

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-501056

(P2025-501056A)

(43)公表日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	4 C 0 8 6	
C 0 7 D	471/06 (2006.01)	C 0 7 D	471/06	C S P	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14		
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14		
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 A	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全185頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-529408(P2024-529408)	(71)出願人	522416099		
(86)(22)出願日	令和4年12月29日(2022.12.29)		シャンハイ ハンソー バイオメディカル		
(85)翻訳文提出日	令和6年5月16日(2024.5.16)		カンパニー リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/143665		中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 2 0		
(87)国際公開番号	WO2023/125877		3 ジャンジアン ハイテック パーク		
(87)国際公開日	令和5年7月6日(2023.7.6)		ジンケ ロード ナンバー 3 7 2 8 ビル		
(31)優先権主張番号	202111655759.X		ディング 2		
(32)優先日	令和3年12月30日(2021.12.30)	(71)出願人	522416088		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		ジェンス ハンソー ファーマスーティカル		
(31)優先権主張番号	202210249052.7		グループ カンパニー リミテッド		
(32)優先日	令和4年3月14日(2022.3.14)		中華人民共和国 ジェンス 2 2 2 0 4 7		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		リエンユンガン エコノミック・アンド		
(31)優先権主張番号	202211064934.2		・テクノロジカル・ディベロップメント		
			・ゾーン		
		(74)代理人	100147485		
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 三環系誘導体阻害剤、その製造方法と応用

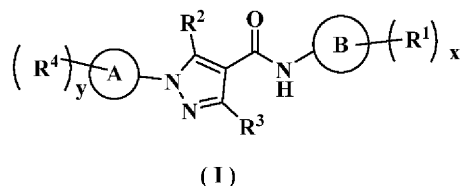
(57)【要約】

三環系誘導体阻害剤、その製造方法と応用に関する。特に、一般式（I）に示す化合物、その製造方法及び該化合物を含有する医薬組成物、及びその癌と自己免疫疾患の治療における用途に関し、ここで、一般式（I）における各置換基は、明細書における定義と同じである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩であって、
【化 1】



10

ここで、

環 A は、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

環 B は、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R^1 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 又は $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ から選択され、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

20

30

好ましくは、 R^1 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 又は $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ から選択され、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

40

50

R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R^3 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R^4 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、オキソ基、チオ基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pR_{11}$ 、 $-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{11}R_{22}$ 、 $-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{55}C(O)R_{11}$ 、 $-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{55}C(O)NR_{11}R_{22}$ 、 $-O(CH_2)_pR_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_q(CH_2)_pR_{33}$ 、 $-NR_{55}(CH_2)_pR_{33}$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_pR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pOR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pSR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)R_{33}$ 、 $-(CH_2)_pC(=NR_{55})R_{33}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pS(O)_qR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{11}R_{22}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{22}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{55}C(O)R_{33}$ 又は $-(CH_2)_pNR_{55}S(O)_qR_{33}$ から選択され、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

又は、隣接しているか又は隣接していない任意の二つの R^4 は、隣接する原子と連結して一つのシクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基を形成し、ここで、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R_{aa} と R_{bb} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

又は、 R_{aa} 及び R_{bb} は、隣接する原子と共に、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基を形成し、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R_{cc} 、 R_{dd} と R_{ee} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキ

10

20

30

40

50

シアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R_{11} と R_{22} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

又は、 R_{11} 及び R_{22} は、隣接する原子と共に、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基を形成し、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R_{33} 、 R_{44} と R_{55} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

m は、0、1、2又は3であり、

n は、0、1、2又は3であり、

p は、0、1、2又は3であり、

q は、0、1、2又は3であり、

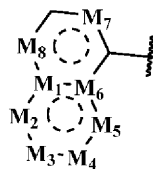
x は、0、1、2、3又は4であり、且つ

y は、0～6の整数である、化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

環Aは、

【化2】



から選択され、

ここで、 M_1 は、 $-N-$ 又は $-C-$ から選択され、 M_2 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ から選択され、 M_3 は、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 又は $-C(NH)-$ から選択され、 M_4 は、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-N-$ から選択され、 M_6 は、 $-N-$ 、 $-CH-$ 又は $-CH-$ から選択され、 M_5 又は M_7 は、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-CH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ であり又は存在せず、 M_8 は、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-CH-$ から選択され、

好ましくは、 M_1 は、 $-N-$ 又は $-C-$ から選択され、 M_2 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ から選択され、 M_3 は、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 又は

—C(NH)—から選択され、 M_4 は、—CH—、—CH₂—又は—N—から選択され、 M_6 は、—N—又は—CH—から選択され、 M_5 又は M_7 は、—CH—、—CH₂—であり又は存在せず、 M_8 は、—NH—、—O—、—S—又は—CH—から選択され、

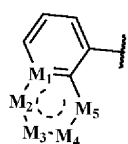
任意選択的に、環 A は、さらに 1～3 個の R^4 で置換され、任意の二つの R^4 は、隣接する原子と共に、C₃—8 シクロアルキル基、酸素、硫黄又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～8 員ヘテロシクリル基、C₆—10 アリール基、若しくは酸素、硫黄又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～8 員ヘテロアリール基を形成し、

好ましくは、環 A は、さらに 1～3 個の R^4 で置換され、任意の二つの R^4 は、隣接する原子と共に、C₃—8 シクロアルキル基、酸素又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～8 員ヘテロシクリル基、C₆—10 アリール基、若しくは酸素又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～8 員ヘテロアリール基を形成し、

好ましくは、

環 A は、

【化 3】



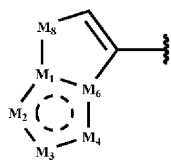
から選択され、

M_1 は、—N—又は—C—から選択され、 M_2 は、—C(O)—、—C(S)—、—C(NH)—、—NH—、—N—、—CH₂—、—CH—、—O—又は—S—から選択され、 M_3 は、—N—、—NH—、—CH—、—CH₂—、—C(O)—、—C(S)—又は—C(NH)—から選択され、 M_4 は、—CH—、—CH₂—又は—N—から選択され、 M_5 は、—O—、—N—、—CH—、—CH₂—であり又は存在せず、

好ましくは、 M_1 は、—N—又は—C—から選択され、 M_2 は、—C(O)—、—C(S)—、—C(NH)—、—NH—、—N—、—CH₂—、—CH—、—O—又は—S—から選択され、 M_3 は、—N—、—NH—、—CH—、—C(O)—、—C(S)—又は—C(NH)—から選択され、 M_4 は、—CH—、—CH₂—又は—N—から選択され、 M_5 は、—CH—、—CH₂—であり又は存在せず、

又は、環 A は、

【化 4】



から選択され、

M_1 は、—N—又は—C—から選択され、 M_2 は、—C(O)—、—C(S)—、—C(NH)—、—NH—、—N—又は—CH—から選択され、 M_3 は、—CH—又は—N—から選択され、 M_4 は、—NH—又は—CH—から選択され、 M_6 は、—NH—又は—CH—から選択され、 M_8 は、—S—又は—CH—から選択され、

任意選択的に、環 A は、さらに 1～2 個の R^4 で置換され、任意の二つの R^4 は、隣接する原子と共に、C₃—6 シクロアルキル基、若しくは酸素又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～6 員ヘテロシクリル基を形成し、

より好ましくは、

環 A は、

10

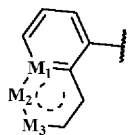
20

30

40

50

【化 5】



から選択され、

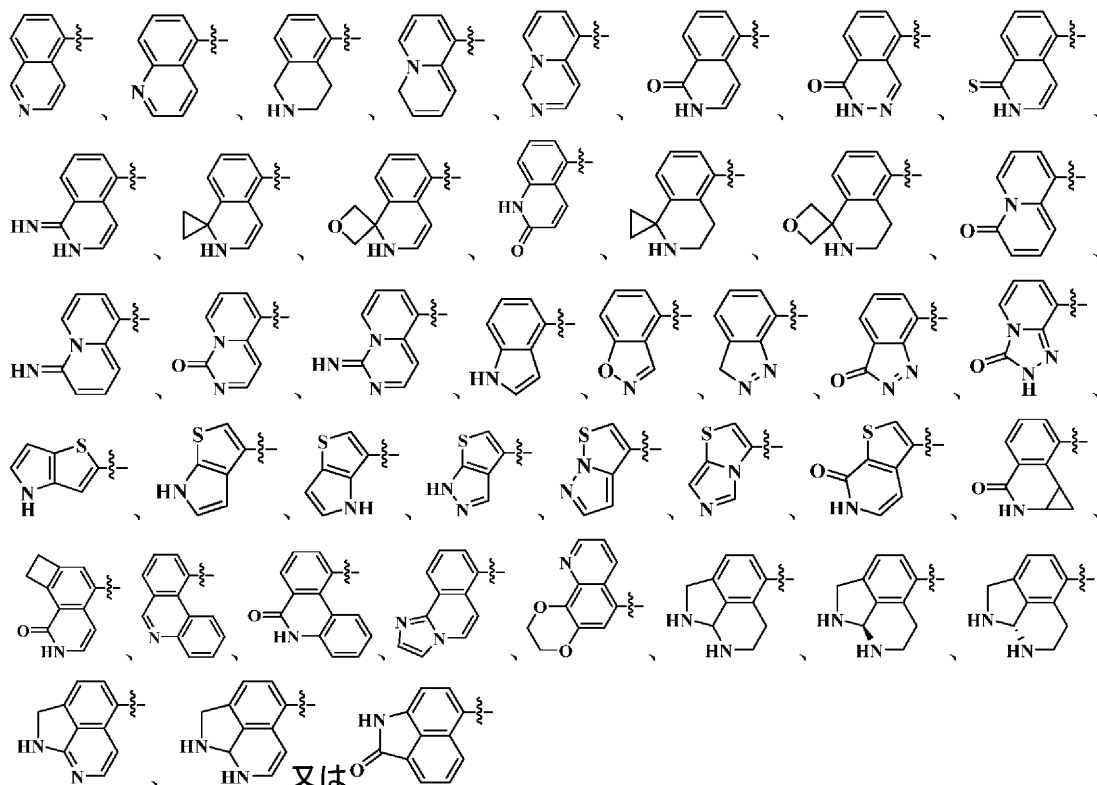
M_1 は、 $-N-$ 又は $-C-$ から選択され、 M_2 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ から選択され、 M_3 は、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 又は $-C(NH)-$ から選択され、

任意選択的に、環 A は、さらに 1～2 個の R^4 で置換され、任意の二つの R^4 は、隣接する原子と共に、 C_3-6 シクロアルキル基、若しくは酸素又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～6 員ヘテロシクリル基を形成する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

環 A は、以下の基：

【化 6】



から選択される、ことを特徴とする請求項 2 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は 5～12 員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基

、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

さらに好ましくは、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基又はシクロプロピル基である、ことを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

R^3 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換

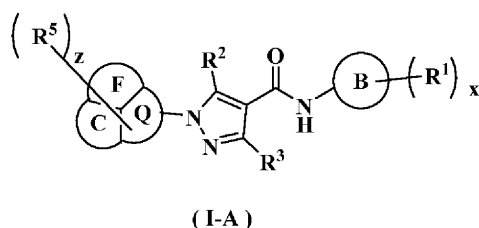
基で置換され、

さらに好ましくは、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基又はトリフルオロメチル基である、ことを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

さらに、一般式 (I-A) に示すとおりであり、

【化 7】



10

ここで、

環 B は、C₃₋₁₂シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₄アリール基又は5～14員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、環 B は、C₆₋₁₂アリール基又は1～3個の窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含有する5～14員ヘテロアリール基から選択され、

より好ましくは、環 B は、フェニル基、5～7員窒素含有ヘテロアリール基、ベンゾ5～7員窒素含有ヘテロアリール基、5～7員窒素含有ヘテロアリールフェニル基、5～7員ヘテロアリール縮合5～7員ヘテロアリール基又は三環式ヘテロアリール基から選択され、

20

よりさらに好ましくは、環 B は、フェニル基、ピリジル基又はピリダジニル基から選択され、

環 C は、C₃₋₆シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基又は5～8員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、C₅₋₆シクロアルキル基又は5～6員ヘテロシクリル基であり、

より好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1～3個の窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含有する5員ヘテロシクリル基、1～3個の窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含有する6員ヘテロシクリル基であり、

30

環 F は、C₃₋₆シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、C₅₋₆シクロアルキル基、5～6員ヘテロシクリル基、C₆₋₈アリール基又は5～8員ヘテロアリール基であり、

環 Q は、C₃₋₆シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、C₅₋₆シクロアルキル基、5～6員ヘテロシクリル基、C₆₋₈アリール基又は5～8員ヘテロアリール基であり、

R¹ は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆重水素化アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁₋₆アルキル基、C₃₋₁₂シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基、5～12員ヘテロアリール基、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nR_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{aa}R_{bb}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-O(CH₂)_nCR_{cc}、-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH₂)_mCR_{cc}、-NR_{ee}(CH₂)_nCR_{cc}、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nCR_{cc}、-(CH₂)_nOR_{cc}、-(CH₂)_nSR_{cc}、-(CH₂)_nC(O)R_{cc}、-(CH₂)_nC(=NR_{ee})R_{cc}、-(CH₂)

40

50

$n C(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n N=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 又は $-(CH_2)_n NR_{ee}S(O)_m R_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、 C_6-14 アリール基又は5～14員ヘテロアリール基から選択され、

R^3 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、 C_6-14 アリール基又は5～14員ヘテロアリール基から選択され、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、 C_6-14 アリール基、5～14員ヘテロアリール基、 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 又は $-(CH_2)_{n2}S(O)_m R_a$ から選択され、前記アミノ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、 C_6-14 アリール基と5～14員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、 C_6-14 アリール基と5～14員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-3 アルキル基、 C_2-4 アルケニル基、 C_2-4 アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_1-3 重水素化アルキル基、 C_1-3 ハロゲン化アルキル基、 C_1-3 アルコキシ基、 C_1-3 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-3 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-3 アルキル基、 C_3-6 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 又は $-(CH_2)_{n2}S(O)_m R_a$ から選択され、前記アミノ基、 C_1-3 アルキル基、 C_2-4 アルケ

10

20

30

40

50

ニル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

10

R_a は、水素重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

20

R_{aa} と R_{bb} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ の一つ又は複数の置換基で置換され、

30

40

又は、 R_{aa} 及び R_{bb} は、隣接する原子とともに、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基、前記 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基を形成し、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$

50

、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)mR_{c1}$ のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R_{cc} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $3\sim 12$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は $5\sim 12$ 員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)mR_{c1}$ の一つ又は複数の置換基で置換され、

R_{a1} 、 R_{b1} と R_{c1} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $3\sim 12$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は $5\sim 12$ 員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基と C_3-12 シクロアルキル基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

m は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり、

$m1$ は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり、

$m2$ は、 1 又は 2 から選択され、

n は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり、

$n1$ は、 0 、 1 、 2 又は 3 であり、

$n2$ は、 0 、 1 、 2 又は 3 から選択され、

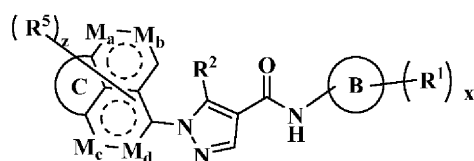
x は、 0 、 1 、 2 、 3 又は 4 から選択され、且つ

z は、 0 、 1 、 2 又は 3 から選択される、ことを特徴とする請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

さらに一般式(III)に示すとおりであり、

【化8】



(III)

ここで、

M_a 、 M_b 、 M_c 又は M_d は、それぞれ独立して $-N-$ 、 $-NH-$ 又は $-CH-$ から選択され、

環Cは、フェニル基、 C_3-6 シクロアルキル基、 $5\sim 7$ 員ヘテロシクリル基又は $5\sim$

7員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、1～3個の窒素原子及び／又は1～2個の酸素原子を含有する5員ヘテロシクリル基、1～3個の窒素原子及び／又は1～2個の酸素原子を含有する6員ヘテロシクリル基、1～3個の窒素原子を含有する5員ヘテロアリール基又は1～3個の窒素原子を含有する6員ヘテロアリール基であり、

R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、

10

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

20

R^5 は、好ましくは、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、オキソ基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基又はシクロブチル基から選択され、

30

z は、0、1、2又は3から選択される、ことを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

環Bは、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5～14員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、環Bは、 C_{6-12} アリール基、又は1～3個の窒素原子、1個の酸素原子及び／又は1個の硫黄原子を含有する5～14員ヘテロアリール基から選択され、

より好ましくは、環Bは、フェニル基、5～7員窒素含有ヘテロアリール基、ベンゾ5～7員窒素含有ヘテロアリール基、5～7員窒素含有ヘテロアリールフェニル基、5～7員ヘテロアリール縮合5～7員ヘテロアリール基又は三環式ヘテロアリール基から選択され、

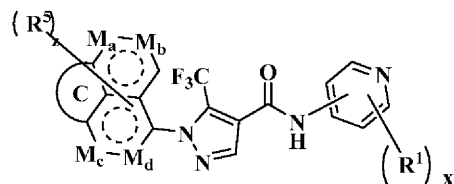
40

よりさらに好ましくは、環Bは、フェニル基、ピリジル基又はピリダジニル基から選択される、ことを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

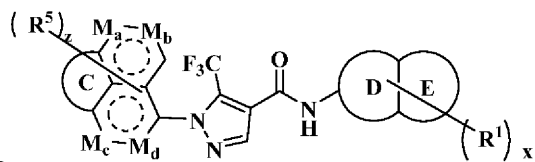
【請求項9】

さらに一般式(IV)又は(V)に示すとおりであり、

【化 9】



(IV)



(V)

環 D は、フェニル基、5 員ヘテロアリール基又は 6 員ヘテロアリール基から選択され、
好ましくは、フェニル基、1 ～ 3 個の窒素原子を含有する 5 員ヘテロアリール基又は 1
～ 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリール基であり、
より好ましくは、フェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基又はピリダジニル基であり、

10

環 E は、フェニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、5 ～ 7 員ヘテロシクリル基又は 5 ～
7 員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、フェニル基、C₅ - 6 シクロアルキル基、1 ～ 3 個の窒素原子及び／又は
1 ～ 2 個の酸素原子を含有する 5 員ヘテロシクリル基、1 ～ 3 個の窒素原子及び／又は 1
～ 2 個の酸素原子を含有する 6 員ヘテロシクリル基、1 ～ 3 個の窒素原子を含有する 5 員
ヘテロアリール基又は 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリール基であり、

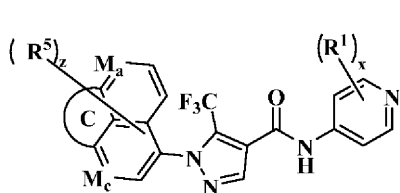
20

より好ましくは、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピ
ラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジ
ニル基又はピラジニル基である、ことを特徴とする請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載
の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

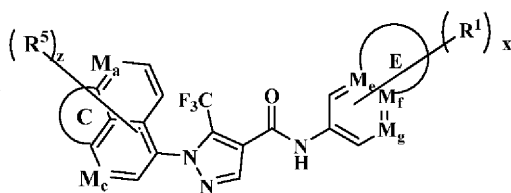
【請求項 10】

さらに一般式 (IV - A) 又は (V - A) に示すとおりであり、

【化 10】



(IV-A)



(V-A)

30

ここで、

M_a、M_c、M_e、M_f 又は M_g は、それぞれ独立して -N- 又は -CH- から選択さ
れる、ことを特徴とする請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体
又はその薬学的に許容可能な塩。

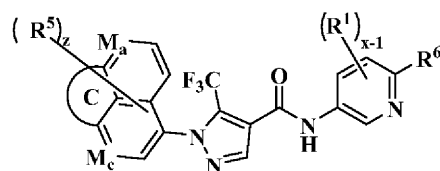
40

【請求項 11】

さらに一般式 (IV - B) に示すとおりであり、

50

【化 1 1】



(IV-B)

ここで、

M_a は、 $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され、

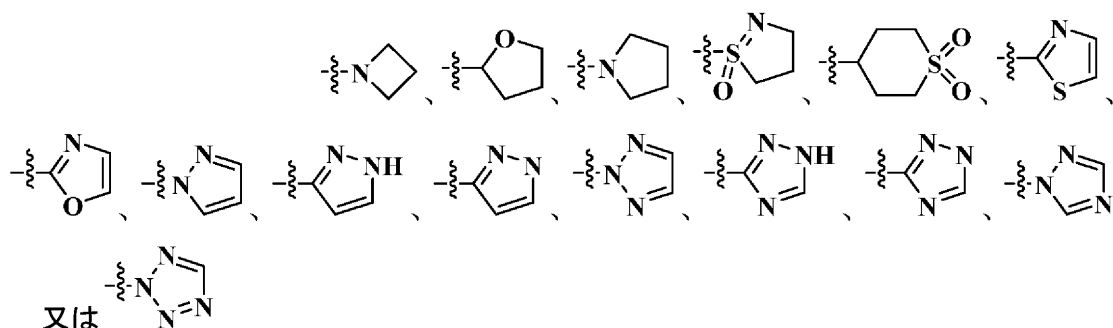
M_c は、 $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され、

R_6 は、3～7員ヘテロシクリル基又は5～7員ヘテロアリール基から選択され、前記3～7員ヘテロシクリル基と5～7員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは、 R_6 は、4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基又は5員ヘテロアリール基から選択され、前記4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基と5員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基と5～8員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

より好ましくは、 R_6 は、

【化 1 2】



から選択され、任意選択的には、さらに重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、オキソ基、チオ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基とトリフルオロメトキシ基のうちの一つ又は複数の置換基で置換される、ことを特徴とする請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

さらに一般式 (IV-C) に示すとおりであり、

10

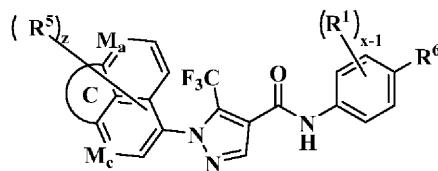
20

30

40

50

【化 1 3】



(IV-C)

ここで、

M_a は、 $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され、

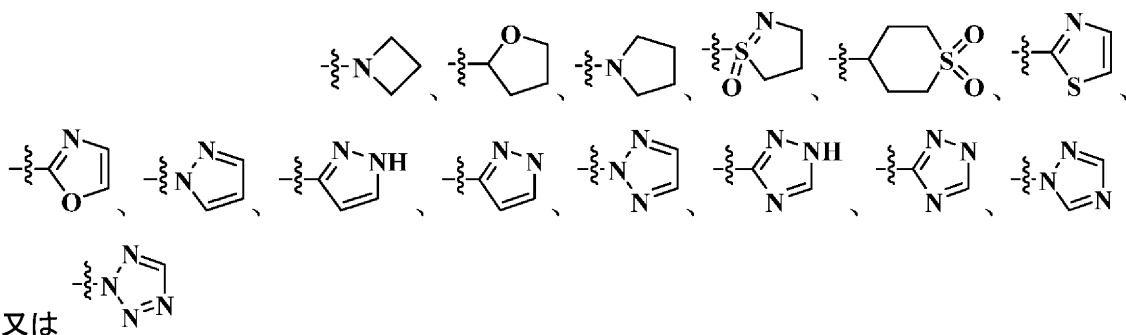
M_c は、 $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され、

R_6 は、3～7員ヘテロシクリル基又は5～7員ヘテロアリール基から選択され、前記3～7員ヘテロシクリル基と5～7員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは、 R_6 は、4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基又は5員ヘテロアリール基から選択され、前記4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基と5員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基と5～8員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

より好ましくは、 R_6 は、

【化 1 4】



から選択され、任意選択的には、さらに重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、オキソ基、チオ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基とトリフルオロメトキシ基のうちの一つ又は複数の置換基で置換される、ことを特徴とする請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

環 C は、

10

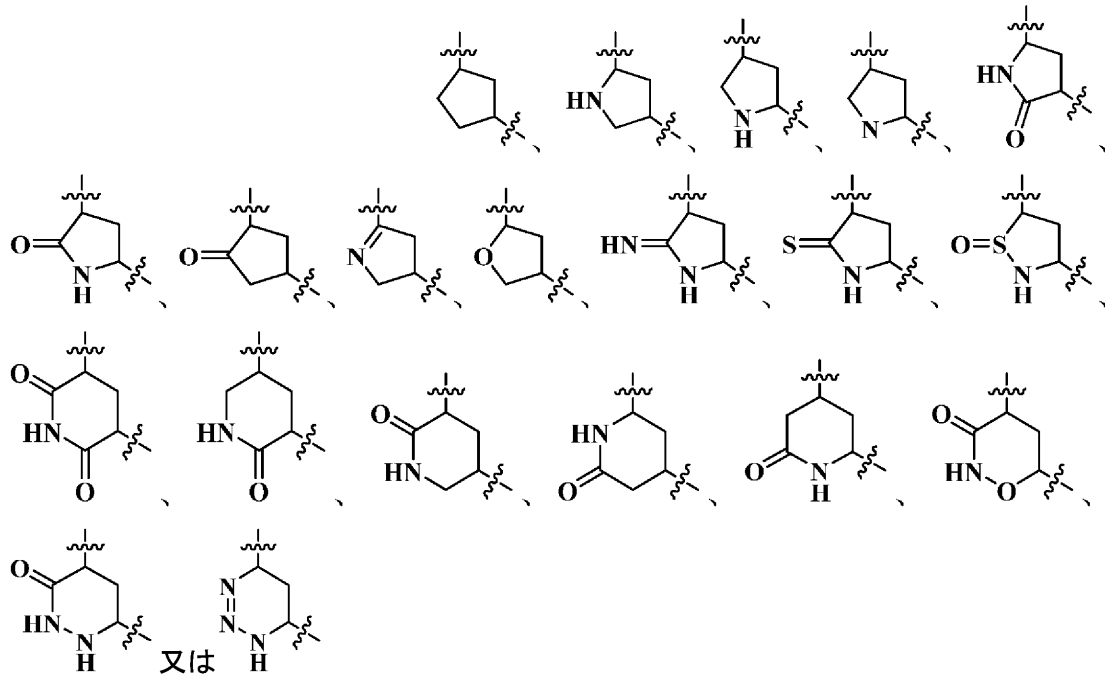
20

30

40

50

【化 1 5】

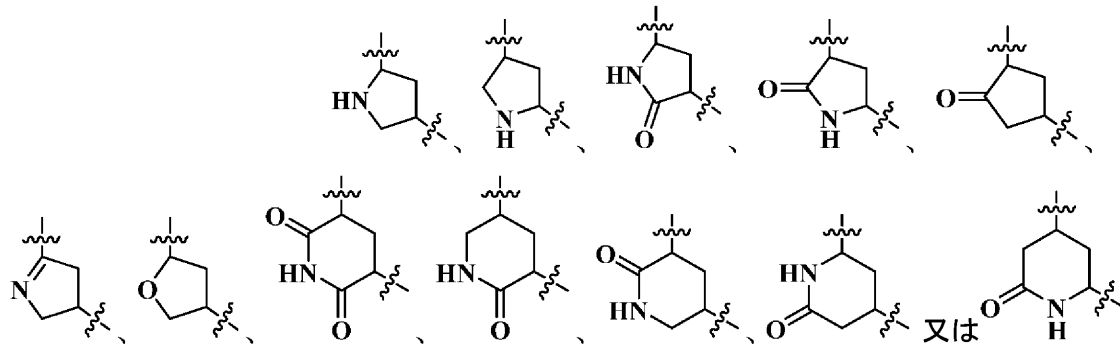


10

20

から選択され、
好ましくは、環 C は、

【化 1 6】



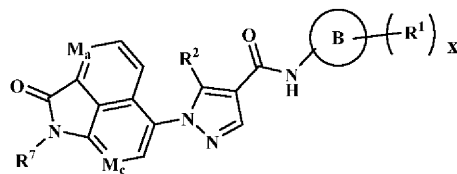
30

から選択される、ことを特徴とする請求項 6 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

前記化合物は、さらに一般式 (VI) に示すとおりであり、

【化 1 7】



(VI)

40

R⁷ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 3 アルキル基、C₂ - 4 アルケニル基、C₂ - 4 アルキニル基、C₁ - 3 重水素化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 ハロゲン化アル

50

コキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 又は $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$ から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R^7 は、好ましくは、水素、重水素、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ベンジル基又は

-メトキシベンジル基から選択され、

R_a は、水素重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

n_2 は、0、1、2又は3から選択され、

m_2 は、1又は2から選択される、ことを特徴とする請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項15】

前記化合物は、さらに一般式(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)、(VI-D)、(VI-E)、(VI-F)又は(VI-G)：

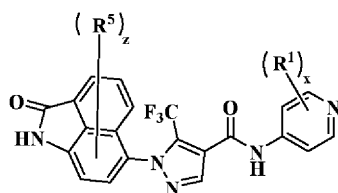
10

20

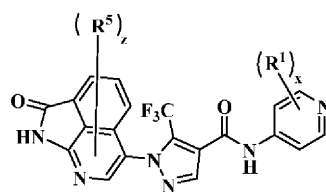
30

40

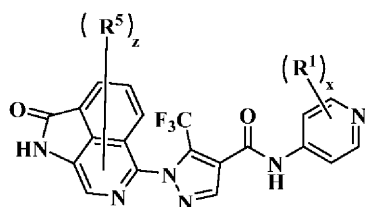
【化 18】



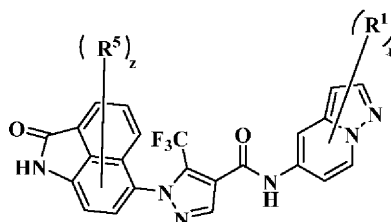
(VI-A)



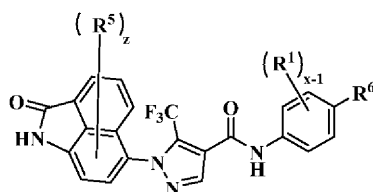
(VI-B)



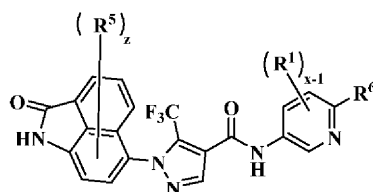
(VI-C)



(VI-D)

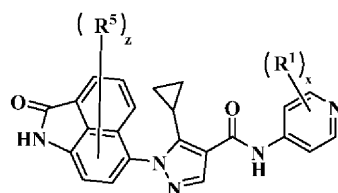


(VI-E)



(VI-F)

又は



(VI-G)

に示すとおりである、ことを特徴とする請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

R^1 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5~12員ヘテロアリール基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 又は $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、

C₁–6ハロゲン化アルコキシ基、C₁–6ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–6アルキル基、C₃–12シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁–6アルキル基、C₂–6アルケニル基、C₂–6アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁–6重水素化アルキル基、C₁–6ハロゲン化アルキル基、C₁–6アルコキシ基、C₁–6ハロゲン化アルコキシ基、C₁–6ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–6アルキル基、C₃–12シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R¹は、独立して好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁–6アルキル基、C₂–6アルケニル基、C₂–6アルキニル基、C₁–6重水素化アルキル基、C₁–6ハロゲン化アルキル基、C₁–6アルコキシ基、C₁–6ハロゲン化アルコキシ基、C₁–6ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–6アルキル基、C₃–12シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 又は $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、C₁–6アルキル基、C₂–6アルケニル基、C₂–6アルキニル基、C₁–6重水素化アルキル基、C₁–6ハロゲン化アルキル基、C₁–6アルコキシ基、C₁–6ハロゲン化アルコキシ基、C₁–6ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–6アルキル基、C₃–12シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁–6アルキル基、C₂–6アルケニル基、C₂–6アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁–6重水素化アルキル基、C₁–6ハロゲン化アルキル基、C₁–6アルコキシ基、C₁–6ハロゲン化アルコキシ基、C₁–6ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–6アルキル基、C₃–12シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R¹は、より好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁–3アルキル基、C₂–6アルケニル基、C₂–6アルキニル基、C₁–3重水素化アルキル基、C₁–3ハロゲン化アルキル基、C₁–3アルコキシ基、C₁–3ハロゲン化アルコキシ基、C₁–3ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–3アルキル基、C₃–6シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 又は $-(CH_2)_nOR_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、C₁–3アルキル基、C₂–6アルケニル基、C₂–6アルキニル基、C₁–3重水素化アルキル基、C₁–3ハロゲン化アルキル基、C₁–3アルコキシ基、C₁–3ハロゲン化アルコキシ基、C₁–3ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–3アルキル基、C₃–6シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁–3アルキル基、C₂–6アルケニル基、C₂–6アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁–3重水素化アルキル基、C₁–3ハロゲン化アルキル基、C₁–3アルコキシ基、C₁–3ハロゲン化アルコキシ基、C₁–3ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁–3アルキル基、C₃–6シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、C₆–12アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ

10

20

30

40

50

又は複数の置換基で置換され、

R_{aa} と R_{bb} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ の一つ又は複数の置換基で置換され、

10

又は、 R_{aa} 及び R_{bb} は、隣接する原子とともに、を形成し C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基、前記 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ のうちのの一つ又は複数の置換基で置換され、

20

30

R_{cc} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ の一つ又は複数の置換基で置換され、

40

R_{a1} 、 R_{b1} と R_{c1} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基と C_3

50

− 1 2 シクロアルキル基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

m_1 は、0、1、2 又は 3 であり、且つ

n_1 は、0、1、2 又は 3 である、ことを特徴とする請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 7】

R^1 は、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、オキソ基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロブチル基、オキセタニル基、アゼチジニル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基又はチアゾリル基から選択され、前記シクロプロピル基、シクロブチル基、オキセタニル基、アゼチジニル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基とチアゾリル基は、任意選択的に重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基とシアノ置換 C_{1-3} アルキル基のうちの一つ又は複数の置換基で置換される、ことを特徴とする請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

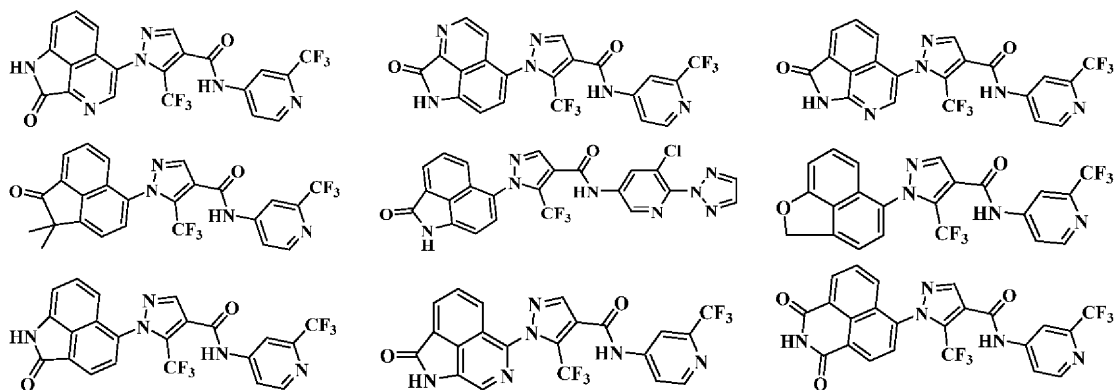
10

【請求項 1 8】

前記化合物の構造は、

20

【化 1 9】

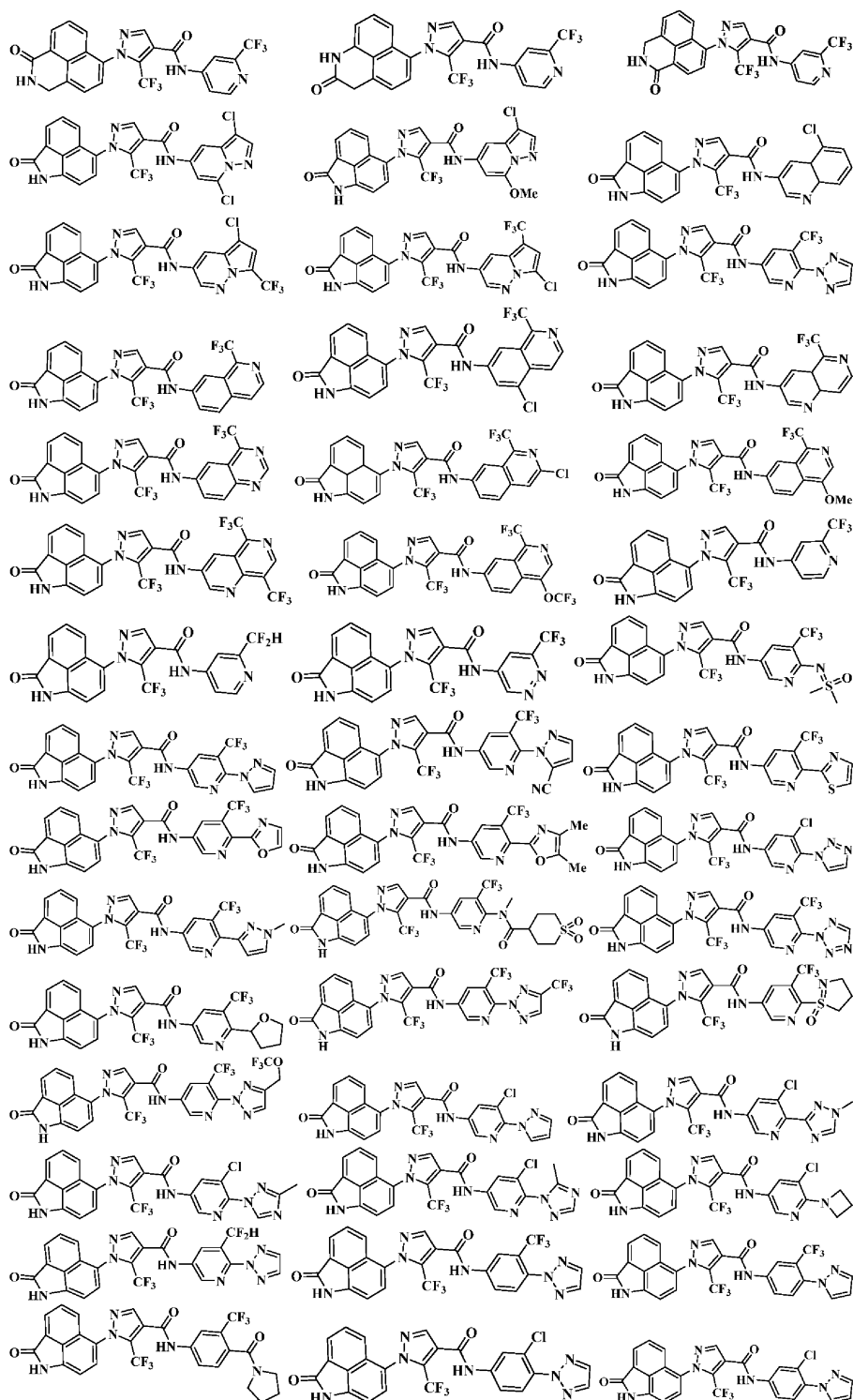


30

40

50

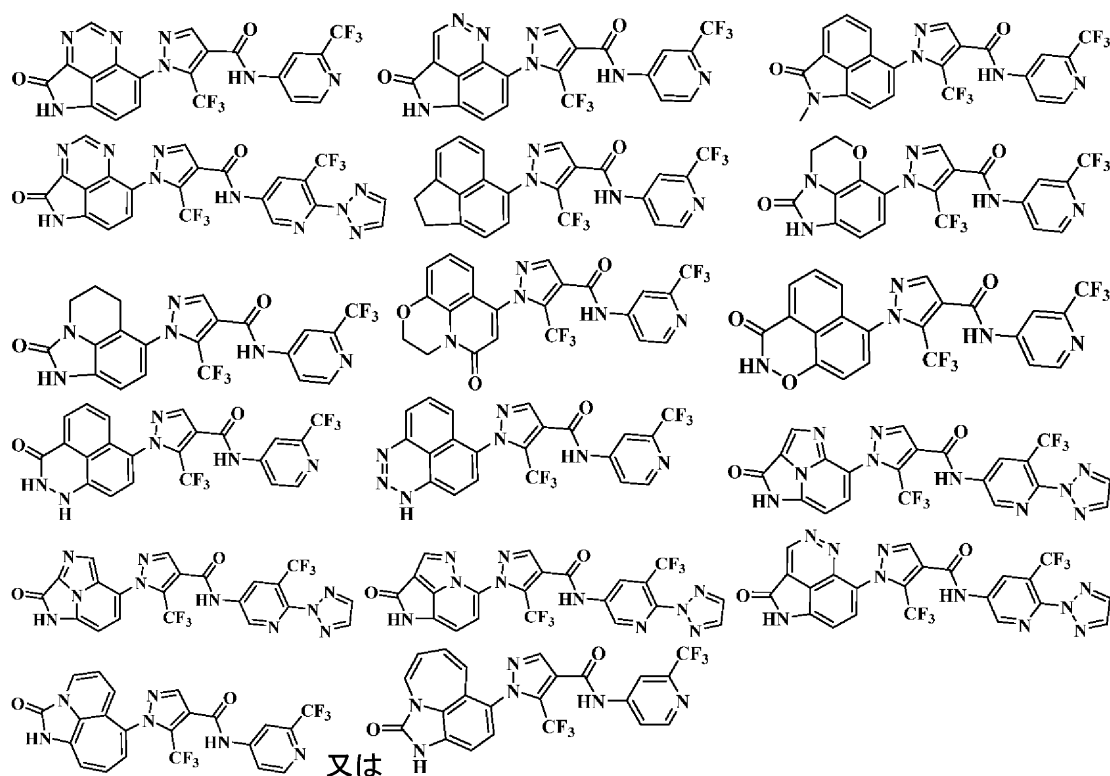
【化 20】



[illegible]

50

【化 2 2】

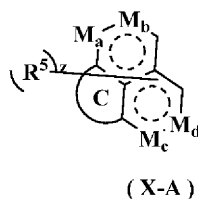


である、ことを特徴とする請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 19】

一般式 (X-A) に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩であって、

【化 2 3】



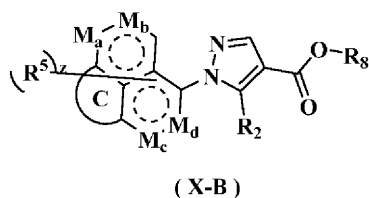
ここで、

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^5 、環 C と z は、上記のいずれか一つの請求項において定義されるとおりである、化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 20】

一般式 (X-B) に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩であって、

【化 2 4】



ここで、

R^8 は、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

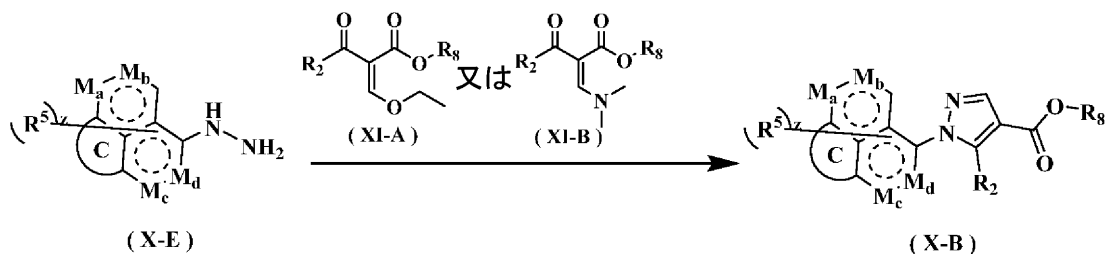
好ましくは、 R^8 は、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル基から選択され、

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、環 C と z は、上記のいずれか一つの請求項において定義されるとおりである、化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 1】

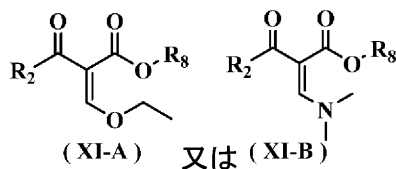
一般式 (X-B) に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩を製造する方法であって、

【化 2 5】



一般式 (X-E) 化合物と

【化 2 6】



とを反応させて一般式 (X-B) 化合物を得るステップを含み、

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、 R^8 、環 C と z は、上記のいずれか一つの請求項において定義されるとおりである、方法。

【請求項 2 2】

請求項 7 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩を製造する方法であって、

10

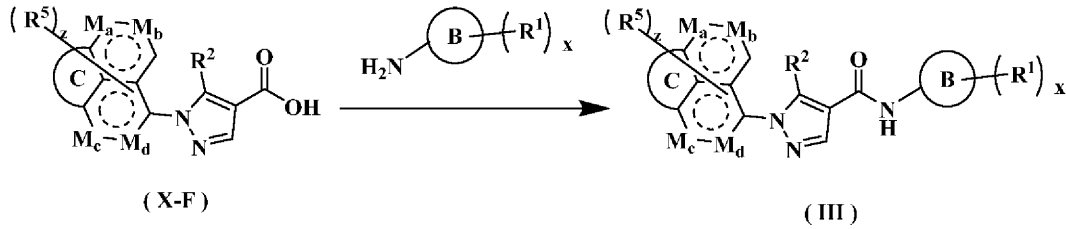
20

30

40

50

【化 2 7】



一般式 (X-F) 化合物を、縮合剤が存在している条件下でアミド縮合させて一般式 (III) 化合物を得るステップを含み、

前記縮合剤は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチル、カルボジイミド塩酸塩、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、HATU、HBTU、HOBT、TCFH、PyBop又はPyClcockから選択され、

Ma、Mb、Mc、Md、R²、R⁵、R¹、環B、環C、xとzは、上記のいずれか一つの請求項において定義されるとおりである、方法。

【請求項 2 3】

薬用組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩及び一つ又は複数の薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤又は賦形剤を含む、薬用組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩又は請求項 2 3 に記載の薬用組成物の、MALT 1 阻害剤薬物の製造における応用。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩又は請求項 2 3 に記載の薬用組成物の、癌又は自己免疫疾患を治療する薬物の製造における応用であって、前記癌又は自己免疫疾患は、B 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、慢性リンパ性白血病、リウマチ様関節炎、乾癬関節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、喘息と慢性閉塞性肺疾患から選択される、応用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、バイオ医薬分野に属し、具体的には三環系誘導体阻害剤及びその製造方法と応用に関する。

【背景技術】

【0002】

MALT 1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1、粘膜関連リンパ組織リンパ腫転座タンパク質 1) は、プロテアーゼとステントタンパク質の一種であり、免疫と炎症に重要な役割を果たす細胞内シグナル分子である。B 細胞と T 細胞受容体 (BCR、TCR) の下流にある NF-κB のシグナル伝達に参与する。MALT 1 は、CARD 1 及び BCL 10 と CBM 複合体を構成し、これらの遺伝子の突然変異は、NF-κB シグナル経路の構成型活性化を引き起こすことができる。

【0003】

ABC-DLBCL の増殖は、NF-κB シグナル経路の持続的活性化に強く依存する。中国リンパ腫の発病率の 16% を占め、中国 DLBCL の 40% を占めている。MALT リンパ腫は、MALT 1 と BCL 10 遺伝子の転座転位に起因し、中国リンパ腫の発病

率の 9 % を占めている。また、M A L T 阻害剤は、B T K 阻害剤耐性の C L L 患者にも用いられることが期待されている。

【0004】

現在、世界ではジョンソン・エンド・ジョンソンの化合物 J N J - 6 7 8 5 6 6 3 3 のみが臨床 I に入っている。2019 年 4 月の N C T 0 3 9 0 0 5 9 8 試験を臨床 I 期、2020 年 12 月の N C T 0 4 6 5 7 2 2 4 試験を臨床 I b 期とし、B T K 阻害剤との併用を採用した。

【0005】

現在公開されている M A L T 1 阻害剤特許出願には、次のものが含まれる：

ジョンソン・エンド・ジョンソンの特許化合物 (W O 2 0 1 8 1 1 9 0 3 6、W O 2 0 1 9 2 4 3 9 6 4、W O 2 0 1 9 2 4 3 9 6 5、W O 2 0 2 0 2 0 8 2 2 2)、ノバルティスの M L T - 9 8 5 など (W O 2 0 1 5 1 8 1 7 4 7、W O 2 0 1 7 0 8 1 6 4 1)、L u p i n の L N D - 7 0 0 1 1 0 など (W O 2 0 1 8 0 2 0 4 7 4)、M e d v i r の c m p d A など (W O 2 0 1 8 2 2 6 1 5 0)、T a k e d a の特許化合物 (W O 2 0 2 0 1 1 1 0 8 7)、コーネル大学の特許化合物 (W O 2 0 1 4 0 7 4 8 1 5、W O 2 0 1 8 1 6 5 3 8 5、W O 2 0 1 8 0 8 5 2 4 7) 及び T o r a y の特許化合物 (W O 2 0 1 7 0 5 7 6 9 5、W O 2 0 1 8 0 2 1 5 2 0、W O 2 0 1 8 1 5 9 6 5 0)。

10

【0006】

M A L T 1 阻害剤は、薬物として医薬業界での応用が期待されており、

その一：A B C - D L B C L の標的療法となることが期待されている。現在の標準療法は、R - C h o p であり、予後は悪い。

20

その二：B T K 耐性後の C L L 及び M C L 患者の後続治療になると期待されている。

【0007】

現在の阻害剤の主な問題：体外活性は、酵素活性から細胞活性への低下が多く、化合物の薬剤形成性の向上が待たれる (半減期が比較的短いなど)。

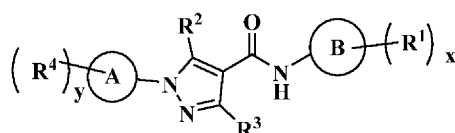
【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、一般式 (I) に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩を提供することであり、ここで、一般式 (I) に示す化合物の構造は以下のとおりであり、

30

【化 1】



(I)

ここで、

環 A は、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

40

環 B は、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R¹ は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、- C R_{c c} = C R_{d d} (C H₂)_n R_{a a}、- C R_{c c} = C R_{d d} (C H₂)_n N R_{a a} R_{b b}、-

50

$CR_{cc} = CR_{dd} (CH_2)_n NR_{ee} C(O) R_{aa}$ 、 $-CR_{cc} = CR_{dd} (CH_2)_n NR_{ee} C(O) NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa} R_{bb})_n (CH_2)_m R_{cc}$ 、 $-NR_{ee} (CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n SR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(O) R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(=NR_{ee}) R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(O) OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n C(O) NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{ee} C(O) R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n N=S(O) R_{cc} R_{ee}$ 又は $-(CH_2)_n NR_{ee} S(O)_m R_{cc}$ から選択され、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

10

好ましくは、 R^1 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-CR_{cc} = CR_{dd} (CH_2)_n R_{aa}$ 、 $-CR_{cc} = CR_{dd} (CH_2)_n NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-CR_{cc} = CR_{dd} (CH_2)_n NR_{ee} C(O) R_{aa}$ 、 $-CR_{cc} = CR_{dd} (CH_2)_n NR_{ee} C(O) NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa} R_{bb})_n (CH_2)_m R_{cc}$ 、 $-NR_{ee} (CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n SR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(O) R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(=NR_{ee}) R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(O) OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n C(O) NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{ee} C(O) R_{cc}$ 又は $-(CH_2)_n NR_{ee} S(O)_m R_{cc}$ から選択され、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

20

R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

30

R^3 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、ここで、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

40

R^4 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、オキソ基、チオ基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-CR_{33} = CR_{44} (CH_2)_p R_{11}$ 、 $-CR_{33} = CR_{44} (CH_2)_p NR_{11} R_{22}$ 、 $-CR_{33} = CR_{44} (CH_2)_p NR_{55} C(O) R_{11}$ 、 $-CR_{33} = CR_{44} (CH_2)_p NR_{55} C(O) NR_{11} R_{22}$ 、 $-O(CH_2)_p R_{33}$ 、 $-$

