化反応を行うことで、製造することができる。アミド化反応に用いられる縮合剤は、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（BOP）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ピロリジノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート（PyBOP（登録商標））、PyAOP、BroP、PyCloP、PyBroP（登録商標）、DEPBT等のBOP系縮合剤、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリウムクロリド　ｎ－水和物（DMT-MM）、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　テトラフルオロボレート（TBTU）、［ジメチルアミノ（トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メチリデン］－ジメチルアザニウム　ヘキサフルオロリン酸（HATU）、エチル（ヒドロキシイミノ）シアノアセタート（Oxyma）、T3Pなどが例示され、好ましくは、ＨＡＴＵ等が例示される。

[0127] 縮合剤によるアミド化反応に用いられる塩基は、三級アミン（トリエチルアミン、４－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCO等）、ピリジン（ピリジン、２，６－ルチジン、２，４，６－コリジ

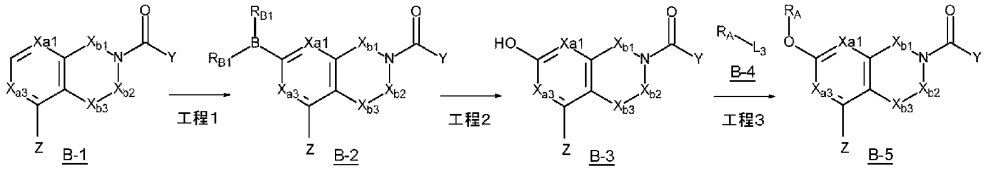
ン、４－ジメチルアミノピリジン等）が例示され、好ましくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンや４－メチルモルホリン等の三級アミンが例示される。

[0128] 縮合剤によるアミド化反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸イソプロピル等）、およびアセトニトリルが例示され、好ましくはジクロロメタンやＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが例示される。

[0129] 縮合剤によるアミド化反応を行う際の至適な反応温度は、０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲、好ましくは２０℃～６０℃の範囲が例示される。縮合剤によるアミド化反応を行う際の至適な反応時間は、１分間～２４時間の範囲が例示され、好ましくは３０分間～１２時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ａ－６）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0130] 一般製法Ｂ

[化14]




式中、$L_3$は脱離基を表し、$R_A$は$C_1$－$C_6$アルキルを表し、$R_{B1}$はピナコラート基、ネオペンタンジオラート基、カテコラート基、またはビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル基を表し、$X_{a1}$、$X_{a3}$、$X_{b1}$、$X_{b2}$、$X_{b3}$、ＹおよびＺは上記〔１〕における定義と同義である。一般製法Ｂにおける脱離基$L_3$は、ハロゲン原子、アセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ

基、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基、ノナフルオロブタンスルホニル基等が例示される。

[0131] 工程１

化合物（Ｂ－２）は、イリジウム触媒と配位子の存在下、化合物（Ｂ－１）と種々のジボラン試薬を用いたホウ素化反応を行うことにより、製造することができる。ホウ素化反応は、例えばAngew. Chem. Int. Ed., 2021, 60, 2796-2821などを参照して行うことができる。ホウ素化反応に用いられるイリジウム触媒と配位子は、ビス（１，５－シクロオクタジエン）ジ－μ－メトキシジイリジウム（Ｉ）や４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジンなどが好ましく例示される。

[0132] ホウ素化反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）や炭化水素系溶媒（ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等）が例示され、好ましくはテトラヒドロフラン、またはヘキサンが例示される。

[0133] ホウ素化反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲が例示され、好ましくは１０℃～１２０℃の範囲が例示される。反応時間は、通常３０分間～４８時間の範囲が例示され、好ましくは１時間～２４時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ｂ－２）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0134] 工程２

化合物（Ｂ－３）は、化合物（Ｂ－２）を過酸化水素に例示される酸化剤を用いた酸化反応に付すことにより製造することができる。

[0135] 酸化反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等）が例示され、好ましくはメタノールが例示される。

[0136] 酸化反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲が例示され、好ましくは１０℃～６０℃の範囲が例示される。反応時間は、通常３０分間～２４時間の範囲が例示され、好ましくは１時間～１２時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ｂ－３）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0137] 工程３

化合物（Ｂ－５）は、化合物（Ｂ－３）と脱離基$L_3$を有する化合物（Ｂ－４）を塩基存在下、エーテル化反応を行うことにより、製造することができる。エーテル化反応は、ウィリアムソンの方法（Liebigs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49）を参照して行うことができる。

[0138] エーテル化反応に用いられる塩基は、三級アミン（トリエチルアミン、４－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCO等）、無機塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム）等が例示され、好ましくは炭酸カリウム等の無機塩基が例示される。

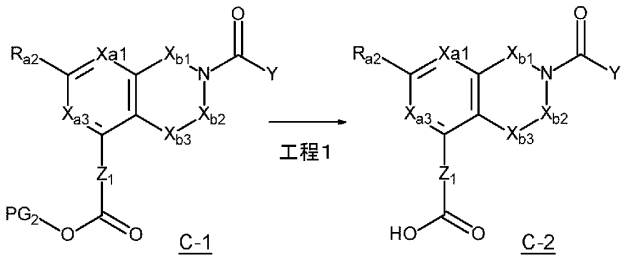
[0139] エーテル化反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸イソプロピル等）、およびアセトニトリルが挙げられ、好ましくは１－メチルピロリジン－２－オン等のアミド系溶媒が例示される。

[0140] エーテル化反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近

の温度の範囲、好ましくは１０℃～６０℃の範囲が例示される。エーテル化反応を行う際の至適な反応時間は、通常３０分間～２４時間の範囲、好ましくは１時間～１２時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ｂ－５）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0141] 一般製法Ｃ

[化15]




式中、ＰＧ$_2$はカルボキシル基の保護基を表し、Ｚ$_1$は任意の置換基を有していてもよいアリール、ヘテロアリールおよびアルキレンからなる群から選択される基を表し、Ｘ$_{a1}$、Ｘ$_{a3}$、Ｒ$_{a2}$、Ｘ$_{b1}$、Ｘ$_{b2}$、Ｘ$_{b3}$およびＹは上記〔１〕における定義と同義である。カルボキシル基の保護基は、Ｃ$_{1-6}$アルキルエステル（メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル等）、ベンジルエステル、アリールエステルなどが例示される。このように例示された保護基以外にも、保護基の選択、ならびに保護、および脱保護の方法が選択可能であり、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis（第５版, John Wiley & Sons 2014）を参照することができる。

[0142] 工程１

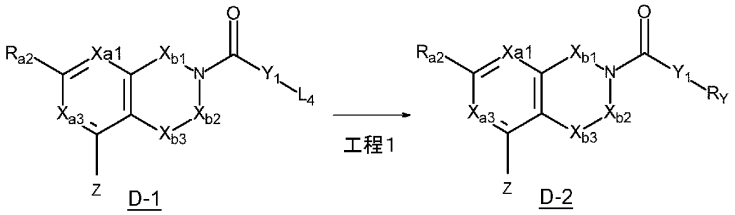
化合物（Ｃ－２）は、化合物（Ｃ－１）を脱保護反応に付することにより、製造することができる。保護基ＰＧ$_2$がメチルエステル等のアルキルエステルである場合、塩基を用いて脱保護するのが好ましい。脱保護反応に用いられる塩基は、無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、カリウムトリメチルシロキシド等）、または金属アルコキシド（ナトリ

ウムメトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ペントキシド等）が例示され、好ましくは水酸化カリウム等の無機塩基が例示される。脱保護反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）、水が例示され、好ましくはテトラヒドロフラン、メタノール、または水等、もしくはそれらが任意の比率で混合された溶媒が例示される。

[0143] 脱保護反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲、好ましくは２０℃～１２０℃の範囲が例示される。脱保護反応を行う際の至適な反応時間は、通常３０分間～２４時間の範囲、好ましくは１時間～６時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ｃ－２）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0144] 一般製法Ｄ

[化16]




式中、$L_4$は脱離基を表し、$Y_1$は置換基を有していてもよいアリール、ヘテロアリールおよびアルキレンからなる群から選択される基を表し、$X_{a1}$、$X_{a3}$、$R_{a2}$、$X_{b1}$、$X_{b2}$、$X_{b3}$およびＺは上記〔１〕における定義と同義である。一般製法Ｄにおける脱離基$L_4$は、ハロゲン原子、トリフルオロメタン

スルホニル基、ノナフルオロブタンスルホニル基等が例示される。

[0145] 工程１

化合物（Ｄ－２）は、脱離基$Ｌ_4$を有する化合物（Ｄ－１）と種々の求核剤をパラジウム触媒、配位子および塩基の存在下、カップリング反応を行うことにより、製造することができる。脱離基$Ｌ_4$を有する化合物（Ｄ－１）は、ハロゲン原子を脱離基として有する化合物、スルホン酸由来の脱離基を有する化合物が例示され、これらは当業者であれば周知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations, AGuide to Functional Group Preparations, 3rd Edition、(R.C. Larock著）、またはMarch's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition (M. B. Smith, J. March著）などに記載の方法で製造することができ、カップリング反応に用いることができる。カップリング反応に用いられる求核剤は、アミン化合物、アルコール化合物、ホウ素原子由来の基を有する化合物が例示され、それぞれＣ－Ｎ結合、Ｃ－Ｏ結合、Ｃ－Ｃ結合を形成させることにより、目的物を製造することができる。これらのカップリング反応は、Buchwaldらの方法（Org. Synth., 2002, 78, 23）、鈴木らの方法（Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483）、およびBuchwaldらの方法（J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 12202-12206））を参照して行うことができる。

[0146] カップリング反応に用いられるパラジウム触媒と配位子は、アリルパラジウム（ＩＩ）クロリド（ダイマー）、酢酸パラジウム、または$Pd_2(dba)_3$に例示される商業的供給業者より入手可能なパラジウム触媒と、rac-BINAP、dppf、SPhos、またはXantphosに例示される商業的供給業者より入手可能な配位子とを組み合わせて用いるか、あるいはSPhos Pd G3、rac-BINAP Pd G4などのパラジウムと配位子の複合体が好ましく用いられる。カップリング反応に用いられる塩基は、三級アミン（トリエチルアミン、４－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCO等）、炭酸塩、またはリン酸塩等の無機塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等）、もしくは金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナト

リウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ペントキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ペントキシド等）が例示され、好ましくは炭酸セシウム等の無機塩基が例示さる。

[0147] カップリング反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）、アセトニトリルが例示され、好ましくはメチルテトラヒドロフランや１－メチルピロリジン－２－オンが例示される。

[0148] カップリング反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲、好ましくは１０℃～１２０℃の範囲が例示される。カップリング反応を行う際の至適な反応時間は、通常３０分間～２４時間の範囲、好ましくは１時間～１２時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ｄ－２）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0149] また、化合物（Ｄ－１）の脱離基$L_4$がフッ素原子の場合、化合物（Ｄ－１）と種々の求核剤を塩基の存在下、ＳＮＡｒ反応を行うことにより、化合物（Ｄ－２）を製造することができる。ＳＮＡｒ反応に用いられる塩基は、三級アミン（トリエチルアミン、４－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCO等）、無機塩基（水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ペントキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ペントキシド等）が例示され、好ましくはDBU、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、またはカリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等が例示される。

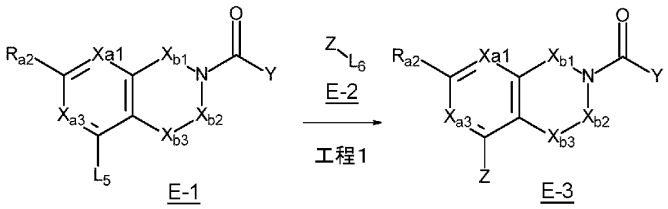
[0150] ＳＮＡｒ反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン

、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）が例示され、好ましくはトルエン等の炭化水素系溶媒、または１－メチルピロリジン－２－オン等のアミド系溶媒が例示される。

[0151] ＳＮＡｒ反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲、好ましくは２０℃～１２０℃の範囲が例示される。ＳＮＡｒ反応を行う際の至適な反応時間は、通常３０分間～２４時間の範囲、好ましくは１時間～１２時間の範囲が例示される。得られた化合物（Ｄ－２）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0152] 一般製法Ｅ

[化17]




式中、$L_5$および$L_6$はそれぞれ独立して脱離基を表し、$X_{a1}$、$X_{a3}$、$R_{a2}$、$X_{b1}$、$X_{b2}$、$X_{b3}$、ＹおよびＺは上記〔１〕における定義と同義である。一般製法Ｅにおける脱離基$L_5$および$L_6$は、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニル基、ノナフルオロブタンスルホニル基、アセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、ホウ素原子由来の基（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランや９－ＢＢＮ等）、亜鉛由来の基等が例示される。

[0153] 工程１

化合物（Ｅ－３）は、脱離基Ｌ$_5$を有する化合物（Ｅ－１）と、脱離基Ｌ$_6$を有する化合物（Ｅ－２）とをパラジウム触媒、配位子、および塩基の存在下、カップリング反応を行うことにより、製造することができる。化合物（Ｅ－１）の脱離基Ｌ$_5$がハロゲン原子の場合、Ｌ$_5$を別の脱離基、例えばホウ素原子由来の基、または亜鉛由来の基に変換した後にカップリング反応行うこともできる。これら脱離基を有する化合物は、当業者であれば周知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations, AGuide to Functional Group Preparations, 3rd Edition、(R.C. Larock著）、またはMarch's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition (M. B. Smith, J. March著）などに記載の方法で製造することができ、カップリング反応に用いることができる。カップリング反応は、鈴木らの方法（Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483）、または根岸らの方法（J.Org. Chem. 1977, 42, 1821-1823）を参照して行うことができる。

[0154] カップリング反応に用いられるパラジウム触媒は、商業的供給業者から入手可能なものを使用することができる。パラジウムと配位子が複合体を形成した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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス、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）ジクロリド錯体、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、（１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾリデン）（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、もしくは［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、または、Org. Lett. 2014, 16, 4638-4641、またはJ. Am.Chem. Soc., 2014, 136, 14027-14030などに記載の、Buchwaldらの触媒、例えば、SPhos Pd G3、XPhos Pd G3、CPhos Pd G3、もしくはXantPhos Pd

G3などが例示される。また、パラジウムと配位子を組み合わせて用いることもできる。パラジウムは、酢酸パラジウム、アリルパラジウム（ＩＩ）クロリド（ダイマー）、または$Pd_2(dba)_3$に例示される商業的供給業者より入手可能なもの、配位子はdppf、SPhos、またはXantphosに例示される商業的供給業者より入手可能なものを適宜組み合わせて用いることができる。

[0155] カップリング反応に用いられる塩基は、三級アミン（トリエチルアミン、４－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ＤＢＵ、ＤＡＢＣＯ等）、炭酸塩、またはリン酸塩等の無機塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等）、もしくは金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ペントキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ペントキシド等）が例示され、好ましくは炭酸セシウム等の無機塩基が例示される。

[0156] カップリング反応に用いられる溶媒は、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン等）、アミド系溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチルピロリジン－２－オン等）、またはアセトニトリルが例示され、好ましくは２－メチルテトラヒドロフランや１－メチルピロリジン－２－オンが例示される。

[0157] カップリング反応を行う際の至適な反応温度は、通常０℃～溶媒の沸点付近の温度の範囲、好ましくは１０℃～１２０℃の範囲が例示される。反応時間は、通常３０分間～２４時間の範囲、好ましくは１時間～１２時間の範囲が例示される。得られた目的化合物（Ｅ－３）は一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0158] ＜医薬組成物＞

本発明は、本発明の式（１）で表される化合物を含有する医薬組成物を提

供する。

本発明の医薬組成物は、本発明の式（１）で表される化合物、式（１）で表される化合物の塩、またはこれらの溶媒和物に加えて医薬的に許容し得る担体を導入し、公知の方法で製剤化することが可能である。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

製剤化は、公知の方法により医薬品に用いられる有効成分を使用方法や使用目的に合わせた最適の形状または性状、即ち剤型に加工することができる。通常用いられる剤型として、注射剤、懸濁剤、乳剤、点眼剤なのように液体状の医薬製剤（液剤）や、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤のように固体状の医薬製剤（固形製剤）などが例示されるが、これらに限定されるものではない。

[0159] 例えば、液剤を製造するには、本発明の式（１）で表される化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物に、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などの、医薬製剤分野で通常用いられる薬学的に許容される添加剤を適宜組み合わせて加えた後、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化する。また、液剤用に調製された固体状の製剤を、投与前に適当な溶媒、例えば滅菌水や生理食塩水を加えて要時溶解させた後に、投与に供することもできる。

[0160] このような液剤は、例えば、水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的にも使用できる。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などと適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実

施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することができる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を担体として挙げることができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

[0161] 注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水やその他の補助薬を含む等張液、例えばＤ－ソルビトール、Ｄ－マンノース、Ｄ－マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート８０（登録商標）、ＨＣＯ－５０と併用してもよい。

[0162] 油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

[0163] 例えば、固形製剤を製造するには、本発明の式（１）で表される化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物に、賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などの医薬製剤分野で通常用いられる薬学的に許容される添加剤を適宜組み合わせて加えた後、常法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤等とする。

[0164] このような固形製剤に用いられる薬学的に許容される添加剤は、例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；乳糖、乳糖水和物、果糖、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

[0165] 賦形剤としては、例えば糖類（例えば乳糖、乳糖水和物、果糖、ショ糖など）、糖アルコール（例えば、マンニトールなど）、デンプン（トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプンなど）、セルロース（例えば、結晶セルロース）、無機塩（例えば、ケイ酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、沈降炭酸カルシウムなど）などが挙げられる。

[0166] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマーなどが挙げられる。

[0167] 崩壊剤としては、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカ

ルシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、またはポリソルベート等が挙げられる。

[0168] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル及びフマル酸ステアリルナトリウム、硬化油等が挙げられる。

[0169] 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0170] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にｐＨ調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0171] 投与は好ましくは非経口投与であるが、投与方法は非経口投与に拘らない。非経口投与としては、具体的には、注射剤型、経鼻投与剤型、経肺投与剤型、経皮投与型などが挙げられる。注射剤型の例としては、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などにより全身または局部的に投与することができる。

[0172] また、患者の年齢、症状により適宜投与方法を選択することができる。本発明の方法で製造された本発明の式（１）で表される化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物の投与量としては、例えば、一回につき体重1kgあたり0.0001 mgから1000mgの範囲で選ぶことが可能である。あるいは、例えば、患者あたり0.001から100000 mg/bodyの範囲で投与量を選ぶことができるが、これらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

[0173] ある態様において、本発明の化合物は、Ｎｒｆ２活性化をするため、またはＫｅａｐ１阻害とＮｒｆ２活性化をするために用いることができる。

[0174] ある態様において、本発明の医薬組成物は、例えばNature Reviews DrugDiscovery, 2019, 18, p295-317に記載されている対象における疾病、より具体的には、対象におけるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、フリードライヒ運動失調症、筋委縮性側索硬化症などの神経変性疾患、突発性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、喘息などの肺疾患、慢性腎臓病、急性腎障害などの腎臓疾患、ブドウ膜炎、緑内障、加齢黄斑変性症などの眼科疾患、非アルコール性脂肪肝炎などの肝臓疾患、多発性硬化症、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等の免疫・炎症性疾患、頭頚部がん（咽頭がん、喉頭がん、舌がんなど）、食道がん、胃がん、大腸がん（盲腸がん、結腸がん、直腸がんなど）、肺がん（小細胞がん、非小細胞がんなど）、甲状腺がん、乳がん、胆のうがん、膵がん、肝臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん（子宮内膜がん、子宮頸がんなど）、精巣がん、腎細胞がん、膀胱がん、腎盂・尿管がん、悪性黒色腫、皮膚がんなどの固形がん、白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫など）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの血液及びリンパのがんに例示される細胞増殖性疾患などを処置または予防するために用いることができる。

[0175] 本明細書において「対象」には哺乳動物が含まれ、哺乳動物として好ましくはヒトである。

## 実施例

[0176] 本発明の内容を以下の実施例及び参考例でさらに説明する。全ての出発物質および試薬は商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成した。室温（ｒｔ）とは、５～３５℃を指す。化合物のＨＰＬＣ精製はＡｕｔｏＰｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ＨＰＬＣ／ＭＳ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｗａｔｅｒｓ製）、Ｔｒｉｌｕｔｉｏｎ（ｇｉｌｓｏｎ製）を用いて行った。１Ｈ－ＮＭＲスペクトルは内部標準物質としてＭｅ４Ｓｉを使用しまたは使用せずに、ＭＲ４００ ＯｎｅＮＭＲ ｐｒｏｂｅ （４００ ＭＨｚ， Ａｇｉ

ｌｅｎｔ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、ＡＶＡＮＣＥ ＩＩＩ ＨＤ ４００ ＳＭＡＲＴ－ＢＢＦＯ ｐｒｏｂｅ （４００ ＭＨｚ, Ｂｒｕｋｅｒ）、ＥＣＰ４００ （４００ ＭＨｚ, ＪＥＯＬ）、ＡＶＡＮＣＥ ＩＩＩ ＨＤ ４００ ＳＭＡＲＴ－ＢＢＦＯ ｐｒｏｂｅ （４００ ＭＨｚ, Ｂｒｕｋｅｒ）、ＭＲ４００ ＯｎｅＮＭＲ ｐｒｏｂｅ （４００ ＭＨｚ, Ａｇｉｌｅｎｔ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、またはＡＶＡＮＣＥ ＮＥＯ ４００ ｉＰｒｏｂｅ （４００ ＭＨｚ, Ｂｒｕｋｅｒ）を用いて測定した（ｓ＝シングレット、ｂｒｓ＝ブロードシングレッド、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、ｔｄ＝トリプルダブレット、ｍ＝マルチプレット）。ＮＭＲデータはｐｐｍ（ｐａｒｔｓ ｐｅｒ ｍｉｌｌｉｏｎ, δ）で示した。質量スペクトルデータは、島津製作所社製超高速液体クロマトグラフィー（Ｎｅｘｅｒａ ＵＣ又はＮｅｘｅｒａ）付きシングル四重極質量分析計（ＬＣＭＳ－２０２０）又はＷａｔｅｒｓ社製Ａｃｑｕｉｔｙ超高速液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ又はＵＰＬＣ Ｉ－Ｃｌａｓｓ）付きシングル四重極質量分析計（ＳＱＤ又はＳＱＤ２）を用いて得た。保持時間について２つ記載があるものは、其々が回転異性体の保持時間を示している。マイクロ波は、ＩｎｉｔｉａｔｏｒＴＭ（Ｂｉｏｔａｇｅ製）を用いて照射した。

[0177] 分析条件Ａ

装置：Nexera/2020

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B) 0.05% TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長 (PDA total) ：210-400nm

分析条件Ｂ

装置：Nexera UC/2020

使用カラム：XSelect CSH C18 2.1mmI.D. × 50mmL,2.5μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.75 min) → 100/0 (1.25 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Ｃ

装置：Nexera 2020

使用カラム：Meteoric Core C18 2.1mmI.D. × 50mmL,2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B) 0.05% TFA、 $H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Ｄ

装置：Acquity SQD/SQD2

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、 $H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Ｅ

装置：Acquity SQD/SQD2

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 4

0/60 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Ｆ

装置：Acquity SQD/SQD2

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 5μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) MeOH、B)10 mM AA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)

流速：0.9 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Ｇ

装置：Nexera/2020

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Ｈ

装置：Nexera/2020

使用カラム：Meteoric Core C18 2.1mmI.D. × 50mmL,2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Ｉ

装置：Nexera/2020

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 50/50 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (1.0 min)

流速：1 mL/min

検出波長 (PDA total) ：210-400nm

分析条件Ｊ

装置：Nexera/2020

使用カラム：Meteoric Core C18 2.1mmI.D. × 50mmL,2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 50/50 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (1.0 min)

流速：1 mL/min

検出波長 (PDA total) ：210-400nm

分析条件Ｋ

装置：Acquity SQD

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B) 0.05% TFA、 $H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)

流速：1 mL/min

検出波長 (PDA total) ：210-400nm

分析条件Ｌ

装置：Nexera/2020

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5

/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.7 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件M

装置：Nexera/2020

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 5μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (4.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件N

装置：Nexera/2020

使用カラム：Speed Core C18 2.1mmI.D. × 50mmL,2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件O

装置：Acquity SQD

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%FA、$CH_3CN$、B) 0.05% FA、 $H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (0.4 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件P

装置：Nexera/2020

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. × 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B) 0.05% TFA、 $H_2O$、A/B = 50/50 → 100/0 (1.0 min) → 100/0 (1.0 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件Q

装置：Nexera/2020

使用カラム：Kinetex 1.7u C18 2.1mmI.D. × 50mmL,1.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B) 0.05% TFA、 $H_2O$、A/B = 5/95 → 0/100 (1.5 min) → 0/100 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件R

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D × 50mm.L、2.2μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B)0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 95/5 (2.0 min) →95/5 (0.7 min)

流速：1.2 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件S

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Shim-pack XR-ODS 2.1mm.D × 50mm.L、2.6μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B)0.05%TFA、$H_2O$、A/B =

5/95 → 95/5 (2.0 min) →95/5 (0.7 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件Ｔ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Halo C18 2.1mm.D × 30mm.L、2.0μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B)0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (0.7 min) →100/0 (0.25 min)

流速：0.8 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件Ｕ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：InertCore C18 2.1mm.D × 50mm.L、2.6μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B)0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (L min) →100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件Ｖ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D × 50mm.L、2.2μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B)0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.1 min) →100/0 (0.6 min)

流速：1.2 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件Ｗ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：XSelect HSS T3　3.0mm.D ´ 50mm.L、2.5μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B)0.1%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 95/5 (1.1 min) →95/5 (0.6 min)

流速：1.2 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件Ｘ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D ´ 50mm.L、2.2μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B)0.1%FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 95/5 (1.1 min) →95/5 (0.6 min)

流速：1.2 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件Ｙ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：CORTECS C18 2.1mm.D ´ 50mm.L、2.7μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B)0.1%FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) →100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件Ｚ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Kinetex EVO C18 2.1mm.D ´ 50mm.L、2.6μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) $CH_3CN$、B)6.5mM $NH_4HCO_3$、$H_2O$、A/B = 10/90

→ 95/5 (1.1 min) →95/5 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件ＡＡ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Shim-pack XR-ODS 3.0mm.D × 50mm.L、2.2μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B)0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 30/70 → 80/20 (3.8 min) →80/20 to 100/0 (0.3 min)→100/0 (0.5 min)

流速：1.2 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件ＡＢ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Waters T3 4.6mmD × 100mm.L、3.0μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B)0.1%FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) →100/0 (1.8 min)

流速：1.2 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件ＡＣ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Kinetex XB-C18 3.0mmD × 30mm.L、1.7μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B)0.1%FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) →100/0 (1.8 min)

流速：1.2 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件ＡＤ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：halo-C18 3.0mmD ´ 30mm.L、2.0μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B)0.1%FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) →100/0 (1.5 min)

流速：1.5 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件ＡＥ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Halo 90A C18 3.0mmD ´ 30mm.L、2.0μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B)0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.5 min) →100/0 (1.5 min)

流速：1.5 mL/min

検出波長（PDA total）：190-400nm

分析条件ＡＦ

装置：Nexera/2020

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. ´ 50mmL, 5μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (4.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件ＡＧ

装置：Acquity SQD/SQD2

使用カラム：Ascentis Express C18 2.1mmI.D. ´ 50mmL, 2.7μm

カラム温度：３５℃

移動相およびグラジエント：A) 0.1%FA、$CH_3CN$、B) 0.1% FA、$H_2O$、A/B = 5

/95 → 100/0 (4.5 min) → 100/0 (0.5 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：210-400nm

分析条件ＡＨ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Shim-pack XR-ODS 3mm ´ 5cm、2.2μm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B) 0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (2.2 min) →100/0 (1.0 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：220±4nm

分析条件ＡＩ

装置：Shimadzu LCMS-2020

使用カラム：Shim-pack XR-ODS 2.2μm 3mm ´ 5cm

カラム温度：４０℃

移動相およびグラジエント：A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、B) 0.05%TFA、$H_2O$、A/B = 5/95 → 100/0 (1.2 min) →100/0 (1.0 min)

流速：1 mL/min

検出波長（PDA total）：254±4nm

[0178] 化合物１－７

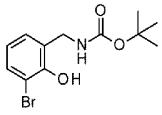
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，２－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物Ａ９

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート

[化18]



３－ブロモ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（５．００　ｇ、２４．９　ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルカーバメート（８．７４　ｇ、７４．６　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３５．０　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。反応液にトリエチルシラン（１１．９　ｍＬ、７４．６　ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（３．８１　ｍＬ、４９．７　ｍｍｏｌ）を加えた。３５℃で５時間撹拌した後、室温まで冷却した。室温で１５時間攪拌した後、反応液に水を加え１時間撹拌した後、水をさらに加え、３０分間撹拌した。反応液を濾過し、得られた固体をアセトニトリル／水（１／２）で洗浄した。さらにヘプタンで洗浄し、減圧下で乾燥させることで標題化合物（８８％、６．６０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３００［Ｍ－Ｈ］⁻

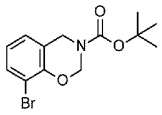
ＨＰＬＣ保持時間：１．１６分（分析条件Ｇ）

[0179] 第二工程

化合物Ａ１０

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化19]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート（５．００　ｇ、１６．６　ｍｏｌ）のアセトニトリル（３０．０　ｍＬ）溶液に３６％ホルムアルデヒド水溶液（５．０６　ｍＬ、６６．２　ｍｍｏｌ）およびギ酸（５．０８　ｍＬ、１３２　ｍｍｏｌ）を加え、５６℃で７時間撹拌した。反応液を２５℃まで冷却し、水加え、３０

分間撹拌した。さらに水を加え、３０分間撹拌した。反応液を濾過し、得られた固体をアセトニトリル／水（１／２）で洗浄した。減圧下で乾燥させることにより標題化合物（８１％、４．２０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１４［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$

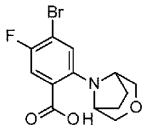
ＨＰＬＣ保持時間：１．３１分（分析条件Ｇ）

[0180] 第三工程

化合物Ａ４

４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化20]



４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（３．００　ｇ、１２．７　ｍｍｏｌ）および３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（２．４６　ｇ、１６．５　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６．００　ｍＬ）懸濁液に１Ｍリチウム（ビストリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン溶液（５０．６　ｍＬ、５０．６　ｍｍｏｌ）を室温で１２分かけて加えた。反応液を室温で５．５時間攪拌した後、室温で１５時間静置した。反応液に２Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を再度酢酸エチルで抽出し、２つの有機層を合わせて２０％塩化アンモニウム水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄した有機層を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６１分（分析条件Ｄ）

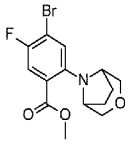
[0181] 第四工程

化合物Ａ５

メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ

［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化21]



４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（４．１８　ｇ、１２．７　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２１．０　ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（２．１０　ｇ、１５．２　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１．５８　ｍＬ、２５．３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液に２０％塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を２０％塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、濃縮した。得られた粗生成物にメタノールを加え、６０℃に加熱した後、室温まで冷却し、３０分間攪拌した。反応液に水を加え、１時間攪拌した後、さらに水を加えて、３０分間攪拌した。反応液を濾過した後に、得られた固体をメタノール／水（１／１）で洗浄し、減圧下で乾燥することで標題化合物（５５％、２．３８　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

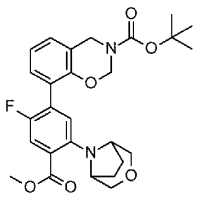
ＨＰＬＣ保持時間：１．１８分（分析条件Ｇ）

[0182] 第五工程

化合物Ａ６

ｔｅｒｔ－ブチル　８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化22]



メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１．２１　ｇ、３．５０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５．３０　ｍＬ）溶液を－１０℃に冷却した。２Ｍイソプロピルマグネシウムクロリド－テトラヒドロフラン溶液（１．９１　ｍＬ、３．８２　ｍｍｏｌ）を加え、１時間攪拌した。反応液に２Ｍ塩化亜鉛（ＩＩ）－２－メチルテトラヒドロフラン溶液（０．９５５　ｍＬ、１．９１　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液にｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１．００　ｇ、３．１８　ｍｍｏｌ）およびＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０２５０　ｇ、０．０３２０　ｍｍｏｌ）を加え、４５℃に昇温し、９０分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をＮ－アセチルシステイン水溶液および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物にエタノールを加え、８０℃に昇温して溶解させた後に室温まで冷却した。得られた溶液にヘプタンを加え、０℃に冷却した。濾過して得られた固体をエタノール／ヘプタン（１／２）で洗浄し、減圧下で乾燥させることで標題化合物（７３％、１．１６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４０分（分析条件Ｇ）

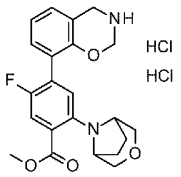
[0183] 第六工程

化合物Ａ７

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１

］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩

[化23]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１０．０　ｇ、２０．１　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１００　ｍＬ）に４Ｍ塩酸酢酸エチル溶液（２５．１　ｍＬ、１００　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。得られた固体を濾取することにより標題化合物（７６％、７．１６　ｇ）を結晶として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

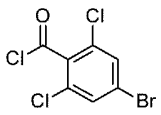
ＨＰＬＣ保持時間：０．７５分（分析条件Ｇ）

[0184] 第七工程

化合物Ａ２

４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド

[化24]



４－ブロモ－２，６－ジクロロ安息香酸（４５．５　ｇ、１６９　ｍｍｏｌ）のトルエン（２４１　ｍＬ）溶液に塩化チオニル（２４．５　ｍＬ、３３７　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２６１　ｍＬ、３．３７　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で７時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（９９％、４８．０　ｇ）を得た。

ＨＰＬＣ保持時間：１．４８分（分析条件Ｇ）

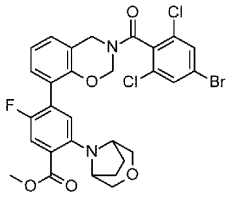
$^1$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．５６　（ｓ，２Ｈ）

[0185] 第八工程

化合物Ａ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化25]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩（９．２２　ｇ、１９．６　ｍｍｏｌ）のトルエン（９２．０　ｍＬ）溶液に４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド（７．３３　ｇ、２５．４　ｍｍｏｌ）およびピリジン（１１．１　ｍＬ、１３７　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１２時間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび１Ｍ塩酸を加えて抽出し、有機層を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および５０％飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾去後、濾液を濃縮して得られた残渣をヘキサンでトリチュレーションすることで標題化合物（４８％、６．０６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

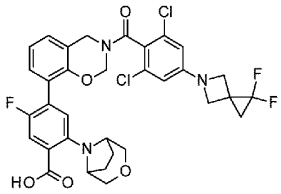
ＨＰＬＣ保持時間：１．４２分（分析条件Ｇ）

[0186] 第九工程

化合物１－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，２－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化26]



化合物Ａ（３０．０　ｍｇ、０．０４６０　ｍｍｏｌ）、２，２－ジフルオロ－５－アザスピロ［２．３］ヘキサン塩酸塩（１４．４　ｍｇ、０．０９２０　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（２．３２　ｍｇ、０．００２３１　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４５．１　ｍｇ、０．１３８　ｍｍｏｌ）の1,4－ジオキサン（０．２３１　ｍＬ）懸濁液を１１０℃で１．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、メタノール（０．２３０　ｍＬ）および８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０５７５　ｍＬ、０．４６０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した後、５０℃で１時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８３％、２５．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６１分、１．６４分（分析条件Ｂ）

[0187] 化合物１－３３

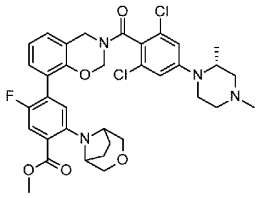
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＣＰ５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化27]



化合物Ａ（２０．２　ｇ、３１．１　ｍｍｏｌ）、（３Ｒ）－１，３－ジメチルピペラジン（４．６１　ｇ、４０．４　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（９３８　ｍｇ、０．９３２　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３０．４　ｇ、９３．０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０２　ｍＬ）溶液を８０℃で７．５時間撹拌した。（３Ｒ）－１，３－ジメチルピペラジン（２．４８　ｇ、２１．７　ｍｍｏｌ）を追加し、反応液を１００℃で４９時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル／メタノール）で精製し、標題化合物（７５％、１５．９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

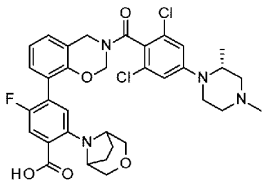
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｇ）

[0188] 第二工程

化合物１－３３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化28]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１８．６　ｇ、２７．２　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（１８６　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（１１．９　ｍＬ、９５．０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間攪拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８５％、１５．４　ｇ）を得た。

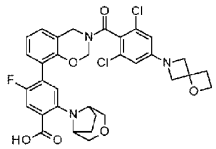
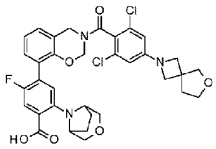
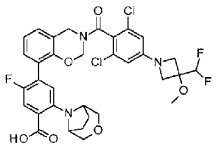
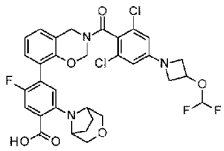
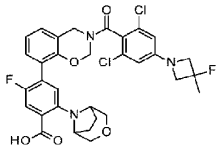
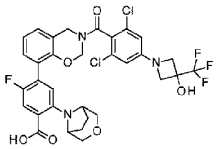
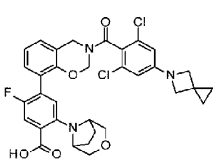
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

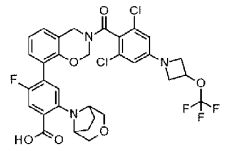
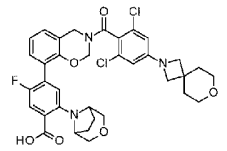
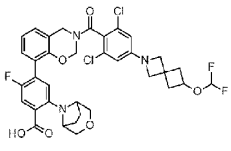
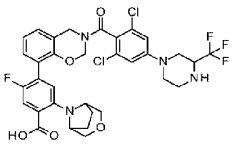
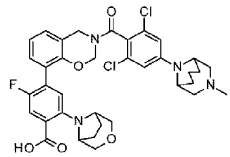
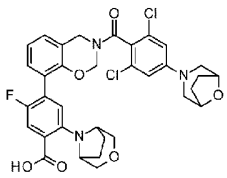
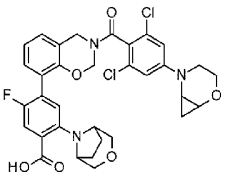
ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０４分（分析条件Ｂ）

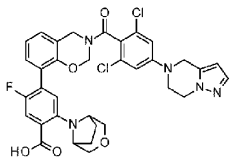
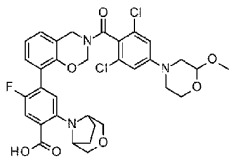
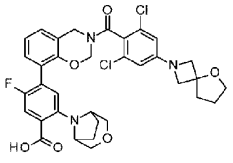
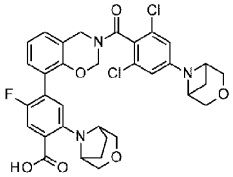
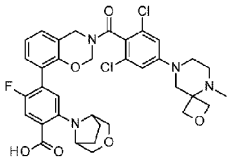
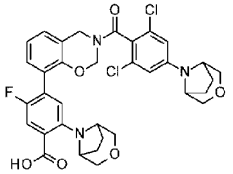
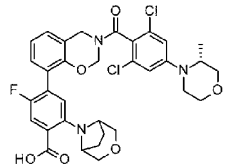
[0189] 文献既知または市販されている表１－２に示すアミンおよび化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、表１－１に示す化合物を合成した。ただし、化合物１－１、１－５、１－３４、１－４１、１－４２の合成においては１，４－ジオキサン溶液の代わりにトルエン溶液を用い、化合物１－６、１－１６、１－１７、１－４３、１－４５の合成においては１－メチルピロリジン－２－オン溶液を用い、１－１９、１－２０、化合物１－４４の合成においては１－メチルピロリジン－２－オン：水＝１０：１の溶液を用いた。また、化合物１－３２および１－４６の合成においてはｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

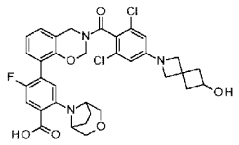
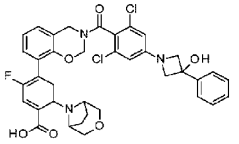
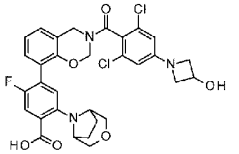
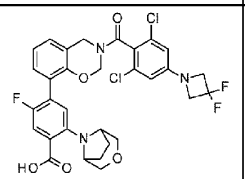
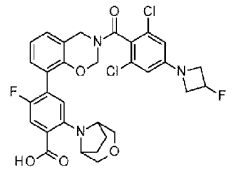
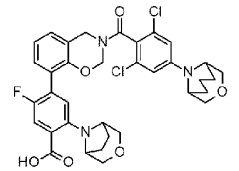
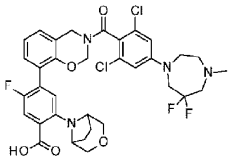
[0190]

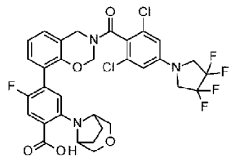
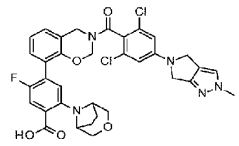
[表1-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-2 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.58，1.59 | 654 |
| 1-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.60，1.61 | 668 |
| 1-8 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（ジフルオロメチル）－３－メトキシアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.56，1.57 | 692 |
| 1-10 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.57 | 678 |
| 1-11 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.57，1.60 | 644 |
| 1-12 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.51 | 696 |
| 1-13 |  | ４－［３－［４－（５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.66，1.71 | 638 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-14 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.65，1.68 | 696 |
| 1-18 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.54，1.56 | 682 |
| 1-21 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（ジフルオロメトキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.66，1.68 | 718 |
| 1-32 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.36 | 709 |
| 1-36 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチル－３，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.03，1.07 | 695 |
| 1-37 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.51，1.53 | 668 |
| 1-38 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキサ－５－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.50，1.51 | 654 |

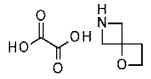
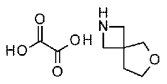
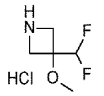
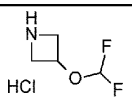
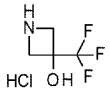
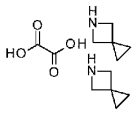
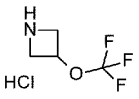
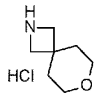
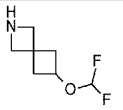
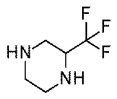
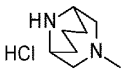
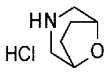
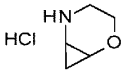
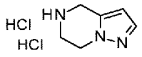
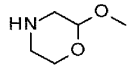
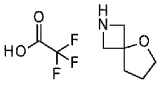
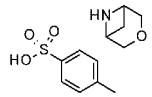
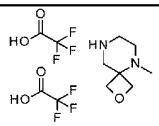
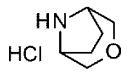
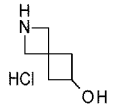
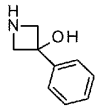
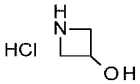
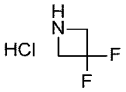
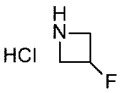
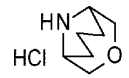
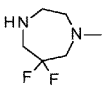
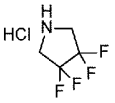
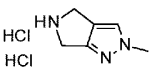
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-39 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.42 | 678 |
| 1-40 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシモルホリン－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.47，1.48 | 672 |
| 1-1 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.66，1.69 | 668 |
| 1-5 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.43，1.44 | 654 |
| 1-34 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチル－２－オキサ－５，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.03，1.06 | 697 |
| 1-41 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.50，1.52 | 668 |
| 1-42 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３－メチルモルホリン－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.50，1.51 | 656 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-6 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.40，1.41 | 668 |
| 1-16 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.58，1.59 | 704 |
| 1-17 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.34，1.35 | 628 |
| 1-19 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.54，1.56 | 648 |
| 1-20 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.51，1.52 | 630 |
| 1-43 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.58，1.61 | 682 |
| 1-45 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジフルオロ－４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.26 | 705 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-44 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.60，1.62 | 698 |
| 1-46 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.56 | 678 |

[0191]

[表1-2]

| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-2 |  | 1-3 |  | 1-8 |  |
| 1-10 |  | 1-11 |  | 1-12 |  |
| 1-13 |  | 1-14 |  | 1-18 |  |
| 1-21 |  | 1-32 |  | 1-36 |  |
| 1-37 |  | 1-38 |  | 1-39 |  |
| 1-40 |  | 1-1 |  | 1-5 |  |
| 1-34 |  | 1-41 |  | 1-42 |  |
| 1-6 |  | 1-16 |  | 1-17 |  |
| 1-19 |  | 1-20 |  | 1-43 |  |
| 1-45 |  | 1-44 |  | 1-46 |  |

[0192] 化合物１－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－

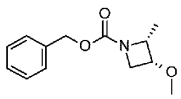
アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ａ１

ベンジル　（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート

[化29]



ベンジル　（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート（２６７　ｍｇ、１．２１　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（３４３　ｍｇ、２．４１　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３．０２　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。６０％水素化ナトリウム（７２．４　ｍｇ、１．８１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９２％、２６１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

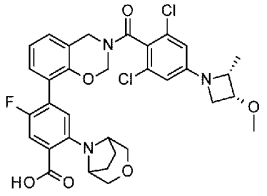
ＨＰＬＣ保持時間：０．７１分（分析条件Ｄ）

[0193] 第二工程

化合物１－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化30]



ベンジル　（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート（２６０　ｍｇ、１．１１　ｍｍｏｌ）のメタノール（４．４２　ｍＬ）溶液に１０％パラジウム／炭素（３５３　ｍｇ、０．３３２　ｍｍｏｌ）を加えた。水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に塩酸メタノール溶液を加えた。反応液を濃縮し、（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン塩酸塩を粗生成物として得た。得られた粗生成物および化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５７分、１．６０分（分析条件Ｂ）

[0194] 化合物１－９

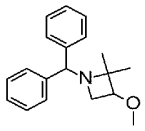
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシ－２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｂ１

１－ベンズヒドリル－３－メトキシ－２，２－ジメチルアゼチジン

[化31]



１－ベンズヒドリル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－オール（５０．

０　ｍｇ、０．１８７　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（５３．１　ｍｇ、０．３７４　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．４６８　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。６０％水素化ナトリウム（１１．２　ｍｇ、０．２８１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９４％、４９．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

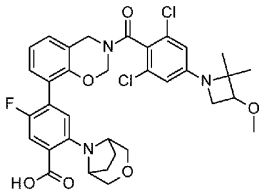
ＨＰＬＣ保持時間：０．５４分（分析条件Ｄ）

[0195] 第二工程

化合物１－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシ－２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化32]



１－ベンズヒドリル－３－メトキシ－２，２－ジメチルアゼチジン（４９．０　ｍｇ、０．１７４　ｍｍｏｌ）のメタノール（０．８７１　ｍＬ）に２０％水酸化パラジウム／炭素（１２２　ｍｇ、０．１７４　ｍｍｏｌ）を加えた。水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に塩酸メタノール溶液を加えた。反応液を濃縮し、３－メトキシ－２，２－ジメチルアゼチジン塩酸塩を粗生成物として得た。得られた粗生成物および化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６１分、１．６５分（分析条件Ｂ）

[0196] 化合物１－８４

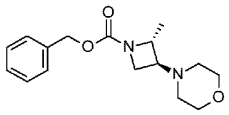
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｃ１

ベンジル　（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－カルボキシラート

[化33]



ベンジル　（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート（３６．０　ｍｇ、０．１６３　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４２５　ｍＬ、０．２４４　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．６３　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０４０１　ｍＬ、０．２４４　ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１時間撹拌した。モルホリン（０．１４２　ｍＬ、１．６３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。モルホリン（０．１４２　ｍＬ、１．６３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した後、４０℃で４時間撹拌した。反応液にメタノールを加えて濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５７％、２７．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

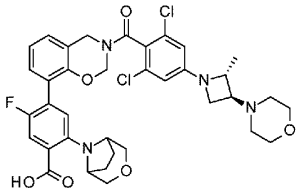
ＨＰＬＣ保持時間：０．８４分（分析条件Ｆ）

[0197] 第二工程

化合物１－８４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化34]



ベンジル　（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－カルボキシラート（２５．０　ｍｇ、０．０８６０　ｍｍｏｌ）のメタノール（０．３４４　ｍＬ）溶液に１０％パラジウム／炭素（２７．５　ｍｇ、０．０２６０　ｍｍｏｌ）を加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に塩酸メタノール溶液を加えた。反応液を濃縮し、４－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルアゼチジン－３－イル］モルホリン塩酸塩を粗生成物として得た。得られた粗生成物および化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１４分（分析条件Ｂ）

[0198] 化合物１－８５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

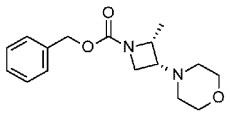
第一工程

化合物ｃ２

ベンジル　（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチ

ジン－１－カルボキシラート

[化35]



ベンジル　（２Ｒ）－２－メチル－３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（６０．０　ｍｇ、０．２７４　ｍｍｏｌ）およびモルホリン（０．０２６５　ｍＬ、０．３０１　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．６８４　ｍＬ）溶液を室温で３０分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（６９．６　ｍＬ、０．３２８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４５％、３６．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

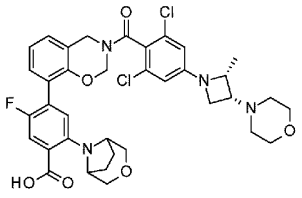
ＨＰＬＣ保持時間：０．８７分（分析条件Ｆ）

[0199] 第二工程

化合物１－８５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化36]



ベンジル　（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－カルボキシラート（３２．０　ｍｇ、０．１１０　ｍｍｏｌ）のメタノール（０．４１１　ｍＬ）溶液に１０％パラジウム／炭素（３５．

２　ｍｇ、０．０３３０　ｍｍｏｌ）を加えた。水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に塩酸メタノール溶液を加えた。反応液を濃縮し、４－［（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルアゼチジン－３－イル］モルホリン塩酸塩を粗生成物として得た。得られた粗生成物および化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

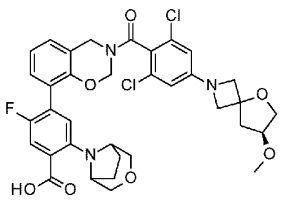
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１６分（分析条件Ｂ）

[0200] 化合物１－２２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（７Ｓ）－７－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化37]



ｔｅｒｔ－ブチル　（７Ｓ）－７－ヒドロキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート（５４．６　ｍｇ、０．２３８　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．３８　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。６０％水素化ナトリウム（２３．８　ｍｇ、０．５９５　ｍｍｏｌ）を加え、０℃で５分間撹拌した。ヨードメタン（６７．６　ｍｇ、０．４７６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。６０％水素化ナトリウム（２３．８　ｍｇ、０．５９５　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（６７．６　ｍｇ、０．４７６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に１－メチルピロリジン－２－オン（０．２３８　ｍＬ）を加え、室

温で１時間撹拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（７Ｓ）－７－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラートを粗生成物として得た。得られた粗生成物のジクロロメタン（１．５０　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．５０１　ｍＬ、６．５４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、（７Ｓ）－７－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン　トリフルオロ酢酸塩を粗生成物として得た。得られた粗生成物および化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、標題化合物を得た。ただし、溶媒として１，４－ジオキサンの代わりにトルエンを用いた。

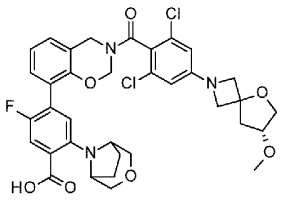
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６３分、１．６４分（分析条件Ｂ）

[0201] 化合物１－２３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（７Ｒ）－７－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化38]



ｔｅｒｔ－ブチル　（７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１－２２の製法と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６２分、１．６３分（分析条件Ｂ）

[0202] 化合物１－３１

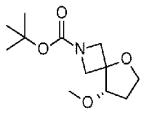
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（８Ｓ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｅ１

ｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｓ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート

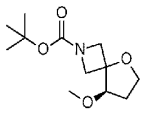
[化39]



化合物ｅ２

ｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｒ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート

[化40]



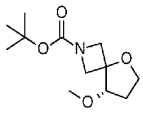
ｔｅｒｔ－ブチル　８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクト－７－エン－２－カルボキシラート（３３．８　ｍｇ、０．１４０　ｍｍｏｌ）のメタノール（２．８　ｍＬ）溶液に１０％パラジウム／炭素（６．７６　ｍｇ、０．０６４０　ｍｍｏｌ）を加えた。水素雰囲気下、室温で１５時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラートをラセミ混合物として得た。得られたラ

セミ混合物をＳＦＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＩＧ、超臨界二酸化炭素／エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｓ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート（３１％、１０．７　ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｒ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート（２５％、８．４０　ｍｇ）を得た。

[0203] 化合物ｅ１

ｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｓ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート

[化41]



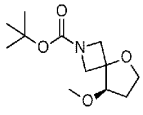
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＳＦＣ保持時間：４．７２分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　４．６ｍｍＩ．Ｄ．ｘ２５０ｍｍ、５μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分）、４０℃、２１０　ｎｍ）

[0204] 化合物ｅ２

ｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｒ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート

[化42]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＳＦＣ保持時間：５．３７分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ　４．６　ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ２５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分

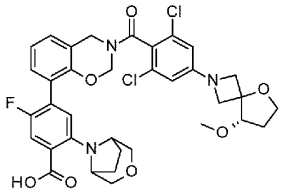
）、４０℃、２１０　ｎｍ）

[0205] 第二工程

化合物１－３１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（８Ｓ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化43]



ｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｓ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート（１０．７　ｍｇ、０．０４４０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．７５０　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．２５０　ｍＬ、３．２６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた粗生成物および化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、標題化合物を得た。ただし、溶媒として１，４－ジオキサンの代わりにトルエンを用いた。

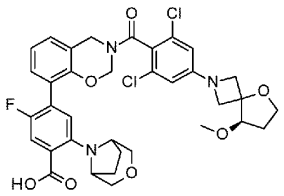
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６７分、１．６８分（分析条件Ｂ）

[0206] 化合物１－３０

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（８Ｒ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化44]



化合物１－３１、第一工程で得られたｔｅｒｔ－ブチル　（８Ｒ）－８－メトキシ－５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラートを用いて化合物１－３１の製法と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６７分、１．６８分（分析条件Ｂ）

[0207] 化合物１－２４

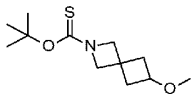
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４ｒ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｆ１

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化45]



二硫化炭素（０．０２８０　ｍＬ、０．４５８　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．００　ｍＬ）溶液に２Ｍナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドテトラヒドロフラン溶液（０．４８９　ｍＬ、０．９７８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。ヨードメタン（０．０２６７　ｍＬ、０．４

２８　ｍＬ）を加え、室温で１５分間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（５０．０　ｍｇ、０．３０６　ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０６３９　ｍＬ、０．４５８　ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間撹拌した。反応液に１Ｍ水酸化カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、フェーズセパレーターに通した。有機層を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（８５％、６３．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　１８８［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

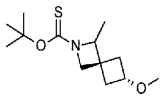
ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ｄ）

[0208] 第二工程

化合物ｆ２

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｓ，６ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

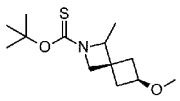
[化46]



化合物ｆ３

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｒ，６ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化47]



Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（６３．３　ｍｇ、０．２６０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．３０　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。テトラメチルエチレンジアミン（０．１１８　ｍＬ、０．７８０　ｍｍｏｌ）および１．０５Ｍ　ｓｅｃ－ブチルリチウム　シクロヘキサン　ヘキサン溶液（０．

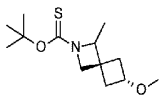
４９５　ｍＬ、０．５２０　ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で３５分間撹拌した。ヨードメタン（０．０６５０　ｍＬ、１．０４　ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１０分間撹拌した後、室温で４０分間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、フェーズセパレーターに通した。有機層を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（６１％、４０．７　ｍｇ）をジアステレオ混合物として得た。

ジアステレオ混合物（４０．７　ｍｇ、０．１５８　ｍｍｏｌ）をＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ、ヘキサン／２－プロパノール）で精製し、Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｓ，６ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（４７％、１９．０　ｍｇ）およびＯ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｒ，６ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（３４％、１４．０　ｍｇ）をラセミ混合物として得た。

[0209] 化合物ｆ２

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｓ，６ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化48]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

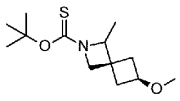
ＳＦＣ保持時間：４．１６分、５．１８分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ２５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分）、４０℃、２５４　ｎｍ）

[0210] 化合物ｆ３

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｒ，６ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－

アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化49]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

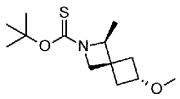
ＳＦＣ保持時間：４．７９分、５．８８分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ２５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分）、４０℃、２５４　ｎｍ）

[0211] 第三工程

化合物ｆ４

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｓ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

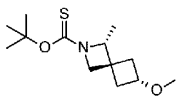
[化50]



化合物ｆ５

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｓ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

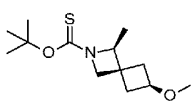
[化51]



化合物ｆ６

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｒ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

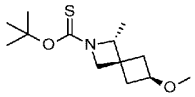
[化52]



化合物ｆ７

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｒ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化53]

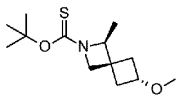


Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｓ，６ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（１９．０　ｍｇ、０．０７４０　ｍｍｏｌ）のラセミ混合物をＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ、ヘキサン／２－プロパノール）で精製し、Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｓ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（４１％、７．７０　ｍｇ）およびＯ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｓ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（３９％、７．４０　ｍｇ）を得た。

[0212] 化合物ｆ４

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｓ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化54]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］＋

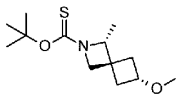
ＳＦＣ保持時間：４．０９分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ２５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分）、４０℃、２５４　ｎｍ）

[0213] 化合物ｆ５

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｓ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル

－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化55]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］＋

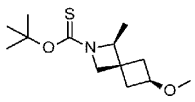
ＳＦＣ保持時間：５．０９分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ２５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分）、４０℃、２５４　ｎｍ）

[0214] Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（４ｒ，６ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（１４．０　ｍｇ、０．０５４０　ｍｍｏｌ）のラセミ混合物をＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ、ヘキサン／２－プロパノール）で精製し、Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｒ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（３６％、５．１０　ｍｇ）およびＯ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｒ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（４０％、５．６０　ｍｇ）を得た。

[0215] 化合物ｆ６

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｒ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化56]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］＋

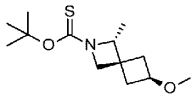
ＳＦＣ保持時間：４．７３分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ２５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分）

、４０℃、２５４　ｎｍ）

[0216] 化合物ｆ７

Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｒ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト

[化57]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

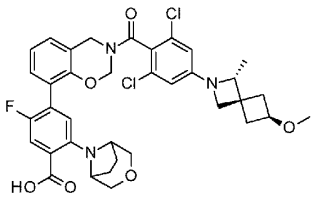
ＳＦＣ保持時間：５．８１分（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ　４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ２５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／［エタノール／ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル＝１／１］＝９０／１０（１０分）、４０℃、２５４　ｎｍ）

[0217] 第四工程

化合物１－２４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４ｒ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化58]



Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｒ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアト（５．６０ｍｇ、０．０２２０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．２１８　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．００３３５　ｍＬ、　０．０４４０　ｍｍｏｌ

）を加え、室温で終夜撹拌した。トリフルオロ酢酸（０．０３３５　ｍＬ、０．０４４０　ｍｍｏｌ）を加え室温でさらに１時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた粗生成物および化合物Ａを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

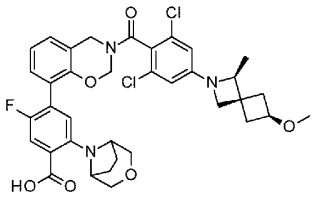
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７５分、１．７８分（分析条件Ｂ）

[0218] 化合物１－２５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４ｒ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化59]



Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｒ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアトを用いて、化合物１－２４の第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

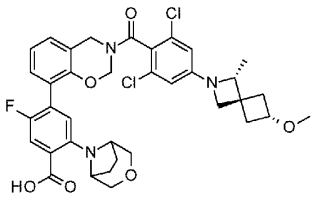
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７５分、１．７８分（分析条件Ｂ）

[0219] 化合物１－２６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４ｓ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化60]



Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４ｓ，６Ｓ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアトを用いて、化合物１－２４の第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

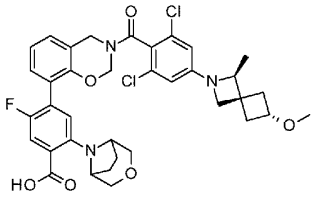
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７５分、１．７８分（分析条件Ｂ）

[0220] 化合物１－２７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４ｓ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化61]



Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４ｓ，６Ｒ）－６－メトキシ－１－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアトを用いて、化合物１－２４の第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７４分、１．７８分（分析条件Ｂ）

