(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年8月12日(12.08.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/157684 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 495/14 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/004231

(22) 国際出願日： 2021年2月5日(05.02.2021)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2020-019227 2020年2月6日(06.02.2020) JP

(71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 Osaka (JP). 株式会社ヤクルト本社(**KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA**) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区海岸１丁目１０番３０号 Tokyo (JP).

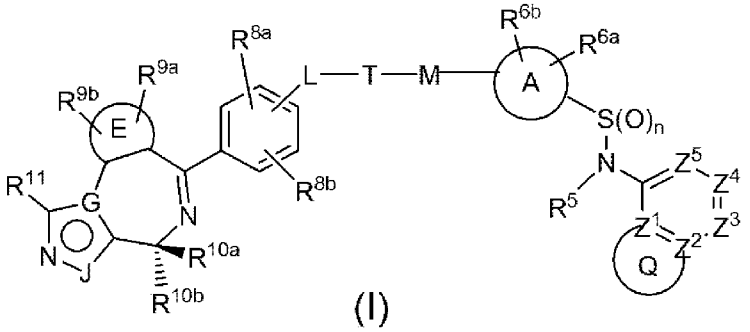
(72) 発明者: 大場 清美(**OHBA, Kiyomi**); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 丹羽 靖哉(**NIWA, Yasuki**); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 松平 鉄二(**MATSUDAIRA, Tetsuji**); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). ▲浜▼田 真以子(**HAMADA, Maiko**); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目２番１０号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 山崎 竜太(**YAMAZAKI, Ryuta**); 〒1058660 東京都港区海岸１丁目１０番３０号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 伊吹 達也(**IBUKI, Tatsuya**); 〒1058660 東京都港区海岸１丁目１０番３０号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高 島 一 (**TAKASHIMA, Hajime**); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) **Title:** SULFONAMIDE OR SULFINAMIDE COMPOUND HAVING EFFECT OF INDUCING BRD4 PROTEIN DEGRADATION AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 発明の名称： ＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用を有するスルホンアミドあるいはスルフィンアミド化合物及びその医薬としての用途



(I)

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a compound that has an excellent effect of inducing BRD4 protein degradation and is useful as a cancer therapeutic agent, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. [In the formula, each symbol is as defined in the description.]

(57) 要約： ＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用に優れ、がんの治療剤として有用な化合物又はその医薬的に許容される塩を提供すること。下記式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容される塩。 {式中、各記号は明細書中で定義した通りである。}

WO 2021/157684 A1

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ：

ＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用を有するスルホンアミドあるいはスルフィンアミド化合物及びその医薬としての用途

技術分野

[0001] 本発明は、がん細胞に対する細胞傷害作用、がん細胞におけるＢＲＤ４蛋白質の分解を誘導する作用、およびＢＲＤ４蛋白質とアセチル化ヒストンとの結合阻害作用に優れ、抗がん剤、ＢＲＤ４蛋白質の分解誘導剤及びＢＲＤ４蛋白質阻害剤として有用なスルホンアミドあるいはスルフィンアミド化合物又はその医薬的に許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 真核生物のDNAは、クロマチン構造を形成して核内に収納されている。その構成単位であるヌクレオソームは、4種類のヒストン、H2A、H2B、H3、H4の各2分子ずつで形成されるヒストン8量体にDNAが巻きついた構造をしている。ヒストンのN末端側の数十残基はヒストンテールと呼ばれ、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化といった様々な翻訳後修飾が存在している。そのヒストンコードとも呼ばれる翻訳後修飾は、DNA上の遺伝情報を「いつ」あるいは「どこで」発現するかを決めるエピジェネティックな遺伝子発現の制御を担う機構の１つとなっている。ヒストン修飾は可逆的であり、ヒストンに修飾基を書き込む修飾酵素（writer）、修飾基を外す脱修飾酵素（eraser）、および修飾されたヒストンを特異的に読み取るヒストンリーダー（reader）により機能的に制御されている。こうした制御機構が、個体発生や細胞分化に大きく貢献すると同時に、エピジェネティクスの異常がさまざまな疾病に関与していることが知られている。

[0003] ブロモドメインは、ヒストンのアセチル化リジンを認識する約１１０アミノ酸からなるreader蛋白質である。ブロモドメインを保有している蛋白質は、これまでに約５０種類ほどが知られており、ヒストンのアセチル化リジン

に結合することで各種の転写因子の足場蛋白質として機能すると共に、自身のヒストンアセチル化転移酵素活性やキナーゼ活性を介してクロマチンの再構成および転写調節を担うなど、細胞内で様々な機能を発揮している。ブロモドメイン保有蛋白質のBET（bromodomain and extraterminal）ファミリー蛋白質（本明細書及び特許請求の範囲において、BET蛋白質と表記することがある。）に含まれるBRD2、BRD3、BRD4およびBRDTは、ファミリー内で保存度の高いＮ末端側の２つのブロモドメインとＣ末端側のExtra C-Terminalドメインを保有しており、それぞれのBET蛋白質は独自にも、協同的にも機能していることが知られている（非特許文献１）。

[0004] BETファミリー蛋白質の中でもBRD4は、がん原遺伝子であるc-MYCの発現を制御していること（非特許文献２）、また、様々ながん腫、例えば、胃がん（非特許文献３）、卵巣がん（非特許文献４）、肺がん（非特許文献５）、肝臓がん（非特許文献６）、尿路上皮がん（非特許文献７）、精巣腫瘍（非特許文献８）、皮膚がん（非特許文献９）、前立腺がん（非特許文献１０）、乳がん（非特許文献１１）、大腸がん（非特許文献１２）および白血病（非特許文献１３）で予後との相関が報告されていることから、がん治療における創薬の標的として期待されている。

[0005] これまでに、BRD4を標的とした抗がん剤として、BRD4のヒストンへの結合を阻害するBRD4阻害剤が臨床開発されている（非特許文献１４）。しかし、BRD4阻害剤は、BRD4の蓄積を引き起こすために十分な効果を示さないこと（非特許文献１５）、また、BRD4の発現を安定化させる蛋白質やBRD4を介した転写活性をブロモドメイン非依存的に向上させる蛋白質の発現により耐性が獲得されることから（非特許文献１６、１７）、新たな手段によるBRD4を標的とした抗がん剤の開発が求められている。

[0006] 近年、ユビキチンリガーゼ活性を持つE3リガーゼ[Von Hippel-Lindau (VHL)、Cereblon (CRBN)、Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1 (cIAP1)]に対するリガンドと、標的蛋白質に結合するバインダーを連結させた化合物を用いて、細胞内でE3リガーゼと標的蛋白質の人工複合体を形成させ、細胞

内の蛋白質分解機構であるユビキチン－プロテアソーム系を利用することで標的蛋白質の分解を誘導する技術（ケミカルノックダウン）が新たな創薬技術として注目されている（非特許文献１８）。これまでに、本技術を利用したBRD4蛋白質分解誘導剤として、VHLに対するリガンドを利用したARV-771や、CRBNに対するリガンドを利用したARV-825などが報告されている（非特許文献１５、１９）。

[0007] がん化学療法において、治療開始時から抗がん剤に無効である自然耐性や抗がん剤を長期に連用するとその効果が低下する獲得耐性の出現は大きな問題となっている（非特許文献２０）。この抗がん剤に対する耐性の克服は、がん化学療法の治療成績向上につながることが期待され、これまでに様々な耐性機構の存在が明らかにされてきた（非特許文献２０）。BRD4蛋白質分解誘導剤については、蛋白質分解作用をもたらすE3リガーゼVHLあるいはCRBNの複合体の機能異常によってがん細胞に獲得耐性が誘導されることが報告されている（非特許文献２１）。また、VHL遺伝子の変異が起因となる腎細胞がんなどの腫瘍では（非特許文献２２）、VHLに対するリガンドを利用したBRD4蛋白質分解誘導剤に自然耐性を示すと考えられ、従来のBRD4蛋白質分解誘導剤の耐性を克服する、新たなE3リガーゼに対するリガンドを利用した新規BRD4蛋白質分解誘導剤の開発が望まれる。近年、新たなE3リガーゼに対するリガンドと、標的蛋白質に対するバインダーを結合させた標的蛋白質分解誘導化合物が多く報告されている（非特許文献２３）。例えば、新たにE3リガーゼDCAF15を利用したBRD4蛋白質分解誘導剤が報告されている（非特許文献２４）。しかし、そのBRD4蛋白質分解誘導作用および細胞傷害作用は十分とは言い難い。E3リガーゼに対するリガンドと標的蛋白質に対するバインダーとの組合せは現在のところ限られており（非特許文献２３）、BRD4蛋白質に対するバインダーに対し、抗がん剤として十分なBRD4蛋白質分解誘導作用および細胞傷害作用を示すための適切なE3リガーゼに対するリガンドおよびリンカー構造の組み合わせを見出すことが求められる。

先行技術文献

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Taniguchi Y., Int J Mol Sci. 2016, 17: E1849

非特許文献2：Kanno T., Nat Struct Mol Biol. 2014, 21: 1047-1057

非特許文献3：Zhu Y., Oncotarget. 2017, 8: 31092-31100

非特許文献4：Ucar D., Mol Clin Oncol. 2015, 3: 1291-1294

非特許文献5：Liao YF., Oncotarget. 2016, 7: 9491-9500

非特許文献6：Zhang P., Int J Immunopathol Pharmacol. 2015, 28: 36-44

非特許文献7：Yan Y., Int J Clin Exp Pathol. 2014, 7: 4231-4238

非特許文献8：Stathis A., Cancer Discov. 2016, 6: 492-500

非特許文献9：Segura MF., Cancer Res. 2013, 73: 6264-6276

非特許文献10：Dai X., Nat Med. 2017, 23: 1063-1071

非特許文献11：Crawford NP., Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105: 6380-6385

非特許文献12：Hu Y., Int J Mol Sci. 2015, 16: 1928-1948

非特許文献13：Herrmann H., Oncotarget. 2012, 3: 1588-1599

非特許文献14：Liu Z., J Med Chem. 2017, 60: 4533-4558

非特許文献15：Lu J., Chem Biol. 2015, 22: 755-763

非特許文献16：Dai X., Nat Med. 2017, 23: 1063-1071

非特許文献17：Shu S., Nature. 2016, 529: 413-417

非特許文献18：Toure M., Angew Chem Int Ed Engl. 2016, 55: 1966-1973

非特許文献19：Raina K., Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 113: 7124-7129

非特許文献20：Neil V., Nature. 2019, 575: 299-309

非特許文献21：Zhang L., Mol Cancer Ther. 2019, 18: 1302-1311.

非特許文献22：Iliopoulos O., Nat Med. 1995, 1: 822-826.

非特許文献23：Schapira M., Nat Rev Drug Discov. 2019, 18: 949-963.

非特許文献24：Li L., Signal Transduct Target Ther. 2020, 5: 129.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

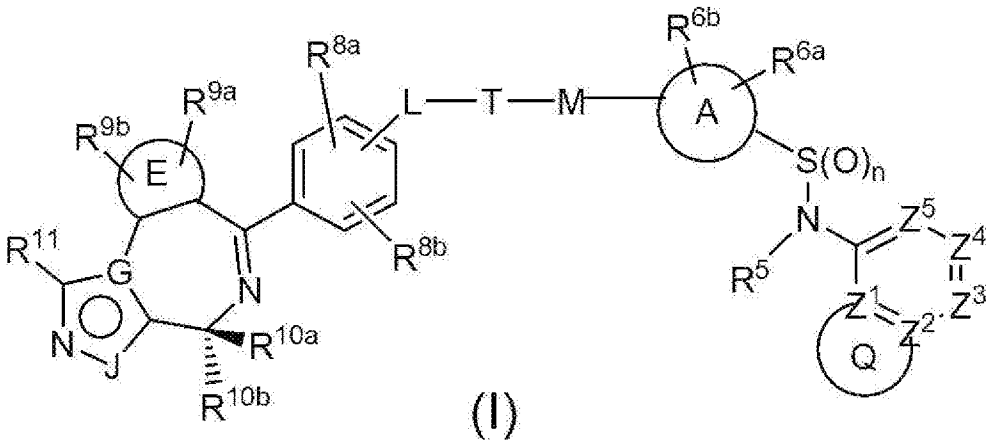
[0009] 本発明は、E3リガーゼＤＣＡＦ１５に対するリガンドを利用した、ＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用に優れ、がんの治療剤として有用な化合物又はその医薬的に許容される塩を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、E3リガーゼＤＣＡＦ１５に対するリガンドを利用した、ＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用を有する化合物を見出し、がんの治療剤を提供し得ることを見出し、特にＤＣＡＦ１５に対するリガンドに至適なリンカー構造を見出す事によって本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の要旨は以下の通りである。

[0011] ［１］式（Ｉ）：

[0012] [化1]



(I)

[0013] ［式中、

Ａ及びＱは互いに独立して、芳香族炭化水素環；酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む芳香族複素環；シクロアルカン環；並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む脂肪族複素環；から選択される環を示し、

該環は、

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

ヒドロキシカルボニル基；

オキソ基；

チオキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；

－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；

－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；並びに

－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－Ｒ^{7d}；

から選択される基で置換されていても良く、

Ｚ^{1}は、Ｃ及びＮから選択される基であり、

Ｚ^{2}は、Ｃ及びＮから選択される基であり、

Ｚ^{3}は、＝ＣＲ^{Z3}－及び＝Ｎ－から選択される基であり、

Ｚ^{4}は、＝ＣＲ^{Z4}－及び＝Ｎ－から選択される基であり、

Ｚ^{5}は、＝ＣＲ^{Z5}－及び＝Ｎ－から選択される基であり、

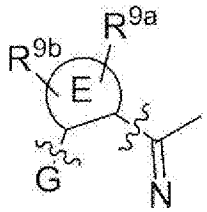
Ｒ^{Z3}、Ｒ^{Z4}、及びＲ^{Z5}は互いに独立して、

水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－Ｒ^{7d}；芳香族炭化水素基；及び酸素、硫黄及び

窒素から選択される原子を１～３個含む５～６員の芳香族複素環基；から選択される基を示し、

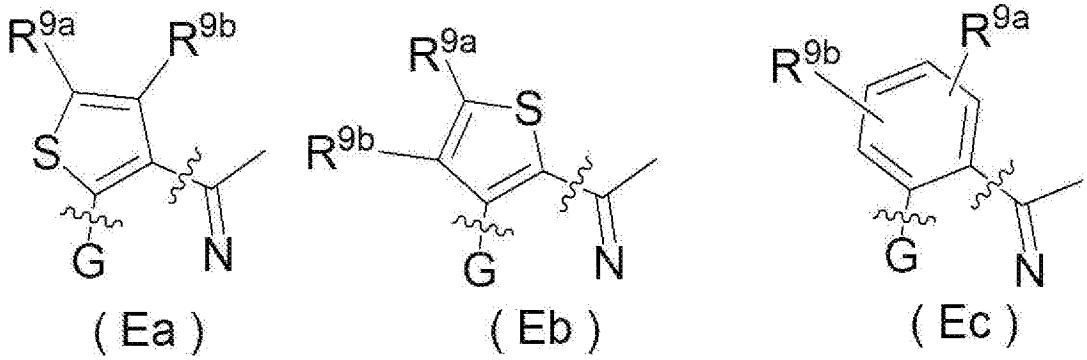
部分構造：

[0014] [化2]



[0015] は、下記式（Ｅａ）、（Ｅｂ）又は（Ｅｃ）：

[0016] [化3]



[0017] のいずれかを示し、

Ｌ、Ｔ、及びＭは、それぞれ互いに独立して、単結合を示すか、

－Ｏ－；－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－；－ＳＯ－；－ＳＯ$_2$－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＳＯ$_2$－；－ＮＲ^{7a}－ＣＯ－ＮＲ^{7b}－；－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_m$－；－Ｏ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｓ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；及び－Ｒ^{7r}－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－；から選択される基を示すか、

２価の芳香族炭化水素基；２価の脂肪族複素環基；一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基；アルキレン基；シクロアルキレン基；アルケニレン基；並びに、アルキニレン基；から選択される基を示し、

該基は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；オキソ基；ヒドロキシ

カルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良く、

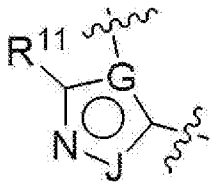
－Ｌ－Ｔ－Ｍ－は、全部又は一部の構造として、－Ｏ－Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＮＲ^{7a}－ＮＲ^{7a}－、－Ｏ－Ｓ－、－Ｓ－Ｏ－、－Ｏ－ＮＲ^{7a}－、－ＮＲ^{7a}－Ｏ－、－Ｓ－ＮＲ^{7a}－及び－ＮＲ^{7a}－Ｓ－から選択される基を示すことはなく、

ＧはＮ又はＣを示し、

ＪはＮ又はＯを示し、

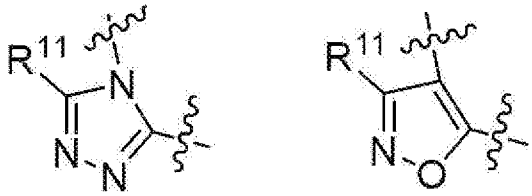
更に部分構造：

[0018] [化4]



[0019] は、

[0020] [化5]



[0021] から選択される部分構造を示し、

ｎは１又は２であり、

ｍは１から６の整数を示し、

Ｒ^{5}は水素原子；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基

；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基であり、

R^{7a}及びR^{7b}は互いに独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基であるか、

同一の窒素原子に結合するR^{7a}及びR^{7b}は結合して、該窒素原子とともに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良い、窒素原子を１個含む脂肪族複素環を形成していてもよく、

R^{7c}及びR^{7d}は互いに独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{7r}は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルケニレン基；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキニレン基；から選択される基であり、

R^{8a}及びR^{8b}は、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基であり、

R^{9a}及びR^{9b}は、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル

基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；並びに－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；から選択される基であるか、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}は一緒になって、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキレン基；又は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルケニレン基；を示して隣接する環Ｅと縮合環を形成してもよく、

Ｒ^{10a}及びＲ^{10b}は、互いに独立して、水素原子；ヒドロキシ基；シアノ基；－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－ＯＲ^{7d}；及びアルキル基；から選択される置換基を示し、

該アルキル基は、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；ヒドロキシカルボニル基；並びに－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；から選択される置換基で置換されていても良く、或いは、

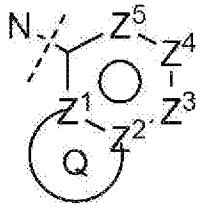
Ｒ^{10a}及びＲ^{10b}は、一緒になってハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキレン基を示して環を形成し、

Ｒ^{11}は、水素原子；並びに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基である。］

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩（本明細書中、「化合物（Ｉ）」と略記する場合がある）。

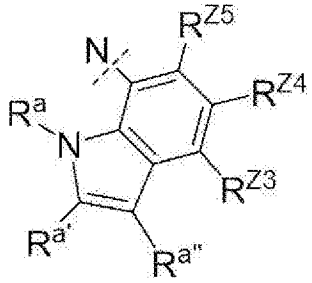
[0022] ［２］部分構造：

[0023] [化6]



[0024] が、下記式：

[0025] [化7]



[0026] ［式中、

R^aは、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；を示し、

$R^{a'}$は、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；又は－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）を示し、

$R^{a''}$は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；又は－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）を示す。］

で示される、

［１］に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0027] ［３］Ａが芳香族炭化水素環、酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を

１～３個含む５～６員の芳香族複素環及びシクロアルカン環から選択される環であり、

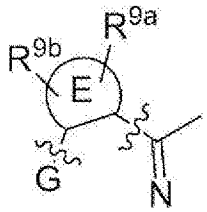
R^{Z3}が、

水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；から選択される基を示し、

R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基を示し、

部分構造：

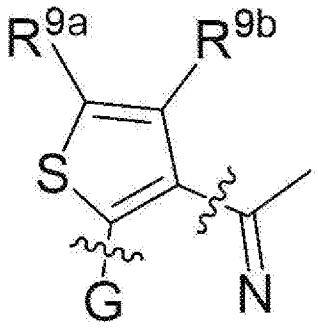
[0028] [化8]



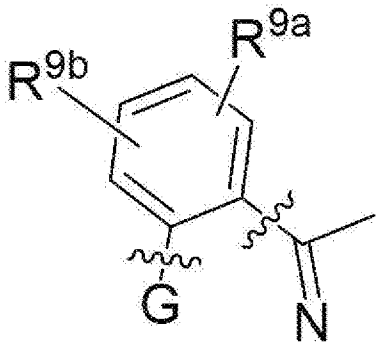
[0029] が、下記式（Ｅａ）又は（Ｅｃ）：

[0030]

[化9]



(Ea)

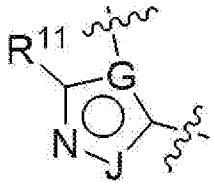


(Ec)

[0031] を示し、

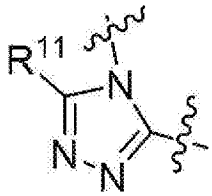
部分構造：

[0032] [化10]



[0033] が、

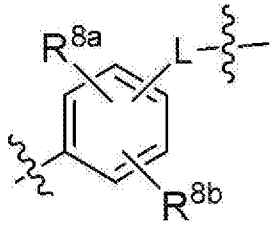
[0034] [化11]



[0035] を示し、

部分構造：

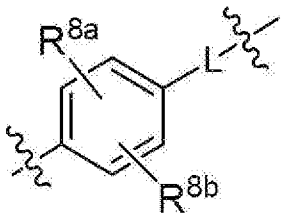
[0036] [化12]



[0037] が、

[0038]

[化13]



[0039] を示し、

Ｌが、２価の芳香族炭化水素基；２価の脂肪族複素環基；一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基；アルキレン基；シクロアルキレン基；アルケニレン基；並びに、アルキニレン基；から選択される基であり、

該基は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合、－ＣＯ－、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－、－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－、又は－Ｏ－を示すか、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；オキソ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基であり、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｏ－；－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－；－ＳＯ－；－SO_2－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；－SO_2－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－SO_2－；－ＮＲ^{7a}－ＣＯ－ＮＲ^{7b}－；－$(OCH_2CH_2)_m$－；－Ｏ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｓ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；並びにハロゲン原

子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基；並びにａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）オキソ基、ｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｆ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良い２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

R^{5}が水素原子であり、

R^{6a}及びR^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{7c}が水素原子であり、

R^{8a}及びR^{8b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；及びシアノ基；から選択される基であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立して水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{10a}及びR^{10b}は互いに独立して、水素原子；－Ｎ（R^{7c}）－ＣＯ－OR^{7d}；及びアルキル基；から選択される置換基を示し、

当該アルキル基は、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）；並びにヒドロキシカルボニル基；から選択される置換基で置換されていても良い、

［２］に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0040] ［４］Ａが、ベンゼン環；ピリジン環；並びにシクロアルカン環から選択される環であり、

R^aが、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

$R^{a'}$が、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

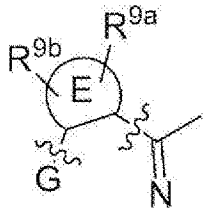
$R^{a''}$が、水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；又はシアノ基を示し、

R^{Z3}が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いシクロアルキル基；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；を示し、

部分構造：

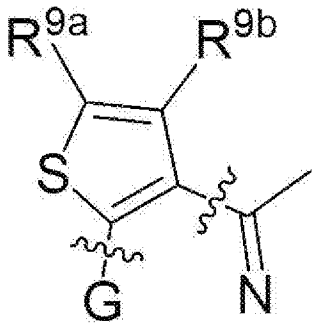
[0041] [化14]



[0042] が、下記式（Ｅａ）：

[0043]

[化15]



（Ea）

[0044] を示し、

Ｌが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニル基；ａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良い、窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基及びオキソ基から選択される置換基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていて

も良いアルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

R^{6a}及びR^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{7a}及びR^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7c}が水素原子を示し、

R^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が水素原子；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）、アルコキシカルボニル基及びヒドロキシカルボニル基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基である、

［２］または［３］に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0045] ［５］R^{a}が、水素原子；又はアルキル基を示し、

$R^{a'}$が、水素原子；又はアルキル基を示し、

$R^{a''}$が、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基を示し、

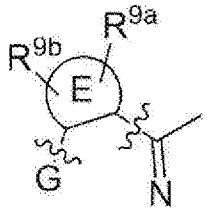
R^{Z3}が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子及びヒドロキ

シ基から選択される１～３つの置換基で置換されていても良いアルキル基；シクロアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；又はアルキル基；を示し、

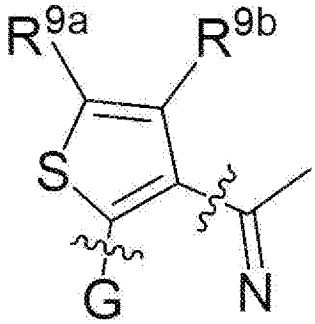
部分構造：

[0046] [化16]



[0047] が、下記式（Ｅａ）：

[0048] [化17]



（Ea）

[0049] を示し、

Ｌが、アルキニレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、１～３個のハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

該芳香族複素環基は、一部水素化された、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基であるとき、オキソ基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合であるか、

－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；１個のヒドロキシ基で置換されていても良いアルキレン基；アルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はアルキル基を示し、

Ｒ^{7c}が水素原子を示し、

Ｒ^{7d}がアルキル基を示し、

Ｒ^{7r}がアルキレン基を示し、

Ｒ^{8a}及びＲ^{8b}が何れも水素原子であり、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}が、互いに独立して1個のヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基であり、

Ｒ^{10a}が水素原子；並びに－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）、シアノ基、アルコキシカルボニル基及びヒドロキシカルボニル基から選択される1個の置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{10b}が水素原子であり、

Ｒ^{11}がアルキル基である、

［２］～［４］のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0050] ［６］Ａが、ベンゼン環を示し、

Ｒ^{a}が、水素原子を示し、

Ｒ^{10a}が、１個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

Ｌが、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される１～２個の置換基で置換さ

れていても良い２価の芳香族炭化水素基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

Ｍが、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキレン基である、

［２］～［５］のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0051] ［７］$R^{a'}$が、水素原子を示し、

$R^{a''}$が、シアノ基を示し、

R^{Z3}が、１～３個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示す、

［２］～［６］のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0052] ［８］R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立して１個のヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が、1個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がアルキル基である、

［２］～［７］のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0053] ［９］Ｌがハロゲン原子及びアルキル基から選択される１～２個の置換基で置換されていても良いフェニレン基；又はピラジンジイル基；であり、

Ｔが－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、R^{7c}が水素原子であり、

Ｍが－CH_2－又は－ＣＨ（CH_3）－である、

［２］～［８］のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[0054] ［１０］メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチ

ル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛２’－クロロ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３

－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル［（６Ｓ）－４－（３’－クロロ－４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

５－クロロ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’，５’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－フルオロ－５’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－

６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　{（６Ｓ）－４－［４－（５－{［（１Ｒ）－１－{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル} エチル］カルバモイル} ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル} アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－{５－［（２－{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル} エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル} フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－{６－［（{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル} メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル} フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　{（６Ｓ）－４－［４－（６－{［（１Ｒ）－１－{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル} エチル］カルバモイル} ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル} アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－{６－［（２－{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル} エチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル} フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－{４’－［（{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル} メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イ

ル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、及び

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート

から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[0055] ［１１］メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾ

ロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛２’－クロロ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル

）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

５－クロロ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリ

メチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３

－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、及び

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート

から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[0056] ［１２］［１］～［１１］のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

［１３］BRD4蛋白質分解誘導のための［１２］に記載の医薬組成物。

［１４］がんを治療するための［１２］又は［１３］に記載の医薬組成物。

［１５］がんが、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、成人Ｔ細胞性白血病・リンパ腫、バーキットリンパ腫、前立腺がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、子宮肉腫、胃がん、肺がん、大腸がん、グリオーマ、膵がん、肝がん、胆管がん、腎細胞がん、及び線維肉腫から選択されるがんである、［１４］に記載の医薬組成物。

［１６］がんが、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、バーキットリンパ腫、グリオーマ、胃がん、大腸がん、膵がん、肝がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がんおよび子宮肉腫から選択されるがんである、［１５］に記載の医薬組成物。

［１７］がんが、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、卵巣がん及び乳がんから選択されるがんであ

る、［１６］に記載の医薬組成物。

［１８］がんを治療するための［１２］～［１７］のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。

［１９］がんを治療するための医薬組成物を製造するための［１］～［１１］のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

［２０］［１］～［１１］のいずれか１項に記載の化合物若しくはその医薬的に許容される塩又は［１２］～［１７］のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、がんの治療方法。

発明の効果

[0057] 本発明の化合物は、ＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用に優れ、がんの治療剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0058] [図1]試験例４のＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用の結果を示す。

[図2]試験例６の抗腫瘍効果の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0059] 本発明の化合物は、一般式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩である。本明細書においては、「一般式（Ｉ）で示される化合物又はその医薬的に許容される塩」を総称して、本発明の化合物と称する場合がある。

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。なお、以下の用語の説明は本発明を何ら限定するものではない。

[0060] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0061] 本明細書中、「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３

，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル等の「C_{1-6}アルキル基」が挙げられる。

[0062] 本明細書中、「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、アダマンチル等の「C_{3-10}シクロアルキル基」が挙げられる。

[0063] 本明細書中、「アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の「C_{1-6}アルコキシ基」が挙げられる。

[0064] 本明細書中、「アルキレン基」としては、例えば、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(C_2H_5)-$、$-CH(C_3H_7)-$、$-CH(CH(CH_3)_2)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$等の「$C_{1-6}$アルキレン基」が挙げられる。

[0065] 本明細書中、「アルケニレン基」としては、例えば、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH=CH-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$等の「C_{2-6}アルケニレン基」が挙げられる。

[0066] 本明細書中、「アルキニレン基」としては、例えば、$-C\equiv C-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-C\equiv C-$、$-C\equiv C-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C\equiv C-$、$-$

Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－等の「Ｃ$_{2-6}$アルキニレン基」が挙げられる。

[0067] 本明細書中、「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン等の「Ｃ$_{3-10}$シクロアルキレン基」が挙げられる。

[0068] 本明細書中、「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基」が挙げられる。

[0069] 本明細書中、「シクロアルカン環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等の「Ｃ$_{3-10}$シクロアルカン環」が挙げられる。

[0070] 本明細書中、「芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン等の「Ｃ$_{6-14}$芳香族炭化水素環」が挙げられる。

[0071] 本明細書中、「芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、１－アントリル、２－アントリル、９－アントリル等のＣ$_{6-14}$アリール基が挙げられる。

[0072] 本明細書中、「２価の芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニレン、ナフチレン、アントリレン等のＣ$_{6-14}$アリーレン基が挙げられる。

[0073] 本明細書中、「酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む脂肪族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含有する３ないし１４員（好ましくは４ないし１０員）の脂肪族複素環が挙げられる。該「脂肪族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリ

ン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパニン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの３ないし８員単環式脂肪族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト［２，３－ｂ］チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、４Ｈ－キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ－β－カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの９ないし１４員縮合多環式（好ましくは２または３環式）脂肪族複素環が挙げられる。

[0074] 本明細書中、「窒素原子を１個含む脂肪族複素環」としては、例えば、上記「酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む脂肪族複素環」のうち、窒素原子を１個含む脂肪族複素環が挙げられる。

[0075] 本明細書中、「２価の脂肪族複素環基」としては、例えば、上記「脂肪族複素環」から誘導される２価の脂肪族複素環基が挙げられる。

[0076] 本明細書中、「窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基」としては、例えば、上記「脂肪族複素環」のうち窒素原子を１つ含有する脂肪族複素環から誘導される２価の脂肪族複素環基が挙げられる。

[0077] 本明細書中、「酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含有する５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、１，２，４－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの５ないし６員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、フェノキサチイン、インドール、イソインドール、１Ｈ－インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの８ないし１４員縮合多環式（好ましくは２または３環式）芳香族複素環が挙げられる。

[0078] 本明細書中、「酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む５～６員の芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含有する５～６員の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル

、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの５ないし６員単環式芳香族複素環基が挙げられる。

[0079] 本明細書中、「一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基」としては、例えば、上記「脂肪族複素環」および上記「芳香族複素環」から誘導される２価の環基が挙げられる。

[0080] 本明細書中、「一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基」としては、例えば、上記「脂肪族複素環」および上記「芳香族複素環」のうち窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する環から誘導される２価の環基が挙げられる。

「一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基」のうち、「一部水素化された、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基」の好適な例としては、テトラヒドロイソキノリンジイル（特に、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２，６－ジイル）が挙げられる。

[0081] 本明細書において、「置換された」場合の置換基の数は、特に明示されている場合を除き、１又は２以上であり、置換基の種類は同一であっても異なっていてもよい。

[0082] 次に上記一般式（Ｉ）における好ましい実施態様について説明する。

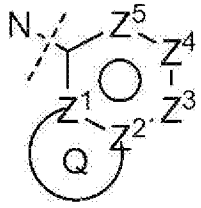
Ａは、好ましくは、芳香族炭化水素環（例、ベンゼン環）、酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む５～６員の芳香族複素環及びシクロアルカン環（例、シクロブタン環）から選択される環であり、より好ましくは、ベンゼン環；ピリジン環；並びにシクロアルカン環（例、シクロブタ

ン環）から選択される環であり、さらに好ましくは、ベンゼン環である。

[0083] Ｑは、好ましくは、酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む５～６員の芳香族複素環（例、ピロール環）である。

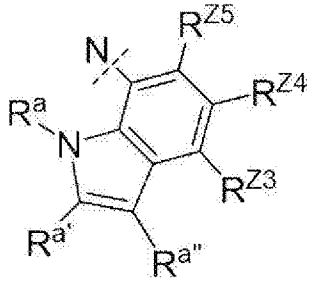
[0084] 部分構造：

[0085] [化18]



[0086] は、好ましくは、下記式：

[0087] [化19]



[0088] である。すなわち、Ｚ[1]は、好ましくは、Ｃであり、Ｚ[2]は、好ましくは、Ｃであり、Ｚ[3]は、好ましくは、＝ＣＲ[Ｚ3]－であり、Ｚ[4]は、好ましくは、＝ＣＲ[Ｚ4]－であり、Ｚ[5]は、好ましくは、＝ＣＲ[Ｚ5]－であり、Ｑは、好ましくは、ピロール環である。

[0089] Ｒ[Ｚ3]は、好ましくは、水素原子；ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル、エチル）；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基（例、シクロプロピル）；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基（例、メトキシ）；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ

カルボニル基；から選択される基であり、より好ましくは、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いシクロアルキル基；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルコキシ基であり、さらに好ましくは、１～３個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；又はアルコキシ基であり、とりわけ好ましくはアルキル基であり、更にとりわけ好ましくはメチル基又はエチル基である。

[0090] R^{Z4}及びR^{Z5}は、好ましくは、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基であり、より好ましくは、が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、さらに好ましくは、ともに水素原子である。

[0091] R^{a}は、好ましくは、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、より好ましくは、水素原子；又はアルキル基であり、さらに好ましくは、水素原子である。

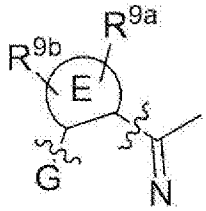
$R^{a'}$は、好ましくは、水素原子；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）であり、より好ましくは、水素原子；又はアルキル基であり、さらに好ましくは、水素原子である。

$R^{a''}$は、好ましくは、水素原子；ハロゲン原子（例、塩素原子）；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されてい

ても良いアルキル基（例、メチル）；又はシアノ基であり、より好ましくは、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基であり、さらに好ましくは、シアノ基である。

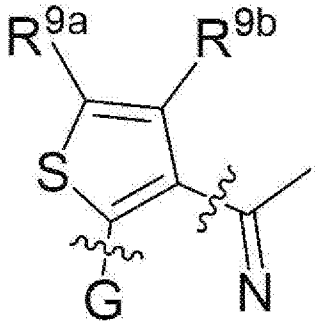
[0092] 部分構造：

[0093] [化20]

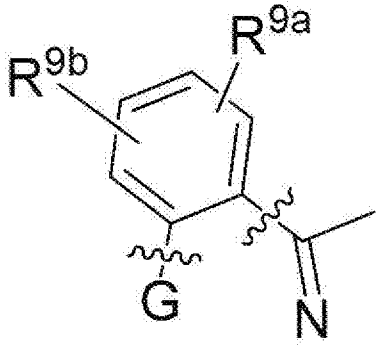


[0094] は、好ましくは、下記式（Ｅａ）又は（Ｅｃ）：

[0095] [化21]



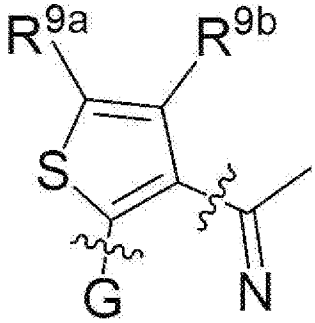
（Ea）



（Ec）

[0096] であり、より好ましくは、

[0097] [化22]



（Ea）

[0098] である。

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}は、例えば、互いに独立して水素原子；ハロゲン原子；シア

ノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基（例、メトキシ）であり、好ましくは、互いに独立して水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；から選択される基であり、より好ましくは、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、さらに好ましくは、互いに独立してヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基であり、とりわけ好ましくは無置換のアルキル基であり、更にとりわけ好ましくは、メチル基である。

[0099] Ｌは、好ましくは、２価の芳香族炭化水素基（例、フェニレン）；２価の脂肪族複素環基（例、ピロリジンジイル）；一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基（例、チオフェンジイル、ピリジンジイル、テトラヒドロピリジンジイル、ピラジンジイル、ベンゾフランジイル、ベンゾオキサジンジイル、ベンゾチオフェンジイル、テトラヒドロキノリンジイル）；アルキレン基；シクロアルキレン基；アルケニレン基；並びに、アルキニレン基（例、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－）；から選択される基であり、該基は、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基（例、メトキシ）；から選択される置換基で置換されていても良く、より好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニル基；ａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｅ）ハロゲン原子、ヒド

ロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良い、窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基及びオキソ基から選択される置換基で置換されていても良く、さらに好ましくは、アルキニレン基；ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、該芳香族複素環基はオキソ基で置換されていても良く、特に好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い芳香族炭化水素基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、更に特に好ましくは、１～２個のハロゲン原子で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；及び窒素原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基から選択される基であり、とりわけ好ましくは、１～２個のハロゲン原子で置換されていても良いフェニレン；ピリジンジイル；及びピラジンジイルから選択される基であり、更にとりわけ好ましくは、１～２個のハロゲン原子で置換されていても良いフェニレン；及びピラジンジイルから選択される基である。

[0100] 別の態様では、Ｌは、好ましくは、２価の芳香族炭化水素基（例、フェニレン）であり、該基は、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子（例、フッ素

原子）、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基（例、メトキシ）；から選択される置換基で置換されていても良く、より好ましくは、ａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基であり、特に好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基であり、更に特に好ましくは、１～２個のハロゲン原子で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基であり、とりわけ好ましくは、１～２個のハロゲン原子で置換されていても良いフェニレンである。

[0101] また別の態様では、Ｌは、好ましくは、一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基（例、チオフェンジイル、ピリジンジイル、テトラヒドロピリジンジイル、ピラジンジイル、ベンゾフランジイル、ベンゾオキサジンジイル、ベンゾチオフェンジイル、テトラヒドロキノリンジイル）；アルキレン基；シクロアルキレン基；アルケニレン基；並びに、アルキニレン基（例、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－）であり、該基は、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基（例、メトキシ）；から選択される置換基で置換されていても良く、より好ましくは、一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２

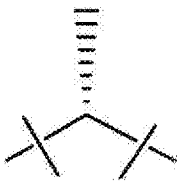
個含有する２価の芳香族複素環基であり、該基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基及びオキソ基から選択される置換基で置換されていても良く、さらに好ましくは、一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、該芳香族複素環基はオキソ基で置換されていても良く、特に好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基であり、更に特に好ましくは、窒素原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基から選択される基であり、とりわけ好ましくは、ピリジンジイル；及びピラジンジイルから選択される基であり、更にとりわけ好ましくは、ピラジンジイルである。

[0102] Ｔは、好ましくは、単結合、－ＣＯ－、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－、－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－、又は－Ｏ－を示すか、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；オキソ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基（例、－ＣＨ$_2$－）であり、より好ましくは、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－であり、とりわけ好ましくは－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－である。

[0103] Ｍは、好ましくは、単結合であるか、－Ｏ－；－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－；－ＳＯ－；－ＳＯ$_2$－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＳＯ$_2$－；－ＮＲ^{7a}－ＣＯ－ＮＲ^{7b}－；－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_m$－；－Ｏ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｓ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基（例、－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_3$－）；ハロゲン原子、ヒドロキシ

基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基（例、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－）；並びにａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）オキソ基、ｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；並びにｆ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基、から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良い２価の脂肪族複素環基（例、ピペリジンジイル）；から選択される基であり、より好ましくは、単結合であるか、－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、さらに好ましくは、単結合であるか、－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；アルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、特に好ましくは、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキレン基であり、とりわけ好ましくは、－ＣＨ$_2$－、又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、特にとりわけ好ましくは、－ＣＨ$_2$－又は、

[0104] [化23]



[0105] である。

[0106] 但し、－Ｌ－Ｔ－Ｍ－は、全部又は一部の構造として、－Ｏ－Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＮＲ^{7a}－ＮＲ^{7a}－、－Ｏ－Ｓ－、－Ｓ－Ｏ－、－Ｏ－ＮＲ^{7a}－、－ＮＲ^{7a}－Ｏ－、－Ｓ－ＮＲ^{7a}－及び－ＮＲ^{7a}－Ｓ－から選択される基を示すことはない。

[0107] －Ｌ－Ｔ－Ｍ－は、

好ましくは、

Ｌがハロゲン原子及びアルキル基から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い芳香族炭化水素基；並びに窒素原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基から選択される基であり、

Ｔが、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｍが、－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、

より好ましくは、

Ｌがハロゲン原子及びアルキル基から選択される１～２個の置換基で置換されていても良いフェニレン基；ピリジンジイル；並びにピラジンジイル基から選択される基であり、

Ｔが、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｍが、－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、

更に好ましくは、

Ｌが１～２個のハロゲン原子で置換されていても良いフェニレン基；並びにピラジンジイル基であり、

Ｔが、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｍが、－ＣＨ$_2$－又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、

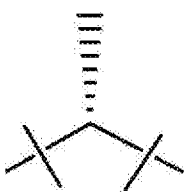
とりわけ好ましくは、

Ｌが１～２個のハロゲン原子で置換されていても良いフェニレン基；並びにピラジンジイル基であり、

Ｔが、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｍが、－ＣＨ$_2$－、又は、

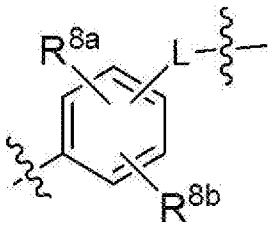
[0108] [化24]



[0109] である。

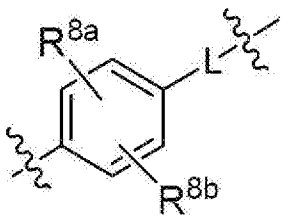
[0110] 部分構造：

[0111] [化25]



[0112] は、好ましくは、

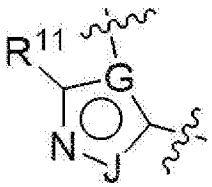
[0113] [化26]



[0114] である。

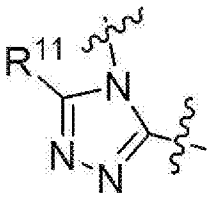
[0115] 部分構造：

[0116] [化27]



[0117] は、好ましくは、

[0118] [化28]



[0119] である。すなわち、Ｇは、好ましくは、Ｎであり、Ｊは、好ましくは、Ｎである。

[0120] Ｒ^{5}は、好ましくは、水素原子である。

[0121] Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は、好ましくは、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子（例、フッ素原子）；ヒドロキシ基；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロ

キシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；から選択される基であり、より好ましくは、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、さらに好ましくは、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びアルキル基；から選択される基である。

[0122] R^{7a}及びR^{7b}は、好ましくは、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル、エチル）であり、より好ましくは、互いに独立して水素原子；又はヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基である。

[0123] R^{7c}は、好ましくは、水素原子である。

R^{7d}は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）であり、より好ましくは、アルキル基である。

[0124] R^{7r}は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基（例、－CH_2－、－（CH_2）$_2$－、－（CH_2）$_3$－）であり、より好ましくは、アルキレン基である。

[0125] R^{8a}及びR^{8b}は、好ましくは、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；及びシアノ基；から選択される基であり、より好ましくは、何れも水素原子である。

[0126] R^{10a}及びR^{10b}は、好ましくは、互いに独立して、水素原子；－N（R^{7c}）－CO－OR^{7d}；及びアルキル基（例、メチル）；から選択される置換基を示し、当該アルキル基は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基およびシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアル

コキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル）；－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；並びにヒドロキシカルボニル基；から選択される置換基で置換されていても良く、より好ましくは、Ｒ^{10a}が水素原子；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）、アルコキシカルボニル基、及びヒドロキシカルボニル基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、かつＲ^{10b}が水素原子であり、さらに好ましくは、Ｒ^{10a}が水素原子；並びに－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）、シアノ基、アルコキシカルボニル基、及びヒドロキシカルボニル基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、かつＲ^{10b}が水素原子であり、とりわけ好ましくは、Ｒ^{10a}が１個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、かつＲ^{10b}が水素原子であり、さらにとりわけ好ましくは、Ｒ^{10a}がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基及びメトキシカルボニル基から選択される1個の置換基で置換されていても良いメチル基であり、最も好ましくはメトキシカルボニル基で置換されたメチル基である。

[0127] Ｒ^{11}は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）であり、より好ましくは、アルキル基であり、とりわけ好ましくはメチル基である。

[0128] 一般式（Ｉ）で示される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

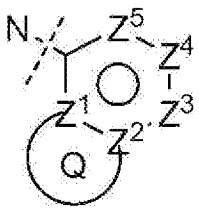
［化合物Ｉ－Ａ］

Ａが、芳香族炭化水素環、酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む５～６員の芳香族複素環及びシクロアルカン環から選択される環であり、

部分構造：

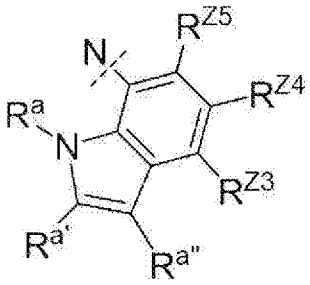
[0129]

[化29]



[0130] が、下記式：

[0131] [化30]



[0132] を示し、

R^aが、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；を示し、

$R^{a'}$が、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；又は－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）を示し、

$R^{a''}$が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；又は－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）を示し、

R^{Z3}が、

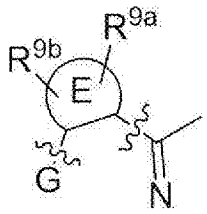
水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ア

ルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；から選択される基を示し、

R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基を示し、

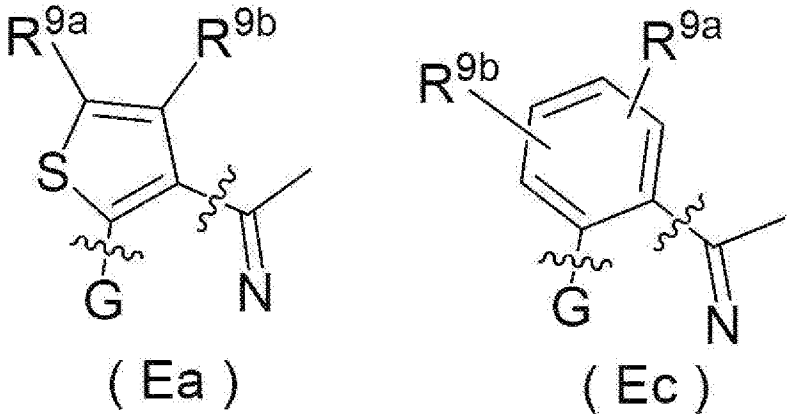
部分構造：

[0133] [化31]



[0134] が、下記式（Ｅａ）又は（Ｅｃ）：

[0135] [化32]



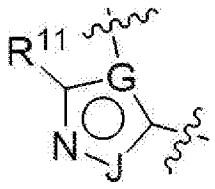
（Ea） （Ec）

[0136] を示し、

部分構造：

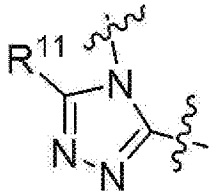
[0137]

[化33]



[0138] が、

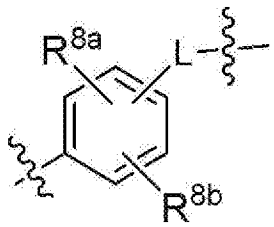
[0139] [化34]



[0140] を示し、

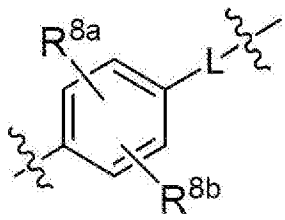
部分構造：

[0141] [化35]



[0142] が、

[0143] [化36]



[0144] を示し、

Ｌが、２価の芳香族炭化水素基；２価の脂肪族複素環基；一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基；アルキレン基；シクロアルキレン基；アルケニレン基；並びに、アルキニレン基；から選択される基であり、

該基は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択され

る基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合、－ＣＯ－、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－、－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－、又は－Ｏ－を示すか、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；オキソ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基であり、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｏ－；－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－；－ＳＯ－；－SO_2－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；－SO_2－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－SO_2－；－ＮＲ^{7a}－ＣＯ－ＮＲ^{7b}－；－（OCH_2CH_2）$_m$－；－Ｏ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｓ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基；並びにａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）オキソ基、ｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｆ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良い２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

Ｒ^{5}が水素原子であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基

；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{7c}が水素原子であり、

R^{8a}及びR^{8b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；及びシアノ基；から選択される基であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立して水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{10a}及びR^{10b}は互いに独立して、水素原子；－Ｎ（R^{7c}）－ＣＯ－ＯＲ^{7d}；及びアルキル基；から選択される置換基を示し、

当該アルキル基は、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）；並びにヒドロキシカルボニル基；から選択される置換基で置換されていても良い、

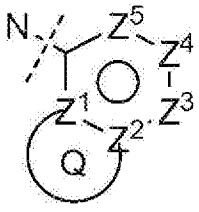
化合物（Ｉ）。

[0145] ［化合物Ｉ－Ｂ］

Ａが、ベンゼン環；ピリジン環；並びにシクロアルカン環から選択される環であり、

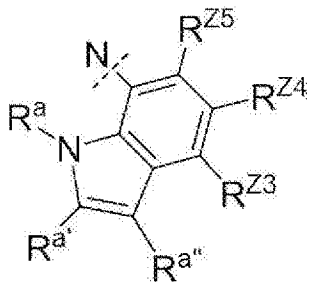
部分構造：

[0146] [化37]



[0147] が、下記式：

[0148] [化38]



[0149] を示し、

Ｒａが、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

Ｒａ’が、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

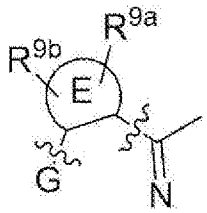
Ｒａ’’が、水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；又はシアノ基を示し、

ＲＺ３が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いシクロアルキル基；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；を示し、

ＲＺ４及びＲＺ５が互いに独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；を示し、

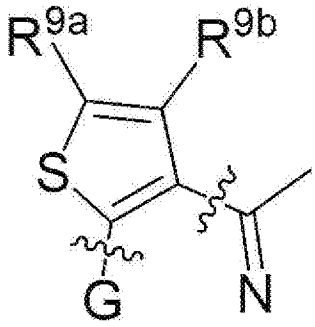
部分構造：

[0150] [化39]



[0151] が、下記式（Ｅａ）：

[0152] [化40]

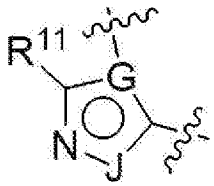


(Ea)

[0153] を示し、

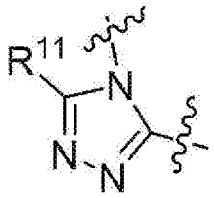
部分構造：

[0154] [化41]



[0155] が、

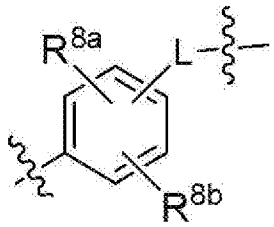
[0156] [化42]



[0157] を示し、

部分構造：

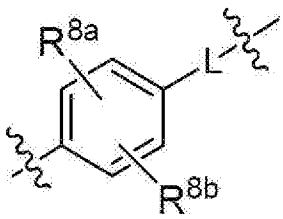
[0158] [化43]



[0159] が、

[0160]

[化44]



[0161] を示し、

Ｌが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニル基；ａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良い、窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基及びオキソ基から選択される置換基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及

びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{7a}及びR^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7c}が水素原子を示し、

R^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が水素原子；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）、アルコキシカルボニル基及びヒドロキシカルボニル基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基である、

化合物（Ｉ）。

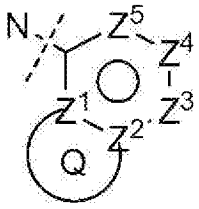
[0162] ［化合物Ｉ－Ｃ］

Ａが、ベンゼン環；ピリジン環；並びにシクロアルカン環から選択される環であり、

部分構造：

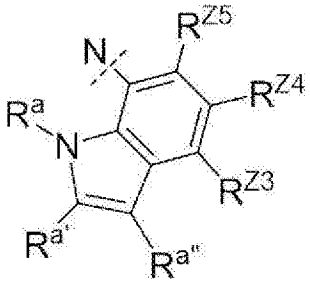
[0163]

[化45]



[0164] が、下記式：

[0165] [化46]



[0166] を示し、

R^aが、水素原子；又はアルキル基を示し、

$R^{a'}$が、水素原子；又はアルキル基を示し、

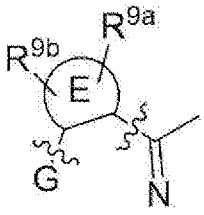
$R^{a''}$が、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基を示し、

R^{Z3}が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；シクロアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；又はアルキル基；を示し、

部分構造：

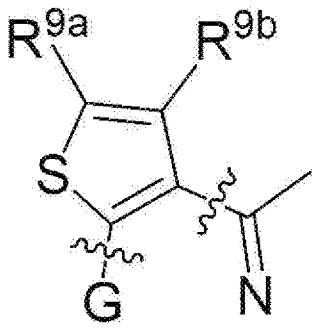
[0167] [化47]



[0168] が、下記式（Ｅａ）：

[0169]

[化48]

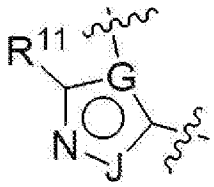


(Ea)

[0170] を示し、

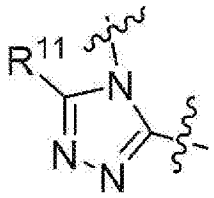
部分構造：

[0171] [化49]



[0172] が、

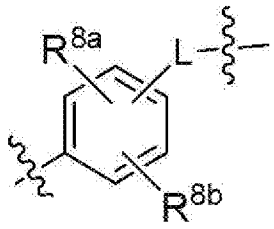
[0173] [化50]



[0174] を示し、

部分構造：

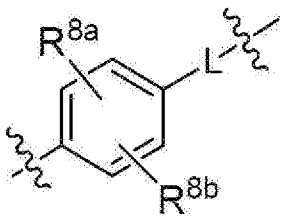
[0175] [化51]



[0176] が、

[0177]

[化52]



[0178] を示し、

Ｌが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニル基；ａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良い、窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基及びオキソ基から選択される置換基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及

びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{7a}及びR^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7c}が水素原子を示し、

R^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が水素原子；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）、アルコキシカルボニル基及びヒドロキシカルボニル基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基である、

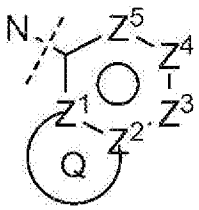
化合物（Ｉ）。

[0179] ［化合物Ｉ－Ｄ］

Ａが、ベンゼン環であり、

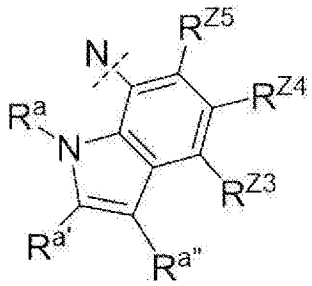
部分構造：

[0180] [化53]



[0181] が、下記式：

[0182] [化54]



[0183] を示し、

Ｒａが、水素原子を示し、

Ｒａ’が、水素原子；又はアルキル基を示し、

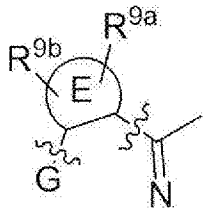
Ｒａ’’が、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基を示し、

ＲＺ３が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；シクロアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

ＲＺ４及びＲＺ５が互いに独立して、水素原子；又はアルキル基；を示し、

部分構造：

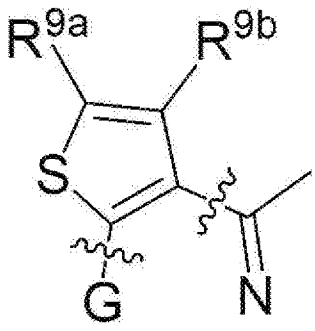
[0184] [化55]



[0185] が、下記式（Ｅａ）：

[0186]

[化56]

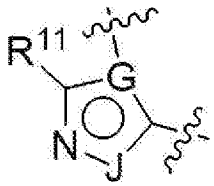


(Ea)

[0187] を示し、

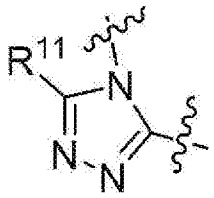
部分構造：

[0188] [化57]



[0189] が、

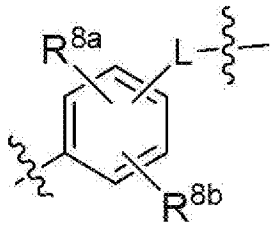
[0190] [化58]



[0191] を示し、

部分構造：

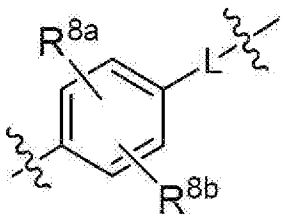
[0192] [化59]



[0193] が、

[0194]

[化60]



[0195] を示し、

Ｌが、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、ヒドロキシ基及びシアノ基で置換されていても良いアルキレン基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

Ｒ^{7c}が水素原子を示し、

Ｒ^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

Ｒ^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

Ｒ^{8a}及びＲ^{8b}が何れも水素原子であり、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ

基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が、アルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基である、

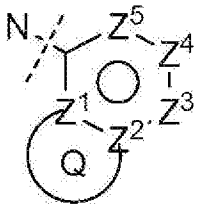
化合物（Ｉ）。

[0196] ［化合物Ｉ－Ｅ］

Ａが、ベンゼン環であり、

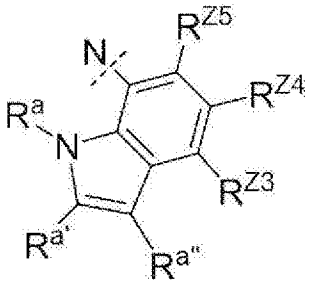
部分構造：

[0197] [化61]



[0198] が、下記式：

[0199] [化62]



[0200] を示し、

R^{a}が、水素原子を示し、

$R^{a'}$が、水素原子を示し、

$R^{a''}$が、シアノ基を示し、

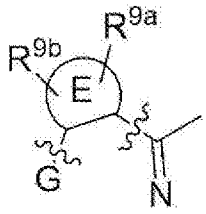
R^{Z3}が、１～３個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示し、

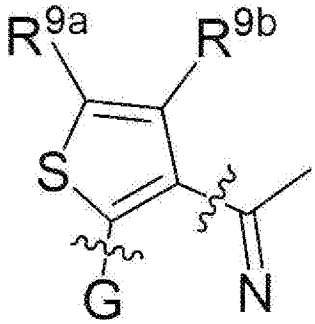
部分構造：

[0201] [化63]



[0202] が、下記式（Ｅａ）：

[0203] [化64]

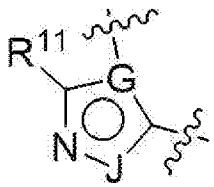


（Ea）

[0204] を示し、

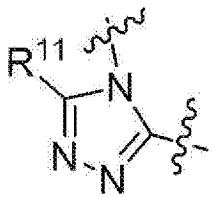
部分構造：

[0205] [化65]



[0206] が、

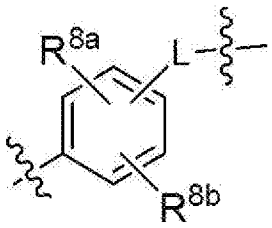
[0207] [化66]



[0208] を示し、

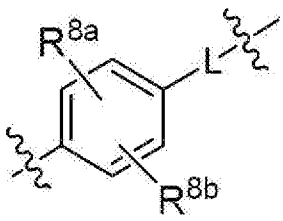
部分構造：

[0209] [化67]



[0210] が、

[0211] [化68]



[0212] を示し、

Ｌが、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキレン基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7c}が水素原子を示し、

R^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が、１個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基である、

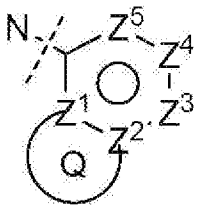
化合物（Ｉ）。

[0213] ［化合物Ｉ－Ｆ］

Ａが、ベンゼン環であり、

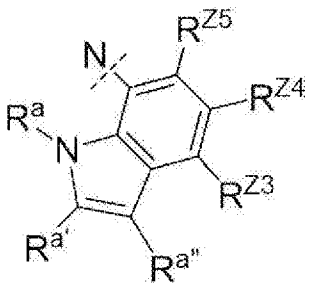
部分構造：

[0214] [化69]



[0215] が、下記式：

[0216] [化70]