50

$OC(R_{11}R_{22})_q(CH_2)_pR_{33}$ 、 $-NR_{55}(CH_2)_pR_{33}$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_pR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pOR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pSR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)R_{33}$ 、 $-(CH_2)_pC(=NR_{55})R_{33}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pS(O)_qR_{33}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{11}R_{22}$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{22}$ 、 $-(CH_2)_pNR_{55}C(O)R_{33}$ 又は $-(CH_2)_pNR_{55}S(O)_qR_{33}$ から選択され、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

又は、隣接しているか又は隣接していない任意の二つの R^4 は、連結して一つのシクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基を形成してもよく、ここで、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R_{aa} と R_{bb} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

又は、 R_{aa} 及び R_{bb} は、隣接する原子と共に、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基を形成し、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

$R_{cc} \sim R_{ee}$ は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

R_{11} と R_{22} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

又は、 R_{11} 及び R_{22} は、隣接する原子と共に、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基を形成し、前記シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、

$R_{33} \sim R_{55}$ は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、重水素化アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノ置換アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基

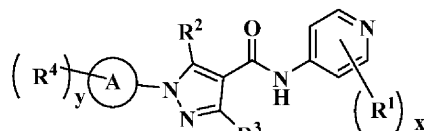
、アリール基とヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに置換されてもよく、
 m は、0、1、2 又は 3 であり、
 n は、0、1、2 又は 3 であり、
 p は、0、1、2 又は 3 であり、
 q は、0、1、2 又は 3 であり、
 x は、0、1、2、3 又は 4 であり、且つ
 y は、0～6 の整数である。

【0009】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩は、さらに一般式 (II) :

10

【化2】



(II)

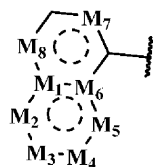
に示すとおりである。

【0010】

20

本発明の一つの好ましい実施形態において、環 A は、

【化3】



から選択され、

ここで、 M_1 は、 $-N-$ 又は $-C-$ から選択され、 M_2 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ から選択され、 M_3 は、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 又は $-C(NH)-$ から選択され、 M_4 は、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-N-$ から選択され、 M_6 は、 $-N-$ 、 $-CH-$ 又は $-CH-$ から選択され、 M_5 又は M_7 は、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-CH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ であり又は存在せず、 M_8 は、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-CH-$ から選択され、

30

好ましくは、 M_1 は、 $-N-$ 又は $-C-$ から選択され、 M_2 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ から選択され、 M_3 は、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 又は $-C(NH)-$ から選択され、 M_4 は、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-N-$ から選択され、 M_6 は、 $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され、 M_5 又は M_7 は、 $-CH-$ 、 $-CH_2-$ であり又は存在せず、 M_8 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-CH-$ から選択され、

40

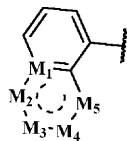
任意選択的に、環 A は、さらに 1～3 個の R^4 で置換され、任意の二つの R^4 は、隣接する原子と共に、 C_3-8 シクロアルキル基、酸素、硫黄又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～8 員ヘテロシクリル基、 C_6-10 アリール基、若しくは酸素、硫黄又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～8 員ヘテロアリール基を形成し、

好ましくは、環 A は、さらに 1～3 個の R^4 で置換され、任意の二つの R^4 は、隣接する原子と共に、 C_3-8 シクロアルキル基、酸素又は窒素から選択される 1～2 個の原子を含有する 3～8 員ヘテロシクリル基、 C_6-10 アリール基、若しくは酸素又は窒素か

50

ら選択される1～2個の原子を含有する3～8員ヘテロアリール基を形成し、
好ましくは、
環Aは、

【化4】



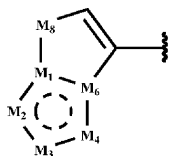
から選択され、

M₁は、-N-又は-C-から選択され、M₂は、-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-又は-S-から選択され、M₃は、-N-、-NH-、-CH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(S)-又は-C(NH)-から選択され、M₄は、-CH-、-CH₂-又は-N-から選択され、M₅は、-O-、-N-、-CH-、-CH₂-であり又は存在せず、

好ましくは、M₁は、-N-又は-C-から選択され、M₂は、-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-又は-S-から選択され、M₃は、-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-又は-C(NH)-から選択され、M₄は、-CH-、-CH₂-又は-N-から選択され、M₅は、-CH-、-CH₂-であり又は存在せず、

又は、環Aは、

【化5】



から選択され、

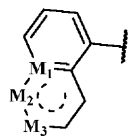
M₁は、-N-又は-C-から選択され、M₂は、-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-又は-CH-から選択され、M₃は、-CH-又は-N-から選択され、M₄は、-NH-又は-CH-から選択され、M₆は、-NH-又は-CH-から選択され、M₈は、-S-又は-CH-から選択され、

任意選択的に、環Aは、さらに1～2個のR⁴で置換され、任意の二つのR⁴は、隣接する原子と共に、C₃-6シクロアルキル基、若しくは酸素又は窒素から選択される1～2個の原子を含有する3～6員ヘテロシクリル基を形成し、

より好ましくは、

環Aは、

【化6】



から選択され、

M₁は、-N-又は-C-から選択され、M₂は、-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-又は-S-から選択され、M₃は、-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-又は-C(NH)-から選択され、

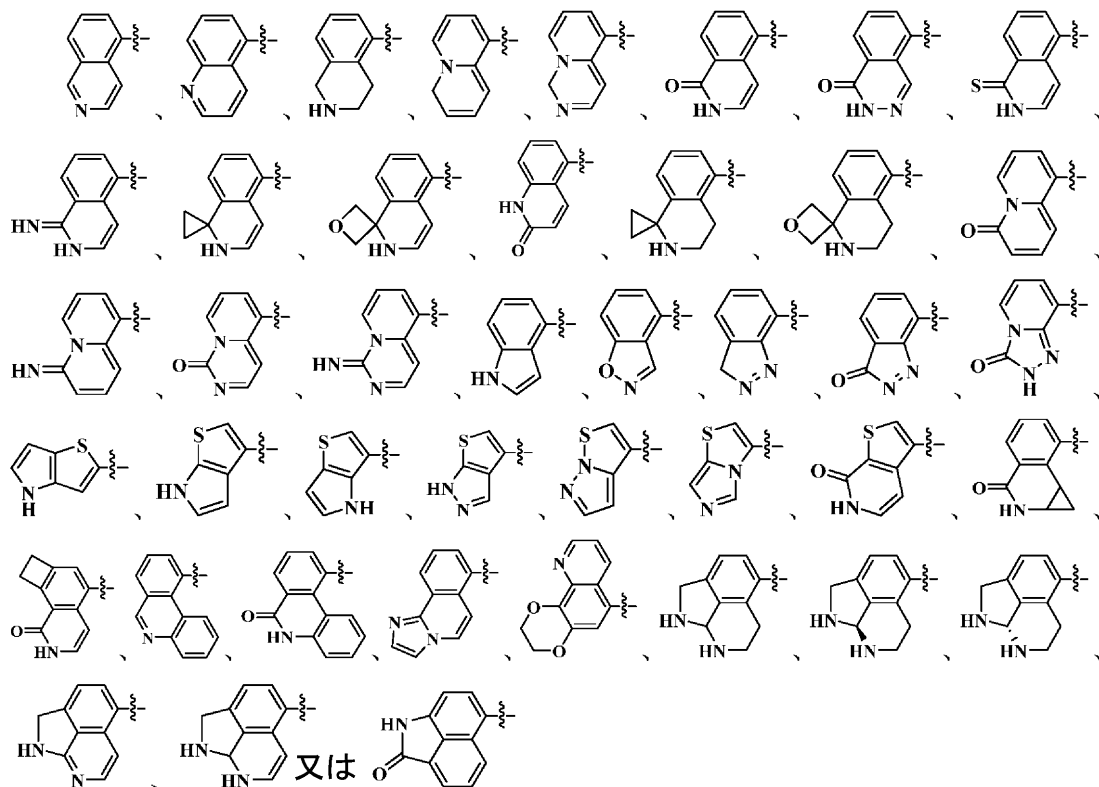
任意選択的に、環Aは、さらに1～2個のR⁴で置換され、任意の二つのR⁴は、隣接

する原子と共に、 C_{3-6} シクロアルキル基、若しくは酸素又は窒素から選択される1～2個の原子を含有する3～6員ヘテロシクリル基を形成する。

【0011】

本発明の一つの好ましい実施形態において、環Aは、以下の基：

【化7】



10

20

から選択される。

【0012】

本発明の一つの好ましい実施形態において、 R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

30

40

好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3

50

～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

さらに好ましくは、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基又はシクロプロピル基である。

【0013】

本発明の一つの好ましい実施形態において、 R^3 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基又は5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、シアノ基、オキソ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

さらに好ましくは、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、メチル基、エチル基又はトリフルオロメチル基である。

【0014】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩は、さらに、一般式（I-A）に示すとおりであり、

10

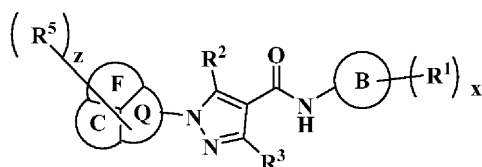
20

30

40

50

【化 8】



(I-A)

ここで、

環 B は、 C_3-12 シクロアルキル基、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-14 アリール基又は $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、環 B は、 C_6-12 アリール基又は $1 \sim 3$ 個の窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含有する $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール基から選択され、

より好ましくは、環 B は、フェニル基、 $5 \sim 7$ 員窒素含有ヘテロアリール基、ベンゾ $5 \sim 7$ 員窒素含有ヘテロアリール基、 $5 \sim 7$ 員窒素含有ヘテロアリールフェニル基、 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール縮合 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール基又は三環式ヘテロアリール基から選択され、

よりさらに好ましくは、環 B は、フェニル基、ピリジル基又はピリダジニル基から選択され、

環 C は、 C_3-6 シクロアルキル基、 $3 \sim 8$ 員ヘテロシクリル基又は $5 \sim 8$ 員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、 C_5-6 シクロアルキル基又は $5-6$ 員ヘテロシクリル基であり、

より好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、 $1 \sim 3$ 個の窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含有する 5 員ヘテロシクリル基、 $1 \sim 3$ 個の窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を含有する 6 員ヘテロシクリル基であり、

環 F は、 C_3-6 シクロアルキル基、 $3 \sim 8$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は $5 \sim 12$ 員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、 C_5-6 シクロアルキル基、 $5-6$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-8 アリール基又は $5 \sim 8$ 員ヘテロアリール基であり、

環 Q は、 C_3-6 シクロアルキル基、 $3 \sim 8$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は $5 \sim 12$ 員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、 C_5-6 シクロアルキル基、 $5-6$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-8 アリール基又は $5 \sim 8$ 員ヘテロアリール基であり、

R^1 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $3 \sim 12$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基、 $5 \sim 12$ 員ヘテロアリール基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 又は $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、

C₁ - 6 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 12 シクロアルキル基、3 ~ 12 員ヘテロシクリル基、C₆ - 12 アリール基と 5 ~ 12 員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁ - 6 重水素化アルキル基、C₁ - 6 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 12 シクロアルキル基、3 ~ 12 員ヘテロシクリル基、C₆ - 12 アリール基と 5 ~ 12 員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R² は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、C₁ - 6 重水素化アルキル基、C₁ - 6 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、3 ~ 14 員ヘテロシクリル基、C₆ - 14 アリール基又は 5 ~ 14 員ヘテロアリール基から選択され、

R³ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、C₁ - 6 重水素化アルキル基、C₁ - 6 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、3 ~ 14 員ヘテロシクリル基、C₆ - 14 アリール基又は 5 ~ 14 員ヘテロアリール基から選択され、

R⁵ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁ - 6 重水素化アルキル基、C₁ - 6 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、3 ~ 14 員ヘテロシクリル基、C₆ - 14 アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、- (CH₂)_{n2} C (O) R_a、- (CH₂)_{n2} C (O) O R_a、- (CH₂)_{n2} O R_a、- (CH₂)_{n2} R_a 又は - (CH₂)_{n2} S (O) m₂ R_a から選択され、前記アミノ基、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、C₁ - 6 重水素化アルキル基、C₁ - 6 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、3 ~ 14 員ヘテロシクリル基、C₆ - 14 アリール基と 5 ~ 14 員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 6 アルキル基、C₂ - 6 アルケニル基、C₂ - 6 アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁ - 6 重水素化アルキル基、C₁ - 6 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ - 6 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、3 ~ 14 員ヘテロシクリル基、C₆ - 14 アリール基と 5 ~ 14 員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは R⁵ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 3 アルキル基、C₂ - 4 アルケニル基、C₂ - 4 アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁ - 3 重水素化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 3 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ - 3 アルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、3 ~ 12 員ヘテロシクリル基、C₆ - 12 アリール基、5 ~ 12 員ヘテロアリール基、- (CH₂)_{n2} C (O) R_a、- (CH₂)_{n2} C (O) O R_a、- (CH₂)_{n2} O R_a、- (CH₂)_{n2} R_a 又は - (CH₂)_{n2} S (O) m₂ R_a から選択され、前記アミノ基、C₁ - 3 アルキル基、C₂ - 4 アルケニル基、C₂ - 4 アルキニル基、C₁ - 3 重水素化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₁ - 3 ハロゲン化アルコキシ基、C₁ - 3 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ - 3 アルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、3 ~ 12 員ヘテロシクリル基、C₆ - 12 アリール基と 5 ~ 12 員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 3 アルキル基、C

10

20

30

40

50

2-4アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁₋₃重水素化アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₃ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基と5~12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R_aは、水素重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₃アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、C₁₋₃重水素化アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₃ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基又は5~12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、C₁₋₃アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、C₁₋₃重水素化アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₃ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基と5~12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₃アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁₋₃重水素化アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₃ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基と5~12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R_{aa}とR_{bb}は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆重水素化アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁₋₆アルキル基、C₃₋₁₂シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基又は5~12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₁₂シクロアルキル基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-, -(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}と-(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}の一つ又は複数の置換基で置換され、

又は、R_{aa}及びR_{bb}は、隣接する原子とともに、C₃₋₁₂シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基又は5~12員ヘテロアリール基、前記C₃₋₁₂シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基と5~12員ヘテロアリール基を形成し、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆重水素化アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、シアノ置換C₁₋₆アルキル基、C₃₋₁₂シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、C₆₋₁₂アリール基、5~12員ヘテロアリール基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH₂)_{m1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-, -(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}と-(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R_{cc} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $3 \sim 12$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は $5 \sim 12$ 員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ の一つ又は複数の置換基で置換され、

10

R_{a1} 、 R_{b1} と R_{c1} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $3 \sim 12$ 員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は $5 \sim 12$ 員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基と C_3-12 シクロアルキル基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

20

m は、0、1、2又は3であり、

m_1 は、0、1、2又は3であり、

m_2 は、1又は2から選択され、

n は、0、1、2又は3であり、

n_1 は、0、1、2又は3であり、

n_2 は、0、1、2又は3から選択され、

x は、0、1、2、3又は4から選択され、且つ

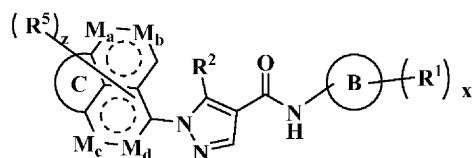
z は、0、1、2又は3から選択されることを特徴とする。

30

【0015】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩は、さらに一般式 (III) に示すとおりであり、

【化9】



(III)

40

ここで、

M_a 、 M_b 、 M_c 又は M_d は、それぞれ独立して $-N-$ 、 $-NH-$ 又は $-CH-$ から選択され、

環 C は、フェニル基、 C_3-6 シクロアルキル基、 $5 \sim 7$ 員ヘテロシクリル基又は $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、1～3個の窒素原子及び／又は1～2個の酸素原子を含有する5員ヘテロシクリル基、1～3個の窒素原子及び／又は1～2個の酸素原子を含有する6員ヘテロシクリル基、1～3個の窒素原子を含有する5員ヘテロアリール基又は1～3個の窒素原子を含有する6員ヘテロアリール基であり、

50

R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R^5 は、好ましくは、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、オキソ基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基又はシクロブチル基から選択され、

z は、0、1、2又は3から選択されることを特徴とする。

【0016】

本発明の一つの好ましい実施形態において、環Bは、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～14員ヘテロシクリル基、 C_{6-14} アリール基又は5～14員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、環Bは、 C_{6-12} アリール基、又は1～3個の窒素原子、1個の酸素原子及び／又は1個の硫黄原子を含有する5～14員ヘテロアリール基から選択され、

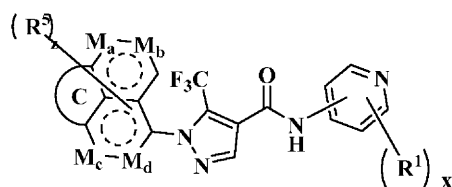
より好ましくは、環Bは、フェニル基、5～7員窒素含有ヘテロアリール基、ベンゾ5～7員窒素含有ヘテロアリール基、5～7員窒素含有ヘテロアリールフェニル基、5～7員ヘテロアリール縮合5～7員ヘテロアリール基又は三環式ヘテロアリール基から選択され、

よりさらに好ましくは、環Bは、フェニル基、ピリジル基又はピリダジニル基から選択される。

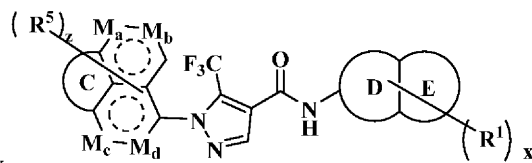
【0017】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩は、さらに一般式 (IV) 又は (V) に示すとおりであり、

【化10】



(IV)



(V)

10

20

30

40

50

環 D は、フェニル基、5 員ヘテロアリール基又は 6 員ヘテロアリール基から選択され、
好ましくは、フェニル基、1 ～ 3 個の窒素原子を含有する 5 員ヘテロアリール基又は 1
～ 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリール基であり、
より好ましくは、フェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基又はピリダジニル基であり、

環 E は、フェニル基、C₃ – 6 シクロアルキル基、5 ～ 7 員ヘテロシクリル基又は 5 ～
7 員ヘテロアリール基から選択され、

好ましくは、フェニル基、C₅ – 6 シクロアルキル基、1 ～ 3 個の窒素原子及び／又は
1 ～ 2 個の酸素原子を含有する 5 員ヘテロシクリル基、1 ～ 3 個の窒素原子及び／又は 1
～ 2 個の酸素原子を含有する 6 員ヘテロシクリル基、1 ～ 3 個の窒素原子を含有する 5 員
ヘテロアリール基又は 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリール基であり、

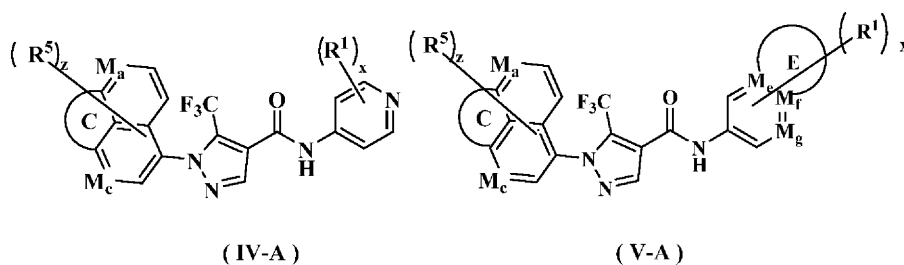
10

より好ましくは、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピ
ラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジ
ニル基又はピラジニル基である。

【0018】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学
的に許容可能な塩は、さらに一般式 (IV-A) 又は (V-A) に示すとおりであり、

【化 11】



20

ここで、

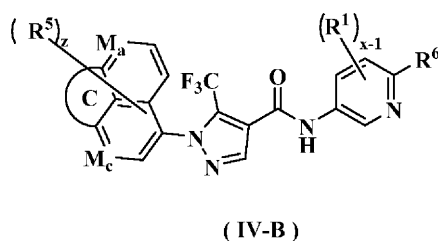
Ma、Mc、Me、Mf 又は Mg は、それぞれ独立して –N– 又は –CH– から選択さ
れる。

【0019】

30

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学
的に許容可能な塩は、さらに一般式 (IV-B) に示すとおりであり、

【化 12】



40

ここで、

Ma は、–N– 又は –CH– から選択され、

Mc は、–N– 又は –CH– から選択され、

R₆ は、3 ～ 7 員ヘテロシクリル基又は 5 ～ 7 員ヘテロアリール基から選択され、前記
3 ～ 7 員ヘテロシクリル基と 5 ～ 7 員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素
、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ – 6 アルキル基、C₂
– 6 アルケニル基、C₂ – 6 アルキニル基、オキソ基、チオ基、C₁ – 6 重水素化アルキル
基、C₁ – 6 ハロゲン化アルキル基、C₁ – 6 アルコキシ基、C₁ – 6 ハロゲン化アルコキ
シ基、C₁ – 6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C₁ – 6 アルキル基、C₃ – 12 シクロ

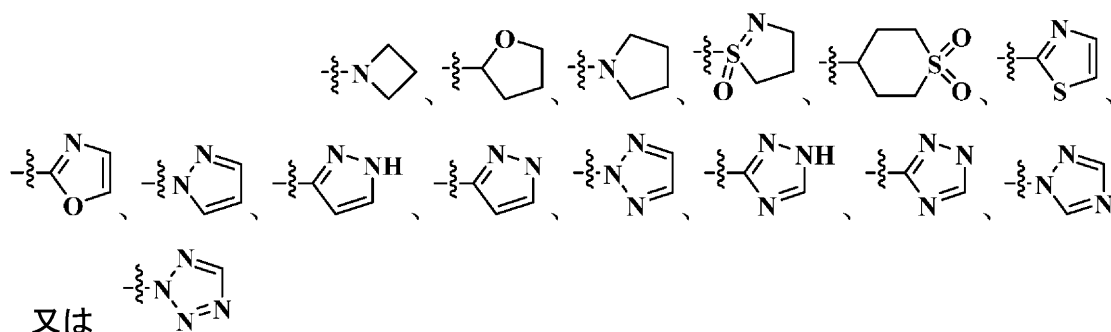
50

アルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは、 R_6 は、4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基又は5員ヘテロアリール基から選択され、前記4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基と5員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基と5～8員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

より好ましくは、 R_6 は、

【化13】



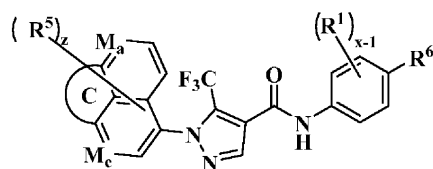
又は

から選択され、任意選択的には、さらに重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、オキソ基、チオ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基とトリフルオロメトキシ基のうちの一つ又は複数の置換基で置換されることを特徴とする。

【0020】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩は、さらに一般式(IV-C)に示すとおりであり、

【化14】



(IV-C)

ここで、

M_a は、 $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され、

M_c は、 $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され、

R_6 は、3～7員ヘテロシクリル基又は5～7員ヘテロアリール基から選択され、前記3～7員ヘテロシクリル基と5～7員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロア

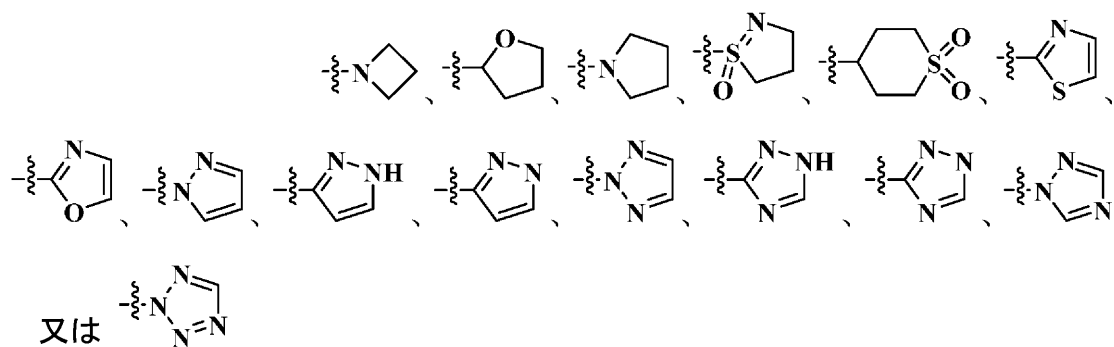
リール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

好ましくは、 R_6 は、4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基又は5員ヘテロアリール基から選択され、前記4員ヘテロシクリル基、5員ヘテロシクリル基、6員ヘテロシクリル基と5員ヘテロアリール基は、任意選択的に、さらに重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～8員ヘテロシクリル基、 C_{6-10} アリール基と5～8員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

10

より好ましくは、 R_6 は、

【化15】



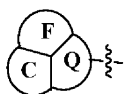
20

から選択され、任意選択的には、さらに重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、オキソ基、チオ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基とトリフルオロメトキシ基のうちの一つ又は複数の置換基で置換される。

【0021】

本発明の一つの好ましい実施形態において、

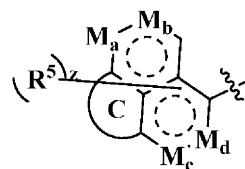
【化16】



30

は、

【化17】



40

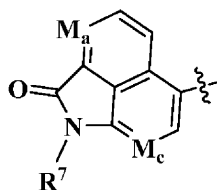
から選択され、

前記 M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^5 、環Cと z は、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりであり、

は、好ましくは、

50

【化 18】



から選択され、

R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12 員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5～12 員ヘテロアリール基、 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 又は $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$ から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12 員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と 5～12 員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12 員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と 5～12 員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R_a は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12 員ヘテロシクリル基又は 5～12 員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12 員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と 5～12 員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12 員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と 5～12 員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

n_2 は、0、1、2 又は 3 から選択され、

m_2 は、1 又は 2 から選択され、

前記 M_a と M_c は、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりであることを特徴とする。

【0022】

本発明の一つの好ましい実施形態において、

10

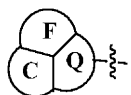
20

30

40

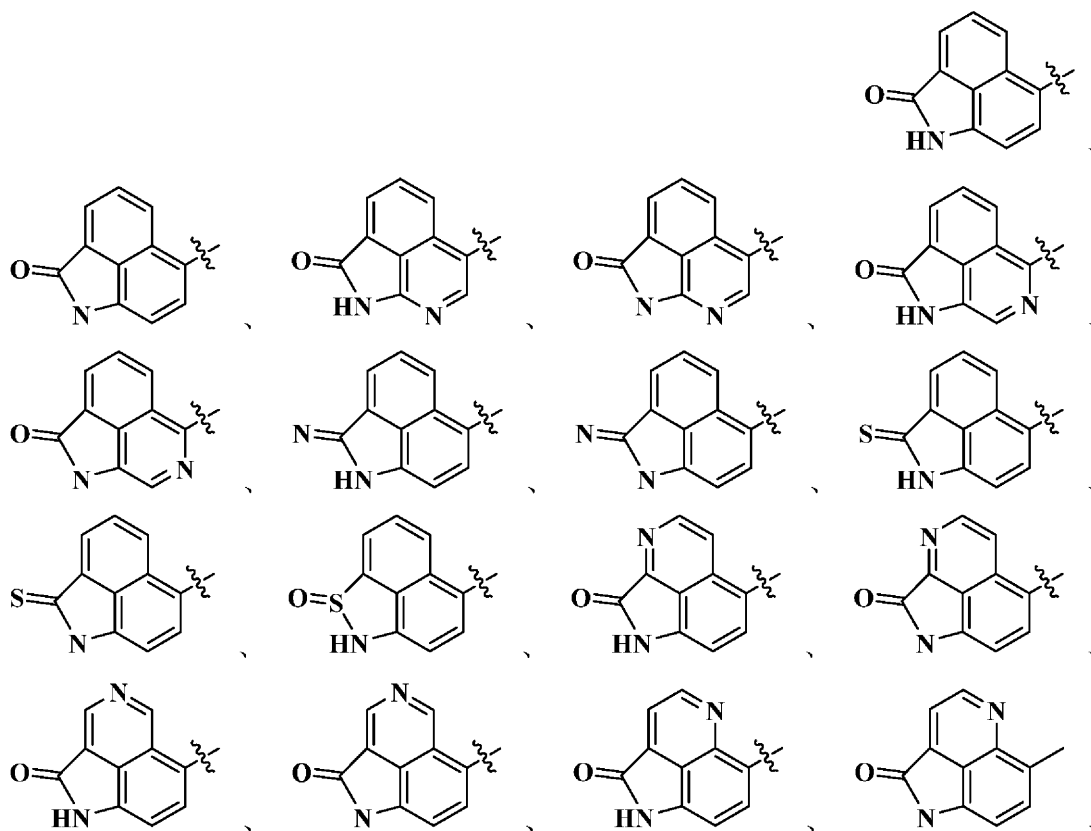
50

【化 19】



は、

【化 20】



10

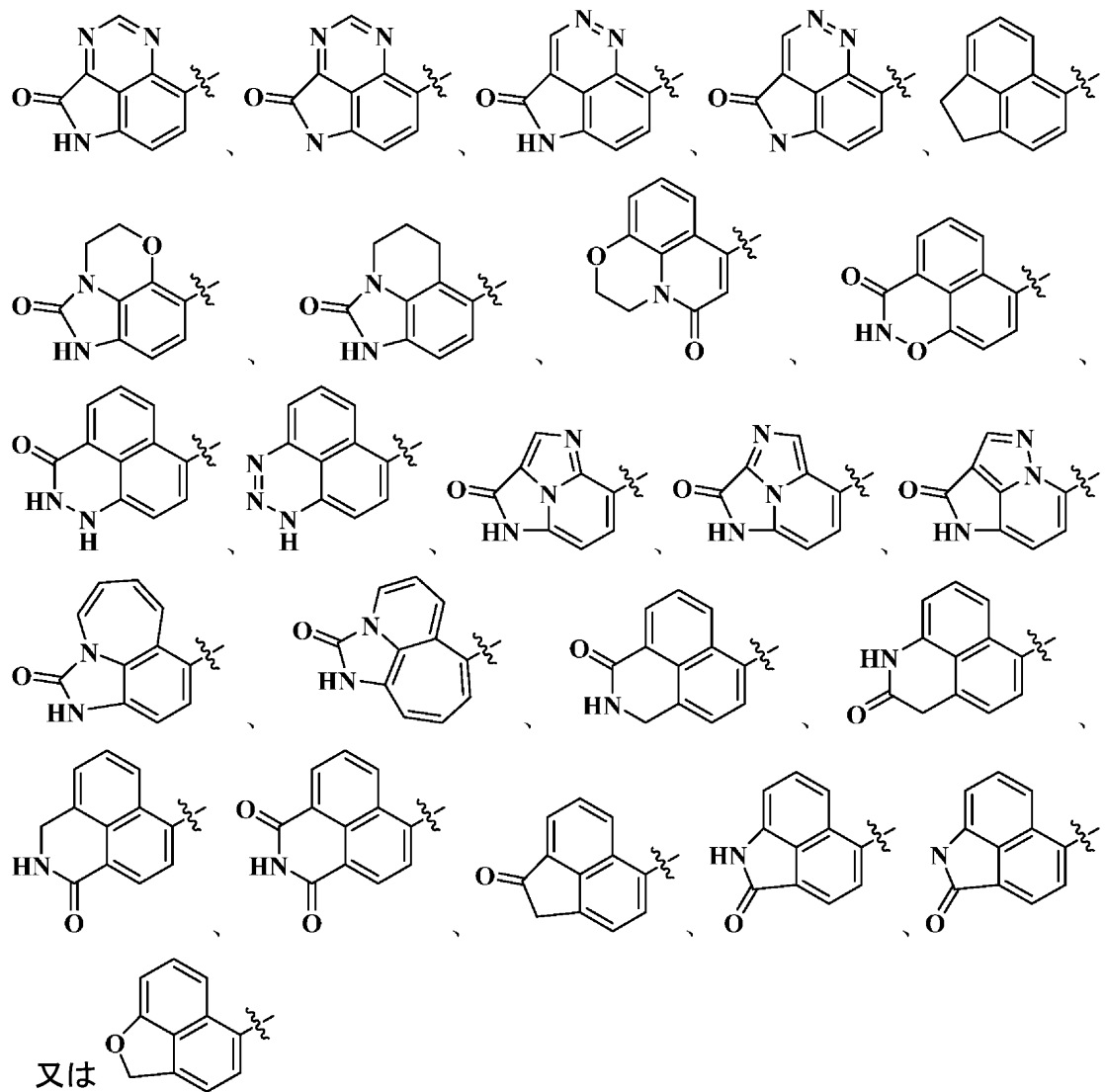
20

30

40

50

【化 2 1】



から選択される。

【0023】

本発明の一つの好ましい実施形態において、環Cは、

10

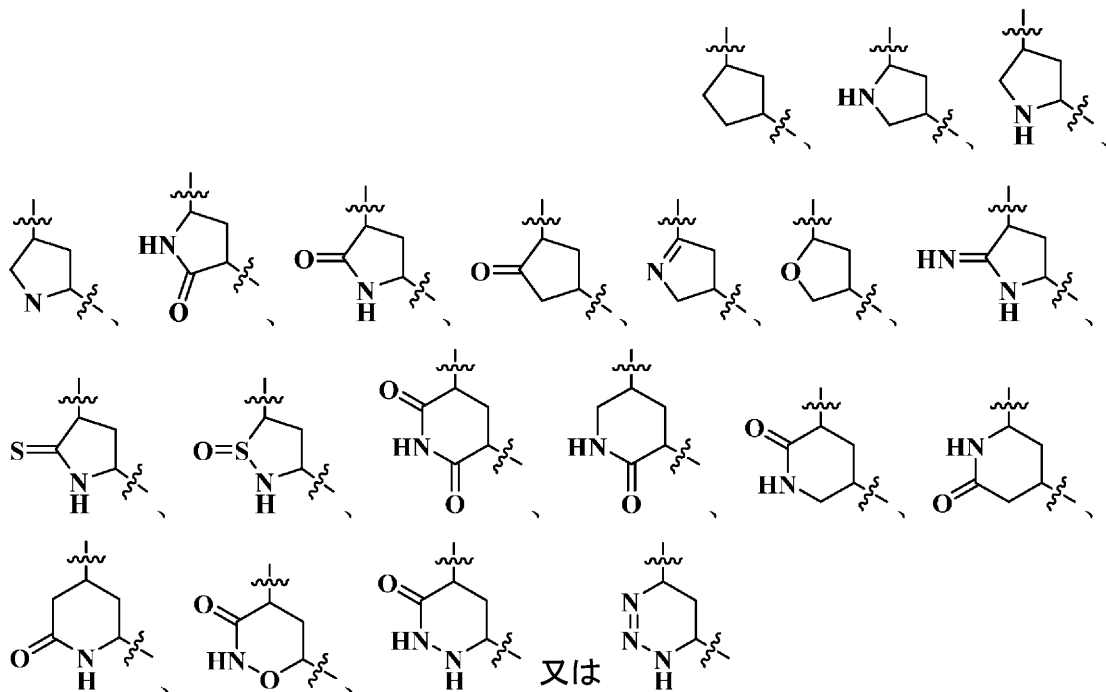
20

30

40

50

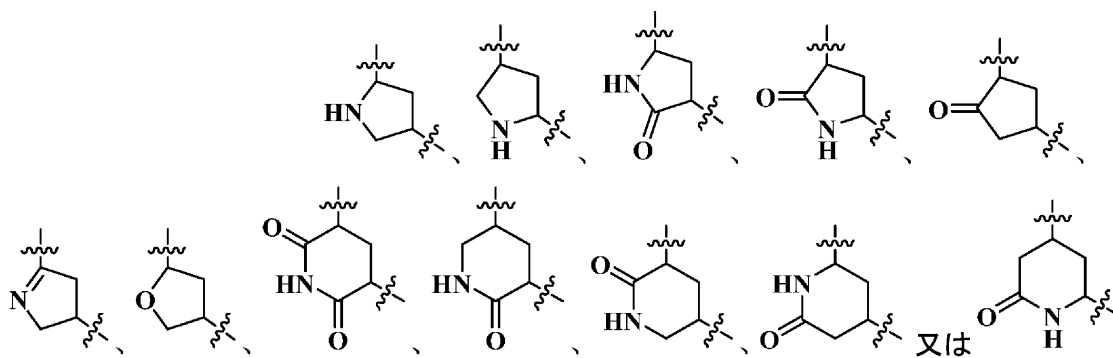
【化 2 2】



10

20

から選択され、
好ましくは、環 C は、
【化 2 3】



30

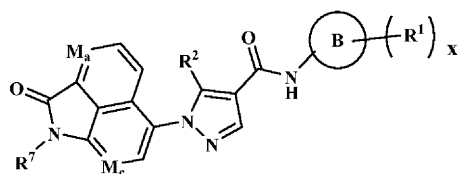
から選択される。

【0024】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩は、さらに一般式 (VI) に示すとおりであり、

【化 2 4】

40



(VI)

R⁷ は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、C₁ - 3 アルキル基、C₂ - 4 アルケニル基、C₂ - 4 アルキニル基、C₁ - 3 重水素化アル

50

キル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 又は $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$ から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R^7 は、好ましくは、水素、重水素、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロブチル基、ベンジル基又はp-メトキシベンジル基から選択され、

R_a は、水素重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

n_2 は、0、1、2又は3から選択され、

m_2 は、1又は2から選択される。

【0025】

本発明の一つの好ましい実施形態において、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩は、さらに一般式(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)、(VI-D)、(VI-E)、(VI-F)又は(VI-G)：

10

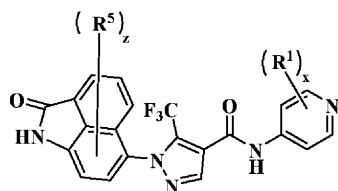
20

30

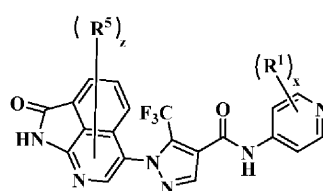
40

50

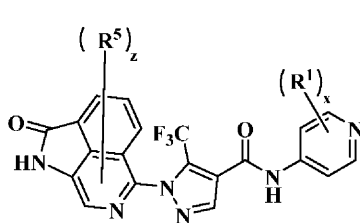
【化 2 5】



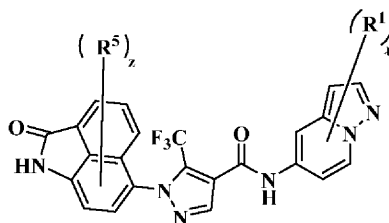
(VI-A)



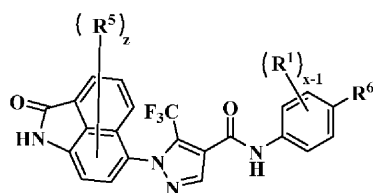
(VI-B)



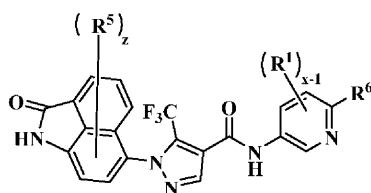
(VI-C)



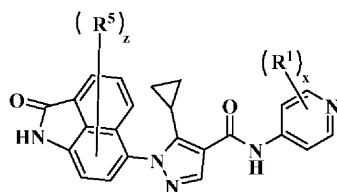
(VI-D)



(VI-E)



(VI-F)



(VI-G)

に示すとおりである。

【0026】

本発明の一つの好ましい実施形態において、 R^1 は、独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3~12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5~12員ヘテロアリール基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 又は $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、

3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R^1 は、独立して好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 又は $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} 重水素化アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R^1 は、より好ましくは、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 又は $-(CH_2)_nOR_{cc}$ から選択され、前記アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

R_{aa} と R_{bb} は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ

基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ の一つ又は複数の置換基で置換され、

又は、 R_{aa} 及び R_{bb} は、隣接する原子とともに、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は5～12員ヘテロアリール基を形成し、前記 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ のうちのの一つ又は複数の置換基で置換され、

R_{cc} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ と $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ の一つ又は複数の置換基で置換され、

$R_{a1} \sim R_{c1}$ は、それぞれ独立して水素、重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基、 C_2-6 アルケニル基、 C_2-6 アルキニル基、 C_1-6 重水素化アルキル基、 C_1-6 ハロゲン化アルキル基、 C_1-6 アルコキシ基、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ基、 C_1-6 ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_1-6 アルキル基、 C_3-12 シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_6-12 アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_1-6 アルキル基と C_3-12 シクロアルキル基のうちのの一つ又は複数の置換基で置換され、

m_1 は、0、1、2又は3であり、且つ

n_1 は、0、1、2 又は 3 である。

【0027】

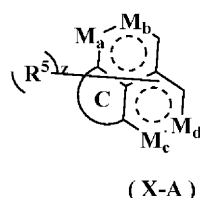
本発明のさらに好ましい実施形態において、 R^1 は、水素、重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、オキソ基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピル基、シクロブチル基、オキセタニル基、アゼチジニル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基又はチアゾリル基から選択され、前記シクロプロピル基、シクロブチル基、オキセタニル基、アゼチジニル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基とチアゾリル基は、任意選択的に重水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基とシアノ置換 C_{1-3} アルキル基のうちの一つ又は複数の置換基で置換される。

10

【0028】

本発明は、一般式 (X-A) に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩をさらに提供し、

【化26】



20

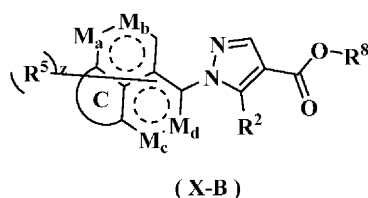
ここで、

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^5 、環 C と z は、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりである。

【0029】

本発明は、一般式 (X-B) に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩をさらに提供し、

【化27】



30

ここで、

R^8 は、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択

40

50

的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

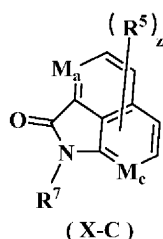
好ましくは、 R^8 は、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル基から選択され、

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、環Cとzは、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりである。

【0030】

本発明は、一般式(X-C)に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩をさらに提供し、

【化28】



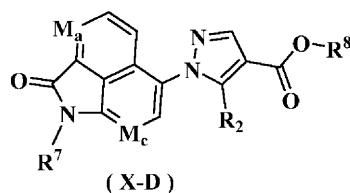
ここで、

M_a 、 M_c 、 R^5 、 R^7 とzは、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりである。

【0031】

本発明は、一般式(X-D)に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩をさらに提供し、

【化29】



ここで、

R^8 は、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基又は5～12員ヘテロアリール基から選択され、前記 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員ヘテロアリール基は、任意選択的に重水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、オキソ基、チオ基、 C_{1-3} 重水素化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル基、シアノ置換 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～12員ヘテロシクリル基、 C_{6-12} アリール基と5～12員

ヘテロアリール基のうちの一つ又は複数の置換基で置換され、

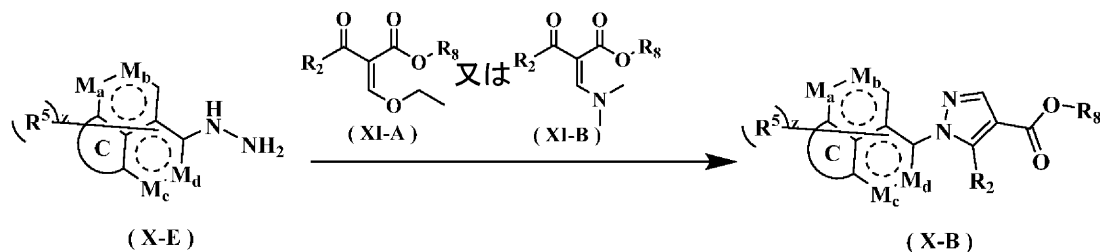
好ましくは、 R^8 は、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル基から選択され、

M_a 、 M_c と R^7 は、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりである。

【0032】

本発明は、製造一般式 (X-B) に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩を製造する方法にさらに関し、

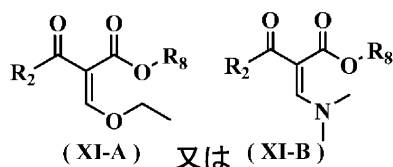
【化30】



10

一般式 (X-E) 化合物と

【化31】



20

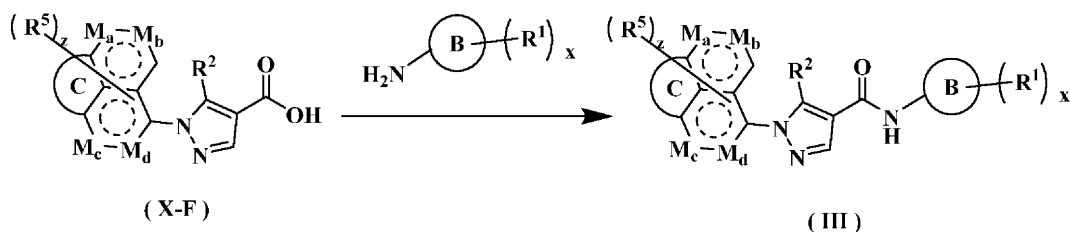
とを反応させて一般式 (X-B) 化合物を得るステップを含み、

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、 R^8 、環 C と z は、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりである。

【0033】

本発明は、一般式 (III) に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩を製造する方法にさらに関し、

【化32】



40

一般式 (X-F) 化合物を、縮合剤が存在している条件下でアミド縮合させて一般式 (III) 化合物を得るステップを含み、

前記縮合剤は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチル、カルボジイミド塩酸塩、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、HATU、HBTU、HOBt、TCTH、PyBop又はPyClOCKから選択され、

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、 R^1 、環 B、環 C、 x と z は、上記のいずれか一つの実施形態において定義されるとおりである。

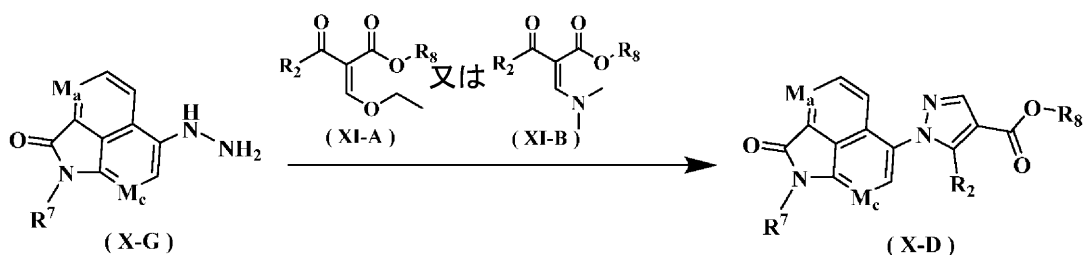
【0034】

本発明は、一般式 (X-D) に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可

50

能な塩を製造する方法にさらに関し、

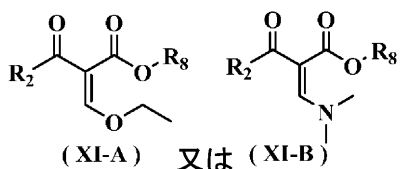
【化 3 3】



10

一般式 (X-G) 化合物と

【化 3 4】



20

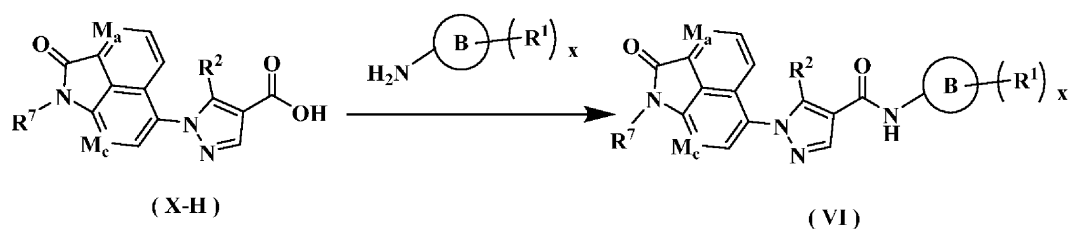
とを反応させて一般式 (X-D) 化合物を得るステップを含み、

M_a 、 M_c 、 R^2 、 R^5 、 R^8 と R^7 は、上記のいずれか一つの実施形態において定義されたとおりである。

【0035】

本発明は、一般式 (VI) に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩を製造する方法にさらに関し、

【化 3 5】



30

一般式 (X-H) 化合物を、縮合剤が存在している条件下でアミド縮合させて一般式 (VI) 化合物を得るステップを含み、

前記縮合剤は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチル、カルボジイミド塩酸塩、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、HATU、HBTU、HOBT、TCTH、PyBop又はPyClOCKから選択され、

M_a 、 M_c 、 R^2 、 R^7 、 R^1 、環Bとxは、上記のいずれか一つの実施形態において定義されたとおりである。

40

【0036】

本発明は、薬用組成物にさらに関し、それは、治療有効量の一般式 (I) 化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩及び一つ又は複数の薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤又は賦形剤を含む。

【0037】

本発明は、前記一般式 (I) 化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩、又は前記医薬組成物の、MALT1阻害剤薬物の製造における応用にさらに関する。

【0038】

本発明は、一般式 (I) に示す化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩

50

、又はその医薬組成物の、癌又は自己免疫疾患を治療する薬物の製造における応用にさらに関する。

【0039】

本発明は、癌又は自己免疫疾患を治療する方法をさらに含む。

【0040】

本発明の前記癌又は自己免疫疾患は、B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、慢性リンパ性白血病、リウマチ様関節炎、乾癬関節炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、喘息と慢性閉塞性肺疾患から選択される。

【0041】

本明細書による治療方法は、被験者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む。一つの実施形態において、本発明は、哺乳動物における癌又は自己免疫疾患を含む治療方法を提供する。該方法は、前記哺乳動物に治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物又は誘導体を投与することを含む。

【発明の詳細な説明】

【0042】

反対に述べられていない限り、明細書と特許請求の範囲で使用される用語は、以下の意味を有する。

【0043】

「アルキル基」という用語は、飽和脂肪族炭化水素基を指し、それは、1～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖基であり、好ましくは、1～8個の炭素原子を含有するアルキル基であり、より好ましくは、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基であり、最も好ましくは、1～3個の炭素原子を含有するアルキル基である。非限定的例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基、*n*-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、*n*-オクチル基、2,3-ジメチルヘキシル基、2,4-ジメチルヘキシル基、2,5-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、2-メチル-2-エチルペンチル基、2-メチル-3-エチルペンチル基、*n*-ノニル基、2-メチル-2-エチルヘキシル基、2-メチル-3-エチルヘキシル基、2,2-ジエチルペンチル基、*n*-デシル基、3,3-ジエチルヘキシル基、2,2-ジエチルヘキシル基、及びそれらの様々な分岐鎖異性体などが挙げられる。より好ましくは、1～6個の炭素原子を含有する低級アルキル基であり、非限定的実施例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基などが挙げられる。アルキル基

10

20

30

40

50

は、置換又は非置換のものであってもよく、置換される場合、置換基は、任意の利用可能な連結部位において置換されてもよく、前記置換基は、好ましくは、独立してアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はカルボキシレート基から選択される一つ又は複数の基であり、本発明では、好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、ハロゲン化アルキル基、重水素化アルキル基、アルコキシ基で置換されたアルキル基及びヒドロキシ基で置換されたアルキル基である。

10

【0044】

「アルキレン基」という用語は、アルキル基の一つの水素原子がさらに置換されることを指し、例えば、「メチレン基」は $-\text{CH}_2-$ を指し、「エチレン基」は $-(\text{CH}_2)_2-$ を指し、「プロピレン基」は $-(\text{CH}_2)_3-$ を指し、「ブチレン基」は $-(\text{CH}_2)_4-$ を指すなどである。「アルケニル基」という用語は、少なくとも二つの炭素原子及び少なくとも一つの炭素-炭素二重結合からなる、以上で定義されたアルキル基を指し、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-、2-又は3-ブテニル基などである。アルケニル基は、置換又は非置換のものであってもよく、置換される場合、置換基は、好ましくは、独立してアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基から選択される一つ又は複数の基である。

