

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7419406号
(P7419406)

(45)発行日 令和6年1月22日(2024.1.22)

(24)登録日 令和6年1月12日(2024.1.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 495/14 (2006.01)

C 0 7 D 495/14

C S P

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 19 (全251頁)

(21)出願番号 特願2021-575876(P2021-575876)

(86)(22)出願日 令和3年2月5日(2021.2.5)

(86)国際出願番号 PCT/JP2021/004231

(87)国際公開番号 WO2021/157684

(87)国際公開日 令和3年8月12日(2021.8.12)

審査請求日 令和4年8月2日(2022.8.2)

(31)優先権主張番号 特願2020-19227(P2020-19227)

(32)優先日 令和2年2月6日(2020.2.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(73)特許権者 000002956

田辺三菱製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番1

0号

(74)代理人 100080791

弁理士 高島 一

(74)代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宣

(74)代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100174296

弁理士 富麻 博文

(74)代理人 100137729

最終頁に続く

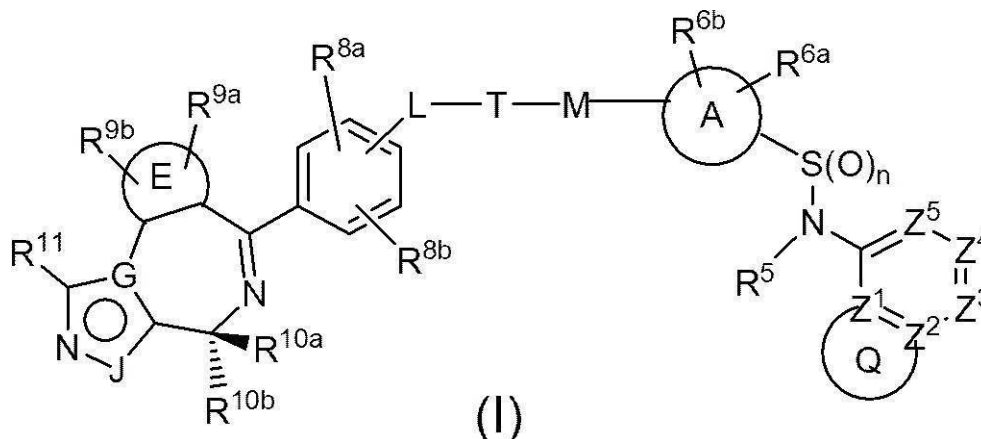
(54)【発明の名称】 B R D 4 蛋白質分解誘導作用を有するスルホンアミドあるいはスルフィンアミド化合物及びその医薬としての用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



【式中、

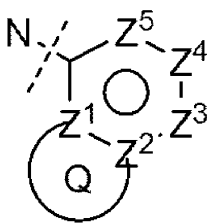
Aは、芳香族炭化水素環、酸素、硫黄及び窒素から選択される原子を1～3個含む5～6員の芳香族複素環及びシクロアルカン環から選択される環を示し、

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；
 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ ；
 $-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ ；並びに
 $-\text{N}(\text{R}^{7c})-\text{CO}-\text{R}^{7d}$ ；
 から選択される基で置換されていても良く、

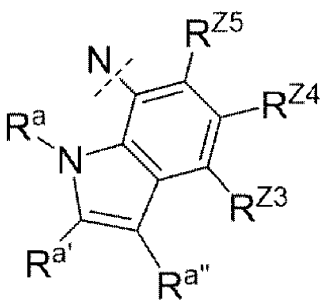
部分構造：

【化2】



が、下記式：

【化3】



[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 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ を示し、
 $\text{R}^{a'}$ 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 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ を示す。]

で示され、

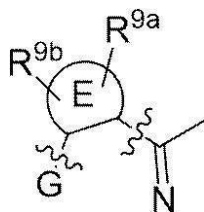
R^{Z3} は、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換され

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、

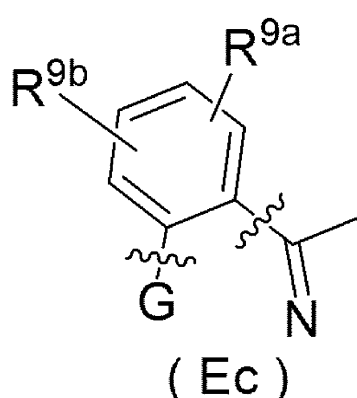
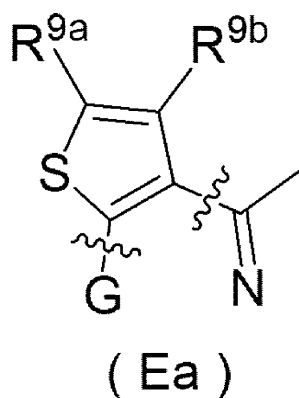
部分構造：

【化 4】



は、下記式 (E a) 又は (E c)：

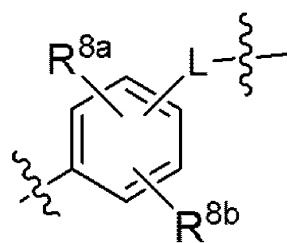
【化 5】



を示し、

部分構造：

【化 6】



は、

10

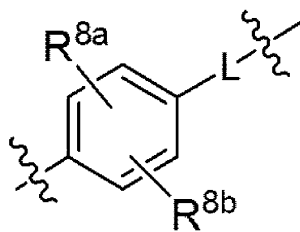
20

30

40

50

【化 7】



を示し、

Lは、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、

10

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は、単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 、 $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ 、又は $-\text{O}-$ 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を示し、

20

Mが、単結合を示すか、

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

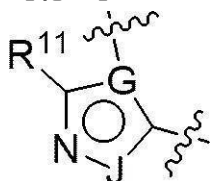
30

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

40

更に部分構造：

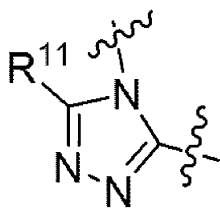
【化 8】



は、

50

【化 9】



を示し、

n は 1 又は 2 を示し、

m は 1 から 6 の整数を示し、

R^5 は水素原子を示し、

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

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を示すか、

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} は水素原子を示し、

R^{7d} 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基で置換されていても良いアルキル基を示し、

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；から選択される基を示し、

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；及びシアノ基；から選択される基を示し、

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

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、

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、

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】

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、

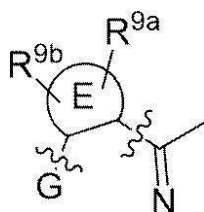
$R^{a'}$ が、水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；又はシアノ基を示し、

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、

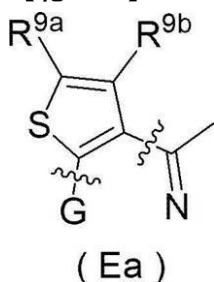
部分構造：

【化10】



が、下記式 (Ea)：

【化11】



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レン基；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

10

20

30

40

50

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、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}$ R^{7d} 、 $-\text{CO}-\text{N}(R^{7a})(R^{7b})$ 、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 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】

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、

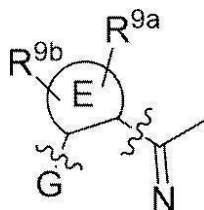
$R^{a''}$ が、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基を示し、

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 1 2】



が、下記式 (E a)：

【化 1 3】



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 1 または 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 1～3 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 5】

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 1～4 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】

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 1～5 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】

10

20

30

40

50

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1～6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】

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、

10

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、

20

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、

30

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、

40

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,

50

- 2, 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、

10

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、

20

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、

30

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、

40

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

50

[3, 2-f] [1, 2, 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

テブチル [(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9】

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、

テブチル [(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、

テブチル [(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,

10

20

30

40

50

2, 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

10

20

30

40

50

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、又はその医薬的に許容される塩。

10

【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]-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、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項12】

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、又はその医薬的に許容される塩。

20

【請求項13】

請求項1～12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14】

BRD4蛋白質分解誘導のための請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

がんを治療するための請求項13又は14に記載の医薬組成物。

30

【請求項16】

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、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、非小細胞肺癌、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16に記載の医薬組成物。

40

【請求項18】

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17に記載の医薬組成物。

【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1～12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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【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

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事が期待され、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】

【文献】 Taniguchi Y., Int J Mol Sci. 2016, 17: E1849

【文献】 Kanno T., Nat Struct Mol Biol. 2014, 21: 1047-1057

【文献】 Zhu Y., Oncotarget. 2017, 8: 31092-31100

【文献】 Ucar D., Mol Clin Oncol. 2015, 3: 1291-1294

【文献】 Liao YF., Oncotarget. 2016, 7: 9491-9500

【文献】 Zhang P., Int J Immunopathol Pharmacol. 2015, 28: 36-44

【文献】 Yan Y., Int J Clin Exp Pathol. 2014, 7: 4231-4238

【文献】 Stathis A., Cancer Discov. 2016, 6: 492-500

【文献】 Segura MF., Cancer Res. 2013, 73: 6264-6276

【文献】 Dai X., Nat Med. 2017, 23: 1063-1071

【文献】 Crawford NP., Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105: 6380-6385

【文献】 Hu Y., Int J Mol Sci. 2015, 16: 1928-1948

【文献】 Herrmann H., Oncotarget. 2012, 3: 1588-1599

【文献】 Liu Z., J Med Chem. 2017, 60: 4533-4558

【文献】 Lu J., Chem Biol. 2015, 22: 755-763

【文献】 Dai X., Nat Med. 2017, 23: 1063-1071

【文献】 Shu S., Nature. 2016, 529: 413-417

【文献】 Toure M., Angew Chem Int Ed Engl. 2016, 55: 1966-1973

【文献】 Raina K., Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 113: 7124-7129

【文献】 Neil V., Nature. 2019, 575: 299-309

【文献】 Zhang L., Mol Cancer Ther. 2019, 18: 1302-1311.

【文献】 Iliopoulos O., Nat Med. 1995, 1: 822-826.

【文献】 Schapira M., Nat Rev Drug Discov. 2019, 18: 949-963.

【文献】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】

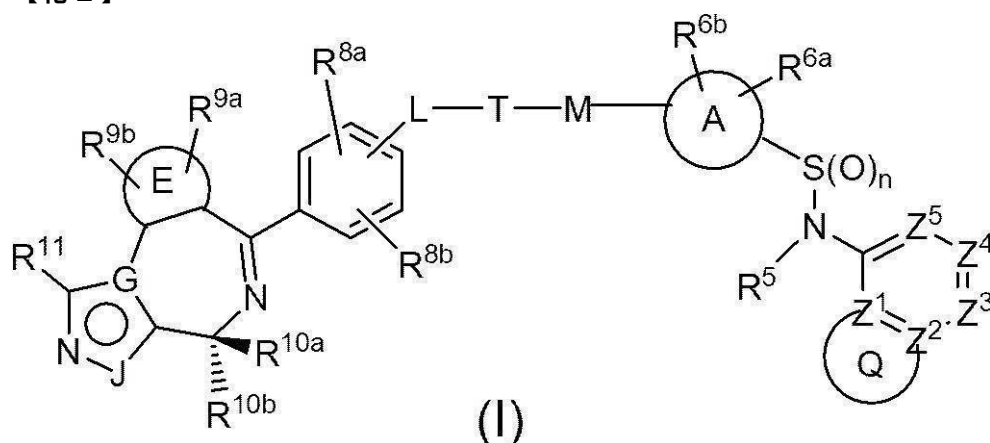
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、E3リガーゼDCAF15に対するリガンドを利用した、BRD4蛋白質分解誘導作用を有する化合物を見出し、がんの治療剤を提供し得ることを見出し、特にDCAF15に対するリガンドに至適なリンカー構造を見出す事によって本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の要旨は以下の通りである。

【0011】

【1】式(I)：

【0012】

【化1】



【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；

オキシ基；

チオキシ基；

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、

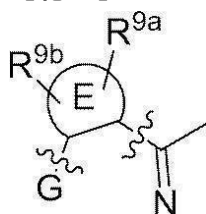
R^{Z3} 、 R^{Z4} 、及び R^{Z5} は互いに独立して、

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】

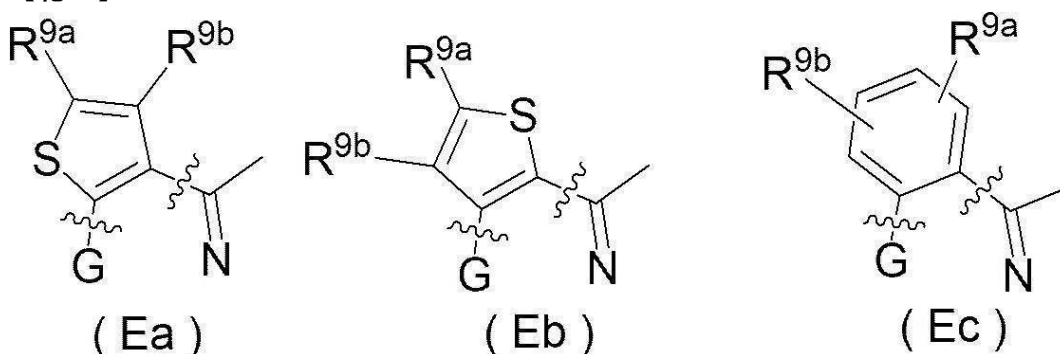


【0015】

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、

$-O-$ ； $-S-$ ； $-NR^{7a}-$ ； $-CO-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ ； $-CO-NR^{7c}-$ ； $-NR^{7c}-CO-$ ； $-SO_2-NR^{7c}-$ ； $-NR^{7c}-SO_2-$ ； $-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-$ ； $-(OCH_2CH_2)_m-$ ； $-O-R^{7r}-$ ； $-R^{7r}-O-$ ； $-S-R^{7r}-$ ； $-R^{7r}-S-$ ； $-NR^{7a}-R^{7r}-$ ； $-R^{7r}-NR^{7a}-$ ； $-CO-NR^{7c}-R^{7r}-$ ； $-R^{7r}-CO-NR^{7c}-$ ； $-SO_2-NR^{7c}-R^{7r}-$ ；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、

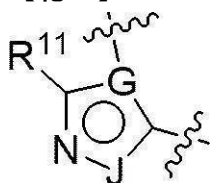
GはN又はCを示し、

JはN又はOを示し、

更に部分構造：

【0018】

【化4】

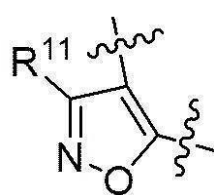
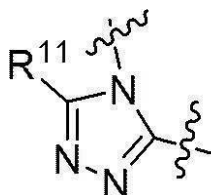


【0019】

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、

R⁵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

10

20

30

40

50

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、

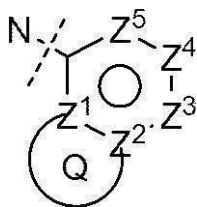
R^{11} は、水素原子；並びに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；から選択される基である。] で表される化合物又はその医薬的に許容される塩（本明細書中、「化合物 (I)」と略記する場合がある）。

【0022】

〔2〕部分構造：

【0023】

【化6】



【0024】

が、下記式：

【0025】

10

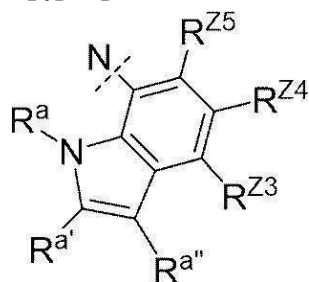
20

30

40

50

【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、

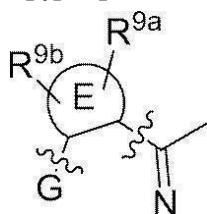
水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；から選択される基を示し、

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】

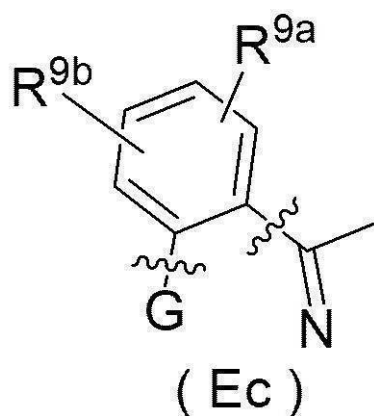
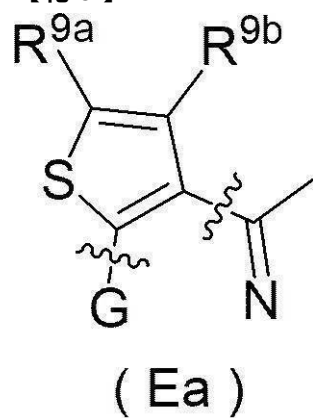


【0029】

が、下記式 (E a) 又は (E c)：

【0030】

【化9】



10

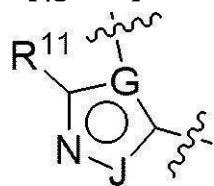
【0031】

を示し、

部分構造：

【0032】

【化10】

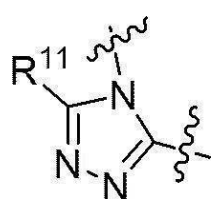


【0033】

が、

【0034】

【化11】



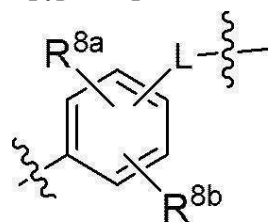
【0035】

を示し、

部分構造：

【0036】

【化12】



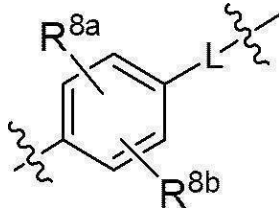
【0037】

が、

【0038】

50

【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、

10

20

30

40

50

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； $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ ；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、

$\text{R}^{a'}$ 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、

$\text{R}^{a''}$ 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、

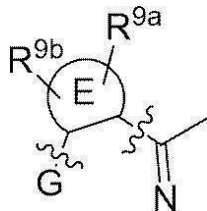
R^{Z3} が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いシクロアルキル基；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルコキシ基；を示し、

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〕

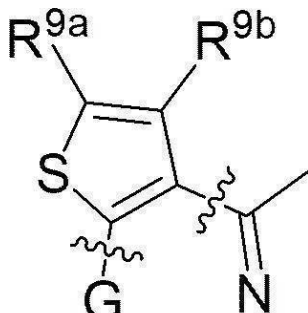


〔0042〕

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、

10

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、

20

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、 $-NH-CO-O$ R^{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、

30

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、

40

$R^{a'}$ 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、

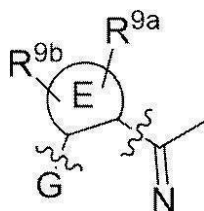
R^{Z3} が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子及びヒドロキシ基から選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換されていても良いアルキル基；シクロアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、

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】

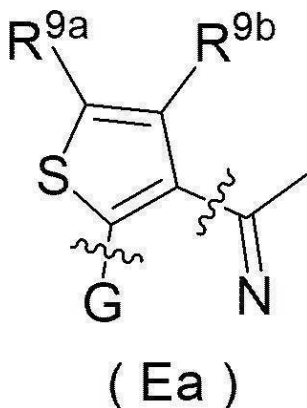


【0047】

が、下記式 (Ea) :

【0048】

【化17】



【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' - {[(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]

10

20

30

40

50

[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、

10

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、

20

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、

30

テブチル [(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、

テブチル [(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、

40

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

50

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、

10

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、

20

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、

30

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、

40

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

50

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、

10

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、

20

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、

30

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。

40

【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

50

、2、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、

10

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、

ト-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、

20

ト-ブチル [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-シアノ-4-メチル-1
 H-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、

30

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、

40

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、

50

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。

10

20

30

40

50

〔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「C₁-6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、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチル等の「C₃-10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「C₁-6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、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(C₂H₅)-、-CH(C₃H₇)-、-CH(CH(CH₃)₂)-、-(CH(CH₃))₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-

10

20

30

40

50

—CH₂—等の「C₁—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—、—CH₂—CH=CH—、—CH=CH—CH₂—、—C(CH₃)₂—CH=CH—、—CH=CH—C(CH₃)₂—、—CH₂—CH=CH—CH₂—、—CH₂—CH₂—CH=CH—、—CH=CH—CH₂—CH₂—、—CH=CH—CH=CH—、—CH=CH—CH₂—CH₂—CH₂—、—CH₂—CH₂—CH₂—CH=CH—等の「C₂—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≡C—、—CH₂—C≡C—、—C≡C—CH₂—、—C(CH₃)₂—C≡C—、—C≡C—C(CH₃)₂—、—CH₂—C≡C—CH₂—、—CH₂—CH₂—C≡C—、—C≡C—CH₂—CH₂—、—C≡C—C≡C—、—C≡C—CH₂—CH₂—CH₂—、—CH₂—CH₂—CH₂—C≡C—等の「C₂—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「C₃—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「C₁—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「C₃—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「C₆—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C₆—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C₆—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

10

20

30

40

50

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〕チオフエン、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。

10

【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。

20

【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、チオフエン、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；ベンゾチオフエン、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〕チオフエン、フェノキサチン、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。

30

40

【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

50

、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。

10

「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もよい。

【0082】

20

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。

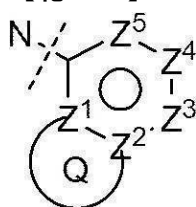
【0084】

30

部分構造：

【0085】

【化 18】



【0086】

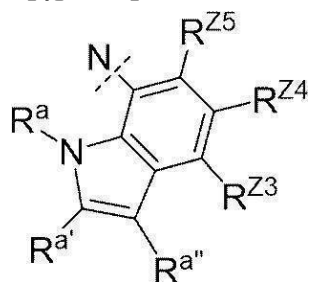
40

は、好ましくは、下記式：

【0087】

50

【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。

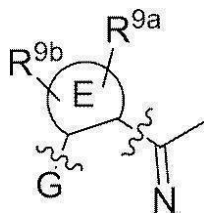
$R^{a'}$ は、好ましくは、水素原子；ハロゲン原子（例、塩素原子）；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、及びシアノ基から選択される置換基で置換されていても良いアルキル基（例、メチル）；又はシアノ基であり、より好ましくは、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基であり、さらに好ましくは、シアノ基である。

【0092】

部分構造：

【0093】

【化20】

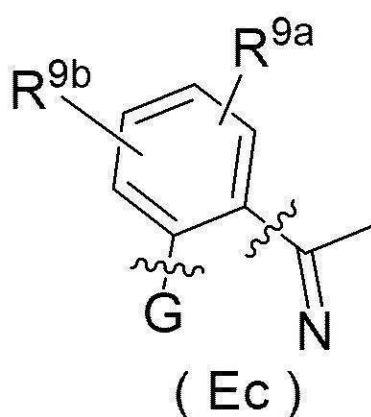
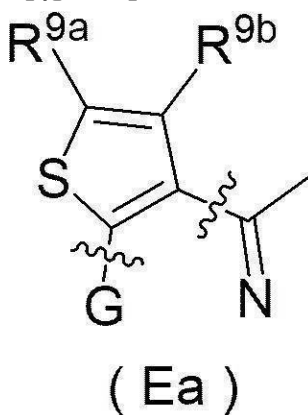


【0094】

は、好ましくは、下記式 (Ea) 又は (Ec)：

【0095】

【化21】

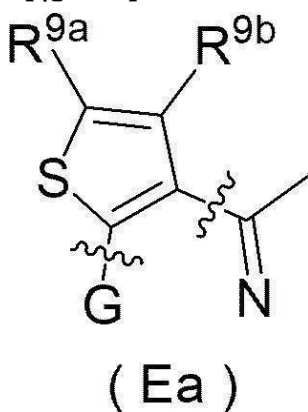


【0096】

であり、より好ましくは、

【0097】

【化22】



【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

10

20

30

40

50

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、 $-C \equiv C-$ 、 $-C \equiv C-CH_2-$ ）；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、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ）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、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 、 $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ 、又は $-\text{O}-$ 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、 $-\text{CH}_2-$ ）であり、より好ましくは、単結合； $-\text{CO}-$ ； $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ； $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ ；又は $-\text{O}-$ であり、とりわけ好ましくは $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ である。

【0103】

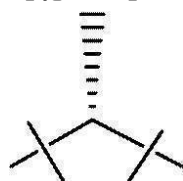
Mは、好ましくは、単結合であるか、 $-\text{O}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{NR}^{7a}-$ ； $-\text{CO}-$ ； $-\text{SO}-$ ； $-\text{SO}_2-$ ； $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ； $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ ； $-\text{SO}_2-\text{NR}^{7c}-$ ； $-\text{NR}^{7c}-\text{SO}_2-$ ； $-\text{NR}^{7a}-\text{CO}-\text{NR}^{7b}-$ ； $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ； $-\text{O}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$ ； $-\text{S}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{S}-$ ； $-\text{NR}^{7a}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$ ； $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ；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、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ ）；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、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）；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

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個の脂肪族複素環基；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個の脂肪族複素環基；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、

10

【0104】

【化23】



【0105】

である。

20

【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個の芳香族複素環基から選択される基であり、

30

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、

40

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、

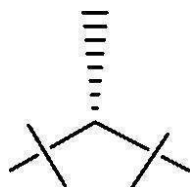
Lが1～2個のハロゲン原子で置換されていても良いフェニレン基；並びにピラジンジイル基であり、

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】

50

【化 2 4】



【 0 1 0 9】

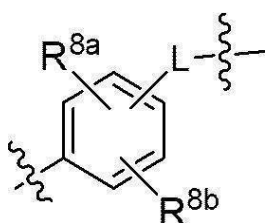
である。

【 0 1 1 0】

部分構造：

【 0 1 1 1】

【化 2 5】

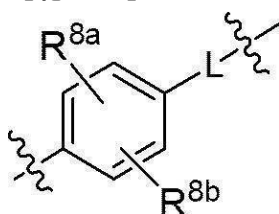


【 0 1 1 2】

は、好ましくは、

【 0 1 1 3】

【化 2 6】



【 0 1 1 4】

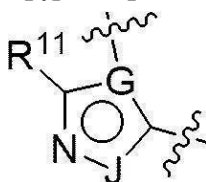
である。

【 0 1 1 5】

部分構造：

【 0 1 1 6】

【化 2 7】



【 0 1 1 7】

は、好ましくは、

【 0 1 1 8】

10

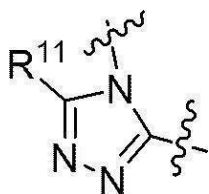
20

30

40

50

【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】

R⁵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、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ ）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； $-\text{N}(\text{R}^{7c})-\text{CO}-\text{OR}^{7d}$ ；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）； $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ ；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、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}^{7d}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 、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 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}^{7d}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 、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

10

20

30

40

50

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。

10

【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。

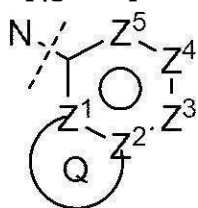
〔化合物I-A〕

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〕



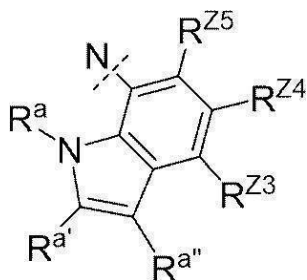
20

【0130】

が、下記式：

【0131】

〔化30〕



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、

40

$R^{a'}$ 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、

50

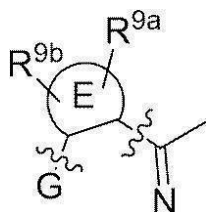
水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いシクロアルキル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシ基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていても良いアルコキシカルボニル基；から選択される基を示し、

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】

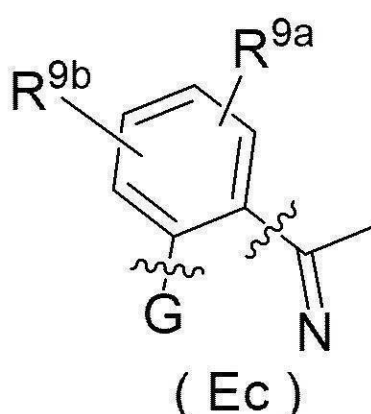
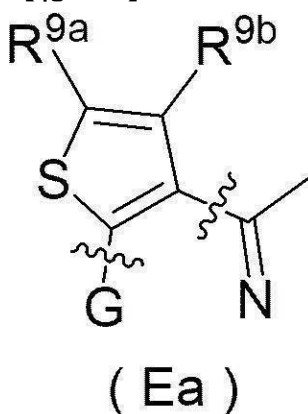


【0134】

が、下記式 (Ea) 又は (Ec)：

【0135】

【化32】



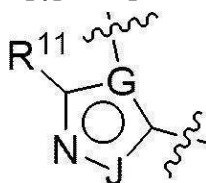
【0136】

を示し、

部分構造：

【0137】

【化33】

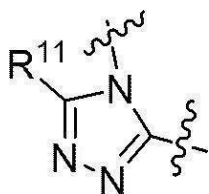


【0138】

が、

【0139】

【化 3 4】



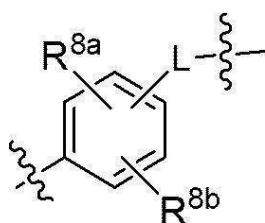
【 0 1 4 0】

を示し、

部分構造：

【 0 1 4 1】

【化 3 5】

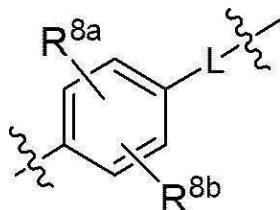


【 0 1 4 2】

が、

【 0 1 4 3】

【化 3 6】



【 0 1 4 4】

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、

$-O-$ ； $-S-$ ； $-NR^{7a}-$ ； $-CO-$ ； $-SO-$ ； $-SO_2-$ ； $-CO-NR^{7c}-$ ； $-NR^{7c}-CO-$ ； $-SO_2-NR^{7c}-$ ； $-NR^{7c}-SO_2-$ ； $-NR^{7a}-CO-$ ； $-NR^{7b}-$ ； $-(OCH_2CH_2)_m-$ ； $-O-R^{7r}-$ ； $-R^{7r}-O-$ ； $-S-R^{7r}-$

10

20

30

40

50

; $-R^{7r}-S-$; $-NR^{7a}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-NR^{7a}-$; $-CO-NR^{7c}-R^{7r}-$; $-R^{7r}-CO-NR^{7c}-$; 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)。

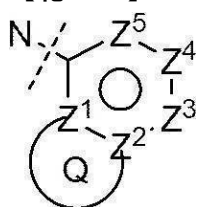
【0145】

[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】

10

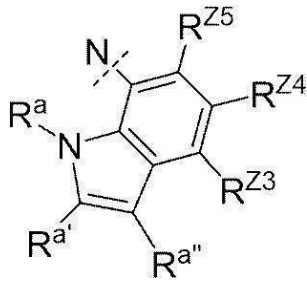
20

30

40

50

【化 3 8】



【0 1 4 9】

10

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；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、

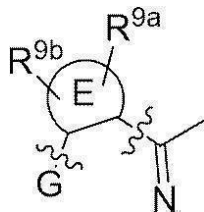
20

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：

【0 1 5 0】

【化 3 9】



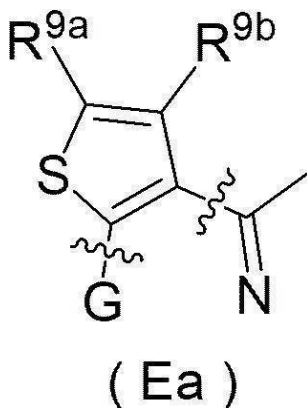
30

【0 1 5 1】

が、下記式 (E a)：

【0 1 5 2】

【化 4 0】



40

【0 1 5 3】

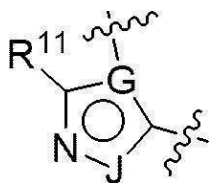
を示し、

50

部分構造：

【0154】

【化41】

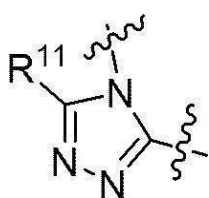


【0155】

が、

【0156】

【化42】



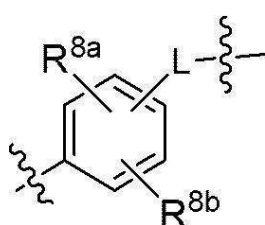
【0157】

を示し、

部分構造：

【0158】

【化43】

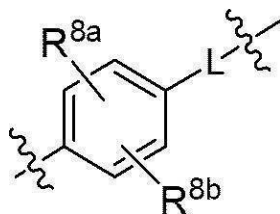


【0159】

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

10

20

30

40

50

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、

10

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、

20

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、 $-NH-CO-O$ 、 R^{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、

30

化合物(I)。

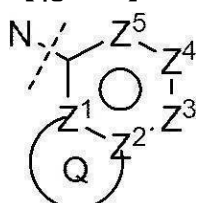
【0162】

[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】



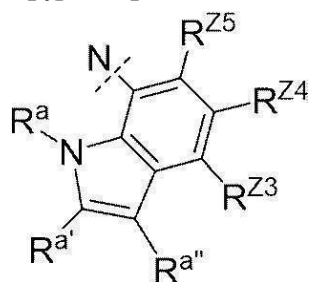
40

【0164】

が、下記式：

【0165】

【化 4 6】



【 0 1 6 6】

10

を示し、

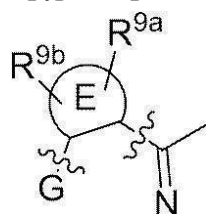
R^aが、水素原子；又はアルキル基を示し、R^aが、水素原子；又はアルキル基を示し、R^aが、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基を示し、R^{Z3}が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；シクロアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、R^{Z4}及びR^{Z5}が互いに独立して、水素原子；又はアルキル基；を示し、

部分構造：

【 0 1 6 7】

【化 4 7】

20



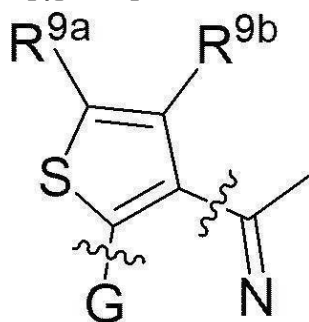
【 0 1 6 8】

が、下記式 (E a)：

【 0 1 6 9】

【化 4 8】

30



(E a)

40

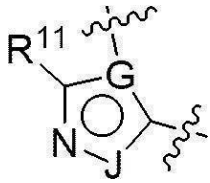
【 0 1 7 0】

を示し、

部分構造：

【 0 1 7 1】

【化 49】

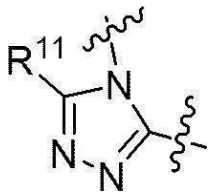


【0172】

が、

【0173】

【化 50】



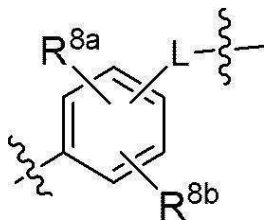
【0174】

を示し、

部分構造：

【0175】

【化 51】

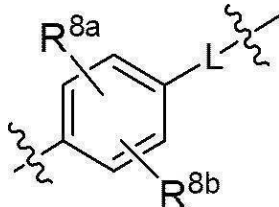


【0176】

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、

10

20

30

40

50

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、 $-NH-CO-O$ R^{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】

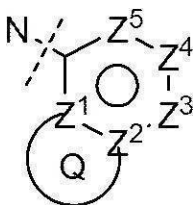
[化合物I-D]

Aが、ベンゼン環であり、

部分構造：

【0180】

【化53】



【0181】

が、下記式：

【0182】

10

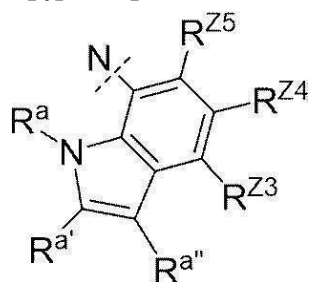
20

30

40

50

【化 5 4】



【 0 1 8 3 】

10

を示し、

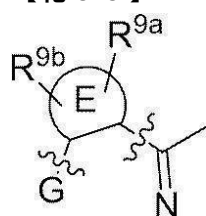
R^a が、水素原子を示し、R^a が、水素原子；又はアルキル基を示し、R^{a'} が、水素原子；ハロゲン原子；アルキル基；又はシアノ基を示し、R^{Z3} が、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；シクロアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、R^{Z4} 及び R^{Z5} が互いに独立して、水素原子；又はアルキル基；を示し、

部分構造：

【 0 1 8 4 】

【化 5 5】

20



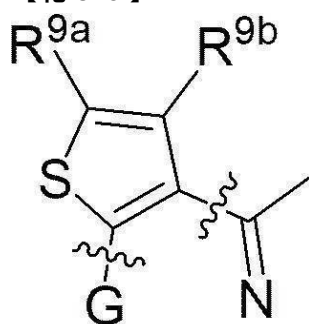
【 0 1 8 5 】

が、下記式 (E a)：

【 0 1 8 6 】

【化 5 6】

30



(E a)

40

【 0 1 8 7 】

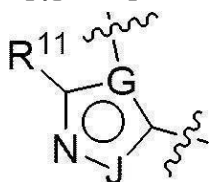
を示し、

部分構造：

【 0 1 8 8 】

50

【化 5 7】

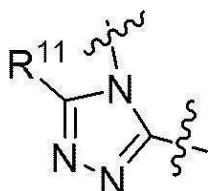


【 0 1 8 9 】

が、

【 0 1 9 0 】

【化 5 8】



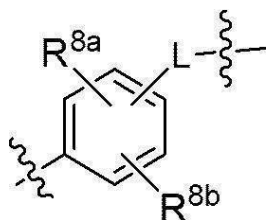
【 0 1 9 1 】

を示し、

部分構造：

【 0 1 9 2 】

【化 5 9】

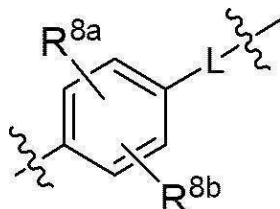


【 0 1 9 3 】

が、

【 0 1 9 4 】

【化 6 0】



【 0 1 9 5 】

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

10

20

30

40

50

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】

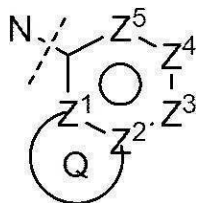
[化合物 I-E]

A が、ベンゼン環であり、

部分構造：

【0197】

【化61】

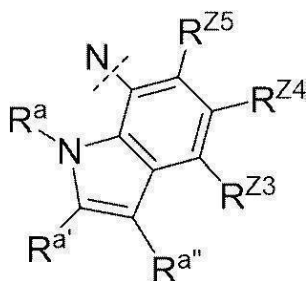


【0198】

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、

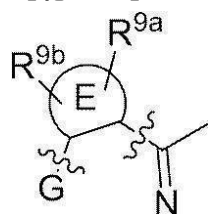
R^{Z4} が水素原子を示し、

R^{Z5} が水素原子を示し、

部分構造：

【0201】

【化63】



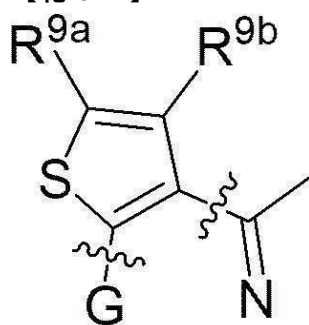
【0202】

が、下記式 (Ea) :

10

【0203】

【化64】



20

(Ea)

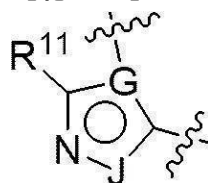
【0204】

を示し、

部分構造：

【0205】

【化65】



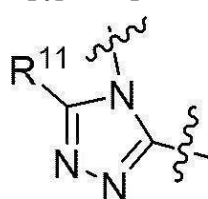
30

【0206】

が、

【0207】

【化66】



40

【0208】

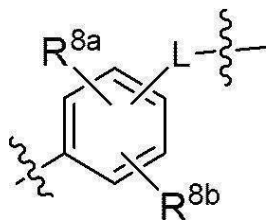
を示し、

部分構造：

【0209】

50

【化 6 7】

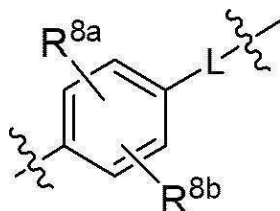


【 0 2 1 0】

が、

【 0 2 1 1】

【化 6 8】



【 0 2 1 2】

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、

R¹¹ 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）。

【 0 2 1 3】

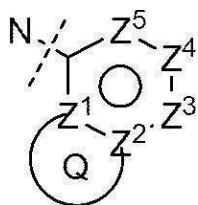
〔化合物 I－F〕

A が、ベンゼン環であり、

部分構造：

【 0 2 1 4 】

【 化 6 9 】

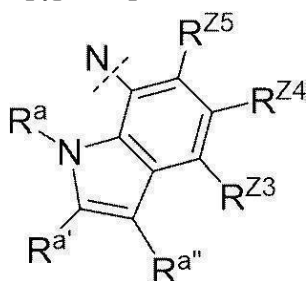


【 0 2 1 5 】

が、下記式：

【 0 2 1 6 】

【 化 7 0 】



【 0 2 1 7 】

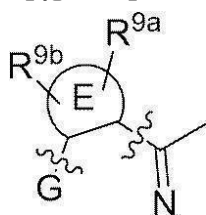
を示し、

 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：

【 0 2 1 8 】

【 化 7 1 】



【 0 2 1 9 】

が、下記式（E a）：

【 0 2 2 0 】

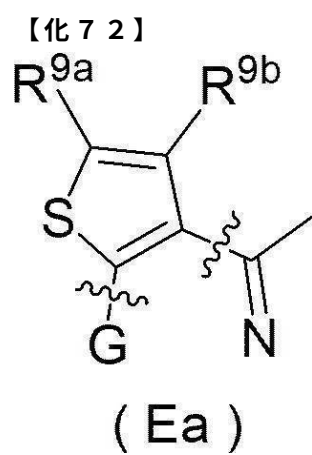
10

20

30

40

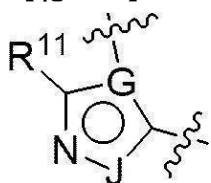
50



10

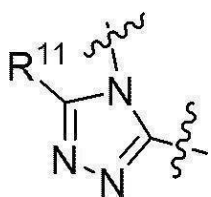
【 0 2 2 1】
を示し、
部分構造：

【 0 2 2 2】
【化 7 3】



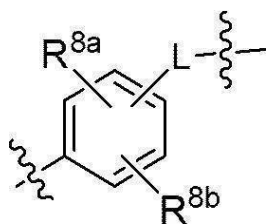
20

【 0 2 2 3】
が、
【 0 2 2 4】
【化 7 4】



30

【 0 2 2 5】
を示し、
部分構造：
【 0 2 2 6】
【化 7 5】

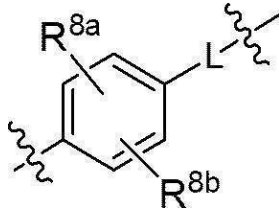


40

【 0 2 2 7】
が、
【 0 2 2 8】

50

【化 7 6】



【0 2 2 9】

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、 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ であり、 R^{7c} が水素原子であり、

M が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 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)。

【0 2 3 0】

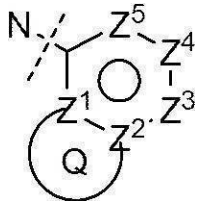
【化合物 I - G】

A が、ベンゼン環であり、

部分構造：

【0 2 3 1】

【化 7 7】

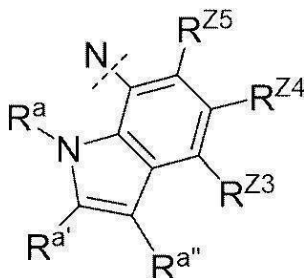


【0 2 3 2】

が、下記式：

【0 2 3 3】

【化 7 8】



【0 2 3 4】

を示し、

$\text{R}^{a'}$ が、水素原子を示し、

$\text{R}^{a'}$ 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、

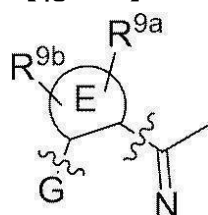
R^{z4} が水素原子を示し、

R^{Z5} が水素原子を示し、

部分構造：

【0235】

【化79】



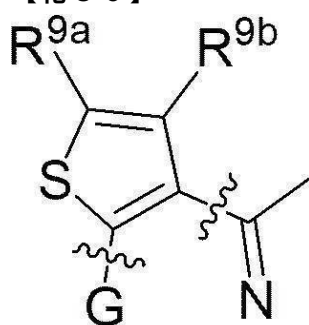
10

【0236】

が、下記式 (Ea)：

【0237】

【化80】



20

(Ea)

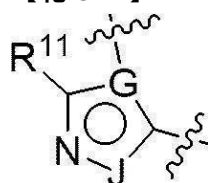
【0238】

を示し、

部分構造：

【0239】

【化81】



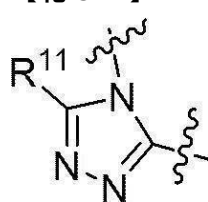
30

【0240】

が、

【0241】

【化82】



40

【0242】

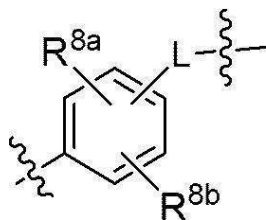
を示し、

部分構造：

【0243】

50

【化 8 3】

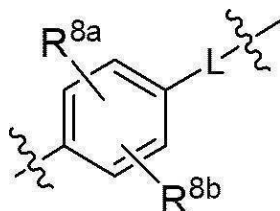


【 0 2 4 4】

が、

【 0 2 4 5】

【化 8 4】



【 0 2 4 6】

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)。

【 0 2 4 7】

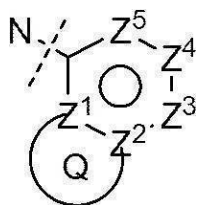
[化合物 I-H]

A が、ベンゼン環であり、

部分構造：

【 0 2 4 8】

【化 8 5】



【 0 2 4 9】

が、下記式：

【 0 2 5 0】

10

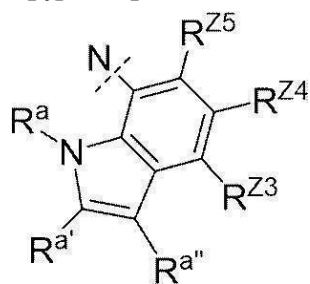
20

30

40

50

【化 8 6】



【 0 2 5 1】

10

を示し、

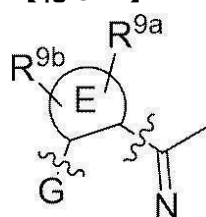
R^{a'}が、水素原子を示し、R^{a''}が、シアノ基を示し、R^{Z3}が、アルキル基；又はアルコキシ基；を示し、R^{Z4}が水素原子を示し、R^{Z5}が水素原子を示し、

