

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年2月8日(08.02.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/029583 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 31/22 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/028365

(22) 国際出願日: 2023年8月3日(03.08.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2022-125550 2022年8月5日(05.08.2022) JP

(71) 出願人: 国立研究開発法人理化学研究所
(RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢
2番1号 Saitama (JP). 公益財団法人がん研
究会(JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER
RESEARCH) [JP/JP]; 〒1358550 東京都江東区
有明三丁目8番31号 Tokyo (JP).

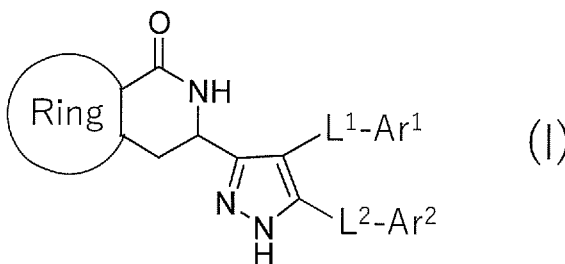
(72) 発明者: 風見 純一(KAZAMI Junichi); 〒3510198
埼玉県和光市広沢2番1号 国立研究開発
法人理化学研究所内 Saitama (JP). 吉田 稔
(YOSHIDA Minoru); 〒3510198 埼玉県和光市
広沢2番1号 国立研究開発法人理化学研
究所内 Saitama (JP). 八代田 陽子(YASHIRODA
Yoko); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号
国立研究開発法人理化学研究所内 Saitama (JP).
清宮 啓之(SEIMIYA Hiroyuki); 〒1358550 東
京都江東区有明三丁目8番31号 公益財
団法人がん研究会内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人平木国際特許事務所
(HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都
港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズ
MORITOWER 32階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,

(54) Title: NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVE AND USE OF SAME

(54) 発明の名称: 新規ピラゾール誘導体及びその用途



(57) Abstract: The present invention relates to: a compound represented by formula (I) (wherein Ar¹ and Ar² may be the same as or different from each other, and each represent a substituted or unsubstituted aromatic group; L¹ represents a direct bond or a linking group having 1 to 8 chain members; L² represents a linking group having 2 to 8 chain members; and Ring represents a substituted or unsubstituted, five-membered or six-membered ring), a salt thereof, or a solvate of the compound or the salt; a use of the compound, salt or solvate; and an intermediate compound which is useful for the production of the compound.

(57) 要約: 本発明は、次式 (I): (式中、Ar¹及びAr²は、同一又は異なり、置換又は非置換の芳香族基を表し、L¹は直接結合又は鎖員1~8の連結基を表し、L²は鎖員2~8の連結基を表し、Ringは置換又は非置換の5又は6員環を表す。) で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物; その用途及び当該化合物の製造に有用な中間体化合物に関する。

[続葉有]

LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類：

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：新規ピラゾール誘導体及びその用途

技術分野

[0001] 本発明は、新規ピラゾール誘導体及びその用途に関する。

背景技術

[0002] ポリ（ADPーリボシル）化は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドを基質としてタンパク質のグルタミン酸若しくはアスパラギン酸残基にADPーリボースを連鎖付加する生化学反応である。生成されるポリ（ADPーリボース）鎖は、最長で200個近くのADPーリボースで構成される。ポリ（ADPーリボシル）化反応を触媒する酵素として、ポリ（ADPーリボシル）化酵素（PARP）ファミリーが知られている。

[0003] PARPファミリーのうち、PARP-5a及びPARP-5bは、それぞれタンキラーゼ-1（tankyrase-1）及びタンキラーゼ-2（tankyrase-2）と呼ばれる。通常は、両者の総称として単にタンキラーゼと呼ばれることが多い。タンキラーゼは、ポリ（ADPーリボシル）化するタンパク質を認識するアンキリン領域、自己多量体化に関わるsterile alpha motif（SAM）領域、ポリ（ADPーリボシル）化反応を司るPARP触媒領域で構成される。

[0004] タンキラーゼは、分子内のアンキリン領域を介してさまざまなタンパク質と結合し、これらをポリ（ADPーリボシル）化する。タンキラーゼ結合タンパク質としては、TRF1、NuMA、Plk1、Miki、Axin、TNKS1BP1、IRAP、McI-1、3BP2などが挙げられる。タンキラーゼはこれらのタンパク質をポリ（ADPーリボシル）化することにより、当該タンパク質の生理機能を調節している。よって、タンキラーゼの阻害は、当該タンパク質の生理機能である細胞増殖、細胞分化、組織形成などの制御に有用であると考えられている。

[0005] タンキラーゼ阻害活性を有するタンキラーゼ阻害化合物としては、例えば

、非特許文献1に記載の化合物XAV939、特許文献1及び特許文献2に記載の化合物、非特許文献2に記載のNVP-TNK656、非特許文献3及び特許文献3に記載のG007-LK、特許文献4に記載のスピロ構造を有する2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4(3H)-オン類、特許文献5に記載のジヒドロキナゾリノン系化合物、などが知られている。

[0006] β -カテニンは、ヒトではCTNNB1遺伝子にコードされるタンパク質であり、APCなどの β -カテニン抑制因子の機能喪失型変異もしくは β -カテニンの機能獲得型変異による β -カテニンの蓄積は、肝細胞がん、大腸がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、子宮体がんなど多くのがんに関係している。したがって、 β -カテニンを低下又は阻害する物質はこれらのがんに有効と考えられている。

[0007] このようなタンキラーゼ阻害剤や β -カテニン低下・阻害剤は、線維肉腫、卵巣がん、グリオブラストーマ、膵臓がん、乳がん、アストロサイトーマ、肺がん、胃がん、肝細胞がん、多発性骨髄腫、大腸がん、膀胱がん、白血病、単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus)やエプスタイン・バーウイルス(Epstein-Barr virus)等の感染症、肺線維症等の線維症、ケルビズム症、多発性硬化症、筋委縮性側索硬化症、皮膚・軟骨損傷、及び代謝性疾患などの治療や、がんの転移抑制に効果を示す可能性がある。このような疾患については、これらを予防・治療するための新たな医薬品の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：国際公開第2013/117288号
特許文献2：国際公開第2013/182580号
特許文献3：国際公開第2012/076898号
特許文献4：国際公開第2018/003962号
特許文献5：国際公開第2019/131798号

非特許文献

[0009] 非特許文献1: Huang SM. et al., Nature, Vol. 461, pp. 614–620, 2009

非特許文献2: Michael D. Shultz et al., Journal of Medicinal Chemistry, 56, pp. 6495–6511, 2013

非特許文献3: Andrew Voronkov. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 56, pp. 3012–3023, 2013

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、前記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、優れたタンキラーゼ阻害活性を有し、例えば、がんなどの増殖性疾患の治療及び予防に有用であり、その他肺線維症や肝硬変などの線維症の治療にも有用な新規化合物、及びその用途、並びに当該新規化合物の製造に有用な中間体化合物を提供することを目的とする。

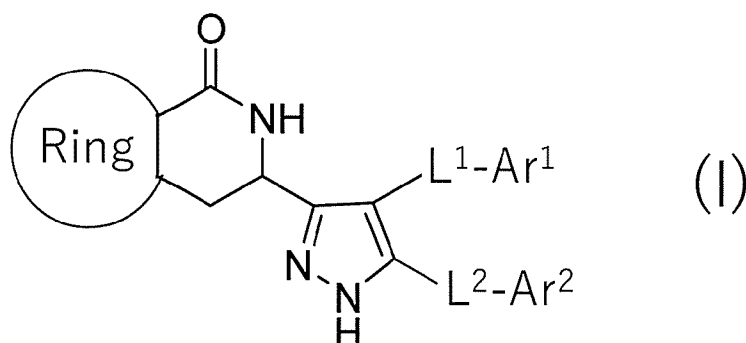
課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、特定の構造を有する三置換ピラゾール誘導体が、優れたタンキラーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

(1) 次式 (I) :

[化1]

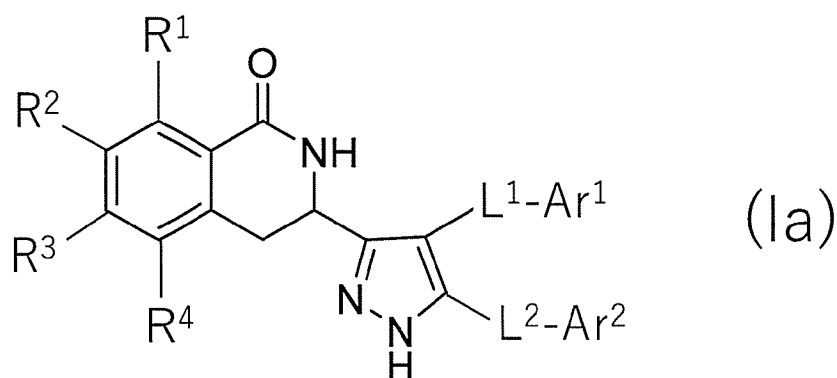


(式中、 Ar^1 及び Ar^2 は、同一又は異なり、置換又は非置換の芳香族基を表し、 L^1 は直接結合又は鎖員1～8の連結基を表し、 L^2 は鎖員2～8の連結基を表し、Ringは置換又は非置換の5又は6員環を表す。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

(2) 前記式(1)で示される化合物が次式(1a)：

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なり、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、置換又は非置換のアミノ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルチオ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、又は置換又は非置換のアシル基を表し、 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 及び L^2 は前記式(1)と同義である。)

で示される化合物である前記(1)に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

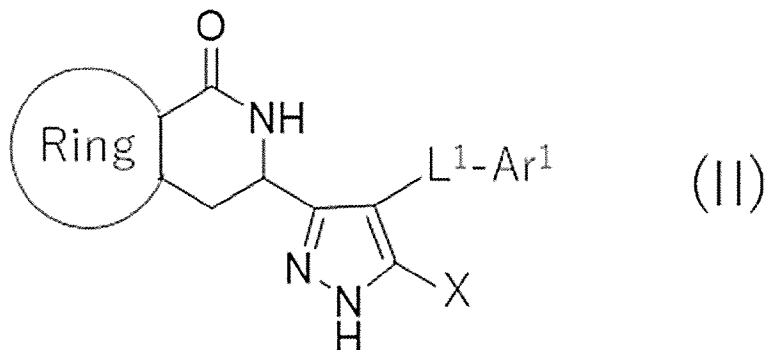
(3) 前記式(1a)において、 Ar^1 がカルボキシル基で置換された芳香族基であり、 Ar^2 が置換又は非置換のフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基であり； L^1 が直接結合であり、 L^2 が鎖員2の連結基である前記(2)に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

(4) 前記(1)～(3)のいずれかに記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有するタンキラーゼ阻害剤。

(5) 前記(1)～(3)のいずれかに記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する β -カテニン低下剤。

(6) 次式(II)：

[化3]

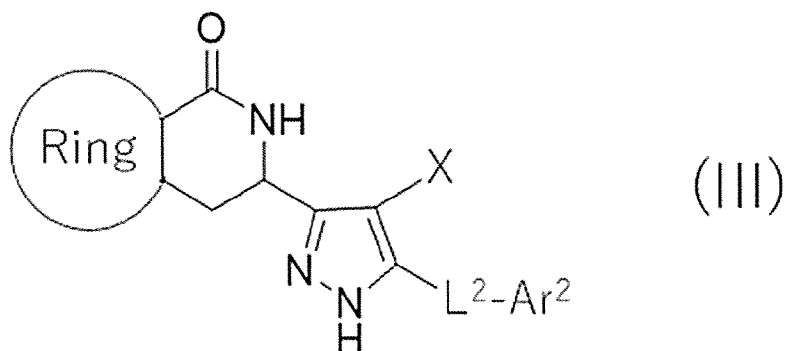


(式中、Xは水素原子又はハロゲン原子を表し、Ar¹、L¹及びRingは前記式(1)と同義であり、ピラゾール環を構成する2つの窒素原子の一方は保護基で置換されている。))

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

(7) 次式(III)：

[化4]



(式中、Xは水素原子又はハロゲン原子を表し、Ar²、L²及びRingは前記式(1)と同義であり、ピラゾール環を構成する2つの窒素原子の一方は保護基で置換されている。))

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、優れたタンキラーゼ阻害活性を有する三置換ピラゾール誘導体を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0015] 前記式 (1) において、Ringで表される5又は6員環としては、例えば、ベンゼン環、シクロヘキサン環、シクロヘキサジエン環、シクロヘキセン環、シクロペンタジエン環、シクロペンテン環、シクロペンタン環等の炭素環；フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、フラザン環等の複素環が挙げられる。

[0016] 前記5又は6員環は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換又は非置換のアミノ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルチオ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又は非置換のアラルキル基、置換又は非置換のアシル基等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

[0017] 例えば、前記式 (1) において、Ringで表される5又は6員環がベンゼン環である化合物としては、前記式 (1a) で示される化合物が例示される。

[0018] 本明細書において、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。

[0019] C_{1-6} -アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

[0020] C_{1-6} -アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘ

キシロキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシロキシ基が挙げられる。

[0021] C_{1-6} -アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基が挙げられる。

[0022] C_{1-6} -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基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチロキシカルボニル基、イソペンチロキシカルボニル基、ヘキシロキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチロキシカルボニル基、シクロヘキシロキシカルボニル基が挙げられる。

[0023] 芳香族基としては、例えばフェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基（1，2，3-トリアゾリル基、1，2，4-トリアゾリル基）、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ピリドチエノピリミジン環基等の芳香族複素環基が挙げられる。

[0024] アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基が挙げられる。

[0025] 前記芳香族基及びアラルキル基における置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基

等のC₁₋₆-アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等のC₁₋₆-アルコキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基等のC₁₋₆-アルコキシカルボニル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；C₁₋₆-アシル基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、C₁₋₆-アルキルアミノ基、ジC₁₋₆-アルキルアミノ基が挙げられる。

[0026] アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基（プロパノイル基）、ブチリル基（ブタノイル基）、バレリル基（ペンタノイル基）、ヘキサノイル基等のC₁₋₆-脂肪族アシル基；ベンゾイル基、トルオイル基等の芳香族アシル基（アロイル基）が挙げられる。

[0027] 前記C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基、C₁₋₆-アルキルチオ基、C₁₋₆-アルコキシカルボニル基及びアシル基は、芳香族基、アシル基、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆-アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基）等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。例えば、ハロゲン原子で置換されたC₁₋₆-アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基が挙げられる。

[0028] 置換又は非置換のアミノ基としては、例えば次式：NRR'（式中、R及びR'は、同一又は異なり、水素原子、カルボキシ基、置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基、置換又は非置換のC₁₋₆-アルコキシ基、置換又は非置換のC₁₋₆-アルコキシカルボニル基、置換又は非置換の芳香族基、置換又

は非置換のアラルキル基、又は置換又は非置換のアシル基を表し、R及びR'
'はそれらが結合する窒素原子と一緒に置換又は非置換の複素環を形成してもよい。)で示される基が挙げられる。置換されたアミノ基としては、例えば、前記C₁₋₆-アルキル基でモノ置換又はジ置換されたアミノ基、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基が挙げられる。

[0029] 前記式(I)、(Ia)、(II)及び(III)においてL¹又はL²で表される連結基を形成する鎖員は、炭素原子、窒素原子、酸素原子及びイオウ原子から選択され得るが、好ましくは炭素原子を含む。前記連結基は、例えば前記の置換又は非置換のC₁₋₆-アルキル基からなる側鎖を有してもよく、スピロ環、シクロアルカン環、ベンゼン環、複素環等の環状構造を含んでもよい。連結基が環状構造を含む場合の鎖員数は最小の鎖員数をいうものとする。例えば、1,2-フェニレン基の鎖員数は2であり、1,3-フェニレン基の鎖員数は3であり、1,4-フェニレン基の鎖員数は4である。

[0030] 鎖員数2以上の連結基としては、例えば以下に示すものが挙げられる。
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CF}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CF}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=2\sim 8$ の整数)、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$ ($n=2\sim 6$ の整数)、 $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-$ ($\text{Y}=\text{O}, \text{S}, \text{NH}, \text{NCH}_3$; $n=1\sim 7$ の整数)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$ ($\text{Y}=\text{O}, \text{S}, \text{NH}, \text{NCH}_3$; $n=1\sim 7$ の整数)、 $-(\text{C}_{3-6}\text{-シクロアルキレン})-$ 、 $-(\text{C}_{3-6}\text{-シクロアルキレン})-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ 、 $-(\text{C}_{3-6}\text{-シクロアルキレン})-\text{CH}=\text{CF}-$

[0031] L²で表される連結基としては、好ましくは鎖員2の連結基、例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ が挙げられる。

[0032] 前記式(I)、(Ia)及び(II)において、L¹は、好ましくは直接結合であり、Ar¹は、好ましくはカルボキシル基で置換された芳香族基、更に好

ましくはカルボキシル基で置換されたフェニル基である。

[0033] 前記式 (I)、(Ia) 及び (III) において、 Ar^2 は、好ましくは置換又は非置換のフェニル基、又は置換又は非置換のフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基である。