[0221] 化合物１－８６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｒｅｌ－（６Ｒ，７Ｒ）－６－メト

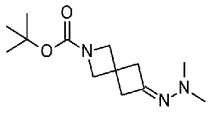
キシ－７－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－(３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル)安息香酸

第一工程

化合物ｇ１

ｔｅｒｔ－ブチル　６－（ジメチルヒドラジニリデン）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

[化62]



ｔｅｒｔ－ブチル　６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（１００　ｍｇ、０．４７３　ｍｍｏｌ）、１，１－ジメチルヒドラジン（０．０４７０　ｍＬ、０．６１５　ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０３１０　ｍＬ、０．５４４　ｍＬ）のテトラヒドロフラン（２．００　ｍＬ）溶液を６０℃で２時間撹拌した。テトラヒドロフランを留去した後に、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出し、フェーズセパレーターに通した。有機層を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、続いて酢酸エチル／メタノール）で精製し、標題化合物（９３％、１１１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

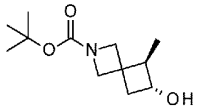
ＨＰＬＣ保持時間：０．８３分（分析条件Ｆ）

[0222] 第二工程

化合物ｇ２

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

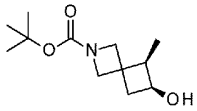
[化63]



化合物ｇ３

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｓ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

[化64]



ｔｅｒｔ－ブチル　６－（ジメチルヒドラジニリデン）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（８９．５ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３．６０　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、１．５Ｍ　リチウムジイソプロピルアミド　テトラヒドロフラン　エチルベンゼン　ヘプタン溶液（０．２８３　ｍＬ、０．４２４　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を０℃で３０分間撹拌した後、－７８℃に冷却した。ヨードメタン（０．０６６０　ｍＬ、１．０６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で４０分間撹拌した。反応液を濃縮後、飽和シュウ酸水溶液（１．８０　ｍＬ）および酢酸エチル（１．８０　ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した。有機層を濃縮後、ｔｅｒｔ－ブチル　５－メチル－６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートを粗生成物として得た。得られた粗生成物のジクロロメタン（３．００　ｍＬ）およびメタノール（３．００　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（２６．５　ｍｇ、０．７００　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を０℃で３５分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、フェーズセパレータに通した。有機層を濃縮後、ｔｅｒｔ－ブチル　６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］

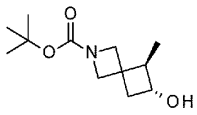
ヘプタン－２－カルボキシラート（８４％、６７．０　ｍｇ）をジアステレオ混合物として得た。

ジアステレオ混合物（５９．０　ｍｇ、０．２６０　ｍｍｏｌ）をＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ、アセトニトリル／水）で精製し、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（５３％、３１．３　ｍｇ）およびｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｓ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２８％、１６．５　ｍｇ）を得た。

[0223] 化合物ｇ２

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

[化65]



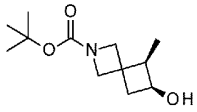
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ：　４．０３　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ），　３．８３　（２Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ），　３．７９　（２Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ），　３．６４－３．５６　（１Ｈ，　ｍ），　３．６３　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ），　２．４９　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．５，　６．９　Ｈｚ），　２．１３－２．０６　（１Ｈ，　ｍ），　１．９２　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．５，　８．１　Ｈｚ），　１．４３　（９Ｈ，　ｓ），　１．１４　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ）．

[0224] 化合物ｇ３

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｓ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

[化66]



ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

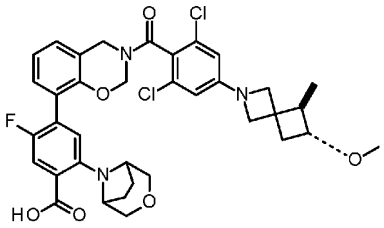
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ：　４．３２－４．２５　（１Ｈ，　ｍ），　４．０１　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ），　３．８８　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ），　３．８４　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ），　３．６６　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ），　２．５６－２．４６　（２Ｈ，　ｍ），　２．１１　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．１０，　６．９２　Ｈｚ），　１．４３　（９Ｈ，　ｓ），　１．０７　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　７．２５　Ｈｚ）．

[0225] 第三工程

化合物１－８６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｒａｃ－（６Ｒ，７Ｒ）－６－メトキシ－７－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化67]



ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｒ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートおよび化合物Ａを用いて、化合物１－２２の製法と同様の操作により、標題化合物を得

た。

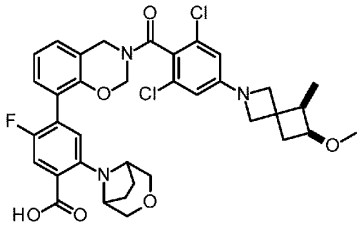
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７４分、１．７８分（分析条件Ｂ）

[0226] 化合物１－８７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｒａｃ－（６Ｒ，７Ｓ）－６－メトキシ－７－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化68]



ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｒ，６Ｓ）－６－ヒドロキシ－５－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートおよび化合物Ａを用いて、化合物１－２２の製法と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７８分、１．８１分（分析条件Ｂ）

[0227] 化合物１－４７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シアノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

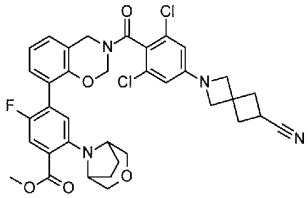
第一工程

化合物ＣＰ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シアノ－２－アザスピ

ロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化69]



化合物Ａ（３５．５　ｍｇ、０．０５５０　ｍｍｏｌ）、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボニトリル（１３．３　ｍｇ、０．１０９　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（５．４９　ｍｇ、０．００５４６　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（５３．４　ｍｇ、０．１６４　ｍｍｏｌ）の1,4－ジオキサン（０．５５０　ｍＬ）懸濁液を１００℃で３０分撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７８％、２９．６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

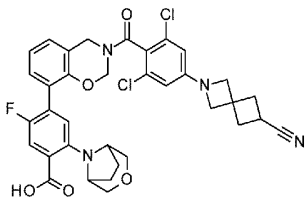
ＨＰＬＣ保持時間：０．９６分（分析条件Ｄ）

[0228] 第二工程

化合物１－４７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シアノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化70]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シアノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２９．６　ｍｇ、０．０４３０　ｍｍｏｌ）、トリメチルスタナンオール（７７．０　ｍｇ、０．４２８　ｍｍｏｌ）のクロロベンゼン（０．９４０　ｍＬ）溶液を１３５℃で１４時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９８％、４．５０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６２分（分析条件Ｂ）

[0229] 化合物１－１５

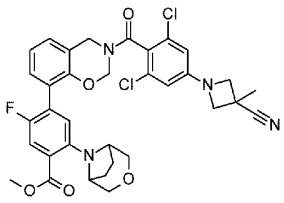
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－シアノ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＣＰ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－シアノ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化71]



３－メチルアゼチジン－３－カルボニトリル塩酸塩および化合物Ａを用い

て化合物１－４７の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、溶媒として１，４－ジオキサンの代わりに１－メチルピロリジン－２－オンを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

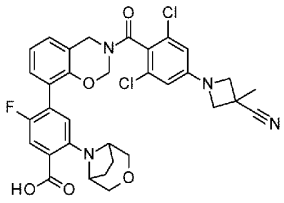
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｄ）

[0230] 第二工程

化合物１－１５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－シアノ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化72]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－シアノ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物１－４７の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

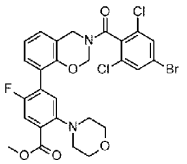
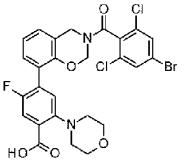
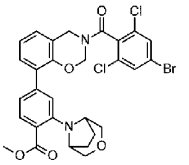
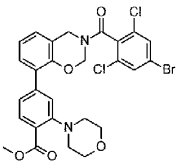
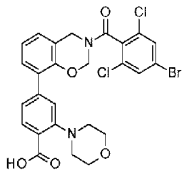
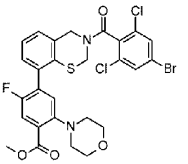
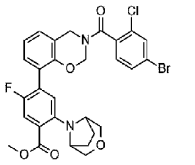
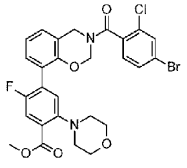
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

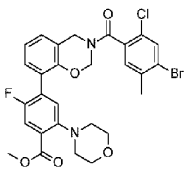
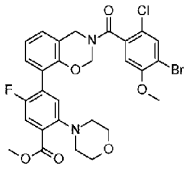
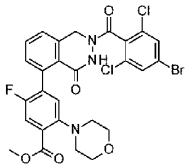
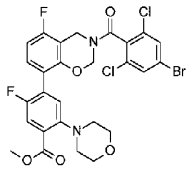
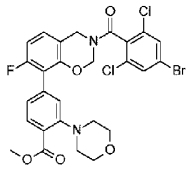
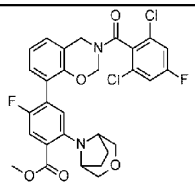
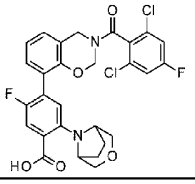
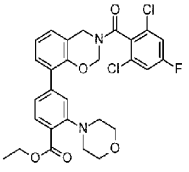
ＨＰＬＣ保持時間：１．５０分（分析条件Ｂ）

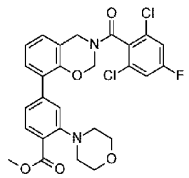
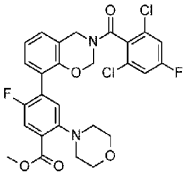
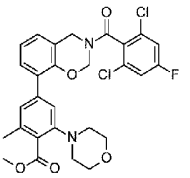
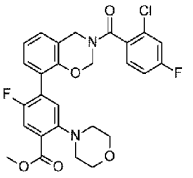
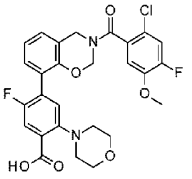
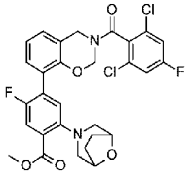
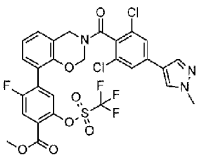
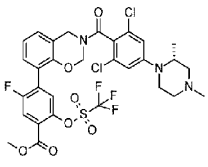
[0231] 以下の合成において、表１－３に示した中間体を用いた。

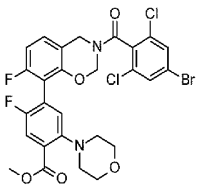
[0232]

[表1-3]

| 化合物記号 | 構造 | 化合物名 |
|---|---|---|
| B |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| C |  | ４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 |
| D |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト |
| E |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| F |  | ４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 |
| G |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| H |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト |
| I |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |

| | | |
|---|---|---|
| J |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| K |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| L |  | メチル　４－［２－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| M |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－５－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| N |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| O |  | メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト |
| P |  | ４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 |
| Q |  | エチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |

| | | |
|---|---|---|
| R |  | メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| S |  | メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| T |  | メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| U |  | メチル　４－［３－（２－クロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |
| V |  | ４－［３－（２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 |
| W |  | メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾアト |
| X |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾル－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアト |
| Y |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアト |

| | | |
|---|---|---|
| Z |  | メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト |

[0233] 化合物Ｂ

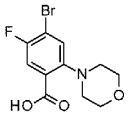
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｂ１

４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化73]



４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（９５０　ｍｇ、４．０１　ｍｍｏｌ）にモルホリン（６．９８　ｇ、８０．０　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で２４時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと塩酸を加え、抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、標題化合物（９８％、１．２０ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

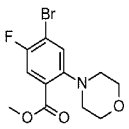
ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分（分析条件Ｎ）

[0234] 第二工程

化合物Ｂ２

メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化74]



４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸（４００ｍｇ、１．３２　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．００　ｍＬ）－メタノール（１．００　ｍＬ）溶液に２Ｍトリメチルシリルジアゾメタン－ヘキサン溶液（１．３２　ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に酢酸を加え、反応液を濃縮した後、反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（８１％、３４１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

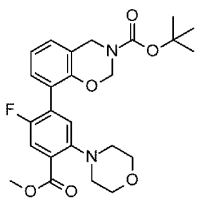
ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分（分析条件Ｎ）

[0235] 第三工程

化合物Ｂ３

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化75]



メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（２．９５　ｇ、９．２８　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．７８　ｇ、１１．０　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２．４８　ｇ、２５．３　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（０．３４４　ｇ、０．４２２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１６．９　ｍＬ）溶液を９０℃で５時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（２．６５　ｇ、８．４３　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（０．３４４　ｇ、０．４２２　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．５０　ｇ、２５．３　ｍｍｏｌ）、水（４．２２　ｍＬ）を加え、９０℃で３時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、水と酢酸エチルを加え、セライト濾過した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（９１％、３．６３　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

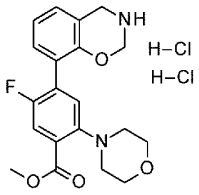
ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件Ｇ）

[0236] 第四工程

化合物Ｂ４

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト二塩酸塩

[化76]




ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１００　ｍｇ、０．２１２　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０５８　ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン溶液（０．７９４　ｍＬ、３．１７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

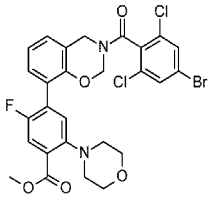
ＨＰＬＣ保持時間：０．４９分（分析条件Ｄ）

[0237] 第五工程

化合物Ｂ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化77]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩（１４１　ｍｇ、０．３１７　ｍｍｏｌ）と４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド（１３７　ｍｇ、０．４７６　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５８５　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６６　ｍＬ、０．９５１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液にエタノールアミンを加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５６％、１１０　ｍｇ）を得た。

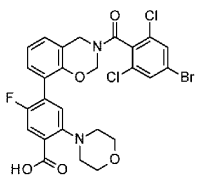
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３７分（分析条件Ｇ）

[0238] 化合物Ｃ

４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化78]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１６．０　ｍｇ、　０．０２６０　ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（０．０６４１　ｍＬ）およびメタノール（０．０６４１　ｍＬ）を加え、５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０５１３　ｍＬ、０．２５６　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１５分間撹拌した。反応液に１Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮することで標題化合物（９１％、１４．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１５分、　１．１６分（分析条件Ｇ）

[0239] 化合物Ｄ

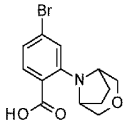
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

第一工程

化合物Ｄ２

４－ブロモ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化79]




３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（６１５　ｍｇ、４．１１　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（３．４３　ｍＬ）溶液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５８４　ｍｇ、５．２１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（３００　ｍｇ、　１．３７　ｍｍｏｌ）を加え、１５０℃で２１時間撹拌した。反応液にメタノールを加え、反応混合物を逆相シリカゲルクロマ

トグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９４％、４００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

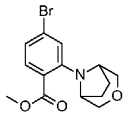
ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分（分析条件Ｆ）

[0240] 第二工程

化合物Ｄ３

メチル　４－ブロモ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化80]



４－ブロモ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用いて、化合物Ｂの第二工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

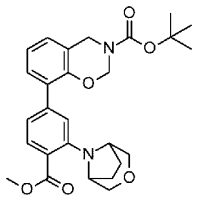
ＨＰＬＣ保持時間：０．８２分（分析条件Ｄ）

[0241] 第三工程

化合物Ｄ４

ｔｅｒｔ－ブチル　８－［４－メトキシカルボニル－３－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化81]



メチル　４－ブロモ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物Ｂの第三工程と同様の

操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

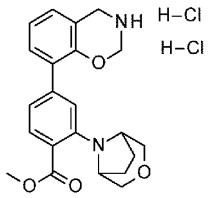
ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｄ）

[0242] 第四工程

化合物Ｄ５

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩

[化82]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［４－メトキシカルボニル－３－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物Ｂの第四工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

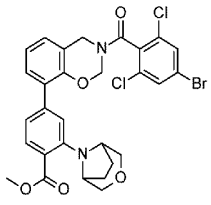
ＨＰＬＣ保持時間：０．５２分（分析条件Ｄ）

[0243] 第五工程

化合物Ｄ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化83]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩を用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．００分（分析条件Ｄ）

[0244] 化合物Ｅ

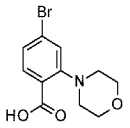
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｅ１

４－ブロモ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化84]



４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（６７２　ｍｇ、３．０７　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（３．０７　ｍＬ）溶液にモルホリン（５．７６　ｍＬ、６６．１　ｍｍｏｌ）を加え、１５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７７％、６７２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

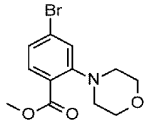
ＨＰＬＣ保持時間：０．７５分（分析条件Ｇ）

[0245] 第二工程

化合物Ｅ２

メチル　４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化85]



４－ブロモ－２－モルホリン－４－イル安息香酸を用いて、化合物Ｂの第二工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

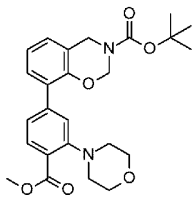
ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分（分析条件Ｇ）

[0246] 第三工程

化合物Ｅ３

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化86]



メチル　４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物Ｂの第三工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

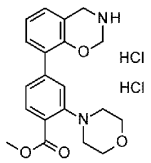
ＨＰＬＣ保持時間：１．３１分（分析条件Ｇ）

[0247] 第四工程

化合物Ｅ４

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩

[化87]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物Ｂの第四工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

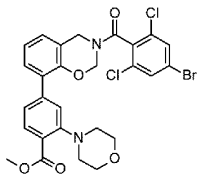
ＨＰＬＣ保持時間：０．６７分（分析条件Ｇ）

[0248] 第五工程

化合物Ｅ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化88]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩を用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

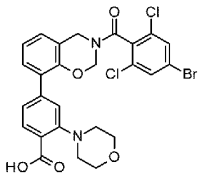
ＨＰＬＣ保持時間：１．３５分（分析条件Ｇ）

[0249] 化合物Ｆ

４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安

息香酸

[化89]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物Ｃの製法と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１３分、１．１５分（分析条件Ｇ）

[0250] 化合物Ｇ

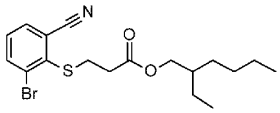
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｇ２

２－エチルヘキシル　３－（２－ブロモ－６－シアノフェニル）スルファニルプロパノエート

[化90]



３－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（２．００　ｇ、１０．０　ｍｍｏｌ）、２－エチルヘキシル　３－スルファニルプロパノエート（２．４９　ｍＬ、１１．０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０．０　ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（４．１５　ｇ、３０．０　ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニ

トリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９７％、３．８７ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

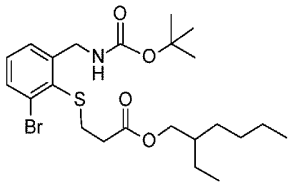
ＨＰＬＣ保持時間：１．６０分（分析条件Ｇ）

[0251] 第二工程

化合物Ｇ４

２－エチルヘキシル　３－［２－ブロモ－６－［［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］メチル］フェニル］スルファニルプロパノエート

[化91]



２－エチルヘキシル　３－（２－ブロモ－６－シアノフェニル）スルファニルプロパノエート（１．９９　ｇ、５．００　ｍｍｏｌ）、塩化コバルト（ＩＩ）六水和物（２．３８　ｇ、１０．０　ｍｍｏｌ）のメタノール（２５．０　ｍＬ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（５６７　ｍｇ、１５．０　ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、室温で２時間撹拌した。二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．３２　ｍＬ、１０．０　ｍｍｏｌ）を加え、さらに１時間室温で撹拌した。反応液を０℃に冷却し、１Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮して得られた残渣にメタノールとギ酸を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９５％、９６５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

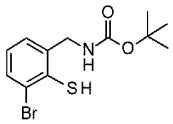
ＨＰＬＣ保持時間：１．７３分（分析条件Ｇ）

[0252] 第三工程

化合物Ｇ５

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－２－スルファニルフェニル）メチル］カルバマート

[化92]



２－エチルヘキシル　３－［２－ブロモ－６－［［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］メチル］フェニル］スルファニルプロパノエート（９５０　ｍｇ、１．８９　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１２．６　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、１．７Ｍカリウム－ｔｅｒｔ－ペントキシド　トルエン溶液（２．２２　ｍＬ、３．７８　ｍｍｏｌ）を滴下して加え、－７８℃で３０分撹拌した。１Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通し、有機層を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６２［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

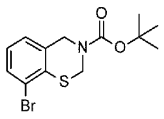
ＨＰＬＣ保持時間：１．２７分（分析条件Ｇ）

[0253] 第四工程

化合物Ｇ６

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－３－カルボキシラート

[化93]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－２－スルファニルフェニル）メチル］カルバマート（６０２　ｍｇ、１．８９　ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（５６８　ｍｇ、１８．９　ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホ

ン酸（３．６０　ｍｇ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．２００　ｍＬ）溶液を９０℃で１時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（９９%、６２０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２７４［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

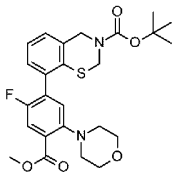
ＨＰＬＣ保持時間：１．３７分（分析条件Ｇ）

[0254] 第五工程

化合物Ｇ７

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－３－カルボキシラート

[化94]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－３－カルボキシラートおよびメチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物Ｂの第三工程と同様の操作で標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

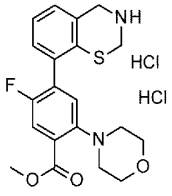
ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件Ｇ）

[0255] 第六工程

化合物Ｇ８

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩

[化95]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物Ｂの第四工程と同様の操作で標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

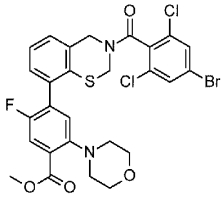
ＨＰＬＣ保持時間：０．６９分（分析条件Ｇ）

[0256] 第七工程

化合物Ｇ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化96]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩を用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作で標題化合物を得た。ただし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの代わりにトリエチルアミンを用いた。

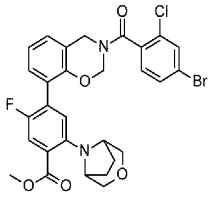
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３７分、１．３９分（分析条件Ｇ）

[0257] 化合物Ｈ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化97]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

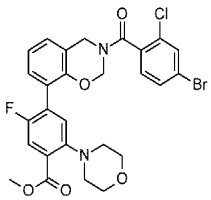
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９７分（分析条件Ｎ）

[0258] 化合物Ｉ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化98]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３２分（分析条件Ｎ）

[0259] 化合物Ｊ

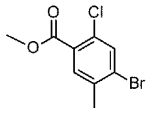
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｊ２

メチル　４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾアト

[化99]



メチル　４－ブロモ－３－メチルベンゾアト（５００　ｍｇ、２．１８　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．４６　ｍＬ）溶液にＮ－クロロスクシンイミド（３５０　ｍｇ、２．６２　ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２４．５　ｍｇ、０．１０９　ｍｍｏｌ）、ペルオキソ二硫酸ナトリウム（１．０４　ｇ、４．３７　ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸（０．５７９　ｍＬ、６．５５　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で７時間撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６２％、４３０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

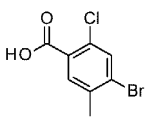
ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分（分析条件Ｄ）

[0260] 第二工程

化合物Ｊ３

４－ブロモ－２－クロロ－５－メチル安息香酸

[化100]



メチル　４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾアト（４２９　ｍｇ、１．６３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．５０　ｍＬ）／水（１．７５　ｍＬ）溶液に水酸化リチウム（１１７　ｍｇ、４．８８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に５Ｍ塩酸（１．６３　ｍＬ、８．１３　ｍｍｏｌ）を加え、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および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４７［Ｍ－Ｈ］⁻

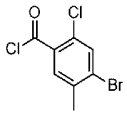
ＨＰＬＣ保持時間：０．７２分（分析条件Ｄ）

[0261] 第三工程

化合物Ｊ４

４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル　クロリド

[化101]



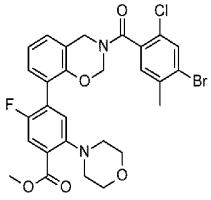
４－ブロモ－２－クロロ－５－メチル安息香酸（２５０　ｍｇ、１．００　ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（０．１７５　ｍＬ、２．００　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．０１　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０００７７６　ｍＬ、０．０１００　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

[0262] 第四工程

化合物Ｊ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化102]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０２分（分析条件Ｄ）

[0263] 化合物Ｋ

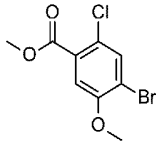
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｋ２

メチル　４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾアト

[化103]



メチル　４－ブロモ－３－メトキシベンゾアトを用いて化合物Ｊの第一工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

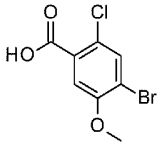
ＨＰＬＣ保持時間：１．２０分（分析条件Ｇ）

[0264] 第二工程

化合物Ｋ３

４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシ安息香酸

[化104]



メチル　４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾアトを用いて化合物Ｊ、第二工程と同様の方法により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６３［Ｍ－Ｈ］⁻

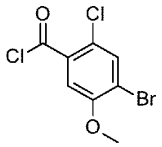
ＨＰＬＣ保持時間：０．６９分（分析条件Ｄ）

[0265] 第三工程

化合物Ｋ４

４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル　クロリド

[化105]



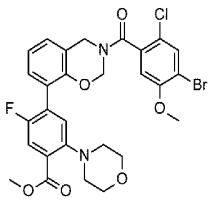
４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシ安息香酸を用いて化合物Ｊの第三工程と同様の操作により、標題化合物を粗生成物として得た。

[0266] 第四工程

化合物Ｋ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化106]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｄ）

[0267] 化合物Ｌ

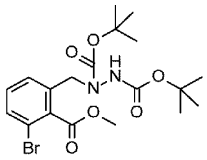
メチル　４－［２－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｌ４

メチル　２－ブロモ－６－［［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］アミノ］メチル］ベンゾアト

[化107]



メチル　２－ブロモ－６－（ブロモメチル）ベンゾアト（６．８０　ｇ、２２．１　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００　ｍＬ）溶液を０℃に冷却しヒドラゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２０．５ｇ、８８．０　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４．４　ｇ、４４．２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５５％、５．６２　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

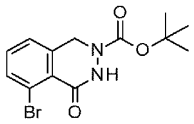
ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件Ｇ）

[0268] 第二工程

化合物Ｌ５

ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート

[化108]



メチル　２－ブロモ－６－［［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］アミノ］メチル］ベンゾアト（５．６１　ｇ、１２．２　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５０　ｍＬ）溶液に１Ｍリチウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液（１５．９　ｍＬ、１５．９　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１２時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６４％、２．５５　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

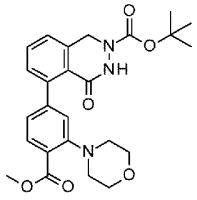
ＨＰＬＣ保持時間：０．９７分（分析条件Ｇ）

[0269] 第三工程

化合物Ｌ６

ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート

[化109]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラートおよびメチル　４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて化合物Ｂの第三工程と同様の操作により、標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

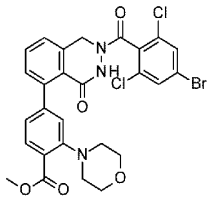
ＨＰＬＣ保持時間：１．０７分（分析条件Ｇ）

[0270] 第四工程

化合物Ｌ

メチル　４－［２－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化110]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（５０　ｍｇ、０．１０７　ｍｍｏｌ）に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン溶液（０．５３５　ｍＬ、２．１４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン（１．００　ｍＬ）を加え、０℃に冷却した。４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド（４０．１　ｍｇ、０．１３９　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチ

ルアミン（０．０９６０　ｍＬ、０．５３５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（７３％、４８．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１９分（分析条件Ｇ）

[0271] 化合物Ｍ

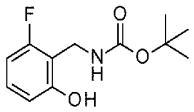
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－５－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｍ２

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート

[化111]



２－ブロモ－３－フルオロフェノール（５００　ｍｇ、２．６２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０　ｍＬ）－水（２．００　ｍＬ）溶液にｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（２８．６　ｍｇ、０．０３９０　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．０９　ｍｇ、７．８５　ｍｍｏｌ）およびカリウム［［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］メチル］トリフルオロボラート（１．２４　ｇ、５．２４　ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ下にて１３０℃で２０分間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８９％、５６３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　１８６［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

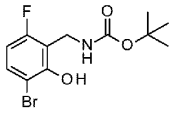
ＨＰＬＣ保持時間：１．０５分（分析条件Ｇ）

[0272] 第二工程

化合物Ｍ３

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－６－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート

[化112]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート（５６０　ｍｇ、２．３２　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９９２　ｍＬ、６．９６　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０．０　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（４１３　ｍｇ、２．３２　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４０．０　ｍＬ）溶液を滴下した。反応液を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９６％、７１５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６４［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

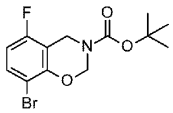
ＨＰＬＣ保持時間：１．２３分（分析条件Ｇ）

[0273] 第三工程

化合物Ｍ４

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－５－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化113]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－６－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート（６００　ｍｇ、１．８７　ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（３０．０　ｍＬ）溶液にｐ－トルエンスルホン酸（３５．６　ｍｇ、０．１８７　ｍｍｏｌ）および９０％パラホルムアルデヒド（６

２５　ｍｇ、１８．７　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（６４％、３９９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

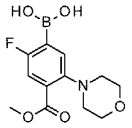
ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件Ｇ）

[0274] 第四工程

化合物Ｚ６

（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）ボロン酸

[化114]



メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（９６．０　ｍｇ、０．３０２　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物（１１．０　ｍｇ、０．０１５０　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４４．４　ｍｇ、０．４５３　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（７７．０　ｍｇ、０．３０２　ｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．５１　ｍＬ）溶液を１００℃で３時間撹拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５３％、４４．８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分（分析条件Ｇ）

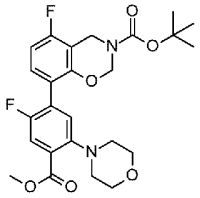
[0275] 第五工程

化合物Ｍ５

ｔｅｒｔ－ブチル　５－フルオロ－８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３

－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化115]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－５－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（２００　ｍｇ、０．６０２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．４０　ｍＬ）－水（０．６００　ｍＬ）溶液に（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）ボロン酸（２０５　ｍｇ、０．７２３　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物（２２．０　ｍｇ、０．０３００　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２５０　ｍｇ、１．８１　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で３時間撹拌した。反応液に２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）ボロン酸（２０５　ｍｇ、０．７２３　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で終夜撹拌した。反応液に２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）ボロン酸（２０５　ｍｇ、０．７２３　ｍｍｏｌ）および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）二塩化物（２２．０　ｍｇ、０．０３００　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で３時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６９％、２０５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３６分（分析条件Ｇ）

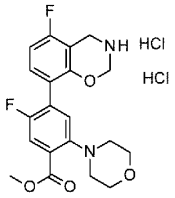
[0276] 第六工程

化合物Ｍ６

メチル　５－フルオロ－４－（５－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１

，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩

[化116]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－フルオロ－８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用い、化合物Ｂの第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３６２［Ｍ－ＣＨ２＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：０．６９分（分析条件Ｎ）

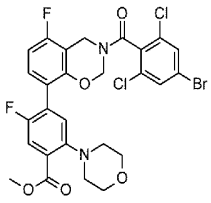
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）　δ：　７．５２　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ），　７．４１－７．３９　（１Ｈ，　ｍ），　７．０７　（２Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ），　５．１６　（２Ｈ，　ｓ），　４．３８　（２Ｈ，　ｓ），　３．８５　（３Ｈ，　ｓ），　３．７１　（４Ｈ，　ｓ），　２．９６　（４Ｈ，　ｓ）．

[0277] 第七工程

化合物Ｍ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－５－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化117]



メチル　５－フルオロ－４－（５－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩および４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４０分（分析条件Ｎ）

[0278] 化合物Ｎ

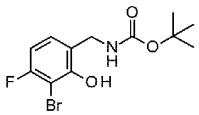
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｎ３

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート

[化118]



３－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリル（９７０　ｍｇ、４．４９　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０．０　ｍＬ）溶液に１．２Ｍボラン・テトラヒドロフラン　コンプレックス（９．３６　ｍＬ、１１．２　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を６０℃で１５時間撹拌した。反応液にメタノールを加え、濃縮した。テトラヒドロフラン（１０．０　ｍＬ）と２Ｍ塩酸（５．６１　ｍＬ、１１．２　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間加熱した。反応液を０℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．９６　ｇ、８．９８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（７９％、１．１

３　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１８［Ｍ－Ｈ］$^-$

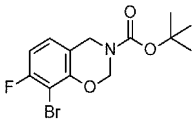
ＨＰＬＣ保持時間：１．１８分（分析条件Ｎ）

[0279] 第二工程

化合物Ｎ４

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化119]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート（６００　ｍｇ、１．８７　ｍｍｏｌ）のトルエン（５．００　ｍＬ）溶液にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．７８　ｍｇ、０．００９３７　ｍｍｏｌ）およびパラホルムアルデヒド（２８１　ｍｇ、９．３７　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で３時間撹拌した。反応液をさらに９０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２４％、１５２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

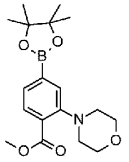
ＨＰＬＣ保持時間：１．３０分（分析条件Ｇ）

[0280] 第三工程

化合物Ｎ７

メチル　２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト

[化120]



メチル　４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１．６０ｇ、５．３３　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．７１　ｇ、１０．７　ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０６００　ｇ、０．２６７　ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（０．２５４　ｇ、０．５３３　ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１．３１　ｇ、１３．３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０　ｍＬ）溶液を８５℃で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル／ヘキサン＝１／１溶液を加え、濾過した後に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（８９％、２．０５　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

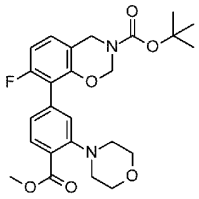
ＨＰＬＣ保持時間：１．２１分（分析条件Ｇ）

[0281] 第四工程

化合物Ｎ５

ｔｅｒｔ－ブチル　７－フルオロ－８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化121]



メチル　２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト（８５．０　ｍｇ、０．２４６　ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（６８．０　ｍｇ、０．２０５　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物（１５．０　ｍｇ、

０．０２００　ｍｍｏｌ）および２M炭酸ナトリウム水溶液（０．３０７ｍＬ、０．６１４　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．００　ｍＬ）溶液を９０℃で１．５時間撹拌した。反応液を別に上記と同様の方法で得られた化合物と混合し、ギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７１．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

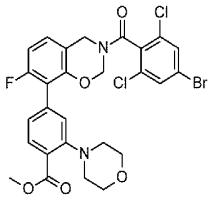
ＨＰＬＣ保持時間：１．３０分（分析条件Ｇ）

[0282] 第五工程

化合物Ｎ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化122]



ｔｅｒｔ－ブチル　７－フルオロ－８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（３４４　ｍｇ、０．７２８　ｍｍｏｌ）に４M塩酸１，４－ジオキサン溶液（３．６４　ｍＬ、１４．６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン（５．００　ｍＬ）、４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド（２７３　ｍｇ、０．９４６　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６３４　ｍＬ、３．６４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５１％、　２３１

ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｏ）

[0283] 化合物Ｏ

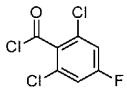
メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

第一工程

化合物Ｏ１

２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル　クロリド

[化123]



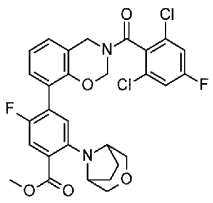
２，６－ジクロロ－４－フルオロ安息香酸を用いて化合物Ｊの第三工程と同様の操作により、標題化合物を粗生成物として得た。

[0284] 第二工程

化合物Ｏ

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化124]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８

－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩および２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

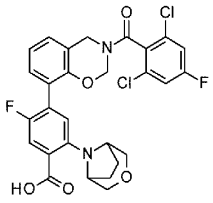
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９６分（分析条件Ｄ）

[0285] 化合物Ｐ

４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化125]



メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１００　ｍｇ、０．１７０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（１．７０　ｍＬ）溶液に２Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．４２４　ｍＬ、０．８４８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１４時間撹拌した。反応液に１－メチルピロリジン－２－オン（１．７０　ｍＬ）および２Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．４２４　ｍＬ、０．８４８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６３％、　６１．９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分（分析条件Ｄ）

[0286] 化合物Ｑ

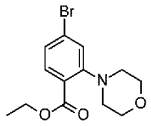
エチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｑ１

エチル　４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化126]



４－ブロモ－２－モルホリン－４－イル安息香酸（１．５０　ｇ、５．２４　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２６．２　ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（２．１７　ｇ、１５．７　ｍｍｏｌ）およびヨードエタン（０．６３２　ｍＬ、７．８６　ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で２時間半撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９９％、　１．６３ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

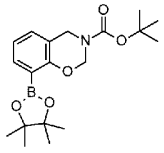
ＨＰＬＣ保持時間：０．８６分（分析条件Ｏ）

[0287] 第二工程

化合物Ｑ４

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化127]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（３．４０　ｇ、１０．８　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（５．５０　ｇ、２１．６　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（４．２５　ｇ、４３．３　ｍｍｏｌ）および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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（０．７９２　ｇ、１．０８　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０８　ｍＬ）溶液を１１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３２％、１．２６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

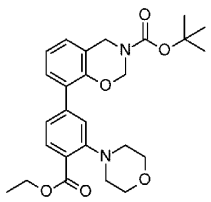
ＨＰＬＣ保持時間：１．３６分（分析条件Ｇ）

[0288] 第三工程

化合物Ｑ２

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－エトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化128]



エチル　４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１．３０ｇ、３．７６　ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル　８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジ

ヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１．３６　ｇ、４．１４　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１１．４　ｍＬ）／水（１．１４　ｍＬ）溶液に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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（０．２７５　ｇ、０．３７６　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．５６　ｇ、１１．３　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出したのち、有機層を水で洗浄した。濃縮後、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８１％、　１．４３　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

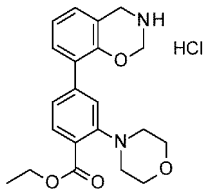
ＨＰＬＣ保持時間：１．３８分（分析条件Ｇ）

[0289] 第四工程

化合物Ｑ３

<u>エチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　塩酸塩</u>

[化129]




ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－エトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物Ｂの第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

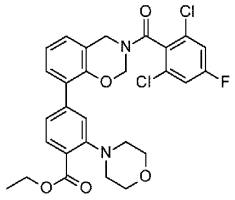
ＨＰＬＣ保持時間：０．７４分（分析条件Ｇ）

[0290] 第五工程

化合物Ｑ

エチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化130]



エチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト塩酸塩および２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル　クロリドを用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

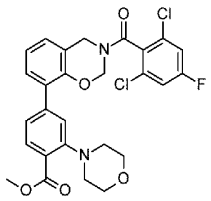
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３３分（分析条件Ｇ）

[0291] 化合物Ｒ

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化131]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩および２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル　クロリドを用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

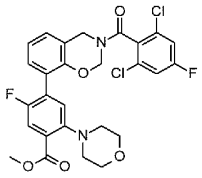
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２６分（分析条件Ｇ）

[0292] 化合物Ｓ

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化132]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩および２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル　クロリドを用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分（分析条件Ｄ）

[0293] 化合物Ｔ

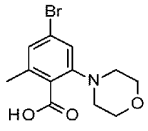
メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｔ１

４－ブロモ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸

[化133]



４－ブロモ－２－フルオロ－６－メチル安息香酸を用いて化合物Ｂの第一工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

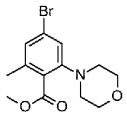
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｎ）

[0294] 第二工程

化合物Ｔ２

メチル　４－ブロモ－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化134]



４－ブロモ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸を用いて化合物Ｂの第二工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

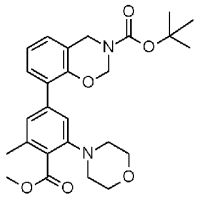
ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分（分析条件Ｄ）

[0295] 第三工程

化合物Ｔ３

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－メチル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化135]



メチル　４－ブロモ－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアトおよびｔｅｒｔ－ブチル　８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて化合物Ｑの第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

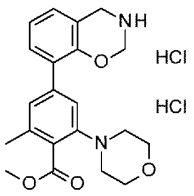
ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分（分析条件Ｄ）

[0296] 第四工程

化合物Ｔ４

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩

[化136]




ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－メチル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて化合物Ｂの第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

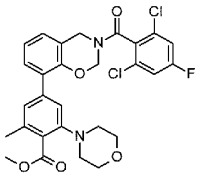
ＨＰＬＣ保持時間：０．７９分（分析条件Ｎ）

[0297] 第五工程

化合物Ｔ

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化137]




２，６－ジクロロ－４－フルオロ安息香酸（２４．９　ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびオキサリルクロリド（０．０１０９　ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．５６６　ｍＬ）溶液に触媒量のＮ，Ｎ

－ジメチルホルムアミドを加え、室温で４５分間撹拌した。反応液にメチル４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩（５０．０　ｍｇ、０．１１３　ｍｍｏｌ）を加えた。０℃に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０９９０　ｍＬ、０．５６６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７１％、４４．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０２分（分析条件Ｄ）

[0298] 化合物Ｕ

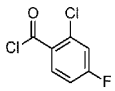
メチル　４－［３－（２－クロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｕ２

２－クロロ－４－フルオロベンゾイル　クロリド

[化138]



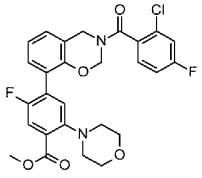
２－クロロ－４－フルオロ安息香酸を用いて化合物Ｊの第三工程と同様の操作により、標題化合物を粗生成物として得た。

[0299] 第二工程

化合物Ｕ

メチル　４－［３－（２－クロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化139]



２－クロロ－４－フルオロベンゾイル　クロリドおよびメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩を用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２３分（分析条件Ｇ）

[0300] 化合物Ｖ

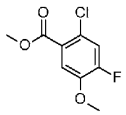
４－［３－（２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物Ｖ２

メチル　２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾアト

[化140]



メチル　４－フルオロ－３－メトキシベンゾアトを用いて化合物Ｊの第一工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

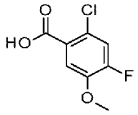
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｇ）

[0301] 第二工程

化合物Ｖ３

２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシ安息香酸

[化141]



メチル　２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾアト（２４０ｍｇ、１．１０　ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム（７９．０　ｍｇ、３．２９　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．６１　ｍＬ）－水（１．３１　ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

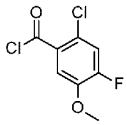
ＨＰＬＣ保持時間：０．５９分（分析条件Ｄ）

[0302] 第三工程

化合物Ｖ４

２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾイル　クロリド

[化142]



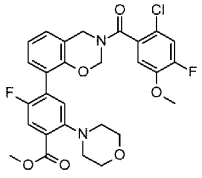
２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシ安息香酸を用いて、化合物Ｊの第三工程と同様の操作により、標題化合物の粗生成物を得た。

[0303] 第四工程

化合物Ｖ５

メチル　４－［３－（２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化143]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩および２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾイル　クロリドを用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

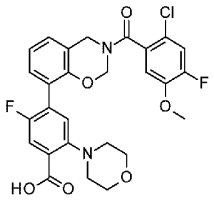
ＨＰＬＣ保持時間：０．８８分（分析条件Ｄ）

[0304] 第五工程

化合物Ｖ

４－［３－（２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化144]



メチル　４－［３－（２－クロロ－４－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて化合物Ｐの製法と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７２分（分析条件Ｄ）

[0305] 化合物Ｗ

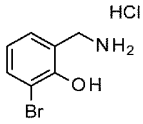
メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾアト

第一工程

化合物Ｘ７

２－（アミノメチル）－６－ブロモフェノール塩酸塩

[化145]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート（５００　ｍｇ、１．６６　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．１４　ｍＬ）溶液に４Ｍ１，４－ジオキサン溶液（４．１４　ｍＬ、１６．６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応液を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

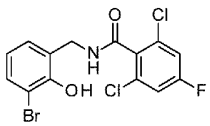
ＨＰＬＣ保持時間：０．２８分（分析条件Ｄ）

[0306] 第二工程

化合物Ｗ１

Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－２，６－ジクロロ－４－フルオロベンズアミド

[化146]



２，６－ジクロロ－４－フルオロ安息香酸（５．１７　ｇ、２４．７　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０．０　ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９．５９　ｇ、７４．２　ｍｍｏｌ）およ

びＨＡＴＵ（９．４１　ｇ、２４．７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に対して、２－（アミノメチル）－６－ブロモフェノール塩酸塩（５．９０　ｇ、２４．７　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．３９　ｇ、４９．５　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７０．０　ｍＬ）溶液を滴下し、室温で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

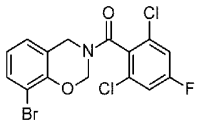
ＨＰＬＣ保持時間：０．８０分（分析条件Ｚ）

[0307] 第三工程

化合物Ｗ２

（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）メタノン

[化147]



Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－２，６－ジクロロ－４－フルオロベンズアミド（１３．３　ｇ、３３．８　ｍｍｏｌ）のトルエン（３３．０　ｍＬ）／１，４－ジオキサン（３３．０　ｍＬ）溶液にｐ－トルエンスルホン酸（６．４３　ｇ、３３．８　ｍｍｏｌ）およびパラホルムアルデヒド（１９．６　ｇ、６７７　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で５時間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。別に上記と同様の方法で得られた化合物と混合し、エタノールを加え、トリチュレーションすることにより標題化合物（８．５２　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

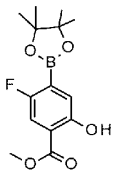
ＨＰＬＣ保持時間：１．４６分（分析条件Ｓ）

[0308] 第四工程

化合物Ｗ９

メチル　５－フルオロ－２－ヒドロキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト

[化148]



メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアト（１６．１　ｇ、６４．７　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２２０　ｍＬ）溶液にビス（ピナコラト）ジボロン（３２．８　ｇ、１２９　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１９．０　ｇ、１９４　ｍｍｏｌ）および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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（２．６４　ｇ、３．２３　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。得られた粗生成物を続く反応に用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

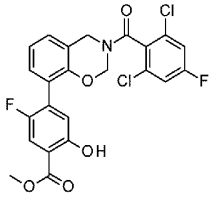
ＨＰＬＣ保持時間：０．９６分（分析条件Ｄ）

[0309] 第五工程

化合物Ｗ３

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアト

[化149]



メチル　５－フルオロ－２－ヒドロキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアート（１５．４ｇ、５１．８　ｍｍｏｌ）および（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）メタノン（２１．０　ｇ、５１．８　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２１０　ｍＬ）／水（２１．０　ｍＬ）溶液に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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（１．９０　ｇ、２．５９　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１４．３　ｇ、１０４　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（９９％、２５．４　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

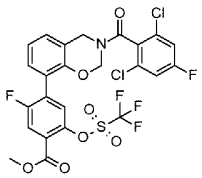
ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分（分析条件Ｄ）

[0310] 第六工程

化合物Ｗ４

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアート

[化150]



メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２

，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアト（４５．４　ｍｇ、０．０９２０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．９１９　ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３２０　ｍＬ、０．１８４　ｍｍｏｌ）およびＮ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（４９．２　ｍｇ、０．１３８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９２％、　５３．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

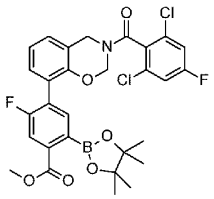
ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分（分析条件Ｄ）

[0311] 第七工程

化合物Ｗ５

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト

[化151]



メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアト（１７．９　ｇ、２８．６　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１７８　ｍＬ）溶液にビス（ピナコラト）ジボロン（１４．５　ｇ、５７．１　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物ジクロロメタンコンプレックス（１．０５　ｇ、１．４３　ｍｍｏｌ）およ

び酢酸カリウム（８．４１　ｇ、８５．７　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１６時間撹拌した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

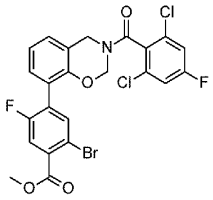
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｔ）

[0312] 第八工程

化合物Ｗ６

メチル　２－ブロモ－４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロベンゾアト

[化152]



メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト（２００　ｍｇ、０．３３１　ｍｍｏｌ）、臭化銅（ＩＩ）（２２２　ｍｇ、０．９９３　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．００　ｍＬ）－水（１．００　ｍＬ）溶液を８０℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．５％　トリフルオロ酢酸）で精製し、標題化合物（６３％、　４．３９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

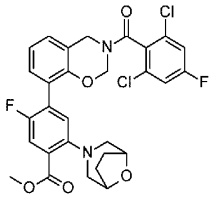
ＨＰＬＣ保持時間：３．５８分（分析条件ＡＡ）

[0313] 第九工程

化合物Ｗ

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾアト

[化153]



メチル　２－ブロモ－４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロベンゾアト（４００　ｍｇ、０．７１８　ｍｍｏｌ）、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（１２２　ｍｇ、１．０８　ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（６９．１　ｍｇ、０．０７２０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（７０２　ｍｇ、２．１５　ｍｍｏｌ）のトルエン（４．７９　ｍＬ）溶液を１００℃で終夜撹拌した。反応液に１－メチルピロリジン－２－オンおよびギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．５％　トリフルオロ酢酸）で精製し、標題化合物（２６％、　１１０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９６分（分析条件Ｄ）

[0314] 化合物Ｘ

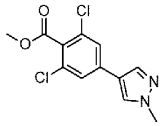
メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾル－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアト

第一工程

化合物Ｘ２

メチル　２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾアト

[化154]



メチル　４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾアト（５２３　ｍｇ、１．８４２　ｍｍｏｌ）および（１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（４６０　ｍｇ、２．２１　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８．３７　ｍＬ）－水（０．８３７　ｍＬ）溶液に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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（１３５　ｍｇ、０．１８４　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（７６４　ｍｇ、５．５３　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１時間撹拌した。反応混合液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．５％　ギ酸）で精製し、標題化合物を定量的に（５８１　ｍｇ）得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

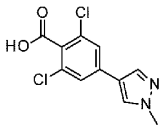
ＨＰＬＣ保持時間：０．７４分（分析条件Ｄ）

[0315] 第二工程

化合物Ｘ３

２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）安息香酸

[化155]



メチル　２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾアト（５８２　ｍｇ、２．０４　ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（３．０６　ｍＬ）－水（１．０２　ｍＬ）溶液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．０４　ｍＬ、１０．２　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌し

た。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．５％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８６％、　４７７ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

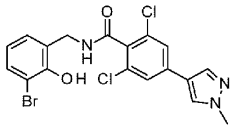
ＨＰＬＣ保持時間：０．５６分（分析条件Ｋ）

[0316] 第三工程

化合物Ｘ４

Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンズアミド

[化156]



２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）安息香酸（４７７　ｍｇ、１．７６　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８．２０　ｍＬ）溶液にＨＡＴＵ（６５６　ｍｇ、１．７３　ｍｍｏｌ）、２－（アミノメチル）－６－ブロモフェノール塩酸塩（３９２　ｍｇ、１．６４　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．１５ｍＬ、６．５７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。反応液を濾過した後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．５％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９０％、　１９８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

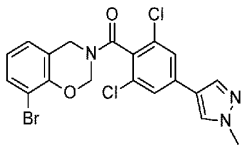
ＨＰＬＣ保持時間：０．７４分（分析条件Ｄ）

[0317] 第四工程

化合物Ｘ５

（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノン

[化157]



Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンズアミドを用いて化合物Ｗの第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

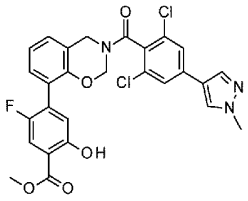
ＨＰＬＣ保持時間：０．８５分（分析条件Ｄ）

[0318] 第五工程

化合物Ｘ６

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアト

[化158]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノンおよびメチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアトを用いて化合物Ｂの第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

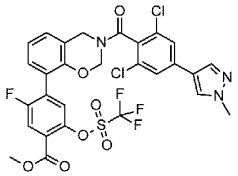
ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ｄ）

[0319] 第六工程

化合物Ｘ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾル－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアト

[化159]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアト（６６．６　ｍｇ、０．１２０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．２０　ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４１７　ｍＬ、０．２３９　ｍｍｏｌ）およびＮ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（６４．１　ｍｇ、０．１８０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合液を１Ｍ塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）精製し、標題化合物（９７％、　７９．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分（分析条件Ｄ）

[0320] 化合物Ｙ

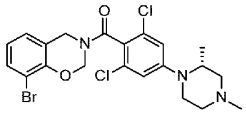
メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアト

第一工程

化合物Ｙ１

（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］フェニル］メタノン

[化160]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）メタノン（５００　ｍｇ、１．２３　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（２．１５　ｍＬ）溶液に（３Ｒ）－１，３－ジメチルピペラジン（７０５　ｍｇ、６．１７　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．００２１５　ｍＬ、１２．３　ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ下にて２００℃で１．５時間撹拌した後、２２０℃で１．５時間攪拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．５％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６６％、　４０６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

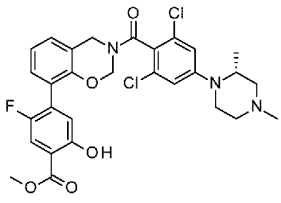
ＨＰＬＣ保持時間：０．５６分（分析条件Ｄ）

[0321] 第二工程

化合物Ｙ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアト

[化161]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル

）－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］フェニル］メタノンおよびメチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアトを用いて、化合物Ｂの第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

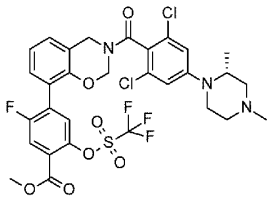
ＨＰＬＣ保持時間：０．７１分（分析条件Ｔ）

[0322] 第三工程

化合物Ｙ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ベンゾアト

[化162]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾアトを用いて、化合物Ｗの第六工程と同様の操作により標題化合物を得た。ただし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの代わりにトリエチルアミンを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６８分（分析条件Ｄ）

[0323] 化合物Ｚ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－

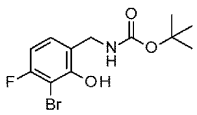
フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｚ２

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート

[化163]



３－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシベンゾニトリル（１７６　ｍｇ、０．８１３　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．６３　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、１Ｍボラン－テトラヒドロフラン　コンプレックス（１．６３　ｍＬ、１．６３　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２．５時間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、５Ｍ塩酸（０．３５８　ｍＬ、１．７９　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、６Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．２９８　ｍＬ、１．７９　ｍｍｏｌ）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．２６６　ｍＬ、０．９７６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和塩化水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６０％、１５６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６４［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

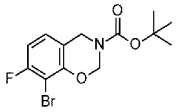
ＨＰＬＣ保持時間：０．８６分（分析条件Ｏ）

[0324] 第二工程

化合物Ｚ３

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化164]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマートを用いて化合物W、第三工程と同様の方法により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

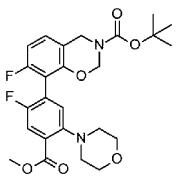
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｏ）

[0325] 第三工程

化合物Ｚ４

ｔｅｒｔ－ブチル　７－フルオロ－８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化165]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（４００　ｍｇ、１．２０　ｍｍｏｌ）および（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）ボロン酸（６３９　ｍｇ、１．８１　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．０２　ｍＬ）－水（１．００　ｍＬ）溶液にリン酸カリウム（１．２８　ｇ、６．０２　ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５１．０　ｍｇ、０．０６００　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で４．５時間撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和塩化水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精

製し、標題化合物（９２％、５４４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９６分（分析条件Ｏ）

[0326] 第四工程

化合物Ｚ５

メチル　５－フルオロ－４－（７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト塩酸塩

[化166]



ｔｅｒｔ－ブチル　７－フルオロ－８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物Ｂの第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

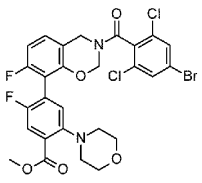
ＨＰＬＣ保持時間：０．４９分（分析条件Ｏ）

[0327] 第五工程

化合物Ｚ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化167]



メチル　５－フルオロ－４－（７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾアト塩酸塩および４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。ただし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの代わりにジイソプロピルアミンを用いた。

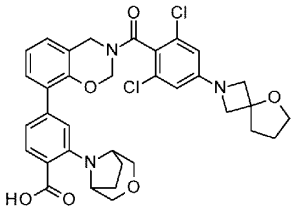
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分（分析条件Ｏ）

[0328] 化合物１－６１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化168]



化合物Ｄおよび５－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６５分、１．６８分（分析条件Ｂ）

[0329] 化合物１－７１

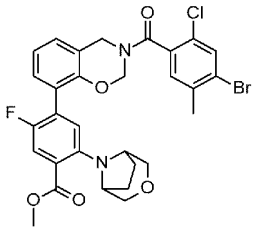
４－［３－［２－クロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－５－メチルベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＣＰ８

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化169]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

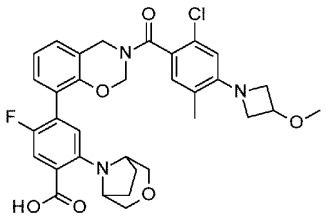
ＨＰＬＣ保持時間：１．０２分（分析条件Ｄ）

[0330] 第二工程

化合物１－７１

４－［３－［２－クロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－５－メチルベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化170]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび３－メトキシアゼチジン塩酸塩を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４８分（分析条件Ｂ）

[0331] 化合物１－７４

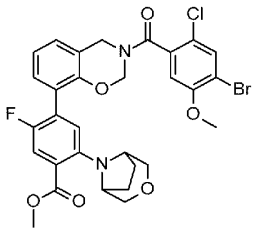
４－［３－［２－クロロ－５－メトキシ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＣＰ９

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化171]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

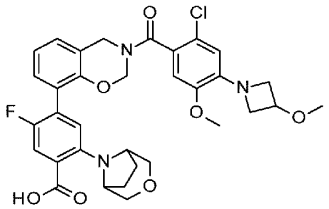
ＨＰＬＣ保持時間：０．９７分（分析条件Ｄ）

[0332] 第二工程

化合物１－７４

４－［３－［２－クロロ－５－メトキシ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化172]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび3－メトキシアゼチジン塩酸塩を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

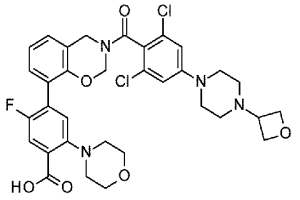
ＨＰＬＣ保持時間：１．４７分（分析条件Ｂ）

[0333] 化合物１－５５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキ

サジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化173]



化合物Ｂ（１２．０　ｍｇ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）および１－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（５．４７　ｍｇ、０．０３８０　ｍｍｏｌ）、［２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．５４　ｍｇ、０．００１９２　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１８．８　ｍｇ、０．０５８０　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．１９２　ｍＬ）溶液を１００℃で１時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を濃縮した。メタノール（０．０９５０　ｍＬ）、テトラヒドロフラン（０．０９５　ｍＬ）および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０３８０　ｍＬ、０．１９０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３０分撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６４％、　８．２０　ｍｇ）を得た。

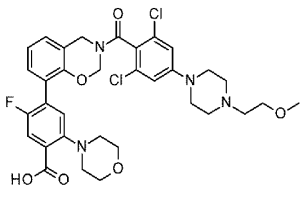
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７５分、０．８０分（分析条件Ａ）

[0334] 化合物１－５４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化174]



化合物Ｂ（１．７２　ｇ、２．７６　ｍｍｏｌ）および１－（２－メトキシエチル）ピペラジン（０．８１８　ｍｌ、５．５１　ｍｍｏｌ）、［２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６５．０　ｍｇ、０．０８１０　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．６９　ｇ、８．２７　ｍｍｏｌ）のトルエン（１５．０　ｍＬ）溶液を９５℃で２時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を濃縮した。ジメチルスルホキシド（５．００　ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５．００　ｍＬ）および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．７６　ｍＬ、１３．８　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し１，４－ジオキサンを除き、ギ酸を加え、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６７％、１．２４　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分、０．８２分（分析条件Ａ）

[0335] 化合物１－８８

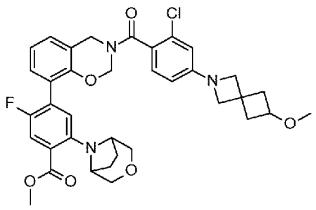
４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＣＰ６

メチル　４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化175]



化合物Ｈ（３．４６　ｇ、５．６２　ｍｍｏｌ）および６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（１．８４　ｇ、１１．２　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（１７０　ｍｇ、０．１６９　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（９．１５　ｇ、２８．１　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３４．６　ｍＬ）溶液を１００℃で２時間加熱した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（８６％、　３．２０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

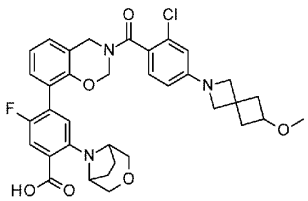
ＨＰＬＣ保持時間：３．１分（分析条件ＡＦ）

[0336] 第二工程

化合物１－８８

４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化176]



メチル　４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ

［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３．１７ｇ、４．７９　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７．６１　ｍＬ）溶液にエタノール（７．６１　ｍＬ）および８Ｍ水酸化カリウム水溶液（２．９９　ｍＬ、２３．９　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３５分間加熱した。反応液を０℃に冷却し、０．５Ｍ塩酸を加えた。生じた固体を濾取し、エタノール／水で洗浄し、標題化合物（９７％、　３．０１　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６４分（分析条件Ｂ）