20

【0045】

「シクロアルキル基」という用語は、飽和又は部分的に不飽和の単環又は多環式の環状炭化水素置換基を指し、シクロアルキル基の環は、3~20個の炭素原子を含み、好ましくは、3~12個の炭素原子を含み、より好ましくは、3~6個の炭素原子を含む。単環式シクロアルキル基の非限定的な例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプタトリエニル基、シクロオクチル基などを含み、多環式シクロアルキル基は、スピロ環、縮合環及び架橋環のシクロアルキル基を含み、好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基及びシクロヘプチル基である。

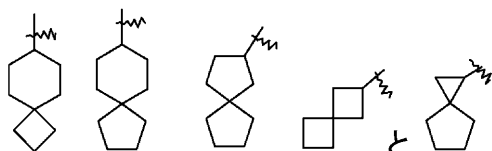
30

【0046】

「スピロシクロアルキル基」という用語は、単環同士が一つの炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有する5~20員の多環式基を指し、それは、一つ又は複数の二重結合を含有してもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環が一つもない。好ましくは、6~14員であり、より好ましくは、7~10員である。環と環との間の共有スピロ原子の数によって、スピロシクロアルキル基は、モノスピロシクロアルキル基、ビススピロシクロアルキル基又はポリスピロシクロアルキル基に分けられ、好ましくは、モノスピロシクロアルキル基及びビススピロシクロアルキル基である。より好ましくは、3員/6員、3員/5員、4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員又は5員/6員のモノスピロシクロアルキル基である。スピロシクロアルキル基の非限定的な例は、

40

【化36】

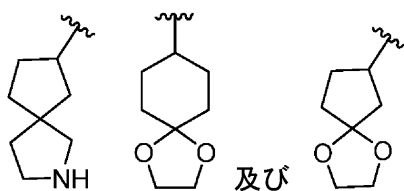


50

などを含み、

モノスピロシクロアルキル基とヘテロシクロアルキル基がスピロ原子を共有するスピロシクロアルキル基も含み、非限定的な例は、

【化 3 7】



10

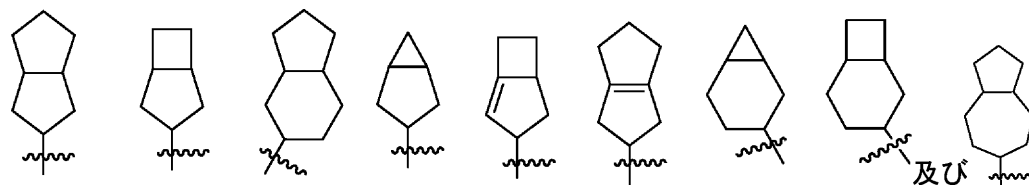
などを含む。

【0 0 4 7】

「縮合シクロアルキル基」という用語は、系における各環が系における他の環と、隣接する 1 対の炭素原子を共有する 5 ～ 20 員の全炭素多環式基を指し、ここで、一つ又は複数の環は、一つ又は複数の二重結合を含有してもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環が一つもない。好ましくは、6 ～ 14 員であり、より好ましくは、7 ～ 10 員である。構成する環の数によって、二環式、トリシクロ式、四環式又は多環式の縮合シクロアルキル基に分けられてもよく、好ましくは、二環式又はトリシクロ式であり、より好ましくは、5 員 / 5 員又は 5 員 / 6 員の二環式シクロアルキル基である。縮合シクロアルキル基の非限定的な例は、

20

【化 3 8】



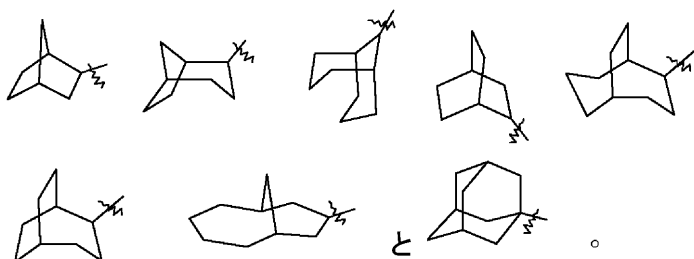
などを含む。

【0 0 4 8】

「架橋シクロアルキル基」は、任意の二つの環が、直接連結していない二つの炭素原子を共有する 5 ～ 20 員の全炭素多環式基を指し、それは、一つ又は複数の二重結合を含有してもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環が一つもない。好ましくは、6 ～ 14 員であり、より好ましくは、7 ～ 10 員である。構成する環の数によって、二環式、トリシクロ式、四環式又は多環式の架橋シクロアルキル基に分けられてもよく、好ましくは、二環式、トリシクロ式又は四環式であり、より好ましくは、二環式又はトリシクロ式である。架橋シクロアルキル基の非限定的な例は、以下を含む：

30

【化 3 9】



40

【0 0 4 9】

前記シクロアルキル基の環は、アリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクロアルキル基の環上に縮合することができ、ここで、基本骨格と連結される環はシクロアルキル基であり、非限定的な例はインダニル基、テトラヒドロナフチル基、ベンゾシクロヘプチル基などを含む。シクロアルキル基は、任意選択的に置換又は非置換のものであってもよく

50

、置換される場合、置換基は、好ましくは、独立してアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はカルボキシレート基から選択される一つ又は複数の基である。

【0050】

「ヘテロシクリル基」という用語は、飽和又は部分的に不飽和の単環又は多環式の環状炭化水素置換基を指し、それは3～20個の環原子を含み、ここで、一つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又はS(O)_m（ここで、mは0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であるが、-O-O-、-O-S-又は-S-S-の環部分を含まず、他の環原子は炭素である。好ましくは、3～12個の環原子を含み、ここで、1～4個は、ヘテロ原子であり、より好ましくは、3～8個の環原子を含み、さらに好ましくは、1～3窒素原子を含む3～8員ヘテロシクリル基は、任意選択的に、1～2個の酸素原子、硫黄原子、オキソ基で置換され、窒素含有単環式ヘテロシクリル基、窒素含有スピロヘテロシクリル基又は窒素含有縮合ヘテロシクリル基を含み、よりさらに好ましくは、3～7個の環原子を含み、ここで、1～4個は、ヘテロ原子であり、一つの実施形態において、ヘテロシクリル基は、3個、4個、5個、6個、7個又は8個の環原子を含む。

10

【0051】

単環式ヘテロシクリル基の非限定的な例は、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ホモピペラジニル基、アゼパニル基、1,4-ジアザシクロヘプチル基、ピラニル基などを含み、好ましくは、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、1,4-ジアザシクロヘプチル基及びピペラジニル基である。多環式ヘテロシクリル基は、スピロ環、縮合環及び架橋環式ヘテロシクリル基を含み、ここで、かかるスピロ環、縮合環及び架橋環式ヘテロシクリル基は、任意選択的に、単結合を介して他の基に連結されるか、又は環上の任意の二つ又は二つの以上の原子を介して他のシクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基及びヘテロアリール基にさらに並列環的に連結される。

20

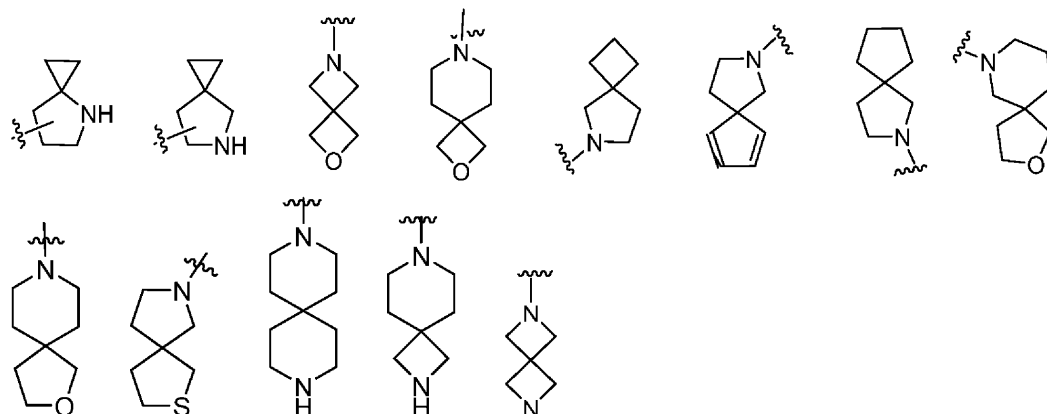
30

【0052】

「スピロヘテロシクリル基」という用語は、単環同士が一つの原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有する5～20員の多環式ヘテロシクリル基を指し、ここで、一つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又はS(O)_m（ここで、mは0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、他の環原子は炭素である。それは、一つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役したπ電子系を有する環が一つもない。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。環と環との間の共有スピロ原子の数によって、スピロヘテロシクリル基は、モノスピロヘテロシクリル基、ビススピロヘテロシクリル基又はポリスピロヘテロシクリル基に分けられ、好ましくは、モノスピロヘテロシクリル基及びビススピロヘテロシクリル基である。より好ましくは、3員／5員、3員／6員、4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員又は5員／6員のモノスピロヘテロシクリル基である。スピロヘテロシクリル基の非限定的な例は、

40

【化 4 0】



10

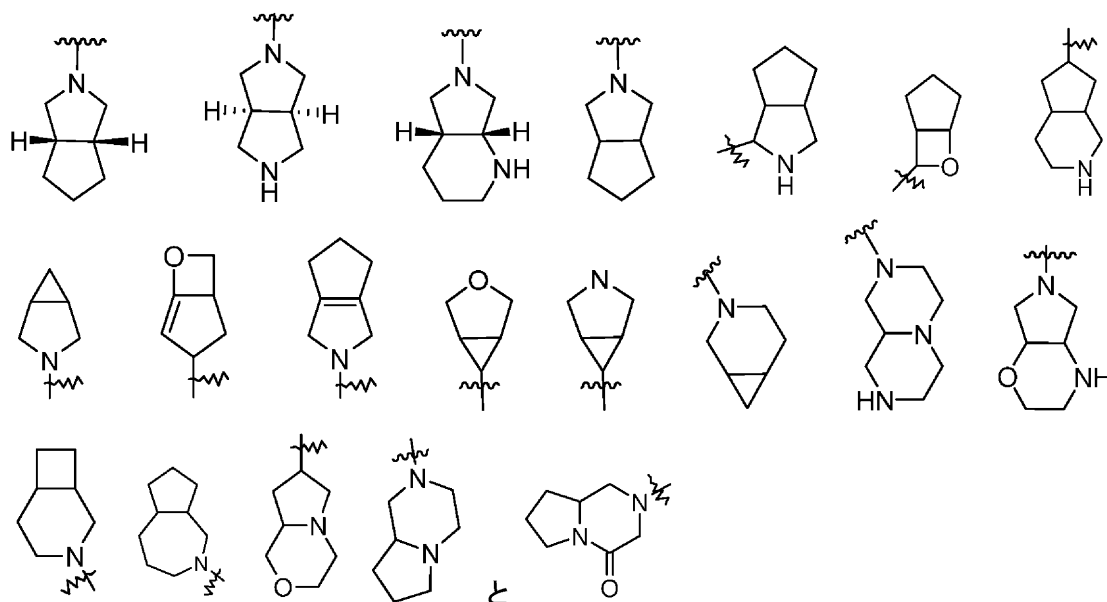
などを含む。

【0053】

「縮合ヘテロシクリル基」という用語は、系における各環が系における他の環と、隣接する1対の炭素原子を共有する5～20員の多環式ヘテロシクリル基を指し、一つ又は複数の環は、一つ又は複数の二重結合を含有してもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環が一つもなく、ここで、一つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又は $S(O)_m$ （ここで、 m は0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、他の環原子は炭素である。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。構成する環の数によって、二環式、トリシクロ式、四環式又は多環式縮合ヘテロシクリル基に分けられてもよく、好ましくは、二環式又はトリシクロ式であり、より好ましくは、5員／5員又は5員／6員の二環式縮合ヘテロシクリル基である。縮合ヘテロシクリル基の非限定的な例は、

20

【化 4 1】



30

40

などを含む。

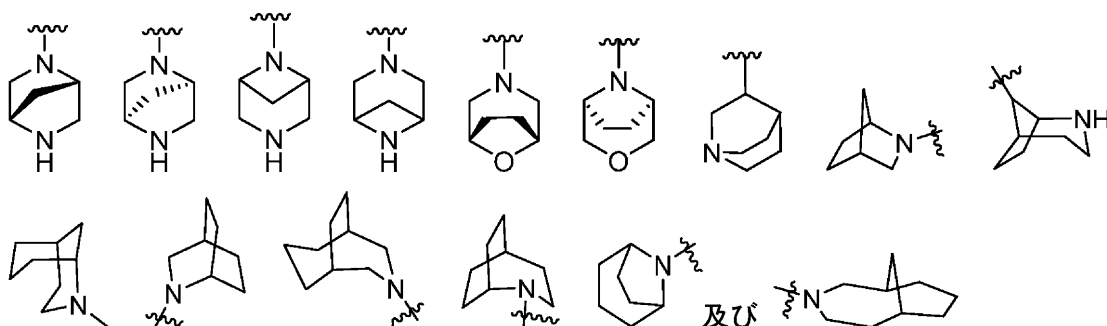
【0054】

「架橋ヘテロシクリル基」という用語は、任意の二つの環が、直接連結していない二つの原子を共有する5～14員の多環式ヘテロシクリル基を指し、それは、一つ又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役した π 電子系を有する環が一つもなく、ここで一つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又は $S(O)_m$ （ここで、 m は0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、他の環原子は炭素である。好ましくは、6～14員で

50

あり、より好ましくは、7～10員である。構成する環の数によって、二環式、トリシクロ式、四環式又は多環式架橋ヘテロシクリル基に分けられてもよく、好ましくは、二環式、トリシクロ式又は四環式であり、より好ましくは、二環式又はトリシクロ式である。架橋ヘテロシクリル基の非限定的な例は、

【化42】



10

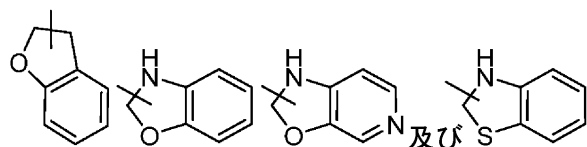
などを含む。

【0055】

前記ヘテロシクリル基の環は、アリール基、ヘテロアリール基又はシクロアルキル基の環上に縮合してもよく、ここで、基本骨格と連結される環はヘテロシクリル基であり、その非限定的な例は、

20

【化43】



などを含む。

【0056】

ヘテロシクリル基は、任意選択的に置換又は非置換のものであってもよく、置換される場合、置換基は、好ましくは、独立してアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はカルボキシレート基から選択される一つ又は複数の基である。

30

【0057】

「アリール基」という用語は、共役した π 電子系を有する6～14員全炭素単環又は縮合多環式（つまり、隣接する炭素原子対を共有する環である）基を指し、好ましくは、6～12員であり、例えば、フェニル基及びナフチル基である。より好ましくは、フェニル基である。前記アリール基の環は、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基又はシクロアルキル基の環上に縮合してもよく、5～10員ベンゾヘテロアリール基、3～8員ベンゾシクロアルキル基及び3～8員ベンゾヘテロアルキル基を含み、好ましくは、5～6員ベンゾヘテロアリール基、3～6員ベンゾシクロアルキル基及び3～6員ベンゾヘテロアルキル基であり、ここで、ヘテロシクリル基は、1～3窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含有するヘテロシクリル基であり、又は、ベンゼン環を含有する三員の窒素含有縮合環をさらに含む。

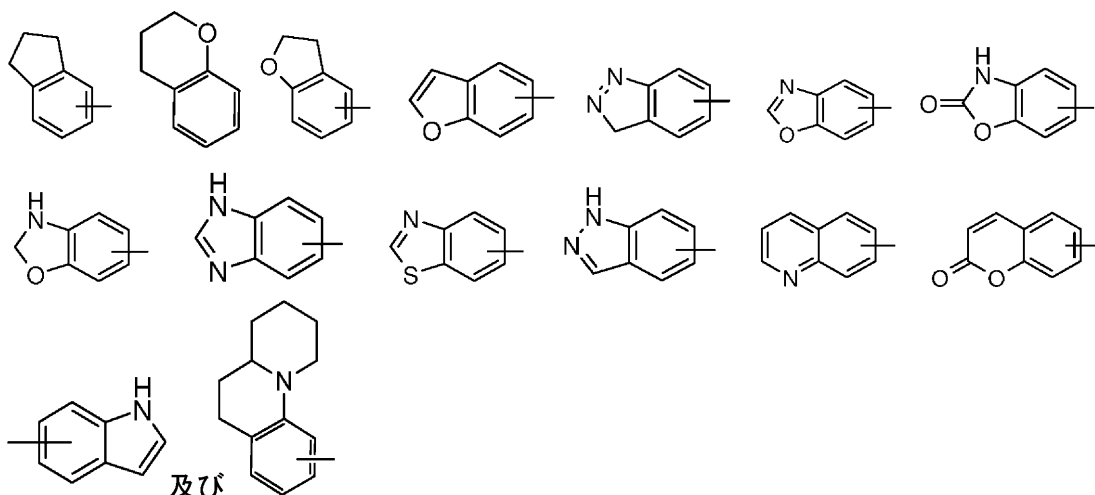
40

【0058】

ここで、基本骨格と連結される環はアリール基の環であり、その非限定的な例は、

50

【化 4 4】



10

などを含む。

【 0 0 5 9 】

アリール基は、置換又は非置換のものであってもよく、置換される場合、置換基は、好ましくは、独立して、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はカルボキシレート基から選択される一つ又は複数の基である。

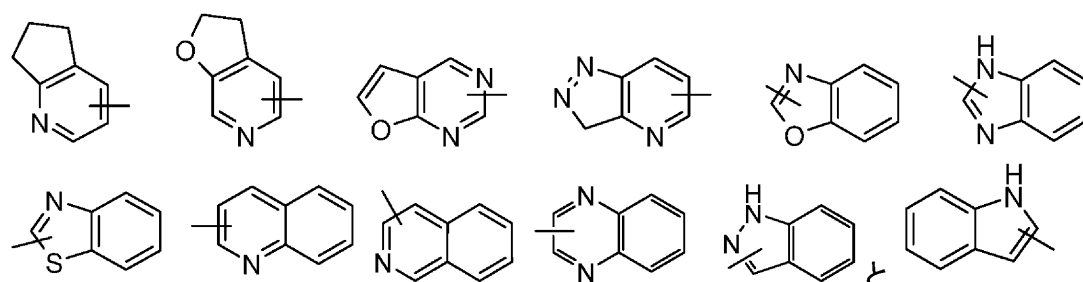
20

【 0 0 6 0 】

「ヘテロアリール基」という用語は、1～4個のヘテロ原子、5～14個の環原子を含む複素芳香族系を指し、ここで、ヘテロ原子は、酸素、硫黄及び窒素である。ヘテロアリール基は、好ましくは、5～12員であり、より好ましくは、5～8員であり、さらに好ましくは、5～7員であり、よりさらに好ましくは、5員又は6員であり、例えば、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チアジアゾール、ピリジニル基などであり、好ましくは、トリアゾリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピリミジニル基又はチアゾリル基であり、より好ましくは、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基又はピリジル基である。前記ヘテロアリール基の環は、アリール基、ヘテロシクリル基又はシクロアルキル基の環上に縮合することができ、ここで、基本骨格と連結される環はヘテロアリール基の環であり、その非限定的な例は、

30

【化 4 5】



40

などを含む。

【 0 0 6 1 】

ヘテロアリアル基は、任意選択的に置換又は非置換のものであってもよく、置換される

50

場合、置換基は、好ましくは、独立してアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシル基又はカルボキシレート基から選択される一つ又は複数の基である。

【0062】

「アルコキシ基」という用語は、 $-O-$ （アルキル基）及び $-O-$ （非置換のシクロアルキル基）を指し、ここで、アルキル基の定義は、以上に記載したとおりである。アルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基を含む。アルコキシ基は、任意選択的に置換又は非置換のものであってもよく、置換される場合、置換基は、好ましくは、独立してアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシル基又はカルボキシレート基から選択される一つ又は複数の基である。

10

【0063】

「ハロゲン化アルキル基」は、一つ又は複数のハロゲンで置換されるアルキル基を指し、ここで、アルキル基は、上記に定義されたとおりである。

20

【0064】

「ハロゲン化アルコキシ基」は、一つ又は複数のハロゲンで置換されたアルコキシ基を指し、ここで、アルコキシ基は、上記に定義されたとおりである。

【0065】

「ヒドロキシアルキル基」は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキル基は、上記に定義されたとおりである。

【0066】

「アルケニル基」とは、アルケニル基であり、さらにアルキレン基と呼ばれ、ここで、前記アルケニル基は、他の関連する基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシル基又はカルボキシレート基でさらに置換されてもよい。

30

【0067】

「アルキニル基」とは、 $(CH\equiv C-)$ であり、ここで、前記アルキニル基は、他の関連する基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシル基又はカルボキシレート基でさらに置換されてもよい。

40

【0068】

「アルケニルカルボニル基」という用語は、 $-C(O)-$ （アルケニル基）を指し、ここで、アルケニル基の定義は、以上に記載したとおりである。アルケニルカルボニル基の非限定的な例は、ビニルカルボニル基、プロペニルカルボニル基、ブテニルカルボニル基を含む。アルケニルカルボニル基は、任意選択的に置換又は非置換のものであってもよく、置換される場合、置換基は、好ましくは、独立してアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリ

50

ール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はカルボキシレート基から選択される一つ又は複数の基である。

【0069】

「ヒドロキシ基」は、 $-OH$ 基を指す。

【0070】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0071】

「アミノ基」は、 $-NH_2$ を指す。

【0072】

「シアノ基」は、 $-CN$ を指す。

【0073】

「ニトロ基」は、 $-NO_2$ を指す。

【0074】

「カルボニル基」は、 $-C(O)-$ を指す。

【0075】

「カルボキシ基」は、 $-C(O)OH$ を指す。

【0076】

「THF」は、テトラヒドロフランを指す。

【0077】

「EtOAc」は、酢酸エチルを指す。

【0078】

「MeOH」は、メタノールを指す。

【0079】

「DMF」は、N，N-ジメチルホルムアミドを指す。

【0080】

「DIPEA」は、ジイソプロピルエチルアミンを指す。

【0081】

「TFA」は、トリフルオロ酢酸を指す。

【0082】

「MeCN」は、アセトニトリルを指す。

【0083】

「DMA」は、N，N-ジメチルアセトアミドを指す。

【0084】

「Et₂O」は、エーテルを指す。

【0085】

「DCE」は、1，2ジクロロエタンを指す。

【0086】

「DIPEA」は、N，N-ジイソプロピルエチルアミンを指す。

【0087】

「NBS」は、N-ブロモスクシンイミドを指す。

【0088】

「NIS」は、N-ヨードスクシンイミドを指す。

【0089】

「Cbz-Cl」は、クロロギ酸ベンジルを指す。

【0090】

「Pd₂(dba)₃」は、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムを指す。

【0091】

「Dppf」は、1，1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセンを指す。

【0092】

10

20

30

40

50

「HATU」は、 $O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩を指す。

【0093】

「KHMDs」は、ヘキサメチルジシラザンカリウムを指す。

【0094】

「LiHMDs」は、リチウムビストリメチルシリルアミドを指す。

【0095】

「MeLi」は、メチルリチウムを指す。

【0096】

「n-BuLi」は、n-ブチルリチウムを指す。

10

【0097】

「NaBH(OAc)₃」は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを指す。

【0098】

「NaOH」とは、水素化ナトリウムを指す。

【0099】

「Boc」とは、t-ブトキシカルボニル基を指す。

【0100】

「Xは、A、B、又はCから選択される」、「Xは、A、B及びCから選択される」、「XはA、B又はCである」、「XはA、B及びCである」などの様々な用語は、いずれも同じ意味を表し、即ちXがA、B、Cのうちの一つ又は複数であり得ることを示す。

20

【0101】

本発明に記載の水素原子は、いずれもその同位体の重水素で置換されてもよく、本発明に係る実施例の化合物におけるいずれかの水素原子も重水素原子で置換されてもよい。

【0102】

「任意選択」又は「任意選択的に」は、後に記述されるイベント又は環境が発生してもよいが、発生する必要はないことを意味し、該説明は、イベント又は環境が発生したか又は発生していない場合を含む。例えば、「任意選択的にアルキル基で置換されたヘテロシクリル基」は、アルキル基が存在してもよいが、存在する必要がないことを意味し、該説明は、ヘテロシクリル基がアルキル基で置換される場合と、ヘテロシクリル基がアルキル基で置換されていない場合とを含む。

30

【0103】

「置換される」は、基における一つ又は複数の水素原子、好ましくは、5つまで、より好ましくは、1～3個の水素原子が、互いに独立して、対応する数の置換基で置換されることを指す。言うまでもなく、置換基は、それらの可能な化学的位置にのみ存在し、当業者は、それほど努力をせずに（実験又は理論で）可能又は不可能な置換を確定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノ基又はヒドロキシ基は、不飽和（例えば、オレフィン）結合を有する炭素原子に結合している場合、不安定になる可能性がある。

【0104】

「医薬組成物」は、一つ又は複数の本明細書に記載の化合物又はその生理学的／薬学的に許容可能な塩又はプロドラッグと他の化学成分との混合物、並びに他の成分、例えば、生理学的／薬学的に許容可能なキャリア及び賦形剤を含有することを意味する。医薬組成物の目的は、生物への投与を促進し、活性成分の吸収を促進し、それによって生物学的活性を発揮することである。

40

【0105】

「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の塩を指し、このような塩は、哺乳動物の体内に使用される場合に安全性及び有効性を有し、所望の生物活性を有する。

【発明を実施するための形態】

【0106】

以下では、実施例と併せて本発明をさらに説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

50

実施例

【0107】

本発明の化合物の構造は、核磁気共鳴（NMR）又は／及び質量分析（MS）により確定された。NMR変位（ δ ）は、 10^{-6} （ppm）の単位で与えられた。NMRの測定は、Bruker AVANCE-400核磁気計を用い、測定溶媒は、重水素化ジメチルスルホキシド（DMSO- d_6 ）、重水素化クロロホルム（CDCl₃）、重水素化メタノール（CD₃OD）であり、内部標準は、テトラメチルシラン（TMS）である。

【0108】

MSの測定には、FINNIGAN LCQAd（ESI）質量分析計（メーカー：Thermo、型番：Finnigan LCQ advantage MAX）を用いた。

10

【0109】

HPLCの測定には、アジレント1200DAD高圧液体クロマトグラフ（Sunfire C18 150×4.6mmクロマトグラフィーカラム）とWaters 2695-2996高圧液体クロマトグラフ（Gimini C18 150×4.6mmクロマトグラフィーカラム）を用いた。

【0110】

キナーゼ平均阻害率及びIC₅₀値の測定には、NovoStarプレートリーダー（ドイツBMG社）を用いた。

【0111】

薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートは、煙台黄海HSGF254又は青島GF254シリカゲルプレートを用いて、薄層クロマトグラフィー（TLC）に使用されるシリカゲルプレートは、0.15mm～0.2mmの仕様を採用し、薄層クロマトグラフィーによる製品の分離精製は、0.4mm～0.5mmの仕様を採用した。

20

【0112】

カラムクロマトグラフィーは、一般的にキャリアとして煙台黄海シリカゲル200～300メッシュのシリカゲルを用いた。

【0113】

本発明の既知の出発原料は、当分野において既知の方法で合成することができ、又はABCRC GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶遠化学科技（Accela ChemBio Inc）、達瑞化学品等から購入することができる。

30

【0114】

実施例には特に説明がない限り、反応は、いずれもアルゴンガス雰囲気又は窒素ガス雰囲気下で行うことができる。

【0115】

アルゴンガス雰囲気又は窒素ガス雰囲気とは、反応フラスコに1つの約1L容積のアルゴンガスまたは窒素ガスのバルーンが連結されることである。

【0116】

水素ガス雰囲気とは、反応フラスコに一つの約1L容積の水素ガスのバルーンが連結されることである。

40

【0117】

加圧水素化反応には、Parr 3916EKX型水素化装置と清藍QL-500型水素ガス発生器またはHC2-SS型水素化装置を用いた。

【0118】

水素化反応は通常、真空引きして水素ガスを充填し、3回繰り返した。

【0119】

マイクロ波反応には、CEM Discover-S 908860型マイクロ波反応器を用いた。

【0120】

実施例には特に説明がない限り、溶液は、水溶液である。

50

【0121】

実施例には特に説明がない限り、反応の温度は、室温であり、20℃～30℃である。

【0122】

実施例における反応プロセスのモニタリングには、薄層クロマトグラフィー法（TLC）が用いられており、反応に用いた展開剤の系は、以下のとおりであり、Aは、ジクロロメタンとメタノール系、B：n-ヘキサンと酢酸エチル系、C：石油エーテルと酢酸エチル系、D：アセトン、溶媒の体積比は、化合物の極性によって調節された。

【0123】

化合物の精製に用いたカラムクロマトグラフィーの溶出剤系と薄層クロマトグラフィー法の展開剤系は、以下を含み、Aは、n-ヘキサンと酢酸エチル系、B：n-ヘキサンとテトラヒドロフラン系、溶媒の体積比は、化合物の極性によって調節され、少量のトリエチルアミンと酢酸などのアルカリ性または酸性の試薬を加えて調整することもできる。

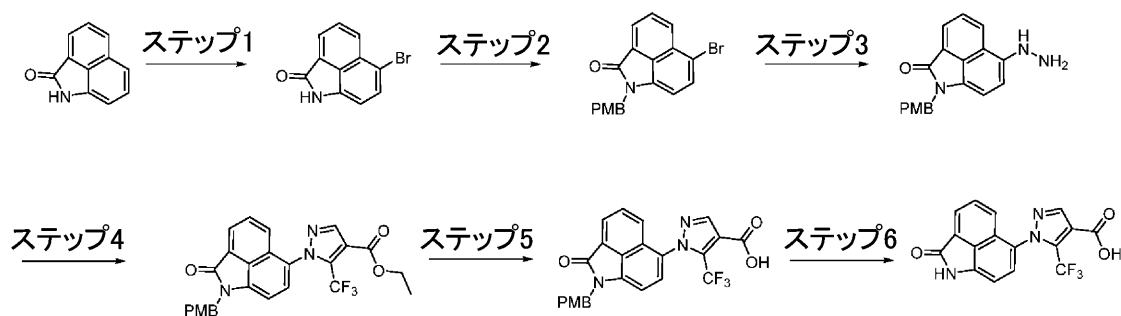
10

【0124】

中間体 1

1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化46】



20

ステップ 1

6-ブロモベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン

ベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン（20g、118.2mmol）を150mLの氷酢酸に溶解し、氷浴下で液体臭素（37.8g、236.5mmol）を反応液に1滴ずつ加え、室温で16時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、表題生成物6-ブロモベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン（18.7g）を得、収率：63.8%である。

30

MS m/z（ESI）：248 [M+1] .

【0125】

ステップ 2

6-ブロモ-1-（4-メトキシベンジル）ベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン

6-ブロモベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン（10g、40.3mmol）を200mLのジメチルホルムアミドに溶解し、4-メトキシベンジルブロモ（12.2g、61.5mmol）と炭酸カリウム（11.3g、82mmol）を加え、室温で16時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物6-ブロモ-1-（4-メトキシベンジル）ベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン（10.7g）を得、収率：72.1%である。

40

MS m/z（ESI）：368 [M+1] .

【0126】

ステップ 3

6-ヒドラジノ-1-（4-メトキシベンジル）ベンゾ[c,d]インドール-2（1H）

50

ーオン

塩化パラジウム（ π -シンナミル）ダイマー（229.4 mg、0.44 mmol）と N-[2-ジ（1-アダマンタン）ホスフィンフェニル]モルホリン（415.5 mg、0.89 mmol）を5 mLのジオキサンに溶解し、室温で15分間攪拌して反応させた。6-ブロモ-1-（4-メトキシベンジル）ベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン（3.3 g、8.96 mmol）とtert-ブタノールナトリウム（1.72 g、17.90 mmol）を50 mLのジオキサンに溶解し、反応液を加え、室温で5分間攪拌して反応させた。ヒドラジン水和物（897.3 mg、17.92 mmol）を反応液に加え、50℃で2時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、20 mLの酢酸エチルで濾過ケーキを洗浄し、濾液を減圧濃縮し、表題生成物6-ヒドラジノ-1-（4-メトキシベンジル）ベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン（2.66 g）を得、収率：93.0%である。

MS m/z (ESI) : 319 [M+1] .

[0127]

ステップ4

1-（1-（4-メトキシベンジル）-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

6-ヒドラジノ-1-〔（4-メトキシベンジル）ベンゾ[c,d]インドール-2（1H）-オン（2.66 g、8.33 mmol）、炭酸カリウム（2.3 g、16.7 mmol）とエトキシ-2-メチレントリフルオロアセト酢酸エチル（4 g、16.7 mmol）を50 mLのエタノールに溶解し、80℃で3時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物1-（1-（4-メトキシベンジル）-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（880 mg）を得、収率：21.3%である。

MS m/z (ESI) : 496 [M+1] .

[0128]

ステップ5

1-（1-（4-メトキシベンジル）-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

1-（1-（4-メトキシベンジル）-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（880 mg、1.78 mmol）と水素化ナトリウム（350 mg、8.9 mmol）を2 mLのテトラヒドロフランと1 mLの水に溶解し、60℃で16時間攪拌して反応させた。反応液に2 M塩酸を加えてpHを7未満に調節し、酢酸エチルで抽出し（50 mL×3）、有機相を合併し、順に水（50 mL×1）、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し（50 mL×1）、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題生成物1-（1-（4-メトキシベンジル）-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（770 mg）を得、収率：93%である。

MS m/z (ESI) : 468 [M+1]

[0129]

ステップ6

1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

1-（1-（4-メトキシベンジル）-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（770 mg、1.65 mmol）を20 mLのトリフルオロ酢酸に溶解し、90℃

で16時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題中間体1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(450mg)を得、収率:78.5%である。

MS m/z (ESI): 348 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.08 (d, 1H).

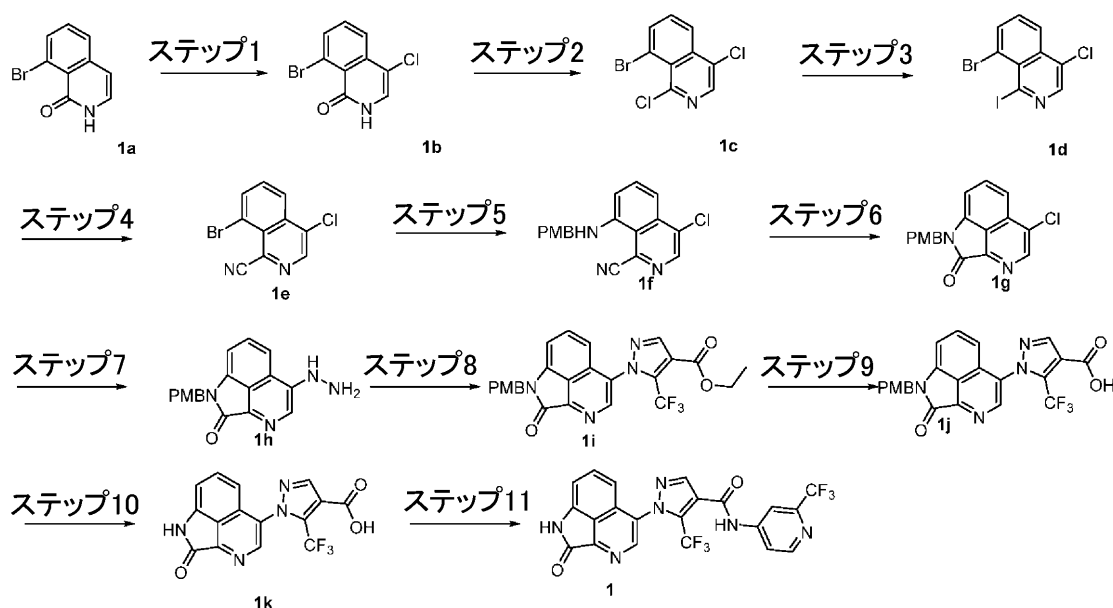
[0130]

10

実施例1

1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化47]



20

30

ステップ1

8-ブロモ-4-クロロイソキノリン-1(2H)-オン

8-ブロモイソキノリン-1(2H)-オン1a(5.00g、22.32mmol)を50mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、氷浴下でN-クロロブタンジイミド(3.15g、23.59mmol)を反応液に加え、室温で12時間攪拌して反応させた。酢酸エチルで抽出し(50mL×3)、有機相を合併し、順に水(50mL×1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(50mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、8-ブロモ-4-クロロイソキノリン-1(2H)-オン1b(4.70g)を得、収率:81.5%である。

MS m/z (ESI): 258 [M+1]

[0131]

40

ステップ2

8-ブロモ-1,4-ジクロロイソキノリン

8-ブロモ-4-クロロイソキノリン-1(2H)-オン1b(4.70g、18.18mmol)を50mLのオキシ塩化リンに溶解し、100℃で16時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物8-ブロモ-1,4-ジクロロイソ

50

キノリン 1 c (4.50 g) を得、収率：89.3%である。

MS m/z (ESI) : 276 [M+1]

[0132]

ステップ 3

8-ブロモ-4-クロロ-1-ヨードイソキノリン

8-ブロモ-1, 4-ジクロロイソキノリン 1 c (4.50 g、16.25 mmol) とヨード化ナトリウム (4.90 g、32.69 mmol) を 50 mL のアセトニトリルに溶解し、反応液を加え、室温で 5 分間攪拌して反応させた。トリメチルクロロシラン (3.30 mg、30.37 mmol) を反応液に加え、80℃で 12 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 8-ブロモ-4-クロロ-1-ヨードイソキノリン 1 d (3.50 g) を得、収率：58.6%である。

MS m/z (ESI) : 368 [M+1]

[0133]

ステップ 4

8-ブロモ-4-クロロ-1-シアノイソキノリン

8-ブロモ-4-クロロ-1-ヨードイソキノリン 1 d (3.50 g、9.50 mmol)、シアン化亜鉛 (700 mg、5.96 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (550 mg、0.48 mmol) を 50 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、80℃で 13 時間攪拌して反応させた。酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 8-ブロモ-4-クロロ-1-シアノイソキノリン 1 e (2.00 g) を得、収率：79.1%である。

MS m/z (ESI) : 267 [M+1]

[0134]

ステップ 5

4-クロロ-8-(4-メトキシベンジル)アミノ-1-シアノイソキノリン

8-ブロモ-4-クロロ-1-シアノイソキノリン 1 e (2.00 g、7.48 mmol) と 4-メトキシベンジルアミン (1.10 g、8.02 mmol) を 10 mL のジオキサンに溶解し、炭酸セシウム (4.9 g、15.04 mmol)、ビス(ジリリウムアセトン)パラジウム (430 mg、0.76 mmol) を加え、そして 90℃で 16 時間攪拌して反応させた。酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 4-クロロ-8-(4-メトキシベンジル)アミノ-1-シアノイソキノリン 1 f (2.10 g) を得、収率：86.2%である。

MS m/z (ESI) : 324 [M+1]

[0135]

ステップ 6

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン

4-クロロ-8-(4-メトキシベンジル)アミノイソキノリン-1-カルボニトリル 1 f (2.10 g、6.48 mmol) を 20 mL の濃硫酸に溶解し、100℃で 16 時間攪拌して反応させた。反応液を氷水に加え、濾過し、表題生成物 5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン 1 g (450 mg) を得、収率：21.3%である。

MS m/z (ESI) : 325 [M+1]

10

20

30

40

50

【0136】

ステップ7

5-ヒドラジノ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン

塩化パラジウム(π -シンナミル)ダイマー(35mg、0.068mmol)とN-[2-ジ(1-アダマンタン)ホスフィンフェニル]モルホリン(64mg、0.14mmol)を5mLのジオキサンの溶解し、室温で15分間攪拌して反応させた。5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン1g(450mg、1.38mmol)とtert-ブタノールナトリウム(265mg、2.76mmol)を50mLのジオキサンに溶解し、反応液を加え、室温で5分間攪拌して反応させた。ヒドラジン水和物(897mg、17.92mmol)を反応液に加え、50℃で2時間攪拌して反応させた。反応液を濾過した後に酢酸エチル(20mL)で濾過ケーキを洗浄し、濾液を減圧濃縮し、表題生成物5-ヒドラジノ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン1h(500mg)、粗体を得た。

10

MS m/z (ESI): 320 [M+1]

【0137】

ステップ8

1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-5-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

20

5-ヒドラジノ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン1h(500mg、1.56mmol)とエトキシ-2-メチレントリフルオロアセト酢酸エチル(750mg、3.12mmol)を10mLのエタノールに溶解し、80℃で3時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-5-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル1i(200mg)を得、収率:25.9%である。

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

30

【0138】

ステップ9

1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-5-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-5-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル1i(200mg、0.40mmol)と水素化ナトリウム(350mg、8.75mmol)を4mLのテトラヒドロフランと2mLの水に溶解し、30℃で16時間攪拌して反応させた。反応液に2M塩酸を加えてpHを7未満に調節し、酢酸エチルで抽出し(50mL×3)、有機相を合併し、順に水(50mL×1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(50mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題生成物1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-5-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸1j(100mg)を得、収率:53.0%である。

40

MS m/z (ESI): 468 [M+1]

【0139】

ステップ10

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-5-イ

50

ル) - 2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

1 - (1 - (4-メトキシベンジル) - 2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-5-イル) - 2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 1j (100mg、0.21mmol) を 10mL のトリフルオロ酢酸に溶解し、90℃で16時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題化合物 1 - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-5-イル) - 2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 1k (75mg) を得、収率：65.7%である。

MS m/z (ESI) : 348 [M+1]
[0140]

10

ステップ 1 1

1 - (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-5-イル) - 2-トリフルオロメチル-N - (2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) - 1H-ピロール-3-カルボキサミド

1 - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-5-イル) - 2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 1k (70mg、0.20mmol)、2-トリフルオロメチル-4-アミノピリジン (31mg、0.19mmol)、ピリジン (76mg、0.96mmol) とオキシ塩化リン (73mg、0.48mmol) を 5mL のジクロロメタンに溶解し、室温で2時間攪拌して反応させた。反応液にジクロロメタン (50mL) を加え、順に水 (50mL×1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物 1 - (1 - (4-メトキシベンジル) - 2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-5-イル) - 2-トリフルオロメチル-N - (2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) - 1H-ピロール-3-カルボキサミド 1 (80mg) を得、収率：81.24%である。

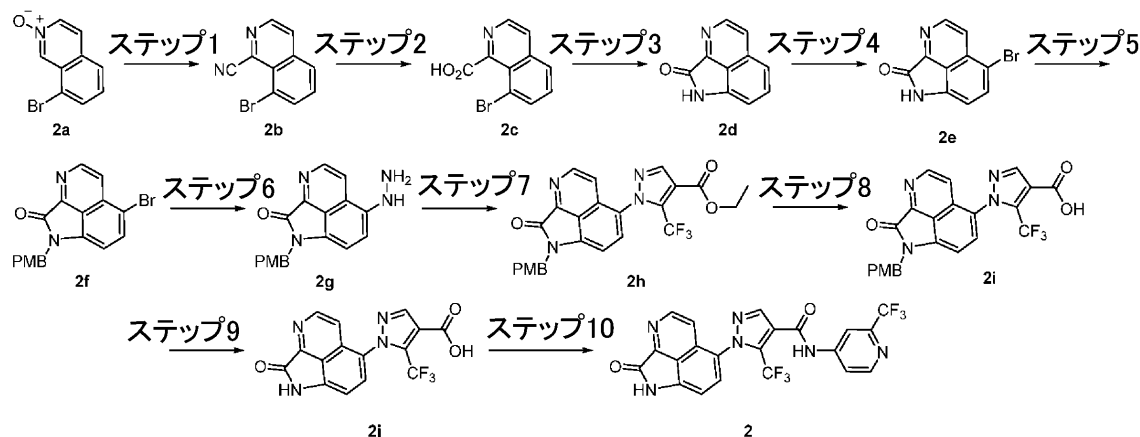
MS m/z (ESI) : 492 [M+1].
[0141]

20

実施例 2

1 - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-6-イル) - 5-トリフルオロメチル-N - (2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
[化 48]

30



40

ステップ 1

1-シアノ-8-ブロモイソキノリン

オキシド-8-ブロモイソキノリン 2a (22.50g、0.10mol、公知の方法

50

「特許WO2004002992」を採用して製造して得た)を500mLの1,4-ジオキサランに溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(33.0mL、0.22mol)とシアノトリメチルシラン(22.5mL、0.18mol)を加え、120℃で18時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系E(PE/THF=1:1)で得られた残留物を精製し、表題生成物1-シアノ-8-ブロモイソキノリン2b(9.90g)を得、収率:42.3%である。

MS m/z (ESI): 233, 235 [M+1]
[0142]

ステップ2

8-ブロモイソキノリン-1-カルボン酸

1-シアノ-8-ブロモイソキノリン2b(9.90g、42.48mmol)を50mLの水に分散させ、水素化ナトリウム(10g、0.25mol)を加え、85℃で6時間攪拌して反応させた。反応液に15mLの濃塩酸クエンチを加え、酢酸エチルで抽出し(100mL×2)、有機相を合併し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し(100mL×2)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(100mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、濾液を減圧濃縮し、粗体表題生成物8-ブロモイソキノリン-1-カルボン酸2c(10.50g)を得、生成物を精製せず直接次のステップの反応を行った。

MS m/z (ESI): 252, 254 [M+1]

「特許US2016/0240789A1」の合成方法を参照して、粗体8-ブロモイソキノリン-1-カルボン酸2c(10.50g、41.66mmol)から、表題生成物ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン2d(4.00g、)を得、収率:56.4%である。

MS m/z (ESI): 171 [M+1]

実施例1のステップ1の合成方法を参照して、ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン2d(4.00g、23.51mmol)から、6-ブロモピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン2e(5.40g)を得、収率:92.3%である。

MS m/z (ESI): 249, 251 [M+1]

[0143]

ステップ5

6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン

6-ブロモピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン2e(5.40g、21.68mmol)を200mLのジメチルホルムアミドに溶解し、4-メトキシベンジルブロモ(12.90g、64.16mmol)と炭酸カリウム(8.96g、64.83mmol)を加え、80℃で16時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)ピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン2f(6.49g)を得、収率:81.0%である。

MS m/z (ESI): 369, 371 [M+1]

[0144]

ステップ6からステップ10

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

実施例1のステップ7からステップ11の合成方法を参照して、1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-ij]イソキノリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸2f(1.00g、2.71mmol)か

10

20

30

40

50

ら、表題生成物 1 - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-6-イル) - 5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 2 (32 mg) を得、収率：2.4% である。

MS m/z (ESI) : 493.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (broad s, 1H), 10.98 (broad s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.52 (s, 1H).

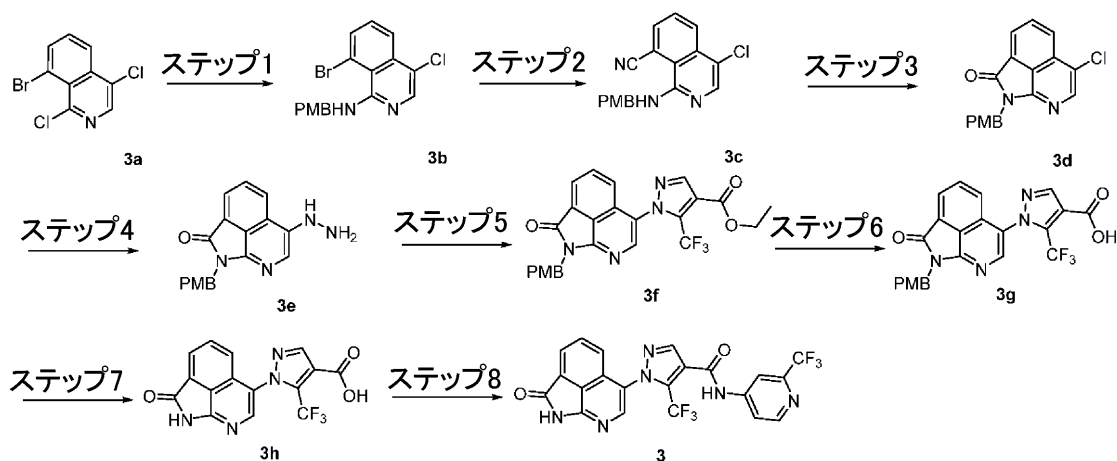
[0145]

10

実施例 3

1 - (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル) - 5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 49]



20

ステップ 1

30

8-ブromo-4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)イソキノリン-1-アミン

8-ブromo-1, 4-ジクロロイソキノリン 3a (5.00 g、18.05 mmol) を 50 mL のアセトニトリルに溶解し、さらに 4-メトキシベンジルアミン (4.90 g、35.72 mmol) を反応液に加え、80℃で12時間攪拌して反応させた。酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、8-ブromo-4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)イソキノリン-1-アミン 3b (4.7 g) を得、収率：68.9% である。

MS m/z (ESI) : 377 [M+1]

40

実施例 1 のステップ 4、ステップ 6 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、8-ブromo-4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)イソキノリン-1-アミン 3b (4.70 g、12.44 mmol) から、1 - (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル) - 5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 3 (10 mg) を得、収率：0.2% である。

MS m/z (ESI) : 492 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=8.2, 7.0$ Hz,

50

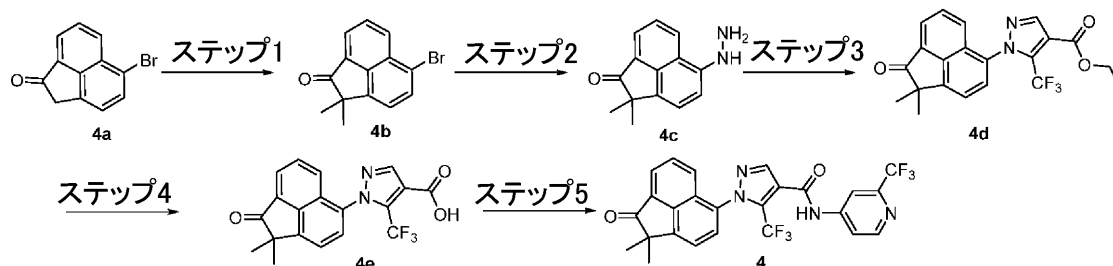
1 H), 7.97 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1 H).

【0146】

実施例 4

1-(2,2-ジメチル-1-カルボニル-1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化50】



10

ステップ 1

5-ブロモ-2,2-ジメチルアセナフチレン-1(2H)-オン

5-ブロモ-アセナフチレン-1(2H)-オン 4a (200 mg、0.81 mmol、公知の方法「特許 US 6667303 B1」を採用して合成した)を 4 mL のテトラヒドロフランと 1 mL のジメチルホルムアミドに溶解し、氷浴下で水素化ナトリウム (97.12 mg、60% purity、2.43 mmol) を数回少量加えた。ヨードメタン (230 mg、1.62 mmol) を秤量して取り、60℃で 4 時間攪拌して反応させた。氷浴下で反応液に 50 mL の水を加えて水素化ナトリウムをクエンチし、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 2)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液 (50 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-ブロモ-2,2-ジメチルアセナフチレン-1(2H)-オン 4b (210 mg) を得、収率：94.3% である。

20

30

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

実施例 1 のステップ 7 からステップ 9、ステップ 11 の合成方法を順に参照して 1-(2,2-ジメチル-1-カルボニル-1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 4 (8.3 mg) を得、収率：2.1% である。

MS m/z (ESI): 518 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 1.48 (s, 6H).