[0034] 前記式 (II) 又は (III) で示される化合物は、前記式 (I) 又は (Ia) で示される化合物の製造に有用な新規中間体化合物である。

[0035] 前記式 (II) 及び (III) においてピラゾール環を構成する窒素原子の保護基としては、ピラゾール環の NH 基の保護基として有用である保護基であれば特に制限はないが、例えばテトラヒドロピラニル基 (THP)、トリチル基 (Tr)、2-メトキシプロパン-2-イル基、1-メトキシシクロヘキシル基等が挙げられる。

[0036] 前記式 (I)、(Ia)、(II) 又は (III) で示される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸）等の有機酸との塩が挙げられる。

[0037] 前記式 (I)、(Ia)、(II) 又は (III) で示される化合物又はその塩の溶媒和物としては、例えば水和物が挙げられる。

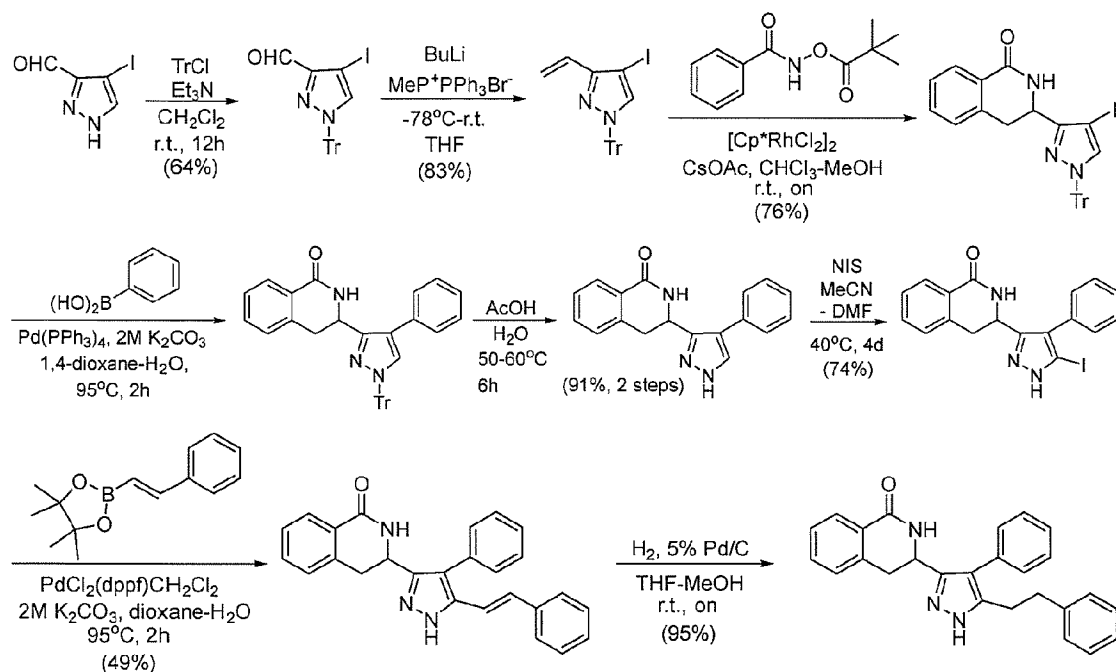
[0038] 前記式 (I)、(Ia)、(II) 又は (III) で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物は、置換基などの種類に応じて、1 又は 2 個以上の不斉炭素を有する場合があるが、1 又は 2 個以上の不斉炭素に基づく光学活性体、鏡像異性体、それらの任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。また、不飽和二重結合を有する基においては、シス-又はトランス-体で存在し得る。更に、前記式 (I)、(Ia)、(II) 又は (III) で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物は、上述する異性体の他、可能な異性体（回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体など）のうちの 1 つの形態を表しており、これらは単一の異性体として存在

していてもこれらの混合物として存在していてもよい。本明細書中において、前記の異性体や同位体が存在する化合物であって、その名称において特に断りがない場合、その化合物はこれらの異性体や同位体うちの1種であっても2種以上の混合物であってもラセミ体であってもよい。

[0039] 前記式 (I)、(Ia)、(II) 又は (III) で示される化合物の合成法の一例を以下に示す。

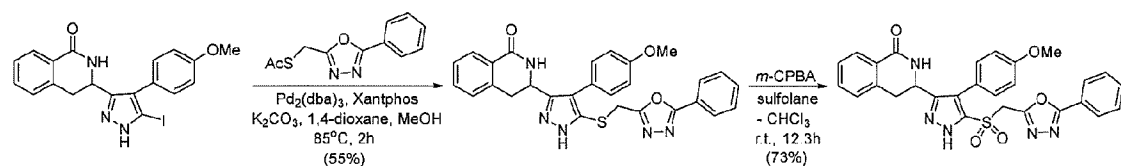
[0040] [化5]

[合成法 (1-1)]



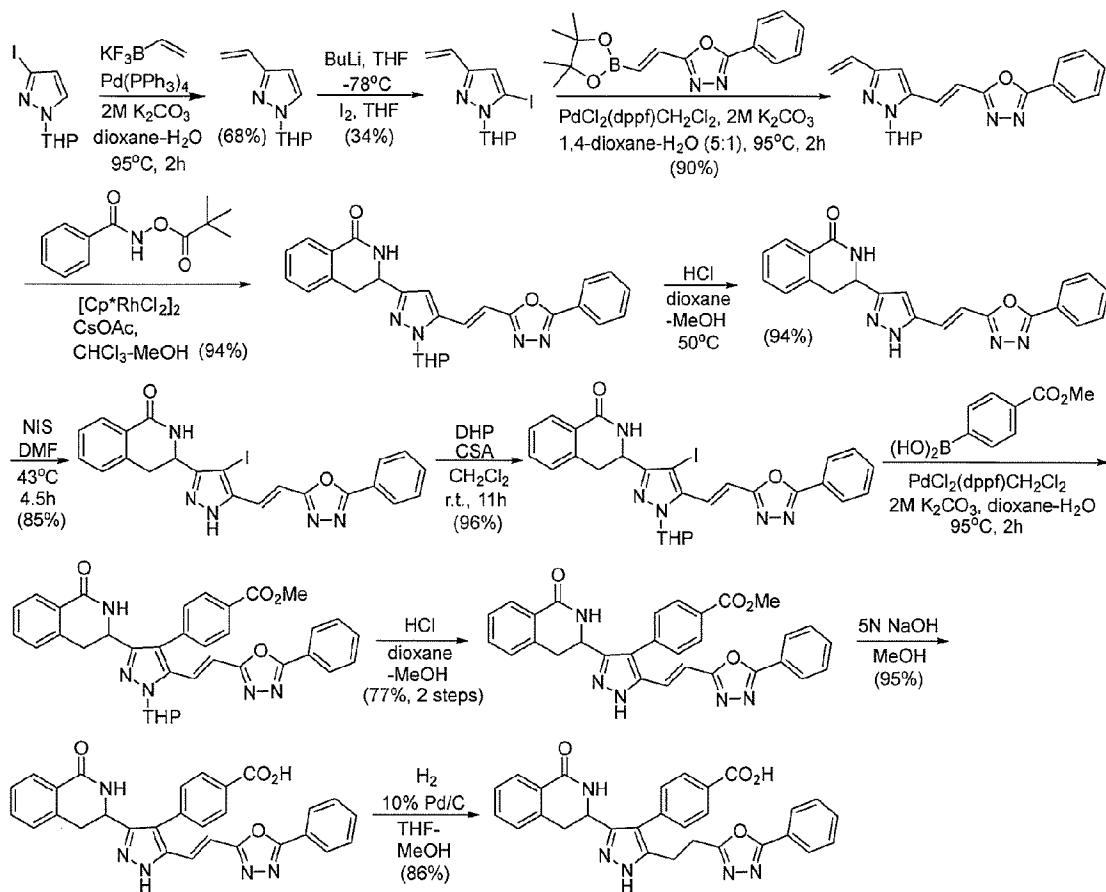
[化6]

[合成法 (1-2)]



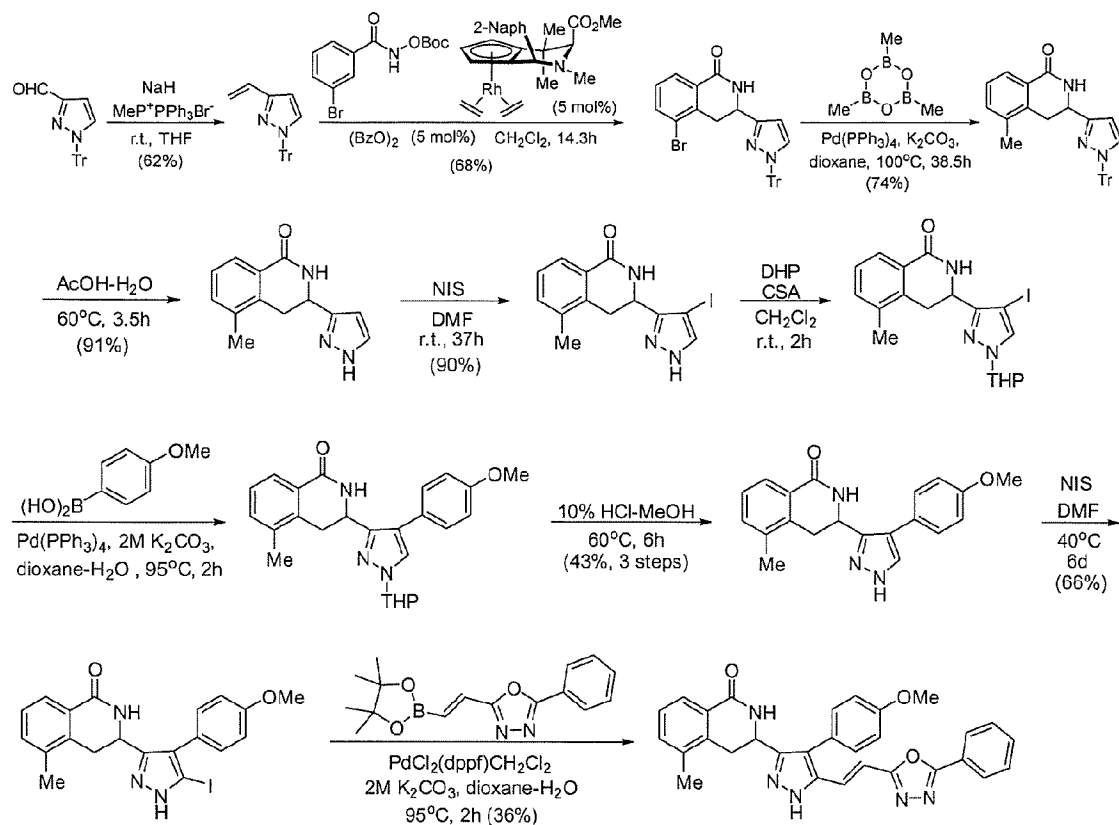
[化7]

[合成法(2)]



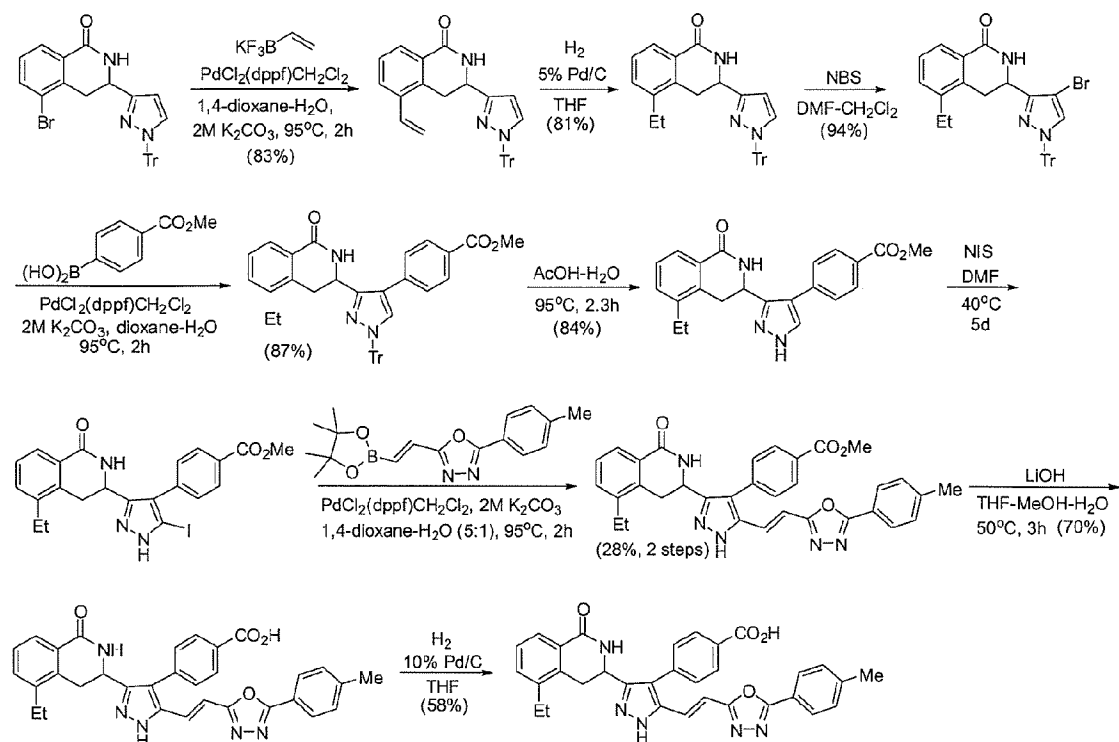
[化8]

[合成法 (3)]



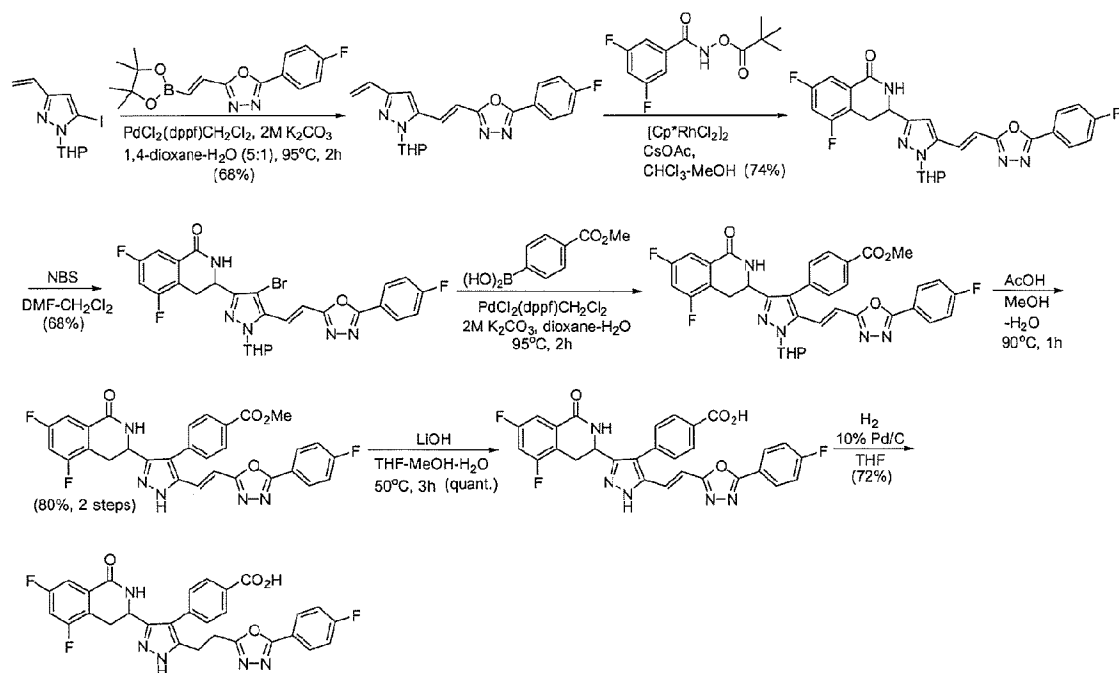
[化9]

[合成法 (4)]



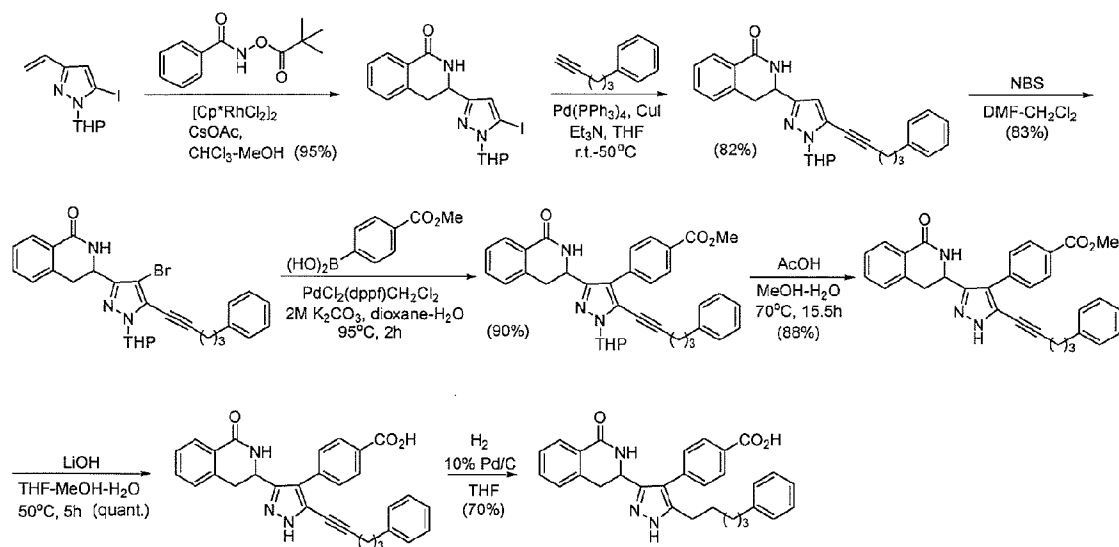
[化10]