[0337] 化合物１－８３

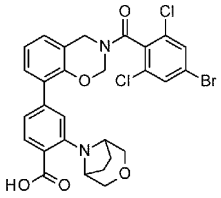
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

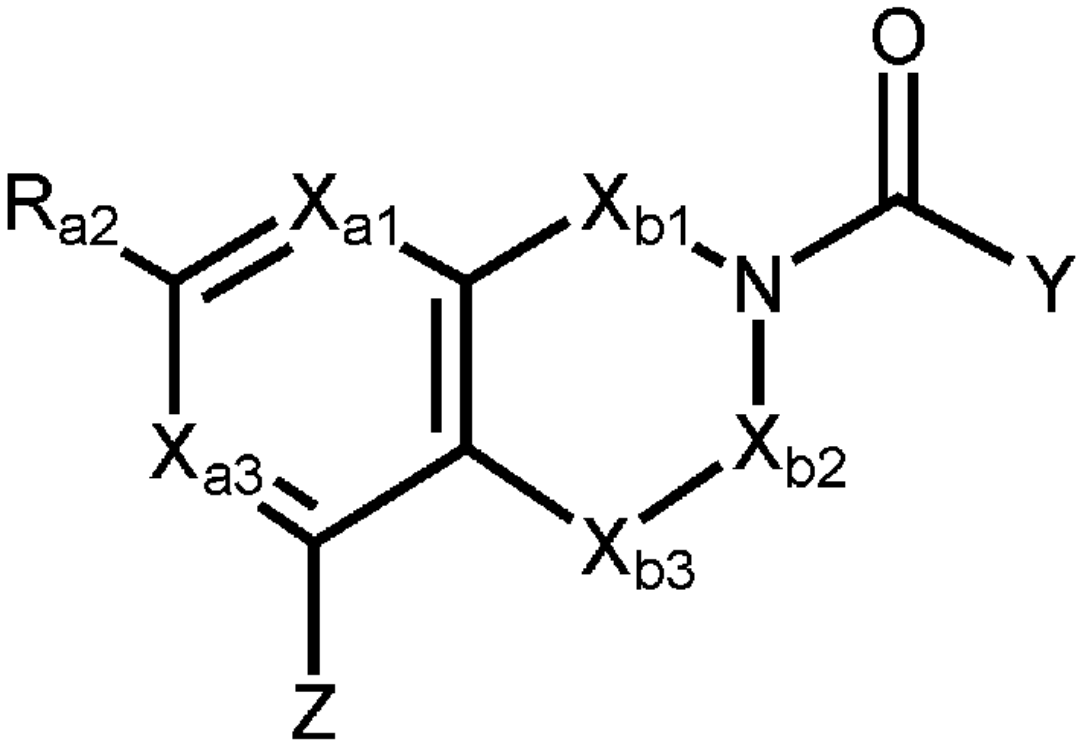
化合物ＣＰ７

４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化177]



化合物Ｄ（２４．０　ｇ、３８．０　ｍｍｏｌ）の１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（１２０　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（２３．７　ｍＬ、１９０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間攪拌した。反応




（ 1 ）

して濃縮した。残渣にアセトニトリルを加え、５０℃で１５分間攪拌した。室温まで冷却し、水を加え、２５℃で３０分間攪拌した。得られた固体を濾取し、アセトニトリル／水（１／２）で洗浄することで標題化合物（７０％、　１５．８　ｇ）を得た。

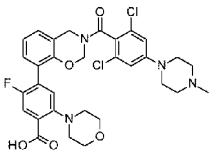
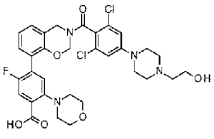
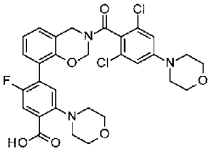
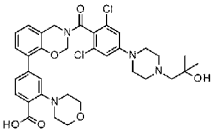
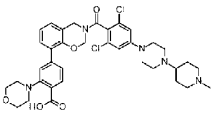
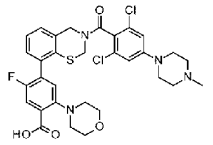
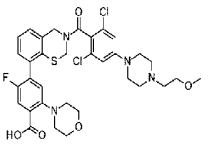
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

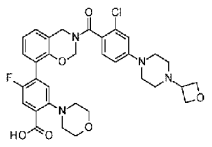
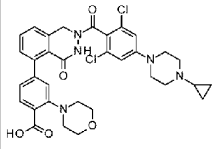
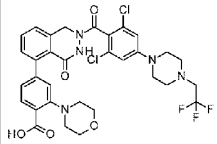
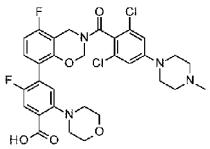
ＨＰＬＣ保持時間：１．６７、１．７０分（分析条件Ｂ）

[0339]　対応する中間体および表１－５に示す市販のアミン試薬を用いて化合物１－５５の製法と同様の操作により表１－４に示す化合物を得た。ただし、化合物１－５９の合成においてはトルエン溶液の代わりに１，４－ジオキサン溶液を使用した。

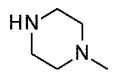
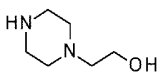
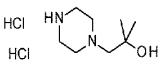
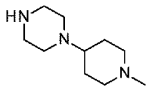
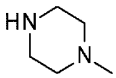
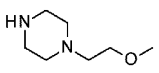
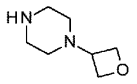
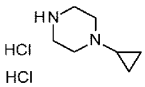
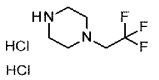
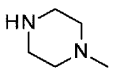
[0340]

[表1-4]

| 化合物番号 | 中間体番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-56 | 化合物B |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.76，0.81 | 629 |
| 1-58 | 化合物B |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.74，0.80 | 659 |
| 1-59 | 化合物B |  | ４－［３－（２，６－ジクロロ－４－モルホリン－４－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.42 | 616 |
| 1-62 | 化合物E |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.75，0.80 | 669 |
| 1-63 | 化合物E |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 0.81，0.86 | 694 |
| 1-68 | 化合物G |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.75，0.79 | 645 |
| 1-69 | 化合物G |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.78，0.82 | 689 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-70 | 化合物I |  | 4－［3－［2－クロロ－4－［4－（オキセタン－3－イル）ピペラジン－1－イル］ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.75 | 637 |
| 1-75 | 化合物L |  | 4－［2－［2，6－ジクロロ－4－（4－シクロプロピルピペラジン－1－イル）ベンゾイル］－4－オキソ－1，3－ジヒドロフタラジン－5－イル］－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.73 | 650 |
| 1-77 | 化合物L |  | 4－［2－［2，6－ジクロロ－4－［4－（2，2，2－トリフルオロエチル）ピペラジン－1－イル］ベンゾイル］－4－オキソ－1，3－ジヒドロフタラジン－5－イル］－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 1.01，1.03 | 692 |
| 1-78 | 化合物M |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）ベンゾイル］－5－フルオロ－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.77，0.84 | 647 |

[0341] [表1-5]

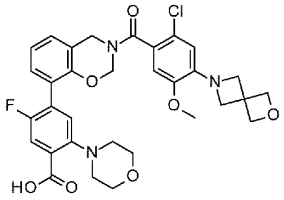
| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-56 |  | 1-58 |  | 1-59 |  |
| 1-62 |  | 1-63 |  | 1-68 |  |
| 1-69 |  | 1-70 |  | 1-75 |  |
| 1-77 |  | 1-78 |  | | |

[0342] 化合物１－７３

４－［３－［２－クロロ－５－メトキシ－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，

３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化179]



化合物Ｋ（６０．０　ｍｇ、０．０９７０　ｍｍｏｌ）、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン オキサラート（２７．５　ｍｇ、０．１４５　ｍｍｏｌ），炭酸セシウム（１５８　ｍｇ、０．４８４　ｍｍｏｌ）、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（１２．１　ｍｇ、０．０１９０　ｍｍｏｌ），トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）－クロロホルム付加体（１０．０　ｍｇ、０．００９６８　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．９６０　ｍＬ）溶液を１００℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．１２１　ｍＬ、　０．９７０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３０分間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５５％、３３．２　ｍｇ）を得た。

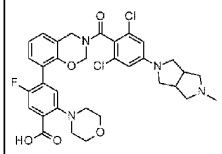
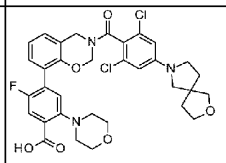
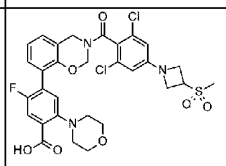
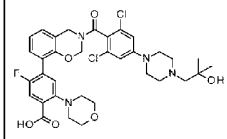
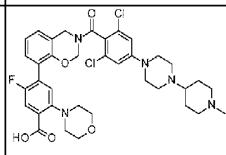
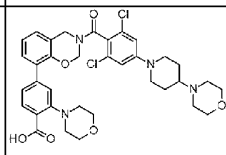
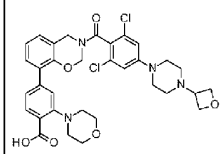
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

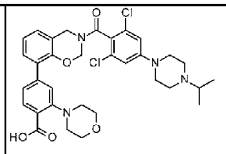
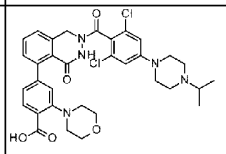
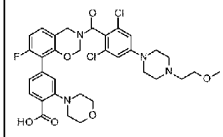
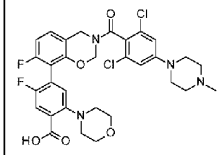
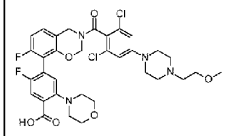
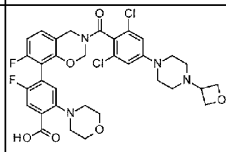
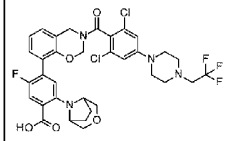
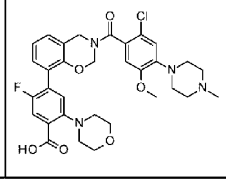
ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件Ｂ）

[0343] 対応する中間体および表１－７に示すアミン試薬を用いて化合物１－７３の製法と同様の操作により表１－６に示す化合物を得た。ただし、化合物１－５７、化合物１－６７、化合物１－７６においてはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）－クロロホルム付加体の代わりに酢酸パラジウム（ＩＩ）を用いた。また、化合物１－５７、１－６０、１－６５、１－６６、１－６７、１－７６、１－７９、１－８０、１－８１、１－８２、１－３５においては１－メチルピロリジン－２－オン溶媒の代わりにトルエ

ン溶媒を用いた。

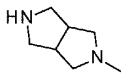
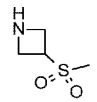
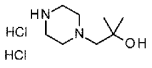
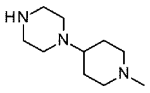
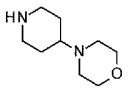
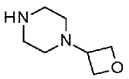
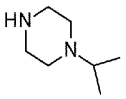
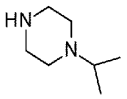
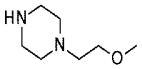
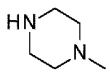
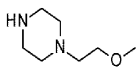
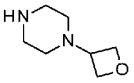
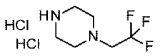
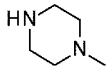
[0344] [表1-6]

| 化合物番号 | 中間体番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-48 | 化合物Ｂ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチル－１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 0.00，1.03 | 655 |
| 1-49 | 化合物Ｂ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.5 | 656 |
| 1-53 | 化合物Ｂ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルスルホニルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.30，1.34 | 664 |
| 1-57 | 化合物Ｂ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 0.77，0.82 | 687 |
| 1-60 | 化合物Ｂ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 0.68，0.75 | 712 |
| 1-65 | 化合物Ｅ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 0.79，0.83 | 681 |
| 1-66 | 化合物Ｅ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 0.74，0.80 | 653 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-67 | 化合物E |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－（4－プロパン－2－イルピペラジン－1－イル）ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.78，0.83 | 639 |
| 1-76 | 化合物L |  | 4－［2－［2，6－ジクロロ－4－（4－プロパン－2－イルピペラジン－1－イル）ベンゾイル］－4－オキソ－1，3－ジヒドロフタラジン－5－イル］－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.716 | 652 |
| 1-79 | 化合物N |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［4－（2－メトキシエチル）ピペラジン－1－イル］ベンゾイル］－7－フルオロ－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.77，0.82 | 673 |
| 1-80 | 化合物Z |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）ベンゾイル］－7－フルオロ－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.76，0.82 | 647 |
| 1-81 | 化合物Z |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［4－（2－メトキシエチル）ピペラジン－1－イル］ベンゾイル］－7－フルオロ－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.79，0.84 | 691 |
| 1-82 | 化合物Z |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［4－（オキセタン－3－イル）ピペラジン－1－イル］ベンゾイル］－7－フルオロ－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.76，0.82 | 689 |
| 1-35 | 化合物A |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［4－（2，2，2－トリフルオロエチル）ピペラジン－1－イル］ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－（3－オキサ－8－アザビシクロ［3．2．1］オクタン－8－イル）安息香酸 | B | 1.63 | 723 |
| 1-72 | 化合物K |  | 4－［3－［2－クロロ－5－メトキシ－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | B | 0.96 | 625 |

[0345]

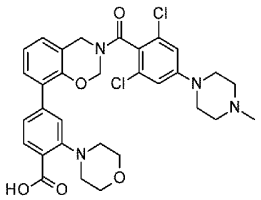
[表1-7]

| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-48 |  | 1-49 |  | 1-53 |  |
| 1-57 |  | 1-60 |  | 1-65 |  |
| 1-66 |  | 1-67 |  | 1-76 |  |
| 1-79 |  | 1-80 |  | 1-81 |  |
| 1-82 |  | 1-35 |  | 1-72 |  |

[0346] 化合物１－６４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化180]



化合物Ｆ（１０．０　ｍｇ、０．０１７０　ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン（０．００３７６　ｍＬ、０．０３４０　ｍｍｏｌ）、［２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．３５　ｍｇ、０．００１６９　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１６．５　ｍｇ、０．０５１０　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．１５０　ｍＬ）溶液を１００℃で４５分間加熱した。反応液を室温まで冷却し、１

－メチルピペラジン（０．００３７６　ｍＬ、０．０３４０　ｍｍｏｌ）、［２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．３５　ｍｇ、０．００１６９　ｍｍｏｌ）、１－メチルピロリジン－２－オン（０．１００　ｍＬ）を追加し、１００℃で４５分間加熱した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３５％、　３．６０　ｍｇ）を得た。

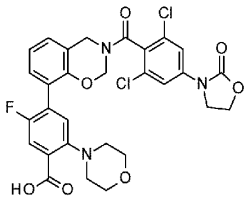
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７４分、０．８０分（分析条件Ａ）

[0347] 化合物１－５１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化181]



化合物Ｂ（５０．０　ｍｇ、０．０８０　ｍｍｏｌ）、１，３－オキサゾリジン－２－オン（１４．０　ｍｇ、０．１６０　ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１５．４　ｍｇ、０．１６０　ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（７．７１　ｍｇ、０．００８０１　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（１．００　ｍＬ）溶液を１００℃で１５時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９６％、４．８０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３２分、１．３５分（分析条件Ｂ）

[0348] 化合物１－５２

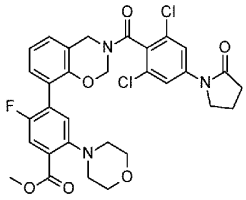
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキソピロリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＣＰ３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキソピロリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化182]



化合物Ｂ（６０．０　ｍｇ、０．０９６０　ｍｍｏｌ）、ピロリジン－２－オン（１６．４　ｍｇ、０．１９２　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３９．８　ｍｇ、０．２８８　ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（９．１５　ｍｇ、０．０４８０　ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－１－Ｎ，２－Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３．７　ｍｇ、０．０９６０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．９６０　ｍＬ）溶液を１００℃で４．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷まし、さらにピロリジン－２－オン（８．１８　ｍｇ、０．０９６０　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３９．８　ｍｇ、０．２８８　ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３．６６　ｍｇ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，２Ｒ）－１－Ｎ，２－Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４．１０　ｍｇ、０．０２９０　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で４．５時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４４％、２６．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

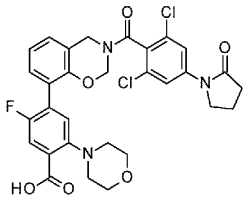
ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分（分析条件Ｄ）

[0349] 第二工程

化合物１－５２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキソピロリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化183]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキソピロリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（２６．３　ｍｇ、０．０４２０　ｍｍｏｌ）、トリメチルスタナンオール（３０．３　ｍｇ、０．１６７　ｍｍｏｌ）のクロロベンゼン（０．１４０　ｍＬ）溶液をマイクロウエーブ下にて２００℃で０．７５時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９７％、２４．９　ｍｇ）を得た。

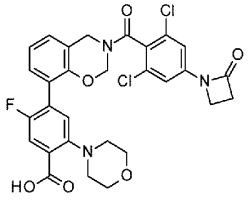
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３５分、１．３６分（分析条件Ｂ）

[0350] 化合物１－５０

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキソアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化184]



化合物Ｃ（４０．０　ｍｇ、０．０６６０　ｍｍｏｌ）、アゼチジン－２－オン（１４．０　ｍｇ、０．１９７　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６４．１　ｍｇ、０．１９７　ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（６．３１　ｍｇ、０．００６５５　ｍｍｏｌ）の1,４－ジオキサン（０．８００　ｍＬ）溶液を１００℃で２時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５２％、２０．３　ｍｇ）を得た。

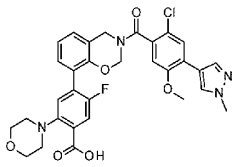
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分、１．３６分（分析条件Ｄ）

[0351] 化合物２－６

４－［３－［２－クロロ－５－メトキシ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化185]



化合物Ｋ（５２．０　ｍｇ、０．０８４０　ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２２．７　ｍｇ、０．１０９　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３４．８　ｍｇ、０．２５２　ｍｍｏｌ）、および［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（６．１４　ｍｇ、０．００８３９　ｍｍｏｌ）の1，４－ジオキサン（

０．４００　ｍＬ）と水（０．０４００　ｍＬ）の溶液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した後、得られた残渣に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０５０３　ｍＬ、０．２５２　ｍｍｏｌ）と１，４－ジオキサン（０．５００　ｍＬ）を加えて６０℃で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液とジメチルスルホキシドを加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６９％、３５．０ｍｇ）を得た。

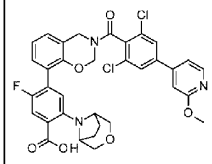
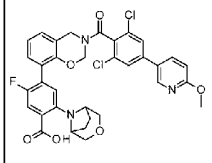
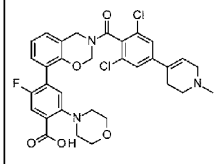
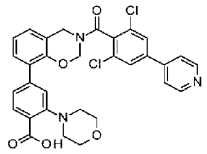
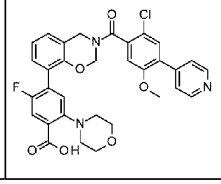
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ａ）

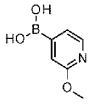
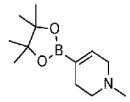
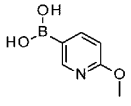
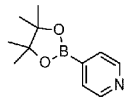
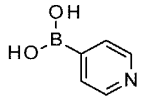
[0352] 文献既知または市販されている各種ボロン酸かボロン酸エステル、または表２－２に示すボロン酸かボロン酸エステルを用いて、化合物２－６の製法と同様の操作により、表２－１に示す化合物を合成した。ただし、化合物２－４の合成においては［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドの代わりにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを用い、化合物２－５の合成においては１，４－ジオキサン／水の代わりにトルエンを使用した。

[0353]

[表2-1]

| 原料 | 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 2-1 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシピリジン－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.57 | 664 |
| A | 2-2 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.59，1.60 | 664 |
| B | 2-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 0.95，1.02 | 626 |
| E | 2-4 |  | ４－［３－（２，６－ジクロロ－４－ピリジン－４－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.76，0.82 | 590 |
| K | 2-5 |  | ４－［３－（２－クロロ－５－メトキシ－４－ピリジン－４－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.07 | 604 |

[0354] [表2-2]

| 最終物化合物番号 | ボロン酸 | 最終物化合物番号 | ボロン酸エステル |
|---|---|---|---|
| 2-1 |  | 2-3 |  |
| 2-2 |  | 2-5 |  |
| 2-4 |  | | |

[0355] 化合物３－２

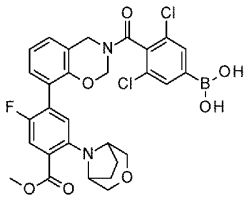
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＲＯ４

［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸

[化186]



化合物Ａ（１．００　ｇ、１．５４　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．７８１　ｇ、３．０８　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（０．１２６　ｇ、０．１５４　ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（０．４５３　ｇ、４．６１　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．１３　ｍＬ）溶液を１００℃で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、セライト濾過した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濃縮した。残渣のエタノール（１４．０　ｍＬ）溶液に、過ヨウ素酸（０．５２６　ｇ、２．０６　ｍｍｏｌ）の水（１．４０　ｍＬ）溶液を加えた。反応液を室温で１．５時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽

和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８９％、０．８４５　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

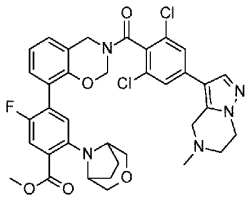
ＨＰＬＣ保持時間：０．８２分、０．８５分（分析条件Ｄ）

[0356] 第二工程

化合物３－２ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化187]



［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸（４８．１　ｍｇ、０．０７８０　ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン（１３．０　ｍｇ、０．０６００　ｍｍｏｌ）、ＡＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３．８２　ｍｇ、０．００６０２　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３３．３　ｍｇ、０．２４１　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．５４０　ｍＬ）、水（０．００５４０　ｍＬ）溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９２％、３８．９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

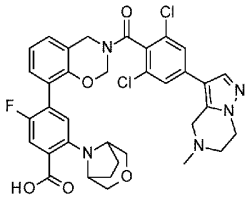
ＨＰＬＣ保持時間：０．７０分（分析条件Ｄ）

[0357] 第三工程

化合物３－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化188]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３８．９　ｍｇ、０．０５５０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．５５０　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０６８８　ｍＬ、０．５５１　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を６０℃で１時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６４％、２４．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１４分、１．１８分（分析条件Ｂ）

[0358] 化合物３－６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］

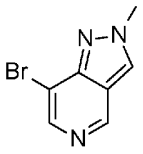
ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｈ６

７－ブロモ－２－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン

[化189]



７－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（８０．０　ｍｇ、０．４０４　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０２　ｍＬ）溶液に１Ｍナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド　テトラヒドロフラン溶液（０．６０６　ｍＬ、０．６０６　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．０７６０　ｍＬ、１．２１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５分間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（メタノール／水、０．０１Ｍ　酢酸アンモニウム）で精製し、標題化合物（１２％、１０．４　ｍｇ）を得た。

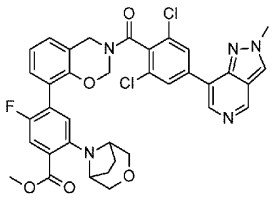
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ：　９．０５　（１Ｈ，　ｓ），　８．４４　（１Ｈ，　ｓ），　８．１９　（１Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　０．３４　Ｈｚ），　４．３２　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　０．３４　Ｈｚ）．

[0359] 第二工程

化合物３－６ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化190]



［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸および７－ブロモ－２－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジンを用いて、化合物３－２の第二工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

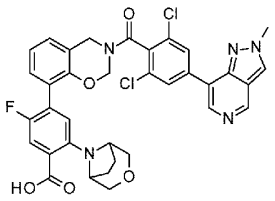
ＨＰＬＣ保持時間：０．６９分、０．７２分（分析条件Ｄ）

[0360] 第三工程

化合物３－６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化191]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化

合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１５分、１．１９分（分析条件Ｂ）

[0361] 化合物３－１０

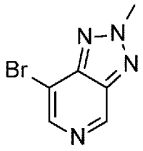
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｈ１０

７－ブロモ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

[化192]



７－ブロモ－３Ｈ－トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン（１９９　ｍｇ、１．００　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００　ｍＬ）溶液に１Ｍナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド　テトラヒドロフラン溶液（１．５０　ｍＬ、１．５０　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．１８８　ｍＬ、３．００　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３３％、６９．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５０分（分析条件Ｄ）

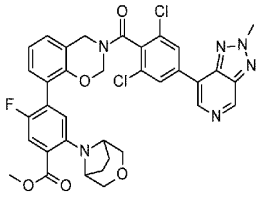
[0362] 第二工程

化合物３－１０ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４

，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化193]



［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸および７－ブロモ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジンを用いて、化合物３－２の第二工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

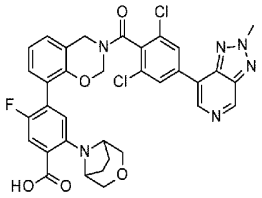
ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分、０．９４分（分析条件Ｄ）

[0363] 第三工程

化合物３－１０

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化194]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［

４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４３分、１．４５分（分析条件Ｂ）

[0364] 化合物３－１７

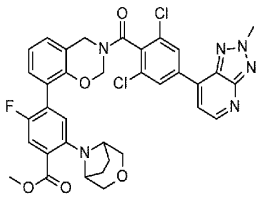
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物３－１７ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

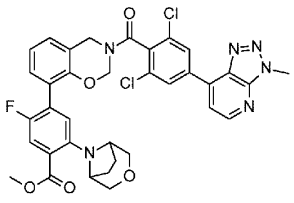
[化195]



化合物３－１９ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化196]



７－ブロモ－３Ｈ－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン（１００　ｍｇ、０．５０２　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．５１　ｍＬ）溶液に１Ｍナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド　テトラヒドロフラン溶液（０．７５４　ｍＬ、０．７５４　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．０９４０　ｍＬ、１．５１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１８時間撹拌した。１Ｍナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド　テトラヒドロフラン溶液（０．７５４　ｍＬ、０．７５４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。１Ｍナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド　テトラヒドロフラン溶液（０．７５４　ｍＬ、０．７５４　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．０９４　ｍＬ、１．５１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（メタノール／水、０．０１Ｍ　酢酸アンモニウム）で精製し、７－ブロモ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジンおよび７－ブロモ－３－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジンの混合物（２５％、２７．０　ｍｇ）を得た。　得られた混合物および［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸を用いて、化合物３－２の第二工程と同様の操作により、標題化合物３－１７ａおよび標題化合物３－１９ａを得た。ただし、精製には逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）、続いてＳＦＣ（ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＣ２　Ｔｏｒｕｓ　１－ＡＡ、超臨界二酸化炭素／メタノール）を用いた。

化合物３－１７ａ

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０３［Ｍ＋Ｈ］＋

ＳＦＣ保持時間：３．１８分（分析条件：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＣ２　Ｔｏｒｕｓ　１－ＡＡ　４．６　ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／メタノール＝７０／３０（１０分）、４０℃、２７０　ｎｍ）

化合物３－１９ａ

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０３［Ｍ＋Ｈ］＋

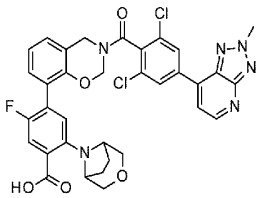
ＳＦＣ保持時間：２．４４分（分析条件：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＣ２　Ｔｏｒｕｓ　１－ＡＡ　４．６　ｍｍ　Ｉ．Ｄ．ｘ５０　ｍｍ、５　μｍ、超臨界二酸化炭素／メタノール＝７０／３０（１０分）、４０℃、２７０　ｎｍ）

[0365] 第二工程

化合物３－１７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化197]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

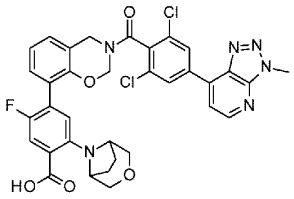
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８９［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：１．５２分、１．５６分（分析条件Ｂ）

[0366] 化合物３－１９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化198]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５７分、１．５８分（分析条件Ｂ）

[0367] 化合物３－２６

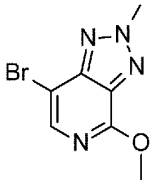
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｈ２６

７－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

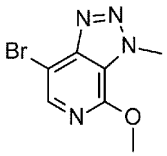
[化199]



化合物ｈ２７

７－ブロモ－４－メトキシ－３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン

[化200]



７－ブロモ－４－メトキシ－３Ｈ－トリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン（４０．０　ｍｇ、０．１７５　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．９００　ｍＬ）溶液に２．４Ｍリチウムビス(トリメチルシリル)アミド　テトラヒドロフラン溶液（０．１０９　ｍＬ、０．２６２　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．０６６０　ｍＬ、１．０５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で６８時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物ｈ２６（５．０％、２．１０　ｍｇ）および標題化合物ｈ２７（４２％、１７．８　ｍｇ）を得た。

化合物ｈ２６

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分（分析条件Ｄ）

化合物ｈ２７

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

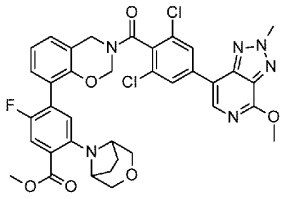
ＨＰＬＣ保持時間：０．６１分（分析条件Ｄ）

[0368] 第二工程

化合物３－２６ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化201]



［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸および７－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジンを用いて、化合物３－２の第二工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

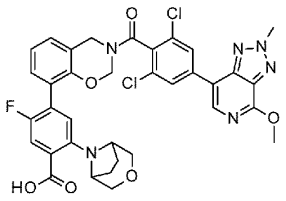
ＨＰＬＣ保持時間：１．０７分、１．１０分（分析条件Ｋ）

[0369] 第三工程

化合物３－２６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化202]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－２－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７０分、１．７１分（分析条件Ｂ）

[0370] 化合物３－２７

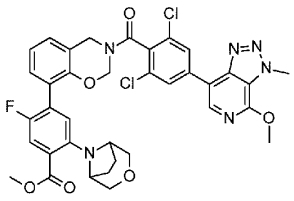
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物３－２７ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化203]



［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸および、化合物３－２６、第一工程で得られた７－ブロモ－４－メトキシ－３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジンを用いて、化合物３－２の第二工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

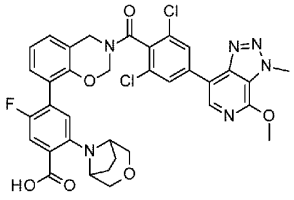
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｋ）

[0371] 第二工程

化合物３－２７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化204]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メトキシ－３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（

３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

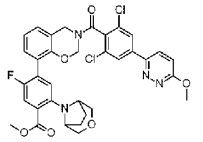
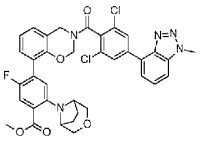
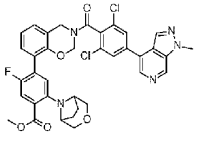
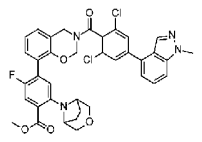
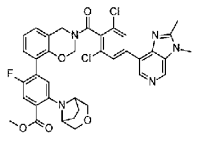
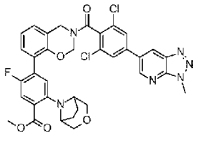
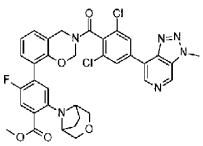
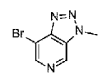
ＨＰＬＣ保持時間：１．６９分（分析条件Ｂ）

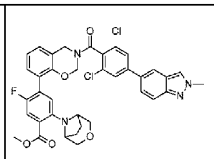
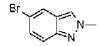
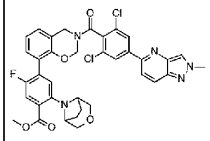
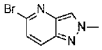
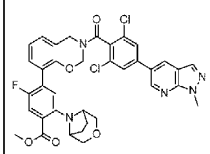
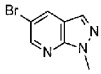
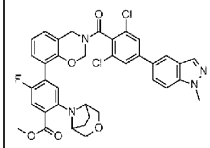
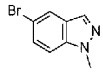
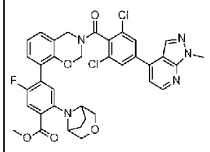
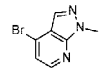
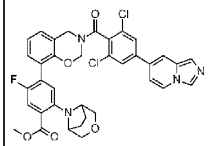
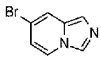
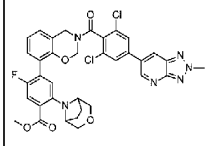
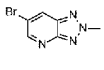
[0372] 第一工程

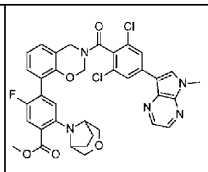
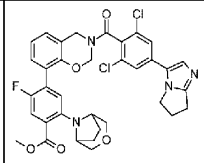
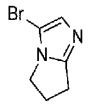
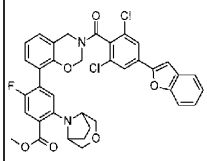
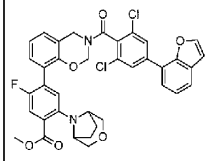
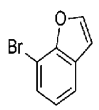
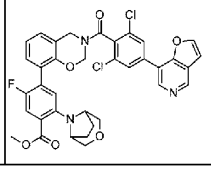
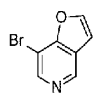
表３－１に示す化合物を、［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸および、表３－１に記載の臭化アリールを用いて、化合物３－２の第二工程と同様の操作により合成した。ただし、化合物番号３－１４ａ、３－１５ａ、３－１８ａの合成においてはＡＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を用い、炭酸カリウムの代わりに炭酸ナトリウムを用いた。

[0373]

[表3-1]

| 化合物番号 | 構造 | 臭化アリール | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-3a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシピリダジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.96 | 679 |
| 3-4a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルベンゾトリアゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.99 | 702 |
| 3-5a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.88 | 702 |
| 3-7a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルインダゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 1.02 | 701 |
| 3-8a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，３－ジメチルイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.72，0.74 | 716 |
| 3-9a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.97，0.98 | 703 |
| 3-11a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.89，0.91 | 703 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-12a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルインダゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.95 | 701 |
| 3-13a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.92，0.93 | 702 |
| 3-14a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.96 | 702 |
| 3-15a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルインダゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 1.00 | 701 |
| 3-16a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.97 | 702 |
| 3-18a |  |  | メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－７－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.74，0.76 | 687 |
| 3-20a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.95，0.97 | 703 |

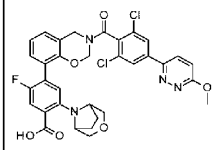
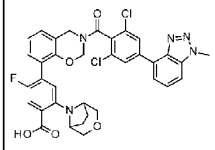
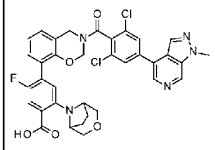
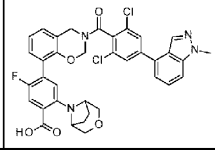
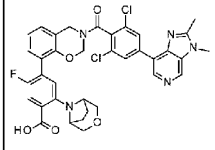
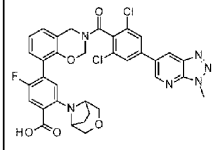
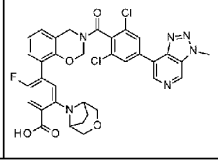
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-21a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.99 | 702 |
| 3-22a |  |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.61，0.64 | 677 |
| 3-23a |  |  | メチル　４－［３－［４－（１－ベンゾフラン－２－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 1.1 | 687 |
| 3-24a |  |  | メチル　４－［３－［４－（１－ベンゾフラン－７－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 1.07 | 687 |
| 3-25a |  |  | メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト | D | 0.80，0.82 | 688 |

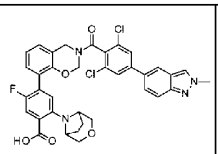
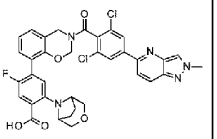
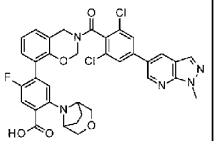
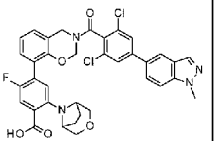
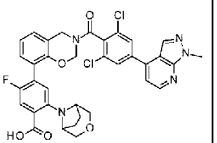
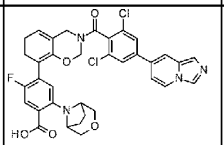
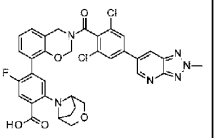
[0374] 第二工程

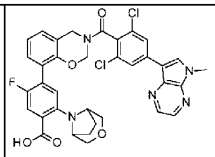
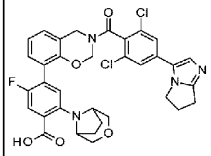
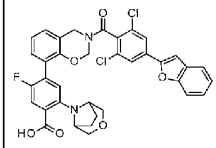
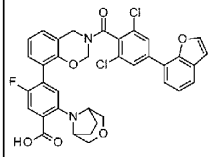
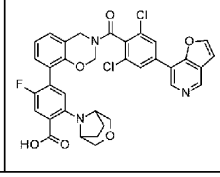
表３－２に示す化合物を、第一工程で得られた表３－１に記載のエステルを用いて、化合物３－２の第二工程と同様の操作により合成した。

[0375]

[表3-2]

| 化合物番号 | 構造 | エステル | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-3 |  | 3-3a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシピリダジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.50 | 665 |
| 3-4 |  | 3-4a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルベンゾトリアゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.64 | 688 |
| 3-5 |  | 3-5a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.44，1.46 | 688 |
| 3-7 |  | 3-7a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルインダゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.69 | 687 |
| 3-8 |  | 3-8a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，３－ジメチルイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.15 | 702 |
| 3-9 |  | 3-9a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.54，1.56 | 689 |
| 3-11 |  | 3-11a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチルトリアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.39，1.42 | 689 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-12 |  | 3-12a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルインダゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.50 | 687 |
| 3-13 |  | 3-13a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.44，1.45 | 688 |
| 3-14 |  | 3-14a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.50 | 688 |
| 3-15 |  | 3-15a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルインダゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.58 | 687 |
| 3-16 |  | 3-16a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.59 | 688 |
| 3-18 |  | 3-18a | ４－［３－（２，６－ジクロロ－４－イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－７－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.17，1.19 | 673 |
| 3-20 |  | 3-20a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルトリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.53，1.55 | 689 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3-21 |  | 3-21a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.69 | 688 |
| 3-22 |  | 3-22a | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.12 | 663 |
| 3-23 |  | 3-23a | ４－［３－［４－（１－ベンゾフラン－２－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.89，1.93 | 673 |
| 3-24 |  | 3-24a | ４－［３－［４－（１－ベンゾフラン－７－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.84 | 673 |
| 3-25 |  | 3-25a | ４－［３－（２，６－ジクロロ－４－フロ［３，２－ｃ］ピリジン－７－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.40，1.41 | 674 |

[0376] 化合物３－１

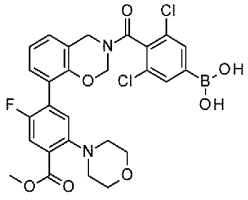
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＢＲＯ１

［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸

[化205]



化合物Ｂ（３００　ｍｇ、０．４８１　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２４４　ｍｇ、０．９６１　ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１４１　ｍｇ、１．４４　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．４０　ｍＬ）溶液に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）二塩化物（３５．２　ｍｇ、０．０４８０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１００℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１００％、２８４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

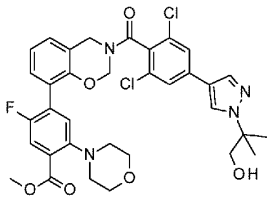
ＨＰＬＣ保持時間：０．７６分、０．７９分（分析条件Ｄ）

[0377] 第二工程

化合物３－１ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化206]



［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベ

ンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸（３０．０　ｍｇ、０．０５１０　ｍｍｏｌ）、２－（４－ブロモピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－１－オール（１６．７　ｍｇ、０．０７６０　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物（３．７３　ｍｇ、０．００５０９　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２１．１　ｍｇ、０．１５３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．１９１　ｍＬ）、水（０．０６３６　ｍＬ）溶液を１００℃で１時間撹拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）にて精製し、標題化合物（６６％、２２．９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

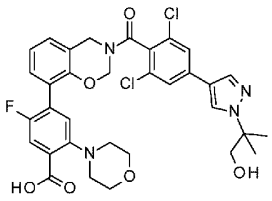
ＨＰＬＣ保持時間：０．８５分、０．８６分（分析条件Ｄ）

[0378] 第三工程

化合物３－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化207]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０４分（分析条件Ａ）

[0379] 化合物３－２８

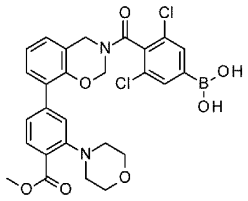
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＢＲＯ２

［３，５－ジクロロ－４－［８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸

[化208]



化合物Ｅ（１７５　ｍｇ、０．２８９　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１４７　ｍｇ、０．５７９　ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（８５．０　ｍｇ、０．８６８　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．００　ｍＬ）溶液に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）二塩化物（２１．２　ｍｇ、０．０２９０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を９０℃で１時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７７％、１２７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

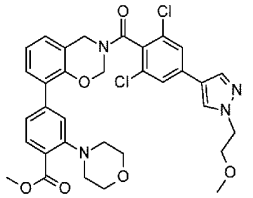
ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｇ）

[0380] 第二工程

化合物３－２８ａ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化209]



［３，５－ジクロロ－４－［８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸および４－ブロモ－１－（２－メトキシエチル）ピラゾールを用いて、化合物３－１、第二工程と同様の手法により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

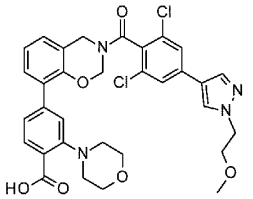
ＨＰＬＣ保持時間：１．２２分、１．２４分（分析条件Ｇ）

[0381] 第三工程

化合物３－２８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化210]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用い

て、化合物３－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

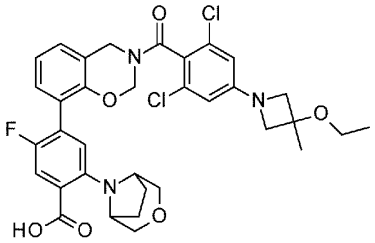
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０４分（分析条件Ａ）

[0382] 化合物４－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化211]



３－エトキシ－３－メチルアゼチジン塩酸塩（２７．０　ｍｇ、０．１７８　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２３．０　ｍｇ、０．１６６　ｍｍｏｌ）に１－メチルピロリジン－２－オン（０．６００　ｍＬ）を加え、室温にて１０分間撹拌した。反応液中に化合物Ｏ（３５．０　ｍｇ、０．０５９０　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１４時間撹拌した。反応液を冷却後、８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０７４２　ｍＬ、０．５９４　ｍｍｏｌ）を加え６０℃で１時間撹拌した。反応液をギ酸水溶液で中和した後、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで標題化合物（８２％、３２．７　ｍｇ）を得た。

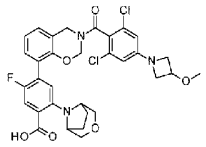
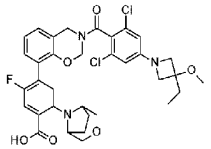
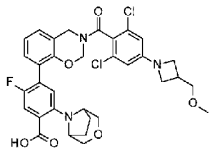
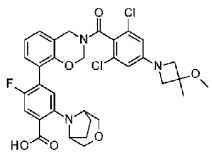
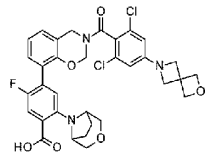
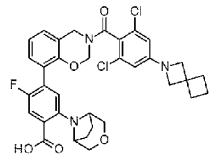
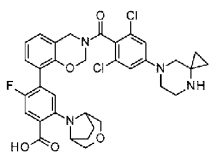
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

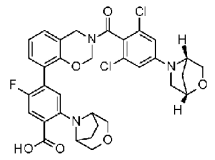
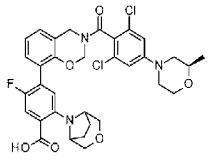
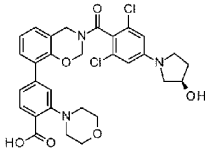
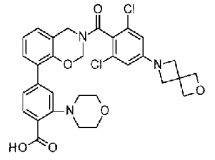
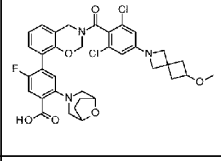
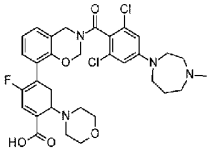
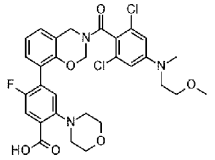
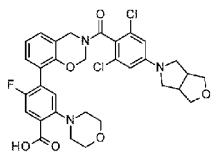
ＨＰＬＣ保持時間：１．６２分、１．６６分（分析条件Ｂ）

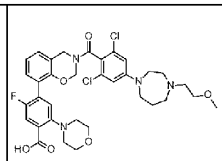
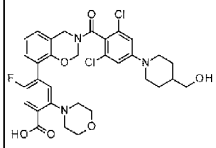
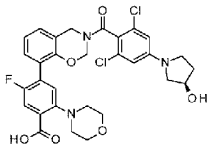
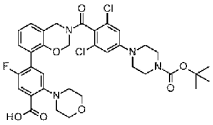
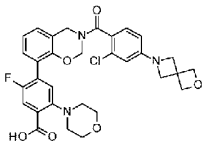
[0383] 文献既知または市販されている表４－２に示すアミンを用いて、化合物４－２の製法と同様の操作により、表４－１に示す化合物を合成した。ただし、化合物４－１８、化合物４－７、化合物４－１７の合成においては炭酸カ

リウムの代わりにカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを使用し、化合物４－２０、化合物４－２２、化合物４－２３、化合物４－２４、化合物４－２５、化合物４－２７、化合物４－２８、化合物４－２９の合成においてはトリエチルアミンを使用した。

[0384] [表4-1]

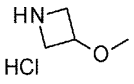
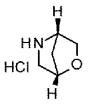
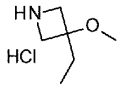
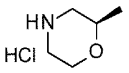
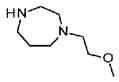
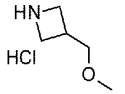
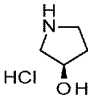
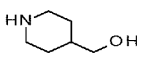
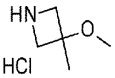
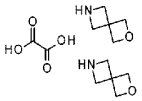
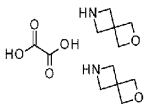
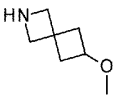
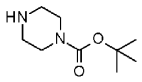
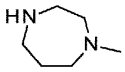
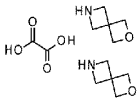
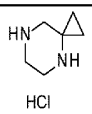
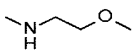
| 化合物番号 | 中間体番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | m／z [M＋H]⁻ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-1 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.50，1.52 | 642 |
| 4-3 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－エチル－３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.62，1.66 | 670 |
| 4-4 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.53，1.56 | 656 |
| 4-5 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.55，1.58 | 656 |
| 4-6 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.42 | 654 |
| 4-7 | 化合物O |  | ４－［３－［４－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.74，1.81 | 652 |
| 4-11 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.00，1.05 | 667 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-17 | 化合物O |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［（1S，4S）－2－オキサ－5－アザビシクロ［2．2．1］ヘプタン－5－イル］ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－（3－オキサ－8－アザビシクロ［3．2．1］オクタン－8－イル）安息香酸 | B | 1.43 | 654 |
| 4-18 | 化合物O |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［（2R）－2－メチルモルホリン－4－イル］ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－（3－オキサ－8－アザビシクロ［3．2．1］オクタン－8－イル）安息香酸 | B | 1.51，1.53 | 656 |
| 4-20 | 化合物Q |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［（3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル］ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.93，0.95 | 598 |
| 4-21 | 化合物R |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－（2－オキサ－6－アザスピロ［3．3］ヘプタン－6－イル）ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 1.00，1.01 | 610 |
| 4-56 | 化合物W |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－（6－メトキシ－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル）ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－（8－オキサ－3－アザビシクロ［3．2．1］オクタン－3－イル）安息香酸 | B | 1.69 | 682 |
| 4-22 | 化合物S |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－（4－メチル－1，4－ジアゼパン－1－イル）ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 0.77，0.81 | 643 |
| 4-23 | 化合物S |  | 4－［3－［2，6－ジクロロ－4－［2－メトキシエチル（メチル）アミノ］ベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | A | 1.10 | 618 |
| 4-24 | 化合物S |  | 4－［3－［4－（1，3，3a，4，6，6a－ヘキサヒドロフロ［3，4－c］ピロール－5－イル）－2，6－ジクロロベンゾイル］－2，4－ジヒドロ－1，3－ベンゾオキサジン－8－イル］－5－フルオロ－2－モルホリン－4－イル安息香酸 | B | 1.45 | 642 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-25 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.00，1.04 | 687 |
| 4-27 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.37，1.39 | 644 |
| 4-28 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.96，0.98 | 616 |
| 4-29 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 1.25 | 715 |
| 4-33 | 化合物U |  | ４－［３－［２－クロロ－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.96 | 594 |

[0385]

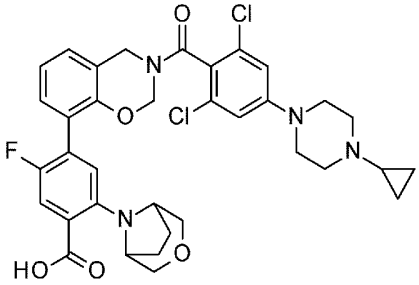
[表4-2]

| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 4-1 |  | 4-17 |  | 4-24 |  |
| 4-3 |  | 4-18 |  | 4-25 |  |
| 4-4 |  | 4-20 |  | 4-27 |  |
| 4-5 |  | 4-21 |  | 4-28 |  |
| 4-6 |  | 4-56 |  | 4-29 |  |
| 4-7 |  | 4-22 |  | 4-33 |  |
| 4-11 |  | 4-23 |  | | |

[0386] 化合物４－１２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化212]



１－メチルピロリジン－２－オン（０．１０６　ｍＬ）中、化合物Ｏ（２５．０　ｍｇ、０．０４２０　ｍｍｏｌ）と１－シクロプロピルピペラジン（１６．１　ｍｇ、０．１２７　ｍｍｏｌ）を、１３０℃で６時間撹拌した。反応液を冷却後、８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０２６５　ｍＬ、０．２１２　ｍｍｏｌ）を加え６０℃で３０分間撹拌した。反応液をギ酸水溶液で中和した後、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで標題化合物（７３％、２１．１　ｍｇ）を得た。

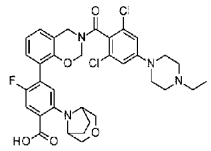
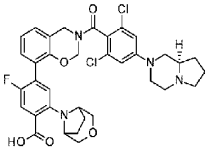
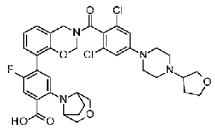
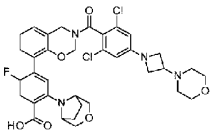
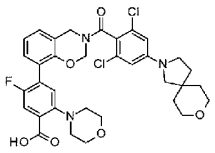
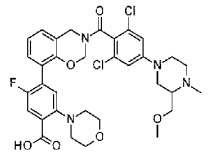
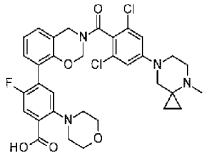
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

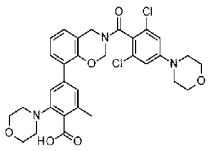
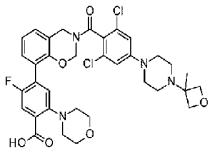
ＨＰＬＣ保持時間：１．０３、１．０６分（分析条件Ｂ）

[0387] 文献既知または市販されている表４－４に示すアミンを用いて、化合物４－１２の製法と同様の操作により、表４－３に示す化合物を合成した。

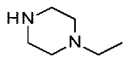
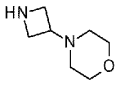
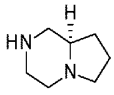
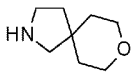
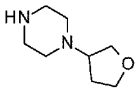
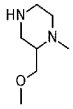
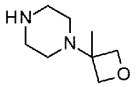
[0388]

[表4-3]

| 化合物番号 | 中間体番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-8 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 0.99，1.04 | 669 |
| 4-9 | 化合物O |  | ４－［３－［４－［（８ａＲ）－３，４，６，７，８，８ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.00，1.05 | 681 |
| 4-10 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（オキソラン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.00，1.04 | 711 |
| 4-58 | 化合物O |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.08，1.09 | 697 |
| 4-26 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.54，1.56 | 670 |
| 4-30 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（メトキシメチル）－４－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 0.98，1.03 | 673 |
| 4-31 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 0.99，1.03 | 655 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-32 | 化合物T |  | ４－［３－（２，６－ジクロロ－４－モルホリン－４－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 1.09 | 612 |
| 4-57 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（３－メチルオキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.03，1.06 | 685 |

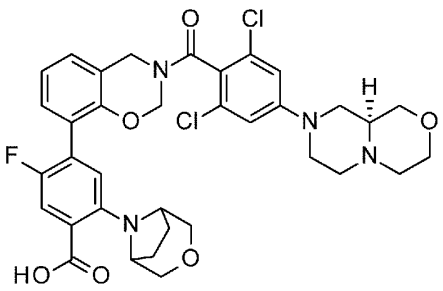
[0389] [表4-4]

| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 4-8 |  | 4-58 |  | 4-31 |  |
| 4-9 |  | 4-26 |  | 4-32 |  |
| 4-10 |  | 4-30 |  | 4-57 |  |

[0390] 化合物４－１３

４－［３－［４－［（９ａＳ）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化213]



１－メチルピロリジン－２－オン（０．０８７０　ｍＬ）中（９ａＳ）－１，３，４，６，７，８，９，９ａ－オクタヒドロピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン２塩酸塩（３７．４　ｍｇ、０．１７４　ｍｍｏｌ）にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４２　ｍｇ、０．３７５　ｍｍｏｌ）を加え、室温にて５分間撹拌した。反応液中に化合物Ｐ（２０．０　ｍｇ、０．０３５０　ｍｍｏｌ）を加え、１３０℃で４時間撹拌した。反応液を冷却し、メタノールで希釈した後にギ酸水溶液で中和した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し標題化合物（４０％、９．７０　ｍｇ）を得た。

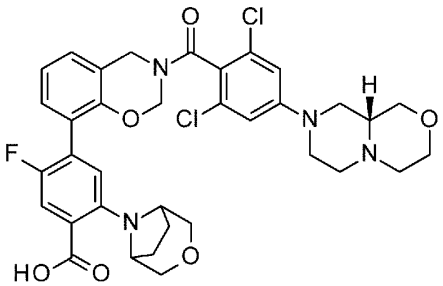
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分、１．０６分（分析条件Ｂ）

[0391] 化合物４－１４

４－［３－［４－［（９ａＲ）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化214]



化合物Ｐおよび（９ａＲ）－１，３，４，６，７，８，９，９ａ－オクタヒドロピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン　二塩酸塩を用いて化合物４－１３の製法と同様の操作により、表題化合物を合成した。

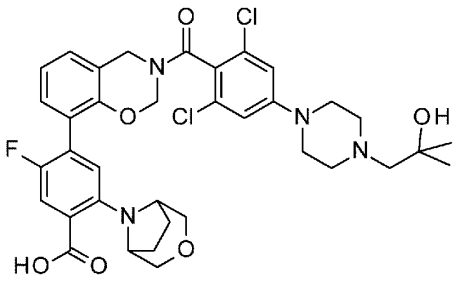
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分、１．０６分（分析条件Ｂ）

[0392] 化合物４－１５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化215]



１－メチルピロリジン－２－オン（０．１７４　ｍＬ）中、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３５．９　ｍｇ、０．２７８　ｍｍｏｌ）、化合物Ｐ（２０．０　ｍｇ、０．０３５０　ｍｍｏｌ）及び２－メチル－１－ピペラジン－１－イルプロパン－２－オール２塩酸塩（２４．１　ｍｇ、０．１０４　ｍｍｏｌ）を１３０℃、２時間撹拌した。反応液を冷却後、ギ酸水溶液で中和した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し標題化合物（３４％、８．３０　ｍｇ）を得た。

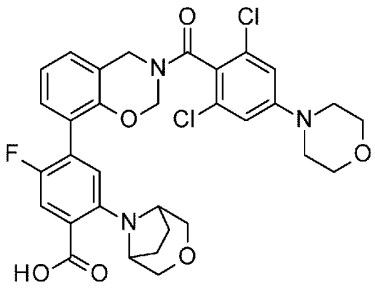
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．００．分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0393] 化合物４－１９

４－［３－（２，６－ジクロロ－４－モルホリン－４－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化216]



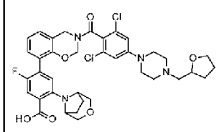
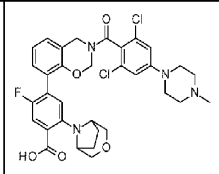
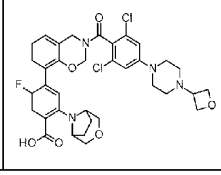
１－メチルピロリジン－２－オン（０．０８７０　ｍＬ）中、化合物Ｐ（２０．０　ｍｇ、０．０３４０　ｍｍｏｌ）とモルホリン（１５．２　ｍｇ、０．１７４　ｍｍｏｌ）を１３０℃、４時間撹拌した。反応液を冷却後、メタノールで希釈した後ギ酸水溶液で中和した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し標題化合物（６５％、１４．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

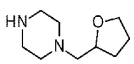
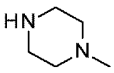
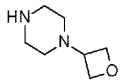
ＨＰＬＣ保持時間：１．４５分（分析条件Ｂ）

[0394]　文献既知または市販されている表４－６に示すアミンを用いて、化合物４－１９の製法と同様の操作により、表４－５に示す化合物を合成した。

[0395] [表4-5]

| 化合物番号 | 中間体番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-16 | 化合物Ｐ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（オキソラン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－〔３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル〕安息香酸 | Ｂ | 1.02，1.06 | 725 |
| 4-60 | 化合物Ｐ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－〔３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル〕安息香酸 | Ｂ | 0.97，1.02 | 655 |
| 4-59 | 化合物Ｐ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－〔３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル〕安息香酸 | Ｂ | 1.05，1.08 | 697 |

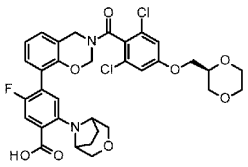
[0396] [表4-6]

| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 4-16 |  | 4-60 |  | 4-59 |  |

[0397] 化合物４－４２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［［（２Ｓ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メトキシ］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化217]



［（２Ｒ）－１，４－ジオキサン－２－イル］メタノール（０．０２７３　ｍｌ、０．２５４　ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２７．４　ｍｇ、０．２４４　ｍｍｏｌ）に１－メチルピロリジン－２－オン（０．２５４　ｍＬ）を加え、室温にて１０分間撹拌した。反応液中に化合物Ｏ（３０．０　ｍｇ、０．０５１０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液をギ酸水溶液で中和した後、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで標題化合物（６９％、２３．８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

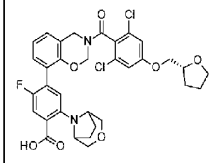
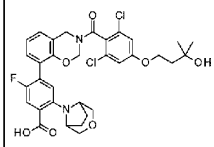
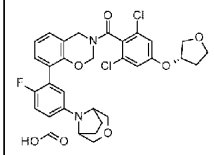
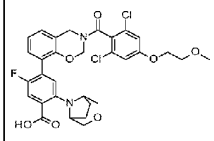
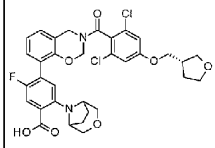
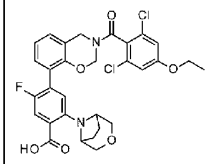
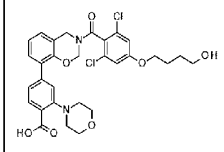
ＨＰＬＣ保持時間：１．４３分（分析条件Ｂ）

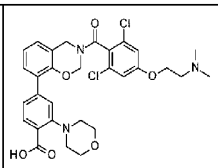
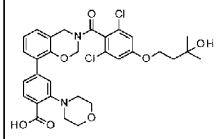
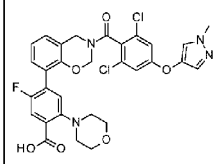
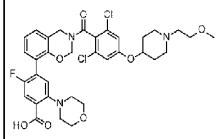
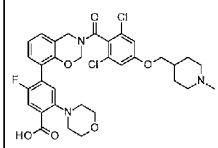
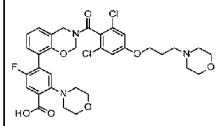
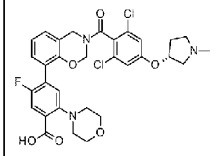
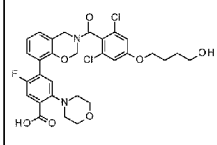
[0398] 文献既知または市販されている表４－８に示すアルコールを用いて、化合物４－４２の製法と同様の操作により、表４－７に示す化合物を合成した。ただし、化合物４－４３、４－４４、４－４５の合成においてはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドの代わりにナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを用い、化