[0217] を示し、

$R^{a'}$が、水素原子を示し、

$R^{a''}$が、シアノ基を示し、

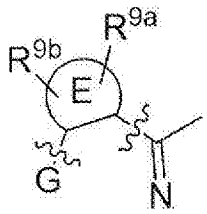
R^{Z3}が、アルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示し、

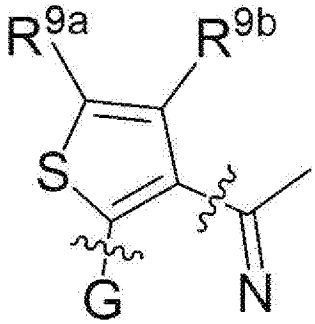
部分構造：

[0218] [化71]



[0219] が、下記式（Ｅａ）：

[0220] [化72]

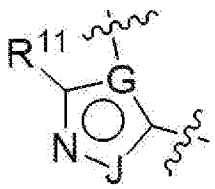


（Ea）

[0221] を示し、

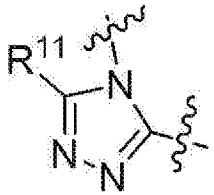
部分構造：

[0222] [化73]



[0223] が、

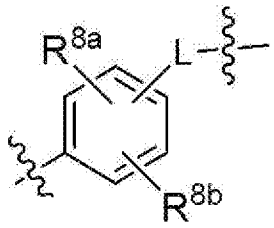
[0224] [化74]



[0225] を示し、

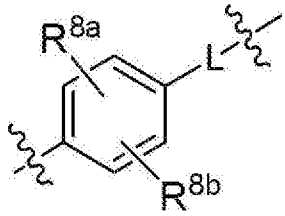
部分構造：

[0226] [化75]



[0227] が、

[0228] [化76]



[0229] を示し、

Ｌがハロゲン原子及びアルキル基から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；及び窒素原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

Ｔが、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｍが、－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－、又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、

Ｒ^{8a}及びＲ^{8b}が何れも水素原子であり、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}が、互いに独立してアルキル基であり、

Ｒ^{10a}が1個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

Ｒ^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がアルキル基である、

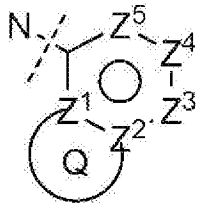
化合物（Ｉ）。

[0230] ［化合物Ｉ－Ｇ］

Ａが、ベンゼン環であり、

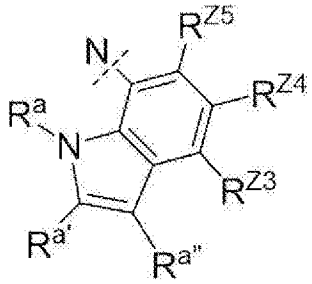
部分構造：

[0231] [化77]



[0232] が、下記式：

[0233] [化78]



[0234] を示し、

$R^{a'}$が、水素原子を示し、

$R^{a''}$が、シアノ基を示し、

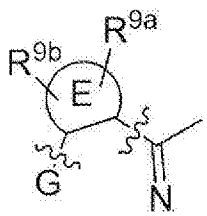
R^{Z3}が、アルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示し、

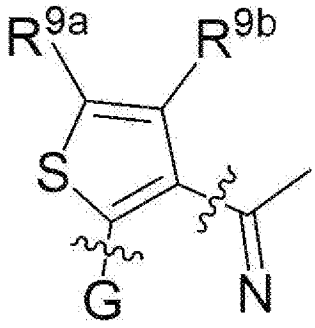
部分構造：

[0235] [化79]



[0236] が、下記式（Ｅａ）：

[0237] [化80]

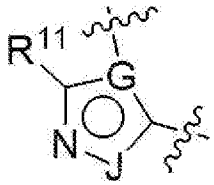


（Ea）

[0238] を示し、

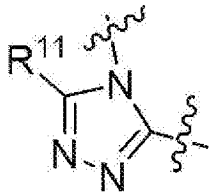
部分構造：

[0239] [化81]



[0240] が、

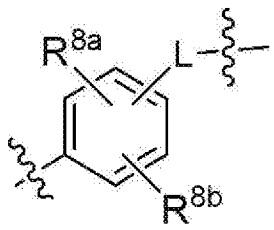
[0241] [化82]



[0242] を示し、

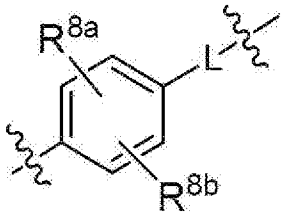
部分構造：

[0243] [化83]



[0244] が、

[0245] [化84]



[0246] を示し、

Ｌがハロゲン原子及びアルキル基から選択される１～２個の置換基で置換されていても良いフェニレン基；ピリジンジイル基；及びピラジンジイル基；から選択される基であり、

Ｔが、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｍが、－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－、又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、

Ｒ^{8a}及びＲ^{8b}が何れも水素原子であり、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}が、互いに独立してアルキル基であり、

Ｒ^{10a}が1個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

Ｒ^{10b}が水素原子であり、

Ｒ^{11}がアルキル基である、

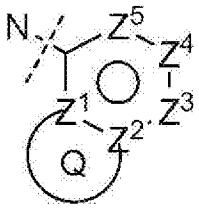
化合物（Ｉ）。

[0247] ［化合物Ｉ－Ｈ］

Ａが、ベンゼン環であり、

部分構造：

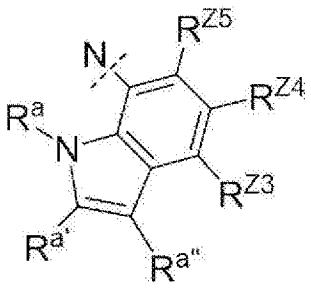
[0248] [化85]



[0249] が、下記式：

[0250]

[化86]



[0251] を示し、

$R^{a'}$が、水素原子を示し、

$R^{a''}$が、シアノ基を示し、

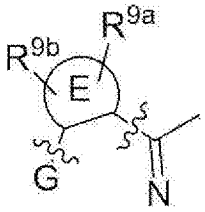
R^{Z3}が、アルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示し、

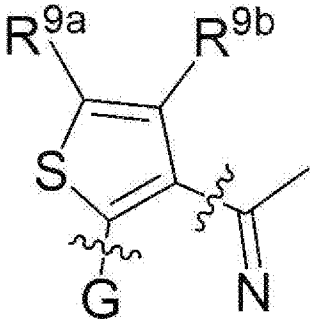
部分構造：

[0252] [化87]



[0253] が、下記式（Ｅａ）：

[0254] [化88]

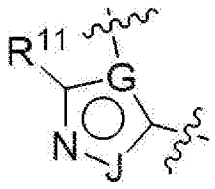


（Ea）

[0255] を示し、

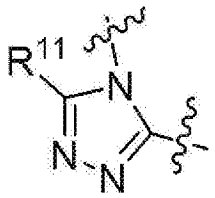
部分構造：

[0256] [化89]



[0257] が、

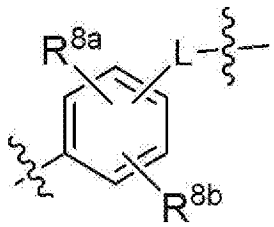
[0258] [化90]



[0259] を示し、

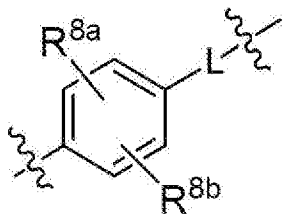
部分構造：

[0260] [化91]



[0261] が、

[0262] [化92]



[0263] を示し、

Ｌがハロゲン原子及びアルキル基から選択される１～２個の置換基で置換されていても良いフェニレン基；及びピラジンジイル基；から選択される基であり、

Ｔが、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｍが、－ＣＨ$_2$－、又は－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、

R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立してアルキル基であり、

R^{10a}が1個のアルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がアルキル基である、

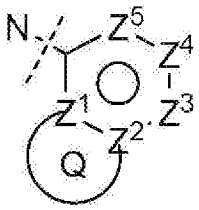
化合物（Ｉ）。

[0264] ［化合物Ｉ－Ｉ］

Ａが、ベンゼン環であり、

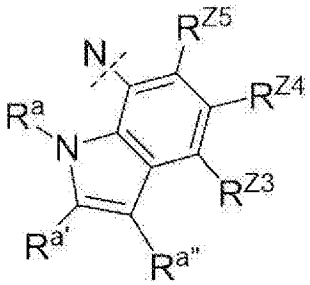
部分構造：

[0265] [化93]



[0266] が、下記式：

[0267] [化94]



[0268] を示し、

R^{a}が、水素原子を示し、

$R^{a'}$が、水素原子を示し、

$R^{a''}$が、シアノ基を示し、

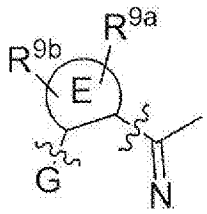
R^{Z3}が、１～３個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示し、

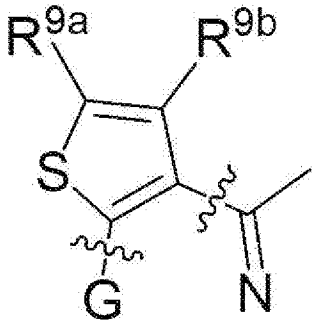
部分構造：

[0269] [化95]



[0270] が、下記式（Ｅａ）：

[0271] [化96]

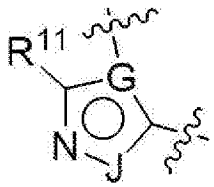


（Ea）

[0272] を示し、

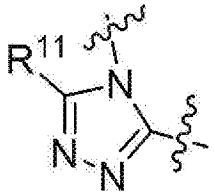
部分構造：

[0273] [化97]



[0274] が、

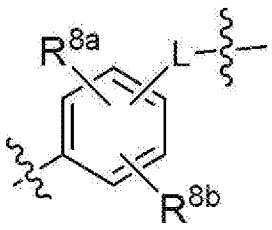
[0275] [化98]



[0276] を示し、

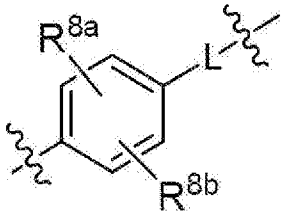
部分構造：

[0277] [化99]



[0278] が、

[0279] [化100]



[0280] を示し、

Ｌが、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基であり、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキレン基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

Ｒ^{7c}が水素原子を示し、

Ｒ^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が、１個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基である、

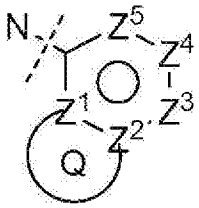
化合物（Ｉ）。

[0281] ［化合物Ｉ－Ｊ］

Ａが、ベンゼン環であり、

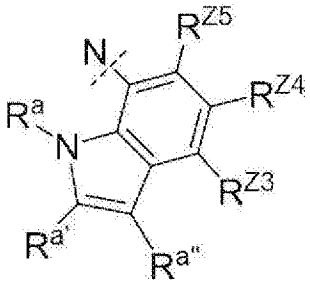
部分構造：

[0282] [化101]



[0283] が、下記式：

[0284] [化102]



[0285] を示し、

R^{a}が、水素原子を示し、

$R^{a'}$が、水素原子を示し、

$R^{a''}$が、シアノ基を示し、

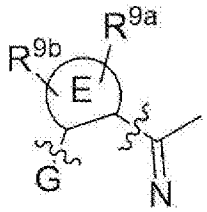
R^{Z3}が、１～３個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示し、

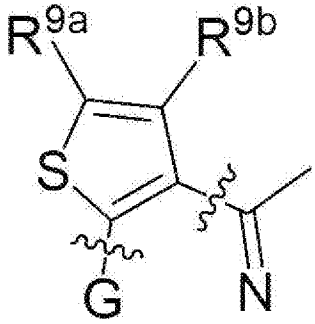
部分構造：

[0286] [化103]



[0287] が、下記式（Ｅａ）：

[0288] [化104]

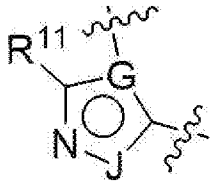


（Ea）

[0289] を示し、

部分構造：

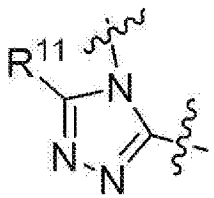
[0290] [化105]



[0291] が、

[0292]

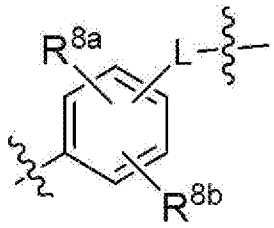
[化106]



[0293] を示し、

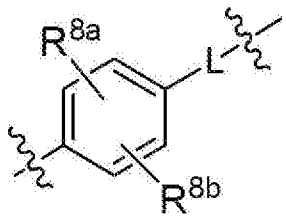
部分構造：

[0294] [化107]



[0295] が、

[0296] [化108]



[0297] を示し、

Ｌが、窒素原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基であり、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキレン基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良い

アルキル基を示し、

R^{7c}が水素原子を示し、

R^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

R^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が、１個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１～３個の置換基で置換されていても良いアルキル基である、

化合物（Ｉ）。

[0298] 式（Ｉ）で示される化合物の具体例としては、例えば、後述の実施例１～１２６の化合物が挙げられ、好ましくは、実施例１、１１、１５、２６、４３、４５、４６、４７、５０、５３、６３、６４、６５、６９、７０、７１、７４、８５、９２、９７、９８、９９、１００、１０２、１０３、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１８、１２７及び１４８の化合物であり、より好ましくは、実施例１、１１、２６、４３、４７、５３、６３、６４、６５、６９、７１、７４、９２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９及び１１０の化合物であり、さらに好ましくは実施例１、４７、７４及び１０６の化合物である。

[0299] 本発明において、「医薬的に許容される塩」とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、無機酸との塩、有機酸との塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩が挙げられる。さらに、含水塩である水和物及び含溶媒塩である溶媒和物も本発明

における医薬的に許容される塩に包含される。

[0300] 「医薬的に許容される」とは、本明細書において、一般的に安全かつ無害で、生物学的に望ましくないものであってもその他の点で好ましいものであればよく、ヒトの医薬としての使用だけではなく獣医学での使用にも有用なものを含む医薬組成物を調製する際に有用であることを意味する。

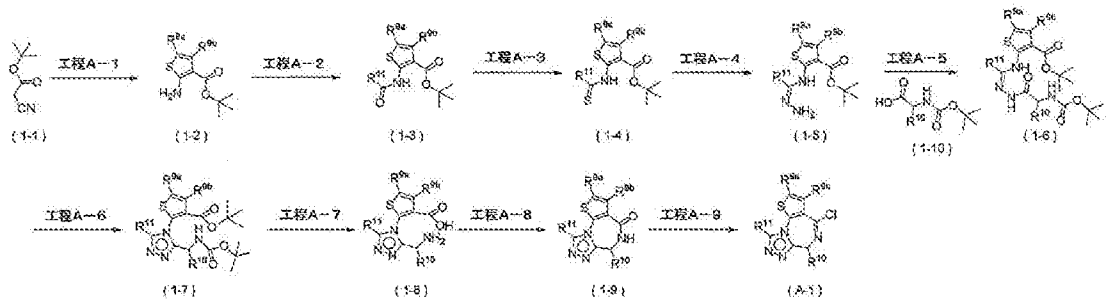
[0301] 本発明の化合物は、以下の方法Ａ～Ｆによって製造することができる。これらの方法や工程は互いに組み合わせても良いが、その製造方法はこれらに限定されるものではない。

[0302] 以下、R^{10}はR^{10a}またはR^{10b}を示し、R^{10a}またはR^{10b}の一つが水素原子の場合を例として記載するが、R^{10a}、R^{10b}が共に置換されていても良いアルキルの場合であっても、以下の方法に準じる。（R^{10a}、R^{10b}は前記と同義である。）

[0303] （方法Ａ）

（１）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうち環Ｅが上述の一般式（Ｅａ）で示され、Ｇが窒素原子、且つＪが窒素原子である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ａ－１）を製造するのに適する。

[0304] [化109]



[0305] （式中、各記号は前記と同義である。）

工程Ａ－１

化合物（１－２）は、公知の方法（例えば、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９７３，１６，２１４－２１９）に準じて化合物（１－１）から導くことができる。

工程Ａ－２

化合物（１－３）は化合物（１－２）をアシル化することにより得られる。反応は塩基を用いて、適切な溶媒中、通常－２０℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。アシル化剤としては、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、無水プロパン酸、アセチルクロリド等が挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン、１，４－ジオキサン等が挙げられる。

工程Ａ－３

化合物（１－４）は、化合物（１－３）をチオアミド化することにより得られる。チオアミド化反応は、硫化剤を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。硫化剤としては、例えばローソン試薬や五硫化二リン等が挙げられる。溶媒としては、例えば１，２－ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等が挙げられる。

工程Ａ－４

化合物（１－５）は、化合物（１－４）とヒドラジンとの反応により得られる。ヒドラジンとの反応は、ヒドラジン一水和物を用いて、適切な溶媒中で、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

工程Ａ－５

化合物（１－６）は、R^{10}の置換基を持つカルボン酸体（１－１０）を、ハロゲン化剤を用いて酸ハライドに変換した後、化合物（１－５）と反応させることにより得られる。反応は塩基を用いて、適切な溶媒中で、通常０℃

から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、フェニルホスホニルジクロリド等が挙げられる。塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ピリジン、トルエン等が挙げられる。

工程Ａ－６

化合物（１－７）は、化合物（１－６）の環化反応により得られる。適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。溶媒としては、例えば２－プロパノール，１－ブタノール、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

工程Ａ－７

化合物（１－８）は、化合物（１－７）の脱保護反応により得られる。反応は酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。酸としては、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。溶媒としては、例えば酢酸エチル、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられる。

工程Ａ－８

化合物（１－９）は、化合物（１－８）の環化反応により得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、０℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。縮合剤としては、例えば、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＷＳＣ・ＨＣｌ）、１－［ビス(ジメチルアミノ)メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）、４－(４，６－ジメトキシ[１．３．５]トリアジン－２－イ

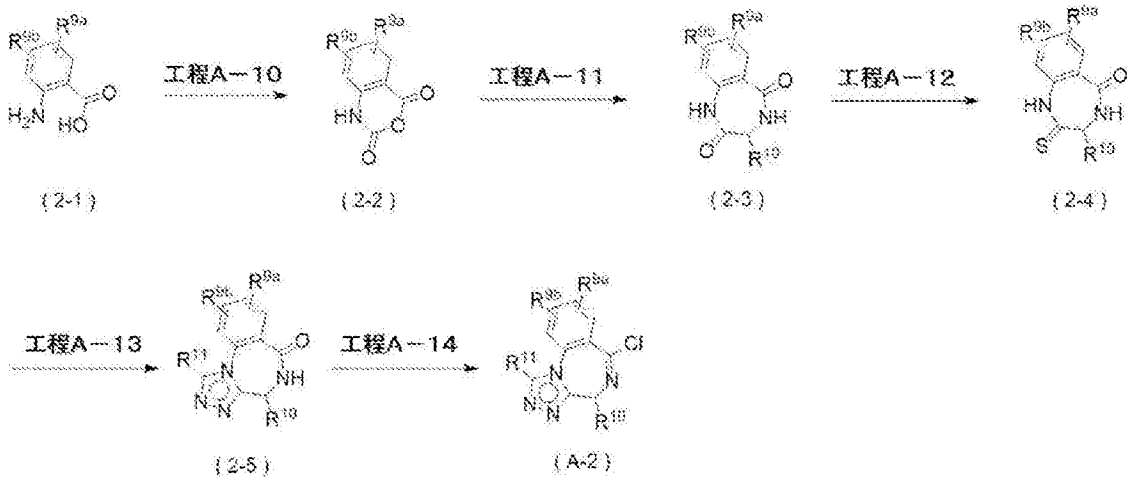
ル)－４－メチルモルホリニウム　クロリド　ハイドレート（ＤＭＴ－ＭＭ）、２－クロロ－１－メチルピリジニウムヨージドなどが挙げられる。溶媒としては、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。また、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）を添加することで反応が促進されることがある。塩基としては、例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

工程Ａ－９

化合物（Ａ－１）は、化合物（１－９）のハロゲン化により得られる。反応は、ハロゲン化剤を用いて、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。ハロゲン化剤としては、例えば塩化ホスホリル等が挙げられる。

[0306] （２）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうち環Ｅが上述の一般式（Ｅｃ）で示され、Ｇが窒素原子、且つＪが窒素原子である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ａ－２）を製造するのに適する。

[0307] [化110]



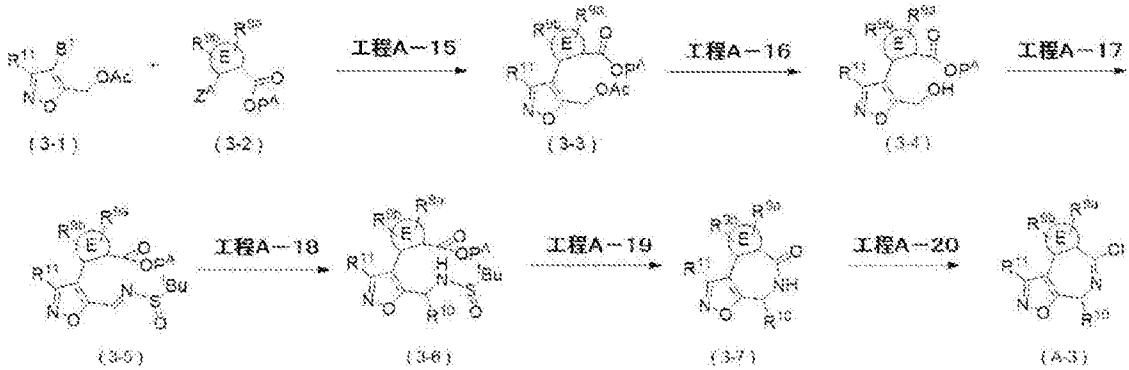
[0308] （式中、各記号は前記と同義である。）

化合物（Ａ－２）は、公知の方法（例えば、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０

１６，５９，１４２６）に準じて化合物（２－１）から導くことができる。

[0309] （３）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうちＧが炭素原子且つＪが酸素原子である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ａ－３）を製造するのに適する。

[0310] [化111]



[0311] （式中、Ｂ[1]はボロン酸又は置換基を有していてもよいボロン酸エステル、Ｚ[A]はハロゲン原子、Ｐ[A]は保護基を示し、他の各記号は前記と同義である。）

式中のＢ[1]の置換基を有していてもよいボロン酸エステルとは、ピナコラートボロン、ネオペンチルグリコラートボロンなどを示し、Ｚ[A]のハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。式中のＰ[A]の保護基とはカルボキシル基を保護するものであり、化合物（３－７）が得られるものであれば特に限定されない。例えばアルキル（具体的にはメチル、エチル）等が挙げられる。

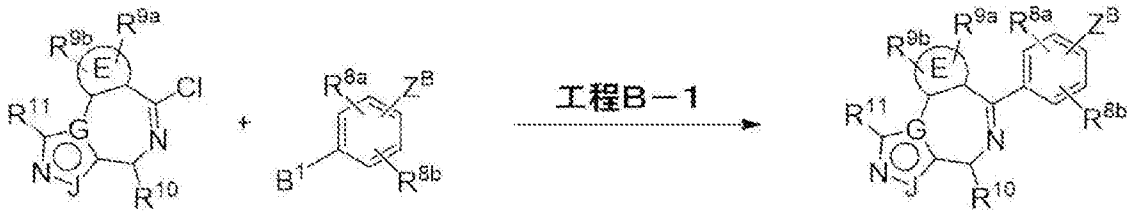
化合物（Ａ－３）は、公知の方法（例えば、ＷＯ２０１２／０７５３８３）に準じて化合物（３－１）から導くことができる。

[0312] （方法Ｂ）

（１）一般式（Ｉ）で示される化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－１）は次の方法で合成できる。

[0313]

[化112]



（A-4） （4-1） （B-1）

[0314] （式中、Z^Bは塩素原子または水酸基を示し、他の記号は前記と同義である。）

工程Ｂ－１

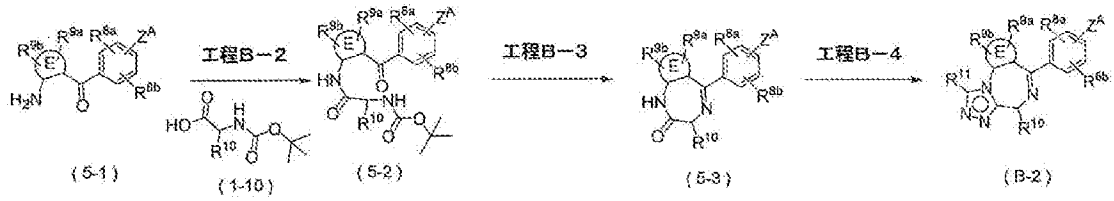
化合物（Ｂ－１）は、化合物（Ａ－４）とボロン酸誘導体（４－１）とのカップリング反応により得られる。反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基の存在下、適当な溶媒中、０℃～加熱下、とりわけ室温から溶媒の沸点で好適に進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム（ＩＩ）、塩化パラジウム（ＩＩ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）又はそのクロロホルム付加物などが挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、トリフェニルホスフィン、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２，６－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル、２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－２’－４’－６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－６’－ジメトキシビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、トリ－オルト－トリルホスフィン、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）－１，１－ビナフチル、トリ－ｔ－ブチルホスフィン、トリ－ｔ－ブチルホスホニウムテトラフ

ルオロボレートなどが挙げられる。パラジウム触媒とホスフィンリガンドが錯体を形成した試薬を用いてもよく、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）、ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）、［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート、［（２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート、［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）等が挙げられる。塩基としては、ｔ－ブトキシナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルエチルアミン、フッ化カリウム、フッ化セシウムなどが挙げられる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

[0315] （２）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうちＧ

が窒素原子且つＪが窒素原子である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－２）を製造するのに適する。

[0316] [化113]



[0317] （式中、各記号は前記と同義である）

工程Ｂ－２

化合物（５－２）は、Ｒ^{10}の置換基を持つカルボン酸体（１－１０）をハロゲン化剤で酸ハライドに変換した後、化合物（５－１）と反応させることにより得られる。反応は塩基を用いて、適切な溶媒中、通常－２０℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、フェニルホスホニルジクロリド等が挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ピリジン、トルエン等が挙げられる。

[0318] 工程Ｂ－３

化合物（５－３）は、化合物（５－２）の脱保護反応及び環化反応により得られる。脱保護反応は酸を用いて、適切な溶媒中、通常０℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。酸としては、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸等が挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が挙げられる。なお本反応は酸のみで行うこともできる。環化反応は酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。酸としては、例えばトリフルオロ

酢酸、酢酸等が挙げられる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、１－ブタノール、２－プロパノール等が挙げられる。

[0319] 工程Ｂ－４

化合物（Ｂ－２）は、化合物（５－３）から以下の２つの方法により得ることができる。

１つ目はヒドラジン付加、アシル化と環化反応により得ることができる。ヒドラジンとの反応は、塩基とヒドラジンを用いて、適切な溶媒中、通常０℃から室温で進行する。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム等が挙げられる。アシル化反応は、アシル化剤を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。アシル化剤としては、例えばトリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、無水プロパン酸等が挙げられる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド，ジクロロメタン等が挙げられる。ヒドラジンと酸クロリドや酸無水物を用いる代わりにアシルヒドラジドを用いて上記反応を行うこともできる。アシルヒドラジドとしては、例えばアセチルヒドラジン等が挙げられる。環化反応は、酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、１－ブタノール、２－プロパノール等が挙げられる。なお本反応は、ヒドラジンの付加後に対応するオルトエステル体を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。オルトエステル体としては、例えば１，１，１－トリエトキシエタン、１，１，１－トリメトキシペンタン等が挙げられる。溶媒としては、例えばトルエン、テトラ

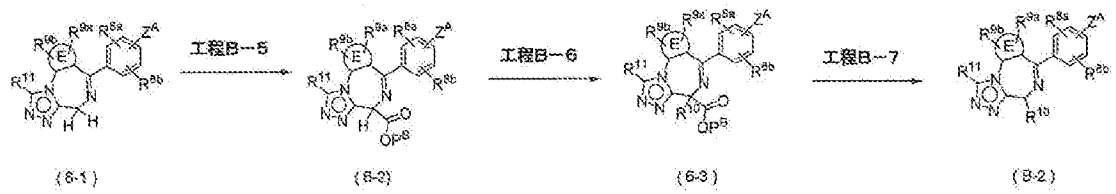
ヒドロフラン等が挙げられる。

[0320] ２つ目はアミド基をチオアミド基とした後、ヒドラジン付加、アシル化と環化反応により得ることができる。チオアミド化反応は、硫化剤を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。硫化剤としては、例えばローソン試薬や五硫化二リン等が挙げられる。溶媒としては、例えば１，２－ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等が挙げられる。ヒドラジン付加反応は、ヒドラジンを用いて、適切な溶媒中で、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。アシル化反応は、アシル化剤を用いて、適切な溶媒中で通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。アシル化剤としては、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、無水プロパン酸等が挙げられる。ヒドラジンと酸クロリドや酸無水物を用いる代わりに、アシルヒドラジドを用いて上記反応を行うこともできる。アシルヒドラジドとしては、例えばアセチルヒドラジン等が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。環化反応は、酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、１－ブタノール、２－プロパノール等が挙げられる。なお本反応は、ヒドラジンの付加後に対応するオルトエステル体を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。オルトエステル体としては、例えば１，１，１－トリエトキシエタン、１，１，１－ト

リメトキシペンタン等が挙げられる。溶媒としては、例えばトルエン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

[0321] （３）一般式（Ｉ）で示される化合物のうちＧが窒素原子且つＪが窒素原子である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－２）は次の方法でも合成できる。

[0322] [化114]



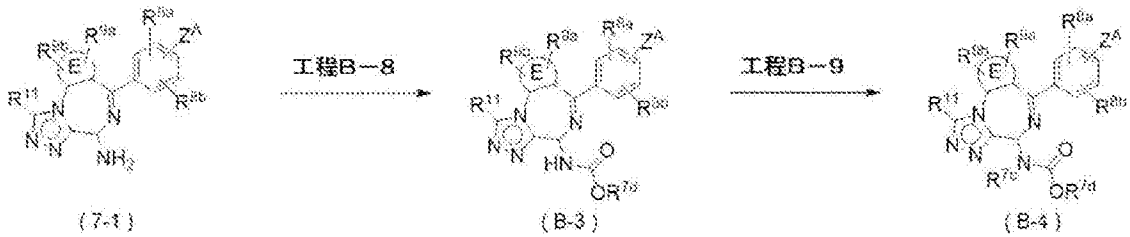
[0323] （式中、Ｐ^{B}は保護基を示し、他の記号は前記と同義である）

式中のＰ^{B}はカルボキシル基を保護するものであれば特に限定されない。例えばアルキル（具体的にはメチル、エチル、ｔ－ブチルなど）、アラルキル（ベンジルなど）等が挙げられる。

化合物（Ｂ－２）は、公知の方法（例えば、ＷＯ１９９３／００７１２９、ＷＯ１９９８／０１１１１１に記載されている方法）に準じて化合物（６－１）から合成することもできる。

[0324] （４）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうちＲ^{10}が－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－ＯＲ^{7d}である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－３）、化合物（Ｂ－４）を製造するのに適する。（Ｒ^{7c}及びＲ^{7d}は前記と同義である。）

[0325] [化115]



[0326] （式中、各記号は前記と同義である。）

工程Ｂ－８

化合物（Ｂ－３）は、公知の方法（例えば日本公開公報：特開平７－１７

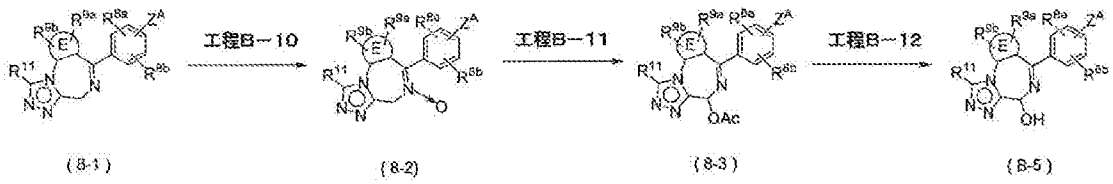
９４１）に準じて合成された化合物（７－１）から、対応する酸ハライド（ＣＩ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}）又は酸無水物（Ｒ^{7d}Ｏ－ＣＯ－Ｏ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}）と反応させることにより得られる。反応は塩基を用いて、適当な溶媒中、通常－２０℃から溶媒の還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、３０分～２４時間である。塩基としては、例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジン、トルエンなどが挙げられる。なお、本反応では用いる塩基を溶媒として使用することもできる。

[0327] 工程Ｂ－９

化合物（Ｂ－４）は、化合物（Ｂ－３）をアルキル化することにより得られる。アルキル化反応は塩基とハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を用いて、適切な溶媒中、通常０℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１０分から２４時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、カリウムｔ－ブトキシド等のアルコキシド等が挙げられる。溶媒としては、例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

[0328] （５）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうちＲ^{10}が水酸基である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－５）を製造するのに適する。

[0329] [化116]



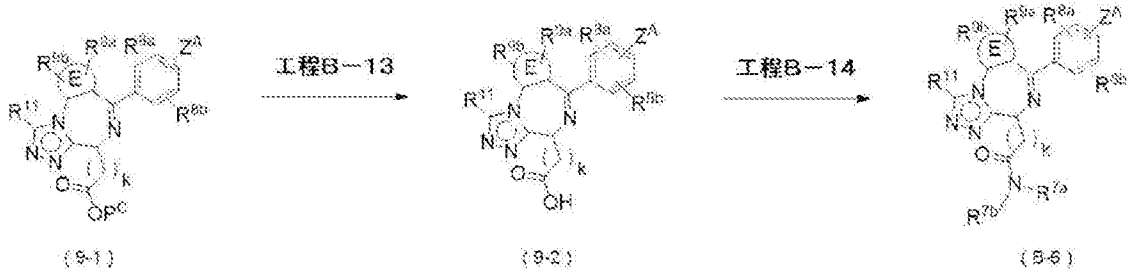
[0330] （式中、各記号は前記と同義である。）

化合物（Ｂ－５）は、公知の方法（例えば、ＵＳ４９５９３６１）に準じ

て化合物（８－１）から導くことができる。

[0331] （６）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうちR^{10}が－（CH_2）$_k$－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－６）を製造するのに適する。

[0332] [化117]



[0333] （式中、P^Cは水素原子又は保護基を示し、ｋは１～６の整数いずれかを示す。各記号は前記と同義である。）

式中のP^Cの保護基としてはカルボキシル基を保護するものであれば特に限定されない。例えばアルキル（具体的にはメチル、エチル、ｔ－ブチルなど）、アラルキル（ベンジルなど）等が挙げられる。

工程Ｂ－１３

化合物（９－２）は、化合物（９－１）の保護基P^Cを除去することで得られる。P^Cが水素原子である場合は、この工程を省略することができる。脱保護の条件としては、P^Cの脱保護に用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、P^Cがメチル、エチルであればアルコール系溶媒と水との混合溶媒中で水酸化ナトリウム等の無機塩基を用いた方法、ｔ－ブチルであれば、塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸を用いた方法等が挙げられる。なお、P^Cがベンジル又は置換ベンジル、ベンジルオキシメチル等であれば、接触水素添加反応を用いた方法が挙げられる。

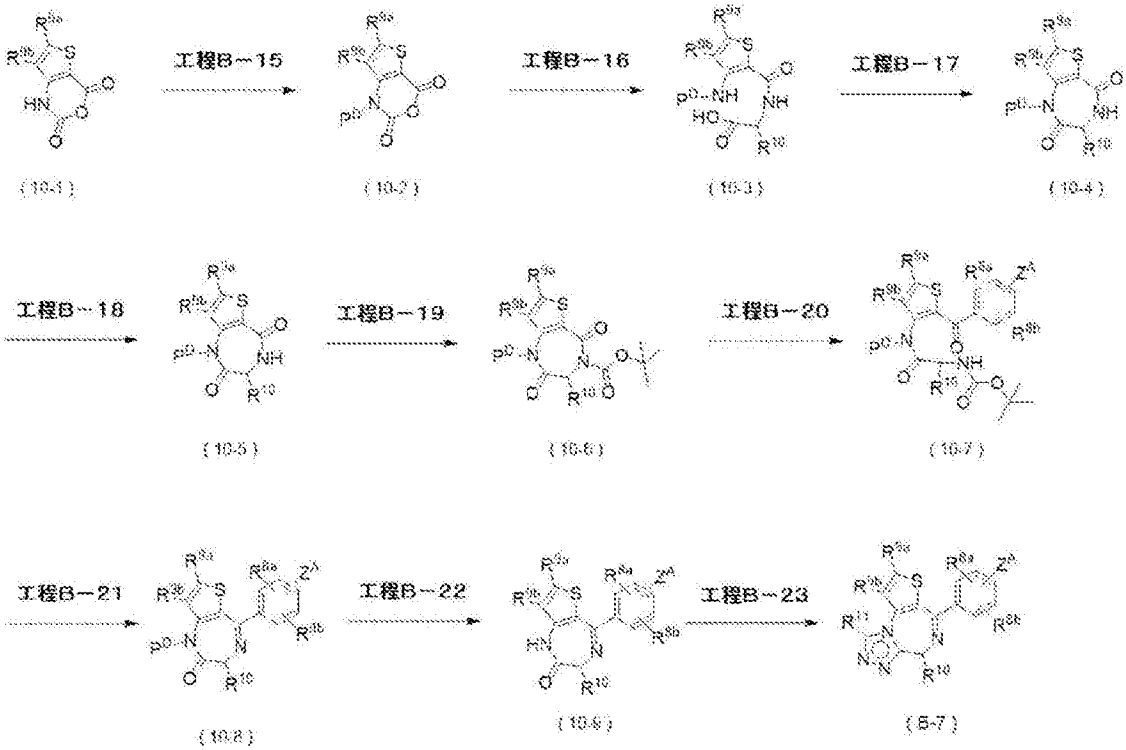
工程Ｂ－１４

化合物（Ｂ－６）は、化合物（９－２）と対応するR^{7a}、R^{7b}を有するアミンとを縮合させることによって得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、０℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並

びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、工程Ａ－８と同様である。

[0334] （７）ここで述べる製造方法は、一般式（Ｉ）で示される化合物のうち環Ｅが上述の一般式（Ｅｂ）で示され、Ｇが窒素原子且つＪが窒素原子である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－７）を製造するのに適する。

[0335] [化118]



[0336] （式中、P^Dは保護基を示し、各記号は前記と同義である。）

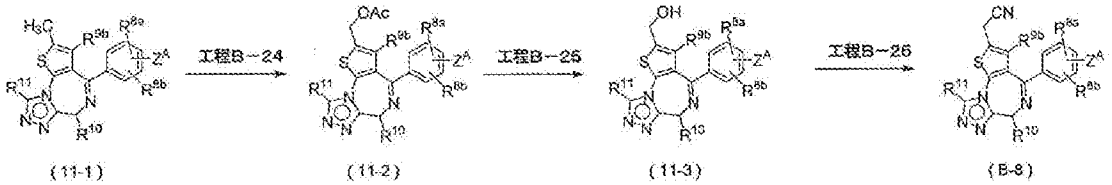
式中のP^Dはアミド基を保護し、化合物（１０－９）が得られるものであれば特に限定されない。例えば４－メトキシベンジル基、２，４－ジメトキシベンジル基等が挙げられる。

化合物（Ｂ－７）は、ＳＹＮＬＥＴＴ，２００８，１５，２３６０－２３６４とＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００９，７４，４９７５－４９８１に記載の方法に準じて、化合物（１０－１）から合成することができる。

[0337] （８）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、環Ｅが上述の一般式（Ｅａ）で示され、Ｇが窒素原子且つＪが窒素原子、R^{9a}がシアノメチルを示す化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－８）は、例えば以下の製造方法

でも製造することが出来る。

[0338] [化119]



[0339] （式中の記号は前記と同義である）

工程Ｂ－２４

化合物（１１－２）は、化合物（１１－１）を酢酸マグネシウム二水和物、酢酸、無水酢酸と濃硫酸の混合物を室温で適当な時間、反応させることにより得られる。

工程Ｂ－２５

化合物（１１－３）は、化合物（１１－２）と塩基との反応で得られる。反応は、適切な溶媒中、通常０℃～室温で進行する。反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度等により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等が挙げられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等が挙げられる。

工程Ｂ－２６

化合物（Ｂ－８）は、化合物（１１－３）の水酸基を脱離基へ変換した後、シアノ基に置換（シアノ化）することにより得られる。脱離基への変換は、保護化剤と塩基を用いて、適切な溶媒中、通常０℃～室温で進行する。保護化剤としては、例えばｐ－トルエンスルホニルクロリド、メシルクロリド等が挙げられる。反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度等により異なるが、通常１時間から２４時間である。塩基としては、例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。シアノ化反応は、シアノ化剤を用いることにより、適切な溶媒中、通常０℃～溶媒の還流温度で進行する。反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度等により異なる

が、通常１時間から２４時間である。シアノ化剤としては、例えばシアン化ナトリウム、トリメチルシリルシアニド等が挙げられる。溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が挙げられる。なおトリメチルシリルシアニドの時は、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いる。

[0340] （９）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、環Ｅが上述の一般式（Ｅａ）で示され、Ｇが窒素原子且つＪが窒素原子、R^{9a}がシアノ基で置換された炭素数１～６のアルキルを示す化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－９）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0341] [化120]



（12-1） （B-9）

[0342] （式中、ｋは１～６の整数いずれかを示す。その他の記号は前記と同義である。）

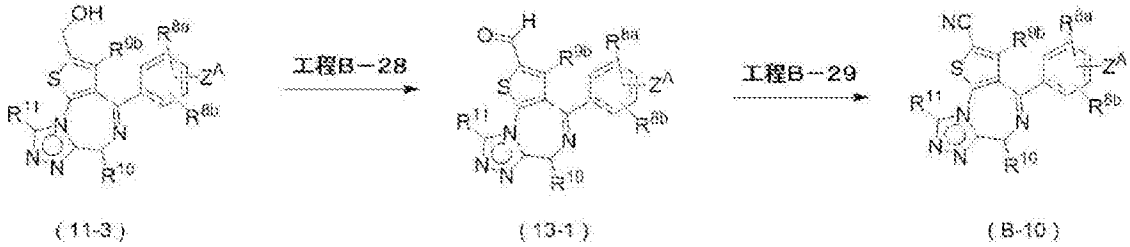
工程Ｂ－２７

化合物（Ｂ－９）は、化合物（１２－１）をシアノ化することにより得られる。反応条件としては、上述の工程Ｂ－２６と同様の条件が挙げられる。

[0343] （１０）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、環Ｅが上述の一般式（Ｅａ）で示され、Ｇが窒素原子且つＪが窒素原子、R^{9a}がシアノ基を示す化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－１０）は、例えば以下の製造方法で製造することが出来る。

[0344]

[化121]



[0345] （式中、各記号は前記と同義である）

工程Ｂ－２８

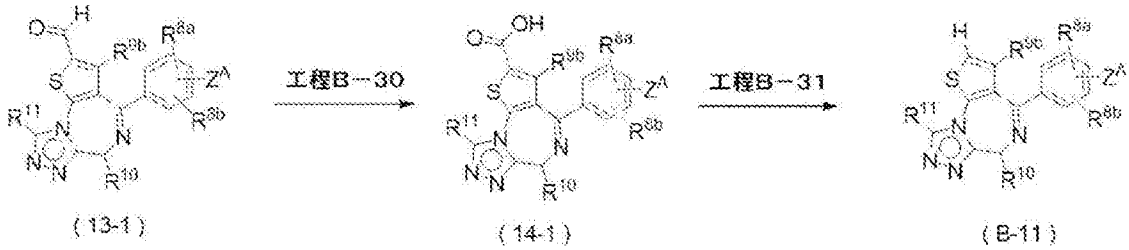
化合物（１３－１）は、化合物（１１－３）を酸化することにより得られる。反応条件としては、例えば、化合物（１１－３）、二酸化マンガンおよびジクロロメタンの混合物を適当な時間、室温で反応させる条件が挙げられる。

工程Ｂ－２９

化合物（Ｂ－１０）は、化合物（１３－１）をシアノ化することにより得られる。反応条件としては、例えばヒドロキシルアミン塩酸塩とジメチルスルホキシドの混合物を適当な時間、加熱下で反応させる条件が挙げられる。

[0346] （１１）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、環Ｅが上述の一般式（Ｅａ）で示され、Ｇが窒素原子且つＪが窒素原子、R^{9a}が水素原子を示す化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｂ－１１）は、例えば以下の製造方法で製造することが出来る。

[0347] [化122]



[0348] （式中、各記号は前記と同義である）

工程Ｂ－３０

化合物（１４－１）は、化合物（１３－１）を酸化することにより得られる。反応は酸化剤を用いて、適切な溶媒中、通常０℃から溶媒還流温度で進

行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。酸化剤としては、例えば過酸化水素、ｔ－ブチルヒドロペルオキシド、亜塩素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム等が挙げられる。溶媒としては、例えばメタノール、アセトニトリル、水等が挙げられる。反応は、例えばアセトニトリルとリン酸二水素ナトリウム水溶液の混合液中、０℃～室温で３５％過酸化水素水、亜塩素酸ナトリウム水溶液を加えることで進行する。

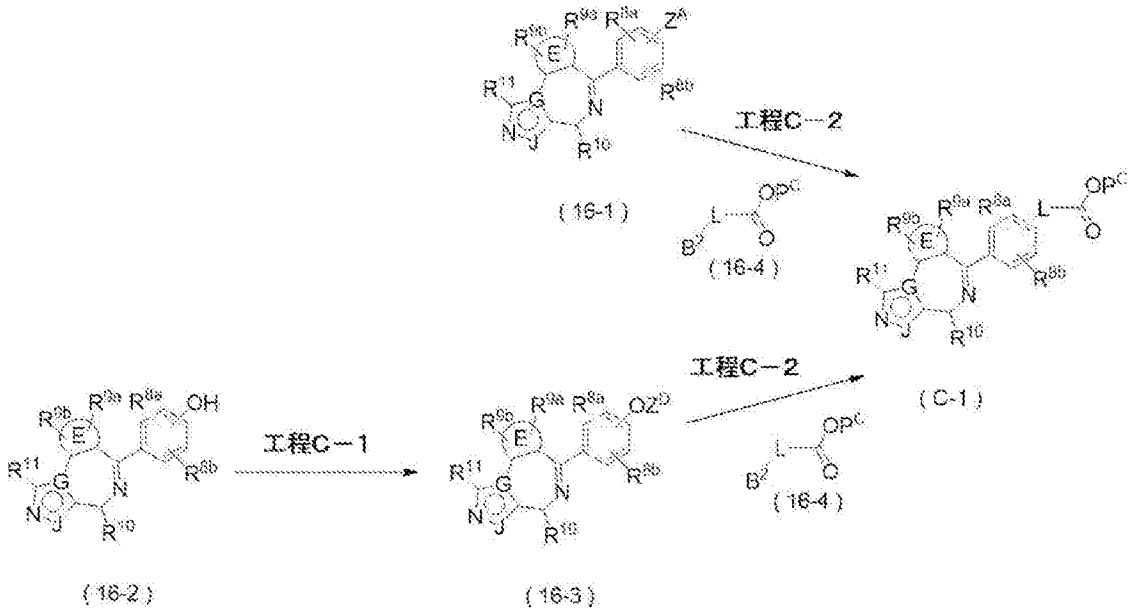
工程Ｂ－３１

化合物（Ｂ－１１）は、化合物（１４－１）を脱炭酸することにより得られる。反応条件としては、例えば銅存在キノリン中、１５０℃で反応させる条件が挙げられる。

[0349] （方法Ｃ）

（１）一般式（Ｉ）で示される化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｃ－１）は、例えば以下の製造方法で製造することが出来る。

[0350] [化123]



[0351] （式中、Z^Aはハロゲン原子を示し、Z^Dは水酸基の活性化基を示し、B^2は水素原子、アミン、オレフィン、アセチレン、チオール、アルコール、ボロン酸又は置換基を有していてもよいボロン酸エステルを示す。他の記号は前記

と同義である。）

式中Z^Aのハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示し、Z^Dで示される水酸基の活性化基としては、トリフルオロメタンスルホニルやトルエンスルホニル等のスルホニル基が挙げられる。式中B^2の置換基を有していてもよいボロン酸エステルとは、ピナコラートボロン、ネオペンチルグリコラートボロンなどを示す。

工程Ｃ－１

化合物（１６－２）の水酸基を活性化基ＯＺ^{D}に変換する工程である。反応は塩基の存在下、適当な溶媒中、－５０～５０℃程度、とりわけ０℃から室温で好適に進行する。活性化試薬としてはトリフルオロメタンスルホン酸無水物や１－（トリフルオロメタンスルホニル）イミダゾール、塩化トルエンスルホニルといった活性化されたスルホン酸誘導体が用いられる。またスルホン酸と縮合剤とを合わせて使うことによっても本反応を行うことができる。塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、ルチジン等が挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ピリジン、トルエン等が挙げられる。

工程Ｃ－２

化合物（Ｃ－１）は、化合物（１６－１）又は化合物（１６－３）と化合物（１６－４）を反応させることにより得られる。

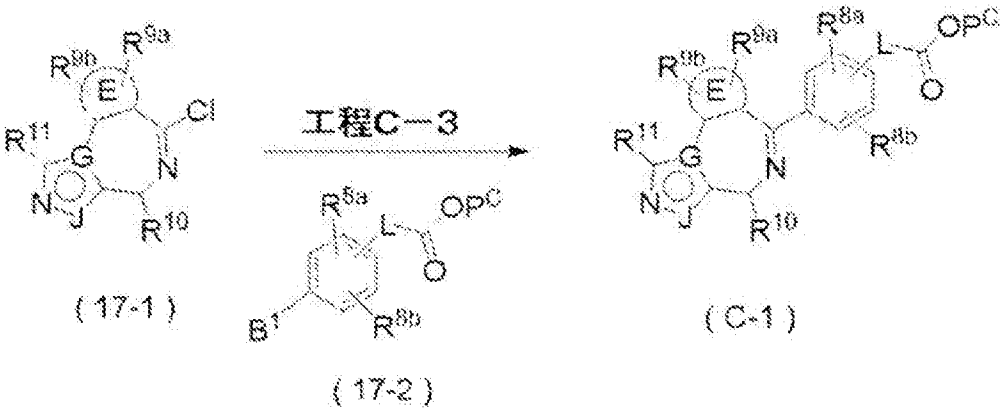
化合物（１６－１）又は化合物（１６－３）と、P^CＯＣ（Ｏ）－Ｌ－B^2（式中、Ｌ、P^Cは前記と同義。）で表されるアミン、オレフィン、アセチレン、チオール、アルコール、Ｌ－Ｂ（ＯＨ）$_2$又はそのエステル（式中、Ｌは前記と同義。）で表されるアリールボロン酸誘導体とのカップリング反応で、化合物（Ｃ－１）が得られる。使用するパラジウム触媒、ホスフィンリガンド、パラジウム触媒とホスフィンリガンドが錯体を形成した試薬、塩基及び溶媒は工程Ｂ－１と同様である。

また、Ｌが炭素数６～１２のアリール、環の構成原子数５～１２のヘテロアリール、オレフィン又はアセチレンの場合、Ｌの有機金属塩（例えば、ス

ズ、亜鉛、銅など）、あるいはＬのアルキルメタル誘導体（例えば、アルキルアルミニウム誘導体、アルキルスズ誘導体、アルキルボラン誘導体など）などと、化合物（１６－１）又は化合物（１６－３）とのカップリング反応によっても化合物（Ｃ－１）を得ることができる。

[0352] （２）一般式（Ｉ）で示される化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｃ－１）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0353] [化124]



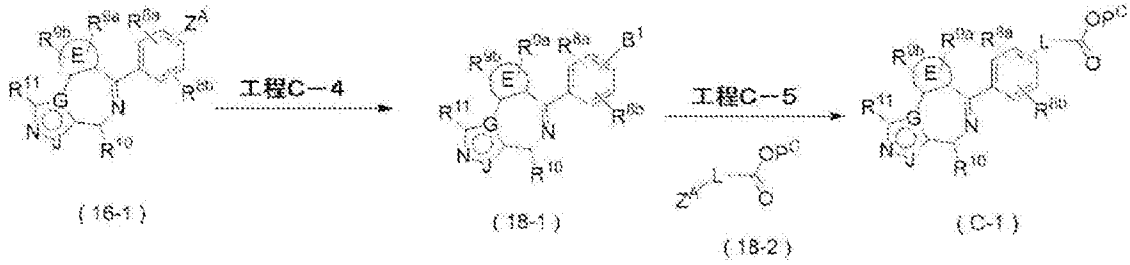
[0354] （式中、各記号は前記と同義である）

化合物（Ｃ－１）は化合物（１７－１）とボロン酸誘導体（１７－２）とのカップリング反応により得られる。反応条件としては、上述の工程Ｂ－１と同様の条件が挙げられる。

[0355] （３）下記の工程は、化合物（Ｃ－１）のうち、Ｌがボロン酸（１８－１）との反応によって導入できる化合物（例えば、Ｌが無置換又は置換された炭素数６～１０のアリール、無置換又は置換された、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～５個含み、環の構成原子数が３～１０であるヘテロアリール、オレフィン及びアセチレン等）を製造するのに適する。

[0356]

[化125]



[0357] （式中、各記号は前記と同義である）

工程Ｃ－４

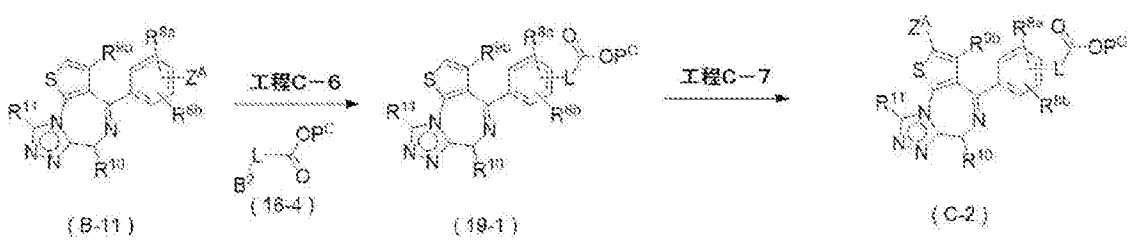
化合物（１６－１）と、ボロン酸誘導体（例えば、ビスピナコラートジボロン、ビスネオペンチルグリコラートジボロンなど）との反応により、ボロン酸（１８－１）が得られる。反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基の存在下、適当な溶媒中、０℃～加熱下、とりわけ室温から溶媒の沸点で好適に進行する。パラジウム触媒、ホスフィンリガンド、塩基及び溶媒は、工程Ｂ－１で挙げたものが使用できる。

工程Ｃ－５

ボロン酸（１８－１）と、化合物（１８－２）との反応により、化合物（Ｃ－１）が得られる。反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基の存在下、適当な溶媒中、０℃～加熱下、とりわけ室温から溶媒の沸点で好適に進行する。パラジウム触媒、ホスフィンリガンド、塩基及び溶媒は、工程Ｂ－１で挙げたものが使用できる。

[0358] （４）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、環Ｅが上述の一般式（Ｅａ）で示され、Ｇが窒素原子且つＪが窒素原子、R^{9a}がハロゲン原子である化合物の中間体、すなわち下記の化合物（Ｃ－２）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0359] [化126]



[0360] （式中、各記号は前記と同義である。）

工程Ｃ－６

化合物（１９－１）は化合物（Ｂ－１１）と化合物（１６－４）を反応させることにより得られる。反応条件としては、工程Ｃ－２と同様の条件が挙げられる。

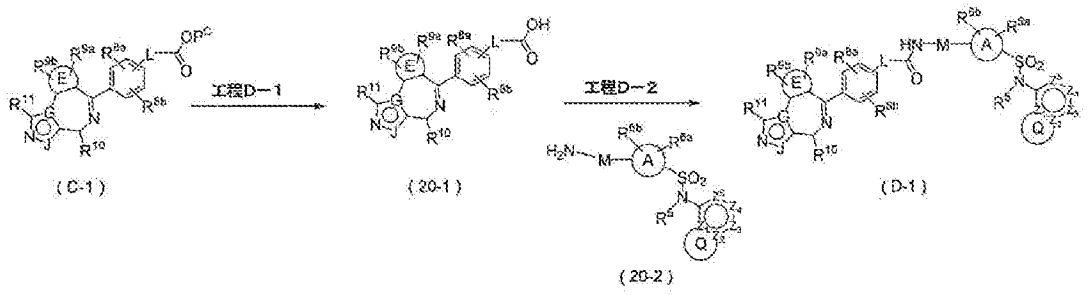
工程Ｃ－７

化合物（１９－１）を、酢酸又は酢酸及びクロロホルムの混合液中、塩化スルフリル、Ｎ－ブロモコハク酸イミドなどと、室温～５０℃で反応させることにより、化合物(Ｃ－２)が得られる。

[0361] （方法Ｄ）

（１）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｔが－ＣＯ－ＮＨ－、かつｎが２である化合物、すなわち下記の化合物（Ｄ－１）は、例えば以下の製造方法で製造することが出来る。

[0362] [化127]



[0363] （式中、各記号は前記と同義である）

工程Ｄ－１

化合物（２０－１）は、化合物（Ｃ－１）の保護基Ｐ^{C}を除去することで得られる。Ｐ^{C}が水素原子である場合、この工程は省略することができる。保護基Ｐ^{C}の脱保護の条件としては、Ｐ^{C}の脱保護に用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、Ｐ^{C}がメチルであれば塩化メチレン溶媒中で三臭化ホウ素等のルイス酸を用いた方法やアルコール系溶媒と水との混合溶媒中で水酸化ナトリウム等の無機塩基を用いた方法、エチルであればアルコール系溶媒と水との混合溶媒中で水酸化ナトリウム等の無機塩基を用いた方法、ｔ

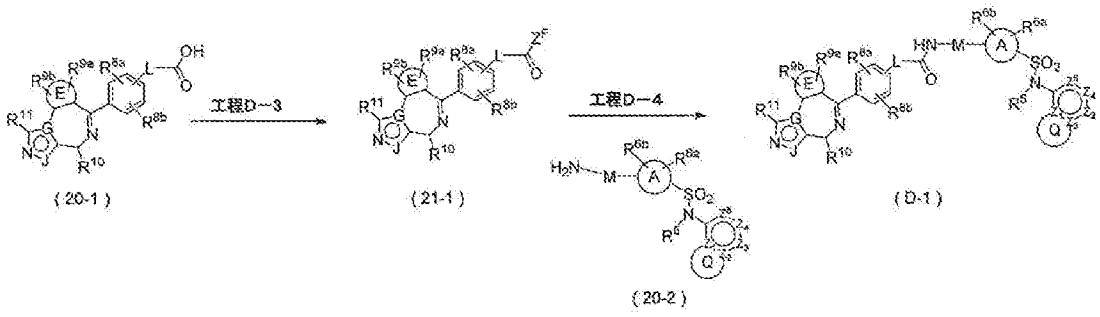
－ブチルであれば、塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸を用いた方法等が挙げられる。なお、P^Cがベンジル又は置換ベンジル、ベンジルオキシメチル等であれば、接触水素添加反応を用いた方法が挙げられる。

工程Ｄ－２

化合物（Ｄ－１）は、カルボン酸誘導体（２０－１）とアミン誘導体（２０－２）との縮合反応により得られる。反応条件としては、上述の工程Ｂ－１４と同様の条件が挙げられる。

[0364] （２）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｔが－ＣＯ－ＮＨ－、かつｎが２である化合物、すなわち下記の化合物（Ｄ－１）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0365] [化128]



[0366] （式中、Z^Fは塩素原子、臭素原子を示し、他の記号は前記と同義である。）

工程Ｄ－３

化合物（２０－１）を、酸ハライド（２１－１）に変換する工程である。反応は適切な溶媒中で、通常０℃から溶媒還流温度で、通常１時間から２４時間で進行する。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、フェニルホスホニルジクロリド等が挙げられる。塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ピリジン、トルエン等が挙げられる。

工程Ｄ－４

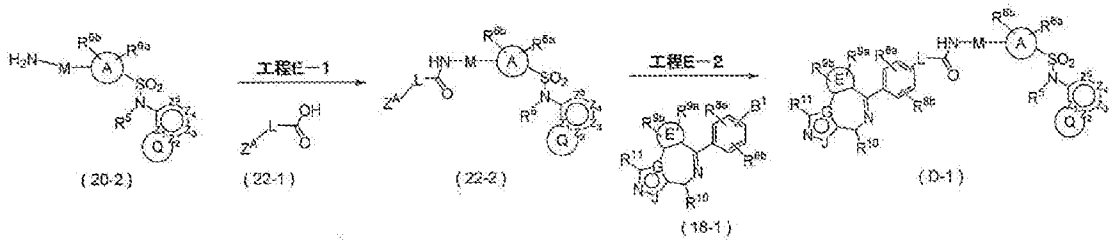
化合物（Ｄ－１）は、酸ハライド（２１－１）とアミン誘導体（２０－２）との反応により得られる。反応は塩基を用いて、適当な溶媒中、通常０℃

から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常、３０分～１２時間である。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、Ｎ－メチルピロリドン、ピリジン、トルエンなどが挙げられる。

[0367] （方法Ｅ）

（１）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｔが－ＣＯ－ＮＨ－、かつｎが２である化合物、すなわち下記の化合物（Ｄ－１）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0368] [化129]



[0369] （式中、各記号は前記と同義である。）

工程Ｅ－１

化合物（２２－２）は、アミン（２０－２）とＨＯＣ（Ｏ）－Ｌ－Ｚ^{A}（式中、Ｚ^{A}は前記と同義である）で表されるカルボン酸（２２－１）との反応により得られる。反応条件としては、上述の工程Ｂ－１４と同様の条件が挙げられる。