40

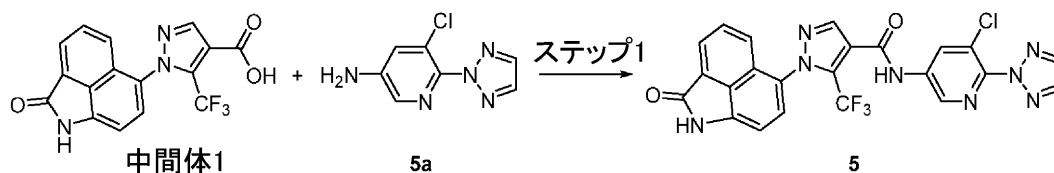
【0147】

実施例 5

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 5 1】



実施例 1 のステップ 1 の合成方法を参照して、中間体 1 (18 mg、0.052 mmol) と 6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-3-アミノ-5-クロロピリジン 5a (10 mg、0.052 mmol、公知の方法「特許 US 20180170909 A1」を採用して合成して得た) から、表題生成物 N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 5 (16 mg) を得、収率 58.6% である。

MS m/z (ESI): 525, 527 [M+1]

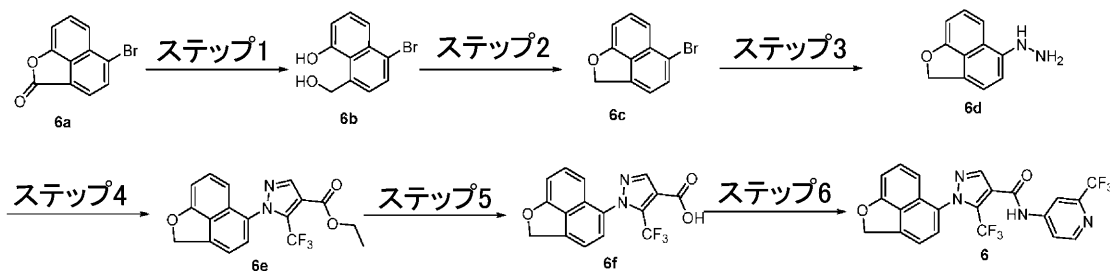
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.3 (broad s, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H).

【0148】

実施例 6

1-(2H-ナフタレンベンゾ [1, 8-bc] フラン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 5 2】



ステップ 1

5-ブロモ-8-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-フェノール

5-ブロモ-2H-ナフタレン [1, 8-bc] ベンゾフラン-2-オン 6a (2.48 g、10 mmol) を 30 mL のテトラヒドロフランに溶解した。0℃で、水素化アルミニウムリチウム (760 mg、20 mmol) を加えた。室温で 2 時間反応させた。順に 0.76 mL の水、0.76 mL の 15% 水素化ナトリウム溶液と 2.28 mL の水を加えた。濾過し、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより溶出剤系 A で精製し、表題生成物 5-ブロモ-8-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-フェノール 6b (2.05 g) を得、収率: 81.3% である。

【0149】

ステップ 2

5-ブロモ-2H-ナフタレン [1, 8-bc] ベンゾフラン

5-ブロモ-8-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-フェノール 6b (1.50 g、5.93 mmol) を 30 mL のテトラヒドロフランに溶解した。0℃で、トリフェニルホスフィン (1.57 g、6 mmol) とアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.21 g

、6 mmol)を加え、室温で2時間反応させた。反応液を濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより溶出剤系Aで精製し、表題生成物5-ブロモ-2H-ナフタレン[1,8-bc]ベンゾフラン6c(1.05g)を得、収率:70.0%である。

実施例1のステップ7、ステップ9からステップ11の合成方法を順に参照して、5-ブロモ-2H-ナフタレン[1,8-bc]ベンゾフラン6c(200mg、0.85mmol)を反応させて1-(2H-ナフタレン[1,8-bc]ベンゾフラン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド6(50mg)を得、収率:12.3%である。

MS m/z (ESI): 479 [M+1]

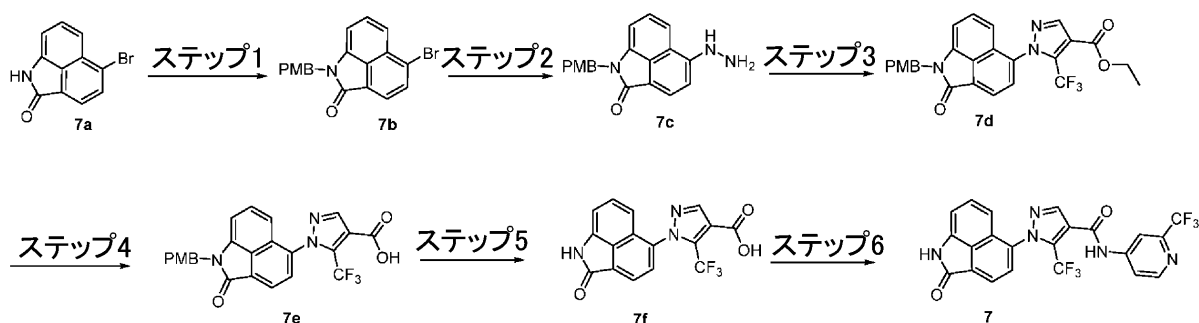
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 3.12 (s, 2H).

[0150]

実施例7

1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化53]



実施例2のステップ5、実施例1のステップ7からステップ11の合成方法を順に参照して、5-ブロモ-ベンゾ[c,d]インドール-2(1H)-オン7a(400mg、1.61mmol、公知の方法「特許US2016/0240789A1」を採用して製造して得た)から、1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド7(23mg)を得、収率:2.9%である。

MS m/z (ESI): 492 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

[0151]

実施例8

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[2,3,4-de]イソキノリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

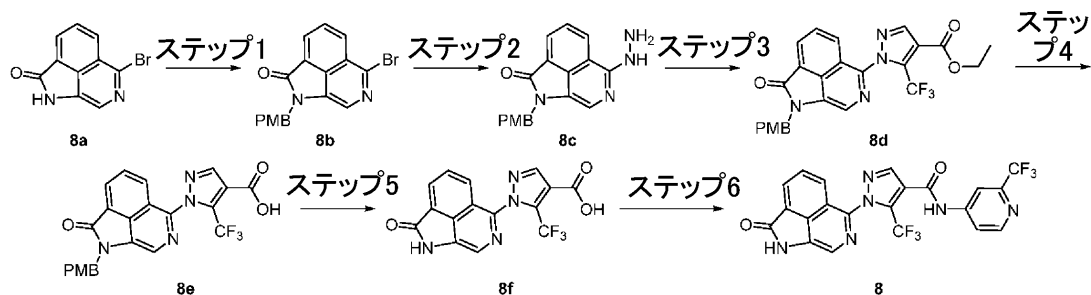
20

30

40

50

【化 5 4】



10

実施例 2 のステップ 5、実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、6-ブロモピロロ [2, 3, 4-de] イソキノリン-2 (1H)-オン 8a (1.0 g、4.01 mmol) から、1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-ij] イソキノリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 8 (18 mg) を得、収率：0.9% である。

MS m/z (ESI): 493.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (broad s, 1H), 10.91 (broad s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.76 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.66 (s, 1H).

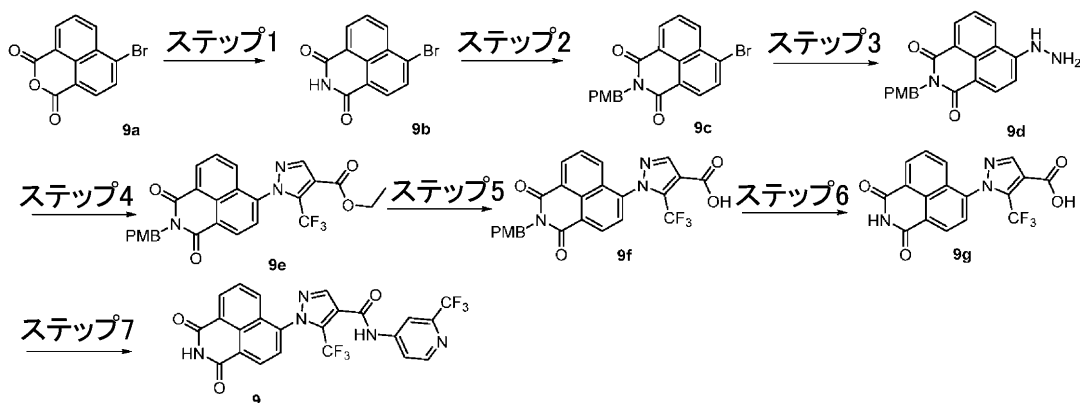
20

【0152】

実施例 9

1-(1, 3-ジカルボニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 5 5】



30

ステップ 1

6-ブロモ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-1, 3 (2H)-ジオン
6-ブロモ-1H, 3H-ベンゾ [de] イソクロメン-1, 3-ジオン 9a (5.0 g、18.04 mmol) を 50 mL のアンモニア水に溶解し、100℃で12時間攪拌して反応させた。酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮して6-ブロモ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-1, 3 (2H)-ジオン 9b (4.50 g) を得、収率：90.6% である。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

実施例 2 のステップ 5、実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、6-ブロモ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-1, 3 (2H)-ジオン 9b (

40

50

4.50 g、16.30 mmol) から、1-(1,3-ジカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 9 (18 mg) を得、収率：0.2% である。

MS m/z (ESI): 519 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35-8.19 (m, 2H), 8.06-7.93 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1H).

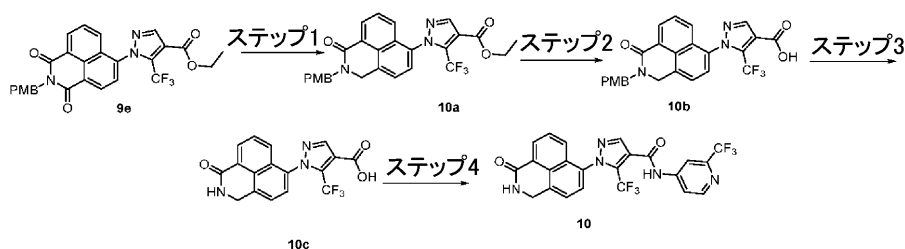
10

[0153]

実施例 10

1-(1-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

[化56]



20

ステップ 1

1-(2-(4-メトキシベンジル)-1-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

1-(2-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル 9e (500 mg、0.96 mmol) をテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に溶解し、0℃で攪拌しながらボランをテトラヒドロフラン溶液 (1 M、1.5 mL) に加え、そして 20℃で加え、2時間反応させた。酢酸エチルで抽出し (50 mL×3)、有機相を合併し、順に水 (50 mL×1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮して 1-(2-(4-メトキシベンジル)-1-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル 10a (300 mg) を得、収率：61.6% である。

30

MS m/z (ESI): 509 [M+1].

実施例 1 のステップ 9 からステップ 11 の合成方法を参照して、1-(2-(4-メトキシベンジル)-1-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル 10a (300 mg、0.59 mmol) から、1-(1-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 10 (4 mg) を得、収率：1.3% である。

40

MS m/z (ESI): 505 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30-8.16 (m, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz

50

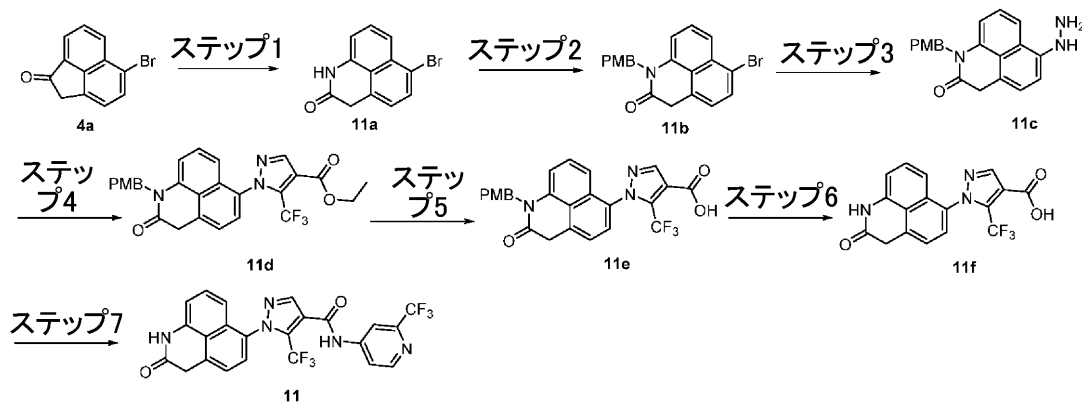
, 1 H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.32 – 6.98 (m, 2 H), 5.06 (s, 2 H).

【0154】

実施例 11

1 – (2 – カルボニル – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – ベンゾ [d e] キノリン – 6 – イル) – 2 – トリフルオロメチル – N – (2 – トリフルオロメチルピリジン – 4 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド

【化 57】



10

20

ステップ 1

6 – ブロモ – 1 H – ベンゾ [d e] キノリン – 2 (3 H) – オン

5 – ブロモアセナフチレン – 1 (2 H) – オン 4 a (5.00 g、20.23 mmol、公知の方法「特許 US 6667303 B1」を採用して合成した) を 20 mL のポリリン酸溶液に溶解し、55℃で攪拌しながらアジ化ナトリウム (1.90 g、29.23 mmol) を加え、55℃で2時間反応させた。酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、6 – ブロモ – 1 H – ベンゾ [d e] キノリン – 2 (3 H) – オン 11 a (3 g) を得、収率：56.7%である。

30

MS m/z (ESI) : 262 [M + 1]

実施例 2 のステップ 5、実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、6 – ブロモ – 1 H – ベンゾ [d e] キノリン – 2 (3 H) – オン 11 a (1.05 g、4.01 mmol) から、1 – (2 – カルボニル – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – ベンゾ [d e] キノリン – 6 – イル) – 2 – トリフルオロメチル – N – (2 – トリフルオロメチルピリジン – 4 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド 11 (20 mg) を得、収率：1.0%である。

MS m/z (ESI) : 505 [M + 1].

【0155】

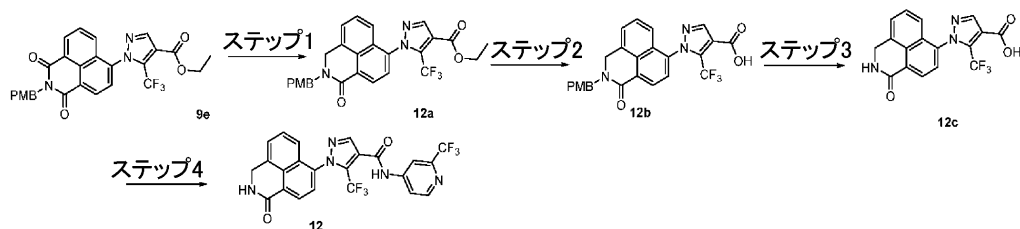
実施例 12

1 – (3 – カルボニル – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – ベンゾ [d e] イソキノリン – 6 – イル) – 2 – トリフルオロメチル – N – (2 – トリフルオロメチルピリジン – 4 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド

40

50

【化 5 8】



実施例 10 のステップ 1、実施例 1 のステップ 9 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、1-(2-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル 9e (500 mg、0.96 mmol) から、1-(3-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-6-イル)-2-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 12 (4 mg) を得、収率：0.8% である。

MS m/z (ESI): 505 [M+1]

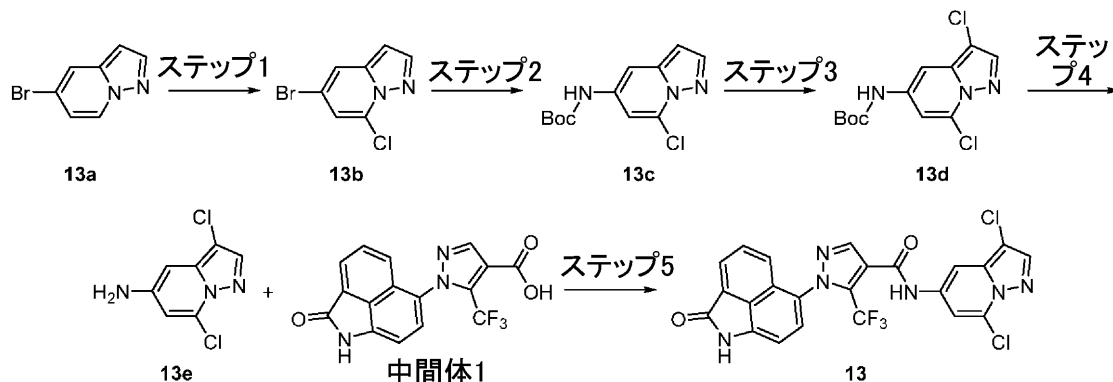
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.45–8.31 (m, 2H), 8.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71–7.58 (m, 2H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

【0156】

実施例 13

N-(3,7-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 5 9】



ステップ 1

5-ブロモ-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン

5-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン 13a (1.0 g、5.08 mmol) を 15 mL の無水テトラヒドロフランに溶解し、 -78°C で 2 M ジイソプロピルアミノリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (3 mL、6 mmol) を滴下し、 -78°C で 1 時間攪拌して反応させた後、 -78°C で 1 M ヘキサクロロエタンの無水テトラヒドロフラン (6 mL、6 mmol) 溶液を滴下し、 -78°C で 1 時間攪拌して反応させた。反応液に 200 mL の飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し (50 mL $\times$ 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (30 mL $\times$ 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶

出剤系 B で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-ブロモ-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン 13 b (750 mg) を得、収率：63.5%である。

MS m/z (ESI) : 231 [M+1]
[0157]

ステップ 2

N-(7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル

5-ブロモ-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン 13 b (750 mg、3.24 mmol) を 10 mL の 1, 4-ジオキサンに溶解し、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (149 mg、0.16 mmol)、4, 5-ビスジフェニルホスフィン-9, 9-ジメチルオキサテン (184 mg、0.32 mmol)、炭酸セシウム (3.16 g、9.70 mmol) とカルバミン酸 tert-ブチル (756 mg、6.45 mmol) を加え、100℃で1時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 B で得られた残留物を精製し、表題生成物 (7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル 13 c (750 mg) を得、収率：86.5%である。

MS m/z (ESI) : 268 [M+1]
[0158]

ステップ 3

N-(3, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 1 のステップ 1 の合成方法を参照して、(7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル 13 c (750 mg、2.79 mmol) から、(3, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル 13 d (400 mg) を得、収率：47.5%である。

MS m/z (ESI) : 302, 304 [M+1]
[0159]

ステップ 4

5-アミノ-3, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン

(3, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル 13 d (400 mg、1.32 mmol) を 5 mL の 4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液に溶解し、60℃で3時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、粗体表題生成物 5-アミノ-3, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン 13 e (366 mg) を得、生成物を精製せず直接次のステップの反応を行った。

MS m/z (ESI) : 202, 204 [M+1].

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、中間体 1 (31 mg、0.089 mmol) と粗体 5-アミノ-3, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン 13 e (18 mg、0.089 mmol) から、N-(3, 7-ジクロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 13 (16 mg) を得、収率：33.8%である。

MS m/z (ESI) : 531, 533 [M+1].

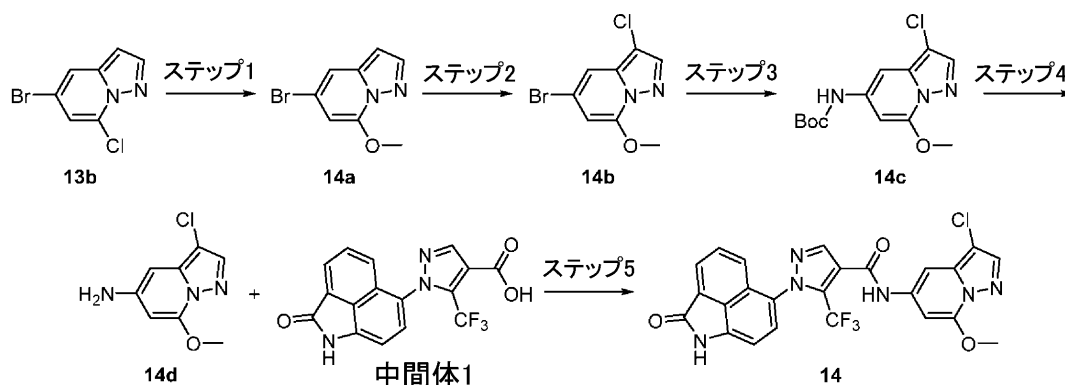
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (broad s, 1H), 11.03 (broad s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

[0160]

実施例 14

N-(7-メチル-3-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-トリフルオロ

メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化60】



ステップ1

5-ブromo-7-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン

5-ブromo-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン13b (320mg、1.38mmol)を10mLのメタノールに溶解し、メタノールナトリウム(375mg、6.95mmol)を加え、還流し、5時間攪拌して反応させ、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製溶出剤系Bで得られた残留物を精製し、表題生成物5-ブromo-7-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン14a (292mg)を得、収率：93.2%である。

MS m/z (ESI) : 227 [M+1]

実施例1のステップ1、実施例13のステップ2とステップ4、実施例1のステップ11の合成方法を順に参照して、5-ブromo-7-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン14a (292mg、1.29mmol)から、N-(3,7-ジクロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド14 (30mg)を得、収率4.4%である。

MS m/z (ESI) : 527, 529 [M+1].

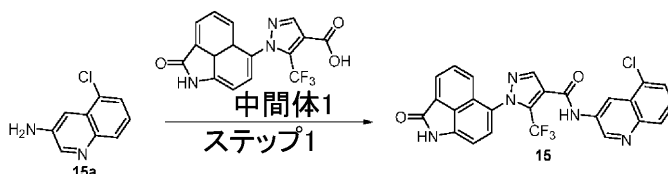
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (broad s, 1H), 11.06 (broad s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.35 (s, 3H).

【0161】

実施例15

1-(2H-ナフタレン[1,8-bc]ベンゾフラン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化61】



実施例1のステップ11の合成方法を参照して、5-クロロキノリン-3-アミン15a (20mg、0.11mmol)を反応させて1-(2H-ナフタレン[1,8-bc]ベンゾフラン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

ーピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド15(23mg)を得、収率：41.0%である。

MS m/z (ESI): 508 [M+1]⁺.

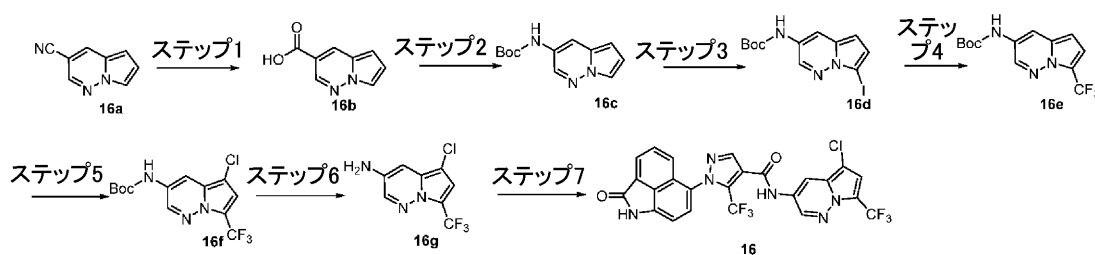
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H).

[0162]

実施例 16

N-(5-クロロ-7-(トリフルオロメチル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化62]



ステップ 1

ピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸

16a(2.00g、14.0mmol、公知の方法「特許US6667303B1」を採用して合成して得た)を10mLの濃硫酸に溶解し、60℃で12時間攪拌して反応させた。氷浴下で反応液に50mLの水を加えて水素化ナトリウムをクエンチし、濾過し、表題生成物ピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸16b(1.20g)を得、収率：53.0%である。

MS m/z (ESI): 163 [M+1]

[0163]

ステップ 2

ピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-カルバミン酸tert-ブチル

ピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸16b(1.20g、7.40mmol)を10mLのtert-ブタノールに溶解し、さらにトリエチルアミン(2.20g、21.74mmol)とジフェニルリン酸アジド(2.20g、7.99mmol)を加え、100℃で2時間攪拌して反応させた。酢酸エチルで抽出し(50mL×3)、有機相を合併し、順に水(50mL×1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(50mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物ピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル16c(800mg)を得、収率：46.3%である。

MS m/z (ESI): 234 [M+1]

[0164]

ステップ 3

7-ヨードピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-カルバミン酸tert-ブチル

ピロロ[1,2-b]ピリダジン-3-カルバミン酸tert-ブチル16c(800mg、3.43mmol)を10mLのテトラヒドロフランに溶解し、N-ヨードジブチルイミド(1.67g、7.42mmol)を加え、100℃で2時間攪拌して反応させ

た。酢酸エチルで抽出し（50 mL × 3）、有機相を合併し、順に水（50 mL × 1）、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し（50 mL × 1）、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-ヨードピロロ [1, 2-b] ピリダジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル 16d（800 mg）を得、収率：65.0%である。

MS m/z (ESI) : 360 [M+1]

[0165]

ステップ 4

7-トリフルオロメチルピロロ [1, 2-b] ピリダジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル

三口フラスコに 7-ヨードピロロ [1, 2-b] ピリダジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル 16d（800 mg、2.23 mmol）、ヨード化第一銅（850 mg、4.46 mmol）、フルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチル（865 mg、4.50 mmol）、10 mL の N,N-ジメチルホルムアミドを加え、窒素ガス保護下で、80℃で 12 時間加熱して反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、5-トリフルオロメチルピラゾール [1, 2-b] ピリダジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル 16e（100 mg）を得、収率：14.9%である。

MS m/z (ESI) : 302 [M+1]。

実施例 13 のステップ 2 とステップ 4、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、5-トリフルオロメチルピラゾール [1, 2-b] ピリダジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル 16e（100 mg、0.33 mmol）から、N-（5-クロロ-7-（トリフルオロメチル）ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 16（5 mg）を得、収率：2.7%である。

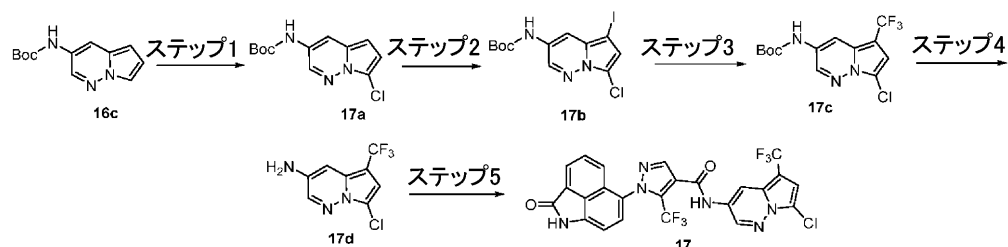
MS m/z (ESI) : 565 [M+1]。

[0166]

実施例 17

N-（7-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1, 2, 2a¹, 5a-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 63】



実施例 1 のステップ 1、実施例 16 のステップ 3 からステップ 4、実施例 13 のステップ 4、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、（7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル）-カルバミン酸 tert-ブチル 16c（750 mg、3.22 mmol）から、N-（7-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1, 2, 2a¹, 5a-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 17（11 mg）を得、収率：6.0%である。

MS m/z (ESI) : 565 [M+1]。

10

20

30

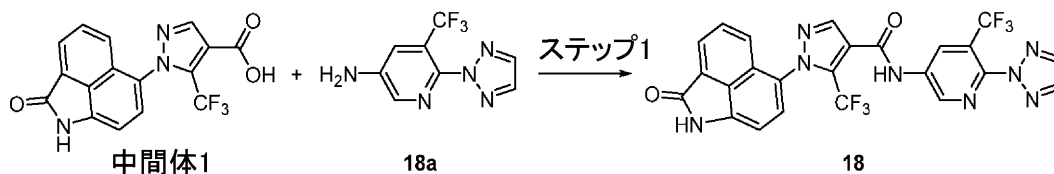
40

50

【0167】

実施例 18

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化64】



10

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、中間体 1 (18 mg、0.052 mmol) と 6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン 18a (12 mg、0.052 mmol、公知の方法「特許 US 20180170909 A1」を採用して合成して得た) から、表題生成物 N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 18 (16 mg) を得、
収率 55.1% である。

20

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

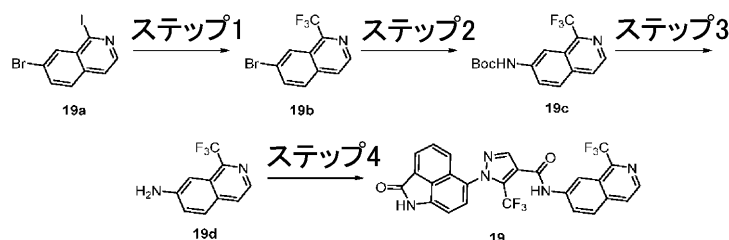
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.4 (broad s, 1H), 11.1 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

【0168】

実施例 19

1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(1-(トリフルオロメチル)イソキノリン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化65】

30



40

ステップ 1

7-ブロモ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン

実施例 16 のステップ 4、実施例 13 のステップ 2 とステップ 4、実施例 1 のステップ 11 を順に参照して、

7-ブロモ-1-ヨードイソキノリン 19a (1.00 g、2.99 mmol) から、表題生成物 1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(1-(トリフルオロメチル)イソキノリン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 19 (0.11 g) を得、収率: 6.8% である。

MS m/z (ESI): 544.4 [M+1]

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.33 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.23 (m, 1H).

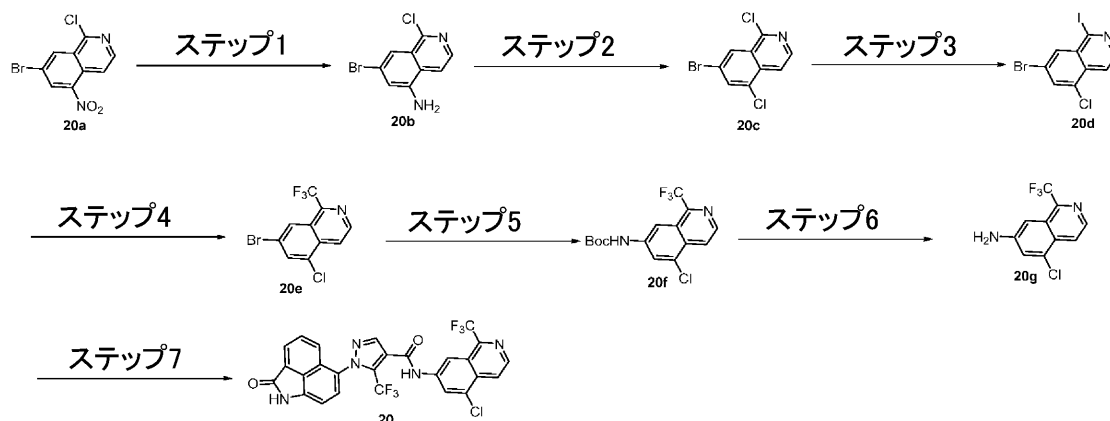
【0169】

実施例 20

N-(5-クロロ-1-トリフルオロメチルイソキノリン-7-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化66】



20

ステップ 1

7-ブロモ-1-クロロイソキノリン-5-アミン

7-ブロモ-1-クロロ-5-ニトロイソキノリン 20a (3.50 g, 12.2 mmol) を 30 mL のエタノールと 10 mL の水に溶解した。鉄粉 (6.83 g, 122 mmol) と塩化アンモニウム (6.81 g, 127.31 mmol) を加え、60℃で2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濾過した。濾液をジクロロメタンで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品 7-ブロモ-1-クロロイソキノリン-5-アミン 20b (2.51 g) を得、収率は、80.1%である。

30

MS m/z (ESI): 257 [M+1]

【0170】

ステップ 2

7-ブロモ-1,5-ジクロロイソキノリン

7-ブロモ-1-クロロイソキノリン-5-アミン 20b (2.51 g, 9.81 mmol) を 30 mL の濃塩酸に溶解した。0℃で亜硝酸ナトリウム (1.35 g, 19.62 mmol) を加えた。0℃で1時間反応させた。塩化第一銅 (1.94 g, 19.62 mmol) を加えた。室温で2時間反応させた。濾過し、濾液を 10 M 水素化ナトリウム溶液で pH を 7 に調節した。ジクロロメタンで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-ブロモ-1,5-ジクロロイソキノリン 20c (1.1 g) を得、収率は、40.7%である。

40

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

実施例 1 のステップ 3、実施例 16 のステップ 4、実施例 14 のステップ 3 からステップ 4、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、7-ブロモ-1,5-ジクロロイソキノリン 20c (500 mg, 1.81 mmol) を反応させて N-(5-クロロ

50

1-(トリフルオロメチルイソキノリン-7-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド20(45mg)を得、収率：4.3%である。

MS m/z (ESI): 576 [M+1]

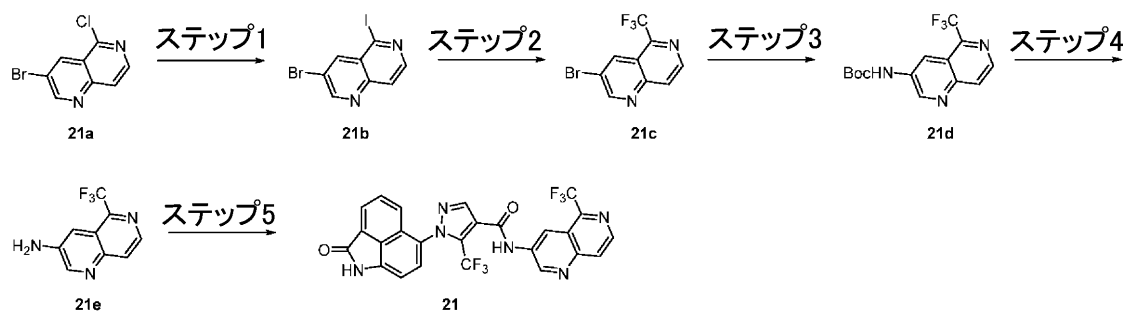
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.13 (d, 1H).

[0171]

実施例21

1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)-4a,8a-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化67]



実施例1のステップ3、実施例16のステップ4、実施例14のステップ3からステップ4、実施例1のステップ11の合成方法を順に参照して、3-ブロモ-5-クロロ-1,6-ナフチリジン21a(1.00g、4.11mmol)を反応させて1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)-4a,8a-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド21(101mg)を得、収率：4.5%である。

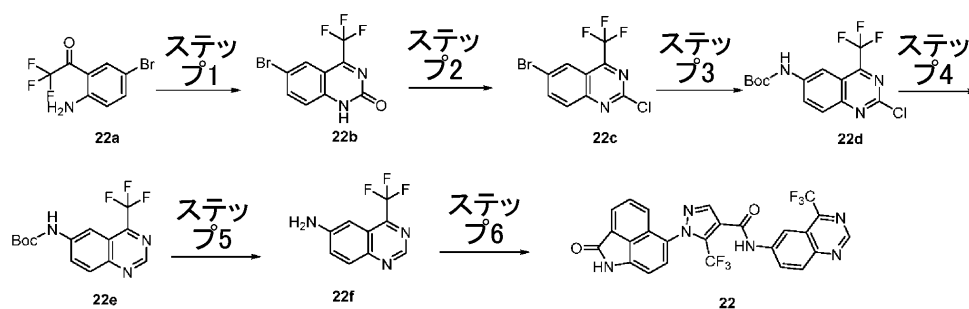
MS m/z (ESI): 547 [M+1].

[0172]

実施例22

1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)キノザリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化68]



ステップ1

6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン

氷浴下で4-ブロモ-2-トリフルオロアセチルアニリン22a(1g、3.73mmol、公知の方法「特許US20140107096」を採用して合成した)と青酸カリウム(605mg、7.46mmol)を1mLの酢酸と10mLの水の混合溶媒に溶解し、室温で16時間攪拌して反応させた。反応液を100mLの水に注入し、濾過し、濾過ケーキを取って乾燥させた。濾過ケーキをトルエンに溶解し、4時間加熱して還流し、分水器で反応液中の水を除去した。反応液をスピンドライした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン22b(566mg)を得、収率：51.7%である。

10

MS m/z (ESI) : 293 [M+1]
[0173]

ステップ2

6-ブロモ-2-クロロ-4-トリフルオロメチルキナゾリン

6-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン22b(566mg、1.93mmol)を10mLのオキシ塩化リンに溶解し、105℃で16時間反応させた。反応液を無水の環境下で減圧して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物6-ブロモ-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)キナゾリン22c(573mg)を得、収率：95.3%である。

20

MS m/z (ESI) : 311 [M+1]

実施例14のステップ3の合成方法を参照して、6-ブロモ-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)キナゾリン22c(573mg、1.84mmol)から、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-6-カルバミン酸tert-ブチル22d(321mg)を得、収率50.2%である。

MS m/z (ESI) : 348 [M+1].
[0174]

ステップ4

4-トリフルオロメチルキナゾリン-6-カルバミン酸tert-ブチル

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-6-カルバミン酸tert-ブチル22d(321mg、0.92mmol)を10mLのテトラヒドロフランに溶解し、窒素ガス保護下でパラジウムカーボン(約1g、10%純度)を加え、室温で1時間反応させた。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物4-トリフルオロメチル-6-カルバミン酸tert-ブチル22e(220mg)を得、収率：76.1%である。

30

MS m/z (ESI) : 314 [M+1].

実施例13のステップ4、実施例1のステップ11の合成方法を順に参照して、4-トリフルオロメチルキナゾリン-6-カルバミン酸tert-ブチル22e(220mg、0.70mmol)から、1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド22(8.3mg)を得、収率：2.2%である。

40

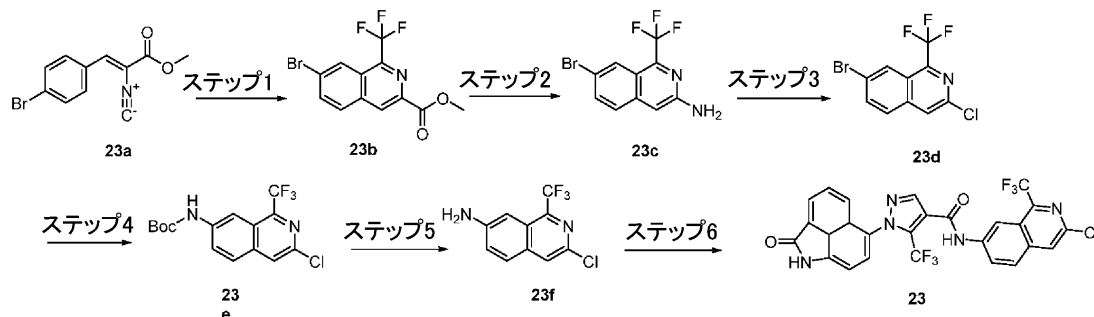
MS m/z (ESI) : 545 [M+1].
[0175]

実施例23

N-(3-クロロ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン-7-イル)-1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 6 9】



10

ステップ 1

メチル 7-ブロモ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-カルボン酸エステル
メチル (Z)-3-(4-ブロモフェニル)-2-イソシアノアクリレート 23a (1
g、3.77 mmol、公知の方法「Wang, Hao; et al Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (20
14), 50 (88), 13485-13488」を採用して合成した)、S-(トリフル
ロメチル)ジベンゾチオフェニウムテトラフルオロボレート (1.92 g、5.66
mmol)、(4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン)ビス[(2-ピ
リジン)フェニル]イリジウム(III)ヘキサフルオロリン酸塩 (36 mg、0.04
mmol) とリン酸水素二ナトリウム (0.8 g、5.66 mmol) を 10 mL のエタ
ノールに溶解し、室温で 13 W 白色 LED ランプ照射下で 3 時間反応させた。反応液を減
圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 B で得られた残留物を
精製し、表題生成物 7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1(2H)
-オン 23b (463 mg) を得、収率：36.9% である。

20

MS m/z (ESI): 334 [M+1]

実施例 16 のステップ 2 の合成方法を参照して、メチル 7-ブロモ-1-(トリフルオ
ロメチル)イソキノリン-3-カルボン酸エステル 23b (463 mg、1.39 mmol)
から 7-ブロモ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-アミン 23c (238 mg)
を得、収率：59.1% である。

30

MS m/z (ESI): 291 [M+1].

【0176】

ステップ 3

7-ブロモ-3-クロロ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン

氷浴下で 7-ブロモ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-アミン 23c (238 mg、0.82 mmol) を 3 mL の 2 M 塩酸に溶解し、亜硝酸ナトリウム (67 mg、0.98 mmol) を 2 mL の水に溶解して反応液に加え、室温で 1 時間攪拌して反応させた。塩化第一銅 (162 mg、1.64 mmol) を 2 mL の水に溶解して反応液に加え、65℃で 1 時間加熱し、攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 B で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-ブロモ-3-クロロ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン 23d (114 mg) を得、収率：36.9% である。

40

MS m/z (ESI): 310 [M+1]

実施例 13 のステップ 2 とステップ 4、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、7-ブロモ-3-クロロ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン 23d (114 mg、0.37 mmol) から、N-(3-クロロ-1-(トリフルオロメチル)イソキノリン-7-イル)-1-(2-カルボニル-1,2,2a1,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 23 (12 mg) を得、収率：5.6% である。

MS m/z (ESI): 578 [M+1].

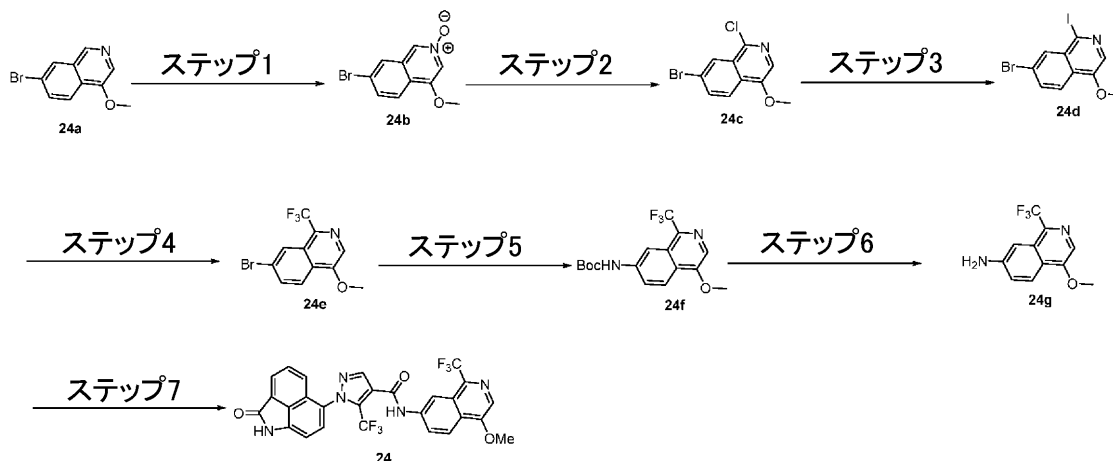
50

【 0 1 7 7 】

実施例 2 4

N-（4-メトキシ-1-トリフルオロメチルイソキノリン-7-イル）-1-（2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 7 0】



10

ステップ 1

7-ブロモ-4-メトキシイソキノリン-N-オキシド物

7-ブロモ-4-メトキシイソキノリン 24a (1 g、4.20 mmol) を 30 mL のジクロロメタンに溶解した。クロロペルオキシ安息香酸 (860 mg、5 mmol) を加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を飽和炭酸ナトリウム溶液洗 (50 mL × 2) と塩化ナトリウム溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-ブロモ-4-メトキシイソキノリン-N-オキシド物 24b (900 mg) を得、収率：84.3% である。

MS m/z (ESI) : 254 [M+1]

【 0 1 7 8 】

20

ステップ 2

7-ブロモ-1-クロロ-4-メトキシイソキノリン

7-ブロモ-4-メトキシイソキノリン-N-オキシド物 24b (900 mg、3.60 mmol) を 10 mL のオキシ塩化リンに溶解し、100℃で 2 時間反応させた。反応液を濃縮して乾燥させ、残留物を 50 mL の氷水に投入した。10 N 水素化ナトリウム溶液で pH を 7 に調節し、濾過して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-ブロモ-1-クロロ-4-メトキシイソキノリン 24c (650 mg) を得、収率：67.3% である。

MS m/z (ESI) : 272 [M+1]

実施例 1 のステップ 3、実施例 16 のステップ 4、実施例 14 のステップ 3 からステップ 4、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、7-ブロモ-1-クロロ-4-メトキシイソキノリン 24c (500 mg、1.83 mmol) を反応させて N-（5-クロロ-1-トリフルオロメチルイソキノリン-7-イル）-1-（2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 24 (55 mg) を得、収率：5.3% である。

MS m/z (ESI) : 572 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.01–7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52–7.33 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.1

40

50

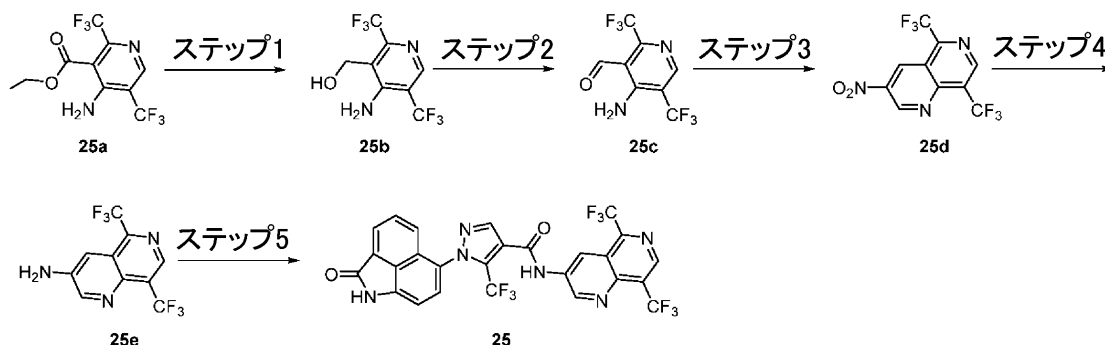
3 (s, 3 H) .

【0179】

実施例 25

N-（5，8-ジ（トリフルオロメチル）-1，6-ナフチリジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1，2，2a¹，5a-テトラヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化71】



10

ステップ 1

（4-アミノ-2，5-ジ（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタノール

4-アミノ-2，5-ビス（トリフルオロメチル）ニコチン酸エチル 25 a（1.00 g、3.31 mmol）を 10 mL のテトラヒドロフランに溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、系を氷水浴で 0℃ に冷却し、反応系にテトラヒドロアルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液（6.62 mL、6.62 mmol）を滴下し、反応系を 0℃ で攪拌し 1 時間反応させた。20% 水素化ナトリウム水溶液 0.5 mL を加えて反応をクエンチし、反応液を濾過し、濾液をスピンドライし、濾過ケーキを水（20 mL × 2）で洗浄し、濾過ケーキ・濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物（4-アミノ-2，5-ジ（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタノール 25 b（0.45 g）を得、収率：52.3% である。

20

30

MS m/z (ESI) : 261.1 [M+1]

【0180】

ステップ 2

4-アミノ-2，5-ジ（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒド

（4-アミノ-2，5-ジ（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メタノール 25 b（0.45 g、1.73 mmol）を 10 mL のジクロロメタンに溶解し、二酸化マンガン（1.50 g、17.30 mmol）を加え、2 時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題生成物 4-アミノ-2，5-ジ（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒド 25 c（0.33 g）を得、収率：73.9% である。

40

MS m/z (ESI) : 259.2 [M+1]

【0181】

ステップ 3

3-ニトロ-5，8-ジ（トリフルオロメチル）-1，6-ナフチリジン

反応フラスコに 10 M 水素化ナトリウム溶液（3.0 mL、30 mmol）を加え、氷水浴で 0℃ に冷却し、ニトロメタン（0.5 mL、9.25 mmol）を滴下し、系を 0℃ で攪拌し 15 分間反応させ、さらに室温で 20 分間反応させ、反応系を室温水浴に置き、系にニトロメタン（0.5 mL、9.25 mmol）を緩やかに滴下し、系を室温で攪拌して 25 分間反応させ、50 mL の氷水に注入し、3 mL の濃塩酸と 50 mL のエチルエーテルを加え、氷が融解するまで系を攪拌し、分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾過したものの、25 mL の氷水と 5 mL の 5 M 塩酸を混合し、4-アミノ-2

50

、5-ジ(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド25c(0.32g、1.24mmol)をエタノール35mL、30mLの水と1mLの5M塩酸の混合溶媒に溶解し、そして反応系に滴下し、完了後に反応を50℃まで昇温し、16時間攪拌して反応させた。反応液を20mLまで減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出し(30mL×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(20mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物3-ニトロ-5,8-ジ(トリフルオロメチル)-1,6-ナフチリジン25d(0.18g)を得、収率：46.7%である。

MS m/z (ESI) : 312.4 [M+1]

[0182]

10

ステップ4

5,8-ジ(トリフルオロメチル)-1,6-ナフチリジン-3-アミン

3-ニトロ-5,8-ジ(トリフルオロメチル)-1,6-ナフチリジン25d(0.18g、0.58mmol)、鉄粉(0.16g、2.89mmol)と塩化アンモニウム(0.15g、2.89mmol)を3mLのエタノール、3mLのテトラヒドロフランと2mLの水の混合溶媒に溶解し、80℃で2時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濃縮し、表題生成物5,8-ジ(トリフルオロメチル)-1,6-ナフチリジン-3-アミン25e(110mg)を得、収率：67.5%である。

MS m/z (ESI) : 282.1 [M+1]

実施例1のステップ11の合成方法を参照して、5,8-ジ(トリフルオロメチル)-1,6-ナフチリジン-3-アミン25e(60mg、0.21mmol)から、N-(5,8-ジ(トリフルオロメチル)-1,6-ピラゾール-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2,2a¹,5a-テトラヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド25(36mg)を得、収率：28.0%である。

MS m/z (ESI) : 613.1 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.28 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 2H).

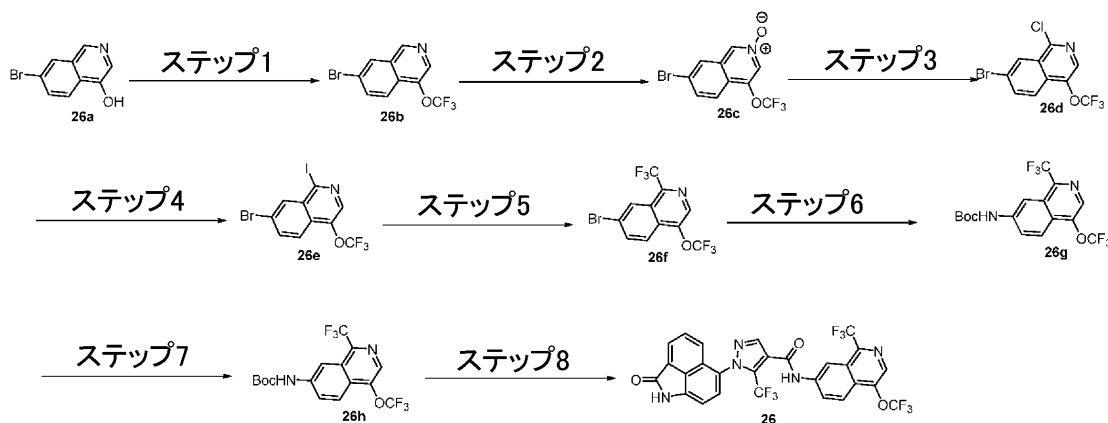
[0183]

30

実施例26

N-(4-トリフルオロメトキシ-1-トリフルオロメチルイソキノリン-7-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化72]



40

ステップ1

7-ブromo-4-トリフルオロメトキシイソキノリン

50

7-ブロモ-4-ヒドロキシイソキノリン26a (2 g、8.91 mmol) を20 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。フッ素化カリウム (1.09 g、18.82 mmol)、ヨード化第一銅 (3.97 g、20.89 mmol) と1-トリフルオロメチル-1,2-フェニルヨドニル-3 (1H)-オン (11.3 g、35.60 mmol) を加え、90℃で16時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、200 mLの水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物7-ブロモ-4-トリフルオロメトキシイソキノリン26b (1.20 g) を得、収率：46.2%である。

10

MS m/z (ESI): 292 [M+1]

実施例24のステップ1からステップ2、実施例1のステップ3、実施例16のステップ4、実施例14のステップ3からステップ4、実施例1のステップ11の合成方法を順に参照して、7-ブロモ-4-トリフルオロメトキシイソキノリン26b (1.20 g、4.11 mmol) から、N-(4-トリフルオロメトキシ-1-トリフルオロメチルイソキノリン-7-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド26 (45 mg) を得、収率：1.8%である。

MS m/z (ESI): 626 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.21-7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52-7.33 (m, 2H), 7.03 (d, 1H).