[合成法 (5)]



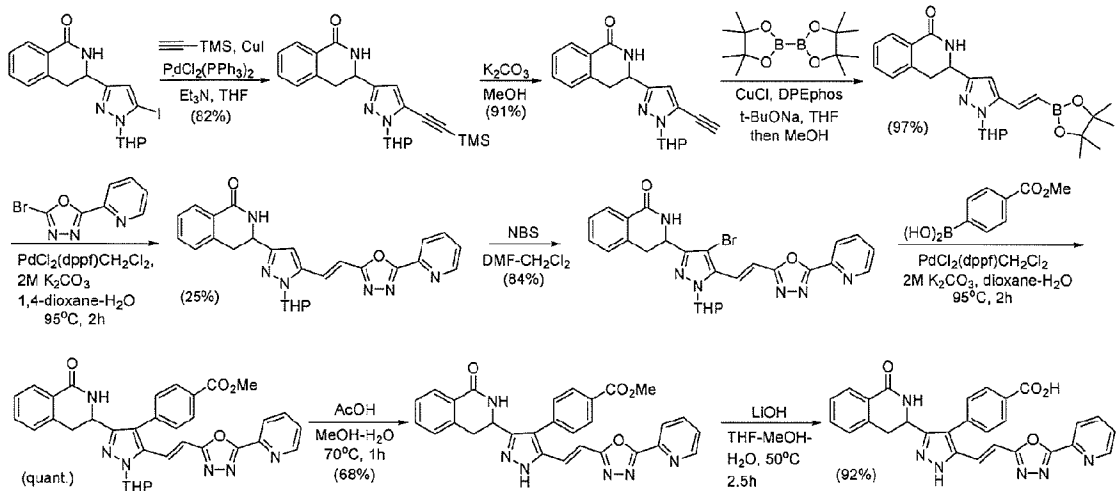
[化11]

[合成法 (6)]



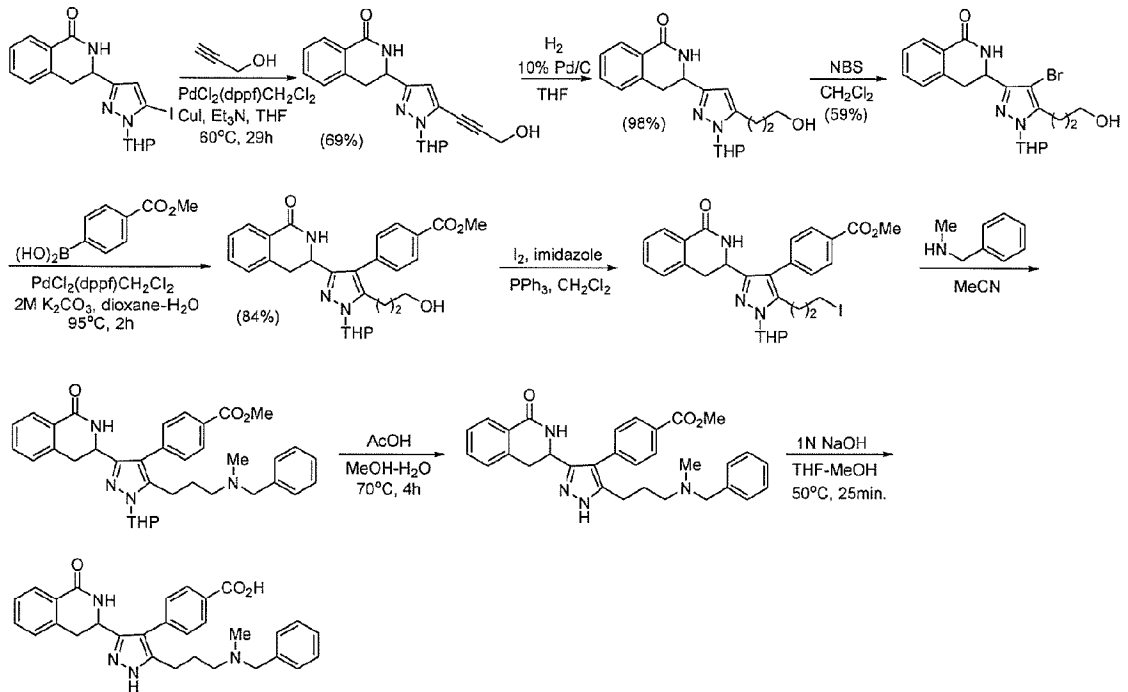
[化12]

[合成法 (7)]



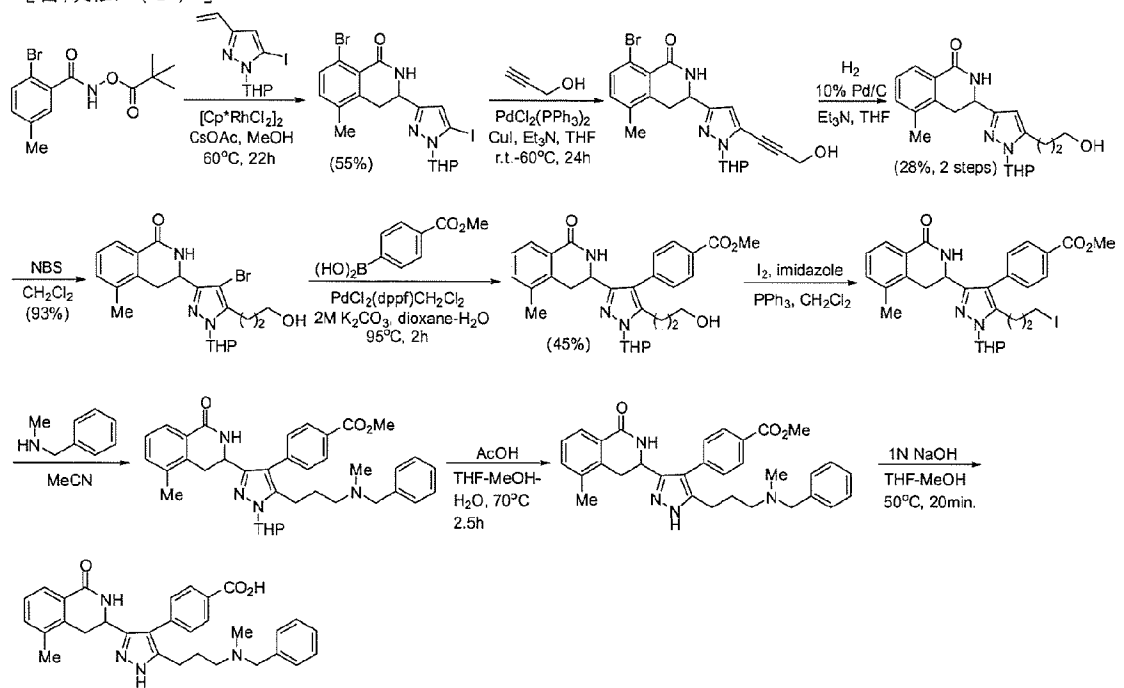
[化13]

[合成法 (8)]



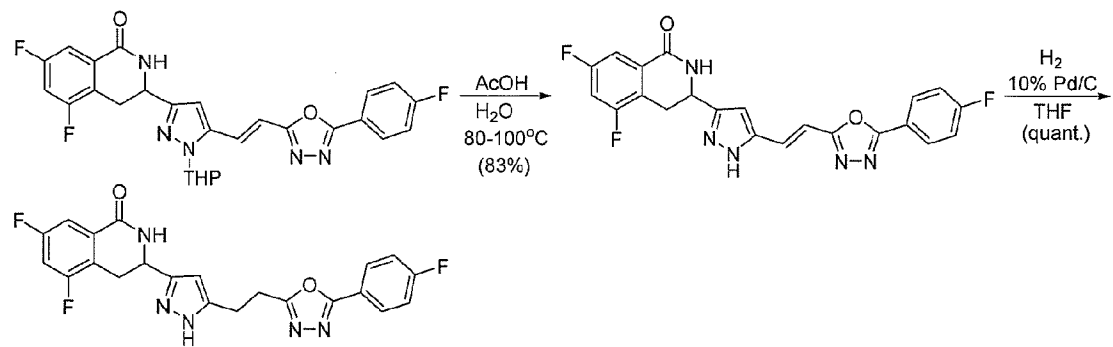
[化14]

[合成法 (9)]



[化15]

[合成法 (10)]



[0041] 前記式 (1) で示されるその他の化合物も、前記の化合物の合成法に準じた方法により製造することができる。

[0042] 前記のようにして各工程で得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、*n*-ヘキサン-酢酸エチル、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、

アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0043] 前記のようにして得られた本発明の化合物（I）等は、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができる。

[0044] 本発明の三置換ピラゾール誘導体、その互変異性体及び立体異性体、並びにこれらの化合物のあらゆる比率での混合物は、優れたタンキラーゼ阻害作用及び／又は β -カテニン低下作用を有する。そのため、タンキラーゼ及び／又は β -カテニン、或いは、これらが関与する細胞内分子反応に起因する疾患としての様々な固形腫瘍や血液腫瘍（例えば、線維肉腫、卵巣がん、グリオブラストーマ、膵臓がん、乳がん、アストロサイトーマ、肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、膀胱がん、白血病など）；単純ヘルペスウイルス（*Herpes simplex virus*）やエプスタイン・バーウイルス（*Epstein-Barr virus*）などの感染症；肺線維症、肝硬変などの線維症；ケルビズム症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患；皮膚・軟骨損傷などの様々な形態の炎症疾患；肥満などの代謝性疾患などの疾患の治療において、単独で、又は、従来の手術、放射線療法及び抗がん剤治療を含む従来公知の治療方法のうちの少なくとも1種と組み合わせて投与することができる。

[0045] 本発明のタンキラーゼ阻害剤及び β -カテニン低下剤（以下「本発明の医薬組成物」という。）としては、本発明の三置換ピラゾール誘導体以外の他の治療剤を更に含有していてもよく、また、その他の治療剤を同時又は異時に組み合わせて用いてもよい。前記他の治療剤としては、例えば、他の抗がん剤（抗細胞増殖、抗悪性腫瘍、DNA損傷剤、及びこれらの組み合わせ、より具体的には、アルキル化剤（テモゾロミド、メルファランなど）、代謝拮抗剤（ゲムシタビン、シタラビン（*Ara-C*）、フルオロウラシル（5-FU）、ペメトレキセド、メルカプトプリン、メトトレキサートなど）、植物アルカロイド（イリノテカン（*SN-38*）、エトポシド（*VP-16*）など）、抗がん性抗生物質（アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ドキ

ソルビシン、ブレオマイシン、ミトキサントロンなど）、プラチナ製剤（オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチンなど）；微小管阻害剤（パクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ドセタキセル、カバジタキセル、エリブリンなど）；有糸分裂阻害薬；トポイソメラーゼ阻害薬；細胞分裂阻害薬、EGFR抗体などの成長因子機能阻害薬；VEGFR抗体などの血管伸長阻害作用薬；メタロプロテアーゼインヒビターなどのがん細胞転移抑制作用薬；Rasアンチセンスなどのアンチセンス療法薬；抗PD-1抗体、T細胞などによる免疫療法薬などが挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0046] 本発明の医薬組成物としては、吸入投与、点鼻投与、点眼投与、皮下投与、静注投与、筋注投与、直腸投与及び経皮投与など、経口及び非経口のいずれの投与経路で投与されるものであってよく、ヒト又はヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明の医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤形とすることができる。

[0047] 本発明の医薬組成物の剤形の例としては、具体的には、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、トローチ錠、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤などの経口剤；吸入剤、点鼻液、点眼液などの外用液剤；静注、筋注などの注射剤；坐剤、ローション剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤などの非経口剤が挙げられる。

[0048] 本発明の医薬組成物は、前記剤形に応じて、薬学の分野において通常用いられている賦形剤、増量剤、湿潤化剤、表面活性剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤、滑沢剤、着色剤などの添加剤を更に含有していてもよく、これらを用いて常法により製造することができる。前記添加剤としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、オリーブ油、プロ

ピレングリコール、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0049] 本発明の医薬組成物において、本発明の三置換ピラゾール誘導体の含有量（三置換ピラゾール誘導体が、前記式（I）で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物、これらの互変異性体、及び立体異性体などの混合物である場合にはそれらの合計含有量）は、その剤形に応じて適宜調整されるものであるため一概にはいえないが、通常、細胞増殖阻害剤の全質量を基準として、フリー体換算で、0.01～70質量%、好ましくは0.05～50質量%である。また、本発明の三置換ピラゾール誘導体の投与量（三置換ピラゾール誘導体が、前記式（I）で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物、これらの互変異性体、及び立体異性体などの混合物である場合にはそれらの合計量）は、用法、患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に依りて適宜調整されるものであるため一概にはいえないが、通常、成人1日当り、フリー体換算で、0.1～2000mg、好ましくは1～1000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。

[0050] 本明細書は、本願の優先権の基礎である特願2022-125550の明細書に記載される内容を包含する。

実施例

[0051] 以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

[0052] 以下の実施例等で用いられている略号の意味は次のとおりである。

Tr ; トリチル基

[Cp*RhCl₂]₂ ; (ペンタメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)ジクロリド
ダイマーPd(PPh₃)₄ ; テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

DMF ; ジメチルホルムアミド

NIS ; N-ヨードコハク酸イミド ;

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$; [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物

THF; テトラヒドロフラン

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

Xantphos; 4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン

DMSO; ジメチルスルホキシド

DHP; ジヒドロピラン

CSA; 10-カンファースルホン酸

THP; テトラヒドロピラニル基

m-CPBA; m-クロロ過安息香酸

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド

PPh_3 ; トリフェニルホスフィン

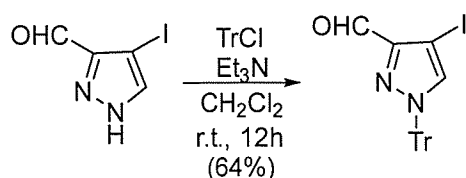
MS: 質量分析(イオン化法ESI)におけるm/z値 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0053] なお、本明細書において、化合物の命名にACD/Name(登録商標、Advanced Chemistry Development, Inc.)等の命名ソフトを使用している場合がある。

[0054] 実施例 1

4-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[化16]



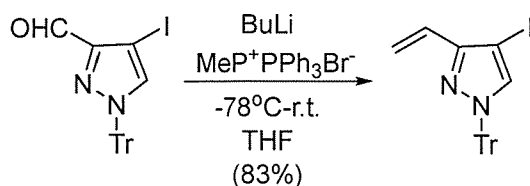
4-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(5.568g, 25.08mmol)を塩化メチレン(50ml)に懸濁し、塩化トリチル(8.437g, 30.26mmol)、次いでトリエチルアミン(4.55ml, 32.64mmol)を滴下したのち、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物にジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後、ろ取することにより標題化合物(7.411g, 64%)を得た。

MS (ESI) m/z: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0055] 実施例 2

4-ヨード-1-トリチル-3-ビニル-1H-ピラゾール

[化17]



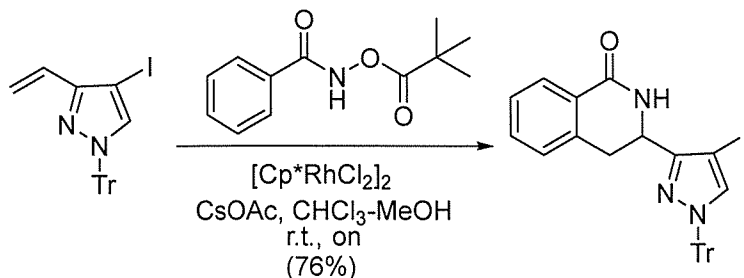
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(9.261g, 25.92mmol)のTHF溶液(40ml)に-78℃にて1.6 Mブチルリチウム/ヘキサン溶液(15.00ml, 24.00mmol)を滴下後、自然昇温させて0℃にて1時間攪拌した。その反応液を実施例1で得られた化合物(7.411g, 15.96mmol)のTHF溶液(80ml)に0℃で滴下し、放冷後、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をトルエン-ヘキサン=3:1に溶解し、40%メタノール水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-クロロホルム=75:25~60:40)にて精製することにより標題化合物(6.151g, 83%)を得た。

MS (ESI) m/z : 463 $[M+H]^+$

[0056] 実施例 3

3-(4-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化18]