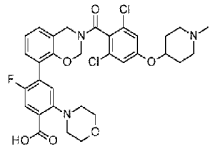
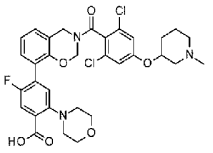
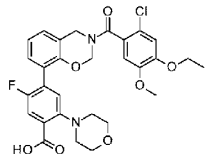
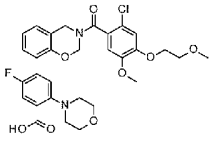
合物４－４６の合成においては水素化ナトリウムを用いた。なお、化合物４－４３ではエチルエステル中間体を、化合物４－４４、４－４５、４－４６、４－４７ではメチルエステル中間体を使用したが、エステルの加水分解反応も同時に進行した。また、化合物４－４８、４－４９、４－５０、４－５１、４－５２、４－５３については芳香族求核置換反応後に８Ｍ水酸化カリウム水溶液を加え、６０℃で３０分間攪拌することで加水分解反応を行った。

[0399]

[表4-7]

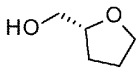
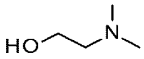
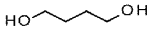
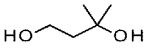
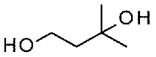
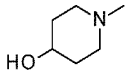
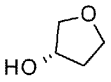
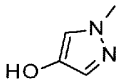
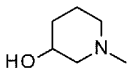
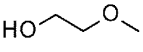
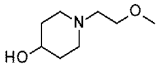
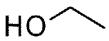
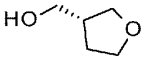
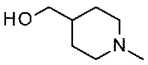
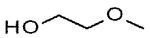
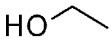
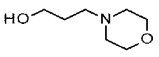
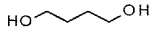
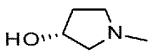
| 化合物番号 | 中間体番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-34 | 化合物P |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［［（２Ｒ）－オキソラン－２－イル］メトキシ］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.51，1.52 | 657 |
| 4-35 | 化合物P |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.46 | 659 |
| 4-36 | 化合物P |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.45 | 643 |
| 4-37 | 化合物P |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.57 | 631 |
| 4-38 | 化合物P |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［［（３Ｓ）－オキソラン－３－イル］メトキシ］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.50 | 657 |
| 4-39 | 化合物P |  | ４－［３－（２，６－ジクロロ－４－エトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.67，1.70 | 601 |
| 4-43 | 化合物Q |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－ヒドロキシブトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 0.95，0.98 | 601 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-44 | 化合物R |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.73，0.78 | 600 |
| 4-45 | 化合物R |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 1.02，1.03 | 615 |
| 4-46 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.39，1.40 | 627 |
| 4-47 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－４－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.01，1.06 | 688 |
| 4-48 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.80，0.84 | 658 |
| 4-49 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 0.98，1.03 | 674 |
| 4-50 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.76，0.80 | 630 |
| 4-51 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－ヒドロキシブトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.98，1.00 | 619 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-52 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.78，0.82 | 644 |
| 4-53 | 化合物S |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | A | 0.77，0.81 | 644 |
| 4-54 | 化合物V |  | ４－［３－（２－クロロ－４－エトキシ－５－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.40 | 571 |
| 4-55 | 化合物V |  | ４－［３－［２－クロロ－５－メトキシ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | B | 1.34 | 601 |

[0400]

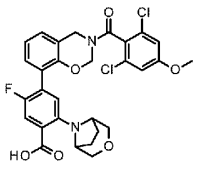
[表4-8]

| 最終物化合物番号 | アルコール | 最終物化合物番号 | アルコール | 最終物化合物番号 | アルコール |
|---|---|---|---|---|---|
| 4-34 |  | 4-44 |  | 4-51 |  |
| 4-35 |  | 4-45 |  | 4-52 |  |
| 4-36 |  | 4-46 |  | 4-53 |  |
| 4-37 |  | 4-47 |  | 4-54 |  |
| 4-38 |  | 4-48 |  | 4-55 |  |
| 4-39 |  | 4-49 |  | | |
| 4-43 |  | 4-50 |  | | |

[0401] 化合物４－４０

４－［３－（２，６－ジクロロ－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化218]

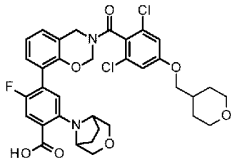


化合物４－４１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（オキサン－４－イルメトキシ）ベン

ゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化219]



化合物Ｏおよびオキサン－４－イルメタノールを用いて化合物４２の製法と同様の操作により、４－［３－（２，６－ジクロロ－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸および、４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（オキサン－４－イルメトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を得た。

化合物４－４０

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４７、１．４９分（分析条件Ｂ）

化合物４－４１

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５４、１．５５分（分析条件Ｂ）

[0402] 化合物５－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

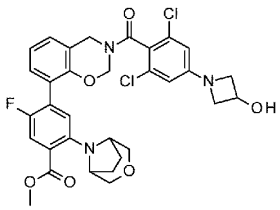
合成法Ａ

第一工程

化合物ＡＺ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化220]



化合物Ａ（２．００　ｇ、３．０８　ｍｍｏｌ）、アゼチジン－３－オール塩酸塩（６７４　ｍｇ、６．１５　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（２１７　ｍｇ、０．２１５　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４．０１　ｇ、１２．３　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（２８．０　ｍＬ）および水（２．８０　ｍＬ）懸濁液を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８３％、１．６４　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

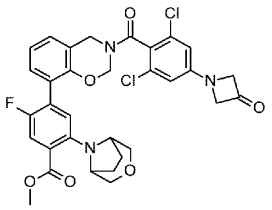
ＨＰＬＣ保持時間：０．８５分（分析条件Ｄ）

[0403] 第二工程

化合物ＡＺ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキソアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化221]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１．６４　ｇ、２．５５　ｍｍｏｌ）およびデスマーチンペルヨージナン（１．０８　ｇ、２．５５　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２５．５　ｍＬ）を室温で一時間攪拌した。デスマーチンペルヨージナン（０．８６６　ｇ、２．０４　ｍｍｏｌ）を加え、室温でさらに２時間攪拌した。反応液にジクロロメタンおよびチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮して得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８１％、１．３３　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

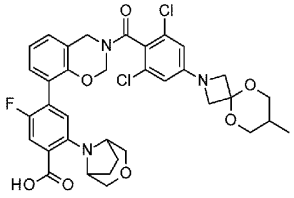
ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分（分析条件Ｄ）

[0404] 第三工程

化合物５－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化222]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキソアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２５．０　ｍｇ、０．０３９０　ｍｍｏｌ）および２－メチル－１，３－プロパンジオール（０．００６９３　ｍｌ、０．０７８０　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（０．１９５　ｍｌ）溶液にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（０．００３７７　ｍｌ、０．０２００　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌したのち、７０℃で４時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン（０．０９８０　ｍｌ）およびメタノール（０．０９８０　ｍｌ）を加え、８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０９８０　ｍｌ、０．７８０　ｍｍｏｌ）を加えて６０℃で３０分間攪拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで表題化合物（７５％、２０．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６０、１．６３分（分析条件Ｂ）

[0405] 化合物５－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

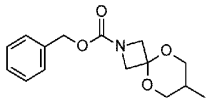
合成法Ｂ

第一工程

化合物ＡＣＰ２

ベンジル　７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート

[化223]



ベンジル　３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（１５．０　ｇ、７３．１　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３００　ｍＬ）溶液に２－メチル－１，３－プロパンジオール（１３．０　ｍＬ、１４６　ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（６．６０　ｍＬ、３６．５　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で４．５時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、表題化合物（８４％、１７．０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

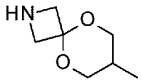
ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分（分析条件Ｇ）

[0406] 第二工程

化合物ＡＣＰ３

７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン

[化224]



ベンジル　７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（１３．５　ｇ、４８．７　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１３５　ｍＬ）溶液に２０％水酸化パラジウム－活性炭素（含水）（１．２０　ｇ、１．７０　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下で１

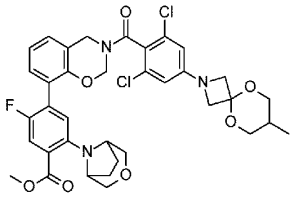
６時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、１，４－ジオキサンで洗浄し、標題化合物を１，４－ジオキサン溶液の粗生成物として得た。

[0407] 第三工程

化合物ＡＣ７

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化225]



化合物Ａ（１５．６　ｇ、２４．０　ｍｍｏｌ）、３．０５　ｗｔ％　７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－1，4－ジオキサン溶液（１４６　ｇ、３１．２　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２３．５　ｇ、７２．０　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（７２４　ｍｇ、０．７２０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（１０９　ｍＬ）を６０℃で１６時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液に５％Ｎ－アセチルシステイン水溶液を加え、室温で３０分攪拌し、抽出した。有機層を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、表題化合物（２０．３　ｇ）を酢酸エチルの混合物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

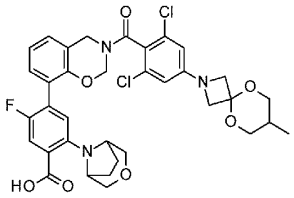
ＨＰＬＣ保持時間：３．２２分（分析条件ＡＦ）

[0408] 第四工程

化合物５－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化226]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１７．１　ｇ、２４．０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４２．７　ｍＬ）およびメタノール（４２．７　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（９．００　ｍＬ、７２．０　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．９００　ｍＬ、７．２０　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で１時間半攪拌した。反応液を室温に冷却し、１Ｍ塩酸を加え、室温で１時間攪拌した。生じた固体を濾取し、エタノール／水で洗浄した後、エタノールおよびヘキサン／酢酸エチルで洗浄し、さらにエタノールで洗浄することで表題化合物（９０％、１５．０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６０、１．６３分（分析条件Ｂ）

[0409] 化合物５－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－

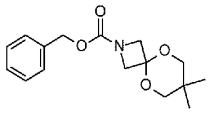
ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＣＰ４

ベンジル　７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート

[化227]



ベンジル　３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（１５．０　ｇ、７３．１　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３００　ｍＬ）溶液に２，２－ジメチル－１，３－プロパンジオール（１４．５　ｍｌ、１４６　ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（６．６０　ｍｌ、３６．５　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で７時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、表題化合物（８４％、１７．９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

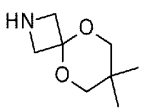
ＨＰＬＣ保持時間：１．１５分（分析条件Ｇ）

[0410] 第二工程

化合物ＡＣＰ５

７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン

[化228]



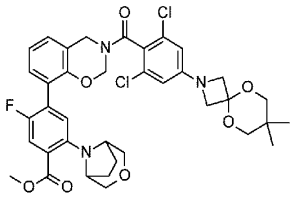
ベンジル　７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（３．６３　ｇ、１２．５　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３６．３　ｍＬ）溶液に２０％水酸化パラジウム－活性炭素（含水）（３０６　ｍｇ、０．４３６　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下で１４時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、１，４－ジオキサンで洗浄し、濃縮することで標題化合物を１，４－ジオキサン溶液の粗生成物として得た。

[0411] 第三工程

化合物ＡＣ９

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化229]



化合物Ａ（４．４０　ｇ、６．７７　ｍｍｏｌ）、６．５８　ｗｔ％　７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－1,4－ジオキサン溶液（２１．０　ｇ、８．８０　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６．６１　ｇ、２０．３　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（２０４　ｍｇ、０．２０３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（３０．８　ｍＬ）を６０℃で４．５時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、トリチュレーションすることで標題化合物

（４．９６　ｇ）を定量的に得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

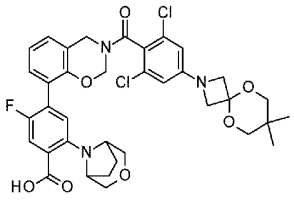
ＨＰＬＣ保持時間：１．４８分（分析条件Ｇ）

[0412] 第四工程

化合物５－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化230]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１２．８　ｇ、１７．６　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３２．０　ｍＬ）およびメタノール（３２．０　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（６．６１　ｍＬ、５２．８　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、１Ｍ塩酸を加え、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を３％Ｎ－アセチルシステイン水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にエタノールを加え、６０度で加熱した後、水を加えて室温まで冷却した。さらに水を加え、得られた固体を濾取し、エタノール／水（１／６）で洗浄することで、標題化合物（８８％、１１．０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６８、１．７２分（分析条件Ｂ）

[0413] 化合物５－１６

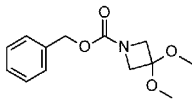
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＣＰ６

ベンジル　３，３－ジメトキシアゼチジン－１－カルボキシラート

[化231]



ベンジル　３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（１５．０　ｇ、７３．１　ｍｍｏｌ）にメタノール（８９　ｍｌ、２．１９　ｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（６．６０　ｍｌ、３６．５　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１２時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、表題化合物（９０％、１６．５　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

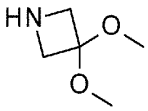
ＨＰＬＣ保持時間：１．００分（分析条件Ｇ）

[0414] 第二工程

化合物ＡＣＰ７

３，３－ジメトキシアゼチジン

[化232]



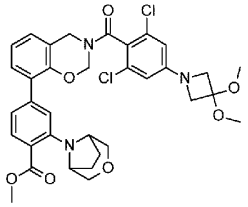
ベンジル　３，３－ジメトキシアゼチジン－１－カルボキシラート（１４．５　ｇ、５７．７　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１４５　ｍＬ）溶液に２０％水酸化パラジウム－活性炭素（含水）（１．４２　ｇ、２．０２　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下で７時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、１，４－ジオキサンで洗浄し、標題化合物を１，４－ジオキサン溶液の粗生成物として得た。

[0415] 第三工程

化合物ＡＣ１６

<u>メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト</u>

[化233]



化合物Ｄ（１５．６　ｇ、２４．７　ｍｍｏｌ）、３．１５　ｗｔ％　３，３－ジメトキシアゼチジン－１，４－ジオキサン溶液（１１９　ｇ、３２．１　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２４．１　ｇ、７４．０　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（７４５　ｍｇ、０．７４０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（４６．８　ｍＬ）を６０℃で１６．５時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液に２－メチルテトラヒドロフランおよび５％Ｎ－アセチルシステイン水溶液を加え、室温で３０分撹拌した。濾過した後、有機層を１５％塩化ナトリウム水溶液

で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標題化合物（９５％、１５．６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

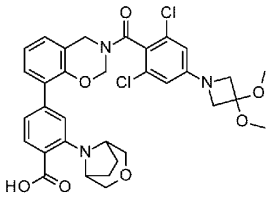
ＨＰＬＣ保持時間：１．３７分（分析条件Ｇ）

[0416] 第四工程

化合物５－１６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化234]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１５．６　ｇ、２３．３　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３９．０　ｍＬ）およびメタノール（３９．０　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（８．７５　ｍＬ、７０．０　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、１Ｍ塩酸を加えた。得られた固体を濾取し、エタノール／水（１／４）で洗浄することで、標題化合物（９０％、１３．７　ｇ）を得た。

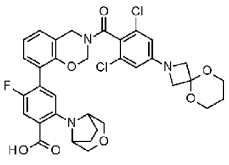
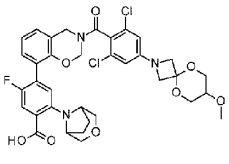
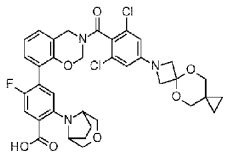
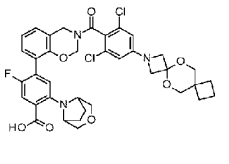
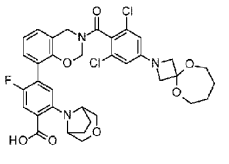
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６３、１．６５分（分析条件Ｂ）

[0417] 文献既知または市販されている表５－２に示すジオールを用いて、化合物

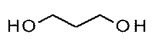
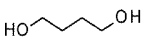
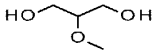
５－７合成法Ａの第三工程と同様の操作により、表５－１に示す化合物を合成した。

[0418] [表5-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 5-2 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.51，1.52 | 684 |
| 5-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メトキシ－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.46 | 714 |
| 5-5 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，１０－ジオキサ－８－アザジスピロ［２．２．３６．２３］ウンデカン－８－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.59，1.61 | 710 |
| 5-8 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，１１－ジオキサ－９－アザジスピロ［３．２．３７．２４］ドデカン－９－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.70，1.74 | 724 |
| 5-6 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，１０－ジオキサ－２－アザスピロ［３．６］デカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.63，1.67 | 698 |

[0419]

[表5-2]

| 最終物化合物番号 | ジオール | 最終物化合物番号 | ジオール | 最終物化合物番号 | ジオール |
|---|---|---|---|---|---|
| 5-2 |  | 5-5 |  | 5-6 |  |
| 5-3 |  | 5-8 |  | | |

[0420] 化合物５－１

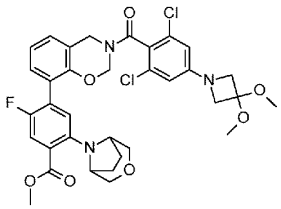
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＣ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化235]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキソアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１．６５　ｇ、２．５８　ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１４７　ｍｇ、０．７７４　ｍｍ

ｏｌ）およびメタノール（５．２２　ｍｌ、１２９　ｍｍｏｌ）のオルトギ酸トリメチル（７．００　ｍｌ）溶液を１００℃で５時間加熱した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６７％、１．１８　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

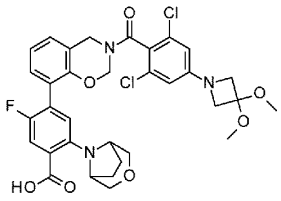
ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｄ）

[0421] 第二工程

化合物５－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化236]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１．１８　ｇ、１．７２　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５．６０　ｍｌ）およびメタノール（２．８０　ｍｌ）溶液に８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．１５　ｍｌ、１７．２　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間攪拌した。反応液にギ酸水溶液を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、別に上記と同様の方法で得られた化合物と混合し、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を抽出し、濾過した。濃縮により標題化合物（１．３６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５５、１．５８分（分析条件Ｂ）

[0422] 化合物５－４

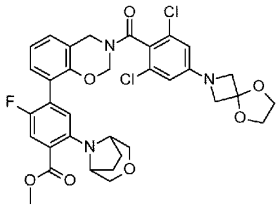
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＣ４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化237]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキソアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３５．０　ｍｇ、０．０５５０　ｍｍｏｌ）、エチレングリコール（０．００６０６　ｍｌ、０．１０９　ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．０４　ｍｇ、０．００５４６　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．２７３　ｍｌ）溶液を１１０℃で４時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで表題化合物（５％、１．９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

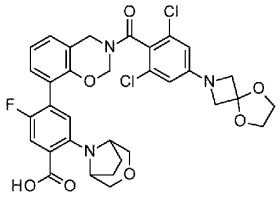
ＨＰＬＣ保持時間：０．９７分（分析条件Ｄ）

[0423] 第二工程

化合物５－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化238]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１．９０　ｍｇ、０．００２７８　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．００９２５　ｍｌ）およびメタノール（０．０１８５　ｍｌ）溶液に８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．００８６７　ｍｌ、０．００６９０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間加熱した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで表題化合物（３２％、０．６０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

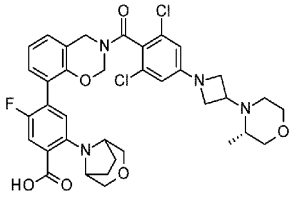
ＨＰＬＣ保持時間：１．５０、１．５１分（分析条件Ｂ）

[0424] 化合物５－１４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－［（３Ｓ）－３－メチルモルホリン－４－イル］アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキ

サ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化239]



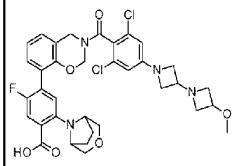
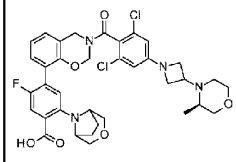
メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキソアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１９．２　ｍｇ、０．０３００　ｍｍｏｌ）、Ｓ－３－メチルモルホリン（０．００６０６　ｍｌ、０．０６００　ｍｍｏｌ）および酢酸（０．００１７２　ｍｌ、０．０３００　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（０．３００　ｍｌ）にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２．７　ｍｇ、０．０６００　ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール（０．１５０　ｍｌ）およびテトラヒドロフラン（０．１５０　ｍｌ）を加え、５Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（０．１２０　ｍＬ、０．６００　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間攪拌した。別に上記と同様の方法で得られた化合物と混合し、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１０．４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

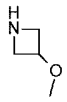
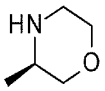
ＨＰＬＣ保持時間：１．０９分（分析条件Ｂ）

[0425] 文献既知または市販されている表５－４に示すアミンおよびメチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－オキソアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物５－１４の製法と同様の操作により、表５－３に示す化合物を合成した。

[0426] [表5-3]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 5-13 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.01，1.05 | 697 |
| 5-15 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－［（３Ｒ）－３－メチルモルホリン－４－イル］アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.08 | 711 |

[0427] [表5-4]

| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|
| 5-13 |  | 5-15 |  |

[0428] 化合物５－１０

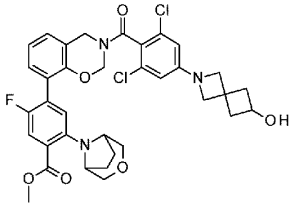
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，１１－ジオキサ－２－アザジスピロ［３．１．５６．１４］ドデカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＺ３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化240]



化合物Ａおよび２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－オールを用いて、化合物５－７合成法Ａの第一工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

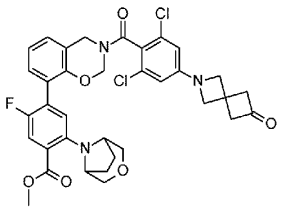
ＨＰＬＣ保持時間：０．８８、０．８９分（分析条件Ｄ）

[0429] 第二工程

化合物ＡＺ４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化241]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物５－７合成法Ａの第二工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

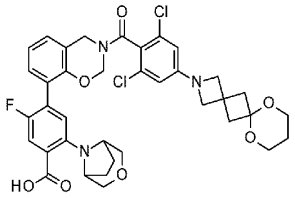
ＨＰＬＣ保持時間：０．９２分（分析条件Ｄ）

[0430] 第三工程

化合物５－１０

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，１１－ジオキサ－２－アザスピロ［３．１．５６．１４］ドデカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化242]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび１，３－プロパンジオールを用いて、化合物５－７合成法Ａの第三工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５６、１．５７分（分析条件Ｂ）

[0431] 化合物５－１１

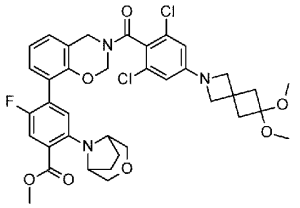
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジメトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＣ１４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジメトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化243]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて化合物５－１の第一工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

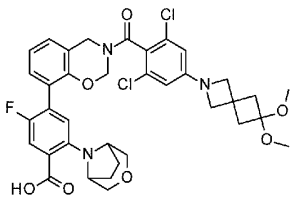
ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ｄ）

[0432] 第二工程

化合物５－１１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジメトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化244]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジメトキシ－２

－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて化合物５－１の第二工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６１、１．６４分（分析条件Ｂ）

[0433] 化合物５－１２

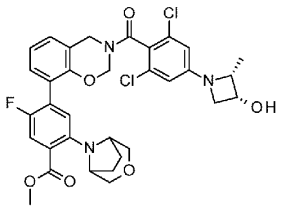
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－３，３－ジメトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＺ５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化245]



化合物Ａおよび（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルアゼチジン－３－オール塩酸塩を用いて化合物５－７合成法Ａの第一工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

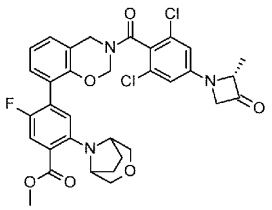
ＨＰＬＣ保持時間：０．８７分（分析条件Ｄ）

[0434] 第二工程

化合物ＡＺ６

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２－メチル－３－オキソアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化246]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物５－７合成法Ａの第二工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

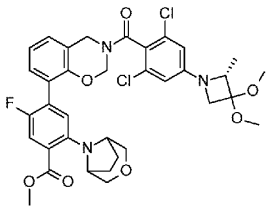
ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分（分析条件Ｄ）

[0435] 第三工程

化合物ＡＣ１５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－３，３－ジメトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化247]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２－メチル－３－オキソアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物５－１の第一工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

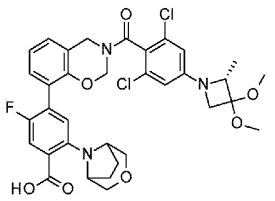
ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ｄ）

[0436] 第四工程

化合物５－１２

<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－３，３－ジメトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸</u>

[化248]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－３，３－ジメトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて化合物５－１の第二工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６１、１．６４分（分析条件Ｂ）

[0437] 化合物６－１

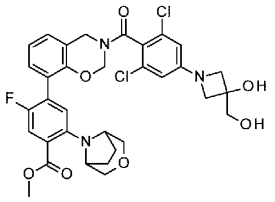
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－メトキシ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＬ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－ヒドロキシ－３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化249]



化合物Ａ（３０．０　ｍｇ、０．４６０　ｍｍｏｌ）、３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－３－オールシュウ酸塩（２７．３　ｍｇ、０．０９２０　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（２．３２　ｍｇ、０．００２３１　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（７５．０　ｍｇ、０．２３１　ｍｍｏｌ）の1,4－ジオキサン（０．２３１　ｍＬ）懸濁液を１１０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（３１％、９．６０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

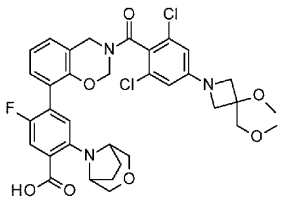
ＨＰＬＣ保持時間：０．７８分、０．８０分（分析条件Ｄ）

[0438] 第二工程

化合物６－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－メトキシ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化250]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－ヒドロキシ－３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（９．６０　ｍｇ、０．０１４０　ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（０．００２６８　ｍＬ、０．０４３０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液に水素化ナトリウム（２．２８　ｍｇ、０．０５７０　ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で５時間撹拌した。その後、８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０１７８　ｍＬ、０．１４３　ｍｍｏｌ）とメタノール（０．１４３　ｍＬ）を室温で加え、反応液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５８．２％、５．７０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

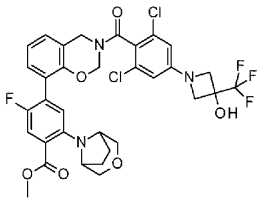
ＨＰＬＣ保持時間：１．５１分（分析条件Ｂ）

[0439] 化合物ＡＬ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オ

キサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化251]



化合物Ａおよび３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－３－オール塩酸塩を用いて、化合物６－１の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

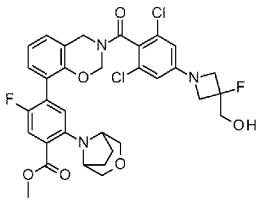
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｄ）

[0440] 化合物ＡＬ３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－フルオロ－３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化252]



化合物Ａおよび（３－フルオロアゼチジン－３－イル）メタノール塩酸塩を用いて、化合物６－１の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

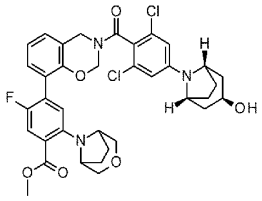
ＨＰＬＣ保持時間：０．８７、０．８８分（分析条件Ｄ）

[0441] 化合物ＡＬ４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｒａｃ－（１Ｒ，３ｒ，５

Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化253]



化合物Ａ（２５．０　ｍｇ、０．０４２０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．２１０　ｍＬ）溶液にｒａｃ－（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オール（１０．８　ｍｇ、０．０８５０　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２２２　ｍＬ、０．１２７　ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ下にて１３０℃で５時間攪拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４９％、１４．５　ｍｇ）を得た。

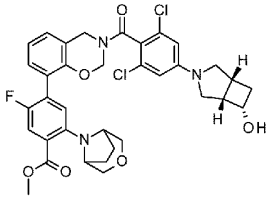
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９２分（分析条件Ｄ）

[0442] 化合物ＡＬ５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｒａｃ－（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化254]



ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（２６．２ｍｇ、０．１２３　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．２６２　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．２６２　ｍｌ、３．４１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ｒａｃ－（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を粗生成物として得た。得られた粗生成物および化合物Ａ（４０．０　ｍｇ、０．０６２　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（６．１９　ｍｇ、０．００６１５　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１００　ｍｇ、０．３０８　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３００ｍＬ）溶液を１００℃で一時間攪拌したのち、１２０℃で２時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物を含むフラクションを回収し、濃縮した。得られたアルコール体とケトン体の混合物にジクロロメタン（０．３００　ｍＬ）、メタノール（０．３００　ｍＬ）および水素化ホウ素ナトリウム（４．６５　ｍｇ、０．１２３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で４５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、ジクロロメタンで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（３４％、　１４．１　ｍｇ）を得た。

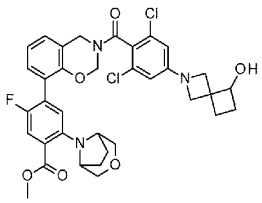
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０２分（分析条件Ｄ）

[0443] 化合物ＡＬ６

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（ｒａｃ－７－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化255]



ｔｅｒｔ－ブチル　ｒａｃ－７－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートおよび化合物Ａを用いて、化合物ＡＬ５の製法と同様の操作により標題化合物を合成した。

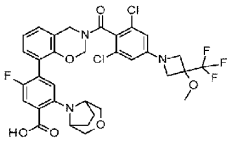
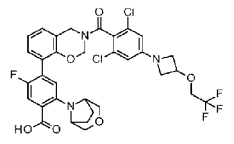
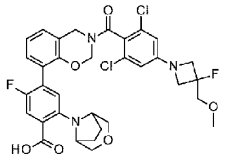
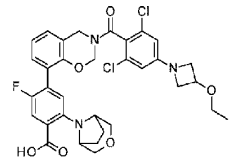
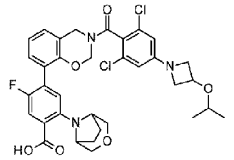
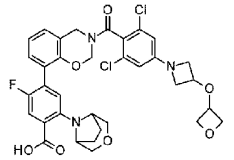
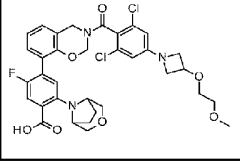
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

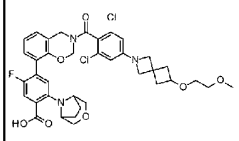
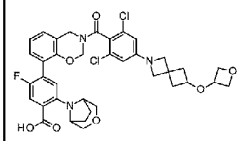
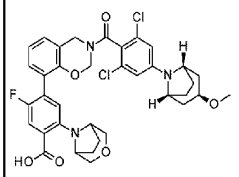
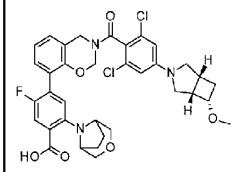
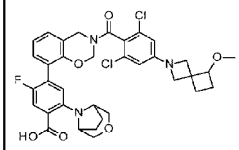
ＨＰＬＣ保持時間：１．０２分（分析条件Ｄ）

[0444] 表６－２に示すアルキル化剤と中間体を用いて、化合物６－１の第二工程と同様の操作により、表６－１に示す化合物を合成した。ただし、化合物６－２、６－４、６－５、６－６、６－７、６－８の合成においてはテトラヒドロフラン溶液の代わりにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液を用い、化合物６－９、６－１０、６－１１、６－１２、６－１３の合成においてはテトラヒドロフラン溶液の代わりに１－メチルピロリジン－２－オン溶液を用いた。また、化合物６－７の合成においては、８０℃でアルキル化反応を実施した。

[0445]

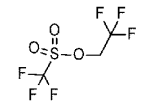
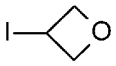
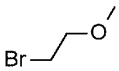
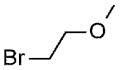
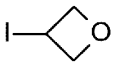
[表6-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 6-2 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－メトキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.63，1.65 | 710 |
| 6-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.62，1.63 | 710 |
| 6-4 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.53，1.54 | 674 |
| 6-5 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－エトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.57，1.60 | 656 |
| 6-6 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－プロパン－２－イルオキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.64，1.69 | 670 |
| 6-7 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（オキセタン－３－イルオキシ）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.44 | 684 |
| 6-8 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（２－メトキシエトキシ）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.49 | 686 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6-9 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２－メトキシエトキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.56，1.57 | 726 |
| 6-10 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（オキセタン－３－イルオキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.52 | 724 |
| 6-11 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｒａｃ－（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－３－メトキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.68，1.73 | 696 |
| 6-12 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｒａｃ－（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－メトキシ－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－(３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル)安息香酸 | B | 1.73，1.77 | 682 |
| 6-13 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－〔ｒａｃ－７－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル〕ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル)安息香酸 | B | 1.75，1.80 | 682 |

[0446]

[表6-2]

| 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 | 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 |
|---|---|---|---|---|---|
| 6-2 | ＡＬ２ |  | 6-3 | ＡＺ１ |  |
| 6-4 | ＡＬ３ |  | 6-5 | ＡＺ１ |  |
| 6-6 | ＡＺ１ |  | 6-7 | ＡＺ１ |  |
| 6-8 | ＡＺ１ |  | 6-9 | ＡＺ３ |  |
| 6-10 | ＡＺ３ |  | 6-11 | ＡＬ４ |  |
| 6-12 | ＡＬ５ |  | 6-13 | ＡＬ６ |  |

[0447] 化合物７－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

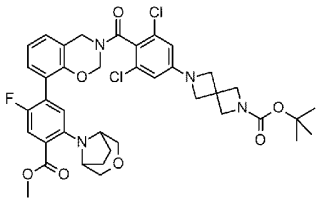
第一工程

化合物ＢＣＡ１

ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３

］ヘプタン－２－カルボキシラート

[化256]



化合物Ａ（３００　ｍｇ、０．４６１　ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート　シュウ酸塩（２２４　ｍｇ、０．４６１　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（４６．４　ｍｇ、０．０４６０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（７５２　ｍｇ、２．３１　ｍｍｏｌ）の1,4－ジオキサン（２．３１　ｍＬ）懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６８％、２４０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

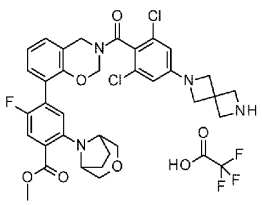
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｄ）

[0448] 第二工程

化合物ＡＭ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化257]



ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２３０　ｍｇ、０．３００　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．９９９　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．４５９　ｍｌ、５．９９　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

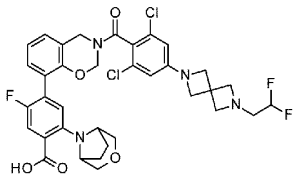
ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分、０．６６分（分析条件Ｄ）

[0449] 第三工程

化合物７－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化258]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２０．０　ｍｇ、０．０２６０　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（０．１２８　ｍＬ）溶液に２，２－ジフルオロエチル　トリフルオ

ロメタンスルホナート（０．００６７８　ｍｌ、０．０５１０　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１３４　ｍｌ、０．０７７０　ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。その後、５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０５１２　ｍｌ、０．２５６　ｍｍｏｌ）と１－メチルピロリジン－２－オン（０．２５６　ｍＬ）を室温で加え、反応液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４３％、７．９０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１６分、１．１８分（分析条件Ｂ）

[0450] 化合物７－７

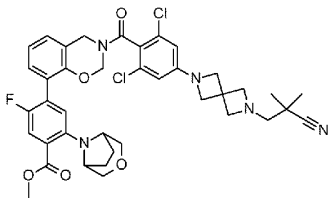
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２－シアノ－２－メチルプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＭ７７

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２－シアノ－２－メチルプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化259]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［

３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（４６．０　ｍｇ、０．０６９０　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２．００　ｍＬ）溶液に（２－シアノ－２－メチルプロピル）トリフルオロメタンスルホナート（４７．８　ｍｇ、０．２０７　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８４０　ｍＬ、０．４８２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５８％、２９．８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

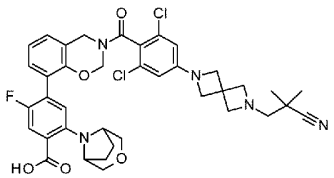
ＨＰＬＣ保持時間：０．７２分（分析条件Ｄ）

[0451] 第二工程

化合物７－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２－シアノ－２－メチルプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化260]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２－シアノ－２－メチルプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オク

タン－８－イル）ベンゾアト（２９．８　ｍｇ、０．０４００　ｍｍｏｌ）の１、４－ジオキサン（０．４００　ｍＬ）溶液にヒドロキシ（トリメチル）スタンナン（７２．０　ｍｇ、０．３９８　ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃で２４時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３９％、１１．４　ｍｇ）を得た。

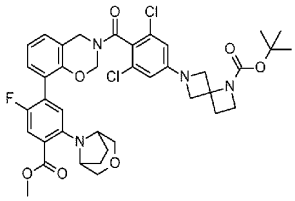
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２３分、１．２５分（分析条件Ｂ）

[0452] 化合物ＢＣＡ２

ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－１－カルボキシラート

[化261]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－１－カルボキシラートシュウ酸塩を用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

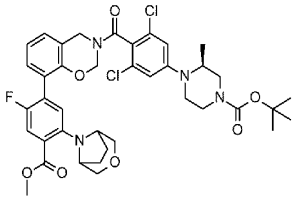
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｄ）

[0453] 化合物ＢＣＡ３

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｓ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ

［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化262]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いた。

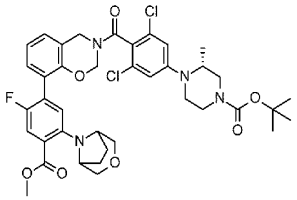
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｄ）

[0454] 化合物ＢＣＡ４

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化263]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（３

Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いた。

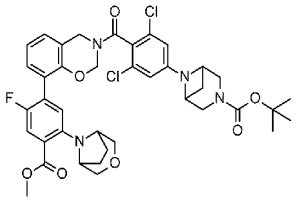
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｄ）

[0455] 化合物ＢＣＡ５

ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシラート

[化264]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシラートを用いた。

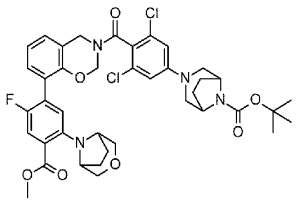
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ｄ）

[0456] 化合物ＢＣＡ６

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート

[化265]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラートを用いた。

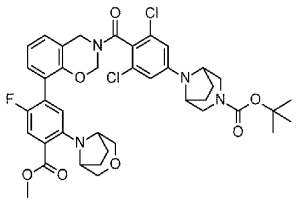
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分（分析条件Ｄ）

[0457] 化合物ＢＣＡ７

ｔｅｒｔ－ブチル　８－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシラート

[化266]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシラートを用いた。

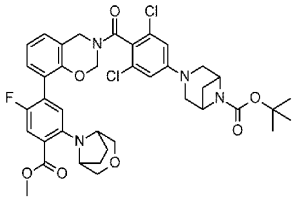
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｄ）

[0458] 化合物ＢＣＡ８

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシラート

[化267]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシラートを用いた。

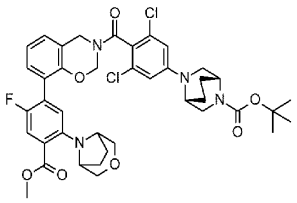
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分（分析条件Ｄ）

[0459] 化合物ＢＣＡ９

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４Ｒ）－５－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラート

[化268]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４Ｒ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラートを用いた。

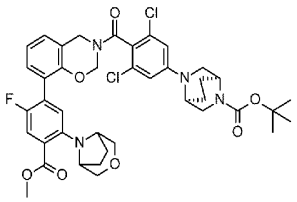
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｄ）

[0460] 化合物ＢＣＡ１０

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４Ｓ）－５－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラート

[化269]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラートを用いた。

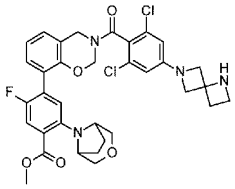
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｄ）

[0461] 化合物ＡＭ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化270]



ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－１－カルボキシラート（１１１　ｍｇ、０．１４５　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．２８９　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．２２１　ｍＬ、２．８９　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

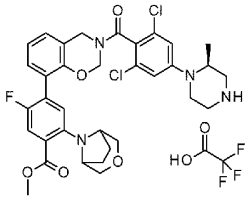
ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分、０．６７分（分析条件Ｄ）

[0462] 化合物ＡＭ３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ

［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化271]



ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｓ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

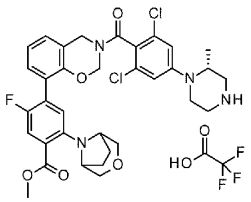
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６２分、０．６４分（分析条件Ｄ）

[0463] 化合物ＡＭ４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化272]



ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシク

ロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３－メチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

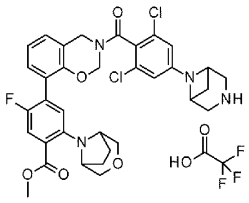
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0464] 化合物ＡＭ５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化273]



ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

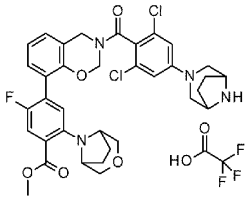
ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分（分析条件Ｄ）

[0465] 化合物ＡＭ６

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，

３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化274]



ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

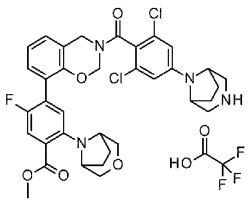
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0466] 化合物ＡＭ７

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化275]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ

－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

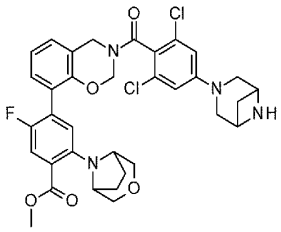
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分（分析条件Ｄ）

[0467] 化合物ＡＭ８

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化276]



ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシラートを用いて、化合物ＡＭ２の製法と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

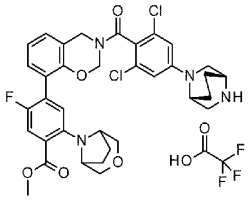
ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0468] 化合物ＡＭ９

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４

－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化277]



ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４Ｒ）－５－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

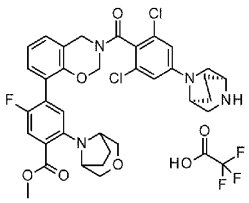
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分、０．６７分（分析条件Ｄ）

[0469] 化合物ＡＭ１０

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化278]



ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４Ｓ）－５－［３，５－ジクロロ－４－［８

－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

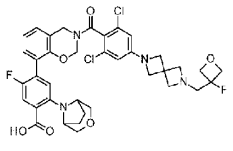
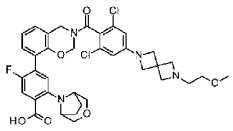
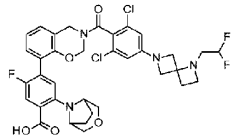
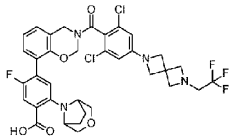
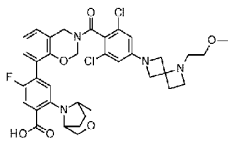
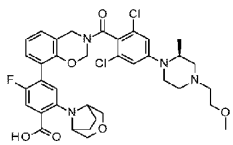
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

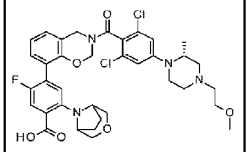
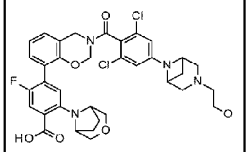
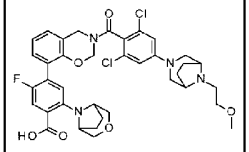
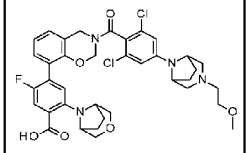
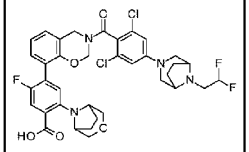
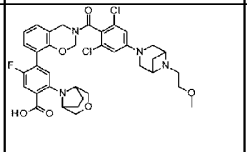
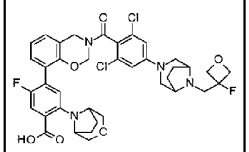
ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分、０．６７分（分析条件Ｄ）

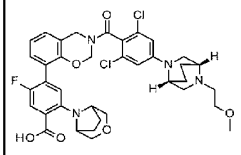
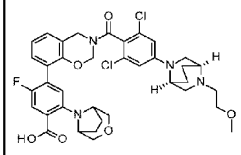
[0470] 表７－２に示すアルキル化剤と中間体を用いて、化合物７－２の第三工程と同様の操作により、表７－１に示す化合物を合成した。ただし、化合物７－６、７－１０、７－１１、７－１２、７－１４、７－１６、７－１７の合成においてはアセトニトリル溶液の代わりにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液を用い、化合物７－８、７－９の合成においてはアセトニトリル溶液の代わりに１－メチルピロリジン－２－オン溶液を用いた。また、７－３ではテトラメチルアンモニウムヨージドを０．１当量添加した。化合物７－６、７－８、７－９、７－１０、７－１１、７－１２、７－１４、７－１６および７－１７ではヨウ化カリウムを０．２当量添加した。

[0471]

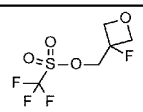
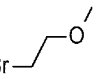
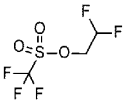
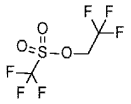
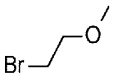
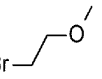
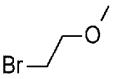
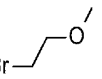
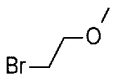
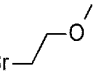
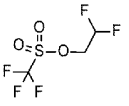
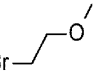
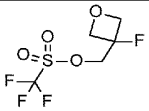
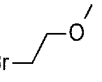
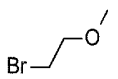
[表7-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 7-1 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－［（３－フルオロオキセタン－３－イル）メチル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.14，1.17 | 741 |
| 7-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２－メトキシエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.03，1.06 | 711 |
| 7-4 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２，２－ジフルオロエチル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.52，1.55 | 717 |
| 7-5 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.50，1.54 | 735 |
| 7-6 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.13，1.17 | 711 |
| 7-8 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ）－４－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.03，1.07 | 713 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 7-9 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－４－（２－メトキシエチル）－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.02，1.06 | 713 |
| 7-10 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（２－メトキシエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.13，1.15 | 711 |
| 7-11 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［８－（２－メトキシエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.04，1.07 | 725 |
| 7-12 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（２－メトキシエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.06，1.08 | 725 |
| 7-13 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［８－（２，２－ジフルオロエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.38，1.42 | 731 |
| 7-14 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２－メトキシエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.11，1.15 | 711 |
| 7-15 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［８－［（３－フルオロオキセタン－３－イル）メチル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.22 | 755 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 7-16 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－５－（２－メトキシエチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.13，1.16 | 725 |
| 7-17 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－５－（２－メトキシエチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.13，1.16 | 725 |

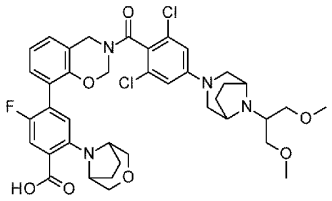
[0472] [表7-2]

| 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 | 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 |
|---|---|---|---|---|---|
| 7-1 | ＡＭ１ |  | 7-3 | ＡＭ１ |  |
| 7-4 | ＡＭ２ |  | 7-5 | ＡＭ１ |  |
| 7-6 | ＡＭ２ |  | 7-8 | ＡＭ３ |  |
| 7-9 | ＡＭ４ |  | 7-10 | ＡＭ５ |  |
| 7-11 | ＡＭ６ |  | 7-12 | ＡＭ７ |  |
| 7-13 | ＡＭ６ |  | 7-14 | ＡＭ８ |  |
| 7-15 | ＡＭ６ |  | 7-16 | ＡＭ９ |  |
| 7-17 | ＡＭ１０ |  | | | |

[0473] 化合物７－１８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［８－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化279]



１，３－ジメトキシプロパン－２－オール（２５．０　ｍｇ、０．２０８　ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０４４０　ｍＬ、０．３１２　ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．７６３　ｍｇ、０．００６２４　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．００　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０４２０　ｍＬ、０．２５０　ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３時間攪拌した。反応液に１Ｍ塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮することで得られた粗生成物と、メチル４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩および１，３－ジメトキシプロパン－２－イル　トリフルオロメタンスルホナートを用いて、化合物７－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２１分、１．２４分（分析条件Ｂ）

[0474] 化合物８－１

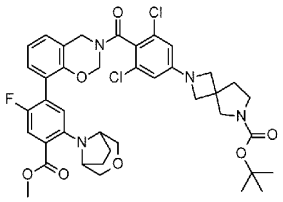
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［７－（２－メトキシエチル）－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＣＡ１１

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－７－カルボキシラート

［化280］



化合物Ｏ（６０．０　ｍｇ、０．１０２　ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－カルボキシラート（６４．８　ｍｇ、０．３０５　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．５０９　ｍＬ）懸濁液を１３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８７％、６９．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０７分（分析条件Ｄ）

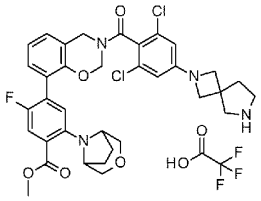
[0475] 第二工程

化合物ＡＭ１１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，７－ジアザスピロ［３

．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化281]



ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－７－カルボキシラートを用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

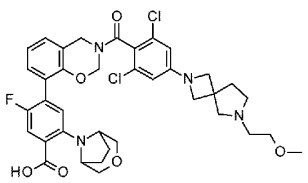
ＨＰＬＣ保持時間：０．６２分（分析条件Ｄ）

[0476] 第三工程

化合物８－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［７－（２－メトキシエチル）－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化282]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２３．４　ｍｇ、０．０２９０　ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－２－メトキシエタン（０．０１４２　ｍｌ、０．１４７　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２５６　ｍｌ、０．１４７　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．１４７　ｍＬ）溶液にテトラメチルアンモニウム　ヨージド（０．５９１　ｍｇ、０．００２９４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。その後、５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０５８８　ｍｌ、０．２９４　ｍｍｏｌ）とメタノール（０．１００　ｍＬ）を室温で加え、反応液を６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（４２％、８．９０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分、１．０７分（分析条件Ｂ）

[0477] 化合物８－４

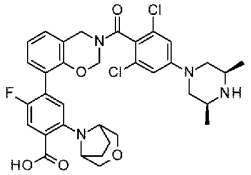
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｍｅｓｏ－４－（２－メトキシエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＭ１３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｍｅｓｏ－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化283]



化合物Ｏ（７０．０　ｍｇ、０．１１９　ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジン（６７．８　ｍｇ、０．５９４　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．５０９　ｍＬ）懸濁液を１１０℃で３時間撹拌した。その後、８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．１４８　ｍｌ、１．１９　ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応液を６０℃で３０分撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９５％、７５．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

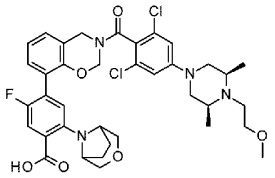
ＨＰＬＣ保持時間：０．５２分、０．５５分（分析条件Ｄ）

[0478] 第二工程

化合物８－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｍｅｓｏ－４－（２－メトキシエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化284]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｍｅｓｏ－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用いて、化合物８－１の第

三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分、１．０８分（分析条件Ｂ）

[0479] 化合物８－８

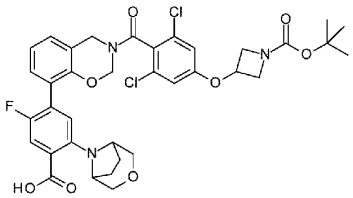
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＣＡ１５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アゼチジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化285]



化合物Ｏ（１５０　ｍｇ、０．２５４　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．５０９　ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシラート（２２０　ｍｇ、１．２７　ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１３７　ｍｇ、１．２２　ｍｍｏｌ）を加え室温で２．５時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８５％、１８８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

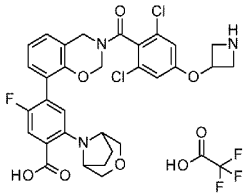
ＨＰＬＣ保持時間：０．８８分（分析条件Ｄ）

[0480] 第二工程

化合物ＡＭ１５

４－［３－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化286]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アゼチジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用いて、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

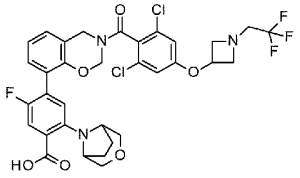
ＨＰＬＣ保持時間：０．５０分、０．５１分（分析条件Ｄ）

[0481] 第三工程

化合物８－８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化287]



４－［３－［４－（アゼチジン－３－イルオキシ）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を用いて、化合物７－２の第三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、２，２－ジフルオロエチル　トリフルオロメタンスルホナートの代わりに２，２，２－トリフルオロエチル　トリフルオロメタンスルホナートを用いた。

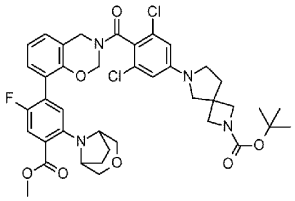
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５５分（分析条件Ｂ）

[0482] 化合物ＢＣＡ１２

ｔｅｒｔ－ブチル　７－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラート

[化288]



化合物８－１の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　２，７－ジアザ

スピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシラートを用いた。

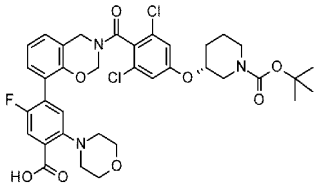
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分（分析条件Ｄ）

[0483] 化合物ＢＣＡ１７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化289]



化合物８－８の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、化合物Ｏの代わりに化合物Ｓを用い、ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートを用いた。

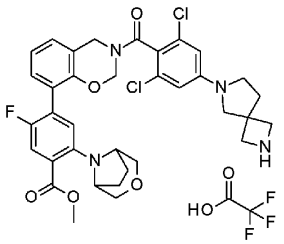
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分（分析条件Ｄ）

[0484] 化合物ＡＭ１２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化290]



ＢＣＡ１２を用いて化合物８－１の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

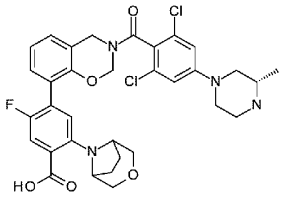
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分（分析条件Ｄ）

[0485] 化合物ＡＭ１４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化291]



化合物８－４の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとして（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジンの代わりに（２Ｓ）－２－メチルピペラジンを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

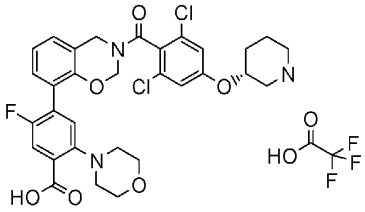
ＨＰＬＣ保持時間：０．５１分、０．５４分、（分析条件Ｄ）

[0486] 化合物ＡＭ１７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－ピペリジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－

イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化292]



ＢＣＡ１７を用いて化合物８－８の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

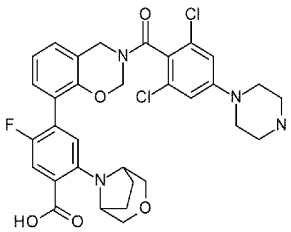
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５０分、０．５２分、（分析条件Ｄ）

[0487] 化合物ＡＭ３０

４－［３－（２，６－ジクロロ－４－ピペラジン－１－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化293]



化合物８－４の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、アミンとして（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジンの代わりにピペラジンを用いた。

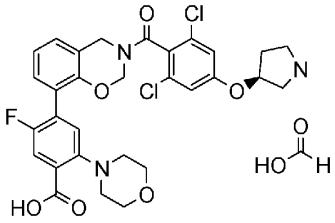
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．４９分、０．５１分、（分析条件Ｄ）

[0488] 化合物ＡＭ１６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸　ギ酸塩

[化294]



化合物８－８の第一工程、および第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。ただし、化合物Ｏの代わりに化合物Ｓ、（ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラートを用いた。

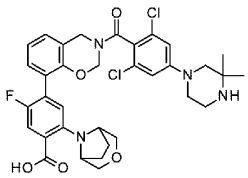
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．４８分、０．５１分、（分析条件Ｄ）

[0489] 化合物ＡＭＯＨ４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化295]



化合物８－４の第一工程と同様の操作により、標題化合物を合成した。ただしアミンとして（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジンの代わりに２，２－ジメチルピペラジンを用いた。

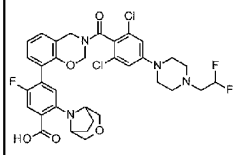
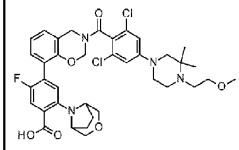
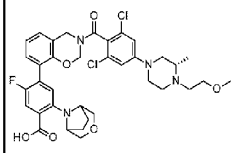
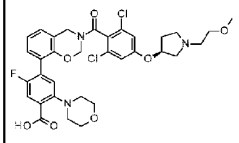
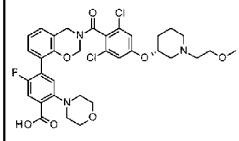
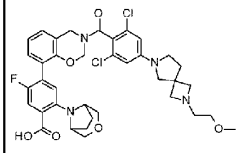
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５３分、０．５６分（分析条件Ｄ）

[0490] 表８－２に示すアルキル化剤と中間体を用いて、化合物８－１の第三工程と同様の操作により、表８－１に示す化合物を合成した。ただし、化合物８－３、８－５の合成においてはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液の代わりに１－メチルピロリジン－２－オン溶液を用い、化合物８－２の合成においてはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液の代わりにアセトニトリル溶液を用いた。

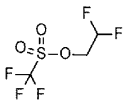
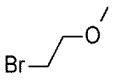
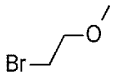
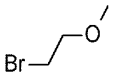
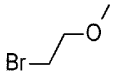
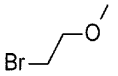
[0491]

[表8-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 8-2 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.35，1.38 | 705 |
| 8-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.04，1.07 | 727 |
| 8-5 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ）－４－（２－メトキシエチル）－３－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－〔３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.02，1.06 | 713 |
| 8-6 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ）－１－（２－メトキシエチル）ピロリジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 0.98，1.03 | 674 |
| 8-7 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－３－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.00，1.04 | 688 |
| 8-9 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－（２－メトキシエチル）－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－７－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.04，1.07 | 725 |

[0492]

[表8-2]

| 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 | 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 |
|---|---|---|---|---|---|
| 8-2 | ＡＭ３０ |  | 8-3 | ＡＭＯＨ４ |  |
| 8-5 | ＡＭ１４ |  | 8-6 | ＡＭ１６ |  |
| 8-7 | ＡＭ１７ |  | 8-9 | ＡＭ１２ |  |

[0493] 化合物９－４

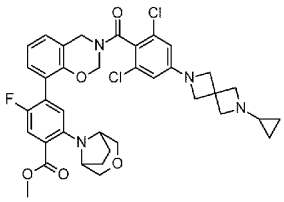
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－シクロプロピル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＭ２７

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－シクロプロピル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化296]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－

ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２５．０　ｍｇ、０．０３２０　ｍｍｏｌ）、（１－エトキシシクロプロピル）オキシ－トリメチルシラン（２７．９　ｍｇ、０．１６０　ｍｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３３．９　ｍｇ、０．１６０　ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０１８３　ｍＬ、０．３２０　ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（０．３２０　ｍＬ）懸濁液を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／水、０．０１Ｍ　酢酸アンモニウム）で精製し、標題化合物（５６％、１２．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

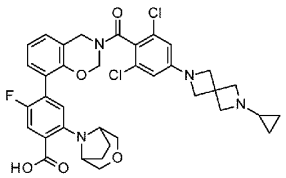
ＨＰＬＣ保持時間：０．７２分（分析条件Ｄ）

[0494] 第二工程

化合物９－４

<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－シクロプロピル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸</u>

[化297]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－シクロプロピル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１９．６　ｍｇ、０．０２８０　ｍｍｏｌ）、５Ｍ水酸化ナトリウ

ム水溶液（０．０５５４　ｍＬ、０．２７７　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（０．２７６　ｍＬ）溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１５％、２．９０　ｍｇ）を得た。

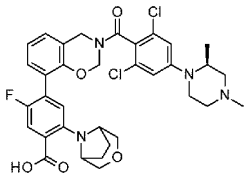
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１３、１．１７分（分析条件Ｂ）

[0495] 化合物９－１２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化298]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１３．０　ｍｇ、０．０１７０　ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（５．１０　ｍｇ、０．１７０　ｍｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１８．０　ｍｇ、０．０８５０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．１７０　ｍＬ）懸濁液を室温で６時間撹拌した。反応溶液をメタノールで希釈後に濾過し、濾液を濃縮した。濃縮残渣に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０２１３　ｍｌ、０．１７０　ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（０．１２８　ｍＬ）およびメタノール（０．０４２５　ｍＬ）を加えた溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／

水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７２％、８．２０　ｍｇ）を得た。

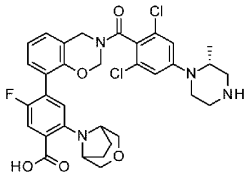
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0496] 化合物９－２５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化299]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２．８５　ｍｇ、０．００３６４　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．０２７３ｍｌ）、メタノール（０．００９００ｍｌ）混合溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．００４５５　ｍｌ、０．０３６４　ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応液を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５５％、１．３０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