部分構造：

【 0 2 5 2】

【化 8 7】

20



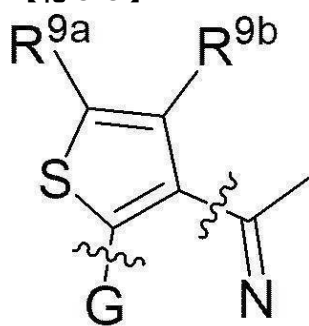
【 0 2 5 3】

が、下記式 (E a)：

【 0 2 5 4】

【化 8 8】

30



(E a)

40

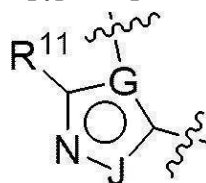
【 0 2 5 5】

を示し、

部分構造：

【 0 2 5 6】

【化 8 9】



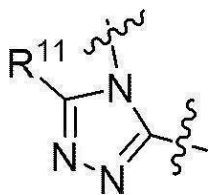
50

【 0 2 5 7 】

が、

【 0 2 5 8 】

【 化 9 0 】



10

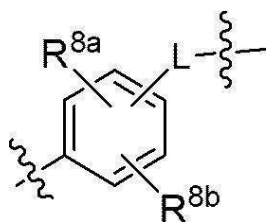
【 0 2 5 9 】

を示し、

部分構造：

【 0 2 6 0 】

【 化 9 1 】



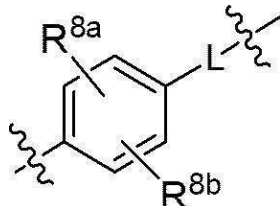
20

【 0 2 6 1 】

が、

【 0 2 6 2 】

【 化 9 2 】



30

【 0 2 6 3 】

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)。

【 0 2 6 4 】

【 化合物 I - I 】

A が、ベンゼン環であり、

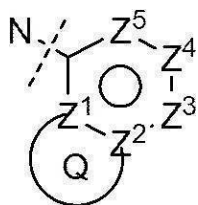
部分構造：

【 0 2 6 5 】

40

50

【化 9 3】

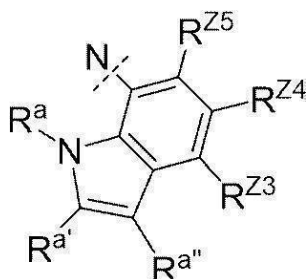


【 0 2 6 6 】

が、下記式：

【 0 2 6 7 】

【化 9 4】



【 0 2 6 8 】

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、

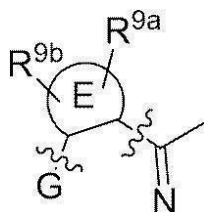
R^{Z4} が水素原子を示し、

R^{Z5} が水素原子を示し、

部分構造：

【 0 2 6 9 】

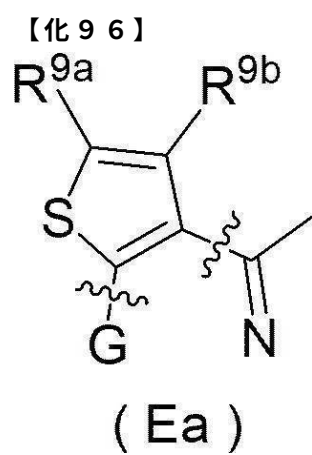
【化 9 5】



【 0 2 7 0 】

が、下記式（E a）：

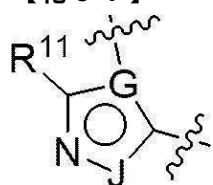
【 0 2 7 1 】



10

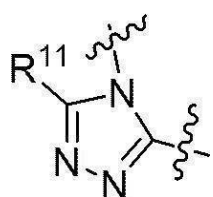
【 0 2 7 2 】
を示し、
部分構造：

【 0 2 7 3 】
【化 9 7】



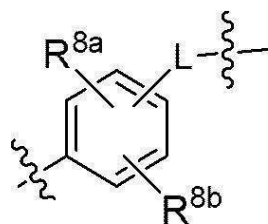
20

【 0 2 7 4 】
が、
【 0 2 7 5 】
【化 9 8】



30

【 0 2 7 6 】
を示し、
部分構造：
【 0 2 7 7 】
【化 9 9】

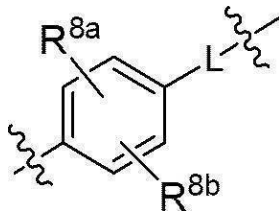


40

【 0 2 7 8 】
が、
【 0 2 7 9 】

50

【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； $-\text{CO}-$ ； $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ； $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ ；又は $-\text{O}-$ ；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】

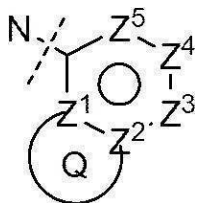
[化合物I-J]

Aが、ベンゼン環であり、

部分構造：

【0282】

【化101】



【0283】

が、下記式：

【0284】

10

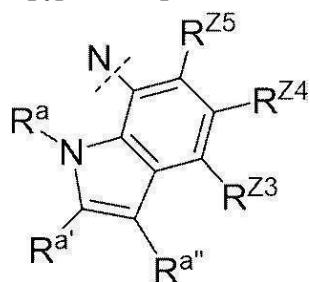
20

30

40

50

【化 1 0 2】



【 0 2 8 5】

10

を示し、

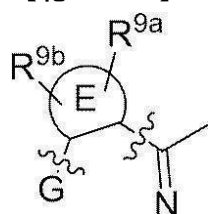
R^aが、水素原子を示し、R^{a'}が、水素原子を示し、R^{a''}が、シアノ基を示し、R^{Z3}が、1～3個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていても良いアルキル基；又はアルコキシ基；を示し、R^{Z4}が水素原子を示し、R^{Z5}が水素原子を示し、

部分構造：

【 0 2 8 6】

20

【化 1 0 3】



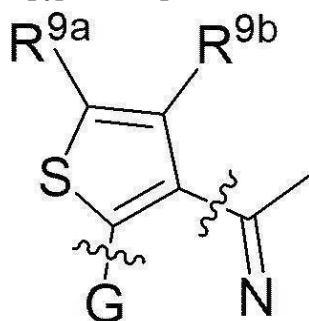
【 0 2 8 7】

が、下記式（E a）：

【 0 2 8 8】

30

【化 1 0 4】



(E a)

40

【 0 2 8 9】

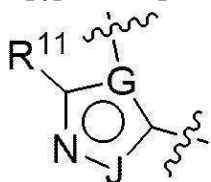
を示し、

部分構造：

【 0 2 9 0】

50

【化105】

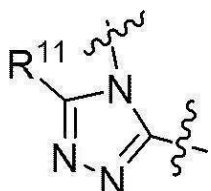


【0291】

が、

【0292】

【化106】



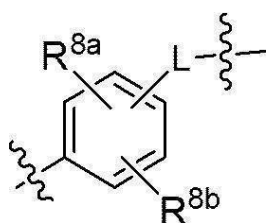
【0293】

を示し、

部分構造：

【0294】

【化107】

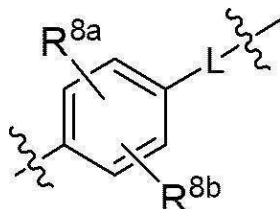


【0295】

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

10

20

30

40

50

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】

10

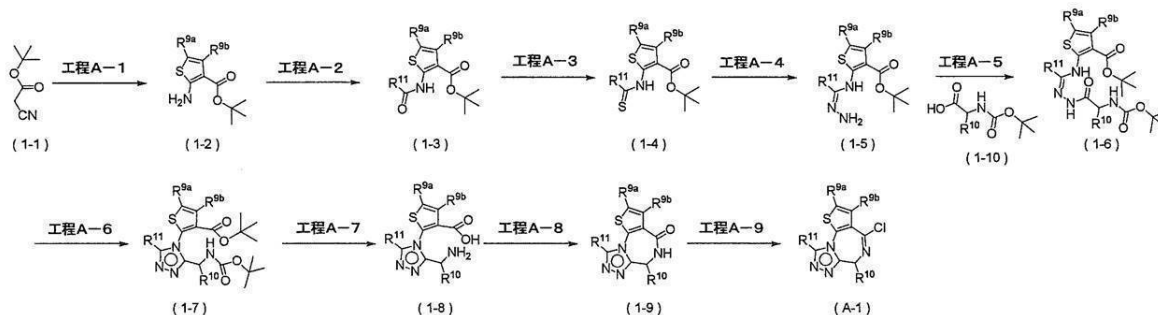
20

30

40

50

【化 1 0 9】



【0 3 0 5】

(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°C 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-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°C 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。

10

20

30

40

50

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

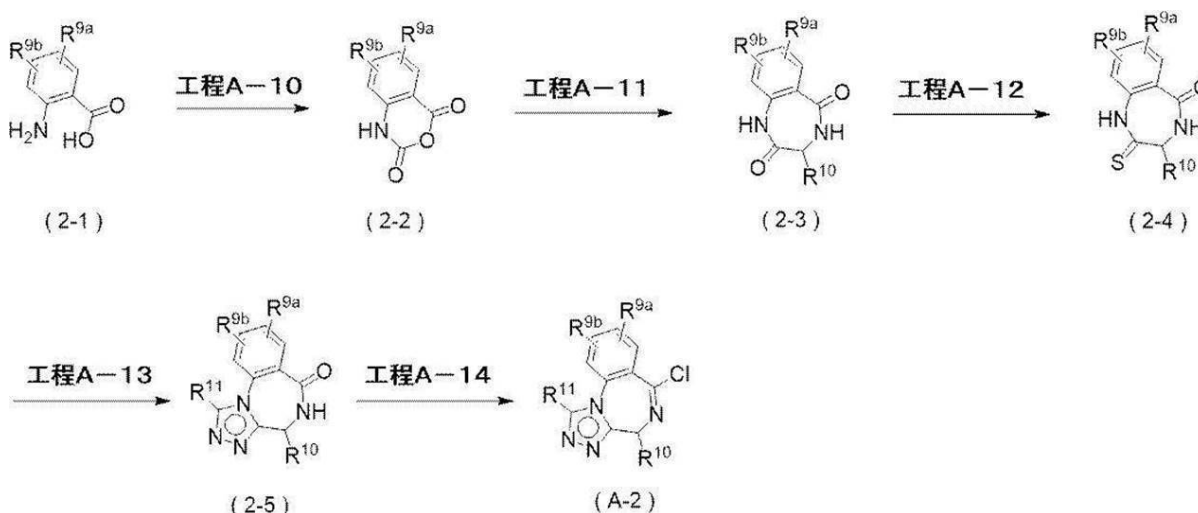
化合物(A-1)は、化合物(1-9)のハロゲン化により得られる。反応は、ハロゲン化剤を用いて、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常1時間から24時間である。ハロゲン化剤としては、例えば塩化ホスホリル等が挙げられる。

【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。)

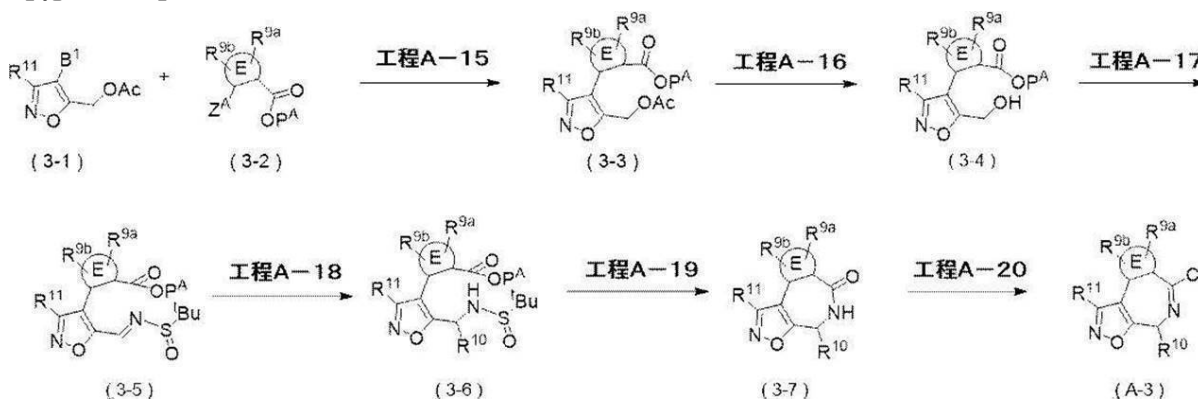
化合物(A-2)は、公知の方法(例えば、J. Med. Chem. 2016, 59, 1426)に準じて化合物(2-1)から導くことができる。

【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】



10

【0311】

(式中、B¹ 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 B¹ 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。

20

化合物 (A-3) は、公知の方法 (例えば、WO 2012/075383) に準じて化合物 (3-1) から導くことができる。

【0312】

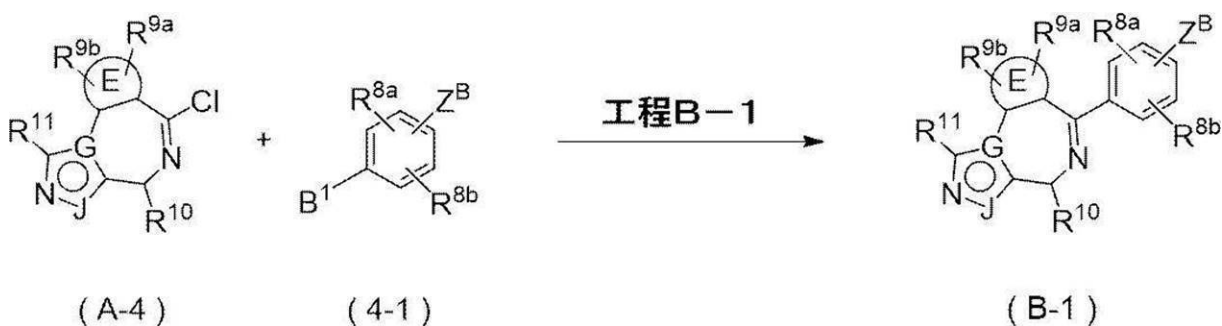
(方法B)

(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。

30

【0313】

【化112】



40

【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

50

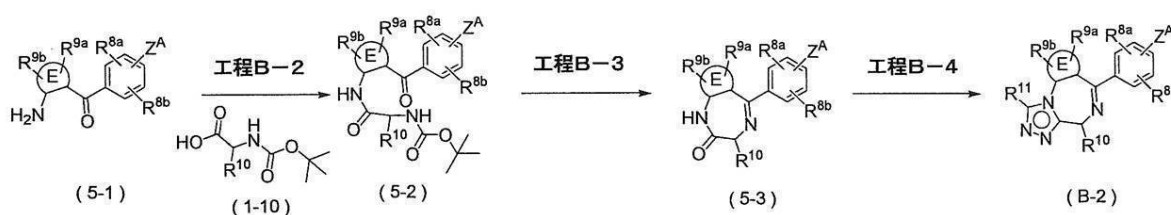
られる。ホスフィンリガンドとしては、トリフェニルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 6-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル、2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2'-4'-6'-トリイソプロピルビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-6'-ジメトキシビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、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-*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリ-*tert*-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-*tert*-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-*tert*-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、*tert*-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、R¹⁰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°C 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°C 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°C 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、セーブトキシナトリウム、セー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ニ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

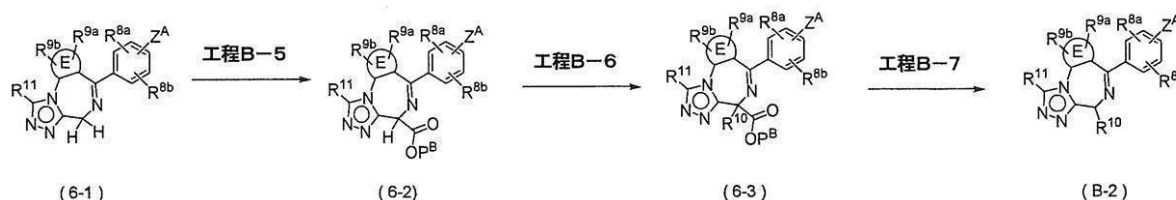
ドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。アシル化反応は、アシル化剤を用いて、適切な溶媒中で通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常1時間から24時間である。アシル化剤としては、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、無水プロパン酸等が挙げられる。ヒドラジンと酸クロリドや酸無水物を用いる代わりに、アシルヒドラジドを用いて上記反応を行うこともできる。アシルヒドラジドとしては、例えばアセチルヒドラジン等が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。環化反応は、酸を用いて、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、n-ブチルなど)、アラルキル(ベンジルなど)等が挙げられる。

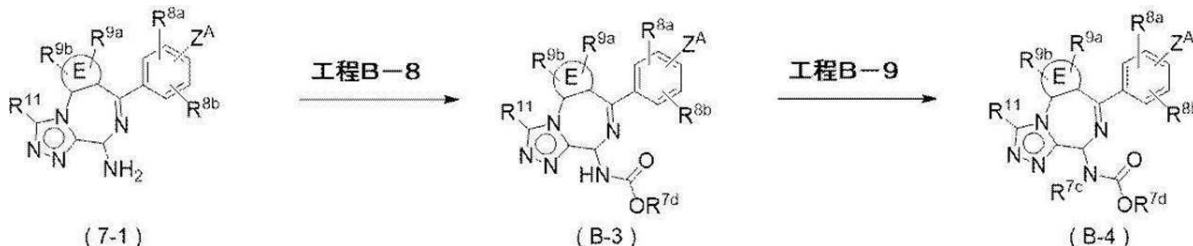
化合物(B-2)は、公知の方法(例えば、WO1993/007129、WO1998/011111に記載されている方法)に準じて化合物(6-1)から合成することもできる。

【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R¹⁰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 7-17941) 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 ($\text{Cl}-\text{CO}-\text{OR}^{7d}$) 又は酸無水物 ($\text{R}^{7d}\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-\text{OR}^{7d}$) 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°C 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

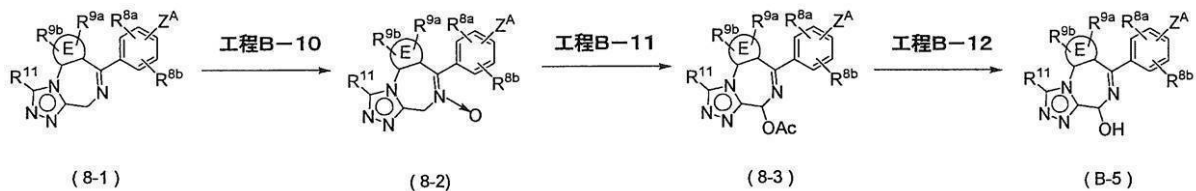
化合物 (B-4) は、化合物 (B-3) をアルキル化することにより得られる。アルキル化反応は塩基とハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を用いて、適切な溶媒中、通常 0°C から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常10分から24時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、カリウムセブトキシド等のアルコキシド等が挙げられる。溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

【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。)

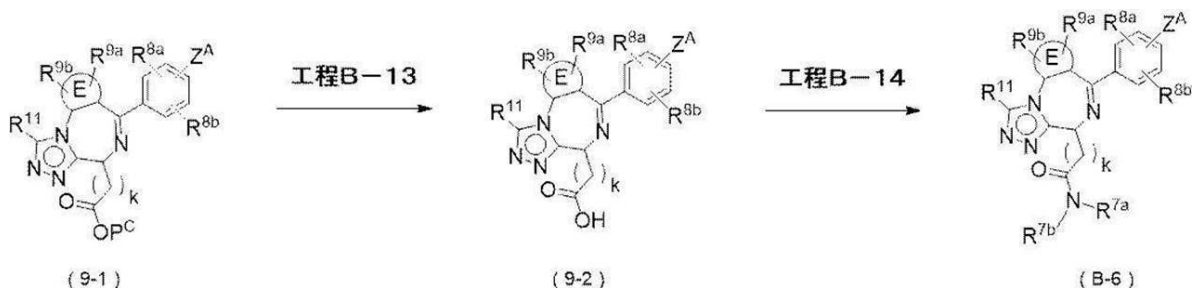
化合物 (B-5) は、公知の方法 (例えば、US 4959361) に準じて化合物 (8-1) から導くことができる。

【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 $-(\text{CH}_2)_k-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 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】

10

20

30

40

50

(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、*tert*-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、*tert*-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

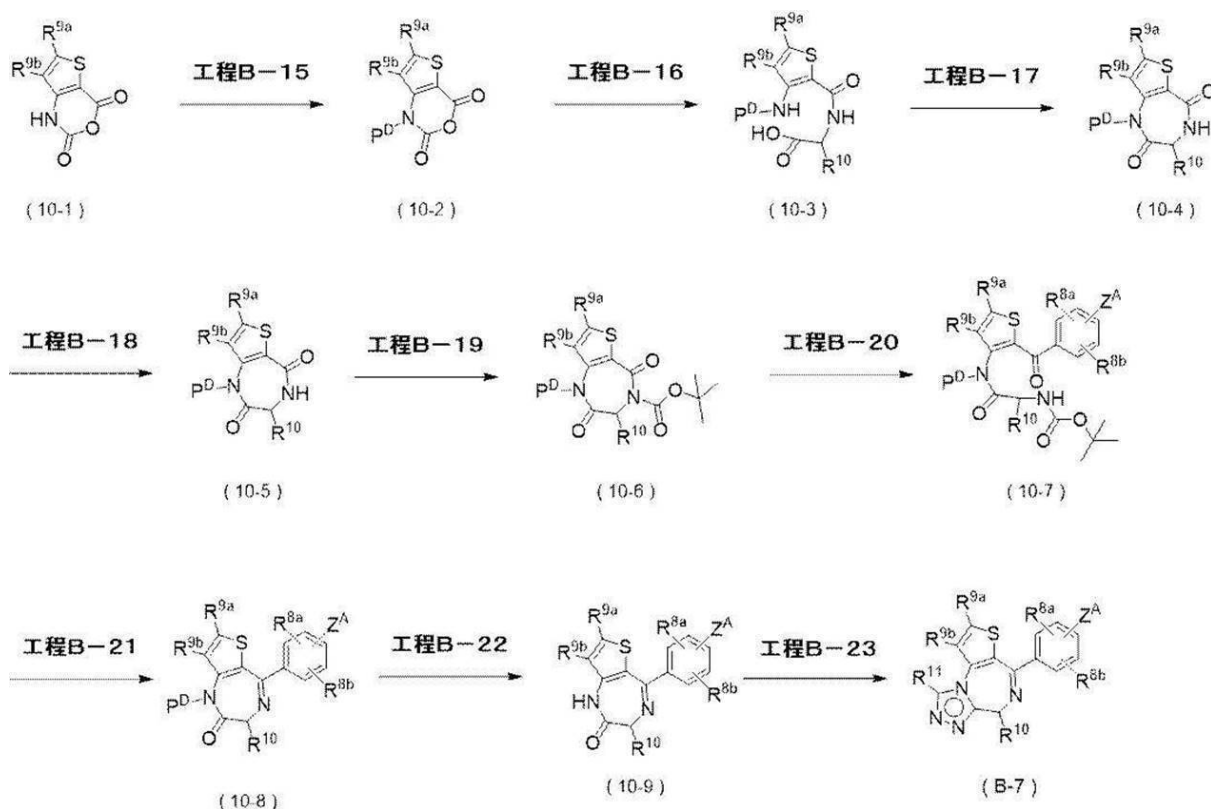
化合物(B-6)は、化合物(9-2)と対応する R^{7a} 、 R^{7b} を有するアミンとを縮合させることによって得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、工程A-8と同様である。

【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。

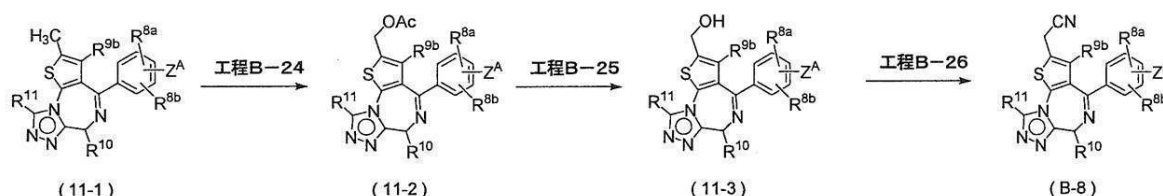
化合物 (B-7) は、SYNLETT, 2008, 15, 2360-2364 と J. Org. Chem., 2009, 74, 4975-4981 に記載の方法に準じて、化合物 (10-1) から合成することができる。

【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-トルエンシルホニルクロリド、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】

10

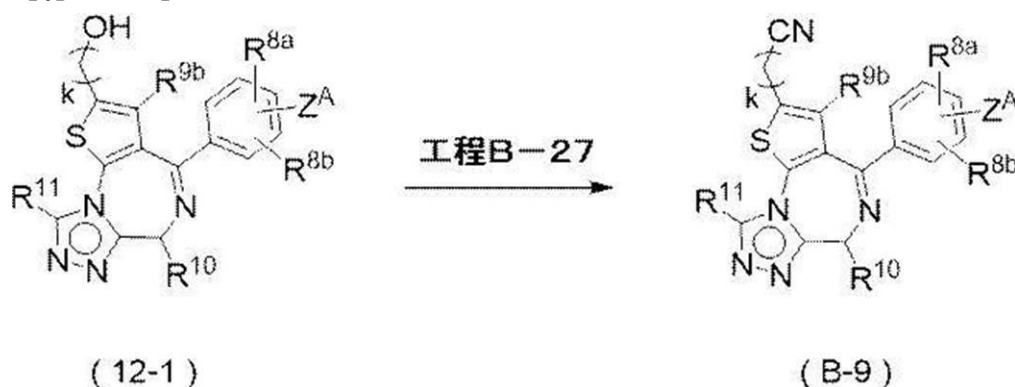
20

30

40

50

【化 1 2 0】



10

【0 3 4 2】

(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 - 2 7

化合物 (B - 9) は、化合物 (1 2 - 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 - 2 6 と同様の条件が挙げられる。

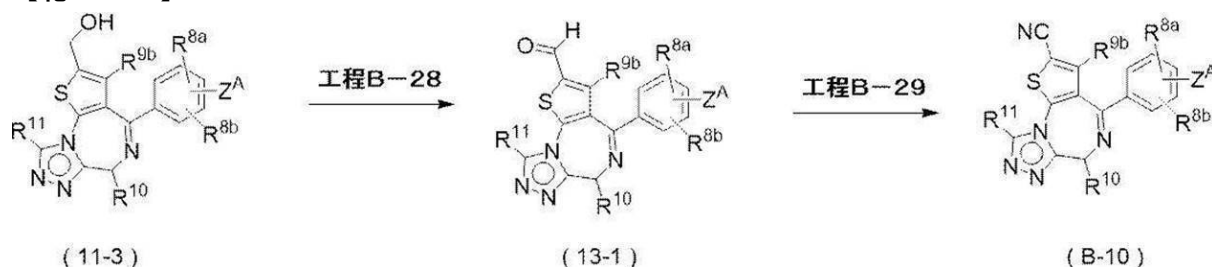
【0 3 4 3】

(1 0) 一般式 (I) で示される化合物のうち、環 E が上述の一般式 (E a) 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 - 1 0) は、例えば以下の製造方法で製造することが出来る。

20

【0 3 4 4】

【化 1 2 1】



30

【0 3 4 5】

(式中、各記号は前記と同義である)

工程 B - 2 8

化合物 (1 3 - 1) は、化合物 (1 1 - 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 (1 1 - 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 - 2 9

化合物 (B - 1 0) は、化合物 (1 3 - 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。

40

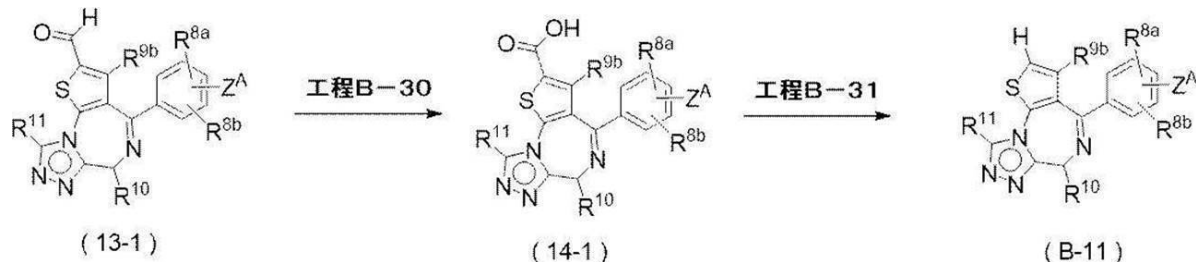
【0 3 4 6】

(1 1) 一般式 (I) で示される化合物のうち、環 E が上述の一般式 (E a) 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 - 1 1) は、例えば以下の製造方法で製造することが出来る。

【0 3 4 7】

50

【化 1 2 2】



【0 3 4 8】

(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、*tert*-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。

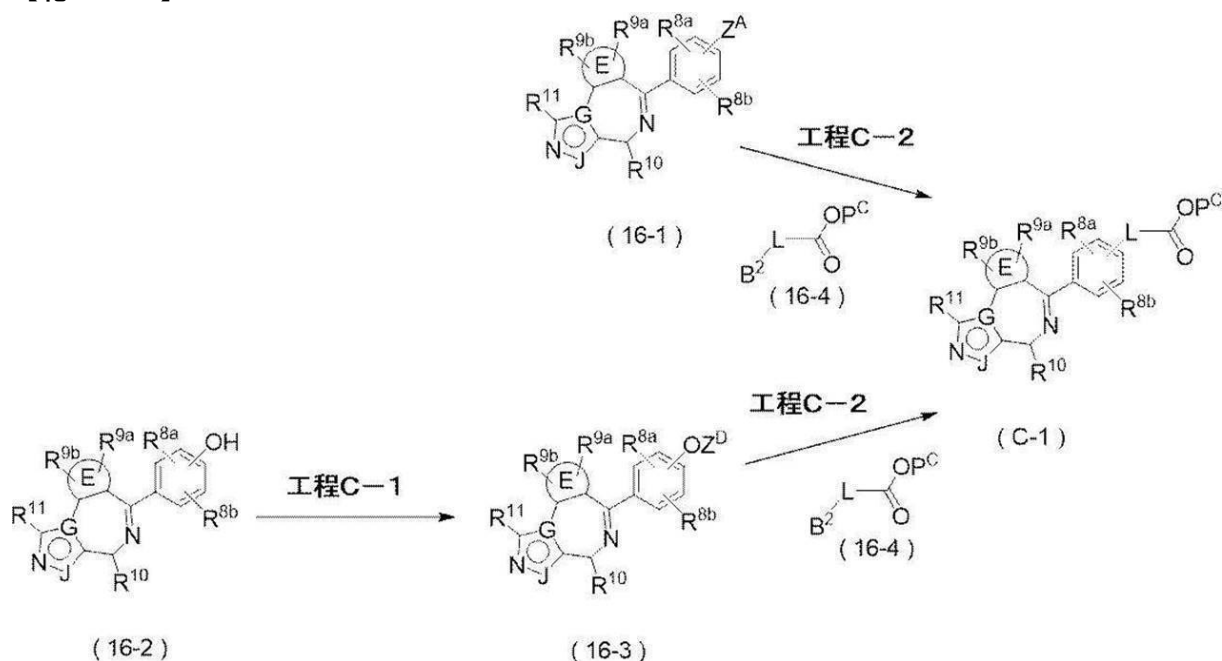
【0 3 4 9】

(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。

【0 3 5 0】

【化 1 2 3】



【0 3 5 1】

(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、B²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、 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ 程度、とりわけ 0°C 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、 $P^C O C(O) - L - B^2$ (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。

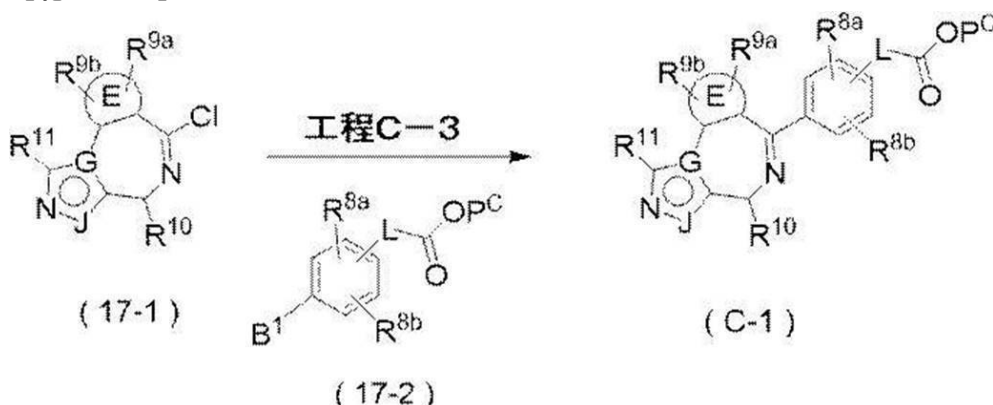
また、 L が炭素数6~12のアリール、環の構成原子数5~12のヘテロアリール、オレフィン又はアセチレンの場合、 L の有機金属塩(例えば、スズ、亜鉛、銅など)、あるいは L のアルキルメタル誘導体(例えば、アルキルアルミニウム誘導体、アルキルスズ誘導体、アルキルボラン誘導体など)などと、化合物(16-1)又は化合物(16-3)とのカップリング反応によっても化合物(C-1)を得ることができる。

【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。

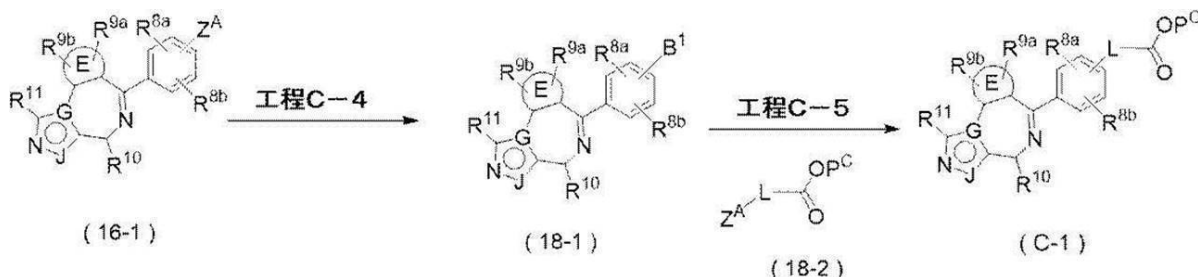
【0355】

(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】



10

【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。

20

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。

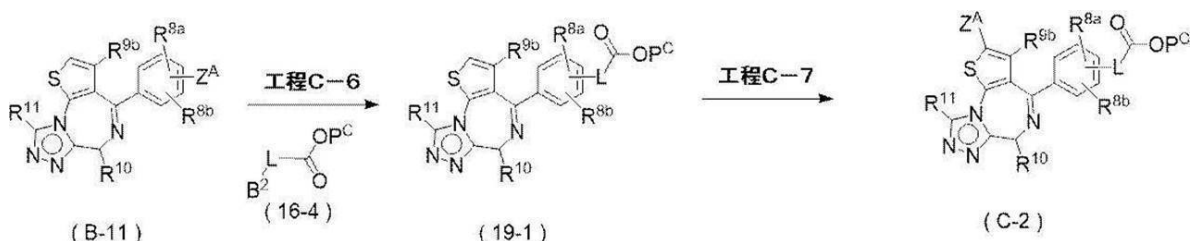
【0358】

(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。

30

【0359】

【化126】



40

【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romo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】

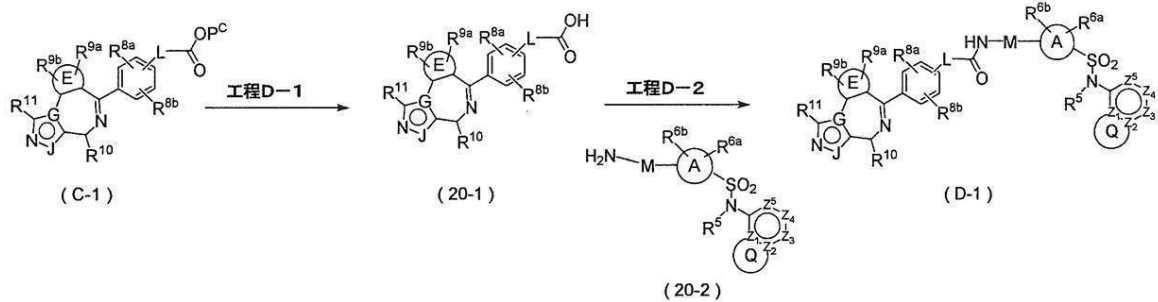
50

(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】



10

【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、セーブチルであれば、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、ベンジロ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。

20

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。

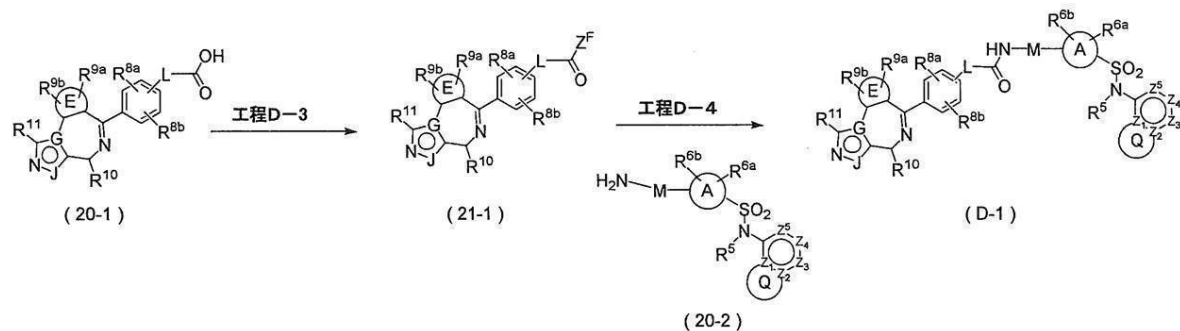
30

【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】



40

【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

50

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。

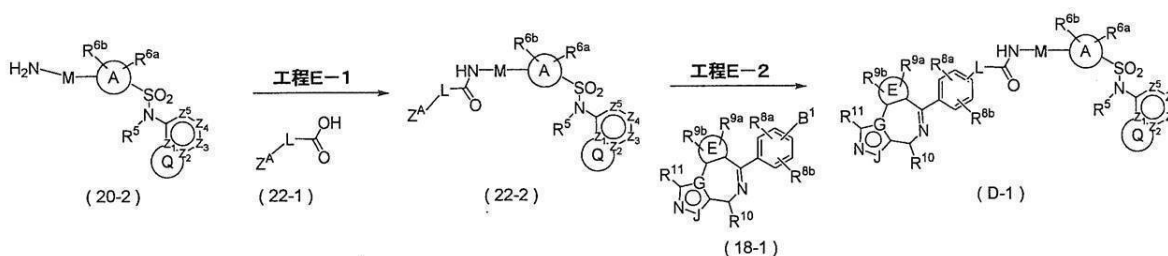
【0367】

(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】

10

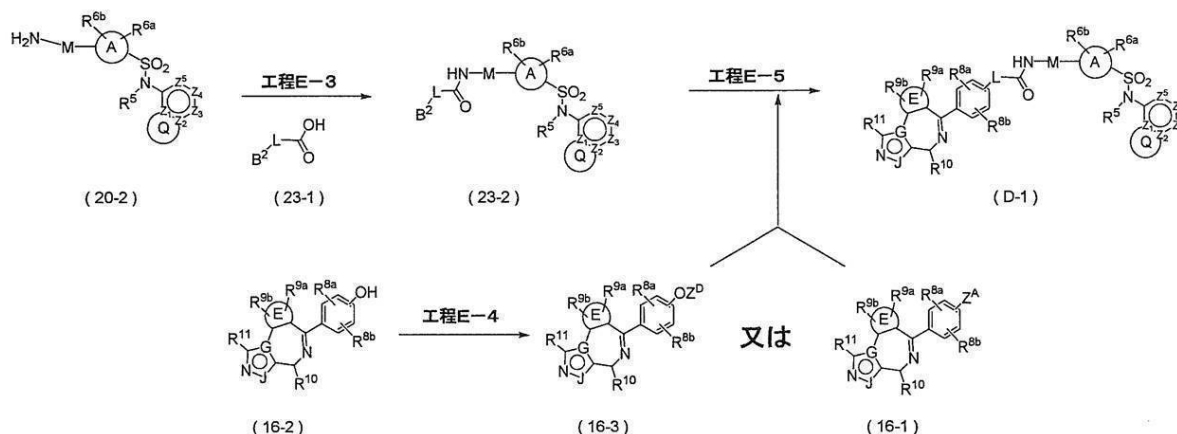
20

30

40

50

【化 1 3 0】



10

【0 3 7 2】

(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 - 1 4 と同様の条件が挙げられる。B² 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。

20

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。

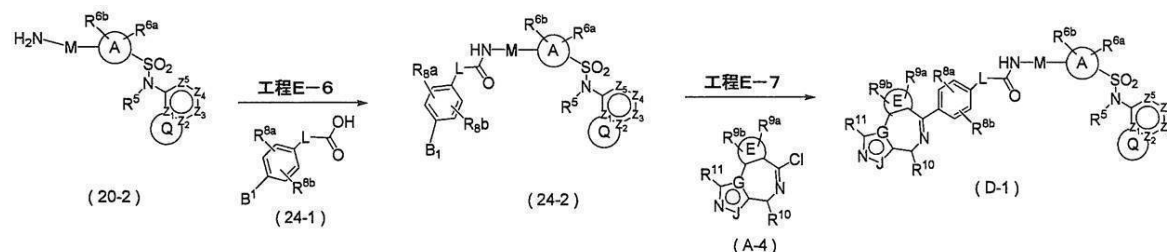
【0 3 7 3】

(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。

30

【0 3 7 4】

【化 1 3 1】



40

【0 3 7 5】

(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 - 1 4 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。

【0 3 7 6】

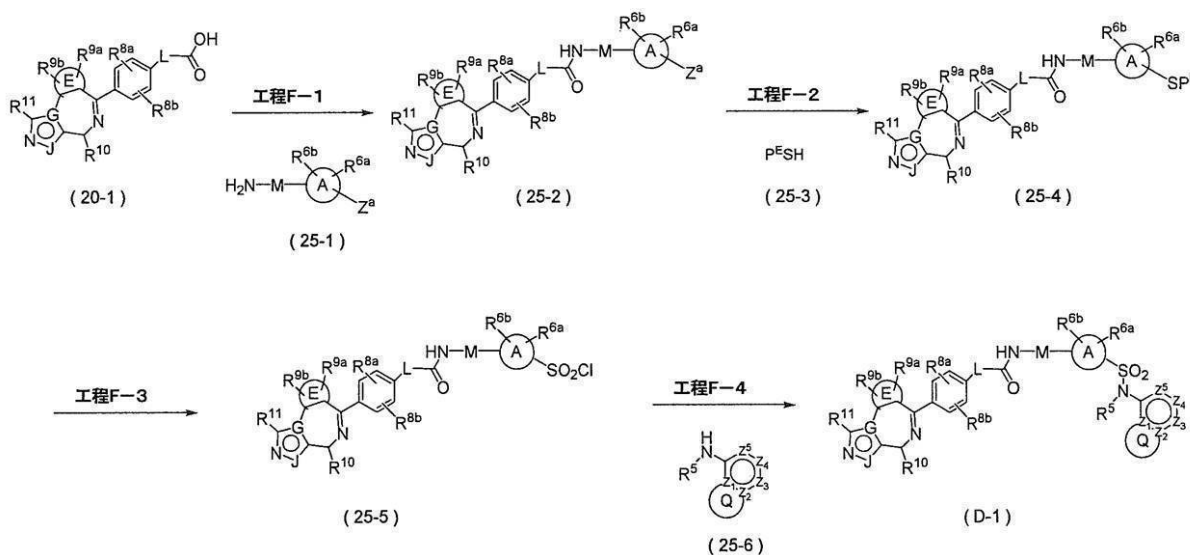
(方法 F)

50

(1) 一般式 (I) で示される化合物のうち、T が $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、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、 $\text{P}^{\text{E}}\text{SH}$ (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、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 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°C 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】

10

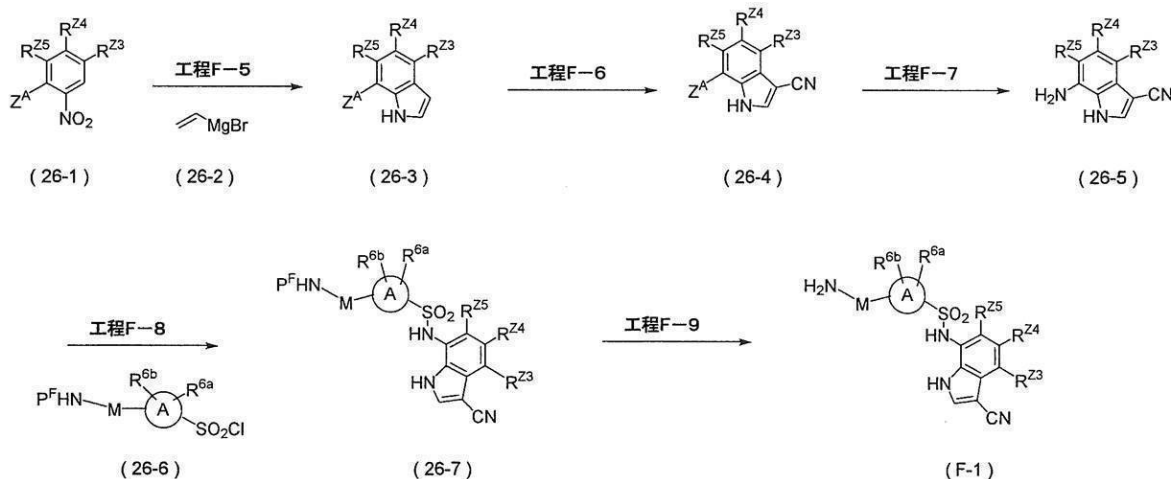
20

30

40

50

【化 1 3 3】



10

【0 3 8 1】

(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。

20

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。

30

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。

40

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

50

ば、 P^F がセー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 $\sim 80^{\circ}\text{C}$ で、10分 $\sim$ 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 $\sim$ 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 $\sim$ 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、肝臓がんは肝細胞がん、胆道がんは胆管がん又は胆のうがん、膵臓がんは膵管がん又は膵内分泌腫瘍、肺がんは非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫又は胸腺腫瘍、皮膚がんは皮膚悪性腫瘍又は皮膚リンパ腫、子宮がんは子宮頸部がん、子宮体部がん又は子宮肉腫、腎臓がんは腎細胞がん、尿路上皮がんは腎盂がん又は尿管がん、脳腫瘍はグリオーマと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。