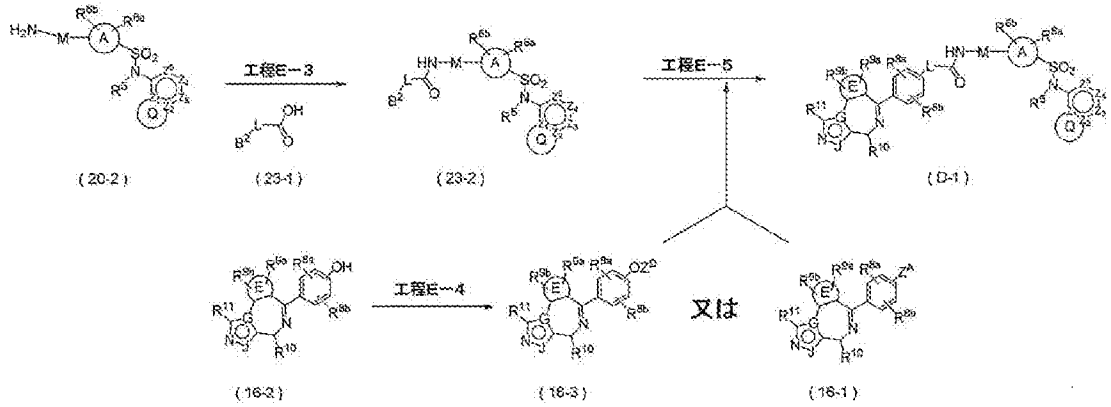
工程Ｅ－２

この工程は、化合物（２２－２）とボロン酸またはそのエステル誘導体（１８－１）との反応により、化合物（Ｄ－１）を得る工程である。反応条件としては、工程Ｂ－１と同様の条件が挙げられる。

[0370] （２）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｔが－ＣＯ－ＮＨ－、かつｎが２である化合物、すなわち下記の化合物（Ｄ－１）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0371]

[化130]



[0372] （式中の記号は前記と同義である）

工程Ｅ－３

化合物（２３－２）は、アミン誘導体（２０－２）とカルボン酸誘導体（２３－１）との反応により得られる。反応条件としては、上述の工程Ｂ－１４と同様の条件が挙げられる。B^2がアミンであるなど、自己縮合する可能性がある場合は、適宜保護、脱保護の工程を入れることができる。

工程Ｅ－４

化合物（１６－２）の水酸基を活性化基OZ^Dに変換する工程である。反応条件としては、上述の工程Ｃ－１と同様の条件が挙げられる。

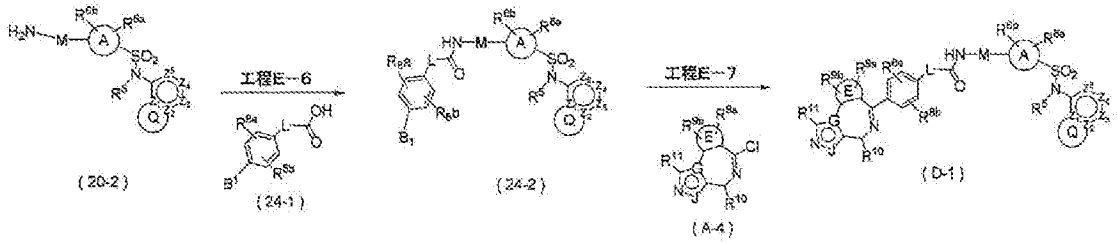
工程Ｅ－５

化合物（１６－１）、又は工程Ｅ－４により得られた化合物（１６－３）と、化合物（２３－２）との反応により、化合物（Ｄ－１）を得る工程である。反応条件としては、上述の工程Ｃ－２と同様の条件が挙げられる。

[0373] （３）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｔが－ＣＯ－ＮＨ－、かつｎが２である化合物、すなわち下記の化合物（Ｄ－１）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0374]

[化131]



[0375] （式中の記号は前記と同義である）

上述方法Ｅの（２）において、化合物（２３－１）の代わりに化合物（２４－１）を用いてボロン酸誘導体（２４－２）を得た後、イミノクロリド（Ａ－４）との反応により化合物（Ｄ－１）を得る方法である。

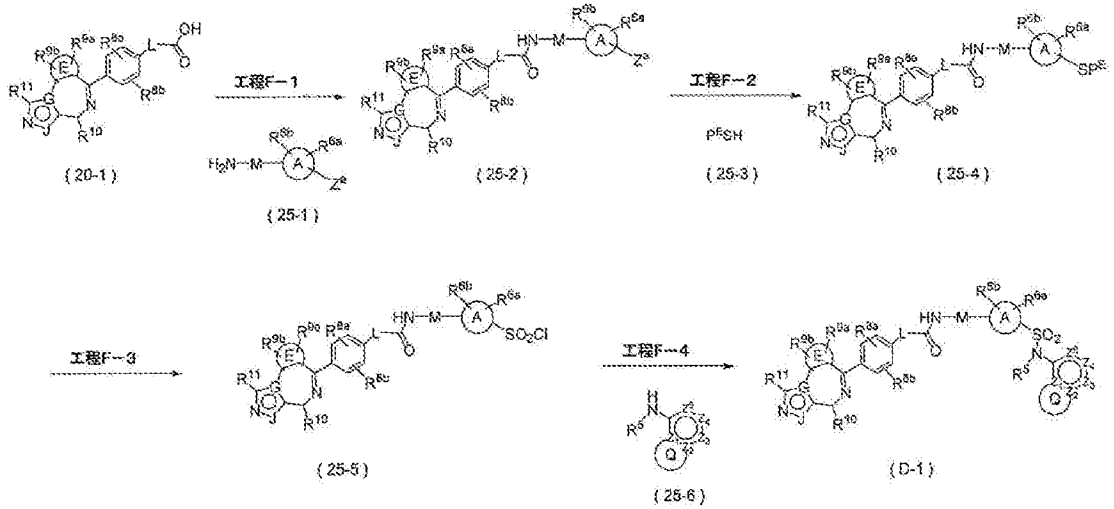
工程Ｅ－６の反応条件としては、工程Ｂ－１４と同様の条件が挙げられる。

工程Ｅ－７の反応条件としては、工程Ｂ－１と同様の条件が挙げられる。

[0376] （方法Ｆ）

（１）一般式（Ｉ）で示される化合物のうち、Ｔが－ＣＯ－ＮＨ－、かつｎが２である化合物、すなわち下記の化合物（Ｄ－１）は、例えば以下の製造方法でも製造することが出来る。

[0377] [化132]



[0378] （式中、P^Eは保護基を示し、他の各記号は前記と同義である。）

式中のP^Eはチオール基を保護し、化合物（２５－５）が得られるものであ

れば特に限定されない。例えばベンジル基等が挙げられる。

工程Ｆ－１

化合物（２５－２）は、カルボン酸誘導体（２０－１）とアミン誘導体（２５－１）との反応により得られる。反応条件としては、上述の工程Ｂ－１４と同様の条件が挙げられる。

工程Ｆ－２

化合物（２５－２）と、$P^{E}SH$（２５－３）との反応により、化合物（２５－４）を得る工程である。反応条件としては、上述の工程Ｃ－２と同様の条件が挙げられる。

工程Ｆ－３

化合物(２５－５)は、化合物（２５－４）を、アセトニトリル－塩酸の混合液中、又は酢酸中、Ｎ－クロロコハク酸イミドなどと、０℃～５０℃で反応させることにより得られる。

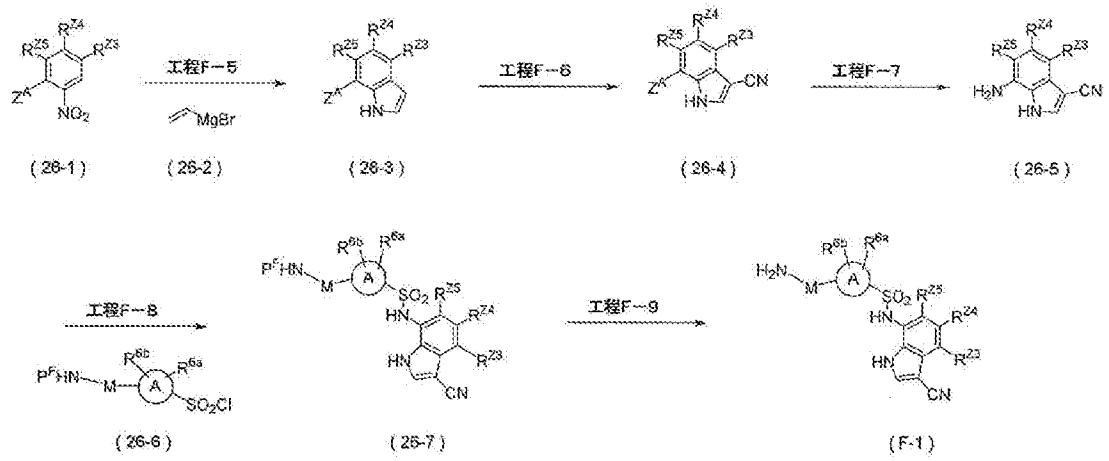
工程Ｆ－４

化合物（Ｄ－１）は、スルホニルクロライド誘導体(２５－５)とアミン誘導体（２５－６）を反応させることにより得られる。反応は塩基を用いて、適切な溶媒中、通常０℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル等が挙げられる。

[0379] （２）上述の（２０－２)で示される化合物のうち、縮環部分が３－シアノ－１Ｈ－インドールである化合物、すなわち下記の化合物（Ｆ－１）は、例えば以下の製造方法で製造することが出来る。

[0380]

[化133]



[0381] （式中、P^Fはアミノ基の保護基を示し、他の各記号は前記と同義である。）

式中のP^Fはアミノ基を保護し、化合物（２６－６）が得られるものであれば特に限定されない。例えばｔ－ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

工程Ｆ－５

化合物（２６－３）は、ニトロ化合物（２６－１）とビニルマグネシウムブロミド（２６－２）との反応により得られる。反応は適切な溶媒中、通常－７８℃から室温で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。溶媒としては、例えばテトラヒドロフランが挙げられる。

工程Ｆ－６

化合物（２６－４）は、例えば、インドール誘導体（２６－３）のホルミル化、続くオキシムの生成、脱水反応により得られる。ホルミル化反応は、ハロゲン化剤とＤＭＦを用いて、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。ハロゲン化剤としては、例えば塩化ホスホリル、フェニルホスホニルジクロリド等が挙げられる。溶媒としては、例えばＤＭＦ、あるいはジクロロベンゼン－ＤＭＦ混合溶液等が挙げられる。化合物（２６－４）は、上記反応溶液中に塩酸ヒドロキシルアミンを加え、加熱することにより得られる。反応は、通常４０℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は

、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常０．５時間から２４時間である。

工程Ｆ－７

化合物（２６－５）は、化合物（２６－４）とベンゾフェノンイミンとのカップリング反応、続く脱保護反応により得られる。カップリング反応の反応条件としては、工程Ｃ－２と同様の条件が挙げられる。脱保護の反応条件としては、塩酸などの酸を作用させるか、ヒドロキシルアミン等を作用させる。反応は、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常１時間から２４時間である。溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンあるいはそれらの混合溶液等が挙げられる。

工程Ｆ－８

化合物（２６－７）は、スルホニルクロライド誘導体(２６－６)とアミン誘導体（２６－５）を反応させることにより得られる。工程Ｆ－８の反応条件としては、工程Ｆ－４と同様の条件が挙げられる。

工程Ｆ－９

化合物（Ｆ－１）は、化合物（２６－７）の保護基P^Fを除去することで得られる。脱保護の条件としては、P^Fの脱保護に用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、P^Fがｔ－ブチルオキシカルボニル基である場合、酸によって脱保護できる。このときの酸としては、塩酸等の無機酸やトリフルオロ酢酸等が挙げられる。また反応条件としては、エタノール等のアルコール性溶媒やテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、水、又はそれらの混合溶媒中、氷冷下～８０℃で、１０分～１２時間程度が挙げられる。P^Fがベンジルオキシカルボニル基である場合、接触水素添加による還元を行うことで脱保護ができる。触媒としては、例えばパラジウム炭素などが挙げられ、その反応温度は、通常室温～溶媒の還流温度であり、水素圧は１から２０気圧で、反応時間は使用する原料や溶媒、反応温度などにより異なるが通常１時間～４８時間である。

[0382] 上述した方法により製造される一般式(Ｉ)で示される化合物は、慣用の精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を施すことにより、任意の純度に精製することができる。また、必要に応じて適当な溶媒（水、アルコール、エーテル等）中、酸又は塩基等と処理することで医薬的に許容される塩とすることができる。さらに、得られた本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を水、含水溶媒又はその他の溶媒と処理することにより、水和物又は溶媒和物とすることができる。

[0383] 本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、ラセミ化合物、立体異性体、及びこれら化合物の混合物を含み、同位体標識、及び放射能標識化合物を含む。このような異性体は分別結晶及びキラルカラムクロマトグラフィーを含む標準的な分離技術によって単離できる。また、本発明の化合物は不斉炭素原子を有する。従って、エナンチオマーまたはジアステレオマーを含む。ジアステレオマー混合物は、それらの物理的/化学的相異に基づいて、従来技術において周知の方法で、例えばクロマトグラフィー及び/または分別結晶によって、それらの個々のジアステレオマーに分離できる。エナンチオマーはキラルカラムクロマトグラフィーまたは、エナンチオマー化合物を適切な光学活性化合物と反応させて、ジアステレオマー混合物に変換し、各ジアステレオマーを分離した後、個々のジアステレオマーを対応するエナンチオマーに転換することによって分離できる。本発明の化合物としては、ジアステレオマー、エナンチオマー及びこれらの混合物を含めた任意の異性体の何れでもよい。

[0384] 本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、がん細胞に対して細胞傷害作用を有している。さらに、がん細胞におけるＢＥＴ蛋白質の分解を誘導する作用や、ＢＥＴ蛋白質とアセチル化ヒストンとの結合阻害作用も有している。従って、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は抗がん剤として用いることができ、さらにＢＥＴ蛋白質の分解誘導剤やＢＥＴ蛋白質阻害剤としても用いることができる。また、本発明によれば、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を用いたがんの治療方法、ＢＥＴ蛋白質の

分解誘導方法及びＢＥＴ蛋白質阻害方法も提供可能である。

[0385] さらに、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、がん細胞におけるＢＲＤ４蛋白質の分解を誘導する作用や、ＢＲＤ４蛋白質とアセチル化ヒストンとの結合阻害作用も有している。従って、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩はＢＲＤ４蛋白質の分解誘導剤やＢＲＤ４蛋白質阻害剤としても用いることができる。また、本発明によれば、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を用いたがんの治療方法、ＢＲＤ４蛋白質の分解誘導方法及びＢＲＤ４蛋白質阻害方法も提供可能である。

[0386] 本発明においてがんとは、その種類を問わないが、その具体例としては、口腔がん、咽頭がん、喉頭がん、甲状腺がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、大腸がん、肛門がん、肝臓がん、胆道がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、皮膚がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣腫瘍、膀胱がん、腎臓がん、尿路上皮がん、脳腫瘍、骨軟部腫瘍、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、肉腫（例えば、ユーイング（Ｅｗｉｎｇ）肉腫、横紋筋肉腫、骨軟部肉腫）などを挙げることができる。

[0387] 医療の分野では、大腸がんは結腸がん又は直腸がんと、肝臓がんは肝細胞がんと、胆道がんは胆管がん又は胆のうがんと、膵臓がんは膵管がん又は膵内分泌腫瘍と、肺がんは非小細胞肺がん、小細胞肺がん、大細胞肺がん、悪性胸膜中皮腫又は胸腺腫瘍と、皮膚がんは皮膚悪性腫瘍又は皮膚リンパ腫と、子宮がんは子宮頚部がん、子宮体部がん又は子宮肉腫と、腎臓がんは腎細胞がんと、尿路上皮がんは腎盂がん又は尿管がんと、脳腫瘍はグリオーマと呼称されることもある。また、乳がんにはトリプルネガティブ乳がん、ＨＥＲ２陽性乳がん、ルミナルＡタイプ乳がん及びルミナルＢタイプ乳がんなどと呼ばれるサブタイプが、前立腺がんにはホルモン依存性前立腺がん、ホルモン非依存性前立腺がん及び去勢抵抗性前立腺がんなどと呼ばれるサブタイプが、白血病には急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、リンパ芽球性リンパ腫（LBL）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄増殖性腫瘍（MPN）、慢性リンパ性白血病（CLL）、

小リンパ球性リンパ腫（SLL）、骨髄異形成症候群（MDS）などと呼ばれるサブタイプが、悪性リンパ腫には濾胞性リンパ腫（FL）、MALTリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（DLBCL, NOS）、バーキットリンパ腫（BL）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（PTCL）、成人Ｔ細胞白血病・リンパ腫（ATL）、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、鼻型（ENKL）及びホジキンリンパ腫（HL）などと呼ばれるサブタイプが存在している。

[0388] １つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、成人Ｔ細胞性白血病・リンパ腫、バーキットリンパ腫、前立腺がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、子宮肉腫、胃がん、肺がん、大腸がん、グリオーマ、膵がん、肝がん、胆管がん、腎細胞がんおよび線維肉腫の治療に有用であり得る。

別の実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、バーキットリンパ腫、グリオーマ、胃がん、大腸がん、膵がん、肝がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がんおよび子宮肉腫の治療に有用であり得る。

さらに別の実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺がん、卵巣がんおよび乳がんの治療に有用であり得る。

なおさらなる別の実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩は、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、卵巣がんおよび乳がんの治療に有用であり得る。

[0389] 本明細書において、抗がん剤とは制がん剤、抗腫瘍剤などを含む概念であり、がんを治療する目的で、がん細胞や腫瘍細胞に傷害を与え死滅させるか弱

らせて、細胞が異常に増えてかたまりになったものを縮小若しくは消滅させるか、又は増大させない効果を有するものである。また、治療とは既に病気や疾患や症状を発症した個体に対して本発明の化合物若しくはその医薬的に許容される塩又はこれらを含む医薬組成物を投与する行為を意味している。従って、既に病気や疾患や症状を発症した個体に対し、症状等の悪化防止や再発防止のために投与する行為は治療の一態様である。

[0390] 本発明の化合物を医薬として用いる場合、本発明の化合物を製薬上許容しうる添加剤（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物として経口的又は非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。

[0391] 本発明の化合物又は医薬組成物を投与する対象は、特に限定されないが、哺乳動物が好ましい。哺乳動物としては、例えば、霊長類（例えば、ヒト、サル、チンパンジー）、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、モルモット）、ペット（例えば、イヌ、ネコ、ウサギ）、使役動物又は家畜（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ）が挙げられるが、ヒトが好ましい。

[0392] 本明細書において非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、点滴法あるいは局所投与（関節内投与、経皮的投与、経眼的投与、経肺・気管支的投与、経鼻的投与又は経直腸的投与など）などを含むものである。

[0393] 本発明の化合物の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それら、あるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物の１日当たりの投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内、関節内、経皮的、経眼的、経肺・気管支的、経鼻的又は直腸内に、約０．００１～１００ｍｇ／人／日投与され、また経口的には約０．０１～１０００ｍｇ／人／日投与される。

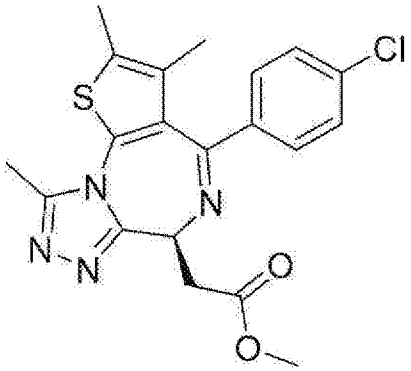
実施例

[0394] 以下、本発明を参考例、実施例及び試験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

[0395] 参考例１

（１－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（参考例化合物１）

[0396] [化134]

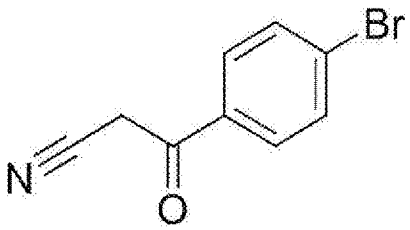


[0397] （６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－酢酸（３００ｇ）のメタノール（１．５Ｌ）懸濁液に、氷冷下で塩化チオニル（３２０ｇ）を1時間かけて滴下（１０～２５℃）し、室温で４時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、クロロホルム（１．５Ｌ）および水（１Ｌ）を加え分液し、さらにクロロホルム（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和重曹水（５００ｍＬ）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去（メタノールで共沸２回）した。残渣をメタノール/水（３００ｍＬ／３００ｍＬ）で洗浄し、標題化合物（２５０ｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0398] 参考例２

（２－１）３－（４－ブロモフェニル）－３－オキソプロパンニトリル（参考例化合物２－１）

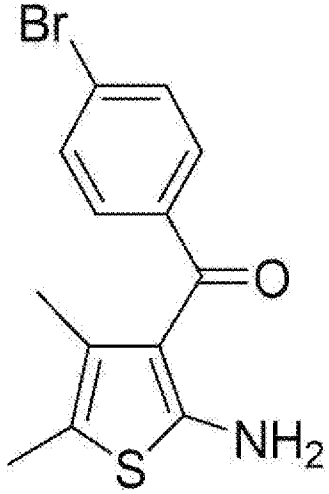
[0399] [化135]



[0400] 室温にてナトリウムメトキシド（１２．４ｇ）のジメチルスルホキシド（２３ｍＬ）懸濁液へアセトニトリル（１２．３ｇ）を加え、室温にて２時間撹拌した後、４－ブロモ安息香酸エチル（２２．９ｇ）のジメチルスルホキシド（２３ｍＬ）溶液をゆっくり加え、４５℃にて３時間撹拌した。反応溶液を氷冷で冷やし、水と濃塩酸を加え０．５時間撹拌した後、析出物をろ取した。得られた残渣を乾燥することにより、標題化合物（２２．４ｇ）を淡褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ４．７５（ｂｒｓ，２Ｈ），７．８７－７．７０（ｍ，４Ｈ）

[0401] （２－２）（２－アミノ－４，５－ジメチルチオフェン－３－イル）（４－ブロモフェニル）メタノン（参考例化合物２－２）

[0402] [化136]

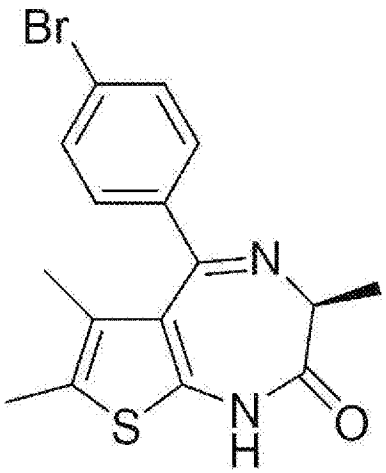


[0403] 参考例化合物２－１（２５．０ｇ）とエチルメチルケトン（８．０ｇ）と硫黄（３．６ｇ）とモルホリン（９．７ｍＬ）とエタノール（３２５ｍＬ）の混合物を７０℃にて７時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを加えた。有機層を１Ｎ塩酸、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体にエタノールを加え、室温にて２時間撹拌した後、析出物をろ取することにより、標題化合物（１３．５ｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０．２，３１２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0404] （２－３）（３Ｓ）－５－（４－ブロモフェニル）－３，６，７－トリメチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－チエノ［２，３－ｅ］［１，４］ジアゼピン－２－オン（参考例化合物２－３）

[0405] [化137]

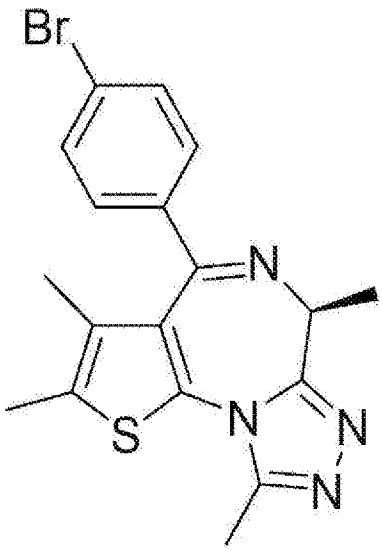


[0406] 氷冷下にて参考例化合物２－２（４３．０ｇ）に（２Ｓ）－２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（２７．６ｇ）とピリジン（２００ｍＬ）を加えた後、フェニルホスホニルジクロリド（２９．７ｇ）をゆっくり滴下し、氷冷下にて１時間撹拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水と水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン（７０ｍＬ）溶液へトリフルオロ酢酸（５３ｍＬ）を加え、室温にて２時間撹拌した後、トリフルオロ酢酸（５３ｍＬ）を加え、室温にて２時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、トルエンを用いて共沸した。得られた混合物へ飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の２－プロパノール（２００ｍＬ）懸濁液へ酢酸（１２ｍＬ）を加え、９０℃にて１時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水

と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（４３ｍＬ）を加え、４５℃にて１時間撹拌した後、不溶物をろ取した。得られた固体を減圧下にて乾燥することにより、標題化合物（２５．７ｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６３．２，３６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0407] （２－４）（６Ｓ）－４－（４－ブロモフェニル）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン（参考例化合物２）

[0408] [化138]



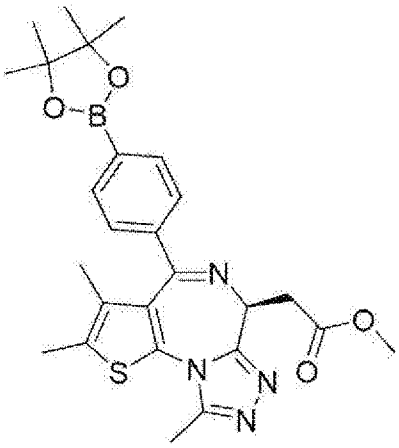
[0409] 氷冷下にて参考例化合物２－３（９．６ｇ）のテトラヒドロフラン（６５ｍＬ）溶液へ水素化ナトリウム（６０％，１．１ｇ）を加え０．５時間撹拌した後、ジエチルホスホニルクロリド（５．５ｇ）を加えて室温にて０．２５時間撹拌した。アセトヒドラジド（２．９ｇ）とｎ－ブタノール（１０ｍＬ）を加え７０℃にて０．５時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル）にて精製することにより、標題化合物（８．９ｇ）を黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ

／ｚ：４０１．１，４０３．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0410] 参考例３

（３－１）メチル　｛（６Ｓ）－２，３，９－トリメチル－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロナン－２－イル）フェニル］－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（参考例化合物３）

[0411] [化139]



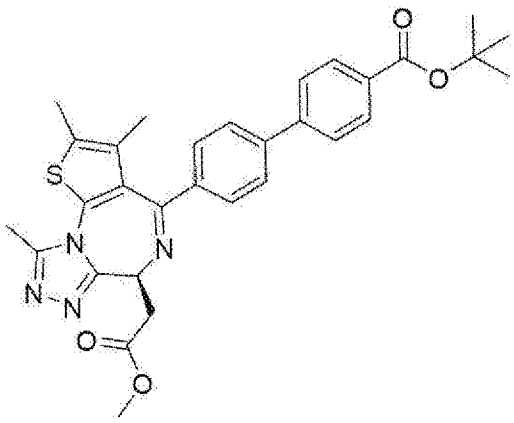
[0412] アルゴン気流下、参考例化合物１（５．００ｇ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（４．５９ｇ）、酢酸カリウム（２．３７ｇ）、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（４４５ｍｇ）をテトラヒドロフラン溶媒中で２５時間加熱還流した。さらにジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（４４５ｍｇ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．５３ｇ）を加えて７時間加熱還流後、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．５３ｇ）、酢酸カリウム（１．１８ｇ）、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（４４５ｍｇ）を追加して１６時間加熱還流した。室温まで冷却し、酢酸エチルを用いて反応液をセライトろ過した。ろ液を飽和食塩水で２回洗浄し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール＝１００：０～９７：３)にて精製し、続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／メタノール＝１００：０～９５：５)にて精製することで標題化合物（５．２７ｇ）を薄黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７．２

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0413] 参考例４

（４－１）ｔ－ブチル　４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（参考例化合物４－１）

[0414] [化140]

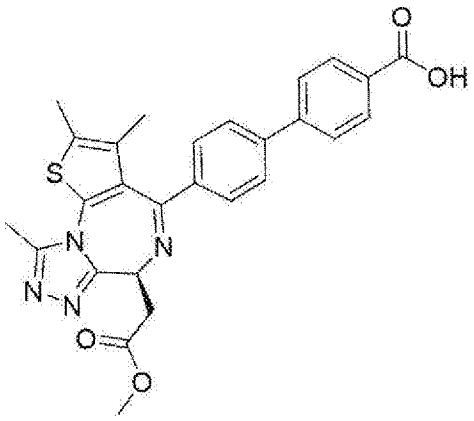


[0415]　参考例化合物１（５．００ｇ）、ｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾエート（４．０３ｇ）、フッ化カリウム（２．１０ｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－６’－ジメトキシビフェニル（以下、Ｓ－ｐｈｏｓと表記する，４９５ｍｇ）、酢酸パラジウム（２７１ｍｇ）、テトラヒドロフラン（４０．２ｍＬ）、水（０．７８ｍＬ）の混合物を加熱還流下で４０時間撹拌した。さらに（４－ｔ－ブトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（８０３ｍｇ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（２４７ｍｇ）、酢酸パラジウム（１３５ｍｇ）、水（０．７８ｍＬ）を加えて２０時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、反応液の不溶物を珪藻土により濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム、水を加えて有機層を抽出し、水層をクロロホルムで再抽出した。有機層を集めて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）にて精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製し、粗精製体として標題化合物（６．５５ｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0416] （４－２）４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（参考例化合物４）

[0417] [化141]



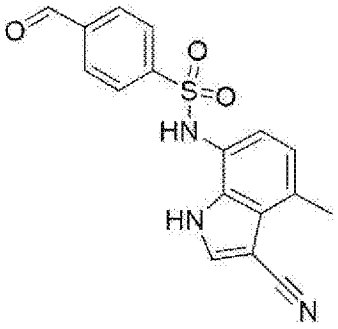
[0418] 参考例化合物４－１（７．０５ｇ）をクロロホルム（８．０ｍＬ）に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸（８．０ｍＬ）を加え、室温で７時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸を２回行った。酢酸エチルに溶解し、０℃に冷却し、飽和重曹水を少しずつ加えてｐＨ＝８にした。有機層を分離し、酢酸エチルで洗浄した。水層に１Ｎ塩酸をゆっくり加えてｐＨ＝５とし、クロロホルムで２回抽出した。有機層を減圧濃縮することにより、淡黄色固体（６．２９ｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0419] 参考例５

（５－１）Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）－４－ホルミルベンゼン－１－スルホンアミド（参考例化合物５－１）

[0420]

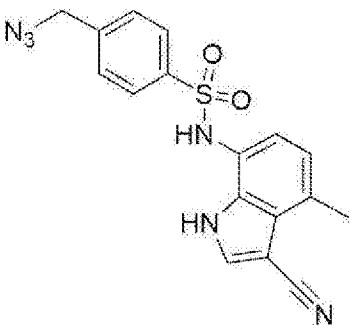
[化142]



[0421] 参考例化合物９（１００ｍｇ）、４－ホルミルベンゼンスルホニルクロリド（１３２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（６．０ｍＬ）溶液に、室温にてピリジン（０．２９ｍＬ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。４－ホルミルベンゼンスルホニルクロリド（４８ｍｇ）を追加し、室温にて1時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０～４０：６０）し、得られた精製物にクロロホルムを加え固化後、減圧濃縮することにより、標題化合物（１２６ｍｇ）を黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0422] （５－２）４－（アジドメチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド（参考例化合物５－２）

[0423] [化143]

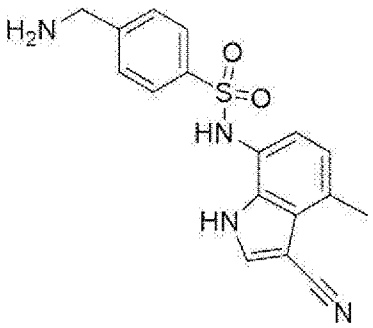


[0424] 参考例化合物５－１（７３０ｍｇ）のメタノール（２１．０ｍＬ）溶液に、室温にて水素化ホウ素ナトリウム（１６３ｍｇ）を加え、同温にて２０分

撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸－水－飽和食塩水及び、酢酸エチル－アセトンを加え分液した。水層を酢酸エチルで１回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（３０．０ｍＬ）に溶解させ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．４９ｍＬ）と２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート（７３６ｍｇ）を室温にて加え、同温にて１５時間撹拌した。１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．４８６ｍＬ）と２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート（７３６ｍｇ）を室温にて追加し、同温にて４時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０～６０：４０）し、得られた精製物にクロロホルムを加え固化後、減圧濃縮することにより、標題化合物（３５５ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．３［Ｍ－Ｈ］$^-$

[0425] （５－３）４－（アミノメチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド（参考例化合物５）

[0426] [化144]

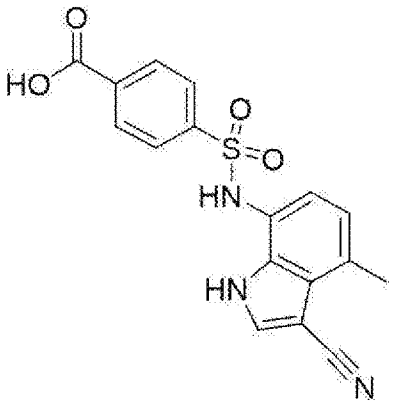


[0427] 参考例化合物５－２（３５０ｍｇ）とトリフェニルホスフィン（３２６ｍｇ）の混合物に、テトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）を加え、５０℃にて３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルムを加え、析出物を濾取することにより、標題化合物（３００ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0428] 参考例６

（６－１）４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］安息香酸（参考例化合物６）

[0429] [化145]

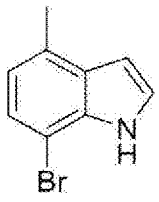


[0430] 参考例化合物９（１．００ｇ）、テトラヒドロフラン（３０．０ｍＬ）の混合物に、氷冷下４－クロロスルホニル安息香酸（１．４２ｇ）を加え、室温で２４時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出物を濾取することにより、標題化合物（１．８１ｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［M-H］－

[0431] 参考例７

（７－１）７－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－インドール（参考例化合物７）

[0432] [化146]



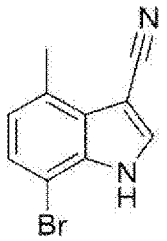
[0433] １－ブロモ－４－メチル－２－ニトロベンゼン（１．０８ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３５．０ｍＬ）に、－４０℃にて１Ｍビニルマグネシウムブロミド／テトラヒドロフラン溶液（１５．０ｍＬ）を加えた。同温にて４０分撹拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加えて分液した。

水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（６００ｍｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　２．５２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．７７Ｈｚ），６．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．２８，２．２５Ｈｚ），６．８０（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝７．７１，０．８１Ｈｚ），７．２２－７．２７（２Ｈ，ｍ），８．３２（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0434] 参考例８

（８－１）７－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（参考例化合物８）

[0435] [化147]



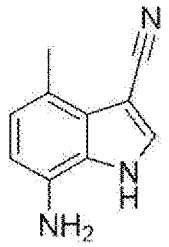
[0436] 参考例化合物７（２８４ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１．３５ｍＬ）に、室温にてフェニルホスホニルジクロリド（０．２３ｍＬ）を加えた。室温にて０．５時間撹拌後、フェニルホスホニルジクロリド（０．０４ｍＬ）を追加し、同温にてさらに０．５時間撹拌した。反応混合物に室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩（１８８ｍｇ）を加え、６０℃にて１時間、１００℃にて２時間加熱撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、飽和重曹水にて２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２）することにより、標題化合物（２２０ｍｇ）を淡褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　２．７５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ），６．９２（１Ｈ，ｄｑ，Ｊ＝７．６，１．８Ｈｚ），７．３６（１Ｈ，ｄ

，Ｊ＝７．７Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），８．７３（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0437] 参考例９

（９－１）７－アミノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（参考例化合物９）

[0438] [化148]

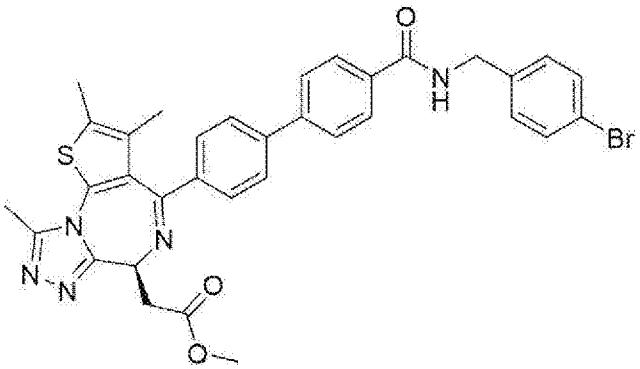


[0439] 参考例化合物８（２１５ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（２４０ｍｇ）、［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　ｃａｔａｌｙｓｔ、２２ｍｇ）、テトラヒドロフラン（２．３ｍＬ）の混合物に、室温にて１．３Ｍリチウムビス(トリメチルシリル)アミド／テトラヒドロフラン溶液（２．５ｍＬ）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（２．３ｍＬ）－メタノール（２．３ｍＬ）に溶解し、室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩（１５９ｍｇ）と酢酸ナトリウム（２２５ｍｇ）を加え、同温にて４時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２）することにより、標題化合物（１３９ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0440] 参考例１０

（１０－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（４－ブロモフェニル）メチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（参考例化合物１０－１）

[0441] [化149]

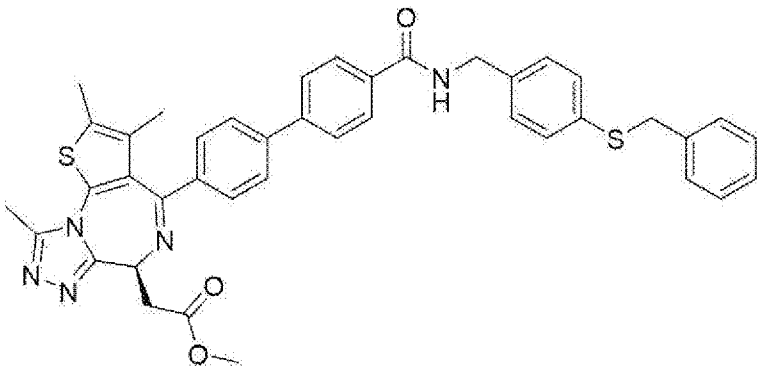


[0442] 参考例化合物４（５００ｍｇ）、４－ブロモベンジルアミン（２２３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５２ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４５６ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）することにより、標題化合物（６４３ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６８．３，６７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0443] （１０－２）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４’－（｛［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］メチル｝カルバモイル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（参考例化合物１０－２）

[0444]

[化150]

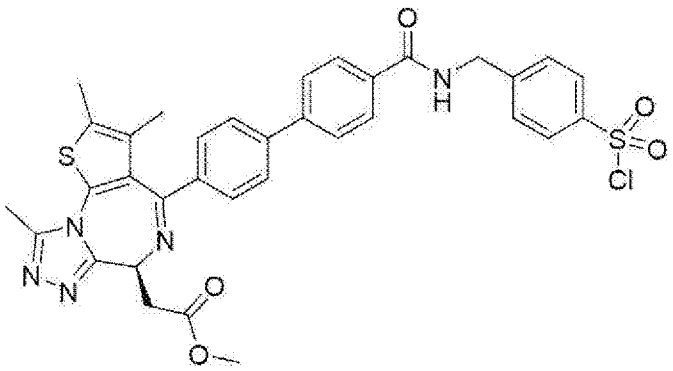


[0445] 参考例化合物１０－１（６３５ｍｇ）、ベンジルメルカプタン（０．１４ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５０ｍＬ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（Ｘａｎｔｐｈｏｓ、１１０ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（８７ｍｇ）、トルエン（９．０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１５０℃で０．５時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を直接、ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）にて精製することにより、標題化合物（６１３ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0446] （１０－３）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４’－（｛［４－（クロロスルホニル）フェニル］メチル｝カルバモイル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセート（参考例化合物１０）

[0447]

[化151]

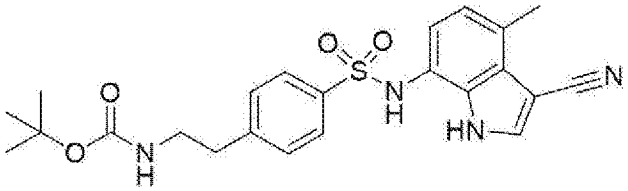


[0448] 参考例化合物１０－２（５９４ｍｇ）のアセトニトリル（１２．０ｍＬ）－２Ｎ塩酸（２．４ｍＬ）溶液に、氷冷下、Ｎ－クロロスクシンイミド（３９０ｍｇ）を加え、同温にて１．５時間撹拌した。反応液にＮ－クロロスクシンイミド（２３ｍｇ）を追加し、同温にて０．５時間撹拌した。反応液に飽和食塩水－水（１：１）を加え、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２）することにより、標題化合物（５７０ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７０．４［Ｍ－ＣＩ＋H_2O］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ　ｐｐｍ　１．７５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．６４Ｈｚ），２．４１－２．４６（３Ｈ，ｍ），２．７０（３Ｈ，ｓ），３．６６（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．０６，３．７２Ｈｚ），３．７９（３Ｈ，ｓ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６５Ｈｚ），４．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７７，６．３６Ｈｚ），４．８０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０４Ｈｚ），７．５５－７．６３（６Ｈ，ｍ），７．６８（２Ｈ，ｍ，Ｊ＝８．６１Ｈｚ），７．９０（２Ｈ，ｍ，Ｊ＝８．６１Ｈｚ），８．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７４Ｈｚ）

[0449] 参考例１１

（１１－１）ｔ－ブチル　（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバメート（参考例化合物１１－１）

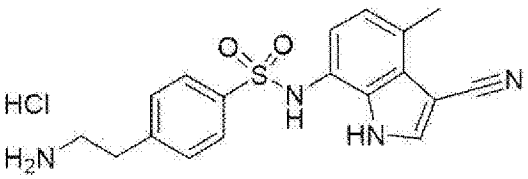
[0450] [化152]



[0451] 参考例化合物９（１２０ｍｇ）、ｔ－ブチル　Ｎ－２－［４－（クロロスルホニル）フェニル］エチルカルバメート（２５０ｍｇ）、ピリジン（０．２８ｍＬ）、テトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）の混合溶液を、室温にて３時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（３０１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0452] （１１－２）４－（２－アミノエチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド　塩酸塩（参考例化合物１１）

[0453] [化153]



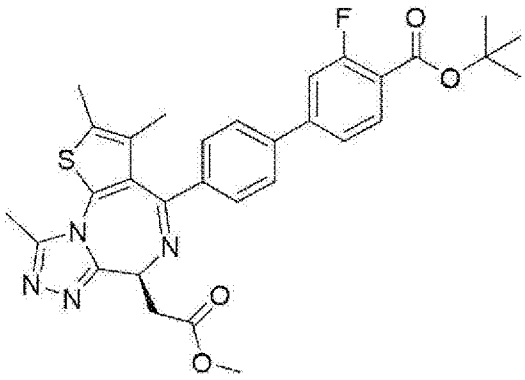
[0454] 実施例化合物１１－１（３０１ｍｇ）に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（３．０ｍＬ）を室温にて加えた。同温にて１時間撹拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄後、濾取することで標題化合物（２６０ｍｇ）を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0455] 参考例１２

（１２－１）ｔ－ブチル　３－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン

－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（参考例化合物１２－１）

[0456] [化154]

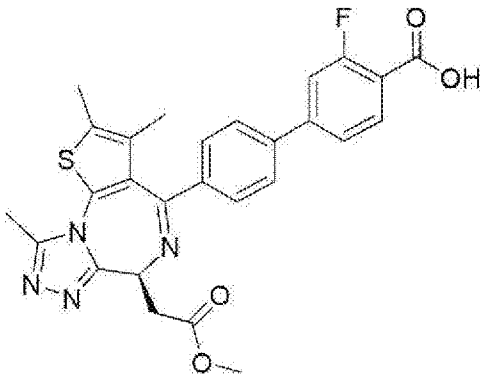


[0457] 参考例化合物３（３００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸　ｔ－ブチル（１９６ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６９ｍｇ）、リン酸カリウム（３７７ｍｇ）および水（０．０３８mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９８：２，プレカラム：ＮＨシリカゲル）で精製することにより、標題化合物（３４６ｍｇ）を白色紛体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0458] （１２－２）３－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（参考例化合物１２）

[0459]

[化155]

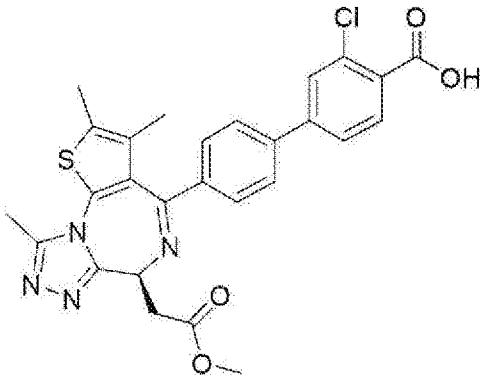


[0460] 参考例化合物１２－１（２４０ｍｇ）をジクロロメタン（２．０ｍＬ）に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝４にした。クロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（２０５ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0461] 参考例１３

（１３－１）３－クロロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（参考例化合物１３）

[0462] [化156]



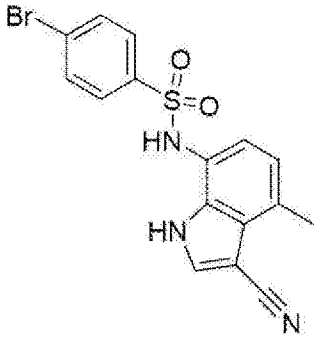
[0463] 参考例化合物３（１１７ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）に溶

解させ、４－ブロモ－２－クロロ安息香酸（４８ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、１０ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒（１６ｍｇ）、フッ化セシウム（９３ｍｇ）および水（０．２５ｍＬ）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝１にした。水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（７３ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．１，５３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0464] 参考例１４

（１４－１）４－ブロモ－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド（参考例化合物１４）

[0465] [化157]



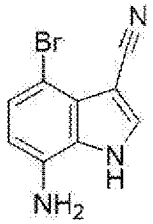
[0466] 参考例化合物９（６２２ｍｇ）とピリジン（２．９２ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１２．０ｍＬ）に、室温にて４－ブロモベンゼンスルホニルクロリド（９２９ｍｇ）を加え、同温にて３時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムで懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（１０６１ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９０．２，

３９２．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0467] 参考例１５

（１５－１）７－アミノ－４－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（参考例化合物１５）

[0468] [化158]



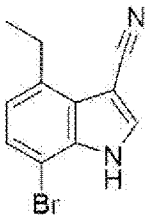
[0469] Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１．０ｍＬ）にフェニルホスホニルジクロリド（１．２７ｍＬ）を加え、７０℃にて１０分間撹拌後、Ｎ－（４－ブロモ－１Ｈ－インドール－７－イル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（９２９ｍｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１．０ｍＬ）を加え、７０℃にて１時間撹拌した。次いでヒドロキシルアミン塩酸塩（２．４２ｇ）を加え、１００℃にて２時間撹拌した。更にエチレンジアミン（２．０２ｍＬ）及びメタノール（２２．０ｍＬ）を加え、７０℃にて１時間撹拌した。室温まで冷却後、減圧下メタノールを留去し、得られた残渣に酢酸エチル、飽和重曹水及び飽和食塩水を加え分液した。有機層を飽和重曹水と飽和食塩水の混合液にて２回、水にて１回、飽和食塩水にて１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて懸濁洗浄し、濾取して減圧乾燥させることで、標題化合物（２６０ｍｇ）を褐色粉体として得た。また、ろ液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～７５：２５）することにより標的化合物（１０４ｍｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３６．０、２３７．９［Ｍ＋Ｈ］＋

[0470] 参考例１６

（１６－１）７－ブロモ－４－エチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニト

リル（参考例化合物１６－１）

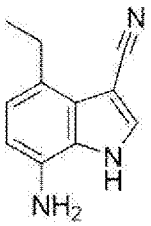
[0471] [化159]



[0472] ７－ブロモ－４－エチル－１Ｈ－インドール（３．９０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（１７．４ｍＬ）に、氷冷下、フェニルホスホニルジクロリド（３．６４ｍＬ）を加え、室温にて３０分間、７０℃にて４０分間撹拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩（２．４２ｇ）を加え、７０℃にて３０分間、８０℃にて３０分間撹拌した。室温まで冷却後、反応液に酢酸エチルを加え希釈後氷冷し、撹拌しながら飽和重曹水を加えた。酢酸エチルで２回抽出し、抽出液を合わせ、飽和食塩水と飽和重曹水の混合水で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～７０：３０）し、残渣にトルエンを加え減圧濃縮することを2回繰り返すことにより、標題化合物（３．１２ｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６．９，２４８．９［Ｍ－Ｈ］－

[0473] （１６－２）７－アミノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（参考例化合物１６）

[0474] [化160]



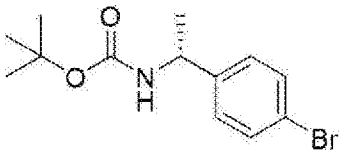
[0475] 参考例化合物１６－１（２．１２ｇ）、ベンゾフェノンイミン（２．１６ｇ）、［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－

２－イリデン］（３－クロロピリジル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　ｃａｔａｌｙｓｔ、２０２ｍｇ）の混合物に、１．３Ｍリチウムビス(トリメチルシリル)アミド／テトラヒドロフラン溶液（２３．０ｍＬ）を室温にて加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で１時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（１１．０ｍＬ）－メタノール（１１．０ｍＬ）に溶解し、室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩（１．４８ｇ）と酢酸ナトリウム（２．０９ｇ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水と水の混液で１回、飽和食塩水で１回洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９８：２）することにより、標題化合物（９５４ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0476] 参考例１７

（１７－１）ｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（参考例化合物１７－１）

[0477] [化161]

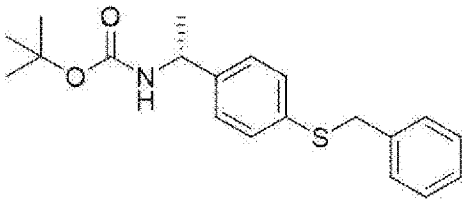


[0478] （Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）エタンアミン（３．００ｇ）とトリエチルアミン（２．５０ｍＬ）のジクロロメタン溶液（４５．０ｍＬ）に、室温にてジ－ｔ－ブチルカーボネート（３．６０ｇ）を加え、室温で１４時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え、分液した。水層をクロロホルムで１回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒

を留去した。得られた残渣をヘキサンで懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（４．３６ｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３００．２，３０２．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0479] （１７－２）ｔ－ブチル　｛（１Ｒ）－１－［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］エチル｝カルバメート（参考例化合物１７－２）

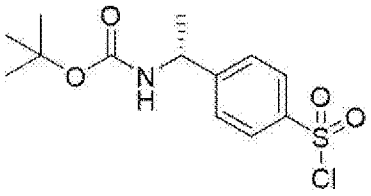
[0480] [化162]



[0481] 参考例化合物１７－１（４．３４ｇ）、ベンジルメルカプタン（２．０４ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．７５ｍＬ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（Ｘａｎｔｐｈｏｓ、１．６７ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１．３２ｇ）、トルエン（１０．０ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１５０℃で０．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物を珪藻土により濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～８０：２０）にて精製し、標題化合物（４．９１ｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４４．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[0482] （１７－３）ｔ－ブチル　｛（１Ｒ）－１－［４－（クロロスルホニル）フェニル］エチル｝カルバメート（参考例化合物１７－３）

[0483] [化163]

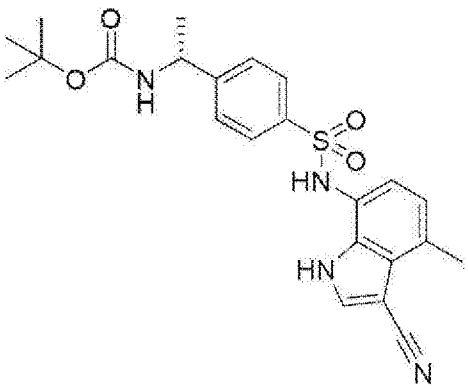


[0484] 参考例化合物１７－２（２．７２ｇ）のアセトニトリル（５０．０ｍＬ）－２Ｎ塩酸（１０．０ｍＬ）溶液に、氷冷下、Ｎ－クロロスクシンイミド（

４．３０ｇ）を加え、同温にて２時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～７５：２５）することにより、標題化合物（２．２１ｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　ｐｐｍ　１．３２－１．５１（１２Ｈ，ｍ），４．８７（２Ｈ，ｂｒｓ），７．４８－７．６０（２Ｈ，ｍ），７．９３－８．０６（２Ｈ，ｍ）

[0485] （１７－４）ｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバメート（参考例化合物１７－４）

[0486] [化164]

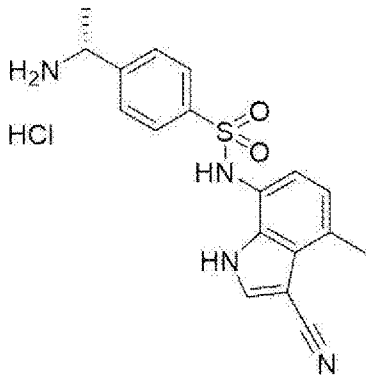


[0487] 参考例化合物１７－３（２．２０ｇ）のテトラヒドロフラン（６６．０ｍＬ）溶液に、室温にて参考例化合物９（１．１８ｇ）とピリジン（２．７７ｍＬ）を加え、同温にて２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をクロロホルムで懸濁洗浄し、濾過することにより、標題化合物（１．６７ｇ）を淡褐色固体として得た。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製することにより、標題化合物（０．８４ｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0488] （１７－５）４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］－Ｎ－（３－シアノ－４

－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド塩酸塩（参考例化合物１７）

[0489] [化165]

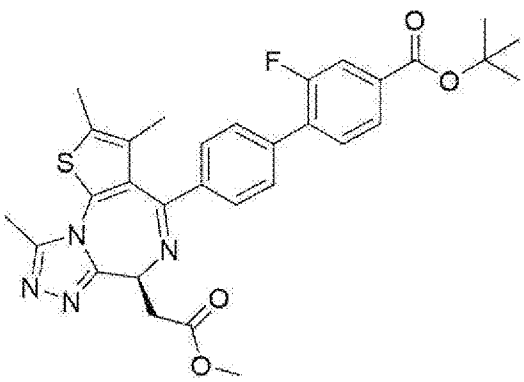


[0490] 実施例化合物１７－４（２．４７ｇ）に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（２５．０ｍＬ）を室温にて加えた。同温にて３時間撹拌後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、固体を懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（２．２７ｇ）を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0491] 参考例１８

（１８－１）ｔ－ブチル　２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（参考例化合物１８－１）

[0492] [化166]

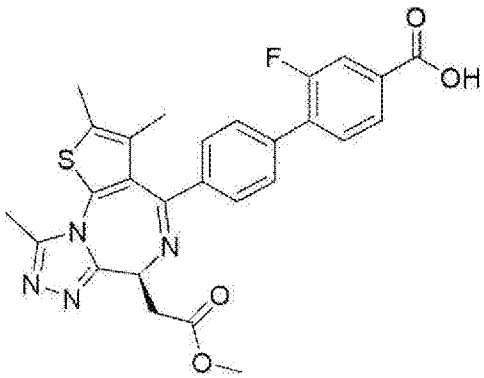


[0493] 参考例化合物３（３００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）に溶

解させ、４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸　ｔ－ブチル（１８０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６９ｍｇ）、リン酸カリウム（３７８ｍｇ）および水（０．０３９ｍL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）で精製することにより、標題化合物（３００ｍｇ）を白色紛体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0494] （１８－２）２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（参考例化合物１８）

[0495] [化167]

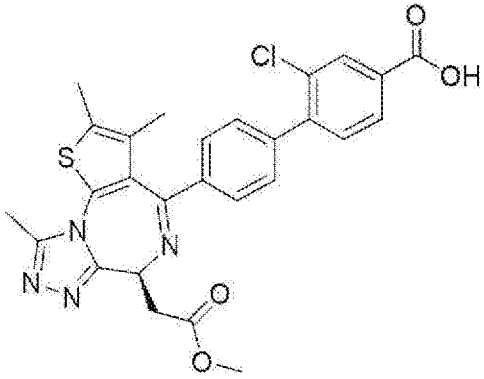


[0496] 参考例化合物１８－１（２９０ｍｇ）をジクロロメタン（２．０ｍＬ）に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝４にした。クロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（２４６ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0497] 参考例１９

（１９－１）２－クロロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（参考例化合物１９）

[0498] [化168]

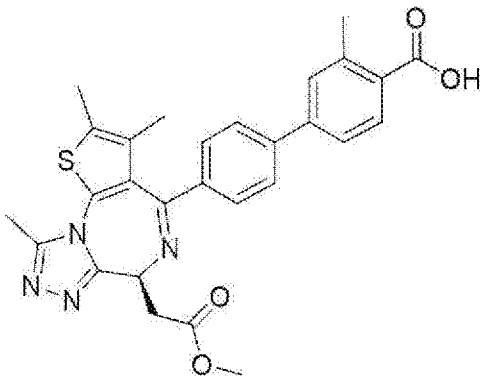


[0499] 参考例化合物３（３６４ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３．２ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－３－クロロ安息香酸（１５０ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、３０ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒（５０ｍｇ）、フッ化セシウム（２９０ｍｇ）および水（０．８０mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝１にした。水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（２４７ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．３，５３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0500] 参考例２０

（２０－１）４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］－３－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（参考例化合物２０）

[0501] [化169]



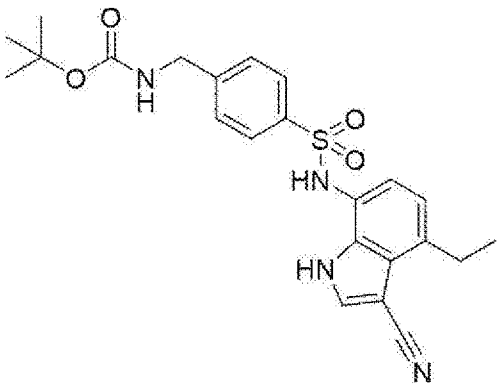
[0502] 参考例化合物３（２３１ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－２－メチル安息香酸（８７ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－2’，4’，6’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、１９ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒（３２ｍｇ）、フッ化セシウム（１８５ｍｇ）および水（０．５０mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝１にした。水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（２２９ｍｇ）を白色粉体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0503] 参考例２１

（２１－１）ｔ－ブチル （｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバメート（参考例化合物２１－１）

[0504]

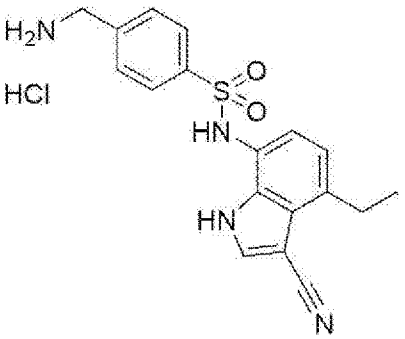
[化170]



[0505] 参考例化合物１６（３４７ｍｇ）のテトラヒドロフラン（９．４ｍＬ）溶液に、室温にてｔ－ブチル　Ｎ－［（４－クロロスルホニルフェニル）メチル］カルバメート（６３０ｍｇ）とピリジン（０．７６ｍＬ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテル－ヘキサン（１：１）にて懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（７３０ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５３．３［Ｍ－Ｈ］－

[0506] （２１－２）４－（アミノメチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド　塩酸塩（参考例化合物２１）

[0507] [化171]



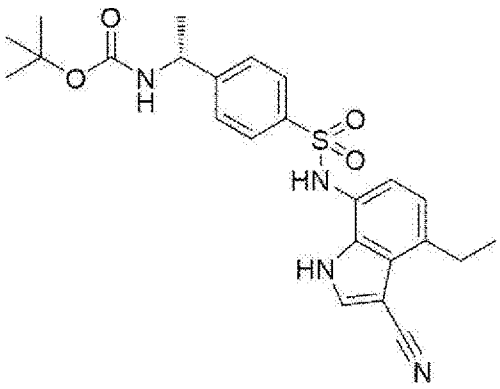
[0508] 参考例化合物２１－１（７２０ｍｇ）に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（７．２ｍＬ）を室温にて加えた。同温にて１６時間撹拌後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、固体を懸濁洗浄後、濾取することにより、標

題化合物（６５３ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0509] 参考例２２

（２２－１）ｔ－ブチル　［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバメート（参考例化合物２２－１）

[0510] [化172]

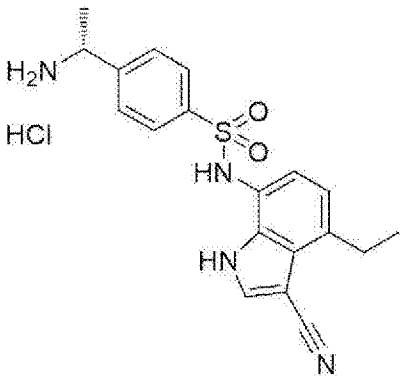


[0511] 参考例化合物１６（３００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（８．０ｍＬ）溶液に、室温にて参考例化合物１７－３（５７０ｍｇ）とピリジン（０．６５ｍＬ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサン－クロロホルム（１５：１）にて懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（７１０ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６７．３［Ｍ－Ｈ］$^-$

[0512] （２２－２）４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］－Ｎ－（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド塩酸塩（参考例化合物２２）

[0513]

[化173]

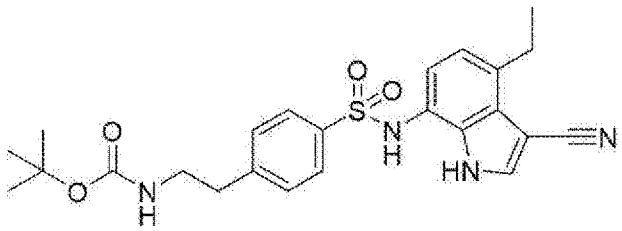


[0514] 参考例化合物２２－１（７０１ｍｇ）に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（７．０ｍＬ）を室温にて加えた。同温にて１６時間撹拌後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、固体を濾取することにより、標題化合物（６５３ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0515] 参考例２３