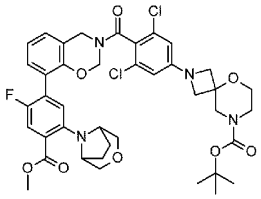
ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0497] 化合物ＢＣＡ１８

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－

４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－カルボキシラート

[化300]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－カルボキシラートを用いた。

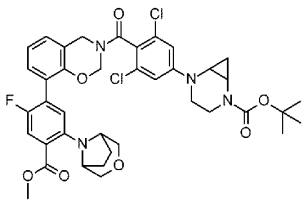
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分（分析条件Ｄ）

[0498] 化合物ＢＣＡ１９

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－２－カルボキシラート

[化301]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カ

ルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　２，５－ジアザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－２－カルボキシラートを用いた。

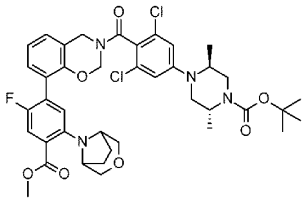
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０５分（分析条件Ｄ）

[0499] 化合物ＢＣＡ２０

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ，５Ｓ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化302]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いた。

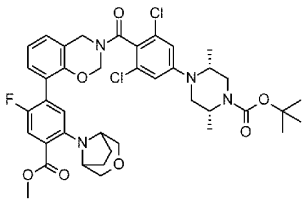
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｄ）

[0500] 化合物ＢＣＡ２１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ，５Ｒ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化303]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いた。

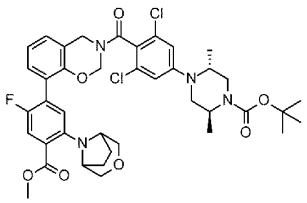
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０９分（分析条件Ｄ）

[0501] 化合物ＢＣＡ２２

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｒ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化304]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いた。

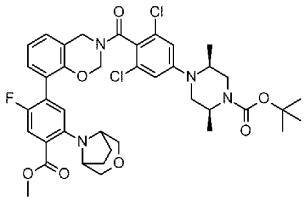
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｄ）

[0502] 化合物ＢＣＡ２３

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｓ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化305]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いた。

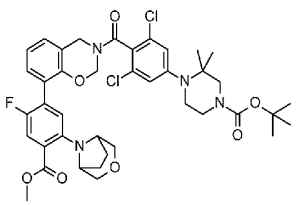
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０９分（分析条件Ｄ）

[0503] 化合物ＢＣＡ２４

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化306]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキシラートを用いた。

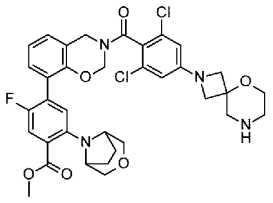
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１２分（分析条件Ｄ）

[0504] 化合物ＡＭ１８

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化307]



ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－カルボキシラート（６７．５　ｍｇ、０．３００　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液にトリフルオロ酢酸（１．００　ｍｌ、１３．０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出後、有機層を減圧濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

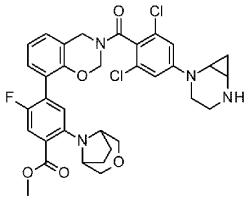
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６７分（分析条件Ｄ）

[0505] 化合物ＡＭ１９

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，５－ジアザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化308]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－２－カルボキシラート（３７．３　ｍｇ、０．０４９０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液にトリフルオロ酢酸（０．５０　ｍｌ、６．５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６６％、２１．４ｍｇ）を得た。

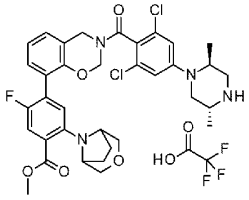
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分（分析条件Ｄ）

[0506] 化合物ＡＭ２０

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化309]



ＢＣＡ２０を用い、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

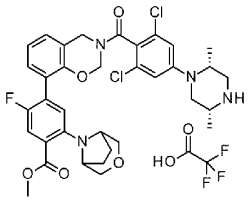
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0507] 化合物ＡＭ２１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化310]



ＢＣＡ２１を用い、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

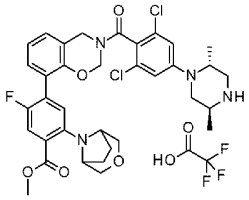
ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0508] 化合物ＡＭ２２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－

アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化311]



ＢＣＡ２２を用い、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

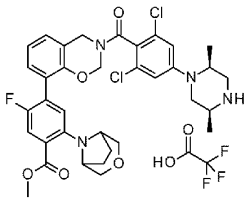
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0509] 化合物ＡＭ２３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化312]



ＢＣＡ２３を用い、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

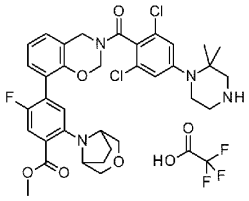
ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0510] 化合物ＡＭ２４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，２－ジメチルピペラジ

ン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化313]



ＢＣＡ２４を用い、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

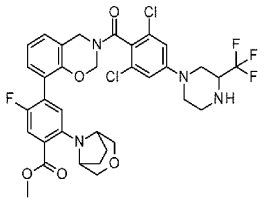
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６２分、０．６４分（分析条件Ｄ）

[0511] 化合物ＡＭ２５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化314]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりに２－（トリフルオロメチル）ピペラジンを用いた。

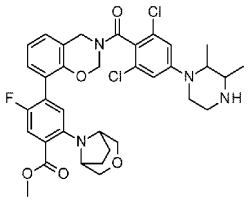
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８８分（分析条件Ｄ）

[0512] 化合物ＡＭ２６

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化315]



化合物７－２の第一工程と同様の操作により合成した。ただし、アミンとしてｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩の代わりに２，３－ジメチルピペラジンを用いた。

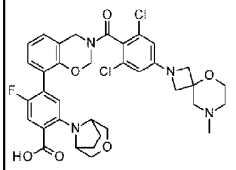
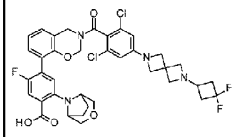
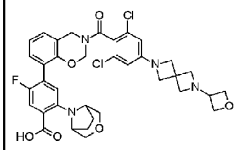
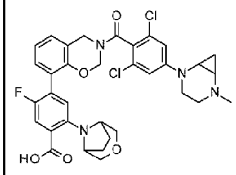
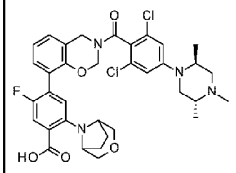
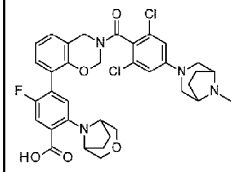
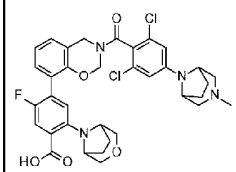
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

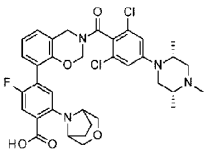
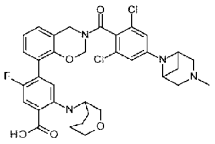
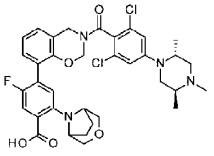
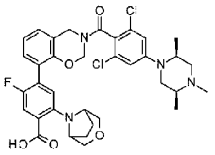
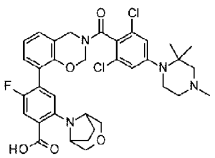
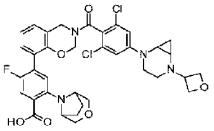
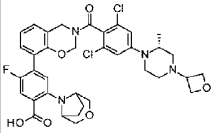
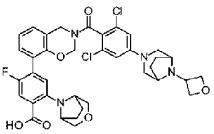
ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分、０．６５分（分析条件Ｄ）

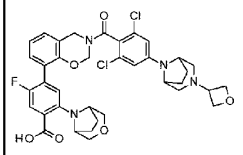
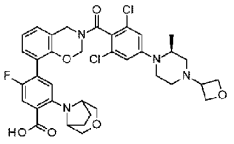
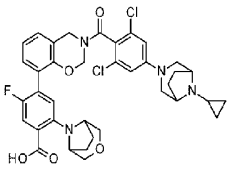
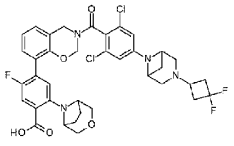
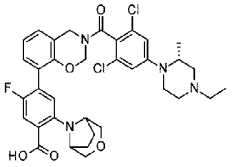
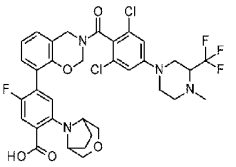
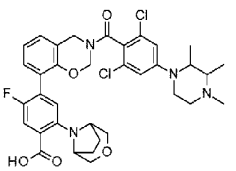
[0513] 表９－２に示す試薬と中間体を用いて、表９－１に示す化合物の合成を行った。化合物９－２０は化合物９－４の第一工程および第二工程と同様の操作により合成した。それ以外の化合物については化合物９－１２の製法の条件と同様の操作により合成した。ただし、９－５、９－７、９－８、９－１０の合成においてはジクロロメタン溶液の代わりにメタノール溶液を用いた。

[0514]

[表9-1]

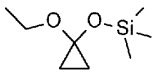
| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 9-1 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（８－メチル－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.03，1.06 | 697 |
| 9-2 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.18，1.20 | 743 |
| 9-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－（オキセタン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.00，1.05 | 709 |
| 9-5 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.00，1.04 | 667 |
| 9-6 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.00，1.05 | 683 |
| 9-7 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（８－メチル－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.01，1.05 | 681 |
| 9-8 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチル－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.02，1.05 | 681 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 9-9 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２．４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.01，1.06 | 683 |
| 9-10 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.10，1.13 | 667 |
| 9-11 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，５Ｓ）－２．４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.01，1.06 | 683 |
| 9-13 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ，５Ｓ）－２．４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.01，1.06 | 683 |
| 9-14 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，２，４－トリメチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.01，1.06 | 683 |
| 9-15 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［５－（オキセタン－３－イル）－２，５－ジアザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２．４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.34 | 709 |
| 9-16 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２－メチル－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.15 | 711 |
| 9-17 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［８－（オキセタン－３－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ベンゾイル］－２　４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.02，1.06 | 723 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 9-18 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（オキセタン－３－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.17 | 723 |
| 9-19 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ）－２－メチル－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.15 | 711 |
| 9-20 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（８－シクロプロピル－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.15，1.18 | 707 |
| 9-21 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.30，1.32 | 743 |
| 9-22 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－４－エチル－２－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.02，1.06 | 683 |
| 9-23 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.69，1.71 | 723 |
| 9-24 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，３，４－トリメチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | B | 1.01，1.05 | 683 |

[0515]

[表9-2]

| 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 | 最終物化合物番号 | 中間体 | アルキル化剤 |
|---|---|---|---|---|---|
| 9-1 | ＡＭ１８ | パラホルムアルデヒド | 9-2 | ＡＭ１ |  |
| 9-3 | ＡＭ１ |  | 9-5 | ＡＭ１９ | パラホルムアルデヒド |
| 9-6 | ＡＭ２０ | パラホルムアルデヒド | 9-7 | ＡＭ６ | パラホルムアルデヒド |
| 9-8 | ＡＭ７ | パラホルムアルデヒド | 9-9 | ＡＭ２１ | パラホルムアルデヒド |
| 9-10 | ＡＭ５ | パラホルムアルデヒド | 9-11 | ＡＭ２２ | パラホルムアルデヒド |
| 9-13 | ＡＭ２３ | パラホルムアルデヒド | 9-14 | ＡＭ２４ | パラホルムアルデヒド |
| 9-15 | ＡＭ１９ |  | 9-16 | ＡＭ４ |  |
| 9-17 | ＡＭ６ |  | 9-18 | ＡＭ７ |  |
| 9-19 | ＡＭ３ |  | 9-20 | ＡＭ６ |  |
| 9-21 | ＡＭ５ |  | 9-22 | ＡＭ４ |  |
| 9-23 | ＡＭ２５ | パラホルムアルデヒド | 9-24 | ＡＭ２６ | パラホルムアルデヒド |

[0516] 化合物１０－１１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－（オキセタン－３－イル）－２

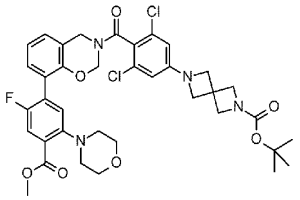
，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＢＣＡ２８

ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

[化316]



化合物Ｂ（５０．０　ｍｇ、０．０８９０　ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートシュウ酸塩（１０８　ｍｇ、０．２２２　ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０６１７　ｍｌ、０．４４４　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．２２２　ｍＬ）懸濁液を１３０℃で３時間撹拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９６％、６３．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０２分（分析条件Ｄ）

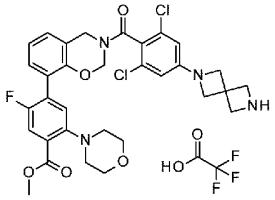
[0517] 第二工程

化合物ＡＭ２８

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベ

ンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化317]



ｔｅｒｔ－ブチル　６－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートを用い、化合物７－２の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

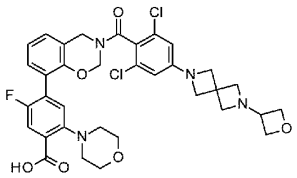
ＨＰＬＣ保持時間：０．５９分、０．６１分（分析条件Ｄ）

[0518] 第三工程

化合物１０－１１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－（オキセタン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化318]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を用い、化合物９－１２の製

法と同様の操作により合成した。ただしパラホルムアルデヒドの代わりにオキセタン－３－オンを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分、１．０３分（分析条件Ｂ）

[0519] 化合物１０－３

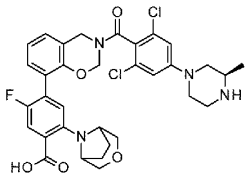
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＭＯＨ１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化319]



化合物Ｏ（２０．０　ｍｇ、０．０３４０　ｍｍｏｌ）、（２Ｒ）－２－メチルピペラジン（０．０５５４　ｍＬ、０．２７７　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．０８５０　ｍＬ）溶液を１２０℃で４時間撹拌した。その後反応混合物に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０４２４　ｍＬ、０．３３９　ｍｍｏｌ）を加え６０℃で３０分撹拌し、反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７９％、１７．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

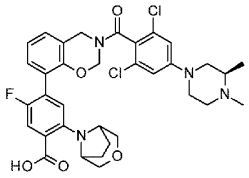
ＨＰＬＣ保持時間：０．５１分、０．５９分（分析条件Ｄ）

[0520] 第二工程

化合物１０－３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化320]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（８．００　ｍｇ、０．０１２０　ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（３．６６　ｍｇ、０．１２２　ｍｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２．９　ｍｇ、０．０６１０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．０６１０　ｍＬ）懸濁液を室温で６時間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈した後、濃縮して得られた残渣をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８８％、７．２０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

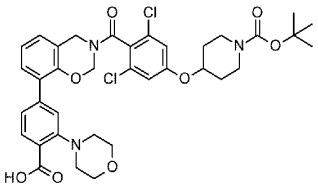
ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0521] 化合物ＢＣＡ２９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン

－４－イル安息香酸

[化321]



化合物Ｒを用いて、化合物８－８の第一工程と同様の操作により合成した。ただしアミンとして、ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートを用いた。

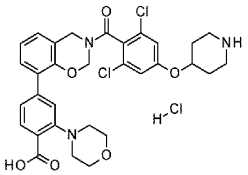
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２９分（分析条件Ｇ）

[0522] 化合物ＡＭ２９

４－［３－（２，６－ジクロロ－４－ピペリジン－４－イルオキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸　塩酸塩

[化322]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－イル］オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸を用い、化合物７－２の第二工程と同様の操作により合成した。ただしトリフルオロ酢酸の代わりに４Ｎ塩酸ジオキサン溶液を用いた。

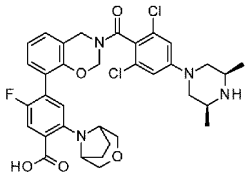
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７２分（分析条件Ｇ）

[0523] 化合物ＡＭＯＨ２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化323]



化合物１０－３の第一工程と同様の操作により、標題化合物を合成した。ただしアミンとして（２Ｒ）－２－メチルピペラジンの代わりに（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジンを用いた。

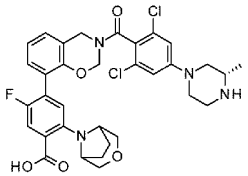
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５２分、０．５５分（分析条件Ｄ）

[0524] 化合物ＡＭＯＨ３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化324]



化合物１０－３の第一工程と同様の操作により、標題化合物を合成した。ただしアミンとして（２Ｒ）－２－メチルピペラジンの代わりに（２Ｓ）－２－メチルピペラジンを用いた。

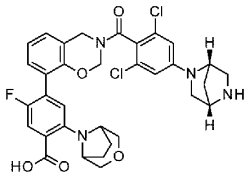
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５１分、０．５４分（分析条件Ｄ）

[0525] 化合物ＡＭＯＨ５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化325]



化合物１０－３の第一工程と同様の操作により、標題化合物を合成した。ただしアミンとして（２Ｒ）－２－メチルピペラジンの代わりに（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン　臭化水素酸塩を用いた。

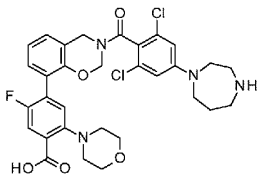
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５０分、０．５２分（分析条件Ｄ）

[0526] 化合物ＡＭＯＨ６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１，４－ジアゼパン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化326]



化合物１０－３の第一工程と同様の操作により、標題化合物を合成した。ただしアミンとして（２Ｒ）－２－メチルピペラジンの代わりに１，４－ジアゼパンを用いた。

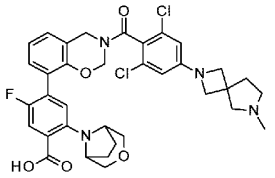
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．４９分、０．５２分（分析条件Ｄ）

[0527] 化合物１０－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化327]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を用い、化合物９－１２の製法と同様の操作により合成した。

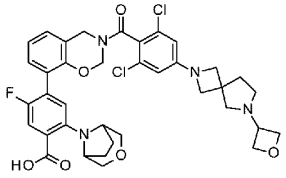
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０５分（分析条件Ｂ）

[0528] 化合物１０－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［７－（オキセタン－３－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化328]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を用い、化合物９－１２の製法と同様の操作により合成した。ただしパラホルムアルデヒドの代わりにオキセタン－３－オンを用いた。

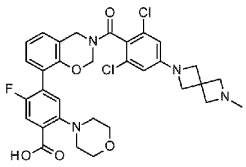
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０５分（分析条件Ｂ）

[0529] 化合物１０－１２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化329]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を用い、化合物９－１２の製法と同様の操作により合成した。

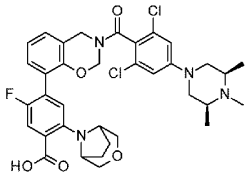
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７８分、０．８２分（分析条件Ａ）

[0530] 化合物１０－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［ｍｅｓｏ－４－（２－メトキシエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化330]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。

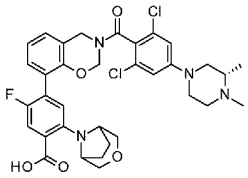
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．００分、１．０５分（分析条件Ｂ）

[0531] 化合物１０－５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ）－３，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化331]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。

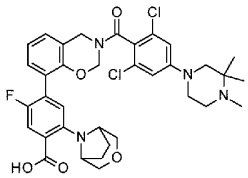
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0532] 化合物１０－６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３，４－トリメチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化332]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

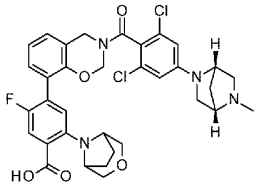
ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０５分（分析条件Ｂ）

[0533] 化合物１０－１０

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－

２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化333]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。

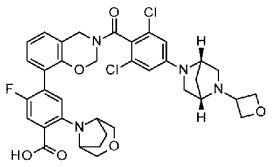
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０２分（分析条件Ｂ）

[0534] 化合物１０－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－５－（オキセタン－３－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化334]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を

用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。ただしパラホルムアルデヒドの代わりにオキセタン－３－オンを用いた。

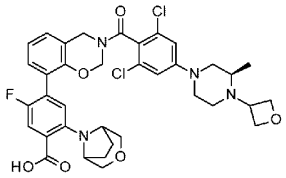
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．００分、１．０３分（分析条件Ｂ）

[0535] 化合物１０－８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３－メチル－４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化335]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。ただしパラホルムアルデヒドの代わりにオキセタン－３－オンを用いた。

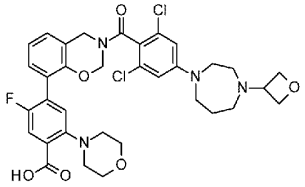
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０５分、１．０７分（分析条件Ｂ）

[0536] 化合物１０－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（オキセタン－３－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化336]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１，４－ジアゼパン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸を用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。ただしパラホルムアルデヒドの代わりにオキセタン－３－オンを用いた。

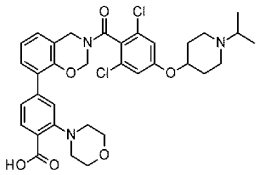
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分、１．０２分（分析条件Ｂ）

[0537] 化合物１０－１３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－プロパン－２－イルピペリジン－４－イル）オキシベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化337]



４－［３－（２，６－ジクロロ－４－ピペリジン－４－イルオキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸　塩酸塩を用い、化合物１０－３の第二工程と同様の操作により合成した。ただしパラホルムアルデヒドの代わりにアセトンを用いた。

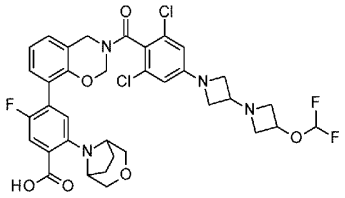
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８０分、０．８４分（分析条件Ａ）

[0538] 化合物１１－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－［３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル］アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化338]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（４６．５　ｍｇ、０．０６２０　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１９９　ｍＬ、０．０９３０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．６２３　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０１６３　ｍＬ、０．０９３０　ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で３０分撹拌した。３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン塩酸塩（１９．９　ｍｇ、０．１２５　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４３４　ｍＬ、０．２４９　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液にメタノールを加え、濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン（０．３１１　ｍＬ）、メタノール（０．３１１　ｍＬ）および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．１２４　ｍＬ、０．６２２　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３０分撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２７％、１２．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分、１．１１分（分析条件Ｂ）

[0539] 化合物１１－５

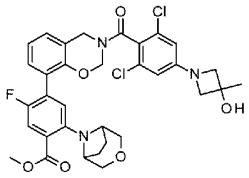
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－３－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＺＡ７

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化339]



化合物Ａおよび３－メチルアゼチジン－３－オール塩酸塩を用いて、化合物１－４７の第一工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

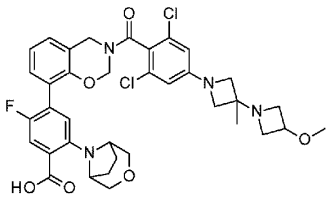
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｄ）

[0540] 第二工程

化合物１１－５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－３－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化340]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて化合物１１－４の製法と同様の操作により、標題化合物を得た。ただし、３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン塩酸塩の代わりに３－メトキシアゼチジンを用いた。

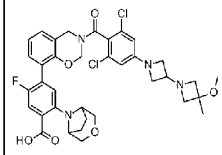
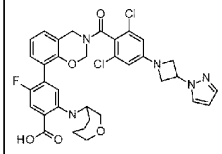
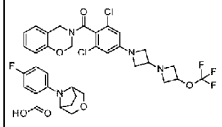
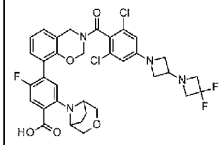
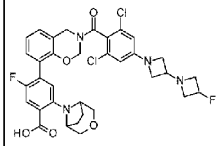
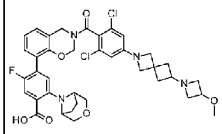
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

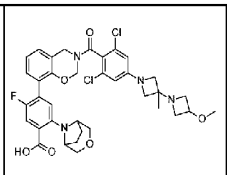
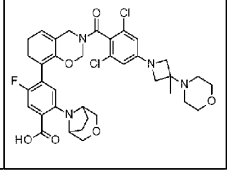
ＨＰＬＣ保持時間：１．０５分、１．０９分（分析条件Ｂ）

[0541] 対応する中間体および表１１－２に示す各種アミンを用いて、化合物１１－４の製法と同様の操作により、表１１－１に示す化合物を合成した。

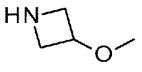
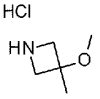
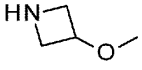
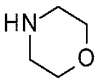
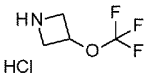
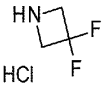
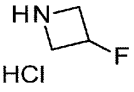
[0542]

[表11-1]

| 化合物番号 | 中間体 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］⁻ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11-2 | ＡＺ１ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.04，1.07 | 711 |
| 11-3 | ＡＺ１ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ピラゾール－１－イルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.49 | 678 |
| 11-7 | ＡＺ１ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－［３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル］アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.25，1.27 | 751 |
| 11-8 | ＡＺ１ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.47，1.48 | 703 |
| 11-9 | ＡＺ１ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.04，1.07 | 685 |
| 11-1 | ＡＺ３ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.07，1.10 | 737 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11-5 | ＡＺＡ７ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）－３－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.05，1.09 | 711 |
| 11-6 | ＡＺＡ７ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メチル－３－モルホリン－４－イルアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｄ | 0.57 | ７０９．６［Ｍ－Ｈ］－ |

[0543] [表11-2]

| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 11-1 |  | 11-2 |  | 11-3 |  |
| 11-5 |  | 11-6 |  | 11-7 |  |
| 11-8 |  | 11-9 |  | | |

[0544] 化合物１１－１０

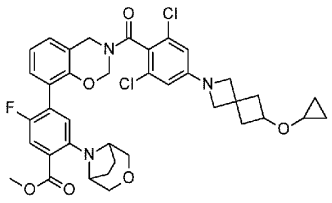
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シクロプロピルオキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＺＡ８

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シクロプロピルオキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化341]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３６．５　ｍｇ、０．０５３０　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１２１　ｍＬ、０．０７００　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．５３０　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０１３７　ｍＬ、０．０６４０　ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１．５時間撹拌した。反応液にシクロプロパノール（０．０１０２　ｍＬ、０．１６０　ｍｍｏｌ）および１Ｍカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド溶液（０．１６０　ｍＬ、０．１６０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（３８％、２２．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

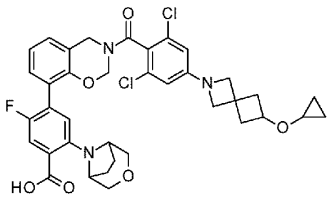
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｄ）

[0545] 第二工程

化合物１１－１０

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シクロプロピルオキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化342]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－シクロプロピルオキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２２．７　ｍｇ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）のメタノール（０．１５７　ｍＬ）と１，４－ジオキサン（０．４７２　ｍＬ）の溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０３９３　ｍＬ、０．３１４　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７８％、１７．４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７９分、１．８２分（分析条件Ｂ）

[0546] 化合物１２－２

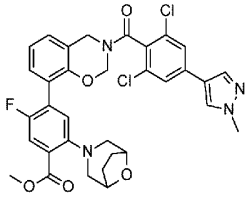
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＬＮ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ベンゾアト

[化343]



化合物Ｘ（４０．０　ｍｇ、０．０６２０　ｍｍｏｌ）、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（１７．４　ｍｇ、０．１１６　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（９５．０　ｍｇ、０．２９１　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．５８１　ｍＬ）溶液にＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（５．５９　ｍｇ、０．００５８１　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３８％、１４．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

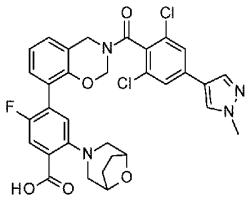
ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ｄ）

[0547] 第二工程

化合物１２－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）安息香酸

[化344]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２

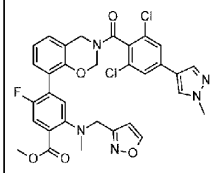
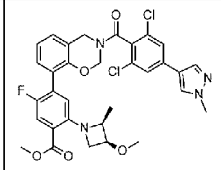
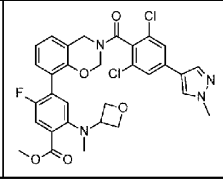
．１］オクタン－３－イル）ベンゾアト（１４．２　ｍｇ、０．０２２０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．１０９　ｍＬ）－メタノール（０．１０９　ｍＬ）溶液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０４３６　ｍＬ、０．２１８　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３０分間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３０％、４．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

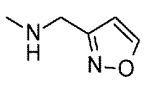
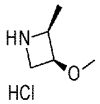
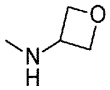
ＨＰＬＣ保持時間：１．３８分、１．４１分（分析条件Ｂ）

[0548]　化合物Ｘおよび表１２－２に示す各種アミンを用いて、化合物１２－２の第一工程と同様の操作により、表１２－１に示す中間体を合成した。

[0549] [表12-1]

| 化合物番号 | 中間体 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ＬＮ１ | Ｘ |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル（１，２－オキサゾール－３－イルメチル）アミノ］ベンゾアト | Ｄ | 0.89，0.90 | 650 |
| ＬＮ３ | Ｘ |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾアト | Ｄ | 0.94 | 639 |
| ＬＮ４ | Ｘ |  | メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］ベンゾアト | Ｄ | 0.86，0.87 | 625 |

[0550] [表12-2]

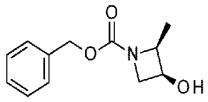
| 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン | 最終物化合物番号 | アミン |
|---|---|---|---|---|---|
| 12-1 |  | 12-3 |  | 12-4 |  |

[0551] アミンの合成

化合物ｚ１

ベンジル　（２Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート

[化345]



ベンジル　（２Ｓ）－２－メチル－３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（１００　ｍｇ、０．４５６　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．２８　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。１Ｍ水素化トリ（ｓｅｃ－ブチル）ホウ素リチウム　テトラヒドロフラン溶液（０．５４７　ｍＬ、０．５４７　ｍｍｏｌ）を滴下し、－７８℃で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８７％、８８．０　ｍｇ）を得た。

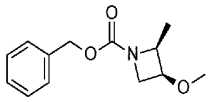
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５５分（分析条件Ｄ）

[0552] 化合物ｚ２

ベンジル　（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート

[化346]



ベンジル　（２Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラートを用いて、化合物ａ１と同様の方法により標題化合物を得た。

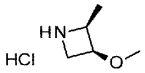
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７１分（分析条件Ｄ）

[0553] 化合物ｚ３

（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン塩酸塩

[化347]



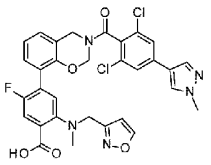
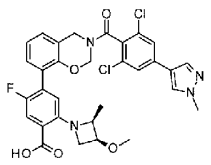
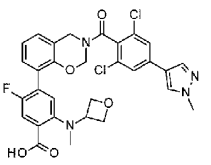
ベンジル　（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－カルボキシラート（０．０５６８　ｇ、０．２４１　ｍｍｏｌ）のメタノール溶液に１０％パラジウム／炭素（０．０７７　ｍｇ、０．０７２０　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に塩酸メタノール溶液を加えた。反応液を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　１０２［Ｍ＋Ｈ］＋

$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ：　４．７１－４．６４　（１Ｈ，　ｍ），　４．２８　（１Ｈ，　ｑ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ），　４．１７　（１Ｈ，　ｍ），　３．９８－３．９０　（１Ｈ，　ｍ），　３．３１　（３Ｈ，　ｓ），　１．６１　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ）．

[0554]　表１２－１に示した中間体を用いて、化合物１２－２の第二工程と同様の操作により、表１２－３に示す化合物を合成した。

[0555] [表12-3]

| 化合物番号 | 中間体 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 12-1 | ＬＮ１ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル（１，２－オキサゾール－３－イルメチル）アミノ］安息香酸 | Ｂ | 1.42，1.44 | 636 |
| 12-3 | ＬＮ３ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］安息香酸 | Ｂ | 1.48，1.49 | 625 |
| 12-4 | ＬＮ４ |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル（オキセタン－３－イル）アミノ］安息香酸 | Ｂ | 1.35，1.38 | 611 |

[0556] 化合物１３－１

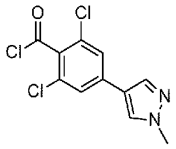
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＣＬ２

２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイルクロリド

[化348]



２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）安息香酸（２．００　ｇ、７．３８　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３６．９　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、塩化オキサリル（０．１２９　ｍＬ、１．４８　ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０１７０　ｍＬ、０．２２１　ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２．５時間撹拌し、反応混合物を濃縮して、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

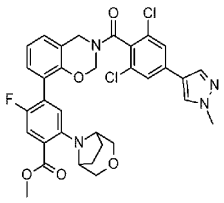
ＨＰＬＣ保持時間：０．８０分（分析条件Ｏ）

[0557] 第二工程

化合物ＭＥ１９

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化349]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１４．０　ｍｇ、０．０２８０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．２８１　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸（０．００２７４　ｍＬ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１時間撹拌した後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸（０．００２７４　ｍＬ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１時間撹拌した後に溶液を０℃に冷却し、２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリド（８．９４　ｍｇ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２４５　ｍＬ、０．１４０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

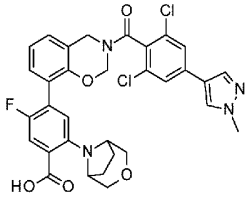
ＨＰＬＣ保持時間：１．２５分（分析条件Ｇ）

[0558] 第三工程

化合物１３－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化350]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトの粗生成物および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０５６０　ｍＬ、０．２８０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．０７００　ｍＬ）とメタノール（０．０７０　ｍＬ）の溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をギ酸水溶液とジメチルスルホキシドで希釈した後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６３％、１１．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０２分、１．０３分（分析条件Ａ）

[0559] 化合物１３－２

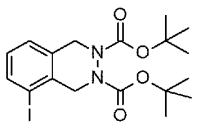
<u>４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－フタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

第一工程

化合物ＩＮＴ１

<u>ジｔｅｒｔ－ブチル　５－ヨード－１，４－ジヒドロフタラジン－２，３－ジカルボキシラート</u>

[化351]



ヒドラゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２３６　ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４．９８　ｍＬ）溶液に、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（２２３　ｍｇ、１．９９　ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後に溶液を０℃に冷却し、１，２－ビス（ブロモメチル）－３－ヨードベンゼン（３８８　ｍｇ、０．９９５　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．００　ｍＬ）溶液を加えた。反応液を室温で１時間撹拌した後に飽和塩化アンモニウム水溶液とメタノールを加えた、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（４９％、２２２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０５［Ｍ－Ｂｏｃ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

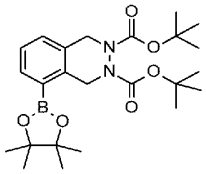
ＨＰＬＣ保持時間：１．５６分（分析条件Ｑ）

[0560] 第二工程

化合物ＩＮＴ２

ジｔｅｒｔ－ブチル　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）－１，４－ジヒドロフタラジン－２，３－ジカルボキシラート

[化352]



ジｔｅｒｔ－ブチル　５－ヨード－１，４－ジヒドロフタラジン－２，３－ジカルボキシラート（２２２　ｍｇ、０．４８２　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２２３　ｍｇ、１．９９　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１４２　ｍｇ、１．４５　ｍｍｏｌ）、および［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（１９．８　ｍｇ、０．０２４０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．４１　ｍＬ）溶液を８０℃で３時間撹拌した。反応液をさらに１２０℃で１２時間撹拌した後に反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣を逆相

カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（６６％、１４７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０５［Ｍ－Ｂｏｃ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

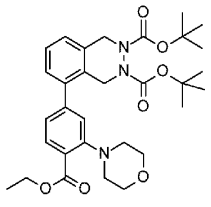
ＨＰＬＣ保持時間：１．６４分（分析条件Ｑ）

[0561] 第三工程

化合物ＬＰ１２ｂ

ジｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－エトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－１，４－ジヒドロフタラジン－２，３－ジカルボキシラート

[化353]



ジｔｅｒｔ－ブチル　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）－１，４－ジヒドロフタラジン－２，３－ジカルボキシラート（２９．０　ｍｇ、０．０６３０　ｍｍｏｌ）、エチル　４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（２１．７　ｍｇ、０．０６９０　ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２０．０　ｍｇ、０．１８９　ｍｍｏｌ）、および［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（４．６１　ｍｇ、０．００６３０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３００　ｍＬ）溶液を９０℃で２時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６４％、２３．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

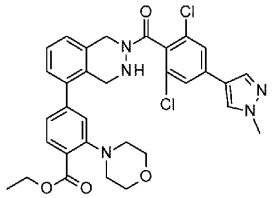
ＨＰＬＣ保持時間：１．５１分（分析条件Ａ）

[0562] 第四工程

化合物ＭＥ１２

エチル　４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－フタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化354]



ジｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－エトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－１，４－ジヒドロフタラジン－２，３－ジカルボキシラート（１９．０　ｍｇ、０．０３３０　ｍｍｏｌ）に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン溶液（０．１６７　ｍＬ、０．６６９　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮後、残渣をジクロロメタン（５．００　ｍＬ）で希釈した溶液を０℃に冷却し、２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリド（１２．６　ｍｇ、０．０４４０　ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３００　ｍＬ、０．１６７　ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２時間撹拌して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

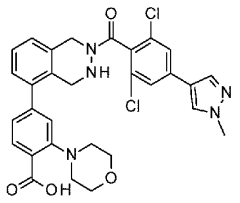
ＨＰＬＣ保持時間：１．１９分、１．２２分（分析条件Ａ）

[0563] 第五工程

化合物１３－２

４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－フタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化355]



エチル　４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－フタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトの粗生成物および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０３３０　ｍＬ、０．１６５　ｍｍｏｌ）のメタノール（５．００　ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３１％、６．００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ｎ）

[0564] 化合物１３－３

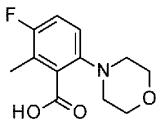
<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

第一工程

化合物ＤＰ１２

<u>３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

[化356]



モルホリン（７４．６　ｍｇ、０．８５６　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．３０　ｍＬ）溶液に、次亜塩素酸　ｔｅｒｔ－ブチル（０．０９７０　ｍＬ、０．８５６　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３－フルオロ

－２－メチル安息香酸（１００　ｍｇ、０．６４９　ｍｍｏｌ）、（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ロジウム（ＩＩＩ）ジクロリド　（ダイマー）（１２．０　ｍｇ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）、および酢酸銀（１６２　ｍｇ、０．９７３　ｍｍｏｌ）のメタノール（１．３０　ｍＬ）溶液に滴下しながら、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物に０．１Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

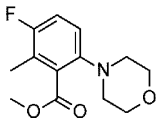
ＨＰＬＣ保持時間：０．６９分（分析条件Ｇ）

[0565] 第二工程

化合物ＤＰ１３

メチル　３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化357]



３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸の粗生成物のジクロロメタン（５．１９　ｍＬ）とメタノール（１．３０　ｍＬ）の溶液に、２Ｍトリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液（０．４２２　ｍＬ、０．８４４　ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後に溶液を０℃に冷却し、ヒドラゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２３６　ｍｇ、１．０１　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．００　ｍＬ）溶液を加えた。反応液を室温で１時間撹拌した後に反応混合物に酢酸を加えて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（３７％、６０．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

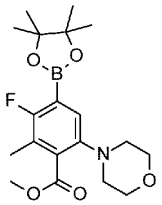
ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分（分析条件Ｇ）

[0566] 第三工程

化合物ＤＰ１４

メチル　３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト

[化358]



メチル　３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト（２５．０　ｍｇ、０．０９９０　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３７．６　ｍｇ、０．１４８　ｍｍｏｌ）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジル　（１．５９　ｍｇ、０．００５９２　ｍｍｏｌ）、および（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）　（ダイマー）（１．９６　ｍｇ、０．００２９６　ｍｍｏｌ）のヘキサン（０．３９５　ｍＬ）溶液を６０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

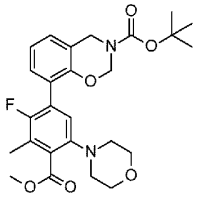
ＨＰＬＣ保持時間：１．２７分（分析条件Ｇ）

[0567] 第四工程

化合物ＤＰ１７ｂ

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－３－メチル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化359]



メチル　３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアトの粗生成物と、ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（２５．９　ｍｇ、０．０８３０　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３４．２　ｍｇ、０．２４８　ｍｍｏｌ）、および［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（６．７４　ｍｇ、０．００８２５　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．２５０　ｍＬ）と水（０．０２５０　ｍＬ）の溶液を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液とメタノールを加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１００％、４０．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

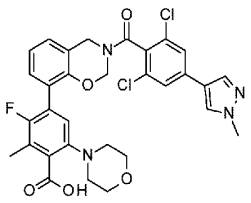
ＨＰＬＣ保持時間：１．３８分（分析条件Ｇ）

[0568] 第五工程

化合物１３－３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－３－フルオロ－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸

[化360]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－３－メチル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートの粗生成物を用いて、化合物１３－２の第四工程および第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分、１．０８分（分析条件Ａ）

[0569] 化合物１３－４

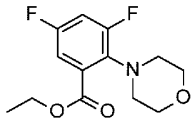
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＤＰ７

エチル　３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化361]



エチル　２，３，５－トリフルオロベンゾアト（１．４０　ｇ、６．８６　ｍｍｏｌ）とモルホリン（１．４９　ｇ、１７．１　ｍｍｏｌ）のトルエン（２０．０　ｍＬ）溶液を１１０℃で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（３０％、５５８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１３分（分析条件Ｇ）

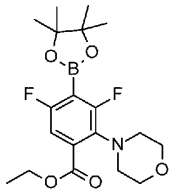
[0570] 第二工程

化合物ＤＰ８

エチル　３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，

５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト

[化362]



エチル　３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物１３－３の第三工程と同様の操作により標題化合物の粗生成物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

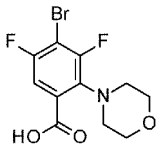
ＨＰＬＣ保持時間：１．３２分（分析条件Ｇ）

[0571] 第三工程

化合物ＤＰ９

４－ブロモ－３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化363]



エチル　３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト（８０６　ｍｇ、２．０３　ｍｍｏｌ）と臭化銅（ＩＩ）（６７９　ｍｇ、３．０４　ｍｍｏｌ）のメタノール（２．００　ｍＬ）と水（２．００　ｍＬ）の溶液を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２２％、１４２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

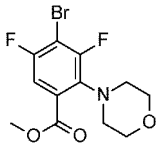
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｇ）

[0572] 第四工程

化合物ＤＰ１０

メチル　４－ブロモ－３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化364]



４－ブロモ－３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸を用いて、化合物１３－３の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

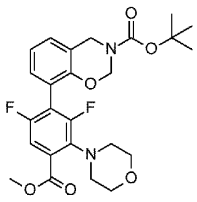
ＨＰＬＣ保持時間：１．１８分（分析条件Ｇ）

[0573] 第五工程

化合物ＬＰ１６ｂ

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２，６－ジフルオロ－４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化365]



メチル　４－ブロモ－３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１３５　ｍｇ、０．４０２　ｍｍｏｌ）と、ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（５０８　ｍｇ、１．４１　ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（１７１

ｍｇ、０．８０３　ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（９．０２　ｍｇ、０．０４０　ｍｍｏｌ）、および２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル（３３．０　ｍｇ、０．０８０　ｍｍｏｌ）のトルエン（４．００　ｍＬ）の溶液を９０℃で５時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５３％、１０４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

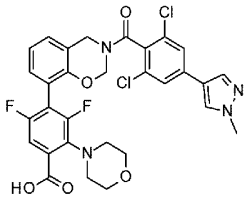
ＨＰＬＣ保持時間：１．３６分（分析条件Ｇ）

[0574] 第六工程

化合物１３－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－３，５－ジフルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化366]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２，６－ジフルオロ－４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１３－２の第四工程および第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０７分（分析条件Ａ）

[0575] 化合物１３－５

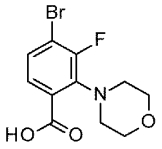
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－３－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＩＮＴ３

４－ブロモ－３－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化367]



４－ブロモ－２，３－ジフルオロ安息香酸（５０．０　ｍｇ、０．２１１　ｍｍｏｌ）とモルフォリン（３６８　ｍＬ、４．２２　ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物に１Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

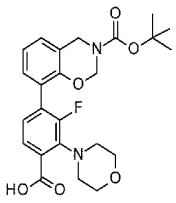
ＨＰＬＣ保持時間：０．８４分（分析条件Ｇ）

[0576] 第二工程

化合物ＬＰ１３ｂ

３－フルオロ－４－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化368]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートと４－ブロモ－３－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸を用いて、化合物１３－３の第四工程と同様の操作によ

り標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

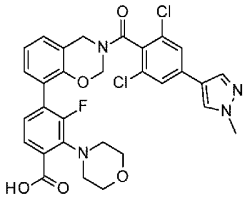
ＨＰＬＣ保持時間：１．１５分（分析条件Ｇ）

[0577] 第三工程

化合物１３－５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－３－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化369]



３－フルオロ－４－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸を用いて、化合物１３－２の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０５分（分析条件Ａ）

[0578] 化合物１３－６

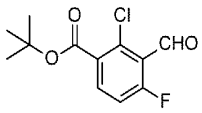
４－［３－（４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＲＰ９

ｔｅｒｔ－ブチル　２－クロロ－４－フルオロ－３－ホルミルベンゾアト

[化370]



ｔｅｒｔ－ブチル　２－クロロ－４－フルオロベンゾアト（５０．０　ｍｇ、０．２１７　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．６０２　ｍＬ）溶液に１．１３Ｍリチウムジイソプロピルアミド（０．１９２　ｍＬ、０．２１７　ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。反応混合物を－７８℃で３０分撹拌した後、モルホリン－４－カルバルデヒド（０．０６５１　ｍＬ、０．６５０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９５％、５３．４　ｍｇ）を得た。

ＨＰＬＣ保持時間：１．１８分（分析条件Ｇ）

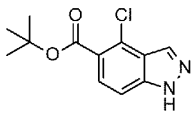
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ：　１０．４９　（１Ｈ，　ｓ），　７．８８　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　５．６　Ｈｚ），　７．１３　（１Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ），　１．５９　（９Ｈ，　ｓ）．

[0579] 第二工程

化合物ＲＰ１０

ｔｅｒｔ－ブチル　４－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－カルボキシラート

[化371]



ｔｅｒｔ－ブチル　２－クロロ－４－フルオロ－３－ホルミルベンゾアト（２０．２　ｍｇ、０．０７８０　ｍｍｏｌ）とヒドラジン一水和物（０．０９０　ｍＬ、１．８５　ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン（０．１５６　ｍ

Ｌ）溶液を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物に１Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６５％、１２．９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

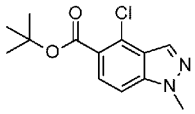
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｇ）

[0580] 第三工程

化合物ＲＰ１１

ｔｅｒｔ－ブチル　４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボキシラート

[化372]



ｔｅｒｔ－ブチル　４－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－カルボキシラート（２６０　ｍｇ、１．０３　ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（０．１６０　ｍＬ、２．５７　ｍｍｏｌ）と炭酸セシウム（１．１７　ｇ、３．６０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５７　ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５６％、１５４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

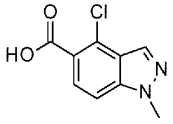
ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｇ）

[0581] 第四工程

化合物ＣＭＡ１５

４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボン酸

[化373]



ｔｅｒｔ－ブチル　４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボキシラート（１３７　ｍｇ、０．５１３　ｍｍｏｌ）にＴＦＡ（０．７８６　ｍＬ、１０．３　ｍｍｏｌ）を加えて室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

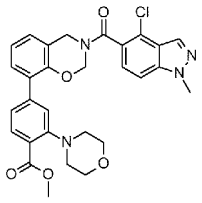
ＨＰＬＣ保持時間：０．７１分（分析条件Ｇ）

[0582] 第五工程

化合物ＭＥ１７

メチル　４－［３－（４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化374]



４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボン酸の粗生成物、塩化オキサリル（０．０５３９　ｍＬ、０．６１５　ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．００３９７　ｍＬ、０．００５１３　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０３　ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボニル　クロリドの粗生成物を得た。４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボニル　クロリドの粗生成物およびメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－モルホリン－４－イルベンゾ

アト　二塩酸塩（１８．１　ｍｇ、０．０７９０　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３００　ｍＬ、０．１６７　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３３０　ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物にモルホリン（０．０１１５　ｍＬ、０．１３２　ｍｍｏｌ）を加えた後、濃縮して得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５４％、１９．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

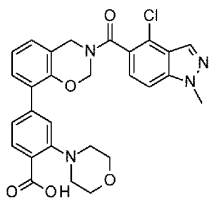
ＨＰＬＣ保持時間：１．１４分（分析条件Ｇ）

[0583] 第六工程

化合物１３－６

４－［３－（４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化375]



メチル　４－［３－（４－クロロ－１－メチルインダゾール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物１３－２の第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

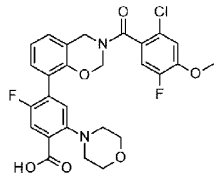
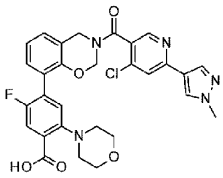
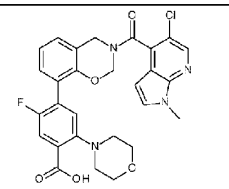
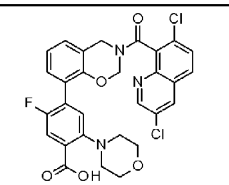
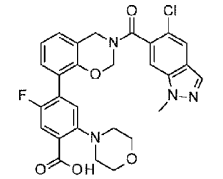
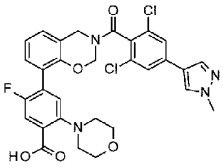
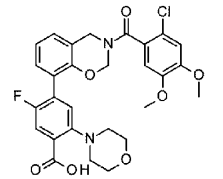
ＨＰＬＣ保持時間：０．９２分（分析条件Ａ）

[0584] 文献既知または市販されている各種カルボン酸かカルボン酸塩化物、または表１３－２に示すカルボン酸かカルボン酸塩化物およびメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フル

オロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト二塩酸塩を用いて、化合物１３－６の第五工程および第六工程と同様の操作により、表１３－１に示す化合物を合成した。ただし、化合物１３－１０の合成においては４－ジメチルアミノピリジンを触媒量加えて反応を行った。

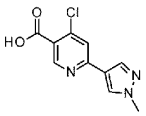
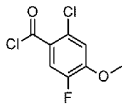
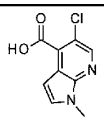
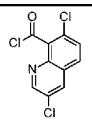
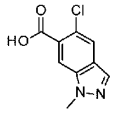
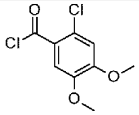
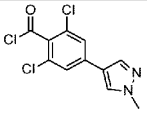
[0585]

[表13-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋ |
|---|---|---|---|---|---|
| 13-7 |  | ４－［３－（２－クロロ－５－フルオロ－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.39 | 545 |
| 13-10 |  | ４－［３－［４－クロロ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 0.89 | 578 |
| 13-13 |  | ４－［３－（５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.33 | 551 |
| 13-14 |  | ４－［３－（３，７－ジクロロキノリン－８－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.41 | 582 |
| 13-15 |  | ４－［３－（５－クロロ－１－メチルインダゾール－６－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.43 | 551 |
| 13-19 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 1.01，1.03 | 611 |
| 13-17 |  | ４－［３－（２－クロロ－４，５－ジメトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ａ | 0.97 | 557 |

[0586]

[表13-2]

| 最終物化合物番号 | カルボン酸 | 最終物化合物番号 | カルボン酸 |
|---|---|---|---|
| 13-10 |  | 13-7 |  |
| 13-13 |  | 13-14 |  |
| 13-15 |  | 13-17 |  |
| 13-19 |  | | |

[0587] 化合物１３－１０、１３－１３の合成で用いたカルボン酸またはカルボン酸塩化物は以下のように合成した。

[0588] 化合物ＣＭＡ４

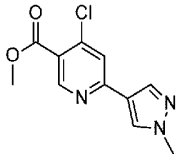
４－クロロ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピリジン－３－カルボン酸

第一工程

化合物ＲＰ２

メチル　４－クロロ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピリジン－３－カルボキシラート

[化376]



メチル　４，６－ジクロロピリジン－３－カルボキシラート（３１５　ｍｇ、１．５３　ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３４９　ｍｇ、１．６８　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．４９　ｇ、４．５

８　ｍｍｏｌ）および［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　（１１２　ｍｇ、０．５１３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７．００　ｍＬ）と水（０．７７８　ｍＬ）の溶液を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、異性体の混合物として標題化合物（１００%、３８４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

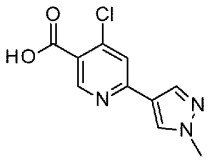
ＨＰＬＣ保持時間：０．８２分（分析条件Ｇ）

[0589] 第二工程

化合物ＣＭＡ４

<u>４－クロロ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピリジン－３－カルボン酸</u>

[化377]



メチル　４－クロロ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）ピリジン－３－カルボキシラート（３８４　ｍｇ、１．５３　ｍｍｏｌ）と５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．０５　ｍＬ、１５．３　ｍｍｏｌ）のメタノール（７．００　ｍＬ）とテトラヒドロフラン（７．００　ｍＬ）の溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３５%、１２７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５８分（分析条件Ｇ）

[0590] 化合物ＣＭＡ７

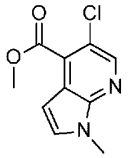
<u>５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボン酸</u>

第一工程

化合物ＲＰ６

メチル　５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボキシラート

[化378]



５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボン酸（７００　ｍｇ、３．５６　ｍｍｏｌ）と水素化ナトリウム（３５０　ｍｇ、１４．６　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１．０　ｍＬ）溶液を０℃で２０分撹拌した。反応混合物にヨードメタン（０．５００　ｍＬ、７．１２　ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応液を室温で１時間撹拌した後、反応混合物に水を加え、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、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、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／ヘキサン）で精製し、標題化合物（７８％、６２０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

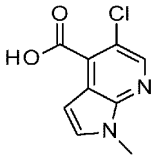
ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分（分析条件Ｕ）

[0591] 第二工程

化合物ＣＭＡ７

５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボン酸

[化379]



メチル　５－クロロ－１－メチルピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボキシラート（６２０　ｍｇ、２．７６　ｍｍｏｌ）のメタノール（３０．０　ｍＬ）とテトラヒドロフラン（３０．０　ｍＬ）の溶液に水酸化リチ

ウム一水和物（２．３２　ｇ、５５．０　ｍｍｏｌ）の水（１２．０　ｍＬ）の溶液を加えた。反応液を室温で４時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（２３％、１４５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ｖ）

[0592] 化合物１３－８

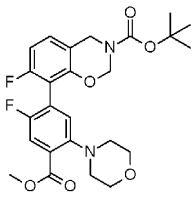
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＬＰ１４ｂ

ｔｅｒｔ－ブチル　７－フルオロ－８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化380]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（６１．０　ｍｇ、０．１８４　ｍｍｏｌ）、（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）ボロン酸（６２．４　ｍｇ、０．２２０　ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（１１７　ｍｇ、０．５５１　ｍｍｏｌ）、およびＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１６．７　ｍｇ、０．０１８０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．００　ｍＬ）と水（０．２５０　ｍＬ）の溶液を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えた後、逆相カラムク

ロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７３％、７７．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

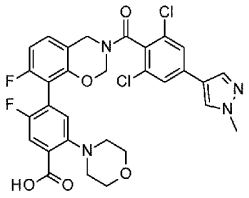
ＨＰＬＣ保持時間：１．３１分（分析条件Ｇ）

[0593] 第二工程

化合物１３－８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化381]



ｔｅｒｔ－ブチル　７－フルオロ－８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１３－２の第四工程および第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

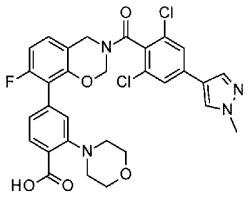
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０４分（分析条件Ａ）

[0594] 化合物１３－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－７－フルオロ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化382]



ｔｅｒｔ－ブチル　７－フルオロ－８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１３－２の第四工程および第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０１分（分析条件Ａ）

[0595] 化合物１３－１１

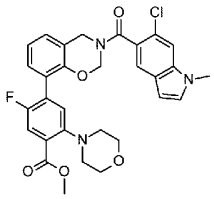
４－［３－（６－クロロ－１－メチルインドール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＭＥ５

メチル　４－［３－（６－クロロ－１－メチルインドール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化383]



６－クロロ－１－メチルインドール－５－カルボン酸（１００　ｍｇ、０．４８０　ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４０　ｍｇ、０．３７０　ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２００　ｍＬ、１．１１　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００　ｍＬ）溶液を室温で３０分撹拌した。反応混合物をメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩（１３７　ｍｇ、０．３７０　ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１３０　ｍＬ、０．７４０

ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００　ｍＬ）溶液に０℃で滴下して加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１４％、３０．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

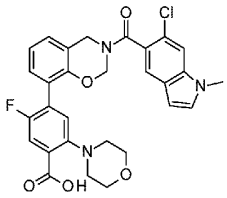
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｕ）

[0596] 第二工程

化合物１３－１１

４－［３－（６－クロロ－１－メチルインドール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化384]



メチル　４－［３－（６－クロロ－１－メチルインドール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（３０．０　ｍｇ、０．０５３０　ｍｍｏｌ）のメタノール（３．００　ｍＬ）とテトラヒドロフラン（３．００　ｍＬ）の溶液に水酸化リチウム一水和物（５０．０　ｍｇ、１．１９　ｍｍｏｌ）の水（１．２０　ｍＬ）の溶液を加えた。反応液を室温で４時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（３２％、９．４０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５２分（分析条件Ｂ）

[0597] 化合物１３－１２

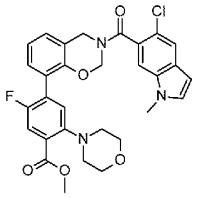
４－［３－（５－クロロ－１－メチルインドール－５－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＭＥ６

メチル　４－［３－（５－クロロ－１－メチルインドール－６－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化385]



（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩を用いて、化合物１３－１１の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

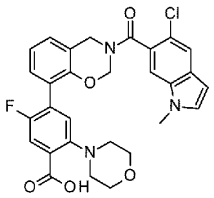
ＨＰＬＣ保持時間：１．３８分（分析条件Ｖ）

[0598] 第二工程

化合物１３－１２

４－［３－（５－クロロ－１－メチルインドール－６－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化386]



メチル　４－［３－（５－クロロ－１－メチルインドール－６－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物１３－１１の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４２分（分析条件Ｂ）

[0599] 化合物１３－１６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

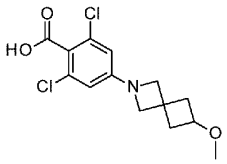
合成法Ａ

第一工程

化合物ＣＭＡ１

２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）安息香酸

[化387]



４－ブロモ－２，６－ジクロロ安息香酸（１．２８　ｇ、４．７４　ｍｍｏｌ）、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン　塩酸塩（１．５５　ｇ、９．４８　ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１３７　ｍｇ、０．２３７　ｍｍｏｌ）、アリルパラジウム（ＩＩ）クロリド　（ダイマー）（８７．０　ｍｇ、０．２３７　ｍｍｏｌ）、およびｔｒａｎｓ，ｔｒａｎｓ－１，５－ジフェニル－１，４－ペンタジエン－３－オン（５６．０　ｍｇ、０．２３７　ｍｍｏｌ）の１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（２３．７　ｍＬ）溶液に１Ｍナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドテト

ラヒドロフラン溶液（１９．０　ｍＬ、１９．０　ｍｍｏｌ）を滴下しながら加えた。反応混合物を室温で１７時間撹拌した後、ギ酸水溶液とジメチルスルホキシドを加えて逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８４％、１．２６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

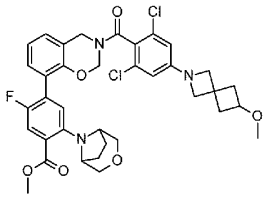
ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分（分析条件Ｇ）

[0600] 第二工程

化合物ＡＳＯ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化388]



２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）安息香酸（６９８　ｍｇ、２．２１　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１４．０　ｍＬ）溶液にＧｈｏｓｅｚ試薬（０．３５０　ｍＬ、２．６５　ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３０分撹拌した。反応混合物に４－メチルモルホリン（１．５４　ｍＬ、１４．１　ｍｍｏｌ）とメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩（９４４　ｍｇ、２．０１　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で終夜撹拌した後に溶液を室温に冷却し、０．５Ｍ硫酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液で洗浄し、濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

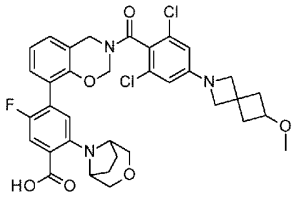
ＨＰＬＣ保持時間：３．２２分（分析条件ＡＦ）

[0601] 第三工程

化合物１３－１６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化389]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１９６　ｍｇ、０．２８１　ｍｍｏｌ）および８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．３５２　ｍＬ、２．８１　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．４７１　ｍＬ）とエタノール（１．５７　ｍＬ）の溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、ギ酸水溶液とジメチルスルホキシドを加えて逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９５％、１８３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５８分、１．６１分（分析条件Ｂ）