10

【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。

20

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、非小細胞肺癌、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、非小細胞肺癌、卵巣がんおよび乳がんの治療に有用であり得る。

30

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。

40

【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

50

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。

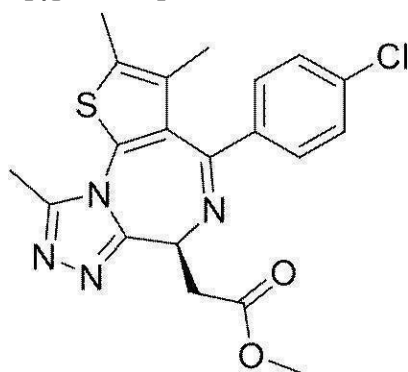
【0395】

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】

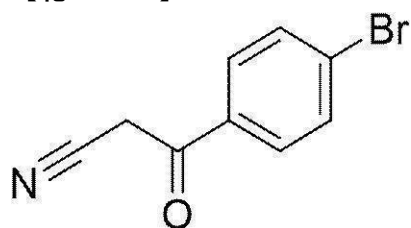
参考例2

(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】



10

【0400】

室温にてナトリウムメトキシド（12.4 g）のジメチルスルホキシド（23 mL）懸濁液へアセトニトリル（12.3 g）を加え、室温にて2時間攪拌した後、4-ブロモ安息香酸エチル（22.9 g）のジメチルスルホキシド（23 mL）溶液をゆっくり加え、45℃にて3時間攪拌した。反応溶液を氷冷で冷やし、水と濃塩酸を加え0.5時間攪拌した後、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（22.4 g）を淡褐色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 4.75（brs, 2H）, 7.87–7.70（m, 4H）

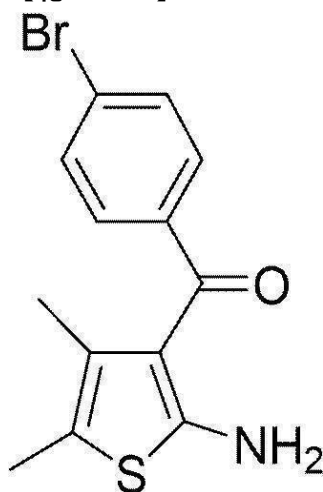
【0401】

（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）

20

【0402】

【化136】



30

【0403】

参考例化合物2-1（25.0 g）とエチルメチルケトン（8.0 g）と硫黄（3.6 g）とモルホリン（9.7 mL）とエタノール（325 mL）の混合物を70℃にて7時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルを加えた。有機層を1 N塩酸、1 N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時間攪拌した後、析出物をろ取することにより、標題化合物（13.5 g）を黄色固体として得た。MS（ESI）*m/z*：310.2, 312.1 [M+H]⁺

40

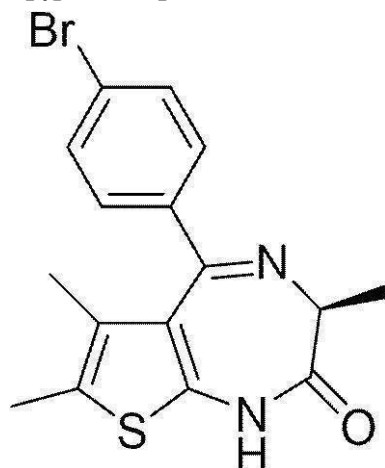
【0404】

（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】

50

【化 1 3 7】



【0 4 0 6】

氷冷下にて参考例化合物 2-2 (43.0 g) に (2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)プロパン酸 (27.6 g) とピリジン (200 mL) を加えた後、フェニルホスホニルジクロリド (29.7 g) をゆっくり滴下し、氷冷下にて 1 時間攪拌した。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 (70 mL) 溶液ヘトリフルオロ酢酸 (53 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した後、トリフルオロ酢酸 (53 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、トルエンを用いて共沸した。得られた混合物ヘ飽和重曹水を加え、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 (200 mL) 懸濁液ヘ酢酸 (12 mL) を加え、90℃にて 1 時間攪拌した。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 (43 mL) を加え、45℃にて 1 時間攪拌した後、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 (25.7 g) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 363.2, 365.2 [M+H]⁺

【0 4 0 7】

(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)

【0 4 0 8】

10

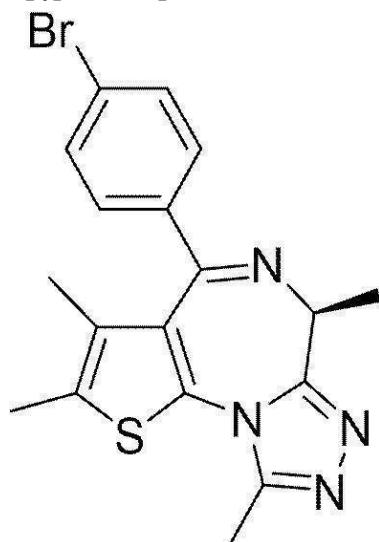
20

30

40

50

【化 1 3 8】



10

【0 4 0 9】

氷冷下にて参考例化合物 2-3 (9.6 g) のテトラヒドロフラン (65 mL) 溶液へ水素化ナトリウム (60%, 1.1 g) を加え 0.5 時間攪拌した後、ジエチルホスホニルクロリド (5.5 g) を加えて室温にて 0.25 時間攪拌した。アセトヒドラジド (2.9 g) と *n*-ブタノール (10 mL) を加え 70 °C にて 0.5 時間攪拌した。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 (8.9 g) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 401.1, 403.1 [M+H]⁺

20

【0 4 1 0】

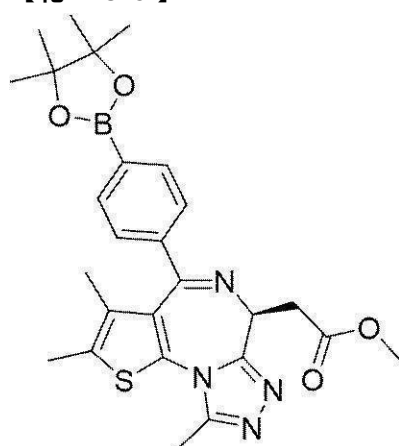
参考例 3

(3-1) メチル { (6*S*) - 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] -6*H*-チエノ [3, 2-*f*] [1, 2, 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)

30

【0 4 1 1】

【化 1 3 9】



40

【0 4 1 2】

アルゴン気流下、参考例化合物 1 (5.00 g)、ビス (ピナコラート) ジボロン (4.59 g)、酢酸カリウム (2.37 g)、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 (445 mg) をテトラヒドロフラン溶媒中で 25 時間加熱還流した。さ

50

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（445 mg）、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.53 g）を加えて7時間加熱還流後、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.53 g）、酢酸カリウム（1.18 g）、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（445 mg）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（5.27 g）を薄黄色固体として得た。MS（ESI） m/z : 507.2 [M+H]⁺

10

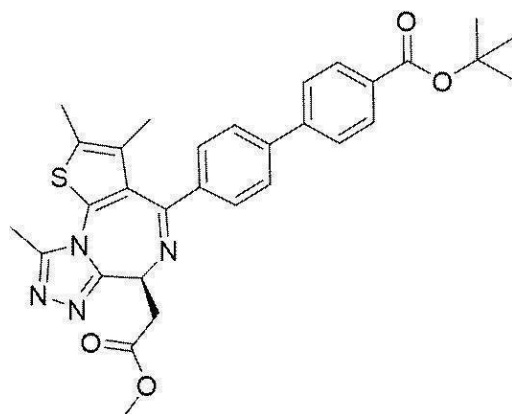
【0413】

参考例4

（4-1）*t*-ブチル 4'-[(6*S*)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6*H*-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】



20

【0415】

参考例化合物1（5.00 g）、*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（4.03 g）、フッ化カリウム（2.10 g）、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、495 mg）、酢酸パラジウム（271 mg）、テトラヒドロフラン（40.2 mL）、水（0.78 mL）の混合物を加熱還流下で40時間攪拌した。さらに（4-*t*-ブトキシカルボニルフェニル）ボロン酸（803 mg）、S-phos（247 mg）、酢酸パラジウム（135 mg）、水（0.78 mL）を加えて20時間攪拌した。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（6.55 g）を黄色固体として得た。MS（ESI） m/z : 557.3 [M+H]⁺

40

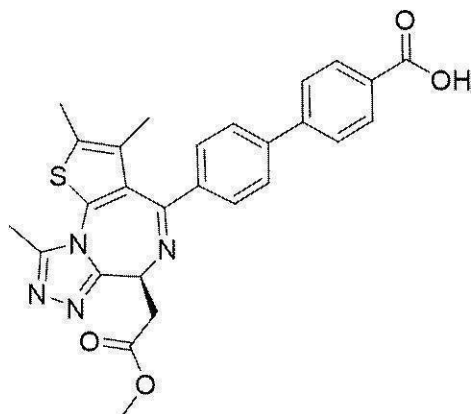
【0416】

（4-2）4'-[(6*S*)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6*H*-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）

50

【0417】

【化141】



10

【0418】

参考例化合物 4-1 (7.05 g) をクロロホルム (8.0 mL) に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸 (8.0 mL) を加え、室温で 7 時間攪拌した。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 1 N 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 (6.29 g) を得た。MS (ESI) m/z : 501.2 [M+H]⁺

20

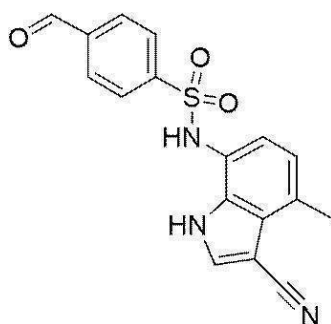
【0419】

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】



30

【0421】

参考例化合物 9 (100 mg)、4-ホルミルベンゼンスルホニルクロリド (132 mg) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に、室温にてピリジン (0.29 mL) を加え、同温にて 16 時間攪拌した。4-ホルミルベンゼンスルホニルクロリド (48 mg) を追加し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 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 (126 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 340.1 [M+H]⁺

40

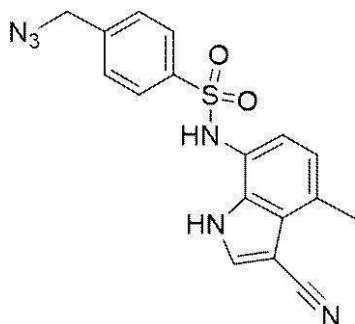
【0422】

(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】

50

【化 1 4 3】



【0 4 2 4】

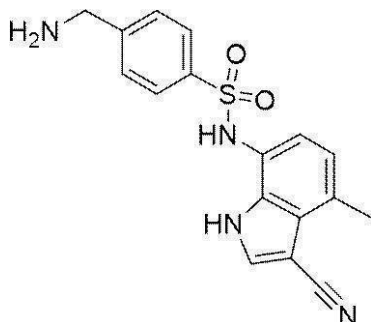
参考例化合物 5-1 (730 mg) のメタノール (21.0 mL) 溶液に、室温にて水素化ホウ素ナトリウム (163 mg) を加え、同温にて 20 分撹拌した。反応液に 1 N 塩酸-水-飽和食塩水及び、酢酸エチル-アセトンを加え分液した。水層を酢酸エチルで 1 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (30.0 mL) に溶解させ、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.49 mL) と 2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート (736 mg) を室温にて加え、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 (0.486 mL) 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 (736 mg) を室温にて追加し、同温にて 4 時間撹拌した。反応液に 1 N 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 (355 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 365.3 [M-H]⁻

【0 4 2 5】

(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)

【0 4 2 6】

【化 1 4 4】



【0 4 2 7】

参考例化合物 5-2 (350 mg) とトリフェニルホスフィン (326 mg) の混合物に、テトラヒドロフラン (10.0 mL) と水 (1.0 mL) 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 (300 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 341.1 [M+H]⁺

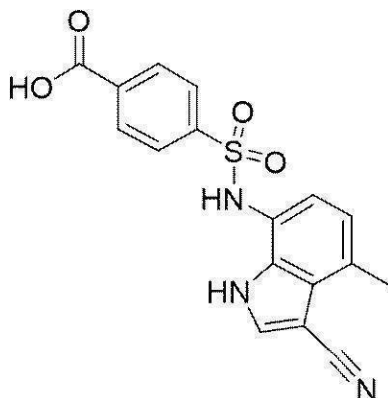
【0 4 2 8】

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】



10

【0430】

参考例化合物9 (1.00 g)、テトラヒドロフラン (30.0 mL) の混合物に、氷冷下4-クロロスルホニル安息香酸 (1.42 g) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に1 N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 (1.81 g) を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 354.1 [M-H]⁻

20

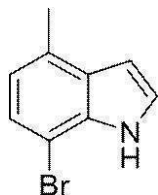
【0431】

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】



30

【0433】

1-ブロモ-4-メチル-2-ニトロベンゼン (1.08 g) のテトラヒドロフラン溶液 (35.0 mL) に、-40℃にて1 Mビニルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液 (15.0 mL) を加えた。同温にて40分攪拌後、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 (600 mg) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.52 (3H, d, J = 0.77 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 3.28, 2.25 Hz), 6.80 (1H, dq, J = 7.71, 0.81 Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 8.32 (1H, br s)

40

【0434】

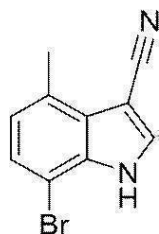
参考例8

(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】

50

【化 1 4 7】



【0 4 3 6】

参考例化合物 7 (284 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.35 mL) に、室温にてフェニルホスホニルジクロリド (0.23 mL) を加えた。室温にて 0.5 時間攪拌後、フェニルホスホニルジクロリド (0.04 mL) を追加し、同温にてさらに 0.5 時間攪拌した。反応混合物に室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩 (188 mg) を加え、60℃にて 1 時間、100℃にて 2 時間加熱攪拌した。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 (220 mg) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.75 (3 H, d, J=0.6 Hz), 6.92 (1 H, dq, J=7.6, 1.8 Hz), 7.36 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.78 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8.73 (1 H, br s)

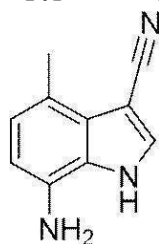
【0 4 3 7】

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)

【0 4 3 8】

【化 1 4 8】



【0 4 3 9】

参考例化合物 8 (215 mg)、ベンゾフェノンイミン (240 mg)、[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, 22 mg)、テトラヒドロフラン (2.3 mL) の混合物に、室温にて 1.3 M 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 (2.5 mL) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、120℃で 0.5 時間攪拌した。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 (2.3 mL) - メタノール (2.3 mL) に溶解し、室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩 (159 mg) と酢酸ナトリウム (225 mg) を加え、同温にて 4 時間攪拌した。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 (139 mg) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 172.1 [M+H]⁺

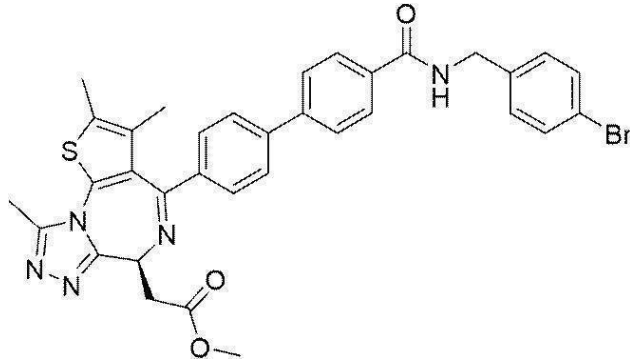
【0440】

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】



10

【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時間攪拌した。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]⁺

20

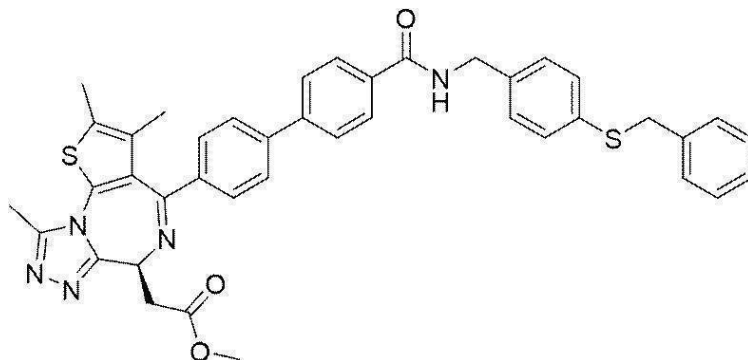
【0443】

(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)

30

【0444】

【化150】



40

【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

50

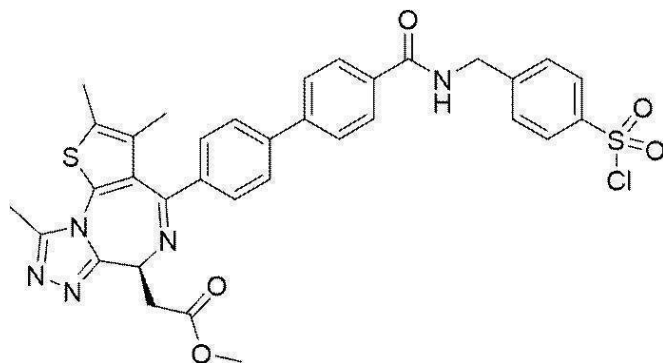
間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を直接、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50～0：100）にて精製することにより、標題化合物（613mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：712.4 [M+H]⁺

【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} アセタート（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時間攪拌した。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時間攪拌した。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-Cl+H₂O]⁺；¹H NMR（400MHz, CDCl₃） 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）

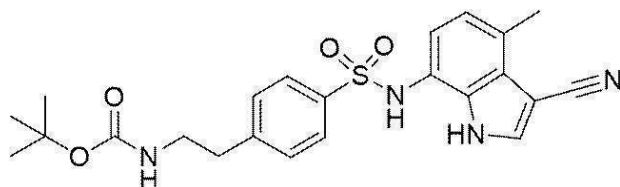
【0449】

参考例11

（11-1）*tert*-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】

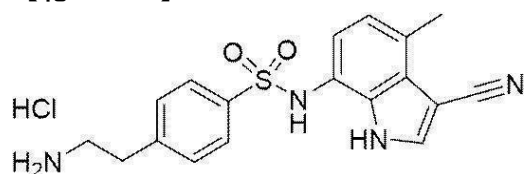
参考例化合物 9 (120 mg)、*t*-ブチル N-2-[4-(クロロスルホニル)フェニル]エチルカルバメート (250 mg)、ピリジン (0.28 mL)、テトラヒドロフラン (5.0 mL) の混合溶液を、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物 (301 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 455.4 [M+H]⁺

【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 (301 mg) に 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 mL) を室温にて加えた。同温にて 1 時間攪拌後、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 (260 mg) を乳白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 355.1 [M+H]⁺

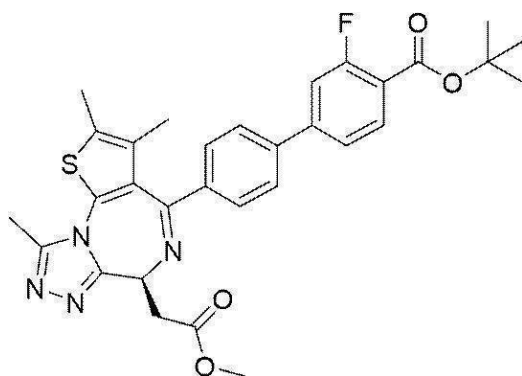
【0455】

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-カルボキシレート (参考例化合物 12-1)

【0456】

【化154】



【0457】

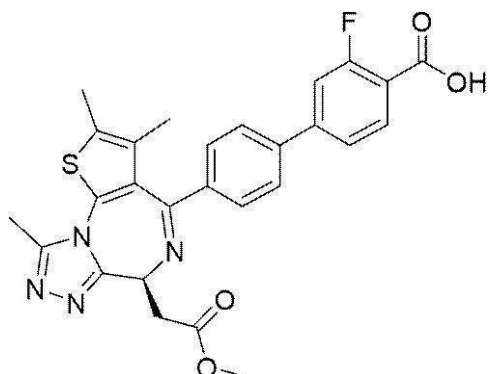
参考例化合物 3 (300 mg) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解させ、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 *t*-ブチル (196 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (69 mg)、リン酸カリウム (377 mg) および水 (0.038 mL) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~98:2, プレカラム:NHシリカゲル) で精製することにより、標題化合物 (346 mg) を白色粉末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】



10

【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時間攪拌した。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]⁺

20

【0461】

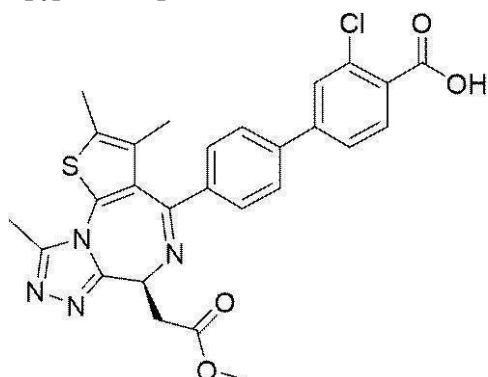
参考例13

(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)

30

【0462】

【化156】



40

【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romo-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

50

び水（0.25 mL）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（73 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：535.1, 537.1 $[M+H]^+$

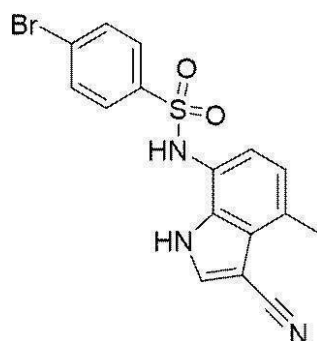
【0464】

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（622 mg）とピリジン（2.92 mL）のテトラヒドロフラン溶液（12.0 mL）に、室温にて4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド（929 mg）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（1061 mg）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（11.0 mL）にフェニルホスホニルジクロリド（1.27 mL）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（929 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド（11.0 mL）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（2.42 g）を加え、100℃にて2時間撹拌した。更にエチレンジアミン（2.02 mL）及びメタノール（22.0 mL）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(E SI) m/z : 236.0、237.9 [M+H]⁺

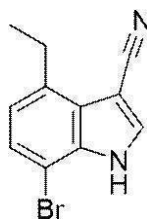
【0470】

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】

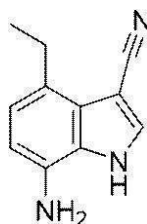
7-ブロモ-4-エチル-1H-インドール(3.90g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(17.4mL)に、氷冷下、フェニルホスホニルジクロリド(3.64mL)を加え、室温にて30分間、70℃にて40分間撹拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.42g)を加え、70℃にて30分間、80℃にて30分間撹拌した。室温まで冷却後、反応液に酢酸エチルを加え希釈後氷冷し、撹拌しながら飽和重曹水を加えた。酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を合わせ、飽和食塩水と飽和重曹水の混合水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(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(E SI) 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／

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラン溶液（23.0 mL）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（11.0 mL）－メタノール（11.0 mL）に溶解し、室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩（1.48 g）と酢酸ナトリウム（2.09 g）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（954 mg）を淡褐色固体として得た。MS（ESI） m/z ：186.1 [M+H]⁺

10

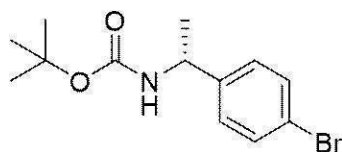
【0476】

参考例17

（17-1）*tert*-ブチル [(1*R*)-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】



20

【0478】

(*R*)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン（3.00 g）とトリエチルアミン（2.50 mL）のジクロロメタン溶液（45.0 mL）に、室温にてジ-*tert*-ブチルカーボネート（3.60 g）を加え、室温で14時間撹拌した。反応液に1*N*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（4.36 g）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z ：300.2, 302.1 [M+H]⁺

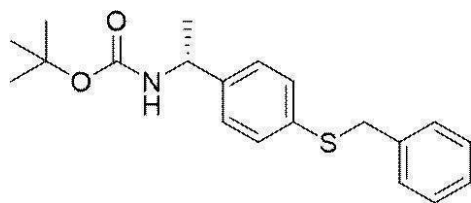
30

【0479】

（17-2）*tert*-ブチル {（1*R*）-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】



40

【0481】

参考例化合物17-1（4.34 g）、ベンジルメルカプタン（2.04 mL）、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン（3.75 mL）、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, 1.67 g）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（1.32 g）、トルエン（10.0 mL）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（4.91 g）を淡黄色固体として得た。MS（ESI） m/z ：344.3

50

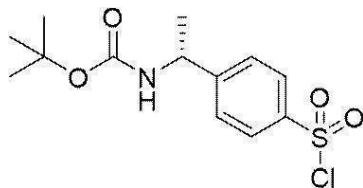
[M+H]⁺

【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】



10

【0484】

参考例化合物 17-2 (2.72 g) のアセトニトリル (50.0 mL) - 2 N 塩酸 (10.0 mL) 溶液に、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (4.30 g) を加え、同温にて2時間攪拌した。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 (2.21 g) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32-1.51 (12 H, m), 4.87 (2 H, br s), 7.48-7.60 (2 H, m), 7.93-8.06 (2 H, m)

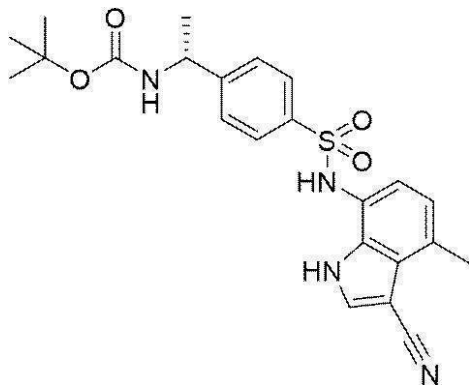
20

【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】



30

【0487】

参考例化合物 17-3 (2.20 g) のテトラヒドロフラン (66.0 mL) 溶液に、室温にて参考例化合物 9 (1.18 g) とピリジン (2.77 mL) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 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 (1.67 g) 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 (0.84 g) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 455.3 [M+H]⁺

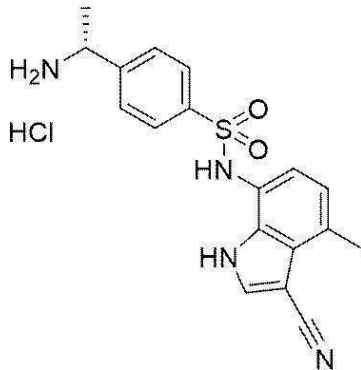
40

【0488】

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

50

H-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】



10

【0490】

実施例化合物 17-4 (2.47 g) に 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (25.0 mL) を室温にて加えた。同温にて 3 時間攪拌後、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 (2.27 g) を乳白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 355.2 [M+H]⁺

【0491】

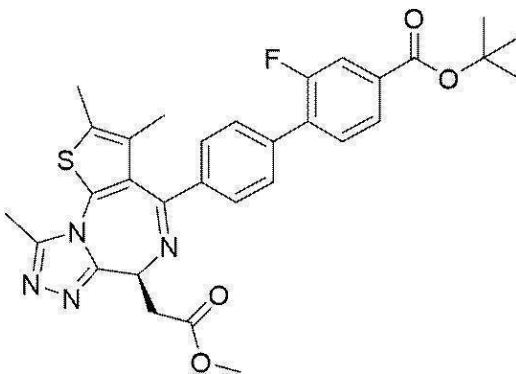
20

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-カルボキシレート (参考例化合物 18-1)

【0492】

【化166】



30

【0493】

参考例化合物 3 (300 mg) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解させ、4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸 t-ブチル (180 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (69 mg)、リン酸カリウム (378 mg) および水 (0.039 mL) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で 0.5 時間攪拌した。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 (300 mg) を白色粉末として得た。MS (ESI) m/z : 575.3 [M+H]⁺

40

【0494】

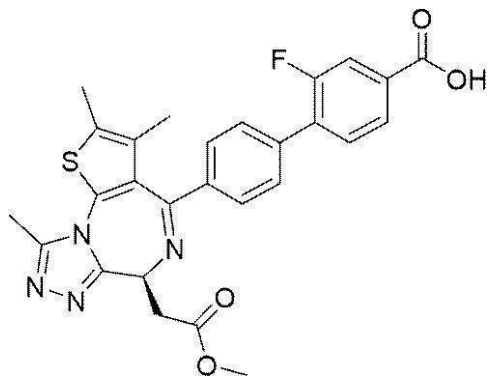
(18-2) 2-フルオロ-4'-[(6S)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4

50

， 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 1 8)

【 0 4 9 5 】

【 化 1 6 7 】



10

【 0 4 9 6 】

参考例化合物 1 8 - 1 (2 9 0 m g) をジクロロメタン (2 . 0 m L) に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸 (2 . 0 m L) を加え、同温で 1 時間攪拌した。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 2 N 塩酸を少しずつ加えて p H = 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 (2 4 6 m g) を白色粉体として得た。MS (E S I) m / z : 5 1 9 . 3 [M + H] ⁺

20

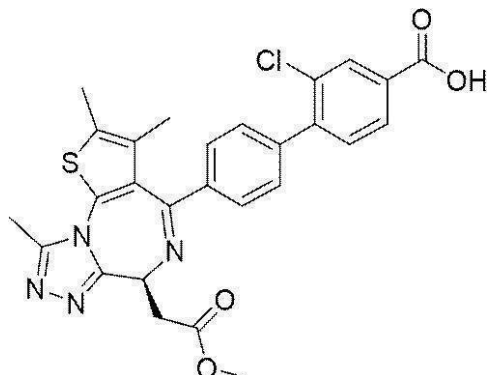
【 0 4 9 7 】

参考例 1 9

(1 9 - 1) 2 - クロロ - 4 ' - [(6 S) - 6 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - 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 1 9)

【 0 4 9 8 】

【 化 1 6 8 】



30

40

【 0 4 9 9 】

参考例化合物 3 (3 6 4 m g) をテトラヒドロフラン (3 . 2 m L) に溶解させ、4 - ブロモ - 3 - クロロ安息香酸 (1 5 0 m g) 、 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 - P h o s , 3 0 m g) 、 X - P h o s アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (5 0 m g) 、フッ化セシウム (2 9 0 m g) および水 (0 . 8 0 m L) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、1 2 0 ° C で 0 . 5 時間攪拌した。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 2 N 塩酸を少しずつ加えて p H = 1 にした。水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、合

50

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]⁺

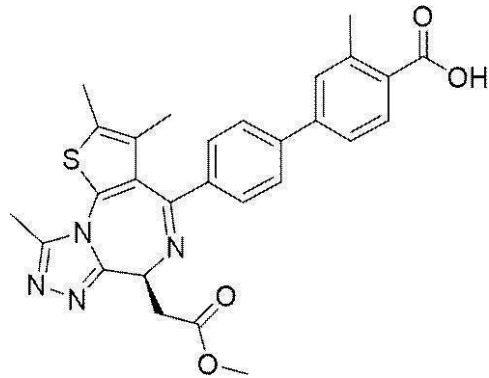
【0500】

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]⁺

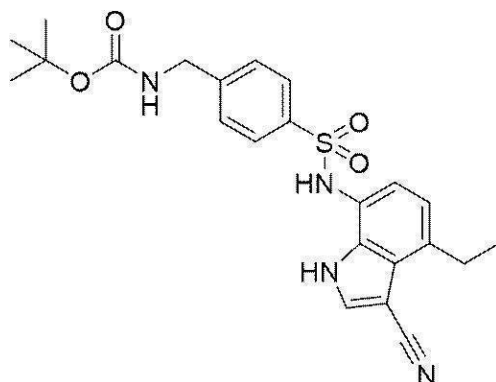
【0503】

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】



10

20

30

40

50

【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時間攪拌した。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]⁻

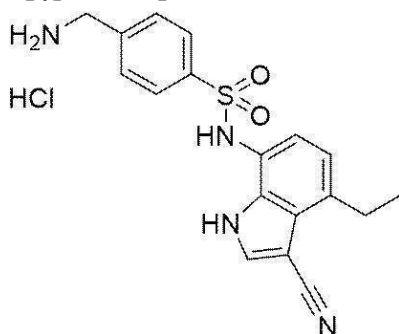
【0506】

(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)

10

【0507】

【化171】



20

【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時間攪拌後、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】

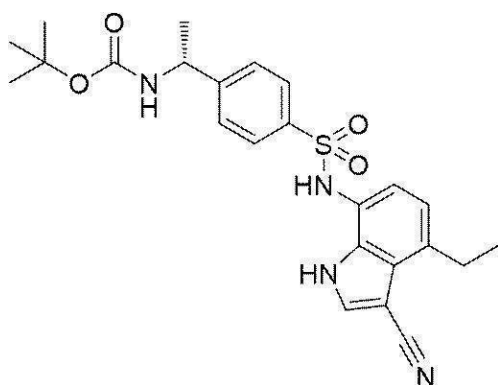
参考例22

(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)

30

【0510】

【化172】



40

【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時間攪拌した。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-

50

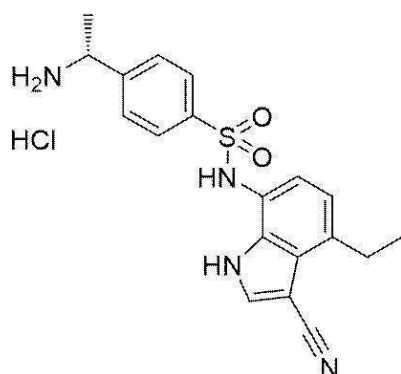
クロロホルム（１５：１）にて懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物（７１０ｍｇ）を淡褐色固体として得た。MS（ESI） m/z ：４６７．３〔M－H〕[－]

【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】



10

【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時間攪拌後、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〕[＋]

20

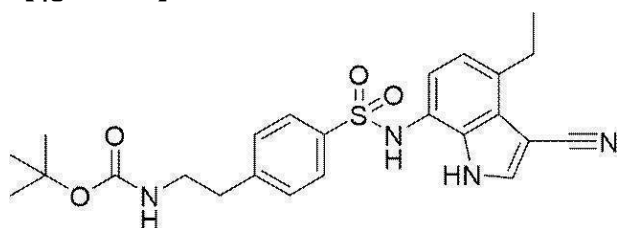
【０５１５】

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】



30

【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時間攪拌した。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〕[－]

40

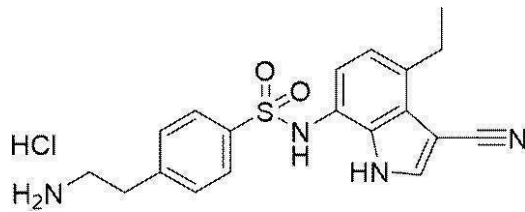
【０５１８】

（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】

50

【化 1 7 5】



【0 5 2 0】

参考例化合物 23-1 (702 mg) に 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (7.0 mL) を室温にて加えた。同温にて 16 時間攪拌後、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 (610 mg) をベージュ色固体として得た。MS (ESI) m/z : 369.1 $[M+H]^+$

10

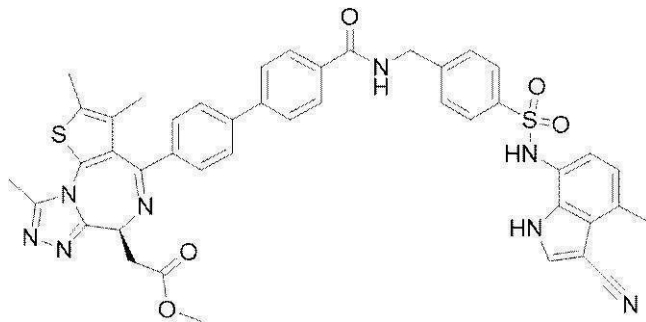
【0 5 2 1】

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)

【0 5 2 2】

【化 1 7 6】



30

【0 5 2 3】

参考例化合物 4 (50 mg)、参考例化合物 5 (38 mg) 及びトリエチルアミン (0.042 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に HATU (46 mg) を室温にて加え、同温にて 5 時間攪拌した。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 (10 mM 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 (49 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 823.5 $[M+H]^+$

【0 5 2 4】

実施例 2

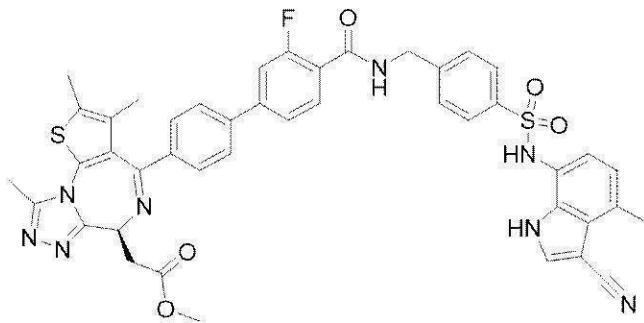
(2-1) メチル [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)スルファモイル}フェニル)メチル)カルバモイル]-3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセタート (実施例化合物 2)

【0 5 2 5】

40

50

【化 1 7 7】



10

【0 5 2 6】

参考例化合物 1 2 (7 8 m g)、参考例化合物 5 (5 6 m g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 0 5 2 m L)、H A T U (8 6 m g) の混合物を N, N-ジメチルホルムアミド (3. 0 m L) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5) で精製することにより、標題化合物 (8 6 m g) を白色固体として得た。MS (E S I) m/z : 8 4 1. 6 [M+H]⁺

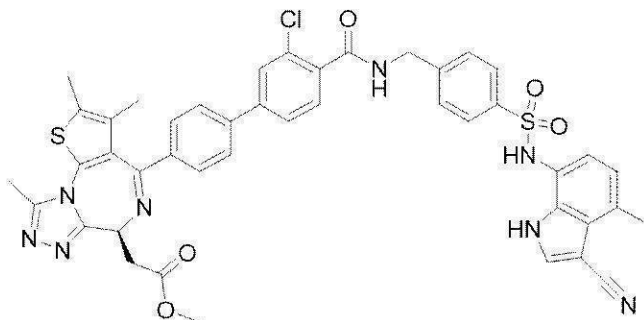
【0 5 2 7】

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) 20

【0 5 2 8】

【化 1 7 8】



30

【0 5 2 9】

参考例化合物 1 3 (8 0 m g)、参考例化合物 5 (5 6 m g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 0 5 2 m L)、H A T U (8 6 m g) の混合物を N, N-ジメチルホルムアミド (3 m L) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5) で精製することにより、標題化合物 (1 1 5 m g) を淡黄色固体として得た。MS (E S I) m/z : 8 5 7. 6, 8 5 9. 6 [M+H]⁺

40

【0 5 3 0】

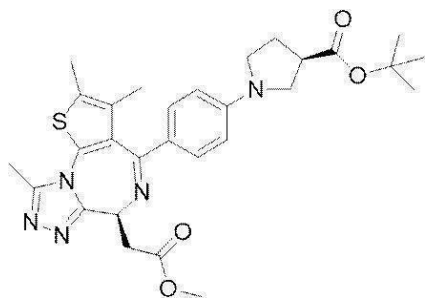
実施例 4

(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-カルボキシレート (実施例化合物 4-1)

【0 5 3 1】

50

【化 1 7 9】



10

【0 5 3 2】

窒素気流下、参考例化合物 1 (200 mg)、*t*-ブチル ピロリジン-3-カルボキシラート (99 mg)、(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 (40 mg)、リン酸カリウム (256 mg)、水 (0.043 mL) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) 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 (266 mg) を淡黄色粉体として得た。

20

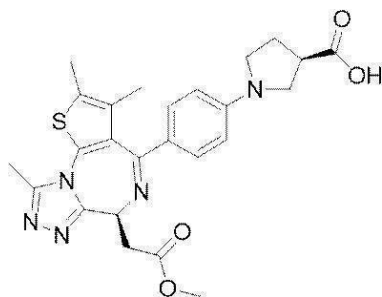
MS (ESI) m/z : 550.3 [M+H]⁺

【0 5 3 3】

(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)

【0 5 3 4】

【化 1 8 0】



30

【0 5 3 5】

実施例化合物 4-1 (266 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。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、攪拌しながら、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.30 mL) を少しずつ加えた。ヘキサン (2.5 mL) を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。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 (181 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 494.3 [M+H]⁺

40

【0 5 3 6】

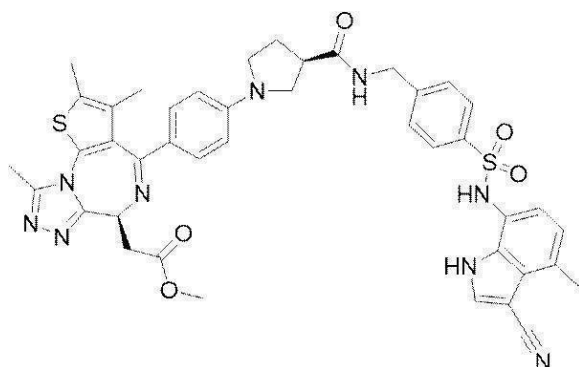
(4-3) メチル [(6S)-4-(4-{(3R)-3-[(4-{(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) スルファモイル] フェニル} メチル) カルバモイル] ピロリジン-1-イル] フェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イ

50

ル] アセタート (実施例化合物 4)

【0537】

【化181】



10

【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 (74 mg) 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 (111 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 816.3 $[M+H]^+$

【0539】

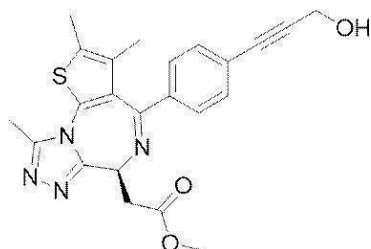
実施例 5

(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)

20

【0540】

【化182】



30

【0541】

参考例化合物 1 (100 mg)、プロパルギルアルコール (27 mg)、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、12 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (21 mg)、リン酸カリウム (102 mg) およびテトラヒドロフラン (1.2 mL) の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で1時間攪拌した。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 (63 mg) を淡黄色粘体として得た。MS (ESI) m/z : 435.3 $[M+H]^+$

40

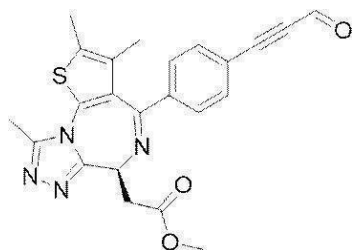
【0542】

(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】

50

【化 183】



【0544】

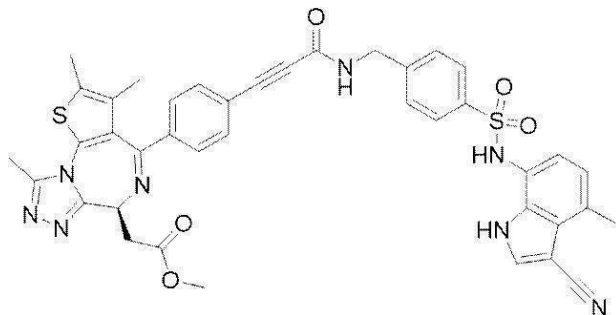
ジクロロメタン（1.2 mL）中の実施例化合物 5-1（60 mg）に、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-（1H）-オン（Dess-Martin 試薬、71 mg）を加え、室温にて 30 分撹拌した。反応液に飽和重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和重曹水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝98：2～90：10）で精製することにより、標題化合物（59 mg）を淡黄色粘体として得た。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（57 mg）、2-メチルブター-2-エン（0.021 mL）のアセトニトリル（3.0 mL）溶液に、80%亜塩素酸ナトリウム（18 mg）とリン酸二水素ナトリウム（19 mg）の水（1.0 mL）溶液を加え、室温にて 30 分撹拌した。反応液に 2-メチルブター-2-エン（0.021 mL）、80%亜塩素酸ナトリウム（18 mg）及びリン酸二水素ナトリウム（19 mg）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（47 mg）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.11 mL）、N, N-ジメチルホルムアミド（2.0 mL）を加え、最後に HATU（57 mg）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（17 mg）をベージュ色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：771.4 [M+H]⁺

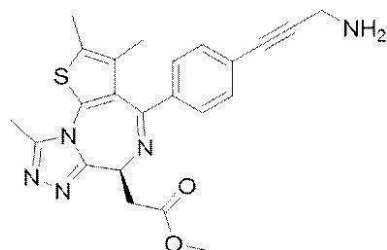
【0548】

実施例 6

(6-1) メチル { (6S) - 4 - [4 - (3 - アミノプロパー 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 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】



10

【0550】

参考例化合物 1 (25 mg)、プロパルギルアミン (0.019 mL)、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、3 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (5 mg)、リン酸カリウム (64 mg) およびテトラヒドロフラン (0.3 mL) 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 (15 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 434.3 [M+H]⁺

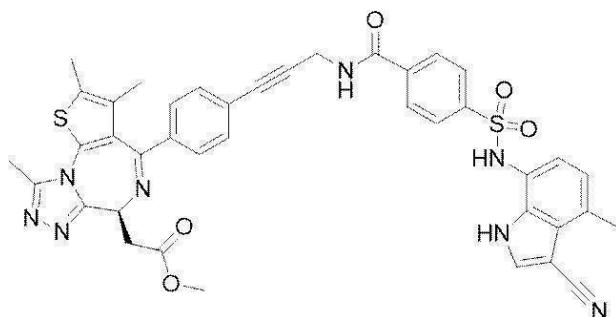
20

【0551】

(6-2) メチル { (6S) - 4 - [4 - (3 - { 4 - [(3 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 7 - イル) スルファモイル] ベンズアミド } プロパー 1 - イン - 1 - イル) フェニル] - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 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】



30

40

【0553】

実施例化合物 6 - 1 (14 mg)、参考例化合物 6 (13 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液に、室温にて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL) と HATU (15 mg) 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 (20 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 771.4 [M+H]⁺

【0554】

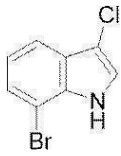
50

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】

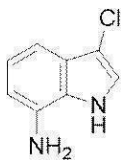
7-ブロモ-1H-インドール (500 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 溶液に、室温にてN-クロロスクシンイミド (358 mg) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=95:5~90:10) で精製することにより、標題化合物 (577 mg) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.09 (1H, t, J=7.77 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=7.71, 0.64 Hz), 7.59 (1H, dt, J=7.96, 0.77 Hz), 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】