実施例2で得られた化合物(1.528g, 3.305mmol)、N-(ピバロイルオキシ)ベ

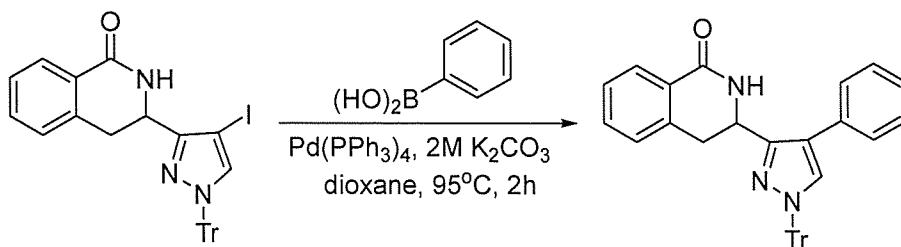
ンズアミド(899.6mg, 4.066mmol)、酢酸セシウム(3.30g, 17.19mmol)のクロロホルム(5.5ml)-メタノール(11ml)混合液に懸濁し、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (126.7mg, 0.2049mmol)を加え室温にて一晩撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-(ヘキサン-酢酸エチル(1:1)))=100:0~80:20)にて精製し、ジイソプロピルエーテルを加え撹拌後、ろ取することにより標題化合物(1.465g, 76%)を得た。

MS (ESI) m/z : 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0057] 実施例 4

3-(4-フェニル-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化19]



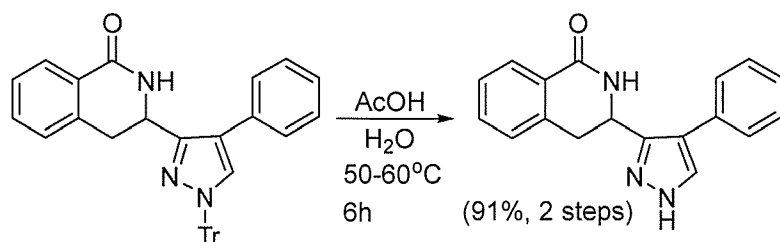
実施例 3 で得られた化合物 (401.2mg, 0.6900mmol)、フェニルボロン酸(131.09mg, 1.075mmol)、2M炭酸カリウム水溶液(1.08ml)と1,4-ジオキサン-水(5:1)混合溶液(4ml)の懸濁液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22.44mg, 19.42 μmol)を加え、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ合成機を用いて95°Cにて2時間反応させた。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。

MS (ESI) m/z : 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0058] 実施例 5

3-(4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化20]



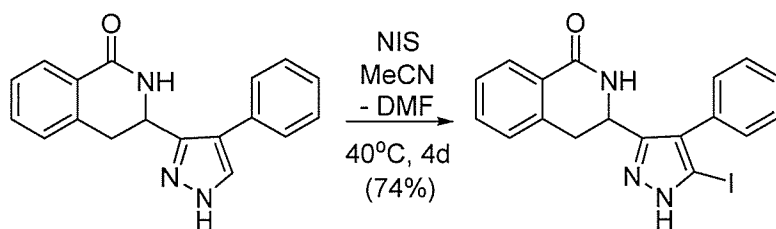
実施例4で得られた粗生成物に酢酸(5ml)、水(1ml)を加え、50～60℃にて6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0～50:50)にて精製することにより標題化合物(182.6mg, 91%(2工程))を得た。

MS (ESI) m/z : 290 $[M+H]^+$

[0059] 実施例6

3-(5-ヨード-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化21]



実施例5で得られた化合物(162.0mg, 0.5599mmol)のアセトニトリル(5ml)-DMF(2.5ml)混合溶液にNIS(153.6mg, 0.6827mmol)を加え40℃で56時間加温した。NIS(82.89mg, 0.3684mmol)を追加し、更に40℃で41時間加温した。反応液に水、酢酸エチル、クロロホルムを加え、減圧下濃縮することにより生じた沈殿をろ過した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0～75:25)に付し、更に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)=50:50～30:7

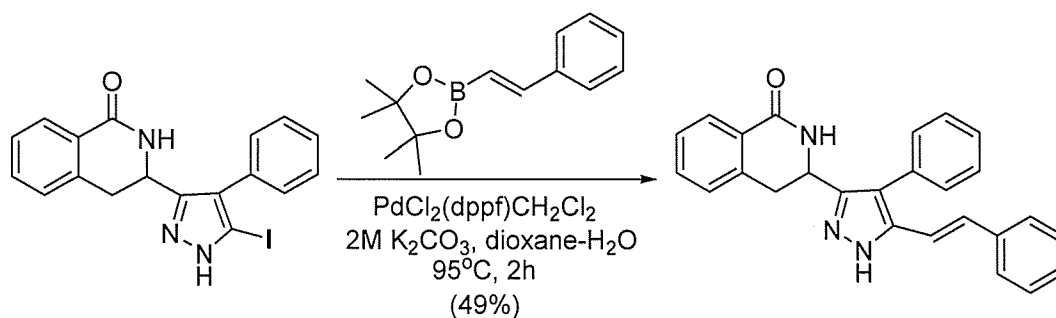
0)にて精製することにより標題化合物(172.3mg, 74%)を得た。

MS (ESI) m/z : 416 $[M+H]^+$

[0060] 実施例 7

(E)-3-(4-フェニル-5-スチリル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化22]



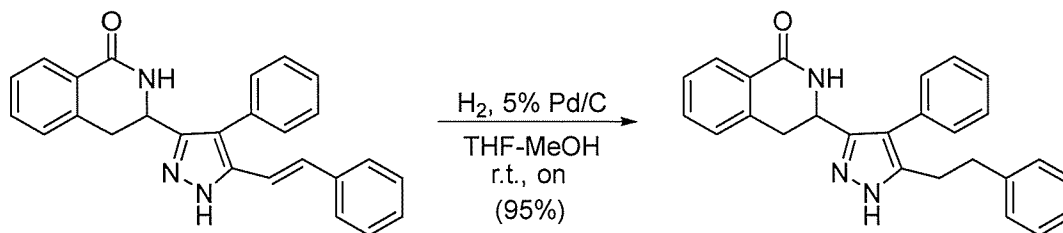
実施例 6 で得られた化合物(49.70mg, 0.1197mmol)、(E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-スチリル-1,3,2-ジオキサボロラン (46.02mg, 0.2000mmol)、2M炭酸カリウム水溶液(200 μl)と1,4-ジオキサン-水(5:1)混合溶液(1ml)の懸濁液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (23.70mg, 29.02 μmol)を加え、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ合成機を用いて95℃にて2時間反応させた。反応液をクロロホルムにて抽出後、そのまま直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~75:25)にて精製した。得られた固体に酢酸エチルを加え攪拌後ろ取することにより標題化合物(14.88mg, 49%)を得た。

MS (ESI) m/z : 392 $[M+H]^+$

[0061] 実施例 8

3-(5-フェネチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化23]



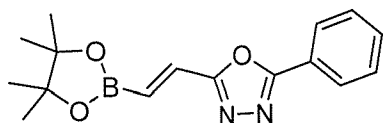
実施例7で得られた化合物(38.1mg, 97.33 μ mol)、50%含水5%パラジウム炭素(15mg)をTHF(6ml)-メタノール(2ml)混合溶媒に懸濁し、水素雰囲気下、室温にて一晩激しく攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)=50:50~15:85)にて精製することにより標題化合物(36.3mg, 95%)を得た。

MS (ESI) m/z : 394 [M+H]⁺

[0062] 実施例9

(E)-2-フェニル-5-[2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]-1,3,4-オキサジアゾール

[化24]



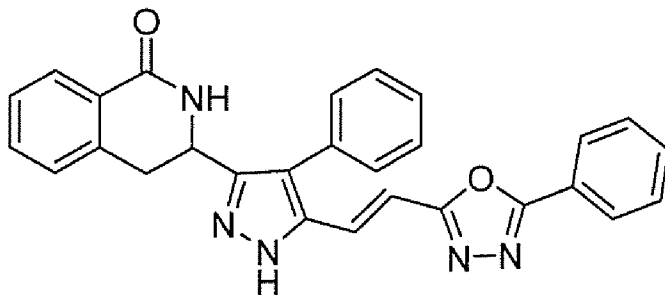
J. Yunらの方法(Chem. Commun., 2008, 733-734)に従い、2-エチニル-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール(2.367g, 13.91mmol)より標題化合物の粗生成物(1.196g)を得た。

MS (ESI) m/z : 299 [M+H]⁺

[0063] 実施例10

(E)-3-{4-フェニル-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化25]



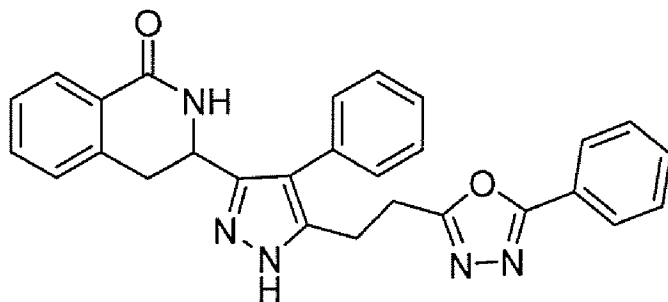
実施例 9 で得られた化合物を用いて実施例 7 と同様の方法で標題化合物を合成した。

MS (ESI) m/z : 460 $[M+H]^+$

[0064] 実施例 1 1

3-{4-フェニル-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化26]

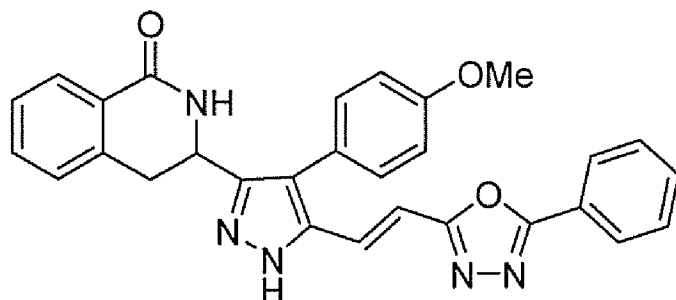


実施例 1 0 で得られた化合物を用いて実施例 8 と同様の方法で標題化合物を合成した。MS (ESI) m/z : 462 $[M+H]^+$

[0065] 実施例 1 2

(E)-3-{4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化27]



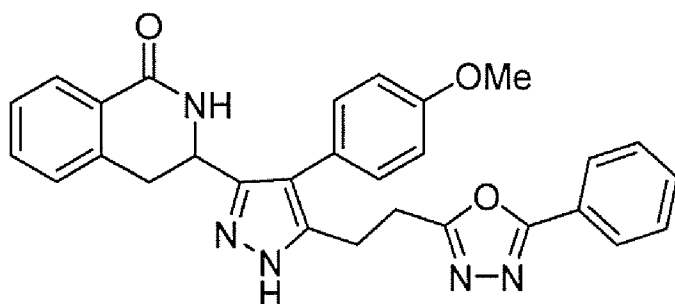
実施例 4 のボロン酸を(4-メトキシフェニル)ボロン酸に置き換えて、実施例 4 ～ 6 及び 10 と同様の方法で標題化合物を合成した。

MS (ESI) m/z : 490 $[M+H]^+$

[0066] 実施例 13

3-{4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化28]



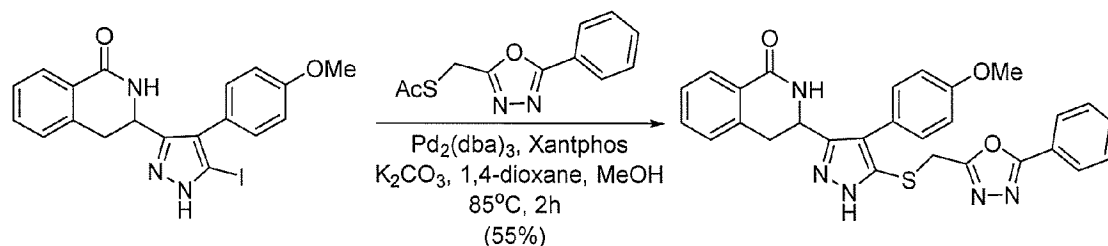
実施例 12 で得られた化合物から実施例 11 と同様の方法で標題化合物を合成した。

MS (ESI) m/z : 492 $[M+H]^+$

[0067] 実施例 14

3-[4-(4-メトキシフェニル)-5-{[(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]チオ}-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化29]



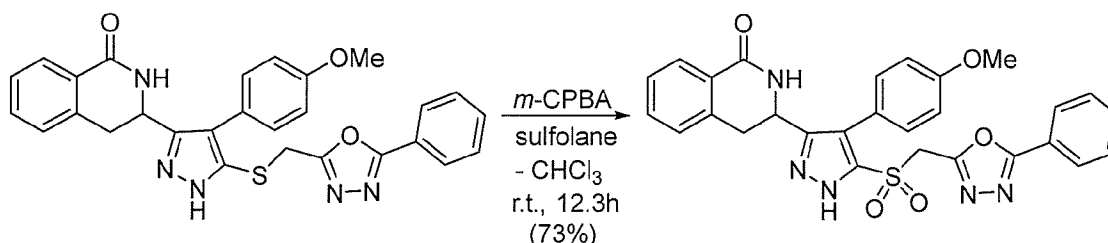
実施例 1 2 の過程で得られた3-[5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(418.26mg, 0.9394 mmol)、S-[(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル] エタンチオアート(261.2mg, 1.115mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (190.2mg, 0.2077mmol)、Xantphos(216.8mg, 0.3747mmol)を1,4-ジオキサン(9.5ml)に懸濁し、 85°C で10分加熱後、メタノール(452 μl , 11.16mmol)を加えて更に2時間加熱した。反応液に酢酸エチル、水を加えて攪拌し不要物をろ過した。酢酸エチル層は硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、粗生成物を得た。ろ過した不要物をDMSOに溶解し、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DMSO)にて精製した。目的物が含まれるフラクションを減圧下濃縮し、粗生成物を得た。先に得られた粗生成物とともにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~50:50)にて精製することにより標題化合物(252.1mg, 55%)を得た。

MS (ESI) m/z : 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0068] 実施例 1 5

3-(4-(4-メトキシフェニル)-5-{[(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]スルホニル}-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化30]



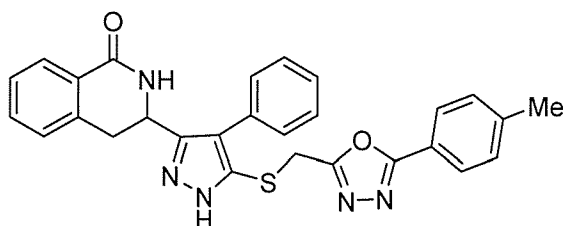
実施例 1 4 で得られた化合物(61.30mg, 0.1203mmol)をスルホラン(1ml)-クロロホルム(1ml)の混合溶媒に溶解し、m-CPBA(75%, 85.6mg, 0.3720mmol)を加え5時間室温にて攪拌した。m-CPBA(13.48mg, 58.58 μ mol)を追加し、更に7.5時間室温にて攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~25:75)にて精製することにより標題化合物(47.80mg, 73%)を得た。

MS (ESI) m/z: 542 [M+H]⁺

[0069] 実施例 1 6

3-[4-フェニル-5-({[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}チオ)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化31]



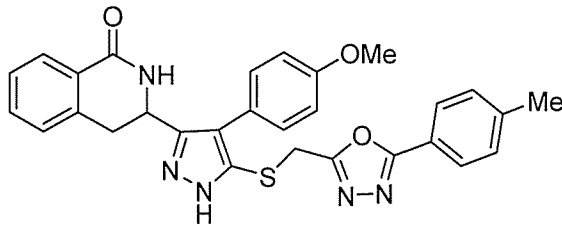
実施例 6 で得られた化合物と実施例 1 4 で用いたチオエステルをS-{[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}エタンチオアートに置き換えて、実施例 1 4 と同様の方法で標題化合物を合成した。

MS (ESI) m/z: 494 [M+H]⁺

[0070] 実施例 1 7

3-[4-(4-メトキシフェニル)-5-({[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}チオ)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化32]



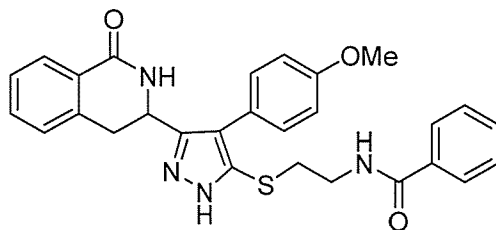
実施例 14 で用いたチオエステルをS-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}エタンチオアートに置き換えて、実施例 14 と同様の方法で標題化合物を合成した。

MS (ESI) m/z : 524 $[M+H]^+$

[0071] 実施例 18

N-(2-{[4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]チオ}エチル)ベンズアミド

[化33]



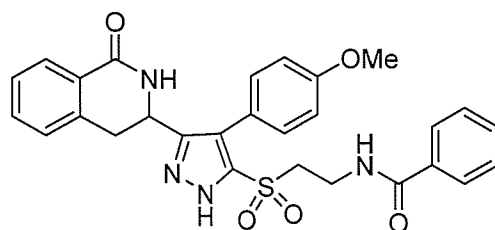
実施例 14 で用いたチオエステルをS-(2-ベンズアミドエチル)エタンチオアートに置き換えて、実施例 14 と同様の方法で標題化合物を合成した。