[0602] 化合物１３－１６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３

．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

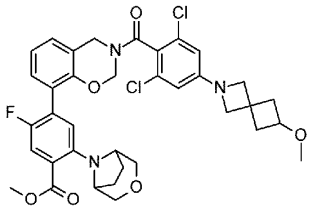
合成法Ｂ

第一工程

化合物ＡＳＯ

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化390]



化合物Ａ（１２．０　ｇ、１８．５　ｍｍｏｌ）、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン　塩酸塩（４．５３　ｇ、２７．７　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（１．１５　ｇ、１．８５　ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（８４６　ｍｇ、０．９２３　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３０．１　ｇ、９２．０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（８４．０　ｍＬ）および水（８．３９　ｍＬ）溶液を１００℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水を加え、抽出した。有機層をＮ－アセチルシステイン水溶液および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのちに濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（１２．６　ｇ）を酢酸エチルの混合物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

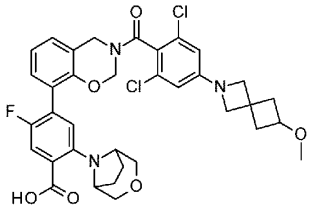
ＨＰＬＣ保持時間：３．２２分（分析条件ＡＦ）

[0603] 第二工程

化合物１３－１６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化391]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１２．３　ｇ、１７．６　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２２．０　ｍＬ）／エタノール（２２．０　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（１１．０　ｍＬ、８８．０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却し、０．５Ｍ塩酸および水を加え、攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧下で乾燥させた。得られた固体にエタノール／水（１／９）溶液を加え、－８０℃のフリーザーで溶液を凍結させた後、凍結乾燥を行うことで標題化合物（９１％、１０．９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

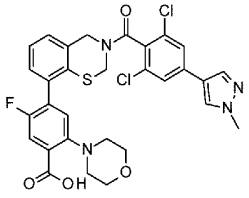
ＨＰＬＣ保持時間：１．５８分、１．６１分（分析条件Ｂ）

[0604] 化合物１３－１８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－

５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化392]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩を用いて、化合物１３－２の第四工程および第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

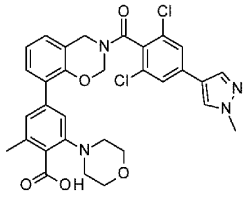
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９、１．０１分（分析条件Ａ）

[0605] 化合物１３－２０

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチル－６－モルホリン－４－イル安息香酸

[化393]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－メチル－６－モルホリン－４－イルベンゾアト　二塩酸塩を用いて、化合物１３－２の第四工程および第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０５分、１．０８分（分析条件Ａ）

[0606] 化合物１３－２１

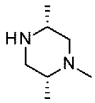
４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＰＩＰ１

（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン

[化394]



（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン２塩酸塩　（１０．３　ｇ、５１．０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４９．６　ｍＬ）溶液に５０％水酸化カリウム水溶液（１１．４　ｇ、１０２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で撹拌した後、濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。濾液を濃縮し、標題化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。

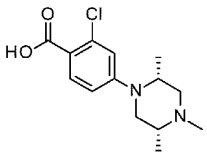
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$Ｄ_{6}$）　δ：　５．７５　（１Ｈ，　ｓ），　２．７８－２．６８　（２Ｈ，　ｍ），　２．５６　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．０，　４．６　Ｈｚ），　２．３９－２．３６　（１Ｈ，　ｍ），　２．１９　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．０，　３．４　Ｈｚ），　２．１３－２．０９　（４Ｈ，　ｍ），　０．９９　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ），　０．９１　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ）．

[0607] 第二工程

化合物ＭＣＬ２

２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］安息香酸

[化395]



（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン（１．６３　ｇ、１２．７　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１８．４　ｍＬ）溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．７８　ｇ、２８．９　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液に４－ブロモ－２－クロロ安息香酸（２．００　ｇ、８．４９　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（０．２６４　ｇ、０．４２５　ｍｍｏｌ）の４－メチルテトラヒドロピラン（６．００　ｍＬ）溶液を加えた。別容器にアリルパラジウム（ＩＩ）クロリド（ダイマー）（０．０７８０　ｇ、０．２１２　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（０．２６４　ｇ、０．４２５　ｍｍｏｌ）に４－メチルテトラヒドロピラン（４．００　ｍＬ）を加え、３０分間攪拌した。反応液に別容器で調製した上記の溶液を加えて、９０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、Ｎ－アセチルシステイン水溶液を加え、４５℃で３時間攪拌した。反応液に６Ｍ塩酸および４－メチルテトラヒドロピランを加え、逆抽出を行った。水層に酢酸エチルを加え、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えて逆抽出した。得られた水層に硫酸アンモニウムを加えた後、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を濃縮し、トリフルオロエタノールを加え、７５℃に加熱した。反応混合物にアセトニトリルを加え、７５℃で攪拌した。反応混合物を２５℃まで冷却し、得られた固体を濾取し、アセトニトリルで洗浄した後、減圧下で乾燥させることで標題化合物（６０％、１．２２　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．３３分（分析条件Ｆ）

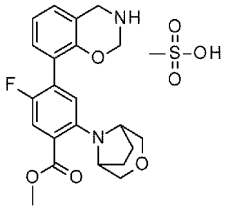
[0608] 第三工程

化合物ＭＣＬ４

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－

イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトメタンスルホン酸塩

[化396]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（７．０４　ｇ、１４．１　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２８．１　ｍＬ）溶液にメタンスルホン酸（４．５８　ｍＬ、７０．６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌することで標題化合物のアセトニトリル溶液を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

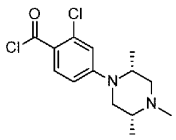
ＨＰＬＣ保持時間：０．５２分（分析条件Ｄ）

[0609] 第四工程

化合物ＭＣＬ３

２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル　クロリド

[化397]



２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］安息香酸（４．９９　ｇ、１６．９　ｍｍｏｌ）および、アセトニトリル（４２．２　ｍＬ）の混合物にＧｈｏｓｅｚ試薬（３．９７　ｍＬ、２８．８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物にメ

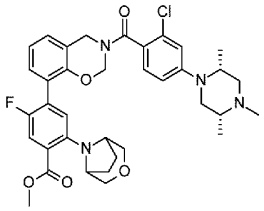
タンスルホン酸（１．１９　ｍＬ、１８．３　ｍｍｏｌ）を加えた。標題化合物のアセトニトリル溶媒を得た。

[0610] 第五工程

化合物ＭＣＬ５

メチル　４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化398]



第四工程で得られた２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル　クロリドのアセトニトリル溶液に第三工程で得られたメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトメタンスルホン酸塩のアセトニトリル溶液を加えた。反応液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１６．０　ｍＬ、９２．０　ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えた後、水、１５％塩化ナトリウム水溶液、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、１Ｍ塩酸を加え、抽出することで得られた有機層を濃縮した。得られた残渣に１Ｍ塩酸および酢酸エチルを加え、逆抽出を行い、得られた水層に８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液および２Ｍ塩酸を加え、４－メチルテトラヒドロピランで抽出した。有機層を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮し、減圧下で乾燥させることで標題化合物（６９％、８．９９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

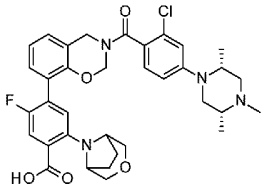
ＨＰＬＣ保持時間：０．８６分（分析条件Ｇ）

[0611] 第六工程

化合物１３－２１

<u>４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸</u>

[化399]



メチル　４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５．７４　ｇ、８．６６　ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（２９．３　ｍＬ）、４－メチルテトラヒドロピラン（１．３８　ｍＬ）およびメタノール（８．６１　ｍＬ）を加え、５０％水酸化カリウム水溶液（１．９３　ｍＬ、２６．０　ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で３時間攪拌した。反応液に水およびシクロペンチルメチルエーテルを加え、逆抽出を行った。得られた水層に６Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に２－ブタノンおよび８Ｍ水酸化ナトリウムを加え、塩化ナトリウムを加えた。反応混合物を２－ブタノンで抽出し、得られた有機層を濃縮し、濾過し、２－ブタノンで洗浄した。得られた濾液と洗液を濃縮し、アセトンを加えた。得られた溶液に水を加え、２５℃で攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄した。固体を乾燥させることで標題化合物（８３％、４．６７　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１３分（分析条件Ｂ）

[0612] 化合物１４－１

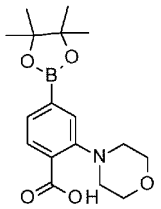
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＢＡ１

２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸

[化400]



４－ブロモ－２－モルホリン－４－イル安息香酸（３３７　ｍｇ、１．１８　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３５９　ｍｇ、１．４１　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３２３　ｍｇ、３．３０　ｍｍｏｌ）、および［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（４３．０　ｍｇ、０．０５９０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．００　ｍＬ）溶液を９０℃で２時間撹拌することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

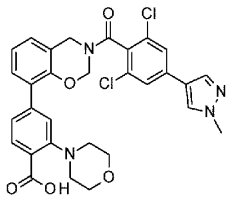
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｇ）

[0613] 第二工程

化合物１４－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化401]



２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸（４．０９　ｇ、１２．３　ｍｍｏｌ）の粗生成物と（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノン（５．７４　ｇ、１２．３　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５．１０　ｇ、３６．９　ｍｍｏｌ）、および［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（２２５　ｍｇ、０．３０７　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０．０　ｍＬ）と水（１２．５　ｍＬ）の溶液を９０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸水溶液を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　トリフルオロ酢酸）で精製し、標題化合物（５４％、３．９５　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０２分（分析条件Ａ）

[0614] 化合物１４－２

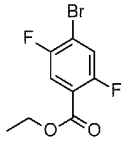
２－（１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル）－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ安息香酸

第一工程

化合物ＥＥ１

エチル　４－ブロモ－２，５－ジフルオロベンゾアト

[化402]



４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（３００　ｍｇ、１．２７　ｍｍｏｌ）、ヨードエタン（０．１５３　ｍＬ、１．９０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６１９　ｍｇ、１．９０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０．０　ｍＬ）溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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／ヘキサン）で精製し、標題化合物（９４％、３１７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

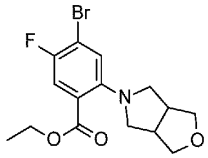
ＨＰＬＣ保持時間：１．２３分（分析条件Ｇ）

[0615] 第二工程

化合物ＥＥ２

<u>エチル　２－（１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル）－４－ブロモ－５－フルオロベンゾアト</u>

[化403]



エチル　４－ブロモ－２，５－ジフルオロベンゾアト（３０．０　ｍｇ、０．１１３　ｍｍｏｌ）と３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール　塩酸塩（３８．９　ｍｇ、０．２６０　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．３００　ｍＬ）溶液を１１０℃で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（３５％、１４．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

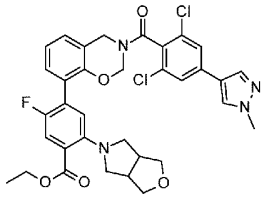
ＨＰＬＣ保持時間：１．２１分（分析条件Ｇ）

[0616] 第三工程

化合物ＥＥ３

エチル　２－（１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル）－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロベンゾアト

[化404]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノンおよびエチル　２－（１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル）－４－ブロモ－５－フルオロベンゾアトを用いて、化合物１３－３の第三工程および第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

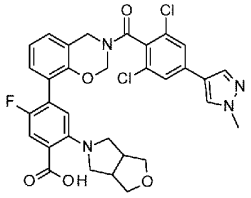
ＨＰＬＣ保持時間：１．２４分、１．２６分（分析条件Ｇ）

[0617] 第四工程

化合物１４－２

２－（１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル）－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ安息香酸

[化405]



エチル　２－（１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル）－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロベンゾアトを用いて、化合物１３－２の第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分、０．９６分（分析条件Ｇ）

[0618] 化合物１４－３

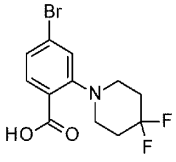
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＤＰ１

４－ブロモ－２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）安息香酸

[化406]



４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（１００　ｍｇ、０．４５７　ｍｍｏｌ）、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（１０８　ｍｇ、０．６８５　ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１３９　ｍｇ、１．３７　ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（１．５０　ｍＬ）溶液を１５０℃で終夜撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．

１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３９％、５６．８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

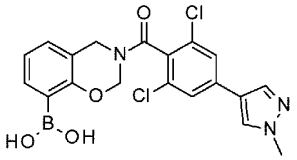
ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｇ）

[0619] 第二工程

化合物ＢＡ２

［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］ボロン酸

[化407]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノンを用いて、化合物１３－２の第二工程と同様の操作により標題化合物の粗生成物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４３２［Ｍ＋Ｈ］＋

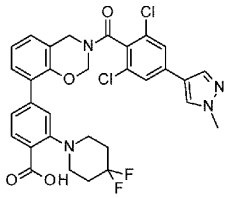
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分、０．９１分（分析条件Ｇ）

[0620] 第三工程

化合物１４－３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）安息香酸

[化408]



［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］ボロン酸を用いて、化合物１３－３の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１２分、１．１４分（分析条件Ａ）

[0621] 化合物１４－４

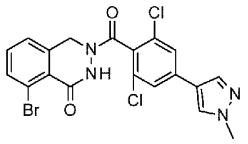
４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＵＰ４

８－ブロモ－３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロフタラジン－１－オン

[化409]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１３－１の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

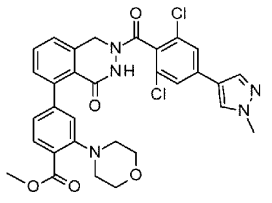
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｇ）

[0622] 第二工程

化合物ＭＥ１８

メチル　４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化410]



８－ブロモ－３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロフタラジン－１－オンを用いて、化合物１３－３の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

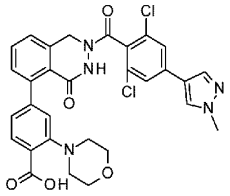
ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分（分析条件Ｇ）

[0623] 第三工程

化合物１４－４

４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化411]



メチル　４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物１３－２の第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８２分、０．８９分（分析条件Ａ）

[0624] 化合物１４－５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）

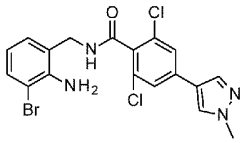
ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＵＰ５

Ｎ－［（２－アミノ－３－ブロモフェニル）メチル］－２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンズアミド

[化412]



２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイルクロリド（４５３　ｍｇ、１．０９　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．００　ｍＬ）溶液に２－（アミノメチル）－６－ブロモアニリン（２００　ｍｇ、１．００　ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５３４　ｍＬ、２．９８　ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。室温で１時間撹拌した後、反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮した。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／ヘキサン）で精製し、標題化合物（７７％、３４６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

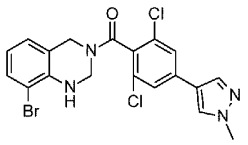
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｇ）

[0625] 第二工程

化合物ＵＰ６

（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノン

[化413]



Ｎ－［（２－アミノ－３－ブロモフェニル）メチル］－２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンズアミド（５９．０　ｍｇ、０．１３０　ｍｍｏｌ）パラホルムアルデヒド（３９．０　ｍｇ、１．３０　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．３００　ｍＬ）溶液を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２４．７　ｍｇ、０．１３０　ｍｍｏｌ）を加えて９０℃で１時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（４６％、２８．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

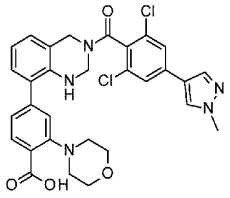
ＨＰＬＣ保持時間：１．１３分（分析条件Ｇ）

[0626] 第三工程

化合物１４－５

<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

[化414]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノンと２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸を用いて、化合物１３

－３の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９６分（分析条件Ａ）

[0627] 化合物１４－６

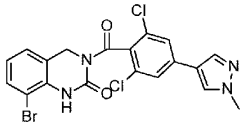
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＵＰ７

８－ブロモ－３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロキナゾリン－２－オン

[化415]



Ｎ－［（２－アミノ－３－ブロモフェニル）メチル］－２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンズアミド（２００　ｍｇ、０．４４０　ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（４．４０　ｍＬ）溶液にトリホスゲン（６５．３　ｍｇ、０．２２０　ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．１８４　ｍＬ、１．３２　ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。室温で２時間撹拌した後、トリホスゲン（２６．１　ｍｇ、０．０８８０　ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．２４６　ｍＬ、１．７６　ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。室温で２時間撹拌した後、トリホスゲン（３９．２　ｍｇ、０．１３２　ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．１２３　ｍＬ、０．８８１　ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。反応混合物を室温で３０分撹拌した後、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。有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水

、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６６％、１４０．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

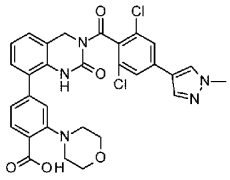
ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分（分析条件Ｇ）

[0628] 第二工程

化合物１４－６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化416]



８－ブロモ－３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロキナゾリン－２－オンと２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸を用いて、化合物１３－３の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ａ）

[0629] 化合物１４－７

４－［４，４－ジジュウテリオ－３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

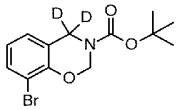
第一工程

化合物ＵＤ１

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－４，４－ジジュウテリオ－２Ｈ－１，３－

ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化417]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（２．００　ｇ、６．３７　ｍｍｏｌ）、ジメチルスルホキシド－ｄ６（２０．０　ｍＬ、２８３　ｍｍｏｌ）および１Ｍカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド　テトラヒドロフラン溶液（１．２７　ｍＬ、１．２７　ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７９％、１．６０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

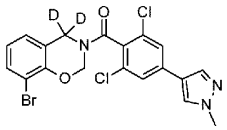
ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分（分析条件Ｄ）

[0630] 第二工程

化合物ＵＤ２

（８－ブロモ－４，４－ジジュウテリオ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノン

[化418]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－４，４－ジジュウテリオ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１３－２の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

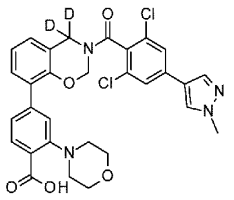
ＨＰＬＣ保持時間：１．１７分（分析条件Ｇ）

[0631] 第三工程

化合物１４－７

４－［４，４－ジジュウテリオ－３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化419]



４－ブロモ－２－モルホリン－４－イル安息香酸（３０．５　ｍｇ、０．１０７　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２７．１　ｍｇ、０．１０７　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５．７　ｍｇ、０．１６０　ｍｍｏｌ）、および［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　（３．９０　ｍｇ、０．００５３３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３００　ｍＬ）溶液を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物に（８－ブロモ－４，４－ジジュウテリオ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノン（２５．０　ｍｇ、０．０５３　ｍｍｏｌ）と［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　（３．９０　ｍｇ、０．００５３３　ｍｍｏｌ）、および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（０．１３３　ｍＬ、０．２６６　ｍｍｏｌ）を加えて８０℃で３時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えて濾過した後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６０％、１９．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９７分、１．００分（分析条件Ａ）

[0632] 化合物１４－８

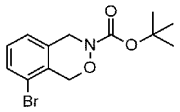
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＵＰ８

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化420]



１－ブロモ－２，３－ビス（ブロモメチル）ベンゼン（７００　ｍｇ、２．０４　ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシカルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３２６　ｍｇ、２．４５　ｍｍｏｌ）および水酸化カリウム（２８６　ｍｇ、５．１０　ｍｍｏｌ）のエタノール（４．０８　ｍＬ）溶液を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４４６　ｍｇ、　２．０４　ｍｍｏｌ）を加えて、室温で２時間撹拌した。反応混合物に１Ｍ塩酸を加え、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と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮した。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／ヘキサン）で精製し、標題化合物（２１％、１３７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５８［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

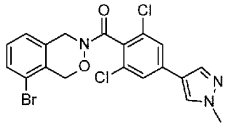
ＨＰＬＣ保持時間：１．３３分（分析条件Ｇ）

[0633] 第二工程

化合物ＵＰ１０

（８－ブロモ－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノン

[化421]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１３－２の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

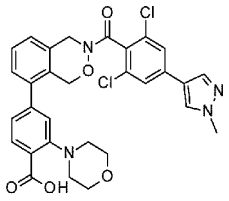
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｏ）

[0634] 第三工程

化合物１４－８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化422]



（８－ブロモ－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノンと４－ブロモ－２－モルホリン－４－イル安息香酸を用いて、化合物１３－３の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．００分（分析条件Ａ）

[0635] 化合物１４－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサ

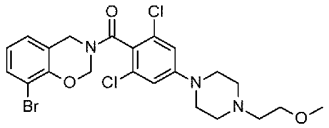
ジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＵＰ１１

（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］メタノン

[化423]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）メタノン（２００　ｍｇ、０．４９４　ｍｍｏｌ）と１－（２－メトキシエチル）ピペラジン（３６７　ｍＬ、２．４７　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．９８８　ｍＬ）溶液を１３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１００％、２７７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

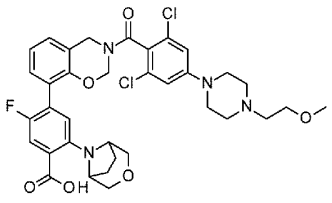
ＨＰＬＣ保持時間：０．５８分（分析条件Ｄ）

[0636] 第二工程

化合物１４－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化424]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］メタノンおよび４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸を用いて、化合物１４－７の第三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．００分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0637] 化合物１５－１

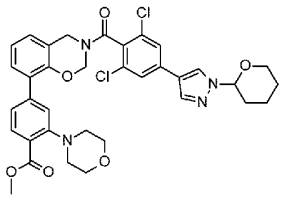
<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

第一工程

化合物ＰＴ１

<u>メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト</u>

[化425]



［３，５－ジクロロ－４－［８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホ

リン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ボロン酸と４－ブロモ－１－（オキサン－２－イル）ピラゾールを用いて、化合物１３－３の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

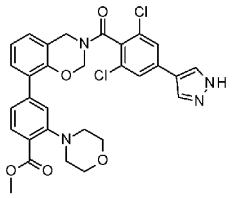
ＨＰＬＣ保持時間：１．３１分（分析条件Ｇ）

[0638] 第二工程

化合物ＰＮ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化426]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（３４．１　ｍｇ、０．０５００　ｍｍｏｌ）と４Ｍ塩酸酢酸エチル溶液（０．３１５　ｍＬ、１．２６　ｍｍｏｌ）のエタノール（０．３３６　ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６４％、１９．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

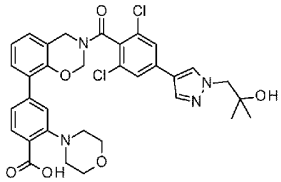
ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分、１．１３分（分析条件Ｇ）

[0639] 第三工程

化合物１５－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化427]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１４．５　ｍｇ、０．０２４０　ｍｍｏｌ）、イソブチレンオキシド（０．００３２８　ｍＬ、０．０３７０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１５．９　ｍｇ、０．０４９０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２００　ｍＬ）溶液を６０℃で４時間撹拌した。イソブチレンオキシド（０．００３２８　ｍＬ、０．０３７０　ｍｍｏｌ）を追加し６０℃で２時間撹拌した。さらにイソブチレンオキシド（０．００３２８　ｍＬ、０．０３７０　ｍｍｏｌ）を追加し６０℃で３時間撹拌した。反応混合物に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０４６０　ｍＬ、０．２３０　ｍｍｏｌ）を加えて５０℃で３０分撹拌した。反応混合物にギ酸を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８１％、１２．１　ｍｇ）を得た。

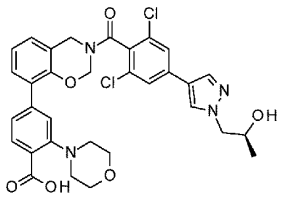
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９６分、０．９９分（分析条件Ａ）

[0640] 化合物１５－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化428]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトと（Ｓ）－プロピレンオキシドを用いて、化合物１５－１の第三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

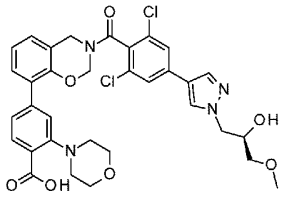
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９２分、０．９６分（分析条件Ａ）

[0641] 化合物１５－４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化429]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトと（Ｒ）－グリシジルメチルエーテルを用いて、化合物１５－１の第三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分、０．９６分（分析条件Ａ）

[0642] 化合物１５－３

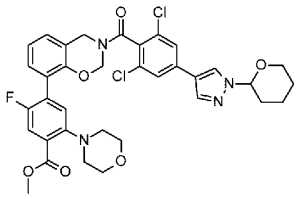
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＰＴ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化430]



化合物Ｂと１－（オキサン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾールを用いて、化合物１３－３の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

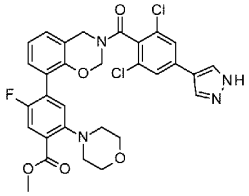
ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分（分析条件D）

[0643] 第二工程

化合物ＰＮ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化431]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物１５－１の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

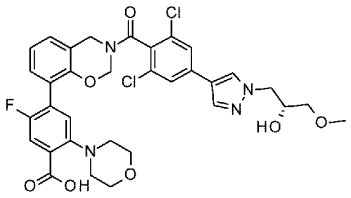
ＨＰＬＣ保持時間：０．７８分、０．８１分（分析条件Ｇ）

[0644] 第三工程

化合物１５－３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］ピラゾール－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化432]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトと（Ｒ）－グリシジルメチルエーテルを用いて、化合物１５－１の第三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分、０．９８分（分析条件Ａ）

[0645] 化合物１６－１

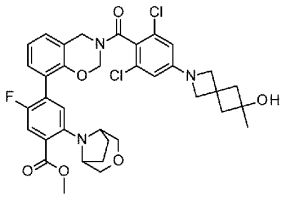
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＭＥ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化433]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５９．２　ｍｇ、０．０８７０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．７０　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、３Ｍメチルマグネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液（０．０３５０　ｍＬ、０．１０４　ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した後、３Ｍメチルマグネシウムクロリドテトラヒドロフラン溶液（０．０３５０　ｍＬ、０．１０４　ｍ

ｍｏｌ）を追加でゆっくりと加えた。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ２シリカゲル、酢酸エチル／ジクロロメタン）で精製し、標題化合物（８７％、５２．９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

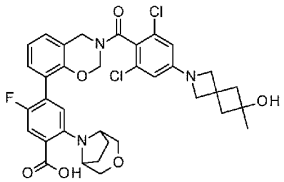
ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分（分析条件Ｄ）

[0646] 第二工程

化合物１６－１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化434]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５２．９　ｍｇ、０．０７６０　ｍｍｏｌ）と８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０９５０　ｍＬ、０．７５９　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．７６０　ｍＬ）溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８２％、４２．６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４５分（分析条件Ｂ）

[0647] 化合物１６－２

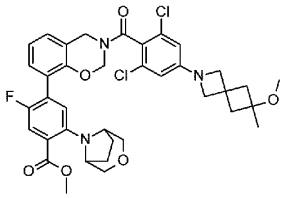
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＭＥ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化435]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（２０．０　ｍｇ、０．０２９０　ｍｍｏｌ）と水素化ナトリウム（４．２２　ｍｇ、０．０８８０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．２９３　ｍＬ）溶液を０℃で１０分撹拌した。反応混合物にヨードメタン（０．０１１０　ｍＬ、０．１７６　ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を０℃で６時間撹拌した後、ギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６

７％、１４．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

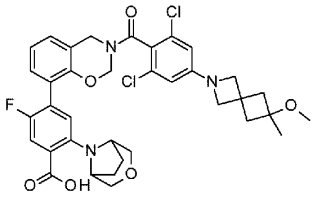
ＨＰＬＣ保持時間：１．０５分（分析条件Ｄ）

[0648] 第二工程

化合物１６－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化436]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物１６－１の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７４分、１．７８分（分析条件Ｂ）

[0649] 化合物１６－３

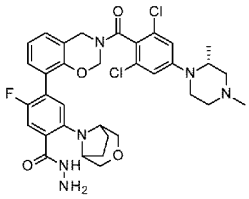
５－［４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－３Ｈ－１，３，４－オキサジアゾール－２－オン

第一工程

化合物ＢＩ１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾヒドラジド

[化437]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（４０．０　ｍｇ、０．０５９０　ｍｍｏｌ）とヒドラジン一水和物（０．６００　ｍＬ、１２．４　ｍｍｏｌ）の２－プロパノール（０．３００　ｍＬ）溶液をマイクロウェーブ下にて１４０℃で３０分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５１分、０．５６分（分析条件Ｋ）

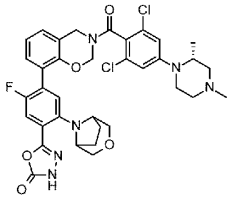
[0650] 第二工程

化合物１６－３

５－［４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシ

クロ［３，２，１］オクタン－８－イル）フェニル］－３Ｈ－１，３，４－オキサジアゾール－２－オン

[化438]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾヒドラジド（５４．４　ｍｇ、０．０８００　ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０２２２　ｍＬ、０．１５９　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．７９６　ｍＬ）溶液にトリホスゲン（２３．６　ｍｇ、０．０８００　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温１時間撹拌した後、ギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４０％、２２．４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分、１．１７分（分析条件Ｂ）

[0651] 化合物１６－４

［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］フェニル］－［８－［２－フルオロ－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル］メタノン

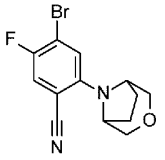
第一工程

化合物ＤＰ２

４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２

．１］オクタン－８－イル）ベンゾニトリル

[化439]



４－ブロモ－２，５－ジフルオロベンゾニトリル（２５０　ｍｇ、１．１５　ｍｍｏｌ）、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（２６０　ｍｇ、２．２９　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４０１　ｍＬ、２．２９　ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（３．８０　ｍＬ）溶液を８０℃で３８時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４２％、１５１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

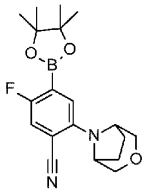
ＨＰＬＣ保持時間：０．８３分（分析条件Ｄ）

[0652] 第二工程

化合物ＤＰ３

５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル

[化440]



４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾニトリルを用いて、化合物１４－１の第一工程と同様の操作により標題化合物の粗生成物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９２分（分析条件Ｄ）

[0653] 第三工程

化合物ＤＰ４

［４－シアノ－２－フルオロ－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］ボロン酸

[化441]



５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリルの粗生成物、過ヨウ素酸ナトリウム（４２８　ｍｇ、２．００　ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（１９３　ｍｇ、２．５０　ｍｍｏｌ）のアセトン（２．５０　ｍＬ）と水（２．５０　ｍＬ）の溶液を室温で３．５時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（７９％、１１０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

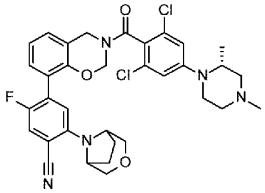
ＨＰＬＣ保持時間：０．５１分（分析条件Ｄ）

[0654] 第四工程

化合物ＢＩ２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾニトリル

[化442]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］フェニル］メタノンを用いて、化合物１３－２の第三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

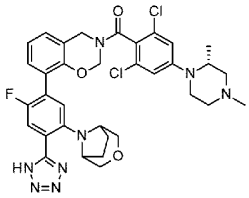
ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分（分析条件Ｄ）

[0655] 第五工程

化合物１６－４

［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］フェニル］－［８－［２－フルオロ－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル］メタノン

[化443]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾニトリル（４０．０　ｍｇ、０．０６１　ｍｍｏｌ）とアジドトリブチルスズ（０．０８４０　ｍＬ、０．

３０７　ｍｍｏｌ）のクロロベンゼン（０．３０８　ｍＬ）溶液を１３０℃で１４時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７１％、３０．１ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分、１．１１分（分析条件Ｂ）

[0656] 化合物１６－５

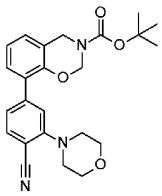
［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］－［８－［３－モルホリン－４－イル－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル］メタノン

第一工程

化合物ＢＩ４

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－シアノ－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化444]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートと４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾニトリルを用いて、化合物１３－２の第三工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

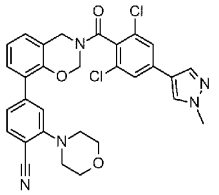
ＨＰＬＣ保持時間：１．３６分（分析条件Ｇ）

[0657] 第二工程

化合物ＢＩ６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾニトリル

[化445]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－シアノ－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１３－２の第四工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

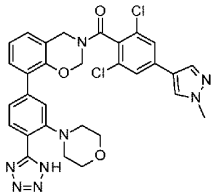
ＨＰＬＣ保持時間：１．２４分（分析条件Ｇ）

[0658] 第三工程

化合物１６－５

［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］－［８－［３－モルホリン－４－イル－４－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル］メタノン

[化446]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル

］－２－モルホリン－４－イルベンゾニトリルを用いて、化合物１６－４の第五工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

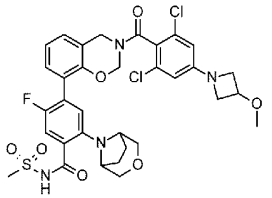
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分、１．０６分（分析条件Ａ）

[0659] 化合物１６－６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－Ｎ－メチルスルホニル－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンズアミド

[化447]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（３５．０　ｍｇ、０．０５４０　ｍｍｏｌ）とカルボニルジイミダゾール（２６．５　ｍｇ、０．１６３　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２７２　ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した後、反応混合物にメタンスルホンアミド（３１．１　ｍｇ、０．３２７　ｍｍｏｌ）と１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．０２４６　ｍＬ、０．１６３　ｍｍｏｌ）を加えて６０℃で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７１％、３２．１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６１分、１．６３分（分析条件Ｂ）

[0660] 化合物１６－７

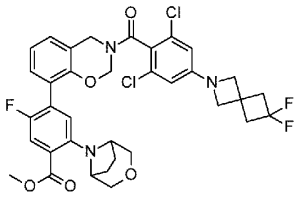
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＦ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化448]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（４０．０　ｍｇ、０．０５９０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．７０　ｍＬ）溶液にデオキソフルオル（０．０４３３　ｍＬ、０．２３５　ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、濃縮し、ギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６９％、２８．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

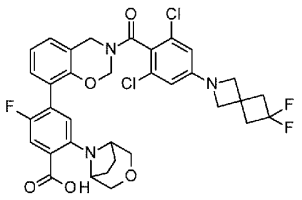
ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分（分析条件Ｄ）

[0661] 第二工程

化合物１６－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化449]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６，６－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２８．５　ｍｇ、０．０４１０　ｍｍｏｌ）と８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０２５４　ｍＬ、０．２０３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３０４　ｍＬ）とメタノール（０．１０１　ｍＬ）の溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えてＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６１％、１７．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７３分、１．７５分（分析条件Ｂ）

[0662] 化合物１６－８

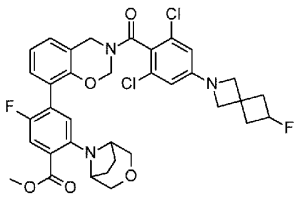
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＡＦ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化450]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５０．０　ｍｇ、０．０７３０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．４７　ｍＬ）溶液にデオキソフルオル（０．０２７０　ｍＬ、０．１４７　ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、濃縮し、ギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２５％、１２．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

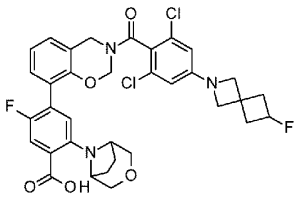
ＨＰＬＣ保持時間：１．０４分（分析条件Ｇ）

[0663] 第二工程

化合物１６－８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化451]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトを用いて、化合物１６－７の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７２分、１．７４分（分析条件Ｂ）

[0664] 化合物１６－９

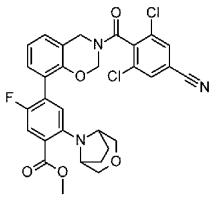
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＣＮ１

メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－シアノベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化452]



化合物Ａ（５０．０　ｍｇ、０．０７７０　ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（２７．１　ｍｇ、０．２３１　ｍｍｏｌ）および［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（１２．６　ｍｇ、０．０１５０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．７６９　ｍＬ）溶液を１００℃で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、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、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７２％、３３．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

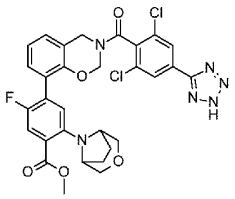
ＨＰＬＣ保持時間：０．９２分、０．９４分（分析条件Ｄ）

[0665] 第二工程

化合物ＣＮ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化453]



メチル　４－［３－（２，６－ジクロロ－４－シアノベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３３．０　ｍｇ、０．０５５０　ｍｍｏｌ）、アジ化ナトリウム（５．４０　ｍｇ、０．０８３０　ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（１．０５　ｍｇ、０．００５５３　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

（０．７６９　ｍＬ）溶液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液とメタノールを加え、濾過し、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２３％、８．００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

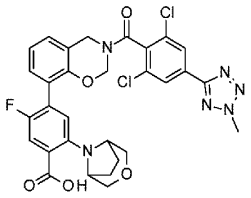
ＨＰＬＣ保持時間：０．８３分、０．８６分（分析条件Ｄ）

[0666] 第三工程

化合物１６－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化454]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（８．００　ｍｇ、０．０１３０　ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（０．００１１７　ｍＬ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６．１１　ｍｇ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．１２５　ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物に８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．００７８２　ｍＬ、０．０６３０　ｍｍｏｌ）とメタノールを加えて６０℃で３０分撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６０％、４．８０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４７分、１．４８分（分析条件Ｂ）

[0667] 化合物１６－１０

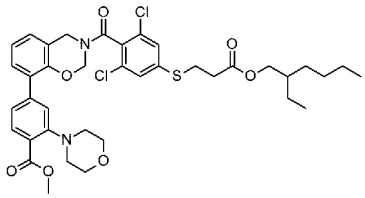
４－［３－（２，６－ジクロロ－４－プロパン－２－イルスルファニルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＳＥ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（２－エチルヘキサオキシ）－３－オキソプロピル］スルファニルベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化455]



化合物Ｅ（３０．０　ｍｇ、０．０４９０　ｍｍｏｌ）、３－メルカプトプロピオン酸２－エチルヘキシル（０．０２３０　ｍＬ、０．０９９０　ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４．６９　ｍｇ、０．００４９５　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２５０　ｍＬ、０．１４８　ｍｍｏｌ）のトルエン（１．００　ｍＬ）溶液を９０℃で終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（９４％、３４．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

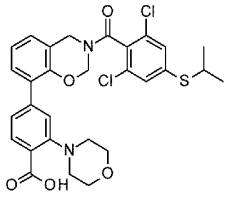
ＨＰＬＣ保持時間：１．６６分（分析条件Ｇ）

[0668] 第二工程

化合物１６－１０

４－［３－（２，６－ジクロロ－４－プロパン－２－イルスルファニルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化456]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（２－エチルヘキサオキシ）－３－オキソプロピル］スルファニルベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１０．０　ｍｇ、０．０１３０　ｍｍｏｌ）と２－ブロモプロパン（０．００３７９　ｍＬ、０．０４０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．５００　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した後、１．７Ｍカリウム２－メチルブタン－２－オラートテトラヒドロフラン溶液（０．０４００　ｍＬ、０．０６７０　ｍｍｏｌ）を加えて－７８℃で３０分撹拌した。反応混合物に２－ブロモプロパン（０．００３７９　ｍＬ、０．０４０　ｍｍｏｌ）を追加し室温で終夜撹拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン（０．５００　ｍＬ）、メタノール（０．５００　ｍＬ）および５Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．１０６　ｍＬ、０．５３２　ｍｍｏｌ）を加えて室温で２時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４６％、３．６０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２３分、１．２６分（分析条件Ａ）

[0669] 化合物１６－１１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサ

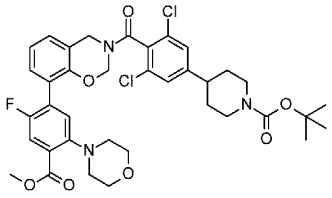
ジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＮＡ１

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

[化457]



亜鉛（２８９　ｍｇ、４．４２　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．５８９　ｍＬ）懸濁溶液にクロロトリメチルシラン（０．０４９２　ｍＬ、０．３８９　ｍｍｏｌ）と１，２－ジブロモエタン（０．０３３６　ｍＬ、０．３８９　ｍｍｏｌ）を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で１５分撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチル　４－ヨードピペリジン－１－カルボキシラート（１．１０　ｇ、３．５４　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１．７７　ｍＬ）溶液を加えて、室温で１時間撹拌してヨード－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－イル］亜鉛の粗生成物のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液を得た。化合物Ｂ（１９２　ｍｇ、０．３０８　ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２９．３　ｍｇ、０．１５４　ｍｍｏｌ）、［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（２５．１　ｍｇ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３．０８　ｍＬ）溶液にヨード－［１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－イル］亜鉛のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．６１５　ｍＬ）を加え、９０℃で１時

間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７２％、２０３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

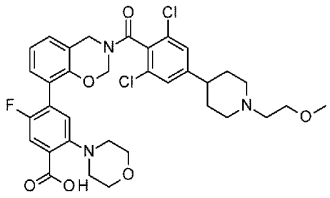
ＨＰＬＣ保持時間：１．４５分（分析条件Ｇ）

[0670] 第二工程

化合物１６－１１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－４－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化458]



ｔｅｒｔ－ブチル　４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（３０．０　ｍｇ、０．０４１　ｍｍｏｌ）に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン溶液（０．１０３　ｍＬ、０．４１２　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、濃縮して得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．４１２　ｍＬ）で希釈し、２－ブロモエチルメチルエーテル（０．１０３　ｍＬ、０．４１２　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３１．９　ｍｇ、０．２４７　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した後、１，４－ジオキサン（０．２０５　ｍＬ）、ジメチルスルホキシド（０．２０５　ｍＬ）、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物にギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物

（２２％、６．００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７９分、０．８３分（分析条件Ａ）

[0671] 化合物１６－１２

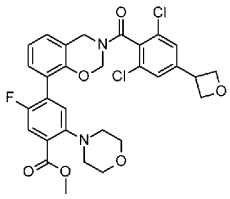
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（オキセタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＯＸ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（オキセタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化459]



化合物Ｂ（２００　ｍｇ、０．３２０　ｍｍｏｌ）、３－ブロモオキセタン（０．０４８９　ｍＬ、０．６４１　ｍｍｏｌ）、ヨウ化ニッケル（２０．２　ｍｇ、０．０６４０　ｍｍｏｌ）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（１７．２　ｍｇ、０．０６４０　ｍｍｏｌ）、４－エチルピリジン（０．０３６４　ｍＬ、０．３２０　ｍｍｏｌ）、塩化マグネシウム（３０．５　ｍｇ、０．３２０　ｍｍｏｌ）およびマンガン（３５．２　ｍｇ、０．６４１　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２．００　ｍＬ）溶液を６５℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却後、ギ酸水溶液とジメチルスルホキシドを加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８％、１５．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

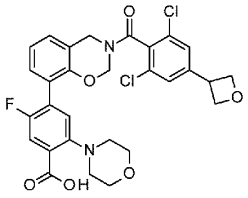
ＨＰＬＣ保持時間：０．８６分（分析条件Ｄ）

[0672] 第二工程

化合物１６－１２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（オキセタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化460]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（オキセタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアトを用いて、化合物１６－１の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分、１．３６分（分析条件Ｂ）

[0673] 化合物１６－１３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノ］安息香酸

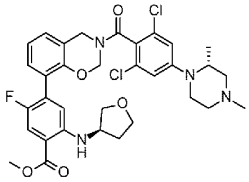
第一工程

化合物ＬＮ５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［［（３Ｒ）－オキソラン

－３－イル］アミノ］ベンゾアト

[化461]



化合物Ｙ（２００　ｍｇ、０．３２０　ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－アミン（０．００９７０　ｍＬ、０．１１１　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３０．７　ｍｇ、０．２２２　ｍｍｏｌ）およびＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１７．２　ｍｇ、０．００６４０　ｍｍｏｌ）の1，４－ジオキサン（０．５５５　ｍＬ）溶液を１１０℃で３時間撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．０５％　トリフルオロ酢酸）で精製し、標題化合物（９１％、３９．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

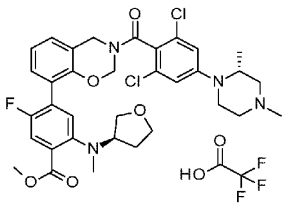
ＨＰＬＣ保持時間：０．６７分（分析条件Ｄ）

[0674] 第二工程

化合物ＬＮ６

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノ］ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化462]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメ

チルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノ］ベンゾアト（１２．０　ｍｇ、０．０１８０　ｍｍｏｌ）の１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（０．０９１０　ｍＬ）とテトラヒドロフラン（０．０９１０　ｍＬ）の溶液を０℃に冷却した後、２０％リチウム　ジイソプロピルアミドテトラヒドロフラン／エチルベンゼン／ヘプタン溶液（０．０１８３　ｍＬ、０．０２７　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２０分間撹拌した後、１Ｍカリウムビス（トリメチルシリル）アミドトルエン溶液（０．０２７４　ｍＬ、０．０２７０　ｍｍｏｌ）とヨードメタン（０．００２２７　ｍＬ、０．０３６　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２０分間撹拌した後、さらに室温で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．０５％　トリフルオロ酢酸）で精製し、標題化合物（６６％、９．４０　ｍｇ）を得た。

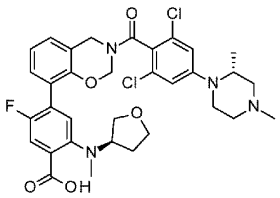
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分（分析条件Ｄ）

[0675] 化合物１６－１３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノ］安息香酸

[化463]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベ

ンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノ］ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩を用いて、化合物１６－１の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分、１．００分（分析条件Ｂ）

[0676] 化合物１６－１４

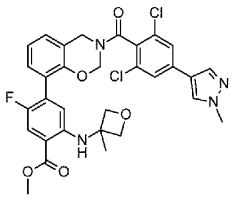
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ］安息香酸

第一工程

化合物ＬＮ７

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ］ベンゾアト

[化464]



化合物Ｙと３－メチルオキセタン－３－アミンを用いて、化合物１６－１３の第一工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

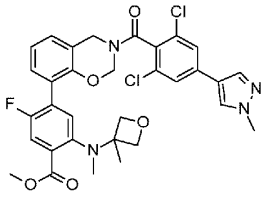
ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ｂ）

[0677] 第二工程

化合物ＬＮ８

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ］ベンゾアト

[化465]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ］ベンゾアト（３１．４　ｍｇ、０．０５０　ｍｍｏｌ）の１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（０．０９１０　ｍＬ）溶液に水素化ナトリウム（２１．９　ｍｇ、０．５０２　ｍｍｏｌ）を加えて室温で１５分撹拌した後、ヨードメタン（０．０４６９　ｍＬ、０．７５３　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０分間撹拌した。反応混合物に水素化ナトリウム（２１．９　ｍｇ、０．５０２　ｍｍｏｌ）とヨードメタン（０．０４６９　ｍＬ、０．７５３　ｍｍｏｌ）を追加した後、６０℃で１時間撹拌して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

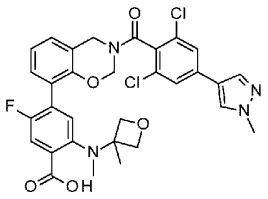
ＨＰＬＣ保持時間：０．９０分、０．９３分（分析条件Ｄ）

[0678] 第三工程

化合物１６－１４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ］安息香酸

[化466]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－［メチル－（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ］ベンゾアトの粗生成物を用いて、化合物１６－１３の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３８分、１．４０分（分析条件Ｂ）

[0679] 化合物１６－１５

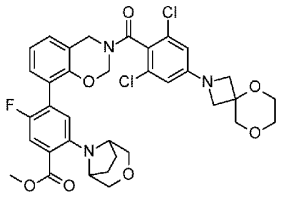
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＩＮＴ５

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化467]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－ヒドロキシ－３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２３．０　ｍｇ、０．０３４０　ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（０．２７１　ｍＬ、３．４２０　ｍｍｏｌ）溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（０．３４２　ｍＬ、１．７１０　ｍｍｏｌ）とテトラブチルアンモニウムブロミド（３．３１　ｍｇ、０．０１０３　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間、６０℃で２４時間、７０℃で２４時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通して、有機層を濃縮し、標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

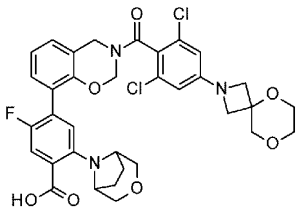
ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ｄ）

[0680] 第二工程

化合物１６－１５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化468]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ

－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトの粗生成物を用いて、化合物１６－１３の第二工程と同様の操作により標題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４９分（分析条件Ｂ）

[0681] 化合物１６－１６

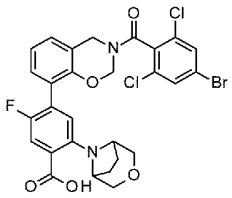
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－シアノ－３－フルオロアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＩＮＴ４

４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化469]



化合物Ａ（８０．０　ｍｇ、０．１２３　ｍｍｏｌ）および８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０７７０　ｍＬ、０．６１５　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３０８　ｍＬ）とメタノール（０．９２３　ｍＬ）の溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、アセトニトリルと水で希釈し、１Ｍ塩酸を加えて、濾過して標題化合物（６７％、５２．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

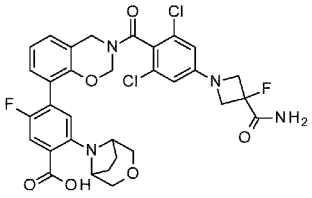
ＨＰＬＣ保持時間：０．８５分、０．８７分（分析条件Ｄ）

[0682] 第二工程

化合物ＡＭＤ１

４－［３－［４－（３－カルバモイル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化470]



ｔｅｒｔ－ブチル　３－シアノ－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシラート（３２．０　ｍｇ、０．１６０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．８００　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．２４７　ｍＬ、３．２０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。得られた残渣の１－メチルピロリジン－２－オン（０．６２９　ｍＬ）溶液に４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（４０．０　ｍｇ、０．０６３０　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（６．３３　ｍｇ、０．００６２９　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１０２　ｍｇ、０．３１４　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１時間撹拌した後、ギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５９％、２４．８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

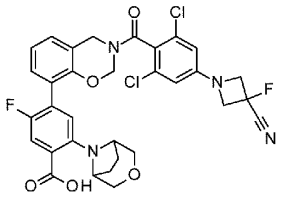
ＨＰＬＣ保持時間：０．６７分、０．６９分（分析条件Ｄ）

[0683] 第三工程

化合物１６－１６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－シアノ－３－フルオロアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化471]



４－［３－［４－（３－カルバモイル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（２０．０　ｍｇ、０．０３００　ｍｍｏｌ）とバージェス試薬（３５．４　ｍｇ、０．１４８　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．２９７　ｍＬ）溶液を室温で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮後、ギ酸水溶液と１，４－ジオキサンを加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２８％、５．４０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５１分（分析条件Ｂ）

[0684] 化合物１６－１７

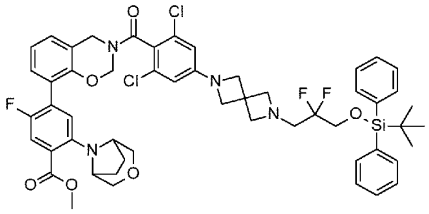
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロ－３－メトキシプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＦＭ１

メチル　４－［３－［４－［６－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジフルオロプロピル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化472]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（４２．５　ｍｇ、０．０６４　ｍｍｏｌ）、［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジフルオロプロピル］　トリフルオロメタンスルホナート（６１．４　ｍｇ、０．１２７　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７８０　ｍＬ、０．４４６　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１．２７　ｍＬ）溶液を室温で４時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６０％、３８．４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　９９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

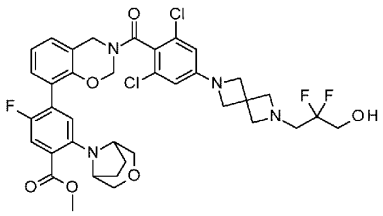
ＨＰＬＣ保持時間：１．１２分（分析条件Ｄ）

[0685] 第二工程

化合物ＦＭ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化473]



メチル　４－［３－［４－［６－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジフルオロプロピル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３８．４　ｍｇ、０．０３８　ｍｍｏｌ）と１Ｍテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液（０．０５８　ｍＬ、０．０５８　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．２０　ｍＬ）溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７７％、２２．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７０分（分析条件Ｄ）

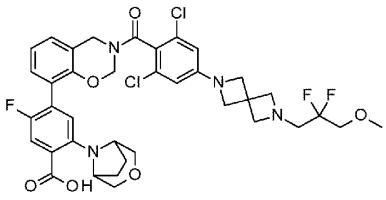
[0686] 第三工程

化合物１６－１７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロ－３－メトキシプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］

－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化474]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２２．５　ｍｇ、０．０３００　ｍｍｏｌ）と水素化ナトリウム（１．９３　ｍｇ、０．０４４０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．２９８　ｍＬ）溶液にヨードメタン（０．００３６８　ｍｇ、０．０５９０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０５９１　ｍＬ、０．２９５　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物にギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６０％、１３．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２４分、１．２６分（分析条件Ｂ）

[0687] 化合物１７－１

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－メチルペンタン酸

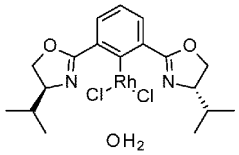
第一工程

化合物Ｒｈ１

［２，６－ビス［（４Ｓ）－４－プロパン－２－イル－４，５－ジヒドロ－

１，３－オキサゾール－２－イル］フェニル］－ジクロロロジウム水和物

[化475]



（４Ｓ）－４－プロパン－２－イル－２－［３－［（４Ｓ）－４－プロパン－２－イル－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－２－イル］フェニル］－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール（６．６７　ｇ、２２．２　ｍｍｏｌ）のメタノール（４２．３　ｍｌ）および水（２．１２　ｍｌ）溶液に塩化ロジウム（ＩＩＩ）水和物（５．５５　ｇ、２４．２　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で４．５時間攪拌した。溶媒を除き、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（５０％、５．４６　ｇ）を得た。

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ｇ）

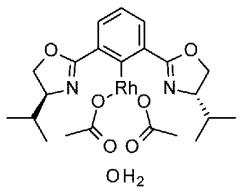
$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．５５　（２Ｈ，ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ），　７．２５　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．７，　５．１　Ｈｚ），　４．７３－４．６７　（４Ｈ，　ｍ），４．２７－４．２２　（２Ｈ，　ｍ），　２．４０－２．３７　（２Ｈ，ｍ），　０．９４　（６Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ），　０．９０　（６Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ）．

[0688] 第二工程

化合物Ｒｈ２

ジアセチルオキシ－［２，６－ビス［（４Ｓ）－４－プロパン－２－イル－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－２－イル］フェニル］ロジウム水和物

[化476]



［２，６－ビス［（４Ｓ）－４－プロパン－２－イル－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－２－イル］フェニル］－ジクロロロジウム水和物（５．４６　ｇ、１１．１　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１１１　ｍｌ）溶液に酢酸銀（Ｉ）（７．４２　ｇ、４４．５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２日間攪拌した。反応液を濾過し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（８１％、４．８３　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

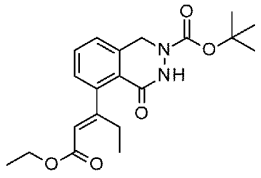
ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分（分析条件Ｇ）

[0689] 第三工程

化合物ＡＬＮ１

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２－エン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート

[化477]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（１．００　ｇ、３．０６　ｍｍｏｌ）および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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（１２５　ｍｇ、０．１５３　ｍｍｏｌ）の混合物に０．６Ｍエチル　（Ｚ）－３－（４，４，５，５－テトラ

メチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ペント－２－エノアトの１，４－ジオキサン溶液（７．６４　ｍｌ、３．５８　ｍｍｏｌ）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（４．５８　ｍｌ、９．１７　ｍｍｏｌ）を加え、９５℃で３．５時間加熱した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濾過した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７９％、９０７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

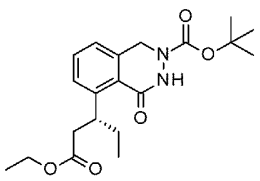
ＨＰＬＣ保持時間：１．１９分（分析条件Ｇ）

[0690] 第四工程

化合物ＡＬＮ２

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（３Ｒ）－１－エトキシ－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート

[化478]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２－エン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（３０５　ｍｇ、０．８１５　ｍｍｏｌ）のトルエン（０．８１５　ｍｌ）溶液にジアセチルオキシ－［２，６－ビス［（４Ｓ）－４－プロパン－２－イル－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－２－イル］フェニル］ロジウム水和物（８８　ｍｇ、０．１６３　ｍｍｏｌ）を加え、ジエトキシ－メチルシラン（０．６６０　ｍｌ、４．０８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で９時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濾過した。得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（７９％、２４２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

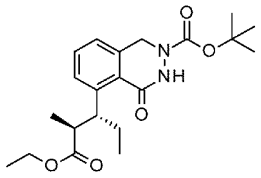
ＨＰＬＣ保持時間：１．１７分（分析条件Ｇ）

[0691] 第五工程

化合物ＡＬＮ３

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｓ，３Ｒ）－１－エトキシ－２－メチル－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート

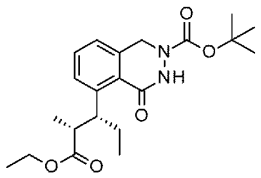
[化479]



化合物ＡＬＮ６

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ，３Ｒ）－１－エトキシ－２－メチル－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート

[化480]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（３Ｒ）－１－エトキシ－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（６１６　ｍｇ、１．６４　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８．１８　ｍｌ）溶液を－７８℃に冷却し、１Ｍナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（３．６０　ｍｌ、３．６０　ｍｍｏｌ）を加え１時間攪拌した。ヨードメタン（０．１１２　ｍｌ、１．８０　ｍｍｏｌ）を加え、さら

に２時間攪拌した。反応液を抽出し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濾過した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｓ，３Ｒ）－１－エトキシ－２－メチル－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（３５％、２２２　ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ，３Ｒ）－１－エトキシ－２－メチル－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（２５％、１６０　ｍｇ）を得た。

化合物ＡＬＮ３

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２２分（分析条件Ｇ）

化合物ＡＬＮ６

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

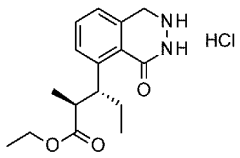
ＨＰＬＣ保持時間：１．２４分（分析条件Ｇ）

[0692] 第六工程

化合物ＡＬＮ４

エチル　（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－３－（４－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－フタラジン－５－イル）ペンタノアト塩酸塩

[化481]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｓ，３Ｒ）－１－エトキシ－２－メチル－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（１６０　ｍｇ、０．４１１　ｍｍｏｌ）に４Ｍ塩酸－１，４－ジオキサン（２．０５　ｍｌ、８．２２　ｍｍｏｌ）溶液を加え、室温で１．５時間攪拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を粗生成物

として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

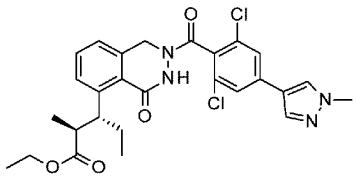
ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ｇ）

[0693] 第七工程

化合物ＡＬＮ５

エチル　（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－メチルペンタノアト

[化482]



エチル　（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－３－（４－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－フタラジン－５－イル）ペンタノアト塩酸塩（１３４　ｍｇ、０．４１０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．０５　ｍｌ）溶液を０℃に冷却しＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３５４　ｍｌ、２．０５　ｍｍｏｌ）を加え、２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリド（１５４　ｍｇ、０．５３３　ｍｍｏｌ）を加えて室温で１．５時間攪拌した。２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリド（２３．７　ｍｇ、０．０８３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８５％、１９０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

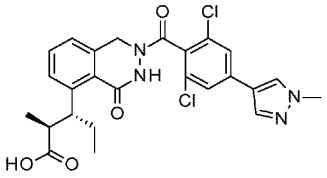
ＨＰＬＣ保持時間：１．１５、１．１８分（分析条件Ｇ）

[0694] 第八工程

化合物１７－１

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－メチルペンタン酸

[化483]



エチル　（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－メチルペンタノアト（１９０　ｍｇ、０．３４９　ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（１．７５　ｍｌ）およびメタノール（１．７５　ｍｌ）を加え、５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．６９８　ｍｌ、６．９８　ｍｍｏｌ）を加えて室温で終夜攪拌したのち、さらに５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．６９８　ｍｌ、６．９８　ｍｍｏｌ）を加えて６０℃で３．５時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６９％、１２５　ｍｇ）を得た。

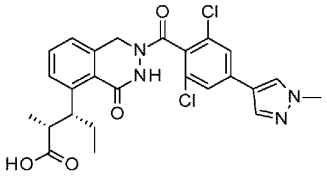
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９５、０．９８分（分析条件Ａ）

[0695] 化合物１７－５

（２Ｒ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］－２－メチルペンタン酸

[化484]



化合物１７－１、第五工程で得られたｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ，３Ｒ）－１－エトキシ－２－メチル－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１７－１の第六工程から第八工程と同様の操作により表題化合物を得た。