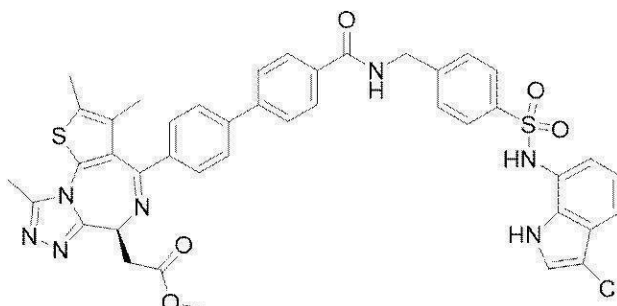
参考例 9 において、参考例化合物 8 の代わりに実施例化合物 7-1 (570 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (163 mg) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 167.0, 169.0 [M+H]⁺

【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】



10

20

30

40

50

【0562】

実施例化合物7-2 (18 mg) と参考例化合物10 (50 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に、室温にてピリジン (0.060 mL) を加え、同温にて16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 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 (37 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 818.4, 820.4 [M+H]⁺

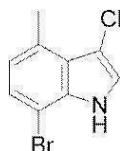
【0563】

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】

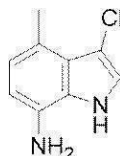
実施例7において、7-ブロモ-1H-インドールの代わりに7-ブロモ-4-メチル-1H-インドール (200 mg) を用いて、(7-1) と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (212 mg) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.75 (3H, d, J=0.64 Hz), 6.77 (1H, d, J=7.87 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.70 Hz), 7.24 (1H, d, J=7.71 Hz), 8.22 (1H, brd, J=1.67 Hz)

【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 (205 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (56 mg) 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】

10

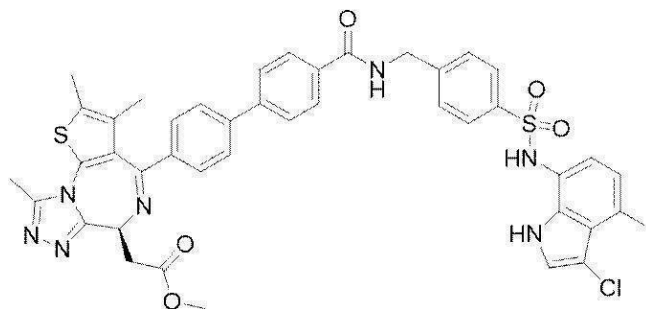
20

30

40

50

【化 1 9 2】



10

【0 5 7 1】

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 (20 mg)、及び参考例化合物 10 (50 mg) 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 (44 mg) を灰色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 832.4, 834.4 $[M+H]^+$

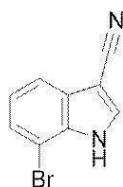
【0 5 7 2】

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)

【0 5 7 3】

【化 1 9 3】



20

【0 5 7 4】

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 (500 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (548 mg) を淡褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.20 (1H, t, $J=7.83$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=7.71, 0.77$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=7.96$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=2.95$ Hz), 8.84 (1H, brs)

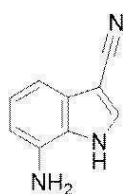
30

【0 5 7 5】

(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)

【0 5 7 6】

【化 1 9 4】



40

【0 5 7 7】

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 (542 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (322 mg) を淡褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.33 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=7.58, 0.90$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=7.96, 0.90$ Hz), 6.94 (1H, t, $J=7.77$ Hz), 8.13 (1H, s), 11.73 (1H, brs)

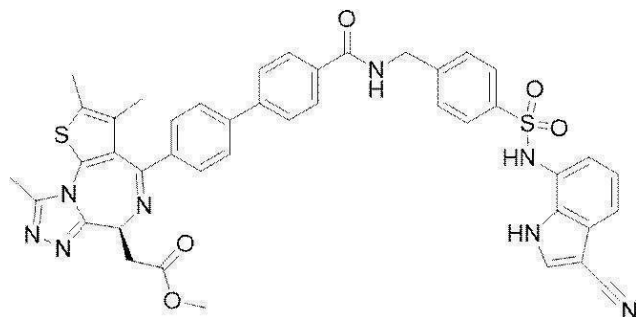
50

【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】



10

【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 (15 mg)、及び参考例化合物10 (44 mg) 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 (40 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 809.4 [M+H]⁺

20

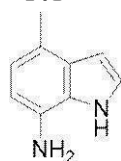
【0581】

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】



30

【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 (92 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (29 mg) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 147.1 [M+H]⁺

【0584】

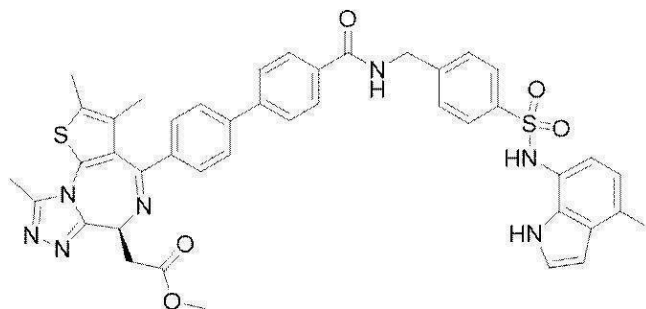
(10-2) メチル [(6S)-2,3,9-トリメチル-4-{4'-[(4-{(4-メチル-1H-インドール-7-イル)スルファモイル}フェニル)メチル)カルバモイル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセタート (実施例化合物10)

40

【0585】

50

【化 1 9 7】



10

【0 5 8 6】

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 (28 mg)、及び参考例化合物 10 (120 mg) 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 (107 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 798.5 $[M+H]^+$

【0 5 8 7】

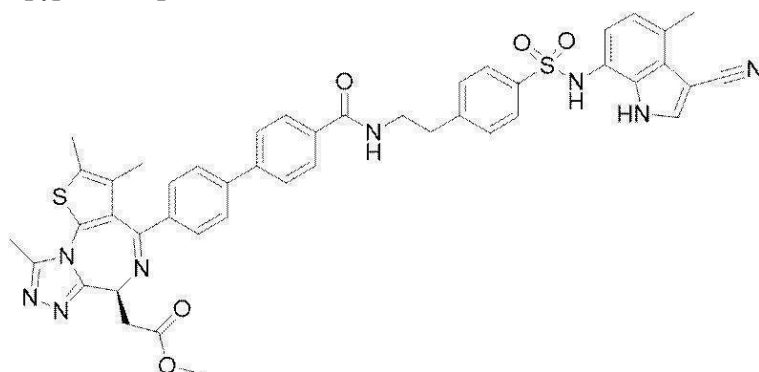
実施例 11

(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)

20

【0 5 8 8】

【化 1 9 8】



30

【0 5 8 9】

参考例化合物 4 (75 mg)、参考例化合物 11 (65 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.078 mL)、HATU (86 mg) の混合物を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 (115 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 837.4 $[M+H]^+$

40

【0 5 9 0】

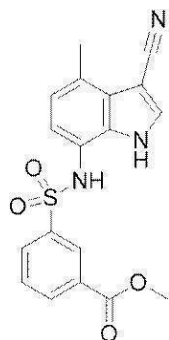
実施例 12

(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)

【0 5 9 1】

50

【化 1 9 9】



10

【0 5 9 2】

参考例化合物 9 (200 mg)、3-(クロロスルホニル)安息香酸メチル(302 mg)、トリエチルアミン(0.33 mL)をクロロホルム(5.0 mL)中、室温で7時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、水層をPhase Separator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(190 mg)を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z：370.3 [M+H]⁺

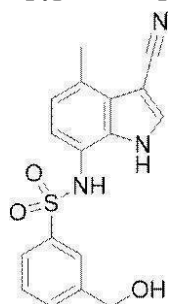
【0 5 9 3】

(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)

20

【0 5 9 4】

【化 2 0 0】



30

【0 5 9 5】

実施例化合物12-1(190 mg)のテトラヒドロフラン(5.0 mL)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(0.77 mL)及びメタノール(0.063 mL)を加えて室温に自然昇温しながら4時間攪拌した。2M水素化ホウ素リチウム／テトラヒドロフラン溶液(0.77 mL)を追加し、室温で3時間攪拌した。反応液に1N塩酸を少しずつ加えて攪拌し、続いてクロロホルムを加えて攪拌した。水層をPhase Separator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(124 mg)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z：342.1 [M+H]⁺

40

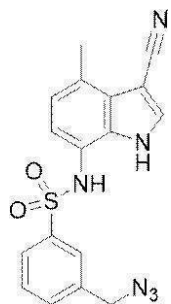
【0 5 9 6】

(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)

【0 5 9 7】

50

【化 2 0 1】



10

【0 5 9 8】

実施例化合物 12-2 (124 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 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 (207 mg)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (111 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸、酢酸エチルを加えて攪拌した。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 (69 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 367.1 [M+H]⁺

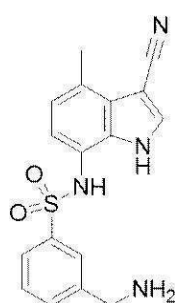
【0 5 9 9】

(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)

20

【0 6 0 0】

【化 2 0 2】



30

【0 6 0 1】

実施例化合物 12-3 (69 mg)、トリフェニルホスフィン (64 mg)、水 (0.5 mL) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) 中、50 °C で 6 時間攪拌した。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 (60 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 341.1 [M+H]⁺

【0 6 0 2】

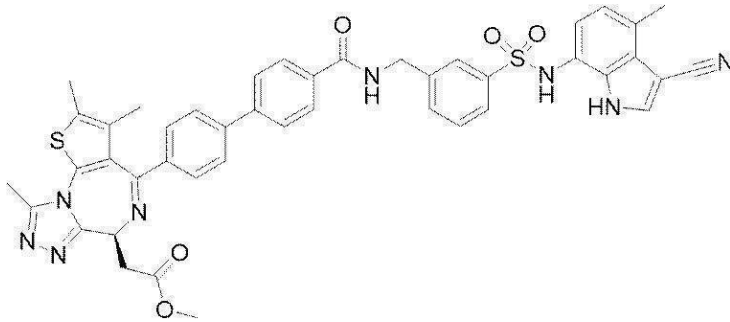
(12-5) メチル [(6S)-4-{4'-[(3-[(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)スルファモイル]フェニル]メチル)カルバモイル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセタート (実施例化合物 12)

40

【0 6 0 3】

50

【化 2 0 3】



10

【0 6 0 4】

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]⁺

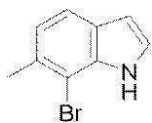
【0 6 0 5】

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)

【0 6 0 6】

【化 2 0 4】



20

【0 6 0 7】

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 (2160 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (1108 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.52 (3H, s), 6.58 (1H, dd, J=3.21, 2.18 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.96 Hz), 7.19 (1H, dd, J=3.08, 2.44 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.96 Hz), 8.27 (1H, brs)

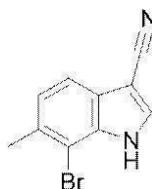
30

【0 6 0 8】

(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)

【0 6 0 9】

【化 2 0 5】



40

【0 6 1 0】

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 (500 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (461 mg) をベージュ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.54 (3H, s), 7.19 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.72 (1H, brs)

【0 6 1 1】

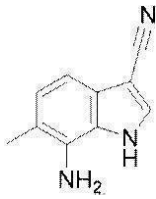
(13-3) 7-アミノ-6-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル (実施例

50

化合物 13-3)

【0612】

【化206】



【0613】

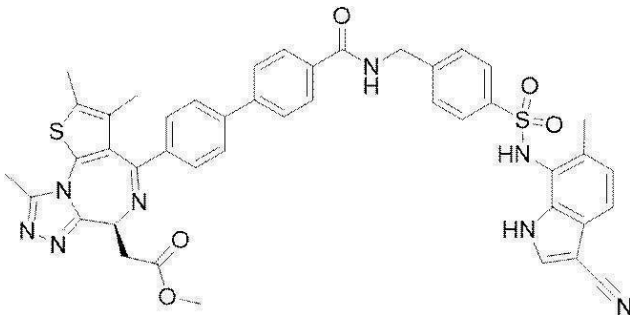
参考例 9 において、参考例化合物 8 の代わりに実施例化合物 13-2 (455 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (146 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 172.1 $[M+H]^+$

【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 (17 mg)、及び参考例化合物 10 (60 mg) 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 (34 mg) 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】

10

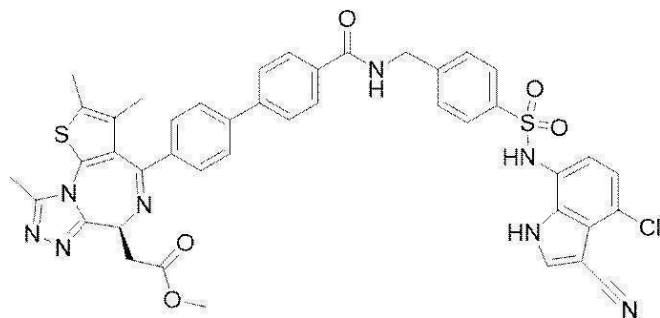
20

30

40

50

【化 2 0 8】



10

【 0 6 1 9】

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 $[M+H]^+$

【 0 6 2 0】

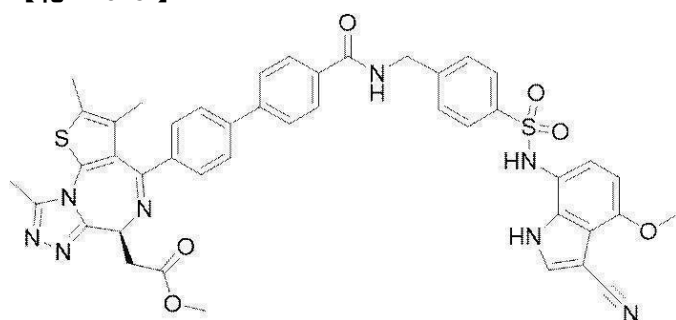
実施例 15

(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)

20

【 0 6 2 1】

【化 2 0 9】



30

【 0 6 2 2】

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 $[M+H]^+$

【 0 6 2 3】

実施例 16

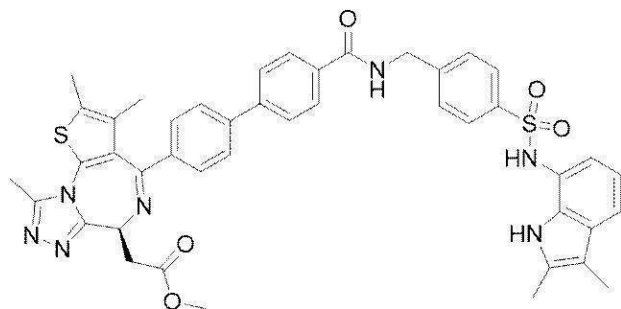
(16-1) メチル [(6S) - 4 - {4' - [(4 - [(2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-イル) スルファモイル] フェニル] メチル) カルバモイル] [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル} - 2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル] アセタート (実施例化合物 16)

40

【 0 6 2 4】

50

【化 2 1 0】



10

【0 6 2 5】

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 (17 mg)、及び参考例化合物 10 (50 mg) 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 (22 mg) を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 812.5 [M+H]⁺

【0 6 2 6】

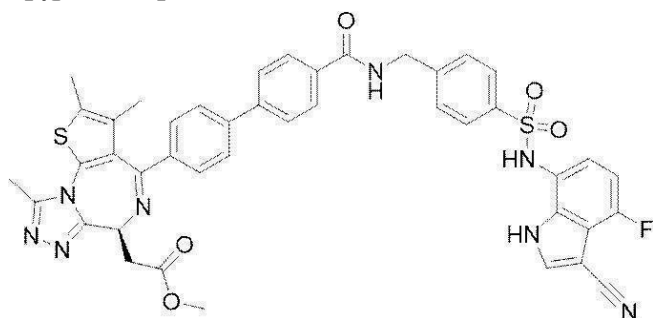
実施例 17

(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)

20

【0 6 2 7】

【化 2 1 1】



30

【0 6 2 8】

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]⁺

【0 6 2 9】

実施例 18

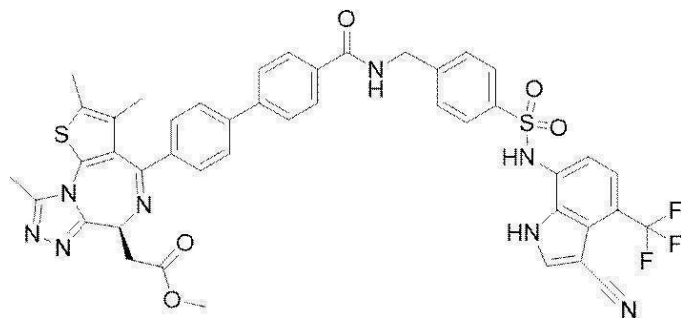
(18-1) メチル [(6S)-4-(4'-{[(4-{[3-シアノ-4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-イル]スルファモイル}フェニル)メチル]カルバモイル}[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル]アセタート (実施例化合物 18)

40

【0 6 3 0】

50

【化 2 1 2】



10

【0 6 3 1】

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]⁺

【0 6 3 2】

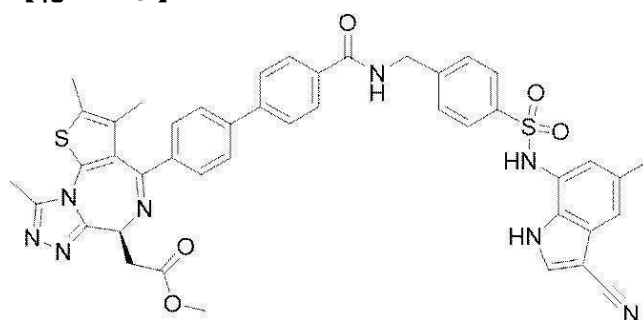
実施例 19

(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)

20

【0 6 3 3】

【化 2 1 3】



30

【0 6 3 4】

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]⁺

【0 6 3 5】

実施例 20

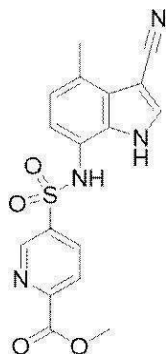
(20-1) メチル 5-[(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)スルファモイル]ピリジン-2-カルボキシラート (実施例化合物 20-1)

40

【0 6 3 6】

50

【化 2 1 4】



10

【0 6 3 7】

参考例化合物 9 (300 mg)、5-(クロルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸メチル(454 mg)、ピリジン(0.71 mL)をテトラヒドロフラン(5.0 mL)中、室温で4時間撹拌した。反応液に酢酸エチル及び1 N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Phase Separator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(210 mg)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 371.1 [M+H]⁺

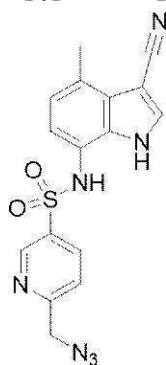
【0 6 3 8】

(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)

20

【0 6 3 9】

【化 2 1 5】



30

【0 6 4 0】

窒素気流下、実施例化合物20-1(210 mg)のテトラヒドロフラン(5.0 mL)懸濁液に2 M水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液(1.14 mL)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Phase Separator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(75 mg)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(125 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.066 mL)をテトラヒドロフラン(5.0 mL)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Phase Separator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(63 mg)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 368.2 [M+H]⁺

40

【0 6 4 1】

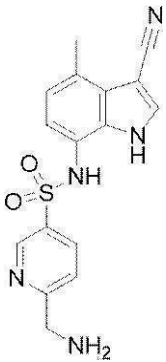
(20-3) 6-(アミノメチル)-N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール

50

ー７－イル）ピリジン－３－スルホンアミド（実施例化合物２０－３）

【０６４２】

【化２１６】



10

【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〕⁺

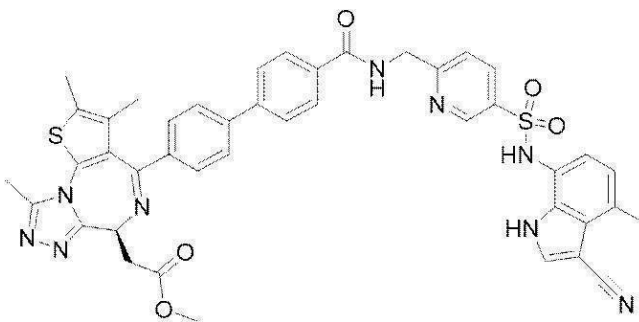
【０６４４】

（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）

20

【０６４５】

【化２１７】



30

【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

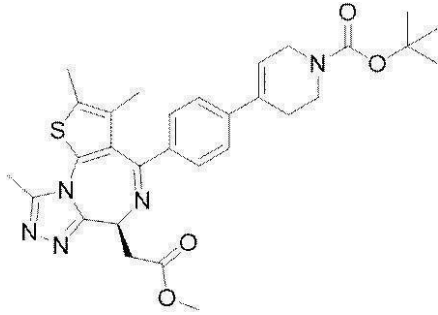
40

（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】

50

【化 2 1 8】



10

【0 6 4 9】

アルゴン気流下、参考例化合物 1 (500 mg)、N-(tert-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 (447 mg)、酢酸パラジウム (7 mg)、S-phos (99 mg)、フッ化カリウム (210 mg)、水 (0.078 mL) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) 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 N-H 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 (680 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 562.5 [M+H]⁺

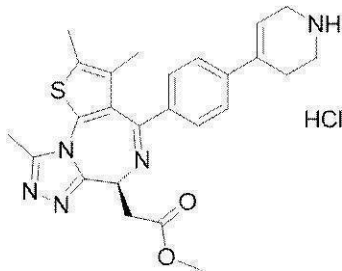
【0 6 5 0】

20

(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)

【0 6 5 1】

【化 2 1 9】



30

【0 6 5 2】

実施例化合物 21-1 (217 mg) のメタノール (0.5 mL) 溶液に 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (2.0 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。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 (198 mg) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 462.2 [M+H]⁺

40

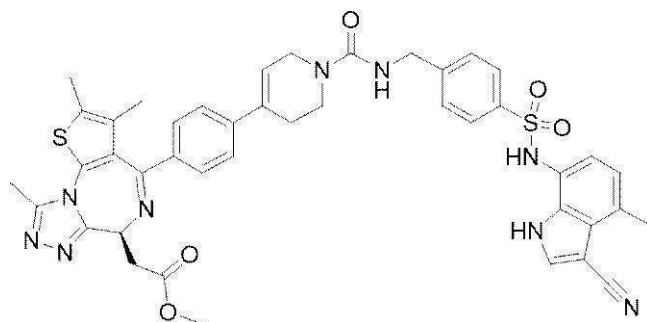
【0 6 5 3】

(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)

【0 6 5 4】

50

【化 2 2 0】



10

【0 6 5 5】

トリホスゲン（22 mg）のテトラヒドロフラン（3.0 mL）溶液に参考例化合物 5（68 mg）、および N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.11 mL）を加え室温で 15 分攪拌し、続いて実施例化合物 21-2（100 mg）、及び N, N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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（60 mg）を乳白色粉体として得た。MS（ESI）m/z：828.4 [M+H]⁺

【0 6 5 6】

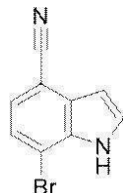
20

実施例 2 2

（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）

【0 6 5 7】

【化 2 2 1】



30

【0 6 5 8】

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（2270 mg）を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物（540 mg）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 6.86（1H, dd, J=3.21, 2.18 Hz）, 7.36（1H, d, J=8.35 Hz）, 7.41（1H, d, J=7.83 Hz）, 7.46（1H, t, J=3.21 Hz）, 8.65（1H, br s）

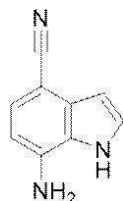
【0 6 5 9】

（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）

40

【0 6 6 0】

【化 2 2 2】



【0 6 6 1】

50

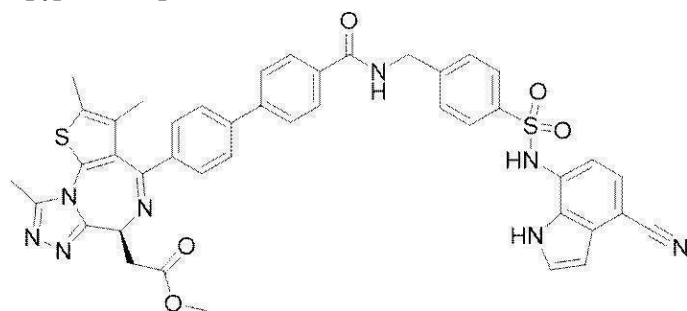
参考例 9 において、参考例化合物 8 の代わりに実施例化合物 22-1 (100 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (53 mg) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.06 (2H, s), 6.34-6.41 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=7.96 Hz), 7.49 (1H, t, J=2.83 Hz), 11.15 (1H, brs)

【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 (29 mg)、及び参考例化合物 10 (80 mg) 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 (26 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 809.4 [M+H]⁺

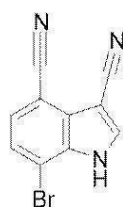
【0665】

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 (100 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (48 mg) 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】

10

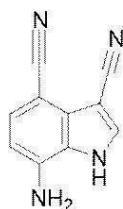
20

30

40

50

【化 2 2 5】



【0 6 7 0】

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 2 3 - 1 (45 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (10 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 183.1 $[M+H]^+$

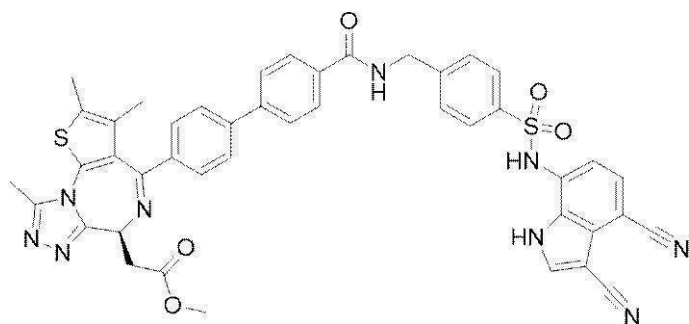
10

【0 6 7 1】

(2 3 - 3) メチル [(6 S) - 4 - {4' - [(4 - [(3, 4 - ジシアノ - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 3)

【0 6 7 2】

【化 2 2 6】



20

【0 6 7 3】

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 2 3 - 2 (9.4 mg)、及び参考例化合物 10 (72 mg) 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 (15 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 834.5 $[M+H]^+$

30

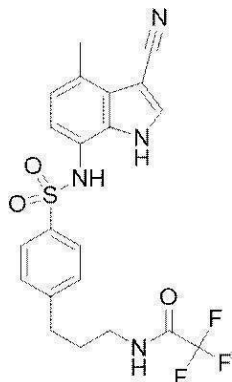
【0 6 7 4】

実施例 2 4

(2 4 - 1) N - (3 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - 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 2 4 - 1)

【0 6 7 5】

【化 2 2 7】



40

50

【0676】

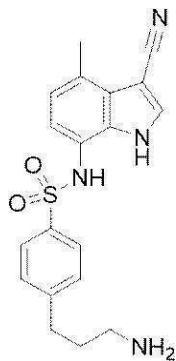
実施例20において5-(クロロスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルの代わりに4-[3-(トリフルオロアセトアミド)プロピル]ベンゼンスルホニルクロリドを用い(20-1)と同様の反応、処理をすることにより標題化合物を褐色粉体として得た。MS(ESI)m/z: 465.2 [M+H]⁺

【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】



10

20

【0679】

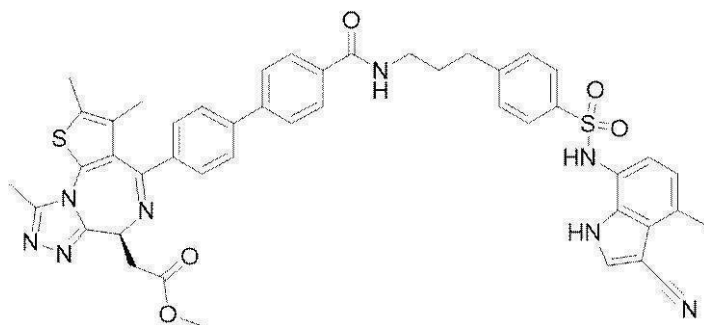
実施例化合物24-1(610mg)、炭酸カリウム(545mg)、水(0.8mL)をメタノール(8.0mL)中、室温で2時間撹拌した。メタノールを減圧下に留去し、水を加えて撹拌した。1N塩酸(5mL)を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。水で懸濁洗浄し、乾燥することにより灰色固体を得た。この固体に炭酸カリウム(273mg)、水(0.5mL)、メタノール(5.0mL)を加え、6時間加熱還流した。メタノールを減圧下に留去し、水を加えて撹拌した。1N塩酸を加えて撹拌し、生じた固体を濾別した。水で懸濁洗浄し、濾取、乾燥することにより標題化合物(453mg)を灰色固体として得た。MS(ESI)m/z: 369.2 [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】



40

【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]⁺

50

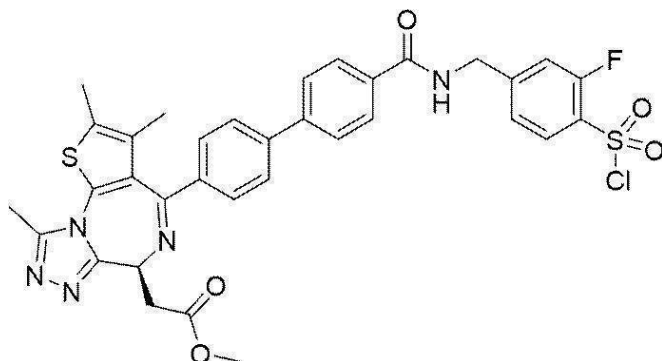
【0683】

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】



10

【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romo-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-Cl+H₂O]⁺

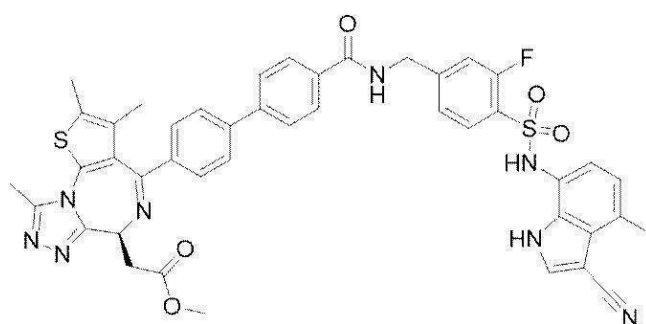
20

【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】



30

40

【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 (26 mg)、及び実施例化合物 10 の代わりに実施例化合物 25-1 (97 mg) 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 (69 mg) 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

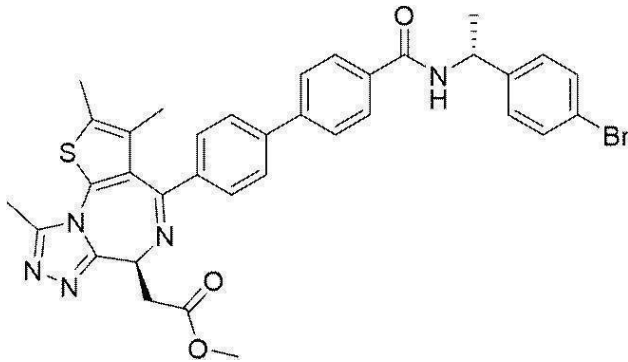
(26-1) メチル [(6S) - 4 - (4' - { [(1R) - 1 - (4-ブロモフェニル) エチル] カルバモイル } [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6H - チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジ

50

アゼピン-6-イル] アセタート (実施例化合物 26-1)

【0690】

【化232】



10

【0691】

参考例化合物 4 (100 mg)、(1R)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン (48 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL)、HATU (91 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) の混合溶液を、室温にて 16 時間攪拌した。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 (156 mg) 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]⁺

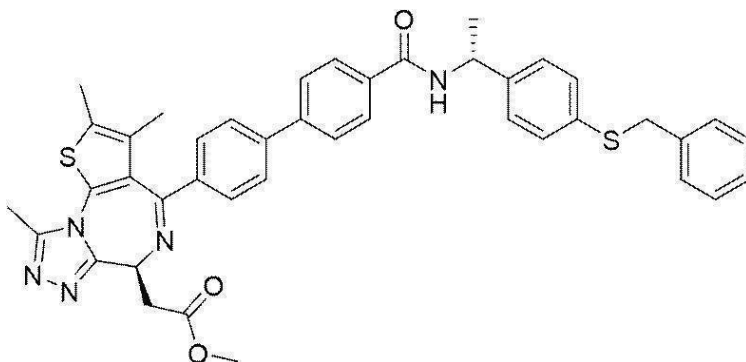
20

【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】



30

【0694】

実施例化合物 26-1 (133 mg)、ベンジルメルカプタン (0.028 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL)、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, 23 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (18 mg)、トルエン (2.0 mL)、テトラヒドロフラン (0.70 mL) の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、150℃で 0.5 時間攪拌した。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 (126 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 726.5 [M+H]⁺

40

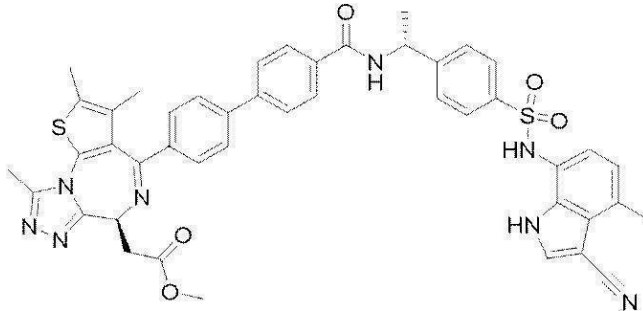
【0695】

50

(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】



10

【0697】

実施例化合物26-2 (124 mg) のアセトニトリル (2.5 mL) - 2 N 塩酸 (0.50 mL) 溶液に、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (80 mg) を加え、同温にて2時間攪拌した。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 (33 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に、室温にてピリジン (0.14 mL) を加え、同温にて16時間攪拌した。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 (10 mM 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 (16 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 837.5 [M+H]⁺

20

30

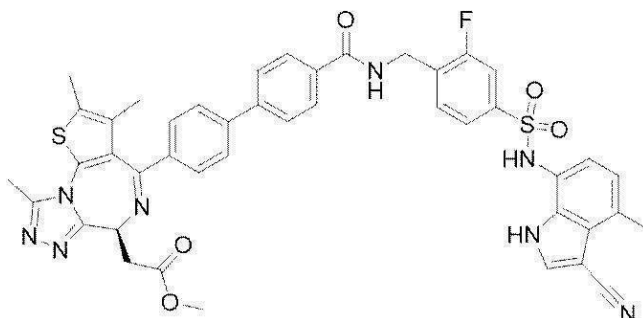
【0698】

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]アセタート (実施例化合物27)

【0699】

【化235】



40

【0700】

50

実施例 25 において、4-ブromo-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romo-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]⁺

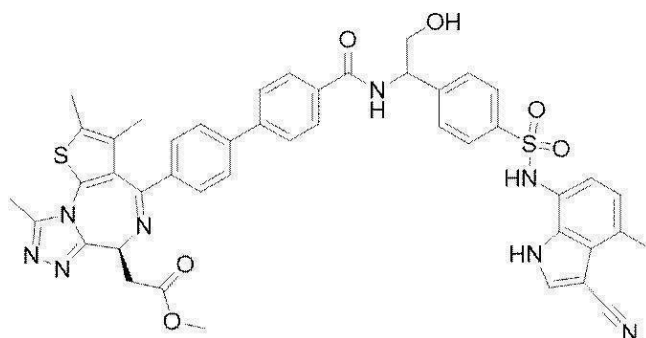
【0701】

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romo-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romo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]⁺

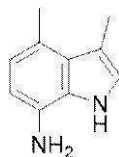
【0704】

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romo-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攪拌し、水層をPhase Separator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時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重層水、クロロホルムを加えて攪拌し、水層をPhase Separatorで除去、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ

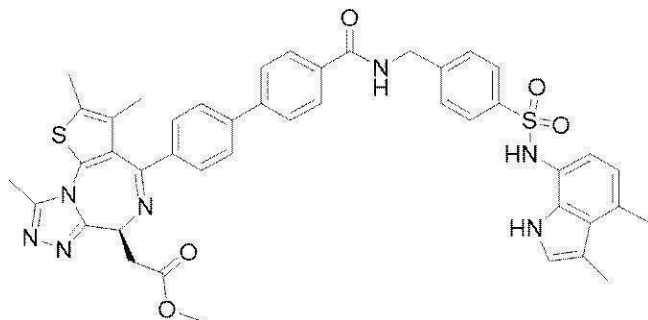
ラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９５：５）にて精製することにより、標題化合物（２７９ｍｇ）を灰色固体として得た。MS（ESI） m/z ：１６１．２ $[M+H]^+$

【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時間攪拌した。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 $[M+H]^+$

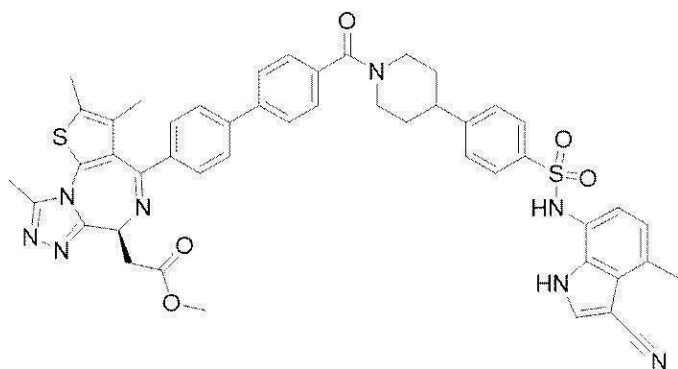
【０７１０】

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romo-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romo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）

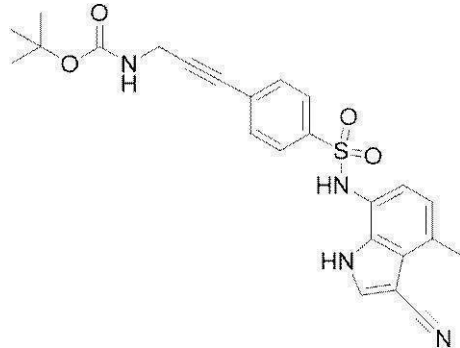
) m/z : 877.6 [M+H]⁺
 【0713】

実施例 31

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

【0714】

【化240】



10

【0715】

参考例化合物 14 (300 mg)、*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)プロパルギルアミン (239 mg)、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, 37 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (61 mg)、リン酸カリウム (490 mg) およびテトラヒドロフラン (4.0 mL) の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、120℃で1時間攪拌した。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 (209 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 465.3 [M+H]⁺

20

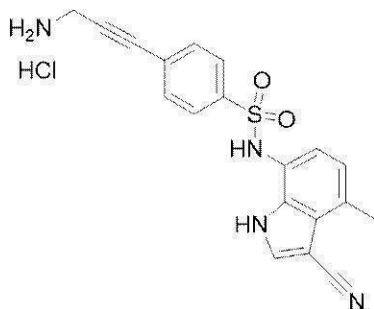
30

【0716】

(31-2) 4-(3-アミノプロパー-1-イン-1-イル)-*N*-(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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】



40

【0718】

実施例化合物 31-1 (205 mg) に 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (6.0 mL) を室温にて加えた。同温にて1.5時間攪拌後、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 (150 mg) を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 365.2 [M+H]⁺

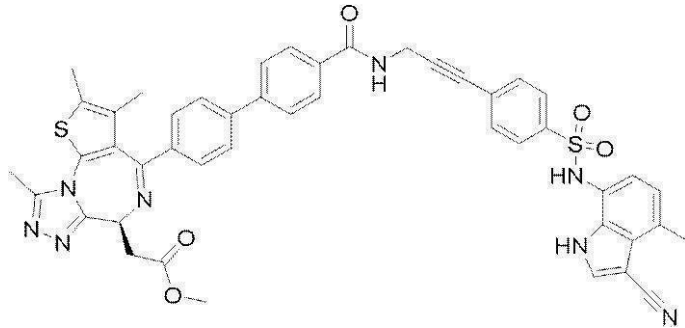
50

【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} プロパー-2-イン-1-イル) カルボモイル] [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】



10

【0721】

実施例化合物31-2 (65 mg)、参考例化合物4 (80 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.6 mL) 溶液に、室温にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.083 mL) とHATU (73 mg) を加え、同温にて1時間攪拌した。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 (103 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 847.5 [M+H]⁺

20

【0722】

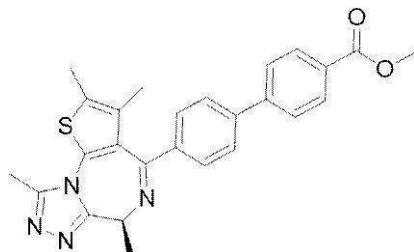
実施例31

(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-カルボキシレート (実施例化合物32-1)

30

【0723】

【化243】



40

【0724】

参考例化合物2 (150 mg)、4-(メトキシカルボニル)フェニル硼酸 (81 mg)、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 (15 mg)、炭酸ナトリウム (79 mg)、1,4-ジオキササン (3.0 mL)、水 (1.0 mL) を混合し、マイクロ波照射下、100℃で20分攪拌した。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

50

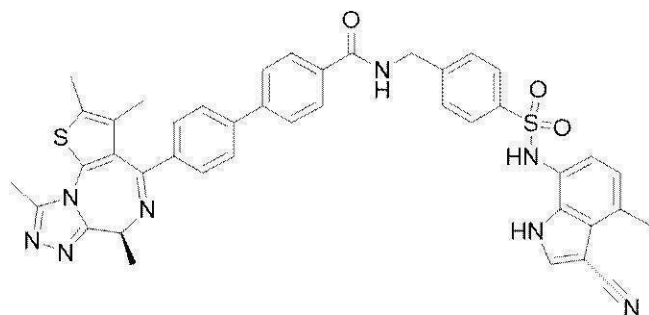
渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～0：100）で精製することにより、標題化合物（161mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：457.3 [M+H]⁺

【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】



10

【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時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加えて攪拌し、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時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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]⁺

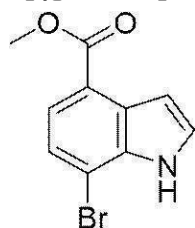
【0728】

実施例33

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

【0729】

【化245】



40

【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時間攪拌後、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]⁺

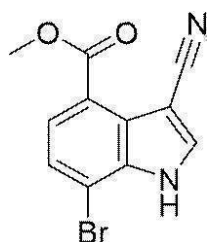
50

【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】



10

【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 (4.0 mL) に、室温にてフェニルホスホニルジクロリド (1.0 mL) を加えた。100℃にて20分攪拌後、N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) を追加し、100℃にてさらに40分攪拌した。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時間加熱攪拌した。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]⁺

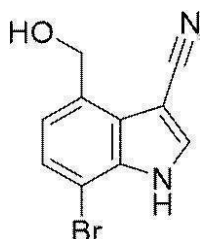
20

【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】



30

【0736】

実施例化合物33-2 (391mg) のテトラヒドロフラン (16.0 mL) 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 (1.70 mL) を滴下した。同温にて10分攪拌後、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]⁺; ¹H 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)

40

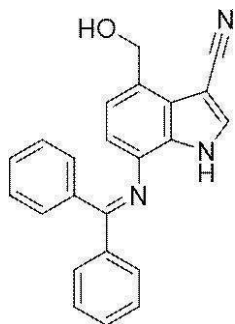
【0737】

(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】

50

【化 2 4 8】



【0 7 3 9】

実施例化合物 3 3 - 3 (2 6 7 m g)、ベンゾフェノンイミン (2 7 0 m g)、[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, 2 6 m g)、テトラヒドロフラン (7 . 0 m L) の混合物に、1 . 3 M 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 . 9 m L) を室温にて加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、1 4 0 °C で 0 . 5 時間撹拌した。Pd - PEPPSI - IPent catalyst (8 5 m g)、1 . 3 M 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 . 9 m L) を追加し、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、1 6 0 °C 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 = 9 8 : 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 = 9 8 : 2) することにより、標題化合物 (5 9 m g) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 3 5 2 . 2 [M + H]⁺

【0 7 4 0】

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

【0 7 4 1】

【化 2 4 9】



【0 7 4 2】

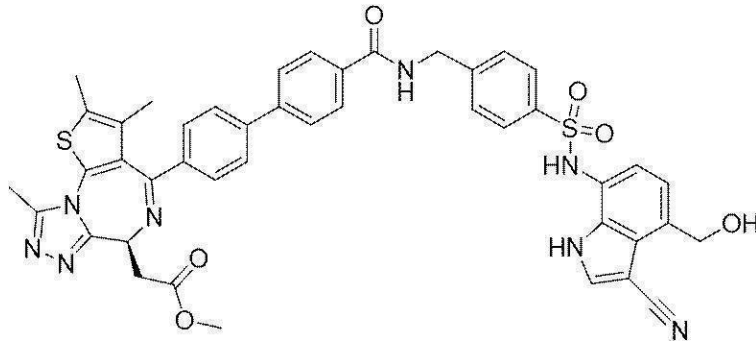
実施例化合物 3 3 - 4 (5 7 m g) をテトラヒドロフラン (1 . 0 m L) - メタノール (1 . 0 m L) に溶解し、室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 8 m g) と酢酸ナトリウム (4 0 m g) を加え、同温にて 2 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム : メタノール = 9 8 : 2 ~ 8 0 : 2 0) することにより、標題化合物 (1 4 m g) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 1 7 0 . 1 [M - OH]⁺, ¹H NMR (4 0 0 M H z, DMSO - d 6) δ ppm 4 . 7 4 - 4 . 8 3 (3 H, m), 5 . 2 2 (2 H, s), 6 . 4 2 (1 H, d, J = 7 . 7 H z), 6 . 9 1 (1 H, d, J = 7 . 7 H z), 8 . 1 2 (1 H, s), 1 1 . 7 5 (1 H, br s)

【0 7 4 3】

(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】



10

【0745】

実施例化合物33-5 (13 mg) と参考例化合物10 (73 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に、室温にてピリジン (0.17 mL) を加え、同温にて14時間攪拌した。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 (29 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 839.5 $[M+H]^+$