（２３－１）ｔ－ブチル （２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバメート（参考例化合物２３－１）

[0516] [化174]

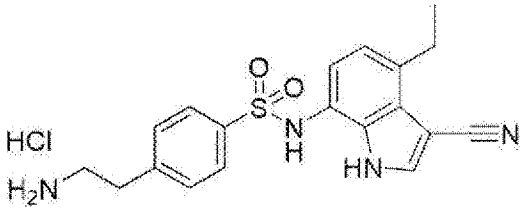


[0517] 参考例化合物１６（３００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（８．０ｍＬ）溶液に、室温にてｔ－ブチル Ｎ－２－［４－（クロロスルホニル）フェニル］エチルカルバメート（５７０ｍｇ）とピリジン（０．６５ｍＬ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテル－ヘキサン（１：１）にて懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（７１０ｍｇ）をベージュ色固体

として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６７．３［Ｍ－Ｈ］－

[0518] （２３－２）４－（２－アミノエチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド　塩酸塩（参考例化合物２３）

[0519] [化175]

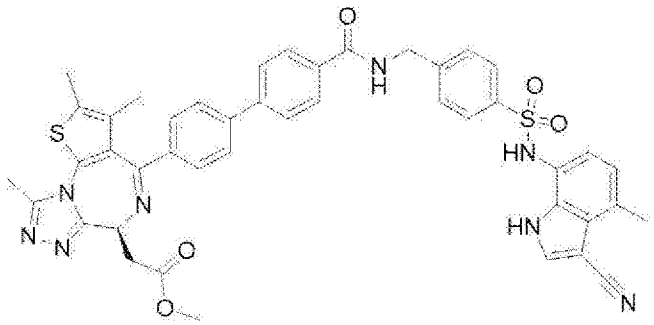


[0520] 参考例化合物２３－１（７０２ｍｇ）に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（７．０ｍＬ）を室温にて加えた。同温にて１６時間撹拌後、反応液をジエチルエーテルで希釈し、固体を懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（６１０ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0521] 実施例１

（１－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１）

[0522] [化176]



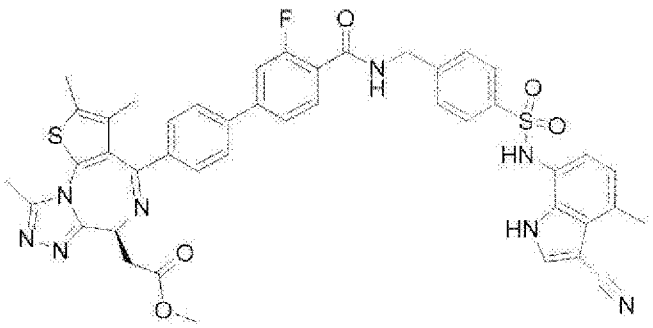
[0523] 参考例化合物４（５０ｍｇ）、参考例化合物５（３８ｍｇ）及びトリエチ

ルアミン（０．０４２ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）溶液にＨＡＴＵ（４６ｍｇ）を室温にて加え、同温にて５時間撹拌した。氷冷下、反応液に水を加え、クロロホルムで２回抽出した。合わせた有機層を水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（４９ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0524] 実施例２

（２－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２）

[0525] [化177]

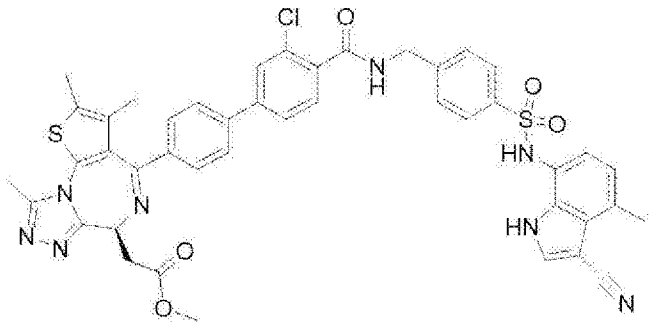


[0526] 参考例化合物１２（７８ｍｇ）、参考例化合物５（５６ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５２ｍＬ）、ＨＡＴＵ（８６ｍｇ）の混合物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（８６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0527] 実施例３

（３－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛3’－クロロ－4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物３）

[0528] [化178]



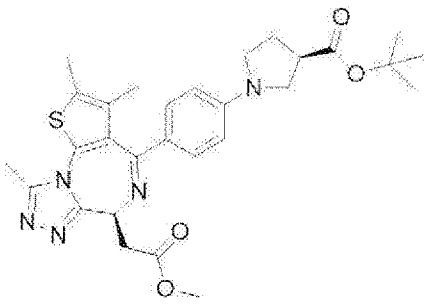
[0529] 参考例化合物１３（８０ｍｇ）、参考例化合物５（５６ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５２ｍＬ）、ＨＡＴＵ（８６ｍｇ）の混合物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（１１５ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５７．６，８５９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0530] 実施例４

（４－１）ｔ－ブチル　（３Ｒ）－１－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピロリジン－３－カルボキシラート（実施例化合物４－１）

[0531]

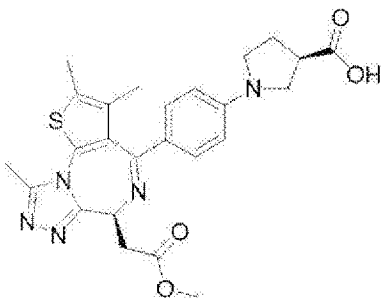
[化179]



[0532] 窒素気流下、参考例化合物１（２００ｍｇ）、ｔ－ブチル　ピロリジン－３－カルボキシラート（９９ｍｇ）、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（４０ｍｇ）、リン酸カリウム（２５６ｍｇ）、水（０．０４３ｍＬ）をテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）溶媒中、１００分加熱還流した。反応液を放冷し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後に活性炭でろ過し、メタノール、テトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（２６６ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0533] （４－２）（３Ｒ）－１－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピロリジン－３－カルボン酸（実施例化合物４－２）

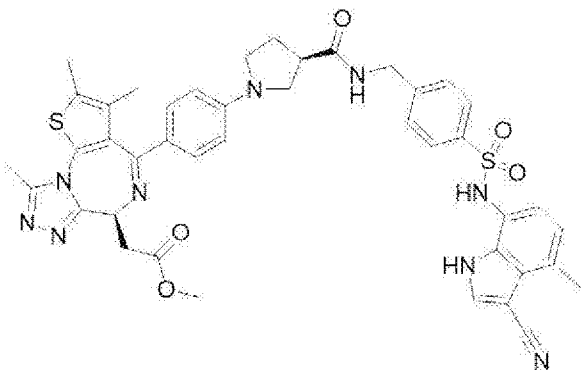
[0534] [化180]



[0535] 実施例化合物４－１（２６６ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム－トルエンで３回共沸した。残渣を酢酸エチルに溶解し、撹拌しながら、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３０ｍＬ）を少しずつ加えた。ヘキサン（２．５ｍＬ）を滴下し、室温にて１時間撹拌した。生じた固体を濾過し、酢酸エチル－ヘキサン混合液（２：１）で洗浄することにより、標題化合物（１８１ｍｇ）を黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0536] （４－３）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛（３Ｒ）－３－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピロリジン－１－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４）

[0537] [化181]



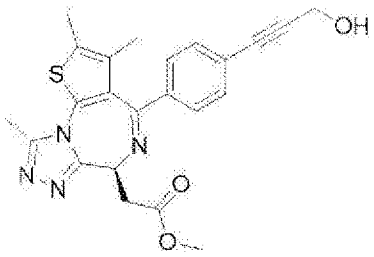
[0538] 実施例２において参考例化合物１２の代わりに実施例化合物４－２（７４ｍｇ）を用いて（２－１）と同様の反応、処理をすることにより標題化合物（１１１ｍｇ）を黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0539] 実施例５

（５－１）メチル ｛（６Ｓ）－４－［４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３

，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物５－１）

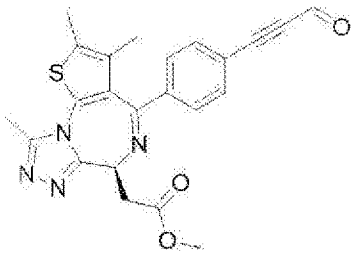
[0540] [化182]



[0541] 参考例化合物１（１００ｍｇ）、プロパルギルアルコール（２７ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、１２ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（２１ｍｇ）、リン酸カリウム（１０２ｍｇ）およびテトラヒドロフラン（１．２mL）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水－水（１：１）で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０，プレカラム：ＮＨシリカゲル）にて精製し、標題化合物（６３ｍｇ）を淡黄色粘体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0542] （５－２）メチル　｛（６Ｓ）－２，３，９－トリメチル－４－［４－（３－オキソプロパ－１－イン－１－イル）フェニル］－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物５－２）

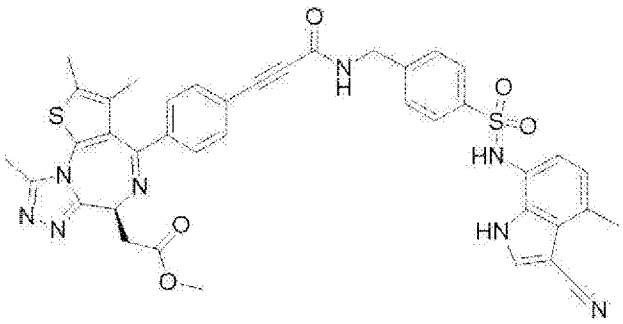
[0543] [化183]



[0544] ジクロロメタン（１．２ｍＬ）中の実施例化合物５－１（６０ｍｇ）に、１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬、７１ｍｇ）を加え、室温にて３０分撹拌した。反応液に飽和重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和重曹水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）で精製することにより、標題化合物（５９ｍｇ）を淡黄色粘体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0545] （５－３）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛３－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）アミノ］－３－オキソプロパ－１－イン－１－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５）

[0546] [化184]



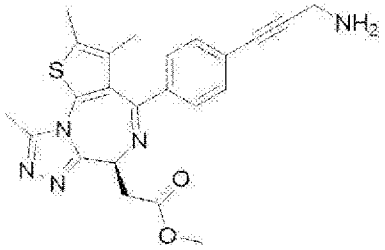
[0547] 実施例化合物５－２（５７ｍｇ）、２－メチル－ブタ－２－エン（０．０２１ｍＬ）のアセトニトリル（３．０ｍＬ）溶液に、８０％亜塩素酸ナトリウム（１８ｍｇ）とリン酸二水素ナトリウム（１９ｍｇ）の水（１．０ｍＬ）溶液を加え、室温にて３０分撹拌した。反応液に２－メチル－ブタ－２－エン（０．０２１ｍＬ）、８０％亜塩素酸ナトリウム（１８ｍｇ）及びリン酸二水素ナトリウム（１９ｍｇ）を室温にて追加し、同温にて更に３０分撹

拌した。反応液を減圧濃縮した後、エタノールを加え再度減圧濃縮した。得られた残渣に室温にて、参考例化合物５（４７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）を加え、最後にＨＡＴＵ（５７ｍｇ）を加えた。同温にて１６時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）することにより、標題化合物（１７ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0548] 実施例６

（６－１）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（３－アミノプロパ－１－イン－１－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物６－１）

[0549] [化185]

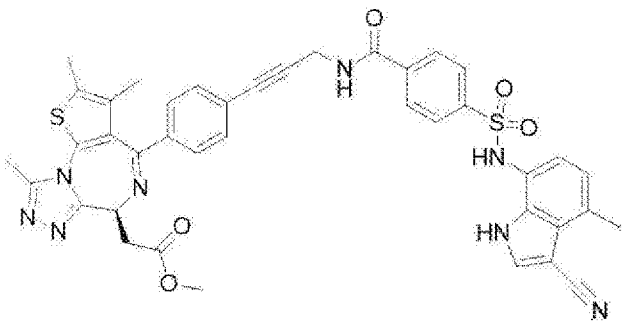


[0550] 参考例化合物１（２５ｍｇ）、プロパルギルアミン（０．０１９ｍＬ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、３ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（５ｍｇ）、リン酸カリウム（６４ｍｇ）およびテトラヒドロフラン（０．３mL）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノ

ール＝９５：５～９０：１０）にて精製し、標題化合物（１５ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0551] （６－２）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（３－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］ベンズアミド｝プロパ－１－イン－１－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物６）

[0552] [化186]



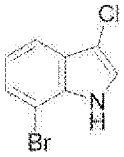
[0553] 実施例化合物６－１（１４ｍｇ）、参考例化合物６（１３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．４ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ）とＨＡＴＵ（１５ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）することにより、標題化合物（２０ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0554] 実施例７

（７－１）７－ブロモ－３－クロロ－１Ｈ－インドール（実施例化合物７－１）

[0555]

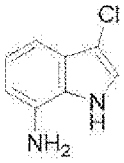
[化187]



[0556] ７－ブロモ－１Ｈ－インドール（５００ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ－クロロスクシンイミド（３５８ｍｇ）を加え、同温にて２時間撹拌した。反応液に飽和重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～９０：１０）で精製することにより、標題化合物（５７７ｍｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　７．０９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７７Ｈｚ），７．２４－７．２７（１Ｈ，ｍ），７．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７１，０．６４Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝７．９６，０．７７Ｈｚ），８．２５（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0557] （７－２）３－クロロ－１Ｈ－インドール－７－アミン（実施例化合物７－２）

[0558] [化188]

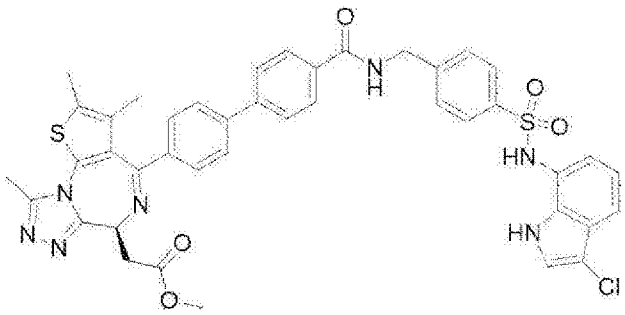


[0559] 参考例９において、参考例化合物８の代わりに実施例化合物７－１（５７０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１６３ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６７．０，１６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0560] （７－３）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－クロロ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル

－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７）

[0561] [化189]

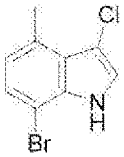


[0562] 実施例化合物７－２（１８ｍｇ）と参考例化合物１０（５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）溶液に、室温にてピリジン（０．０６０ｍＬ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）で精製することにより、標題化合物（３７ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４，８２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0563] 実施例８

（８－１）７－ブロモ－３－クロロ－４－メチル－１Ｈ－インドール（実施例化合物８－１）

[0564] [化190]

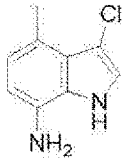


[0565] 実施例７において、７－ブロモ－１Ｈ－インドールの代わりに７－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－インドール（２００ｍｇ）を用いて、（７－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２１２ｍｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　２．７５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．６４Ｈｚ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８７Ｈ

ｚ），７．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７０Ｈｚ），７．２４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７１Ｈｚ），８．２２（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１．６７Ｈｚ）

[0566] （８－２）３－クロロ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－アミン（実施例化合物８－２）

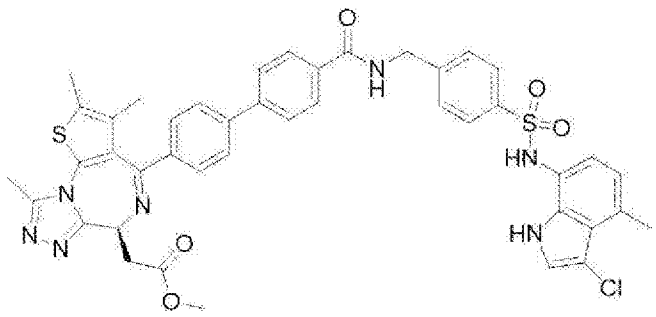
[0567] [化191]



[0568] 参考例９において、参考例化合物８の代わりに実施例化合物８－１（２０５ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５６ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８１．０，１８３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0569] （８－３）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－クロロ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８）

[0570] [化192]

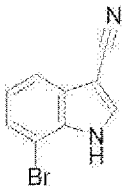


[0571] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに実施例化合物８－２（２０ｍｇ）、及び参考例化合物１０（５０ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４４ｍｇ）を灰色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３２．４，８３４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0572] 実施例９

（９－１）７－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物９－１）

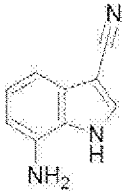
[0573] [化193]



[0574] 参考例８において、参考例化合物７の代わりに７－ブロモ－１Ｈ－インドール（５００ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５４８ｍｇ）を淡褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　７．２０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ），７．５０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７１，０．７７Ｈｚ），７．７３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９６Ｈｚ），７．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．９５Ｈｚ），８．８４（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0575] （９－２）７－アミノ－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物９－２）

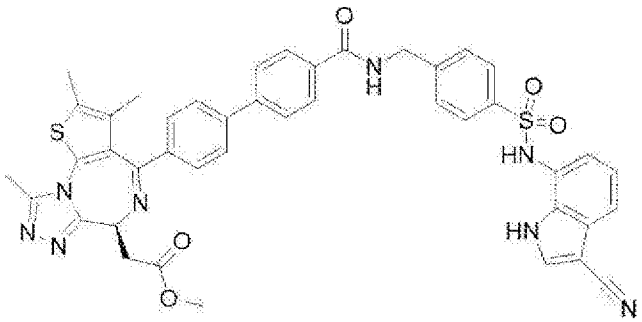
[0576] [化194]



[0577] 参考例９において、参考例化合物８の代わりに実施例化合物９－１（５４２ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３２２ｍｇ）を淡褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　５．３３（２Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．５８，０．９０Ｈｚ），６．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．９６，０．９０Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．７７Ｈｚ），８．１３（１Ｈ，ｓ），１１．７３（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0578] （９－３）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９）

[0579] [化195]

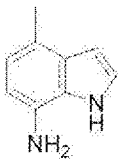


[0580] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに実施例化合物９－２（１５ｍｇ）、及び参考例化合物１０（４４ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４０ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0581] 実施例１０

（１０－１）４－メチル－１Ｈ－インドール－７－アミン（実施例化合物１０－１）

[0582] [化196]

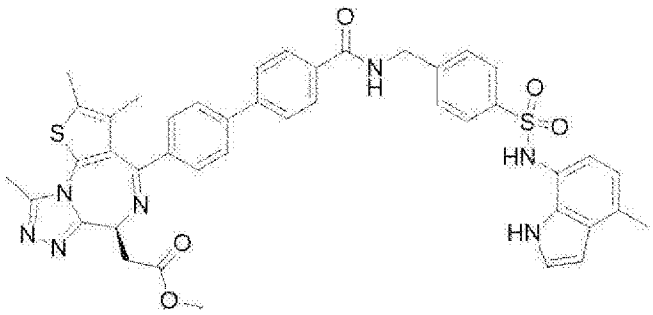


[0583] 参考例９において、参考例化合物８の代わりに参考例化合物７（９２ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２９ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0584] （１０－２）メチル　［（６Ｓ）－２，３，９－トリメチル－４－｛4’－［（｛４－［（４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル

｝－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１０）

[0585] [化197]

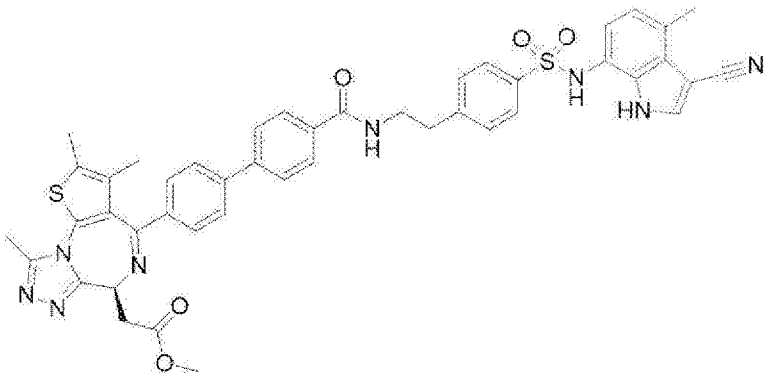


[0586] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに実施例化合物１０－１（２８ｍｇ）、及び参考例化合物１０（１２０ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１０７ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0587] 実施例１１

（１１－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１）

[0588] [化198]



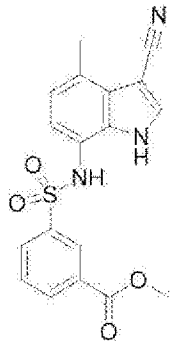
[0589] 参考例化合物４（７５ｍｇ）、参考例化合物１１（６５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７８ｍＬ）、ＨＡＴＵ（８６ｍｇ）の

混合物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（１１５ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．４［Ｍ＋Ｈ］+

[0590] 実施例１２

（１２－１）メチル　３－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］ベンゾアート（実施例化合物１２－１）

[0591] [化199]

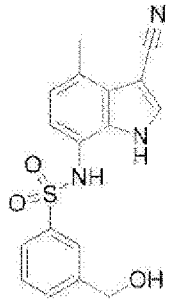


[0592] 参考例化合物９（２００ｍｇ）、３－（クロロスルホニル）安息香酸メチル（３０２ｍｇ）、トリエチルアミン（０．３３ｍＬ）をクロロホルム（５．０ｍＬ）中、室温で７時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、水層をＰｈａｓｅＳｅｐａｒａｔｏｒで除去、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～３０：７０）、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製し、標題化合物（１９０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．３［Ｍ＋Ｈ］+

[0593] （１２－２）Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）－３－（ヒドロキシメチル）ベンゼン－１－スルホンアミド（実施例化合物１２－２）

[0594]

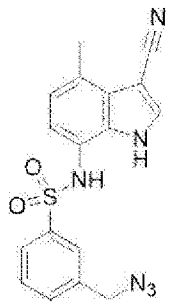
[化200]



[0595] 実施例化合物１２－１（１９０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、２Ｍ水素化ホウ素リチウム／テトラヒドロフラン溶液（０．７７ｍＬ）及びメタノール（０．０６３ｍＬ）を加えて室温に自然昇温しながら４時間撹拌した。２Ｍ水素化ホウ素リチウム／テトラヒドロフラン溶液（０．７７ｍＬ）を追加し、室温で３時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸を少しずつ加えて撹拌し、続いてクロロホルムを加えて撹拌した。水層をＰｈａｓｅＳｅｐａｒａｔｏｒで除去し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（１２４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0596] （１２－３）３－（アジドメチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド（実施例化合物１２－３）

[0597] [化201]

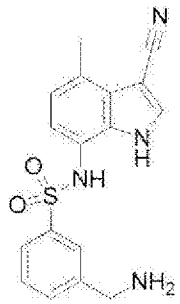


[0598] 実施例化合物１２－２（１２４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）溶液に２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート（２０７ｍｇ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－

ウンデセン（１１１ｍｇ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸、酢酸エチルを加えて撹拌した。有機層を分離し、食塩水で２回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０～５０：５０）にて精製することにより、標題化合物（６９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0599] （１２－４）３－（アミノメチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド（実施例化合物１２－４）

[0600] [化202]

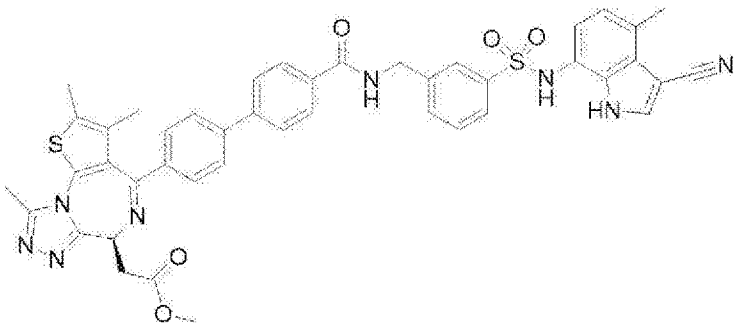


[0601] 実施例化合物１２－３（６９ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（６４ｍｇ）、水（０．５ｍＬ）をテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中、５０℃で６時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、生じた固体をクロロホルムで懸濁洗浄後、濾取し、乾燥することにより標題化合物（６０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0602] （１２－５）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛３－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２）

[0603]

[化203]

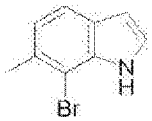


[0604] 実施例１１において参考例化合物１１の代わりに実施例化合物１２－４を用いて（１１－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0605] 実施例１３

（１３－１）７－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－インドール（実施例化合物１３－１）

[0606] [化204]

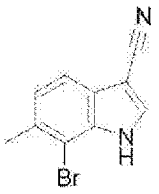


[0607] 参考例７において、１－ブロモ－４－メチル－２－ニトロベンゼンの代わりに２－ブロモ－３－ニトロトルエン（２１６０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１１０８ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　２．５２（３Ｈ，ｓ），６．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．２１，２．１８Ｈｚ），７．００（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９６Ｈｚ），７．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．０８，２．４４Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９６Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0608] （１３－２）７－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物１３－２）

[0609]

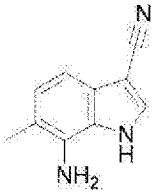
[化205]



[0610] 参考例８において、参考例化合物７の代わりに実施例化合物１３－１（５００ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４６１ｍｇ）をベージュ色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　２．５４（３Ｈ，ｓ），７．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），８．７２（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0611] （１３－３）７－アミノ－６－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物１３－３）

[0612] [化206]

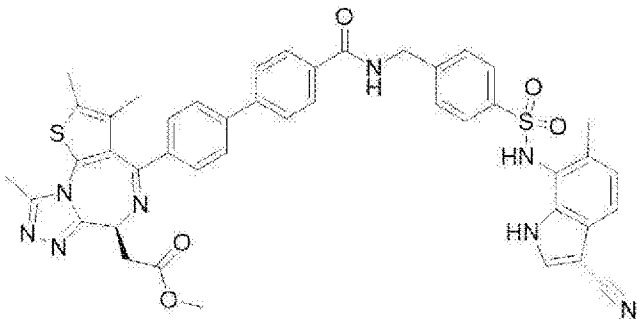


[0613] 参考例９において、参考例化合物８の代わりに実施例化合物１３－２（４５５ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１４６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0614] （１３－４）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－６－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３）

[0615]

[化207]

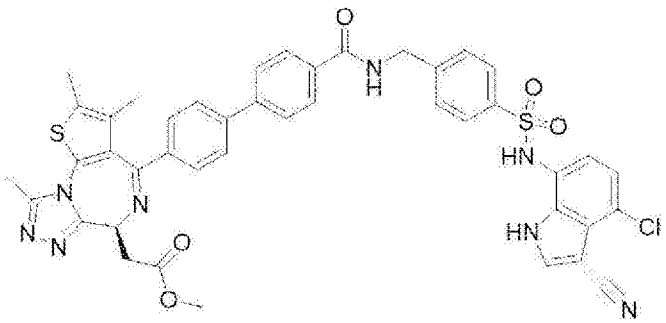


[0616] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに実施例化合物１３－３（１７ｍｇ）、及び参考例化合物１０（６０ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３４ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0617] 実施例１４

（１４－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（４－クロロ－３－シアノ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４）

[0618] [化208]

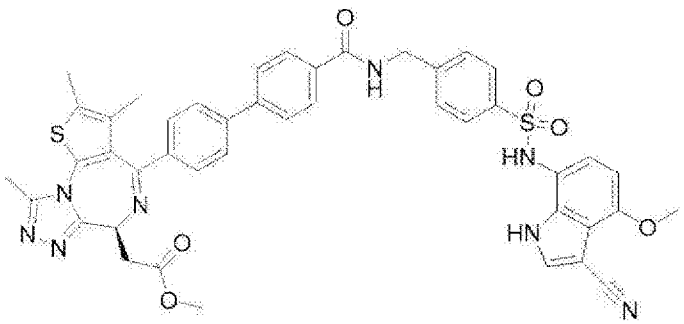


[0619] 実施例１３において、２－ブロモ－３－ニトロトルエンの代わりに１－ブロモ－４－クロロ－２－ニトロベンゼンを用いて、（１３－１）－（１３－４）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４３．４，８４５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0620] 実施例１５

（１５－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛4－［（３－シアノ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［1，1’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１５）

[0621] [化209]



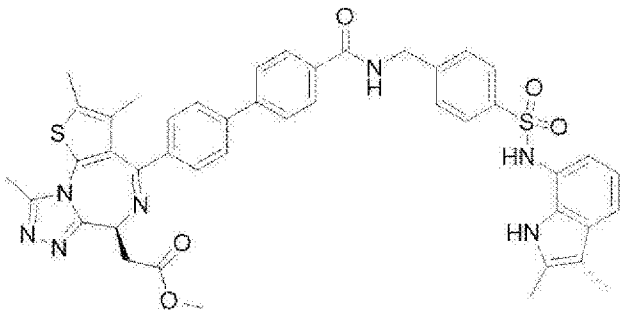
[0622]　実施例１３において、２－ブロモ－３－ニトロトルエンの代わりに４－ブロモ－３－ニトロアニソールを用いて、（１３－１）－（１３－４）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を紫色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0623] 実施例１６

（１６－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛4－［（2，3－ジメチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［1，1’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１６）

[0624]

[化210]

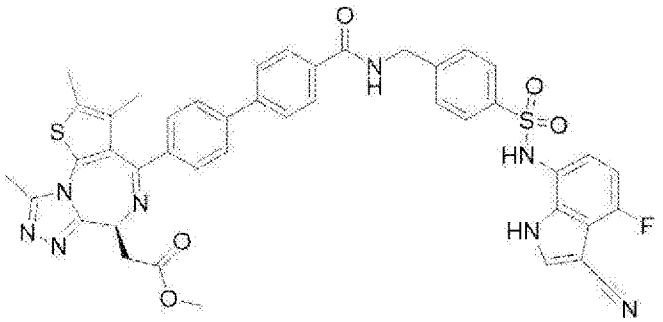


[0625] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに２，３－ジメチル－１Ｈ－インドール－７－アミン（１７ｍｇ）、及び参考例化合物１０（５０ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２２ｍｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0626] 実施例１７

（１７－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１７）

[0627] [化211]



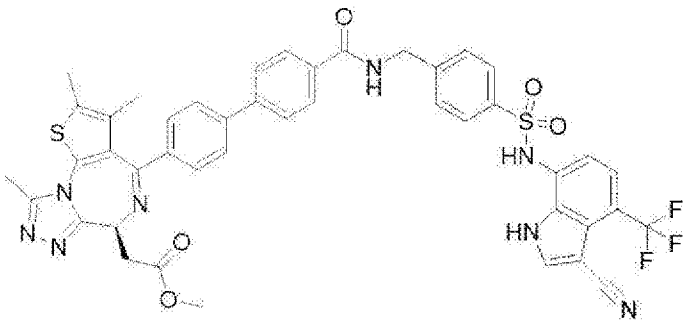
[0628] 実施例１３において、２－ブロモ－３－ニトロトルエンの代わりに１－ブロモ－４－フルオロ－２－ニトロベンゼンを用いて、（１３－１）－（１３－４）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色粉体

として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0629] 実施例１８

（１８－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（４－｛［３－シアノ－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インドール－７－イル］スルファモイル｝フェニル）メチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１８）

[0630] [化212]



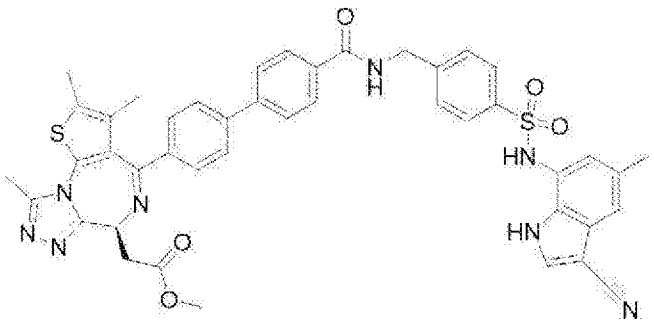
[0631]　実施例１３において、２－ブロモ－３－ニトロトルエンの代わりに１－ブロモ－２－ニトロ－４－トリフルオロメチルベンゼンを用いて、（１３－１）－（１３－４）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0632] 実施例１９

（１９－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－５－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１９）

[0633]

[化213]

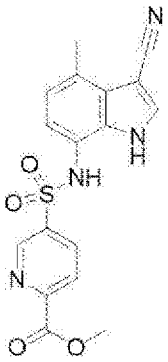


[0634] 実施例１３において、２－ブロモ－３－ニトロトルエンの代わりに３－ブロモ－４－ニトロトルエンを用いて、（１３－１）－（１３－４）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0635] 実施例２０

（２０－１）メチル　５－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］ピリジン－２－カルボキシラート（実施例化合物２０－１）

[0636] [化214]

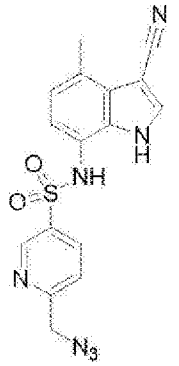


[0637] 参考例化合物９（３００ｍｇ）、５－（クロロスルホニル）ピリジン－２－カルボン酸メチル（４５４ｍｇ）、ピリジン（０．７１ｍＬ）をテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中、室温で４時間撹拌した。反応液に酢酸エチル及び１Ｎ塩酸を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。固体に飽和重曹水、テトラヒドロフランを加えて撹拌し、その後クロロホルムを加え、水層をＰｈａｓｅＳｅｐａｒａｔｏｒで除去、有機層を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルにて懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（２１０ｍｇ

）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0638] （２０－２）６－（アジドメチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ピリジン－３－スルホンアミド（実施例化合物２０－２）

[0639] [化215]

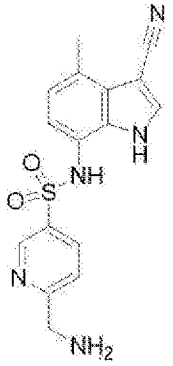


[0640] 窒素気流下、実施例化合物２０－１（２１０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）懸濁液に２Ｍ水素化ホウ素リチウム／テトラヒドロフラン溶液（１．１４ｍＬ）を加えて室温で５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて撹拌し、続いてクロロホルムを加えて撹拌し、水層をＰｈａｓｅＳｅｐａｒａｔｏｒで除去、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、白色固体（７５ｍｇ）を得た。この固体、及び２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート（１２５ｍｇ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．０６６ｍＬ）をテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、クロロホルムを加えて撹拌し、水層をＰｈａｓｅＳｅｐａｒａｔｏｒで除去、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～３０：７０）にて精製し、標題化合物（６３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0641] （２０－３）６－（アミノメチル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ピリジン－３－スルホンアミド（実施例化合物２

０－３）

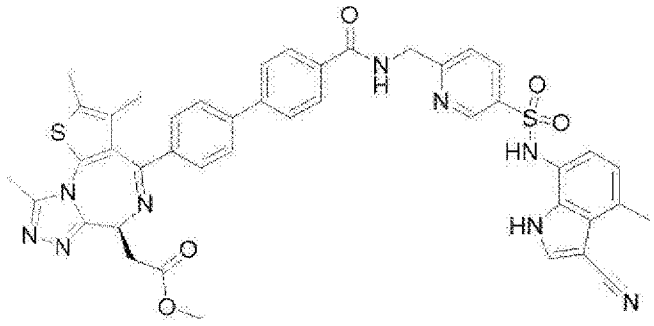
[0642] [化216]



[0643] 実施例１２において、実施例化合物１２－３の代わりに実施例化合物２０－２（６３ｍｇ）を用いて（１２－４）と同様の反応、処理をすることにより標題化合物（２４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0644] （２０－４）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛５－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］ピリジン－２－イル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２０）

[0645] [化217]

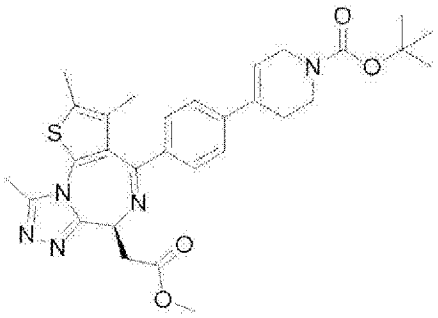


[0646] 実施例１１において参考例化合物１１の代わりに実施例化合物２０－３を用いて（１１－１）と同様の反応、処理をすることにより標題化合物を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0647] 実施例２１

（２１－１）ｔ－ブチル　４－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（実施例化合物２１－１）

[0648] [化218]

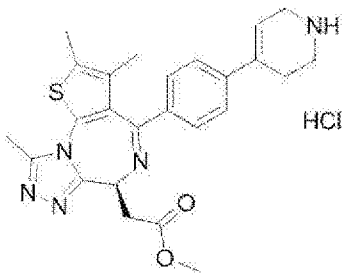


[0649] アルゴン気流下、参考例化合物１（５００ｍｇ）、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－ボロン酸ピナコールエステル（４４７ｍｇ）、酢酸パラジウム（７ｍｇ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（９９ｍｇ）、フッ化カリウム（２１０ｍｇ）、水（０．０７８ｍＬ）をテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）溶媒中、７時間加熱還流した。酢酸エチルを用いて反応液を珪藻土にて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～２０：８０）にて精製し、標題化合物（６８０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0650] （２１－２）メチル　｛（６Ｓ）－２，３，９－トリメチル－４－［４－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）フェニル］－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート　塩酸塩（実施例化合物２１－２）

[0651]

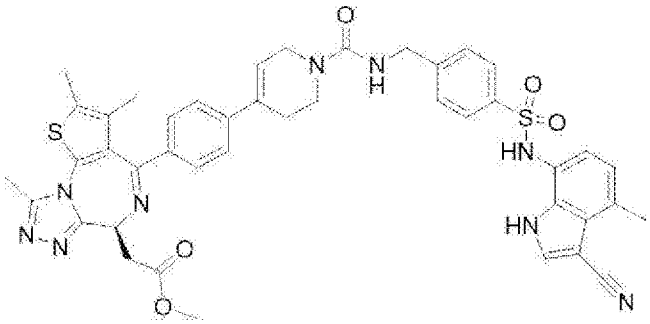
[化219]



[0652] 実施例化合物２１－１（２１７ｍｇ）のメタノール（０．５ｍＬ）溶液に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（２．０ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄し、濾取、乾燥することにより、標題化合物（１９８ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0653] （２１－３）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛１－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２１）

[0654] [化220]



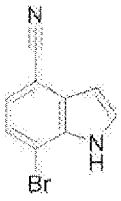
[0655] トリホスゲン（２２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）溶液に参考例化合物５（６８ｍｇ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ）を加え室温で１５分撹拌し、続いて実施例化合物２１－２（１００ｍｇ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、酢酸エチルで３回抽出

し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製し、ジエチルエーテルにて懸濁洗浄し、濾取、乾燥することにより標題化合物（６０ｍｇ）を乳白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0656] 実施例２２

（２２－１）７－ブロモ－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル（実施例化合物２２－１）

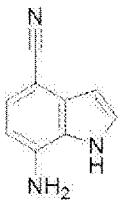
[0657] [化221]



[0658] 参考例７において、１－ブロモ－４－メチル－２－ニトロベンゼンの代わりに４－ブロモ－３－ベンゾニトリル（２２７０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５４０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　６．８６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．２１，２．１８Ｈｚ），７．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３５Ｈｚ），７．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ），７．４６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝３．２１Ｈｚ），８．６５（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0659] （２２－２）７－アミノ－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル（実施例化合物２２－２）

[0660] [化222]

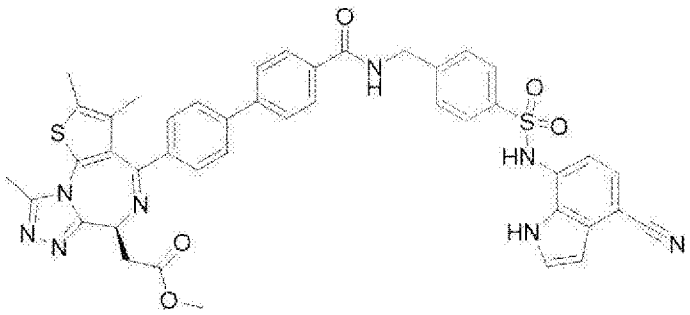


[0661] 参考例９において、参考例化合物８の代わりに実施例化合物２２－１（１００ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－

ｄ６）δ ｐｐｍ ６．０６（２Ｈ，ｓ），６．３４－６．４１（２Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９６Ｈｚ），７．４９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．８３Ｈｚ），１１．１５（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0662] （２２－３）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（４－シアノ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２２）

[0663] [化223]

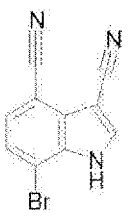


[0664] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに実施例化合物２２－２（２９ｍｇ）、及び参考例化合物１０（８０ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２６ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0665] 実施例２３

（２３－１）７－ブロモ－１Ｈ－インドール－３，４－ジカルボニトリル（実施例化合物２３－１）

[0666] [化224]

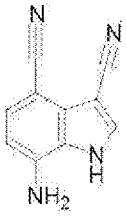


[0667] 参考例８において、参考例化合物７の代わりに実施例化合物２２－１（１００ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４

８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６．０，２４８．０［Ｍ＋Ｈ］＋

[0668] （２３－２）７－アミノ－１Ｈ－インドール－３，４－ジカルボニトリル（実施例化合物２３－２）

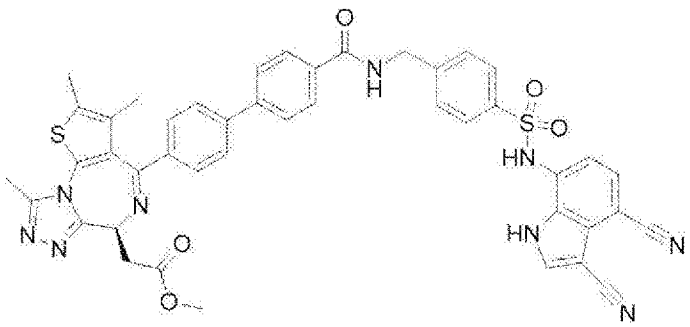
[0669] [化225]



[0670] 参考例９において、参考例化合物８の代わりに実施例化合物２３－１（４５ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８３．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0671] （２３－３）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３，４－ジシアノ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２３）

[0672] [化226]

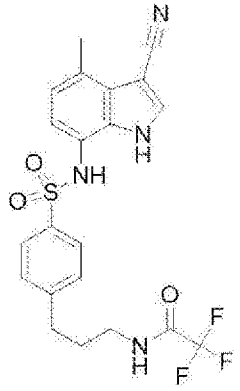


[0673] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに実施例化合物２３－２（９．４ｍｇ）、及び参考例化合物１０（７２ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１５ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４．５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0674] 実施例２４

（２４－１）Ｎ－（３－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝プロピル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（実施例化合物２４－１）

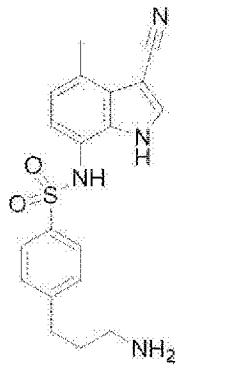
[0675] [化227]



[0676] 実施例２０において５－（クロロスルホニル）ピリジン－２－カルボン酸メチルの代わりに４－［３－（トリフルオロアセトアミド）プロピル］ベンゼンスルホニルクロリドを用い（２０－１）と同様の反応、処理をすることにより標題化合物を褐色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0677] （２４－２）４－（３－アミノプロピル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド（実施例化合物２４－２）

[0678] [化228]

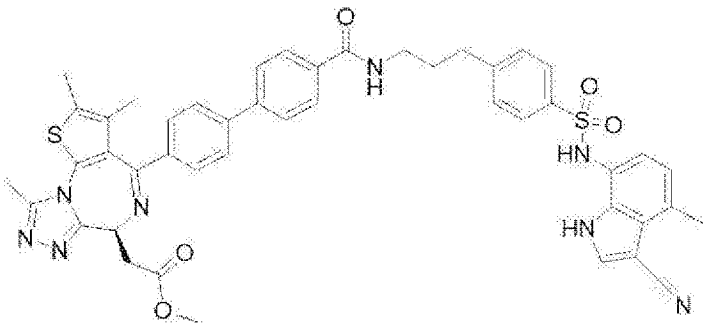


[0679] 実施例化合物２４－１（６１０ｍｇ）、炭酸カリウム（５４５ｍｇ）、水（０．８ｍＬ）をメタノール（８．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。メ

タノールを減圧下に留去し、水を加えて撹拌した。１Ｎ塩酸（５ｍＬ）を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。水で懸濁洗浄し、乾燥することにより灰色固体を得た。この固体に炭酸カリウム（２７３ｍｇ）、水（０．５ｍＬ）、メタノール（５．０ｍＬ）を加え、６時間加熱還流した。メタノールを減圧下に留去し、水を加えて撹拌した。１Ｎ塩酸を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。水で懸濁洗浄し、濾取、乾燥することにより標題化合物（４５３ｍｇ）を灰色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0680] （２４－３）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（３－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝プロピル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２４）

[0681] [化229]



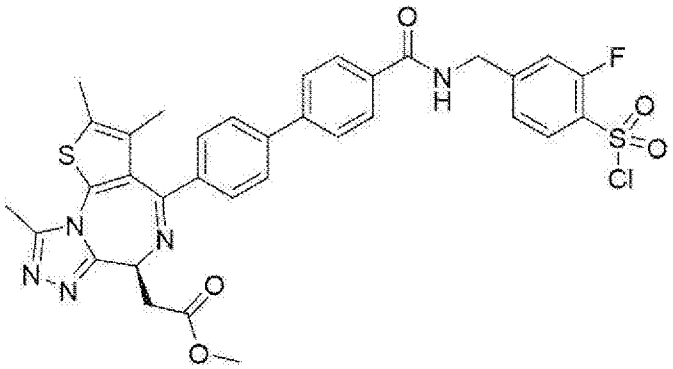
[0682] 実施例１１において参考例化合物１１の代わりに実施例化合物２４－２を用いて（１１－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0683] 実施例２５

（２５－１）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４’－（｛［４－（クロロスルホニル）－３－フルオロフェニル］メチル｝カルバモイル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－

イル｝アセタート（実施例化合物２５－１）

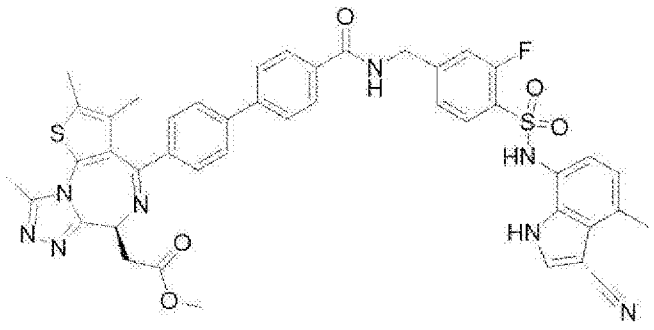
[0684] [化230]



[0685] 参考例１０において、４－ブロモベンジルアミンの代わりに４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩を用いて、（１０－１）－（１０－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８８．４［Ｍ－ＣＩ＋H_2O］$^+$

[0686] （２５－２）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］－３－フルオロフェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２５）

[0687] [化231]



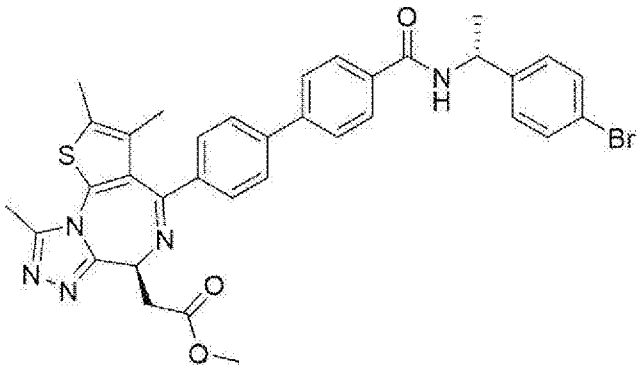
[0688] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに参考例化合物９（２６ｍｇ）、及び実施例化合物１０の代わりに実施例化合物２５－１（９７ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（６９ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４１

．５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0689] 実施例２６

（２６－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２６－１）

[0690] [化232]

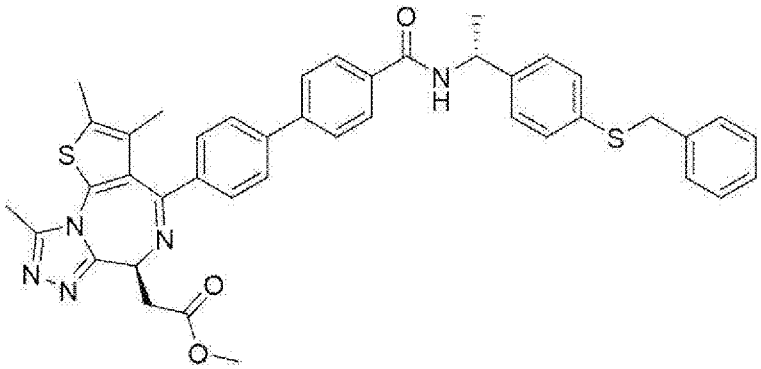


[0691] 参考例化合物４（１００ｍｇ）、（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）エタンアミン（４８ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（９１ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）の混合溶液を、室温にて１６時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）することにより、標題化合物（１５６ｍｇ）を淡黄色粉体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８２．４，６８４．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0692] （２６－２）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４’－（｛（１Ｒ）－１－［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］エチル｝カルバモイル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－

６－イル｝アセタート（実施例化合物２６－２）

[0693] [化233]

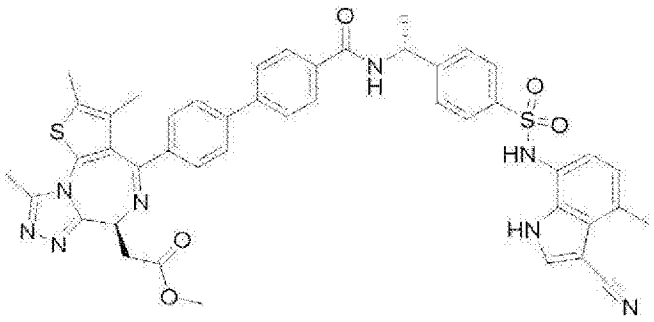


[0694] 実施例化合物２６－１（１３３ｍｇ）、ベンジルメルカプタン（０．０２８ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１０ｍＬ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（Ｘａｎｔｐｈｏｓ、２３ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１８ｍｇ）、トルエン（２．０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（０．７０ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１５０℃で０．５時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を直接ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）にて精製することにより、標題化合物（１２６ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0695] （２６－３）メチル ［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２６）

[0696]

[化234]



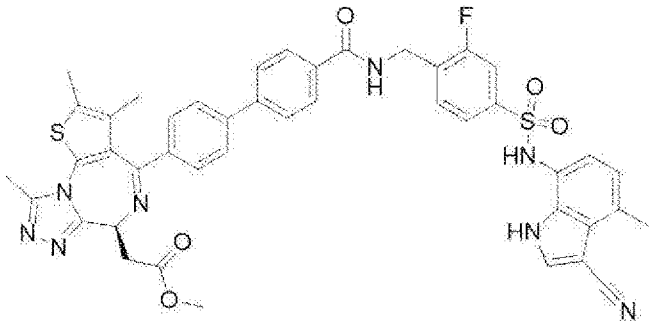
[0697] 実施例化合物２６－２（１２４ｍｇ）のアセトニトリル（２．５ｍＬ）－２Ｎ塩酸（０．５０ｍＬ）溶液に、氷冷下、Ｎ－クロロスクシンイミド（８０ｍｇ）を加え、同温にて２時間撹拌した。反応液に飽和食塩水－水（１：１）を加え、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣と参考例化合物９（３３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）溶液に、室温にてピリジン（０．１４ｍＬ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液に飽和食塩水－水（１：１）を加え、クロロホルム－メタノールで１回、クロロホルムで２回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９０：１０～５０：５０）で精製後、再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）で精製することにより、標題化合物の粗精製物を得た。粗精製物全量を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（１６ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0698] 実施例２７

（２７－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］－２－フルオロフェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセート

（実施例化合物２７）

[0699] [化235]

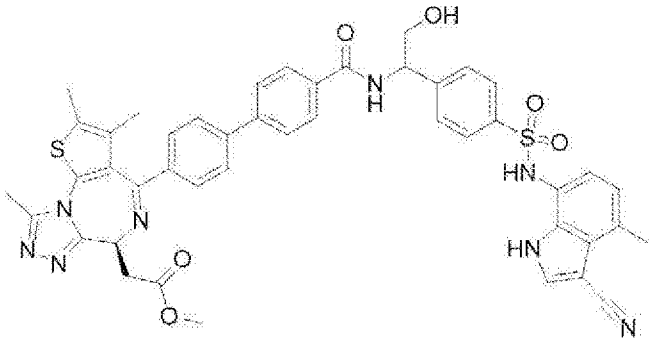


[0700] 実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに４－ブロモ－２－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩を用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0701] 実施例２８

（２８－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝－２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２８）

[0702] [化236]



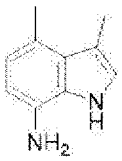
[0703] 実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）エタノールを用い

て、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５３．５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0704] 実施例２９

（２９－１）３，４－ジメチル－１Ｈ－インドール－７－アミン（実施例化合物２９－１）

[0705] [化237]

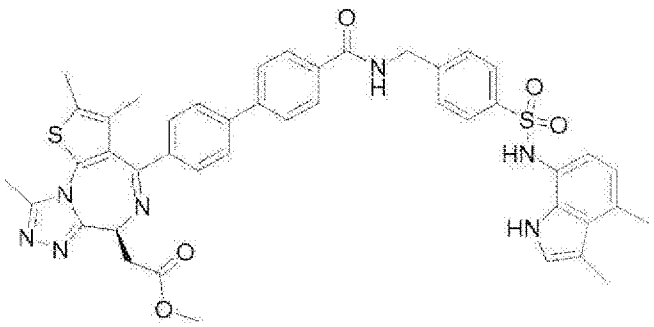


[0706] 窒素気流下、７－ブロモ－３，４－ジメチル－１Ｈ－インドール（４４３ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（５０１ｍｇ）、１．３Ｍリチウムビス(トリメチルシリル)アミド／テトラヒドロフラン溶液（５．３ｍＬ）、［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　ｃａｔａｌｙｓｔ、４７ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）中、７時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、クロロホルムを加えて撹拌し、水層をＰｈａｓｅＳｅｐａｒａｔｏｒで除去、有機層を減圧濃縮した。残渣及び塩酸ヒドロキシルアミン（３４４ｍｇ）、酢酸ナトリウム（４８７ｍｇ）をメタノール（３．０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）混合溶媒中、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重層水、クロロホルムを加えて撹拌し、水層をＰｈａｓｅＳｅｐａｒａｔｏｒで除去、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（２７９ｍｇ）を灰色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６１．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0707] （２９－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３，４－ジメチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル

）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物２９）

[0708] [化238]



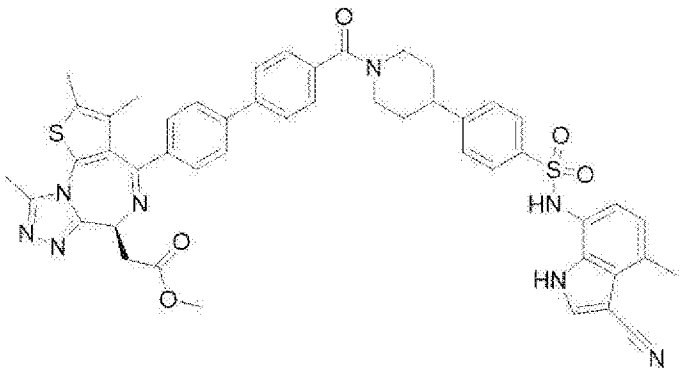
[0709] 実施例化合物２９－１（１９ｍｇ）、参考例化合物１０（７０ｍｇ）、ピリジン（０．０４１ｍＬ）をテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）中、室温で５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製し、標題化合物（５７ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0710] 実施例３０

（３０－１）メチル ｛（６Ｓ）－４－［４’－（４－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝ピペリジン－１－カルボニル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物３０）

[0711]

[化239]

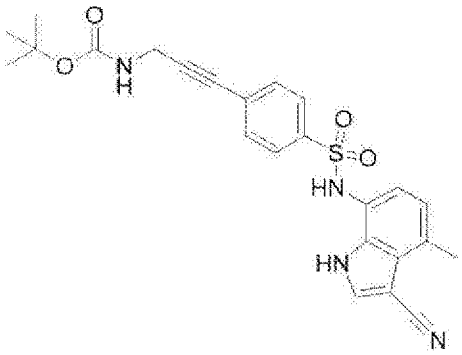


[0712] 実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに４－（４－ブロモフェニル）ピペリジン塩酸塩を用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0713] 実施例３１

（３１－１）ｔ－ブチル　（３－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝プロパ－２－イン－１－イル）カルバメート（実施例化合物３１－１）

[0714] [化240]

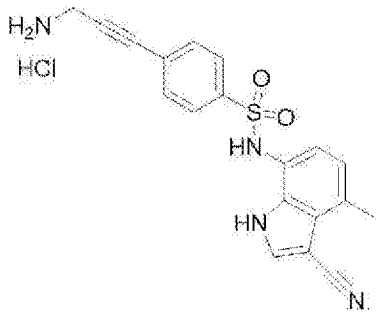


[0715] 参考例化合物１４（３００ｍｇ）、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル)プロパルギルアミン（２３９ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、３７ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（６１ｍｇ）、リン酸カリウム（４９０ｍｇ）およびテトラヒドロフラン（４．０mL）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で１時間撹拌した。反応液

に飽和食塩水－水（１：１）を加え、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）にて精製した後、再度ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９５：５～５０：５０）にて精製することにより、標題化合物（２０９ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0716] （３１－２）４－（３－アミノプロパ－１－イン－１－イル）－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド　塩酸塩（実施例化合物３１－２）

[0717] [化241]

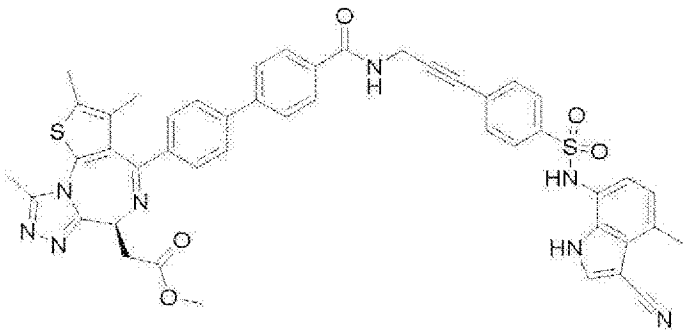


[0718] 実施例化合物３１－１（２０５ｍｇ）に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（６．０ｍＬ）を室温にて加えた。同温にて１．５時間撹拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄し、濾取することで標題化合物（１５０ｍｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0719] （３１－３）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（３－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝プロパ－２－イン－１－イル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物３１）

[0720]

[化242]

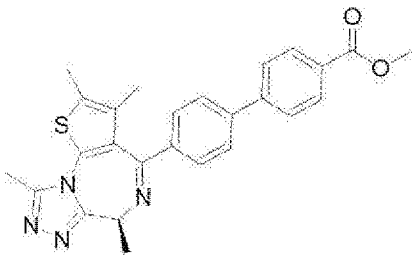


[0721] 実施例化合物３１－２（６５ｍｇ）、参考例化合物４（８０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．６ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８３ｍＬ）とＨＡＴＵ（７３ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液をメタノールで希釈し、酢酸エチルと飽和食塩水－水（１：１）中に加えた。少量の不溶物を濾去したのち、濾液を分液した。有機層を飽和食塩水－水（１：１）で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９５：５～５０：５０，プレカラム：シリカゲル）することにより、標題化合物（１０３ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0722] 実施例３１

（３２－１）メチル　4’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，1’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物３２－１）

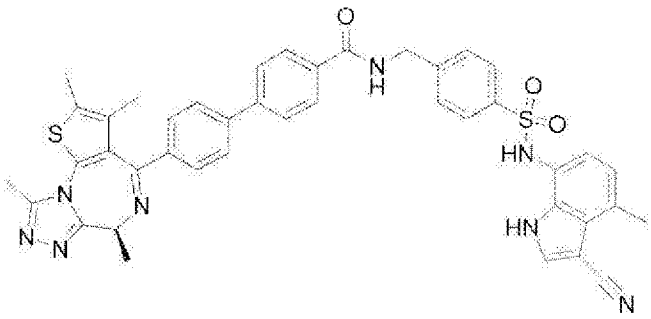
[0723] [化243]



[0724] 参考例化合物２（１５０ｍｇ）、４－（メトキシカルボニル）フェニルボロン酸（８１ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル　アミノビフェニル　パラジウムクロリドプレ触媒（１５ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７９ｍｇ）、１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）、水（１．０ｍＬ）を混合し、マイクロ波照射下、１００℃で２０分撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０～０：１００）で精製することにより、標題化合物（１６１ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0725] （３２－２）Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（実施例化合物３２）

[0726] [化244]



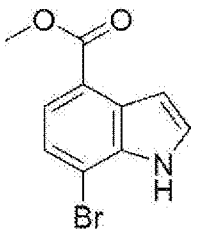
[0727] 実施例化合物３２－１（７３ｍｇ）のメタノール（３．０ｍＬ）溶液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．３２ｍＬ）を加え、室温で９時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加えて撹拌し、減圧濃縮した。得られた固体、および参考例化合物５（６０ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８２ｍＬ）、ＨＡＴＵ（７２ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた

固体を濾別した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（１００ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６５．６［Ｍ＋Ｈ］＋

[0728] 実施例３３

（３３－１）メチル　７－ブロモ－１Ｈ－インドール－４－カルボキシラート（実施例化合物３３－１）

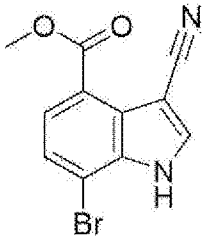
[0729] [化245]



[0730] メチル　４－ブロモ－３－ニトロベンゾアート（２６００ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３０．０ｍＬ）に、－７８℃にて１Ｍビニルマグネシウムブロミド／テトラヒドロフラン溶液（２５．０ｍＬ）を５分間で加えた。同温にて１時間撹拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、室温まで昇温した。分液後、水層を酢酸エチルで１回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０）することにより、標題化合物（１２２３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５４．１，２５６．０［Ｍ＋Ｈ］＋