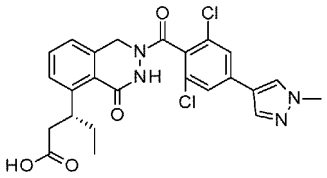
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９７、１．０１分（分析条件Ａ）

[0696] 化合物１７－４

（３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］ペンタン酸

[化485]



化合物１７－１、第四工程で得られたｔｅｒｔ－ブチル　５－［（３Ｒ）－１－エトキシ－１－オキソペンタン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１７－１の第六工程から第八工程と同様の操作により表題化合物を得た。

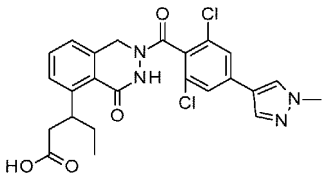
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９２、０．９４分（分析条件Ａ）

[0697] 化合物１７－９

３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－５－イル］ペンタン酸

[化486]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２－エン－３－イル］－４－オキソ－１，３－ジヒドロフタラジン－２－カルボキシラート（１２５　ｍｇ、０．３３４　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５．００　ｍｌ）溶液にパールマン触媒（１４１　ｍｇ、０．１００　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下、２４時間室温で撹拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮することで得られた残渣を用いて、化合物１７－１の第六工程から第八工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９１、０．９４分（分析条件Ａ）

[0698] 化合物１７－２

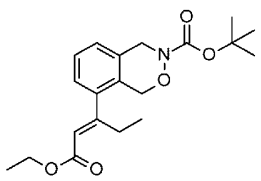
<u>（２Ｓ，３Ｒ）－３－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチルペンタン酸</u>

第一工程

化合物ＡＬＮ１４

<u>ｔｅｒｔ－ブチル　８－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２－エン－３－イル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート</u>

[化487]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキ

サジン－３－カルボキシラートを用いて化合物１７－１の第三工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０６［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^+$

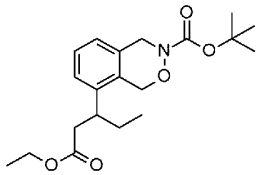
ＨＰＬＣ保持時間：１．５０分（分析条件Ｇ）

[0699] 第二工程

化合物ＡＬＮ１５

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（１－エトキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化488]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２－エン－３－イル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１４７　ｍｇ、０．４０７　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２．０３　ｍｌ）溶液にパールマン触媒（２９．４　ｍｇ、０．２０９　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液を濾過し、濃縮することで得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９４％、１３９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

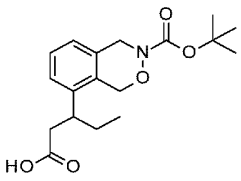
ＨＰＬＣ保持時間：１．４６分（分析条件Ｇ）

[0700] 第三工程

化合物ＡＬＮ１６

３－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－８－イル］ペンタン酸

[化489]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（１－エトキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１３７　ｍｇ、０．３７７　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．９４２　ｍｌ）およびメタノール（０．９４２　ｍｌ）溶液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．２２６　ｍｌ、１．１３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

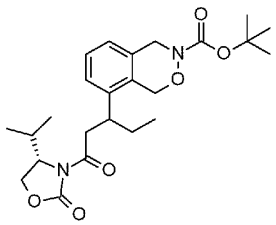
ＨＰＬＣ保持時間：１．２０分（分析条件Ｇ）

[0701] 第四工程

化合物ＡＬＮ１７

ｔｅｒｔ－ブチル　８－［１－オキソ－１－［（４Ｓ）－２－オキソ－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－３－イル］ペンタン－３－イル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化490]



３－［３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－８－イル］ペンタン酸（１２

６　ｍｇ、０．３７７　ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１５７　ｍｌ、１．１３　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．１５７　ｍｌ）溶液を０℃に冷却し、ピバロイルクロリド（０．０５１１　ｍｌ、０．４１５　ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間攪拌した。０℃で（Ｓ）－４－イソプロピル－２－オキサゾリジノン（５３．６　ｍｇ、０．４１５　ｍｍｏｌ）および塩化リチウム（２０．７　ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（７５％、１２６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

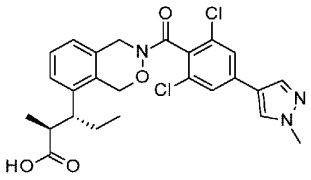
ＨＰＬＣ保持時間：１．４６、１．４９分（分析条件Ｇ）

[0702] 第五工程

化合物１７－２

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチルペンタン酸

[化491]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［１－オキソ－１－［（４Ｓ）－２－オキソ－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－３－イル］ペンタン－３－イル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて化合物１７－１の第五工程から第八工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５０２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０９分（分析条件Ａ）

[0703] 化合物１７－３

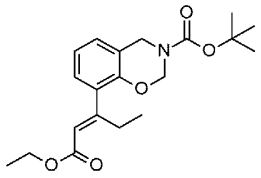
（２Ｓ，３Ｒ）－３－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチルペンタン酸

第一工程

化合物ＡＬＮ２１

ｔｅｒｔ－ブチル　８－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２－エン－３－イル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化492]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて化合物１７－１の第三工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６２［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$

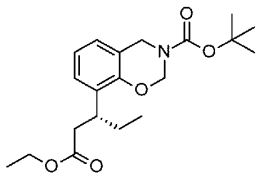
ＨＰＬＣ保持時間：１．４５分（分析条件Ｎ）

[0704] 第二工程

化合物ＡＬＮ２２

ｔｅｒｔ－ブチル　８－［（３Ｒ）－１－エトキシ－１－オキソペンタン－３－イル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化493]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２

－エン－３－イル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１７－１の第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６４［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^+$

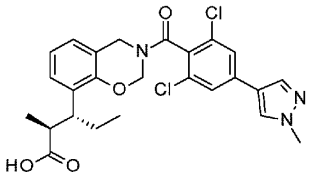
ＨＰＬＣ保持時間：１．４２分（分析条件Ｎ）

[0705] 第三工程

化合物１７－３

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－メチルペンタン酸

[化494]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［（Ｅ）－１－エトキシ－１－オキソペント－２－エン－３－イル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて化合物１７－２の第三工程から第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０９、１．１０分（分析条件Ａ）

[0706] 化合物１７－８

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルペンタン酸

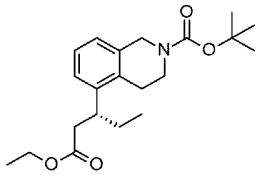
第一工程

化合物ＡＬＮ２８

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（３Ｒ）－１－エトキシ－１－オキソペンタン－

３－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

[化495]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１７－３の第一工程から第二工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６２［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$

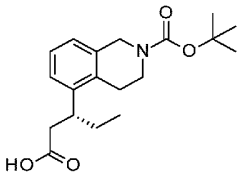
ＨＰＬＣ保持時間：０．８０分（分析条件Ｎ）

[0707] 第二工程

化合物ＡＬＮ２９

（３Ｒ）－３－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］ペンタン酸

[化496]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（３Ｒ）－１－エトキシ－１－オキソペンタン－３－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラートを用いて化合物１７－２の第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２３４［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$

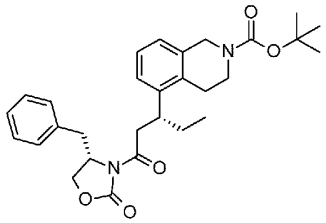
ＨＰＬＣ保持時間：０．４７分（分析条件Ｎ）

[0708] 第三工程

化合物ＡＬＮ３０

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（３Ｒ）－１－［（４Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－１－オキソペンタン－３－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

[化497]



（３Ｒ）－３－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］ペンタン酸を用いて、化合物１７－２の第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。ただし、（Ｓ）－４－イソプロピル－２－オキサゾリジノンの代わりに（Ｓ）－４－ベンジル－2－オキサゾリジノンを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９３［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$

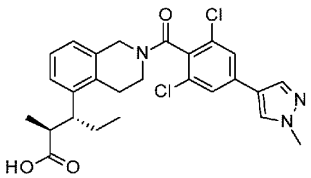
ＨＰＬＣ保持時間：１．４６分（分析条件Ｎ）

[0709] 第四工程

化合物１７－８

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルペンタン酸

[化498]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（３Ｒ）－１－［（４Ｓ）－４－ベンジル－２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル］－１－オキソペンタン－３－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

を用いて、化合物１７－１の第五工程から第八工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１６分（分析条件Ｃ）

[0710] 化合物１７－１０

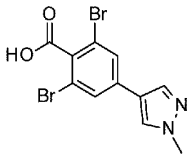
（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジブロモ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルペンタン酸

第一工程

化合物ＡＬＮ５３

２，６－ジブロモ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）安息香酸

[化499]



２，４，６－トリブロモ安息香酸（２００　ｍｇ、０．５５７　ｍｍｏｌ）および（１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（３４８　ｍｇ、１．６７　ｍｍｏｌ）のNMP（１．３９　ｍｌ）および水（１．３９　ｍｌ）溶液に酢酸パラジウム（１．８８　ｍｇ、０．００８３６　ｍｍｏｌ）、（オキシジ－２，１－フェニレン）ビス（ジフェニルホスフィン）（９．０１　ｍｇ、０．０１７０　ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（５１．５　ｍｇ、１．２３　ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で５時間攪拌した。反応液に酢酸パラジウム（１．８８　ｍｇ、０．００８３６　ｍｍｏｌ）、（オキシジ－２，１－フェニレン）ビス（ジフェニルホスフィン）（９．０１　ｍｇ、０．０１７０　ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（５１．５　ｍｇ、１．２３　ｍｍｏｌ）を加え、６５℃でさらに１時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（１０

０％、２１８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

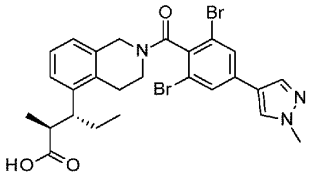
ＨＰＬＣ保持時間：０．７４分（分析条件Ｇ）

[0711] 第二工程

化合物１７－１０

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジブロモ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルペンタン酸

[化500]



（３Ｒ）－３－［２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］ペンタン酸を用いて化合物１７－２の第四工程と同様の操作を行った後、化合物１７－１の第五工程から第八工程と同様の操作により、標題化合物を得た。ただし、２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイルクロリドの代わりに２，６－ジブロモ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリドを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ａ）

[0712] 化合物１７－１５

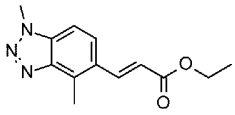
３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－３－（１，４－ジメチルベンゾトリアゾール－５－イル）プロパン酸

第一工程

化合物ＡＬＮ４４

エチル　（Ｅ）－３－（１，４－ジメチルベンゾトリアゾール－５－イル）プロプ－２－エノアト

[化501]



５－ブロモ－１，４－ジメチルベンゾトリアゾール（３２．０　ｍｇ、０．１４２　ｍｍｏｌ）、トリス（２－メチルフェニル）ホスフィン（８．６２　ｍｇ、０．０２８０　ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（３．１８　ｍｇ、０．０１４０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．４７２　ｍｌ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７４２　ｍｌ、０．４２５　ｍｍｏｌ）とアクリル酸エチル（０．０３０７　ｍｌ、０．２８３　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で２４時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（９６％、３３．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

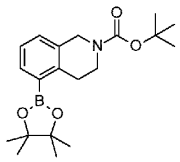
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｇ）

[0713] 第二工程

化合物ＡＬＮ４０

ｔｅｒｔ－ブチル　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）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

[化502]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（６５０　ｍｇ、２．０８　ｍｍｏｌ）、酢酸カリ

ウム（６１３　ｍｇ、６．２５　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（８６．０　ｍｇ、０．１０４　ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコール）ジボロン（７９３　ｍｇ、３．１２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．０　ｍｌ）溶液を８０℃で３時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）で精製し、標題化合物（７１％、５３３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０４［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

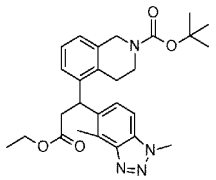
ＨＰＬＣ保持時間：１．５５分（分析条件Ｑ）

[0714] 第三工程

化合物ＡＬＮ４１

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［１－（１，４－ジメチルベンゾトリアゾール－５－イル）－３－エトキシ－３－オキソプロピル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

[化503]



エチル　（Ｅ）－３－（１，４－ジメチルベンゾトリアゾール－５－イル）プロプ－２－エノアト（２０．０　ｍｇ、０．０８２０　ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　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）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（８８．０　ｍｇ、０．２４５　ｍｍｏｌ）およびシクロオクタジエンロジウムダイマー（１２．４　ｍｇ、０．１２２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．２０４　ｍｌ）および水（０．０６７８　ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．０１７１　ｍｌ）を加え、８０℃で９時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水）

で精製し、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

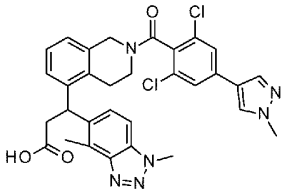
ＨＰＬＣ保持時間：１．２１分（分析条件Ｑ）

[0715] 第四工程

化合物１７－１５

３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－３－（１，４－ジメチルベンゾトリアゾール－５－イル）プロパン酸

[化504]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［１－（１，４－ジメチルベンゾトリアゾール－５－イル）－３－エトキシ－３－オキソプロピル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１７－１の第六工程から第八工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

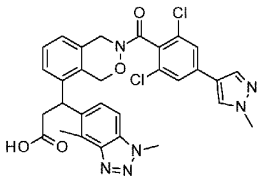
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９３分（分析条件Ａ）

[0716] 化合物１７－１６

３－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－３－（１，４－ジメチルベンゾトリアゾール－５－イル）プロパン酸

[化505]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－１，４－ジヒドロ－２，３－ベンゾオキ

サジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１７－１５の第一工程から第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ａ）

[0717] 化合物１７－１８

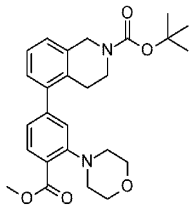
４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＡＬＮ４９

ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

[化506]



ｔｅｒｔ－ブチル　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）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１３４　ｍｇ、０．３７３　ｍｍｏｌ）、メチル４－ブロモ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１１２　ｍｇ、０．３７２　ｍｍｏｌ）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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（１３．６　ｍｇ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１８２　ｍｇ、０．５５８　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１．５９　ｍｌ）および水（０．２６６　ｍｌ）溶液を８０℃で２時間半攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化

合物（８８％、１４９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

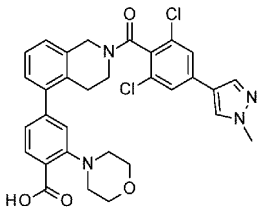
ＨＰＬＣ保持時間：１．４７分（分析条件Ｈ）

[0718] 第二工程

化合物１７－１８

４－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化507]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１７の第六工程から第八工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｃ）

[0719] 化合物１７－２１

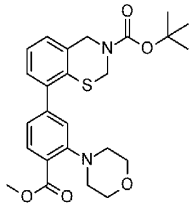
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＮＣＳ１

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－３－カルボキシラート

[化508]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－３－カルボキシラートおよびメチル　２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアトを用いて、化合物１７－１８の第一工程と同様の操作により、標題化合物を得た。ただし、炭酸セシウムの代わりに炭酸カリウムを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

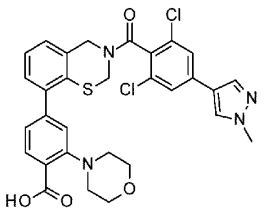
ＨＰＬＣ保持時間：１．３８分（分析条件Ｇ）

[0720] 第二工程

化合物１７－２１

<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

[化509]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアジン－３－カルボキシラートを用いて、化合物１７－１の第六工程から第八工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０１分（分析条件Ａ）

[0721] 化合物１７－２３

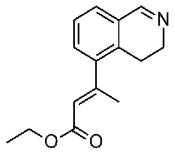
（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタン酸

第一工程

化合物ＡＬＮＰ５１

エチル　（Ｅ）－３－（３，４－ジヒドロイソキノリン－５－イル）ブタ－２－エノアト

[化510]



５－ブロモ－３，４－ジヒドロイソキノリン（５００　ｍｇ、２．３８　ｍｍｏｌ）、エチル　（Ｅ）－ブタ－２－エノアト（６７８　ｍｇ、５．９４　ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１７５　ｍｇ、０．２５０　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．１５　ｇ、８．３２　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００　ｍｌ）溶液を１２０℃で１６時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（３５％、２００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

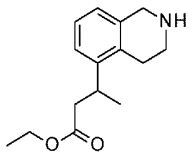
ＨＰＬＣ保持時間：１．２２分（分析条件ＡＩ）

[0722] 第二工程

化合物ＡＬＮＰ５２

エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト

[化511]



エチル　（Ｅ）－３－（３，４－ジヒドロイソキノリン－５－イル）ブタ－２－エノアト（１００　ｍｇ、０．４１０　ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（２０．０　ｍｇ）のエタノール（１０．０　ｍｌ）溶液を水素雰囲気下で１０日間攪拌した。濾過し、濾液を濃縮することで、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

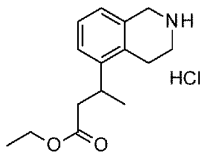
ＨＰＬＣ保持時間：１．３５分（分析条件ＡＨ）

[0723] 第三工程

化合物ＡＬＮＰ５３

エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト塩酸塩

[化512]



エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト（５００　ｍｇ、２．０２　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０．０　ｍｌ）溶液に塩酸ガスを室温で３０分間バブリングした。得られた固体を濾取し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件ＡＨ）

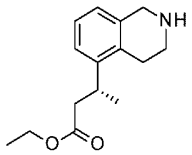
[0724] 第四工程

化合物ＡＬＮＰ５３－１

エチル　（３Ｒ）－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５

ーイル）ブタノアト

[化513]



エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト塩酸塩（３００　ｍｇ）をＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＢＺ×２５　ｃｍ、０．００５ｍｍ　ｃｈｉｒａｌ－ＰＣＩＢ、ヘキサン（０．２％　イソプロパノール）／エタノール（０．２％　イソプロパノール））にて両立体異性体を分離し、標題化合物（４７．９　ｍｇ）および異性体（１２１．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３６分（分析条件ＡＨ）

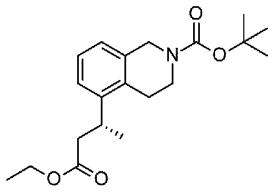
ＳＦＣ保持時間：３．１９分（異性体保持時間：４．９０分）（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢ－３、０．４６×１５ｃｍ、３μｍ、ヘキサン（０．２％２－プロパノール）：エタノール＝７０：３０、９．０　ｍｉｎ）、２５℃、２２０ｎｍ）

[0725] 第五工程

化合物ＡＬＮ５４

ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ）－４－エトキシ－４－オキソブタン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

[化514]



エチル　（３Ｒ）－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト（２９．０　ｍｇ、０．１１７　ｍｍｏｌ）、２炭酸

ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３０．７　ｍｇ、０．１４１　ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０２４５　ｍｌ、０．１７６　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３９１　ｍｌ）を室温で３時間攪拌した。反応液を１規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物（７４％、３０．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］$^{+}$

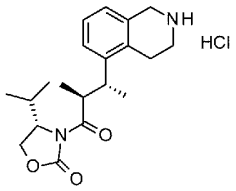
ＨＰＬＣ保持時間：１．４０分（分析条件Ｑ）

[0726] 第六工程

化合物ＡＬＮ５８

（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン塩酸塩

[化515]




ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ）－４－エトキシ－４－オキソブタン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラートを用いて、化合物１７－２の第三工程から第四工程と同様の操作を行った後、化合物１７－１の第五工程から第六工程と同様の操作を行うことにより、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

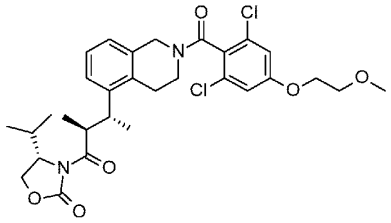
ＨＰＬＣ保持時間：０．７３分（分析条件Ｈ）

[0727] 第七工程

化合物ＡＬＮ５９

（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン

[化516]



２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）安息香酸（１１９　ｍｇ、０．４４８　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．００　ｍｌ）溶液にオキサリルクロリド（０．０７１０　ｍｌ、０．８１４　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．００３１５　ｍｌ、０．０４１０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸し、２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイルクロリドを粗生成物として得た。（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン塩酸塩（１５５　ｍｇ、０．４０７　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．００　ｍｌ）溶液を０℃に冷却し、２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイルクロリドおよびトリエチルアミン（０．１７０　ｍｌ、１．２２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応液を１規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

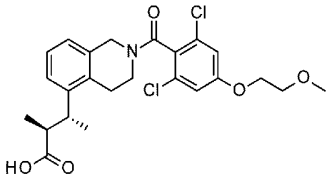
ＨＰＬＣ保持時間：１．３９分（分析条件Ｈ）

[0728] 第八工程

化合物１７－２３

（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタン酸

[化517]



（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（２４１　ｍｇ、０．４０７　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．１７　ｍｌ）および水（０．５４３　ｍｌ）溶液を０℃に冷却し、３４．５％過酸化水素水（０．２８１　ｍｌ、２．８５　ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（５１．２　ｍｇ、１．２２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液にメタノールおよびギ酸を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（９６％、１８７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０７、１．０９分（分析条件Ｃ）

[0729] 化合物１８－４

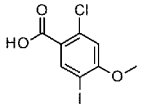
４－［３－（２－クロロ－５－エチル－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＲＰＭ１

２－クロロ－５－ヨード－４－メトキシ安息香酸

[化518]



２－クロロ－４－フルオロ－５－ヨード安息香酸（３．０６　ｇ、１０．２　ｍｍｏｌ）およびナトリウムメトキシド（２．２０　ｇ、４０．７　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６７．９　ｍｌ）溶液を５０℃で８時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を濃縮し、ヘキサンを加えることで得られた固体を濾取することで標題化合物（６０％、１．９０ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

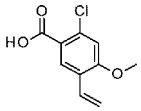
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｇ）

[0730] 第二工程

化合物ＲＰＭ２

２－クロロ－５－エテニル－４－メトキシ安息香酸

[化519]



２－クロロ－５－ヨード－４－メトキシ安息香酸（５００　ｍｇ、１．５０　ｍｍｏｌ）、カリウムビニルトリフルオロボラート（３０２　ｍｇ、２．２６　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（１２３ｍｇ、０．１５０　ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．６２９　ｍｌ、４．５１　ｍｍｏｌ）のエタノール（５．０１　ｍｌ）溶液を８０℃で１時間撹拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８３％、２６７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

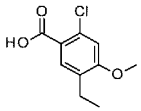
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｇ）

[0731] 第三工程

化合物ＲＰＭ１１

２－クロロ－５－エチル－４－メトキシ安息香酸

[化520]



２－クロロ－５－エテニル－４－メトキシ安息香酸（１００　ｍｇ、０．４４７　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（７．１５　ｍｌ）およびメタノール（１．７９　ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（１４．３　ｍｇ、０．０１３０　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下室温で１時間攪拌した。反応液を濾過したのちに得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１００％、１０１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

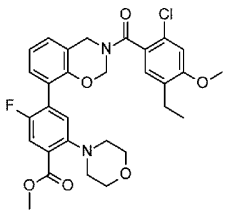
ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分（分析条件Ｇ）

[0732] 第四工程

化合物ＲＰＭ１３

メチル　４－［３－（２－クロロ－５－エチル－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化521]



２－クロロ－５－エチル－４－メトキシ安息香酸（７９．６　ｍｇ、０．３７１　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．９２７　ｍｌ）溶液にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．００１７２　ｍｌ）および塩化オキサリル（０．０３９０　ｍｌ、０．４４５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト塩酸塩（１５１　ｍｇ、０．３６９　ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（３．６９　ｍｌ）を加え、１５分間攪拌した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８　ｍｌ、１．４８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８８％、１８５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

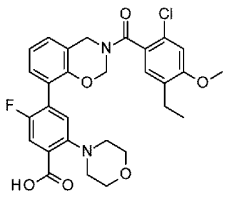
ＨＰＬＣ保持時間：１．３７分（分析条件Ｇ）

[0733] 第五工程

化合物１８－４

<u>４－［３－（２－クロロ－５－エチル－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

[化522]



メチル　４－［３－（２－クロロ－５－エチル－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１８５　ｍｇ、０．３２５　ｍｍｏｌ）のメタノール（１．６３　ｍｌ）およびテトラヒドロフラン（１

．６３　ｍｌ）溶液に２M水酸化ナトリウム水溶液（０．８１３　ｍｌ、１．６３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９５%、１７１　ｍｇ）を得た。

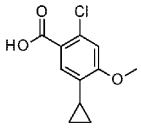
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５２分（分析条件Ｂ）

[0734] 化合物ＲＰＭ５

２－クロロ－５－シクロプロピル－４－メトキシ安息香酸

[化523]



２－クロロ－５－ヨード－４－メトキシ安息香酸（３００　ｍｇ、０．９０２　ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（２３３　ｍｇ、２．７１　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．１８　ｇ、３．６１　ｍｍｏｌ）および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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（７３．７　ｍｇ、０．０９００　ｍｍｏｌ）の1,4－ジオキサン（４．５１　ｍｌ）溶液を９０℃で２時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５５%、１１４　ｍｇ）を得た。

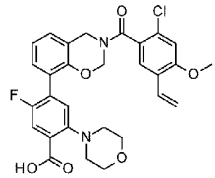
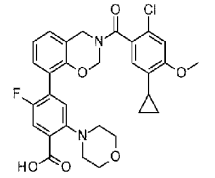
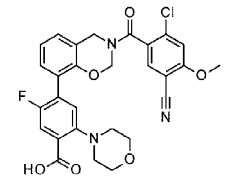
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｇ）

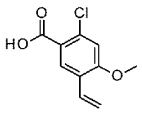
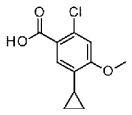
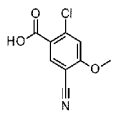
[0735] 表１８－２に示すカルボン酸およびメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト塩酸塩を用いて、化合物１８－４の第四工程から第五工程と同様の操作により、表１８－１に示す化合物を合成した。

[0736]

[表18-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋ |
|---|---|---|---|---|---|
| 18-1 |  | ４－［３－（２－クロロ－５－エテニル－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.48 | 553 |
| 18-2 |  | ４－［３－（２－クロロ－５－シクロプロピル－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.5 | 567 |
| 18-3 |  | ４－［３－（２－クロロ－５－シアノ－４－メトキシベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸 | Ｂ | 1.35 | 552 |

[0737] [表18-2]

| 最終物化合物番号 | カルボン酸 | 最終物化合物番号 | カルボン酸 | 最終物化合物番号 | カルボン酸 |
|---|---|---|---|---|---|
| 18-1 |  | 18-2 |  | 18-3 |  |

[0738] 化合物１８－５

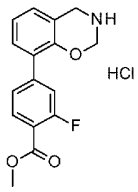
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－チオモルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＬＡＣ２

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－フルオロベンゾアト塩酸塩

[化524]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートおよびメチル　４－ブロモ－２－フルオロベンゾアトを用いて、化合物１－７の第五工程および第六工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

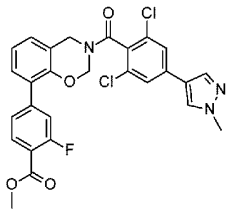
ＨＰＬＣ保持時間：０．７４分（分析条件Ｇ）

[0739] 第二工程

化合物ＬＡＣ３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－フルオロベンゾアト

[化525]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－２－フルオロベンゾアト塩酸塩および２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリドを用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

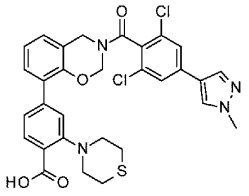
ＨＰＬＣ保持時間：１．２７分（分析条件Ｇ）

[0740] 第三工程

化合物１８－５

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－チオモルホリン－４－イル安息香酸

[化526]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－フルオロベンゾアト（２０．０　ｍｇ、０．０３７　ｍｍｏｌ）およびチオモルホリン（１１．５　ｍｇ、０．１１１　ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（０．２００　ｍｌ）溶液を１５０℃で３時間攪拌した。反応液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０３７０　ｍｌ、０．０７４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８２％、１８．６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０７、１．０８分（分析条件Ａ）

[0741] 化合物１８－６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ピロリジン－１－イル安息香酸

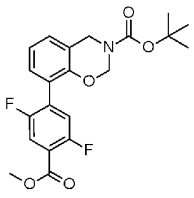
第一工程

化合物ＬＡＣ５

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシカルボニルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシ

ラート

[化527]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（５０．０　ｍｇ、０．１３８　ｍｍｏｌ）、メチル　４－ブロモ－２，５－ジフルオロベンゾアト（３４．７　ｍｇ、０．１３８　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５７．４　ｍｇ、０．４１５　ｍｍｏｌ）および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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（５．０６　ｍｇ、０．００６９２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．４１９　ｍｌ）および水（０．０４１９　ｍｌ）溶液を１００℃で２時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７０％、３９．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０６［Ｍ－ｔＢｕ＋Ｈ］$^{+}$

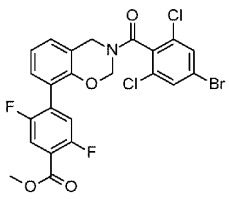
ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｄ）

[0742] 第二工程

化合物ＬＡＣ７

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２，５－ジフルオロベンゾアト

[化528]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシカルボニルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラートを用いて化合物Ｂの第四工程および第五工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

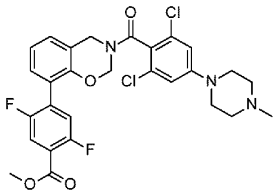
ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分（分析条件Ｄ）

[0743] 第三工程

化合物ＬＡＣ８

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２，５－ジフルオロベンゾアト

[化529]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２，５－ジフルオロベンゾアト（３００　ｍｇ、０．５３８　ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（０．１１９　ｍｌ、１．０８　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５２６　ｍｇ、１．６２　ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（ＩＩ）（４９．３　ｍｇ、０．０５４０　ｍｍｏｌ）および２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（６７．１　ｍｇ、０．１０８　ｍｍｏｌ）のトルエン（５．３８　ｍｌ）溶液を１００℃で２．５時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８４％、２６２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

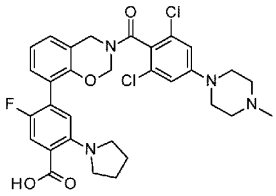
ＨＰＬＣ保持時間：０．６０分（分析条件Ｄ）

[0744] 第四工程

化合物１８－６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－ピロリジン－１－イル安息香酸

[化530]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２，５－ジフルオロベンゾアト（３０．０　ｍｇ、０．０５２　ｍｍｏｌ）およびピロリジン（０．０４３０　ｍｌ、０．５２０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．３４７　ｍｌ）溶液を１３０℃で１時間攪拌した。室温まで冷却した後、２Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．２６０　ｍｌ、０．５２０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（２６％、８．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９０、０．９６分（分析条件Ｂ）

[0745] 化合物１８－７

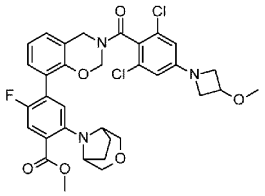
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－メトキシ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＭＯ１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化531]



化合物Ａ（３００　ｍｇ、０．４６１　ｍｍｏｌ）、３－メトキシアゼチジン　塩酸塩（１１４　ｍｇ、０．９２３　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（４６．４　ｍｇ、０．０４６０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６０１　ｍｇ、１．８４　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．６２　ｍＬ）懸濁液を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物に５０％ギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７９％、２４０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

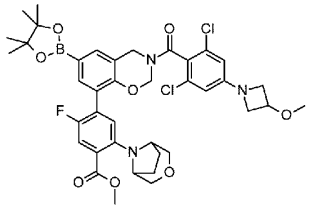
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｄ）

[0746] 第二工程

化合物ＭＯ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化532]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２４０　ｍｇ、０．３６６　ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（３７１　ｍｇ、１．４６　ｍｍｏｌ）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（３９．２　ｍｇ、０．１４６　ｍｍｏｌ）およびビス（１，５－シクロオクタジエン）ジ－μ－メトキシジイリジウム（Ｉ）（４８．５　ｍｇ、０．０７３　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３．６０　ｍＬ）溶液を室温で１５時間撹拌した。反応混合物にメタノールを加えて濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、異性体との混合物として標題化合物を（９８％、２８１　ｍｇ、純度８９％）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

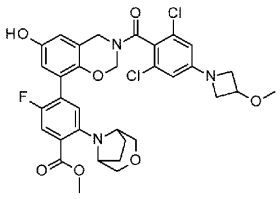
ＨＰＬＣ保持時間：１．０９分（分析条件Ｄ）

[0747] 第三工程

化合物ＭＯ３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－ヒドロキシ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化533]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２５６　ｍｇ、０．３２７　ｍｍｏｌ）と３５％過酸化水素水（０．０３１８　ｍＬ、０．３２７　ｍｍｏｌ）のメタノール（１．６３　ｍＬ）溶液を室温で３時間撹拌した。さらに３５％過酸化水素水（０．０３１８　ｍＬ、０．３２７　ｍｍｏｌ）のメタノール（１．６３　ｍＬ）溶液を室温で３時間撹拌した。さらに３５％過酸化水素水（０．０３１８　ｍＬ、０．３２７　ｍｍｏｌ）のメタノール（１．６３　ｍＬ）溶液を室温で１．５時間撹拌した。さらに３５％過酸化水素水（０．０３１８　ｍＬ、０．３２７　ｍｍｏｌ）のメタノール（１．６３　ｍＬ）溶液を室温で１３．５時間撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで希釈して水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した後、濃縮して得られた残渣をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８５％、１８６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８１分（分析条件Ｄ）

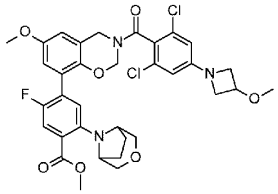
[0748] 第四工程

化合物ＭＯ４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－メトキシ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベン

ゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化534]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－ヒドロキシ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（４０．０　ｍｇ、０．０５９　ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（０．０１８６　ｍＬ、０．２９７　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１２．３　ｍｇ、０．０８９０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．６００　ｍＬ）懸濁液を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物に５０％ギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６７％、２７．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

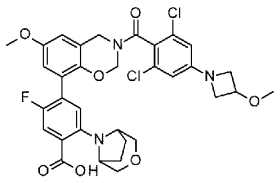
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｄ）

[0749] 第五工程

化合物１８－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－メトキシ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化535]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－６－メトキシ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３３．２　ｍｇ、０．０４８０　ｍｍｏｌ）と水酸化カリウム（２７．１　ｍｇ、０．４８４　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．４８０　ｍＬ）溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物に５０％ギ酸水溶液を加えた後、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８０％、２６．１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５１、１．５２分（分析条件Ｂ）

[0750] 化合物１８－８

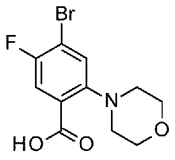
<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

第一工程

化合物ＣＯＲ１

<u>４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸</u>

[化536]



４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（９５０　ｍｇ、４．０１　ｍ

ｍｏｌ）にモルホリン（６．９８　ｍｌ、８０．０　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で２４時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび塩酸を加え、抽出した後に有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターに通した後、有機層を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、トリチュレーションすることで標題化合物（９８％、１．２０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

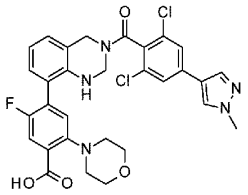
ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分（分析条件Ｎ）

[0751] 第二工程

化合物１８－８

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化537]



４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸（３６．５　ｍｇ、０．１２０　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（４．４０　ｍｇ、０．００６０１　ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１７．７　ｍｇ、０．１８０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３００　ｍｌ）溶液を９０℃で２時間攪拌した。反応液に（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－キナゾリン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノン（２８．０　ｍｇ、０．０６００　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（４

．４０　ｍｇ、０．００６０１　ｍｍｏｌ）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（０．０９００　ｍｌ、０．１８０　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で２時間撹拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５７％、２１．０　ｍｇ）を得た。

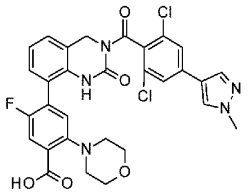
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ａ）

[0752] 化合物１８－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２－オキソ－１，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化538]



４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸および８－ブロモ－３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－１，４－ジヒドロキナゾリン－２－オンを用いて、化合物１８－８の第二工程と同様の操作により、標題化合物（５２％、１３．４ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ａ）

[0753] 化合物１８－１０

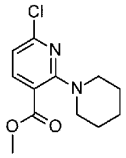
６－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボン酸

第一工程

化合物ＣＣ１

メチル　６－クロロ－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート

[化539]



６－クロロ－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボン酸（１．４６　ｇ、６．０７　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２．５２　ｇ、１８．２　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０．０　ｍＬ）溶液にヨードメタン（１．２９　ｇ、９．１０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（１００％、１．５４　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

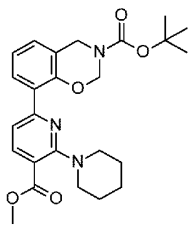
ＨＰＬＣ保持時間：０．９８分（分析条件Ｏ）

[0754] 第二工程

化合物ＣＣ２

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（５－メトキシカルボニル－６－ピペリジン－１－イルピリジン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化540]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（６４９　ｍｇ、２．０７　ｍｍｏｌ）、酢

酸カリウム（６０８　ｍｇ、６．２０　ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラト）ジボロン（６８２　ｍｇ、２．６９　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．０　ｍＬ）溶液に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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（１５１　ｍｇ、０．２０７　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で１６時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム（８５６　ｍｇ、６．２０　ｍｍｏｌ）、水（４．００　ｍＬ）およびメチル　６－クロロ－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート（５２６　ｍｇ、２．０７　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で１時間攪拌した。１，４－ジオキサンを除き、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（７１％、６９５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

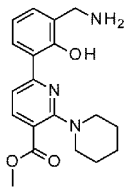
ＨＰＬＣ保持時間：１．１４分（分析条件Ｏ）

[0755] 第三工程

化合物ＣＣ３

メチル　６－［３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート

[化541]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（５－メトキシカルボニル－６－ピペリジン－１－イルピリジン－２－イル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（７１０　ｍｇ、１．５７　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５．００　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン溶液（１０．０　ｍＬ、４０．０　ｍｍｏｌ）を加えて０℃で１時間攪拌した

。反応液に酢酸エチルを加え、濾過してヘキサンで洗浄した。別に上記と同様の方法で得られた化合物と混合し、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＮＨ２シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル）で精製することで標題化合物を（３６２　ｍｇ）得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

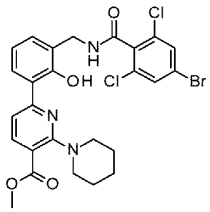
ＨＰＬＣ保持時間：０．５０分（分析条件Ｏ）

[0756] 第四工程

化合物ＣＣ４

メチル　６－［３－［［（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）アミノ］メチル］－２－ヒドロキシフェニル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート

[化542]



メチル　６－［３－（アミノメチル）－２－ヒドロキシフェニル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート（４６０　ｍｇ、１．３５　ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド（３８９　ｍｇ、１．３５　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０．０　ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７４２　ｍＬ、４．０４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した後に濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで標題化合物（９２％、６２０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

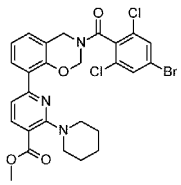
ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｏ）

[0757] 第五工程

化合物ＣＣ５

メチル　６－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート

[化543]



メチル　６－［３－［［（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）アミノ］メチル］－２－ヒドロキシフェニル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート（６２０　ｍｇ、１．０５　ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２０９　ｍｇ、１．１０　ｍｍｏｌ）のトルエン（２５．０　ｍＬ）溶液にパラホルムアルデヒド（３１４　ｍｇ、１０．５　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で３時間攪拌した。さらに９０℃で１時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することで、標題化合物（１７％、１１０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１６分（分析条件Ｏ）

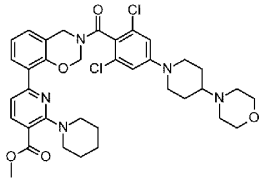
[0758] 第六工程

化合物ＣＣ６

メチル　６－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボ

キシラート

[化544]



メチル　６－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート（２７．０　ｍｇ、０．０４５　ｍｍｏｌ）、４－（ピペリジン－４イル）モリホリン（９．１１　ｍｇ、０．０５４　ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）（４．０８　ｍｇ、０．００４４６　ｍｍｏｌ）炭酸セシウム（４３．６　ｍｇ、０．１３４　ｍｍｏｌ）および２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（４．１７　ｍｇ、０．００６６９　ｍｍｏｌ）のトルエン溶液を９０℃で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、セライト濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（７７％、２４．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

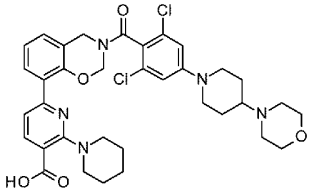
ＨＰＬＣ保持時間：０．６６、０．６８分（分析条件Ｏ）

[0759] 第７工程

化合物１８－１０

６－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボン酸

[化545]



メチル　６－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボキシラート（２３．０　ｍｇ、０．０３３０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．００　ｍＬ）溶液に水酸化ナトリウム（１３．２　ｍｇ、０．３３１　ｍｍｏｌ）および水（０．５００　ｍＬ）を加え、６５℃で１６時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製することにより、標題化合物（８９％、２０．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８１分（分析条件Ａ）

[0760] 化合物１８－１１

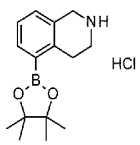
６－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボン酸

第一工程

化合物ＣＯＲ４

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）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

[化546]



ｔｅｒｔ－ブチル　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）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（１．００　ｇ、２．７８　ｍｍｏｌ）に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン溶液（１７．４　ｍｌ、６９．６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

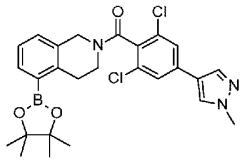
ＨＰＬＣ保持時間：０．７０分（分析条件Ｈ）

[0761] 第二工程

化合物ＣＯＲ２

［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］－［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）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］メタノン

[化547]



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）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩および２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリドを用いて化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

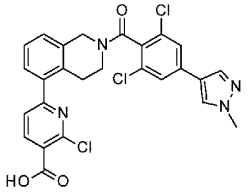
ＨＰＬＣ保持時間：１．３７分、１．３９分（分析条件Ｈ）

[0762] 第三工程

化合物ＣＯＲ３

２－クロロ－６－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］ピリジン－３－カルボン酸

[化548]



［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］－［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）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］メタノン（５０．０　ｍｇ、０．０８９０　ｍｍｏｌ）、２，６－ジクロロピリジン－３－カルボン酸（２０．５　ｍｇ、０．１０７　ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１８．８　ｍｇ、０．１７８　ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２００　ｍｌ）および水（０．０５００　ｍｌ）溶液を１００℃で４時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１００％、４９．１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

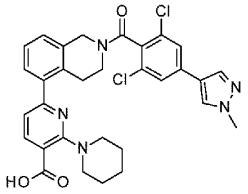
ＨＰＬＣ保持時間：１．０３分（分析条件Ｈ）

[0763] 第四工程

化合物１８－１１

<u>６－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－ピペリジン－１－イルピリジン－３－カルボン酸</u>

[化549]



２－クロロ－６－［２－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］ピリジン－３－カルボン酸（２４．０　ｍｇ、０．０４４０　ｍｍｏｌ）およびピペリジン（１８．９　ｍｇ、０．２２１　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．２００　ｍｌ）溶液を１２０℃で終夜攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２６．４％、６．９０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．００分（分析条件Ｃ）

[0764] 化合物１８－１２

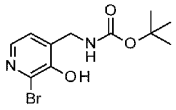
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ＲＰＤ１

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（２－ブロモ－３－ヒドロキシピリジン－４－イル）メチル］カルバマート

[化550]



２－ブロモ－３－ヒドロキシピリジン－４－カルバルデヒド（２０８　ｍｇ、１．０３　ｍｍｏｌ）、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６２　ｍｇ、３．０９　ｍｍｏｌ）、酸化レニウム（ＶＩＩ）（１５．０　ｍｇ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（０．４９３　ｍｌ、３．０９　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０．３　ｍｌ）溶液を室温で終夜攪拌した。さらにトリエチルシラン（０．４９３　ｍｌ、３．０９　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３日間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（

アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２５％、７９．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

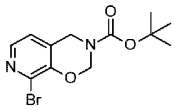
ＨＰＬＣ保持時間：０．９０分（分析条件Ｇ）

[0765] 第二工程

化合物ＰＲＤ２

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－３－カルボキシラート

[化551]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（２－ブロモ－３－ヒドロキシピリジン－４－イル）メチル］カルバマートを用いて、化合物Ｇの第四工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

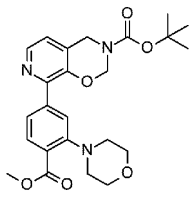
ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分（分析条件Ｇ）

[0766] 第三工程

化合物ＰＲＤ３

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－３－カルボキシラート

[化552]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－３－カルボキシラート（３０．０　ｍｇ、０．０９

５０　ｍｍｏｌ）およびメチル　２－モルホリン－４－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアト（３１．５　ｍｇ、０．０９１０　ｍｍｏｌ）、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）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（７．４０　ｍｇ、０．００９０７　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３７．６　ｍｇ、０．２７２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３６３　ｍｌ）および水（０．０９１　ｍｌ）溶液を１００℃で３０分間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７５％、３０．８　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

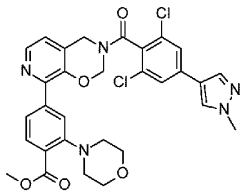
ＨＰＬＣ保持時間：１．０６分（分析条件Ｇ）

[0767] 第四工程

化合物ＰＲＤ４

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化553]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（４－メトキシカルボニル－３－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－３－カルボキシラート（３０．８　ｍｇ、０．０６８　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３３８　ｍｌ）溶液にトリフルオロメタンスルホン酸（０．０１５０　ｍｌ、０．１６９　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸（０．０１５０　ｍｌ、０．１６９

ｍｍｏｌ）をさらに加え、室温で１０分間攪拌した。２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル　クロリド（２１．５ｍｇ、０．０７４０　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１８　ｍｌ、０．６７６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１６％、６．６　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

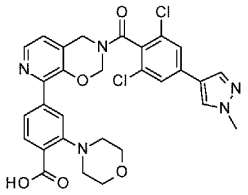
ＨＰＬＣ保持時間：１．００分（分析条件Ｇ）

[0768] 第五工程

化合物１８－１２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化554]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロピリド［４，３－ｅ］［１，３］オキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イルベンゾアトのテトラヒドロフラン（０．０５４０　ｍｌ）およびメタノール（０．０５４０　ｍｌ）溶液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０２１７　ｍｌ、０．１０８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７９％、５．１　ｍｇ）を得た。

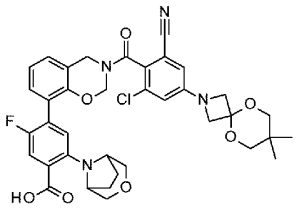
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８５分（分析条件Ａ）

[0769] 化合物１９－５

４－［３－［２－クロロ－６－シアノ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化555]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（２００　ｍｇ、０．２８１　ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（１９．８　ｍｇ、０．１６８　ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（２４．２　ｍｇ、０．０２８０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２．８０　ｍＬ）溶液を１２０℃で２０分間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（２０％、４０．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７１分（分析条件Ｂ）

[0770] 化合物１９－１２

４－［３－［５－クロロ－７－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－３－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．

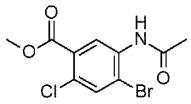
１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＵａ２

メチル　５－アセトアミド－４－ブロモ－２－クロロベンゾアト

[化556]



メチル　５－アミノ－４－ブロモ－２－クロロベンゾアト（１．１０　ｇ、４．１６　ｍｍｏｌ）および無水酢酸（０．７８５　ｍＬ、８．３２　ｍｍｏｌ）のトルエン（１１．０　ｍＬ）溶液を８０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、得られた沈殿物をヘキサンで洗浄し、標題化合物（９３％、１．１９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６５分（分析条件Ｄ）

[0771] 第二工程

化合物ＢＵａ３

メチル　３－アセトアミド－４－ブロモ－６－クロロ－２－ニトロベンゾアト

[化557]



発煙硝酸（１．４５）（５．００　ｍＬ、９０．０　ｍｍｏｌ）および硫酸（５．００　ｍＬ、９４．０　ｍｍｏｌ）の混合物を０℃に冷却し、メチル　５－アセトアミド－４－ブロモ－２－クロロベンゾアト（１．１０　ｇ、３．６０　ｍｍｏｌ）を加え、０℃で６５分間撹拌した。発煙硝酸（１．４５）（５．００　ｍＬ、９０．０　ｍｍｏｌ）および硫酸（５．００　ｍＬ、９４．０　ｍｍｏｌ）を加え、０℃で２０分間撹拌した。反応液を氷水

に加え、ジクロロメタンで抽出し、標題化合物（１０３％、１．３０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

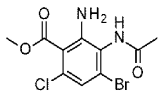
ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分（分析条件Ｄ）

[0772] 第三工程

化合物ＢＵａ４

メチル　３－アセトアミド－２－アミノ－４－ブロモ－６－クロロベンゾアト

[化558]



メチル　３－アセトアミド－４－ブロモ－６－クロロ－２－ニトロベンゾアト（１．２２　ｇ、３．４７　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５．０　ｍＬ）溶液に亜ジチオン酸ナトリウム（６．０４　ｇ、３４．７　ｍｍｏｌ）の水（４５．０　ｍＬ）溶液を加え、５０℃で１時間攪拌した。亜ジチオン酸ナトリウム（３．０２　ｇ、１７．３５　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、濃縮することで、標題化合物（７８％、８７４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

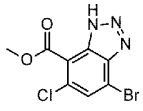
ＨＰＬＣ保持時間：０．５９分（分析条件Ｄ）

[0773] 第四工程

化合物ＢＵａ５

メチル　７－ブロモ－５－クロロ－３Ｈ－ベンゾトリアゾール－４－カルボキシラート

[化559]



メチル　３－アセトアミド－２－アミノ－４－ブロモ－６－クロロベンゾ

アト（６４３　ｍｇ、２．００　ｍｍｏｌ）の酢酸（１０．０　ｍＬ）溶液に亜硝酸ナトリウム（６９０　ｍｇ、１０．０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で４５分間撹拌した。反応液に水を加え、濾過することで標題化合物（６８％、３９７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

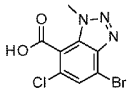
ＨＰＬＣ保持時間：０．６８分（分析条件Ｄ）

[0774] 第五工程

化合物ＢＵａ６

７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸

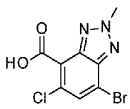
[化560]



化合物ＢＵａ７

７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸

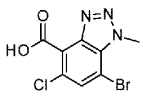
[化561]



化合物ＢＵａ８

７－ブロモ－５－クロロ－１－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸

[化562]



メチル　７－ブロモ－５－クロロ－３Ｈ－ベンゾトリアゾール－４－カルボキシラート（３８５　ｍｇ、１．３３　ｍｍｏｌ）、５５％水素化ナトリウム（６９．４　ｍｇ、１．５９　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．２４９　ｍＬ、３．９８　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（５．００　ｍＬ）溶液を室温で１時間攪拌した。５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液

（２．５０　ｍＬ、１２．５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で９０分間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸（３３％、１２９　ｍｇ）、７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸（３４％、１３２　ｍｇ）および７－ブロモ－５－クロロ－１－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸（１８％、６７．７　ｍｇ）を得た。

化合物ＢＵａ６

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．４１分（分析条件Ｄ）

化合物ＢＵａ７

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５４分（分析条件Ｄ）

化合物ＢＵａ８

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

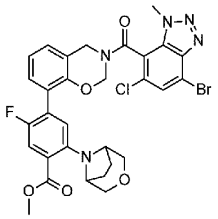
ＨＰＬＣ保持時間：０．４９分（分析条件Ｄ）

[0775] 第六工程

化合物ＢＵａ９

メチル　４－［３－（７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化563]



７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン

酸（１２３　ｍｇ、０．４２４　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０００６５７　ｍＬ、０．００８４８　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４．００　ｍＬ）溶液に塩化オキサリル（０．０７４０　ｍＬ、０．８４８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で９０分間攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン（４．００　ｍＬ）、化合物Ａ７（２６０　ｍｇ、０．５５１　ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（０．３２６　ｍＬ、２．９７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、表題化合物（８２％、２３２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

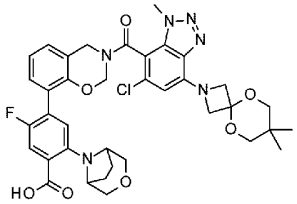
ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分（分析条件Ｄ）

[0776] 第七工程

化合物１９－１２

４－［３－［５－クロロ－７－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－３－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化564]



メチル　４－［３－（７－ブロモ－５－クロロ－３－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５３．７　ｍｇ、０．０８０　ｍｍｏｌ）、および（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピ

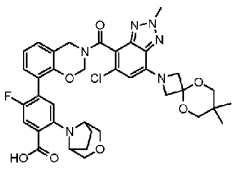
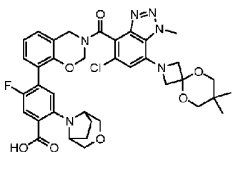
ロ［３．５］ノナン（１３．８　ｍｇ、０．０８８０　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７３分、１．７６分（分析条件Ｂ）

[0777]　化合物１９－１２、第５工程で得られた７－ブロモ－５－クロロ－２－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸および７－ブロモ－５－クロロ－１－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボン酸を用いて化合物９－１２の第六工程および第七工程と同様の操作により、表１９－１に示す化合物を合成した。

[0778] [表19-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 19-13 |  | ４－［３－［５－クロロ－７－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.71 | 733 |
| 19-14 |  | ４－［３－［５－クロロ－７－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－１－メチルベンゾトリアゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.62 | 733 |

[0779] 化合物１９－１５

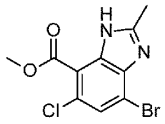
４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第１工程

化合物ＢＵｂ１

メチル　７－ブロモ－５－クロロ－２－メチル－３Ｈ－ベンゾイミダゾール－４－カルボキシラート

[化565]



メチル　３－アセトアミド－２－アミノ－４－ブロモ－６－クロロベンゾアト（２２７　ｍｇ、０．７０５　ｍｍｏｌ）に酢酸（４．５３　ｍＬ、７９　ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、表題化合物（８７％、１８７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

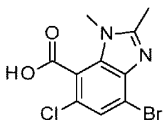
ＨＰＬＣ保持時間：０．６０分（分析条件Ｄ）

[0780] 第２工程

化合物ＢＵｂ２

７－ブロモ－５－クロロ－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボン酸

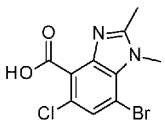
[化566]



化合物ＢＵｂ４

７－ブロモ－５－クロロ－１，２－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボン酸

[化567]



メチル　７－ブロモ－５－クロロ－２－メチル－３Ｈ－ベンゾイミダゾー

ル－４－カルボキシラート（１８７　ｍｇ、０．６１４　ｍｍｏｌ）および５５％水素化ナトリウム（３２．２　ｍｇ、０．７３７　ｍｍｏｌ）のＮ－メチルピロリジン－２－オン（２．４０　ｍＬ）溶液にヨードメタン（０．０５８０　ｍＬ、０．９２２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．６１４　ｍＬ、３．０７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．６１４　ｍＬ、３．０７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した後、６０℃で２時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、７－ブロモ－５－クロロ－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（３８％、７１．１　ｍｇ）および７－ブロモ－５－クロロ－１，２－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（３９％、７２．３　ｍｇ）を得た。

化合物ＢＵｂ２

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０１［Ｍ－Ｈ］⁻

ＨＰＬＣ保持時間：０．３０分（分析条件Ｄ）

化合物ＢＵｂ４

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０１［Ｍ－Ｈ］⁻

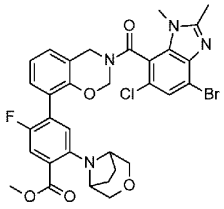
ＨＰＬＣ保持時間：０．４２分（分析条件Ｄ）

[0781] 第３工程

化合物ＢＵｂ３

メチル　４－［３－（７－ブロモ－５－クロロ－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化568]



化合物Ａ７（７１．１　ｍｇ、０．２３４　ｍｍｏｌ）、および７－ブロモ－５－クロロ－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１４４　ｍｇ、０．３０５　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１９－１２の第六工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

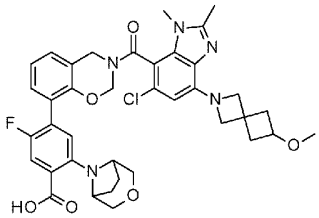
ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｄ）

[0782] 第４工程

化合物１９－１５

４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化569]



メチル　４－［３－（７－ブロモ－５－クロロ－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（３４．２　ｍｇ、０．０５０　ｍｍｏｌ）、および６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタ

ン塩酸塩（１２．３　ｍｇ、０．０７５０　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４６、１．４８分（分析条件Ｂ）

[0783] 化合物１９－１６

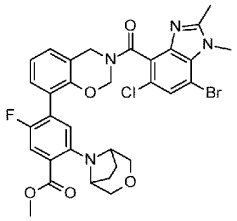
４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－１，２－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第１工程

化合物ＢＵｂ５

メチル　４－［３－（７－ブロモ－５－クロロ－１，２－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化570]



化合物Ａ７（７１．１　ｍｇ、０．２３４　ｍｍｏｌ）、および７－ブロモ－５－クロロ－１，２－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボン酸（１４４　ｍｇ、０．３０５　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１９－１２の第六工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

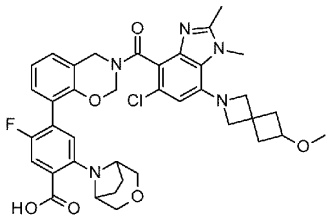
ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分（分析条件Ｄ）

[0784] 第２工程

化合物１９－１６

４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－１，２－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化571]



メチル　４－［３－（７－ブロモ－５－クロロ－１，２－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（４１．０　ｍｇ、０．０６０　ｍｍｏｌ）、および６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（１４．７　ｍｇ、０．０９００　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３６分（分析条件Ｂ）

[0785] 化合物１９－１７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

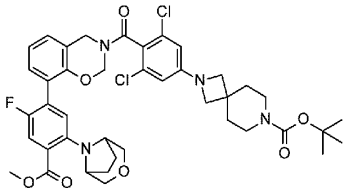
第１工程

化合物ＢＵｃ１

ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－

４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート

[化572]



化合物Ａ（１３０　ｍｇ、０．２００　ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔ－ブチル　２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（６７．９　ｍｇ、０．３００　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、表題化合物を得た。ただし、溶媒として１，４－ジオキサンの代わりにジクロロエタン溶液を使用した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

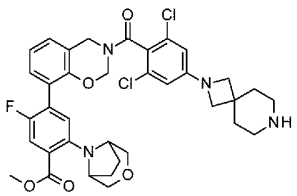
ＨＰＬＣ保持時間：１．１３分（分析条件Ｄ）

[0786] 第２工程

ＢＵｃ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化573]



ｔｅｒｔ－ブチル　２－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ

－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（１４８　ｍｇ、０．１８６　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１．８６　ｍｌ）にトリフルオロ酢酸（０．２８７　ｍｌ、３．７２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮することで表題化合物（１００％、１３０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

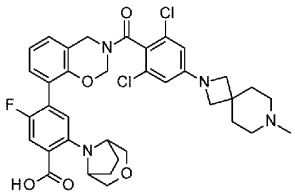
ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分（分析条件Ｄ）

[0787] 第３工程

化合物１９－１７

<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸</u>

[化574]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（４１．７　ｍｇ、０．０６０　ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド水溶液（０．００６７６　ｍｌ、０．０９０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（０．６００　ｍｌ）にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２５．４　ｍｇ、０．１２０

ｍｍｏｌ）を加え、室温で３５分攪拌した。８M水酸化カリウム水溶液（０．１５　ｍｌ、１．２０ｍｍｏｌ）およびメタノール（１５．０ｍｌ）を加え、７０℃で１時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、表題化合物（８３%、３４．８　ｍｇ）を得た。

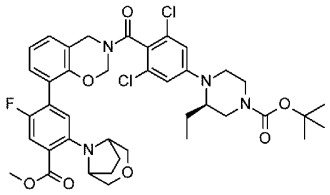
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１５分、１．１９分（分析条件Ｂ）

[0788] 化合物ＢＵｄ１

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－［（１Ｓ，５Ｒ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３－エチルピペラジン－１－カルボキシラート

[化575]



化合物Ａ（３９．０　ｍｇ、０．０６０　ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｒ）－３－エチルピペラジン－１－カルボキシラート（２５．７　ｍｇ、０．１２０　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、表題化合物を得た。ただし、溶媒として１，４－ジオキサンの代わりにジクロロエタンを使用した。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

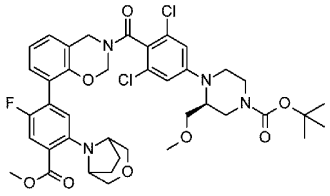
ＨＰＬＣ保持時間：１．１２分（分析条件Ｄ）

[0789] 化合物ＢＵｅ１

ｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｓ）－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－［（１Ｓ，５Ｒ）－３－オキサ－

８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－３－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシラート

[化576]