MS (ESI) m/z : 499 $[M+H]^+$

[0072] 実施例 19

N-(2-{[4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]スルホニル}エチル)ベンズアミド

[化34]



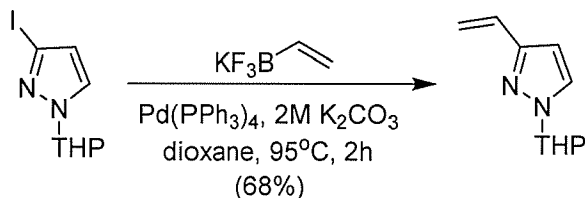
実施例 15 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 531 $[M+H]^+$

[0073] 実施例 20

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾール

[化35]



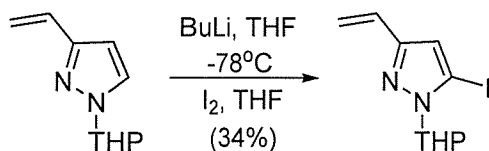
3-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(26.97mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(7.230g, 53.98mmol)、2M炭酸カリウム水溶液(54.0ml)と1,4-ジオキサン-水(5:1)混合溶液(250ml)の懸濁液に $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (621.0mg, 0.5374mmol)を加え、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ合成機を用いて95°Cにて2時間反応させた。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=100:0~70:30)にて精製することにより標題化合物(3.258g, 68%)を得た。

MS (ESI) m/z : 177 $[M+H]^+$

[0074] 実施例 21

5-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾール

[化36]



実施例 20 で得られた化合物(4.647g, 26.07mmol)のTHF(40ml)溶液に-78°Cにて1.6Mブチルリチウム/ヘキサン溶液(18ml)を滴下した。-78°Cのまま30分攪拌し、ヨウ素(3.696g, 14.52mmol)のTHF(40ml)溶液を-78°Cにて滴下した後、2時間かけて室温まで自然昇温させ、更に2.5時間攪拌した。飽和チオ硫酸

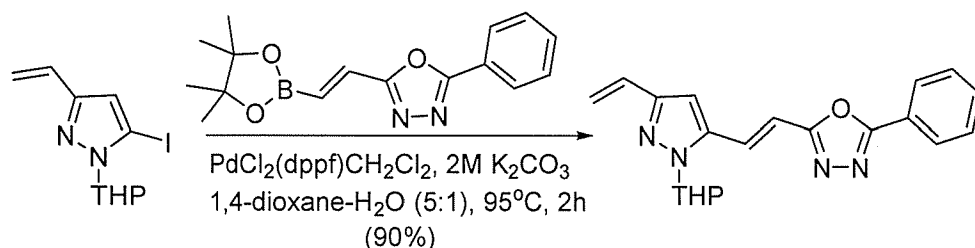
ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=100:0~70:30）にて精製することにより標題化合物(2.688g, 34%)を得た。

MS (ESI) m/z : 305 $[M+H]^+$

[0075] 実施例 2 2

(E)-2-フェニル-5-{2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾール-5-イル]ビニル}-1,3,4-オキサジアゾール

[化37]



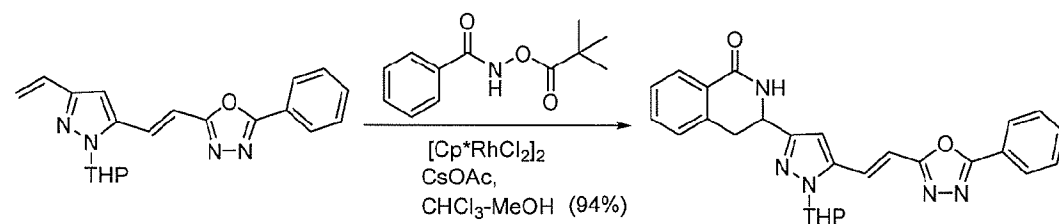
実施例 2 1 及び実施例 9 で得られた化合物を用いて実施例 7 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 349 $[M+H]^+$

[0076] 実施例 2 3

(E)-3-{5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化38]

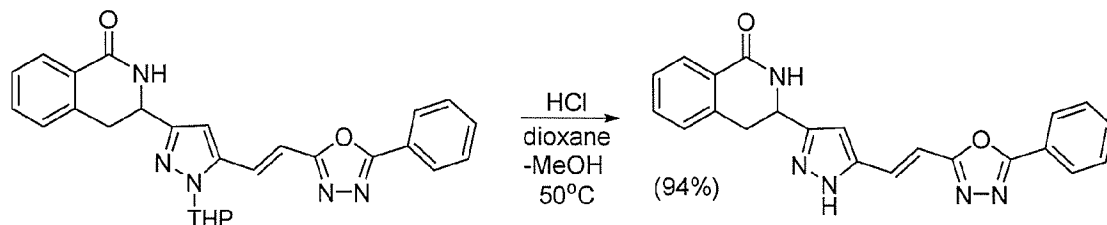


実施例 2 2 で得られた化合物を用いて実施例 3 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 468 $[M+H]^+$

[0077] 実施例 2 4

(E)-3-{5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化39]



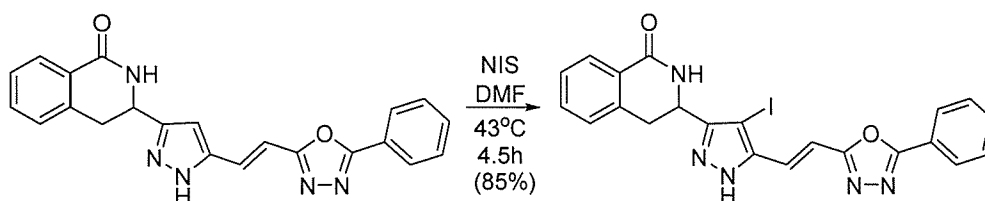
実施例 2 3 で得られた化合物(1.055g, 2.257mmol)を1,4-ジオキサンに溶解し塩酸-メタノール(濃塩酸1ml/メタノール10ml)を加えて50℃に加熱した。放冷後、水を加え、得られた沈殿をろ取することにより標題化合物(814.7mg, 94%)を得た。

MS (ESI) m/z : 384 $[M+H]^+$

[0078] 実施例 2 5

(E)-3-{4-ヨード-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化40]

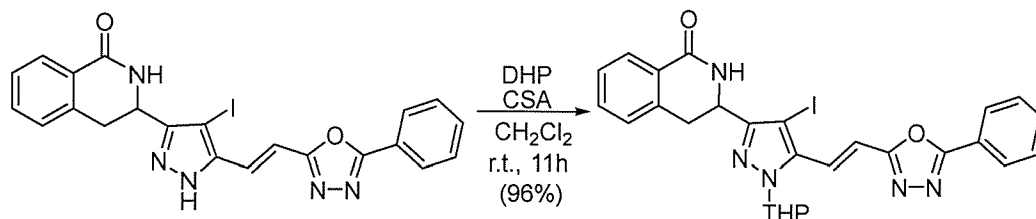


実施例 2 4 で得られた化合物を用いて実施例 6 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 510 $[M+H]^+$

[0079] 実施例 2 6

(E)-3-{4-ヨード-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化41]



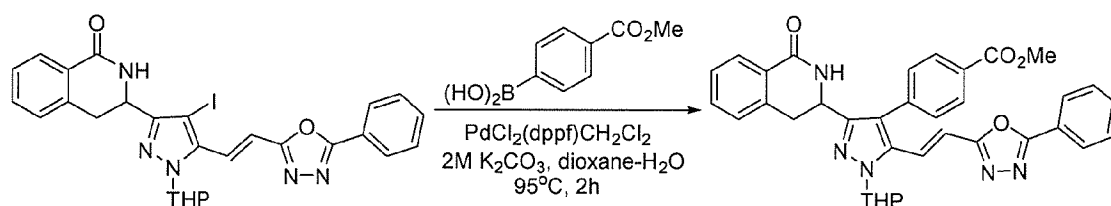
実施例 25 で得られた化合物、15当量のDHP、0.2当量のCSAの塩化メチレン溶液を11時間攪拌した。飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=85:15~20:80)で精製することにより標題化合物(96%)を得た。

MS (ESI) m/z : 594 $[M+H]^+$

[0080] 実施例 27

メチル(E)-4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}ベンゾアート

[化42]



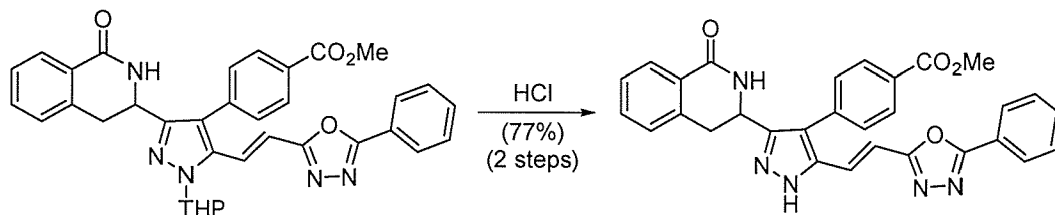
実施例 26 で得られた化合物、及び、触媒として $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて実施例 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 602 $[M+H]^+$

[0081] 実施例 28

メチル(E)-4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンゾアート

[化43]



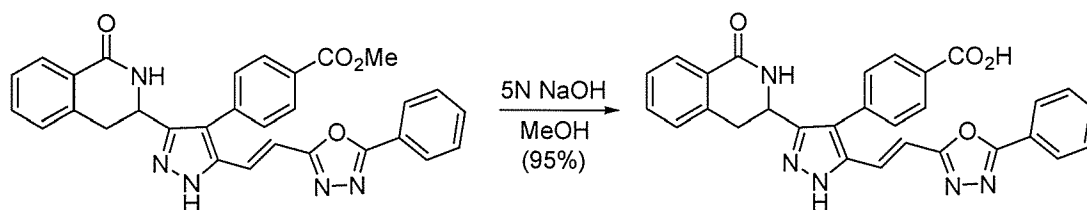
実施例 27 で得られた化合物から実施例 24 と同様の方法により粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~60:40)、次いでアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~65:35)で精製することにより標題化合物(77%(2工程))を得た。

MS (ESI) m/z : 518 $[M+H]^+$

[0082] 実施例 29

(E)-4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸

[化44]



実施例 28 で得られた化合物(76.32mg, 0.1475mmol)に水(4ml)、メタノール(4ml)、5N水酸化ナトリウム-メタノール溶液を加えて、ドライヤーで3分加温した。1N塩酸を加え、生じた沈殿をろ取することにより標題化合物(70.84mg, 95%)を得た。

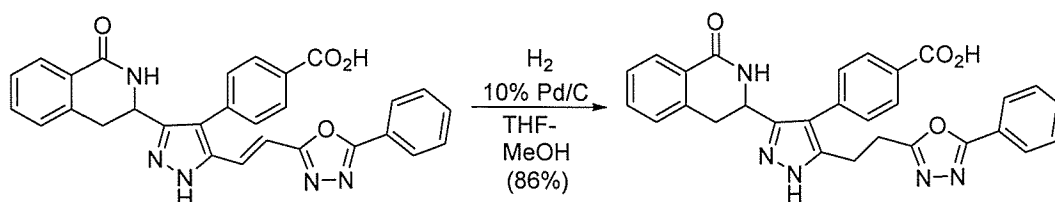
MS (ESI) m/z : 504 $[M+H]^+$

[0083] 実施例 30

4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸

香酸

[化45]



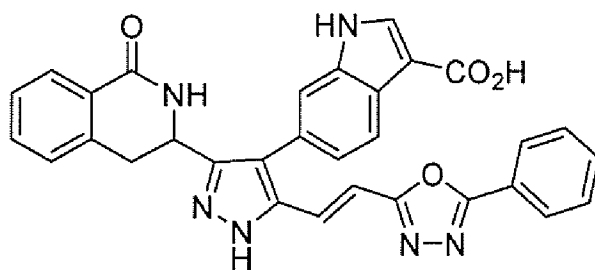
実施例 2 9 で得られた化合物 (39.40mg, 78.25 μmol)、及び、触媒として 10 %パラジウム炭素を用いて実施例 8 と同様の方法により標題化合物 (34.03mg, 86%) を得た。

MS (ESI) m/z : 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0084] 実施例 3 1

(E)-6-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-インドール-3-カルボン酸

[化46]



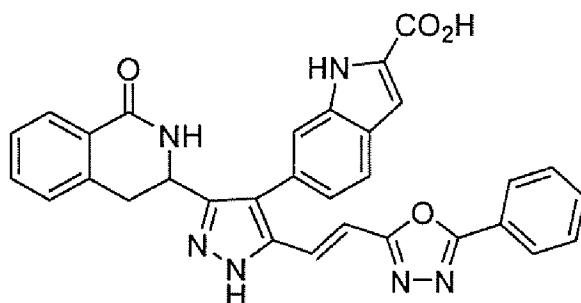
実施例 2 7 で用いたボロン酸をメチル 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボキシレートに置き換えて、実施例 2 7 ~ 2 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0085] 実施例 3 2

(E)-6-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸

[化47]



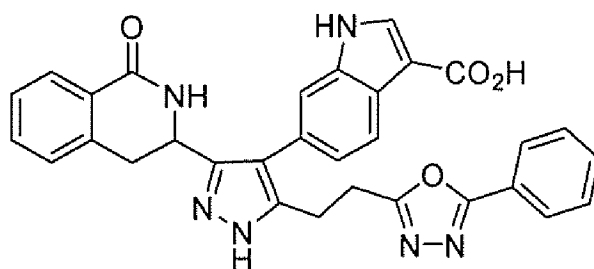
実施例 27 で用いたボロン酸をエチル 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキシラートに置き換えて、実施例 27～29 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 543 $[M+H]^+$

[0086] 実施例 33

6-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-インドール-3-カルボン酸

[化48]



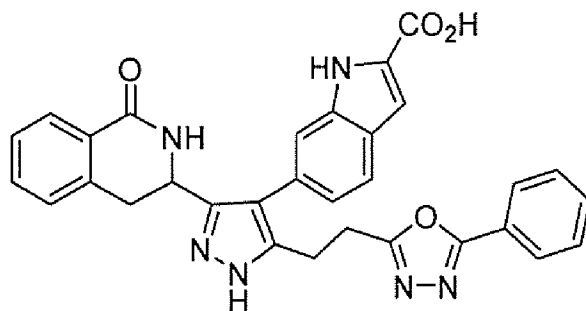
実施例 31 の化合物から実施例 30 と同様の方法により標題化合物を得た。
。

MS (ESI) m/z : 545 $[M+H]^+$

[0087] 実施例 34

6-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-インドール-2-カルボン酸

[化49]



実施例 3 2 の化合物から実施例 3 0 と同様の方法により標題化合物を得た。

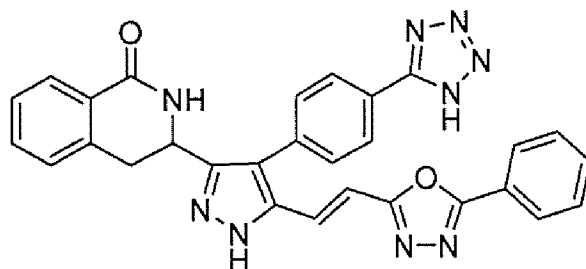
。

MS (ESI) m/z : 545 $[M+H]^+$

[0088] 実施例 3 5

(E)-3-{4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化50]



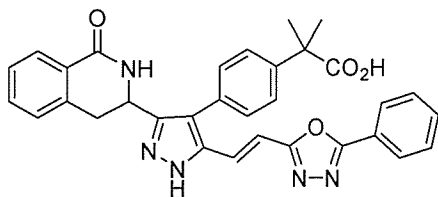
実施例 2 7 で用いたボロン酸を(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ボロン酸に置き換えて、実施例 2 7 及び 2 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 528 $[M+H]^+$

[0089] 実施例 3 6

(E)-2-メチル-2-(4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)プロパン酸

[化51]



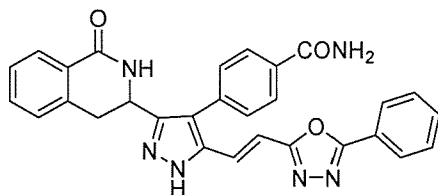
実施例 27 で用いたボロン酸をメチル 2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパノアートに置き換えて、実施例 27～29 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 546 $[M+H]^+$

[0090] 実施例 37

(E)-4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド

[化52]



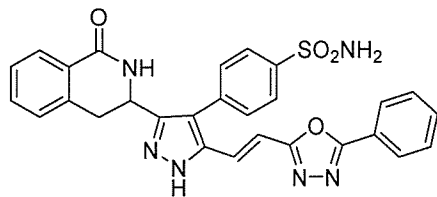
実施例 27 で用いたボロン酸を4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドに置き換えて、実施例 27 及び 28 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 503 $[M+H]^+$

[0091] 実施例 38

(E)-4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンゼンスルホンアミド

[化53]



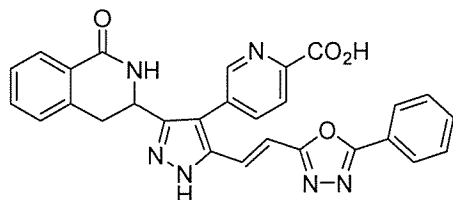
実施例 27 で用いたボロン酸を(4-スルファモイルフェニル)ボロン酸に置き換えて、実施例 27 及び 28 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 539 $[M+H]^+$