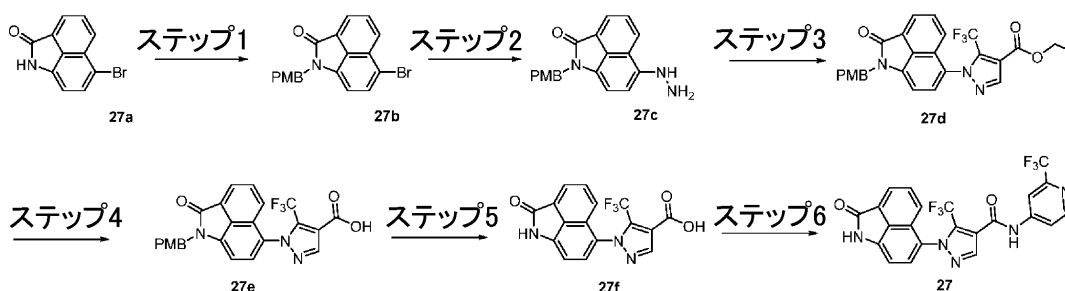
20

[0184]

実施例27

1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化73]



30

ステップ1

6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)ベンゾ [c d] インドール-2 (1H)-オン

6-ブロモベンゾ [c d] インドール-2 (1H)-オン (1 g、4.10 mmol) を20 mLのアセトニトリルに溶解し、4-メトキシベンジルブロモ (1.22 g、6.15 mmol) と炭酸カリウム (1.13 g、8.2 mmol) を加え、室温で16時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物6-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)ベンゾ [c d] インドール-2 (1H)-オン27b (1.07 g) を得、収率：71.0%である。

MS m/z (ESI): 368 [M+1].

40

50

実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を参照して 1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 27 (20 mg) を得た。

MS m/z (ESI) : 492 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

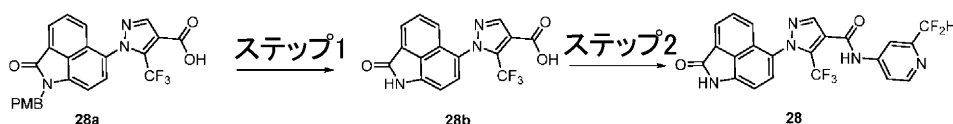
[0185]

10

実施例 28

N- (2- (ジフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 74]



20

実施例 27 のステップ 5 からステップ 6 の合成方法を参照して 1- (1- (4-メトキシベンジル) -2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 28a (50 mg、0.107 mmol) から、N- (2- (ジフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 28 (5 mg) を得、収率：9.9%である。

MS m/z (ESI) : 474 [M+1].

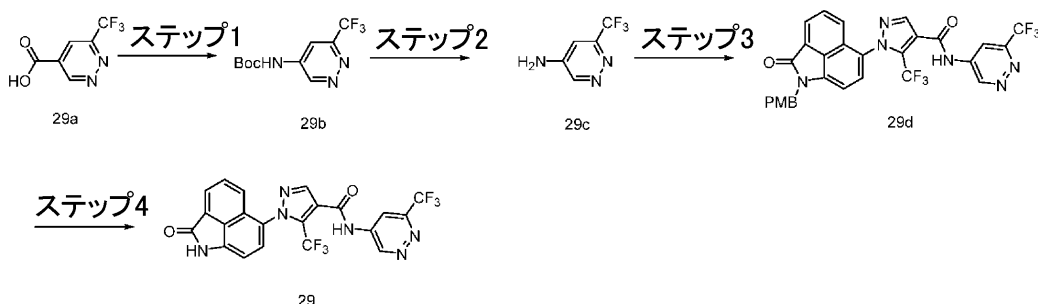
[0186]

実施例 29

30

1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 75]



40

ステップ 1

6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-4-カルバミン酸 tert-ブチル

メチル 6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-4-カルボン酸 29a (200 mg、1.04 mmol、公知方法の特許「US 20200347052」を採用して得た) を 10 mL の tert-ブタノールに溶解した。ジフェニルリン酸アジド (573 mg、2.08 mmol) とトリエチルアミン (210 mg、2.08 mmol) を加えた後に 1

50

0 0 °Cで2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、溶媒をスピンドライした。2 0 m L加えて酢酸エチルで抽出し(2 0 m L×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(1 0 m L×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルバミン酸tert-ブチル2 9 b(4 0 m g)を得、収率:1 4 . 6 %である。

MS m/z (ESI): 2 6 4 [M+1]

[0 1 8 7]

ステップ2

6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-アミン

6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-カルバミン酸tert-ブチル2 9 b(4 0 m g、0 . 1 5 m m o l)を2 m Lのエタノールと1 m Lの(4 M)塩酸に溶解した後に2 0 °Cで2時間反応させた。濃縮して表題生成物6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-アミン2 9 c(2 0 m g)を得、収率:8 0 . 7 %である。

MS m/z (ESI): 1 6 4 [M+1]

[0 1 8 8]

ステップ3

1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-アミン2 9 c(2 0 m g、0 . 1 2 3 m m o l)と1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(6 0 m g、0 . 1 3 m m o l)を1 0 m Lのジクロロメタンに溶解した。オキシ塩化リン(6 0 m g、0 . 3 9 1 m m o l)とピリジン(3 0 m g、0 . 3 7 9 m m o l)を加えた後に2 0 °Cで2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、溶媒をスピンドライした。2 0 m L加えて酢酸エチルで抽出し(2 0 m L×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(1 0 m L×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド2 9 d(4 m g)を得、収率:5 . 3 %である。

MS m/z (ESI): 6 1 3 [M+1]。

[0 1 8 9]

ステップ4

1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド2 9 d(4 m g、0 . 0 0 6 5 m m o l)を3 m Lのトリフルオロ酢酸に溶解した後に1 0 0 °Cで1 2 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、溶媒をスピンドライした。2 0 m L加えて酢酸エチルで抽出し(2 0 m L×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(1 0 m L×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド2 9(2 m g)を得

、収率：62.2%である。

MS m/z (ESI) : 493 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

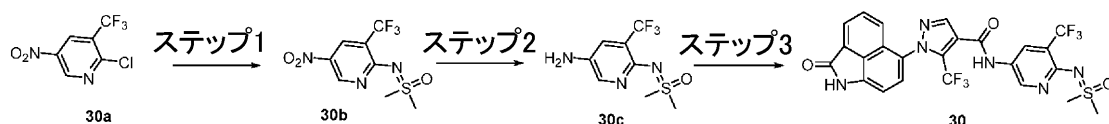
[0190]

実施例 30

N-(6-((ジメチル(カルボニル)-6-チアジニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化76】



ステップ 1

ジメチル((5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミノ)-6-スルファノン

20

2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン 30a (150 mg、0.66 mmol)、ジメチルスルフィニルイミド (67 mg、0.73 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (60 mg、0.06 mmol)、4,5-ビスジフェニルホスフィン-9,9-ジメチルオキサテン (38 mg、0.06 mmol) と炭酸セシウム (323 mg、0.99 mmol) を 5 mL のテトラヒドロフランに溶解し、窒素ガス保護下で、60℃で16時間加熱して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物ジメチル((5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミノ)-6-スルファノン 30b (100 mg) を得、収率：53.3%である。

30

MS m/z (ESI) : 284 [M+1]

【0191】

ステップ 2

ジメチル((5-アミノ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミノ)-6-スルファノン

ジメチル((5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミノ)-6-チアノ 30b (100 mg、0.35 mmol) を 5 mL のテトラヒドロフランに溶解し、窒素ガス保護下で 5% パラジウムカーボン (375 mg) を加え、水素ガス環境で室温で1時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して表題生成物ジメチル((5-アミノ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミノ)-6-スルファノン 30c (79 mg) を得、収率：88.9%である。

40

MS m/z (ESI) : 254 [M+1]

実施例 1 のステップ 1 の合成方法を参照して、ジメチル((5-アミノ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)イミノ)-6-スルファノン 30c (38 mg、0.15 mmol) から、N-(6-((ジメチル(カルボニル)-6-チアジニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 30 (27 mg) を得、収率：31.1%である。

。

MS m/z (ESI) : 583.1 [M+1]

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 6H).

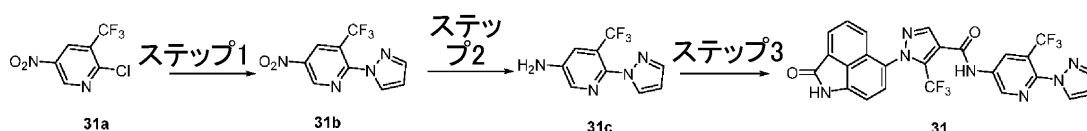
【0192】

実施例 3 1

N-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化 7 7】



実施例 30 ステップ 1 からステップ 2、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン 31a (150 mg、0.66 mmol) を反応させて N-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 31 (27 mg) を得、収率：7.3% である。

20

MS m/z (ESI): 558 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (d, J=5.8 Hz, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (dt, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=9.0, 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.68 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.3, 5.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J=7.3 Hz, 1H).

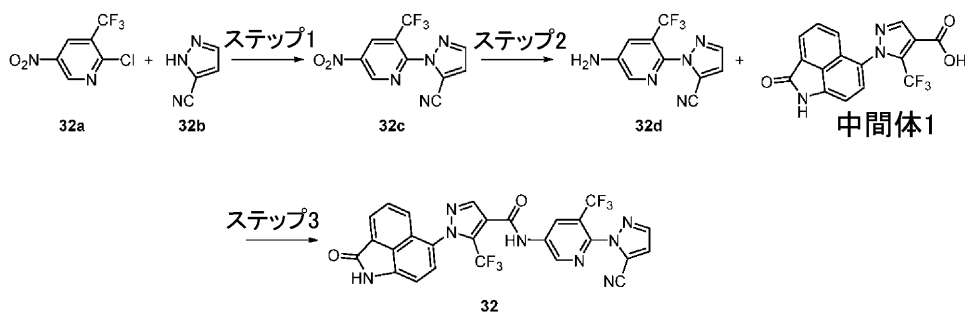
30

【0193】

実施例 3 2

N-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル))-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 7 8】



40

ステップ 1

1-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-5-シアノ-1H-ピラゾール

2-クロロ-5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン 32a (2.26 g、10

50

mmol) を 25 mL のアセトニトリルに溶解し、5-シアノ-1H-ピラゾール 32b (0.8 mL、11 mmol) と炭酸カリウム (1.79 g、13 mmol) を加え、40 °C で 12 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A (PE / EA = 2 : 1) で得られた残留物を精製し、表題生成物 1- (5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) -5-シアノ-1H-ピラゾール 32c (1.15 g) を得、収率：40.6 % である。

MS m/z (ESI) : 284 [M+1]

[0194]

ステップ 2

1- (5-アミノ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) -5-シアノ-1H-ピラゾール

10

1- (5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) -5-シアノ-1H-ピラゾール 32c (1.15 g、4.06 mmol) を 18 mL のエタノールと 3 mL の水との混合溶媒に分散させ、鉄粉 (1.36 g、24.36 mmol) と塩化アンモニウム (1.30 g、24.36 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌して反応させた。室温まで冷却し、反応液を減圧濃縮し、得られた残留物に 30 mL の酢酸エチルを加えて十分に溶解し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題生成物 1- (5-アミノ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) -5-シアノ-1H-ピラゾール 32d 粗体 (0.88 g) を得、生成物を精製せず直接次のステップの反応を行った。

MS m/z (ESI) : 254 [M+1]

20

[0195]

ステップ 3

N- (6- (5-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) - (5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル) -1- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [cd] インドール-6-イル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、粗体 1- (5-アミノ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) -5-シアノ-1H-ピラゾール 32d (40 mg、0.16 mmol) と中間体 1 (56 mg、0.16 mmol) から、表題生成物 N- (6- (5-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) - (5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル) -1- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [cd] インドール-6-イル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (10 mg) を得、収率：10.7 % である。

30

MS m/z (ESI) : 583 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.13 (t, 1H).

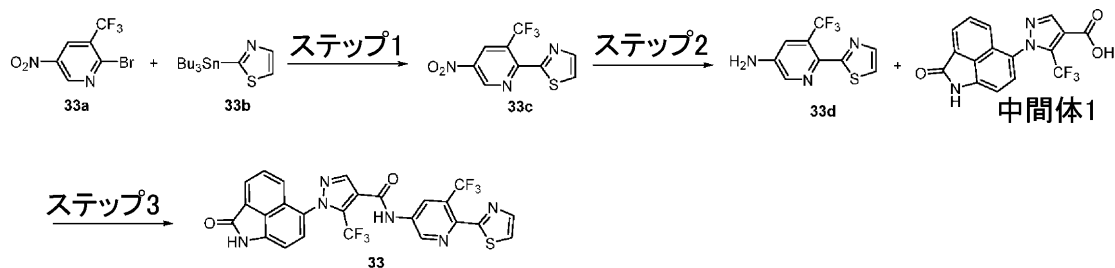
[0196]

実施例 33

40

1- (2-オキソ-1, 2-1, 2-ジヒドロベンゾ [cd] インドール-6-イル) -N- (6- (チアゾール-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 7 9】



ステップ 1

2 - (5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) チアゾール

2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン 33a (1 g、3.70 mmol) と 2 - (トリ - n - ブチルメチルスズアルキル基) チアゾール 33b (1.87 g、4.99 mmol) を 10 mL のトルエンに溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (577 mg、0.50 mmol) を加え、100℃で2時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 2 - (5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) チアゾール 33c (510 mg) を得、収率：49.8%である。

MS m/z (ESI) : 276 [M+1] .

実施例 25 のステップ 4 と実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して 2 - (5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) チアゾール 33c (510 mg、1.85 mmol) から、1 - (2 - オキソ - 1, 2 - 1, 2 - ジヒドロベンゾ [c d] インドール - 6 - イル) - N - (6 - (チアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド 33 (31 mg) を得、収率：2.9%である。

MS m/z (ESI) : 575 [M+1]

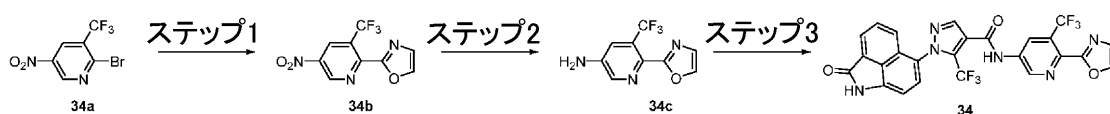
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) .

【0197】

実施例 3 4

N - (6 - (オキサゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - カルボニル - 1, 2 - ジヒドロベンゾ [c d] インドール - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 8 0】



ステップ 1

2 - (5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキサゾール

2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン 34a (302 mg、1.12 mmol) を 10 mL のトルエンに溶解し、トリブチル(オキサゾール - 2 - イル)スタナン (0.20 g、0.56 mmol、0.1 mL) とテトラキストリフェニル

ホスフィンパラジウム (64 mg、0.056 mmol) を加え、窒素ガスを3回換気し、反応を110℃に加熱して15時間反応させた。反応を室温まで冷却し、濃縮した。残留物に10 mLの水を加え、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (30 mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物2-(5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキサゾール34b (20 mg) を得、収率: 13.8%である。

MS m/z (ESI): 260 [M+1]

[0198]

ステップ2

6-(オキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン2-(5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキサゾール34b (0.20 g、0.77 mmol) を (5 mL) エタノールと (2 mL) 水に溶解し、鉄粉 (215 mg、3.85 mmol) と塩化アンモニウム (199 mg、3.85 mmol) を加え、窒素ガスを3回換気し、反応を70℃に加熱して2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濾過し、濾過ケーキをエタノールで洗浄し (10 mL×3)、濾液を濃縮した。残留物を (DCM/MeOH=10/1、30 mL) に溶解し、1時間攪拌し、濾過し、濃縮し、表題生成物6-(オキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン34c (50 mg) を得、収率: 28.3%である。

MS m/z (ESI): 230 [M+1]

[0199]

ステップ3

N-(6-(オキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (20 mg、0.058 mmol)、6-(オキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン34c (16 mg、0.069 mmol) とDMAPI (3 mg、0.024 mmol) を5 mLのジクロロメタンに溶解し、窒素ガスを3回換気し、0℃に冷却し、ピリジン (14 mg、0.17 mmol) とオキシ塩化リン (26 mg、0.17 mmol) を加え、反応を25℃まで昇温し、2時間反応させた。水を加えて反応をクエンチし、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物N-(6-(オキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド34 (1.8 mg) を得、収率: 5.2%である。

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.34 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.5 Hz, 1H).

[0200]

実施例35

N-(6-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

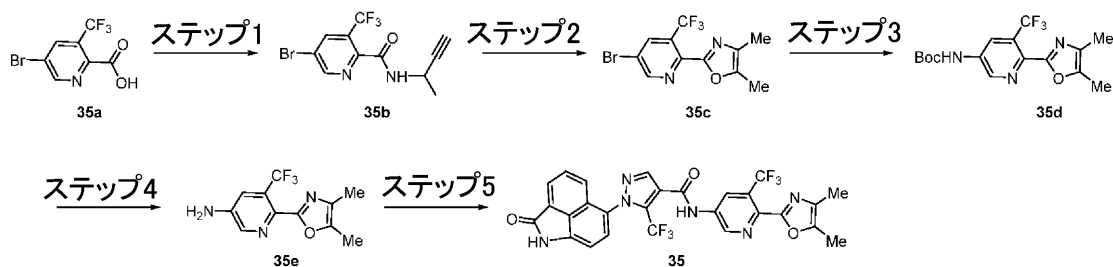
20

30

40

50

【化 8 1】



ステップ 1

5-ブロモ-N-(ブチル-3-イン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)メチルピリジンアミド

5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸 35a (0.60 g、2.22 mmol)、HATU (1.68 g、4.44 mmol)、ブチル-3-イン-2-アミン (307 mg、4.44 mmol) を 10 mL のアセトニトリルに溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、トリエチルアミン (675 mg、6.67 mmol、0.93 mL) を加え、反応を 25℃ で 1 時間反応させた。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (30 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-ブロモ-N-(ブチル-3-イン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)メチルピリジンアミド 35b (0.65 g) を得、収率：91.1% である。

MS m/z (ESI) : 322 [M+1]

[0201]

ステップ 2

2-(5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジメチルオキサゾール

マイクロ波反応管に 5-ブロモ-N-(ブチル-3-イン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)メチルピリジンアミド 35b (0.65 g、2.02 mmol)、アセトニトリル (5 mL) とトリエチルアミン (205 mg、2.02 mmol) を加え、窒素ガスを 3 分間通し、さらに三塩化金 (184 mg、0.61 mmol) を急速に加え、封止した。反応をマイクロ波反応器において 80℃ で 4 時間反応させた。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (30 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 2-(5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジメチルオキサゾール 35c (0.32 g) を得、収率：49.2% である。

MS m/z (ESI) : 322 [M+1]

[0202]

ステップ 3

(6-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバミン酸ブチル

2-(5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジメチルラミ 35c (0.32 g、1.00 mmol) と 5-ビスジフェニルホスフィン-9,9-ジメチルオキサテン (58 mg、0.10 mmol) を 1,4-ジオキサン 10 mL に溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、(ジリリウムアセトン)パラジウム (57 mg、0.10 mmol) を加え、反応を 100℃ まで昇温して 2 時間反応させた。系を室温まで降温し、大気を通して反応をクエンチし、反応液を濾過し、濃縮してスピンドライした

。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物（6-（4，5-ジメチルオキサゾール-2-イル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）カルバミン酸ブチル35d（0.14g）を得、収率：39.3%である。

MS m/z (ESI) : 358 [M+1]
[0203]

ステップ4

6-（4，5-ジメチルオキサゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミン

（6-（4，5-ジメチルオキサゾール-2-イル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）カルバミン酸ブチル35d（130mg、0.36mmol）を5mLの4M塩化水素の1，4-ジオキサン溶液に溶解し、反応系を25℃で1時間反応させた。反応液を濃縮し、表題生成物6-（4，5-ジメチルオキサゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミン35e（80mg）を得、収率：85.1%である。

MS m/z (ESI) : 258 [M+1]
[0204]

ステップ5

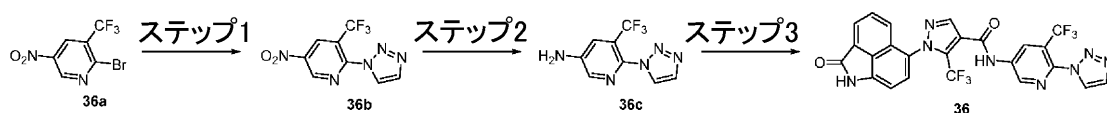
N-（6-（4，5-ジメチルオキサゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

実施例1のステップ11の合成方法を参照して、中間体1（35mg、0.10mmol）と6-（4，5-ジメチルオキサゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミン35e（52mg、0.20mmol、公知の方法「特許US20180170909A1」を採用して合成して得た）から、表題生成物N-（6-（4，5-ジメチルオキサゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド35（24mg）を得、収率40.1%である。

MS m/z (ESI) : 587 [M+1]
¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 11.29 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.23 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.77 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
[0205]

実施例36

N-（6-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
[化82]



ステップ1

5-ニトロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン

一口フラスコに2-ブロモ-3-トリフルオロメチル-5-ニトロピリジン36a (1.40g、5.18mmol)と炭酸カリウム(1.43g、10.36mmol)を加えて10mLのアセトニトリルに溶解し、さらに1,2,3-トリアゾール(537mg、7.77mmol)を加え、系を窒素ガスを3回換気し、反応させて40℃に加熱して2時間攪拌して反応させた。室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物5-ニトロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン36b(0.50g)を得、収率：42.7%である。

10

MS m/z (ESI): 226 [M+1]

[0206]

ステップ2

6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン

5-ニトロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン36b(0.25g、1.11mmol)、還元鉄粉(309mg、5.54mmol)、塩化アンモニウム(285mg、5.54mmol)をエタノール10mLと水5mLに溶解し、窒素ガスを3回換気し、反応を70℃に加熱し、1時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濾過し、濾過ケーキをエタノール(10mL×3)で、濃縮した。残渣を(DCM/MeOH=10/130mL)に溶解し、1時間攪拌し、濾過し、濃縮して表題生成物6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン36c(150mg)を得、収率：69.4%である。

20

MS m/z (ESI): 196 [M+1]

[0207]

ステップ3

N-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

実施例1のステップ11の合成方法を参照して、中間体1(80mg、0.23mmol)と6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン36c(64mg、0.27mmol、公知の方法「特許US20180170909A1」を採用して合成して得た)から、表題生成物6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド36(21mg)を得、収率：16.4%である。

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

40

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.40 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.20 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.5Hz, 1H).

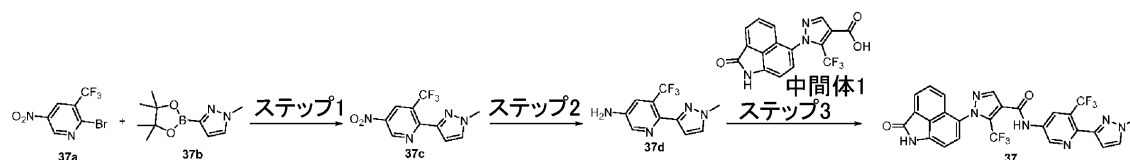
[0208]

実施例37

N-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール

50

－ 6 － イル）－ 5 － （トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4 －カルボキサミド
【化 8 3】



ステップ 1

2－（1－メチル－1 H－ピラゾール－ 3－イル）－ 5－ニトロ－ 3－（トリフルオロメチル）ピリジン

2－ブromo－5－ニトロ－ 3－（トリフルオロメチル）ピリジン 37 a（1 g、3.70 mmol）と 1－メチル－1 H－ピラゾール－ 5－ボロン酸ピナコールエステル 37 b（1.04 g、5 mmol）を 10 mL のトルエンと 2 mL の水に溶解し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（577 mg、0.50 mmol）と炭酸カリウム（1.38 g、10 mmol）を加え、100℃で 1 時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 2－（1－メチル－1 H－ピラゾール－ 3－イル）－ 5－ニトロ－ 3－（トリフルオロメチル）ピリジン 37 c（620 mg）を得、収率：61.1%である。

MS m/z (ESI) : 273 [M+1].

実施例 25 のステップ 4 と実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して 2－（1－メチル－1 H－ピラゾール－ 3－イル）－ 5－ニトロ－ 3－（トリフルオロメチル）ピリジン 37 c（620 mg、2.27 mmol）から、N－（6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－ 3－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（2－オキソ－ 1,2－ジヒドロベンゾ [c,d] インドール－ 6－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド 37（30 mg）を得、収率：2.3%である。

MS m/z (ESI) : 572 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (d, J=5.1 Hz, 2H), 9.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

【0209】

実施例 38

N－（6－N－メチル－ 1,1－ジオキシドテトラヒドロ－ 2 H－チオピラン－ 4－カルボキサミド）－ 5－（トリフルオロメチルピリジン－ 3－イル）－ 1－（2－オキソ－ 1,2－ジヒドロベンゾ [c,d] インドール－ 6－イル）－ 5－トリフルオロメチル－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド

10

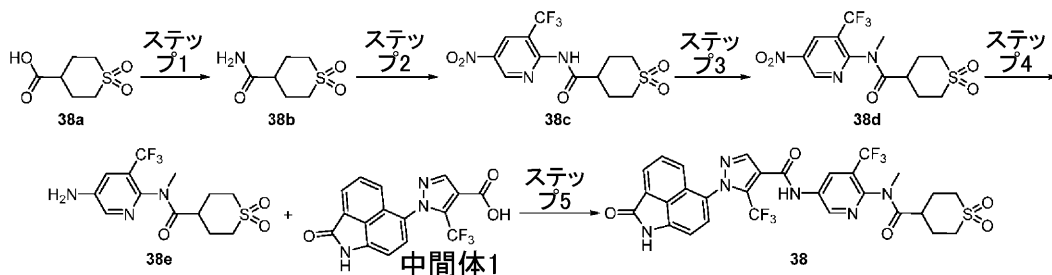
20

30

40

50

【化 8 4】



ステップ 1

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1, 1-ジオキシド 38a (1.59 g、8.92 mmol) を 25 mL のジクロロメタンに溶解し、0.1 mL の N, N-ジメチルホルムアミドと塩化オキサリル (4.5 mL、53.53 mmol) を加え、室温で 0.5 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物に 5 mL のアンモニア水を加え、濾過し、濾過したものを水で 2 回洗浄し (5 mL × 2)、乾燥し、表題生成物テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド 38b (900 mg) を得、収率：56.9% である。

MS m/z (ESI) : 178 [M+1]

【0210】

ステップ 2

N-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド

水素化ナトリウム (320 mg、13.33 mmol) を 15 mL の N, N-ジメチルホルムアミドに分散させ、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド 38b (704 mg、3.97 mmol) を加え、0°C で 1 時間攪拌して反応させた後、2-クロロ-5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン (900 mg、3.97 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌して反応させた。反応液に 5 mL の飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し (10 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (25 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 N-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド 38c (219 mg) を得、収率：15.0% である。

MS m/z (ESI) : 368 [M+1]

【0211】

ステップ 3

N-メチル-N-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド

N-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド 38c (219 mg、0.60 mmol) を 5 mL の N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム (248 mg、1.80 mmol) とヨードメタン (256 mg、1.80 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌して反応させた。反応液に 5 mL の飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し (10 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (25 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 N-メチル-N-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド 38d (66 mg)

を得、収率：29.0%である。

MS m/z (ESI) : 382 [M+1]
[0212]

ステップ4からステップ5

N-(6-N-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド)-5-(トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

実施例32のステップ2、実施例1のステップ11の合成方法を順に参照して、N-メチル-N-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド38d(66mg、0.17mmol)から、表題生成物N-(6-N-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド)-5-(トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド38(20mg)を得、収率：17.0%である。

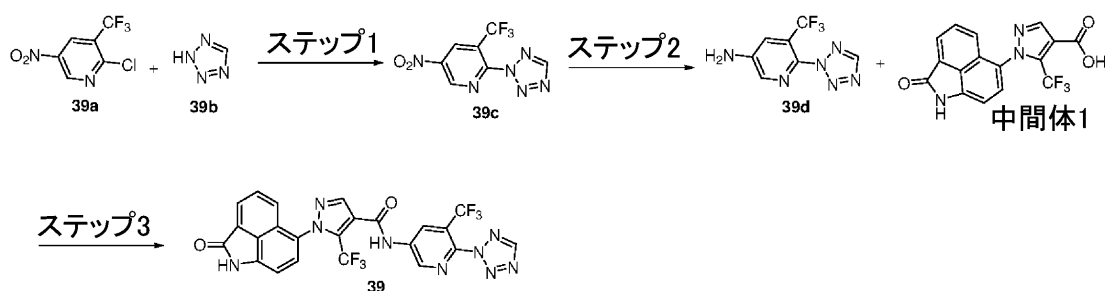
MS m/z (ESI) : 681 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.47-11.02 (br. s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.40-1.73 (m, 6H).

[0213]

実施例39

N-(6-(2H-テトラアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
[化85]



ステップ1

5-ニトロ-2-(2H-テトラアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン

2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン39a(1g、4.42mmol)とテトラアゾール(350mg、5mmol)を20mLのアセトニトリルに溶解し、トリエチルアミン(1g、10mmol)を加え、室温で16時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物5-ニトロ-2-(2H-テトラアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン39b(420mg)を得、収率：36.0%である。

MS m/z (ESI) : 261 [M+1].

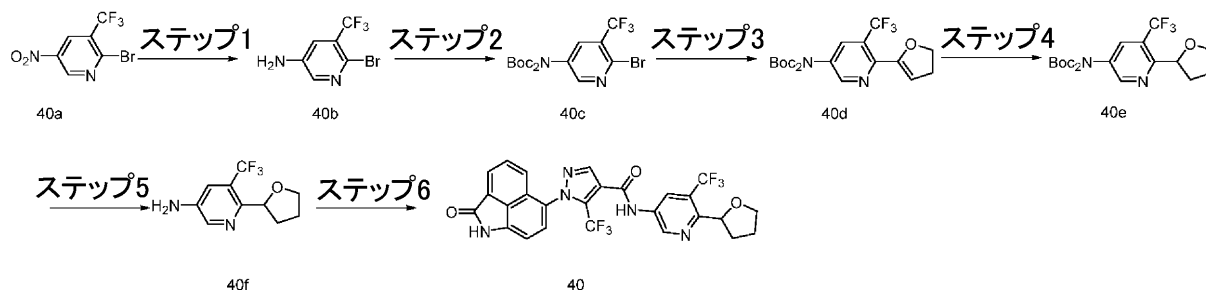
実施例25のステップ4と実施例1のステップ11の合成方法を参照して5-ニトロ-2-(2H-テトラアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン39b

(420 mg、1.62 mmol) から、N-(6-(2H-テトラアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 39 (20 mg) を得、収率：2.3% である。
MS m/z (ESI) : 560 [M+1]
[0214]

実施例 40

1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドール-6-イル)-N-(6-(テトラヒドロフラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化 86】

10



20

ステップ 1

6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン 40a (2 g、7.38 mmol) を 20 mL のエタノールと 5 mL の水に溶解した。塩化アンモニウム (1 g、18.7 mmol) と還元鉄粉 (1 g、17.9 mmol) を加えた後に 80 °C で 2 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン 40b (1.4 g) を得、収率：78.7% である。

30

MS m/z (ESI) : 242 [M+1]
[0215]

ステップ 2

N-[6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン 40b (1.4 g、5.8 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (3 g、13.7 mmol) を 20 mL ジクロロメタンに溶解した。トリエチルアミン (2 g、19.7 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (100 mg、0.82 mmol) を加えた後に 20 °C で 12 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、200 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 N-[6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル 40c (2.4 g) を得、収率：93.6% である。

40

MS m/z (ESI) : 442 [M+1]
[0216]

50

ステップ 3

N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルバミン酸tert-ブチルエステル

N-[6-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバミン酸tert-ブチルエステル40c(2.40g、5.40mmol)、炭酸カリウム(1.5g、10.8mmol)、酢酸パラジウム(122mg、0.54mmol)、2,3-ジヒドロフラン(760mg、10.8mmol)を15mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。トリフェニルホスフィン(283mg、1.08mmol)を加え、110℃で2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、20mLの水を加えた。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し(20mL×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(10mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルバミン酸tert-ブチルエステル40d(200mg)を得、収率：8.5%である。

10

MS m/z (ESI): 431 [M+1].
[0217]

ステップ 4

N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-テトラヒドロフラン-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルバミン酸tert-ブチルエステル

N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルバミン酸tert-ブチルエステル40d(200mg、0.47mmol)を10mLのテトラヒドロフランに溶解した。Pd/C(200mg)を加え、水素ガス(15psi)雰囲気下で20℃で12時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-テトラヒドロフラン-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルバミン酸tert-ブチルエステル40e(60mg)を得、収率：29.8%である。

20

30

MS m/z (ESI): 433 [M+1].

実施例29のステップ5とステップ6の合成方法を参照してN-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-テトラヒドロフラン-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルバミン酸tert-ブチルエステル40e(60mg、0.139mmol)から、1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-N-(6-(テトラヒドロフラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド40(10mg)を得、収率：12.8%である。

MS m/z (ESI): 562 [M+1].

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.9, 6.3Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.38-5.23 (m, 1H), 4.20 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.97 (td, J=7.6, 5.5Hz, 1H), 2.32 (td, J=7.5, 4.0Hz, 1H), 2.26-1.96 (m, 3H).

40

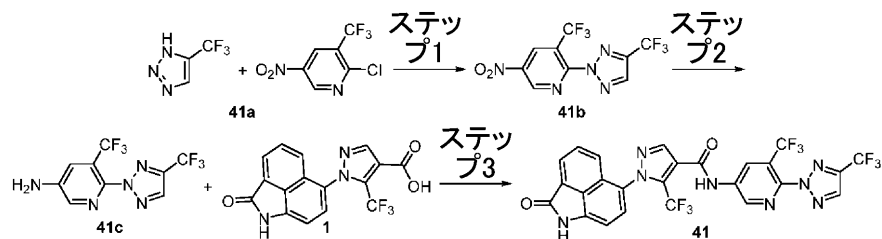
[0218]

実施例 4 1

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-2H

50

－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド
【化８７】



10

ステップ１からステップ３

１－（２－オキシド－１，２－ジヒドロベンゾ［ｃｄ］インドール－６－イル）－５－トリフルオロメチル－Ｎ－（５－トリフルオロメチル－６－（４－トリフルオロメチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

実施例３２のステップ１からステップ２、実施例１のステップ１１の合成方法を順に参照して、５－トリフルオロメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（１３７ｍｇ、１ｍｍｏｌ、公知の方法「特許ＵＳ２０２０／１０２３１１Ａ１」を採用して製造して得た）と２－クロロ－５－ニトロ－３－トリフルオロメチルピリジン（２３０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）から、表題生成物１－（２－オキシド－１，２－ジヒドロベンゾ［ｃｄ］インドール－６－イル）－５－トリフルオロメチル－Ｎ－（５－トリフルオロメチル－６－（４－トリフルオロメチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１１ｍｇ）を得、収率：１．８％である。

20

MS m/z (ESI): 627 [M+1]

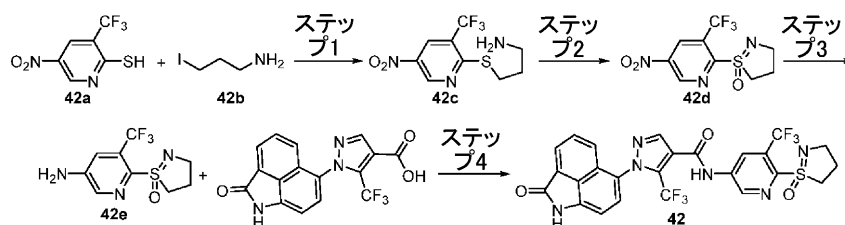
【０２１９】

実施例４２

Ｎ－（６－（１－オキシド－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－１λ⁶－イソチアゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルピリジン－３－イル）－１－（２－オキシド－１，２－ジヒドロベンゾ［ｃｄ］インドール－６－イル）－５－トリフルオロメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

30

【化８８】



40

ステップ１

３－（（５－ニトロ－３－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）スルフィド）－１－プロピルアミン

５－ニトロ－３－トリフルオロメチルピリジン－２－チオール４２ａ（２．２４ｇ、１０ｍｍｏｌ）を２５ｍＬのアセトニトリルに溶解し、炭酸カリウム（１．５２ｇ、１１．０２ｍｍｏｌ）と３－ヨード－１－プロピルアミン４２ｂ（２．４１ｇ、１２．１１ｍｍｏｌ、公知の方法「Chemistry－A European Journal, 2021, 27(63), 15716－15721」を採用して製造して得た）を加え、室温で１２時間攪拌して反応させた。濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラ

50

フィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 3-((5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)スルフィド)-1-プロピルアミン 42c (1.81 g) を得、収率：64.3% である。

MS m/z (ESI) : 282 [M+1]
[0220]

ステップ 2

1-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1-オキソ-3H-4,5-ジヒドロイソチアゾール

3-((5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)スルフィド)-1-プロピルアミン 42c (1.81 g、6.44 mmol) を 25 mL のメタノールに溶解し、ギ酸アンモニウム (1.22 g、19.30 mmol) と酢酸ヨードベンゼン (6.21 g、19.30 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 1-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1-オキソ-3H-4,5-ジヒドロイソチアゾール 42d (0.45 g) を得、収率：23.7% である。

MS m/z (ESI) : 296 [M+1]
[0221]

ステップ 3 からステップ 4

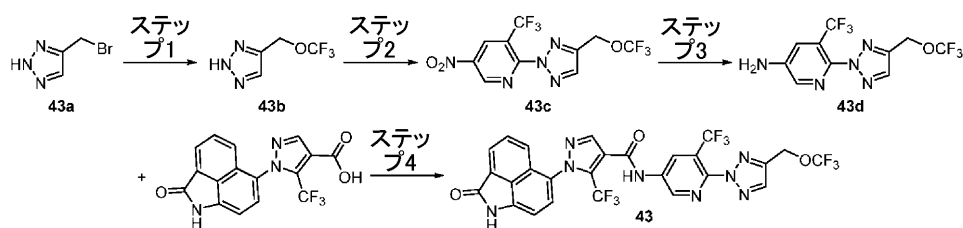
実施例 32 のステップ 2、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、1-(5-ニトロ-3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1-オキソ-3H-4,5-ジヒドロイソチアゾール 42d (0.15 g、0.51 mmol) から、表題生成物 N-(6-(1-オキシド-4,5-ジヒドロ-3H-1λ⁶-イソチアゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 42 (31 mg) を得、収率：10.0% である。

MS m/z (ESI) : 595 [M+1]
[0222]

実施例 43

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-N-(6-(4-トリフルオロメトキシメチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 89]



ステップ 1

4-トリフルオロメトキシメチル-2H-1,2,3-トリアゾール

4-ブromoメチル-2H-1,2,3-トリアゾール 43a (1.62 g、10 mmol、公知の方法「Tetrahedron, 2005, 61(21), 4983-4987」を採用して製造して得た) を 25 mL のアセトニトリルに溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチル (4.4 g、20 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸銀 (5.14 g、20 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌して反応させた。濾過し、反応液を減圧濃縮し、粗体表題生成物 4-トリフルオロメトキシメチル-2H-1

、2, 3-トリアゾール43b (1.81 g)を得、生成物を精製せず直接次のステップの反応に投入した。

MS m/z (ESI) : 167 [M+1]
[0223]

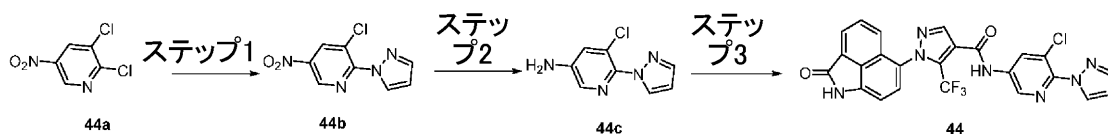
ステップ2からステップ4

実施例32のステップ1からステップ2、実施例1のステップ11の合成方法を順に参照して、粗体4-トリフルオロメトキシメチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール43b (0.49 g、3 mmol) から、表題生成物1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-N-(6-(4-トリフルオロメトキシメチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (15 mg) を得、収率：0.8%である。

MS m/z (ESI) : 657 [M+1]
[0224]

実施例44

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
[化90]



実施例30ステップ1の合成方法を参照して、2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジン44a (150 mg、0.79 mmol) を反応させて3-クロロ-5-ニトロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン44b (110 mg)を得、収率：62.0%である。

MS m/z (ESI) : 225 [M+1].
[0225]

ステップ2

3-クロロ-5-アミノ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

3-クロロ-5-ニトロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン44b (110 mg、0.49 mmol) を5 mLのエタノールと5 mLの水に溶解し、鉄粉 (82 mg、1.47 mmol) と塩化アンモニウム (261 mg、4.90 mmol) を加え、85℃で1時間加熱し、攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Bで得られた残留物を精製し、表題生成物3-クロロ-5-アミノ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン44c (89 mg)を得、収率：93.4%である。

MS m/z (ESI) : 195 [M+1]

実施例1のステップ11の合成方法を参照して、3-クロロ-5-アミノ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン

44c (89 mg、0.45 mmol) を反応させてN-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド44 (21 mg)を得、収率：8.9%である。

MS m/z (ESI) : 524 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (d, J=11.2 Hz, 2H), 8.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.3 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

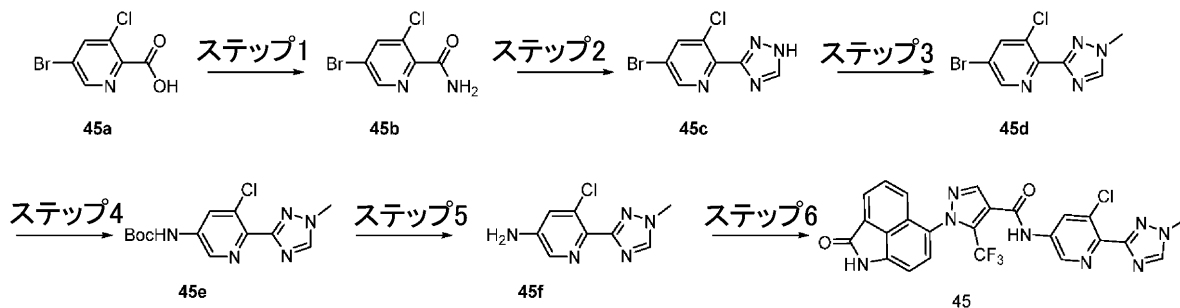
8.54 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 (t, J=2.2 Hz, 1H).

【0226】

実施例 45

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10



20

ステップ 1

5-ブロモ-3-クロロメチルピリジンアミド

5-ブロモ-3-クロロピリジンギ酸 45a (5 g、21.15 mmol)、塩化アンモニウム (2 g、37.4 mmol)、2-(7-アゾベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウレアヘキサフルオロリン酸エステル (8.40 g、22.08 mmol) を 30 mL の N,N-ジメチルホルムアミドに溶解した後にトリエチルアミン (4 g、39.53 mmol) を加え、20℃で2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-ブロモ-3-クロロメチルピリジンアミド 45b (3 g) を得、収率：60.2%である。

30

MS m/z (ESI): 236 [M+1]

【0227】

ステップ 2

5-ブロモ-3-クロロ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン 5-ブロモ-3-クロロメチルピリジンアミド 45b (3 g、12.74 mmol) を 20 mL の N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに溶解した後に 100℃で2時間反応させた。スピンドライし、ヒドラジン水和物 (1 g、20 mmol) と 50 mL の酢酸を加えた後に 90℃で12時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、100 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-ブロモ-3-クロロ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン 45c (1 g) を得、収率：30.2%である。

40

MS m/z (ESI): 260 [M+1].

【0228】

ステップ 3

5-ブロモ-3-クロロ-2-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)

50

ル) ピリジン

5-ブロモ-3-クロロ-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン45c (1g、3.85mmol)を20mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した後に炭酸セシウム(1.40g、4.30mmol)とヨードメタン(540mg、3.80mmol)を加え、20℃で2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、30mLの水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し(50mL×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(50mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物5-ブロモ-3-クロロ-2-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン45d(500mg)を得、収率：47.4%である。

10

MS m/z (ESI): 274 [M+1].

実施例13のステップ2と実施例29のステップ5とステップ6の合成方法を参照して5-ブロモ-3-クロロ-2-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン45d(500mg、1.83mmol)から、N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド45(20mg)を得、収率：2.0%である。

MS m/z (ESI): 539 [M+1].

20

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.9, 5.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

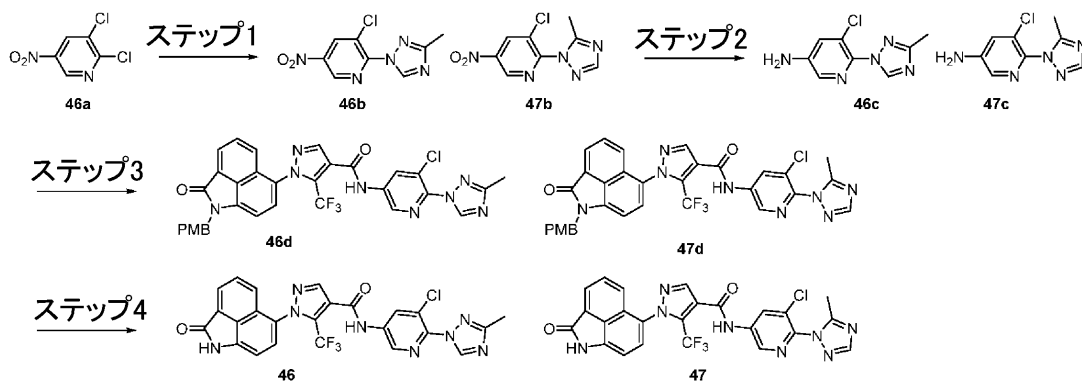
[0229]

実施例46と47

N-(5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドとN-(5-クロロ-6-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

【化92】



40

ステップ1

3-クロロ-2-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ニトロピリジンと3-クロロ-2-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-

50

イル) - 5 - ニトロピリジン

2, 3 - ジクロロ - 5 - ニトロピリジン 46a (3 g、15.54 mmol)、炭酸セシウム (5 g、15.34 mmol)、3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール (1.3 g、15.65 mmol) を 30 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解した後に 20 °C で 12 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 3 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン 46b と 3 - クロロ - 2 - (5 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン 47b (2 g) を得、収率：53.7 % である。

MS m/z (ESI) : 240 [M + 1]

実施例 40 のステップ 1 と実施例 29 のステップ 5 とステップ 6 の合成方法を参照して、3 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン 46b と 3 - クロロ - 2 - (5 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン 47b (2 g、8.35 mmol) から、N - (5 - クロロ - 6 - (3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - カルボニル - 1, 2 - ジヒドロベンゾ [c d] インドール - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド 46 (20 mg) を得、収率：0.4 % であり、及び N - (5 - クロロ - 6 - (5 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - カルボニル - 1, 2 - ジヒドロベンゾ [c d] インドール - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド 47 (10 mg) を得、収率：0.2 % である。

MS m/z (ESI) : 539 [M + 1] .

実施例 46 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) .

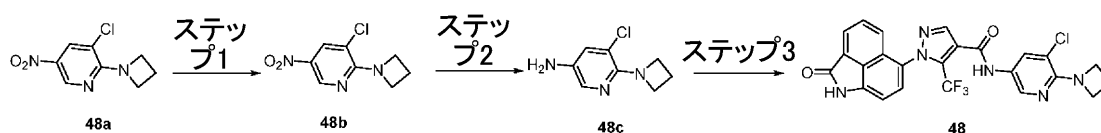
実施例 47 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) .

[0230]

実施例 48

N - (6 - (アクリジジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - カルボニル - 1, 2 - ジヒドロベンゾ [c d] インドール - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

[化 93]



実施例 30 のステップ 1 の合成方法、実施例 44 のステップ 2、実施例 1 のステップ 1

1の合成方法を順に参照して、2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジン48a (150 mg、0.70 mmol)を反応させてN-(6-(アクリジジン-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド48 (5 mg)を得、収率：1.4%である。

MS m/z (ESI): 513 [M+1].

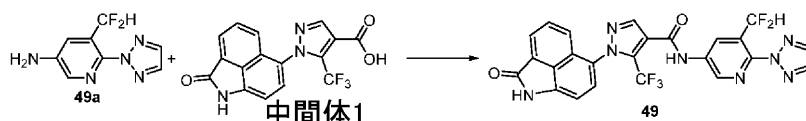
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J=7.5 Hz, 4H), 2.32-2.20 (m, 2H).

[0231]

実施例49

N-(5-ジフルオロメチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化94]



実施例1のステップ11の合成方法を参照して、5-ジフルオロメチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (21 mg、0.10 mmol、公知の方法「WO2018020474」を採用して製造して得た)と中間体1 (34 mg、0.10 mmol)から、表題生成物N-(5-ジフルオロメチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (21 mg)を得、収率：38.8%である。

MS m/z (ESI): 541 [M+1]

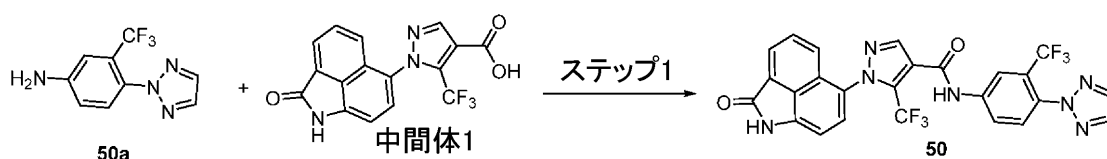
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (bs, 2H), 9.07 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.13 (t, 1H).