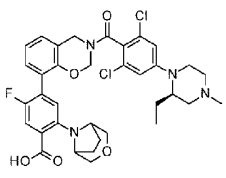
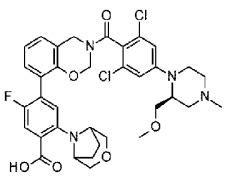
化合物Ａ（３９．０　ｍｇ、０．０６０　ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔ－ブチル　（３Ｓ）－３－（メトキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシラート（２７．６　ｍｇ、０．１２０　ｍｍｏｌ）を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により、表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０７分（分析条件Ｄ）

[0790] 表１９－３に示す試薬と中間体を用いて、化合物１９－１７の第２工程および第３工程と同様の操作により、表１９－２に示す化合物を合成した。

[0791] [表19-2]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 19-18 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２－エチル－４－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.15，1.20 | 683 |
| 19-19 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｓ）－２－（メトキシメチル）－４－メチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.14，1.19 | 699 |

[0792]

[表19-3]

| 最終物化合物番号 | 中間体 | 試薬 |
|---|---|---|
| 19-18 | Ｂｕｄ１ | パラホルムアルデヒド |
| 19-19 | Ｂｕｅ１ | パラホルムアルデヒド |

[0793] 化合物１９－２

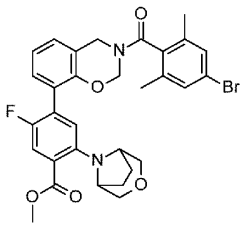
４－［３－［４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２，６－ジメチルベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＵＰ０２

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジメチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化577]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および４－ブロモ－２，６－ジメチルベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

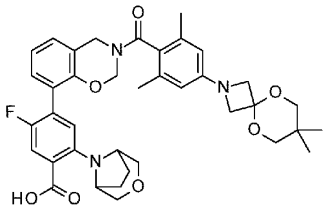
ＨＰＬＣ保持時間：１．９２分（分析条件ＡＣ）

[0794] 第二工程

化合物１９－２

４－［３－［４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２，６－ジメチルベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化578]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジメチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナンを用いて化合物１－７の第九工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６９、１．７４分（分析条件Ｂ）

[0795] 化合物１９－３

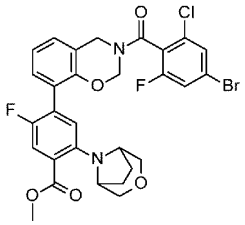
４－［３－［２－クロロ－６－フルオロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＵＰ０６

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化579]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

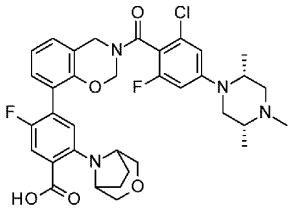
ＨＰＬＣ保持時間：１．６４分（分析条件ＡＤ）

[0796] 第二工程

化合物１９－３

４－［３－［２－クロロ－６－フルオロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化580]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン塩酸塩を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１６分（分析条件Ｂ）

[0797] 化合物１９－４

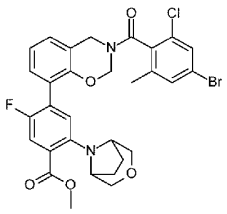
４－［３－［２－クロロ－６－メチル－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＵＰ０９

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－６－メチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化581]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および４－ブロモ－２－クロロ－６－メチルベンゾイル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様

の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

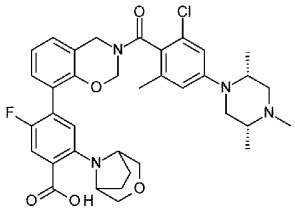
ＨＰＬＣ保持時間：２．１７分（分析条件ＡＢ）

[0798] 第二工程

化合物１９－４

４－［３－［２－クロロ－６－メチル－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化582]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－６－メチルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン塩酸塩を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１１、１．１６分（分析条件Ｂ）

[0799] 化合物１９－６

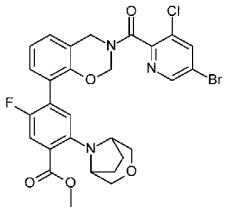
４－［３－［３－クロロ－５－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ピリジン－２－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＵＰ１２

メチル　４－［３－（５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化583]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－カルボニル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

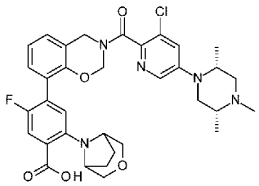
ＨＰＬＣ保持時間：１．４７分（分析条件ＡＥ）

[0800] 第二工程

化合物１９－６

４－［３－［３－クロロ－５－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ピリジン－２－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化584]



メチル　４－［３－（５－ブロモ－３－クロロピリジン－２－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン塩酸塩を用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により表題化合物を得た。

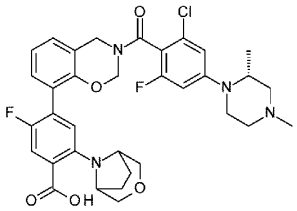
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分（分析条件Ｂ）

[0801] 化合物１９－７

４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］－６－フルオロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化585]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび（３Ｒ）－１，３－ジメチルピペラジンを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

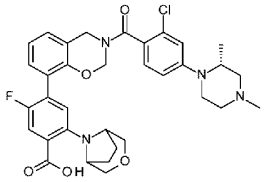
ＨＰＬＣ保持時間：１．１４分（分析条件Ｂ）

[0802] 化合物１９－８

４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－

８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化586]



化合物Ｈおよび（３Ｒ）－１，３－ジメチルピペラジンを用いて、化合物１－７の第九工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６３５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｂ）

[0803] 化合物１９－９

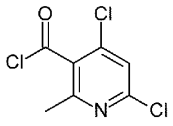
４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ＢＵＰ１６

４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボニル　クロリド

[化587]



４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボン酸を用いて、化合物Ｊの第三工程と同様の操作により、表題化合物の粗生成物を得た。

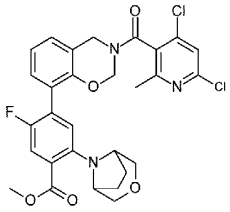
[0804] 第二工程

化合物ＢＵＰ１７

メチル　４－［３－（４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボ

ニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化588]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボニル　クロリドを用いて、化合物Ｂの第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。ただし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの代わりに４－メチルモルホリンを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

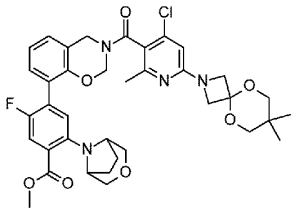
ＨＰＬＣ保持時間：１．３０分（分析条件Ｇ）

[0805] 第三工程

化合物ＢＵＰ１８

メチル　４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化589]



メチル　４－［３－（４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５．００ｇ、７．９３　ｍｍｏｌ）、７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン（１．３１ｇ、８．３３　ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．３７６ｇ、０．３９６　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１０．３　ｇ、３１．７　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５２．９　ｍＬ）懸濁液を６０℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．３７６　ｇ、０．３９６　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で８時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（３６％、　２．０１　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

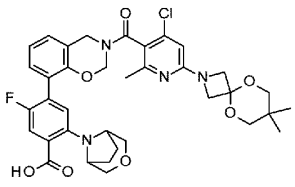
ＨＰＬＣ保持時間：１．３９分（分析条件Ｇ）

[0806] 第四工程

化合物１９－９

４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化590]



メチル　４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５．９７　ｇ，　８．４４　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１６．９　ｍＬ）およびメタノール（１６．９　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（３．１７　ｍＬ、２５．３　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で１．５時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９１％、５．３３ｇ）を得た。

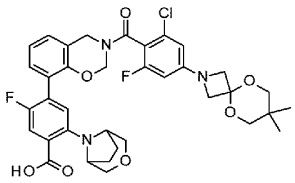
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６２分、１．６５分（分析条件Ｂ）

[0807] 化合物１９－１０

４－［３－［２－クロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－６－フルオロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化591]



メチル　４－［３－（４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトおよび７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナンを用いて化合物１－７の第九工程と同様の操作により

表題化合物を得た。

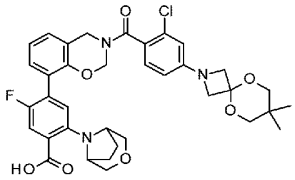
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７４分（分析条件Ｂ）

[0808] 化合物１９－１１

４－［３－［２－クロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化592]



化合物Ｈおよび７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナンを用いて化合物１－７の第九工程と同様の操作により表題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．７２分（分析条件Ｂ）

[0809] 化合物２０－１

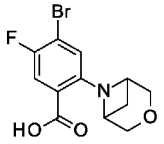
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾル－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）安息香酸　Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン塩

第一工程

化合物ｔｕｉ５

４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）安息香酸

[化593]



３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（５０．０　ｍｇ、０．５０４　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０３　ｍＬ）溶液を－３０℃に冷却した。１．６３Ｍ　ｎ－ブチルリチウム　ヘキサン溶液（０．３０９　ｍＬ）を加え、３０分撹拌した。－３０℃に冷却した４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（４７．８　ｍｇ、０．２０２　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．４０３　ｍＬ）溶液を加え、０℃で３０分間撹拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　トリエチルアミン）で精製し、標題化合物（３３％、２０．７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

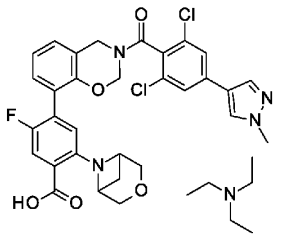
ＨＰＬＣ保持時間：０．８１分（分析条件Ｇ）

[0810] 第二工程

化合物２０－１

<u>４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾル－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）安息香酸　Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン塩</u>

[化594]



（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル

）－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）フェニル］メタノンおよび４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）安息香酸を用いて、化合物Ｂ、第三工程と同様の操作により標題化合物を得た。ただし精製には逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　トリエチルアミン）を用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９５分、０．９７分（分析条件Ａ）

[0811] 化合物２０－２

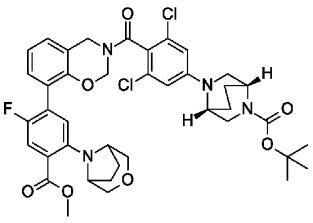
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｔｕｉ１

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４Ｒ）－５－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラート

[化595]



化合物Ａ（５０．０　ｍｇ、０．０７７　ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，４Ｒ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸　ｔｅｒ

ｔ－ブチル（２１．２　ｍｇ、０．１００　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（７５．０　ｍｇ、０．２３１　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　ＰｄＧ４（７．７４　ｍｇ、０．０７６９　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．３８４　ｍＬ）溶液を１１０℃で２時間撹拌した。逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８０％、４８．１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

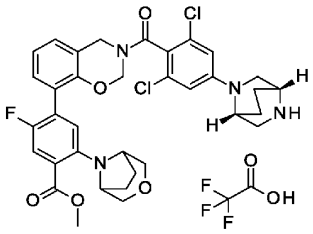
ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分（分析条件Ｄ）

[0812] 第二工程

化合物ｔｕｉ２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化596]



ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，４Ｒ）－５－［３，５－ジクロロ－４－［８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシラート（４８．１　ｍｇ、０．０６２０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３０８　ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．２３６　ｍＬ、３．０８　ｍｍｏｌ）を加え、

室温で１時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

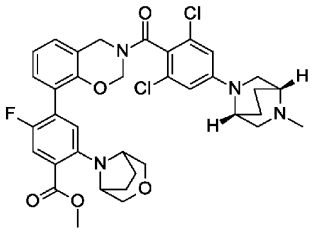
ＨＰＬＣ保持時間：０．６６分、０．６７分（分析条件Ｄ）

[0813] 第三工程

化合物ｔｕｉ３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化597]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２４．５　ｍｇ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）、３７％ホルムアルデヒド水溶液（０．０１２５　ｍＬ、０．１５４　ｍｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３２．６　ｍｇ、０．１５４　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．１５４　ｍＬ）懸濁液を室温で２時間撹拌した。反応溶液をメタノールで希釈後に濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

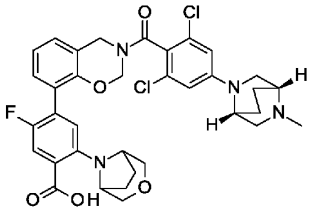
ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分（分析条件Ｄ）

[0814] 第四工程

化合物２０－２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化598]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｒ，４Ｒ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２１．４　ｍｇ、０．０３１０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．３０８　ｍＬ）とメタノール（０．３０８　ｍＬ）溶液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．１８５　ｍＬ、０．９２４　ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６０℃で３０分間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、ＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６０％、１２．６　ｍｇ）を得た。

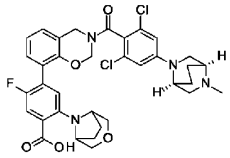
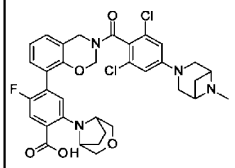
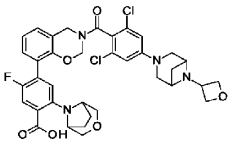
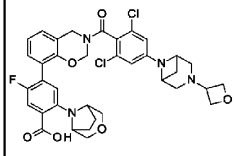
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１１分、１．１５分（分析条件Ｂ）

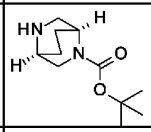
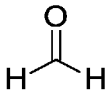
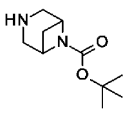
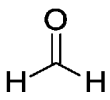
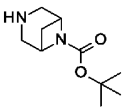
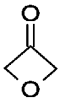
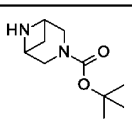
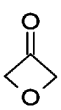
[0815] 表２２－２に示すアミンおよびアルデヒド又はケトンと化合物Ａを用いて、化合物２０－２の第一工程から第四工程と同様の操作により、表２２－１に示す化合物を合成した。

[0816]

[表22-1]

| 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | 分析条件 | ＨＰＬＣ保持時間（分） | ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］ |
|---|---|---|---|---|---|
| 20-3 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.10，1.14 | 681 |
| 20-4 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メチル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.08，1.12 | 667 |
| 20-5 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.08，1.13 | 709 |
| 20-6 |  | ４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸 | Ｂ | 1.17 | 709 |

[0817] [表22-2]

| 最終化合物番号 | アミン | アルデヒドまたはケトン |
|---|---|---|
| 20-3 |  |  |
| 20-4 |  |  |
| 20-5 |  |  |
| 20-6 |  |  |

[0818] 化合物２０－７

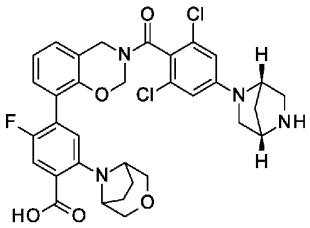
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－５－（２－メトキシエチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物ｔｕｉ４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化599]



化合物Ｏ（８０．０　ｍｇ、０．１３６　ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン　二臭化水素酸塩（１７６　ｍｇ、０．６７９　ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１４９　ｍｇ、１．３３　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（０．３３９　ｍＬ）溶液を１４０℃で１０時間撹拌した。反応溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．１７０　ｍＬ、１．３６　ｍｍｏｌ）を加えた後、６０℃で１時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液とメタノールを加え濾過した後、濾液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８７％、７７．４　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

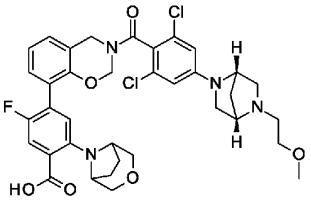
ＨＰＬＣ保持時間：０．５１分（分析条件Ｄ）

[0819] 第二工程

化合物２０－７

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－５－（２－メトキシエチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化600]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（２５．０　ｍｇ、０．０３８０　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３３４　ｍＬ、０．１９１　ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（１．６４　ｍｇ、０．００７６５　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．１９１　ｍＬ）溶液に２－ブロモエチルメチルエーテル（０．０１８０　ｍＬ、０．１９１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した後、５０℃で６時間撹拌した。反応溶液にメタノール（０．１００　ｍＬ）と５Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０３８３　ｍＬ、０．１９１　ｍｍｏｌ）を加えた後、６０℃で３０分間撹拌した。反応液にギ酸水溶液とメタノールを加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（メタノール／水、１０ｍＭ　酢酸アンモニウム）とＨＰＬＣ（メタノール／水、１０ｍＭ　酢酸アンモニウム）で精製し、標題化合物（６４％、１７．５　ｍｇ）を得た。

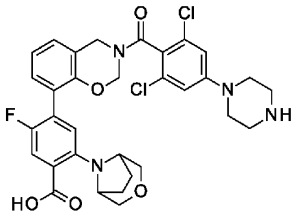
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0820] 化合物２０－８

４－［３－（２，６－ジクロロ－４－ピペラジン－１－イルベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化601]



中間体Ｏ（３０．０　ｍｇ、０．０５１０　ｍｍｏｌ）およびピペリジン（１３．２　ｍｇ、０．１５３　ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（０．１２７　ｍＬ）溶液を１３０℃で１７時間攪拌した。８Ｍ水酸化カリウム（０．０３１８　ｍＬ、０．２５４　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７３％、２３．９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．９７分、１．０２分（分析条件Ｂ）

[0821] 化合物２０－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

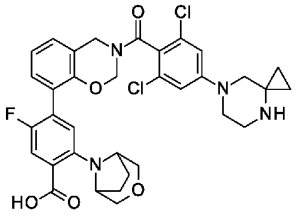
第一工程

化合物ｔｕｉ６

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキ

サジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化602]



中間体Ｏ（３５．０　ｍｇ、０．０５９０　ｍｍｏｌ）、４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン　二塩酸塩（３３．０　ｍｇ、０．１７８　ｍｍｏｌ）およびｔ－ブトキシカリウム（３６．６　ｍｇ、０．３２７　ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（０．１４８　ｍＬ）溶液を１３０℃で７時間攪拌した。８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．０３７１　ｍＬ、０．２９７　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３７％、１４．５　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

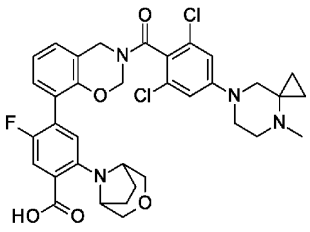
ＨＰＬＣ保持時間：０．４９分、０．５３分（分析条件Ｄ）

[0822] 第二工程

化合物２０－９

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－メチル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化603]



４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（１２．３　ｍｇ、０．０１８０　ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（５．５３　ｍｇ、０．１８４　ｍｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１９．５　ｍｇ、０．０９２０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．０９２０　ｍＬ）溶液を室温で１３時間撹拌した。反応溶液をメタノールで希釈後に濃縮し反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３４％、４．３０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分、１．０５分（分析条件Ｂ）

[0823] 化合物２０－１０

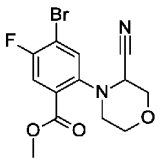
ｒａｃ－２－（３－シアノモルホリン－４－イル）－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ安息香酸

第一工程

化合物ｔｕｉ７

ｒａｃ－メチル　４－ブロモ－２－（３－シアノモルホリン－４－イル）－５－フルオロベンゾアト

[化604]



メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（２００　ｍｇ、０．６２９　ｍｍｏｌ）、塩化鉄（ＩＩ）（７．９７　ｍｇ、０．０６３０　ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルシアニド（０．１

５７　ｍＬ、１．２６　ｍｍｏｌ）のメタノール（１．２６　ｍＬ）溶液に５．５Ｍ　ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（０．２８６　ｍＬ、１．５７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５０％、１０９　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

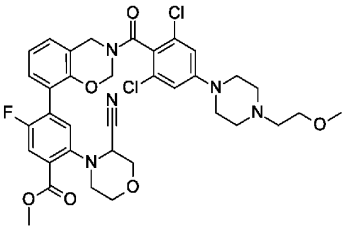
ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分（分析条件Ｄ）

[0824] 第二工程

化合物ｔｕｉ８

ｒａｃ－メチル　２－（３－シアノモルホリン－４－イル）－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロベンゾアト

[化605]



ｒａｃ－メチル　４－ブロモ－２－（３－シアノモルホリン－４－イル）－５－フルオロベンゾアトおよび（８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－イル）－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］フェニル］メタノンを用いて、化合物Ｂ、第三工程と同様の操作により、標題化合物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６３分（分析条件Ｄ）

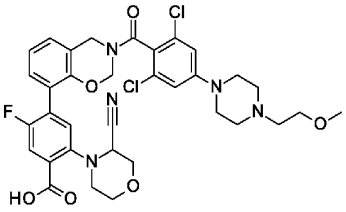
[0825] 第三工程

化合物２０－１０

ｒａｃ－２－（３－シアノモルホリン－４－イル）－４－［３－［２，６－

ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ安息香酸

［化606］



ｒａｃ－メチル　２－（３－シアノモルホリン－４－イル）－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロベンゾアト（５．８０　ｍｇ、０．００８１４　ｍｍｏｌ）および５Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．０１６３　ｍＬ、０．０８１０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．０４０７　ｍＬ）およびメタノール（０．０４０７　ｍＬ）溶液を６０℃で１時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３３％、１．９０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０８分、１．１１分（分析条件Ｂ）

[0826] 化合物２０－１１

ｒａｃ－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－シアノ－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

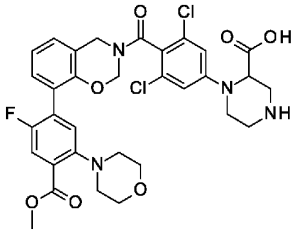
第一工程

化合物ｔｕｉ９

ｒａｃ－１－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－

１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ピペラジン－２－カルボン酸

[化607]



化合物Ｂ（５０．０　ｍｇ、０．０８００　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ピペラジン－２－カルボン酸二塩酸塩（３２．５　ｍｇ、０．１６０　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１３０　ｍｇ、０．４００　ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（０．４００　ｍＬ）溶液にヨウ化銅（３．０５　ｍｇ、０．０１６０　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で３時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３７％、２０．０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

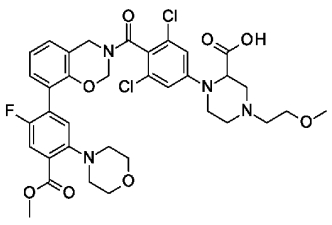
ＨＰＬＣ保持時間：０．５９分、０．６１分（分析条件Ｄ）

[0827] 第二工程

化合物ｔｕｉ１０

ｒａｃ－１－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－２－カルボン酸

[化608]



ｒａｃ－１－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ピペラジン－２－カルボン酸（６．７０　ｍｇ、０．００９９５　ｍｍｏｌ）、２－ブロモエチルメチルエーテル（０．００２８８　ｍＬ、０．０３００　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルエーテル（０．００５２０　ｍＬ、０．０３００　ｍｍｏｌ）のＮ．Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０４９７　ｍＬ）溶液にテトラメチルアンモニウムヨージド（０．２００　ｍｇ、０．０００９９５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７６％、５．５０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

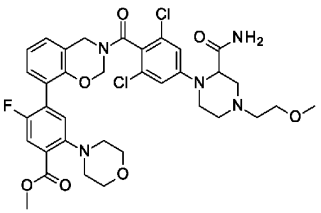
ＨＰＬＣ保持時間：０．６１分、０．６３分（分析条件Ｄ）

[0828] 第三工程

化合物ｔｕｉ１１

ｒａｃ－メチル　４－［３－［４－［２－カルバモイル－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化609]



ｒａｃ－１－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－２－カルボン酸（２．７０　ｍｇ、０．００３

６９　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．００１９３　ｍＬ、０．０１１０　ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．１１　ｍｇ、０．００５５４　ｍｍｏｌ）のＮ－メチルピロリドン（０．０３６９　ｍＬ）溶液に７Ｍアンモニア－メタノール溶液（０．００１５８　ｍＬ、０．０１１０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３７％、１．００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

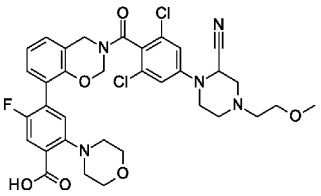
ＨＰＬＣ保持時間：０．６０分、０．６１分（分析条件Ｄ）

[0829] 第四工程

化合物２０－１１

ｒａｃ－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［２－シアノ－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化610]



ｒａｃ－メチル　４－［３－［４－［２－カルバモイル－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１．００　ｍｇ、０．００１３７　ｍｍｏｌ）およびバージェス試薬（１．６３　ｍｇ、０．００６８４　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（０．０１３７　ｍＬ）溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に５Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．００１３７　ｍＬ、０．００６８４　ｍｍｏｌ）およびメタノール（０．０１３０　ｍＬ）を加え、室温で

終夜攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６３％、０．６００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．２９分（分析条件Ｂ）

[0830] 化合物２０－１２

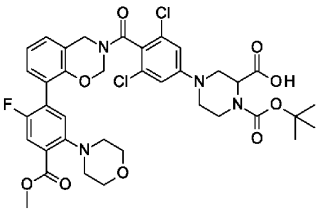
ｒａｃ－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－シアノ－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

第一工程

化合物ｔｕｉ１２

ｒａｃ－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペラジン－２－カルボン酸

[化611]



化合物Ｓ（５０．０　ｍｇ、０．０８９０　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペラジン－２－カルボン酸（６１．３　ｍｇ、０．２６６　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３６．８　ｍｇ、０．２６６　ｍｍｏｌ）のＮ－メチルピロリドン（０．２９６　ｍＬ）溶液を１３０℃で５時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６４％、４４．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

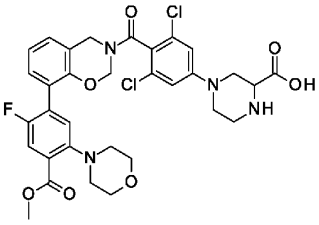
ＨＰＬＣ保持時間：０．９４分（分析条件Ｄ）

[0831] 第二工程

化合物ｔｕｉ１３

ｒａｃ－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ピペラジン－２－カルボン酸

[化612]



ｒａｃ－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペラジン－２－カルボン酸（２２．０　ｍｇ、０．０２８０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．１４２　ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸－ジオキサン溶液（０．０３５５　ｍＬ、０．１４２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７５％、１４．３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６１分、０．６４分（分析条件Ｄ）

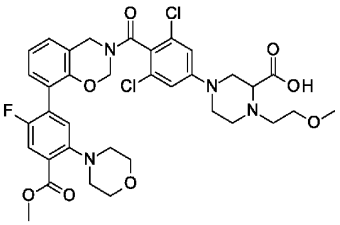
[0832] 第三工程

化合物ｔｕｉ１４

ｒａｃ－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－１－（２－メト

キシエチル）ピペラジン－２－カルボン酸

[化613]



ｒａｃ－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］ピペラジン－２－カルボン酸（１１．０　ｍｇ、０．０１６０　ｍｍｏｌ）、２－ブロモエチルメチルエーテル（０．００１７８　ｍＬ、０．０１９０　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１０８　ｍＬ、０．０６２０　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０７７０　ｍＬ）溶液にテトラメチルアンモニウムヨージド（０．３１１　ｍｇ、０．００１５５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（１９％、２．３０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

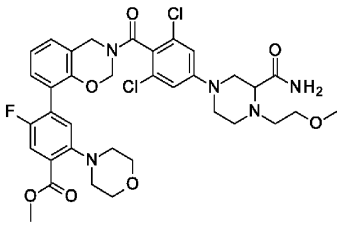
ＨＰＬＣ保持時間：０．６５分、０．６８分（分析条件Ｄ）

[0833] 第四工程

化合物ｔｕｉ１５

ｒａｃ－メチル　４－［３－［４－［３－カルバモイル－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化614]



ｒａｃ－４－［３，５－ジクロロ－４－［８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボニル］フェニル］－１－（２－メトキシエチル）ピペラジン－２－カルボン酸（２．３０　ｍｇ、０．００３１４　ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．００１６４　ｍＬ、０．００９４３　ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．７９　ｍｇ、０．００４７２　ｍｍｏｌ）のＮ－メチルピロリドン（０．０３１４　ｍＬ）溶液に０．５Ｍアンモニア－１，４－ジオキサン溶液（０．０１８９　ｍＬ、０．００９４３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（４４％、１．００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

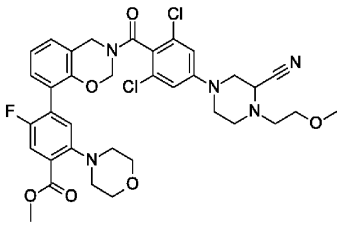
ＨＰＬＣ保持時間：０．６４分、０．６５分（分析条件Ｄ）

[0834] 第五工程

化合物ｔｕｉ１６

ｒａｃ－メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－シアノ－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化615]



ｒａｃ－メチル　４－［３－［４－［３－カルバモイル－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２，６－ジクロロベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１．００　ｍｇ、０．００１３７　ｍｍｏｌ）およびバージェス試薬（１．６３　ｍｇ、０．００６８４　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（０．０２７４　ｍＬ）溶液を室温で１時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６２％、０．６００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

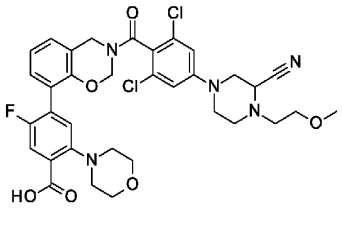
ＨＰＬＣ保持時間：０．９１分（分析条件Ｄ）

[0835] 第六工程

化合物２０－１２

ｒａｃ－４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－シアノ－４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化616]



ｒａｃ－メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－シアノ－４

－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（１．００　ｍｇ、０．００１４０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．０１４０　ｍＬ）およびメタノール（０．０１４０　ｍＬ）溶液に５Ｍ水酸化リチウム水溶液（０．００２８１　ｍＬ、０．０１４０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６１％、０．６００　ｍｇ）を得た。

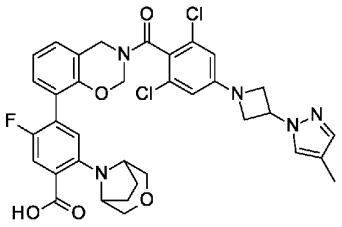
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４２分、１．４４分（分析条件Ｂ）

[0836] 化合物２０－１３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［３－（４－メチルピラゾール－１－イル）アゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化617]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（２５．０　ｍｇ、０．０３９０　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．００８８１　ｍＬ、０．０５１０　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３８９　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．００９９７　ｍＬ、０．０４７０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌し

た。４－メチルピラゾール（０．０１６１　ｍＬ、０．１９５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。メタノールを加えて反応液を濃縮し、メタノール（０．０９７０　ｍＬ）、テトラヒドロフラン（０．０９７０　ｍＬ）および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．０３８９　ｍＬ、０．１９５　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間攪拌した。反応液をＨＰＬＣ（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（３５％、９．５０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５４分、１．５５分（分析条件Ｂ）

[0837] 試験例１：ＨｅｐＧ２細胞におけるＡＲＥ依存的レポーターアッセイによるインビトロＮｒｆ２転写活性測定

ｐＧＬ４．３７ベクター（ｐＡＲＥ－Ｌｕｃ、プロメガ）をヒト肝癌由来細胞株ＨｅｐＧ２にトランスフェクションし、５％$CO_2$含有加湿雰囲気下、３７℃で一晩インキュベーションした。細胞をトリプシン処理によりはがし、被験化合物を添加した３８４ウェルプレートに播種し、３７℃で４時間インキュベーションした。その後、Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏ　Ｒｅａｇｅｎｔ（プロメガ）を添加し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーにてルシフェラーゼ活性を測定した。

実施例１－５４または実施例１７－２３の化合物を３．７５μＭの濃度で作用させた際のルシフェラーゼ活性を１００％として、各ウェルのルシフェラーゼ活性を反応率（％）に変換した。各実施例化合物の用量反応曲線を作成し、５０％効果濃度（$EC_{50}$）を算出した。結果を表２０に示す。これらの結果より、本発明の化合物群は、インビトロにおいてＮｒｆ２活性化作用を有することが示された。

[0838]

[表20-1]

| 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-1 | 2.8 | 1-32 | 1.5 | 1-61 | 2.6 |
| 1-2 | 8.6 | 1-33 | 1.9 | 1-62 | 3.2 |
| 1-3 | 5.8 | 1-34 | 39 | 1-63 | 2.1 |
| 1-4 | 1.6 | 1-35 | 5.8 | 1-64 | 3.0 |
| 1-5 | 3.1 | 1-36 | 1.8 | 1-65 | 3.7 |
| 1-6 | 9.6 | 1-37 | 2.1 | 1-66 | 2.7 |
| 1-7 | 2.0 | 1-38 | 1.8 | 1-67 | 4.4 |
| 1-8 | 2.2 | 1-39 | 18 | 1-68 | 8.1 |
| 1-9 | 4.6 | 1-40 | 3.0 | 1-69 | 5.4 |
| 1-10 | 3.1 | 1-41 | 2.0 | 1-70 | 4.7 |
| 1-11 | 2.1 | 1-42 | 2.6 | 1-71 | 6.1 |
| 1-12 | 16 | 1-43 | 1.8 | 1-72 | 5.8 |
| 1-13 | 2.4 | 1-44 | 6.5 | 1-73 | 5.1 |
| 1-14 | 4.4 | 1-45 | 3.7 | 1-74 | 2.7 |
| 1-15 | 2.7 | 1-46 | 1.9 | 1-75 | 8.0 |
| 1-16 | 11 | 1-47 | 12 | 1-76 | 5.3 |
| 1-17 | 19 | 1-48 | 2.3 | 1-77 | 5.6 |
| 1-18 | 4.3 | 1-49 | 1.9 | 1-78 | 15 |
| 1-19 | 6.3 | 1-50 | 4.6 | 1-79 | 3.6 |
| 1-20 | 3.2 | 1-51 | 10 | 1-80 | 1.9 |
| 1-21 | 2.9 | 1-52 | 14 | 1-81 | 5.1 |
| 1-22 | 2.1 | 1-53 | 5.0 | 1-82 | 3.5 |
| 1-23 | 1.9 | 1-54 | 1.5 | 1-83 | 2.4 |
| 1-24 | 1.4 | 1-55 | 1.5 | 1-84 | 2.4 |
| 1-25 | 1.5 | 1-56 | 1.3 | 1-85 | 0.90 |
| 1-26 | 1.4 | 1-57 | 1.4 | 1-86 | 1.1 |
| 1-27 | 2.9 | 1-58 | 4.2 | 1-87 | 1.0 |
| 1-30 | 2.6 | 1-59 | 1.2 | 1-88 | 2.1 |
| 1-31 | 1.9 | 1-60 | 4.2 | 2-1 | 6.2 |

[0839]

[表20-2]

| 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2-2 | 6.5 | 3-25 | 7.7 | 4-26 | 8.2 |
| 2-3 | 1.4 | 3-26 | 9.8 | 4-27 | 1.1 |
| 2-4 | 5.7 | 3-27 | 8.8 | 4-28 | 1.6 |
| 2-5 | 2.4 | 3-28 | 2.1 | 4-29 | 2.1 |
| 2-6 | 6.0 | 4-1 | 3.1 | 4-30 | 1.1 |
| 3-1 | 1.3 | 4-2 | 1.2 | 4-31 | 1.2 |
| 3-2 | 6.8 | 4-3 | 1.7 | 4-32 | 6.9 |
| 3-3 | 9.4 | 4-4 | 3.2 | 4-33 | 5.1 |
| 3-4 | 6.2 | 4-5 | 1.3 | 4-34 | 3.8 |
| 3-5 | 6.9 | 4-6 | 8.0 | 4-35 | 20 |
| 3-6 | 9.0 | 4-7 | 3.3 | 4-36 | 8.7 |
| 3-7 | 9.6 | 4-8 | 5.8 | 4-37 | 6.3 |
| 3-8 | 17 | 4-9 | 2.2 | 4-38 | 5.1 |
| 3-9 | 10 | 4-10 | 4.2 | 4-39 | 6.9 |
| 3-10 | 4.7 | 4-11 | 25 | 4-40 | 8.9 |
| 3-11 | 5.7 | 4-12 | 2.1 | 4-41 | 4.7 |
| 3-12 | 8.7 | 4-13 | 5.8 | 4-42 | 4.4 |
| 3-13 | 9.7 | 4-14 | 9.0 | 4-43 | 7.4 |
| 3-14 | 8.8 | 4-15 | 3.1 | 4-44 | 16 |
| 3-15 | 8.4 | 4-16 | 2.9 | 4-45 | 10 |
| 3-16 | 11 | 4-17 | 4.0 | 4-46 | 14 |
| 3-17 | 12 | 4-18 | 3.6 | 4-47 | 3.3 |
| 3-18 | 20 | 4-19 | 2.9 | 4-48 | 2.6 |
| 3-19 | 8.0 | 4-20 | 3.0 | 4-49 | 1.2 |
| 3-20 | 9.0 | 4-21 | 7.4 | 4-50 | 2.8 |
| 3-21 | 6.4 | 4-22 | 1.8 | 4-51 | 2.6 |
| 3-22 | 21 | 4-23 | 1.5 | 4-52 | 1.1 |
| 3-23 | 21 | 4-24 | 2.7 | 4-53 | 2.9 |
| 3-24 | 31 | 4-25 | 1.9 | 4-54 | 1.2 |

[0840]

[表20-3]

| 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4-55 | 2.0 | 6-8 | 2.4 | 8-6 | 2.7 |
| 4-56 | 1.9 | 6-9 | 2.2 | 8-7 | 2.1 |
| 4-57 | 4.8 | 6-10 | 3.7 | 8-8 | 4.8 |
| 4-58 | 5.2 | 6-11 | 1.5 | 8-9 | 9.5 |
| 4-59 | 12 | 6-12 | 3.9 | 9-1 | 3.5 |
| 4-60 | 7.5 | 6-13 | 3.8 | 9-2 | 7.4 |
| 5-1 | 1.6 | 7-1 | 4.8 | 9-3 | 19 |
| 5-2 | 1.3 | 7-2 | 4.6 | 9-4 | 7.5 |
| 5-3 | 9.5 | 7-3 | 18 | 9-5 | 4.6 |
| 5-4 | 2.4 | 7-4 | 4.3 | 9-6 | 5.7 |
| 5-5 | 1.0 | 7-5 | 3.7 | 9-7 | 14 |
| 5-6 | 2.3 | 7-6 | 5.4 | 9-8 | 3.5 |
| 5-7 | 1.7 | 7-7 | 3.4 | 9-9 | 1.5 |
| 5-8 | 2.0 | 7-8 | 3.2 | 9-10 | 8.8 |
| 5-9 | 1.7 | 7-9 | 8.4 | 9-11 | 19 |
| 5-10 | 3.2 | 7-10 | 27 | 9-12 | 3.1 |
| 5-11 | 3.4 | 7-11 | 3.2 | 9-13 | 6.7 |
| 5-12 | 2.1 | 7-12 | 2.3 | 9-14 | 11 |
| 5-13 | 2.7 | 7-13 | 5.7 | 9-15 | 14 |
| 5-14 | 2.9 | 7-14 | 24 | 9-16 | 4.8 |
| 5-15 | 3.1 | 7-15 | 2.5 | 9-17 | 7.5 |
| 5-16 | 3.5 | 7-16 | 7.4 | 9-18 | 6.4 |
| 6-1 | 2.1 | 7-17 | 9.0 | 9-19 | 5.9 |
| 6-2 | 2.8 | 7-18 | 1.7 | 9-20 | 4.6 |
| 6-3 | 5.7 | 8-1 | 1.6 | 9-21 | 6.0 |
| 6-4 | 2.0 | 8-2 | 4.0 | 9-22 | 0.90 |
| 6-5 | 10 | 8-3 | 2.6 | 9-23 | 3.1 |
| 6-6 | 12 | 8-4 | 3.6 | 9-24 | 2.5 |
| 6-7 | 5.7 | 8-5 | 2.4 | 9-25 | 8.8 |

[0841]

[表20-4]

| 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) | 化合物番号 | EC50 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10-1 | 6.5 | 13-3 | 5.3 | 15-2 | 21 |
| 10-2 | 5.2 | 13-4 | 24 | 15-3 | 1.5 |
| 10-3 | 1.5 | 13-5 | 16 | 15-4 | 6.8 |
| 10-4 | 4.8 | 13-6 | 7.5 | 16-1 | 13 |
| 10-5 | 4.3 | 13-7 | 6.7 | 16-2 | 1.5 |
| 10-6 | 9.1 | 13-8 | 5.4 | 16-3 | 17 |
| 10-7 | 23 | 13-9 | 5.2 | 16-4 | 110 |
| 10-8 | 1.5 | 13-10 | 17 | 16-5 | 200 |
| 10-9 | 1.2 | 13-11 | 7.5 | 16-6 | 170 |
| 10-10 | 25 | 13-12 | 17 | 16-7 | 1.4 |
| 10-11 | 2.4 | 13-13 | 7.1 | 16-8 | 3.9 |
| 10-12 | 1.2 | 13-14 | 13 | 16-9 | 12 |
| 10-13 | 4.2 | 13-15 | 10 | 16-10 | 9.3 |
| 11-1 | 3.6 | 13-16 | 0.95 | 16-11 | 7.5 |
| 11-2 | 4.2 | 13-17 | 5.9 | 16-12 | 9.8 |
| 11-3 | 9.5 | 13-18 | 21 | 16-13 | 4.4 |
| 11-4 | 2.0 | 13-19 | 1.6 | 16-14 | 6.8 |
| 11-5 | 2.0 | 13-20 | 7.2 | 16-15 | 3.0 |
| 11-6 | 2.4 | 13-21 | 2.3 | 16-16 | 13 |
| 11-7 | 5.2 | 14-1 | 3.2 | 16-17 | 2.7 |
| 11-8 | 3.1 | 14-2 | 6.5 | 17-1 | 2.2 |
| 11-9 | 2.7 | 14-3 | 12 | 17-2 | 7.7 |
| 11-10 | 3.8 | 14-4 | 3.8 | 17-3 | 9.7 |
| 12-1 | 11 | 14-5 | 3.1 | 17-4 | 10 |
| 12-2 | 2.6 | 14-6 | 20 | 17-5 | 17 |
| 12-3 | 6.0 | 14-7 | 2.5 | 17-8 | 20 |
| 12-4 | 15 | 14-8 | 70 | 17-9 | 21 |
| 13-1 | 7.1 | 14-9 | 3.7 | 17-10 | 21 |
| 13-2 | 18 | 15-1 | 4.9 | 17-15 | 58 |

[0842]

[表20-5]

| 実施例番号 | EC50 (nM) | 実施例番号 | EC50 (nM) |
|---|---|---|---|
| 17-16 | 74 | 19-15 | 2.3 |
| 17-18 | 97 | 19-16 | 17 |
| 17-21 | 22 | 19-17 | 6.1 |
| 17-23 | 110 | 19-18 | 1.3 |
| 18-1 | 4.1 | 19-19 | 2.6 |
| 18-2 | 5.8 | 20-1 | 850 |
| 18-3 | 14 | 20-2 | 24 |
| 18-4 | 3.7 | 20-3 | 40 |
| 18-5 | 12 | 20-4 | 150 |
| 18-6 | 10 | 20-5 | 75 |
| 18-7 | 17 | 20-6 | 48 |
| 18-8 | 2.8 | 20-7 | 14 |
| 18-9 | 23 | 20-8 | 18 |
| 18-10 | 36 | 20-9 | 14 |
| 18-11 | 310 | 20-10 | 25 |
| 18-12 | 24 | 20-13 | 5.5 |
| 19-2 | 1.6 | | |
| 19-3 | 1.2 | | |
| 19-4 | 1.9 | | |
| 19-5 | 2.7 | | |
| 19-6 | 6.3 | | |
| 19-7 | 2.3 | | |
| 19-8 | 3.9 | | |
| 19-9 | 1.4 | | |
| 19-10 | 2.5 | | |
| 19-11 | 4.3 | | |
| 19-12 | 2.5 | | |
| 19-13 | 2.1 | | |
| 19-14 | 4.1 | | |

[0843] 試験例２：インビボＮｒｆ２転写活性測定

Ｃ５７ＢＬ／６Ｊマウス（７－８週齢）に被験化合物（溶媒：１０　ｖｏｌ％　ジメチルスルホキシド／５０　ｍＭ　Ｇｌｙｃｉｎｅ／３２　ｍＭ

水酸化ナトリウム／生理食塩水）を投与し、７－８時間後にイソフルラン麻酔下全採血により安楽死処置し、各種臓器を採取した。採取した臓器よりｍＲＮＡを精製し、ｑＰＣＲ法により内在性コントロールとしてＭａｐｋ１のｍＲＮＡ発現量を、Ｎｒｆ２下流分子の代表としてＮｑｏ１（ＮＡＤ（Ｐ）Ｈキノンデヒドロゲナーゼ１）のｍＲＮＡ発現量をそれぞれ測定した。比較ＣＴ法によりＮｑｏ１　ｍＲＮＡ発現量を定量し、非投与群に対する発現量比を算出した。被験化合物投与により各種臓器においてＮｑｏ１　ｍＲＮＡ発現量が上昇し、インビボにおいても被験化合物がＮｒｆ２活性化作用を有することを確認した。結果を表２１に示す。

[0844]

[表21]

| | | | 非投与群に対するNqo1 mRNA発現量比 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 化合物番号 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 腎臓 | 肺 | 肝臓 |
| 1-4 | 腹腔内 | 10 | 4.4 | 13 | 6.5 |
| 1-4 | 経口 | 30 | 5.0 | 20 | 8.1 |
| 1-18 | 腹腔内 | 10 | 2.5 | 8.7 | 6.0 |
| 1-21 | 腹腔内 | 10 | 3.7 | 10 | 4.7 |
| 1-33 | 腹腔内 | 10 | 3.7 | 13 | 5.5 |
| 1-33 | 経口 | 30 | 5.1 | 18 | 5.2 |
| 1-54 | 腹腔内 | 10 | 4.6 | 18 | 6.7 |
| 1-54 | 経口 | 30 | 4.9 | 20 | 7.4 |
| 1-83 | 腹腔内 | 15 | 4.7 | 21 | 6.5 |
| 1-88 | 腹腔内 | 15 | 3.0 | 6.1 | 4.3 |
| 1-88 | 経口 | 15 | 3.4 | 8.9 | 5.4 |
| 2-2 | 腹腔内 | 10 | 5.3 | 17 | 5.8 |
| 4-8 | 腹腔内 | 10 | 3.4 | 6.2 | 6.7 |
| 4-37 | 腹腔内 | 10 | 4.0 | 5.4 | 8.0 |
| 5-1 | 腹腔内 | 10 | 4.4 | 19 | 6.8 |
| 5-1 | 経口 | 30 | 5.1 | 17 | 3.9 |
| 5-2 | 腹腔内 | 10 | 4.3 | 20 | 6.9 |
| 5-2 | 経口 | 30 | 4.0 | 20 | 6.9 |
| 5-7 | 腹腔内 | 10 | 4.0 | 18 | 5.4 |
| 5-9 | 腹腔内 | 15 | 3.7 | 15 | 6.7 |
| 5-9 | 経口 | 30 | 5.2 | 19 | 6.0 |
| 5-10 | 腹腔内 | 15 | 5.1 | 17 | 5.4 |
| 5-16 | 経口 | 15 | 3.6 | 14 | 4.8 |
| 7-2 | 腹腔内 | 15 | 4.3 | 11 | 6.2 |
| 13-16 | 腹腔内 | 15 | 4.8 | 20 | 6.6 |
| 13-16 | 経口 | 30 | 4.5 | 22 | 6.0 |
| 13-21 | 経口 | 30 | 2.9 | 3.6 | 4.9 |
| 14-1 | 経口 | 30 | 5.7 | 17 | 4.2 |

## 産業上の利用可能性

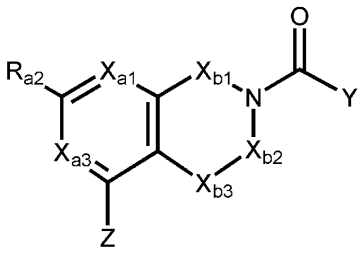
[0845] 本発明により、Ｎｒｆ２活性化作用を有する低分子化合物が提供される。

また、本発明により各種疾患、例えば神経変性疾患、肺疾患、腎疾患の予防および／または治療のための医薬が提供される。

# 請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化1]



（１）

[式中、

$X_{a1}$は$CR_{a1}$または$N$であり、

$X_{a3}$は$CR_{a3}$または$N$であり、

$R_{a1}$、$R_{a2}$および$R_{a3}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルコキシからなる群から選択され、

$X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$は、それぞれ独立して、$CH_2$、O、NH、SおよびC＝Oからなる群から選択され、

Yは$C_6$－$C_{10}$アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、前記$C_6$－$C_{10}$アリールおよび５～１０員ヘテロアリールは、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

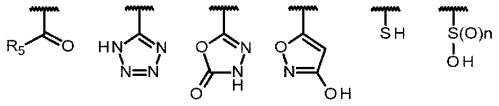
前記$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_3$－$C_8$シクロアルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリル$C_1$－$C_6$アルコキシ、ヒドロキシ$C_2$－$C_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、$C_1$－$C_6$アルキルアミノ$C_1$－$C_6$アルコキシ、５～１０員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_6$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環

基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アミノからなる群から選択され、

ＺはＣ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、前記Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールおよびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルは、Ｒ$_{z3}$で置換され、かつＲ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$、Ｒ$_{z4}$およびＲ$_{z5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

Ｒ$_{z3}$は以下の置換基群Ａ：

[化2]



から選択される基

（式中、

波線は前記Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルとの結合点を表し、

Ｒ$_5$はヒドロキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、モノもしくはジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルスルホニルアミノであり、

ｎは１または２である。）であり、

Ｒ$_{z1}$、Ｒ$_{z2}$、Ｒ$_{z4}$およびＲ$_{z5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換基を有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリールＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノおよび置換基を有していてもよい４～８員環状アミノからなる群から選択される。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] Ｘ$_{b1}$がＣＨ$_2$であり、Ｘ$_{b2}$がＣＨ$_2$、Ｏ、ＮＨまたはＣ＝Ｏであり、Ｘ$_{b3}$がＣＨ$_2$、Ｏ、ＮＨ、ＳまたはＣ＝Ｏである、請求項１に記載

の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] $X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がOであるか、

$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がOであるか、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がSであるか、

$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がNHであり、$X_{b3}$がC＝Oであるか、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がNHであるか、

$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がC＝Oであり、$X_{b3}$がNHであるか、

$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がNHであるか、

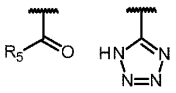
$X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$が$CH_2$である、請求項１または２に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4] $X_{a1}$が$CR_{a1}$であり、$X_{a3}$が$CR_{a3}$またはNである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5] Zがフェニル、ピリジルまたは$C_2$－$C_5$アルキルであり、前記フェニル、ピリジルおよび$C_2$－$C_5$アルキルは$R_{z3}$で置換され、かつ$R_{z1}$、$R_{z2}$、$R_{z4}$および$R_{z5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

$R_{z3}$が以下の置換基群Ｂ：

[化3]




から選択される基

（式中、

波線は前記フェニル、ピリジルまたは$C_2$－$C_5$アルキルとの結合点を表し、

$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノであり、

$R_{z1}$、$R_{z2}$、$R_{z4}$および$R_{z5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロ

ゲン、$C_1$－$C_6$アルキル、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_6$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノおよび置換基を有していてもよい４～８員環状アミノからなる群から選択される。）

である、

請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6] $R_{z1}$、$R_{z2}$および$R_{z5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され、

$R_{z4}$が置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノである、

請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項7] Ｙがフェニルまたは６～１０員ヘテロアリールであり、前記フェニルおよび６～１０員ヘテロアリールは、$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

前記$R_{y1}$、$R_{y2}$、$R_{y3}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手

を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールおよびＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）アミノからなる群から選択される、

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項8] Ｙがフェニルまたは６～１０員ヘテロアリールであり、前記フェニルおよび６～１０員ヘテロアリールは、Ｒ$_{y3}$が水素以外の基で置換され、かつＲ$_{y1}$、Ｒ$_{y2}$、Ｒ$_{y4}$およびＲ$_{y5}$からなる群から選択される１つ以上の基で置換されていてもよく、

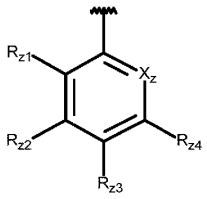
前記Ｒ$_{y1}$、Ｒ$_{y2}$、Ｒ$_{y4}$およびＲ$_{y5}$が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルおよびＣ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシからなる群から選択され、

前記Ｒ$_{y3}$が、５～６員ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、ヒドロキシＣ$_3$－Ｃ$_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノＣ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）アミノである、

請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項9] Ｚが以下の式（２）：

[化4]



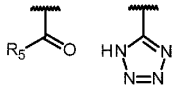
（２）

[式中、

波線はＺの結合点を表し、

$R_{z3}$は以下の置換基群Ｂ：

[化5]



から選択される基

（式中、

波線は結合点を表し、

$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノである。）、

$X_z$は$CR_{z5}$または$N$であり、

$R_{z1}$、$R_{z2}$および$R_{z5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され、

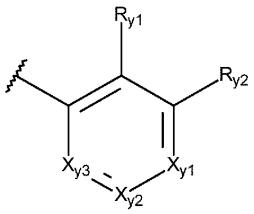
$R_{z4}$は置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノである。]

で表される基である、

請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項10]　Ｙが以下の式（３）：

[化6]




（３）

[式中、

波線はＹの結合点を表し、

$X_{y1}$は$CR_{y3}$またはＮであり、

$X_{y2}$は$CR_{y4}$またはＮであり、

$X_{y3}$は$CR_{y5}$またはＮであり、

$R_{y1}$および$R_{y5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノおよび$C_1-C_3$アルキルからなる群から選択され、

$R_{y2}$および$R_{y4}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1-C_3$アルキル、$C_2-C_4$アルケニル、$C_3-C_6$シクロアルキルおよび$C_1-C_3$アルコキシからなる群から選択され、

$R_{y3}$は５～６員ヘテロシクリル$C_1-C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3-C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1-C_3$アルコキシ、$C_1-C_4$アルキルアミノ$C_1-C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1-C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環基、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1-C_3$アルキル（$C_1-C_3$アルコキシ$C_1-C_2$アルキル）アミノであり、

$X_{y1}$が$CR_{y3}$である場合、$R_{y2}$と$R_{y3}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$X_{y1}$が$CR_{y3}$であり、かつ$X_{y2}$が$CR_{y4}$である場合、$R_{y3}$と$R_{y4}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール

環を形成してもよく、

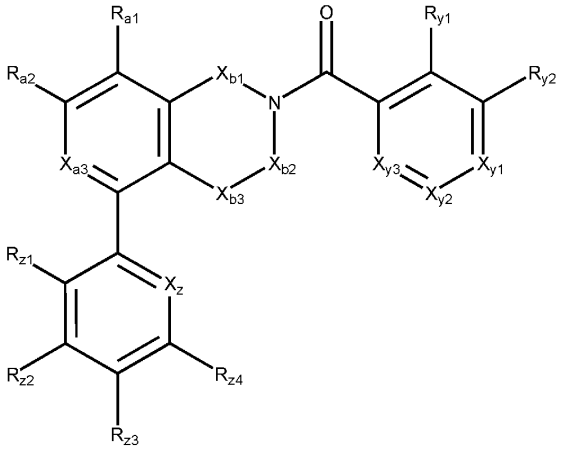
$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、かつ$X_{y3}$が$CR_{y5}$である場合、$R_{y4}$と$R_{y5}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよい。］

で表される基である、

請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

［請求項11］　式（４）：

［化7］



（４）

［式中、

$X_{a3}$は$CR_{a3}$またはＮであり、

$R_{a1}$、$R_{a2}$、および$R_{a3}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルコキシからなる群から選択され、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がＯであるか、

$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＯであるか、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がＳであるか、

$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＮＨであり、$X_{b3}$がＣ＝Ｏであるか、

$X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$がＮＨであるか、

$X_{b1}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＣ＝Ｏであり、$X_{b3}$がＮＨであるか、

$X_{b1}$および$X_{b3}$が$CH_2$であり、$X_{b2}$がＮＨであるか、

$X_{b1}$、$X_{b2}$および$X_{b3}$が$CH_2$

であり、

$X_{y1}$は$CR_{y3}$またはNであり、

$X_{y2}$は$CR_{y4}$またはNであり、

$X_{y3}$は$CR_{y5}$またはNであり、

$R_{y1}$および$R_{y5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノおよび$C_1$－$C_3$アルキルからなる群から選択され、

$R_{y2}$および$R_{y4}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、$C_1$－$C_3$アルキル、$C_2$－$C_4$アルケニル、$C_3$－$C_6$シクロアルキルおよび$C_1$－$C_3$アルコキシからなる群から選択され、

$R_{y3}$は５～６員ヘテロシクリル$C_1$－$C_4$アルコキシ、ヒドロキシ$C_3$－$C_6$アルコキシ、５～６員ヘテロシクリルオキシ、$C_1$－$C_3$アルコキシ、$C_1$－$C_4$アルキルアミノ$C_1$－$C_3$アルコキシ、５～６員ヘテロアリールオキシ、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、環上の炭素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい５～６員飽和複素環、環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基、置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールまたは$C_1$－$C_3$アルキル（$C_1$－$C_3$アルコキシ$C_1$－$C_2$アルキル）アミノからなる群から選択され、

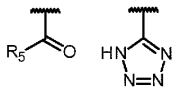
$X_{y1}$が$CR_{y3}$である場合、$R_{y2}$と$R_{y3}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$X_{y1}$が$CR_{y3}$であり、かつ$X_{y2}$が$CR_{y4}$である場合、$R_{y3}$と$R_{y4}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、かつ$X_{y3}$が$CR_{y5}$である場合、$R_{y4}$と$R_{y5}$が結合している炭素原子と一緒になって５または６員ヘテロアリール環を形成してもよく、

$R_{z3}$は以下の置換基群Ｂ：

[化8]



（式中、

波線は前記$R_{z3}$と$R_{z3}$が結合している環との結合点を表わし、

$R_5$はヒドロキシ、$C_1$－$C_6$アルコキシ、モノ$C_1$－$C_6$アルキルアミノまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノである。）、

$X_z$は$CR_{z5}$または$N$であり、

$R_{z1}$、$R_{z2}$および$R_{z5}$は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され、

$R_{z4}$は置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（５～１０員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノ、置換基を有していてもよい$C_1$－$C_6$アルキル（４～１０員ヘテロシクリル）アミノまたは置換基を有していてもよい４～８員環状アミノである。］

で表される基である、

請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項12] $X_{b1}$および$X_{b2}$が$CH_2$であり、$X_{b3}$が$O$である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項13] $R_5$がヒドロキシまたは$C_1$－$C_6$アルキルスルホニルアミノである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項14] $X_z$が$CR_{z5}$であり、$R_{z1}$、$R_{z2}$および$R_{z5}$が、それぞれ独立して、水素、フッ素、塩素、メチルおよびエチルからなる群から選択される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項15] $R_{z4}$が水素、ハロゲン、$C_1$－$C_6$アルキルおよび$C_1$－$C_6$アルコ

キシからなる群から選択される１以上の置換基を有してもよい４～６員環状アミノであるか、環上に$C_1$－$C_2$アルキレンおよび酸素原子を１つ含む$C_1$－$C_2$アルキレンからなる群より選択される架橋基を有する４～６員環状アミノである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項16] $R_{z4}$が水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択される置換基を有していてもよい$C_1$－$C_3$アルキル（５～６員ヘテロアリール$C_1$－$C_2$アルキル）アミノか、水素、ハロゲンおよび$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択される置換基を有していてもよい$C_1$－$C_3$アルキル（４～６員ヘテロシクリル）アミノである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項17] $R_{y1}$が塩素であり、$X_{y1}$が$CR_{y3}$であり、$X_{y2}$が$CR_{y4}$であり、$X_{y3}$が$CR_{y5}$であり、$R_{y3}$が環上の窒素原子に結合手を有しかつ置換基を有していてもよい４～１０員飽和複素環基または置換基を有していてもよい５～１０員ヘテロアリールであり、$R_{y2}$、$R_{y4}$および$R_{y5}$が水素である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項18] $R_{a1}$が水素またはフッ素であり、$R_{a2}$が水素またはメトキシであり、$R_{a3}$が水素またはフッ素である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項19] $R_{z4}$が３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル、モルホリン－４－イル、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル、（２Ｓ，３Ｓ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル、１，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロフロ［３，４－ｃ］ピロール－５－イル、４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル、ピロリジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、メチル（１，２－オキサゾール－３－イルメチル）アミノ、

メチル（オキセタン－３－イル）アミノ、メチル－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］アミノまたはメチル－（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項20] $R_{y3}$が１－メチルピラゾール－４－イル、７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル、４－メチルピペラジン－１－イル、（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル、４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル、３－メトキシアゼチジン－１－イル、４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル、４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イルまたはモルホリン－４－イルである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項21] 以下の化合物から選択される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物：

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（ジフルオロメトキシ）

－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸、

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、

４－［３－［２－クロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ

［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７－メチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，１１－ジオキサ－２－アザジスピロ［３．１．５６．１４］ドデカン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オ

クタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（３，３－ジメトキシアゼチジン－１－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［６－（２，２－ジフルオロエチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－２－モルホリン－４－イル安息香酸、
４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸、および

４－［３－［５－クロロ－７－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２，３－ジメチルベンゾイミダゾール－４－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸。

[請求項22] 請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

[請求項23] 神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための、請求項２２に記載の医薬組成物。

[請求項24] 有効量の請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を対象に投与することを含む、神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療方法。

[請求項25] 神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療に使用するための、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項26] 神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための医薬組成物を製造するための、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用。