[0092] 実施例 39

(E)-5-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピコリン酸

[化54]



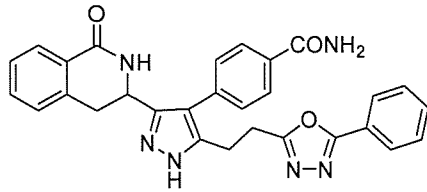
実施例 27 で用いたボロン酸をメチル 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリナートに置き換えて、実施例 27～29 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 505 $[M+H]^+$

[0093] 実施例 40

4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンズアミド

[化55]



実施例 37 の化合物から実施例 30 と同様の方法により標題化合物を得た。

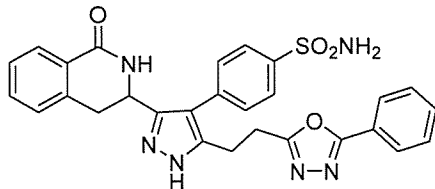
。

MS (ESI) m/z : 505 $[M+H]^+$

[0094] 実施例 41

4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ベンゼンスルホンアミド

[化56]



実施例 38 の化合物から実施例 30 と同様の方法により標題化合物を得た。

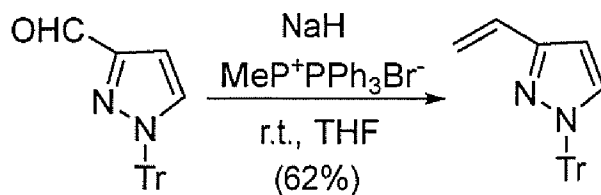
。

MS (ESI) m/z : 541 $[M+H]^+$

[0095] 実施例 42

1-トリチル-3-ビニル-1H-ピラゾール

[化57]



メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(5.698g, 15.95mmol)のTHF溶液(30ml)に60%NaH (979.0mg, 24.48mmol)を加え終夜攪拌した懸濁液を1-トリチ

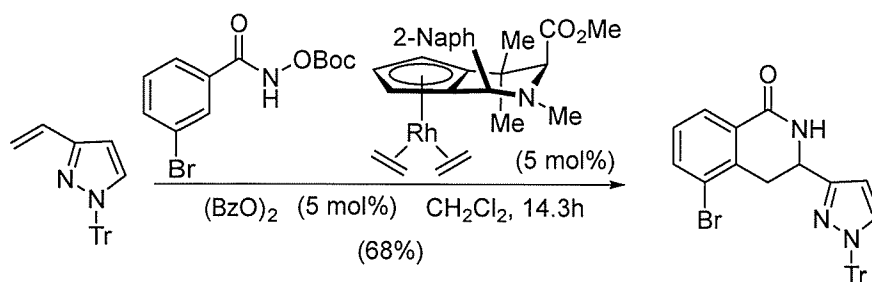
ル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(2.652g, 7.838mmol)のTHF(15ml)溶液に加えた。飽和食塩水を加え、THFで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-ヘキサン=50:50~65:35)にて精製することにより標題化合物(1.624g, 62%)を得た。

MS (ESI) m/z : 337 $[M+H]^+$

[0096] 実施例 4 3

5-ブロモ-3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化58]



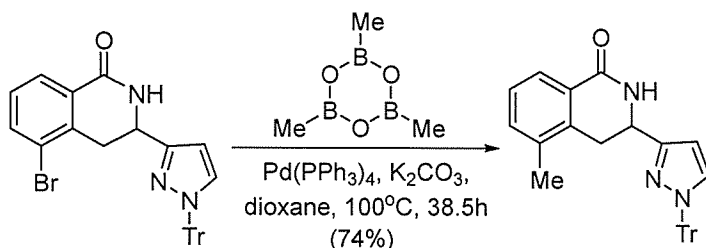
H. Waldmannらによる方法(Angew Chem Int Ed Engl., 56(9):2429-2434(2017))に従い、実施例 4 2 の化合物(843.3mg, 2.507mmol)、3-ブロモ-N-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]ベンズアミド(954.8mg, 3.020mmol)から標題化合物(902.7mg, 68%)、その異性体(247.9mg, 19%)を得た。

MS (ESI) m/z : 534 $[M+H]^+$

[0097] 実施例 4 4

5-メチル-3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化59]

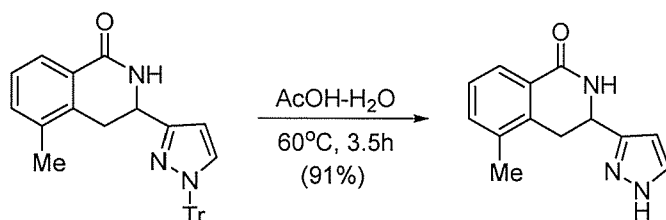


実施例 4 3 で得られた化合物 (443.1mg, 0.8289mmol)、炭酸カリウム(363.8mg, 2.632mmol)、トリメチルボロキシシ(116 μ l, 0.8298mmol)の1,4-ジオキサン溶液(12ml)の懸濁液にPd(PPh₃)₄ (108.1mg, 93.55 μ mol)を加え、窒素雰囲気下、100℃にて38.5時間反応させた。反応液をろ過後、ろ液を減圧下濃縮することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル=100:0~80:20)にて精製することにより標題化合物(286.7mg, 74%)を得た。

MS (ESI) m/z: 470 [M+H]⁺

[0098] 実施例 4 5

5-メチル-3-(1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
[化60]



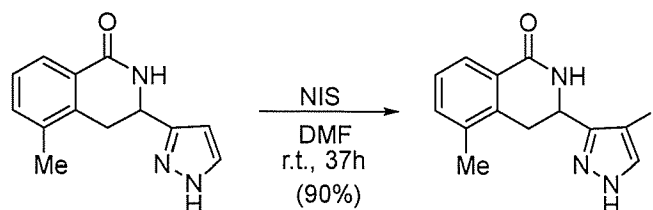
実施例 4 4 で得られた化合物 (286.7mg, 0.6105mmol)に酢酸(10ml)、水(1ml)を加えて60℃で3.5時間加熱した。放冷後、トルエンを加えて減圧下濃縮することを2回繰り返した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~55:45)にて精製することにより標題化合物(125.6mg, 91%)を得た。

MS (ESI) m/z: 228 [M+H]⁺

[0099] 実施例 4 6

3-(4-ヨード-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化61]



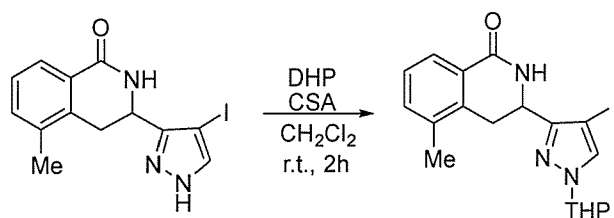
実施例 4 5 で得られた化合物から実施例 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 354 $[M+H]^+$

[0100] 実施例 4 7

3-[4-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化62]



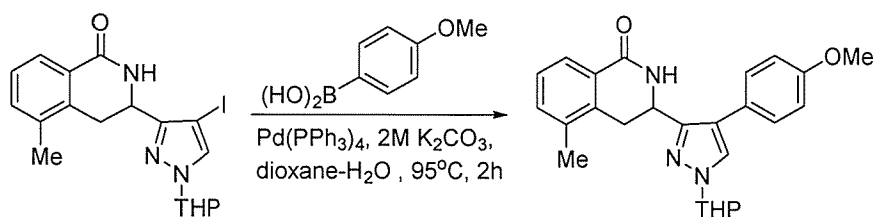
実施例 4 6 で得られた化合物から実施例 2 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 438 $[M+H]^+$

[0101] 実施例 4 8

3-[4-(4-メトキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化63]



実施例 4 7 で得られた化合物から実施例 4 で用いたボロン酸を(4-メトキシ

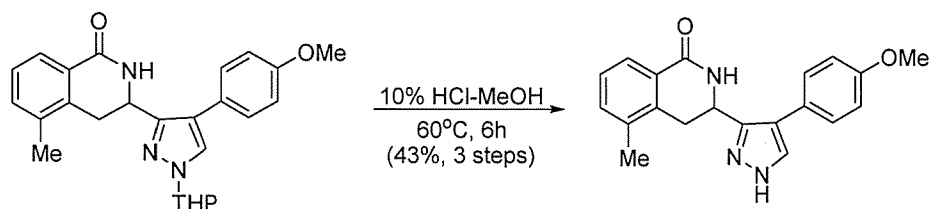
フェニル)ボロン酸に置き換えて同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 418 $[M+H]^+$

[0102] 実施例 4 9

3-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-ジヒドロ
イソキノリン-1(2H)-オン

[化64]



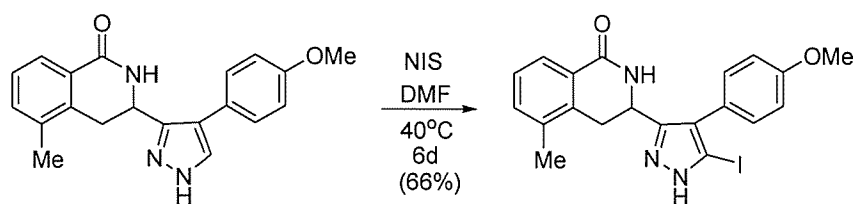
実施例 4 8 で得られた化合物から実施例 2 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 334 $[M+H]^+$

[0103] 実施例 5 0

3-[5-ヨード-4-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-
ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化65]



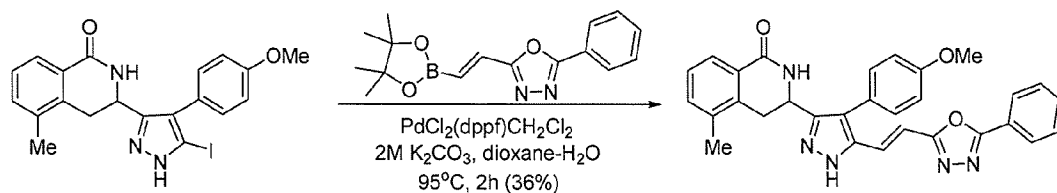
実施例 4 9 で得られた化合物から実施例 6 と同様の方法で標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 460 $[M+H]^+$

[0104] 実施例 5 1

(E)-3-{4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化66]



実施例 50 で得られた化合物から、実施例 7 で用いたボロン酸エステルを
実施例 9 で得られた化合物と置き換えて同様の方法により標題化合物を得た。

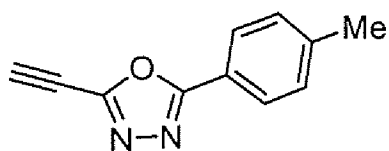
。

MS (ESI) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0105] 実施例 5 2

2-エチニル-5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール

[化67]



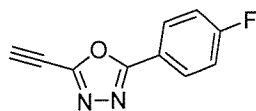
Kun, Sandor による方法 (Carbohydr. Res., 346(12), 1427-1438(2011))
に従い、5-(4-メチルフェニル)-1H-テトラゾールから標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0106] 実施例 5 3

2-エチニル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール

[化68]



実施例 5 2 と同様の方法により 5-(4-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール
から標題化合物を得た。

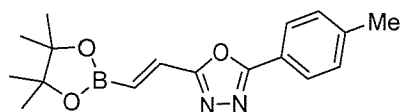
MS (ESI) m/z : 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0107] 実施例 5 4

(E)-2-[2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]-

5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール

[化69]



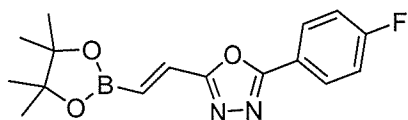
実施例 5 2 で得られた化合物から実施例 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 313 $[M+H]^+$

[0108] 実施例 5 5

(E)-2-(4-フルオロフェニル)-5-[2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]-1,3,4-オキサジアゾール

[化70]



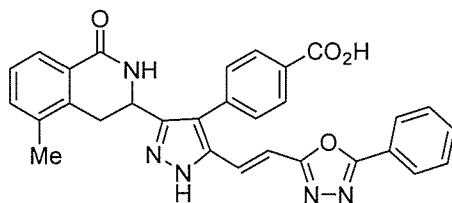
実施例 5 3 で得られた化合物から実施例 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 317 $[M+H]^+$

[0109] 実施例 5 6

(E)-4-{3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸

[化71]



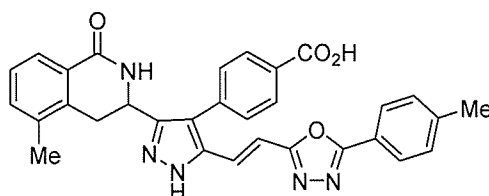
実施例 4 7 で得られた化合物から実施例 2 7 ~ 2 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 518 $[M+H]^+$

[0110] 実施例 5 7

(E)-4-(3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化72]



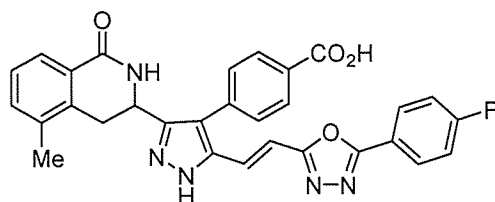
実施例 5 4 で得られた化合物を用いて実施例 5 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 532 $[M+H]^+$

[0111] 実施例 5 8

(E)-4-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化73]



実施例 5 5 で得られた化合物を用いて実施例 5 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

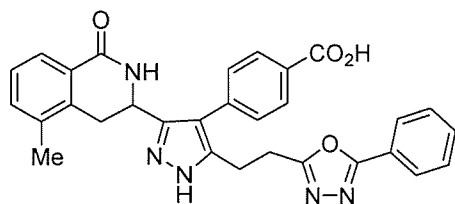
MS (ESI) m/z : 536 $[M+H]^+$

[0112] 実施例 5 9

4-{3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イ

ル}安息香酸

[化74]



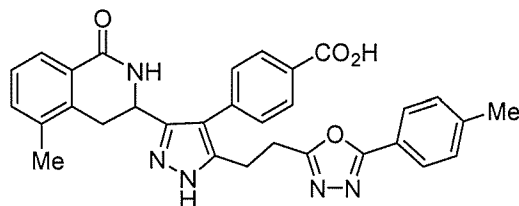
実施例 56 で得られた化合物から実施例 30 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 520 $[M+H]^+$

[0113] 実施例 60

4-(3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化75]



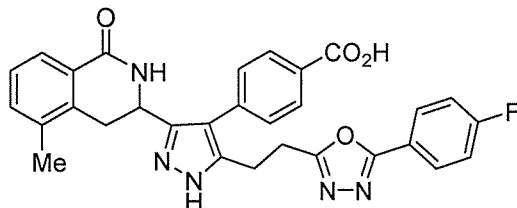
実施例 57 で得られた化合物から実施例 30 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 534 $[M+H]^+$

[0114] 実施例 61

4-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化76]



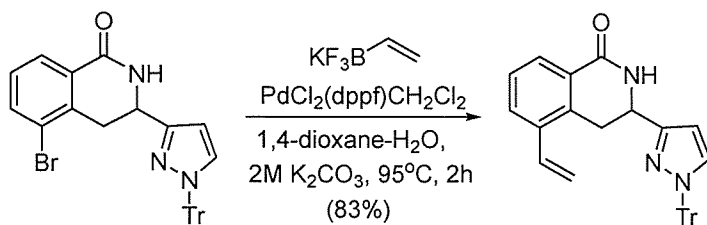
実施例 58 で得られた化合物から実施例 30 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 538 $[M+H]^+$

[0115] 実施例 62

3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-ビニル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化77]



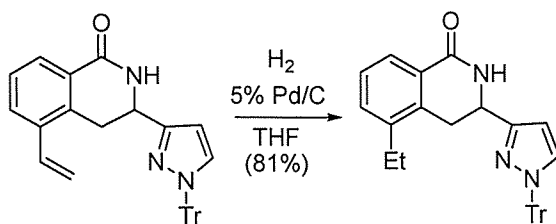
実施例 43 で得られた化合物とビニルトリフルオロホウ酸カリウムを用いて実施例 27 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 482 $[M+H]^+$

[0116] 実施例 63

5-エチル-3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化78]



実施例 62 で得られた化合物から実施例 8 と同様の方法により標題化合物

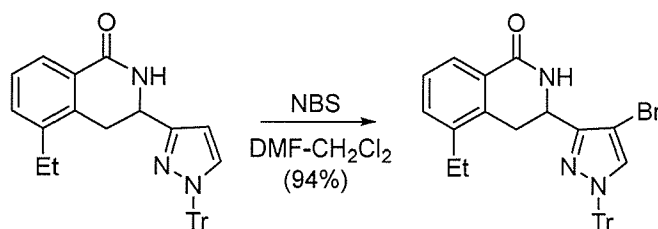
を得た。

MS (ESI) m/z : 484 $[M+H]^+$

[0117] 実施例 6 4

3-(4-ブromo-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-エチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化79]