[0731] （３３－２）メチル　７－ブロモ－３－シアノ－１Ｈ－インドール－４－カルボキシラート（実施例化合物３３－２）

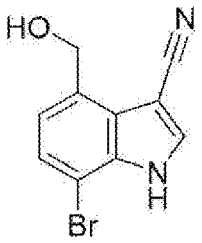
[0732] [化246]



[0733] 実施例化合物３３－１（１０００ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（４．０ｍＬ）に、室温にてフェニルホスホニルジクロリド（１．０ｍＬ）を加えた。１００℃にて２０分撹拌後、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）を追加し、１００℃にてさらに４０分撹拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩（５４７ｍｇ）を加え、１００℃にて２時間、１４０℃にて０．５時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、反応液に酢酸エチルを加え希釈し、飽和重曹水にて３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（７０３ｍｇ）を褐色固体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７９．２，２８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0734] （３３－３）７－ブロモ－４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物３３－３）

[0735] [化247]

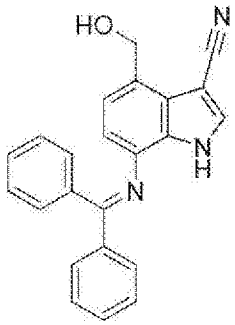


[0736] 実施例化合物３３－２（３９１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１６．０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下、２．５Ｍリチウムアルミニウムヒドリド／テトラヒドロフラン溶液（１．７０ｍＬ）を滴下した。同温にて１０分撹拌後、１Ｎ塩酸を加え、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムにて懸濁洗浄、濾取することにより、標題化合物（２２１ｍｇ）を灰色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３３．０，２３５．０［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　４．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２７Ｈｚ），５．３３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３３Ｈｚ），７．１０－７．２７（１Ｈ，ｍ），７．４８（１Ｈ，ｄ

，Ｊ＝７．８３Ｈｚ），８．３１（１Ｈ，ｓ），１２．４４（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0737] （３３－４）７－［（ジフェニルメチリデン）アミノ］－４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物３３－４）

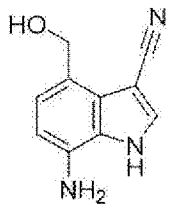
[0738] [化248]



[0739] 実施例化合物３３－３（２６７ｍｇ）、ベンゾフェノンイミン（２７０ｍｇ）、［１，３－ビス（２，６－ジ－３－ペンチルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　ｃａｔａｌｙｓｔ、２６ｍｇ）、テトラヒドロフラン（７．０ｍＬ）の混合物に、１．３Ｍリチウムビス(トリメチルシリル)アミド／テトラヒドロフラン溶液（２．９ｍＬ）を室温にて加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１４０℃で０．５時間撹拌した。Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ　ｃａｔａｌｙｓｔ（８５ｍｇ）、１．３Ｍリチウムビス(トリメチルシリル)アミド／テトラヒドロフラン溶液（２．９ｍＬ）を追加し、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１６０℃で０．５時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２）し、再度ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２）することにより、標題化合物（５９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0740] （３３－５）７－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物３３－５）

[0741] [化249]

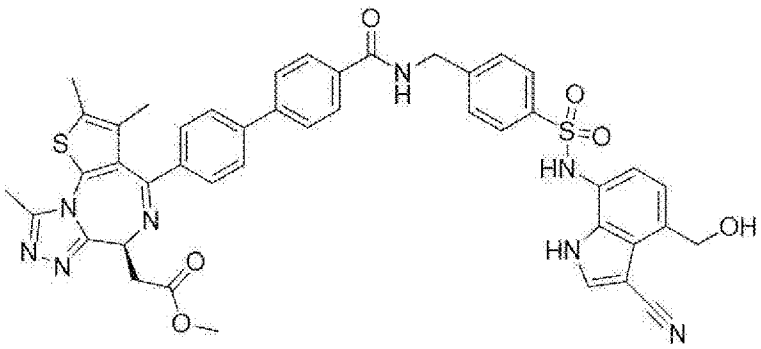


[0742] 実施例化合物３３－４（５７ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）－メタノール（１．０ｍＬ）に溶解し、室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩（２８ｍｇ）と酢酸ナトリウム（４０ｍｇ）を加え、同温にて２時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～８０：２０）することにより、標題化合物（１４ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７０．１［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$，^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ ４．７４－４．８３（３Ｈ，ｍ），５．２２（２Ｈ，ｓ），６．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），６．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），８．１２（１Ｈ，ｓ），１１．７５（１Ｈ，ｂｒｓ）

[0743] （３３－６）メチル ［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（４－｛［３－シアノ－４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インドール－７－イル］スルファモイル｝フェニル）メチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物３３）

[0744]

[化250]

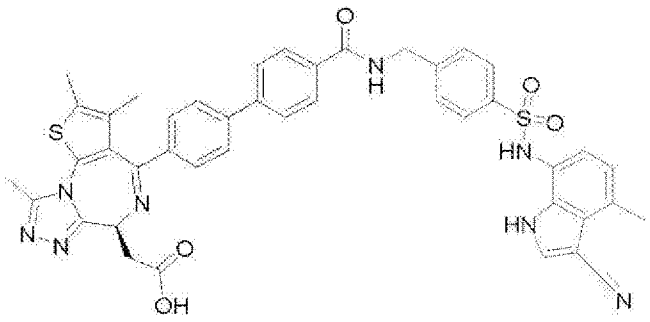


[0745] 実施例化合物３３－５（１３ｍｇ）と参考例化合物１０（７３ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてピリジン（０．１７ｍＬ）を加え、同温にて１４時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－メタノールで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）で２回精製することにより、標題化合物（２９ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0746] 実施例３４

（３４－１）［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］酢酸（実施例化合物３４）

[0747] [化251]



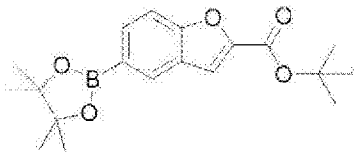
[0748] 実施例化合物１（２９５ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）－メ

タノール（２．０ｍＬ）混合溶液に、２Ｎ水酸化リチウム水溶液（０．７２ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。１Ｎ塩酸を加えて撹拌し、減圧濃縮した。残渣を水で懸濁洗浄し、濾取、乾燥することにより、標題化合物（２５８ｍｇ）を黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0749] 実施例３５

（３５－１）ｔ－ブチル　５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロナン－２－イル）－１－ベンゾフラン－２－カルボキシラート（実施例化合物３５－１）

[0750] [化252]

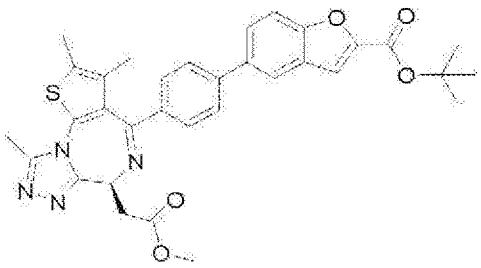


[0751] ｔ－ブチル　５－ブロモ－１－ベンゾフラン－２－カルボキシラート（１．５０ｇ）、ビス(ピナコラート)ジボロン（１．４１ｇ）、１，１’－（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（２０６ｍｇ）、酢酸カリウム（９９１ｍｇ）の混合物に１，４－ジオキサン（１７ｍＬ）を加え窒素置換後、マイクロ波照射下、１３０℃にて３０分加熱撹拌した。反応液に水、酢酸エチルおよび活性炭を加え、不溶物を珪藻土によりろ去した後、ろ物を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０～９０：１０）にて精製し、標題化合物（１．３８ｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ　１．３７（１２Ｈ，ｓ），１．６３（９Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ），７．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．５Ｈｚ），８．１５（１Ｈ，ｓ）

[0752] （３５－２）ｔ－ブチル　５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２

－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝－１－ベンゾフラン－２－カルボキシラート（実施例化合物３５－２）

[0753] [化253]

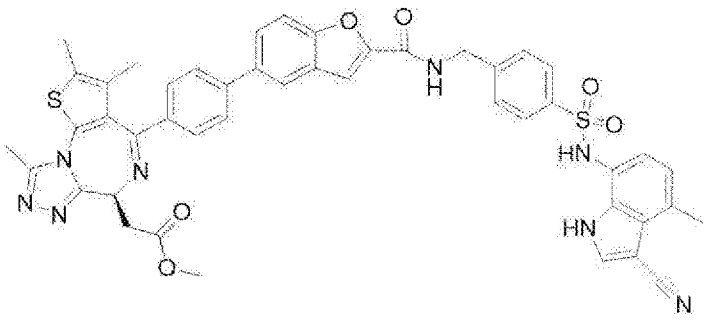


[0754] 参考例化合物１（８０ｍｇ）、実施例化合物３５－１（７３ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、９ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（１５ｍｇ）、リン酸カリウム（１２３ｍｇ）、水（０．０１３ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１．０mL）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）にて精製し、標題化合物（１１５ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0755] （３５－３）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛２－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－１－ベンゾフラン－５－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物３５）

[0756]

[化254]



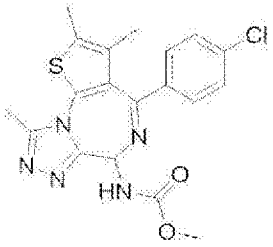
[0757] 実施例化合物３５－２（１１１ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物５（６４ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３２ｍＬ）、ＨＡＴＵ（８５ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水中に加え、生じた析出物（Ａ）を濾取した。濾液を分液し、水層を酢酸エチルで1回抽出した。合わせた有機層（Ｂ）を飽和食塩水－水（１：１）で２回、飽和食塩水で１回洗浄した。濾物（Ａ）をクロロホルムに溶解させ、有機層（Ｂ）と合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（１０４ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0758] 実施例３６

（３６－１）メチル　［４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］カルバメート（実施例化合物３６－１）

[0759]

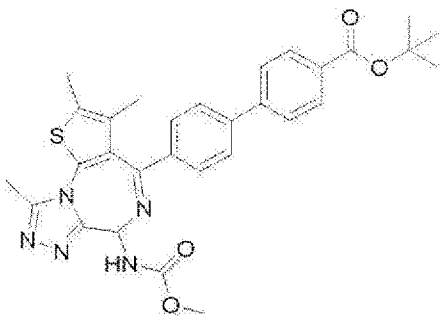
[化255]



[0760] 日本特許公開公報（特開平７－１７９４１，原料調製例１）記載の６－アミノ－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン（２００ｍｇ）のジクロロメタン（６．０mL）溶液に、氷冷下、クロロぎ酸メチル（０．０４８ｍＬ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１５ｍＬ）を加え、同温にて０．５時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで２回抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９７：３）にて精製することにより、標題化合物（２３３ｍｇ）を淡橙色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0761] （３６－２）ｔ－ブチル　４’－｛６－［（メトキシカルボニル）アミノ］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル｝［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物３６－２）

[0762] [化256]

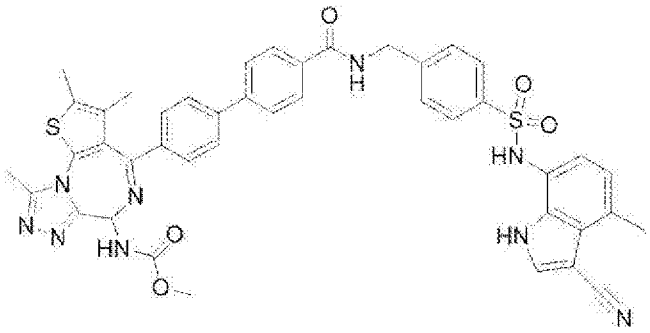


[0763] 実施例化合物３６－１（３０ｍｇ）、ｔ－ブチル　４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾアート

（２５ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、４ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（６ｍｇ）、リン酸カリウム（４６ｍｇ）、水（０．００５ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（０．３６mL）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）にて精製し、標題化合物（３９ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0764] （３６－３）メチル　（４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル）カルバメート（実施例化合物３６）

[0765] [化257]



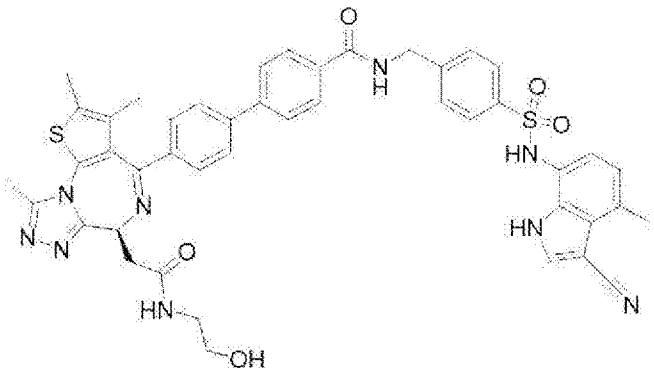
[0766] 実施例化合物３６－２（３７ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．６７ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物５（２５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２ｍＬ）、ＨＡＴＵ（３１ｍｇ）を加え、同温にて１５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で１回、飽和食塩水－水（１：１）で２回、飽和食

塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（４３ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0767] 実施例３７

（３７－１）Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－４’－［（６Ｓ）－６－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－２－オキソエチル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（実施例化合物３７）

[0768] [化258]

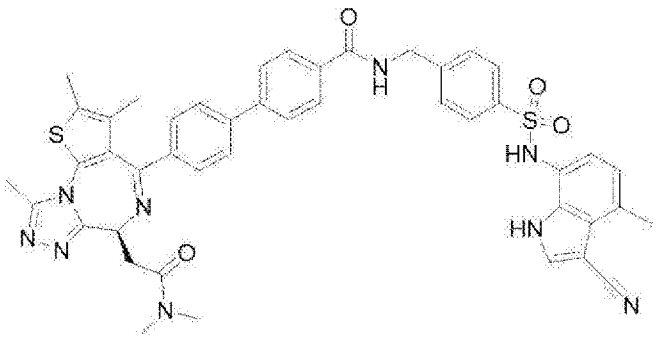


[0769] 実施例化合物３４（１００ｍｇ）、２－アミノエタノール（１２ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６４ｍＬ）、ＨＡＴＵ（５６ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水で２回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～８０：２０）で精製することにより、標題化合物（９７ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0770] 実施例３８

（３８－１）Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－４’－｛（６Ｓ）－６－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル｝［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（実施例化合物３８）

[0771] [化259]

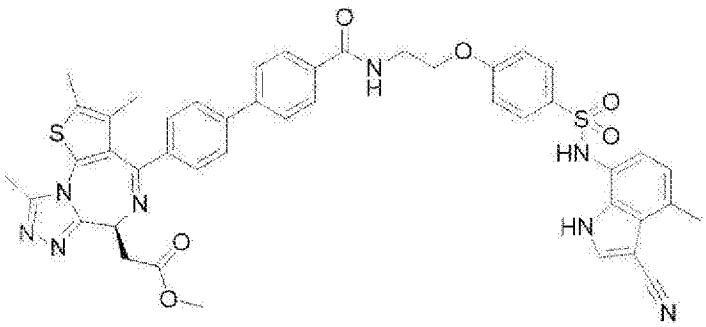


[0772] 実施例３７において、２－アミノエタノールの代わりにジメチルアミン塩酸塩を用いて（３７－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0773] 実施例３９

（３９－１）メチル［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェノキシ｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物３９）

[0774] [化260]

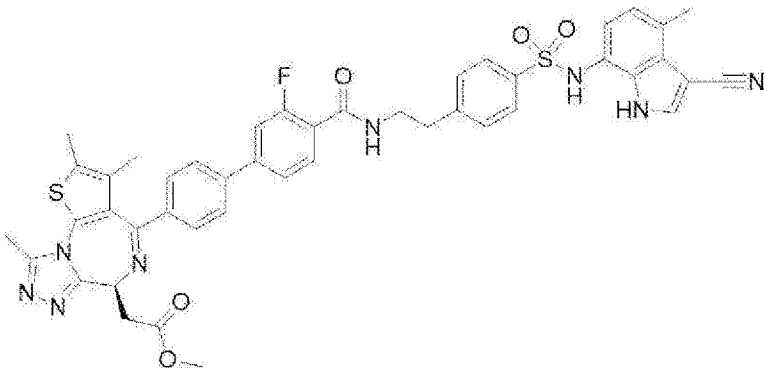


[0775] 実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに２－（４－ブロモフェノキシ）エタンアミンを用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５３．５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0776] 実施例４０

（４０－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４０）

[0777] [化261]

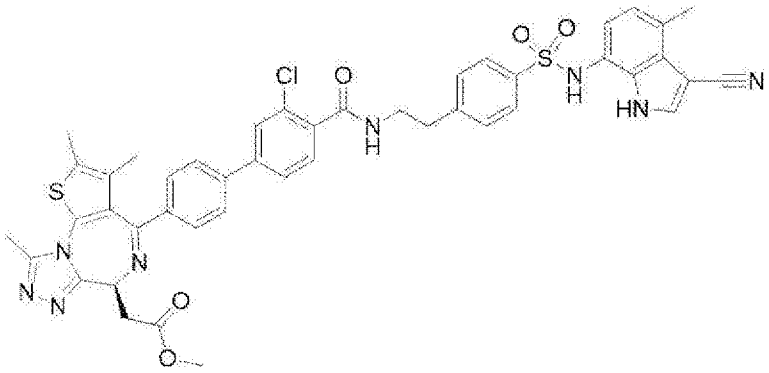


[0778] 参考例化合物１２（６３ｍｇ）、参考例化合物１１（５３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．３ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６３ｍＬ）とＨＡＴＵ（５６ｍｇ）を加え、同温にて１．５時間撹拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取、水洗した。濾物をクロロホルムに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（６１ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５５．５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0779] 実施例４１

（４１－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛3’－クロロ－4’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４１）

[0780] [化262]



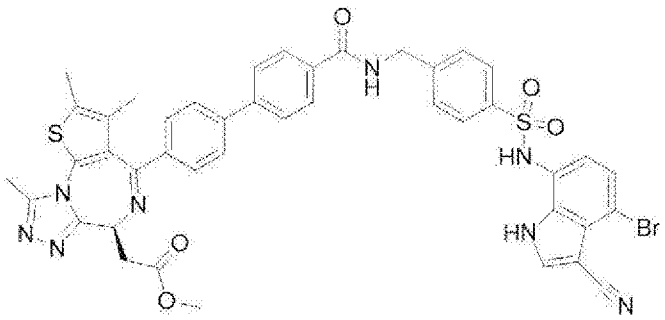
[0781]　実施例４０において、参考例化合物１２の代わりに参考例化合物１３（８０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１１５ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0782] 実施例４２

（４２－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛4－［（４－ブロモ－３－シアノ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４２）

[0783]

[化263]

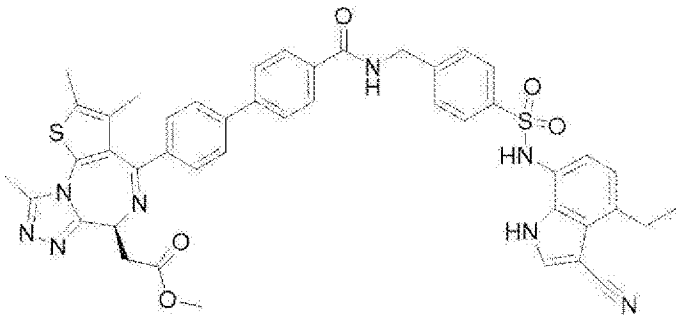


[0784] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに参考例化合物１５（２４ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８８７．３，８８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0785] 実施例４３

（４３－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４３）

[0786] [化264]



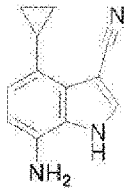
[0787] 参考例化合物１６（１４ｍｇ）、ピリジン（０．０５９ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）、参考例化合物１０（５０ｍｇ）の混合物を、室温にて２４時間撹拌した。反応液をテトラヒドロフラン－酢酸エチル（１：１）の混合液、及び少量のメタノールで希釈、溶解した。有機層を飽和食塩

水と１Ｎ塩酸水の混合液で1回、飽和食塩水で１回、飽和重曹水で1回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（４２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0788] 実施例４４

（４４－１）７－アミノ－４－シクロプロピル－１Ｈ－インドール－３－カルボニトリル（実施例化合物４４－１）

[0789] [化265]

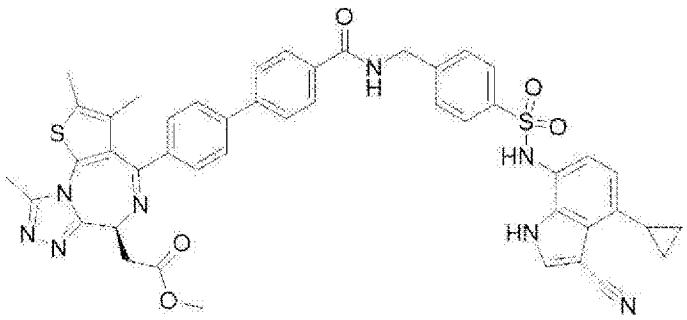


[0790] 参考例化合物１５（９０ｍｇ）、メシル［（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）のテトラヒドロフラン（１．９ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、氷冷にて０．５Ｍ臭化シクロプロピル亜鉛／テトラヒドロフラン溶液（４．６ｍＬ）を加え、室温にて５０分間撹拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて１時間撹拌後、酢酸エチル及び水を加え分液した。有機層を飽和重曹水で１回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～２０：８０）、次いで分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（２６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0791] （４４－２）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－シクロプロピル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリ

アゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４４）

[0792] [化266]

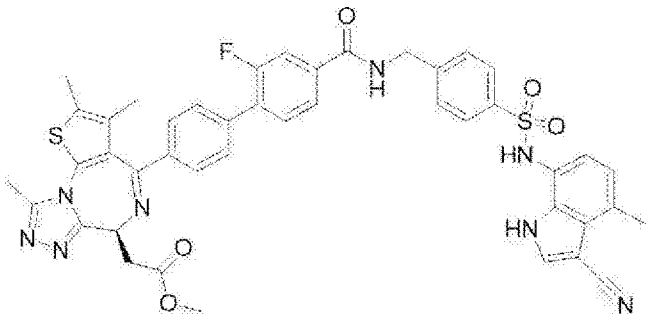


[0793] 実施例７において、実施例化合物７－２の代わりに実施例化合物４４－１（１８ｍｇ）を用いて、（７－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４７ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0794] 実施例４５

（４５－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４５）

[0795] [化267]



[0796] 参考例化合物１８－１（８５ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反

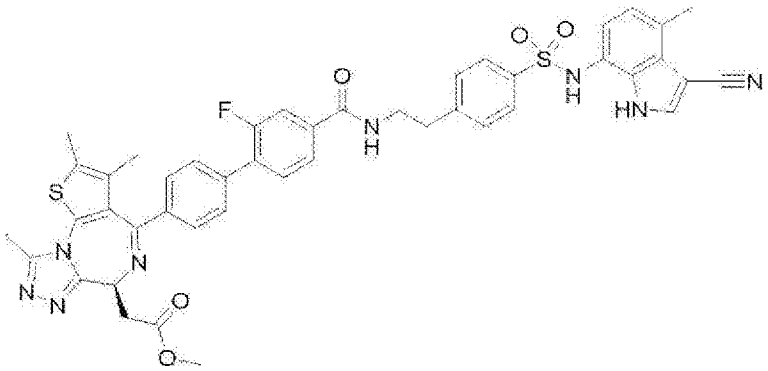
応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物５（５６ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２６ｍＬ）、ＨＡＴＵ（６８ｍｇ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取、水洗した。濾物をクロロホルムに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（８７ｍｇ）を白色粉体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0797] 実施例４６

（４６－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４６）

[0798] [化268]



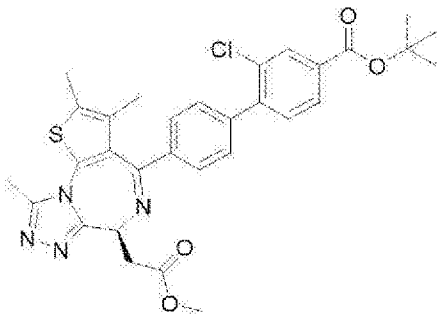
[0799] 参考例化合物１８－１（８５ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物１１（６４ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２６ｍＬ）、Ｈ

ＡＴＵ（６８ｍｇ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取、水洗した。濾物をクロロホルムに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（６５ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0800] 実施例４７

（４７－１）ｔ－ブチル　２－クロロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物４７－１）

[0801] [化269]

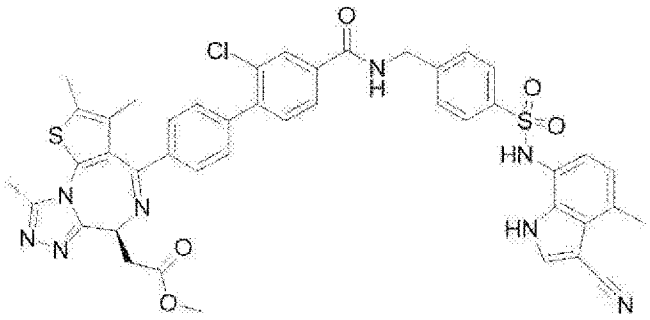


[0802] 参考例１８において、参考例化合物３（３００ｍｇ）と、４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸　ｔ－ブチルの代わりに４－ブロモ－３－クロロ安息香酸　ｔ－ブチル（２０７ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３７４ｍｇ）を白色粉体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９１．４，５９３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0803] （４７－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛２’－クロロ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセート

（実施例化合物４７）

[0804] [化270]

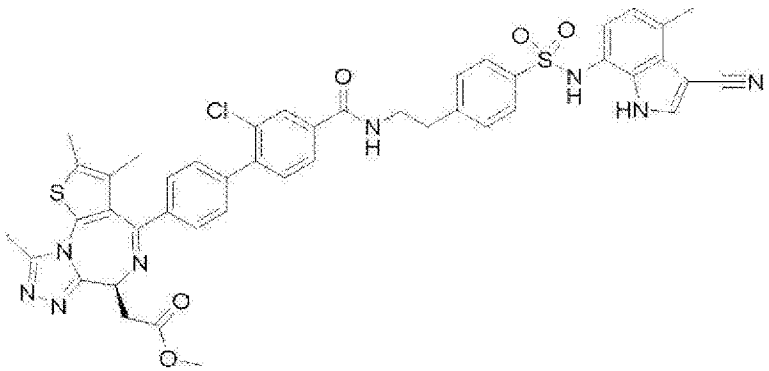


[0805] 実施例４５において、参考例化合物１８－１の代わりに実施例化合物４７－１（１８０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２２１ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５７．５，８５９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0806] 実施例４８

（４８－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛2’－クロロ－4’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４８）

[0807] [化271]



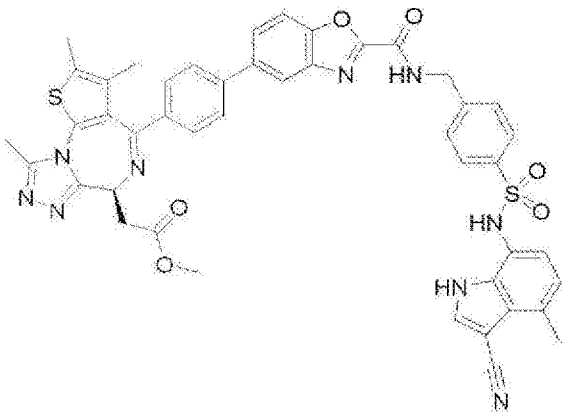
[0808] 実施例４６において、参考例化合物１８－１の代わりに実施例化合物４７－１（１８０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１８９ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：

８７１．５，８７３．５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0809] 実施例４９

（４９－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛２－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物４９）

[0810] [化272]

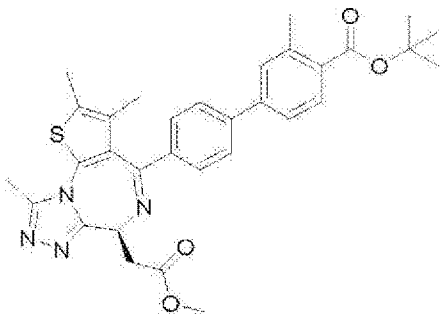


[0811] 参考例化合物３（２００ｍｇ）、メチル　５－ブロモ－ベンゾキサゾール－２－カルボキシラート（１２１ｍｇ）、酢酸パラジウム（９ｍｇ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（３２ｍｇ）、フッ化カリウム（６９ｍｇ）、水（０．０２６ｍＬ）をテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１００℃で１時間撹拌した。酢酸エチルを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮することによりオレンジ色粘体を得た。得られた粘体、および参考例化合物５（１３４ｍｇ）、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（６ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０５５ｍＬ）をテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中、６時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（１９０ｍｇ）を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６４．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0812] 実施例５０

（５０－１）ｔ－ブチル　4’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］－３－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物５０－１）

[0813] [化273]

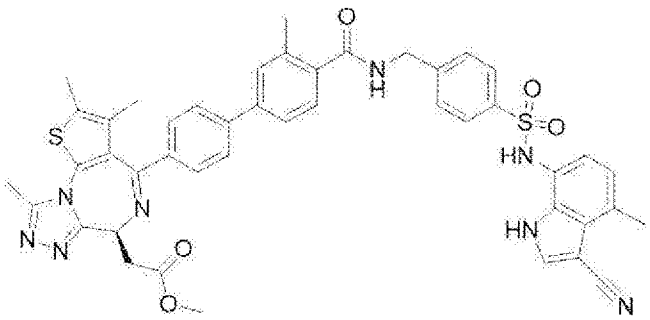


[0814] 参考例化合物３（１００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－２－メチル安息香酸　ｔ－ブチル（６５ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２３ｍｇ）、リン酸カリウム（１２６ｍｇ）および水（０．０１３mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）で精製することにより、標題化合物（１１７ｍｇ）を白色紛体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0815] （５０－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５０）

[0816]

[化274]



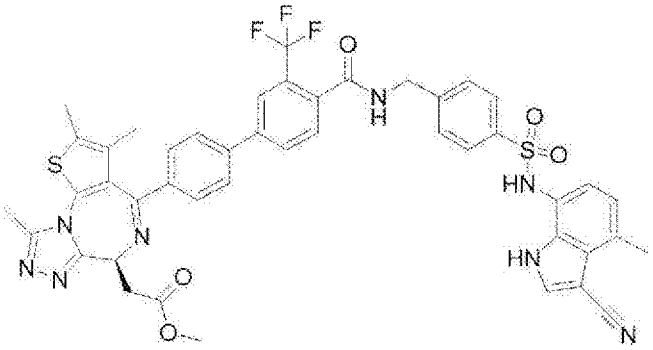
[0817] 実施例化合物５０－１（１１３ｍｇ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物５（７４ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３４ｍＬ）、ＨＡＴＵ（９０ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取、水洗した。濾物をクロロホルムに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（１２１ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0818] 実施例５１

（５１－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－（トリフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５１）

[0819]

[化275]

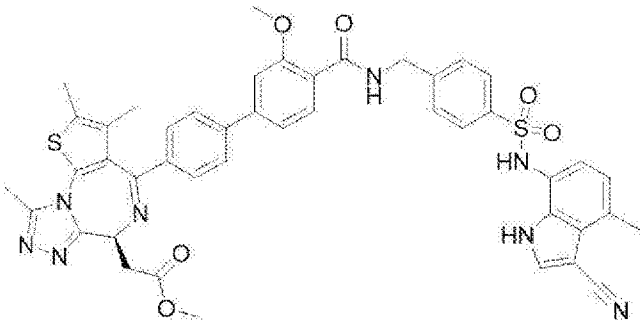


[0820] 実施例５０において、４－ブロモ－２－メチル安息香酸　ｔ－ブチルの代わりに４－ブロモ－２－トリフルオロメチル安息香酸　ｔ－ブチルを用いて、（５０－１）－（５０－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0821] 実施例５２

（５２－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－メトキシ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５２）

[0822] [化276]



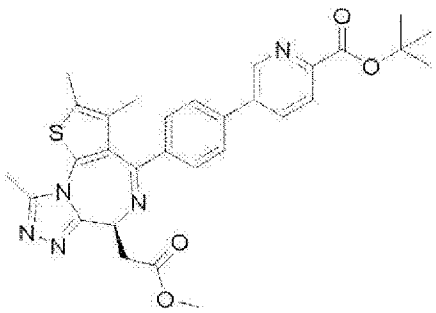
[0823] 実施例５０において、４－ブロモ－２－メチル安息香酸　ｔ－ブチルの代わりに４－ブロモ－２－メトキシ安息香酸　ｔ－ブチルを用いて、（５０－１）－（５０－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白

色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0824] 実施例５３

（５３－１）ｔ－ブチル　５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボキシラート（実施例化合物５３－１）

[0825] [化277]

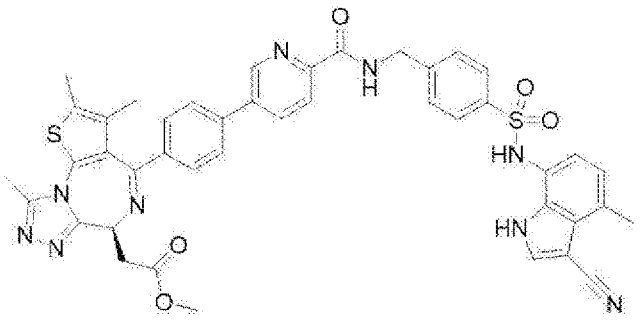


[0826] 実施例化合物３（１００ｍｇ）、ｔ－ブチル　５－ブロモピリジン－２－カルボキシラート（７７ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２３ｍｇ）、リン酸カリウム（１２６ｍｇ）、水（０．０１４ｍＬ）をテトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１００℃で０．５時間撹拌した。反応液を濾過、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（１０９ｍｇ）を無色粘体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0827] （５３－２）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５３）

[0828]

[化278]



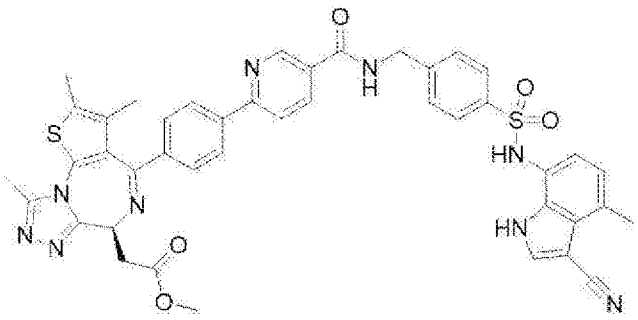
[0829] 実施例化合物５３－１（１０９ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸を２回行った。残渣および参考例化合物５（７３ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７ｍＬ）、ＨＡＴＵ（８９ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水で２回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（１０４ｍｇ）を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0830] 実施例５４

（５４－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５４）

[0831]

[化279]

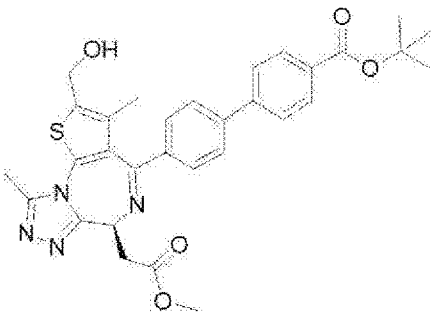


[0832] 実施例５３においてｔ－ブチル　５－ブロモピリジン－２－カルボキシラートの代わりにｔ－ブチル　６－ブロモピリジン－３－カルボキシラートを用いて（５３－１）－（５３－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0833] 実施例５５

（５５－１）ｔ－ブチル　４’－［（６Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物５５－１）

[0834] [化280]

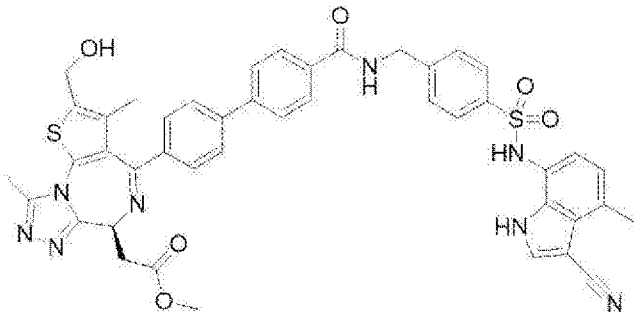


[0835] ＷＯ２００６／１２９６２３に記載されているメチル　［（６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２－（ヒドロキシメチル）－３，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（５００ｍｇ）、（４－ｔ－ブトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（３８６ｍｇ）、リン酸カリウム（６１

６ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）、水（０．５２ｍＬ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－６’－ジメトキシビフェニル　アミノビフェニル　パラジウムクロリド　プレ触媒（４２ｍｇ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（２４ｍｇ）の混合物を加熱還流下で３時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝９９：１～９０：１０）で精製することにより標題化合物（６１０ｍｇ）を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0836] （５５－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２－（ヒドロキシメチル）－３，９－ジメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５５）

[0837] [化281]



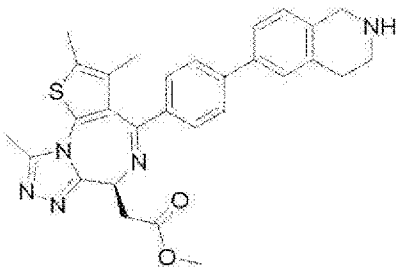
[0838] 実施例化合物５５－１（８０ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温にて５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣および参考例化合物５（５７ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）で溶解し、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７３ｍＬ）を加え、氷冷下、ＨＡＴＵ（６９ｍｇ）を加え、室温にて７時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）の混合液を加え希釈し、１Ｎ塩酸及び飽和食塩水

を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で1回、飽和重曹水で1回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～８５：１５）にて精製することにより、標題化合物（５１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0839] 実施例５６

（５６－１）メチル　｛（６Ｓ）－２，３，９－トリメチル－４－［４－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）フェニル］－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物５６－１）

[0840] [化282]

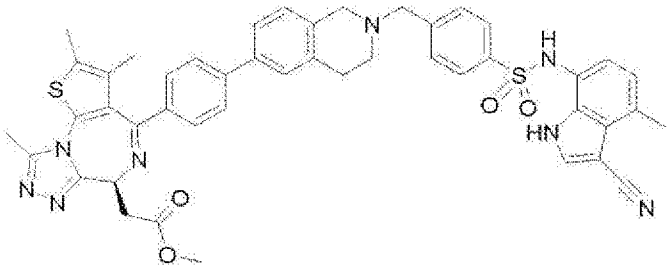


[0841] 参考例化合物１（２００ｍｇ）、ｔ－ブチル　６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（２０８ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（３８ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（２３ｍｇ）、リン酸カリウム（３０７ｍｇ）、水（０．０３１ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（２．４ｍL）の混合物をマイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル及び飽和食塩水を加え、不溶物を濾別し、濾液を分液した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム（１．０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を室温にて加え、同温にて６時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去し、更にトルエンで共沸濃縮する操作を行い、得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９６：４）にて精製することにより、標題化合物（２４４ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１２．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[0842] （５６－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４－［２－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル］フェニル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５６）

[0843] [化283]



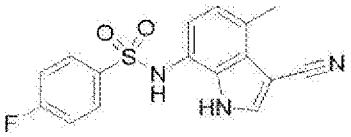
[0844] 実施例化合物５６－１（６０ｍｇ）、参考例化合物５－１（４４ｍｇ）、クロロホルム（２．０ｍＬ）の混合物にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（５０ｍｇ）を室温にて加え、同温にて２２時間撹拌した。更にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（５０ｍｇ）を室温にて加え、同温にて８時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、室温にて３０分間撹拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて３回抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（７４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３５．５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0845] 実施例５７

（５７－１）Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）－４－フルオロベンゼン－１－スルホンアミド（実施例化合物５７－１）

[0846]

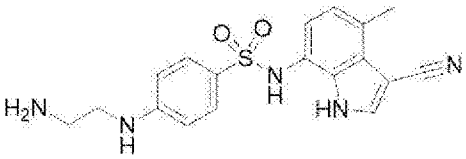
[化284]



[0847] 参考例化合物９（３００ｍｇ）、ピリジン（０．７１ｍＬ）、及びテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）の混合物に、４－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（３７５ｍｇ）を室温にて加え、同温にて１．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、及び１Ｎ塩酸を加え分液した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（５８０ｍｇ）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．１［Ｍ－Ｈ］$^-$

[0848] （５７－２）４－［（２－アミノエチル）アミノ］－Ｎ－（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）ベンゼン－１－スルホンアミド（実施例化合物５７－２）

[0849] [化285]

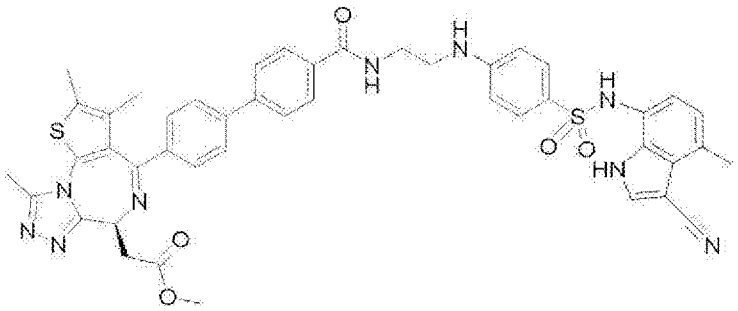


[0850] 実施例化合物５７－１（２００ｍｇ）、エチレンジアミン（０．６１ｍＬ）、及びテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）の混合物を、マイクロ波照射下、１５０℃にて０．５時間加熱撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）の混合液で３回抽出した。抽出液を合わせ、少量の飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（１８０ｍｇ）を褐色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0851] （５７－３）メチル［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］アニリノ｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，

３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５７）

[0852] [化286]

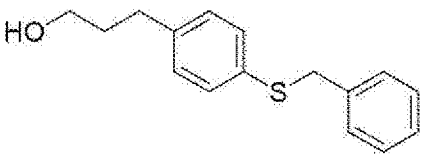


[0853] 実施例化合物５７－２（４１ｍｇ）、参考例化合物４（５０ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４３ｍＬ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）の混合物に、氷冷下ＨＡＴＵ（４９ｍｇ）を加え、同温にて５分間、室温にて３時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）の混合液で希釈し、飽和重曹水で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル－水で懸濁洗浄後、濾取、水洗浄することにより、標題化合物（４５ｍｇ）を桃色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0854] 実施例５８

（５８－１）３－［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］プロパン－１－オール（実施例化合物５８－１）

[0855] [化287]

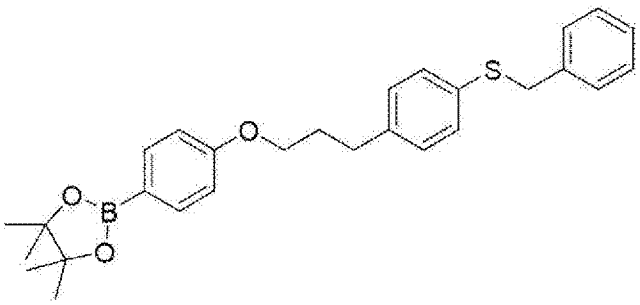


[0856] ３－（４－ブロモフェニル）プロパン－１－オール（１０００ｍｇ）、ベンジルメルカプタン（０．５５ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．４１ｍＬ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジ

メチルキサンテン（Ｘａｎｔｐｈｏｓ、２６９ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２１３ｍｇ）、トルエン（１５．０ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で５時間撹拌した。室温まで放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝６０：４０～２０：８０，プレカラム：ＮＨシリカゲル）にて精製することにより、標題化合物（６８１ｍｇ）を赤色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　１．２３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），１．８１－１．９１（２Ｈ，ｍ），２．６２－２．７１（２Ｈ，ｍ），３．６１－３．７０（２Ｈ，ｍ），４．０８（２Ｈ，ｓ），７．０５－７．１１（２Ｈ，ｍ），７．１９－７．３１（７Ｈ，ｍ）

[0857] （５８－２）２－（４－｛３－［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］プロポキシ｝フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（実施例化合物５８－２）

[0858] [化288]

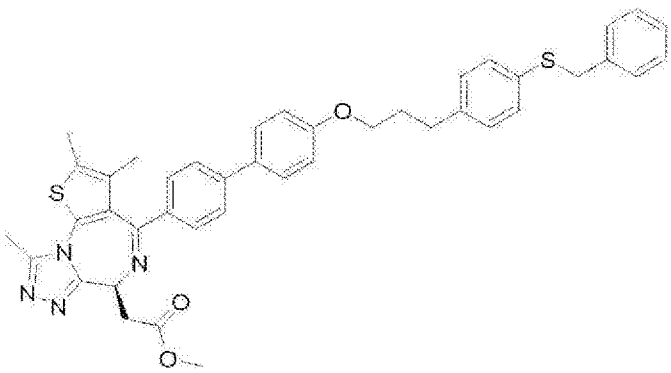


[0859] ４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（２００ｍｇ）と実施例化合物５８－１（２８１ｍｇ）のトルエン（３．０ｍＬ）溶液に、室温にてシアノメチレントリメチルホスホラン（１５７ｍｇ）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１５０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５）することにより、標題化合物（３３８ｍｇ）を無色粘体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃ

DCl_3）δ ppm 1．33（12H，s），2．00－2．12（2H，m），2．76（2H，t，J＝7．6Hz），3．96（2H，t，J＝6．2Hz），4．08（2H，s），6．87（2H，d，J＝8．7Hz），7．09（2H，d，J＝8．3Hz），7．22（3H，d，J＝8．3Hz），7．25－7．28（4H，m），7．74（2H，d，J＝8．7Hz）

[0860] （５８－３）メチル ［（６Ｓ）－４－（４’－｛３－［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］プロポキシ｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５８－３）

[0861] [化289]

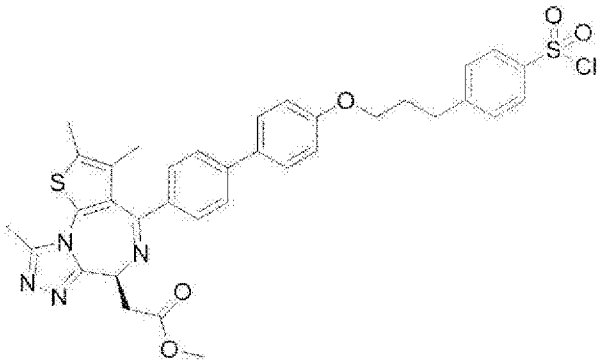


[0862] 参考例化合物１（１００ｍｇ）、実施例化合物５８－２（１２２ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、１２ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート プレ触媒（２１ｍｇ）、リン酸カリウム（１５４ｍｇ）、水（０．０１６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１．２ｍL）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。実施例化合物５８－２（６７ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１２ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート プレ触媒（２１ｍｇ）を追加し、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。

濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）で精製することにより、標題化合物（１４７ｍｇ）を淡黄色紛体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0863] （５８－４）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛３－［４－（クロロスルホニル）フェニル］プロポキシ｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５８－４）

[0864] [化290]

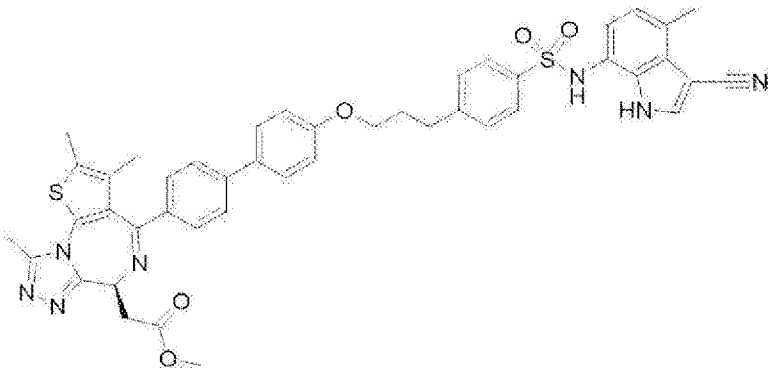


[0865] 実施例化合物５８－３（１４１ｍｇ）のアセトニトリル（３．０ｍＬ）－２Ｎ塩酸（０．６０ｍＬ）溶液に、氷冷下、Ｎ－クロロスクシンイミド（９３ｍｇ）を加え、同温にて１．５時間撹拌した。Ｎ－クロロスクシンイミド（６ｍｇ）を追加し、同温にて０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製することにより、標題化合物（１３４ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７１．４［Ｍ－ＣＩ＋H_2O］$^+$

[0866] （５８－５）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４’－（３－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝プロポキシ）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリ

メチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物５８）

[0867] [化291]



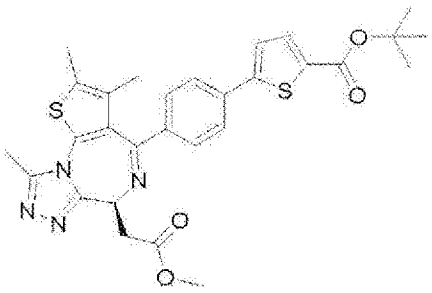
[0868] 実施例化合物５８－４（１３０ｍｇ）と参考例化合物９（３９ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２．６ｍＬ）溶液に、室温にてピリジン（０．１５ｍＬ）を加え、同温にて１．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、１Ｎ塩酸で１回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９５：５～５０：５０）で精製後、再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）で精製することにより、標題化合物（５２ｍｇ）を淡褐色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0869] 実施例５９

（５９－１）ｔ－ブチル　５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝チオフェン－２－カルボキシラート（実施例化合物５９－１）

[0870]

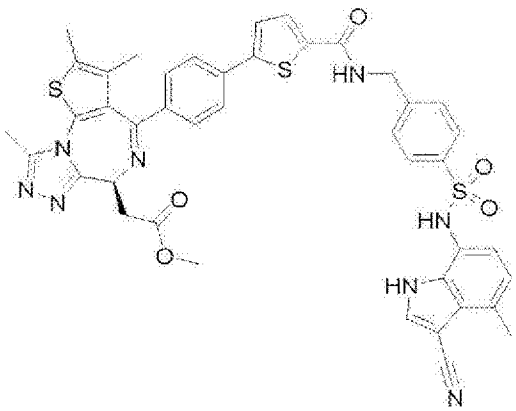
[化292]



[0871] 実施例化合物３（１００ｍｇ）、ｔ－ブチル　５－ブロモチオフェン－２－カルボキシラート（７８ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２３ｍｇ）、リン酸カリウム（１２６ｍｇ）、水（０．０１４ｍＬ）をテトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１００℃で０．５時間撹拌した。反応液を濾過、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（８９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0872] （５９－２）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］チオフェン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物５９）

[0873] [化293]

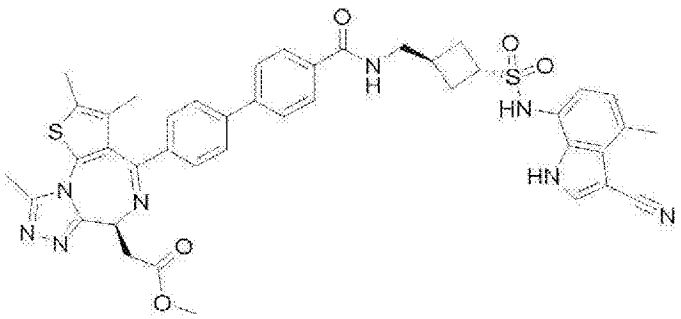


[0874] 実施例化合物５９－１（８９ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸を２回行った。残渣および参考例化合物５（５９ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ）、ＨＡＴＵ（７２ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水で２回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（１１７ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0875] 実施例６０

（６０－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛トランス－３－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］シクロブチル｝メチル）カルバモイル］［1，1’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６０）

[0876] [化294]

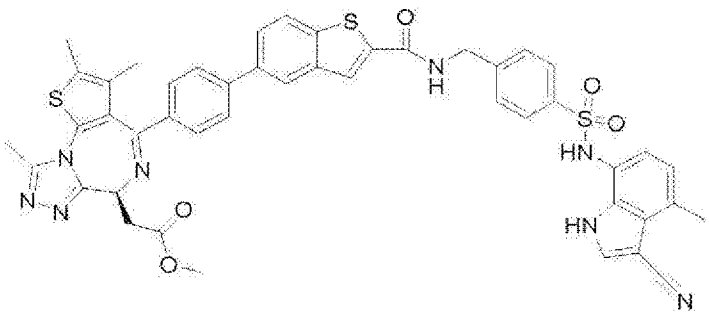


[0877] 実施例２０において５－（クロロスルホニル）ピリジン－２－カルボン酸メチルの代わりに、メチル　トランス－３－（クロロスルホニル）シクロブタン－１－カルボキシラートを用いて（２０－１）－（２０－４）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0878] 実施例６１

（６１－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛２－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－１－ベンゾチオフェン－５－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６１）

[0879] [化295]



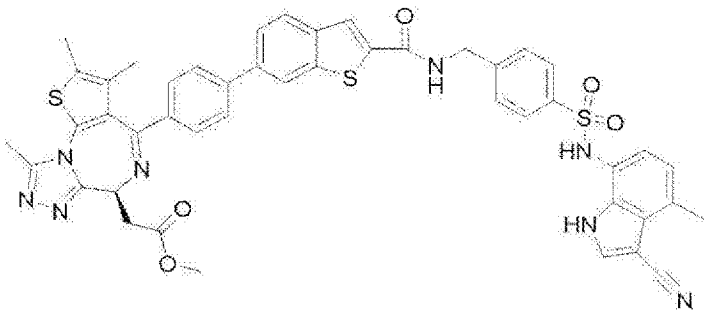
[0880]　実施例５０において、４－ブロモ－２－メチル安息香酸　ｔ－ブチルの代わりにｔ－ブチル　５－ブロモベンゾチオフェン－２－カルボキシラートを用いて、（５０－１）－（５０－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0881] 実施例６２

（６２－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛２－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－１－ベンゾチオフェン－６－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６２）

[0882]

[化296]

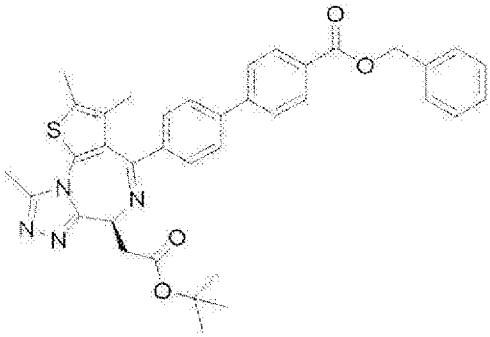


[0883] 実施例５０において、４－ブロモ－２－メチル安息香酸　ｔ－ブチルの代わりにｔ－ブチル　６－ブロモベンゾチオフェン－２－カルボキシラートを用いて、（５０－１）－（５０－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0884] 実施例６３

（６３－１）ベンジル　４’－［（６Ｓ）－６－（２－ｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物６３－１）

[0885] [化297]

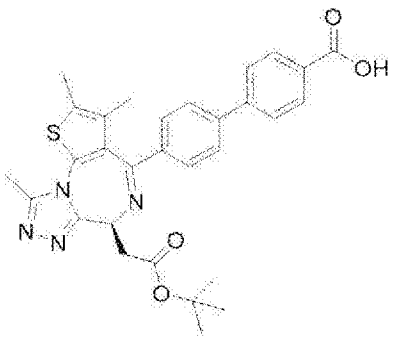


[0886] ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（１００ｍｇ）、（４－ベンジルオキシカルボニルフェニル）ボロン酸（６８ｍｇ）、２－ジシク

ロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、１１ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（１８ｍｇ）、リン酸カリウム（１４０ｍｇ）、水（０．０１５ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１．５mL）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製することにより、標題化合物（１０７ｍｇ）を淡黄色紛体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0887] （６３－２）４’－［（６Ｓ）－６－（２－ｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（実施例化合物６３－２）

[0888] [化298]

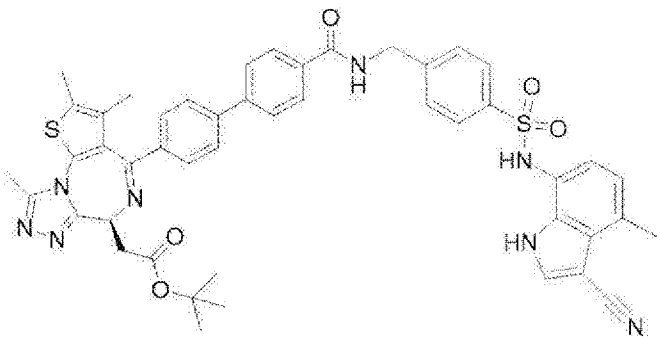


[0889] 実施例化合物６３－１（１０３ｍｇ）をメタノール（５．０ｍＬ）に溶解し、１０％水酸化パラジウム炭素（４６ｍｇ）を加え、反応容器を水素置換し、室温で１時間撹拌した。反応容器を窒素置換した後、反応液をろ過し、溶媒を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗精製体（８９ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0890] （６３－３）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，

３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６３）

[0891] [化299]



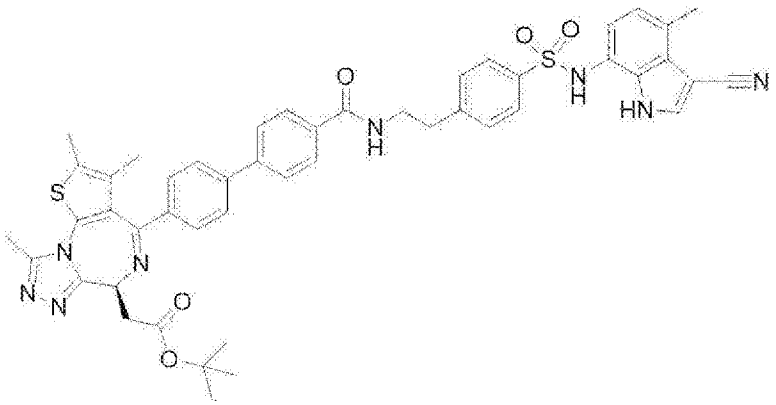
[0892] 実施例化合物６３－２（４３ｍｇ）、参考例化合物５（３０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２７ｍＬ）とＨＡＴＵ（３７ｍｇ）を加え、同温にて３時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（３８ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0893] 実施例６４

（６４－１）ｔ－ブチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６４）

[0894]

[化300]

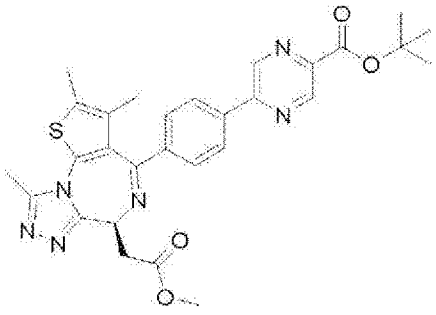


[0895] 実施例化合物６３－２（４３ｍｇ）、参考例化合物１１（３４ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４１ｍＬ）とＨＡＴＵ（３７ｍｇ）を加え、同温にて３時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（４９ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0896] 実施例６５

（６５－１）ｔ－ブチル　５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－カルボキシラート（実施例化合物６５－１）

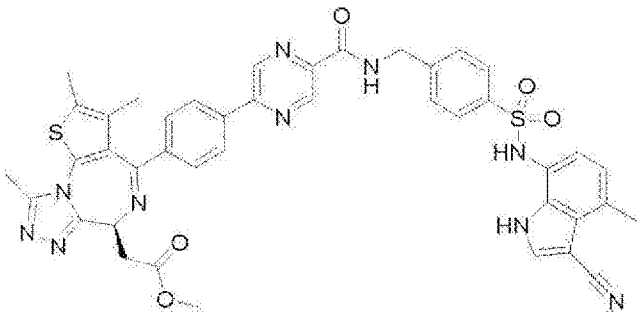
[0897] [化301]



[0898] 実施例化合物３（１００ｍｇ）、ｔ－ブチル　５－ブロモピラジン－２－カルボキシラート（７７ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２３ｍｇ）、リン酸カリウム（１２６ｍｇ）、水（０．０１４ｍＬ）をテトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１００℃で０．５時間撹拌した。反応液を濾過、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（９７ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0899] （６５－２）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６５）

[0900] [化302]



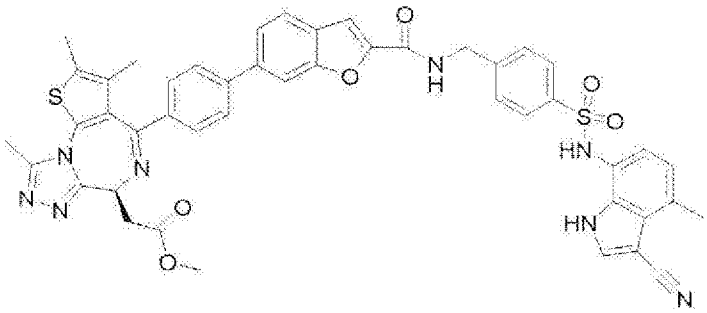
[0901] 実施例化合物６５－１（９７ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸を２回行った。残渣および参考例化合物５（６５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１５ｍＬ）、ＨＡＴＵ（７９ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水で２回洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：

５）で精製することにより、標題化合物（１１１ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0902] 実施例６６

（６６－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛２－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－１－ベンゾフラン－６－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６６）

[0903] [化303]

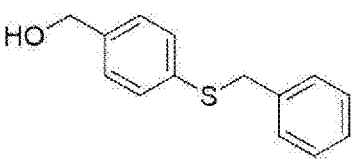


[0904]　実施例５０において、４－ブロモ－２－メチル安息香酸　ｔ－ブチルの代わりにｔ－ブチル　６－ブロモベンゾフラン－２－カルボキシラートを用いて、（５０－１）－（５０－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0905] 実施例６７

（６７－１）［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］メタノール（実施例化合物６７－１）

[0906] [化304]

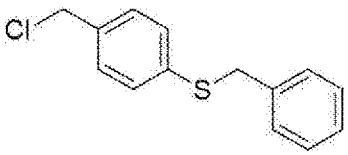


[0907]　（４－ブロモフェニル）メタノール（２０００ｍｇ）、ベンジルメルカプ

タン（１．５１ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．７８ｍＬ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（Ｘａｎｔｐｈｏｓ、１２３７ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（９８０ｍｇ）、トルエン（１０．０ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１５０℃で０．５時間撹拌した。室温まで放冷後、不溶物を濾去し、濾物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～５０：５０，プレカラム：ＮＨシリカゲル）にて精製することにより、標題化合物（２１４１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　１．６１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９１Ｈｚ），４．１１（２Ｈ，ｓ），４．６５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９１Ｈｚ），７．１７－７．３５（９Ｈ，ｍ）