20

【0746】

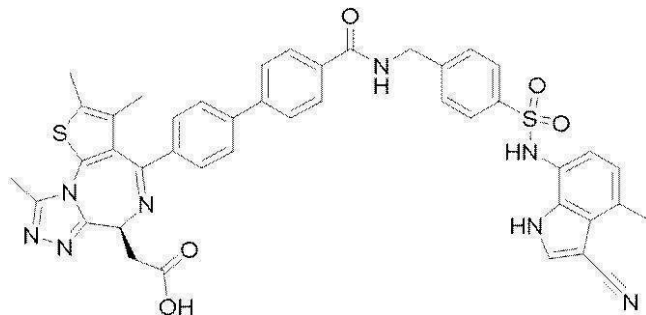
実施例34

(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)

30

【0747】

【化251】



40

【0748】

実施例化合物1 (295 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) -メタノール (2.0 mL) 混合溶液に、2N水酸化リチウム水溶液 (0.72 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。1N塩酸を加えて攪拌し、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 (258 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 809.4 $[M+H]^+$

【0749】

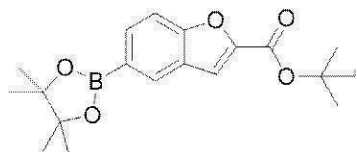
50

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】



10

【0751】

t-ブチル 5-ブromo-1-ベンゾフラン-2-カルボキシラート (1.50 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.41 g)、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 (206 mg)、酢酸カリウム (991 mg) の混合物に 1,4-ジオキサン (17 mL) 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 (1.38 g) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (12H, s), 1.63 (9H, s), 7.40 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.3, 8.5 Hz), 8.15 (1H, s)

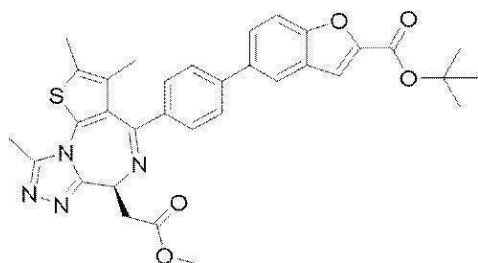
20

【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】



30

【0754】

参考例化合物 1 (80 mg)、実施例化合物 35-1 (73 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (X-Phos, 9 mg)、X-Phos アミノピフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (15 mg)、リン酸カリウム (123 mg)、水 (0.013 mL) およびテトラヒドロフラン (1.0 mL) 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 (115 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 597.5 [M+H]⁺

40

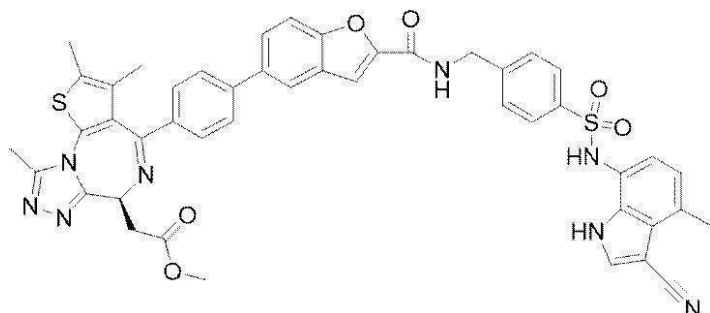
【0755】

50

(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】



10

【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時間攪拌した。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時間攪拌した。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]⁺

20

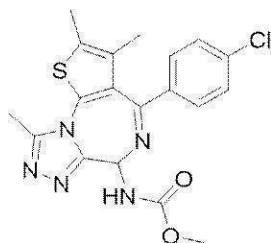
【0758】

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】



40

【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、クロロギ酸メチル (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

50

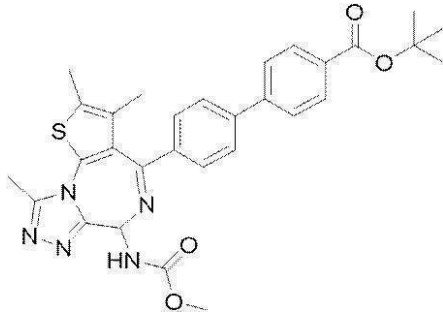
留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）にて精製することにより、標題化合物（233mg）を淡橙色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：416.3 [M+H]⁺

【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-6*H*-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】



10

【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]⁺

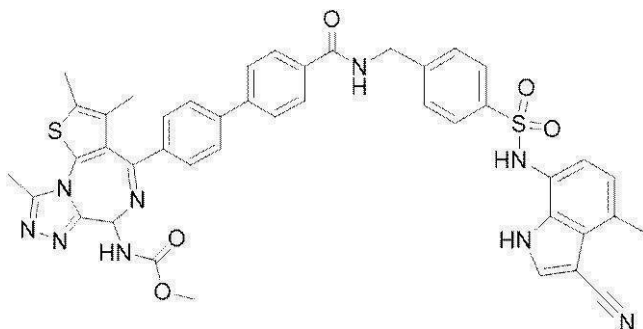
20

【0764】

（36-3）メチル（4-（4'-（（4-（（3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ[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】



40

【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

50

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（0.67 mL）に溶解させ、室温にて参考例化合物5（25 mg）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.12 mL）、HATU（31 mg）を加え、同温にて15時間攪拌した。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（43 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：824.5 [M+H]⁺

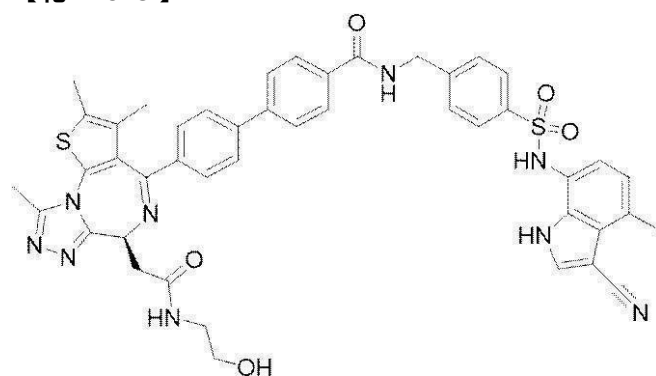
【0767】

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（100 mg）、2-アミノエタノール（12 mg）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.064 mL）、HATU（56 mg）をN，N-ジメチルホルムアミド（3.0 mL）中、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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（97 mg）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】

10

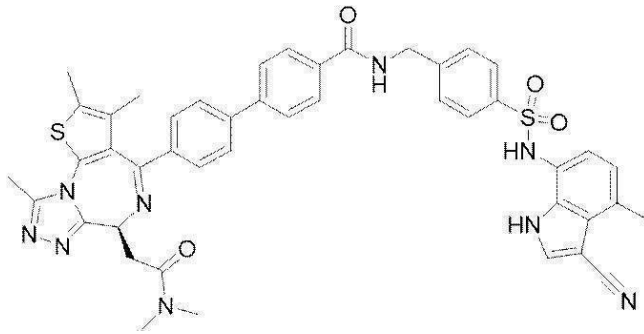
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

【0 7 7 2】

実施例 3 7 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 (3 7-1) 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]⁺

【0 7 7 3】

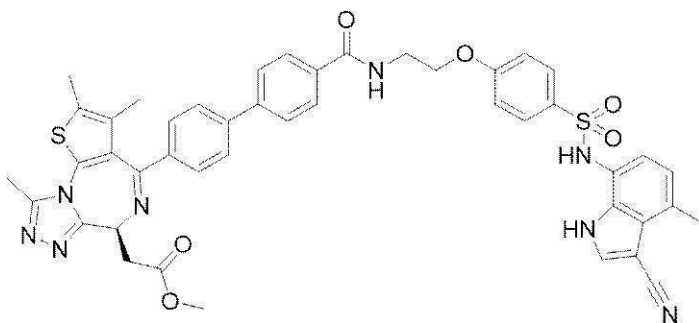
実施例 3 9

(3 9-1) メチル [(6 S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-シアノ-4-メチル-1 H-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-6 H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 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 9)

20

【0 7 7 4】

【化 2 6 0】



30

【0 7 7 5】

実施例 2 5 において、4-ブromo-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romoフェノキシ)エタンアミンを用いて、(2 5-1)-(2 5-2) 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]⁺

【0 7 7 6】

実施例 4 0

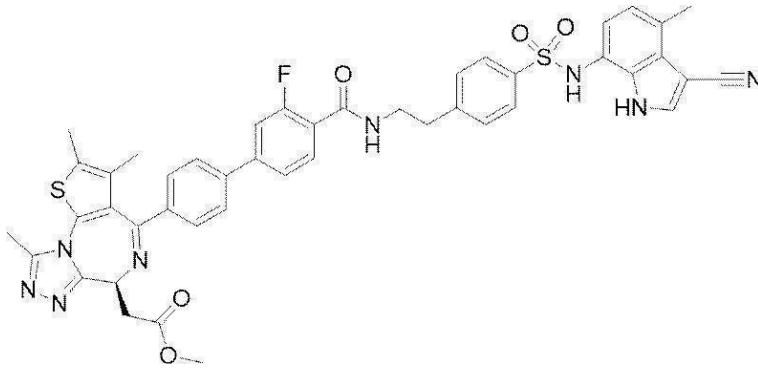
(4 0-1) メチル [(6 S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-シアノ-4-メチル-1 H-インドール-7-イル) スルファモイル] フェニル} エチル) カルバモイル]-3'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル]-4-イル}-2, 3, 9-トリメチル-6 H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル] アセタート (実施例化合物 4 0)

40

【0 7 7 7】

50

【化 2 6 1】



10

【0 7 7 8】

参考例化合物 1 2 (63 mg)、参考例化合物 1 1 (53 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.3 mL) 溶液に、室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.063 mL) と HATU (56 mg) を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。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 (61 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 855.5 [M+H]⁺

20

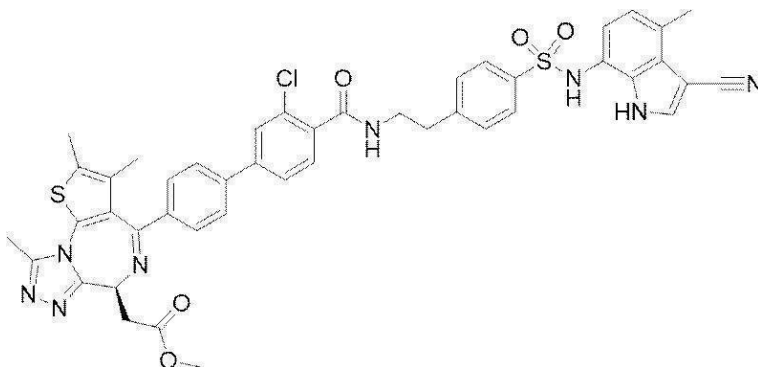
【0 7 7 9】

実施例 4 1

(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 4 1)

【0 7 8 0】

【化 2 6 2】



30

【0 7 8 1】

実施例 4 0 において、参考例化合物 1 2 の代わりに参考例化合物 1 3 (80 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (115 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 871.5 [M+H]⁺

40

【0 7 8 2】

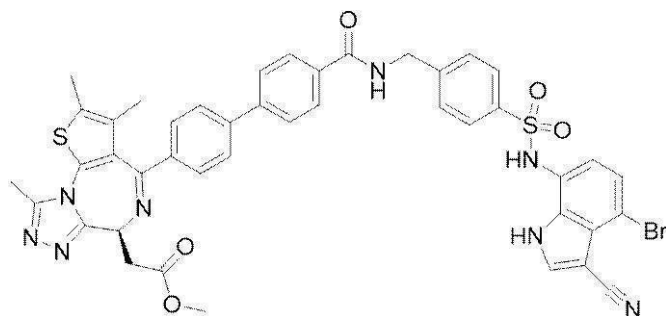
実施例 4 2

(42-1) メチル [(6S)-4-{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 4 2)

50

【0783】

【化263】



10

【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】

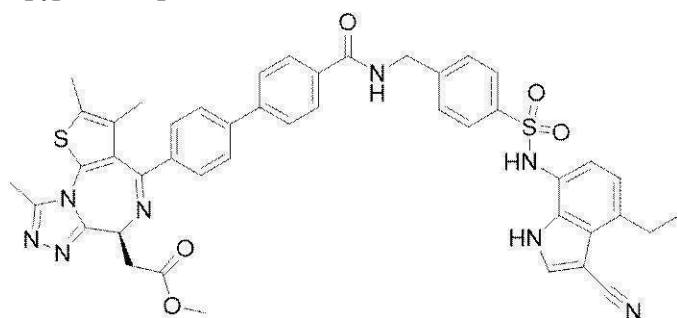
実施例43

(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)

20

【0786】

【化264】



30

【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時間攪拌した。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 $[M+H]^+$

40

【0788】

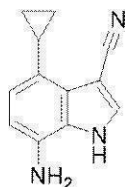
実施例44

(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】

50

【化 2 6 5】



【0 7 9 0】

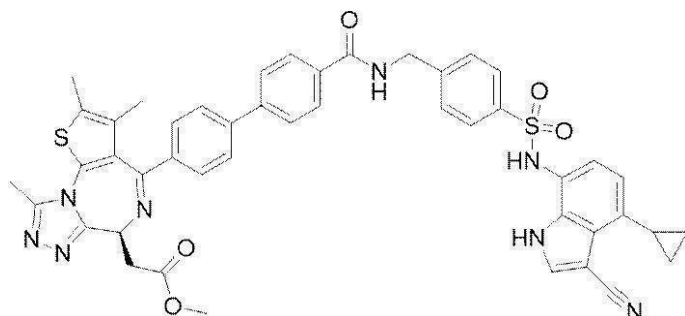
参考例化合物 1 5 (90 mg)、メシル [(トリ-*t*-ブチルホスフィン)-2-(2-アミノビフェニル)] パラジウム (II) のテトラヒドロフラン (1.9 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、氷冷にて 0.5 M 臭化シクロプロピル亜鉛/テトラヒドロフラン溶液 (4.6 mL) を加え、室温にて 50 分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル及び水を加え分液した。有機層を飽和重曹水で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 50 ~ 20 : 80)、次いで分取 HPLC (10 mM 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 (26 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 198.1 [M+H]⁺

【0 7 9 1】

(44-2) メチル [(6*S*)-4-{4'-[(4-{(3-シアノ-4-シクロプロピル-1*H*-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-6*H*-チエノ [3, 2-*f*] [1, 2, 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)

【0 7 9 2】

【化 2 6 6】



【0 7 9 3】

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 (18 mg) 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 (47 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 849.5 [M+H]⁺

【0 7 9 4】

実施例 4 5

(45-1) メチル [(6*S*)-4-{4'-[(4-{(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ [3, 2-*f*] [1, 2, 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)

【0 7 9 5】

10

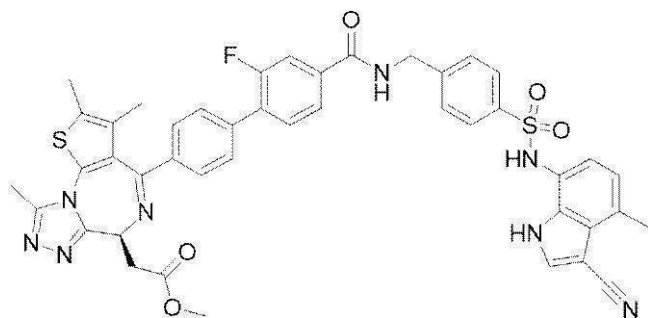
20

30

40

50

【化 2 6 7】



【0 7 9 6】

参考例化合物 18-1 (85 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。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 (1.5 mL) に溶解させ、室温にて参考例化合物 5 (56 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL)、HATU (68 mg) を加え、同温にて 16 時間攪拌した。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 (87 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 841.5 [M+H]⁺

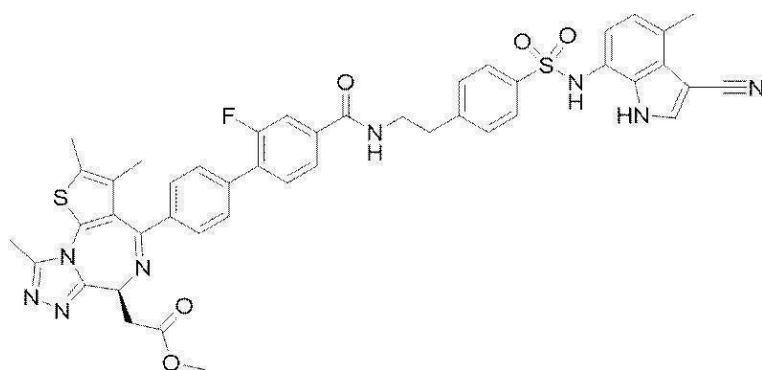
【0 7 9 7】

実施例 4 6

(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)

【0 7 9 8】

【化 2 6 8】



【0 7 9 9】

参考例化合物 18-1 (85 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。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 (1.5 mL) に溶解させ、室温にて参考例化合物 11 (64 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL)、HATU (68 mg) を加え、同温にて 16 時間攪拌した。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 (65 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 855.5 [M+H]⁺

H] +

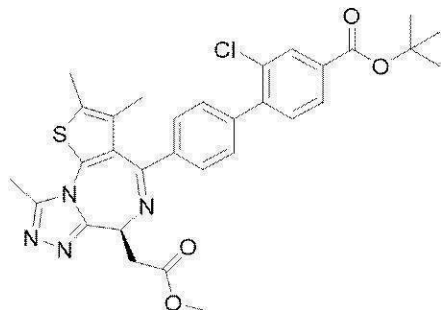
【0800】

実施例 47

(47-1) *tert*-ブチル 2-クロロ-4'-[(6*S*)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6*H*-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-カルボキシレート (実施例化合物 47-1)

【0801】

【化269】



10

【0802】

参考例 18において、参考例化合物 3 (300 mg) と、4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸 *tert*-ブチルの代わりに 4-ブロモ-3-クロロ安息香酸 *tert*-ブチル (207 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (374 mg) 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]⁺

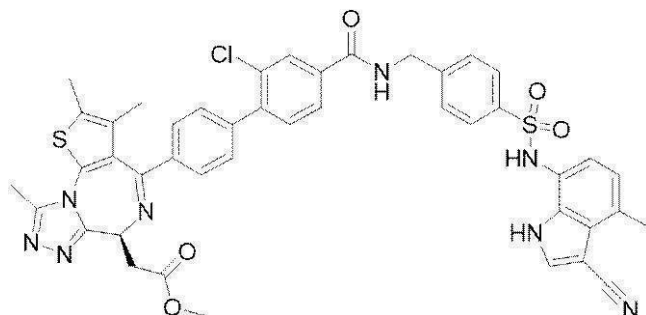
20

【0803】

(47-2) メチル [(6*S*)-4-{2'-クロロ-4'-[(4-{(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ[3,2-*f*][1,2,4]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 47)

【0804】

【化270】



30

【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 (180 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (221 mg) 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

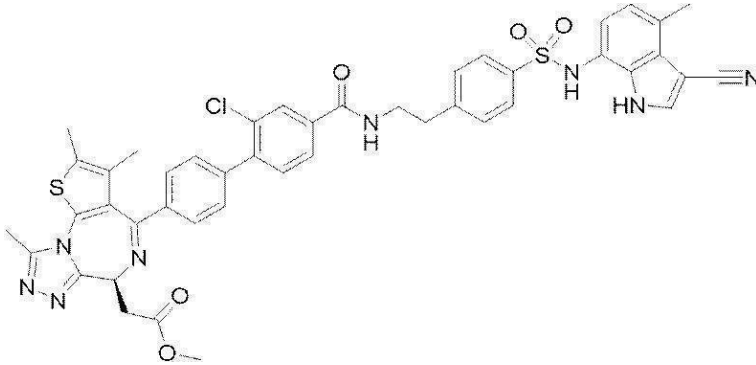
(48-1) メチル [(6*S*)-4-{2'-クロロ-4'-[(2-{4-[(3-シアノ-4-メチル-1*H*-インドール-7-イル)スルファモイル]フェニル}エチル)カルバモイル][1,1'-ビフェニル]-4-イル}-2,3,9-トリメチル-6*H*-チエノ[3,2-*f*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*][1,4]ジアゼピン-6

50

ール] アセタート (実施例化合物 48)

【0807】

【化271】



10

【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 (180 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (189 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 871.5, 873.5 $[M+H]^+$

【0809】

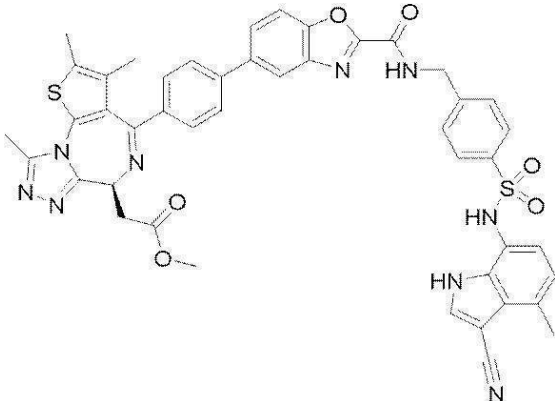
実施例 49

(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)

20

【0810】

【化272】



30

【0811】

参考例化合物 3 (200 mg)、メチル 5-ブロモベンゾキサゾール-2-カルボキシレート (121 mg)、酢酸パラジウム (9 mg)、S-phos (32 mg)、フッ化カリウム (69 mg)、水 (0.026 mL) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) 中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、100°C で 1 時間攪拌した。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 (134 mg)、1H-1,2,4-トリアゾール (6 mg)、トリエチルアミン (0.055 mL) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) 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 (190 mg) を乳白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 864.4 $[M+H]^+$

40

【0812】

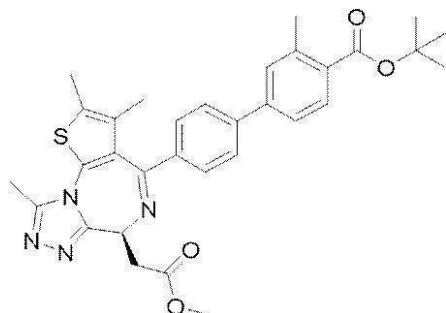
実施例 50

50

(50-1) *t*-ブチル 4'-[(6*S*)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6*H*-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】



10

【0814】

参考例化合物3 (100 mg) をテトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解させ、4-ブロモ-2-メチル安息香酸 *t*-ブチル (65 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (23 mg)、リン酸カリウム (126 mg) および水 (0.013 mL) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で0.5時間攪拌した。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 (117 mg) を白色粉末の粗精製物として得た。MS (ESI) *m/z* : 571.3 [M+H]⁺

20

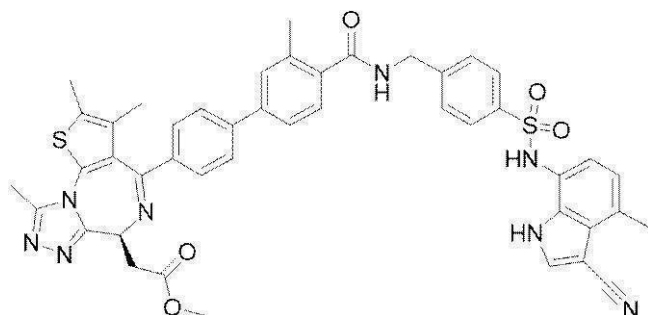
【0815】

(50-2) メチル [(6*S*)-4-{4'-[(4-{(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ[3,2-*f*][1,2,4]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)

30

【0816】

【化274】



40

【0817】

実施例化合物50-1 (113 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。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 (2.0 mL) に溶解させ、室温にて参考例化合物5 (74 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.34 mL)、HATU (90 mg) を加え、同温にて1時間攪拌した。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

50

化合物（１２１ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：８３７．５ [M+H]⁺

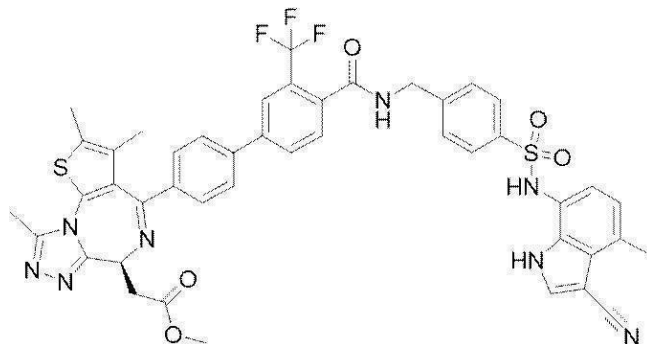
【０８１８】

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 α -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 α -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]⁺

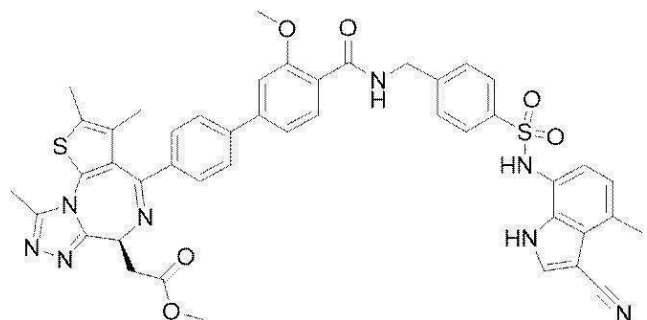
【０８２１】

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 α -ブチルの代わりに４-ブロモ-２-メトキシ安息香酸 α -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]⁺

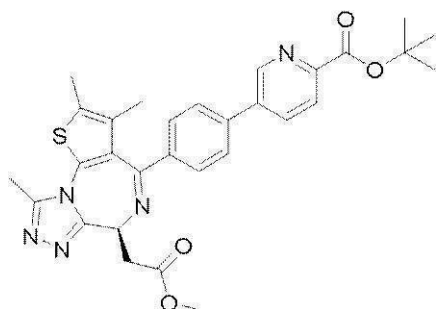
【０８２４】

実施例 53

(53-1) *t*-ブチル 5- {4- [(6*S*)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6*H*-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-カルボキシレート (実施例化合物 53-1)

【0825】

【化277】



10

【0826】

実施例化合物 3 (100 mg)、*t*-ブチル 5-ブロモピリジン-2-カルボキシレート (77 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (23 mg)、リン酸カリウム (126 mg)、水 (0.014 mL) をテトラヒドロフラン (4.0 mL) 中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、100℃で0.5時間攪拌した。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 (109 mg) を無色粘体として得た。MS (ESI) *m/z* : 558.5 [M+H]⁺

20

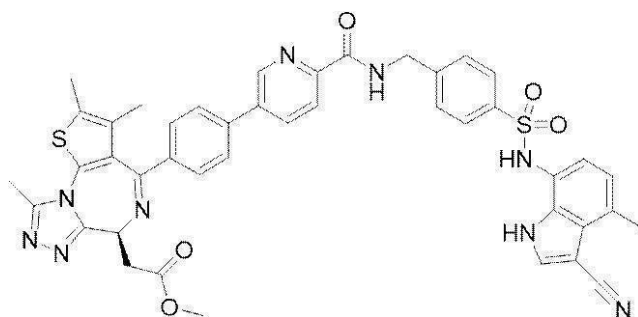
【0827】

(53-2) メチル [(6*S*)-4-(4-{6- [(4- [(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ [3,2-*f*] [1,2,4] 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)

30

【0828】

【化278】



40

【0829】

実施例化合物 53-1 (109 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。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 (73 mg)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL)、HATU (89 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 (104 mg) を乳白色固体として得た。MS (ESI) *m/z*

50

: 824.7 [M+H]⁺

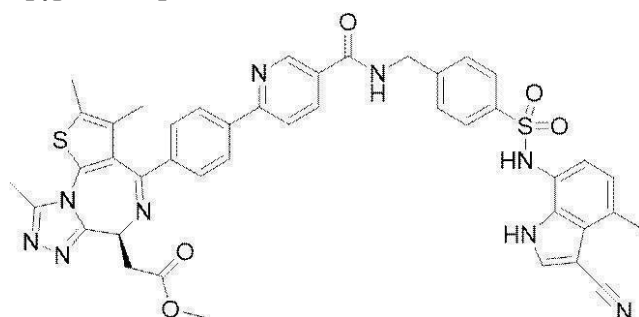
【0830】

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 α -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 α -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]⁺

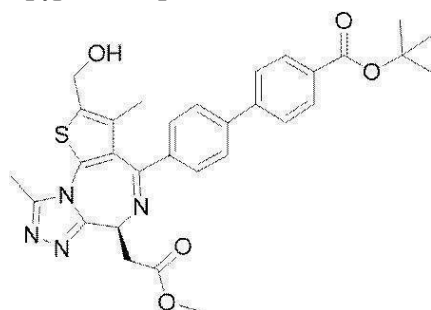
【0833】

実施例55

(55-1) α -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- α -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 (616mg)、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時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食

10

20

30

40

50

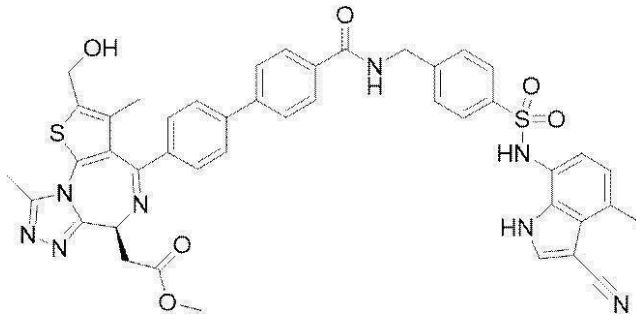
塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝99：1～90：10）で精製することにより標題化合物（610mg）を乳白色固体として得た。MS（ESI） m/z ：573.2 [M+H]⁺

【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]⁺

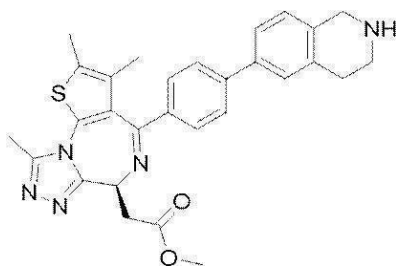
【0839】

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】

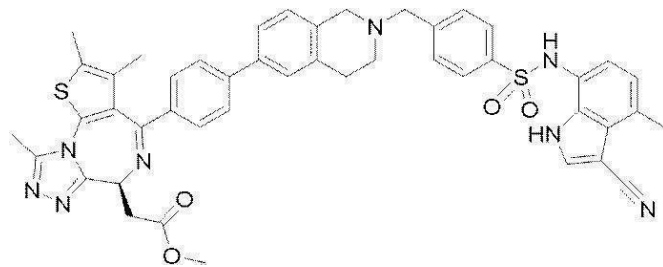
参考例化合物 1 (200 mg)、*t*-ブチル 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(208 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒(38 mg)、X-Phos(23 mg)、リン酸カリウム(307 mg)、水(0.031 mL)およびテトラヒドロフラン(2.4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、90℃で0.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び飽和食塩水を加え、不溶物を濾別し、濾液を分液した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム(1.0 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.0 mL)を室温にて加え、同温にて6時間攪拌した。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(244 mg)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 (60 mg)、参考例化合物 5-1 (44 mg)、クロロホルム(2.0 mL)の混合物にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(50 mg)を室温にて加え、同温にて22時間攪拌した。更にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(50 mg)を室温にて加え、同温にて8時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、室温にて30分間攪拌した。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(10 mM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(74 mg)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 (300 mg)、ピリジン(0.71 mL)、及びテトラヒドロフラン

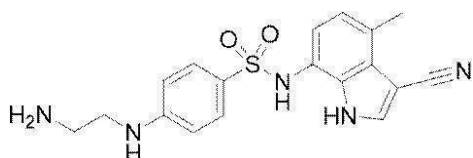
(3.0 mL)の混合物に、4-フルオロベンゼンスルホンクロリド(375 mg)を室温にて加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、及び1 N塩酸を加え分液した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物(580 mg)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 328.1 [M-H]⁻

【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】

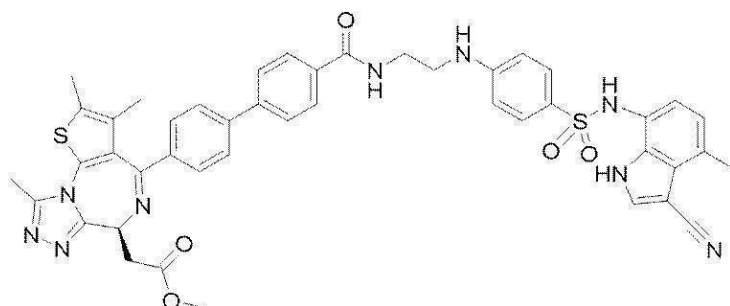
実施例化合物57-1(200 mg)、エチレンジアミン(0.61 mL)、及びテトラヒドロフラン(1.0 mL)の混合物を、マイクロ波照射下、150℃にて0.5時間加熱攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)の混合液で3回抽出した。抽出液を合わせ、少量の飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて懸濁洗浄後、濾取することにより、標題化合物(180 mg)を褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 370.2 [M+H]⁺

【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(41 mg)、参考例化合物4(50 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.043 mL)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)の混合物に、氷冷下HATU(49 mg)を加え、同温にて5分間、室温にて3時間攪拌した。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(45 mg)を桃色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 852.5 [M+H]⁺

【0854】

10

20

30

40

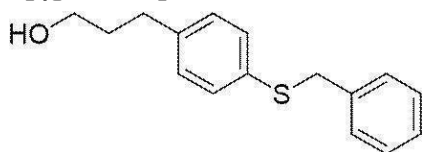
50

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】

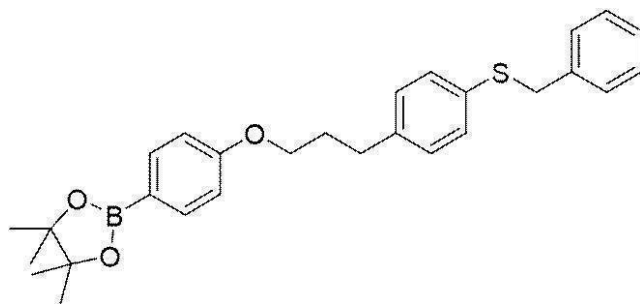
3-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オール(1000mg)、ベンジメルカプタン(0.55mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.41mL)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos、269mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(213mg)、トルエン(15.0mL)の混合物を、窒素雰囲気下、100℃で5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=60：40~20：80、プレカラム：NHシリカゲル)にて精製することにより、標題化合物(681mg)を赤色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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時間攪拌した。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。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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

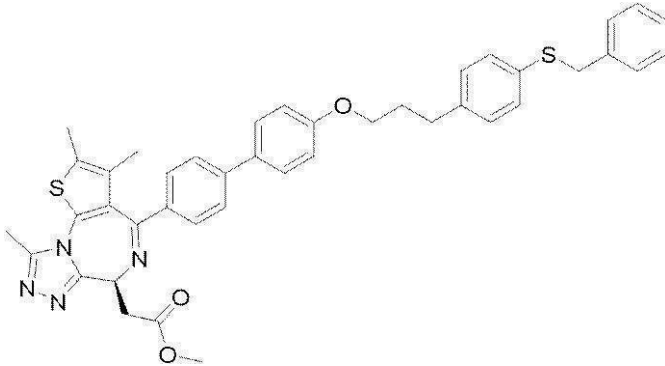
. 7 Hz)

【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】



10

【0862】

参考例化合物 1 (100 mg)、実施例化合物 58-2 (122 mg)、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、12 mg)、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 (21 mg)、リン酸カリウム (154 mg)、水 (0.016 mL) およびテトラヒドロフラン (1.2 mL) の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で0.5時間攪拌した。実施例化合物 58-2 (67 mg)、X-Phos (12 mg)、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 (21 mg) を追加し、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で1時間攪拌した。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 (147 mg) を淡黄色粉末として得た。MS (ESI) m/z : 713.5 [M+H]⁺

20

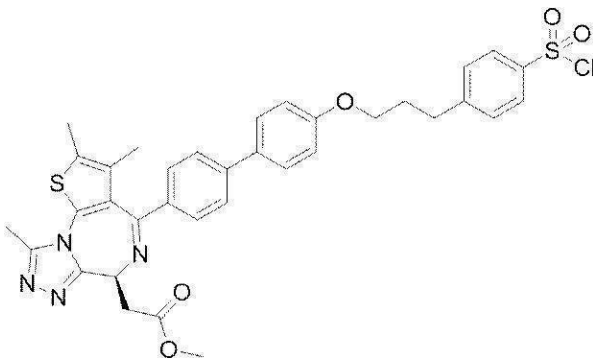
30

【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】



40

【0865】

実施例化合物 58-3 (141 mg) のアセトニトリル (3.0 mL) - 2 N 塩酸 (0

50

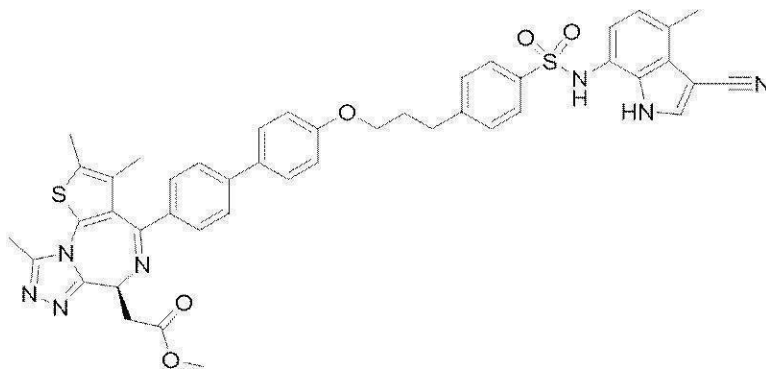
．60 mL）溶液に、氷冷下、N-クロロスクシンイミド（93 mg）を加え、同温にて1.5時間攪拌した。N-クロロスクシンイミド（6 mg）を追加し、同温にて0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水-水（1：1）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝98：2）で精製することにより、標題化合物（134 mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：671.4 $[M - Cl + H_2O]^+$

【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（130 mg）と参考例化合物9（39 mg）のテトラヒドロフラン（2.6 mL）溶液に、室温にてピリジン（0.15 mL）を加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、1 N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（52 mg）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：824.5 $[M + H]^+$

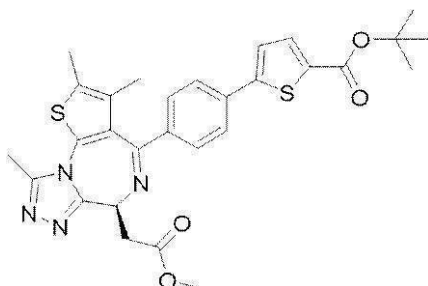
【0869】

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】

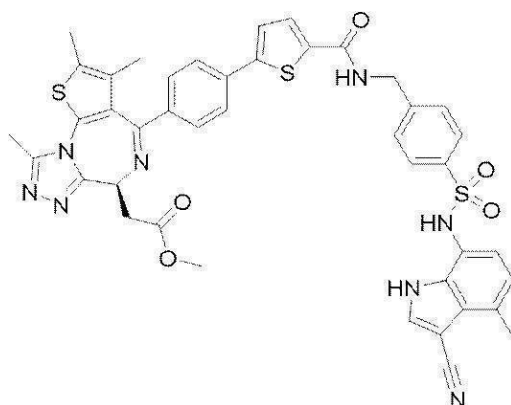
実施例化合物3 (100mg)、*t*-ブチル 5-ブロモチオフェン-2-カルボキシラート (78mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (23mg)、リン酸カリウム (126mg)、水 (0.014mL) をテトラヒドロフラン (4.0mL) 中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、100℃で0.5時間攪拌した。反応液を濾過、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：0～95：5) にて精製することにより、標題化合物 (89mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 563.2 [M+H]⁺

【0872】

(59-2) メチル [(6*S*)-4-(4-{5-[(4-[(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ[3,2-*f*][1,2,4]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時間攪拌した。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時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 [(6*S*)-4-{4'-[(トランス-3-[(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ[3,2-*f*][1,2,4]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】

10

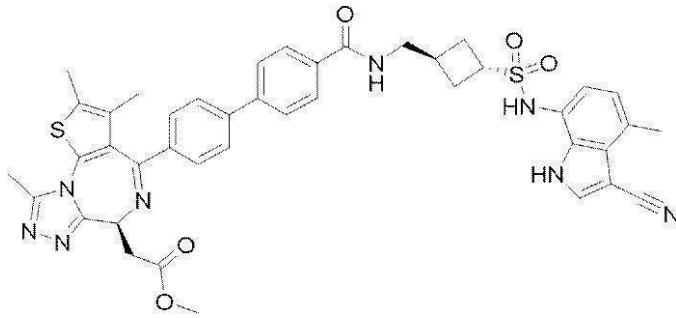
20

30

40

50

【化 2 9 4】



10

【0 8 7 7】

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]⁺

【0 8 7 8】

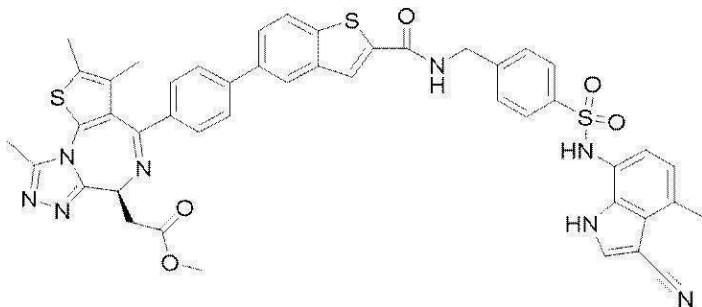
実施例 6 1

(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)

20

【0 8 7 9】

【化 2 9 5】



30

【0 8 8 0】

実施例 50 において、4-ブromo-2-メチル安息香酸 t-ブチルの代わりに t-ブチル 5-ブromo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]⁺

【0 8 8 1】

実施例 6 2

(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)

40

【0 8 8 2】

50

Chemical structure of compound 10, a thiazine derivative. The structure features a thiazine ring system fused to a thiopyran ring, which is further substituted with a benzothiazole moiety and a sulfonamide group.