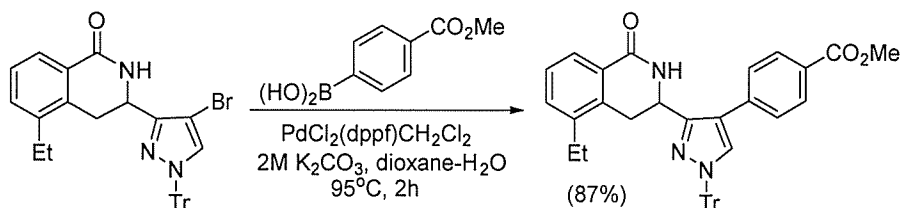
実施例 6 3 で得られた化合物(233.0mg, 0.4818mmol)をDMF(4.5ml)、塩化メチレン(4.5ml)に溶解し、NBS(111.8mg, 0.6281mmol)を加え、室温で21時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=67:33-50:50)で精製することにより標題化合物(254.3mg, 94%)を得た。

MS (ESI) m/z : 562 $[M+H]^+$

[0118] 実施例 6 5

メチル4-[3-(5-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化80]



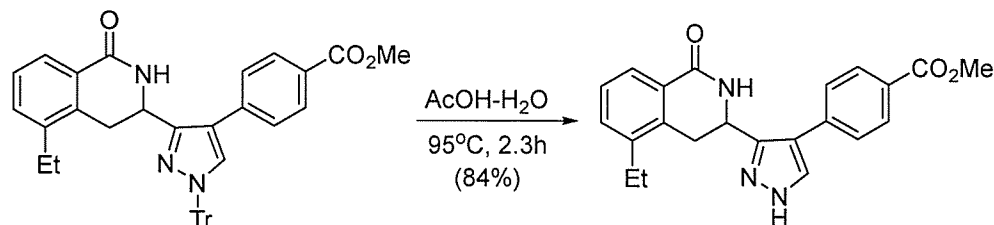
実施例 6 4 で得られた化合物から実施例 2 7 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 618 $[M+H]^+$

[0119] 実施例 6 6

メチル4-[3-(5-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化81]



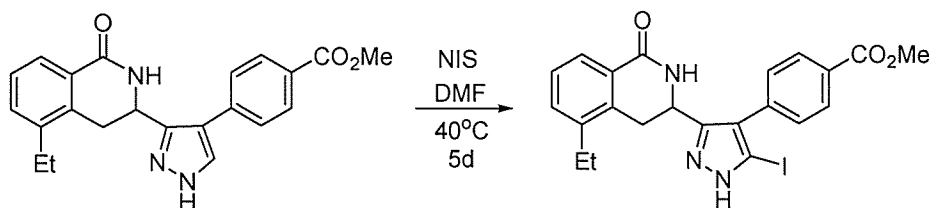
実施例 6 5 で得られた化合物から、反応温度95℃で実施例 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 376 $[M+H]^+$

[0120] 実施例 6 7

メチル4-[3-(5-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化82]



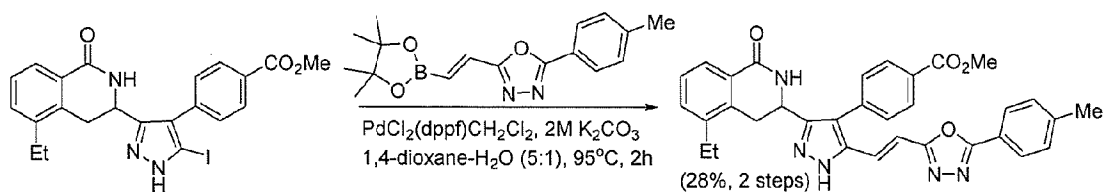
実施例 6 6 で得られた化合物から、溶媒としてDMFを用いて実施例 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 502 $[M+H]^+$

[0121] 実施例 6 8

メチル(E)-4-(3-(5-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化83]



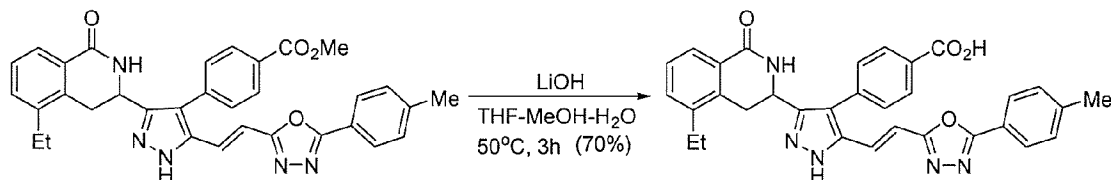
実施例 67 で得られた化合物から、実施例 7 で用いたボロン酸エステルを
実施例 54 で得られた化合物に置き換えて同様の方法により標題化合物を得
た。

MS (ESI) m/z : 560 $[M+H]^+$

[0122] 実施例 69

(E)-4-(3-(5-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-
5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-
ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化84]



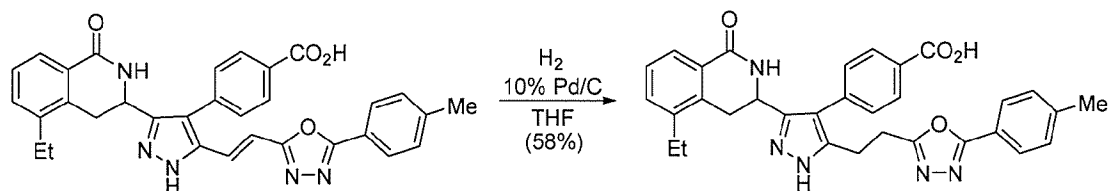
実施例 68 で得られた化合物(48.0mg, 85.77 μmol)、水酸化リチウム(16.3
mg, 680.6 μmol)にTHF(2ml)、メタノール(1ml)、水(1ml)を加え、50°Cで3時
間攪拌した。減圧下、反応液を濃縮し、0.1N塩酸で酸性にした後、食塩水を加え、クロロホルム-イソプロピルアルコール(3:1)で抽出した。有機相を硫
酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=
75:25~40:60)にて精製することにより標題化合物(32.9mg, 70%)を得た。MS
(ESI) m/z : 546 $[M+H]^+$

[0123] 実施例 70

4-(3-(5-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-
-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラ

ゾール-4-イル)安息香酸

[化85]



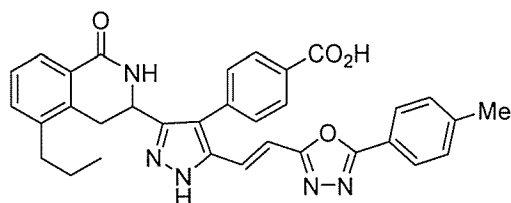
実施例 69 で得られた化合物から実施例 30 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 548 $[M+H]^+$

[0124] 実施例 7 1

(E)-4-(3-(1-オキソ-5-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化86]



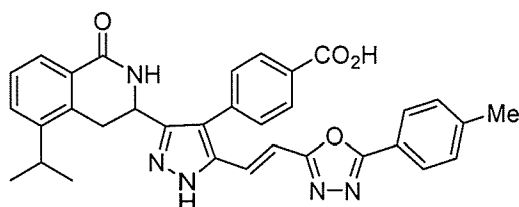
カリウム (E)-1-プロペニル-1-トリフルオロボラートを用いて実施例 62 ~ 69 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 560 $[M+H]^+$

[0125] 実施例 7 2

(E)-4-(3-(5-イソプロピル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化87]



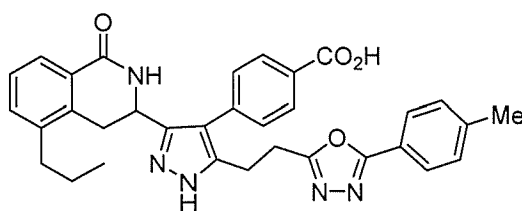
カリウム イソプロペニルトリフルオロボラートを用いて実施例 6 2～6 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 560 $[M+H]^+$

[0126] 実施例 7 3

4-(3-(1-オキソ-5-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化88]



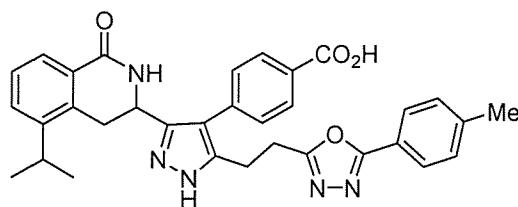
実施例 7 1 で得られた化合物から実施例 7 0 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 562 $[M+H]^+$

[0127] 実施例 7 4

4-(3-(5-イソプロピル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化89]



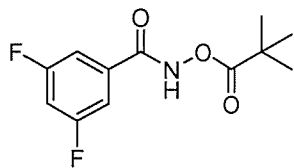
実施例 7 2 で得られた化合物から実施例 7 0 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 562 $[M+H]^+$

[0128] 実施例 7 5

3,5-ジフルオロ-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド

[化90]

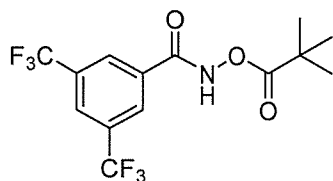


K. Fagnouらの方法(J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 6449)に従い、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 258 $[M+H]^+$

[0129] 実施例 7 6

N-(ピバロイルオキシ)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[化91]



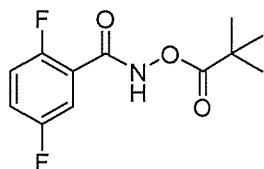
実施例 7 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 358 $[M+H]^+$

[0130] 実施例 7 7

2,5-ジフルオロ-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド

[化92]



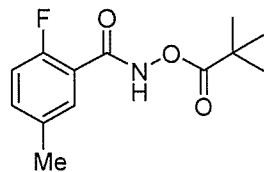
実施例 7 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 258 $[M+H]^+$

[0131] 実施例 7 8

2-フルオロ-5-メチル-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド

[化93]



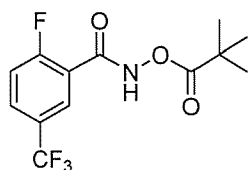
実施例 7 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 254 $[M+H]^+$

[0132] 実施例 7 9

2-フルオロ-N-(ピバロイルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[化94]



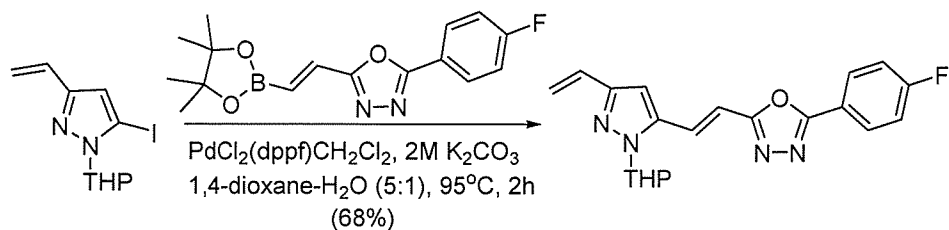
実施例 7 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 308 $[M+H]^+$

[0133] 実施例 8 0

(E)-2-(4-フルオロフェニル)-5-{2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-ビニル-1H-ピラゾール-5-イル]ビニル}-1,3,4-オキサジアゾール

[化95]



実施例 5 5 で得られた化合物から実施例 2 2 と同様の方法により標題化合物を得た。

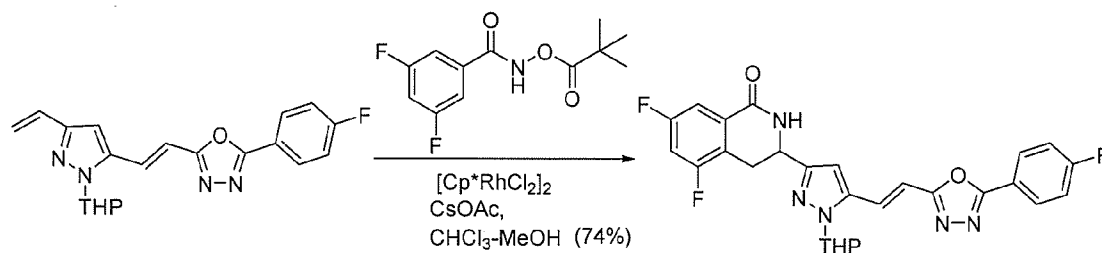
MS (ESI) m/z : 367 $[M+H]^+$

[0134] 実施例 8 1

(E)-5,7-ジフルオロ-3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール

ール-2-イル]ビニル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化96]



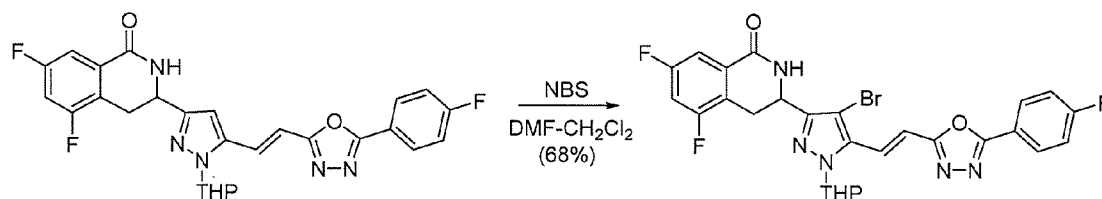
実施例 80 で得られた化合物から実施例 23 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 522 [M+H]⁺

[0135] 実施例 82

(E)-3-(4-ブromo-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化97]



実施例 81 で得られた化合物(396.3mg, 0.7599mmol)、NBS(185.0mg, 1.039mmol)のDMF(5ml)、塩化メチレン(5ml)の混合溶液を20時間室温で撹拌した。

反応液を減圧下濃縮し、水を加えた後、析出した粗生成物をろ取した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル=100:0~60:40)にて精製することにより標題化合物(310.9g, 68%)を得た。

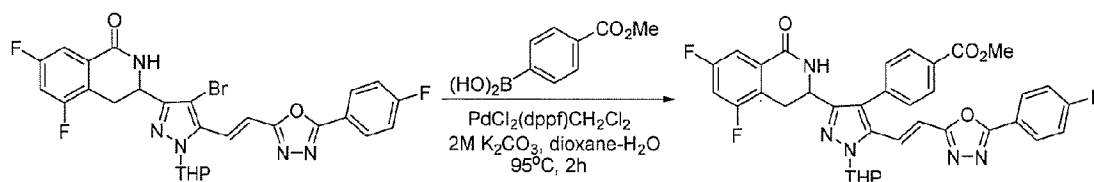
MS (ESI) m/z : 600 [M+H]⁺

[0136] 実施例 83

メチル (E)-4-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イ

ル]ビニル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化98]

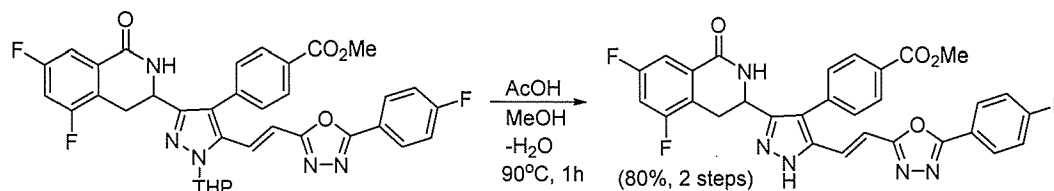


実施例 8 2 で得られた化合物より、実施例 2 7 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 656 $[M+H]^+$

[0137] 実施例 8 4

メチル(E)-4-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化99]



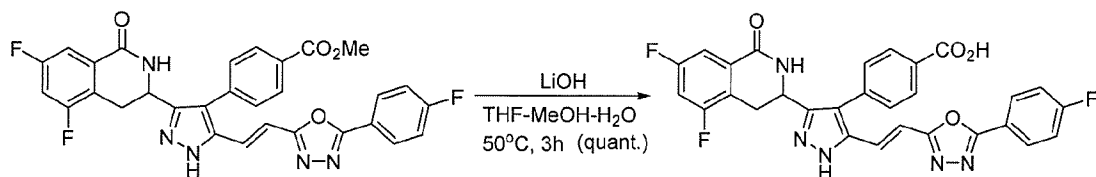
実施例 8 3 で得られた化合物(0.1596mmol)、酢酸(4ml)、メタノール(2ml)、水(0.5ml)を 90℃で 1 時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、攪拌後、ろ取することにより標題化合物(80%)を得た。

MS (ESI) m/z : 572 $[M+H]^+$

[0138] 実施例 8 5

(E)-4-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化100]



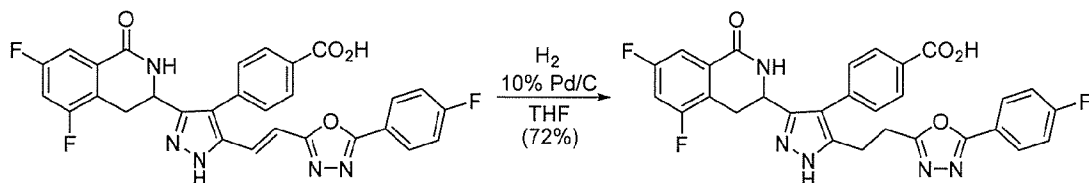
実施例 84 で得られた化合物より実施例 69 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 558 $[M+H]^+$

[0139] 実施例 86

4-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化101]

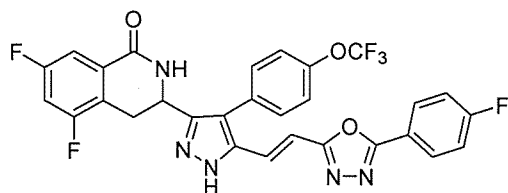


実施例 85 で得られた化合物より、実施例 70 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 560 $[M+H]^+$