[0908] （６７－２）１－（ベンジルスルファニル）－４－（クロロメチル）ベンゼン（実施例化合物６７－２）

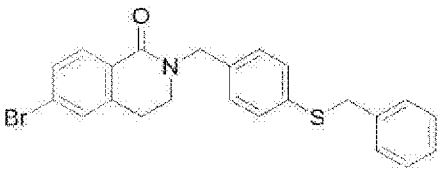
[0909] [化305]



[0910] 実施例化合物６７－１（５５６ｍｇ）のトルエン（５．６ｍＬ）懸濁液に、室温にて塩化チオニル（０．２１ｍＬ）を加え、同温にて０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（５９２ｍｇ）を淡褐色固体の粗精製物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　４．１３（２Ｈ，ｓ），４．５４（２Ｈ，ｓ），７．１８－７．３５（９Ｈ，ｍ）

[0911] （６７－３）２－｛［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］メチル｝－６－ブロモ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例化合物６７－３）

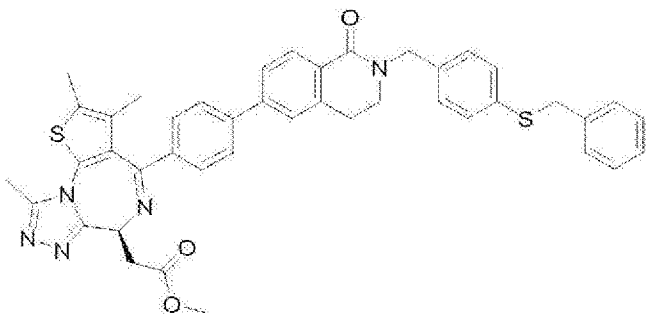
[0912] [化306]



[0913] ６－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（５００ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、室温にて水素化ナトリウム（１１５ｍｇ，６０％，流動パラフィンに分散）を加え１０分撹拌した後、実施例化合物６７－２（５８５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液を加え、同温にて２時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水－水（１：１）で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０～８０：２０）にて精製し、標題化合物（７１７ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３８．２，４４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0914] （６７－４）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（２－｛［４－（ベンジルスルファニル）フェニル］メチル｝－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物６７－４）

[0915] [化307]

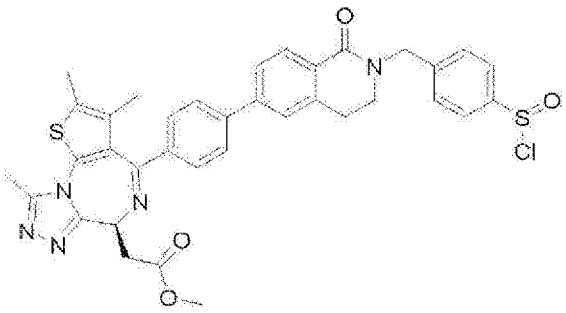


[0916] 参考例化合物３（１００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１．３ｍＬ）に溶解させ、実施例化合物６７－３（１０４ｍｇ）、テトラキス（トリフェニル

ホスフィン）パラジウム（０）（２３ｍｇ）、リン酸カリウム（１２６ｍｇ）および水（０．０１３mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）で精製することにより、標題化合物（１５１ｍｇ）を白色紛体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0917] （６７－５）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［｛［４－（クロロスルフィニル）フェニル］メチル｝（エチル）カルバモイル］－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６７－５）

[0918] [化308]

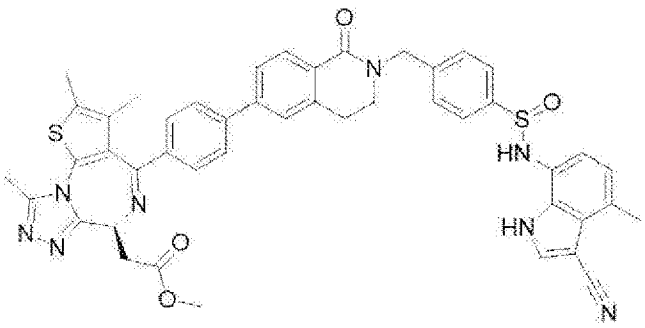


[0919] 実施例化合物６７－４（１４５ｍｇ）のアセトニトリル（３．０ｍＬ）－２Ｎ塩酸（０．６０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下、Ｎ－クロロスクシンイミド（９２ｍｇ）を加え、同温にて１．５時間撹拌した。Ｎ－クロロスクシンイミド（８ｍｇ）を追加し、同温にて０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製することにより、標題化合物（８０ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９６．４［Ｍ－Ｃｌ＋H_2O］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　ｐｐｍ　１．７４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ），２

．４３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ），２．６９（３Ｈ，ｓ），３．０８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ），３．５９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），３．６７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．１Ｈｚ），３．７９（３Ｈ，ｓ），４．６６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，６．４Ｈｚ），４．９１（２Ｈ，ｓ），７．４１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ），７．５１－７．６４（７Ｈ，ｍ），７．９６－８．０７（２Ｈ，ｍ），８．２０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）

[0920] （６７－６）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（４－｛［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）アミノ］スルフィニル｝フェニル）メチル］（エチル）カルバモイル｝－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６７）

[0921] [化309]

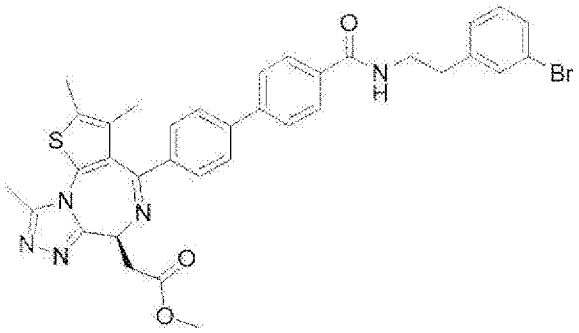


[0922] 実施例化合物６７－５（７７ｍｇ）と参考例化合物９（２２ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液に、室温にてピリジン（０．０８５ｍＬ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、１Ｎ塩酸で１回、飽和食塩水で１回洗浄した。水層をクロロホルムで１回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）で精製することにより、標題化合物（７０ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0923] 実施例６８

（６８－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［２－（３－ブロモフェニル）エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６８－１）

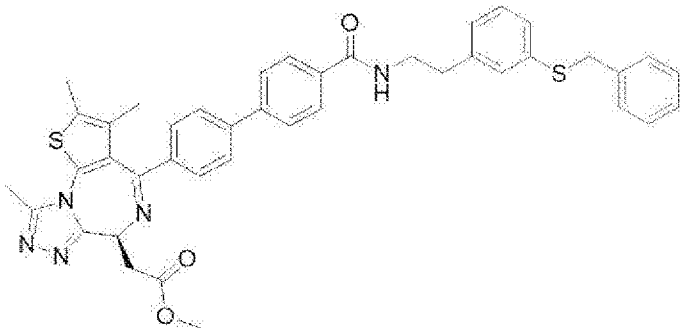
[0924] [化310]



[0925]　実施例１１において参考例化合物１１の代わりに３－ブロモフェネチルアミンを用い、（１１－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８２．２，６８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0926] （６８－２）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４’－（｛２－［３－（ベンジルスルファニル）フェニル］エチル｝カルバモイル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物６８－２）

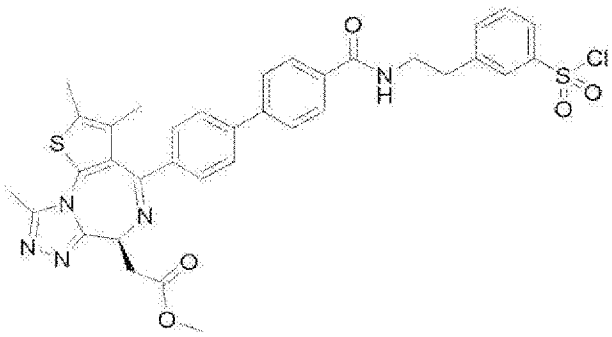
[0927] [化311]



[0928] 窒素気流下、実施例化合物６８－１（１８３ｍｇ）、ベンジルメルカプタン（０．０３８ｍＬ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２５ｍｇ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（３１ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７０ｍＬ）をトルエン（３．０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）混合溶媒中、マイクロ波照射下、１５０℃で０．５時間撹拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（１９３ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0929] （６８－３）メチル ｛（６Ｓ）－４－［４’－（｛２－［３－（クロロスルホニル）フェニル］エチル｝カルバモイル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物６８－３）

[0930] [化312]

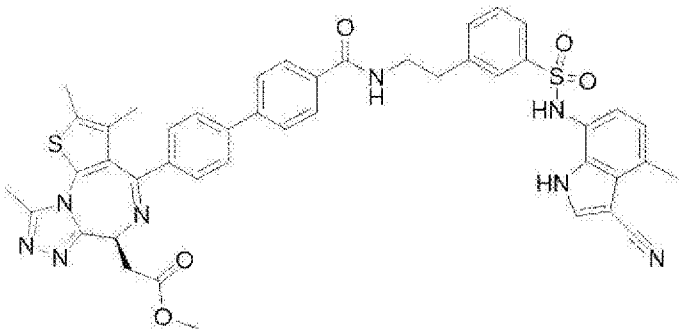


[0931] 実施例化合物６８－２（１９３ｍｇ）のアセトニトリル（５．０ｍＬ）－２Ｎ塩酸（１．０ｍＬ）混合溶液を０℃に冷却し、Ｎ－クロロコハク酸イミド（１２４ｍｇ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（１８３ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８４．３［Ｍ

－ＣＩ＋H_2O］$^+$

[0932] （６８－４）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛３－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６８）

[0933] [化313]



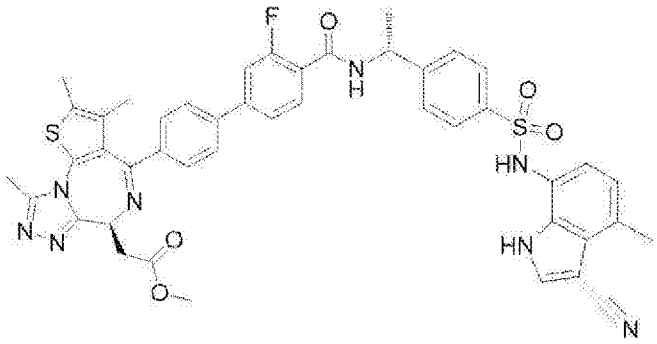
[0934] 実施例２９において、参考例化合物１０の代わりに実施例化合物６８－３、実施例化合物２９－１の代わりに参考例化合物９を用いて（２９－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0935] 実施例６９

（６９－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物６９）

[0936]

[化314]



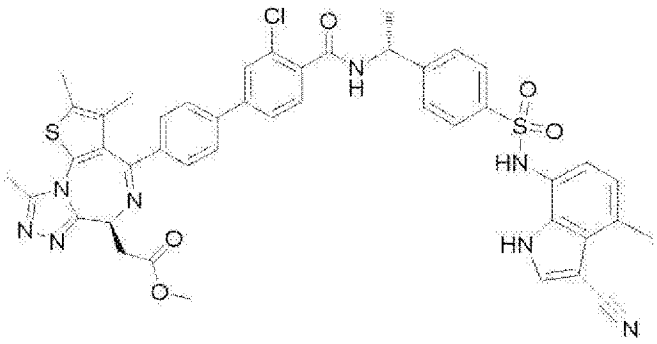
[0937] 参考例化合物１２－１（８４ｍｇ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を加え、室温にて２時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物１７（６３ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２５ｍＬ）、ＨＡＴＵ（６７ｍｇ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（７７ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0938] 実施例７０

（７０－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（３’－クロロ－４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７０）

[0939]

[化315]

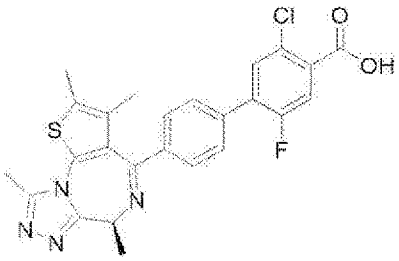


[0940] 参考例化合物１３（８０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．６ｍＬ）溶液に、室温にて参考例化合物１７（６５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７８ｍＬ）、ＨＡＴＵ（６９ｍｇ）を加え、同温にて１６時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（５３ｍｇ）を淡褐色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．５，８７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0941] 実施例７１

（７１－１）５－クロロ－２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（実施例化合物７１－１）

[0942] [化316]

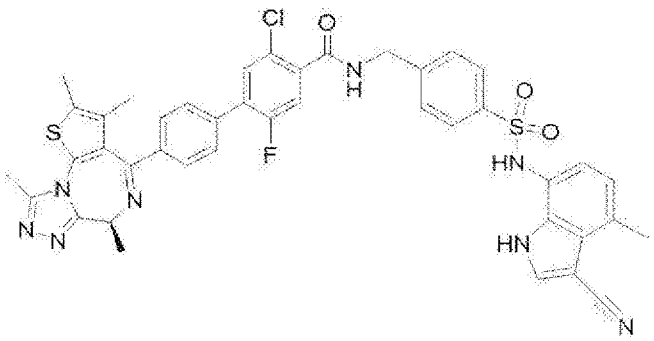


[0943] 参考例化合物２（３７０ｍｇ）、２－クロロ－５－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安

息香酸　ｔ－ブチル（３３０ｍｇ）、リン酸カリウム（５８７ｍｇ）、１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）、水（１．１ｍＬ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－６’－ジメトキシビフェニル　アミノビフェニル　パラジウムクロリド　プレ触媒（６６ｍｇ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（３８ｍｇ）の混合物を７５℃にて４時間加熱撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８５：１５～４５：５５）で精製した。得られた化合物をジクロロメタン（４．０ｍＬ）で溶解し、トリフルオロ酢酸（１．５ｍＬ）を加え、室温にて２．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を１Ｍ炭酸ナトリウム水溶液で溶解後、トルエンで洗浄した。水層に２Ｎ塩酸を加えて酸性とし、生じた析出物をろ取することにより、標題化合物（３１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９５．３，４９７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0944] （７１－２）５－クロロ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（実施例化合物７１）

[0945] [化317]



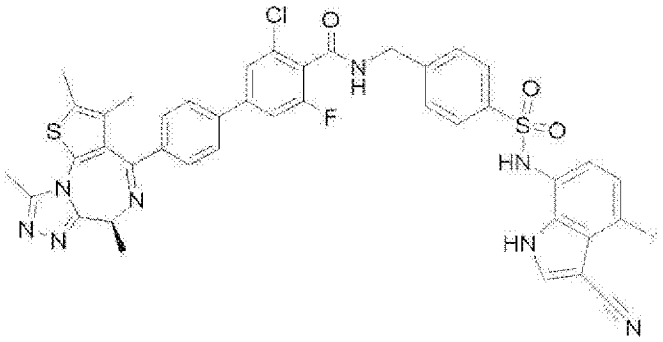
[0946] 実施例化合物７１－１（５０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１

．０ｍＬ）溶液に、室温にて参考例化合物５（３８ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５４ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４６ｍｇ）を加え、同温にて２時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（３１ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１７．３，８１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0947] 実施例７２

（７２－１）３－クロロ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－５－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（実施例化合物７２）

[0948] [化318]



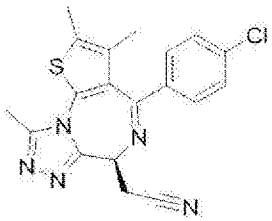
[0949] 実施例７１において、２－クロロ－５－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸　ｔ－ブチルの代わりに２－クロロ－６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸　ｔ－ブチルを用いて、（７１－１）－（７１－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１７

．３，８１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0950] 実施例７３

（７３－１）［（６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセトニトリル（実施例化合物７３－１）

[0951] [化319]

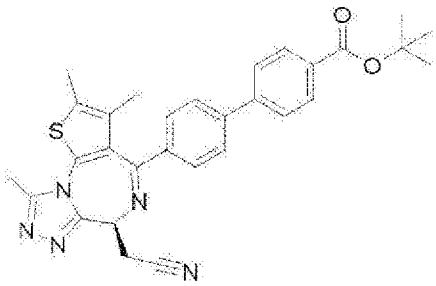


[0952] （６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－酢酸（５００ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．０ｍＬ）溶液に２８％アンモニア水（０．３０ｍＬ）を加えた後、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ）（１７０ｍｇ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＷＳＣＩ）（３１１ｍｇ）を加え、室温にて５時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（１８．０ｍＬ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８５ｍＬ）で溶解した後、無水トリフルオロ酢酸（０．３４ｍＬ）を加え、室温にて３時間撹拌した。さらにＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４３ｍＬ）、無水トリフルオロ酢酸（０．１７ｍＬ）を加え、室温にて１６時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物（２５５ｍｇ）を乳白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ

／ｚ：３８２．２，３８４．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0953] （７３－２）ｔ－ブチル　4’－［（６Ｓ）－６－（シアノメチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物７３－２）

[0954] [化320]

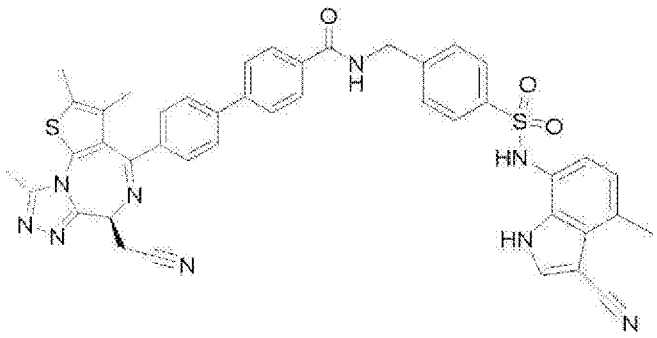


[0955] 実施例化合物７３－１（１１４ｍｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸　ｔ－ブチル（２２７ｍｇ）、炭酸カリウム（１２４ｍｇ）、テトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）、水（０．８０ｍＬ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－６’－ジメトキシビフェニル　アミノビフェニル　パラジウムクロリド　プレ触媒（２２ｍｇ）、Ｓ－ｐｈｏｓ（１２ｍｇ）の混合物を加熱還流下で３時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９９：１～９０：１０）で精製することにより、標題化合物（１６５ｍｇ）を灰色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２４．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0956] （７３－３）Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－4’－［（６Ｓ）－６－（シアノメチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド（実施例化合物７３）

[0957]

[化321]



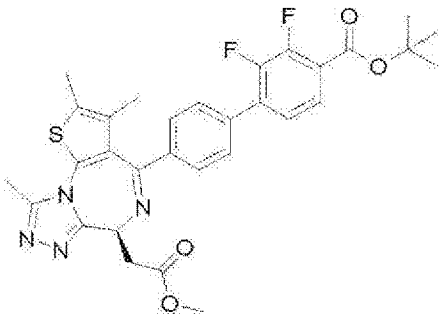
[0958] 実施例化合物７３－２（５０ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物５（３６ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４４ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（５１ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0959] 実施例７４

（７４－１）ｔ－ブチル　２，３－ジフルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシラート（実施例化合物７４－１）

[0960]

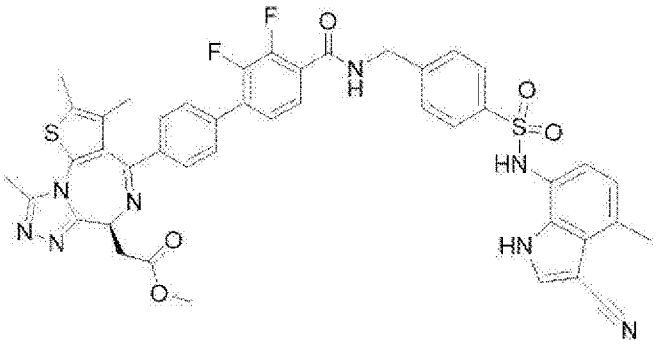
[化322]



[0961] 参考例化合物３（１００ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－２，３－ジフルオロ安息香酸　ｔ－ブチル（７０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２３ｍｇ）、リン酸カリウム（１２６ｍｇ）および水（０．０１３mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、９０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９８：２）で精製することにより、標題化合物（１２５ｍｇ）を白色紛体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0962] （７４－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７４）

[0963] [化323]

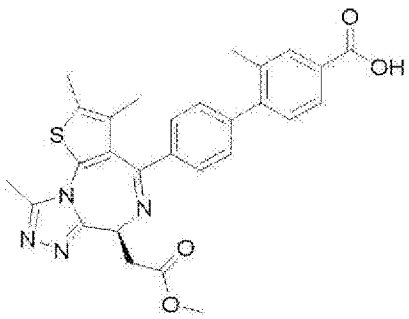


[0964] 実施例化合物７４－１（１１７ｍｇ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え溶媒を留去した。得られた残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）に溶解させ、室温にて参考例化合物５（７４ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３４ｍＬ）、ＨＡＴＵ（９０ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（１０８ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0965] 実施例７５

（７５－１）４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］－２－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（実施例化合物７５－１）

[0966] [化324]

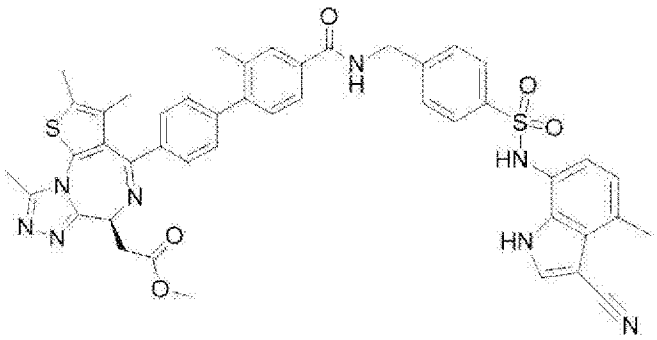


[0967] 参考例化合物３（５５ｍｇ）をテトラヒドロフラン（０．８ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－３－メチル安息香酸（２２ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、５ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（８ｍｇ）、フッ化セシウム（４６ｍｇ）および水（０．２mL）を加え

、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝１にした。水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（５２ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１５．３［Ｍ＋Ｈ］+

[0968] （７５－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７５）

[0969] [化325]

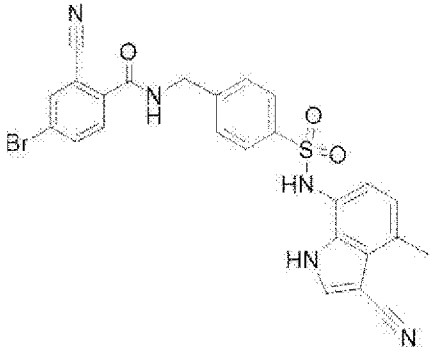


[0970] 実施例化合物７５－１（５０ｍｇ）と参考例化合物５（３７ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４５ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（５９ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．４［Ｍ＋Ｈ］+

[0971] 実施例７６

（７６－１）４－ブロモ－２－シアノ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）ベンズアミド（実施例化合物７６－１）

[0972] [化326]

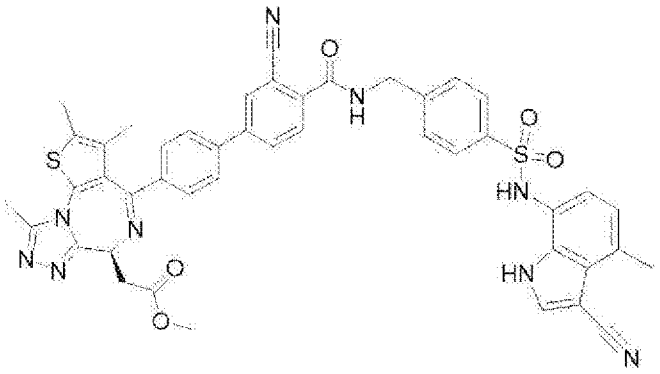


[0973] ４－ブロモ－２－シアノ安息香酸（１００ｍｇ）と参考例化合物５（１５８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．２ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２３ｍＬ）、ＨＡＴＵ（２０２ｍｇ）を加え、同温にて２日間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で２回、飽和食塩水－水（１：１）で１回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて２回精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２）することにより、標題化合物（２９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４８．１，５５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0974] （７６－２）メチル ［（６Ｓ）－４－｛３’－シアノ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７６）

[0975]

[化327]



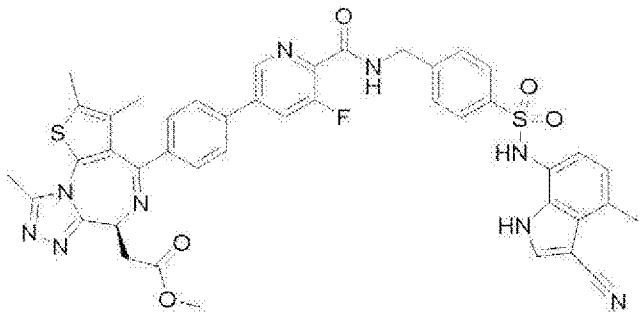
[0976] 参考例化合物３（２５ｍｇ）をテトラヒドロフラン（０．８ｍＬ）に溶解させ、実施例化合物７６－１（２４ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、２ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（４ｍｇ）、フッ化セシウム（２０ｍｇ）および水（０．２mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で２回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて２回精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（１３ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0977] 実施例７７

（７７－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－５－フルオロピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７７）

[0978]

[化328]

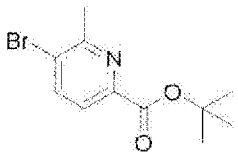


[0979] 実施例５３においてｔ－ブチル　５－ブロモピリジン－２－カルボキシラートの代わりにｔ－ブチル　５－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－カルボキシラートを用いて（５３－１）－（５３－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0980] 実施例７８

（７８－１）ｔ－ブチル　５－ブロモ－６－メチルピリジン－２－カルボキシラート（実施例化合物７８－１）

[0981] [化329]

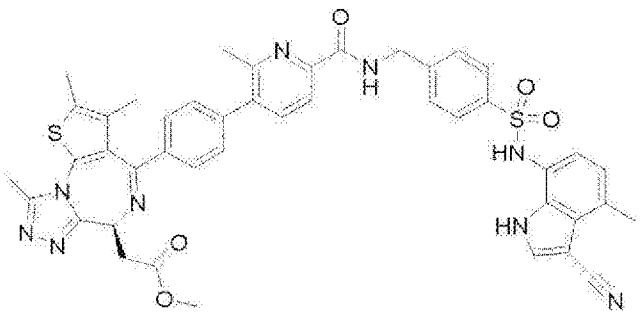


[0982] ５－ブロモ－６－メチルピリジン－２－カルボン酸（５００ｍｇ）、二炭酸ジｔ－ブチル（１０１０ｍｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（２８ｍｇ）をテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～７０：３０）にて精製することにより、標題化合物（５７２ｍｇ）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１５．９，２１７．９［Ｍ－ｔＢｕ＋２Ｈ］$^+$

[0983] （７８－２）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２－メチルピリジン－３－イル｝フェニル）

－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７８）

[0984] [化330]

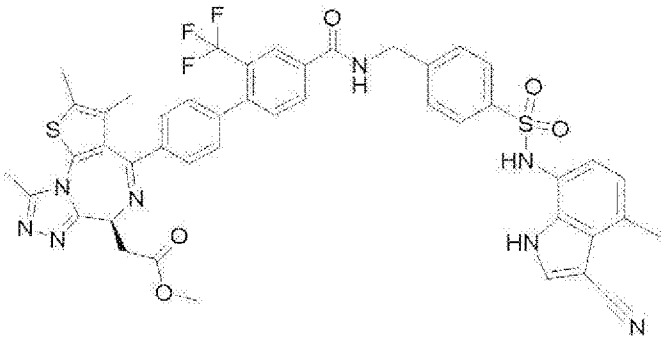


[0985] 実施例５３においてｔ－ブチル　５－ブロモピリジン－２－カルボキシラートの代わりに実施例化合物７８－１を用いて（５３－１）－（５３－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0986] 実施例７９

（７９－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－（トリフルオロメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物７９）

[0987] [化331]



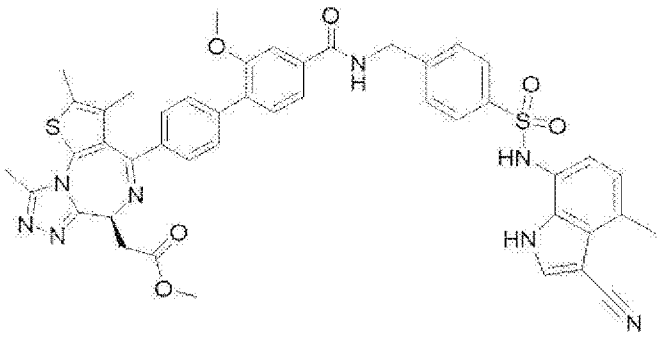
[0988] 実施例７５において、４－ブロモ－３－メチル安息香酸の代わりに４－ブ

ロモ－３－（トリフルオロメチル）安息香酸を用いて、（７５－１）－（７５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９１．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0989] 実施例８０

（８０－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－メトキシ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８０）

[0990] [化332]



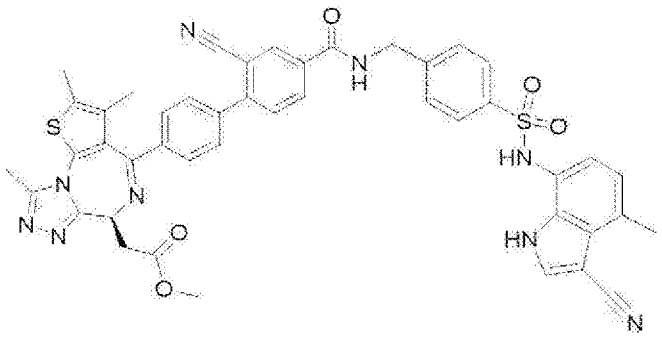
[0991]　実施例７５において、４－ブロモ－３－メチル安息香酸の代わりに４－ブロモ－３－メトキシ安息香酸を用いて、（７５－１）－（７５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５３．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0992] 実施例８１

（８１－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛２’－シアノ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８１）

[0993]

[化333]

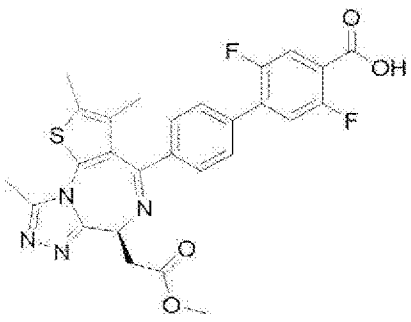


[0994] 実施例７５において、４－ブロモ－３－メチル安息香酸の代わりに４－ブロモ－３－シアノ安息香酸を用いて、（７５－１）－（７５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0995] 実施例８２

（８２－１）２，５－ジフルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（実施例化合物８２－１）

[0996] [化334]

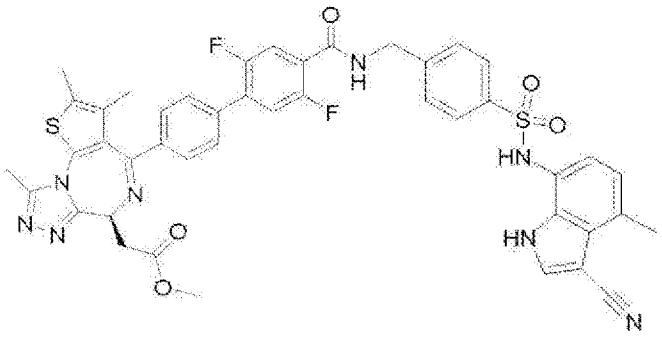


[0997] 実施例７５において、４－ブロモ－３－メチル安息香酸の代わりに４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（４８ｍｇ）を用いて、（７５－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１１６ｍｇ）を白色粉体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0998] （８２－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ

－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル}メチル）カルバモイル］－２’，５’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル}－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８２）

[0999] [化335]

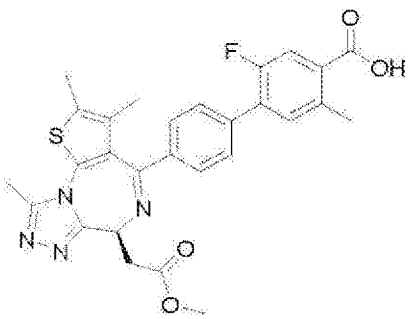


[1000] 実施例７５において、実施例化合物７５－１の代わりに実施例化合物８２－１（４０ｍｇ）を用いて、（７５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３９ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1001] 実施例８３

（８３－１）２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］－５－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（実施例化合物８３－１）

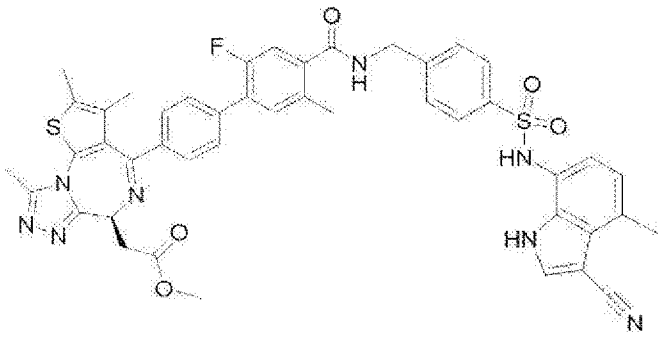
[1002] [化336]



[1003] 実施例７５において、４－ブロモ－３－メチル安息香酸の代わりに４－ブロモ－５－フルオロ－２－メチル安息香酸（４７ｍｇ）を用いて、（７５－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（９６ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1004] （８３－２）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛4－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－フルオロ－５’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８３）

[1005] [化337]



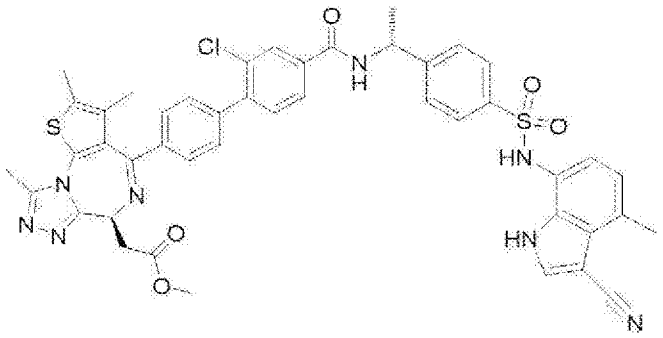
[1006] 実施例７５において、実施例化合物７５－１の代わりに実施例化合物８３－１（４０ｍｇ）を用いて、（７５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４５ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1007] 実施例８４

（８４－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（2’－クロロ－4’－｛［（１Ｒ）－１－｛4－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８４）

[1008]

[化338]

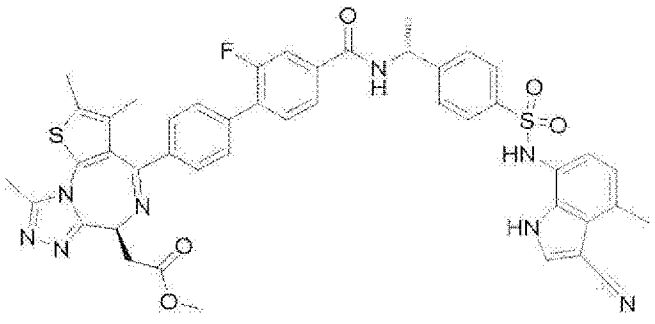


[1009] 参考例化合物１９（８５ｍｇ）と参考例化合物１７（６８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．７ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８３ｍＬ）、ＨＡＴＵ（７３ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（４２ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1010] 実施例８５

（８５－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８５）

[1011] [化339]

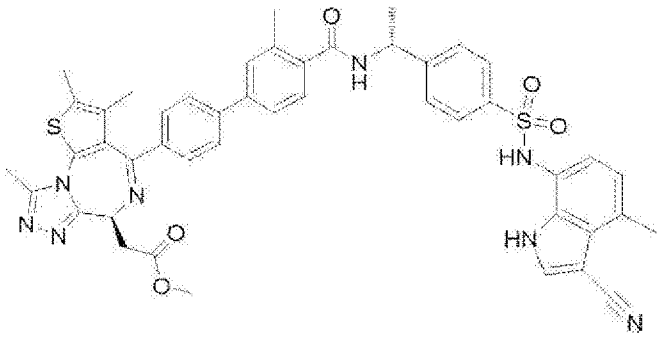


[1012] 参考例化合物１８（５０ｍｇ）と参考例化合物１７（４２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４４ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（７０ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1013] 実施例８６

（８６－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８６）

[1014] [化340]



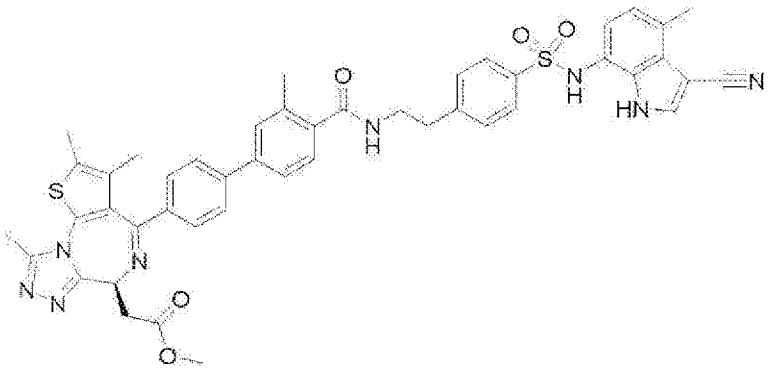
[1015] 参考例化合物２０（５０ｍｇ）と参考例化合物１７（４２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４５ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（６２ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1016] 実施例８７

（８７－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８７）

[1017] [化341]



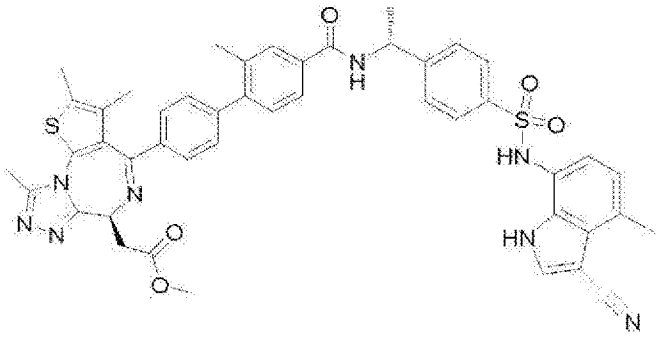
[1018] 参考例化合物２０（５０ｍｇ）と参考例化合物１１（４２ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４５ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（６０ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1019] 実施例８８

（８８－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－

［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８８）

[1020] [化342]



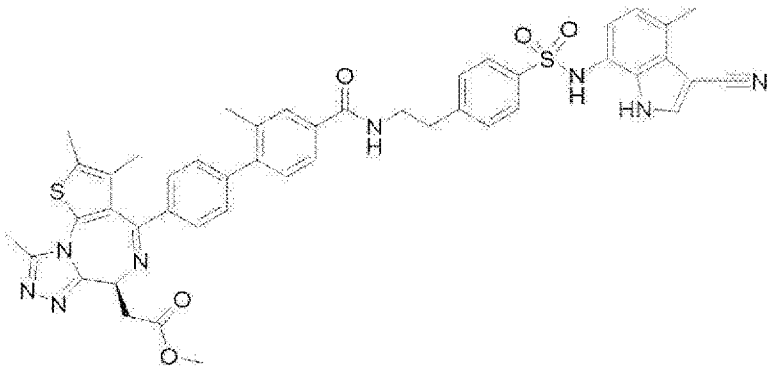
[1021] 実施例８６において、参考例化合物２０の代わりに実施例化合物７５－１（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（６３ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1022] 実施例８９

（８９－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物８９）

[1023]

[化343]

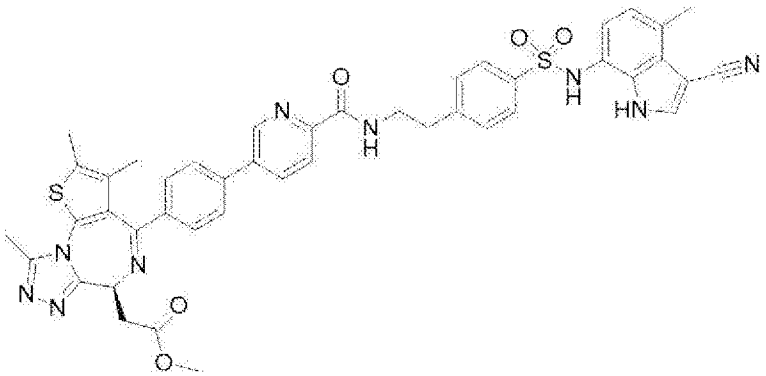


[1024] 実施例８７において、参考例化合物２０の代わりに実施例化合物７５－１（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５３ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1025] 実施例９０

（９０－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９０）

[1026] [化344]

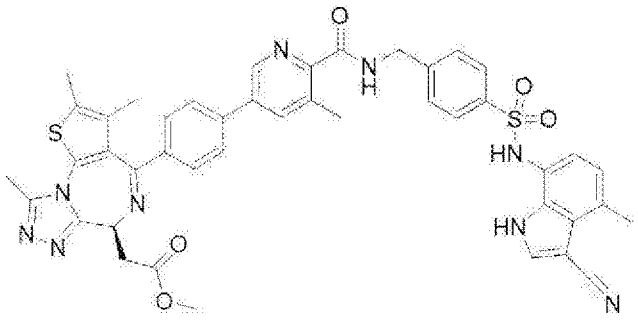


[1027] 実施例５３において参考例化合物５の代わりに参考例化合物１１を用いて（５３－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1028] 実施例９１

（９１－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－５－メチルピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９１）

[1029] [化345]



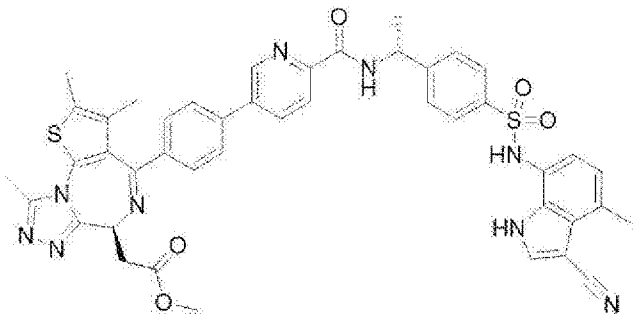
[1030] 実施例５３においてｔ－ブチル　５－ブロモピリジン－２－カルボキシラートの代わりにｔ－ブチル　５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－カルボキシラートを用いて（５３－１）－（５３－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1031] 実施例９２

（９２－１）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物９２）

[1032]

[化346]

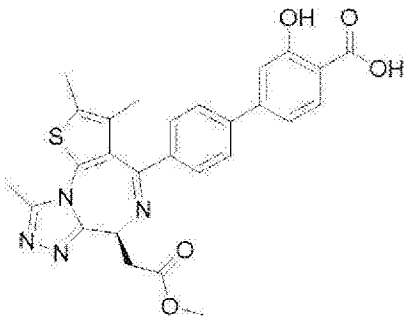


[1033] 実施例５３において参考例化合物５の代わりに参考例化合物１７を用いて（５３－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を乳白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1034] 実施例９３

（９３－１）３－ヒドロキシ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（実施例化合物９３－１）

[1035] [化347]

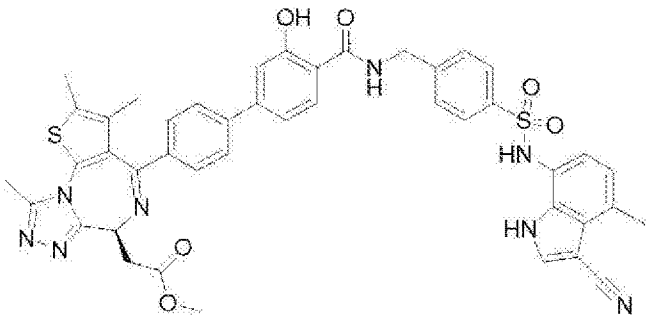


[1036] 参考例化合物３（２０４ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－３－メチル安息香酸（８３ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、１８ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒（３０ｍｇ）、フッ化セシウム（１７５ｍｇ）および水（０．５ｍＬ）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間、さらに１６０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水

で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝１にした。水層をクロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（１３０ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１７．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[1037] （９３－２）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－ヒドロキシ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９３）

[1038] [化348]

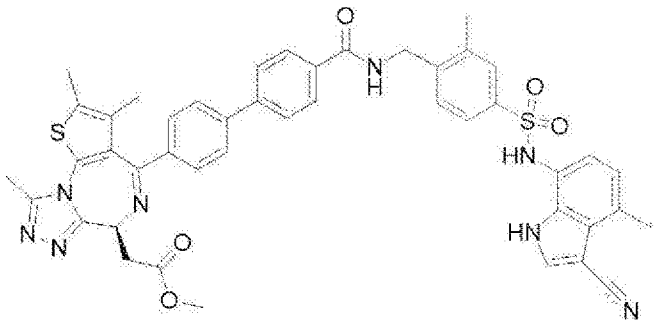


[1039] 実施例化合物９３－１（６８ｍｇ）と参考例化合物５（５４ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）溶液に、室温にて１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ，２２ｍｇ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＷＳＣＩ，３１ｍｇ）を加え、同温にて３時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９０：１０）することにより、標題化合物（７２ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３９．４［Ｍ＋Ｈ］＋

[1040] 実施例９４

（９４－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛4－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］－２－メチルフェニル｝メチル）カルバモイル］［1，1’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［3，２－ｆ］［1，２，４］トリアゾロ［4，３－ａ］［1，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９４）

[1041] [化349]



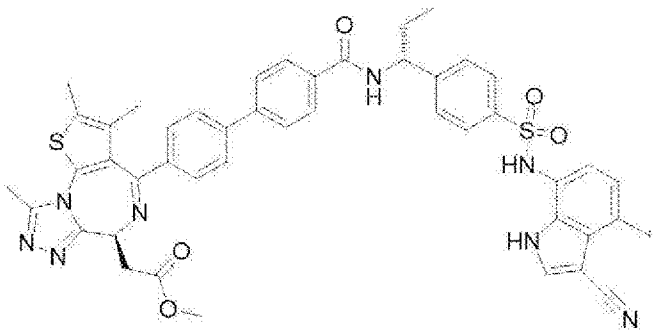
[1042]　実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに（４－ブロモ－２－メチル－フェニル）メタンアミンを用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を灰色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1043] 実施例９５

（９５－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（4’－｛［（１Ｒ）－１－｛4－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝プロピル］カルバモイル｝［1，1’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［3，２－ｆ］［1，２，４］トリアゾロ［4，３－ａ］［1，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９５）

[1044]

[化350]

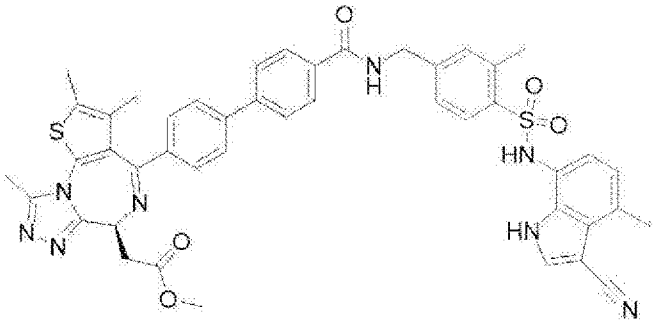


[1045] 実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）プロパン－１－アミンを用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を灰色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1046] 実施例９６

（９６－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］－３－メチルフェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９６）

[1047] [化351]



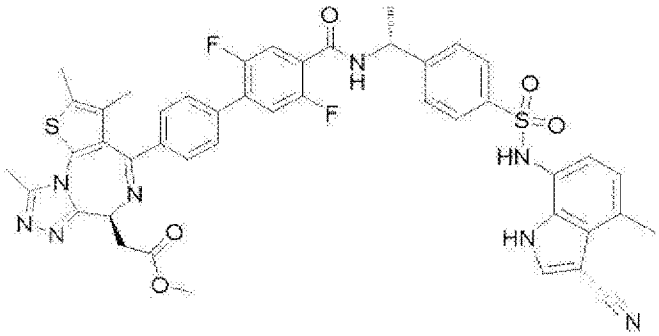
[1048] 実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）メタンアミン塩酸塩を用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることによ

り、標題化合物をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1049] 実施例９７

（９７－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’，５’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９７）

[1050] [化352]



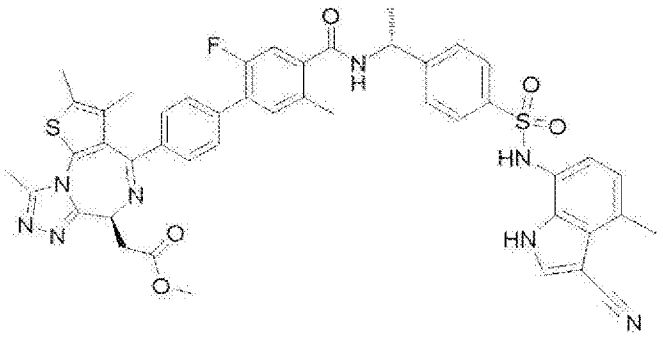
[1051]　実施例８６において、参考例化合物２０の代わりに実施例化合物８２－１（４０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４８ｍｇ）を乳白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1052] 実施例９８

（９８－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－フルオロ－５’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９８）

[1053]

[化353]

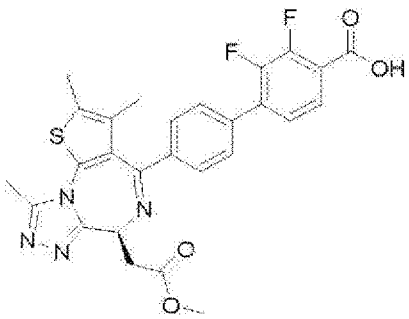


[1054] 実施例８６において、参考例化合物２０の代わりに実施例化合物８３－１（３０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３４ｍｇ）を乳白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６９．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1055] 実施例９９

（９９－１）２，３－ジフルオロ－４’－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボン酸（実施例化合物９９－１）

[1056] [化354]

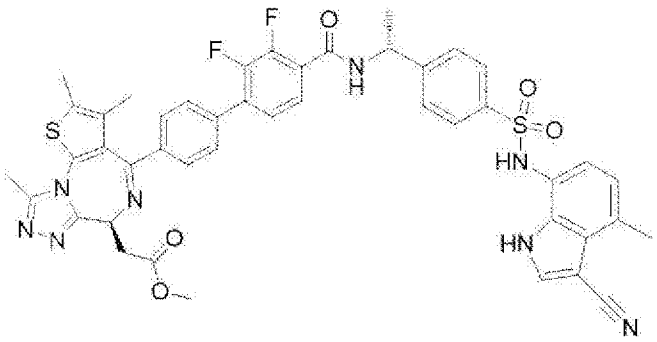


[1057] 参考例化合物３（３６２ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）に溶解させ、４－ブロモ－２，３－ジフルオロ安息香酸（１５０ｍｇ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ、３０ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（５０ｍｇ）、フッ化セシウム（２８９ｍｇ）および水

（０．７５mL）を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で２回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に２Ｎ塩酸を少しずつ加えてｐＨ＝１にした。水層をクロロホルムで２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（３６５ｍｇ）を淡黄色粉体の粗精製物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1058] （９９－２）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物９９）

[1059] [化355]



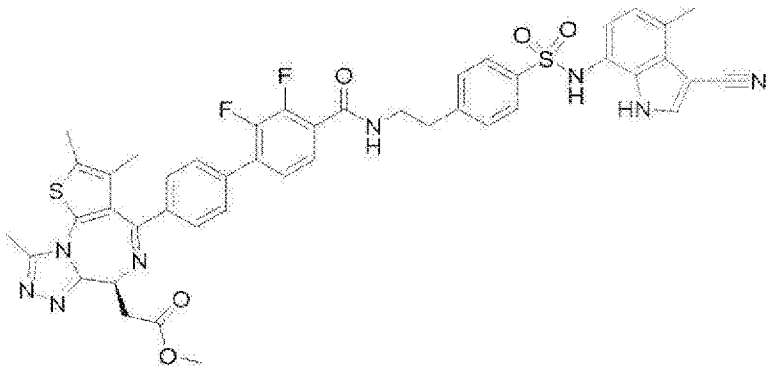
[1060] 実施例化合物９９－１（５０ｍｇ）と参考例化合物１７（４０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０mL）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４９mL）、ＨＡＴＵ（４３ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフランで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）することにより、標題化合物（６０ｍｇ）をベージュ色粉

体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1061] 実施例１００

（１００－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１００）

[1062] [化356]



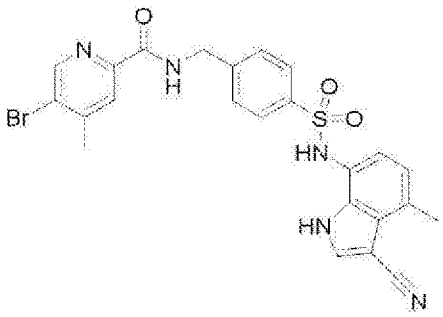
[1063]　実施例８７において、参考例化合物２０の代わりに実施例化合物９９－１（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（６０ｍｇ）を乳白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1064] 実施例１０１

（１０１－１）５－ブロモ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－４－メチルピリジン－２－カルボキサミド（実施例化合物１０１－１）

[1065]

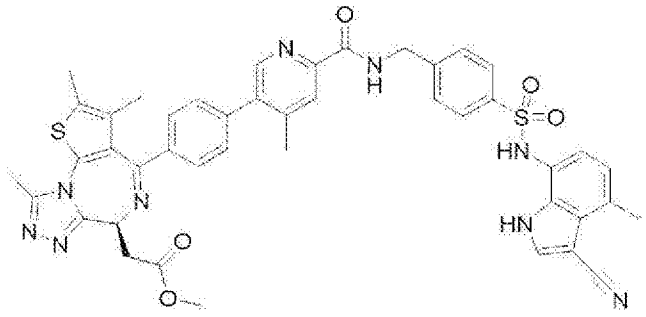
[化357]



[1066] 実施例２において参考例化合物１２の代わりに５－ブロモ－４－メチルピリジン－２－カルボン酸を用いて（２－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．１，５３８．２［Ｍ－Ｈ］－

[1067] （１０１－２）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－４－メチルピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１０１）

[1068] [化358]



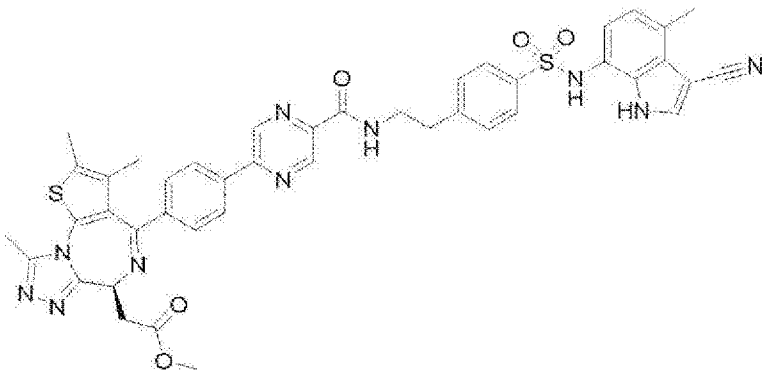
[1069] 窒素気流下、実施例化合物１０１－１（１３４ｍｇ）、参考例化合物３（１２６ｍｇ）、ＸＰｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒（２０ｍｇ）、ＸＰｈｏｓ（１２ｍｇ）、フッ化セシウム（１１３ｍｇ）を水（１．０ｍＬ）－テトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）混合溶媒中、マイクロ波照射下、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応液を直接、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：

５）にて精製した。得られた固体を再度、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製し、標題化合物（１１４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８．７［Ｍ＋Ｈ］＋

[1070] 実施例１０２

（１０２－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１０２）

[1071] [化359]

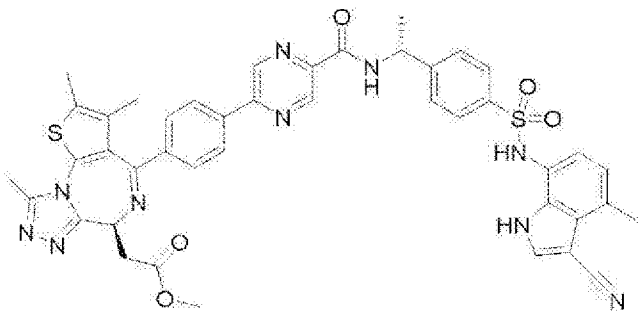


[1072] 実施例化合物６５－１（６８ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸を２回行った。残渣および参考例化合物１１（４７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ）、ＨＡＴＵ（５５ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別、水で懸濁洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（７９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３９．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1073] 実施例１０３

（１０３－１）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物１０３）

[1074] [化360]



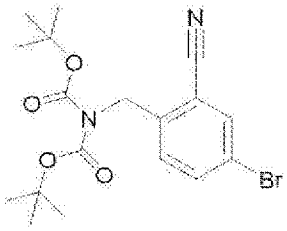
[1075] 実施例化合物６５－１（６８ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸を２回行った。残渣および参考例化合物１７（４７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ）、ＨＡＴＵ（５５ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別、水で懸濁洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（７４ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1076] 実施例１０４

（１０４－１）ジ－ｔ－ブチル　［（４－ブロモ－２－シアノフェニル）メチル］－２－イミドジカーボナート（実施例化合物１０４－１）

[1077]

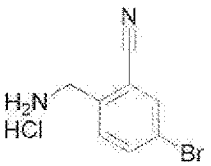
[化361]



[1078] ５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（５００ｍｇ）とジ－ｔ－ブチル　イミノジカルボキシラート（３９６ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、室温にて炭酸セシウム（１７７８ｍｇ）を加え、６０℃にて０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水－水（１：１）で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２～９０：１０）で精製することにより、標題化合物（７０３ｍｇ）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１１．１，３１３．２［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^{+}$

[1079] （１０４－２）２－（アミノメチル）－５－ブロモベンゾニトリル　塩酸塩（実施例化合物１０４－２）

[1080] [化362]

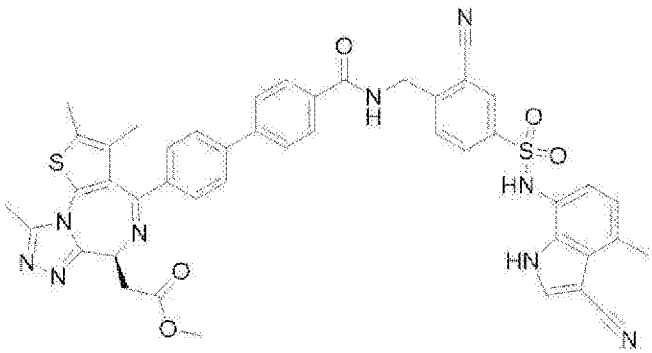


[1081] 実施例化合物１０４－１（４００ｍｇ）に４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（４．０ｍＬ）を室温にて加えた。同温にて１時間撹拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、懸濁洗浄後、濾取することで標題化合物（２３３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１１．１，２１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1082] （１０４－３）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛２－シアノ－４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イ

ル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１０４）

[1083] [化363]

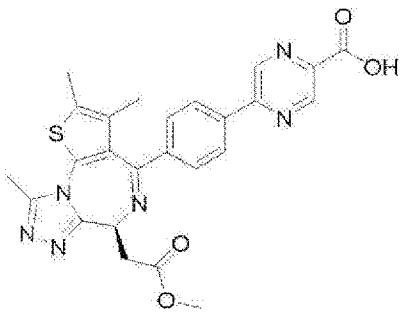


[1084] 実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに実施例化合物１０４－２を用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を褐色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1085] 実施例１０５

（１０５－１）５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－カルボン酸（実施例化合物１０５－１）

[1086] [化364]

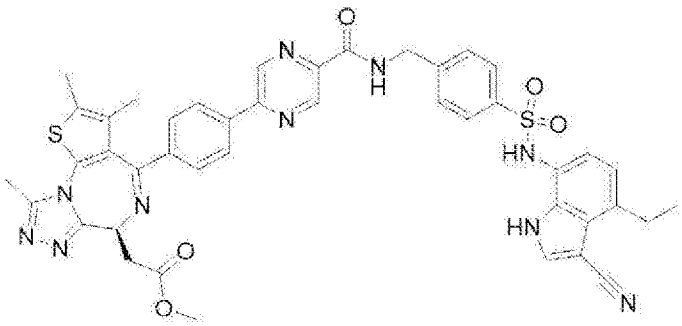


[1087] 実施例化合物６５－１（２１８ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸を２回行った。酢酸エチルおよび水を加えて撹

拌し、飽和重曹水を少しずつ加えてｐＨ８にした。有機層を除き、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に１Ｎ塩酸をゆっくり加えてｐＨ５とし、クロロホルムで３回抽出した。有機層を減圧濃縮し、標題化合物（１６１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０３．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[1088] （１０５－２）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１０５）

[1089] [化365]



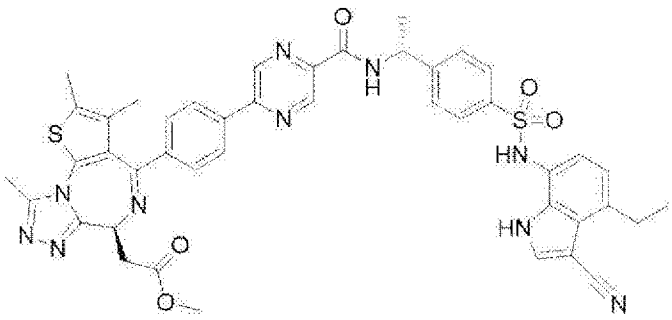
[1090] 実施例化合物１０５－１（５３ｍｇ）、および参考例化合物２１（４５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５５ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４８ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別、水で懸濁洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（６５ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３９．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1091] 実施例１０６

（１０６－１）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４

］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物１０６）

[1092] [化366]