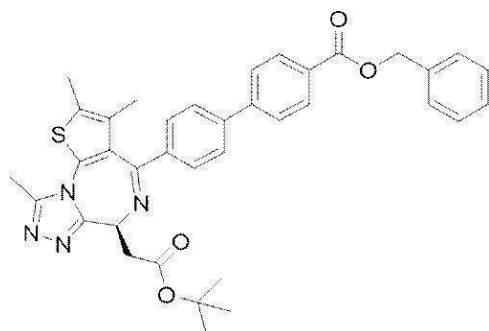
【 0 8 8 3 】

【 0 8 8 4 】

20

【 0 8 8 5 】

【化 2 9 7】



30

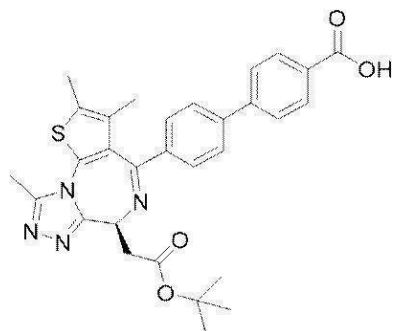
40

【 0 8 8 7 】

【 0 8 8 8 】

50

【化 2 9 8】



10

【0 8 8 9】

実施例化合物 6 3 - 1 (1 0 3 m g) をメタノール (5 . 0 m L) に溶解し、1 0 % 水酸化パラジウム炭素 (4 6 m g) を加え、反応容器を水素置換し、室温で 1 時間攪拌した。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 (8 9 m g) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 5 4 3 . 4 [M+H]⁺

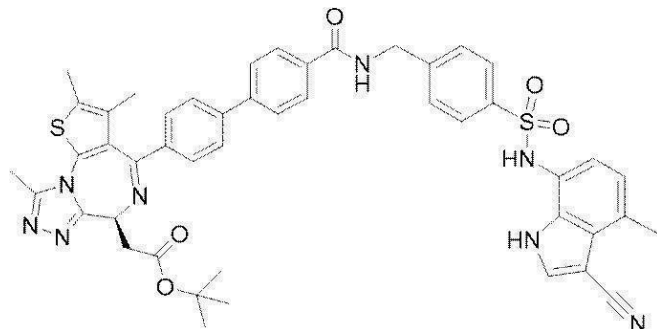
【0 8 9 0】

(6 3 - 3) α -ブチル [(6 S) - 4 - {4' - [(4 - [(3 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 3)

20

【0 8 9 1】

【化 2 9 9】



30

【0 8 9 2】

実施例化合物 6 3 - 2 (4 3 m g)、参考例化合物 5 (3 0 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 . 0 m L) 溶液に、室温にて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 2 7 m L) と HATU (3 7 m g) を加え、同温にて 3 時間攪拌した。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 = 9 8 : 2 ~ 9 5 : 5) することにより、標題化合物 (3 8 m g) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 6 5 . 5 [M+H]⁺

40

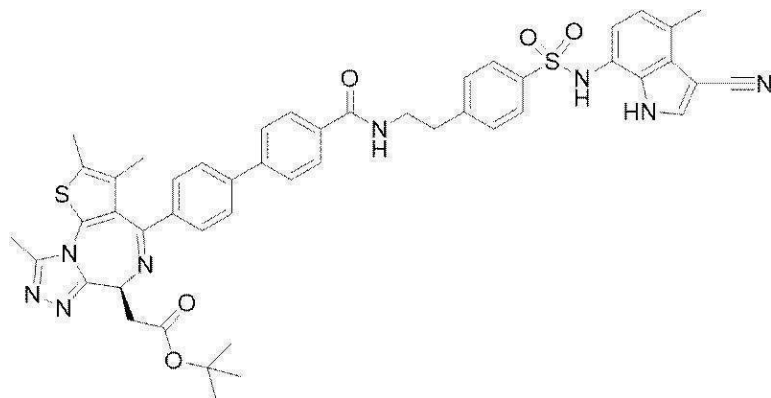
【0 8 9 3】

実施例 6 4

(6 4 - 1) α -ブチル [(6 S) - 4 - {4' - [(2 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 4)

50

【化 3 0 0】



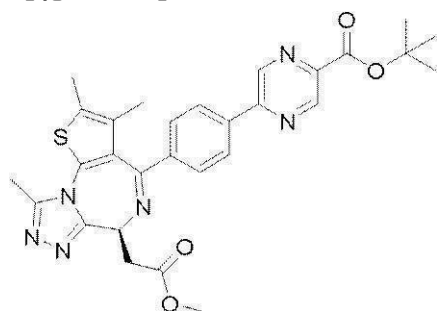
【 0 8 9 5 】

20

实施例 65

【化 3 0 1】

30



40

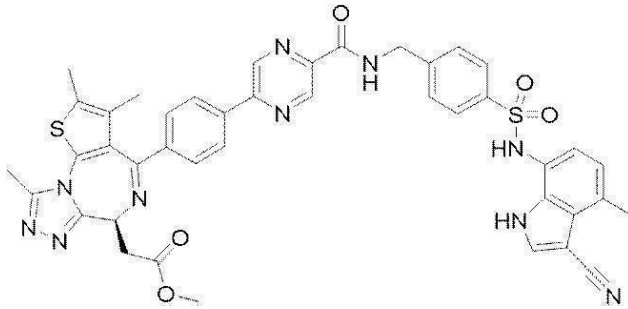
【 0 8 9 9 】

50

〕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】



10

【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]⁺

20

【0902】

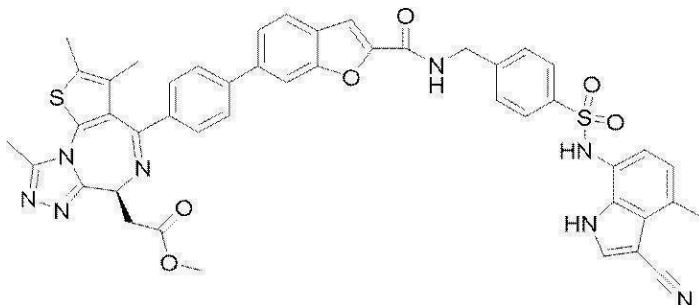
実施例66

(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)

30

【0903】

【化303】



40

【0904】

実施例50において、4-ブromo-2-メチル安息香酸 t-ブチルの代わりに t-ブチル 6-ブromo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

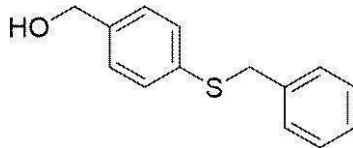
(67-1)〔4-(ベンジルスルファニル)フェニル〕メタノール(実施例化合物67

50

- 1)

【0906】

【化304】



【0907】

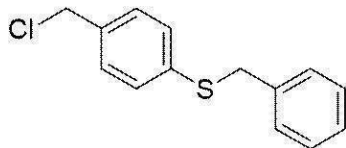
(4-ブロモフェニル)メタノール(2000mg)、ベンジルメルカプタン(1.5 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.78mL)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos、1237mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(980mg)、トルエン(10.0 mL)の混合物を、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、150℃で0.5時間撹拌した。室温まで放冷後、不溶物を濾去し、濾物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90：10～50：50、プレカラム：NHシリカゲル)にて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。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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】

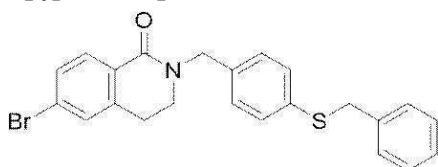
実施例化合物67-1(556mg)のトルエン(5.6mL)懸濁液に、室温にて塩化チオニル(0.21mL)を加え、同温にて0.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物(592mg)を淡褐色固体の粗精製物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.13(2H, s), 4.54(2H, s), 7.18-7.35(9H, m)

【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(115m

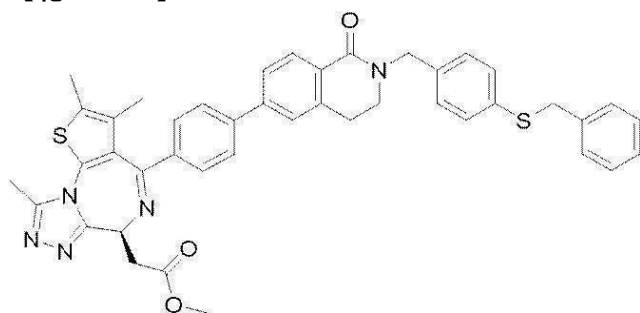
g, 60%, 流動パラフィンに分散)を加え10分撹拌した後、実施例化合物67-2 (585mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)溶液を加え、同温にて2時間撹拌した。反応液に1N塩酸と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水-水(1:1)で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~80:20)にて精製し、標題化合物(717mg)を淡黄色固体として得た。MS(ESI)m/z:438.2, 440.2 [M+H]⁺

【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】

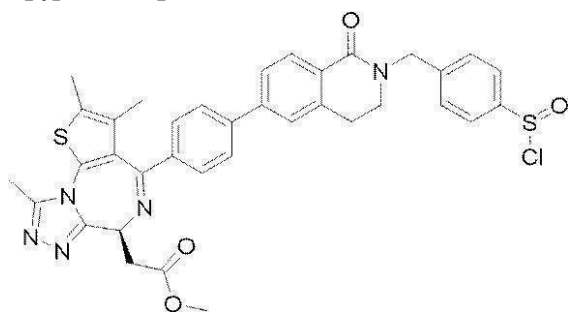
参考例化合物3(100mg)をテトラヒドロフラン(1.3mL)に溶解させ、実施例化合物67-3(104mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23mg)、リン酸カリウム(126mg)および水(0.013mL)を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で0.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を珪藻土で濾去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100)で精製することにより、標題化合物(151mg)を白色粉末の粗精製物として得た。MS(ESI)m/z:738.5 [M+H]⁺

【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】

10

20

30

40

50

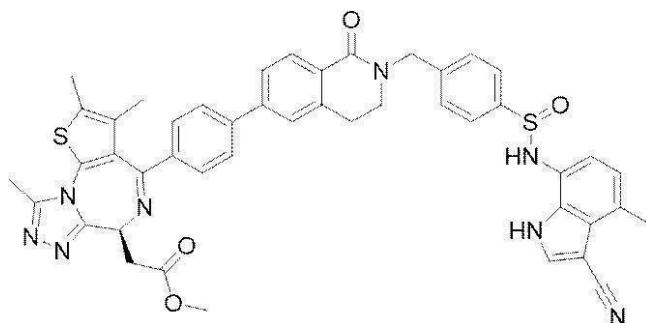
実施例化合物 67-4 (145 mg) のアセトニトリル (3.0 mL) - 2 N 塩酸 (0.60 mL) 懸濁液に、氷冷下、N-クロロスクシンイミド (92 mg) を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。N-クロロスクシンイミド (8 mg) を追加し、同温にて 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水-水 (1:1)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 98:2) で精製することにより、標題化合物 (80 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 696.4 $[M-Cl+H_2O]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.74 (3H, d, $J=0.6$ Hz), 2.43 (3H, d, $J=0.6$ Hz), 2.69 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.59 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.67 (2H, dd, $J=7.1, 4.1$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.66 (1H, dd, $J=7.8, 6.4$ Hz), 4.91 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.51-7.64 (7H, m), 7.96-8.07 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.2$ Hz)

【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 (77 mg) と参考例化合物 9 (22 mg) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、室温にてピリジン (0.085 mL) を加え、同温にて 16 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1 N 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 (70 mg) 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】

10

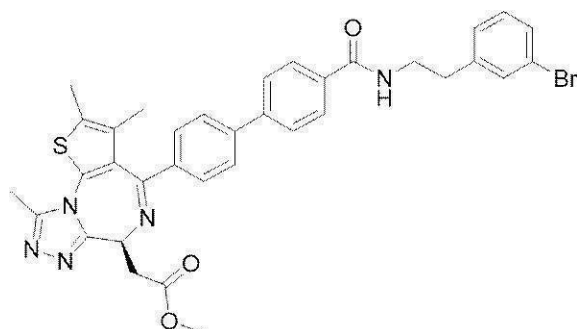
20

30

40

50

【化 3 1 0】



10

【0 9 2 5】

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 $[M+H]^+$

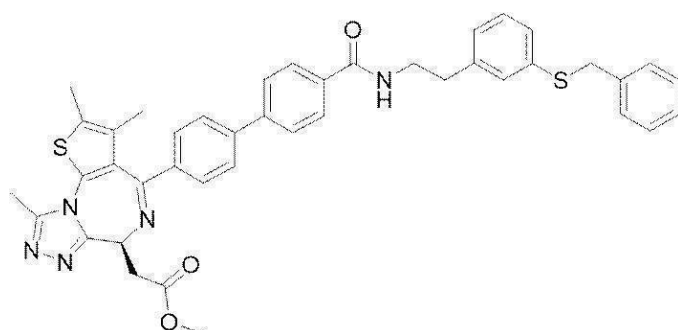
【0 9 2 6】

(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)

20

【0 9 2 7】

【化 3 1 1】



30

【0 9 2 8】

窒素気流下、実施例化合物 68-1 (183 mg)、ベンジルメルカプタン (0.038 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (25 mg)、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 (31 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.070 mL) をトルエン (3.0 mL) - テトラヒドロフラン (1.5 mL) 混合溶媒中、マイクロ波照射下、150℃で0.5時間攪拌した。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 (193 mg) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 726.4 $[M+H]^+$

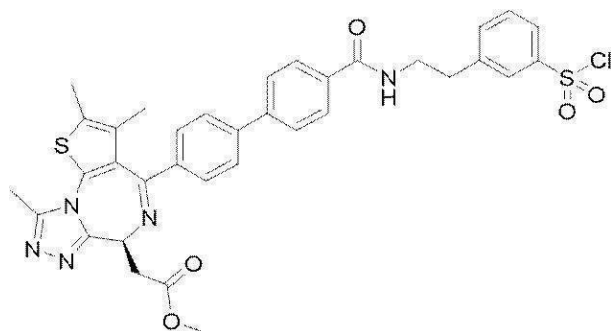
40

【0 9 2 9】

(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)

【0 9 3 0】

50

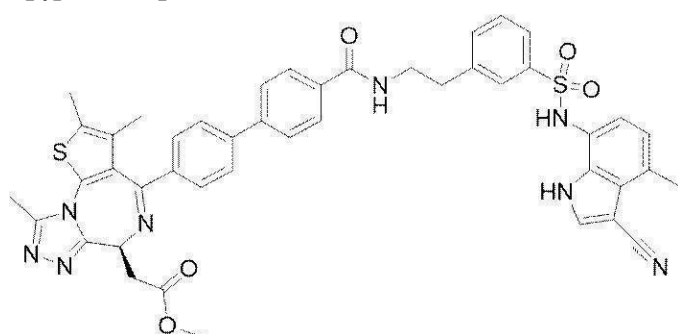


10

実施例化合物 68-2 (193 mg) のアセトニトリル (5.0 mL) - 2 N 塩酸 (1.0 mL) 混合溶液を 0℃ に冷却し、N-クロロコハク酸イミド (124 mg) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 (183 mg) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 684.3 $[M-C_2H_5 + H_2O]^+$

20

(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)



30

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]⁺

40

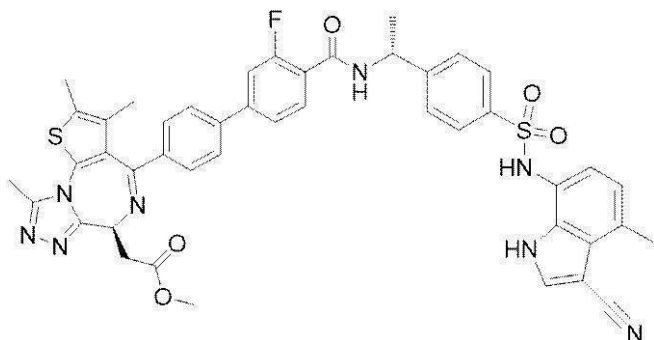
实施例 69

(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)

【 0 9 3 6 】

50

【化 3 1 4】



10

【0 9 3 7】

参考例化合物 12-1 (84 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。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 (1.5 mL) に溶解させ、室温にて参考例化合物 17 (63 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL)、HATU (67 mg) を加え、同温にて 16 時間攪拌した。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 (77 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 855.5 $[M+H]^+$

20

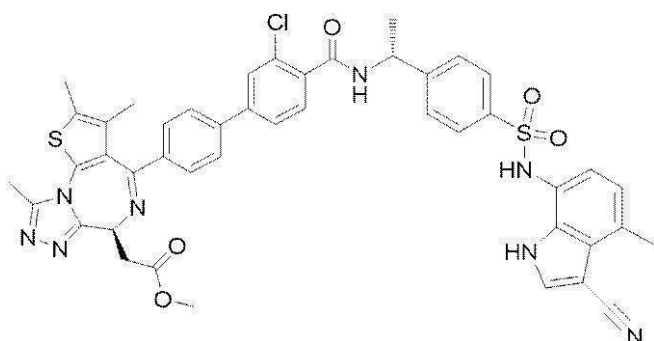
【0 9 3 8】

実施例 7 0

(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)

【0 9 3 9】

【化 3 1 5】



40

【0 9 4 0】

参考例化合物 13 (80 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.6 mL) 溶液に、室温にて参考例化合物 17 (65 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.078 mL)、HATU (69 mg) を加え、同温にて 16 時間攪拌した。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 (53 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 871.5, 873.5 $[M+H]^+$

50

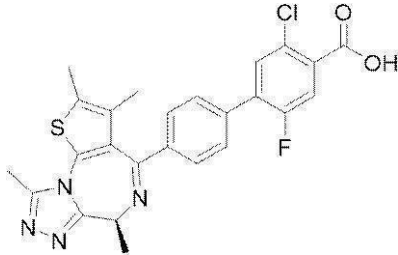
【0941】

実施例 7 1

(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】



10

【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 テーブチル (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]⁺

20

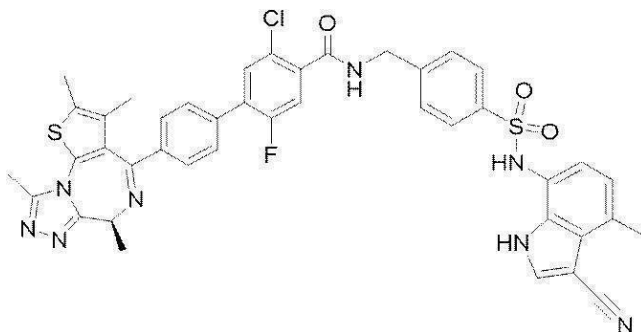
30

【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】



40

【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

50

． 0 5 4 m L) 、 H A T U (4 6 m g) 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 = 9 8 : 2 ~ 9 5 : 5) することにより、標題化合物 (3 1 m g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m / z : 8 1 7 . 3 , 8 1 9 . 3 [M + H] ⁺

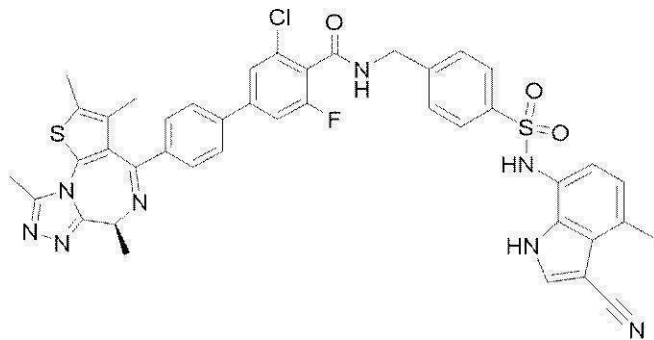
【 0 9 4 7 】

実施例 7 2

(7 2 - 1) 3 - クロロ - N - ({ 4 - [(3 - シアノ - 4 - メチル - 1 H - 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 ' - [(6 S) - 2 , 3 , 6 , 9 - テトラメチル - 6 H - 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 7 2)

【 0 9 4 8 】

【 化 3 1 8 】



【 0 9 4 9 】

実施例 7 1 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、(7 1 - 1) - (7 1 - 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 : 8 1 7 . 3 , 8 1 9 . 3 [M + H] ⁺

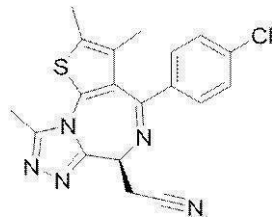
【 0 9 5 0 】

実施例 7 3

(7 3 - 1) [(6 S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - 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 7 3 - 1)

【 0 9 5 1 】

【 化 3 1 9 】



【 0 9 5 2 】

(6 S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - 酢酸 (5 0 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (6 . 0 m L) 溶液に 2 8 % アンモニア水

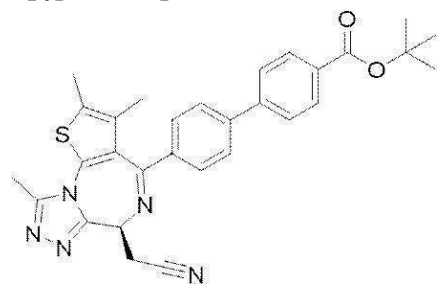
(0.30 mL)を加えた後、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (170 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSCl) (311 mg)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (18.0 mL)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.85 mL)で溶解した後、無水トリフルオロ酢酸 (0.34 mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。さらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.43 mL)、無水トリフルオロ酢酸 (0.17 mL)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、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 (255 mg)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 (114 mg)、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 (227 mg)、炭酸カリウム (124 mg)、テトラヒドロフラン (3.0 mL)、水 (0.80 mL)、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 (22 mg)、S-phos (12 mg)の混合物を加熱還流下で3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、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 (165 mg)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】

10

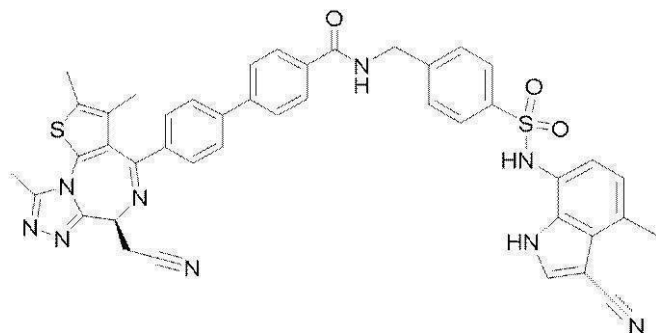
20

30

40

50

【化 3 2 1】



10

【0 9 5 8】

実施例化合物 73-2 (50 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。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 (1.0 mL) に溶解させ、室温にて参考例化合物 5 (36 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL)、HATU (44 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。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 (51 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 790.3 [M+H]⁺

20

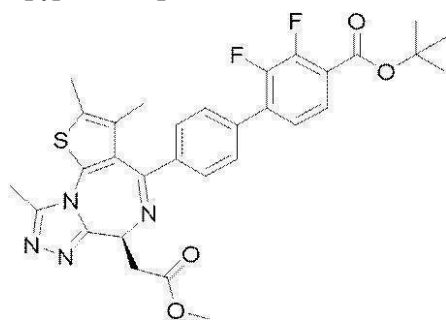
【0 9 5 9】

実施例 7 4

(74-1) *tert*-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)

【0 9 6 0】

【化 3 2 2】



30

【0 9 6 1】

参考例化合物 3 (100 mg) をテトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解させ、4-ブロモ-2, 3-ジフルオロ安息香酸 *tert*-ブチル (70 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (23 mg)、リン酸カリウム (126 mg) および水 (0.013 mL) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、90℃で 0.5 時間攪拌した。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 (125 mg) を白色粉体の粗精製物として得た。MS (ESI) m/z: 593.4 [M+H]⁺

40

【0 9 6 2】

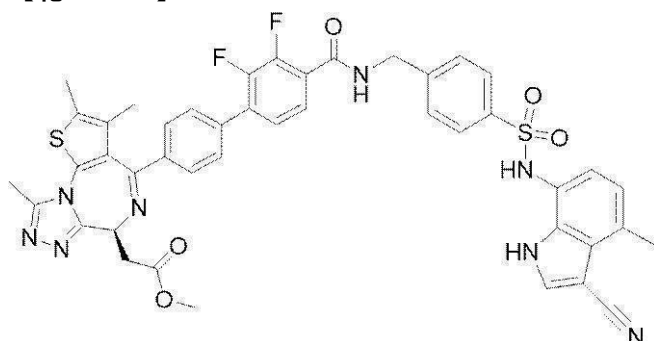
(74-2) メチル [(6S) -4-{4'-[({4-[(3-シアノ-4-メチル-

50

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

【0 9 6 3】

【化 3 2 3】



10

【0 9 6 4】

実施例化合物 7 4-1 (117 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。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 (2.0 mL) に溶解させ、室温にて参考例化合物 5 (74 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.34 mL)、HATU (90 mg) を加え、同温にて1時間攪拌した。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 (108 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 859.5 [M+H]⁺

20

【0 9 6 5】

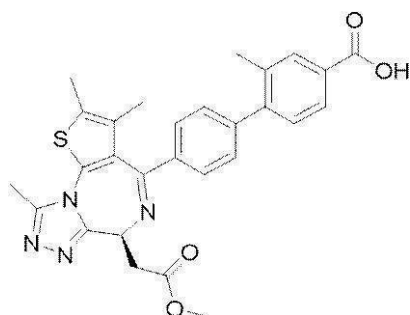
実施例 7 5

(7 5-1) 4'-[(6 S)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2, 3, 9-トリメチル-6 H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピシン-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 7 5-1)

30

【0 9 6 6】

【化 3 2 4】



40

【0 9 6 7】

参考例化合物 3 (55 mg) をテトラヒドロフラン (0.8 mL) に溶解させ、4-ブロモ-3-メチル安息香酸 (22 mg)、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, 5 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (8 mg)、フッ化セシウム (46 mg) および水 (0.2 mL) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、120℃で0.5時間攪拌した。

50

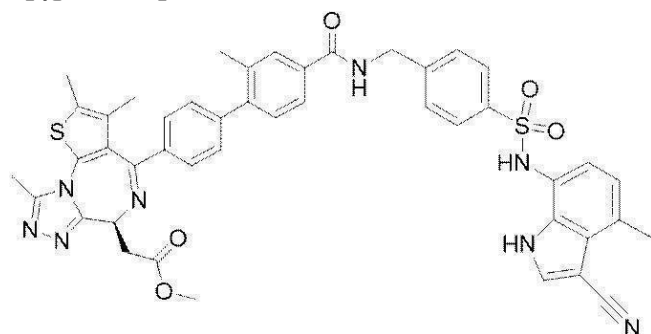
反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で2回抽出した。水層を合わせ、氷冷下に2 N 塩酸を少しずつ加えてpH=1にした。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物(52 mg)を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 515 . 3 [M+H]⁺

【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(50 mg)と参考例化合物5(37 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液に、室温にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.050 mL)、HATU(45 mg)を加え、同温にて1時間攪拌した。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(59 mg)をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 837.4 [M+H]⁺

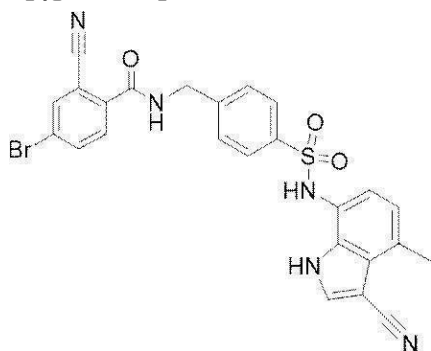
【0971】

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(100 mg)と参考例化合物5(158 mg)のN

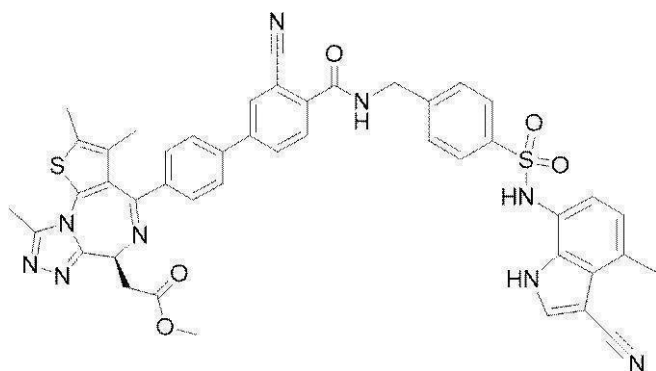
、N-ジメチルホルムアミド（2.2 mL）溶液に、室温にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.23 mL）、HATU（202 mg）を加え、同温にて2日間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で2回、飽和食塩水-水（1：1）で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて2回精製（クロロホルム：メタノール＝98：2）することにより、標題化合物（29 mg）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z ：548.1, 550.1 $[M+H]^+$

【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（25 mg）をテトラヒドロフラン（0.8 mL）に溶解させ、実施例化合物76-1（24 mg）、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, 2 mg）、X-Phosアミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒（4 mg）、フッ化セシウム（20 mg）および水（0.2 mL）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（13 mg）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】

10

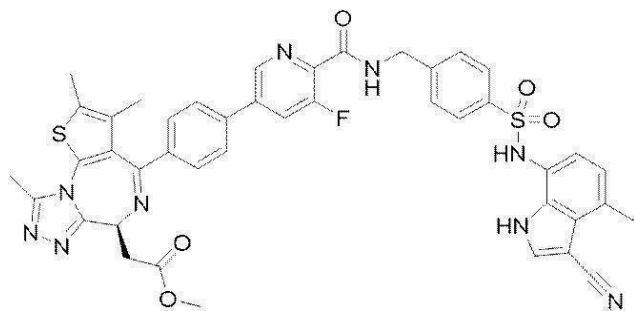
20

30

40

50

【化 3 2 8】



10

【0 9 7 9】

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]⁺

【0 9 8 0】

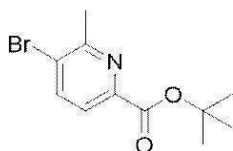
実施例 78

(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)

【0 9 8 1】

20

【化 3 2 9】



【0 9 8 2】

5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸 (500 mg)、二炭酸ジ-*t*-ブチル (1010 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (28 mg) をテトラヒドロフラン (5.0 mL) 中、室温で 3 時間攪拌した。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 (572 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 215.9, 217.9 [M-*t*Bu+2H]⁺

30

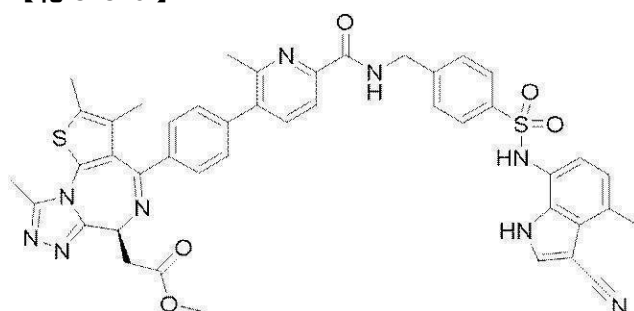
【0 9 8 3】

(78-2) メチル [(6*S*)-4-(4-{6-[(4-{(3-シアノ-4-メチル-1*H*-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-6*H*-チエノ[3,2-*f*][1,2,4]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)

【0 9 8 4】

40

【化 3 3 0】



50

【0985】

実施例53において α -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]⁺

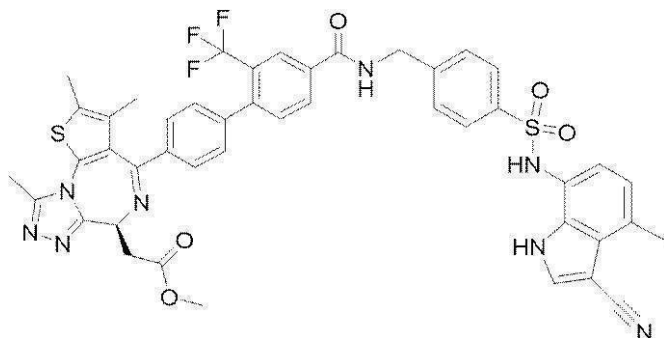
【0986】

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]⁺

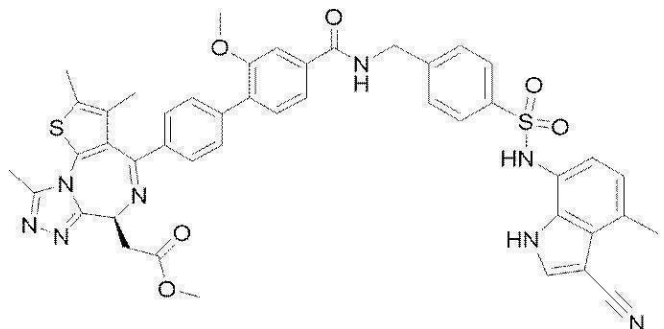
【0989】

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、標題化合物を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 891.4 [M+H]⁺

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]⁺

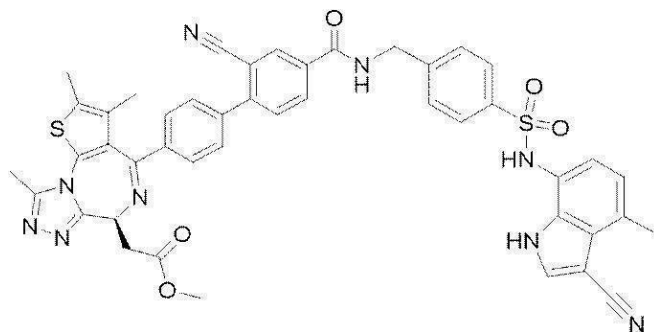
【0992】

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romo-3-メチル安息香酸の代わりに4-ブromo-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]⁺

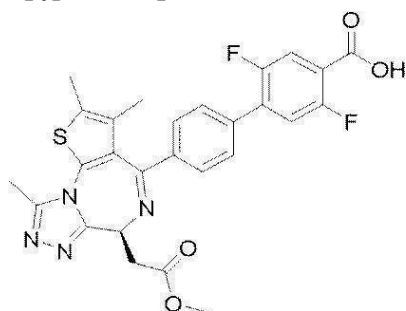
【0995】

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romo-3-メチル安息香酸の代わりに4-ブromo-2,5-ジフルオロ安息香酸 (48 mg) 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 (116 mg) を白色粉体の粗精製物として得た。MS (ESI) m/z : 537.3 [M + H]⁺

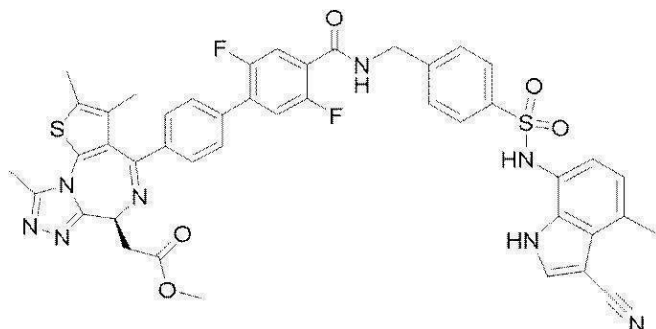
【0998】

(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-6
H-チエノ[3,2-f][1,2,4]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】



10

【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]⁺

20

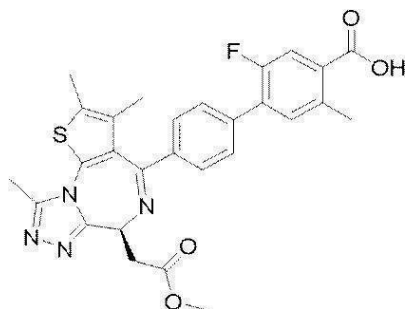
【1001】

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】



30

【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]⁺

40

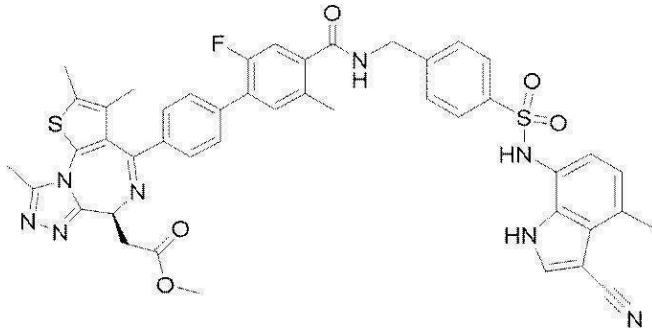
【1004】

(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】

50

【化 3 3 7】



10

【1 0 0 6】

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 (40 mg) 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 (45 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 855.4 [M+H]⁺

【1 0 0 7】

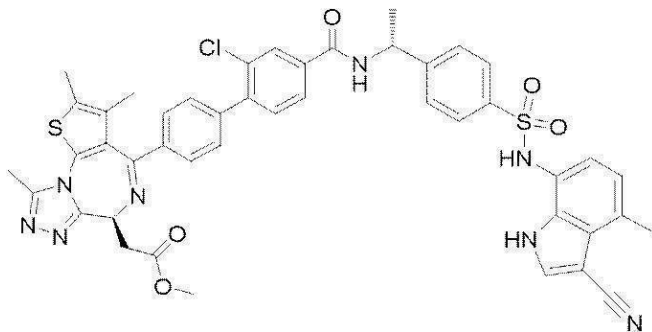
実施例 84

(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)

20

【1 0 0 8】

【化 3 3 8】



30

【1 0 0 9】

参考例化合物 19 (85 mg) と参考例化合物 17 (68 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.7 mL) 溶液に、室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.083 mL)、HATU (73 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。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 (42 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 871.4 [M+H]⁺

40

【1 0 1 0】

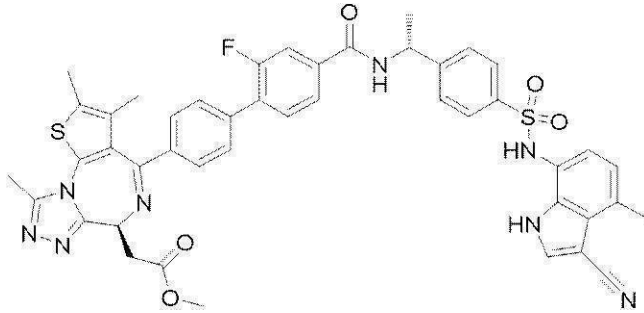
実施例 85

(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)

【1 0 1 1】

50

【化 3 3 9】



10

【1 0 1 2】

参考例化合物 18 (50 mg) と参考例化合物 17 (42 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に、室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.050 mL)、HATU (44 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。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 (70 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 855.5 [M+H]⁺

【1 0 1 3】

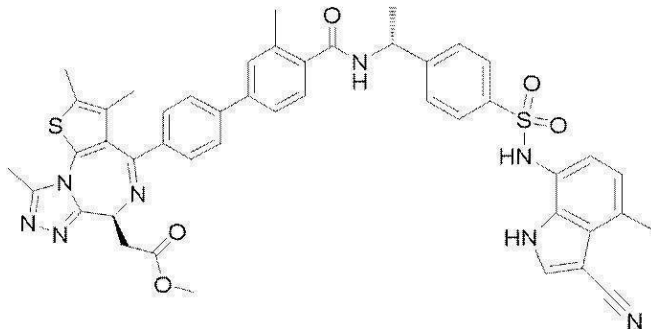
20

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)

【1 0 1 4】

【化 3 4 0】



30

【1 0 1 5】

参考例化合物 20 (50 mg) と参考例化合物 17 (42 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に、室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.050 mL)、HATU (45 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。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 (62 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 851.4 [M+H]⁺

40

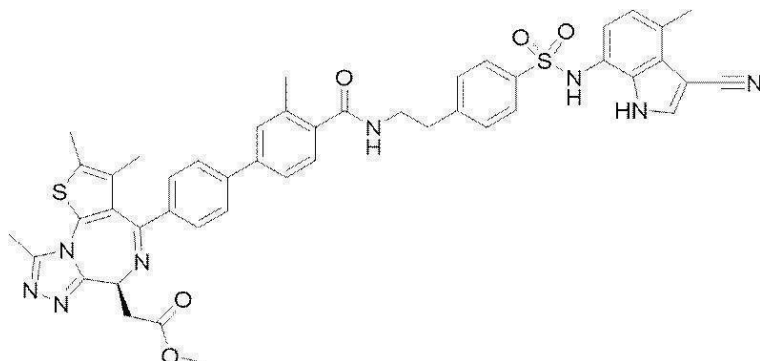
【1 0 1 6】

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]

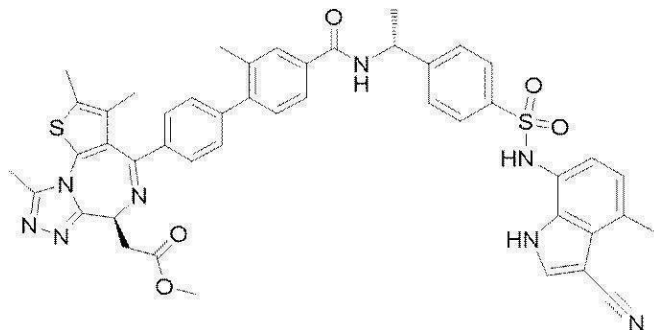
50

【化 3 4 1】



【 1 0 1 9 】

【化 3 4 2】



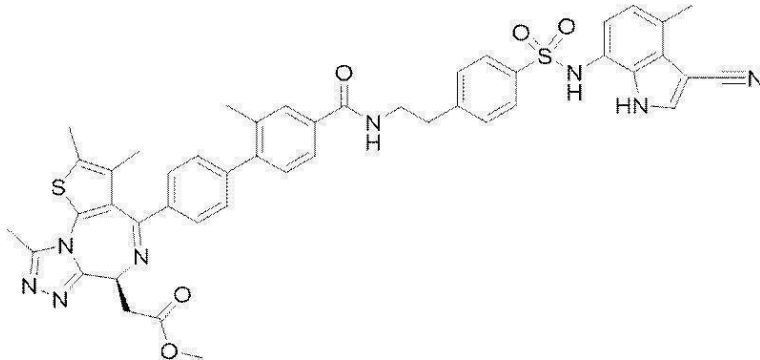
【1 0 2 2】

50

－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】



10

【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】

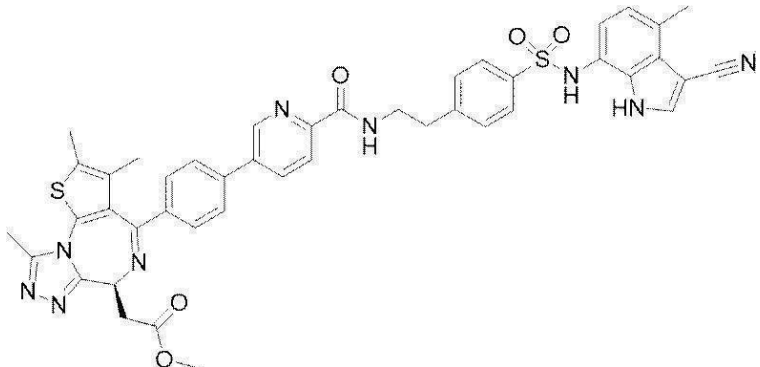
20

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】



30

【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〕⁺

40

【１０２８】

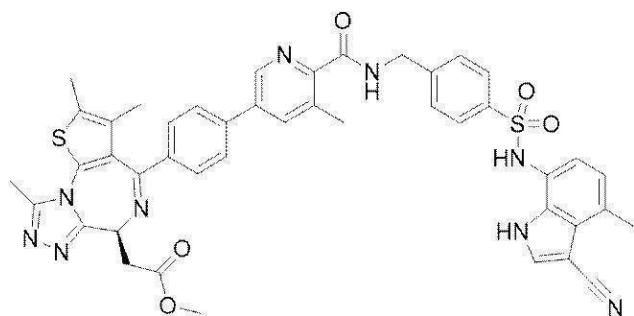
実施例９１

（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】

50

【化 3 4 5】



10

【1 0 3 0】

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]⁺

【1 0 3 1】

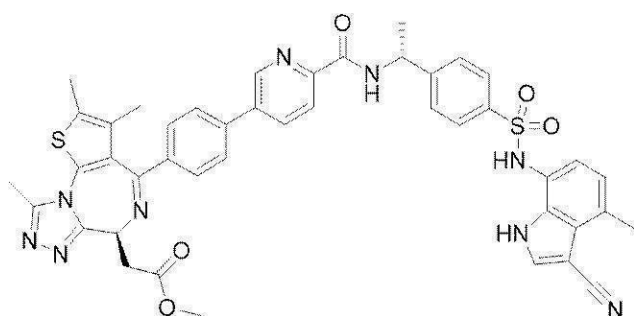
実施例 92

(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)

20

【1 0 3 2】

【化 3 4 6】



30

【1 0 3 3】

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]⁺

【1 0 3 4】

実施例 93

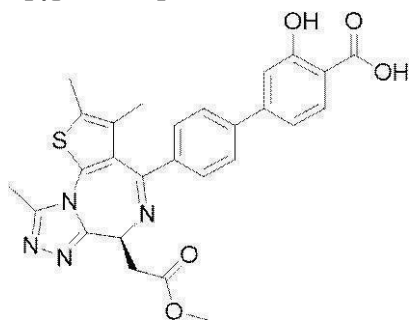
(93-1) 3-ヒドロキシ-4'-[(6S) - 6 - (2-メトキシ-2-オキソエチル) - 2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-4-イル] [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボン酸 (実施例化合物 93-1)

40

【1 0 3 5】

50

【化 3 4 7】



10

【1 0 3 6】

参考例化合物 3 (204 mg) をテトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解させ、4-ブromo-3-メチル安息香酸 (83 mg)、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, 18 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (30 mg)、フッ化セシウム (175 mg) および水 (0.5 mL) 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 (130 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 517.3 [M+H]⁺

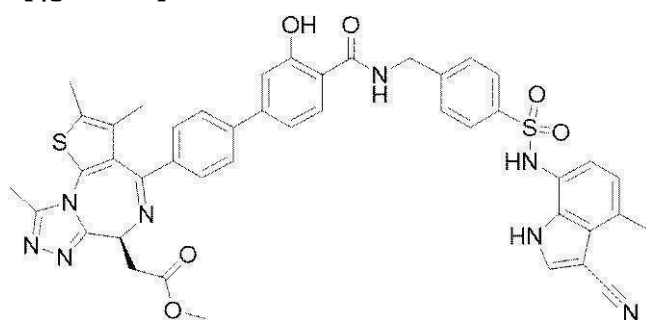
20

【1 0 3 7】

(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)

【1 0 3 8】

【化 3 4 8】



30

【1 0 3 9】

実施例化合物 93-1 (68 mg) と参考例化合物 5 (54 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にて1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt, 22 mg)、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 (WSCl, 31 mg) 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 (72 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 839.4 [M+H]⁺

40

【1 0 4 0】

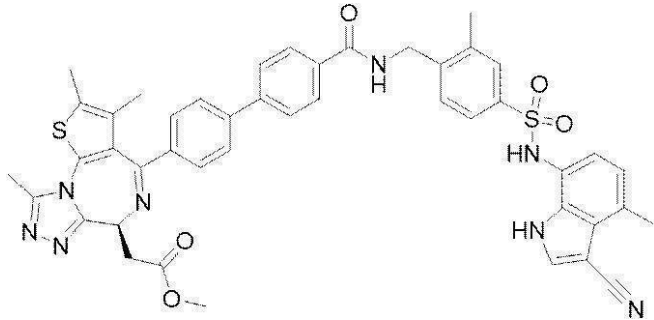
実施例 9 4

50

(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】



10

【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]⁺

20

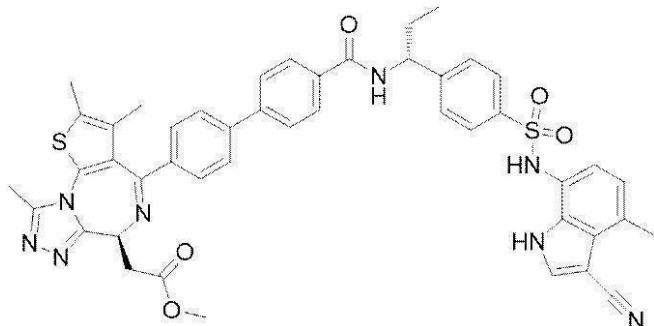
【1043】

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】



30

【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]⁺

40

【1046】

実施例96

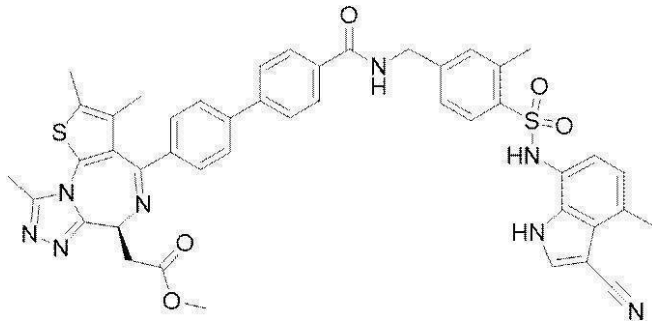
(96-1) メチル [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)スルファモイル}-3-メチルフェニル)メチル)カルバモイル}[1,1'-ビフェニル]-4-イル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]

50

ル] アセタート (実施例化合物 96)

【1047】

【化351】



10

【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】

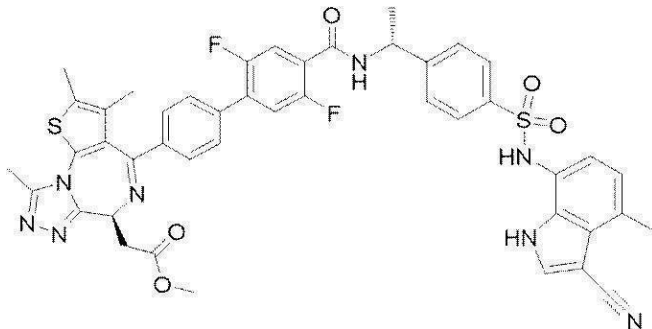
実施例 97

(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)

20

【1050】

【化352】



30

【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 (40 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (48 mg) を乳白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 873.7 [M+H]⁺

【1052】

実施例 98

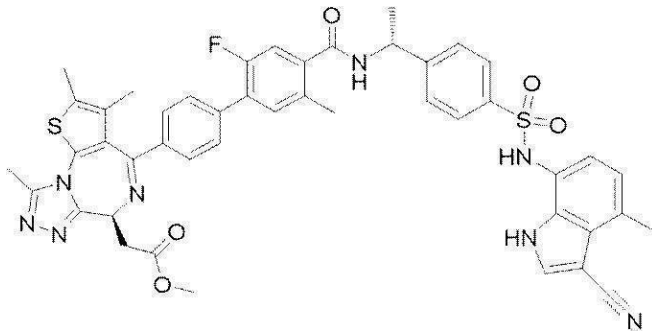
(98-1) メチル [(6S) - 4 - (4' - { [(1R) - 1 - {4 - [(3-シアノ - 4-メチル-1H-インドール-7-イル) スルファモイル] フェニル} エチル] カルバモイル} - 2'-フルオロ-5'-メチル [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) - 2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル] アセタート (実施例化合物 98)

40

【1053】

50

【化 3 5 3】



10

【1 0 5 4】

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 (30 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (34 mg) を乳白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 869.7 [M+H]⁺