[0232]

実施例50

N-(4-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化95]



実施例1のステップ11の合成方法を参照して中間体1 (70 mg、0.22 mmol)と4-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン50a (100 mg、0.44 mmol、公知の方法「特許WO201802

0474A1」を採用して合成して得た)から、表題生成物N-(4-(2H-1,2,3-トリアザゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド50(35mg)を得、収率:28.5%である。

MS m/z (ESI): 558 [M+1]

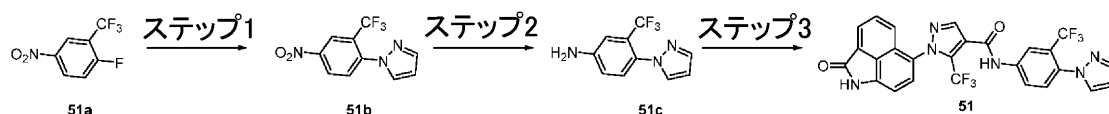
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (d, J=4.4Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 3H), 7.92 (dd, J=8.2, 7.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.5Hz, 1H).

10

[0233]

実施例51

N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
[化96]



20

ステップ1

1-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール

大型マイクロ波管に1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン51a(1.00g、4.78mmol)、炭酸カリウム(661mg、4.78mmol)、ピラゾール(488mg、7.17mmol)とDMF(3mL)を加え、反応をマイクロ波反応器において100℃に加熱し、2時間反応させた。反応液を濾過し、濃縮し、残渣を酢酸エチル100mLで溶解し、水で洗浄し(20mL×2)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し(30mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物1-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール51b(1.00g)を得、収率:81.3%である。

30

MS m/z (ESI): 258 [M+1]

実施例36のステップ2からステップ3の合成方法を参照して、1-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール51b(0.30g、1.17mmol)から、N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド51(29mg)を得、収率:32.5%である。

40

MS m/z (ESI): 558 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, J=13.5, 8.5Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.53 (t, J=2.2Hz, 1H).

[0234]

実施例52

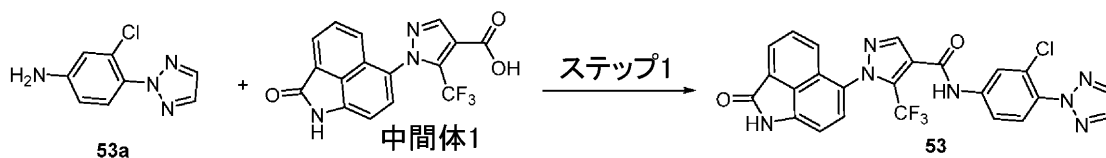
50

[illegible]

【 0 2 3 5 】

N - (3 - クロロ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアザゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロベンゾ [c d] インドール - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【化 98】



中間体 1 (70 mg、0.22 mmol)、3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル)アニリン 53a (85 mg、0.44 mmol、公知の方法「特許 WO 2018 020474 A1」を採用して合成して得た)、ピリジン (76 mg、0.96 mmol) とオキシ塩化リン (73 mg、0.48 mmol) を 5 mL のジクロロメタンに溶解し、室温で 2 時間攪拌して反応させた。反応液にジクロロメタン (50 mL) を加え、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル)フェニル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 53 (36 mg) を得、収率：31.2 %

である。

MS m/z (ESI) : 524 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19–8.13 (m, 4H), 7.95–7.84 (m, 2H), 7.77–7.69 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H).

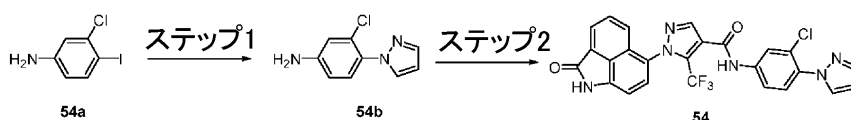
[0236]

実施例 54

N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

[化99]



ステップ 1

3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン

三口フラスコに3-クロロ-4-ヨードアニリン54a(1.00g、3.95mmol)、ピラゾール(564mg、8.29mmol)、炭酸セシウム(2.44g、7.50mmol)、ヨード化第一銅(75mg、0.39mmol)、(1R,2R)-(-)-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアン(168mg、1.18mmol)を加え、窒素ガスを3回換気し、さらに10mLのDMFを加え、系を140℃に加熱して3時間反応させた。反応を室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、残留物を酢酸エチル100mLで溶解した後、順に水(20mL×2)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し(30mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン54b(650mg)を得、収率：85.1%である。

20

30

MS m/z (ESI) : 194 [M+1]

[0237]

ステップ 2

N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

実施例1のステップ11の合成方法を参照して、中間体1(30mg、0.09mmol)と6-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン54b(35mg、0.18mmol、公知の方法「特許US20180170909A1」を採用して合成して得た)から、表題生成物N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド54(15mg)を得、収率：31.9%である。

40

MS m/z (ESI) : 523 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 11.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.19–8.12 (m, 2H), 8.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=8.3$, 7.0 Hz, 1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, $J=13.5$, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J=2.2$ Hz, 1H).

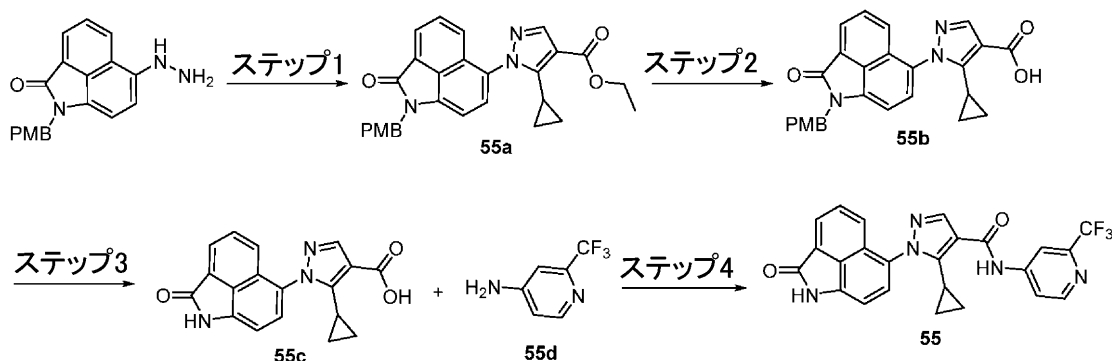
50

【0238】

実施例 5 5

5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化100】



10

ステップ 1

5-シクロプロピル-1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 6-ヒドラジノ-1-[(4-メトキシベンジル)ベンゾ[c,d]インドール-2(1H)-オン (5.10 g、15.99 mmol)、炭酸カリウム (4.14 g、30 mmol) と 2-(シクロプロピルカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)エチルアクリレート (6.33 g、30 mmol) を 50 mL のエタノールに溶解し、80℃で3時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-シクロプロピル-1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 55a (1.60 g) を得、収率：21.4%である。

20

MS m/z (ESI) : 468 [M+1].

30

ステップ 2

5-シクロプロピル-1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 5-シクロプロピル-1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 55a (1.6 g、3.42 mmol) と水素化ナトリウム (673 mg、17.11 mmol) を 10 mL のテトラヒドロフランと 5 mL の水に溶解し、60℃で16時間攪拌して反応させた。反応液に 2 M 塩酸を加えて pH を 7 未満に調節し、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題生成物 5-シクロプロピル-1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55b (1.45 g) を得、収率：96.5%である。

40

MS m/z (ESI) : 440 [M+1]

【0239】

ステップ 3

5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

5-シクロプロピル-1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55

50

b (1.45 g、3.30 mmol) を 20 mL のトリフルオロ酢酸に溶解し、90℃で16時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55c (794 mg) を得、収率：75.2%である。

MS m/z (ESI) : 320 [M+1]
[0240]

ステップ 4

5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55c (64 mg、0.20 mmol)、2-トリフルオロメチル-4-アミノピリジン (31 mg、0.19 mmol)、ピリジン (76 mg、0.96 mmol) とオキシ塩化リン (73 mg、0.48 mmol) を 5 mL のジクロロメタンに溶解し、室温で2時間攪拌して反応させた。反応液にジクロロメタン (50 mL) を加え、順に水 (50 mL × 1)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 55 (32 mg) を得、収率：34.4%である。

MS m/z (ESI) : 464 [M+1] .

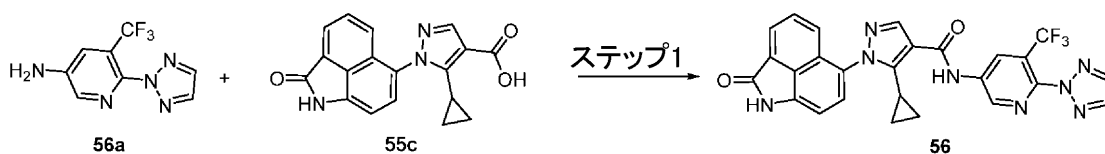
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 24.2, 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.01 (td, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 0.75-0.50 (m, 4H).

[0241]

実施例 56

N-(6-(2H-1,2,3-トリアザゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化101]



実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、55c (70 mg、0.22 mmol) と 6-(2H-1,2,3-トリアザゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン 56a (100 mg、0.44 mmol、公知の方法「特許 US 20180170909 A1」を採用して合成して得た) から、表題生成物 N-(6-(2H-1,2,3-トリアザゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 56 (31 mg) を得、収率 26.6%である。

MS m/z (ESI) : 531 [M+1]

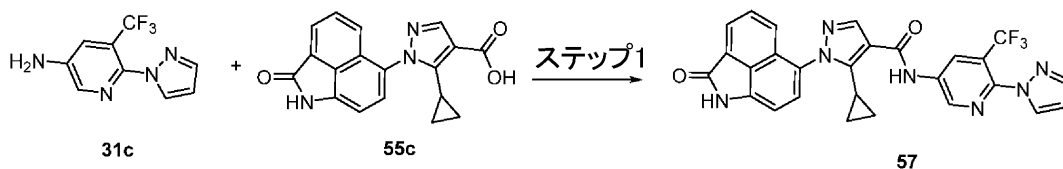
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.92–7.86 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=20.8$, 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.10–1.98 (m, 1H), 0.77–0.67 (m, 2H), 0.66–0.54 (m, 2H).

[0242]

実施例 57

N-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化102]



10

20

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55c (50 mg、0.16 mmol) と 3-トリフルオロメチル-5-アミノ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン 31c (35 mg、0.16 mmol) を反応させて N-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 57 (23 mg) を得、収率：25.6% である。

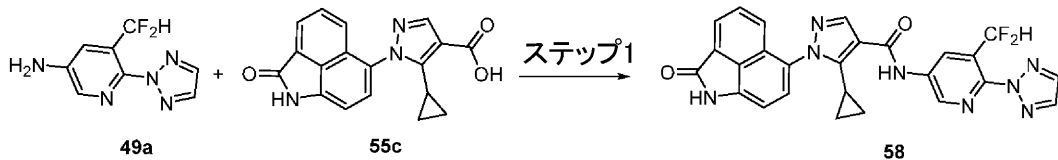
MS m/z (ESI) : 530 [M+1].

[0243]

実施例 58

N-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化103]



30

40

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55c (50 mg、0.16 mmol) と 3-ジフルオロメチル-5-アミノ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン 49a (34 mg、0.16 mmol) を反応させて N-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 57 (17 mg) を得、収率：20% である。

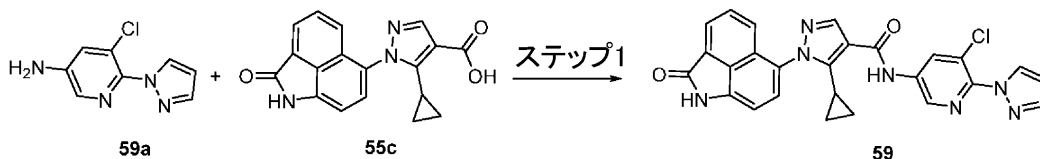
MS m/z (ESI) : 513 [M+1].

50

【0244】

実施例 59

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化104】



10

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55c (50 mg、0.16 mmol) と 5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン 59a (31 mg、0.16 mmol) を反応させて N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 59 (13 mg) を得、収率：16.3% である。

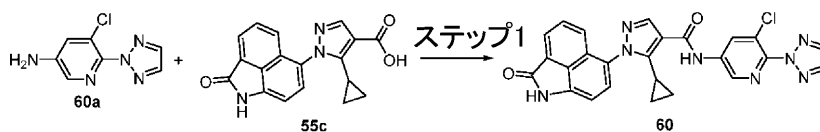
20

MS m/z (ESI): 496 [M+1].

【0245】

実施例 60

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化105】



30

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、55c (35 mg、0.10 mmol) と 6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-アミノ-5-クロロピリジン 60a (20 mg、0.10 mmol、公知の方法「特許 US 2018017090 9A1」を採用して合成して得た)、表題生成物 N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 60 (25 mg) を得、収率 50.3% である。

40

MS m/z (ESI): 497 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 0.77-0.68 (m, 2H), 0.64-0.55 (m, 2H).

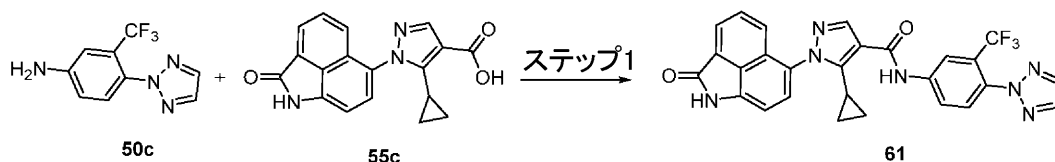
【0246】

実施例 61

N-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 0 6】



実施例 1 のステップ 1 1 の合成方法を参照して、5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55c (50 mg、0.16 mmol) と 3-クロロ-5-アミノ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン 50c (36 mg、0.16 mmol) を反応させて N-(4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 61 (21 mg) を得、収率：24.8%である。

MS m/z (ESI) : 530 [M+1].

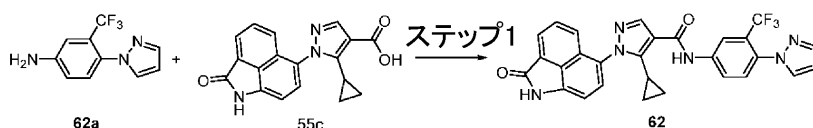
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J=13.5 Hz, 3H), 7.88 (dd, J=8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=10.3, 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H).

【0 2 4 7】

実施例 6 2

N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 0 7】



実施例 1 のステップ 1 1 の合成方法を参照して、55c (35 mg、0.10 mmol) と 4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-トリフルオロメチルアニリン 62a (23 mg、0.10 mmol、公知の方法「特許 WO 2006 122806」を採用して合成して得た)、表題生成物 N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 62 (18 mg) を得、収率 34.1%である。

MS m/z (ESI) : 529 [M+1]

【0 2 4 8】

実施例 6 3

N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

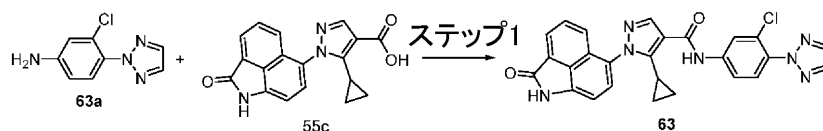
20

30

40

50

【化 108】



実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、55c (35 mg、0.10 mmol) と 3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) アニリン 63a (19 mg、0.10 mmol、公知の方法「特許 WO 2018 020474 A1」を採用して合成して得た) から、表題生成物 N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 63 (19 mg) を得、収率 38.3% である。

10

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.92–7.84 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.11 (d, 1H), 2.06–1.95 (m, 1H), 0.75–0.66 (m, 2H), 0.65–0.54 (m, 2H).

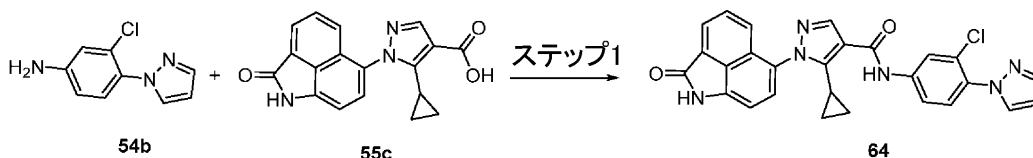
20

【0249】

実施例 64

N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 109】



30

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 55c (50 mg、0.16 mmol) と 3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) アニリン 54b (31 mg、0.16 mmol) を反応させて N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 64 (13 mg) を得、収率: 16.4% である。

MS m/z (ESI): 495 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.63–8.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15–8.05 (m, 2H), 7.93–7.83 (m, 3H), 7.83–7.75 (m, 2H), 7.67 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.62–6.54 (m, 1H), 2.04 (tt, $J=8.5, 5.5$ Hz, 1H), 0.77–0.66 (m, 2H), 0.64–0.55 (m, 2H).

40

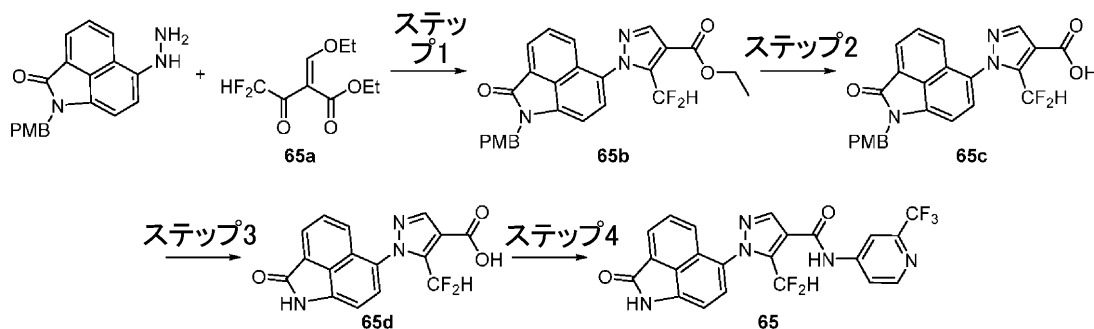
【0250】

実施例 65

5-ジフルオロメチル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 1 0】



10

実施例 1 のステップ 8 からステップ 11 の合成方法を参照して、6-ヒドラジノ-1-[(4-メトキシベンジル)ベンゾ[c,d]インドール-2(1H)-オン(320mg、1mmol)と(Z)-2-エトキシメチレン-4,4-ビスフルオロ-3-オキソ酪酸エチルエステル 65a (444mg、2mmol、公知の方法「特許WO2019039429A1」を採用して合成して得た)から、表題生成物 5-ジフルオロメチル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 65 (19mg)を得、収率 4.0%である。

20

MS m/z (ESI): 474 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (t, 1H).

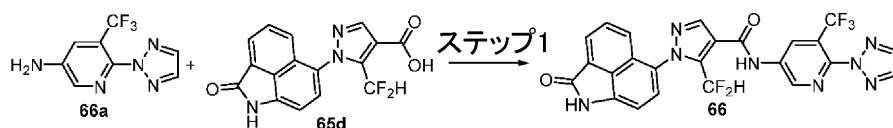
【0251】

実施例 6 6

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-5-ジフルオロメチル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

【化 1 1 1】



実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、65d (35mg、0.10mmol)と3-トリフルオロメチル-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン 66a (23mg、0.10mmol)から、表題生成物 N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-5-ジフルオロメチル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 66 (19mg)を得、収率 35.1%である。

40

MS m/z (ESI): 541 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 2H), 9.22 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.12 (d, 1H).

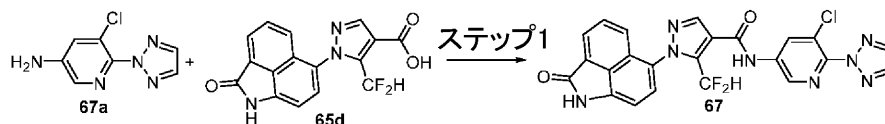
【0252】

実施例 6 7

50

N-（6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-5-クロロピリジン-3-イル）-5-ジフルオロメチル-1-（2-オキソ-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化112】



実施例1のステップ11の合成方法を参照して、65d（35mg、0.10mmol）と3-クロロ-4-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）アニリン67a（20mg、0.10mmol）から、表題生成物N-（6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-5-クロロピリジン-3-イル）-5-ジフルオロメチル-1-（2-オキソ-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド67（17mg）を得、収率38.3%である。

MS m/z (ESI): 507 [M+1]

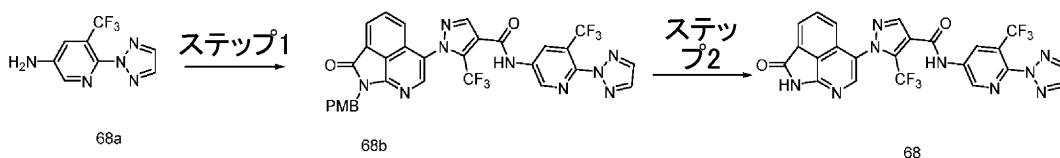
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.11 (d, 1H).

【0253】

実施例68

N-（6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化113】



実施例3のステップ11とステップ12の合成方法を参照して6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミン68a（50mg、0.22mmol）から、N-（6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド68（20mg）を得、収率：16.4%である。

MS m/z (ESI): 560 [M+1].

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.2, 7.9Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.5Hz, 1H).

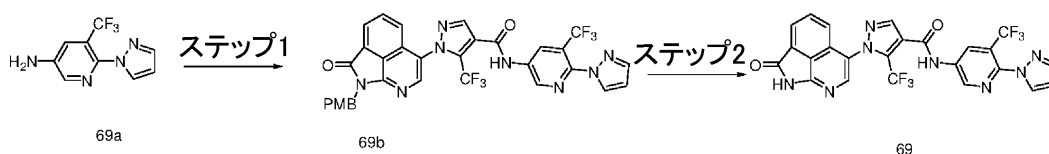
【0254】

実施例69

N-（6-（1H-ピラゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロピロロ [4,3,2-ij] イソキ

ノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化114】



実施例3のステップ11とステップ12の合成方法を参照して6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン69a(50mg、0.22mmol)から、N-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド69(20mg)を得、収率：16.4%である。

MS m/z (ESI): 559 [M+1].

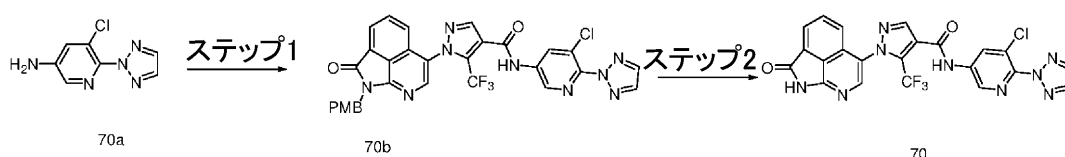
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.06 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57 (s, 1H).

【0255】

実施例70

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化115】



実施例3のステップ11とステップ12の合成方法を参照して5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン70a(50mg、0.26mmol)から、N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド70(20mg)を得、収率：14.9%である。

MS m/z (ESI): 526 [M+1].

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.06 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.57 (s, 1H).

【0256】

実施例71

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

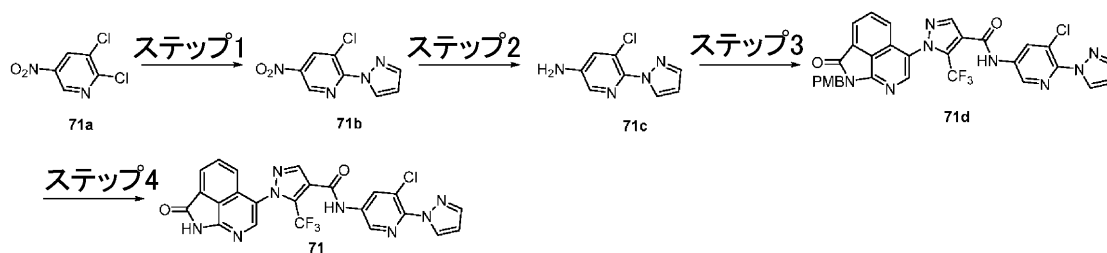
20

30

40

50

【化 1 1 6】



実施例 36 のステップ 1 からステップ 2、実施例 73 のステップ 3 からステップ 4 を順に参照して、5-ニトロ-2,3-ジクロロピリジン 71a (1.00 g、5.18 mmol) から、N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 71 (13 mg) を得、収率：0.5% である。

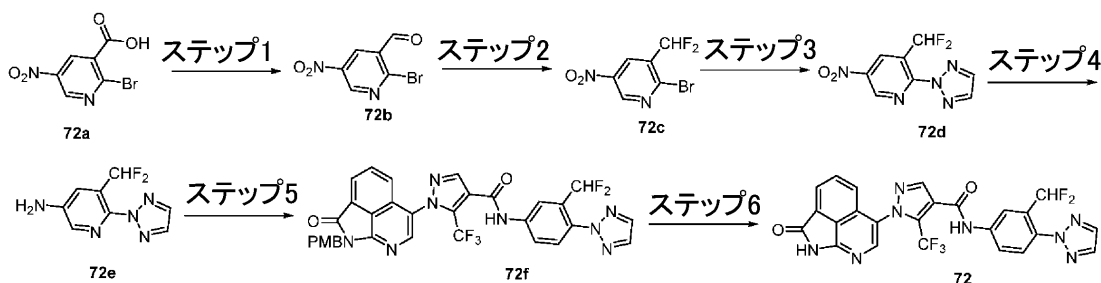
MS m/z (ESI): 525 [M+1]

【0257】

実施例 72

N-(3-(ジフルオロメチル)-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 1 7】



ステップ 1

2-ブロモ-5-ニトロニコチンアルデヒド

2-ブロモ-5-ニトロニコチン酸 72a (2.00 g、8.10 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、-78℃ に冷却し、系にジイソブチル水素化アルミニウム (12.15 mL、12.15 mmol、1 M in hexane) を滴下し、完了後に -78℃ で 2 時間反応させた。飽和塩化アンモニウム 10 mL を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (30 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 2-ブロモ-5-ニトロニコチンアルデヒド 72b (1.50 g) を得、収率：80.1% である。

MS m/z (ESI): 232 [M+1]

【0258】

ステップ 2

2-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロピリジン

2-ブロモ-5-ニトロニコチンアルデヒド 72b (1.20 g、5.19 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、-78℃ に冷却し、系にジエチルアミン三フッ化硫黄 (1.67 g、10.39 mmol、1.4 mL) を滴下

し、完了後、系を25℃まで自然昇温し、2時間攪拌して反応させた。炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し(30mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物2-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロピリジン72c(1.10g)を得、収率:83.7%である。

MS m/z (ESI): 254 [M+1]

[0259]

ステップ3からステップ6

実施例73のステップ1からステップ4の合成方法を参照して、2-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロピリジン72c(1.10g、4.35mmol)から、N-(3-(ジフルオロメチル)-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド72(11mg)を得、収率:0.5%である。

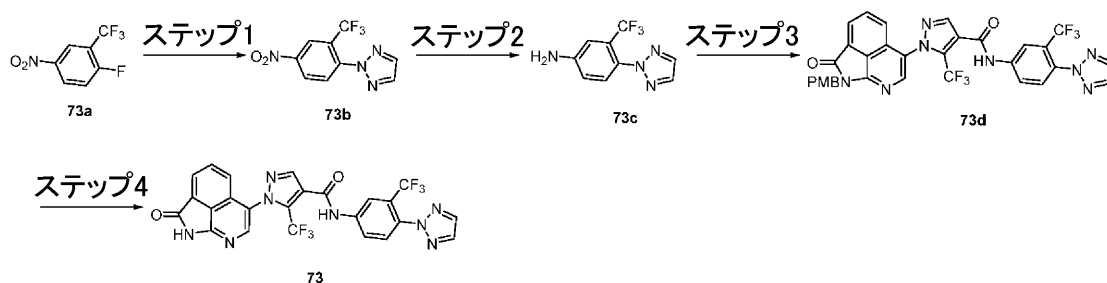
MS m/z (ESI): 541 [M+1]

[0260]

実施例73

N-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化118]



ステップ1

2-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール

反応フラスコに1-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン73a(3.00g、14.35mmol)、炭酸カリウム(5.95g、43.04mmol)、1,2,3-トリアゾール(1.49g、21.52mmol)とDMF(40mL)を加え、窒素ガスを3回換気し、反応を100℃に加熱し、2時間反応させた。室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、残渣を酢酸エチル100mLで溶解し、水で洗浄し(20mL×2)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し(30mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物2-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール73b(2.20g)を得、収率:59.4%である。

MS m/z (ESI): 259 [M+1]

[0261]

ステップ2

4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン

10

20

30

40

50

実施例 34 のステップ 2 の合成方法を参照して、2- (4-ニトロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール 73b (2.20 g、8.52 mmol) から、4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) アニリン 73c (1.50 g) を得、収率：77.1%である。

MS m/z (ESI) : 229 [M+1]
[0262]

ステップ 3

N- (4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1- (1- (4-メトキシベンジル) -2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

1- [2- [(4-メトキシフェニル) メチル] -3-カルボニル-2, 11-ジアザトリシクロ [6.3.1.04, 12] ドデカン-1 (11), 4 (12), 5, 7, 9-ペンタエン-9-イル] -5- (トリフルオロメチル) ピラゾール-4-カルボン酸 (80 mg、0.17 mmol)、4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) アニリン 73c (77.94 mg、0.34 mmol) と DMAP (4.17 mg、0.034 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、-10℃に冷却し、ピリジン (68 mg、0.85 mmol、69 μL) とオキシ塩化リン (131 mg、0.85 mmol、80 μL) を加え、反応を 25℃まで昇温し、2 時間反応させた。水を加えて反応をクエンチし、濃縮した。酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (30 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 N- (4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1- (1- (4-メトキシベンジル) -2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 73d (56 mg) を得、収率：48.3%である。

MS m/z (ESI) : 679 [M+1]
[0263]

ステップ 4

N- (4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

N- (4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1- (1- (4-メトキシベンジル) -2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 73d (56 mg、0.082 mmol) をアセトニトリル (5 mL) と水 (1 mL) に溶解し、硝酸セリウムアンモニウム (88 mg、0.17 mmol) を加え、系を 25℃で 1 時間反応させた。水を加えて反応をクエンチし、濃縮した。酢酸エチル (20 mL×3) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (20 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 N- (4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 73 (18 mg) を得、収率：39.1%である。

MS m/z (ESI) : 559 [M+1]

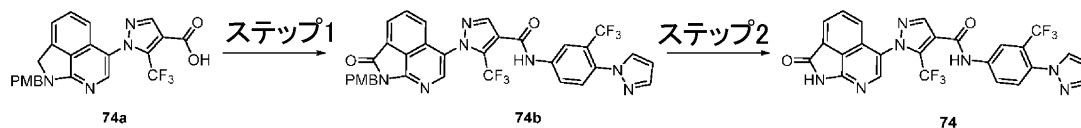
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.20 (m, 4H)

, 8.09 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

【0264】

実施例 7 4

N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化119】



10

実施例 7 3 のステップ 1 からステップ 2 を参照して、1-[2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-カルボニル-2,11-ジアザトリシクロ[6.3.1.04,12]ドデカン-1(11),4(12),5,7,9-ペンタエン-9-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボン酸 7 4 a (50 mg、0.11 mmol) から、表題生成物 N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 7 4 (15 mg) を得、収率：24.5%である。

20

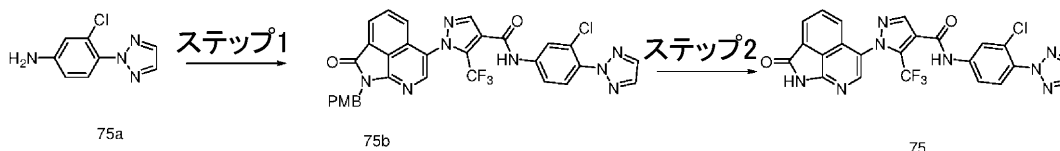
MS m/z (ESI): 558 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 8.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=14.3, 8.4 Hz, 2H), 6.53 (t, J=2.1 Hz, 1H).

【0265】

実施例 7 5

N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化120】



30

実施例 3 のステップ 1 1 とステップ 1 2 の合成方法を参照して 3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン 7 5 a (50 mg、0.26 mmol) から、N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-ホルミル 7 5 (12 mg) を得、収率：8.9%である。

40

MS m/z (ESI): 525 [M+1].

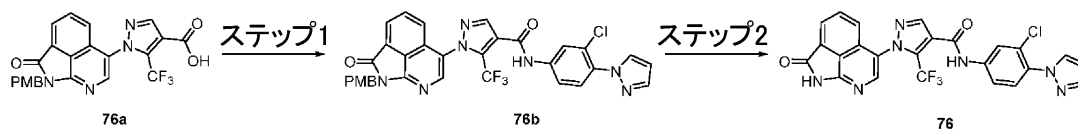
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (d, J=12.5 Hz, 2H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.06 (dd, J=8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.81 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 1H).

【0266】

50

実施例 7 6

N - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - カルボニル - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - i j] イソキノリン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
【化 1 2 1】



10

実施例 7 3 のステップ 1 からステップ 2 を参照して、1 - [2 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - カルボニル - 2 , 1 1 - ジアザトリシクロ [6 . 3 . 1 . 0 4 , 1 2] ドデカン - 1 (1 1) , 4 (1 2) , 5 , 7 , 9 - ペンタエン - 9 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 7 6 a (5 0 m g , 0 . 1 1 m m o l) から、表題生成物 N - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - カルボニル - 1 , 2 - ジヒドロピロロ [4 , 3 , 2 - i j] イソキノリン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド 7 6 (1 3 m g) を得、収率：21.2%である。

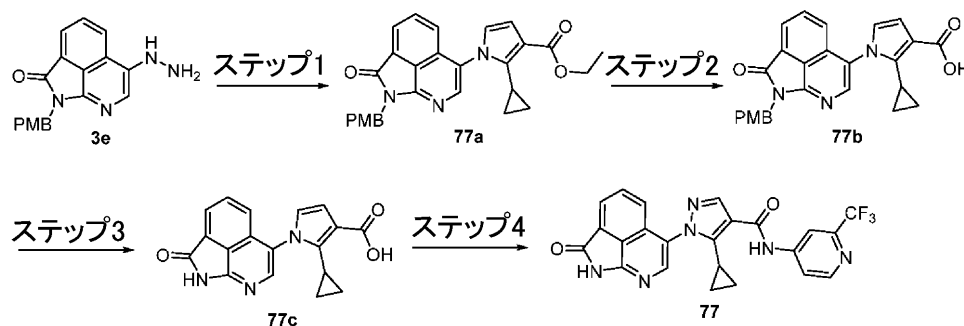
MS m/z (ESI) : 524 [M+1]

20

【0267】

実施例 7 7

5 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロール [4 , 3 , 2 - i j] イソキノリン - 6 - イル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
【化 1 2 2】



30

実施例 5 5 のステップ 1、中間体 1 のステップ 5、ステップ 6 と実施例 1 のステップ 1 の合成方法を参照して、6 - ヒドラジノ - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピロロ [4 , 3 , 2 - i j] イソキノリン - 2 (1 H) - オン 3 e (4 0 0 m g , 1 . 2 5 m m o l) から、5 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロール [4 , 3 , 2 - i j] イソキノリン - 6 - イル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド 7 7 (5 1 m g) を得、収率 8.8% である。

40

MS m/z (ESI) : 465 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H).

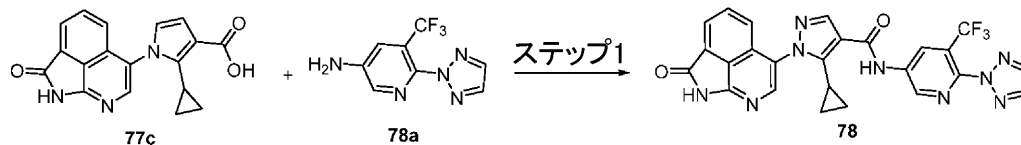
【0268】

50

実施例 78

N-（6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-5-シクロプロピル-1-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化123】



10

実施例1のステップ11の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル）-1H-ピロール-3-カルボン酸77c（70mg、0.22mmol）と6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）-3-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン78a（100mg、0.44mmol、公知の方法「特許US20180170909A1」を採用して合成して得た）から、表題生成物N-（6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-5-シクロプロピル-1-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド78（41mg）を得、収率35.2%である。

20

MS m/z (ESI): 531 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.21 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.21-8.15 (m, 3H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 0.85-0.72 (m, 2H), 0.66-0.55 (m, 2H).

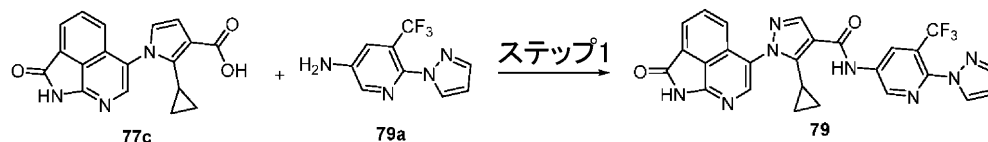
【0269】

30

実施例 79

N-（6-（1H-ピラゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-5-シクロプロピル-1-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化124】



40

実施例1のステップ11の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル）-1H-ピロール-3-カルボン酸77c（70mg、0.22mmol）と6-（1H-ピラゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミノ79a（100mg、0.44mmol、公知の方法「特許WO2018020474A1」を採用して合成して得た）から、表題生成物N-（6-（1H-ピラゾール-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-5-シクロプロピル-1-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド79（35mg）を得、収率30.1%である。

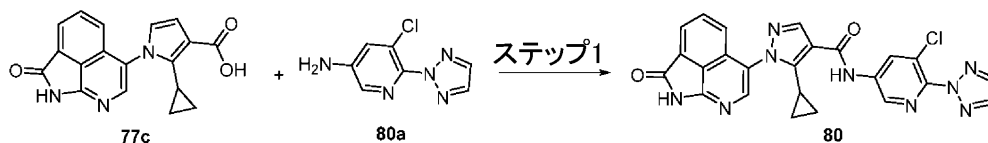
MS m/z (ESI): 530 [M+1]

50

【0270】

実施例 80

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化125】



10

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 77c (70 mg、0.22 mmol) と 6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-3-アミノ-5-クロロピリジン 80a (86 mg、0.44 mmol、公知の方法「特許 US 20180170909 A1」を採用して合成して得た) から、表題生成物 N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 80 (36 mg) を得、収率 32.9% である。

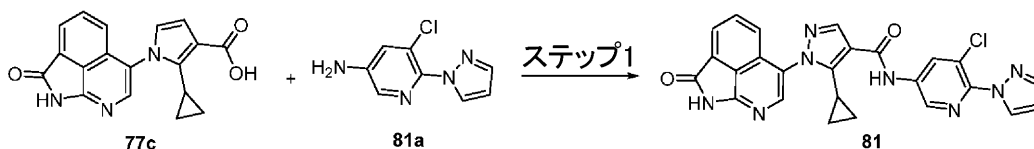
20

MS m/z (ESI): 498 [M+1]

【0271】

実施例 81

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化126】



30

実施例 1 のステップ 11 の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 77c (70 mg、0.22 mmol) と 5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン 81a (85 mg、0.44 mmol、公知の方法を採用して「特許 US 20180170909 A1」合成して得た) から、表題生成物 N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 81 (35 mg) を得、収率 32.1% である。

40

MS m/z (ESI): 497 [M+1]

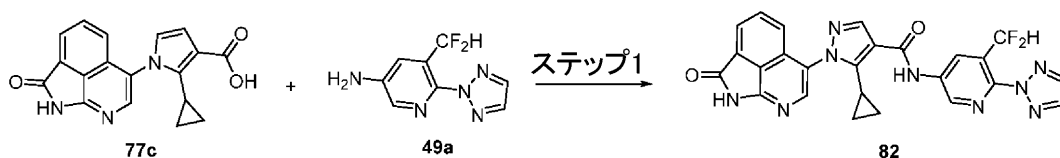
【0272】

実施例 82

5-シクロプロピル-N-(5-(ジフルオロメチル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール[4, 3, 2-i j]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 2 7】



実施例 1 のステップ 1 1 の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロール[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 77c (70mg、0.22mmol) と 5-(ジフルオロメチル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン 49a (93mg、0.44mmol) から、表題生成物 5-シクロプロピル-N-(5-(ジフルオロメチル)-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロール[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 82 (31mg) を得、収率 27.5% である。

10

MS m/z (ESI): 514 [M+1]

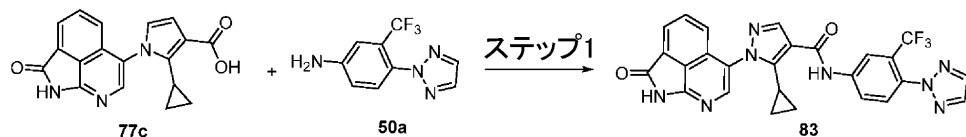
【0273】

実施例 8 3

N-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロール[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

【化 1 2 8】



実施例 1 のステップ 1 1 の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロール[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 77c (70mg、0.22mmol) と 4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン 50a (100mg、0.44mmol、公知の方法を採用して「特許 WO 2018 020474 A1」合成して得た) から、表題生成物 N-(4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロール[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 83 (37mg) を得、収率 31.7% である。

30

MS m/z (ESI): 531 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 3H), 7.88 (dd, $J=8.3, 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=10.3, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H).

40

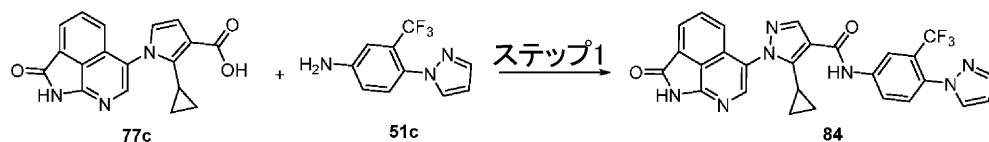
【0274】

実施例 8 4

N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロール[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 2 9】



実施例 1 のステップ 1 1 の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-i j] イソキノリン-6-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 77c (70mg、0.22mmol) と 4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル) アニリン 51c (100mg、0.44mmol) から、表題生成物 N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-i j] イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 84 (35mg) を得、収率 30.1% である。

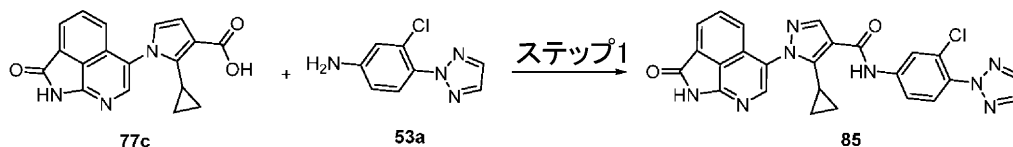
MS m/z (ESI): 530 [M+1]

【0275】

実施例 8 5

N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-i j] イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 3 0】



実施例 1 のステップ 1 1 の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-i j] イソキノリン-6-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 77c (70mg、0.22mmol) と 3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル) アニリン 53a (85mg、0.44mmol) から、表題生成物 N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアザゾール-2-イル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-i j] イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 85 (40mg) を得、収率 34.4% である。

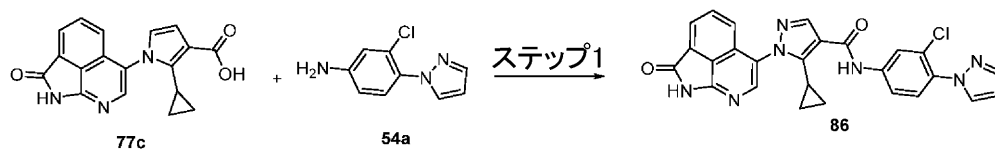
MS m/z (ESI): 497 [M+1]

【0276】

実施例 8 6

N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-i j] イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 3 1】



実施例 1 のステップ 1 1 の合成方法を参照して、2-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-i j] イソキノリン-6-イル)-1H-

ピロール-3-カルボン酸 77c (70 mg、0.22 mmol) と 3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) アニリン 54a (85 mg、0.44 mmol) から、表題生成物 N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル)-5-シクロプロピル-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-ij] イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 86 (45 mg) を得、収率 41.4% である。

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.63-8.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.62-6.54 (m, 1H), 2.04 (tt, J=8.5, 5.5 Hz, 1H), 0.77-0.66 (m, 2H), 0.64-0.55 (m, 2H).

10

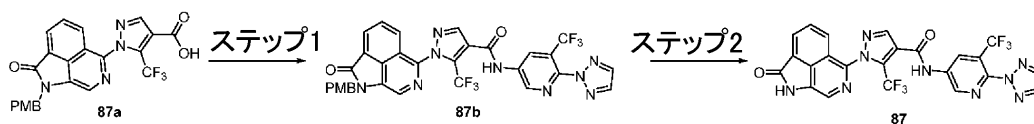
[0277]

実施例 87

N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-デ] イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

[化132]



実施例 73 のステップ 3 からステップ 4 の合成方法を参照して、N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-デ] イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 87a (45 mg、0.096 mmol) から、表題生成物 N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロピロロ [2, 3, 4-デ] イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-ホルミル 87 (15 mg) を得、収率: 27.9% である。

30

MS m/z (ESI): 560 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.47 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.18 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.9 Hz, 3H), 8.12-8.04 (m, 2H).

40

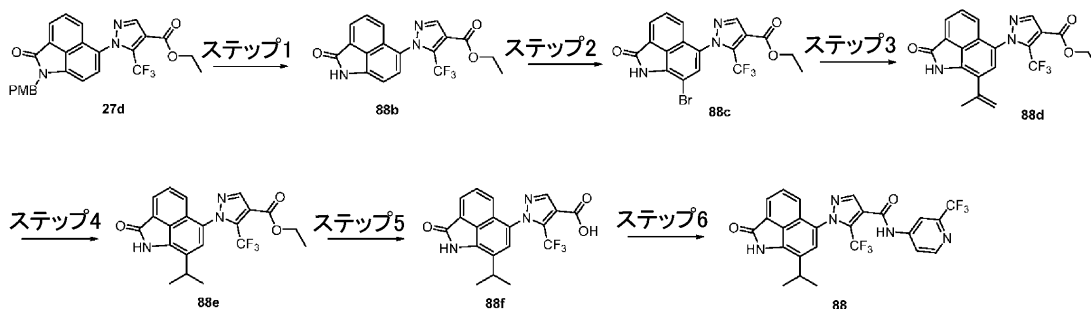
[0278]

実施例 88

1-(8-イソプロピル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [cd] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 3 3】



10

実施例 1 のステップ 10 の合成方法を参照して、エチル 1-（1-（4-メトキシベンジル）-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 27 d（2 g、4.04 mmol）を反応させてエチル 1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88 b（1.49 g）を得、収率：98%である。

MS m/z (ESI) : 376 [M+1] .

【0279】

ステップ 2

20

エチル 1-（8-ブromo-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル

エチル 1-（2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88 b（200 mg、0.53 mmol）を 5 mL のクロロホルムに溶解し、氷浴下で液体臭素（170 mg、1.07 mmol）を 1 滴ずつ反応液に加え、室温で 16 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、表題生成物エチル 1-（8-ブromo-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88 c（240 mg）を得、収率：99.2%である。

30

MS m/z (ESI) : 455 [M+1] .

【0280】

ステップ 3

1-（8-イソプロピル-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-N-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

エチル 1-（8-ブromo-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88 c（160 mg、0.35 mmol）、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（89 mg、0.53 mmol）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（32 mg、0.03 mmol）、リン酸カリウム（149.55 mg、0.70 mmol）、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル（29 mg、0.07 mmol）を 4 mL のジオキサンと 2 mL の水に溶解し、窒素ガス保護下でマイクロ波により 100℃で 2 時間加熱して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 1-（8-イソプロピル-2-カルボニル-1，2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル）-5-（トリフルオロメチル）-N-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 88 d（110 mg）を得、収率：75.2%である。

40

50

MS m/z (ESI) : 416 [M+1] .
[0281]

ステップ4

エチル 1- (8-イソプロピル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル

1- (8-イソプロピル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 88d (110mg、0.26mmol) を 5mL のテトラヒドロフランに溶解し、窒素ガス保護下で 5% パラジウムカーボン (56.3mg、0.03mmol) を加え、水素ガス環境で室温で 1 時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して表題生成物エチル基 1- (8-イソプロピル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88e (108mg) を得、収率：98.2% である。

MS m/z (ESI) : 418 [M+1] .

実施例 1 のステップ 9 とステップ 11 の合成方法を参照して、1- (8-イソプロピル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88e (108mg、0.26mmol) から、1- (8-イソプロピル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 30 (12mg) を得、収率：8.6% である。

MS m/z (ESI) : 534 [M+1]

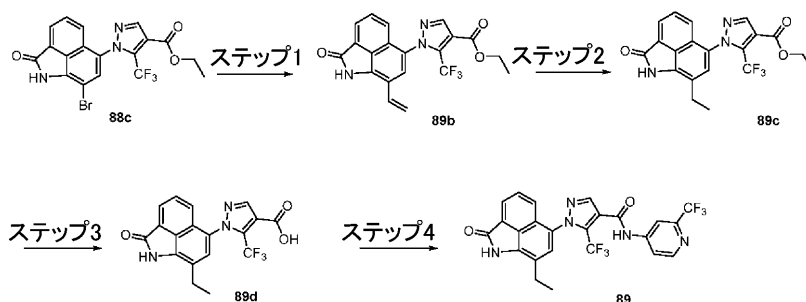
^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 2H), 8.72 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=5.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=8.3, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.39 (p, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.30 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H) .

[0282]

実施例 89

1- (8-エチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化134]



実施例 88 のステップ 3 からステップ 4 と実施例 1 のステップ 9 とステップ 11 の合成方法を参照して、エチル 1- (8-ブromo-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88c (100mg、0.22mmol) から、1- (8-エチル-

2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 89 (15 mg) を得、収率：13.2%である。

MS m/z (ESI) : 520 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.5 Hz, 3H).

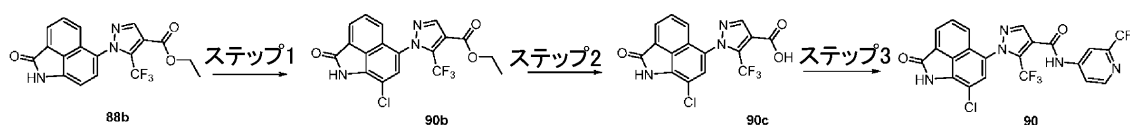
10

[0283]

実施例 90

1-(8-クロロ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化135]



20

ステップ 1

エチル 1-(8-クロロ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル

エチル 1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88b (300 mg、0.80 mmol) を 4 mL のカルボン酸に溶解し、氷浴下で塩化スルフリル (323 mg、2.4 mmol) を加え、60℃で3時間加熱して反応させた。反応液に少量のメタノールを加えて過剰な酸塩化物をクエンチし、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物エチル 1-(8-クロロ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 90b (320 mg) を得、収率：97.7%である。

30

MS m/z (ESI) : 410 [M+1].

実施例 1 のステップ 9 とステップ 11 の合成方法を参照して、エチル 1-(8-クロロ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 90b (80 mg、0.20 mmol) から、1-(8-クロロ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 90 (21 mg) を得、収率：20.0%である。

40

MS m/z (ESI) : 526 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H).

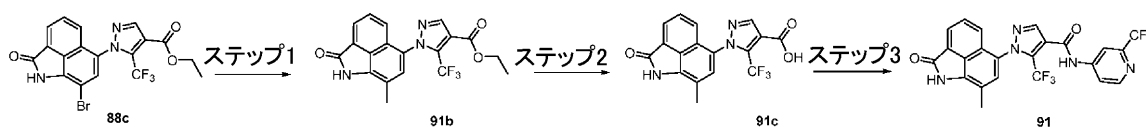
[0284]

実施例 91

50

1- (8-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化136】



ステップ 1

エチル 1- (8-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル

エチル 1- (8-ブロモ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88c (180mg、0.40mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (92mg、0.08mmol) を 1mL のテトラヒドロフランに溶解し、氷浴下で 2mL のジメチル亜鉛のテトラヒドロフラン溶液 (1M) を加え、反応を 60℃ で 16 時間加熱して反応させた。反応液に少量のメタノールを加えて過剰なジメチル亜鉛をクエンチし、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物エチル 1- (8-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 91b (100mg) を得、収率：64.8% である。

MS m/z (ESI) : 390 [M+1] .