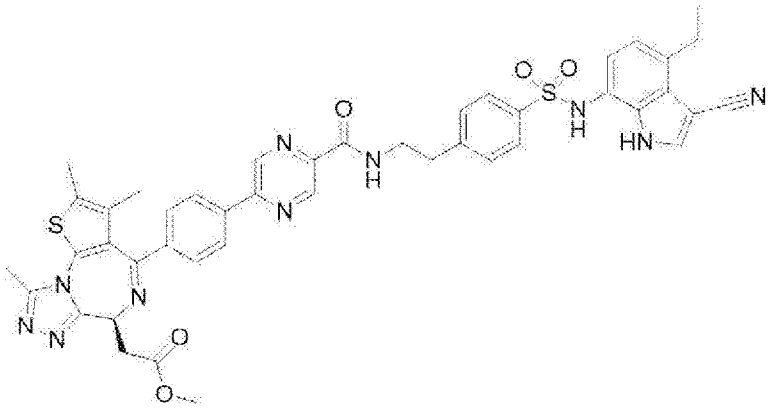
[1093] 実施例化合物１０５－１（５３ｍｇ）、および参考例化合物２２（４７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５５ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４８ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別、水で懸濁洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（７０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1094] 実施例１０７

（１０７－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１０７）

[1095]

[化367]

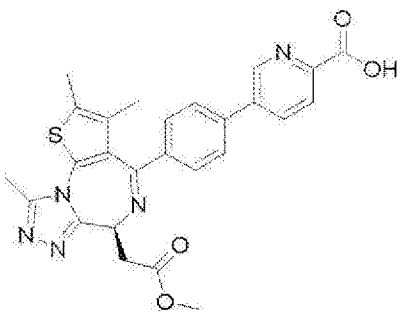


[1096] 実施例化合物１０５－１（５３ｍｇ）、および参考例化合物２３（４７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５５ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４８ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）中、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加えて撹拌し、生じた固体を濾別、水で懸濁洗浄した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）で精製することにより、標題化合物（７３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1097] 実施例１０８

（１０８－１）５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボン酸（実施例化合物１０８－１）

[1098] [化368]

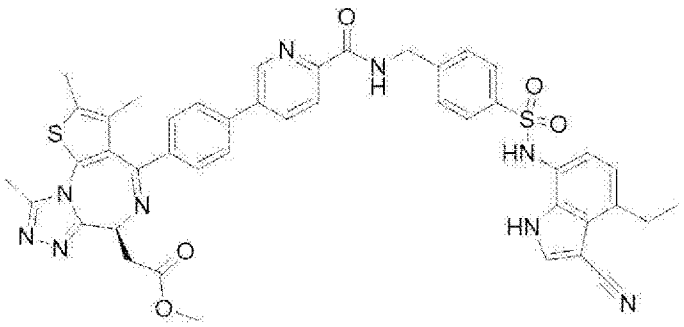


[1099] 実施例１０５において、実施例化合物６５－１の代わりに実施例化合物５３－１（２１９ｍｇ）を用いて（１０５－１）と同様の反応、処理をするこ

とにより標題化合物（１５０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０２．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[1100] （１０８－２）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１０８）

[1101] [化369]



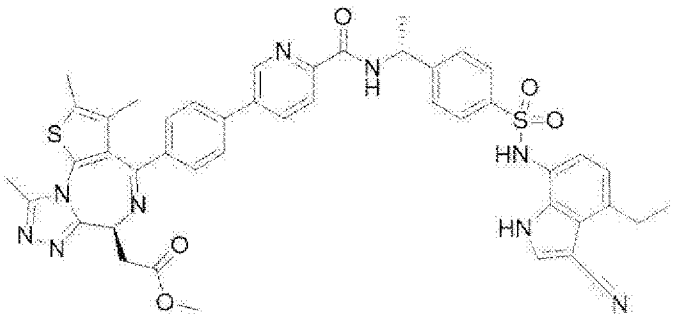
[1102] 実施例１０５において、実施例化合物１０５－１の代わりに実施例化合物１０８－１（５０ｍｇ）を用いて（１０５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５１ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３８．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1103] 実施例１０９

（１０９－１）メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物１０９）

[1104]

[化370]

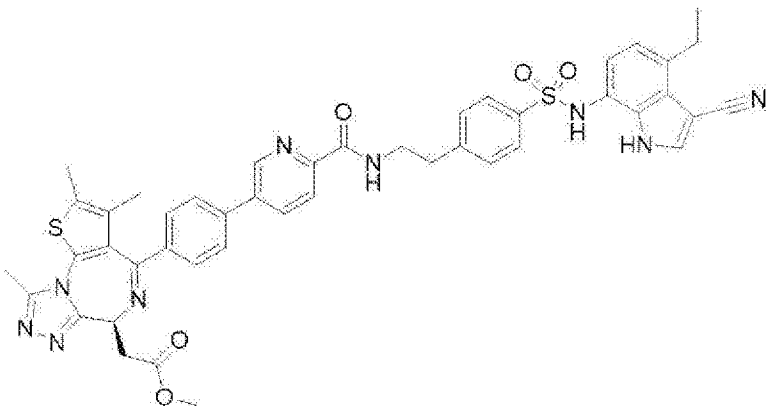


[1105] 実施例１０６において、実施例化合物１０５－１の代わりに実施例化合物１０８－１（５０ｍｇ）を用いて（１０６－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（６８ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1106] 実施例１１０

（１１０－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１０）

[1107] [化371]



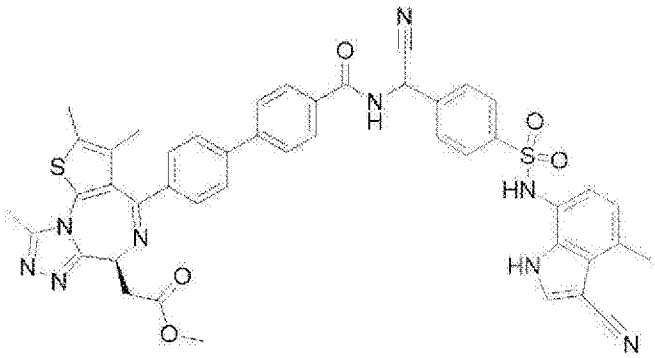
[1108] 実施例１０７において、実施例化合物１０５－１の代わりに実施例化合物１０８－１（５０ｍｇ）を用いて（１０７－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（６３ｍｇ）をベージュ色固体として得た。ＭＳ（

ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1109] 実施例１１１

（１１１－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（シアノ｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１１）

[1110] [化372]



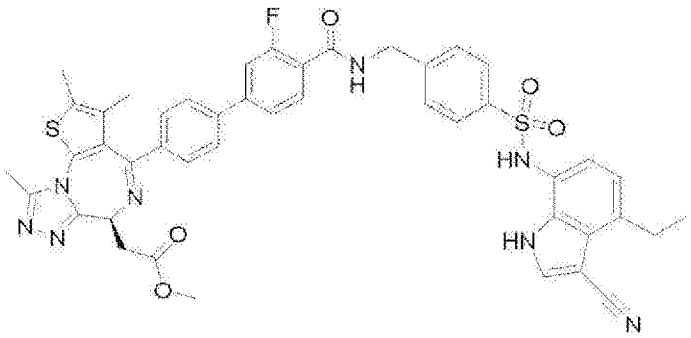
[1111]　実施例２５において、４－ブロモ－３－フルオロフェニルメタンアミン塩酸塩の代わりに２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）アセトニトリルを用いて、（２５－１）－（２５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物を淡褐色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1112] 実施例１１２

（１１２－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１２）

[1113]

[化373]

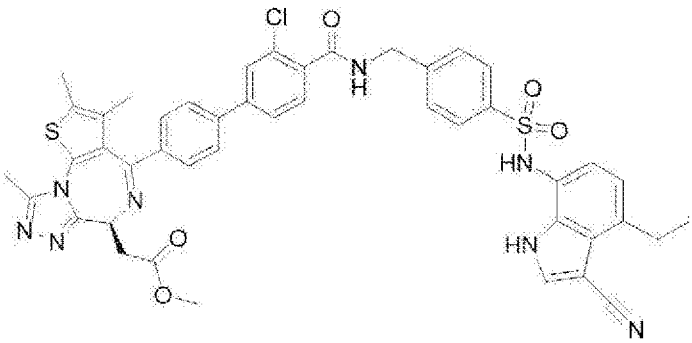


[1114] 参考例化合物１２（６０ｍｇ）と参考例化合物２１（５０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（５３ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を直接、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（７８ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1115] 実施例１１３

（１１３－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛３’－クロロ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１３）

[1116] [化374]



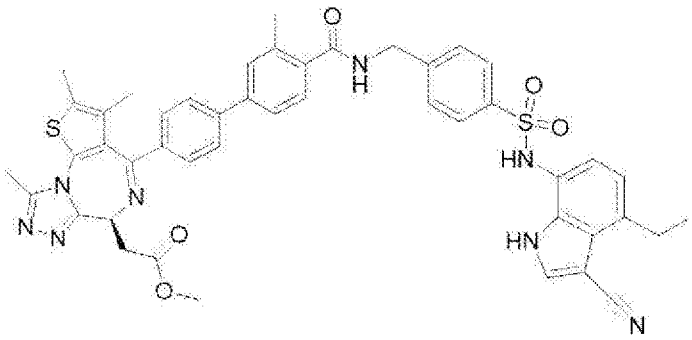
[1117] 実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに参考例化合物１３（

６８ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（８８ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．２，８７３．１［Ｍ＋Ｈ］＋

[1118] 実施例１１４

（１１４－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１４）

[1119] [化375]

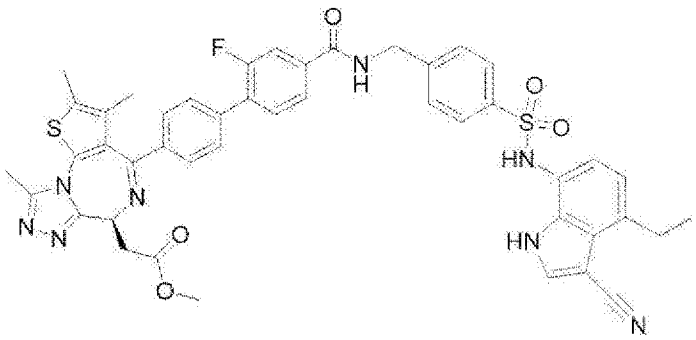


[1120]　実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに参考例化合物２０（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３９ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[1121] 実施例１１５

（１１５－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１５）

[1122] [化376]

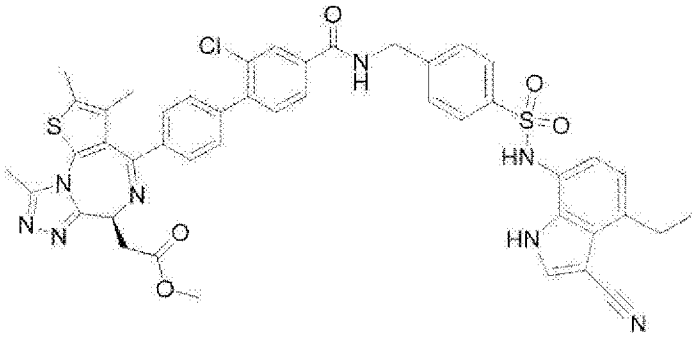


[1123] 実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに参考例化合物１８（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５６ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５５．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[1124] 実施例１１６

（１１６－１）メチル［（６Ｓ）－４－｛2’－クロロ－4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１６）

[1125] [化377]

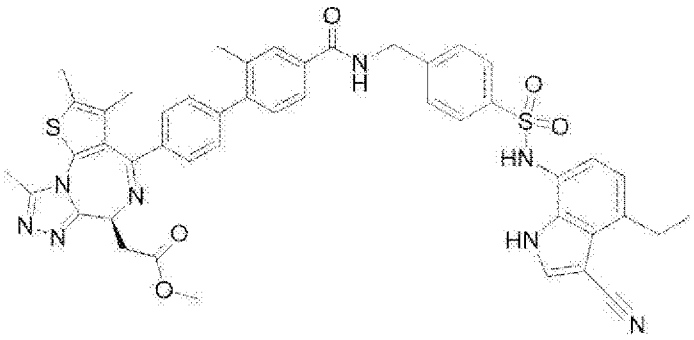


[1126] 実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに参考例化合物１９（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３３ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．２，８７３．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1127] 実施例１１７

（１１７－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１７）

[1128] [化378]



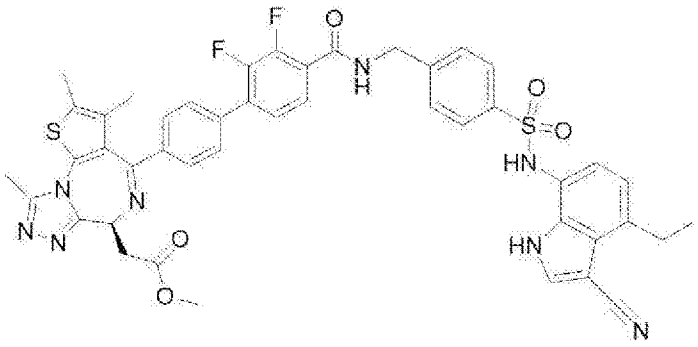
[1129]　実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに実施例化合物７５－１（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３９ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1130] 実施例１１８

（１１８－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１８）

[1131]

[化379]

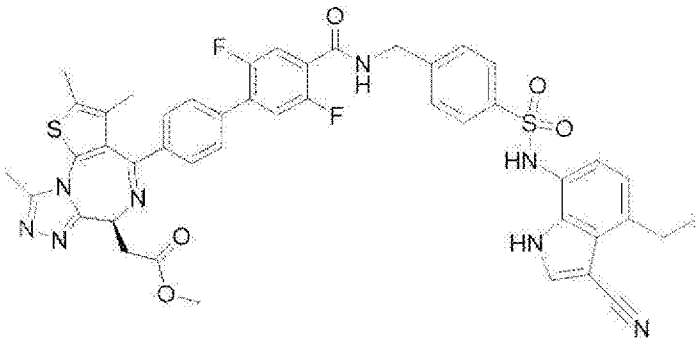


[1132] 実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに実施例化合物９９－１（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４７ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1133] 実施例１１９

（１１９－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，５’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１１９）

[1134] [化380]

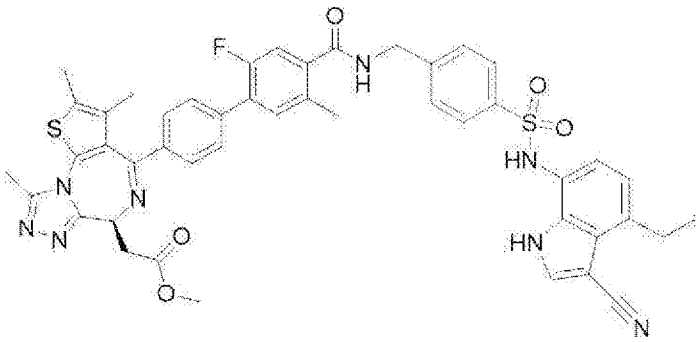


[1135] 実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに実施例化合物８２－１（２６ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２９ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1136] 実施例１２０

（１２０－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－フルオロ－５’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２０）

[1137] [化381]



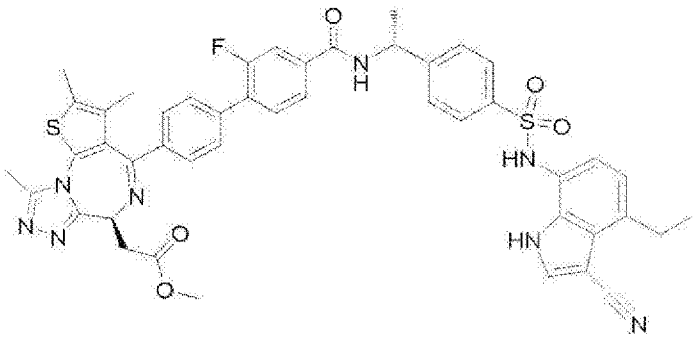
[1138]　実施例１１２において、参考例化合物１２の代わりに実施例化合物８３－１（１９ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２２ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1139] 実施例１２１

（１２１－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２１）

[1140]

[化382]

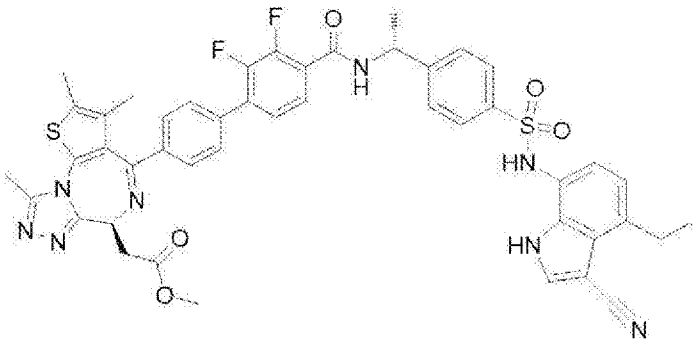


[1141] 参考例化合物１８（５０ｍｇ）と参考例化合物２２（４３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４４ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を直接、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（３５ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６９．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1142] 実施例１２２

（１２２－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２２）

[1143] [化383]



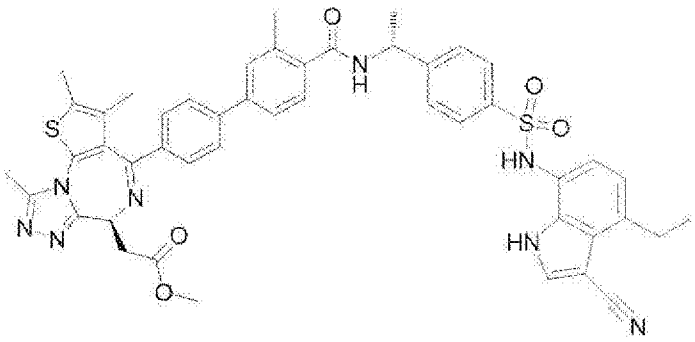
[1144] 実施例１２１において、参考例化合物１８の代わりに実施例化合物９９－

１（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３９ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８８７．２［Ｍ＋Ｈ］＋

[1145] 実施例１２３

（１２３－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２３）

[1146] [化384]

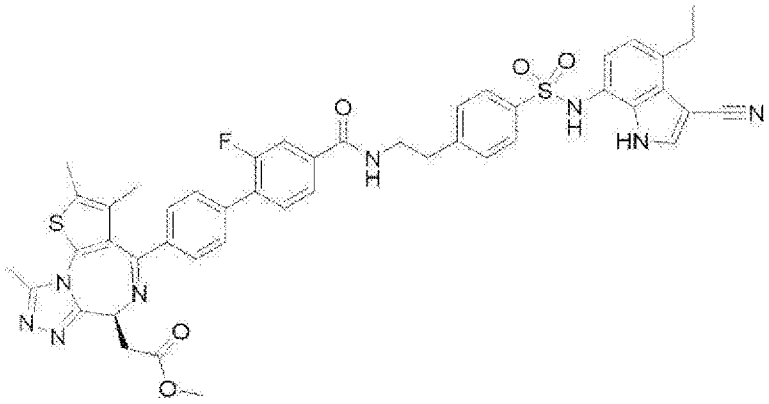


[1147]　実施例１２１において、参考例化合物１８の代わりに参考例化合物２０（３０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３０ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６５．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[1148] 実施例１２４

（１２４－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２４）

[1149] [化385]



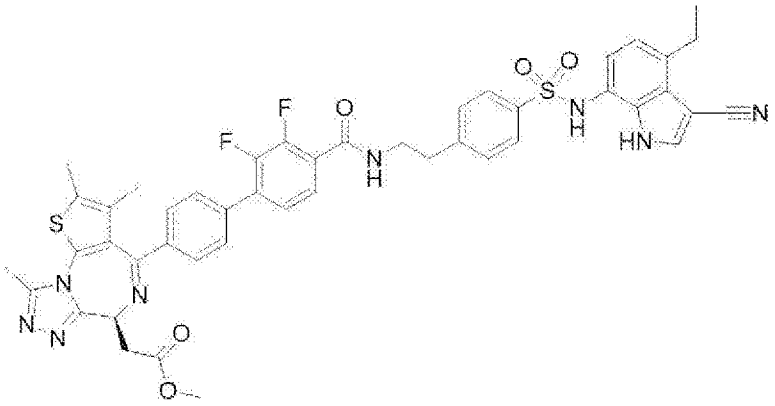
[1150] 参考例化合物１８（５０ｍｇ）と参考例化合物２３（４３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、室温にてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４４ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した。反応液を直接、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（４２ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1151] 実施例１２５

（１２５－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２５）

[1152]

[化386]

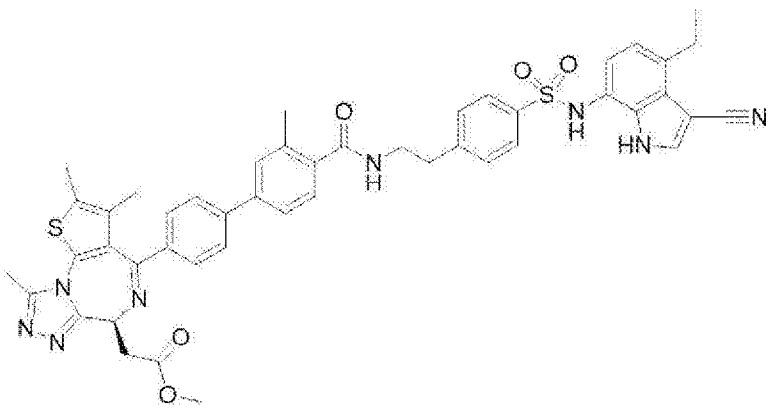


[1153] 実施例１２４において、参考例化合物１８の代わりに実施例化合物９９－１（５０ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４８ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1154] 実施例１２６

（１２６－１）メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２６）

[1155] [化387]



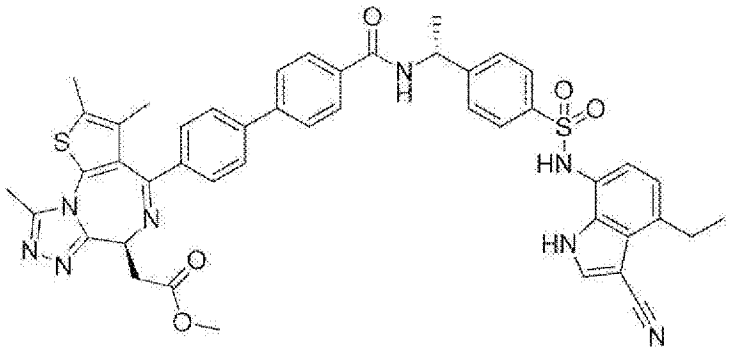
[1156] 実施例１２４において、参考例化合物１８の代わりに参考例化合物２０（３２ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２

８ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６５．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[1157] 実施例１２７

（１２７－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２７）

[1158] [化388]



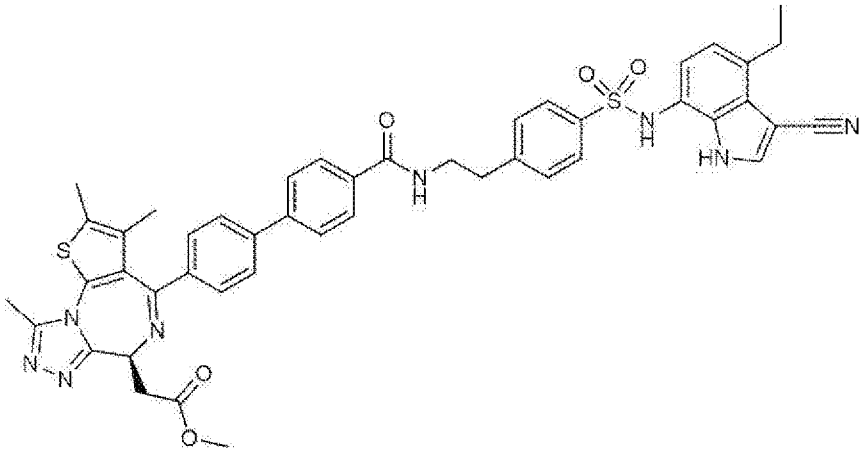
[1159] 実施例１において、参考例化合物５の代わりに参考例化合物２２（３９ｍｇ）を用いて、（１－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．３［Ｍ＋Ｈ］＋

[1160] 実施例１２８

（１２８－１）メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２８）

[1161]

[化389]

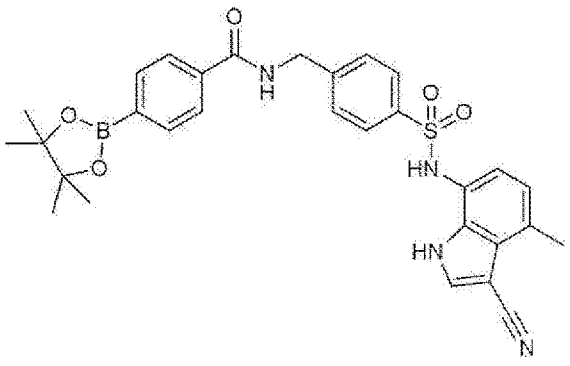


[1162] 実施例１において、参考例化合物５の代わりに参考例化合物２３（３９ｍｇ）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1163] 実施例１２９

（１２９－１）Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロナン－２－イル）ベンズアミド（実施例化合物１２９－１）

[1164] [化390]

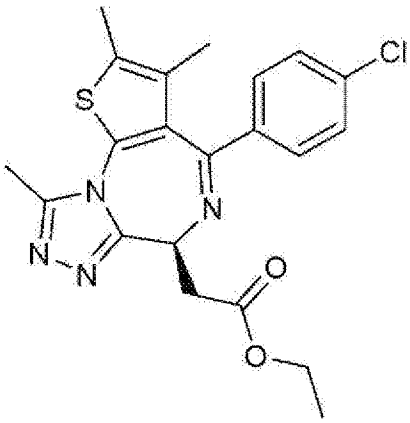


[1165] 窒素気流下、参考例化合物５（３００ｍｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸（１９８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４１ｍＬ）、ＨＡＴＵ（３６３ｍｇ）を加え、同温にて１時間撹拌した後、参考例化合物５（４５ｍｇ）を加え、更に室

温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去することにより、標題化合物の粗体（４９９ｍｇ）を灰色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1166] （１２９－２）エチル　［（６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２９－２）

[1167] [化391]



[1168] （Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－酢酸（７０ｇ）のエタノール（５００ｍＬ）溶液に、濃硫酸（４ｍＬ）を加え、９時間加熱還流させた。冷却後、溶媒を減圧留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、標記化合物（４５ ｇ）を得た。

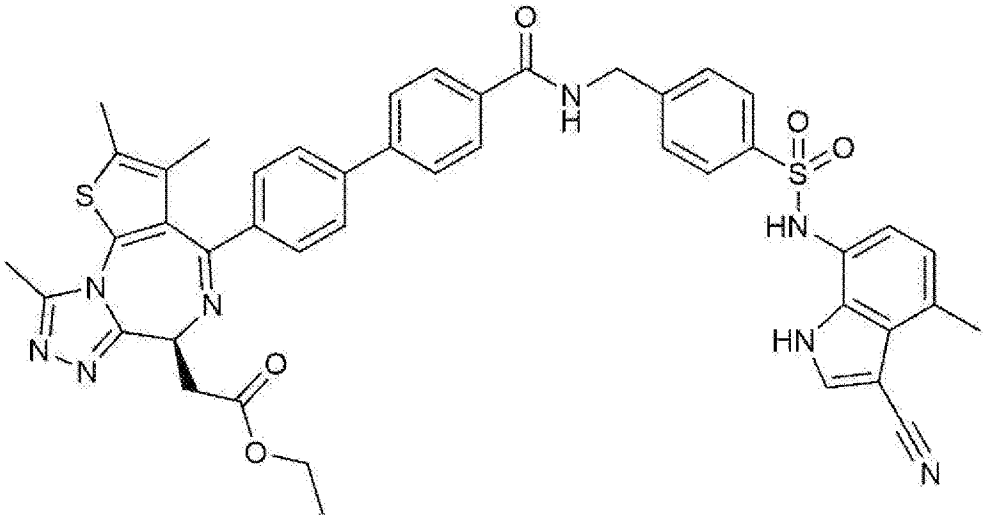
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １．１９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈ），１．６０（３Ｈ，ｓ），２．３９（３Ｈ，ｓ），２．５８（３Ｈ，　ｓ），３．３－３．５（２Ｈ，ｍ），４．０－４．３（２Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，６．８ Ｈｚ），７．４１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ

）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ：４２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

[1169] （１２９－３）エチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１２９）

[1170] [化392]

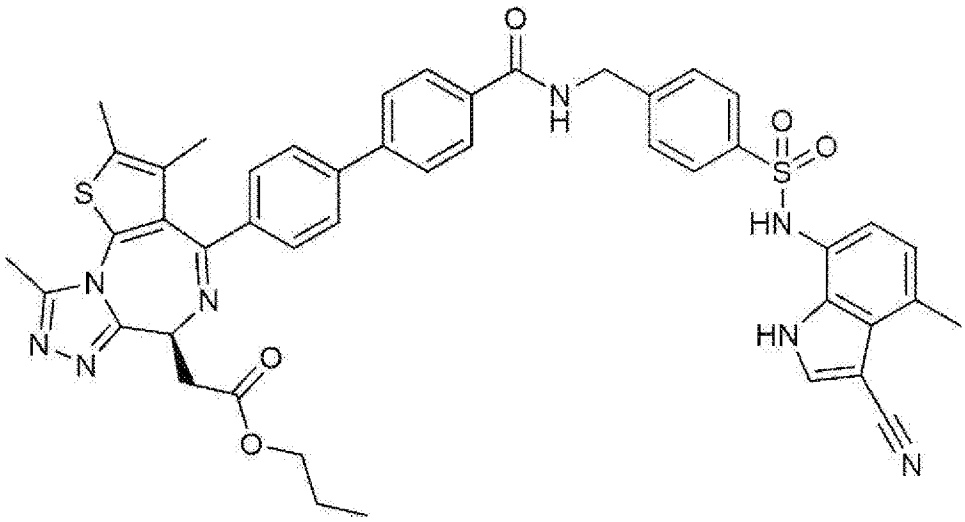


[1171] 窒素気流下、実施例化合物１２９－１（７３ｍｇ）、実施例化合物１２９－２（５０ｍｇ）、フッ化セシウム（５３ｍｇ）、水（０．２ｍＬ）、テトラヒドロフラン（０．８ｍＬ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（５．６ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（９．２ｍｇ）の混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で９０分撹拌した。反応液を酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１：１）にて希釈し、飽和食塩水で２回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９０：１０～０：１００）にて精製し、標題化合物（１４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1172] 実施例１３０

（１３０－１）ｎ－プロピル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３０）

[1173] [化393]



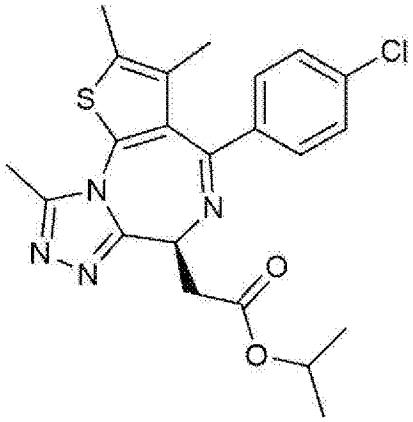
[1174]　実施例１３１において、イソプロピルアルコールの代わりにｎ－プロピルアルコールを用いて、（１３１－１）－（１３１－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（８０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1175] 実施例１３１

（１３１－１）イソプロピル　［（６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３１－１）

[1176]

[化394]

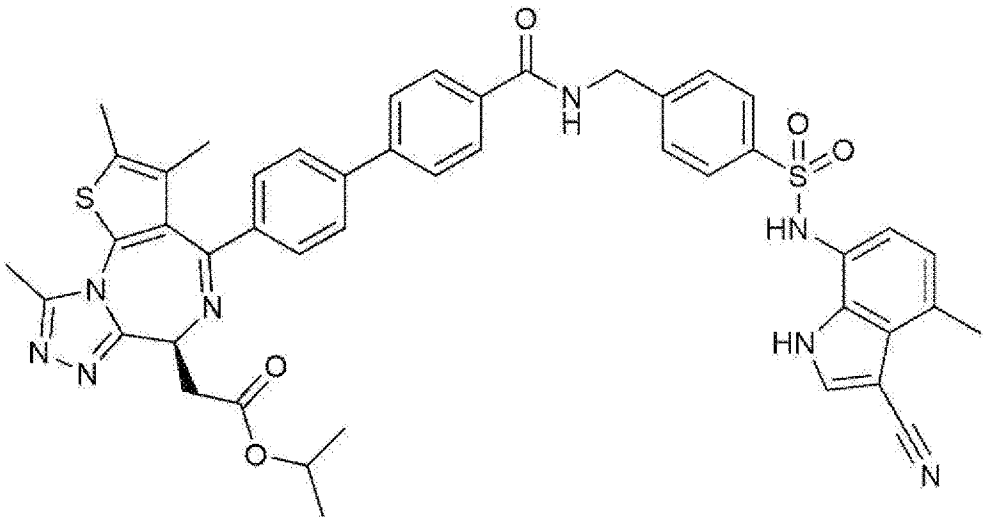


[1177] （Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－酢酸（１．４４ｇ）、トリエチルアミン（０．７５ｍＬ）のテトラヒドロフラン（１４ｍＬ）溶液に、－１０℃～－２０℃でピバロイルクロリド（０．５３ｍＬ）を加え、－１０℃で２時間撹拌した。反応液に、イソプロピルアルコール（５ｍＬ）と水素化ナトリウム（６０％、４３０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）懸濁液とから調製したナトリウムイソプロポキシドを－１０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応液を水（１００ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で３回抽出後、飽和食塩水で２回洗浄し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１９：１）にて精製し、標題化合物（０．４５ｇ）を淡黄色固体として得た。

[1178] （１３１－２）イソプロピル ［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３１）

[1179]

[化395]



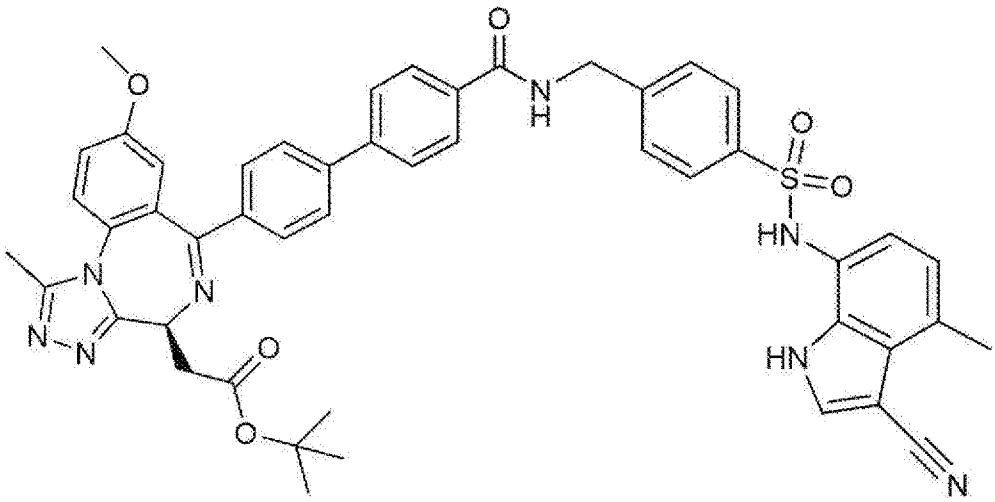
[1180] 実施例１２９において、実施例化合物１２９－２の代わりに実施例化合物１３１－１（５０ｍｇ）を用いて、（１２９－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1181] 実施例１３２

（１３２－１）ｔ－ブチル　［（４Ｓ）－６－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－８－メトキシ－１－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ベンゾジアゼピン－４－イル］アセタート（実施例化合物１３２）

[1182]

[化396]

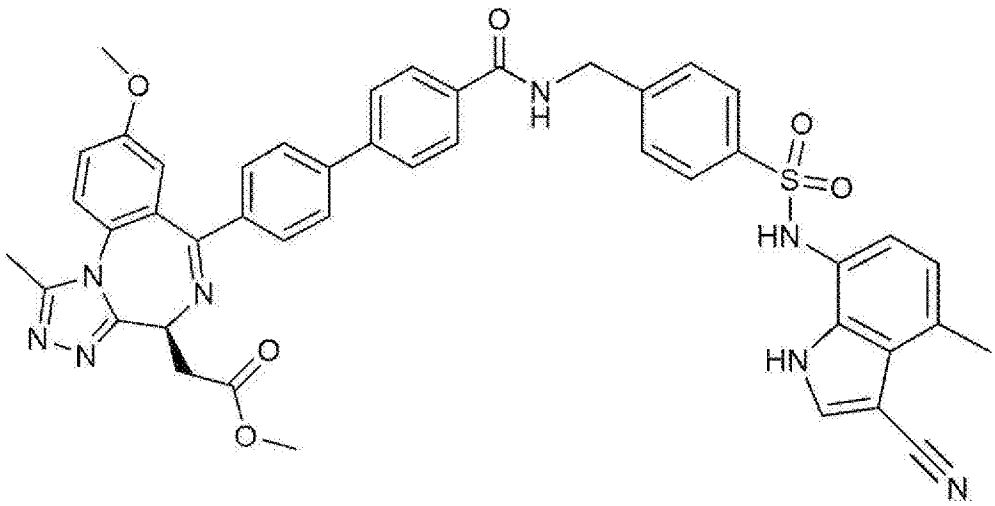


[1183] 実施例１２９において、実施例化合物１２９－２の代わりにｔ－ブチル［（４Ｓ）－６－（４－クロロフェニル）－１－メチル－８－（メチルオキシ）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ベンゾジアゼピン－４－イル］アセタート（４３ｍｇ）を用いて、（１２９－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1184] （１３３－１）メチル ［（４Ｓ）－６－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－８－メトキシ－１－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ベンゾジアゼピン－４－イル］アセタート（実施例化合物１３３）

[1185]

[化397]



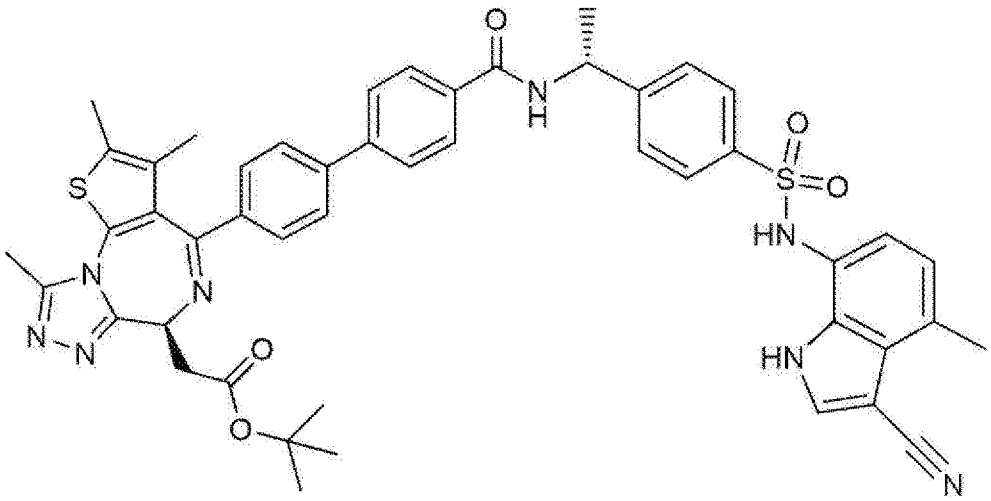
[1186] 実施例１２９において、実施例化合物１２９－２の代わりにメチル［（４Ｓ）－６－（４－クロロフェニル）－１－メチル－８－（メチルオキシ）－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ベンゾジアゼピン－４－イル］アセタート（４０ｍｇ）を用いて、（１２９－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1187] 実施例１３４

（１３４－１）ｔ－ブチル［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３４）

[1188]

[化398]



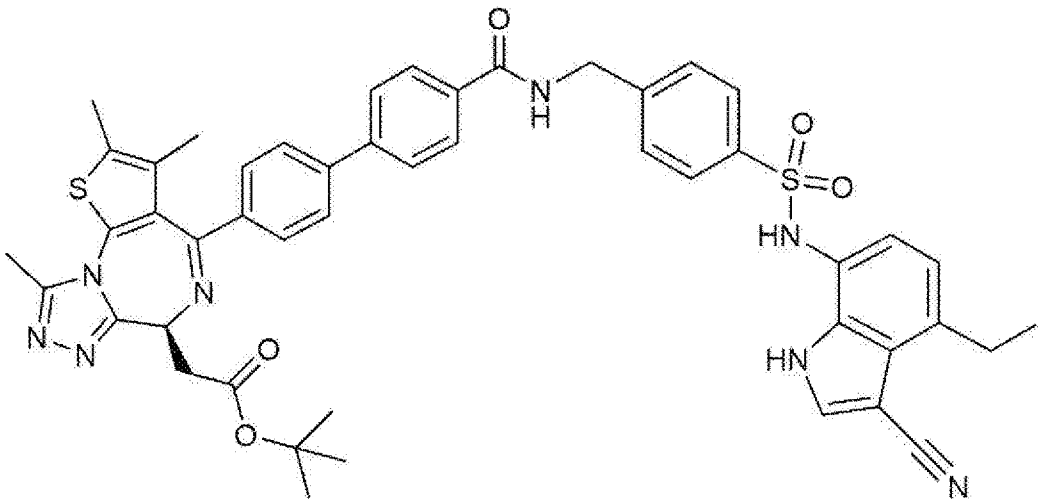
[1189] 実施例６３において、参考例化合物５の代わりに参考例化合物１７（４０ｍｇ）を用いて、（６３－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２１ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1190] 実施例１３５

（１３５－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３５）

[1191]

[化399]



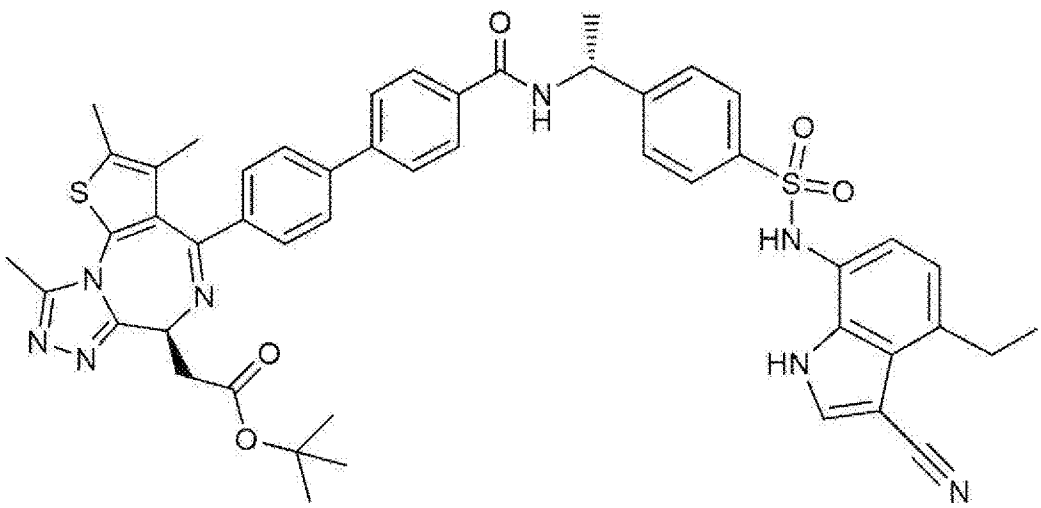
[1192] 実施例６３において、参考例化合物５の代わりに参考例化合物２１（４０ｍｇ）を用いて、（６３－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２６ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1193] 実施例１３６

（１３６－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３６）

[1194]

[化400]



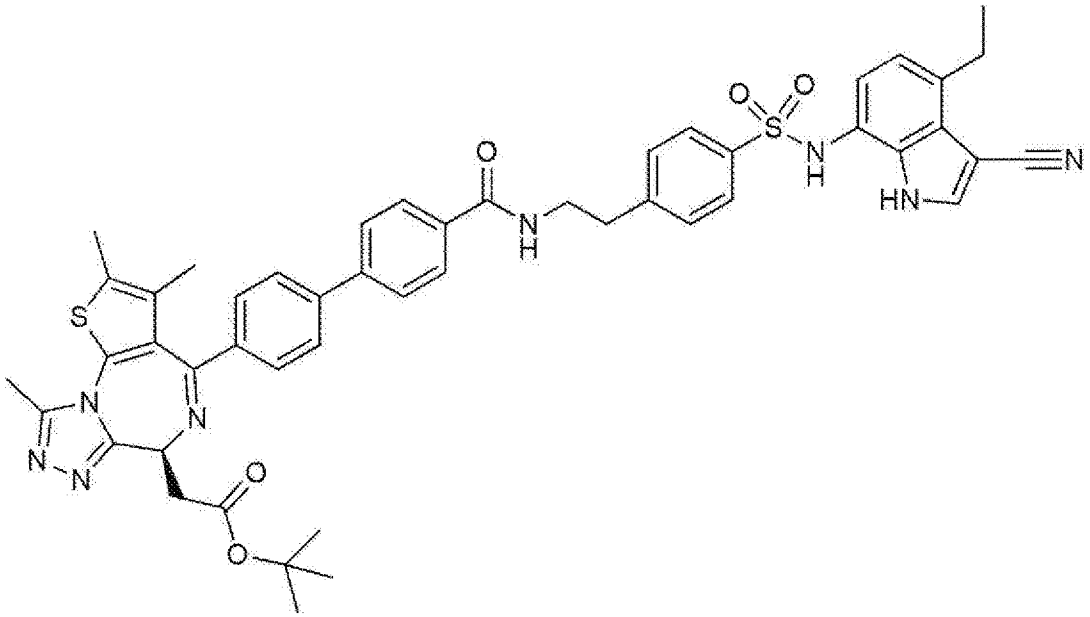
[1195] 実施例６３において、参考例化合物５の代わりに参考例化合物２２（４１ｍｇ）を用いて、（６３－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（５２ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1196] 実施例１３７

（１３７－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３７）

[1197]

[化401]



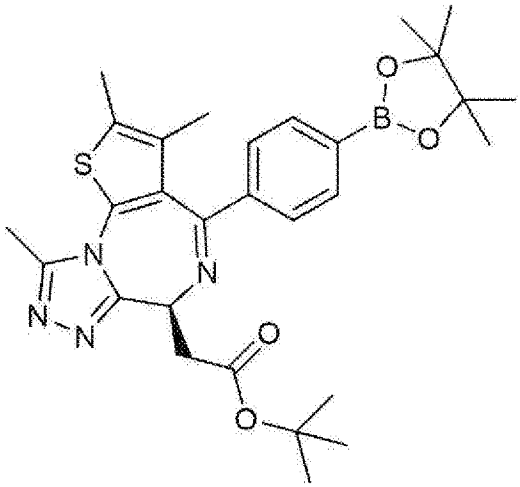
[1198] 実施例６３において、参考例化合物５の代わりに参考例化合物２３（４１ｍｇ）を用いて、（６３－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３６ｍｇ）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1199] 実施例１３８

（１３８－１）ｔ－ブチル　｛（６Ｓ）－２，３，９－トリメチル－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロナン－２－イル）フェニル］－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート（実施例化合物１３８－１）

[1200]

[化402]

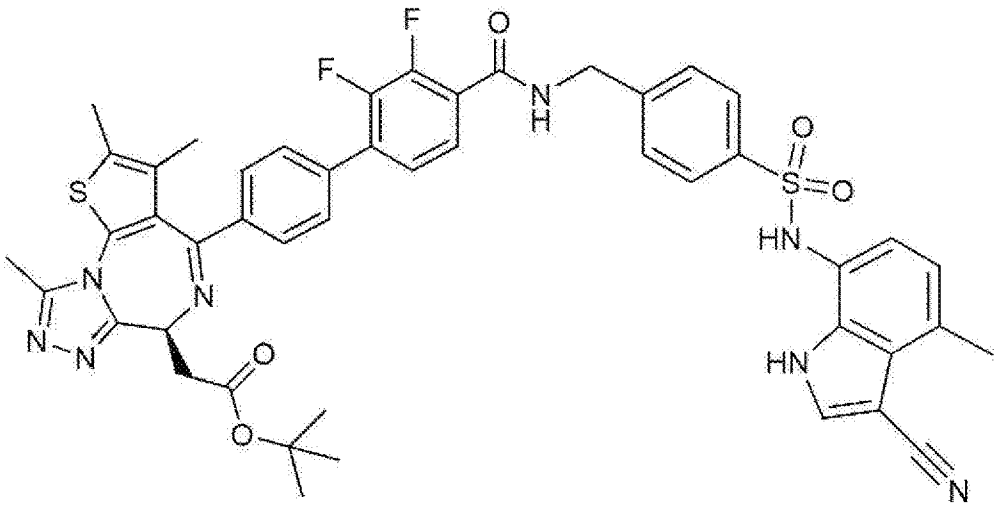


[1201] 参考例３において、参考例化合物１の代わりにｔ－ブチル［（６Ｓ）－４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（１．４７ｇ）を用いて、（３－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１．７３ｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1202] （１３８－２）ｔ－ブチル［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３８）

[1203]

[化403]



[1204] ４－ブロモ－２，３－フルオロ安息香酸（２８ｍｇ）と参考例化合物５（４０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６１ｍＬ）とＨＡＴＵ（５４ｍｇ）を加え、室温にて０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（３０mL）－テトラヒドロフラン（５mL）で希釈し、半飽和食塩水で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。

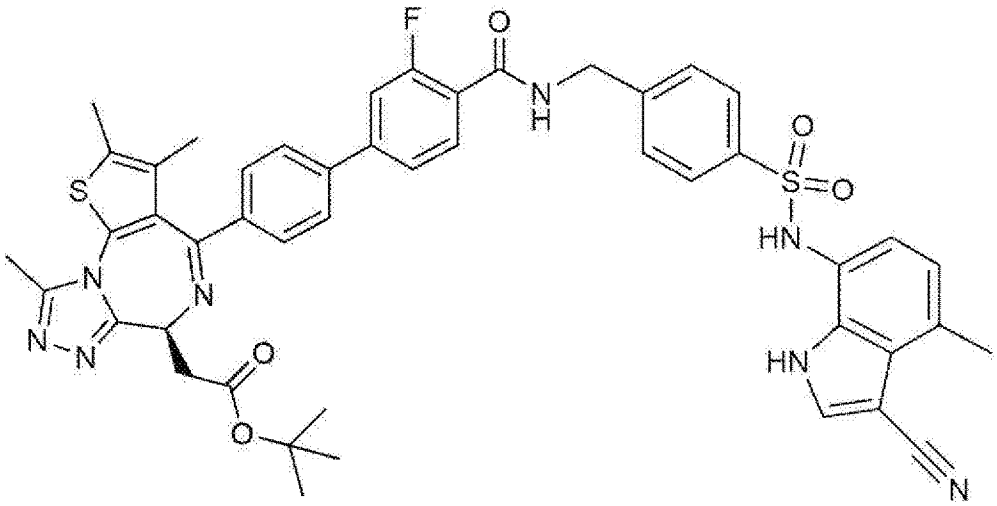
得られた残渣に、実施例化合物１３８－１（７１ｍｇ）、フッ化セシウム（５４ｍｇ）、水（０．５ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（６ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒（１０ｍｇ）の混合物を加え、マイクロ波照射下、１２０℃で３０分撹拌した。反応液を酢酸エチル（４０mL）－テトラヒドロフラン（１０mL）で希釈し、半飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチル－テトラヒドロフラン（１０ｍＬ－２ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）にて２回精製し、標題化合物（２３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1205] 実施例１３９

（１３９－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－

シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１３９）

[1206] [化404]



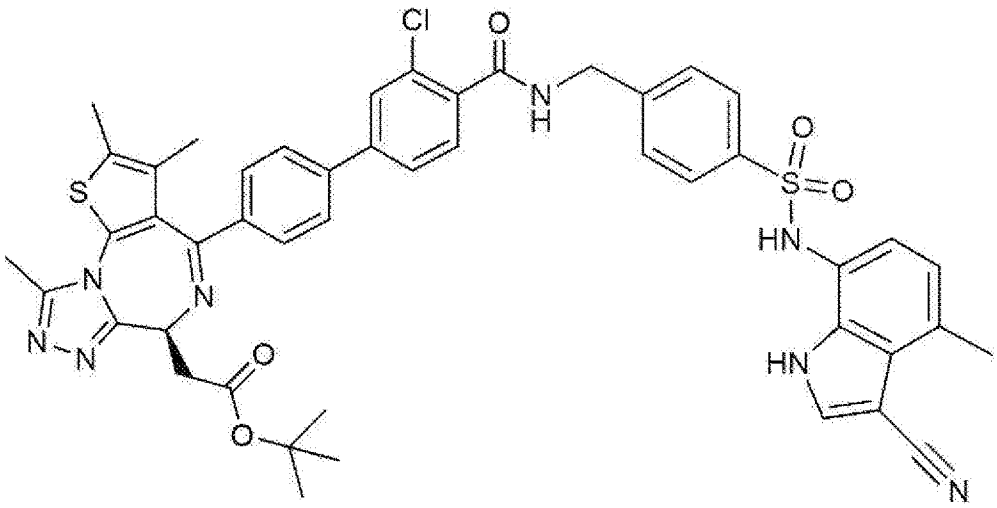
[1207] 実施例化合物１３８－１（８３ｍｇ）、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（３０ｍｇ）、フッ化セシウム（６３ｍｇ）、水（０．２５ｍＬ）、テトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（７ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（１１ｍｇ）の混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で３０分撹拌した。反応液に酢酸エチル－水（１：１）の溶液を加え、有機層を飽和重曹水で洗浄した。水層を２Ｎ塩酸でｐＨ１にし、クロロホルムで２回抽出後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣に、参考例化合物５（４７ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７１ｍＬ）とＨＡＴＵ（６３ｍｇ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（４３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1208] 実施例１４０

（１４０－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛3’－クロロ－4’－［（｛4－［（3－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［1，1’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［3，２－ｆ］［1，２，４］トリアゾロ［4，３－ａ］［1，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４０）

[1209] [化405]



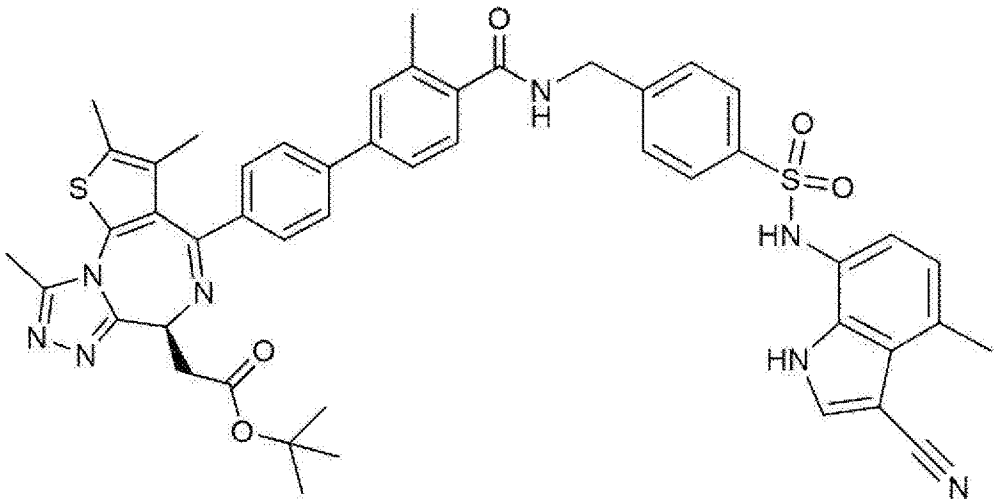
[1210]　実施例１３９において、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸の代わりに４－ブロモ－２－クロロ安息香酸（３０ｍｇ）を用いて、（１３９－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1211] 実施例１４１

（１４１－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛4－［（3－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－3’－メチル［1，1’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［3，２－ｆ］［1，２，４］トリアゾロ［4，３－ａ］［1，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４１）

[1212]

[化406]



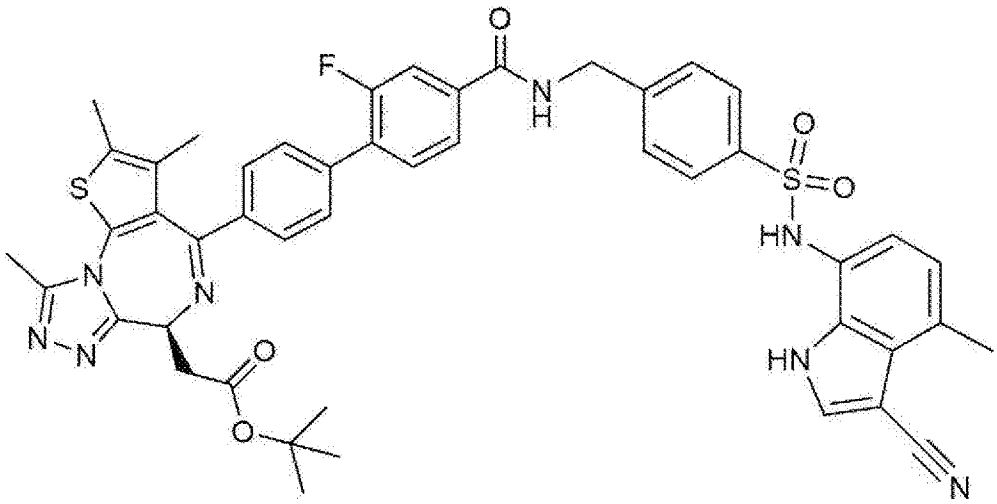
[1213] 実施例１３９において、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸の代わりに４－ブロモ－２－メチル安息香酸（３０ｍｇ）を用いて、（１３９－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（３９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1214] 実施例１４２

（１４２－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４２）

[1215]

[化407]



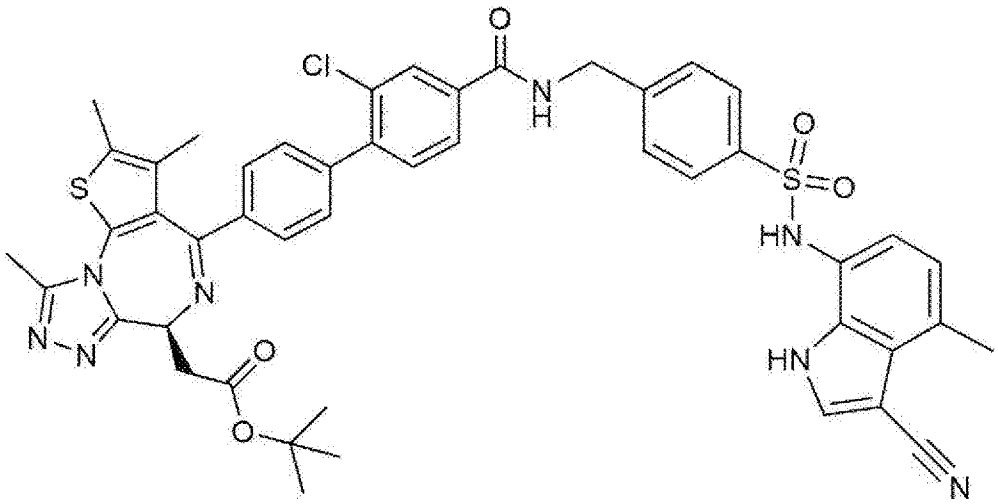
[1216] 実施例１３９において、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸の代わりに４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（３０ｍｇ）を用いて、（１３９－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1217] 実施例１４３

（１４３－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛2’－クロロ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４３）

[1218]

[化408]



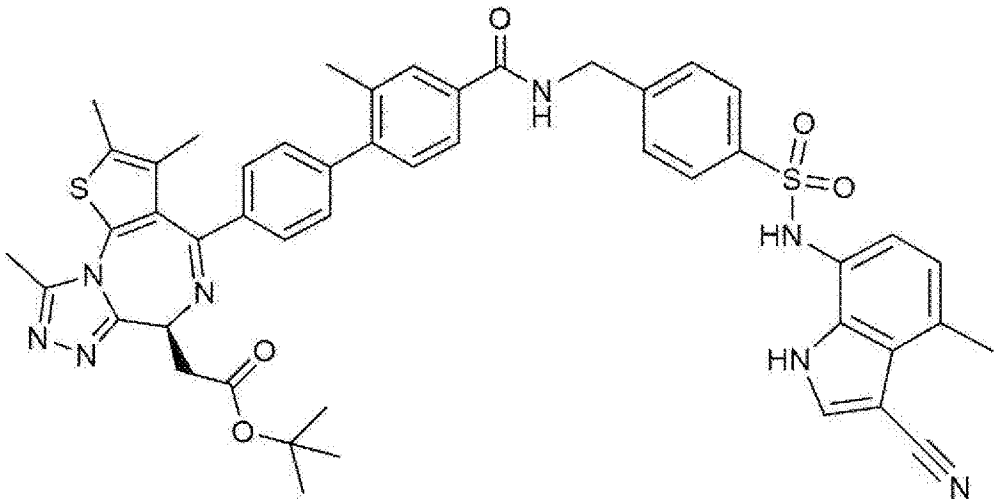
[1219] 実施例１３９において、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸の代わりに４－ブロモ－３－クロロ安息香酸（３０ｍｇ）を用いて、（１３９－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1220] 実施例１４４

（１４４－１）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４４）

[1221]

[化409]



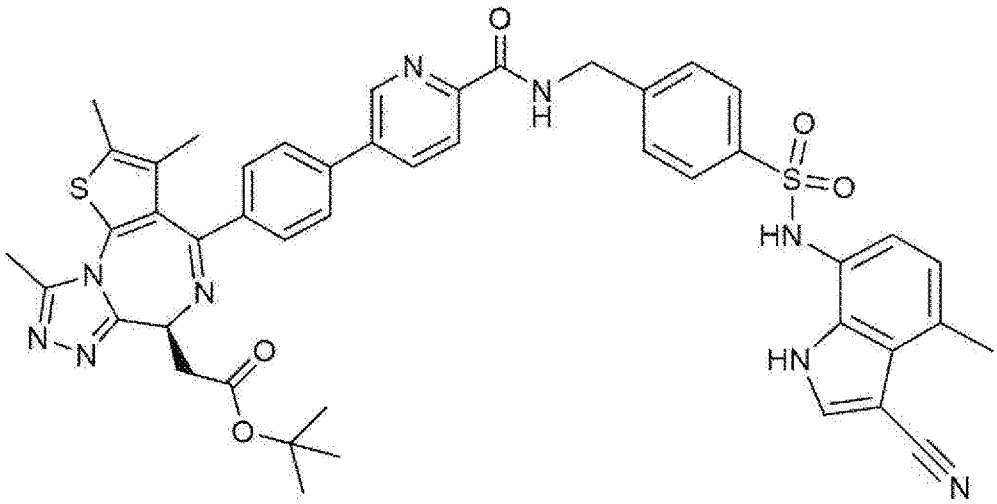
[1222] 実施例１３９において、４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸の代わりに４－ブロモ－３－メチル安息香酸（３０ｍｇ）を用いて、（１３９－１）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（２４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1223] 実施例１４５