【1 0 5 5】

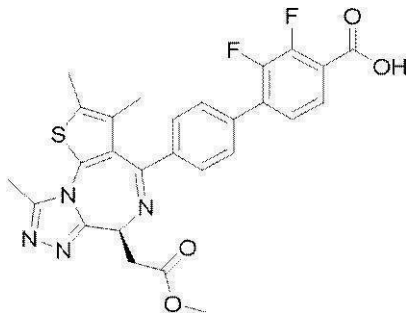
実施例 99

(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)

20

【1 0 5 6】

【化 3 5 4】



30

【1 0 5 7】

参考例化合物 3 (362 mg) をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解させ、4-ブromo-2,3-ジフルオロ安息香酸 (150 mg)、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, 30 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (50 mg)、フッ化セシウム (289 mg) および水 (0.75 mL) を加え、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、120℃で 0.5 時間攪拌した。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 (365 mg) を淡黄色粉体の粗精製物として得た。MS (ESI) m/z : 537.2 [M+H]⁺

40

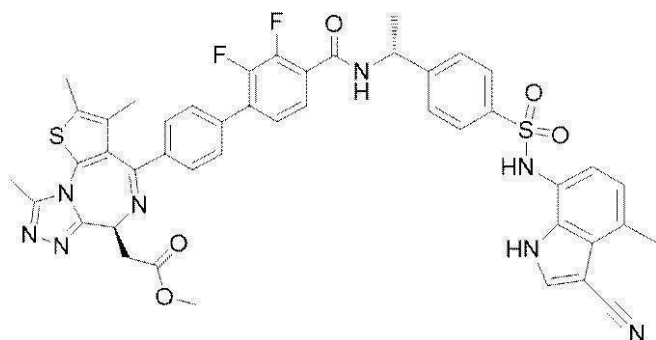
【1 0 5 8】

(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)

【1 0 5 9】

50

【化 3 5 5】



10

【1 0 6 0】

実施例化合物 99-1 (50 mg) と参考例化合物 17 (40 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.49 mL)、HATU (43 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。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 (60 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 873.7 [M+H]⁺

20

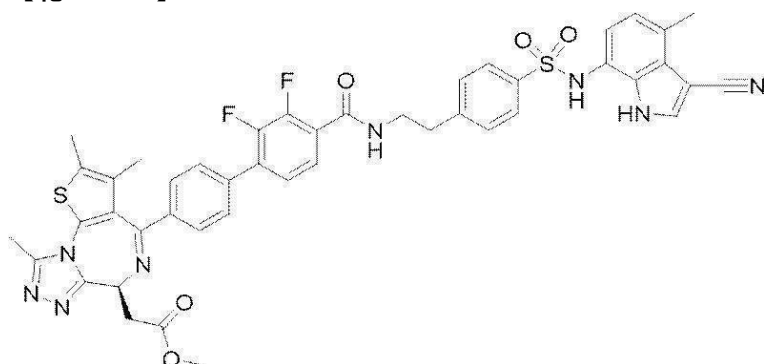
【1 0 6 1】

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)

【1 0 6 2】

【化 3 5 6】



30

【1 0 6 3】

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 (50 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (60 mg) を乳白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 873.4 [M+H]⁺

40

【1 0 6 4】

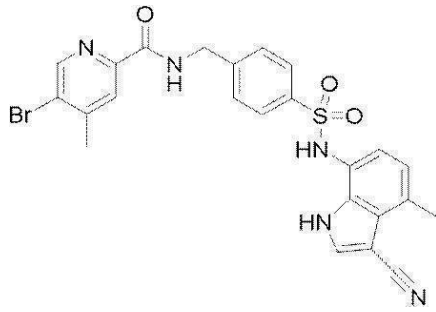
実施例 101

(101-1) 5-ブromo-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)

【1 0 6 5】

50

【化 3 5 7】



10

【1 0 6 6】

実施例 2 において参考例化合物 1 2 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]⁻

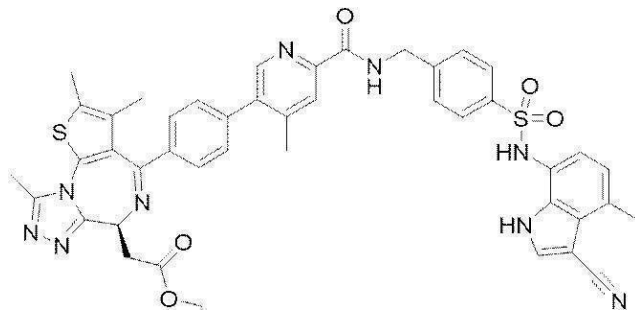
【1 0 6 7】

(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)

20

【1 0 6 8】

【化 3 5 8】



30

【1 0 6 9】

窒素気流下、実施例化合物 101-1 (134 mg)、参考例化合物 3 (126 mg)、XPhos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (20 mg)、XPhos (12 mg)、フッ化セシウム (113 mg) を水 (1.0 mL) - テトラヒドロフラン (4.0 mL) 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 (114 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 838.7 [M+H]⁺

40

【1 0 7 0】

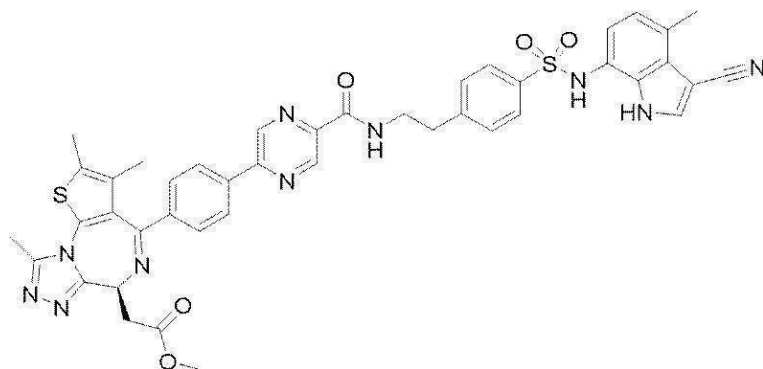
実施例 102

(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)

【1 0 7 1】

50

【化 3 5 9】



10

【1072】

実施例化合物 65-1 (68 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。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 (47 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL)、HATU (55 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 (79 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 839.2 [M+H]⁺

20

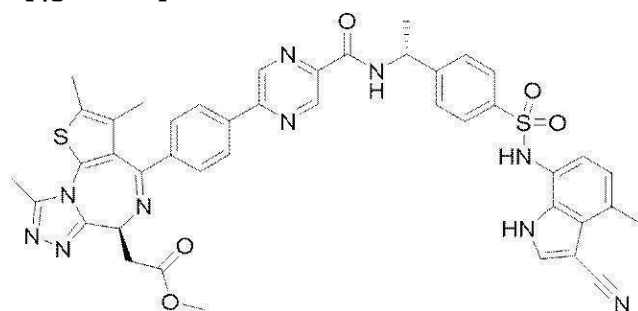
【1073】

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 3 6 0】



30

【1075】

実施例化合物 65-1 (68 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。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 (47 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL)、HATU (55 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 (74 mg) をベージュ色固体として得た。MS (ESI) m/z : 839.2 [M+H]⁺

40

【1076】

実施例 104

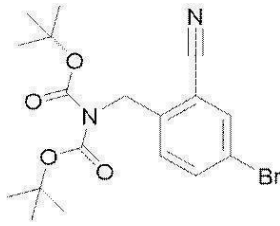
(104-1) ジ-tert-ブチル [(4-ブromo-2-シアノフェニル) メチル] - 2 -

50

イミドジカーボナート（実施例化合物 104-1）

【1077】

【化361】



10

【1078】

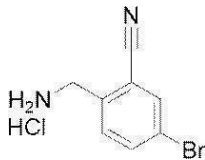
5-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾニトリル(500mg)とジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート(396mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)溶液に、室温にて炭酸セシウム(1778mg)を加え、60℃にて0.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水-水(1:1)で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=98:2~90:10)で精製することにより、標題化合物(703mg)を無色油状物として得た。MS(ESI)m/z: 311.1, 313.2 [M-Boc+2H]⁺

【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】



20

【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)

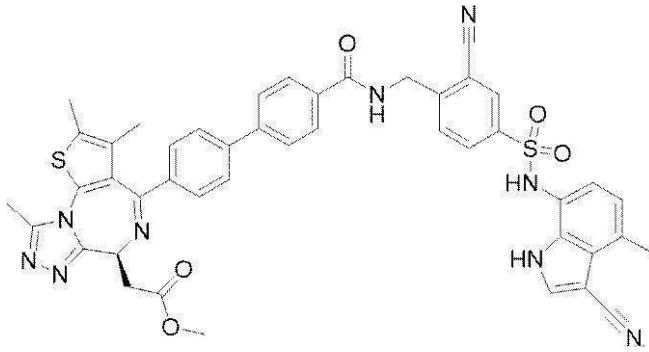
【1083】

30

40

50

【化 3 6 3】



10

【1 0 8 4】

実施例 25 において、4-ブromo-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]⁺

【1 0 8 5】

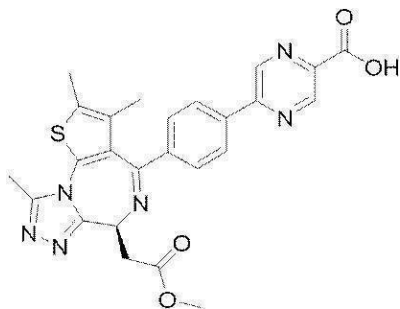
実施例 105

(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)

20

【1 0 8 6】

【化 3 6 4】



30

【1 0 8 7】

実施例化合物 65-1 (218 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。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攪拌し、飽和重曹水を少しずつ加えて pH 8 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 1 N 塩酸をゆっくり加えて pH 5 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 (161 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 503.1 [M+H]⁺

40

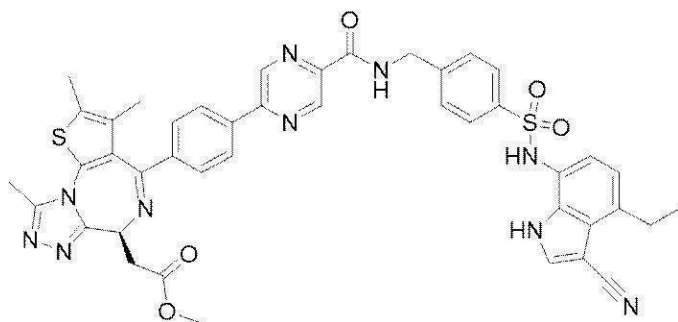
【1 0 8 8】

(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)

【1 0 8 9】

50

【化 3 6 5】



10

【1 0 9 0】

実施例化合物 1 0 5 - 1 (53 mg)、および参考例化合物 2 1 (45 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.055 mL)、HATU (48 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 (65 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 839.2 [M+H]⁺

【1 0 9 1】

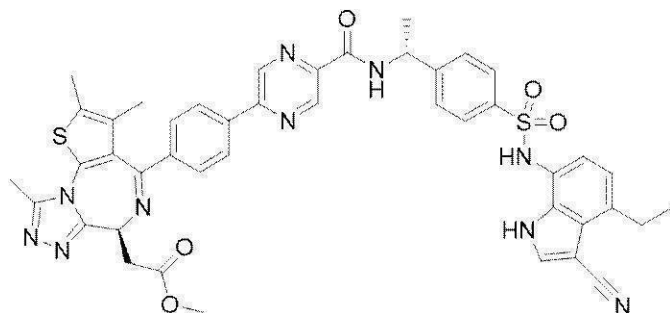
実施例 1 0 6

(1 0 6 - 1) メチル { (6 S) - 4 - [4 - (5 - { [(1 R) - 1 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 0 6)

20

【1 0 9 2】

【化 3 6 6】



30

【1 0 9 3】

実施例化合物 1 0 5 - 1 (53 mg)、および参考例化合物 2 2 (47 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.055 mL)、HATU (48 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 (70 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 853.2 [M+H]⁺

40

【1 0 9 4】

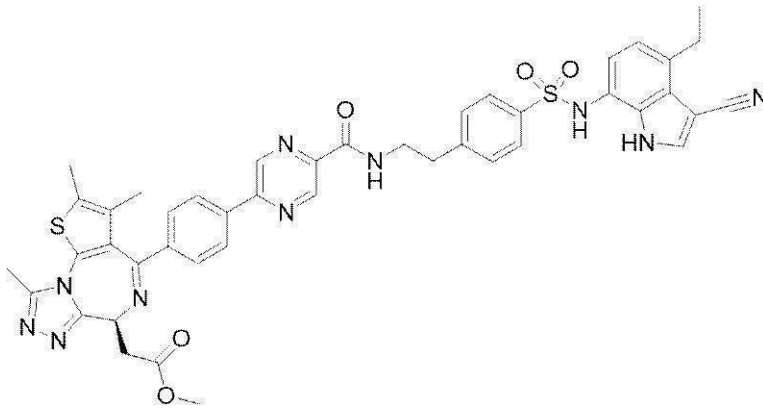
実施例 1 0 7

(1 0 7 - 1) メチル [(6 S) - 4 - (4 - {5 - [(2 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 0 7)

【1 0 9 5】

50

【化 3 6 7】



10

【1 0 9 6】

実施例化合物 1 0 5 - 1 (5 3 m g)、および参考例化合物 2 3 (4 7 m g)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 5 5 m L)、H A T U (4 8 m g) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 . 0 m L) 中、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、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 = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5) で精製することにより、標題化合物 (7 3 m g) を淡黄色固体として得た。MS (E S I) m / z : 8 5 3 . 2 [M + H] ⁺

【1 0 9 7】

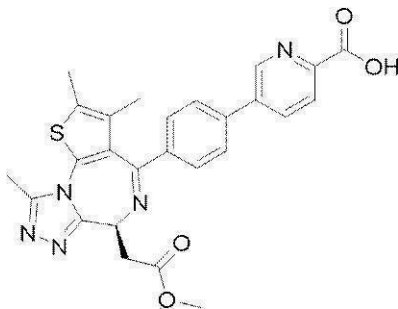
20

実施例 1 0 8

(1 0 8 - 1) 5 - { 4 - [(6 S) - 6 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - 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 1 0 8 - 1)

【1 0 9 8】

【化 3 6 8】



30

【1 0 9 9】

実施例 1 0 5 において、実施例化合物 6 5 - 1 の代わりに実施例化合物 5 3 - 1 (2 1 9 m g) を用いて (1 0 5 - 1) と同様の反応、処理をすることにより標題化合物 (1 5 0 m g) を淡黄色固体として得た。MS (E S I) m / z : 5 0 2 . 1 [M + H] ⁺

40

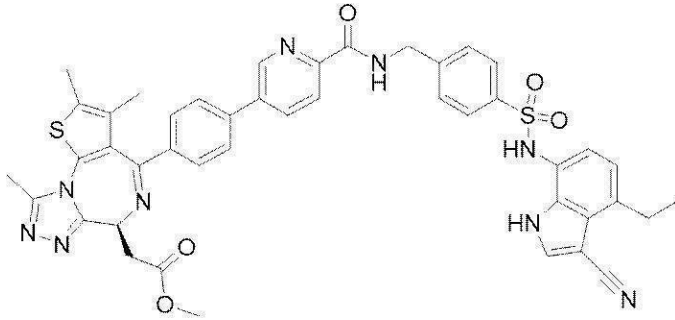
【1 1 0 0】

(1 0 8 - 2) メチル [(6 S) - 4 - (4 - { 6 - [({ 4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 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 0 8)

【1 1 0 1】

50

【化 3 6 9】



10

【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 (50 mg) 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 (51 mg) をベージュ色固体として得た。MS (ESI) m/z : 838.2 [M+H]⁺

【1103】

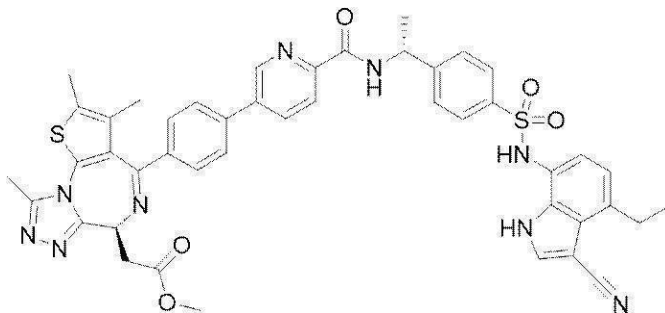
実施例 109

(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)

20

【1104】

【化 3 7 0】



30

【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 (50 mg) 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 (68 mg) 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

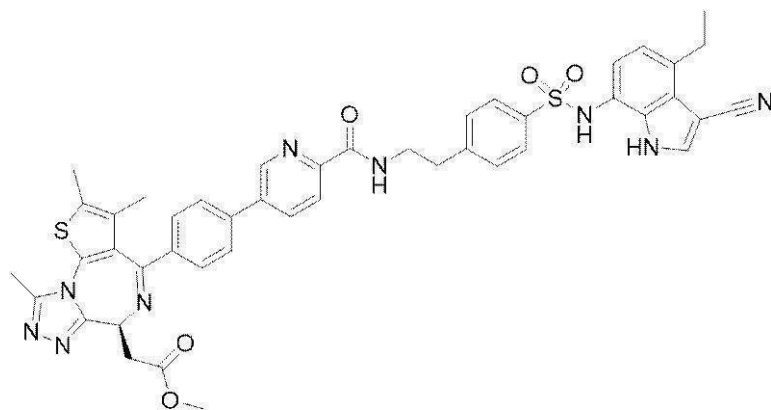
(110-1) メチル [(6S) - 4 - (4 - { 6 - [(2 - { 4 - [(3-シアノ-4-エチル-1H-インドール-7-イル) スルファモイル] フェニル } エチル) カルバモイル] ピリジン-3-イル } フェニル) - 2, 3, 9-トリメチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル } アセタート (実施例化合物 110)

40

【1107】

50

【化 3 7 1】



10

【1 1 0 8】

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 (50 mg) 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 (63 mg) をベージュ色固体として得た。MS (ESI) m/z : 852.2 $[M+H]^+$

【1 1 0 9】

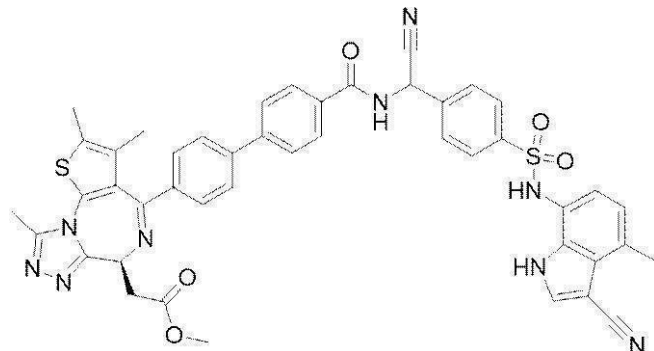
実施例 111

(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)

20

【1 1 1 0】

【化 3 7 2】



30

【1 1 1 1】

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 $[M+H]^+$

40

【1 1 1 2】

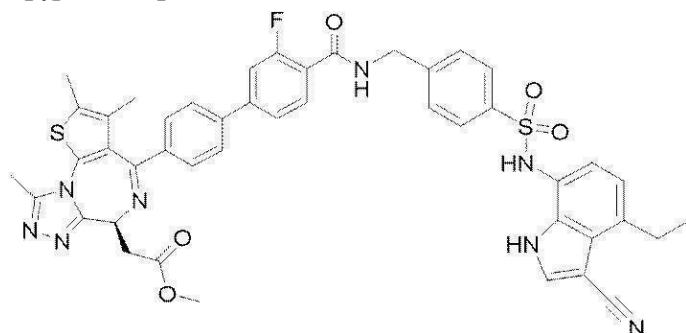
実施例 112

(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)

【1 1 1 3】

50

【化 3 7 3】



10

【1 1 1 4】

参考例化合物 1 2 (60 mg) と参考例化合物 2 1 (50 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に、室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.060 mL)、HATU (53 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を直接、分取 HPLC (10 mM 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 (78 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 855.2 [M+H]⁺

【1 1 1 5】

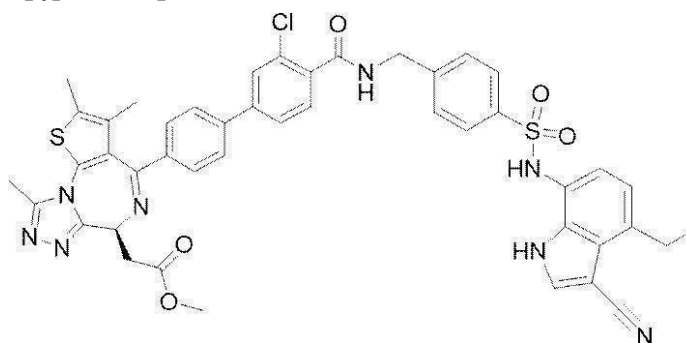
実施例 1 1 3

(1 1 3-1) 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 1 1 3)

20

【1 1 1 6】

【化 3 7 4】



30

【1 1 1 7】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに参考例化合物 1 3 (68 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (88 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 871.2, 873.1 [M+H]⁺

40

【1 1 1 8】

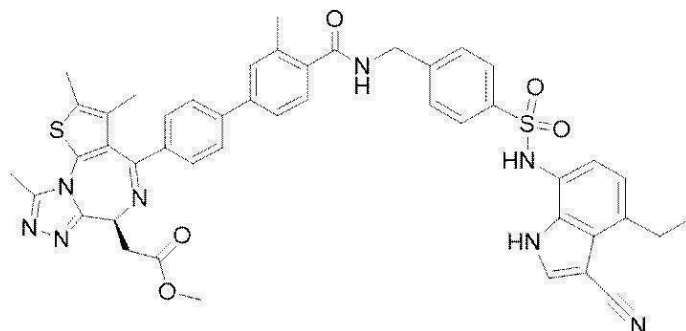
実施例 1 1 4

(1 1 4-1) 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 1 1 4)

【1 1 1 9】

50

【化 3 7 5】



10

【1 1 2 0】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに参考例化合物 2 0 (5 0 m g) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (3 9 m g) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 5 1. 3 [M+H]⁺

【1 1 2 1】

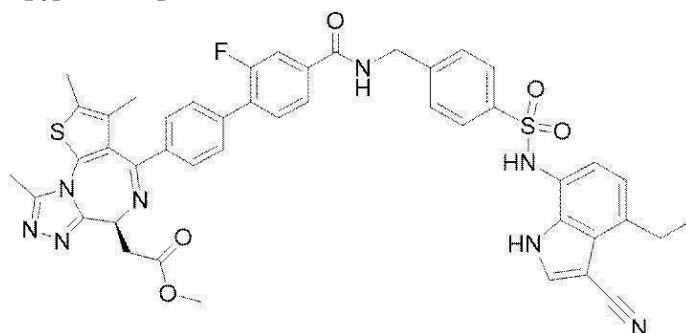
実施例 1 1 5

(1 1 5-1) メチル [(6 S)-4-{4'-[(4-{(3-シアノ-4-エチル-1 H-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-6 H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 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 1 5)

20

【1 1 2 2】

【化 3 7 6】



30

【1 1 2 3】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに参考例化合物 1 8 (5 0 m g) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (5 6 m g) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 5 5. 3 [M+H]⁺

【1 1 2 4】

実施例 1 1 6

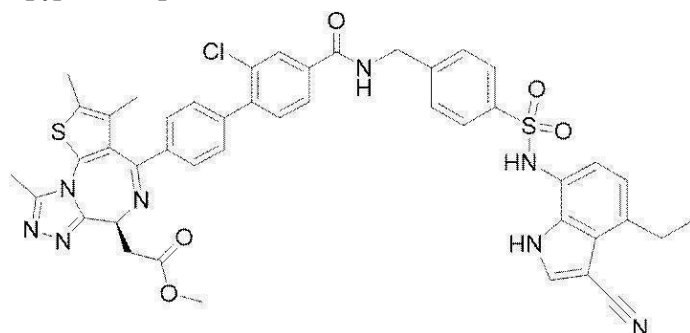
(1 1 6-1) メチル [(6 S)-4-{2'-クロロ-4'-[(4-{(3-シアノ-4-エチル-1 H-インドール-7-イル)スルファモイル}フェニル)メチル)カルバモイル][1, 1'-ビフェニル]-4-イル}-2, 3, 9-トリメチル-6 H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピン-6-イル]アセタート (実施例化合物 1 1 6)

40

【1 1 2 5】

50

【化 3 7 7】



10

【1 1 2 6】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに参考例化合物 1 9 (50 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (33 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 871.2, 873.2 $[M+H]^+$

【1 1 2 7】

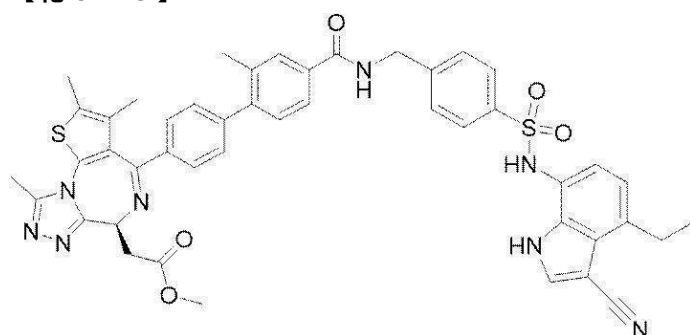
実施例 1 1 7

(1 1 7-1) 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 1 1 7)

20

【1 1 2 8】

【化 3 7 8】



30

【1 1 2 9】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに実施例化合物 7 5-1 (50 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (39 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 851.3 $[M+H]^+$

【1 1 3 0】

実施例 1 1 8

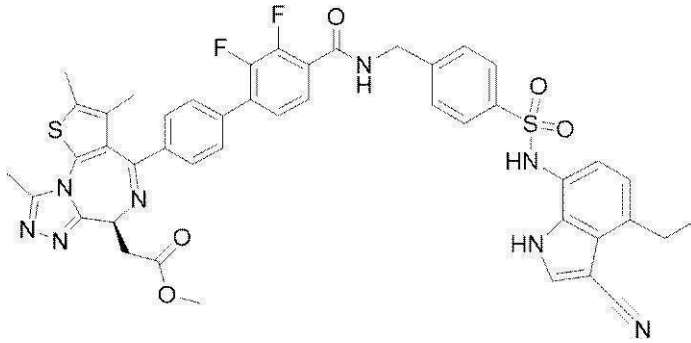
(1 1 8-1) メチル [(6S)-4-{4'-[(4-[(3-シアノ-4-エチル-1H-インドール-7-イル)スルファモイル]フェニル)メチル)カルバモイル]-2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル] アセタート (実施例化合物 1 1 8)

40

【1 1 3 1】

50

【化 3 7 9】



10

【1 1 3 2】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに実施例化合物 9 9 - 1 (5 0 m g) 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 7 m g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 7 3 . 2 [M + H]⁺

【1 1 3 3】

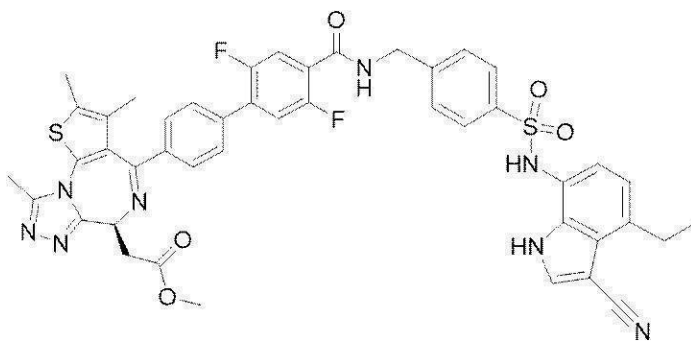
実施例 1 1 9

(1 1 9 - 1) メチル [(6 S) - 4 - {4' - [(4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 1 9)

20

【1 1 3 4】

【化 3 8 0】



30

【1 1 3 5】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに実施例化合物 8 2 - 1 (2 6 m g) 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 9 m g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 7 3 . 2 [M + H]⁺

【1 1 3 6】

実施例 1 2 0

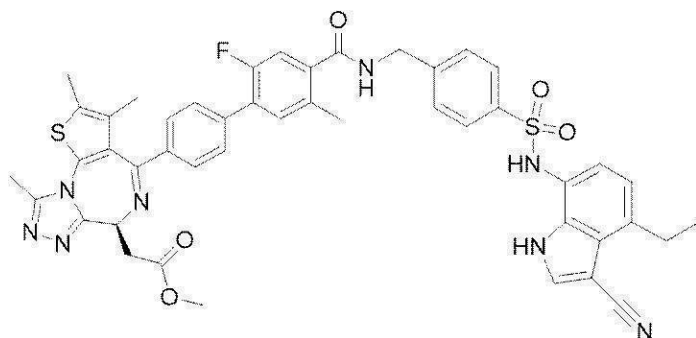
(1 2 0 - 1) メチル [(6 S) - 4 - {4' - [(4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - インドール - 7 - イル) スルファモイル] フェニル} メチル) カルバモイル] - 2' - フルオロ - 5' - メチル [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル} - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル] アセタート (実施例化合物 1 2 0)

40

【1 1 3 7】

50

【化 3 8 1】



10

【1 1 3 8】

実施例 1 1 2 において、参考例化合物 1 2 の代わりに実施例化合物 8 3 - 1 (1 9 m g) 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 2 m g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 6 9 . 2 [M+H]⁺

【1 1 3 9】

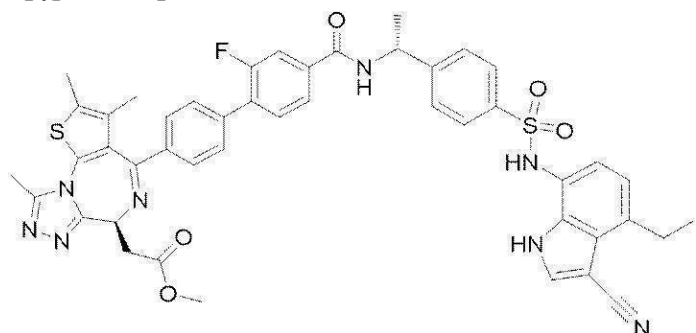
実施例 1 2 1

(1 2 1 - 1) メチル [(6 S) - 4 - (4' - { [(1 R) - 1 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 2 1)

20

【1 1 4 0】

【化 3 8 2】



30

【1 1 4 1】

参考例化合物 1 8 (5 0 m g) と参考例化合物 2 2 (4 3 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 . 0 m L) 溶液に、室温にて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 5 0 m L)、HATU (4 4 m g) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を直接、分取 HPLC (1 0 m M 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 (3 5 m g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 6 9 . 2 [M+H]⁺

40

【1 1 4 2】

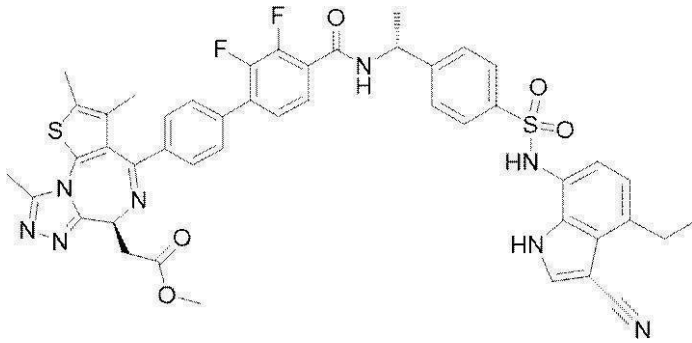
実施例 1 2 2

(1 2 2 - 1) メチル [(6 S) - 4 - (4' - { [(1 R) - 1 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 2 2)

【1 1 4 3】

50

【化 3 8 3】



10

【1 1 4 4】

実施例 1 2 1 において、参考例化合物 1 8 の代わりに実施例化合物 9 9 - 1 (5 0 m g) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (3 9 m g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 8 7 . 2 [M+H]⁺

【1 1 4 5】

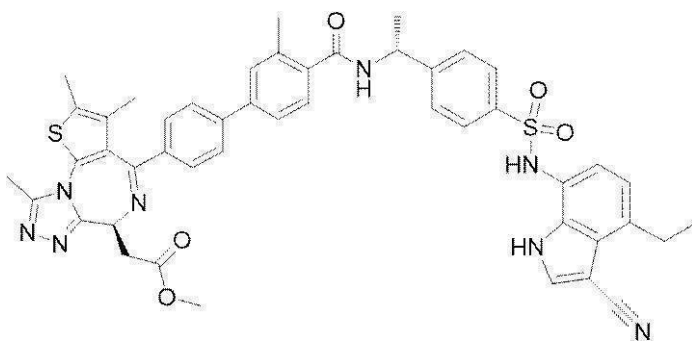
実施例 1 2 3

(1 2 3 - 1) メチル [(6 S) - 4 - (4' - { [(1 R) - 1 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - 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 - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 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 2 3)

20

【1 1 4 6】

【化 3 8 4】



30

【1 1 4 7】

実施例 1 2 1 において、参考例化合物 1 8 の代わりに参考例化合物 2 0 (3 0 m g) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (3 0 m g) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 8 6 5 . 3 [M+H]⁺

【1 1 4 8】

実施例 1 2 4

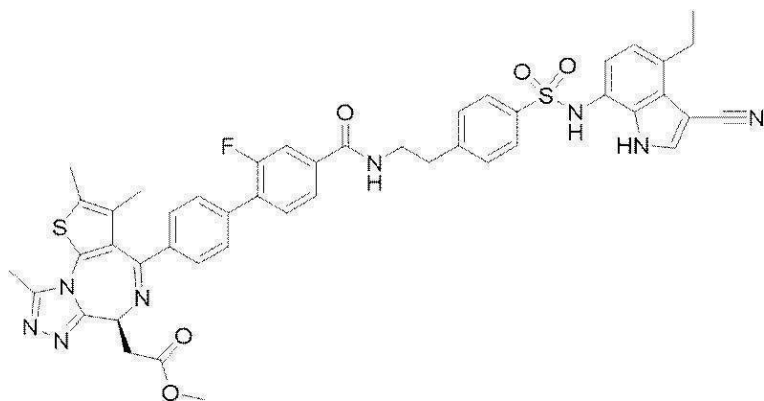
(1 2 4 - 1) メチル [(6 S) - 4 - {4' - [(2 - {4 - [(3 - シアノ - 4 - エチル - 1 H - インドール - 7 - イル) スルファモイル] フェニル} エチル) カルバモイル] - 2' - フルオロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル} - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル] アセタート (実施例化合物 1 2 4)

40

【1 1 4 9】

50

【化 3 8 5】



10

【1 1 5 0】

参考例化合物 18 (50 mg) と参考例化合物 23 (43 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に、室温にて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.050 mL)、HATU (44 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を直接、分取 HPLC (10 mM 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 (42 mg) をベージュ色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 869.3 [M+H]⁺

20

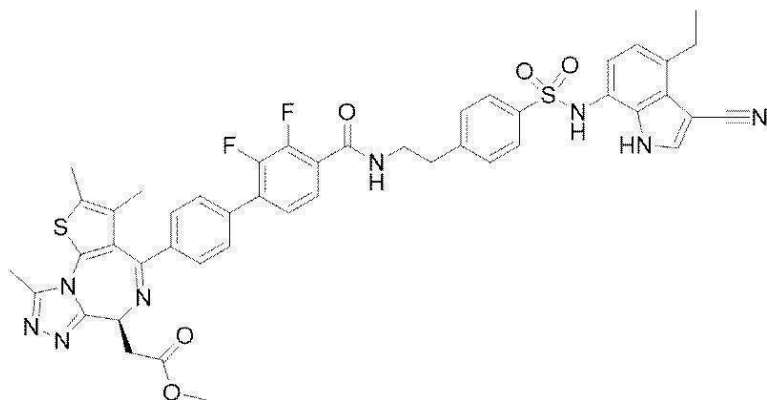
【1 1 5 1】

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)

【1 1 5 2】

【化 3 8 6】



30

【1 1 5 3】

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 (50 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (48 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 887.2 [M+H]⁺

40

【1 1 5 4】

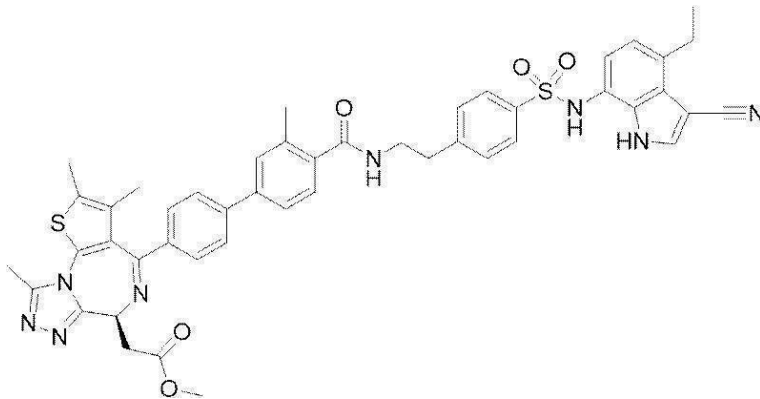
実施例 126

(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)

50

【1155】

【化387】



10

【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（28mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：865.3 [M+H]⁺

【1157】

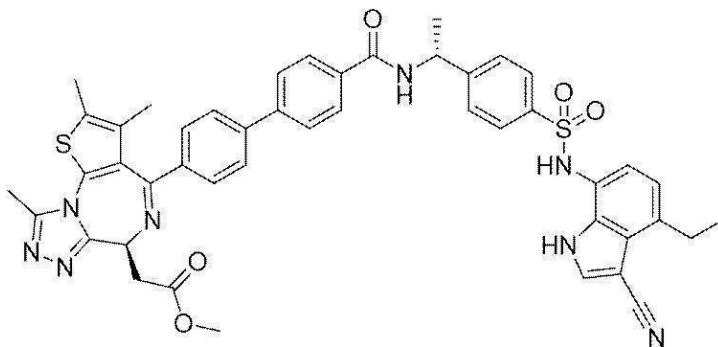
実施例127

（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）

20

【1158】

【化388】



30

【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]⁺

40

【1160】

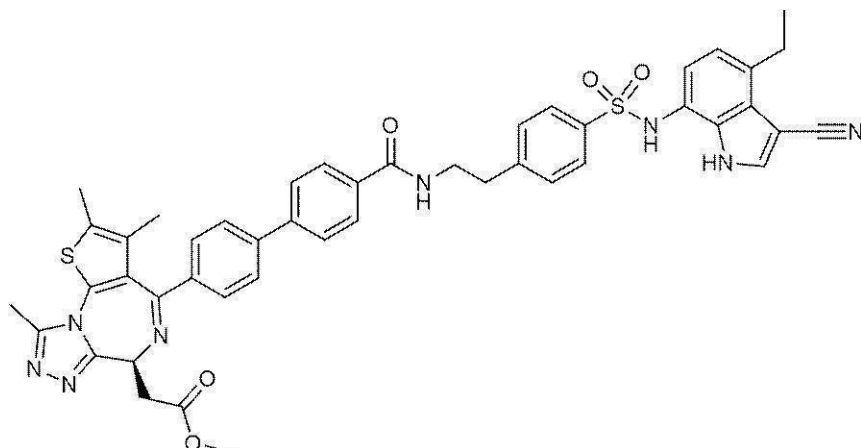
実施例128

（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】

50

【化 3 8 9】



10

【1 1 6 2】

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 (39 mg) を用いて、同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (56 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 851.2 [M+H]⁺

【1 1 6 3】

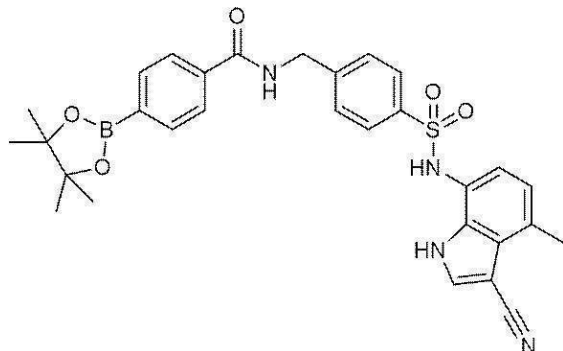
実施例 129

(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)

20

【1 1 6 4】

【化 3 9 0】



30

【1 1 6 5】

窒素気流下、参考例化合物 5 (300 mg)、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) 安息香酸 (198 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.41 mL)、HATU (363 mg) を加え、同温にて 1 時間攪拌した後、参考例化合物 5 (45 mg) を加え、更に室温にて 1 時間攪拌した。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 (499 mg) を灰色固体として得た。MS (ESI) m/z : 571.0 [M+H]⁺

40

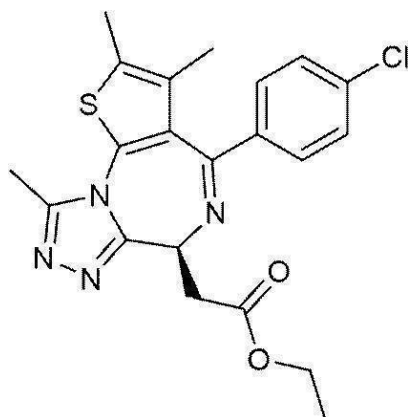
【1 1 6 6】

(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)

【1 1 6 7】

50

【化 3 9 1】



10

【1168】

(S)-4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-cheno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine-6-carboxylic acid (70 g) のエタノール (500 mL) 溶液に、濃硫酸 (4 mL) 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。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 429 ($M+H$) $^+$

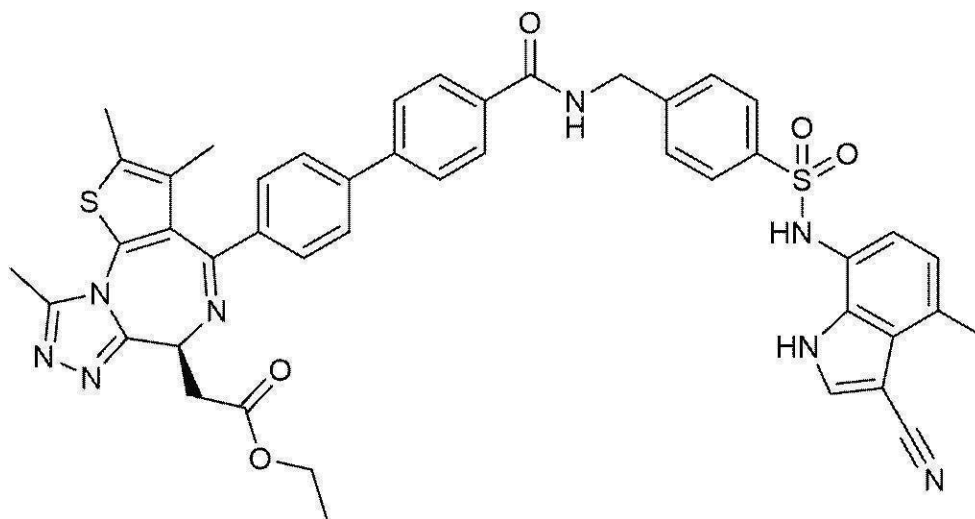
【1169】

(129-3) エチル [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-cyano-4-methyl-1H-indol-7-yl)sulfonyl}phenyl)methyl]carbamoyl}[1,1'-biphenyl]-4-yl]-2,3,9-trimethyl-6H-cheno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine-6-yl] acetate (実施例化合物 129)

30

【1170】

【化 3 9 2】



40

【1171】

窒素気流下、実施例化合物 129-1 (73 mg)、実施例化合物 129-2 (50 mg)

50

)、フッ化セシウム (53 mg)、水 (0.2 mL)、テトラヒドロフラン (0.8 mL)、X-Phos (5.6 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒 (9.2 mg) の混合物をマイクロ波照射下、130℃で90分攪拌した。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 (14 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 837.3 [M+H]⁺

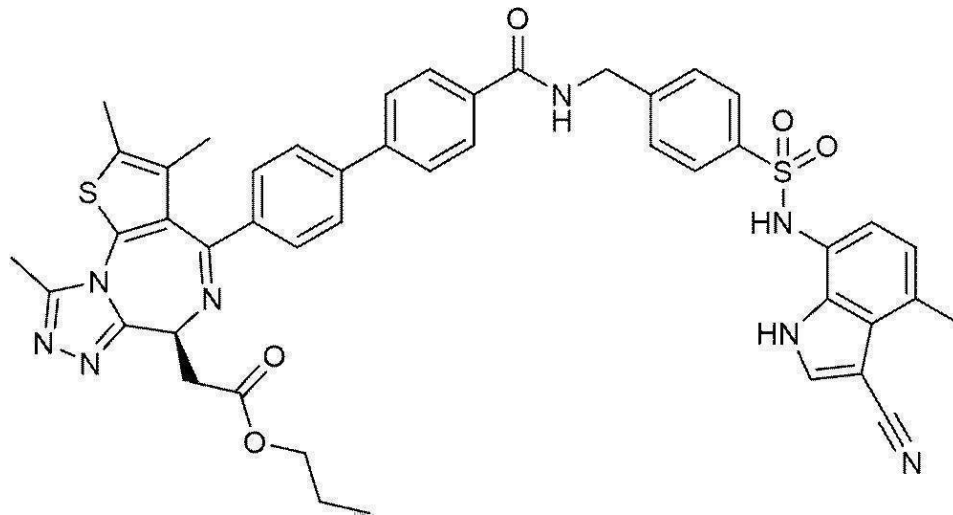
【1172】

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 (80 mg) 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】

10

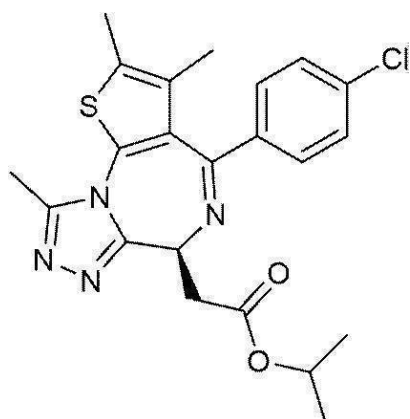
20

30

40

50

【化 3 9 4】



10

【1 1 7 7】

(S)-4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-cheno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine-6-carboxylic acid (1.44 g), triethylamine (0.75 mL) in tetrahydrofuran (14 mL) solution, -10°C ~ -20°C with pivaloyl chloride (0.53 mL) was added, -10°C for 2 hours stirring. To the reaction mixture, isopropyl alcohol (5 mL) and sodium hydride (60%, 430 mg) in tetrahydrofuran (20 mL) suspension and sodium isopropoxide were added at -10°C, stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was added to water (100 mL), extracted with ethyl acetate (100 mL) 3 times, washed with saturated brine 2 times, removed the solvent under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform:methanol = 19:1) to give the title compound (0.45 g) as a pale yellow solid.