実施例 1 のステップ 9 とステップ 11 の合成方法を参照して、エチル 1- (8-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 91b (100mg、0.26mmol) から、1- (8-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 91 (8mg) を得、収率：6.1% である。

MS m/z (ESI) : 506 [M+1]

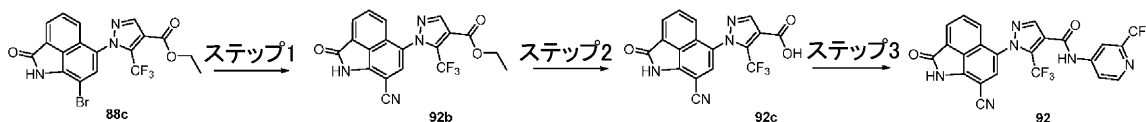
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 9.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.05 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.3, 7.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H) .

【0285】

実施例 92

1- (8-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化137】



ステップ 1

10

20

30

40

50

エチル 1- (8-シアノ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル

エチル 1- (8-ブロモ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88c (100mg、0.22mmol)、シアン化亜鉛 (31mg、0.26mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (25mg、0.02mmol) を 4mL のジメチルホルムアミドに溶解し、反応を窒素ガス保護下で 60℃ でマイクロ波により 16 時間加熱して反応させた。反応液を 50mL の酢酸エチルに注入し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50mL × 2) で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物エチル 1- (8-シアノ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 92b (60mg) を得、収率：68.1% である。

MS m/z (ESI) : 401 [M+1].

実施例 1 のステップ 9 とステップ 11 の合成方法を参照して、エチル 1- (8-シアノ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 92b (60mg、0.15mmol) から、1- (8-シアノ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-ホルミル 92 (6mg) を得、収率：8.0% である。

MS m/z (ESI) : 517 [M+1]

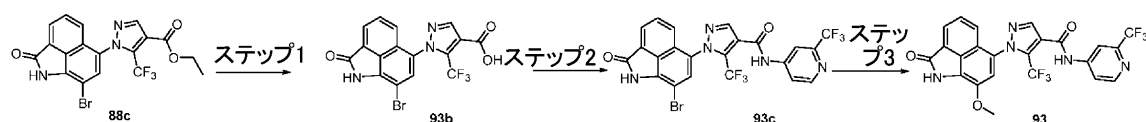
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28-8.20 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 1H).

[0286]

実施例 93

1- (8-メトキシ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 138]



実施例 1 のステップ 9 とステップ 11 の合成方法を参照して、エチル 1- (8-ブロモ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 88c (210mg、0.20mmol) から、1- (8-ブロモ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 93c (108mg) を得、収率：41.1% である。

MS m/z (ESI) : 570 [M+1]

[0287]

ステップ 3

1- (8-メトキシ-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-

4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

エチル 1-(8-ブロモ-2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エステル 93c (100mg、0.18mmol)、メタノールナトリウム (96mg、1.79mmol) と塩化第一銅 (100mg、1.01mmol) を 4mL のジメチルホルムアミドと 2mL のメタノールに溶解し、反応を窒素ガス保護下で 100℃ で管を封止し、16 時間加熱して反応させた。反応液を 50mL の酢酸エチルに注入し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50mL × 2) で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 B で得られた残留物を精製し、表題生成物 1-(8-メトキシ-2-カルボニル-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 93 (6mg) を得、収率：6.6% である。

10

MS m/z (ESI): 522 [M+1].

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.06 (d, J=76.0Hz, 2H), 8.71 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.98 (dt, J=8.3, 5.8Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.15 (s, 3H).

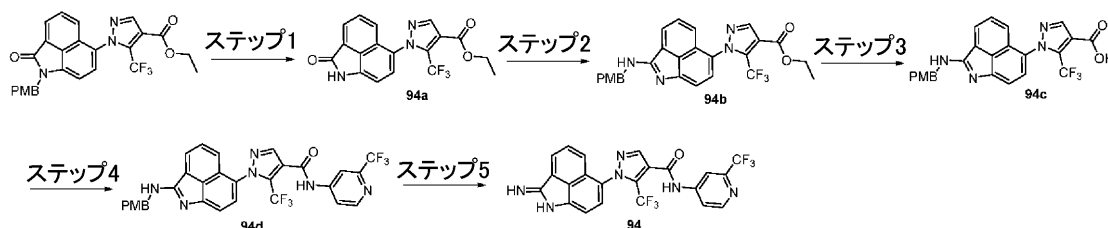
20

[0288]

実施例 94

1-(2-イミン-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 139]



30

ステップ 1

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

1-(1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2g、4.04mmol) を 10mL のトリフルオロ酢酸に溶解し、70℃ で 16 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 94a (1.50g) を得、収率：99.0% である。

40

MS m/z (ESI): 376 [M+1]

[0289]

ステップ 2

1-(2-(4-メトキシベンジル)アミン)ベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(

50

トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 94a (1.50 g、4 mmol) と 4-メトキシベンジルアミン (822 mg、6 mmol) を 1 mL のオキシ塩化リンと 10 mL のトルエンに溶解し、100℃で1時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 1-(2-(4-メトキシベンジル)アミノ)ベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 94b (900 mg) を得、収率：45.5%である。

MS m/z (ESI) : 495 [M+1]

実施例 1 のステップ 9、ステップ 11 からステップ 10 の合成方法を順に参照して、1-(2-(4-メトキシベンジル)アミノ)ベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル 94b (300 mg、0.61 mmol) から、1-(2-イミン-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 94 (35 mg) を得、収率：11.8%である。

MS m/z (ESI) : 491 [M+1].

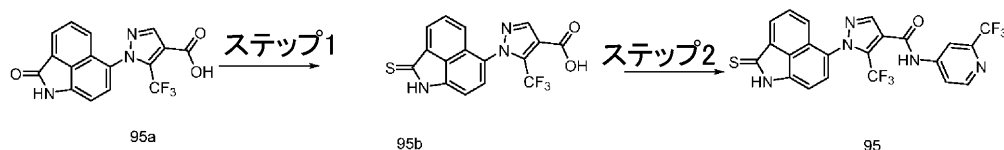
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29-8.21 (m, 2H), 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.79-3.51 (m, 1H).

[0290]

実施例 95

1-(2-チオ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 140]



ステップ 1

1-(2-チオ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 95a (50 mg、0.14 mmol)、ローソン試薬 (100 mg、0.25 mmol) を 10 mL のトルエンに溶解した後、100℃で1時間反応させた (マイクロ波)。反応液を室温まで冷却し、10 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (20 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 1-(2-チオ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 95b (30 mg) を得、収率：57.3%である。

MS m/z (ESI) : 364 [M+1]

実施例 1 のステップ 11 合成方法を参照して 1-(2-チオ-1, 2-ジヒドロベンゾ[c d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4

ーカルボン酸 95b (30 mg、0.083 mmol) から、1-(2-チオ-1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 95 (8 mg) を得、収率：19.1%である。

MS m/z (ESI): 508 [M+1].

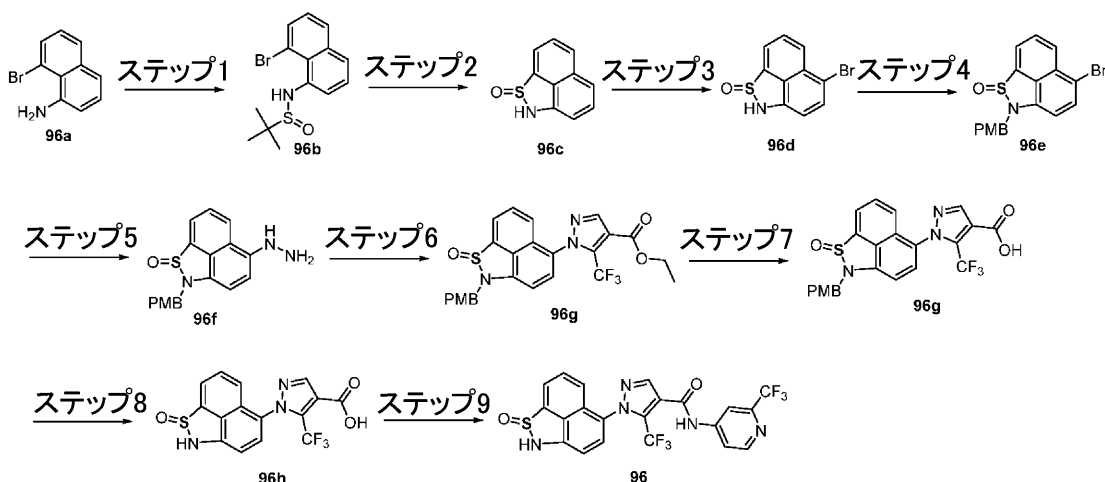
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.8, 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[0291]

実施例 96

1-(1-オキソ-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化141]



ステップ 1

N-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-tert-ブチルスルフェンアミド

8-ブロモ-1-ナフチルアミン 96a (5 g、22.62 mmol) を 50 mL のジクロロメタンに溶解し、順にピリジン (3.95 g、50 mmol) と tert-ブチルスルフェン酸塩化物 (4.20 g、30 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 N-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-tert-ブチルスルフェンアミド 96b (4 g) を得、収率：54.4%である。

MS m/z (ESI): 326 [M+1]

[0292]

ステップ 2

1-オキソ-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール

N-(8-ブロモナフタレン-1-イル)-tert-ブチルスルフェンアミド 96b (4 g、12.31 mmol) とアゾジイソブチロニトリル (2.46 g、15 mmol) を 100 mL のトルエンに溶解した。90℃でトリn-ブチルヒドロスズ (4.41 g、15 mmol) を滴下し、90℃で 2 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 1-オキソ-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール 96c (1.20 g) を得、収率：51.6%である。

10

20

30

40

50

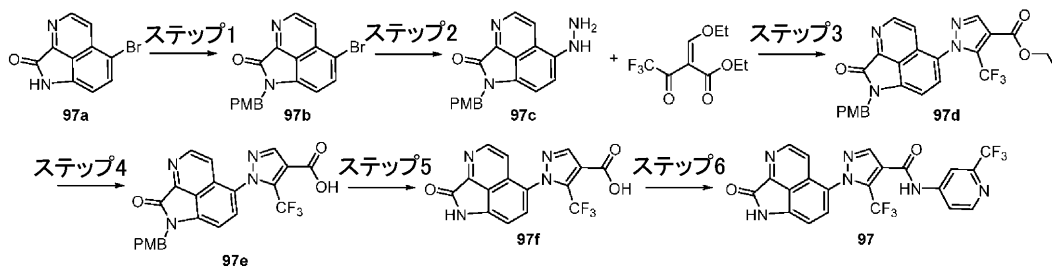
MS m/z (ESI) : 190 [M+1]

中間体1のステップ1からステップ6と実施例1のステップ11の合成方法を順に参照して、1-オキソ-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール96c(1.20g、6.32mmol)から、1-(1-オキソ-2H-ナフト[1,8-cd]イソチアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド96(41mg)を得、収率：1.3%である。

MS m/z (ESI) : 512 [M+1].
【0293】

実施例97

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化142】

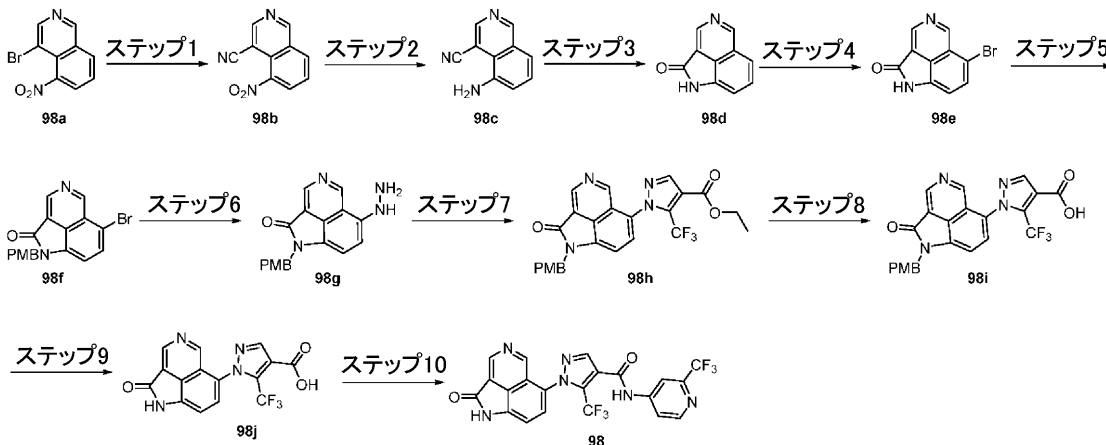


実施例2のステップ5、実施例1のステップ7からステップ11の合成方法を順に参照して、6-ブロモピロール[2,3,4-ij]イソキノリン-2(1H)-オン97a(2.49g、10mmol、公知の方法「特許WO2022081928A1」を採用して製造して得た)から、表題生成物1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-ij]イソキノリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド97(126mg)を得、収率：2.6%である。

MS m/z (ESI) : 493 [M+1]
【0294】

実施例98

1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化143】



実施例 8 のステップ 1、実施例 3 4 のステップ 2、実施例 8 のステップ 4、中間体 1 のステップ 1 からステップ 6、実施例 3 4 のステップ 3 の合成方法を順に参照して、4-ブロモ-5-ニトロイソキノリン 98a (10.00 g、39.68 mmol) を反応させて 1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-de]イソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 98 (6 mg) を得、収率：4.3% である。

MS m/z (ESI) : 493 [M+1]

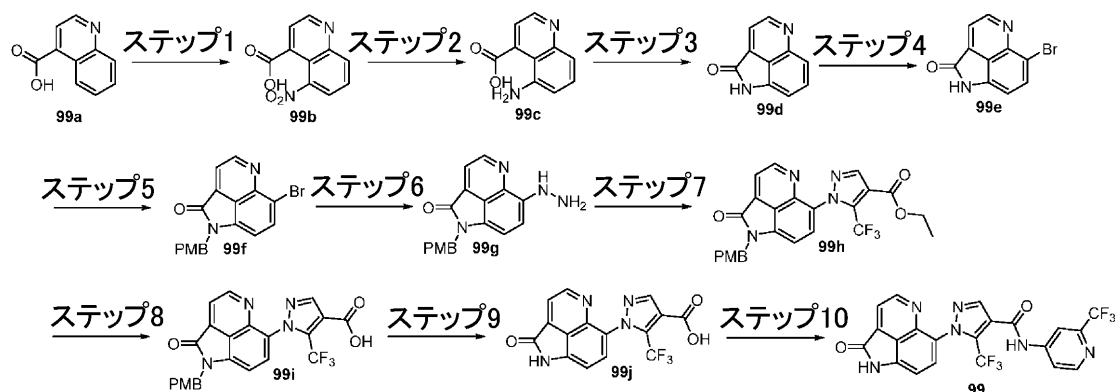
^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 11.36 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.37 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.12 (m, 2H), 6.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1H).

[0295]

実施例 9 9

1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-de]キノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 144]



ステップ 1

5-ニトロキノリン-4-カルボン酸

4-カルボキシキノリン 99a (10 g、57.80 mmol) を 30 mL の濃硫酸に溶解し、0℃で 10 mL の濃硝酸を加え、0℃で 1 時間攪拌して反応させた。反応液を 200 mL の碎氷に注入し、50%水素化ナトリウム水溶液で pH を 2 に調節し、濾過して固体を収集し、減圧し乾燥して表題生成物 5-ニトロキノリン-4-カルボン酸 99b (6 g) を得、収率：47.6% である。

MS m/z (ESI) : 219 [M+1]

[0296]

ステップ 2

5-アミノキノリン-4-カルボン酸

5-ニトロキノリン-4-カルボン酸 99b (6 g、27.52 mmol) を 500 mL のメタノールに溶解した。5%パラジウムカーボン (1 g) を加えた。空気を排除し、水素ガスを入れ、3 回繰り返した。40℃で 16 時間攪拌して反応させた。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して表題生成物 5-アミノキノリン-4-カルボン酸 99c (3 g) を得、収率：58.0% である。

MS m/z (ESI) : 189 [M+1]

[0297]

ステップ 3

2-オキソ-1,2-ジヒドロピロロ[4,3,2-de]キノリン

10

20

30

40

50

5-アミノキノリン-4-カルボン酸 99c (3 g、15.96 mmol) を 50 mL の酢酸に溶解した。100℃で1時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-de] キノリン 99d (600 mg) を得、収率：22.1%である。

MS m/z (ESI) : 171 [M+1]

中間体 1 のステップ 1 からステップ 6 と実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-de] キノリン 99d (600 mg、3.53 mmol) から、1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-de] キノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 99 (21 mg) を得、収率：1.2%である。

MS m/z (ESI) : 493 [M+1].

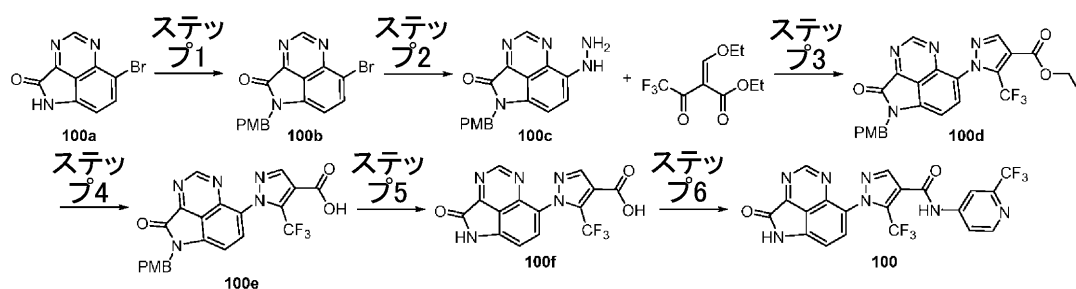
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 2H), 9.25 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=7.5$ Hz, 1H).

[0298]

実施例 100

1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-de] キナゾリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 145]



実施例 2 のステップ 5、実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、6-ブロモピロロ [4, 3, 2-de] キナゾリン-2 (1H)-オン 100a (2.50 g、10.00 mmol、公知の方法「特許 WO 2022 081928 A1」を採用して製造して得た) から、表題生成物 1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-de] キナゾリン-6-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 100 (213 mg) を得、収率：4.3%である。

MS m/z (ESI) : 494 [M+1]

[0299]

実施例 101

1-(4-オキソ-4, 5-ジヒドロピロロ [4, 3, 2-de] シンノリン-8-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

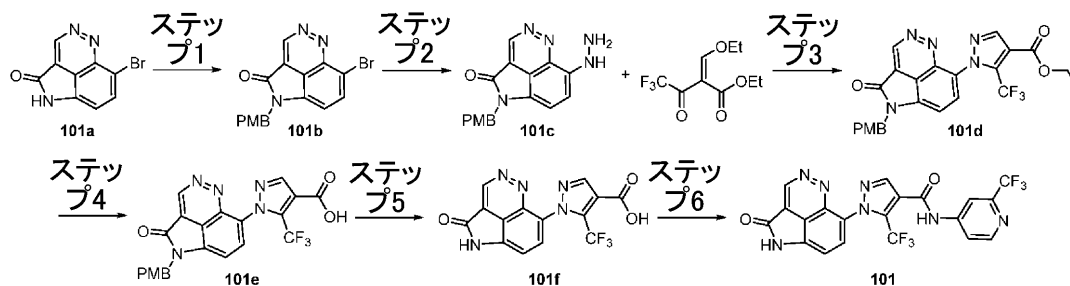
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

実施例 2 のステップ 5、実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、8-ブロモピロール [4, 3, 2-de] シンノリン-4 (5H) -オン 101a (2.50 g、10 mmol、公知の方法「特許 WO 2022 081928 A1」を採用して製造して得た) から、表題生成物 1-((4-オキソ-4, 5-ジヒドロピロール [4, 3, 2-de] シンノリン-8-イル)-5-トリフルオロメチル-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) 101 (263 mg) を得、収率：5.3% である。

MS m/z (ESI) : 494 [M+1]

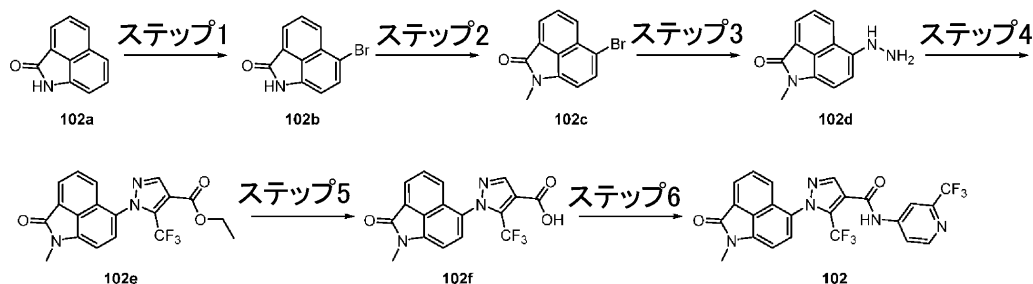
【0300】

20

実施例 102

1-((1-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 4 7】



30

ステップ 1

6-ブロモベンゾ [c d] インドール-2 (1H) -オン

中間体 1 のステップ 1 の合成方法を参照して、ベンゾ [c d] インドール-2 (1H) -オン 102a (5.00 g、29.55 mmol) から、表題生成物 6-ブロモベンゾ [c d] インドール-2 (1H) -オン 102b (6.80 g) を得、収率：93.2% である。

MS m/z (ESI) : 248 [M+1]

【0301】

40

ステップ 2

6-ブロモ-1-メチルベンゾ [c d] インドール-2 (1H) -オン

6-ブロモベンゾ [c d] インドール-2 (1H) -オン 102b (3 g、12.09 mmol) をテトラヒドロフランに溶解し (30 mL)、窒素ガスを 3 回換気し、反応 0 °C に冷却し、窒素雰囲気下で系に水素化ナトリウム (967 mg、24.19 mmol、60% purity) を加え、反応系を 0 °C で 0.5 時間攪拌し、ヨードメタン (2.06 g、14.51 mmol) を反応系に滴下し、系を 0 °C で 3 時間反応させた。水 (5 mL) を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し (100 mL × 3)、有機相を合併

50

し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し（50 mL）、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 6-ブロモ-1-メチルベンゾ [c d] インドール-2 (1 H) -オン 102 c (2 g) を得、収率：63.1% である。

MS m/z (ESI) : 263 [M+1]

[0302]

ステップ 3 からステップ 6

中間体 1 のステップ 3 からステップ 5、実施例 34 のステップ 3 の合成方法を順に参照して、6-ブロモ-1-メチルベンゾ [c d] インドール-2 (1 H) -オン 102 c (2.00 g、7.63 mmol) を反応させて 1- (1-メチル-2-カルボニル-1, 2-ジヒドロベンゾ [c d] インドール-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド 102 (41 mg) を得、収率：1.1% である。

MS m/z (ESI) : 506 [M+1]

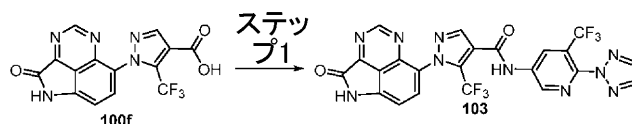
^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 11.30 (s, 1H), 8.72 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=5.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H).

[0303]

実施例 103

N- (6- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル) -1- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-de] キナゾリン-6-イル) -5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 148]



実施例 1 のステップ 11 を参照して、1- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-de] キナゾリン-6-イル) -5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸 100 f (35 mg、0.10 mmol) から、表題生成物 N- (6- (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル) -1- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピロール [4, 3, 2-de] キナゾリン-6-イル) -5-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド 103 (23 mg) を得、収率：41.0% である。

MS m/z (ESI) : 561 [M+1]

[0304]

実施例 104

1- (1, 2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

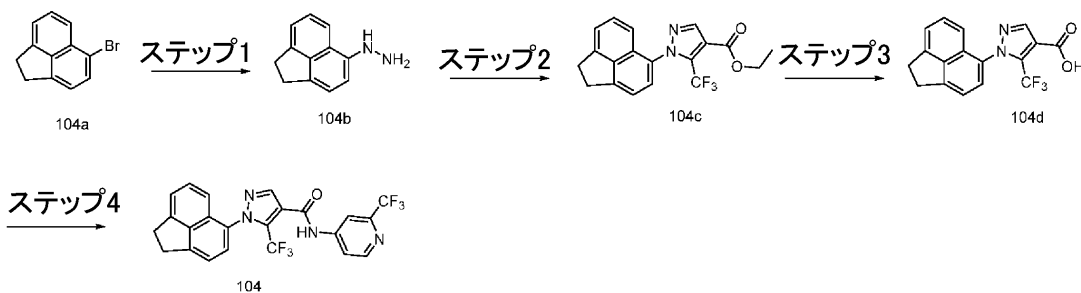
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

実施例 1 のステップ 7 からステップ 9、ステップ 11 の合成方法を参照して 5-ブロモ-1,2-ジヒドロアセナフチレン 104a (2 g、8.6 mmol) から、1-(1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 104 (10 mg) を得、収率：0.2% である。

MS m/z (ESI) : 477 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 8.72 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=5.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.2, 3.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 4H).

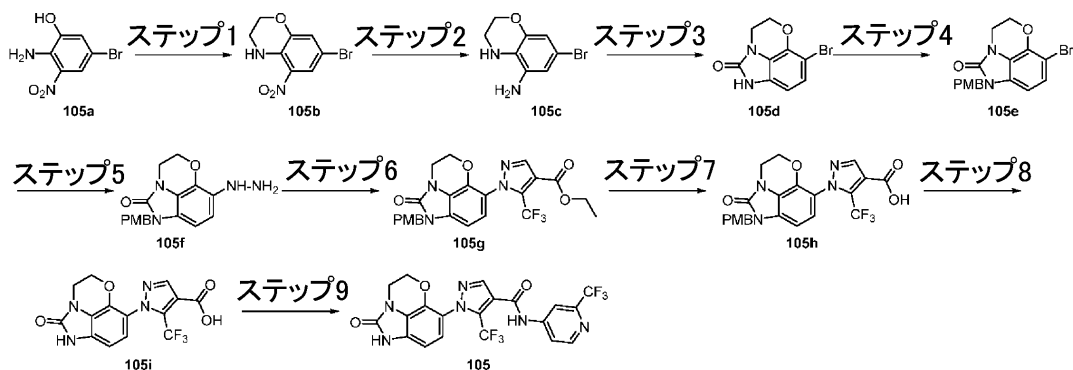
20

【0305】

実施例 105

1-(2-カルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 5 0】



30

ステップ 1

7-ブロモ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン 2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロフェノール 105a (10 g、42.91 mmol、公知の方法「Charifson, Paul S.; et al Journal of Medicinal Chemistry, 2008, vol. 51, #17, p. 5243-5263」を採用して合成した) と炭酸カリウム (18.00 g、130.43 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、系にジブロモエタン (9.62 g、51.72 mmol) を滴下し、系を 100℃ まで昇温し、5 時間反応させた。系を室温まで冷却し、濾過し、濃縮し、残留物を 200 mL の酢酸エチルに加えて溶解し、順に水で洗浄し (50 mL × 3)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物を、シリカゲルカラ

40

50

ムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物7-ブ
ロモ-5-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン105
b(5.20g)を得、収率:46.8%である。

MS m/z (ESI): 260 [M+1]
[0306]

ステップ2

7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-アミン
実施例34のステップ2の合成方法を参照して、7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-
ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-アミン105b(5.20g、20.07mmol)から、表題生成物7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]
]オキサジン-5-アミン105c(3.81g)を得、収率:82.6%である。

MS m/z (ESI): 230 [M+1]
[0307]

ステップ3

6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-2(1H)-オン

7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-アミン105c(3.81g、16.63mmol)をテトラヒドロフランに溶解し(50mL)、窒素ガスを3回換気し、氷水浴で0℃に冷却し、系にトリエチルアミン(5.05g、49.90mmol)を滴下し、トリホスゲン(2.47g、8.32mmol)をテトラヒドロフランに溶解し(10mL)で系に滴下し、完了後0℃で2時間反応させた。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチし、濃縮し、酢酸エチルで抽出し(80mL×3)、順に水で洗浄し(50mL)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(50mL×1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Cで得られた残留物を精製し、表題生成物6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-2(1H)-オン105d(1.92g)を得、収率:45.3%である。

MS m/z (ESI): 256 [M+1]
[0308]

ステップ4からステップ8

1-(2-カルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

中間体1のステップ2からステップ6、実施例34のステップ3の合成方法を順に参照して、6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-2(1H)-オン105d(1.80g、7.06mmol)を反応させて1-(2-カルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド105(12mg)を得、収率:0.3%である。

MS m/z (ESI): 499 [M+1]

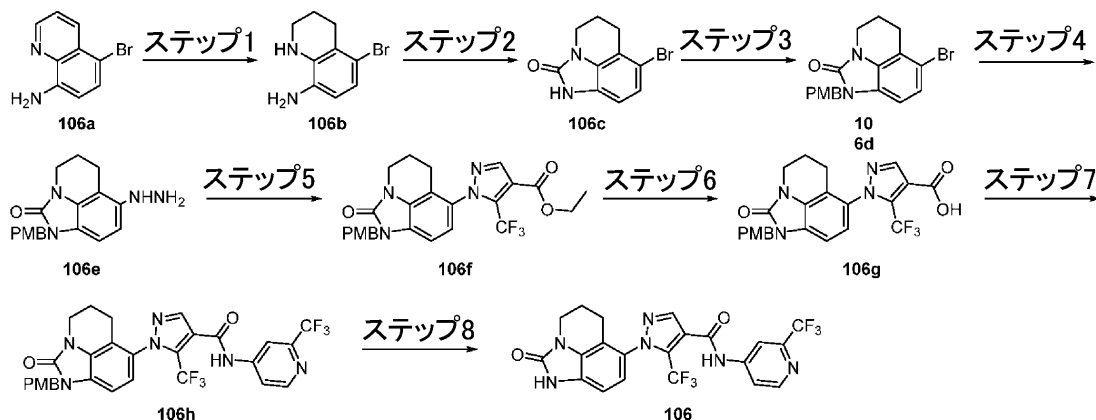
¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.41 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.47 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68-7.43 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.8Hz, 2H).

[0309]

実施例106

1-(2-カルボニル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 5 1】



ステップ 1

5-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-アミン

5-ブロモキノリン-8-アミン 106a (2.90 g、13 mmol) を酢酸に溶解し (30 mL)、窒素ガスを 3 回換気し、二酸化白金 (295 mg、1.30 mmol) を加え、水素ガスを 3 回換気し、系を水素ガスで 25℃ で 24 時間反応させた。大気を通して反応をクエンチし、濾過し、濃縮し、残留物を酢酸エチル 100 mL に加えて溶解し、1 M 水素化ナトリウム溶液を加えて洗浄し (20 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (30 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。表題生成物 5-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-アミン 106b (2.51 g) を得、収率：85.1% である。

MS m/z (ESI) : 228 [M+1]
[0310]

ステップ 2

7-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-2 (1H)-オン

5-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-アミン 106b (1.8 g、7.93 mmol) をテトラヒドロフランに溶解し (80 mL)、窒素ガスを 3 回換気し、系を 0℃ に冷却し、系にトリエチルアミン (2.41 g、23.78 mmol、3.3 mL) とトリホスゲン (1.65 g、5.55 mmol) を加え、系を 0℃ で 1 時間反応させた。20 mL 加えて水反応をクエンチし、濃縮し、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-2 (1H)-オン 106c (0.82 g) を得、収率：39.8% である。

MS m/z (ESI) : 254 [M+1]
[0311]

ステップ 3 からステップ 8

中間体 1 のステップ 2 からステップ 5、実施例 87 のステップ 11 からステップ 12 の合成方法を順に参照して、7-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-2 (1H)-オン 106c (1.65 g、6.52 mmol) を反応させて 1-(2-カルボニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 106 (1.1 mg) を得、収率：0.3% である。

MS m/z (ESI) : 497 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 10.56 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62–7.53 (m, 2H), 7.25–7.06 (m, 2H), 3.88 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.85–1.72 (m, 2H).

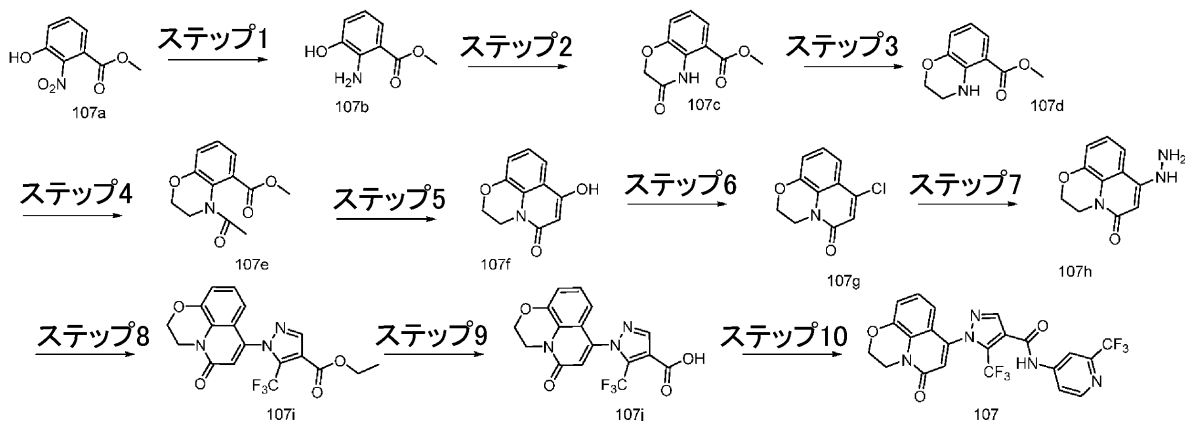
【0312】

実施例 107

1-(5-カルボニル-2,3-ジヒドロ-5H-[1,4]オキサゾニル[2,3,4-ij]キノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化152】

10



20

ステップ 1

2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル 107a (5 g、25.36 mmol) を 20 mL のエタノールと 5 mL の水に溶解した。塩化アンモニウム (2 g、37.39 mmol) と還元鉄粉 (2 g、35.81 mmol) を加えた後に 80 °C で 2 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 107b (3 g) を得、収率：70.8% である。

30

MS m/z (ESI) : 168 [M+1]

【0313】

ステップ 2

3-カルボニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-カルボン酸メチル

2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 107b (3 g、17.95 mmol) を 20 mL のアセトニトリルに溶解した。トリエチルアミン (2 g、19.76 mmol) とクロロアセチルクロリド (2 g、17.71 mmol) を加えた後に 20 °C で 12 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 3-カルボニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-カルボン酸メチル 107c (1.5 g) を得、収率：40.3% である。

40

MS m/z (ESI) : 208 [M+1]

【0314】

50

ステップ 3

3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-5-カルボン酸メチル 3-カルボニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-5-カルボン酸メチル 107 c (1.5 g、7.24 mmol) を 20 mL のテトラヒドロフランに溶解した。0℃で三フッ化ホウ素エーテル (2 g、7.00 mmol、50%) を、水素化ホウ素ナトリウム (500 mg、13.22 mmol) を加えた後に 0℃で 2 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-5-カルボン酸メチル 107 d (1 g) を得、収率：71.5% である。

MS m/z (ESI) : 194 [M+1]
[0315]

ステップ 4

4-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-5-カルボン酸メチル

3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-5-カルボン酸メチル 107 d (1 g、5.18 mmol) を 20 mL のアセトニトリルに溶解した。アセチル塩素 (500 mg、6.37 mmol) とトリエチルアミン (700 mg、6.92 mmol) を加え、20℃で 2 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 4-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-5-カルボン酸メチル 107 e (600 mg) を得、収率：49.3% である。

MS m/z (ESI) : 236 [M+1]
[0316]

ステップ 5

7-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-5H- [1, 4] オキサゾニル [2, 3, 4-ij] キノリン-5-オン

4-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-5-カルボン酸メチル 107 d (600 mg、2.55 mmol) を 20 mL のテトラヒドロフランに溶解した。0℃でビス (トリメチルシリル) アミノナトリウム (2 mL、2 N) を加え、その後 0℃で 2 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-5H- [1, 4] オキサゾニル [2, 3, 4-ij] キノリン-5-オン 107 f (400 mg) を得、収率：77.1% である。

MS m/z (ESI) : 204 [M+1]
[0317]

ステップ 6

7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5H- [1, 4] オキサゾニル [2, 3, 4-ij] キノリン-5-オン

7-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-5H- [1, 4] オキサゾニル [2, 3, 4-ij] キノリン-5-オン 107 f (400 mg、1.97 mmol) を 20 mL のオキシ塩化リンに溶解した。100℃で 2 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL

の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し（50 mL × 3）、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し（50 mL × 2）、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5H-[1, 4]オキサゾニル[2, 3, 4-i j]キノリン-5-オン 107 g (250 mg) を得、収率：57.3%である。

MS m/z (ESI) : 222 [M+1]
[0318]

ステップ 7

7-ヒドラジノ-2, 3-ジヒドロ-5H-[1, 4]オキサゾニル[2, 3, 4-i j]キノリン-5-オン 10

7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5H-[1, 4]オキサゾニル[2, 3, 4-i j]キノリン-5-オン 107 g (250 mg、1.13 mmol) を 20 mL のヒドラジン水和物に溶解した。100℃で2時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濃縮して表題生成物 7-ヒドラジノ-2, 3-ジヒドロ-5H-[1, 4]オキサゾニル[2, 3, 4-i j]キノリン-5-オン 107 h (200 mg) を得、収率：81.6%である。

MS m/z (ESI) : 218 [M+1]

実施例 1 のステップ 8、ステップ 9、ステップ 11 の合成方法を参照して 7-ヒドラジノ-2, 3-ジヒドロ-5H-[1, 4]オキサゾニル[2, 3, 4-i j]キノリン-5-オン 107 h (200 mg、0.92 mmol) から、1-(5-カルボニル-2, 3-ジヒドロ-5H-[1, 4]オキサゾニル[2, 3, 4-i j]キノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 107 (20 mg) を得、収率：4.3%である。 20

MS m/z (ESI) : 510 [M+1].

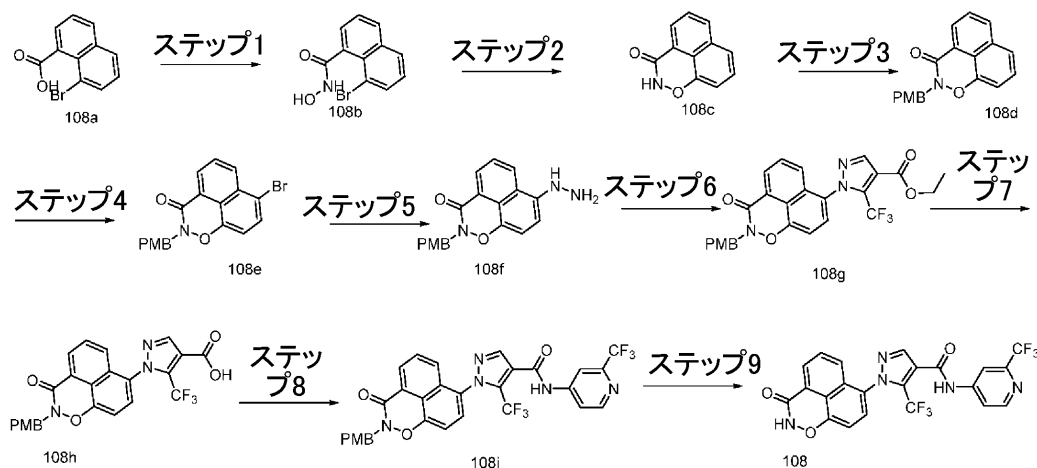
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35-8.21 (m, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.02-6.83 (m, 2H), 4.72 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) 30

[0319]

実施例 108

1-(3-カルボニル-2, 3-ジヒドロナフト[1, 8-デ][1, 2]オキサジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 5 3】



ステップ 1

8-ブロモ-N-ヒドロキシ-1-ナフチルアミド

8-ブロモ-1-ナフチル酸 108a (5 g、19.91 mmol) を 20 mL のジクロロメタンに溶解した。2-(7-アゾベンゾトリアザゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウレアヘキサフルオロリン酸エステル (10 g、26.30 mmol) とトリエチルアミン (4 g、39.53 mmol) を加えた後に 20℃ で 1 時間反応させた後、塩酸ヒドロキシルアミン (1.5 g、21.58 mmol) を加え、20℃ で 1 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物 8-ブロモ-N-ヒドロキシ-1-ナフチルアミド 108b (2 g) を得、収率：37.7% である。

MS m/z (ESI) : 266 [M+1]

[0320]

ステップ 2

ナフト [1, 8-デ] [1, 2] オキサジン-3 (2H) -オン

8-ブロモ-N-ヒドロキシ-1-ナフチルアミド 108b (2 g、7.52 mmol) を 20 mL のジオキサランに溶解した。炭酸セシウム (4 g、12.28 mmol)、4,5-ビスジフェニルホスフィン-9,9-ジメチルキサンテン (500 mg、0.86 mmol) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (500 mg、0.55 mmol) を加えた後に 110℃ で 12 時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50 mL の水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物ナフト [1, 8-デ] [1, 2] オキサジン-3 (2H) -オン 108c (900 mg) を得、収率：64.7% である。

MS m/z (ESI) : 186 [M+1]

[0321]

ステップ 3

2-(4-メトキシベンジル) ナフト [1, 8-デ] [1, 2] オキサジン-3 (2H) -オン

ナフト [1, 8-デ] [1, 2] オキサジン-3 (2H) -オン 108c (900 mg、4.86 mmol) を 20 mL のテトラヒドロフランに溶解した。炭酸セシウム (4 g、12.28 mmol) と 4-メトキシクロベンジル (1 g、6.38 mmol) を加え

た後に100℃で12時間反応させた。反応液を室温まで冷却し、50mLの水に注入した。濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出し(50mL×3)、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し(50mL×2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗製品を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系Aで得られた残留物を精製し、表題生成物2-(4-メトキシベンジル)ナフト[1,8-デ][1,2]オキサジン-3(2H)-オン108d(1g)を得、収率:67.3%である。

MS m/z (ESI): 306 [M+1]

実施例3のステップ6からステップ9とステップ11からステップ12の合成方法を参照して2-(4-メトキシベンジル)ナフト[1,8-デ][1,2]オキサジン-3(2H)-オン108d(1g、3.28mmol)から、1-(3-カルボニル-2,3-ジヒドロナフト[1,8-デ][1,2]オキサジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド108(10mg)を得、収率:0.6%である。

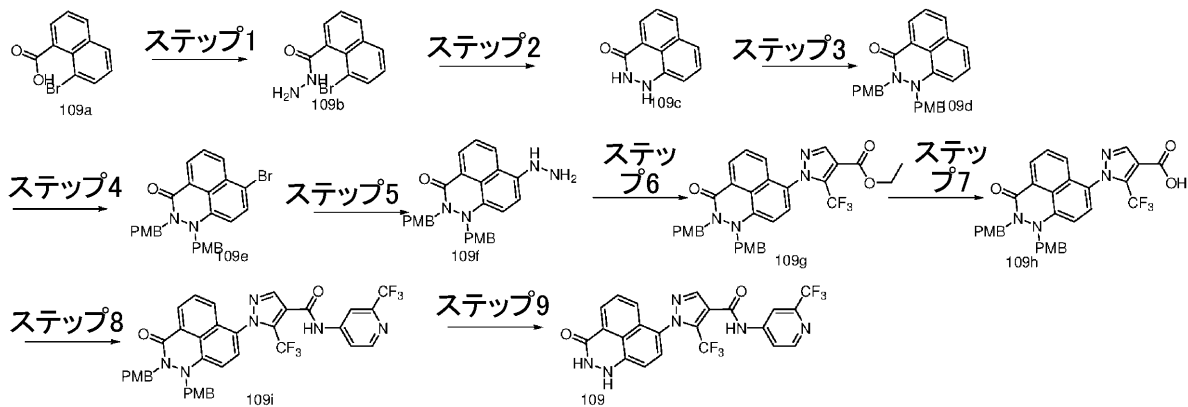
MS m/z (ESI): 508 [M+1].

[0322]

実施例109

1-(3-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[デ]シンノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化154]



実施例108の合成方法を参照して8-ブロモ-1-ナフチル酸109a(5g、19.91mmol)から、1-(3-カルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[デ]シンノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド109(10mg)を得、収率:0.1%である。

MS m/z (ESI): 507 [M+1].

[0323]

実施例110

1-(1H-ナフト[1,8-デ][1,2,3]トリアジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

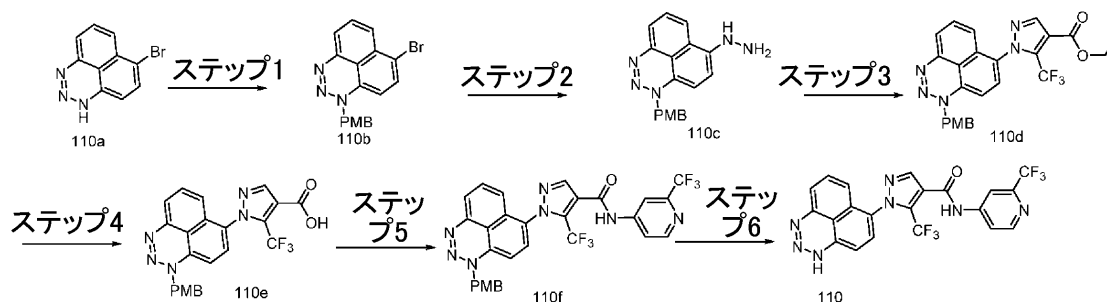
20

30

40

50

【化 1 5 5】



10

公知の方法「特許WO2022081927A」を採用して7-ブロモ-1H-ナフト[1,8-デ][1,2,3]トリアジンを製造し、実施例108のステップ5からステップ9の合成方法を参照して7-ブロモ-1H-ナフト[1,8-デ][1,2,3]トリアジン110a (5 g、20.15 mmol) から、1-(1H-ナフト[1,8-デ][1,2,3]トリアジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド110 (10 mg) を得、収率：0.1%である。

MS m/z (ESI) : 492 [M+1] .

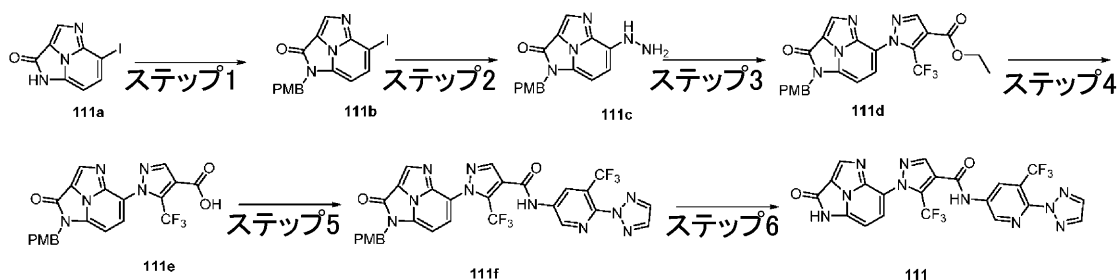
【0324】

20

実施例 1 1 1

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアザシクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 5 6】



30

中間体1のステップ2と実施例1のステップ7からステップ11の合成方法を参照して、5-ヨード-1,2a1,4-トリアザシクロペンタ[c,d]インデン-2(1H)-オン111a (230 mg、0.81 mmol、公知の方法「特許WO2022089406A1」を採用して製造して得た) から、N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアザシクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド111 (18 mg) を得、収率：4.0%である。

MS m/z (ESI) : 549 [M+1]

【0325】

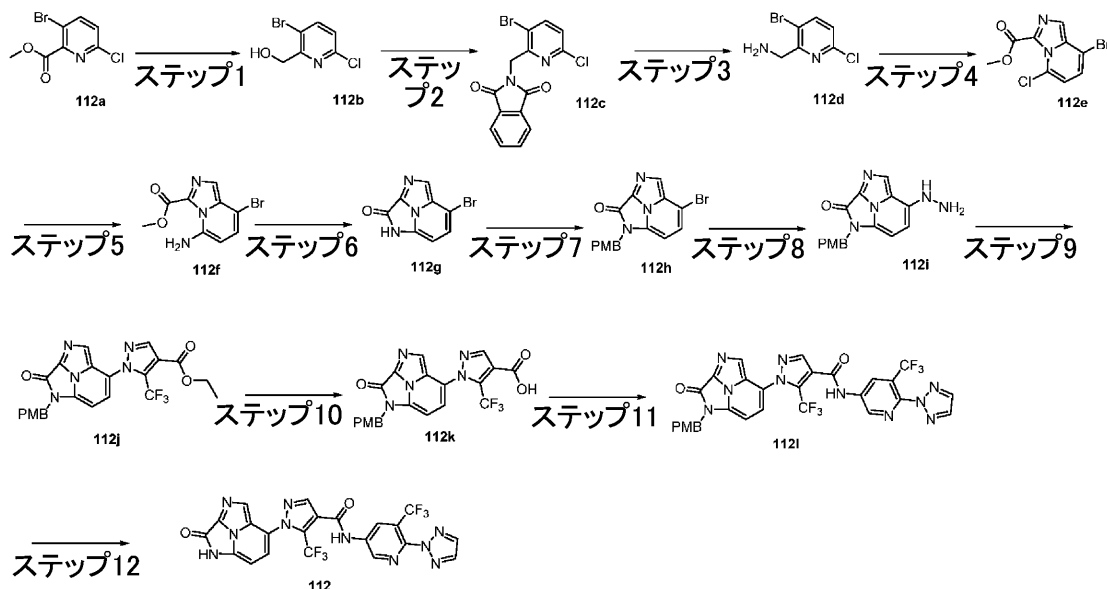
40

実施例 1 1 2

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1,2-ジヒドロ-1,2a1,3-トリアザシクロペンタ[c,d]インデン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 5 7】



ステップ 1

(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) メタノール

メチル 3-ブロモ-6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸エステル 112a (2 g、7.98 mmol) を 20 mL のメタノールに溶解し、氷浴下でバッチごとに水素化ホウ素ナトリウム (1.51 g、39.92 mmol) を緩やかに加え、反応を室温で 16 時間攪拌して反応させた。反応液を 100 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液に注入し、ジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出し、有機相を合併した後にそれを無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して表題生成物 (3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) メタノール 112b (1.60 g) を得、収率：89.9% である。

MS m/z (ESI) : 223 [M+1].

【0326】

ステップ 2

2-((3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) メチル) イソジヒドロインドール-1, 3-ジオン

メチル 3-ブロモ-6-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸エステル 112b (1 g、4.50 mmol) とトリフェニルホスフィン (2.36 g、8.99 mmol) を 20 mL のテトラヒドロフランに溶解し、氷浴下でフタルイミド (727 mg、4.94 mmol) とアゾジカルボン酸ジエチル (1.72 g、9.89 mmol) を緩やかに加え、反応を室温で、1 時間攪拌して反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 B で得られた残留物を精製し、表題生成物 2-((3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) メチル) イソジヒドロインドール-1, 3-ジオン 112c (1.31 g) を得、収率：82.3% である。

MS m/z (ESI) : 352 [M+1].