（１４５－１）ｔ－ブチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４５）

[1224]

[化410]



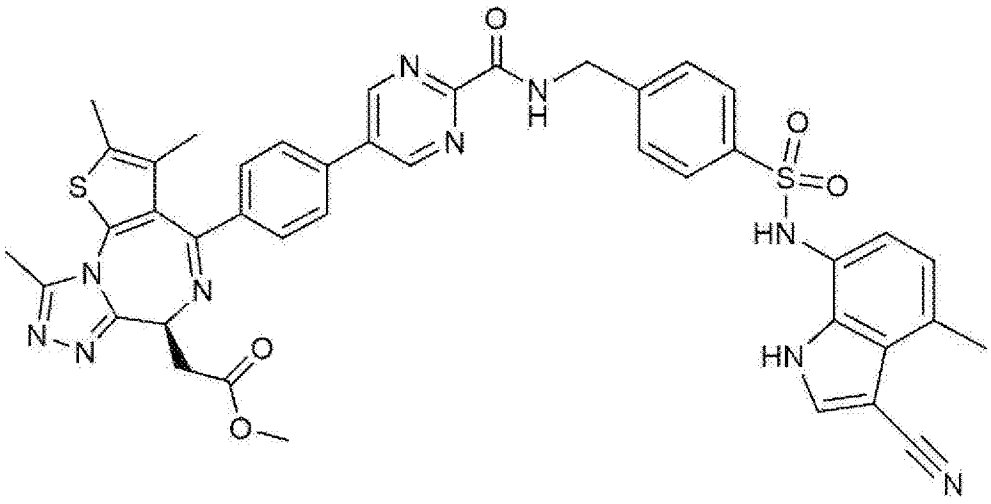
[1225] 実施例１３８において、４－ブロモ－２，３－フルオロ安息香酸の代わりに５－ブロモピリジン－２－カルボン酸（６５ｍｇ）を用いて、（１３８－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（６７ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1226] 実施例１４６

（１４６－１）メチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛２－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリミジン－５－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４６）

[1227]

[化411]



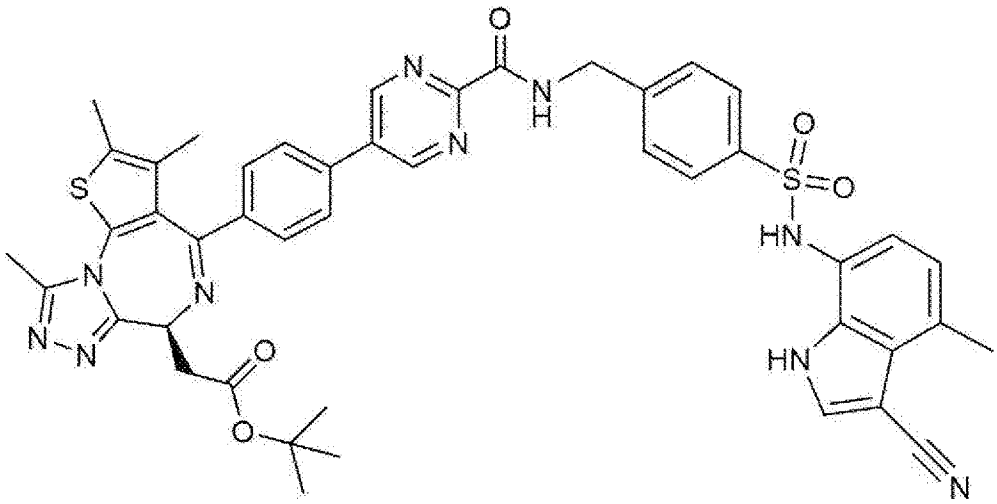
[1228] 実施例１３８において、４－ブロモ－２，３－フルオロ安息香酸の代わりに５－ブロモピリミジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ）、実施例化合物１３８－１の代わりに参考例化合物３（１１４ｍｇ）を用いて、（１３８－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（４．２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1229] 実施例１４７

（１４７－１）ｔ－ブチル ［（６Ｓ）－４－（４－｛２－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリミジン－５－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４７）

[1230]

[化412]

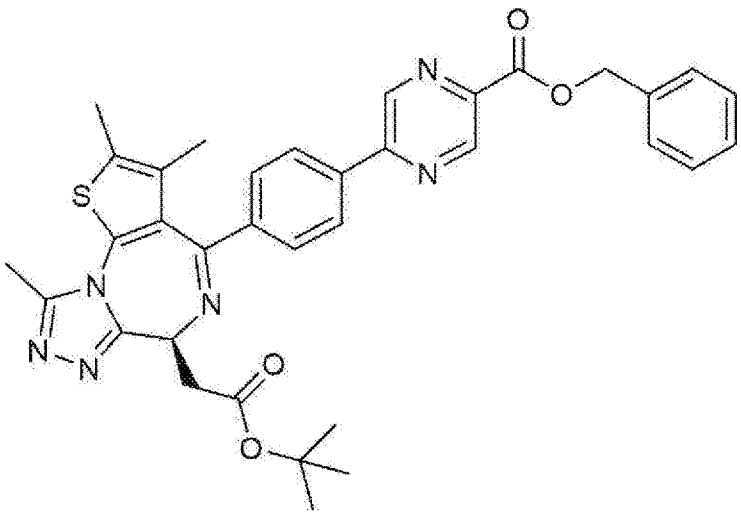


[1231] 実施例１３８において、４－ブロモ－２，３－フルオロ安息香酸の代わりに５－ブロモピリミジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ）を用いて、（１３８－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1232] 実施例１４８

[1233] （１４８－１）ベンジル　５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－ｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－カルボキシラート（実施例化合物１４８－１）

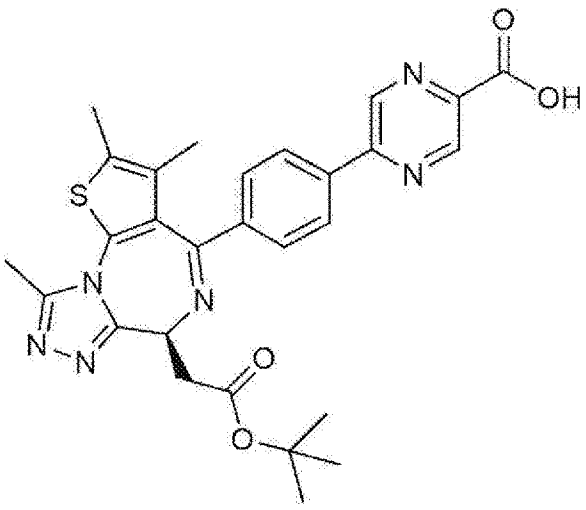
[1234] [化413]



[1235] 実施例化合物１３８－１（８９ｍｇ）、ベンジル　５－ブロモピラジン－２－カルボキシラート（７１ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９ｍｇ）、リン酸カリウム（１０３ｍｇ）、水（０．０１１ｍＬ）をテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、１００℃で０．５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、不溶物をセライト濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）にて精製することにより、標題化合物（９７ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1236] （１４８－２）５－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－ｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－カルボン酸（実施例化合物１４８－２）

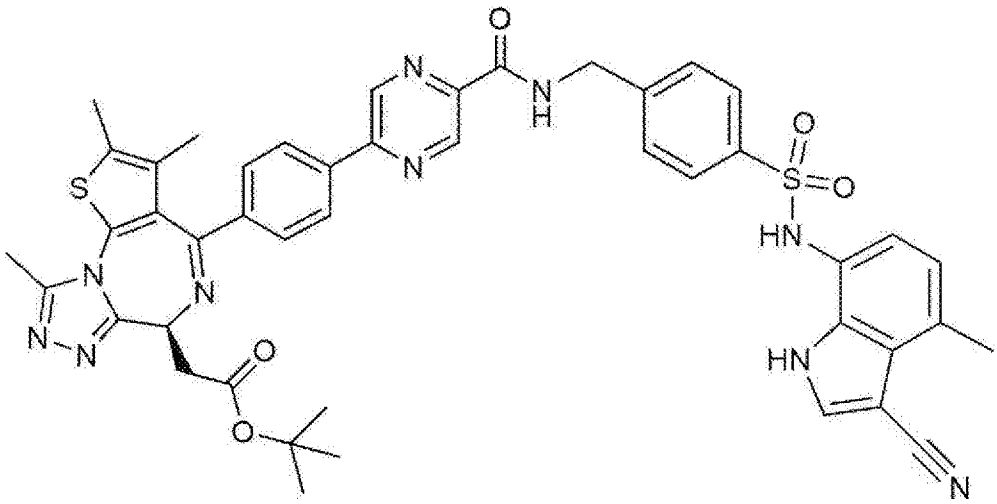
[1237] [化414]



[1238] 実施例化合物１４８－１（３３ｍｇ）をテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）に溶解し、２０％水酸化パラジウム炭素（１５ｍｇ）を加え、反応容器を水素置換し、室温で３時間撹拌した。更に２０％水酸化パラジウム炭素（１５ｍｇ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液をろ過し、溶媒を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗体（２４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1239] （１４８－３）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４８）

[1240] [化415]



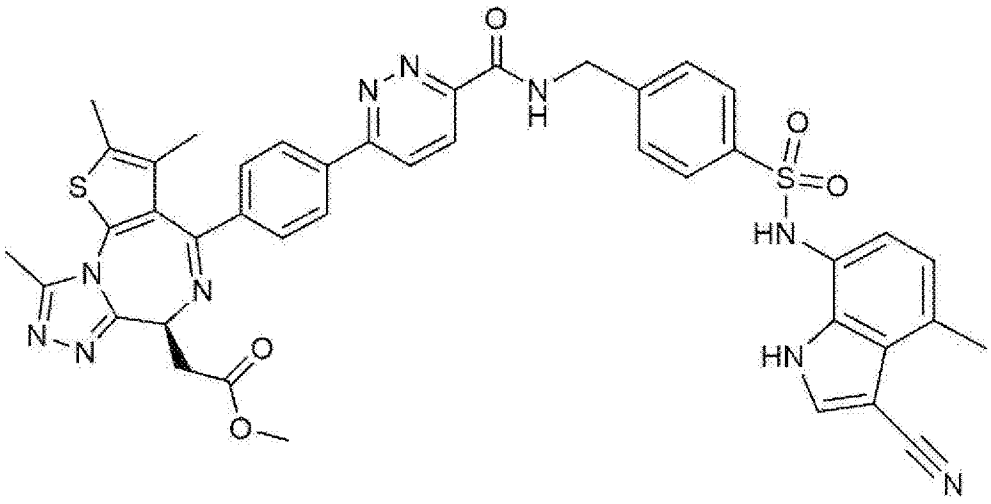
[1241]　実施例６３において、実施例化合物６３－２の代わりに実施例化合物１４８－２（２０ｍｇ）を用いて、（６３－３）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（８．７ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1242] 実施例１４９

（１４９－１）メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリダジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１４９）

[1243]

[化416]

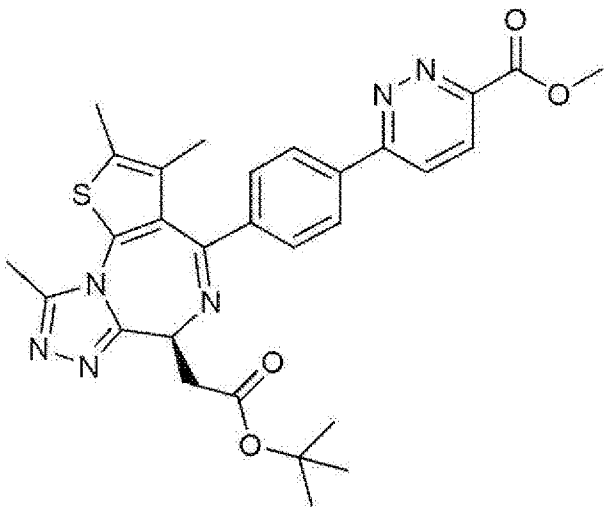


[1244] 実施例６５において、ｔ－ブチル　５－ブロモピラジン－２－カルボキシラートの代わりにｔ－ブチル　６－ブロモピリダジン－３－カルボキシラート（２８３ｍｇ）を用いて、（６５－１）－（６５－２）と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（８１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1245] 実施例１５０

（１５０－１）メチル　６－｛４－［（６Ｓ）－６－（２－ｔ－ブトキシ－２－オキソエチル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－カルボキシラート（実施例化合物１５０）

[1246] [化417]

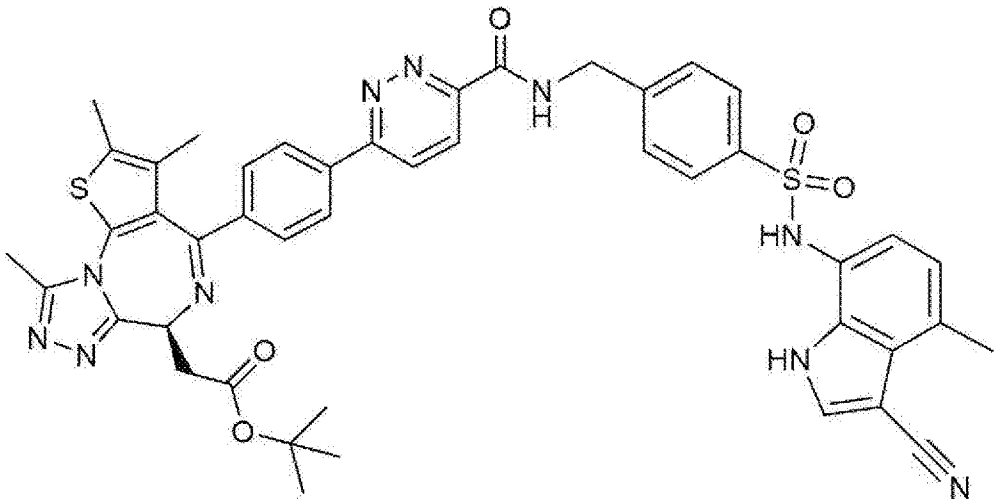


[1247] 窒素気流下、実施例化合物１３８－１（１００ｍｇ）、メチル　６－クロロピリダジン－３－カルボキシラート（９５ｍｇ）、フッ化セシウム（１３９ｍｇ）、水（０．０２ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１８ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（２９ｍｇ）の混合物を加熱還流下３時間撹拌した。反応液にメチル　６－クロロピリダジン－３－カルボキシラート（９５ｍｇ）、フッ化セシウム（１３９ｍｇ）、水（０．０２ｍＬ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１８ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓアミノビフェニルパラジウムクロリド　プレ触媒（２９ｍｇ）を加え、更に加熱還流下２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）とＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）にて精製することにより、標題化合物（５２ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[1248] （１５０－２）ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリダジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート（実施例化合物１５０）

[1249]

[化418]



[1250] 実施例化合物１５０－１（５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）、メタノール（１ｍＬ）の溶液に、氷冷下水酸化リチウム（７．５ｍｇ）の水溶液（０．２５ｍＬ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で２回洗浄した。水層に氷冷下２Ｎ塩酸を加えてｐＨ３に調整後、クロロホルムで３回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。

得られた残渣に、参考例化合物５（２１ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）溶液、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２１ｍＬ）とＨＡＴＵ（１９ｍｇ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（３０mL）－テトラヒドロフラン（５mL）で希釈し、半飽和食塩水で３回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（２９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[1251] 試験例１

がん細胞に対する細胞傷害作用

本発明の化合物について、ヒトがん細胞に対する細胞傷害作用をin vitroにて評価した。なお、本実験では、BRD4蛋白質とそのリガンドとの結合阻害

活性を有することが知られている(+)-JQ1 (Nature volume 468, pages 1067-1073 (23 December 2010)) を陽性対照薬として用いた。各細胞を10% FBS/RPMI1640に浮遊させ、96ウェルプレートに播種して5% CO_2、37℃にて一晩培養後、DMSOに溶解した被験化合物を10% FBS/RPMI1640で希釈して加え、さらに96時間培養した。培養後、細胞数測定用WST-8キット（キシダ化学）を使用して生細胞数を測定した。なお、コントロールは被験化合物を含まない条件で測定した。表１に、本発明の化合物のヒト前立腺がんLNCaP細胞に対する細胞傷害活性をIC_{50}値で表した。なお、IC_{50}値は化合物未処理条件の細胞生存率を100%とした場合に50%となる時の化合物濃度であり、細胞生存率50%を挟む２点の細胞生存率と化合物濃度を結ぶ直線から算出した。また、表２に、ヒト急性骨髄性白血病MV-4-11細胞、ヒト慢性骨髄性白血病K562細胞、ヒト多発性骨髄腫MM.1S細胞、ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫SU-DHL-6細胞、ヒトT細胞性白血病Jurkat細胞、ヒトバーキットリンパ腫Raji細胞、ヒト去勢抵抗性前立腺がんPC-3細胞、ヒトAR-V7陽性去勢抵抗性前立腺がん22Rv1細胞、ヒト卵巣がんA2780細胞、ヒトシスプラチン抵抗性卵巣がんSK-OV-03細胞、ヒト膀胱がん5637細胞、ヒト乳がんZR-75-1細胞、ヒトトリプルネガティブ乳がんMDA-MB-231細胞、ヒト子宮頸がんHeLa細胞、ヒト子宮肉腫MES-SA細胞、ヒト胃がんSNU-16細胞、ヒト非小細胞肺がんNCI-H2126細胞、ヒトEGFRT790M変異陽性非小細胞肺がんNCI-H1975細胞、ヒト小細胞肺がんNCI-H82細胞、ヒト大細胞肺がんNCI-H460細胞、ヒト大腸がんHCT116細胞、ヒトグリオーマU-87 MG細胞、ヒト膵がんBxPC-3細胞、ヒト肝がんHLF細胞、ヒト胆管がんHuCCT1細胞、ヒト腎細胞がん786-O細胞、およびヒト線維肉腫HT1080細胞の各がん細胞に対する細胞傷害活性をIC_{50}値で表した。本発明の化合物は、がん細胞に対して強力な細胞傷害作用を示した。

[1252]

[表1-1]

実施例化合物 No.	LNCaP 細胞傷害活性：IC_{50} (nmol/L)
1	0.14
2	0.35
3	0.092
4	16
5	4.1
8	2.8
11	0.074
15	0.28
21	9.8
25	0.24
26	0.10
31	4.2
32	0.69
35	7.2
36	1.4
37	3.0
38	5.8
40	0.42
41	1.1
43	0.23
45	0.22
46	0.19
47	0.46
48	0.49
50	0.23
52	0.55
53	0.16
55	3.0
59	0.23
62	0.97
63	0.45
64	0.25
65	0.071
67	2.1

[1253]

[表1-2]

69	0.12
70	0.23
71	0.61
72	5.5
73	1.7
74	0.21
75	0.47
77	0.16
82	0.27
83	0.33
84	0.58
85	0.26
86	0.35
88	0.17
89	0.33
90	0.19
91	0.26
92	0.087
94	0.42
97	0.12
98	0.22
99	0.14
100	0.16
101	0.27
102	0.071
103	0.067
105	0.13
106	0.079
107	0.26
108	0.23
109	0.36
110	0.28
112	0.44
113	0.30
114	0.34

[1254]

[表1-3]

115	0.32
116	0.65
117	0.41
118	0.32
119	0.45
120	0.41
121	0.22
122	0.39
123	0.32
124	0.27
125	0.37
127	0.032
128	0.074
129	0.048
130	0.050
131	0.065
132	0.21
133	0.49
134	0.55
135	0.66
136	0.60
137	0.48
138	0.77
139	0.45
140	0.52
141	0.92
142	1.3
143	2.4
144	1.2
145	0.44
146	1.3
147	0.42
148	0.20
149	0.54
150	0.43
(+)-JQ1	19000

[1255]

[表2]

細胞株	細胞傷害活性：IC_{50}（nmol/L）
	実施例化合物1
MV-4-11	0.16
K562	1.7
MM.1S	0.026
SU-DHL-6	0.44
Jurkat	1.3
Raji	5.3
PC-3	0.88
22Rv1	0.71
A2780	0.19
SK-OV-03	41
5637	1.9
ZR-75-1	27
MDA-MB-231	4.0
HeLa	27
MES-SA	1.8
SNU-16	6.4
NCI-H2126	6.6
NCI-H1975	3.6
NCI-H82	21
NCI-H460	28
HCT116	8.8
U-87 MG	6.0
BxPC-3	3.3
HLF	2.9
HuCCT1	26
786-O	660
HT1080	13

[1256] 試験例２

がん細胞におけるBRD4蛋白質分解誘導作用

本発明の化合物のがん細胞内のBRD4蛋白質に対する分解誘導作用を、in vi

troにてヒト前立腺がんLNCaP細胞を使用して評価した。LNCaP細胞を10% FBS/RPMI1640に浮遊させ、96ウェルCell carrierプレート（Perkin Elmer）に播種して5% CO_2、37℃にて一晩培養後、DMSOに溶解した被験化合物を10% FBS/RPMI1640で希釈して加え、さらに6時間培養した。培養後、4% パラホルムアルデヒド/PBSで細胞を固定化処理し、さらに0.25% Triton X-100/PBSによる透過処理を行った。その後、10% BSA/PBSでブロッキングし、Anti-BRD4（Sigma-Aldrich）溶液を加えて4℃で一晩インキュベートした。さらにGoat anti-Rabbit IgG(H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, Alexa Fluor 546（Thermo Fisher Scientific）溶液、0.5μg/mL Hoechst 33342（Sigma-Aldrich）、および14μM Acti-Stain 555 Fluorescent Phalloidin（Cytoskeleton）を添加して1時間インキュベート後、Operetta（Perkin Elmer）によってBRD4蛋白質量を蛍光強度（excitation：560 nm, emission: 572 nm）として測定した。表３に、本発明の化合物のLNCaP細胞におけるBRD4蛋白質分解誘導活性をDC_{50}値で表した。なお、DC_{50}値は化合物未処理条件の蛍光強度を100%とした場合に50%となる時の化合物濃度であり、蛍光強度50%を挟む２点の蛍光強度と化合物濃度を結ぶ直線から算出した。本発明の化合物は、細胞増殖抑制作用を示す濃度において、がん細胞内のBRD4蛋白質の分解を誘導した。

[1257]

[表3-1]

実施例化合物 No.	BRD4 蛋白質分解誘導活性：DC_{50} (nmol/L)
1	0.15
2	0.23
3	0.42
4	38
5	15
8	2.4
11	0.083
15	0.22
21	6.7
25	0.16
26	0.14
31	5.9
32	0.42
35	2.7
36	0.41
37	1.4
38	5.6
40	0.19
41	0.41
43	0.12
45	0.19
46	0.11
47	0.30
48	0.30
50	0.13
52	0.30
53	0.078
55	1.4
59	0.22
62	0.64
63	0.23
64	0.13
65	0.036
67	2.0

[1258]

[表3-2]

69	0.056
70	0.13
71	0.32
72	65
73	0.75
74	0.092
75	0.32
77	0.048
82	0.25
83	0.25
84	0.23
85	0.074
86	0.059
88	0.37
89	0.80
90	0.091
91	0.029
92	0.041
94	0.13
97	0.064
98	0.098
99	0.091
100	0.085
101	0.15
102	0.036
103	0.030
105	0.054
106	0.059
107	0.046
108	0.069
109	0.082
110	0.063
112	0.25
113	0.33
114	0.28

[1259]

[表3-3]

115	0.13
116	0.42
117	0.16
118	0.14
119	0.27
120	0.26
121	0.17
122	0.14
123	0.21
124	0.095
125	0.17
127	0.024
128	0.039
129	0.033
130	0.028
131	0.035
132	0.13
133	0.34
134	0.31
135	0.38
136	0.25
137	0.13
138	0.32
139	0.25
140	0.38
141	0.47
142	0.51
143	1.6
144	0.59
145	0.17
146	0.26
147	0.13
148	0.042
149	0.18
150	0.12

[1260] 試験例３

従来のBRD4蛋白質分解誘導剤に対して耐性を獲得したがん細胞に対する細胞傷害作用

本発明の化合物について、従来のBRD4蛋白質分解誘導剤に対して耐性を獲得したがん細胞に対する細胞傷害作用をin vitroにて評価した。なお、本実験では、比較対照となる従来のBRD4蛋白質分解誘導剤として、VHLのリガンドとBRD4蛋白質阻害剤を連結させたARV-771 (Proc Natl Acad Sci USA. volume 113, pages 7124-7129 (28 Jun 2016)) およびMZ1 (ACS Chem Biol. Volume 10, pages 1770-1777 (21 Aug 2015)) を用いた。ヒト乳がんMDA-MB-436細胞および従来のBRD4蛋白質分解誘導剤に対して耐性を獲得したMDA-MB-436細胞 (MDA-MB-436 w/o2細胞) を10% FBS/RPMI1640に浮遊させ、96ウェルプレートに播種して5% CO_2、37℃にて一晩培養後、DMSOに溶解した被験化合物を10% FBS/RPMI1640で希釈して加え、さらに96時間培養した。培養後、細胞数測定用WST-8キット（キシダ化学）を使用して生細胞数を測定した。なお、コントロールは被験化合物を含まない条件で測定した。表４に、本発明の化合物の各細胞に対する細胞傷害活性をIC_{50}値で表した。なお、IC_{50}値は化合物未処理条件の細胞生存率を100%とした場合に50%となる時の化合物濃度であり、細胞生存率50％を挟む２点の細胞生存率と化合物濃度を結ぶ直線から算出した。また、MDA-MB-436 w/o2細胞におけるIC_{50}値をMDA-MB-436細胞におけるIC_{50}値で除した値として耐性度（fold）を算出した。MDA-MB-436 w/o2細胞はARV-771およびMZ1に対して耐性を示したが、本発明の化合物に対しては耐性を示さなかった。

[1261]

[表4]

実施例化合物No.	細胞傷害活性：IC_{50} (nmol/L)		耐性度：(fold)
	MDA-MB-436	MDA-MB-436 w/o2	
1	0.39	0.51	1.3
11	0.27	0.31	1.2
43	0.34	0.42	1.3
46	0.20	0.26	1.3
53	0.21	0.32	1.5
ARV-771	5.6	860	150
MZ1	1900	>50000	>26

[1262] 試験例４

従来のBRD4蛋白質分解誘導剤に対して耐性を獲得したがん細胞に対するBRD4蛋白質分解誘導作用

本発明の化合物について、従来のBRD4蛋白質分解誘導剤に対して耐性を獲得したがん細胞に対するBRD4蛋白質分解誘導作用をin vitroにて評価した。なお、本実験では、比較対照となる従来のBRD4蛋白質分解誘導剤として、VHLのリガンドとBRD4蛋白質阻害剤を連結させたARV-771およびMZ1を用いた。ヒト乳がんMDA-MB-436細胞および従来のBRD4蛋白質分解誘導剤に対して耐性を獲得したMDA-MB-436細胞（MDA-MB-436 w/o2細胞）を10% FBS/RPMI1640に浮遊させ、6ウェルプレートに播種して5% CO_2、37℃にて一晩培養後、DMSOに溶解した被験化合物を10% FBS/RPMI1640で希釈して加え、さらに6時間培養した。培養後、細胞を可溶化溶液（10 mM Tris-HCl, pH7.4, 0.1% NP-40, 0.1% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 0.15 M NaCl, 1 mM EDTA, 10μg/mL aprotinin）を用いて溶解した。この溶解液について電気泳動を実施し、アクリルアミドゲル内の蛋白質を、セミドライ型転写装置を用いてイモビロンＰＶＤＦメンブランに転写した。転写後、メンブランをブロッキングし、一次抗体（Anti-BRD4：Sigma-Aldrich, Anti-β-Actin antibody：Sigma-Aldrich）溶液に４℃で一晩浸した。さらに、二次抗体溶液に１時間浸した後、ECL Prime Western Blotting Detection SystemまたはECL Select Western Blotting Detection System (GE Healthcare) を用いてメンブラン上の目的蛋白質を検出し

た。その結果、図１に示すように、ARV-771およびMZ1は、MDA-MB-436細胞においてBRD4蛋白質の分解を誘導したが、MDA-MB-436 w/o2細胞においては分解を誘導しなかった。一方、本発明の化合物は、両細胞株において同等にBRD4蛋白質の分解を誘導した。

[1263] 試験例５

BRD4蛋白質とリガンドとの結合阻害作用

本発明の化合物のBRD4蛋白質とそのリガンドであるアセチル化ヒストンH4との結合に対する阻害作用を、EPIgeneous™Binding Domain Kit A (Cisbio)、BRD4-1(GST) (Reaction Biology Corp) および[Lys(Ac)5/8/12/16]-Histone H4(1-21)-GGK(Biotin) (Eurogentec) を使用した時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) 法により評価した。本実験では、BRD4蛋白質とそのアセチル化ヒストンH4との結合阻害活性を有することが知られている(+)-JQ1 (Nature volume 468, pages 1067-1073 (23 December 2010)) を陽性対照薬として用いた。DMSOに溶解した被験化合物を付属のDiluent Bufferで希釈して384ウェル白色プレートに加え、さらにBRD4-1(GST)および[Lys(Ac)5/8/12/16]-Histone H4(1-21)-GGK(Biotin)を加えた。その後、Streptavidin-d2 conjugateおよびAnti-GST-Eu^{3+}Cryptate Conjugateを加えて室温にて3時間インキュベートし、BRD4蛋白質とアセチル化ヒストンH4との結合量を蛍光強度 (excitation：314 nm/emission：620 nmおよびexcitation：314 nm/emission：665 nm) として測定した。表５に、本発明の化合物のBRD4蛋白質阻害活性をIC_{50}値 (BRD4蛋白質とアセチル化ヒストンH4との結合を50%阻害する化合物の濃度) で表した。なお、IC_{50}値は化合物未処理条件の蛍光強度を100%とした場合に50%となる時の化合物濃度であり、蛍光強度50％を挟む２点の分解率と化合物濃度を結ぶ直線から算出した。本発明の化合物は、BRD4蛋白質とリガンドとの結合に対して強い阻害作用を示した。

[1264]

[表5]

実施例化合物 No.	BRD4 蛋白質阻害活性：IC_{50} (nmol/L)
1	29
11	5.7
(+)-JQ1	550

[1265] 試験例６

ヒト急性骨髄性白血病MV-4-11細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果

本発明の化合物のin vivoにおける抗腫瘍効果についてヒト急性骨髄性白血病MV-4-11細胞移植マウスを用いて検討した。雄性、6週齢のBALB/cヌードマウスの鼠径部皮下にMV-4-11細胞を移植後（5 x 10^6 cells/mouse）、$1/2ab^2$（aは腫瘍の長径、bは短径）より求めた推定腫瘍体積が約100 mm^3に達した時点（1日目）より、1および、5、9、13日目に本発明の化合物を尾静脈内に投与した。対照群には溶媒である20% hydroxypropyl-β-cyclodextrin溶液を投与した。15日目に腫瘍を摘出し重量を測定した後、次式により腫瘍増殖阻止率IR（%）を算出した。

腫瘍増殖阻止率IR（%）＝

{１－(投与群の平均腫瘍重量／非投与対照群の平均腫瘍重量）}x 100 （%）

その結果、表６および図２に示すように、本発明の化合物はヒト急性骨髄性白血病MV-4-11細胞移植マウスにおいて抗腫瘍効果を発揮することが示された。

[1266] [表6]

実施例化合物 No.	投与量 (mg/kg/day)	腫瘍増殖阻止率 (%)
1	1	68.4*
	3	95.3*

*P<0.001; 溶媒投与群に対する有意差 (Dunnett's test)

[1267] 試験例７

ヒト急性骨髄性白血病MV-4-11細胞移植マウスにおける１週間間欠投与による抗腫瘍効果

本発明の化合物のin vivoにおける抗腫瘍効果についてヒト急性骨髄性白血病MV-4-11細胞移植マウスを用いて検討した。雄性、6週齢のBALB/cヌードマウスの鼠径部皮下にMV-4-11細胞を移植後（5 x 10^6 cells/mouse）、1/2ab^2（aは腫瘍の長径、bは短径）より求めた推定腫瘍体積が約200 mm^3に達した時点（1日目）より、1および8日目に本発明の化合物を尾静脈内に投与した。対照群には溶媒である10% Kolliphor ELP/5% ethanol/85% saline溶液を投与した。15日目に腫瘍を摘出し重量を測定した後、次式により腫瘍増殖阻止率IR（%）を算出した。

腫瘍増殖阻止率IR（%）＝

{1－(投与群の平均腫瘍重量／非投与対照群の平均腫瘍重量)}x 100 （%）

その結果、表７に示すように、本発明の化合物はヒト急性骨髄性白血病MV-4-11細胞移植マウスにおいて１週間間欠投与においても抗腫瘍効果を発揮することが示された。

[1268] [表7]

実施例化合物No.	投与量（mg/kg/day）	腫瘍増殖阻止率（%）
1	4	56**
	12.5	92**
47	4	32*
	12.5	68**
74	4	43**
	12.5	94**
106	4	96**
	12.5	98**

*P<0.05, **P<0.001；溶媒投与群に対する有意差（Dunnett's test）

[1269] 試験例８

最大耐用量

本発明の化合物について、ラットにおける最大耐用量（Maximum Tolerated Dose, MTD）を決定した。なお、本実験では、比較対照となる従来のBRD4蛋白質分解誘導剤として、VHLのリガンドとBRD4蛋白質阻害剤を連結させた対照化合物157（PCT/JP2019/026553）を用いた。雄性、6週齢のCD(SD)系ラットに

本発明の化合物または化合物157をラットに単回尾静脈投与後、一般状態観察を行い、MTDを決定した。

その結果、表８に示すように、本発明の化合物では、VHLのリガンドを利用したBRD4蛋白質分解誘導剤に比べてMTDに改善が認められた。

[1270] [表8]

実施例化合物 No.	MTD (mg/kg)
実施例 1	>10
対照化合物 157	0.5

産業上の利用可能性

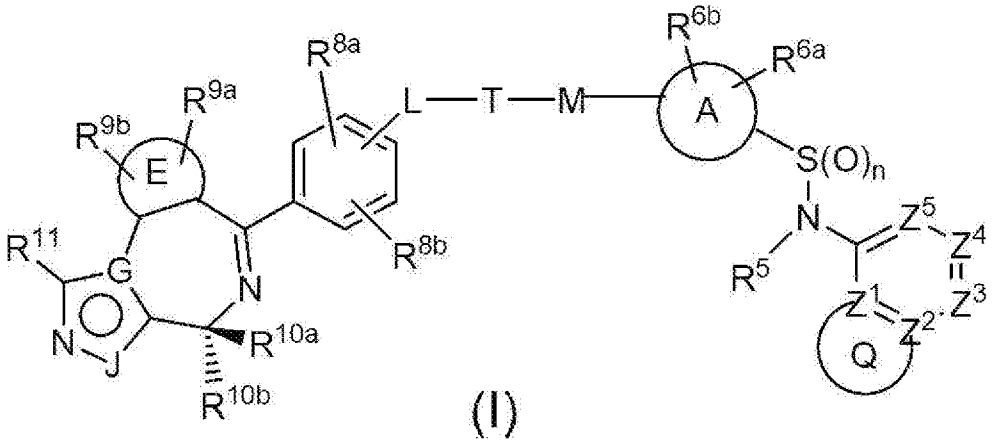
[1271] 本発明の化合物は、ＢＲＤ４蛋白質分解誘導作用に優れ、がんの治療剤として有用である。

本出願は、日本で出願された特願２０２０－０１９２２７を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）：

[化1]



(I)

[式中、

Ａ及びＱは互いに独立して、芳香族炭化水素環；酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む芳香族複素環；シクロアルカン環；並びに酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む脂肪族複素環；から選択される環を示し、

該環は、

ハロゲン原子；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

ヒドロキシカルボニル基；

オキソ基；

チオキソ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；

－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；

－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；並びに

－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－Ｒ^{7d}；

から選択される基で置換されていても良く、

Ｚ^{1}は、Ｃ及びＮから選択される基であり、

Ｚ^{2}は、Ｃ及びＮから選択される基であり、

Ｚ^{3}は、＝ＣＲ^{Z3}－及び＝Ｎ－から選択される基であり、

Ｚ^{4}は、＝ＣＲ^{Z4}－及び＝Ｎ－から選択される基であり、

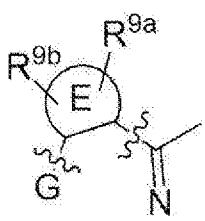
Ｚ^{5}は、＝ＣＲ^{Z5}－及び＝Ｎ－から選択される基であり、

Ｒ^{Z3}、Ｒ^{Z4}、及びＲ^{Z5}は互いに独立して、

水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－Ｒ^{7d}；芳香族炭化水素基；及び酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む５～６員の芳香族複素環基；から選択される基を示し、

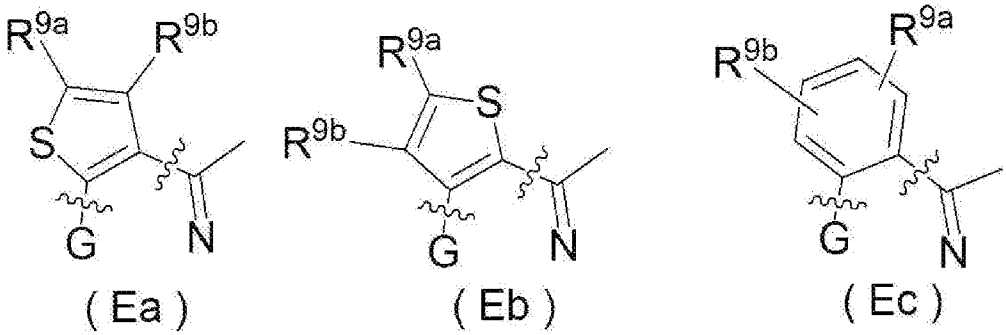
部分構造：

[化2]



は、下記式（Ｅａ）、（Ｅｂ）又は（Ｅｃ）：

[化3]



のいずれかを示し、

Ｌ、Ｔ、及びＭは、それぞれ互いに独立して、単結合を示すか、－Ｏ－；－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－；－ＳＯ－；－ＳＯ$_2$－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＳＯ$_2$－；－ＮＲ^{7a}－ＣＯ－ＮＲ^{7b}－；－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_m$－；－Ｏ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｓ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；及び－Ｒ^{7r}－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－；から選択される基を示すか、

２価の芳香族炭化水素基；２価の脂肪族複素環基；一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基；アルキレン基；シクロアルキレン基；アルケニレン基；並びに、アルキニレン基；から選択される基を示し、

該基は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；オキソ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良く、

－Ｌ－Ｔ－Ｍ－は、全部又は一部の構造として、－Ｏ－Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、－ＮＲ^{7a}－ＮＲ^{7a}－、－Ｏ－Ｓ－、－Ｓ－Ｏ－、－Ｏ－Ｎ

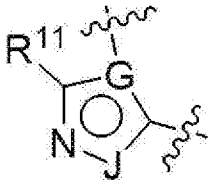
R^{7a}－、－NR^{7a}－O－、－S－NR^{7a}－及び－NR^{7a}－S－から選択される基を示すことはなく、

GはN又はCを示し、

JはN又はOを示し、

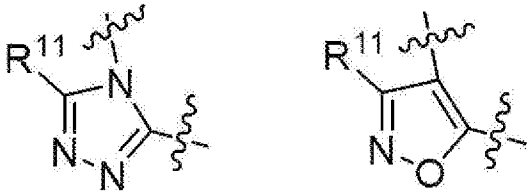
更に部分構造：

[化4]



は、

[化5]



から選択される部分構造を示し、

nは１又は２であり、

mは１から６の整数を示し、

R^{5}は水素原子；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{6a}及びR^{6b}は互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基であり、

R^{7a}及びR^{7b}は互いに独立して、水素原子；又はハロゲン原子、

ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基であるか、

同一の窒素原子に結合するR^{7a}及びR^{7b}は結合して、該窒素原子とともに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良い、窒素原子を1個含む脂肪族複素環を形成していてもよく、

R^{7c}及びR^{7d}は互いに独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{7r}は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルケニレン基；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキニレン基；から選択される基であり、

R^{8a}及びR^{8b}は、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基であり、

R^{9a}及びR^{9b}は、互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；並

びに－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；から選択される基であるか、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}は一緒になって、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキレン基；又は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルケニレン基；を示して隣接する環Ｅと縮合環を形成してもよく、

Ｒ^{10a}及びＲ^{10b}は、互いに独立して、水素原子；ヒドロキシ基；シアノ基；－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－ＯＲ^{7d}；及びアルキル基；から選択される置換基を示し、

該アルキル基は、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；ヒドロキシカルボニル基；並びに－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；から選択される置換基で置換されていても良く、或いは、

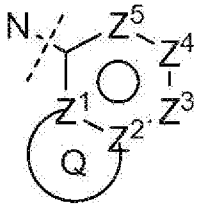
Ｒ^{10a}及びＲ^{10b}は、一緒になってハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキレン基を示して環を形成し、

Ｒ^{11}は、水素原子；並びに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基である。］

で表される化合物又はその医薬的に許容される塩。

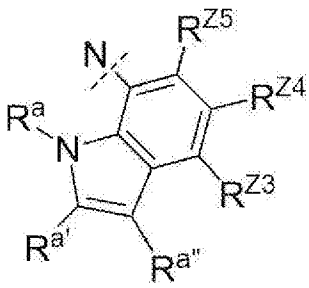
［請求項2］　部分構造：

[化6]



が、下記式：

[化7]



［式中、

R^aは、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；を示し、

$R^{a'}$は、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；又は－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）を示し、

$R^{a''}$は、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；又は－ＣＯ－Ｎ（R^{7a}）（R^{7b}）を示す。

］

で示される、

請求項１に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項3] Ａが芳香族炭化水素環、酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を１～３個含む５～６員の芳香族複素環及びシクロアルカン環から選択される環であり、

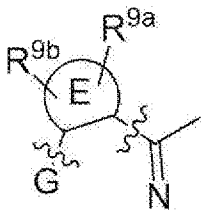
R^{Z3}が、

水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；から選択される基を示し、

R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される基を示し、

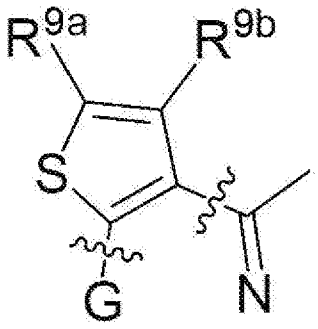
部分構造：

[化8]

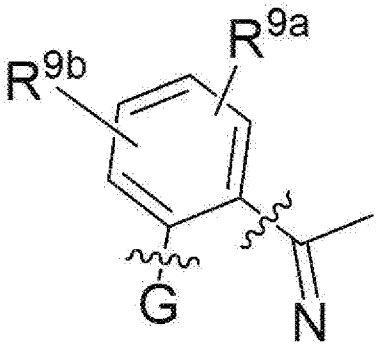


が、下記式（Ｅａ）又は（Ｅｃ）：

[化9]



(Ea)

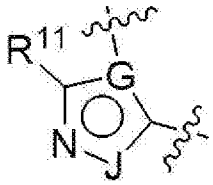


(Ec)

を示し、

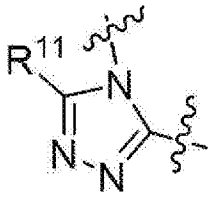
部分構造：

[化10]



が、

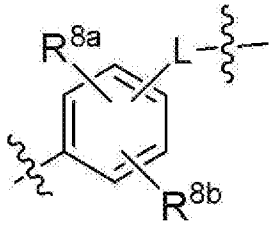
[化11]



を示し、

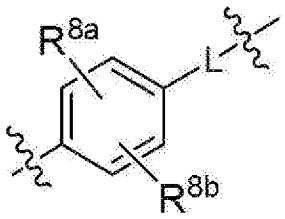
部分構造：

[化12]



が、

[化13]



を示し、

Ｌが、２価の芳香族炭化水素基；２価の脂肪族複素環基；一部水素化されていても良い２価の芳香族複素環基；アルキレン基；シクロアルキレン基；アルケニレン基；並びに、アルキニレン基；から選択される基であり、

該基は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合、－ＣＯ－、－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－、－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－、又は－Ｏ－を示すか、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；オキソ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基であり、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｏ－；－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－；－ＳＯ－；－ＳＯ$_2$－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；－ＳＯ$_2$－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＳＯ$_2$－；－ＮＲ^{7a}－ＣＯ－ＮＲ^{7b}－；－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_m$－

；－Ｏ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｓ－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－Ｓ－；－ＮＲ^{7a}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－Ｒ^{7r}－；－Ｒ^{7r}－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基；並びにａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）オキソ基、ｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｆ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；から選択される置換基で置換されていても良い２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

Ｒ^{5}が水素原子であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7c}が水素原子であり、

Ｒ^{8a}及びＲ^{8b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；及びシアノ基；から選択される基であり、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}が、互いに独立して水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{10a}及びＲ^{10b}は互いに独立して、水素原子；－Ｎ（Ｒ^{7c}）－ＣＯ－ＯＲ^{7d}；及びアルキル基；から選択される置換基を示し、

当該アルキル基は、

ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ

基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）；並びにヒドロキシカルボニル基；から選択される置換基で置換されていても良い、

請求項２に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項4] Ａが、ベンゼン環；ピリジン環；並びにシクロアルカン環から選択される環であり、

Ｒ^{a}が、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

Ｒ$^{a'}$が、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

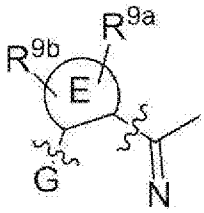
Ｒ$^{a''}$が、水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；又はシアノ基を示し、

Ｒ^{Z3}が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いシクロアルキル基；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；を示し、

Ｒ^{Z4}及びＲ^{Z5}が互いに独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；を示し、

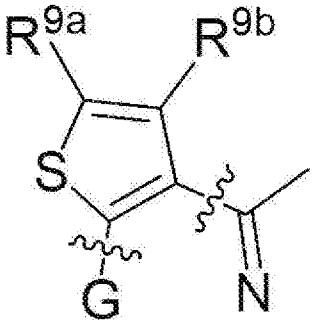
部分構造：

[化14]



が、下記式（Ｅａ）：

[化15]



（Ea）

を示し、

Ｌが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニル基；ａ）ハロゲン原子、ｂ）ヒドロキシ基、ｃ）シアノ基、ｄ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基、並びにｅ）ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基、から選択される置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良い、窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

該芳香族複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基及びオキソ基から選択される置換基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合；－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

Ｒ^{7c}が水素原子を示し、

Ｒ^{7d}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基を示し、

Ｒ^{7r}がハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキレン基を示し、

Ｒ^{8a}及びＲ^{8b}が何れも水素原子であり、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}が、互いに独立してハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基であり、

Ｒ^{10a}が水素原子；並びにハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{7a}）（Ｒ^{7b}）、アルコキシカルボニル基及びヒドロキシカルボニル基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基である、

請求項２または３に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項5] R^{a}が、水素原子；又はアルキル基を示し、

$R^{a'}$が、水素原子；又はアルキル基を示し、

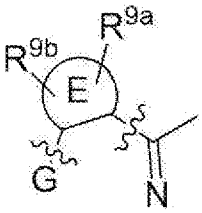
$R^{a''}$が、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基を示し、

R^{Z3}が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子及びヒドロキシ基から選択される１～３つの置換基で置換されていても良いアルキル基；シクロアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；又はアルキル基；を示し、

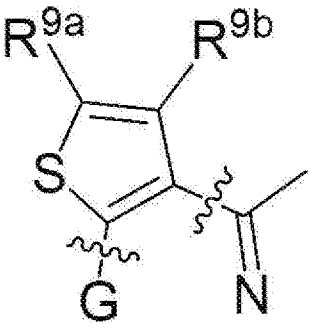
部分構造：

[化16]



が、下記式（Ｅａ）：

[化17]



（Ea）

を示し、

Ｌが、アルキニレン基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、１～３個のハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；窒素原子を１つ含有する２価の脂肪族複素環基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

該芳香族複素環基は、一部水素化された、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基であるとき、オキソ基で置換されていても良く、

Ｔが、単結合であるか、

－ＣＯ－；－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－；－ＮＲ^{7c}－ＣＯ－；又は－Ｏ－；を示し、

Ｍが、単結合であるか、

－Ｒ^{7r}－Ｏ－；－Ｒ^{7r}－ＮＲ^{7a}－；１個のヒドロキシ基で置換されていても良いアルキレン基；アルキニレン基；並びに、２価の脂肪族複素環基；から選択される基であり、

Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}が互いに独立して、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；及びアルキル基；から選択される基であり、

Ｒ^{7a}及びＲ^{7b}が、互いに独立して水素原子；又はアルキル基を示し、

Ｒ^{7c}が水素原子を示し、

Ｒ^{7d}がアルキル基を示し、

Ｒ^{7r}がアルキレン基を示し、

Ｒ^{8a}及びＲ^{8b}が何れも水素原子であり、

Ｒ^{9a}及びＲ^{9b}が、互いに独立して1個のヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基であり、

Ｒ^{10a}が水素原子；並びに－ＮＨ－ＣＯ－ＯＲ^{7d}、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ

^{7a}）（R^{7b}）、シアノ基、アルコキシカルボニル基及びヒドロキシカルボニル基から選択される1個の置換基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がアルキル基である、

請求項２～４のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項6] Aが、ベンゼン環を示し、

R^{a}が、水素原子を示し、

R^{10a}が、１個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

Lが、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子で置換されていても良いアルキル基、並びにアルコキシ基、から選択される１～２個の置換基で置換されていても良い２価の芳香族炭化水素基；並びに一部水素化されていても良い、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を１～２個含有する２価の芳香族複素環基；から選択される基であり、

Mが、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される１個の置換基で置換されていても良いアルキレン基である、

請求項２～５のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項7] R$^{a'}$が、水素原子を示し、

R$^{a''}$が、シアノ基を示し、

R^{Z3}が、１～３個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

R^{Z4}が水素原子を示し、

R^{Z5}が水素原子を示す、

請求項２～６のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容さ

れる塩。

[請求項8] R^{8a}及びR^{8b}が何れも水素原子であり、

R^{9a}及びR^{9b}が、互いに独立して１個のヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10a}が、1個のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いアルキル基であり、

R^{10b}が水素原子であり、

R^{11}がアルキル基である、

請求項２～７のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項9] Ｌがハロゲン原子及びアルキル基から選択される１～２個の置換基で置換されていても良いフェニレン基；又はピラジンジイル基；であり、

Ｔが－ＣＯ－ＮＲ^{7c}－であり、R^{7c}が水素原子であり、

Ｍが－CH_2－又は－ＣＨ（CH_3）－である、

請求項２～８のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[請求項10] メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］

アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メトキシ－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－（4’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－2’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル ［（６Ｓ）－４－｛4’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－2’－フルオロ［１，１’－ビフェ

ニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛２’－クロロ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－３’－メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シ

アノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（３’－クロロ－４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

５－クロロ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カル

ボキサミド、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛4’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（4’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（4’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’，５’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（4’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’－フルオロ－５’－

メチル［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ

－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６

－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、及び

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート

から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩。

［請求項11］　メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル

｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛２’－クロロ－４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

ｔ－ブチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４’－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝－３’－フルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チ

エノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

５－クロロ－Ｎ－（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）－２－フルオロ－４’－［（６Ｓ）－２，３，６，９－テトラメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－４－イル］［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミド、

メチル　［（６Ｓ）－４－｛４’－［（｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］－２’，３’－ジフルオロ［１，１’－ビフェニル］－４－イル｝－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（６－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルフ

ァモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　｛（６Ｓ）－４－［４－（５－｛［（１Ｒ）－１－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル］カルバモイル｝ピラジン－２－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル｝アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛５－［（２－｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝エチル）カルバモイル］ピラジン－２－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－｛６－［（｛４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル｝メチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル｝フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート、

メチル　{（６Ｓ）－４－［４－（６－{［（１Ｒ）－１－{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル}エチル］カルバモイル}ピリジン－３－イル）フェニル］－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル}アセタート、及び

メチル　［（６Ｓ）－４－（４－{６－［（２－{４－［（３－シアノ－４－エチル－１Ｈ－インドール－７－イル）スルファモイル］フェニル}エチル）カルバモイル］ピリジン－３－イル}フェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－６－イル］アセタート

から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[請求項12]　請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

[請求項13]　BRD4蛋白質分解誘導のための請求項１２に記載の医薬組成物。

[請求項14]　がんを治療するための請求項１２又は１３に記載の医薬組成物。

[請求項15]　がんが、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、成人Ｔ細胞性白血病・リンパ腫、バーキットリンパ腫、前立腺がん、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、子宮肉腫、胃がん、肺がん、大腸がん、グリオーマ、膵がん、肝がん、胆管がん、腎細胞がん、及び線維肉腫から選択されるがんである、請求項１４に記載の医薬組成物。

[請求項16]　がんが、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、バーキットリンパ腫、グリオーマ、胃がん、大腸がん、膵がん、肝がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がんおよび子宮肉腫から選択されるがんである、請求項１５に記載の医薬組成物。

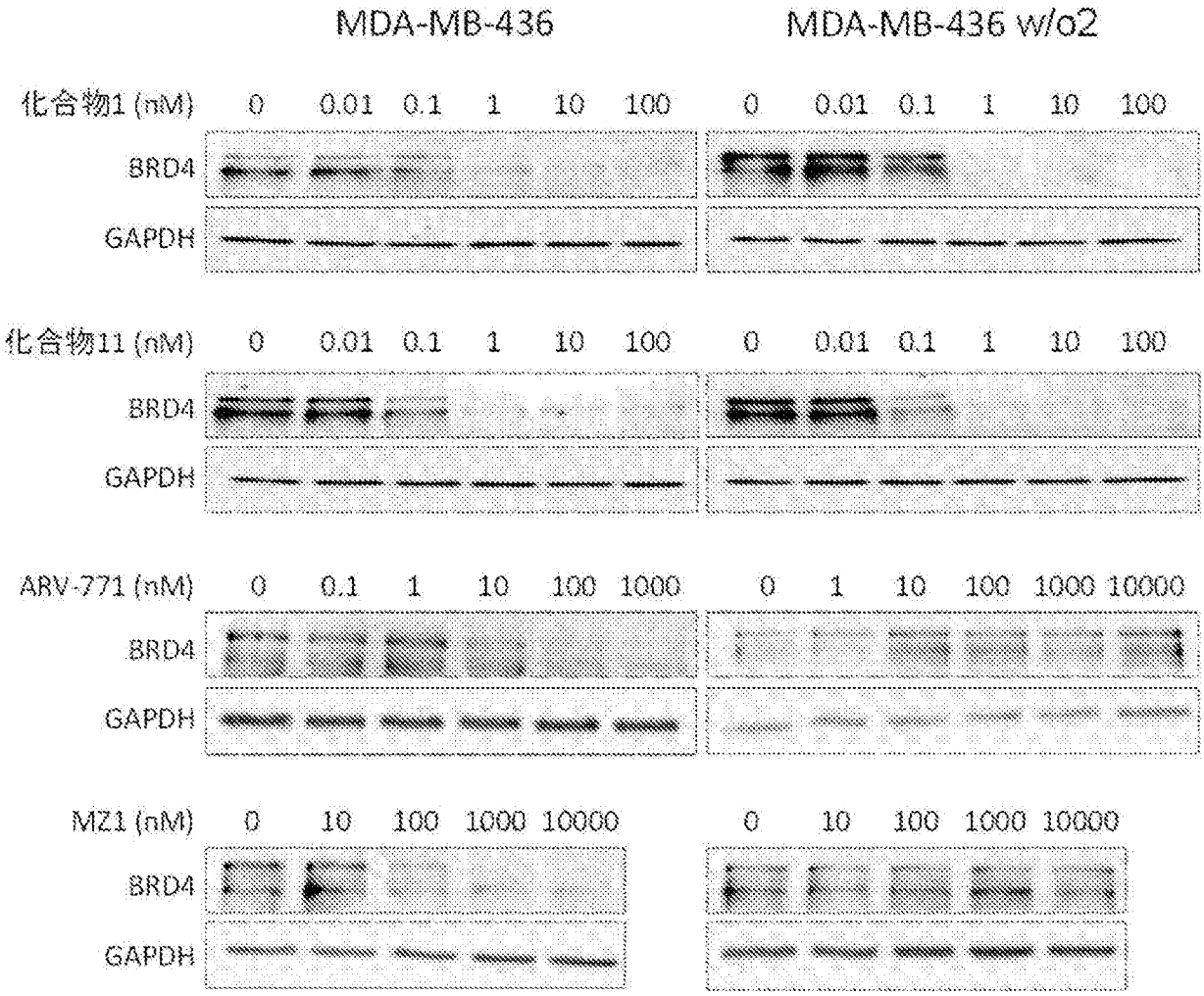
[請求項17] がんが、急性骨髄性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、卵巣がん及び乳がんから選択されるがんである、請求項１６に記載の医薬組成物。

[請求項18] がんを治療するための請求項１２～１７のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。

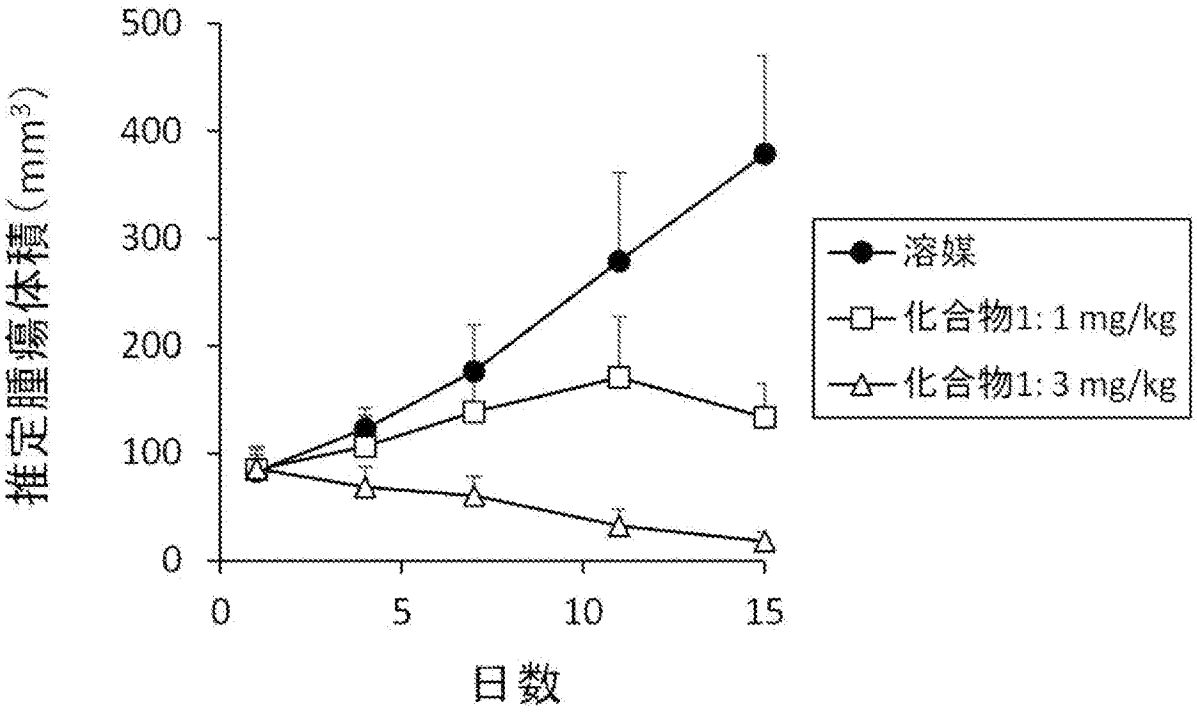
[請求項19] がんを治療するための医薬組成物を製造するための請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

[請求項20] 請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物若しくはその医薬的に許容される塩又は請求項１２～１７のいずれか１項に記載の医薬組成物を投与することを含む、がんの治療方法。

[図1]


MDA-MB-436
MDA-MB-436 w/o2
化合物1 (nM) 0 0.01 0.1 1 10 100 0 0.01 0.1 1 10 100
BRD4
GAPDH
化合物11 (nM) 0 0.01 0.1 1 10 100 0 0.01 0.1 1 10 100
BRD4
GAPDH
ARV-771 (nM) 0 0.1 1 10 100 1000 0 1 10 100 1000 10000
BRD4
GAPDH
MZ1 (nM) 0 10 100 1000 10000 0 10 100 1000 10000
BRD4
GAPDH

[図2]


推定腫瘍体積 (mm3)
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
日数
溶媒
化合物1: 1 mg/kg
化合物1: 3 mg/kg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/004231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D 495/14(2006.01)i; A61K 31/5517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: C07D495/14 E CSP; A61K31/5517; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 111
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)
C07D495/14; A61K31/5517; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/009176 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) 09 January 2020 (2020-01-09) entire text	1-20
A	WO 2019/189778 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN COMPANY, LIMITED) 03 October 2019 (2019-10-03) entire text	1-20

☐ 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
"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
01 April 2021 (01.04.2021)	20 April 2021 (20.04.2021)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application no.
PCT/JP2021/004231

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2020/009176 A1	09 Jan. 2020	(Family: none)	
WO 2019/189778 A1	03 Oct. 2019	TW 202003469 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/004231

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 495/14(2006.01)i; A61K 31/5517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i
FI: C07D495/14 E CSP; A61K31/5517; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00 111

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D495/14; A61K31/5517; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２１年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2020/009176 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 09.01.2020 (2020-01-09) 全文	1-20
A	WO 2019/189778 A1 (協和発酵キリン株式会社) 03.10.2019 (2019-10-03) 全文	1-20

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
01.04.2021	20.04.2021

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
早川　裕之 4P 4500

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2021/004231

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/009176 A1	09.01.2020	（ファミリーなし）	
WO 2019/189778 A1	03.10.2019	TW 202003469 A	