20

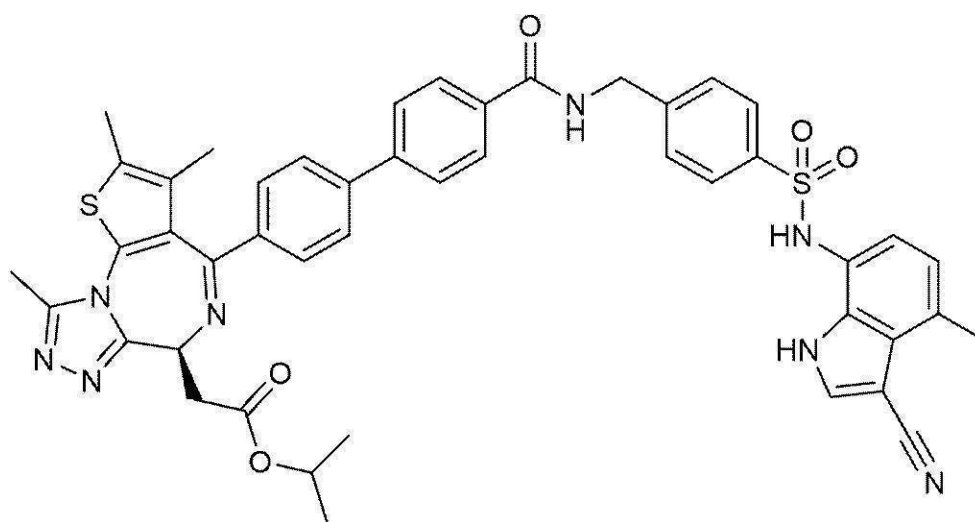
【1 1 7 8】

(131-2) isopropyl [(6S)-4-{4'-[(4-{(3-cyano-4-methyl-1H-indol-7-yl)sulfonyl}phenyl)methyl]carbamoyl}[1,1'-biphenyl]-4-yl]-2,3,9-trimethyl-6H-cheno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine-6-yl]acetate (Example compound 131)

30

【1 1 7 9】

【化 3 9 5】



40

【1 1 8 0】

In Example 129, instead of Example compound 129-2, Example compound 131-1 (50 mg) was used, (129-3) and the same reaction, treatment were carried out, thereby, the title compound (31 mg) was obtained as a pale yellow solid. MS (ESI) m/z: 851.3 [M+H]⁺

50

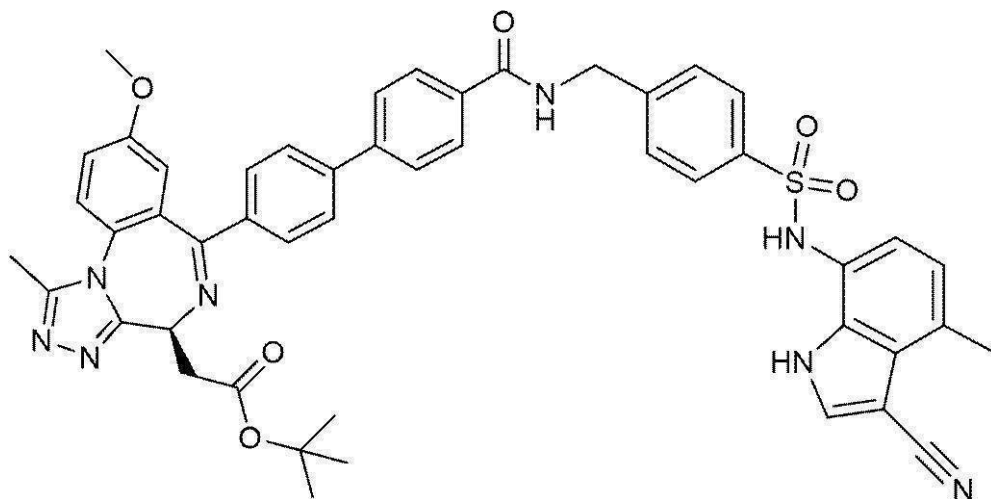
【1181】

実施例132

(132-1) α -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】

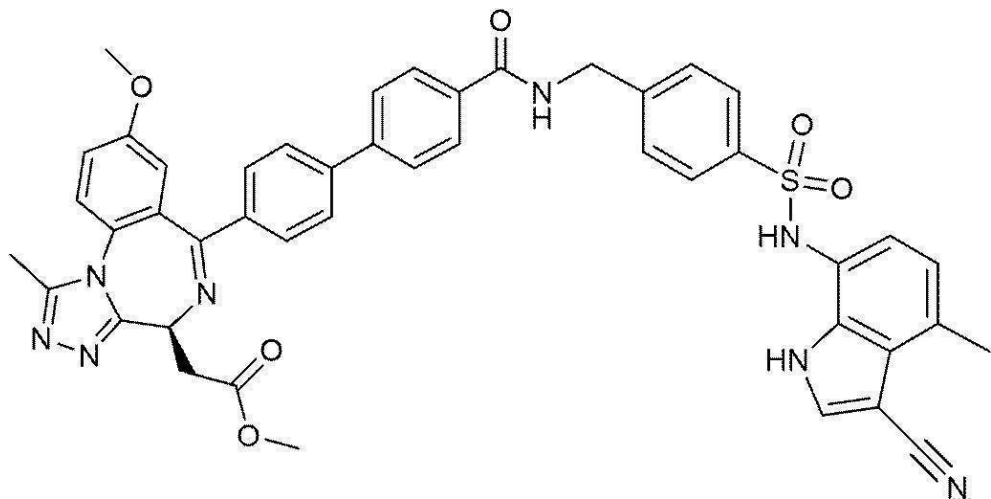
実施例129において、実施例化合物129-2の代わりに α -ブチル [(4S)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-8-(メチルオキシ)-4H-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] [1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル] アセタート (43 mg) を用いて、(129-3)と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (49 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 861.4 $[M+H]^+$

【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]⁺

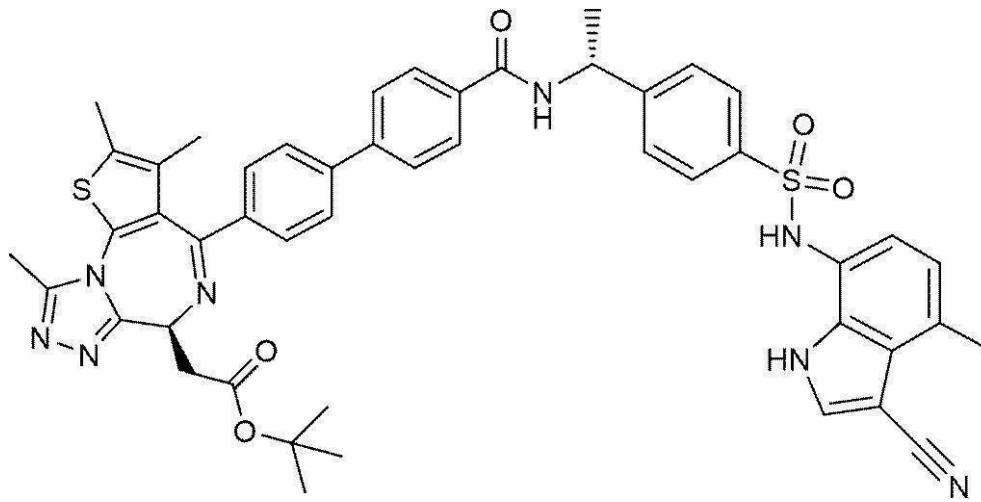
【1187】

実施例134

(134-1) α -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) α -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】

10

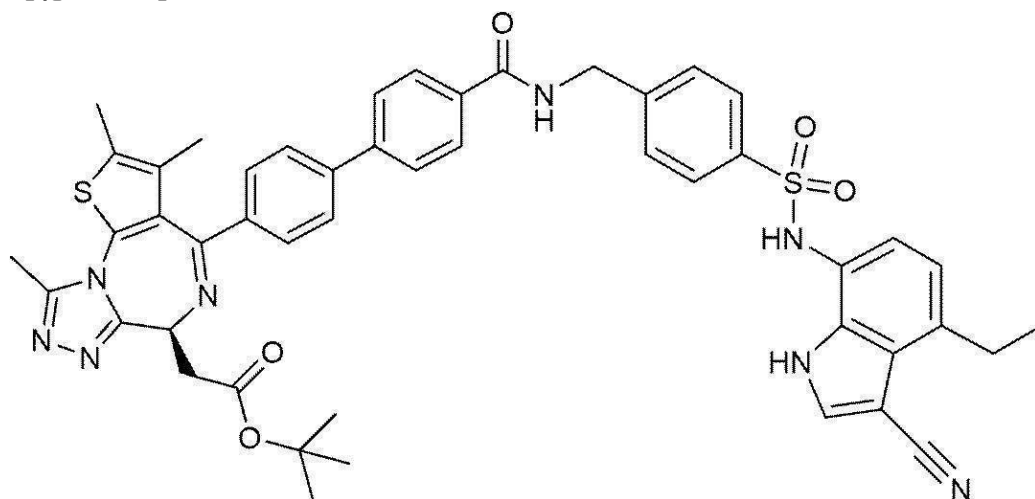
20

30

40

50

【化 3 9 9】



10

【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 (40 mg) 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 (26 mg) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 879.2 [M+H]⁺

【1193】

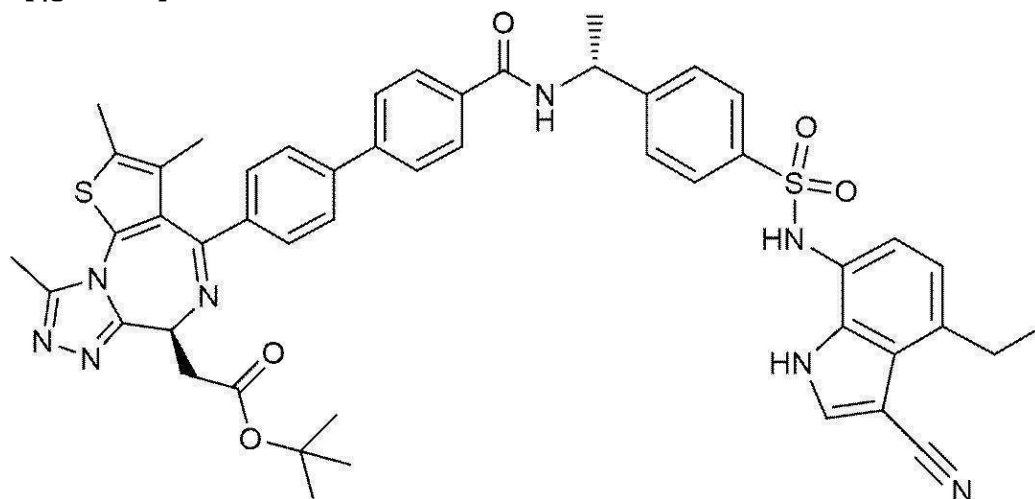
20

実施例 136

(136-1) α -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 4 0 0】



30

【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 (41 mg) 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 (52 mg) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 893.2 [M+H]⁺

【1196】

実施例 137

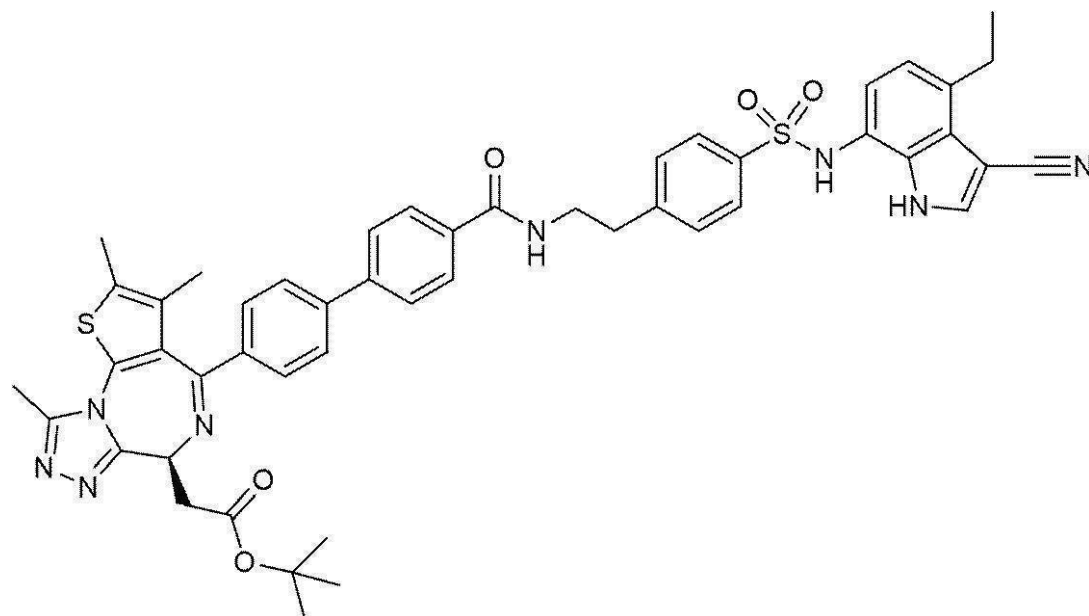
(137-1) α -ブチル [(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-シアノ-4-エチル-1H-インドール-7-イル) スルファモイル] フェニル} エチル) カルバモ

50

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】



10

20

【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 (41 mg) 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 (36 mg) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 893.2 $[M+H]^+$

【1199】

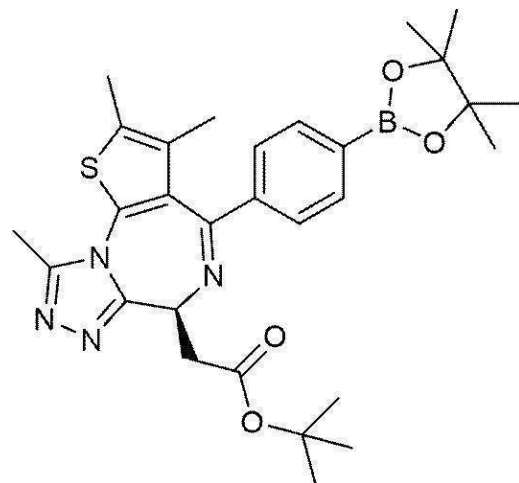
実施例 138

(138-1) α -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)

30

【1200】

【化402】



40

【1201】

参考例 3 において、参考例化合物 1 の代わりに α -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]

50

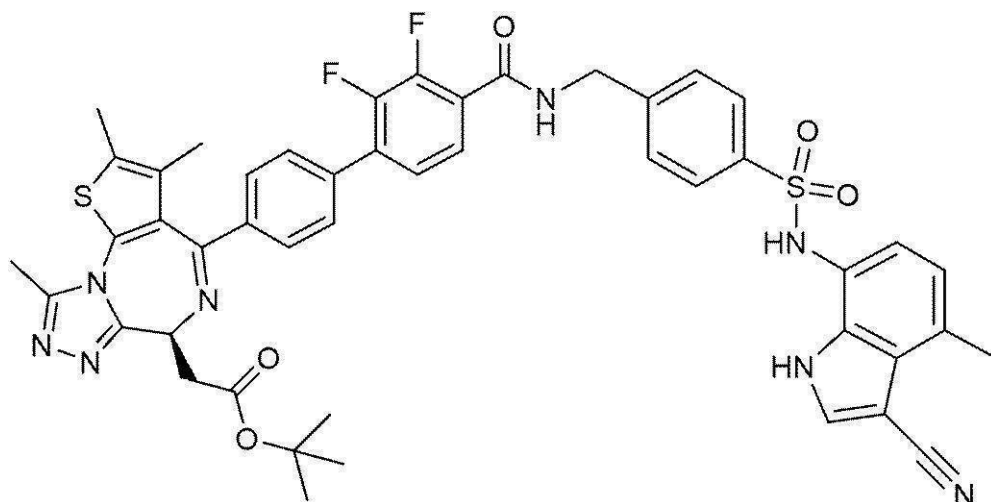
トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル] アセタート (1.47 g) を用いて、(3-1) と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (1.73 g) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 549.4 [M+H]⁺

【1202】

(138-2) α -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romo-2, 3-フルオロ安息香酸 (28 mg) と参考例化合物 5 (40 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.061 mL) と HATU (54 mg) を加え、室温にて 0.5 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (30 mL) - テトラヒドロフラン (5 mL) 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 (71 mg)、フッ化セシウム (54 mg)、水 (0.5 mL)、テトラヒドロフラン (2.0 mL)、X-Phos (6 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (10 mg) 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 (40 mL) - テトラヒドロフラン (10 mL) 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 (10 mL-2 mL) 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 (23 mg) 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) α -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】

10

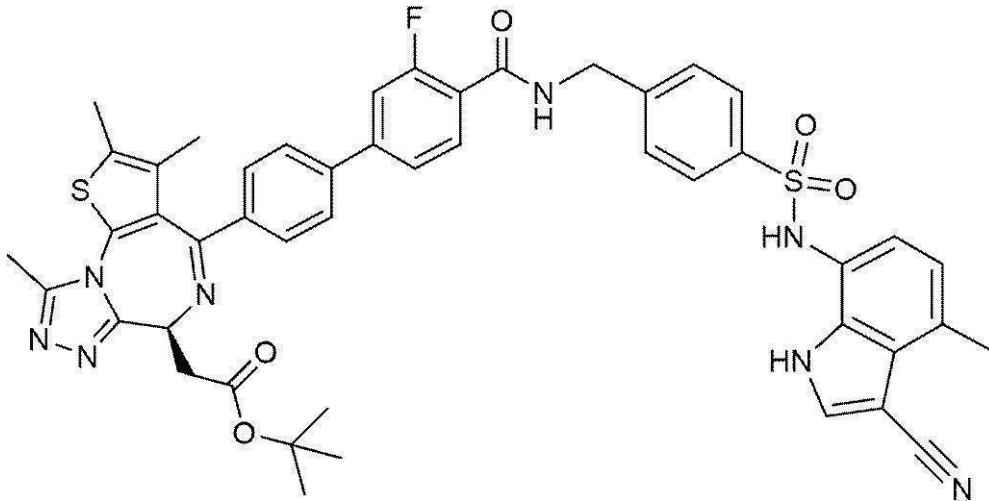
20

30

40

50

【化 4 0 4】



10

【1 2 0 7】

実施例化合物 138-1 (83 mg)、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (30 mg)、フッ化セシウム (63 mg)、水 (0.25 mL)、テトラヒドロフラン (1.0 mL)、X-Phos (7 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (11 mg) 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。

20

得られた残渣に、参考例化合物 5 (47 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.071 mL) と HATU (63 mg) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を分取 HPLC (10 mM 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 (43 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 883.2 [M+H]⁺

【1 2 0 8】

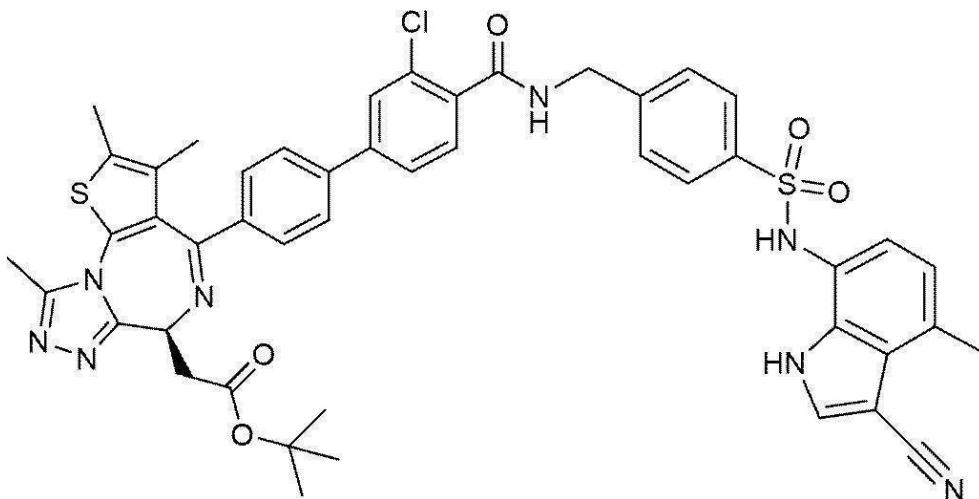
実施例 140

(140-1) α -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)

30

【1 2 0 9】

【化 4 0 5】



40

50

【1210】

実施例139において、4-ブromo-2-フルオロ安息香酸の代わりに4-ブromo-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]⁺

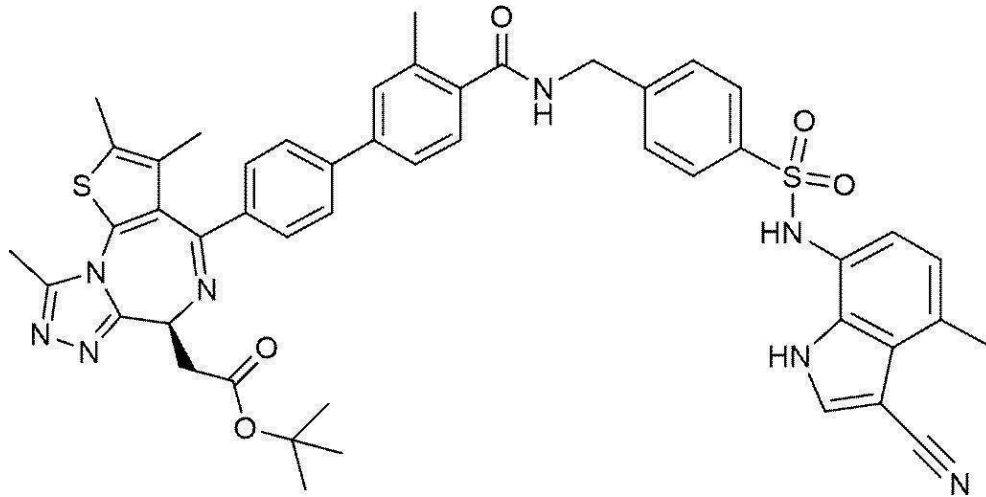
【1211】

実施例141

（141-1） α -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romo-2-フルオロ安息香酸の代わりに4-ブromo-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） α -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】

10

20

30

40

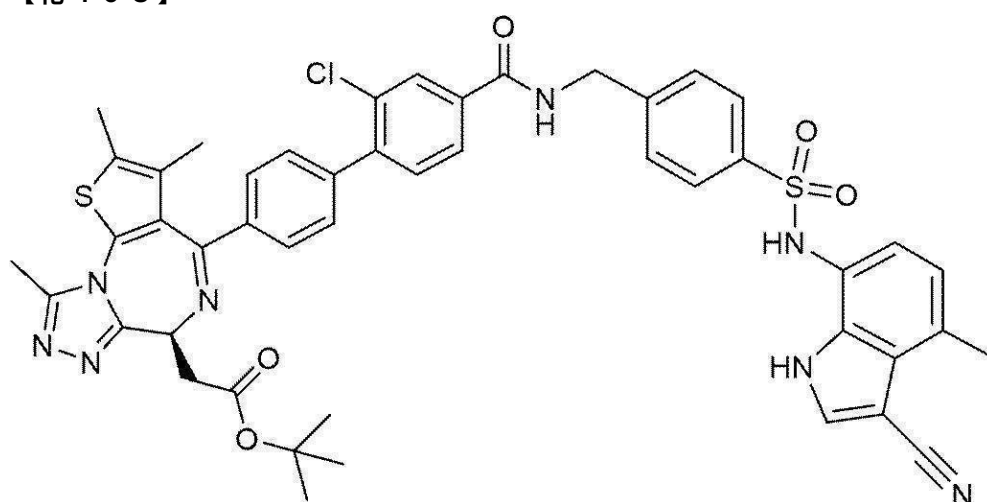
50

CC1=C(C)SC2=C1N3C(=N2)C(=NN3)C[C@H](C2)CC(=O)OC(C)(C)C

実施例 139 において、4-ブromo-2-フルオロ安息香酸の代わりに4-ブromo-3-フルオロ安息香酸 (30 mg) 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 (13 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 883.2 $[M+H]^+$

(143-1) α -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)

【化 4 0 8】



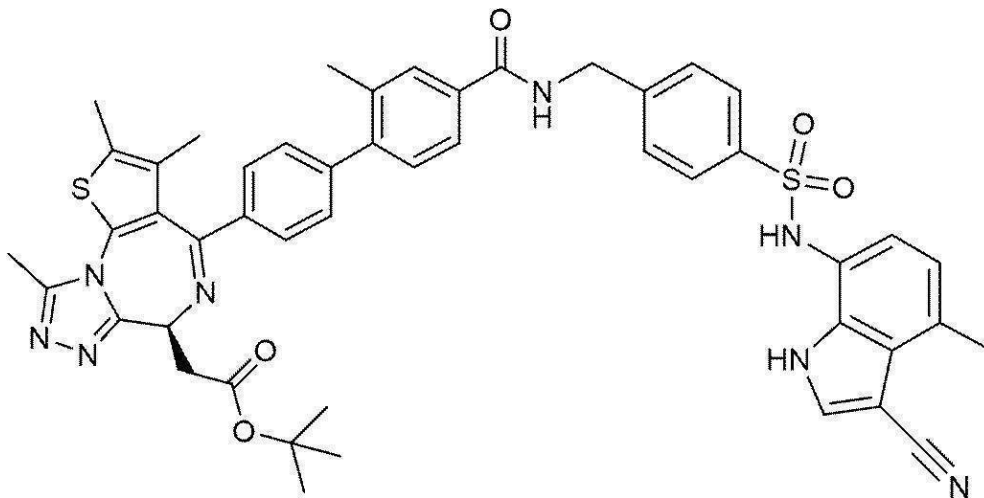
実施例 139 において、4-ブromo-2-フルオロ安息香酸の代わりに4-ブromo-3-クロロ安息香酸 (30 mg) を用いて、(139-1) と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (23 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 899.2 [M+H]⁺

实施例 144

(144-1) テーブチル [(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】



10

20

【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]⁺

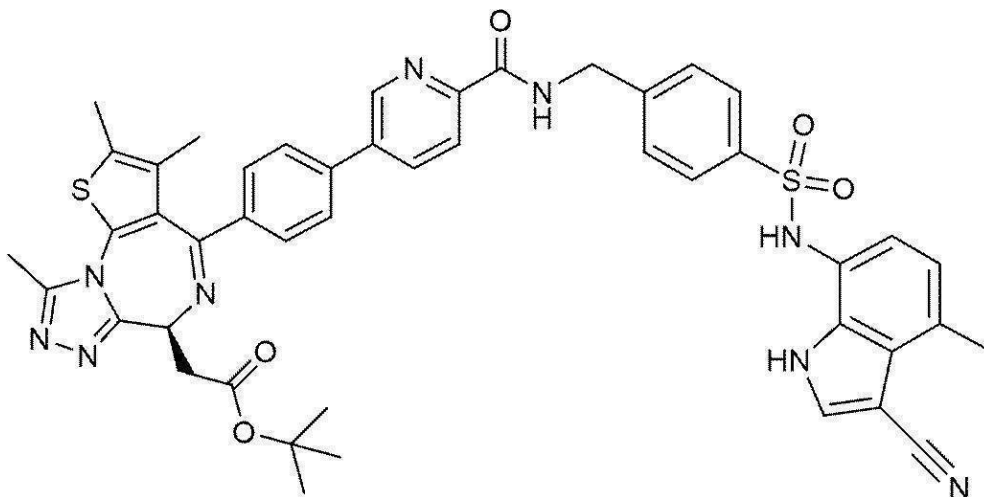
【1223】

実施例145

(145-1) テーブチル [(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】



30

40

【1225】

50

実施例 138 において、4-ブromo-2,3-フルオロ安息香酸の代わりに5-ブromoピリジン-2-カルボン酸 (65 mg) 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 (67 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 866.2 $[M+H]^+$

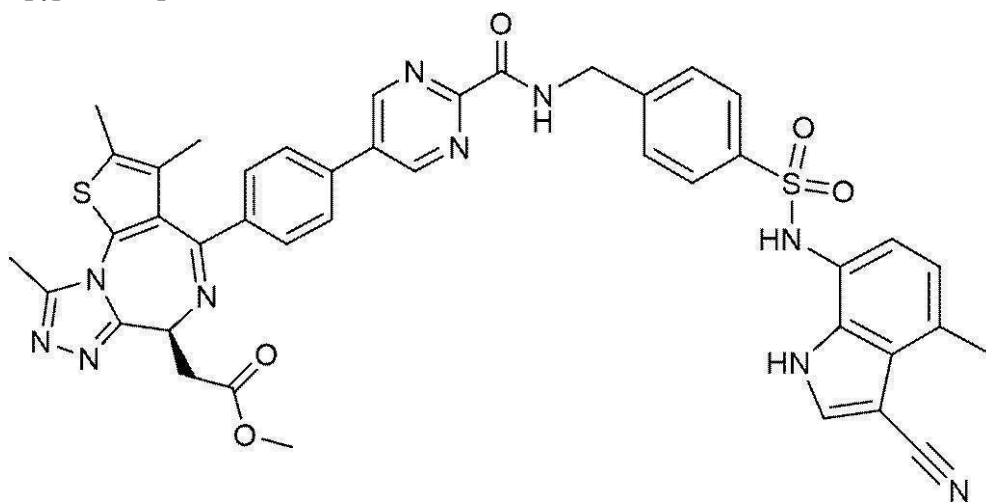
【1226】

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romo-2,3-フルオロ安息香酸の代わりに5-ブromoピリミジン-2-カルボン酸 (100 mg)、実施例化合物 138-1 の代わりに参考例化合物 3 (114 mg) 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 (4.2 mg) 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】

10

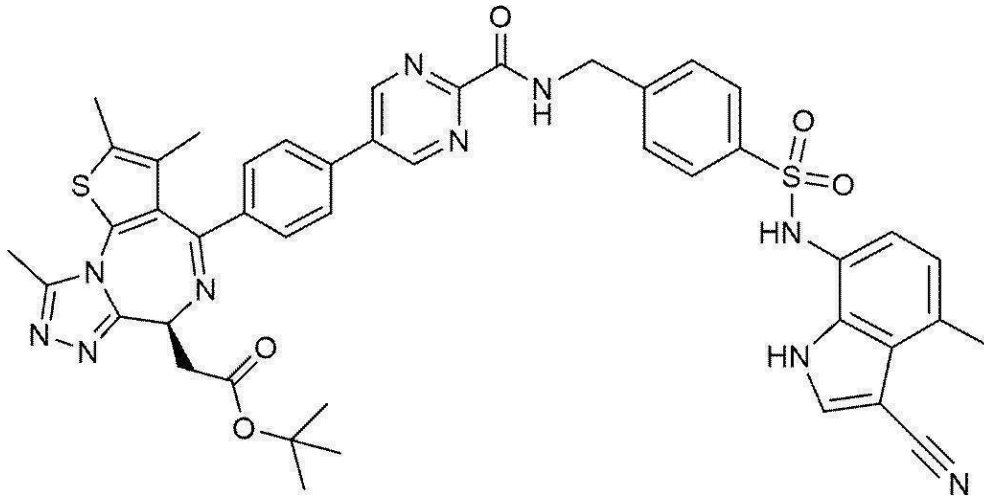
20

30

40

50

【化 4 1 2】



10

【1 2 3 1】

実施例 1 3 8 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 (80 mg) を用いて、(1 3 8-2) と同様の反応、処理をすることにより、標題化合物 (10 mg) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 867.2 [M+H]⁺

20

【1 2 3 2】

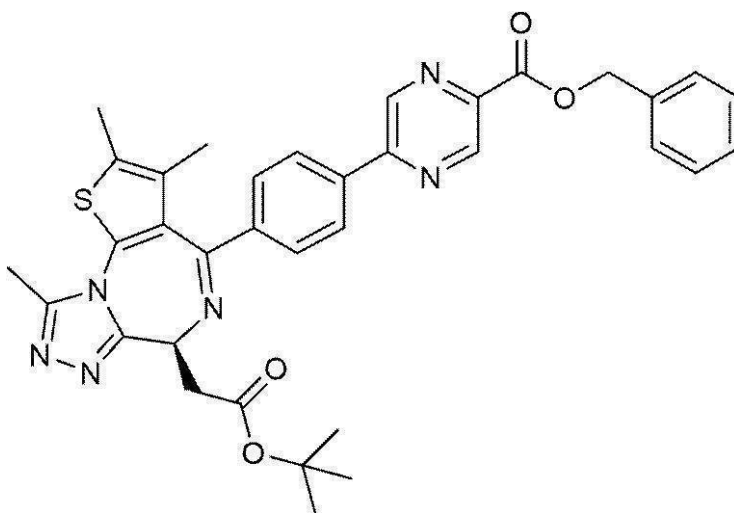
実施例 1 4 8

【1 2 3 3】

(1 4 8-1) ベンジル 5- {4- [(6S)-6-(2-tert-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-カルボキシレート (実施例化合物 1 4 8-1)

【1 2 3 4】

【化 4 1 3】



30

40

【1 2 3 5】

実施例化合物 1 3 8-1 (89 mg)、ベンジル 5-ブロモピラジン-2-カルボキシレート (71 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (19 mg)、リン酸カリウム (103 mg)、水 (0.011 mL) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) 中、窒素雰囲気、マイクロ波照射下、100℃で0.5時間攪拌した。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

50

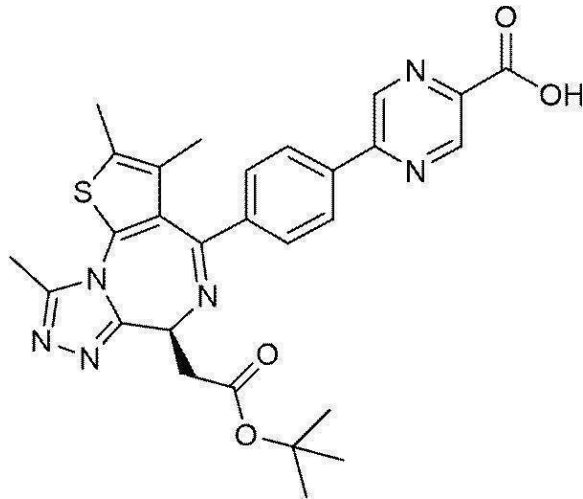
することにより、標題化合物（97mg）を淡黄色固体として得た。MS（ESI） m/z ：635.4 [M+H]⁺

【1236】

（148-2）5- {4- [（6S）-6-（2-tert-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】



10

20

【1238】

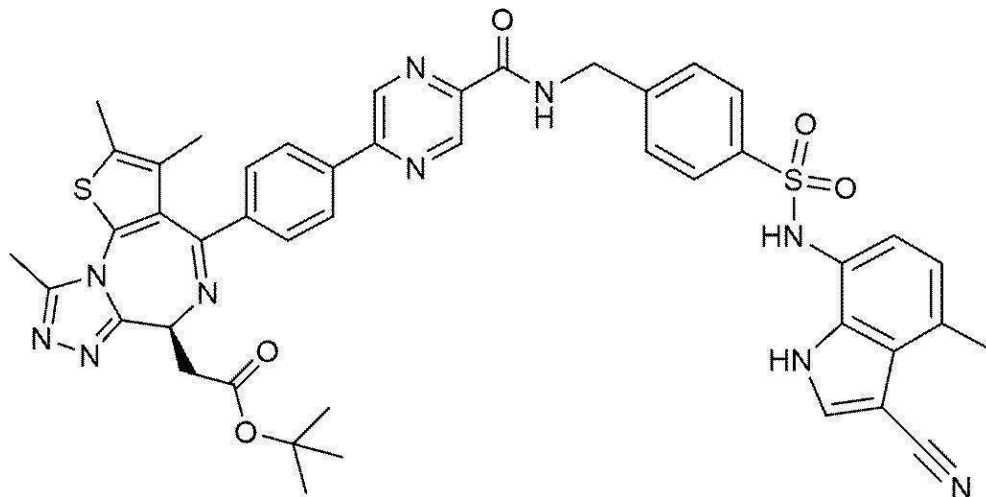
実施例化合物148-1（33mg）をテトラヒドロフラン（3.0mL）に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素（15mg）を加え、反応容器を水素置換し、室温で3時間撹拌した。更に20%水酸化パラジウム炭素（15mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液をろ過し、溶媒を減圧濃縮することにより、標題化合物の粗体（24mg）を淡黄色固体として得た。MS（ESI） m/z ：545.3 [M+H]⁺

【1239】

（148-3）tert-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】



40

50

【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 (20 mg) 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 (8.7 mg) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 867.5 $[M+H]^+$

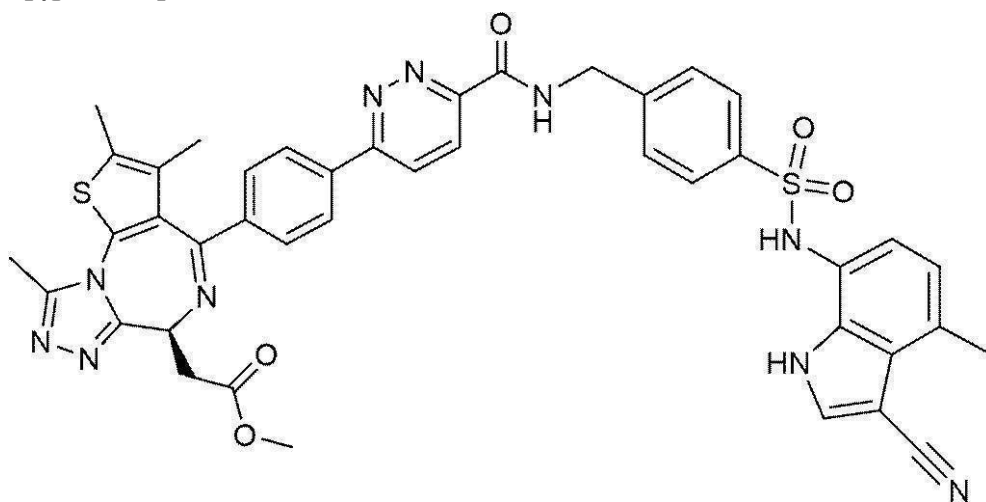
【1242】

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-カルボキシレート (283 mg) 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 (81 mg) 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-カルボキシレート (実施例化合物150)

【1246】

10

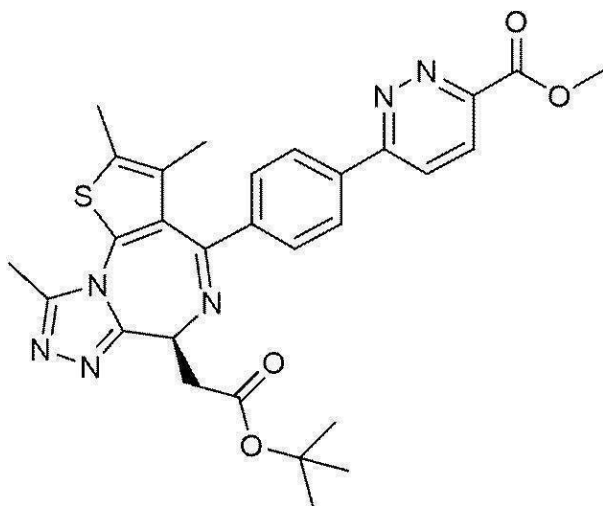
20

30

40

50

【化 4 1 7】



10

【1 2 4 7】

窒素気流下、実施例化合物 138-1 (100 mg)、メチル 6-クロロピリダジン-3-カルボキシレート (95 mg)、フッ化セシウム (139 mg)、水 (0.02 mL)、テトラヒドロフラン (2.0 mL)、X-Phos (18 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (29 mg) 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-カルボキシレート (95 mg)、フッ化セシウム (139 mg)、水 (0.02 mL)、X-Phos (18 mg)、X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリド プレ触媒 (29 mg) 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 (52 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 559.3 [M+H]⁺

20

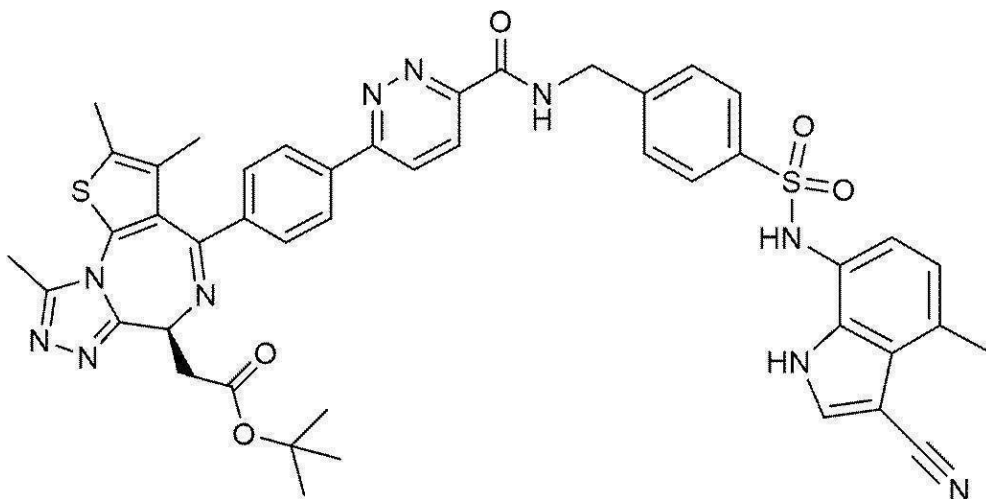
【1 2 4 8】

(150-2) α -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)

30

【1 2 4 9】

【化 4 1 8】



40

50

【1250】

実施例化合物150-1 (50 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1 mL) の溶液に、氷冷下水酸化リチウム (7.5 mg) の水溶液 (0.25 mL) を加え、同温で1時間攪拌した。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2 N塩酸を加えてpH 3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 (21 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.021 mL) とHATU (19 mg) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30 mL) -テトラヒドロフラン (5 mL) 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 (29 mg) 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% CO₂、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IC₅₀値で表した。なお、IC₅₀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、ヒト非小細胞肺癌がんNCI-H2126細胞、ヒトEGFRT790M変異陽性非小細胞肺癌がんNCI-H1975細胞、ヒト小細胞肺癌がんNCI-H82細胞、ヒト大細胞肺癌がん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HuCCCT1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IC₅₀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】

10

20

30

40

50

【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

【1 2 5 3】

10

20

30

40

50

【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

10

20

30

40

【 1 2 5 4】

50

【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

10

20

30

40

【1 2 5 5】

50

【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
HuCC1	26
786-O	660
HT1080	13

10

20

30

40

【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 vitro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% CO₂、37℃にて一晚培養後、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

50

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、0.5 µg/mL Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich)、および14 µM 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DC₅₀値で表した。なお、DC₅₀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。

10

【1 2 5 7】

20

30

40

50

【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

【1 2 5 8】

10

20

30

40

50

【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

10

20

30

40

【1 2 5 9】

50

【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

10

20

30

40

【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

50

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% CO₂、37℃にて一晚培養後、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IC₅₀値で表した。なお、IC₅₀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IC₅₀値をMDA-MB-436細胞におけるIC₅₀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% CO₂、37℃にて一晚培養後、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, 10 μg/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、EPIgeneousTM 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-Eu³⁺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IC₅₀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、IC₅₀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 10⁶ cells/mouse)、1/2ab² (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 mm³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 (5×10^6 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 mm³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 (%) =

$\{1 - (\text{投与群の平均腫瘍重量} / \text{非投与対照群の平均腫瘍重量})\} \times 100$ (%)

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】

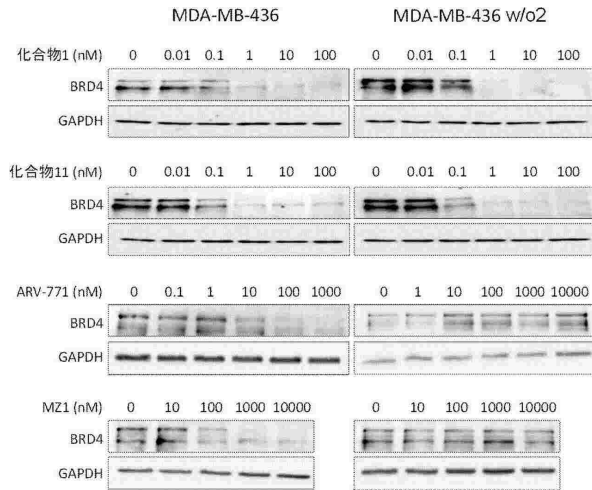
【1271】

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。

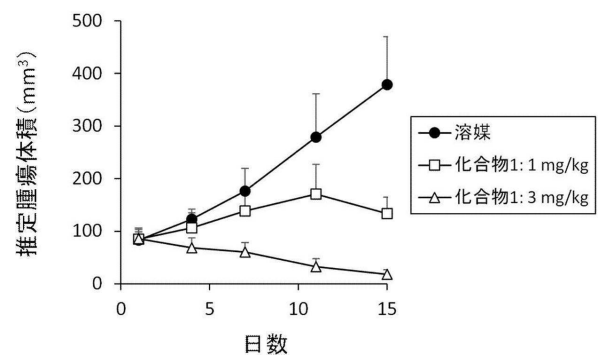
本出願は、日本で出願された特願2020-019227を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

【図面】

【図1】



【図2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 弁理士 赤井 厚子
(74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉
(74)代理人 100152308
弁理士 中 正道
(74)代理人 100201558
弁理士 亀井 恵二郎
(72)発明者 大場 清美
大阪府大阪市中央区道修町三丁目 2 番 1 0 号 田辺三菱製薬プロビジョン株式会社内
(72)発明者 丹羽 靖哉
大阪府大阪市中央区道修町三丁目 2 番 1 0 号 田辺三菱製薬株式会社内
(72)発明者 松平 鉄二
大阪府大阪市中央区道修町三丁目 2 番 1 0 号 田辺三菱製薬株式会社内
(72)発明者 ▲浜▼田 真以子
大阪府大阪市中央区道修町三丁目 2 番 1 0 号 田辺三菱製薬株式会社内
(72)発明者 山崎 竜太
東京都港区海岸 1 丁目 1 0 番 3 0 号 株式会社ヤクルト本社内
(72)発明者 伊吹 達也
東京都港区海岸 1 丁目 1 0 番 3 0 号 株式会社ヤクルト本社内
審査官 早川 裕之
(56)参考文献 国際公開第 2 0 2 0 / 0 0 9 1 7 6 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 9 / 1 8 9 7 7 8 (WO, A 1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB 名)
C 0 7 D
A 6 1 K 3 1 /
A 6 1 P
C a p l u s / R E G I S T R Y (STN)