【0327】

ステップ 3

(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) チルアミン

2-((3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) メチル) イソジヒドロインドール-1, 3-ジオン 112c (800 mg、2.28 mmol) を 20 mL のエタノールに溶解し、ヒドラジン水和物 (145 mg、4.55 mmol、98% 純度) を加えた。反応を室温で 1 時間攪拌して反応させた。反応液を 100 mL の水に注入し、酢酸エチル (100 mL × 3) を加えて抽出した。有機相を合併し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留し、表題生成物 (3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) チルアミ

ン 1 1 2 d (480 mg) を得、収率：95.2%である。

MS m/z (ESI) : 222 [M+1].

[0328]

ステップ 4

メチル 8-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸エステル

(3-ブロモ-6-クロロピリジン-2-イル) チルアミン 1 1 2 d (400 mg、1.81 mmol) とオキサリルクロモノエチル (278 mg、2.03 mmol) を 10 mL のテトラヒドロフランに溶解し、トリエチルアミン (206 mg、2.03 mmol) を加えた。反応を室温で 6 時間攪拌して反応させた。反応液をスピンドライした後、残渣を 6 mL のオキシ塩化リンに溶解し、反応を 105 °C で 2 時間加熱して反応させ、反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物メチル 8-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸エステル 1 1 2 e (510 mg) を得、収率：93.1%である。

MS m/z (ESI) : 288 [M+1].

[0329]

ステップ 5

メチル 8-ブロモ-5-アミノイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸エステル

メチル 8-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸エステル 1 1 2 e (510 mg、1.77 mmol) を 10 mL のアンモニアメタノール (7 M) に溶解し、反応を 80 °C で管を封止し、16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 A で得られた残留物を精製し、表題生成物メチル 8-ブロモ-5-アミノイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸エステル 1 1 2 f (320 mg) を得、収率：65.1%である。

MS m/z (ESI) : 270 [M+1].

[0330]

ステップ 6

5-ブロモ-1, 2, 3-トリアザシクロペンタ [c d] インデン-2 (1H) -オン

メチル 8-ブロモ-5-アミノイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸エステル 1 1 2 f (320 mg、1.19 mmol) を 10 mL のアセトニトリルに溶解し、10 mL の 25% メタノールナトリウムメタノール溶液を加え、反応を 70 °C で 16 時間加熱して反応させた。2 M 塩酸で反応液 pH を酸性に調節し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 5-ブロモ-1, 2, 3-トリアザシクロペンタ [c d] インデン-2 (1H) -オン 1 1 2 g (208 mg) を得、収率：65.6%である。

MS m/z (ESI) : 238 [M+1].

中間体 1 のステップ 2 と実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を参照して、5-ブロモ-1, 2, 3-トリアザシクロペンタ [c d] インデン-2 (1H) -オン 1 1 2 g (208 mg、0.88 mmol) から、N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロ-1, 2a1, 3-トリアザシクロペンタ [c d] インデン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 1 1 2 (9 mg) を得、収率：1.8%である。

MS m/z (ESI) : 549 [M+1]

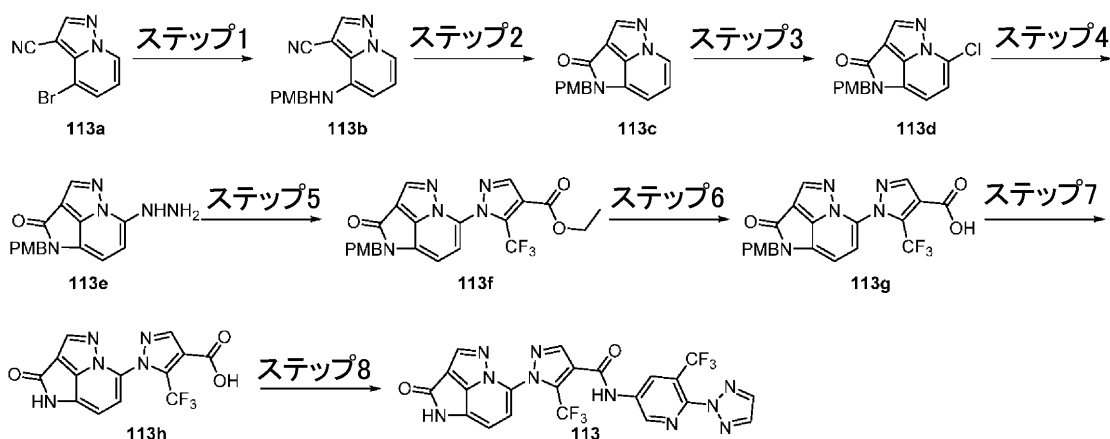
[0331]

実施例 1 1 3

N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-カルボニル-1, 2-ジヒドロ-1, 4, 4a-トリアザシクロペンタ [c d] インデン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H

ーピラゾールー４ーカルボキサミド

【化１５８】



10

実施例 8 のステップ 3 からステップ 4、実施例 13 のステップ 1、実施例 8 のステップ 7、中間体 1 のステップ 4 からステップ 6、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、４－プロモピラゾロ [1, 5－a] ピリジン－３－カルボニトリル 113a (15 g、6.78 mmol) を反応させて N－(6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－２－イル)－５－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－イル)－１－(２－カルボニル－１, ２－ジヒドロ－１, ４, ４a－トリアザシクロペンタ [c d] インデン－５－イル)－５－(トリフルオロメチル)－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド 113 (8 mg) を得、収率：0.2% である。

20

MS m/z (ESI): 549 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.10 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.26–8.12 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H).

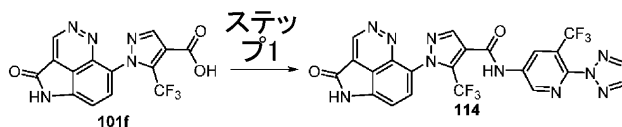
【0332】

実施例 114

30

N－(6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－２－イル)－５－トリフルオロメチルピリジン－３－イル)－１－(４－オキソ－４, ５－ジヒドロピロール [4, 3, 2-de] キナゾリン－８－イル)－５－トリフルオロメチル－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド

【化１５９】



40

実施例 1 のステップ 11 を参照して、１－(４－オキソ－４, ５－ジヒドロピロール [4, 3, 2-de] キナゾリン－８－イル)－５－トリフルオロメチル－１H－ピラゾール－４－カルボン酸 101f (35 mg、0.10 mmol) から、表題生成物 N－(6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－２－イル)－５－トリフルオロメチルピリジン－３－イル)－１－(４－オキソ－４, ５－ジヒドロピロール [4, 3, 2-de] キナゾリン－８－イル)－５－トリフルオロメチル－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド 114 (21 mg) を得、収率：37.4% である。

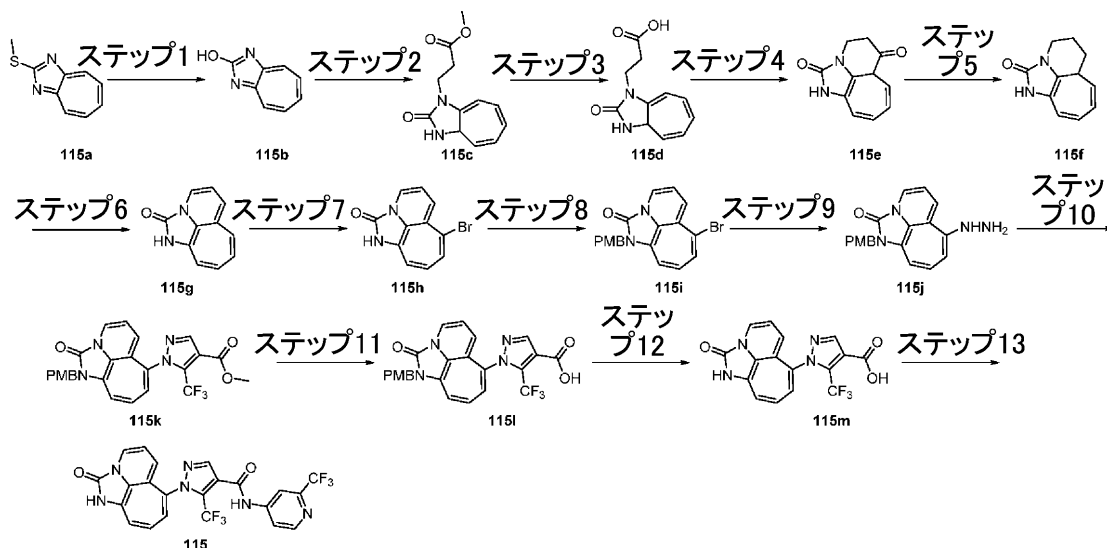
MS m/z (ESI): 561 [M+1]

【0333】

実施例 115

50

1 - (2 - カルボニル - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 2 a - ジアザベンゾ [c d] アズレン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
【化 1 6 0】



10

20

ステップ 1

シクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール - 2 - オール

2 - (メチルチオ) シクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール 115 a (10 g、56.82 mmol、公知の方法「Journal of the American Chemical Society, 1954, Vol. 76, p. 3352-3353」を採用して合成した) を濃塩酸 (50 mL) に溶解し、2 時間加熱して還流し、室温まで冷却し、エタノール (80 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。濾過し、濾過ケーキを水 (80 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて pH を 7~8 に調節し、濾過し、水を加えて濾過ケーキを洗浄し (10 mL × 2)、乾燥した。表題生成物シクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール - 2 - オール 115 b (6.51 g) を得、収率：79.8% である。

30

MS m/z (ESI) : 147 [M+1]
[0334]

ステップ 2

メチル 3 - (2 - カルボニル - 3, 3 a - ジヒドロシクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール - 1 (2 H) - イル) プロピオン酸エステル

シクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール - 2 - オール 115 b (5 g、34.21 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (14.18 g、102.63 mmol) とプロモプロピオン酸メチル (11.43 g、68.42 mmol) を加え、窒素ガスを 3 回換気し、80 °C に加熱して 2 時間反応させた。室温まで冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物メチル 3 - (2 - カルボニル - 3, 3 a - ジヒドロシクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール - 1 (2 H) - イル) プロピオン酸エステル 115 c (7.20 g) を得、収率：89.8% である。

40

MS m/z (ESI) : 235 [M+1]
[0335]

ステップ 3

3 - (2 - カルボニル - 3, 3 a - ジヒドロシクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール - 1 (2 H) - イル) プロピオン酸

中間体 1 のステップ 5 の合成方法を参照して、メチル 3 - (2 - カルボニル - 3, 3 a

50

ージヒドロシクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール-1 (2H) -イル) プロピオン酸エステル 115c (7.20g、30.74mmol) を反応させて 3-(2-カルボニル-3,3a-ージヒドロシクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール-1 (2H) -イル) プロピオン酸 115d (6.30g) を得、収率：93.2% である。

MS m/z (ESI) : 221 [M+1]

[0336]

ステップ 4

1, 3, 4, 5a-テトラヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2, 5-ジオン

3-(2-カルボニル-3,3a-ージヒドロシクロヘプタトリエノ [d] イミダゾール-1 (2H) -イル) プロピオン酸 115d (6.20g、28.15mmol) をジクロロメタン (70mL) に溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、系を 0℃ に冷却し、系に塩化スルホキシド (6.70g、56.31mmol) を滴下し、完了後、25℃ まで昇温し 2 時間反応させた。濃縮し、残留物を塩素メタン (100mL) で溶解し、三塩化アルミニウム (11.26g、84.45mmol) を加え、系を 40℃ で 1 時間反応させた。炭酸水素ナトリウム溶液を加えてクエンチし、ジクロロメタンで抽出し (200mL × 3)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (100mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 1, 3, 4, 5a-テトラヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2, 5-ジオン 115e (3.60g) を得、収率：63.2% である。

MS m/z (ESI) : 203 [M+1]

[0337]

ステップ 5

3, 4, 5, 5a-テトラヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2 (1H) -オン

1, 3, 4, 5a-テトラヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2, 5-ジオン 115e (3.50g、17.31mmol) をトリフルオロ酢酸 (40mL) に溶解し、窒素ガスを 3 回換気し、系を 0℃ に冷却し、系にトリエチルシラン (2.42g、20.77mmol) を滴下し、系を 0℃ で 2 時間反応させた。濃縮し、残留物に水を加え (30mL)、酢酸エチルで抽出し (80mL × 3)、順に炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し (50mL × 2)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 3, 4, 5, 5a-テトラヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2 (1H) -オン 115f (2.81g) を得、収率：86.3% である。

MS m/z (ESI) : 189 [M+1]

[0338]

ステップ 6

1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2 (1H) -オン

3, 4, 5, 5a-テトラヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2 (1H) -オン 115f (2.50g、13.28mmol) をアセトニトリル (40mL) に溶解し、トリエチルアミン (6.72g、66.41mmol) を加え、系を 70℃ で 12 時間反応させた。濃縮し、残留物に水を加え (20mL)、酢酸エチルで抽出し (60mL × 3)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し (50mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて溶出剤系 C で得られた残留物を精製し、表題生成物 1, 2a-ジアザベンゾ [cd] アズレン-2 (1H) -オン 115g (1.80g) を得、収率：73.6% である。

MS m/z (ESI) : 185 [M+1]

[0339]

10

20

30

40

50

ステップ 7 からステップ 13

1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [c d] アズレン-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

中間体 1 のステップ 1 からステップ 6、実施例 1 のステップ 11 の合成方法を順に参照して、1, 2a-ジアザベンゾ [c d] アズレン-2 (1H) -オン 115 g (7.80 g、42.35 mmol) を反応させて 1- (2-カルボニル-1, 2-ジヒドロ-1, 2a-ジアザベンゾ [c d] アズレン-6-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 115 (14 mg) を得、収率：0.07% である。

MS m/z (ESI) : 507 [M+1]

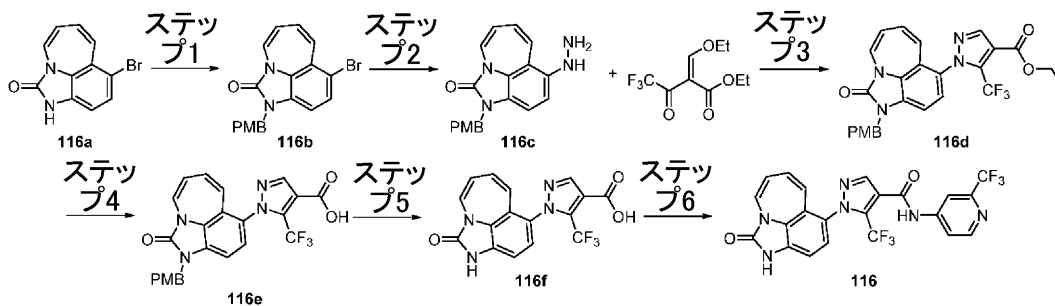
¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 10.21 (s, 1H), 9.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92-6.63 (m, 4H), 6.22 (s, 1H).

[0340]

実施例 116

1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-2, 9a-ジアザベンゾ [c d] アズレン-5-イル) -5-トリフルオロメチル-N- (2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

[化 161]



実施例 2 のステップ 5、実施例 1 のステップ 7 からステップ 11 の合成方法を順に参照して、5-ブプロモ-2, 9a-ジアザベンゾ [c d] アズレン-1- (2H) -オン 116a (2.63 g、10.00 mmol、公知の方法「特許 WO 2022 081928 A1」を採用して製造して得た) から、表題生成物 1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-2, 9a-ジアザベンゾ [c d] アズレン-5-イル) -5-トリフルオロメチル-N- (2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 116 (240 mg) を得、収率：4.7% である。

MS m/z (ESI) : 507 [M+1].

[0341]

生物学的試験評価

以下では、試験例と併せて本発明をさらに説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を限定することを意味するものではない。

[0342]

テスト例 1、本発明の化合物による MALT1 酵素活性阻害作用の測定

1. 1 実験目的：

Ac-LRSR-AMC を基質とし、その Km 濃度で化合物による MALT1 酵素活性を阻害する IC₅₀ をテストした。

[0343]

1. 2 実験機器と試薬：

10

20

30

40

50

機器：

【 0 3 4 4 】

【 表 1 】

機器名称	メーカー	仕様型番
遠心分離機	Eppendorf	5810R
マイクロ遠心分離機	大竜興創実験儀器 有限公司	D1008
プレートリーダー	Bio Tek	H1MFD

10

試薬：

【 0 3 4 5 】

【 表 2 】

試薬材料	メーカー	品番
Recombinant human MALT1/MLT protein	Abcam	ab271604
Ac-LRSR-AMC	SM biochemicals	ab271604

20

【 0 3 4 6 】

1. 3 実験方法：

Ac-LRSR-AMCを基質とし、MALT1で酵素的に切断された生成物は、蛍光を発生し、460nmで検出することができる。化合物検出の最高濃度は、1000nMであり、3倍希釈し、計11個の濃度（1000nM～0.017nM）である。反応系は、10nM FL MALT1 protein, 200mM Ac-LRSR-AMC, 50mM Tris pH7.5, 0.6M Citrate, 1mM DTT, 1mM EDTA, 0.05% BSA and 1.5% DMSOである。化合物と酵素を室温で50分間予備インキュベートし、その後、基質を加えて4時間反応させた。

30

【 0 3 4 7 】

1. 4 実験データの処理方法：

1. 阻害率（％）：

生データ（460nm読み取り値）を以下の式で計算し、阻害率を得た。

阻害率％＝〔（陽性対照穴の平均値－試料穴の値）／（陽性対照穴の平均値－陰性対照穴の平均値）〕×100であり、ここで、陽性対照穴は、化合物のない酵素反応穴であり、陰性対照穴は、酵素を加えない反応穴である。

【 0 3 4 8 】

2. 曲線フィッティング：

GraphPad Prism 6におけるlog(inhibitor) vs. response—Variable slope (four parameters)を用いて、化合物濃度及び対応する阻害率に対してフィッティング方程式分析を行い、曲線をフィッティングして化合物IC₅₀値を得た。

40

【 0 3 4 9 】

フィッティング計算式は、 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log IC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))}$ である

【 0 3 5 0 】

1. 5 実験結論：

【 0 3 5 1 】

50

【表 3】

表 1 : M A L T 1 酵素活性阻害活性に対する化合物の I C₅₀ 値

実施例の番号	MALT1 IC ₅₀ (μM)
実施例 3	0.105
実施例 5	0.015
実施例 13	0.107
実施例 15	0.169
実施例 18	0.024
実施例 27	0.162
実施例 30	0.141
実施例 31	0.040
実施例 32	0.123
実施例 33	0.046
実施例 34	0.032
実施例 35	0.059
実施例 36	0.053
実施例 37	0.048
実施例 44	0.080
実施例 45	0.123
実施例 46	0.093
実施例 47	0.123
実施例 48	0.140
実施例 49	0.028
実施例 50	0.039
実施例 51	0.047
実施例 52	0.104
実施例 53	0.025
実施例 55	0.171
実施例 56	0.031
実施例 60	0.016
実施例 63	0.028
実施例 66	0.193
実施例 67	0.048
実施例 68	0.051
実施例 69	0.081
実施例 73	0.191
実施例 74	0.196
実施例 75	0.024
実施例 78	0.035
実施例 83	0.050
実施例 87	0.084
実施例 89	0.106
JNJ-67856633	0.531

10

20

30

40

【0352】

1. 6 実験結論

表におけるデータにより、本発明の実施例の化合物が良好な M A L T 1 酵素活性阻害性を有することが示された。

【0353】

テスト例 2、本発明の化合物による T M D 8 と O C I - L y 3 細胞の増殖阻害作用の測定
2. 1 実験目的：

細胞増殖阻害実験により T M D 8 と O C I - L y 3 細胞に対する化合物の増殖阻害作用を評価する。

50

【 0 3 5 4 】

2. 2 実験機器と試薬：

機器：

【 0 3 5 5 】

【表 4】

機器名称	メーカー	仕様型番
全機能プレートリーダー	Bio Tek 米国バイオテック	H1MFD
遠心分離機	eppendorf	5702R
細胞計数装置	Life	Countess II
CO ₂ インキュベーター	Thermo	311
バイオセーフティキャビネット	上海博訊実業	BSC-1300IIA2

10

試薬：

【 0 3 5 6 】

【表 5】

試薬材料	メーカー	品番
RPMI 1640	GIBCO	22400-089
DMEM	GIBCO	11995-065
PBS	GIBCO	10010-023
FBS	GIBCO	10099-141C
トリプシン (TE)	GIBCO	25200-056
CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability 検出キット (CTG)	Promega	G7573
96V 型基板(Compoud plate)	Axygen	WIPP02280
96 穴板	Corning	3610

20

30

【 0 3 5 7 】

2. 3 実験方法：

CellTiter-Glo方法によりTMD8とOCI-Ly3細胞に対する化合物の増殖阻害作用を検出し、化合物検出の最高濃度は、1000nMであり、3倍希釈し、計9個の濃度（1000nM～0.15nM）である。細胞を適当な密度で敷き詰めた後、翌日に化合物を加え、96時間インキュベート後にCellTiter-Glo Luminescent検出キットによる検出を行った。

40

【 0 3 5 8 】

2. 4 実験データの処理方法：

1. 阻害率（％）：

阻害率％＝〔（陽性対照穴の平均値－試料穴の値）／（陽性対照穴の平均値－陰性対照穴の平均値）〕×100であり、ここで、陽性対照穴は、化合物のない穴であり、陰性対照穴は、PBS穴である。

【 0 3 5 9 】

2. 曲線フィッティング：

GraphPadPrism6におけるlog(inhibitor) vs. resp

50

onse—Variableslope (fourparameters) を用いて、化合物濃度及び対応する阻害率に対してフィッティング方程式分析を行い、曲線をフィッティングして化合物 IC_{50} 値を得た。

フィッティング計算式は、 $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((Log IC_{50} - X) * HillSlope)})$ である

【0360】

2.5 実験結論：

【0361】

【表6】

表2：OCI-Ly3細胞の増殖阻害活性に対する化合物の IC_{50} 値

実施例の番号	OCI-Ly3細胞増殖阻害テスト IC_{50} (μ M)
実施例 5	0.120
実施例 13	0.272
実施例 18	0.088
実施例 27	0.804
実施例 31	0.206
実施例 32	0.266
実施例 34	0.212
実施例 35	0.263
実施例 44	0.149
実施例 46	0.222
実施例 49	0.097
実施例 50	0.219
実施例 51	0.083
実施例 53	0.101
実施例 55	0.211
実施例 56	0.152
実施例 60	0.132
実施例 63	0.154
実施例 66	0.087
実施例 68	0.271
実施例 74	0.234
実施例 75	0.213
実施例 92	0.128

【0362】

2.6 実験結論

表におけるデータにより、本発明の実施例の化合物が良好なTMD8とOCI-Ly3細胞の増殖阻害活性を有することが示された。

【0363】

テスト例3、細胞内MALT1プロテアーゼ活性検出実験

3.1 研究目的：

TMD8細胞内でのMALT1による基質BCL-10の剪断レベルを検出することにより、化合物の細胞環境でのMALT1プロテアーゼ活性阻害作用をテストする

【0364】

3.2 実験機器と試薬：

3.2.1 機器：

【0365】

10

20

30

40

50

【表 7】

機器名称	メーカー	仕様型番
全機能プレートリーダー	Bio Tek 米国バイオテック	H1MFD
遠心分離機	eppendorf	5702R
細胞計数装置	Life	Countess II
CO ₂ インキュベーター	Thermo	311
バイオセーフティキャビネット	上海博訊実業	BSC-1300IIA2

10

3. 2. 2 試薬：

【0366】

【表 8】

試薬材料	メーカー	品番
RPMI 1640	GIBCO	22400-089
Penicillin-Streptomycin	Hyclone	SV30010
PBS	GIBCO	10010-023
FBS	GIBCO	10099-141C
組換え Bcl10 抗体	Abcam	Ab33905
Bcl-10 抗体	Santacruz	Sc-5273HRP
組換え人 Bcl10 タンパク質	Abcam	ab124575
eBioscience cell stimulation cocktail (500X)	Invitrogen	00-4970-93
PhosSTOP™	Roche	04906837001
96V 型基板 (PS)	Corning	3894
Dimethyl sulfoxide	Sigma	D2650
cOmplete Tablets EDTA-free, EASYpack	Roche	0469312001
Cell Lysis Buffer (10X)	Cell Signaling	9803
96 穴検出板	Corning	3590
Blocker BSA(10%) in PBS	Thermo	37525
5×ELISA/ELISPOT diluent	Thermo	00-4202-56
ELISA wash buffer(20×)	CST	9801P2
TMB Substrate	CST	7004P6
STOP Solution	CST	7002P6

20

30

40

【0367】

3. 3 実験方法：

ELISA サンドイッチ法により細胞内の剪断されていない BCL-10 タンパク質の含有量を検出し、細胞内の MALT1 プロテアーゼ活性に対する化合物の阻害作用を判定した。化合物検出の最高濃度は、10000 nM であり、3 倍希釈し、計 9 個の濃度（1

50

0.0001 nM～1.5 nM) である。細胞を適当な密度で敷き詰め、まず該当する濃度の化合物を加えて30分間作用させ、さらにeBioscience cell stimulation cocktailを加えて細胞を2時間刺激した後、細胞分裂物を収集した。細胞分裂液を事前に組換えBCL-10抗体(Abcam、#Ab33905)を包埋した検出板に加えて4℃で一晩インキュベートし、翌日BCL-10検出抗体(Santacruz、#Sc-5273HRP)を加えて2時間インキュベートし、TMB基質を用いて発色を約30分後に終了し、プレートリーダーで検出した。

【0368】

3.4 実験データ処理方法：

1) 阻害率(%)：

阻害率% = [(試料穴の値 - 陰性対照穴の平均値) / (陽性対照穴の平均値 - 陰性対照穴の平均値)] × 100であり、ここで、陽性対照穴は、高濃度基準化合物穴であり、陰性対照穴は、DMSO穴である。

【0369】

2) 曲線フィッティング：GraphPad Prism 6におけるlog(inhibitor) vs. response - Variable slope (four parameters)を用いて、化合物濃度及び対応する阻害率に対してフィッティング方程式分析を行い、曲線をフィッティングして化合物IC₅₀値を得た。

フィッティング計算式は、 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$ である

【0370】

3.5 実験結論：

【0371】

【表9】

表3：MAL T1プロテアーゼ活性阻害作用に対する化合物細胞内のIC₅₀値

実施例の番号	Bcl10 TMD8 IC ₅₀ (μM)
実施例 3	0.083
実施例 5	0.036
実施例 18	0.061
実施例 27	0.051
実施例 31	0.103
実施例 46	0.080
実施例 49	0.073
実施例 53	0.056
実施例 55	0.050
実施例 56	0.093
実施例 60	0.057
実施例 63	0.058
実施例 68	0.072
実施例 75	0.083
実施例 78	0.067
実施例 88	0.072

【0372】

3.6 実験結論

表におけるデータにより、本発明の実施例の化合物が良好なMAL T1プロテアーゼ阻害活性を有することが示された。

【0373】

テスト例 4、B a l b / C マウス経口投与薬物動態測定**4. 1 研究目的：**

B a l b / C マウスを被験動物とし、化合物の 30 mg / kg の用量での経口投与された場合のマウス体内血漿での薬物動態挙動を研究した。

【0374】

4. 2 試験方案**4. 2. 1 試験薬品：**

本発明の実施例の化合物、自製。

【0375】

4. 2. 2 試験動物：

B a l b / C M o u s e 3 匹 (3 匹 / 実施例)、雄性、上海傑思捷実験動物有限公司、動物生産許可証番号 (S C X K (沪) 2013-0006 NO. 311620400001794)。

10

【0376】

4. 2. 3 投与：

B a l b / C マウス 3 匹、雄性、一晚絶食後にそれぞれ p . o . を投与し、用量が 30 mg / kg であり、投与体積が 10 mL / kg である。

【0377】

4. 2. 4 試料採取：

マウスへの投与前と投与後、0、0.5、1、2、4、6、8 と 24 時間に 0.1 mL の眼窩採血を行い、E D T A - K₂ 試験管に置き、4℃ 6000 rpm で血漿を 6 min 遠心分離し、-80℃で保存した。

【0378】

4. 2. 5 試料処理：

1) 血漿試料 40 uL を 160 uL のアセトニトリルに加えて沈殿させ、混合後に 3500 × g で 5 ~ 20 分間遠心分離した。

2) 処理された上清溶液を 100 uL 取り、L C / M S / M S により試験化合物の濃度を分析した。

20

30

【0379】

4. 2. 6 液相分析：

●液相条件：S h i m a d z u L C - 20 A D ポンプ

●質量分析条件：A B S c i e x A P I 4000 質量分析計

●クロマトグラフカラム：p h e n o m e n e x G e m i u 5 u m C 18 50 × 4.6 mm

●移動相：A 液は 0.1% のギ酸水溶液であり、B 液はアセトニトリルである

●流速：0.8 mL / min

●溶出時間：0 ~ 4.0 分間、溶出液は以下のとおりである：

【0380】

40

50

【表 10】

時間/分間	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

10

【0381】

4.3 試験結果と分析

主な薬物動態パラメータをWinNonlin 8.2で計算して得、マウス薬物動態実験結果は、以下の表に示すとおりである

【0382】

【表 11】

20

表 4：本発明の化合物のマウス経口投与の薬物動態パラメータ

実施例の番号 (30 mg/kg、 P.O.)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
実施例 3	4.0	23,733	330,088	341,390	4.7	7.4
実施例 5	2.0	7,177	64,062	64,102	2.1	5.2
実施例 13	4.0	4,380	62,663	67,797	6.2	9.4
実施例 18	2.0	22,933	221,792	221,855	1.9	5.4
実施例 27	4.0	71,267	1,130,746	1,584,433	13.1	18.7
実施例 31	2.0	25,867	196,904	196,956	1.9	4.7
実施例 49	2.0	15,267	104,907	104,960	2.1	4.3
実施例 50	8.0	3,023	54,382	NA	NA	NA
実施例 53	8.0	14,067	256,222	NA	NA	NA
実施例 55	4.0	28,267	400,925	471,673	8.6	12.2
実施例 68	0.5	2,670	10,168	10,388	1.2	2.6
実施例 75	2.0	1,293	12,178	12,239	3.0	5.5

30

40

【0383】

5.4 実験結論

表におけるデータにより、本発明の実施例の化合物が良好なマウス経口薬物動態パラメータを有することが示された。

【0384】

テスト例 6、本発明の化合物浸透性テスト

6.1 実験目的：

本試験の目的は、Caco-2細胞モデルを通過する化合物の両方向浸透性をテストし、エキストラランスポーターによってトランスポートされているかどうかを評価するこ

50

とである。

【0385】

6. 2 実験機器及び材料：

液相質量分析装置、遠心分離機、渦巻計、ピペトロガン、96穴テスト板（HTS Transwell Plate）、内部標準アセトニトリル溶液、Caco-2細胞（ATCC）、ハンクス平衡液（HBSS）、蛍光イエロー（LY）、ジメチルスルホキシド（DMSO）を加えた。

【0386】

6. 3 実験ステップ：

1) Caco-2単層細胞の培養：状態が良好なCaco-2細胞を選んで敷き詰め、2～3日ごとに培地を交換し、21～28日間培養し、緻密な細胞単層を形成し、テストした。

2) テスト実施例の化合物の浸透性：

a. AからBへの投与端に108μLのトランスポートバッファー（10μMの実施例の化合物を含有するHBSS）を添加する

b. AからBへの被投与端に300μLのトランスポートバッファー（DMSOを含むHBSS）を添加する

c. BからAへの投与端に300μLのトランスポートバッファー（10μMの実施例の化合物を含有するHBSS）を添加する

d. BからAの被投与端に108μLのトランスポートバッファー（DMSOを含むHBSS）を添加する

e. 90minインキュベートする。

d. 試料を採取して処理し、質量分析で検出する。

【0387】

6. 4 クロマトグラフィー条件：

機器：液体クロマトグラフィー、

クロマトグラフカラム：Waters XSelect HSS T3 2.5μm（2.1×50mm）、

移動相：A相：0.1%ギ酸の純水、B相：0.1%ギ酸のアセトニトリル。

【0388】

6. 5 質量分析条件：

機器：API6500+型液体クロマトグラフィー質量分析装置、

イオン源は、エレクトロスプレーイオン化（ESI）であり、

検出方式は、陽イオン検出であり、

スキャン方式は、選択反応モニタリング（MRM）方式である。

【0389】

6. 6 実験結果

【0390】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 6：実施例の化合物浸透性実験テスト

実施例の番号	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$		$P_{app}(\text{B-A}) / P_{app}(\text{A-B})$
	A-B	B-A	
実施例 3	1.57	10.24	6.52
実施例 5	1.00	7.03	7.09
実施例 13	7.63	19.08	2.50
実施例 27	4.21	11.52	2.74
実施例 53	1.58	4.68	2.95
実施例 55	2.09	4.08	1.97

10

【0391】

6. 7 実験結論

表におけるデータにより、本発明の実施例の化合物が良好な浸透性を有し、排出性質が顕著に改善されていることが示された。

【0392】

テスト例 7、本発明の化合物の、ヒトびまん性大 B 細胞リンパ腫 OCI-LY3 細胞皮下異種移植腫瘍 NOG マウスモデルにおける腫瘍阻害実験

20

7. 1 実験目的：

被験薬物のヒトびまん性大 B 細胞リンパ腫 OCI-LY3 マウス皮下腫瘍モデルにおける薬効を評価する

【0393】

7. 2 実験機器と試薬：

7. 2. 1 機器：

1. 精密天秤 (SECURA 225D-1CN、Sartorius)
2. 電子天秤 (HZ 2002A、常州科源电子有限公司)
3. バイオセーフティキャビネット (BSC1300L-II-A2、SHINVA)
4. ノギス (CD-6', ASX (0-150) mm、Mitutoyo)
5. バイオセーフティキャビネット (BSC-1604IIA2、AIRTECH)
6. 遠心分離機 (5910R、Eppendorf)
7. CO₂ インキュベータ (HERAcE II-240i、Thermo)

30

【0394】

7. 2. 2 試薬：

1. カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) (C5678、SIGMA A)
2. Kolliphor HS 15 (ポリエチレングリコール 12 ヒドロステアリン酸エステル) (42966、SIGMA)
3. RPMI 1640 (22400-089、Gibco)
4. FBS (35-081-CV、Corning)
5. DPBS (21-031-CVC、Corning)
6. Matrigel Matrix (354234、Corning)
7. OCI-LY3 細胞 (ACC-761、DSMZ)

40

【0395】

7. 3 実験操作及びデータ処理：

1. 動物：NOG マウス、メス、6-8 週齢、体重 18-22 グラム、計 65 匹が必要である。北京維通利華実験動物技術有限公司又は他の合格サプライヤーによる。

2. 細胞：ヒトびまん性大 B 細胞リンパ腫 OCI-LY3 細胞の体外単層培養を行い、

50

1週間に2回膵臓酵素－EDTAによる常規消化処理を行って継代を行った。細胞の飽和度が80～90%で、数が要求に達した時、細胞を回収し、計数し、接種した。

3. 接種群分け：細胞（ 5×10^6 cells + Matrigel / 0.2 ml）を各マウスに皮下接種し、定期的に動物及び移植腫瘍の増殖状況を観察し、腫瘍体積が150～200 mm³程度まで増殖したら、各マウスの腫瘍体積を計算し、腫瘍体積と体重によって無作為に群分けを行った。腫瘍体積の計算式は以下のとおりであり、 $V = 0.5 a \times b^2$ 、aとbは、それぞれ腫瘍の長径と短径を表す。

4. 投与：群分けの結果に基づいて、テスト薬物の投与を開始した（投与方式：経口投与、投与体積：10 mL / kg、投与頻度：2回 / 日、投与周期：28日、ビヒクル：10% solution HS15-0.25% CMC-Na）。テスト薬物投与開始後は、週2回腫瘍を測り、秤量した。

5. 実験終了後の安楽死動物

6. データ処理：化合物の腫瘍阻害効果は、TGI (%) 又は相対腫瘍増殖率 T / C (%) で評価された。TGI (%) は、腫瘍増殖阻害率を反映した。TGI (%) の計算： $TGI (\%) = [(1 - (\text{ある処理群の投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{該処理群の投与開始時の平均腫瘍体積})) / (\text{溶媒対照群の治療終了時の平均腫瘍体積} - \text{溶媒対照群の治療開始時の平均腫瘍体積})] \times 100 \%$ 。

相対腫瘍増殖率 T / C (%)：計算式は以下のとおりである。 $T / C \% = TRTV / CRTV \times 100 \%$ (TRTV：治療群 RTV、CRTV：陰性対照群 RTV)。腫瘍測定の結果によって相対腫瘍体積 (relative tumor volume、RTV) を計算し、計算式は、 $RTV = V_t / V_0$ であり、ここで、 V_0 は、群分け投与時（即ち d_0 ）に測定して得られた平均腫瘍体積であり、 V_t は、ある一回の測定時の平均腫瘍体積であり、TRTVとCRTVは、同じ日のデータを取った。

実験終了後に腫瘍重量を検出し、T / C weight パーセントを計算し、T weight と C weight は、それぞれ投与群と溶媒対照群の腫瘍重量を表した。

【0396】

【表13】

7. 4 実験結果：表7 実施例の化合物による腫瘍阻害実験

群分け (30 mg、BID × 4 weeks)	体重	腫瘍体積 (mm ³ 、Mean ± SD)	ΔT/ΔC(%)	TGI (%)
	Day 28	Day 28	Day 28	Day 28
実施例 18	21.03±0.42	635±46 (1274±82)	43.82	62.73
実施例 27	20.34±0.78	230±50 (1274±82)	19.83	93.04
実施例 53	20.06±1.08	519±89 (1274±82)	41.76	67.23
実施例 55	21.15±0.72	287±25 (1274±82)	22.76	87.99

備考：括弧内のデータは、該実施例に対応する Vehicle 群（即ち対照群）の該当する時間における腫瘍体積を表す

【0397】

7. 5 実験結論：

表における実験結果により、本発明の実施例の化合物が良好な腫瘍阻害効果を有し、毒性が低く、各群の動物の体重に顕著な変化がないことが示された。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/14(2006.01);C07D417/14(2006.01);C07D487/04(2006.01);A61K31/4725(2006.01);A61P35/00(2006.01); According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI, DWPI: 上海翰森生物医药科技有限公司, 江苏豪森药业集团有限公司, 吡唑, 酰胺, 苯并吡啶, 喹啉, 异喹啉, 哒嗪, MALTI, 抑制剂, 免疫, 炎症, 炎症, 肿瘤, 癌, pyrazole, carboxamide, inhibitor?, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 110214136 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 06 September 2019 (2019-09-06) claims 1 and 29-32, and description, pp. 22-99, table 1	1-5, 8, 16-17, 23-25
X	CN 112585128 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 30 March 2021 (2021-03-30) claims 1 and 26-30, and description, pp. 16-48, table 1	1, 8, 16-17, 23-25
X	CN 112601747 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 02 April 2021 (2021-04-02) claims 1 and 14-18, and description, pp. 6-12, table 1	1-2, 4-5, 8, 16-17, 23-25
X	CN 113473971 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 01 October 2021 (2021-10-01) claims 1, 20-21 and 28-30, and description p. 2, paragraph [0014]	1-5, 8, 16-17, 23-25
X	CN 112125885 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 25 December 2020 (2020-12-25) claim 6	19
X	CN 109665987 A (HENAN UNIVERSITY) 23 April 2019 (2019-04-23) description, p. 2, paragraph 8 and p. 3, paragraphs 9-12	19
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 March 2023		22 March 2023
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143665

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114907358 A (SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 16 August 2022 (2022-08-16) claims 1 and 13, and description, pp. 43-46	8, 23
PX	WO 2022185097 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV.) 09 September 2022 (2022-09-09) claims 1, 21-22 and 41	3, 23-25
PX	WO 2022262855 A1 (TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD.) 22 December 2022 (2022-12-22) claims 1 and 14-16, and description, pp. 40-42, 45-47, 49-50, 52-79 and 83-84	3, 23-25
PX	WO 2022081928 A1 (C4 THERAPEUTICS, INC.) 21 April 2022 (2022-04-21) description, p. 396, Scheme5, p. 397, Scheme7, p. 421, embodiment 7, pp. 425-426m embodiments 8-9, and pp. 428-431, embodiments 10-13	19
A	CN 110214136 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 06 September 2019 (2019-09-06) claims 1 and 29-32, and description, pp. 22-99, table 1	6-7, 9-15, 18, 20-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/143665

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110214136	A	06 September 2019	JP	2020514267	A	21 May 2020
				JP	7138641	B2	16 September 2022
				WO	2018119036	A1	28 June 2018
				IL	267343	A	29 August 2019
				US	2018170909	A1	21 June 2018
				US	10954214	B2	23 March 2021
				UY	37537	A	29 June 2018
				BR	112019012355	A2	26 November 2019
				CA	3048027	A1	28 June 2018
				AU	2017382185	A1	13 June 2019
				AU	2017382185	B2	02 December 2021
				AU	2017382185	C9	04 August 2022
				AU	2017382185	C1	11 August 2022
				TW	201835067	A	01 October 2018
				AU	2022201352	A1	24 March 2022
				EP	3558969	A1	30 October 2019
				US	2022315557	A1	06 October 2022
				MA	47125	A	28 April 2021
				EA	201991503	A1	29 November 2019
				MX	2019007540	A	24 October 2019
				PE	20191755	A1	12 December 2019
				PH	12019501212	A1	16 December 2019
				AR	110421	A1	27 March 2019
				CO	2019006622	A2	28 June 2019
				CL	2019001709	A1	04 October 2019
				KR	20190093669	A	09 August 2019
				TN	2019000192	A1	05 October 2020
CN	112585128	A	30 March 2021	BR	112020025844	A2	23 March 2021
				EA	202190055	A1	23 April 2021
				US	2019381019	A1	19 December 2019
				US	11040031	B2	22 June 2021
				CA	3104053	A1	26 December 2019
				KR	20210024548	A	05 March 2021
				EP	3807266	A1	21 April 2021
				AU	2019289222	A1	07 January 2021
				WO	2019243964	A1	26 December 2019
				JP	2021527654	A	14 October 2021
				PH	12020552207	A1	28 June 2021
				IL	279453	A	31 January 2021
CN	112601747	A	02 April 2021	IL	279453	B	01 June 2022
				KR	20210024002	A	04 March 2021
				PH	12020552206	A1	28 June 2021
				CA	3104055	A1	26 December 2019
				IL	279452	A	31 January 2021
				IL	279452	B	01 June 2022
				WO	2019243965	A1	26 December 2019
				JP	2021528401	A	21 October 2021
				EA	202092962	A1	06 September 2021
				BR	112020025814	A2	06 April 2021
				US	2019381012	A1	19 December 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/143665

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
CN	113473971	A	01 October 2021	US	10888550	B2		12 January 2021	
				AU	2019289223	A1		07 January 2021	
				EP	3810609	A1		28 April 2021	
				CA	3129356	A1		27 August 2020	
				TW	202045159	A		16 December 2020	
				WO	2020169738	A1		27 August 2020	
				JP	2022523371	A		22 April 2022	
				EP	3927324	A1		29 December 2021	
				PE	20212323	A1		14 December 2021	
				CR	20210480	A		10 November 2021	
				SG	11202109102	PA		29 September 2021	
				IL	285674	A		31 October 2021	
				MA	55015	A		29 December 2021	
				EA	202192322	A1		03 December 2021	
				US	2022175760	A1		09 June 2022	
				KR	20210132099	A		03 November 2021	
				ECSP	21067816	A		30 December 2021	
				UY	38593	A		31 August 2020	
				AU	2020225342	A1		19 August 2021	
				None					
CN	112125885	A	25 December 2020	None					
CN	109665987	A	23 April 2019	None					
CN	114907358	A	16 August 2022	None					
WO	2022185097	A1	09 September 2022	None					
WO	2022262855	A1	22 December 2022	None					
WO	2022081928	A1	21 April 2022	None					

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/143665
A. 主题的分类 C07D401/14(2006.01);C07D417/14(2006.01);C07D487/04(2006.01);A61K31/4725(2006.01);A61P35/00(2006.01); 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用)) REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI, DWPI; 上海翰森生物医药科技有限公司, 江苏豪森药业集团有限公司, 吡唑, 酰胺, 苯并吡啶, 喹啉, 异喹啉, 哒嗪, MALT1, 抑制剂, 免疫, 炎症, 炎症, 肿瘤, 癌, pyrazole, carboxamide, inhibitor?, 结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 110214136 A (詹森药业有限公司) 2019年9月6日 (2019 - 09 - 06) 权利要求1、29-32, 说明书第22-99页表1	1-5、8、16-17、23-25
X	CN 112585128 A (詹森药业有限公司) 2021年3月30日 (2021 - 03 - 30) 权利要求1、26-30, 说明书第16-48页表1	1、8、16-17、23-25
X	CN 112601747 A (詹森药业有限公司) 2021年4月2日 (2021 - 04 - 02) 权利要求1、14-18, 说明书第6-12页表1	1-2、4-5、8、16-17、23-25
X	CN 113473971 A (詹森药业有限公司) 2021年10月1日 (2021 - 10 - 01) 权利要求1、20-21、28-30, 说明书第2页第[0014]段	1-5、8、16-17、23-25
X	CN 112125885 A (中国药科大学) 2020年12月25日 (2020 - 12 - 25) 权利要求6	19
X	CN 109665987 A (河南大学) 2019年4月23日 (2019 - 04 - 23) 说明书第2页第8段和第3页第9-12段	19
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年3月16日		国际检索报告邮寄日期 2023年3月22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 王馨悦 电话号码 (+86) 010-53962173

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/143665

G. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 114907358 A (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2022年8月16日 (2022 - 08 - 16) 权利要求1和13, 说明书第43-46页	8、23
PX	WO 2022185097 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2022年9月9日 (2022 - 09 - 09) 权利要求1、21-22、41	3、23-25
PX	WO 2022262855 A1 (上海拓界生物医药科技有限公司) 2022年12月22日 (2022 - 12 - 22) 权利要求1、14-16, 说明书第40-42、45-47、49-50、52-79、83-84页	3、23-25
PX	WO 2022081928 A1 (C4 THERAPEUTICS, INC.) 2022年4月21日 (2022 - 04 - 21) 说明书第396页Scheme5、第397页Scheme7、第421页实施例7、第425-426页实施例8-9、第428-431页实施例10-13	19
A	CN 110214136 A (詹森药业有限公司) 2019年9月6日 (2019 - 09 - 06) 权利要求1、29-32, 说明书第22-99页表1	6-7、9-15、 18、20-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/143665

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 110214136 A	2019年9月6日	JP 2020514267 A	2020年5月21日
		JP 7138641 B2	2022年9月16日
		WO 2018119036 A1	2018年6月28日
		IL 267343 A	2019年8月29日
		US 2018170909 A1	2018年6月21日
		US 10954214 B2	2021年3月23日
		UY 37537 A	2018年6月29日
		BR 112019012355 A2	2019年11月26日
		CA 3048027 A1	2018年6月28日
		AU 2017382185 A1	2019年6月13日
		AU 2017382185 B2	2021年12月2日
		AU 2017382185 C9	2022年8月4日
		AU 2017382185 C1	2022年8月11日
		TW 201835067 A	2018年10月1日
		AU 2022201352 A1	2022年3月24日
		EP 3558969 A1	2019年10月30日
		US 2022315557 A1	2022年10月6日
		MA 47125 A	2021年4月28日
		EA 201991503 A1	2019年11月29日
		MX 2019007540 A	2019年10月24日
		PE 20191755 A1	2019年12月12日
		PH 12019501212 A1	2019年12月16日
		AR 110421 A1	2019年3月27日
		CO 2019006622 A2	2019年6月28日
		CL 2019001709 A1	2019年10月4日
		KR 20190093669 A	2019年8月9日
		TN 2019000192 A1	2020年10月5日
CN 112585128 A	2021年3月30日	BR 112020025844 A2	2021年3月23日
		EA 202190055 A1	2021年4月23日
		US 2019381019 A1	2019年12月19日
		US 11040031 B2	2021年6月22日
		CA 3104053 A1	2019年12月26日
		KR 20210024548 A	2021年3月5日
		EP 3807266 A1	2021年4月21日
		AU 2019289222 A1	2021年1月7日
		WO 2019243964 A1	2019年12月26日
		JP 2021527654 A	2021年10月14日
		PH 12020552207 A1	2021年6月28日
		IL 279453 A	2021年1月31日
		IL 279453 B	2022年6月1日
CN 112601747 A	2021年4月2日	KR 20210024002 A	2021年3月4日
		PH 12020552206 A1	2021年6月28日
		CA 3104055 A1	2019年12月26日
		IL 279452 A	2021年1月31日
		IL 279452 B	2022年6月1日
		WO 2019243965 A1	2019年12月26日
		JP 2021528401 A	2021年10月21日
		EA 202092962 A1	2021年9月6日
		BR 112020025814 A2	2021年4月6日
		US 2019381012 A1	2019年12月19日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/143665

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	113473971	A	2021年10月1日	US	10888550 B2	2021年1月12日
				AU	2019289223 A1	2021年1月7日
				EP	3810609 A1	2021年4月28日
				CA	3129356 A1	2020年8月27日
				TW	202045159 A	2020年12月16日
				WO	2020169738 A1	2020年8月27日
				JP	2022523371 A	2022年4月22日
				EP	3927324 A1	2021年12月29日
				PE	20212323 A1	2021年12月14日
				CR	20210480 A	2021年11月10日
CN	112125885	A	2020年12月25日	SG	11202109102 PA	2021年9月29日
				IL	285674 A	2021年10月31日
				MA	55015 A	2021年12月29日
				EA	202192322 A1	2021年12月3日
				US	2022175760 A1	2022年6月9日
				KR	20210132099 A	2021年11月3日
				ECSP	21067816 A	2021年12月30日
				UY	38593 A	2020年8月31日
				AU	2020225342 A1	2021年8月19日
				无		
CN	109665987	A	2019年4月23日	无		
CN	114907358	A	2022年8月16日	无		
WO	2022185097	A1	2022年9月9日	无		
WO	2022262855	A1	2022年12月22日	无		
WO	2022081928	A1	2022年4月21日	无		

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 487/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 498/16 (2006.01)	C 0 7 D 487/06	
C 0 7 D 471/16 (2006.01)	C 0 7 D 498/16	
A 6 1 K 31/4745(2006.01)	C 0 7 D 471/16	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/5025(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725(2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/4375(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/4155(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/4192(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/5383(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5365(2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
	A 6 1 P 11/00	

(32)優先日 令和4年8月31日(2022.8.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R
U,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,
MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ
,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,T
J,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 杉村 憲司

(74)代理人 230118913

弁護士 杉村 光嗣

(74)代理人 100174001
弁理士 結城 仁美

(72)発明者 ウー ジエンルイ
中華人民共和国 シャンハイ 201203 ジャンジアン ハイテク パーク ジンケ ロード
ナンバー3728 ビルディング 2

(72)発明者 ドン ジャーチャン
中華人民共和国 シャンハイ 201203 ジャンジアン ハイテク パーク ジンケ ロード
ナンバー3728 ビルディング 2

(72)発明者 ジン ファンファン
中華人民共和国 シャンハイ 201203 ジャンジアン ハイテク パーク ジンケ ロード
ナンバー3728 ビルディング 2

(72)発明者 ユー ウェンシェン
中華人民共和国 201203 シャンハイ ジャンジアン ハイテク パーク ジンケ ロード
ナンバー3728 ビルディング 2

(72)発明者 ジャン リーパー
中華人民共和国 シャンハイ 201203 ジャンジアン ハイテク パーク ジンケ ロード
ナンバー3728 ビルディング 2

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 BC41 BC46 BC60 BC62 BC64
BC69 BC72 BC79 BC82 CB01 CB05 CB09 CB11 CB22 GA02 GA04
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA68 ZA89
ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZB27 ZC41