[0140] 実施例 87

(E)-5,7-ジフルオロ-3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化102]



実施例 82 で得られた化合物、[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロ

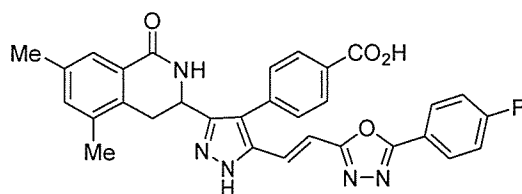
ン酸から実施例 83～84 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 598 $[M+H]^+$

[0141] 実施例 88

(E)-4-(3-(5,7-ジメチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化103]



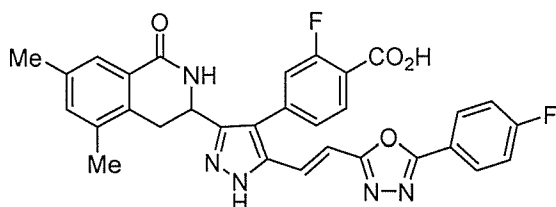
実施例 80 で得られた化合物、3,5-ジメチル-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミドから実施例 81～85 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 550 $[M+H]^+$

[0142] 実施例 89

(E)-4-(3-(5,7-ジメチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

[化104]



実施例 88 で用いたボロン酸を[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸に置き換えて同様の方法により標題化合物を得た。

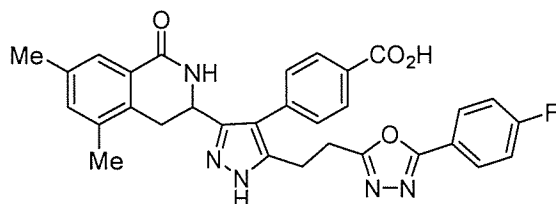
MS (ESI) m/z : 568 $[M+H]^+$

[0143] 実施例 90

4-(3-(5,7-ジメチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-

5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化105]



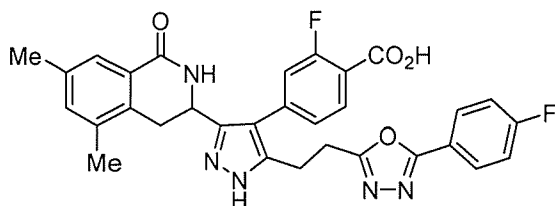
実施例 88 で得られた化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 552 $[M+H]^+$

[0144] 実施例 9 1

4-(3-(5,7-ジメチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

[化106]



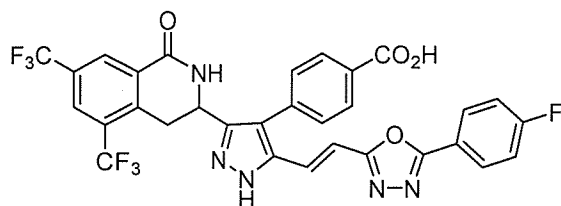
実施例 89 で得られた化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 570 $[M+H]^+$

[0145] 実施例 9 2

(E)-4-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-3-[1-オキソ-5,7-ビス(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化107]



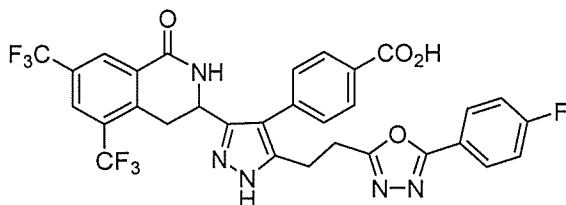
実施例 76 及び 80 で得られた化合物から実施例 81～85 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 658 $[M+H]^+$

[0146] 実施例 93

4-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-3-[1-オキソ-5,7-ビス(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化108]



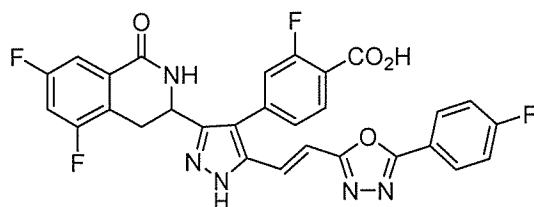
実施例 92 で得られた化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 660 $[M+H]^+$

[0147] 実施例 94

(E)-4-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

[化109]



実施例 83 のボロン酸を (3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル) ボロン酸に置き換えて実施例 83 ~ 85 と同様の方法により標題化合物を得た。

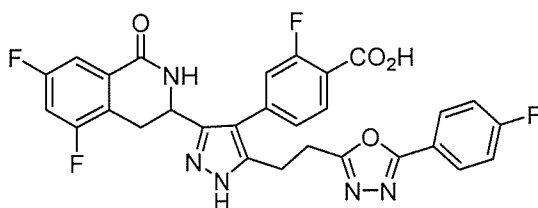
。

MS (ESI) m/z : 576 $[M+H]^+$

[0148] 実施例 95

4-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

[化110]



実施例 94 の化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。

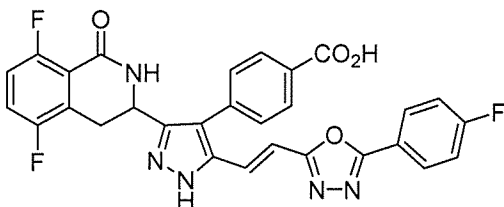
。

MS (ESI) m/z : 578 $[M+H]^+$

[0149] 実施例 96

(E)-4-(3-(5,8-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化111]



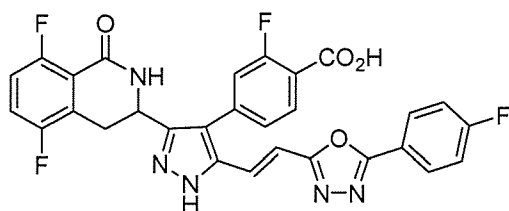
実施例 77 で得られた化合物を実施例 88 のベンズアミドと置き換えて、実施例 88 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 558 $[M+H]^+$

[0150] 実施例 9 7

(E)-4-(3-(5,8-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

[化112]



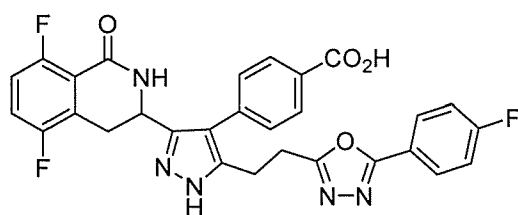
実施例 7 7 で得られた化合物から実施例 8 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 576 $[M+H]^+$

[0151] 実施例 9 8

4-(3-(5,8-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化113]



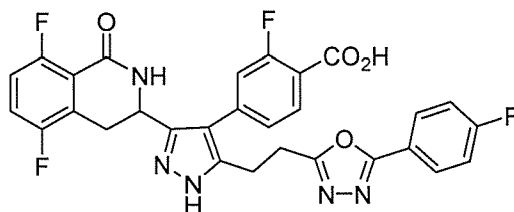
実施例 9 6 で得られた化合物から実施例 8 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 560 $[M+H]^+$

[0152] 実施例 9 9

4-(3-(5,8-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸

[化114]



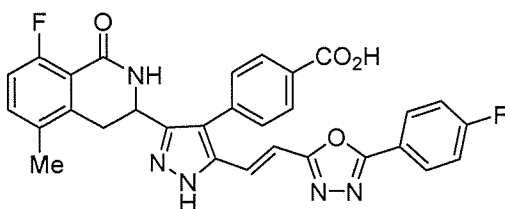
実施例 97 で得られた化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 578 $[M+H]^+$

[0153] 実施例 100

(E)-4-(3-(8-フルオロ-5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化115]



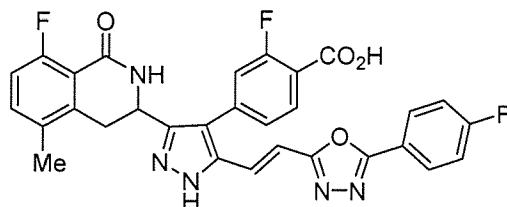
実施例 78 で得られた化合物から実施例 81 ~ 85 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 554 $[M+H]^+$

[0154] 実施例 101

(E)-2-フルオロ-4-(3-(8-フルオロ-5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化116]



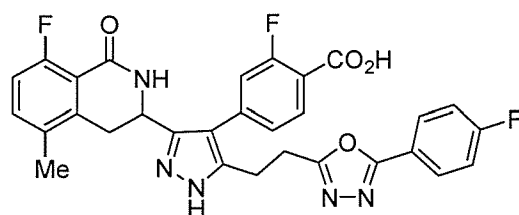
実施例 78 で得られた化合物を実施例 81 と同様の反応に付し、(3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸を用いて実施例 82～85 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 572 $[M+H]^+$

[0155] 実施例 102

2-フルオロ-4-(3-(8-フルオロ-5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化117]



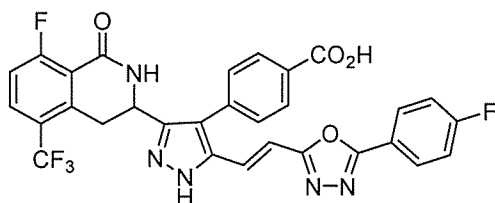
実施例 101 で得られた化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 574 $[M+H]^+$

[0156] 実施例 103

(E)-4-(3-[8-フルオロ-1-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル]-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化118]



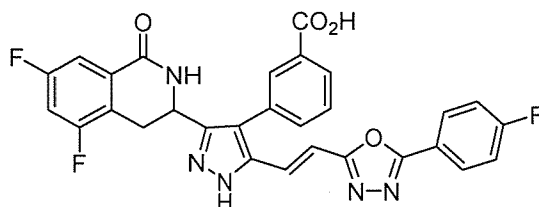
実施例 79 で得られた化合物から実施例 81～85 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 608 $[M+H]^+$

[0157] 実施例 104

(E)-3-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化119]



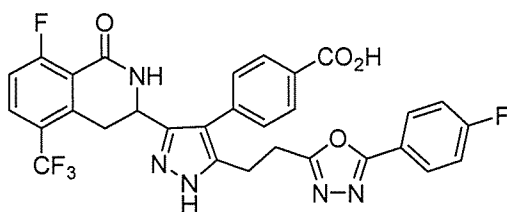
実施例 83 のボロン酸を[3-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸に置き換えて実施例 81～85 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 558 $[M+H]^+$

[0158] 実施例 105

4-(3-[8-フルオロ-1-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル]-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化120]

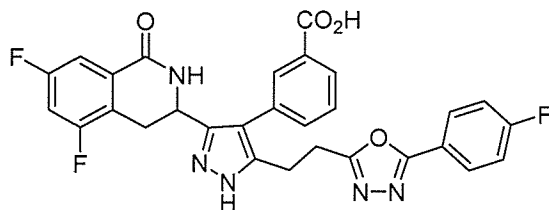


実施例 103 で得られた化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 610 $[M+H]^+$

[0159] 実施例 106

3-(3-(5,7-ジフルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化121]

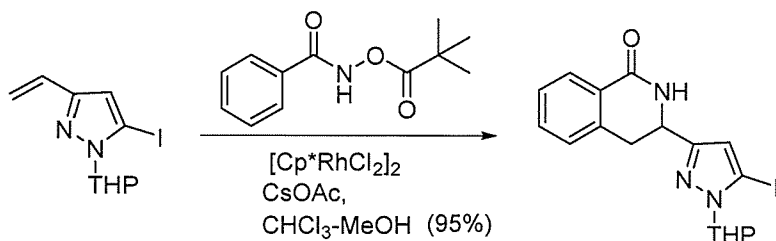


実施例 104 で得られた化合物から実施例 86 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 560 $[M+H]^+$

[0160] 実施例 107

3-[5-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化122]



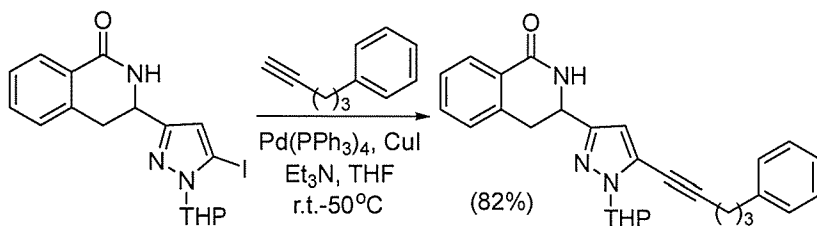
実施例 21 で得られた化合物、N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミドから実施例 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 424 $[M+H]^+$

[0161] 実施例 108

3-[5-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化123]



実施例 107 で得られた化合物(433.7mg)、5-フェニル-1-ペンチン(160 μ l)、Pd(PPh₃)₄(140.0mg)、ヨウ化銅(I)(59.0mg)、トリエチルアミン(3.5ml)のT

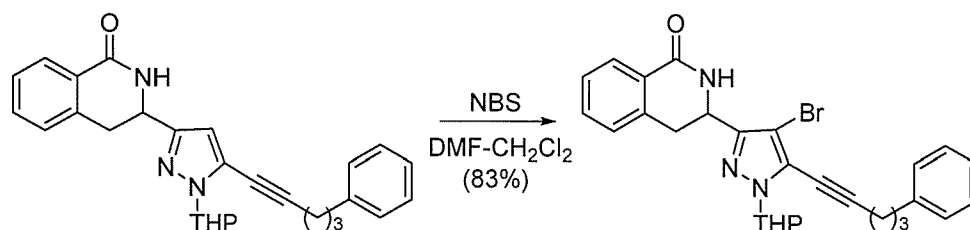
HF(10ml)溶液を室温で1時間攪拌後、5-フェニル-1-ペンチン(80 μ l)を追加、更に1.5時間後5-フェニル-1-ペンチン(160 μ l)を追加して18時間攪拌した。反応温度を50℃に昇温し、1.5時間後に5-フェニル-1-ペンチン(80 μ l)を追加、更に1時間後に5-フェニル-1-ペンチン(160 μ l)を追加して1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、短いアミノシリカゲルカラム(酢酸エチル)を通したものを減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=67:33~0:100)で精製することにより標題化合物(368.6mg, 82%)を得た。

MS (ESI) m/z: 440 [M+H]⁺

[0162] 実施例 109

3-[4-ブromo-5-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化124]

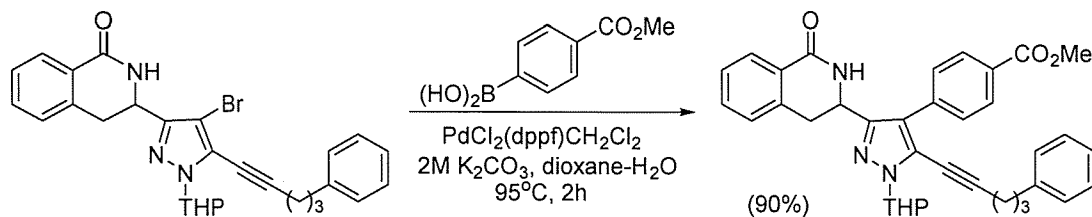


実施例108で得られた化合物から実施例82と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z: 518 [M+H]⁺

[0163] 実施例 110

メチル4-[3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化125]

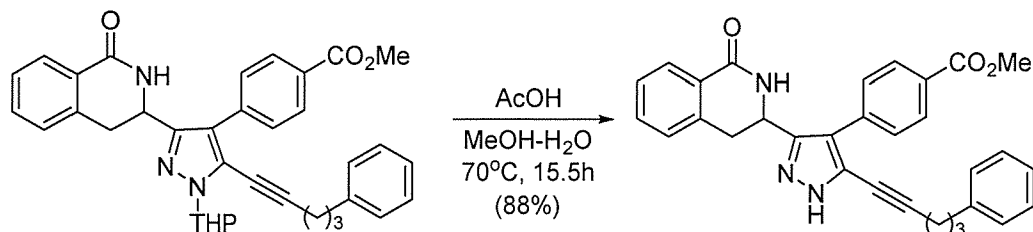


実施例 109 で得られた化合物から実施例 27 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 574 $[M+H]^+$

[0164] 実施例 111

メチル4-[3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化126]



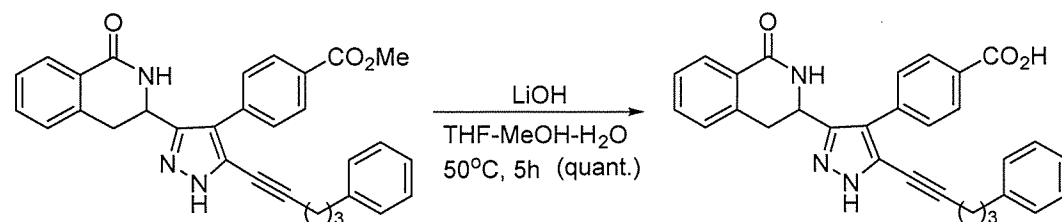
実施例 110 で得られた化合物から、反応温度70℃にて実施例 84 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 490 $[M+H]^+$

[0165] 実施例 112

4-[3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]安息香酸

[化127]



実施例 111 で得られた化合物から実施例 69 と同様の方法により標題化

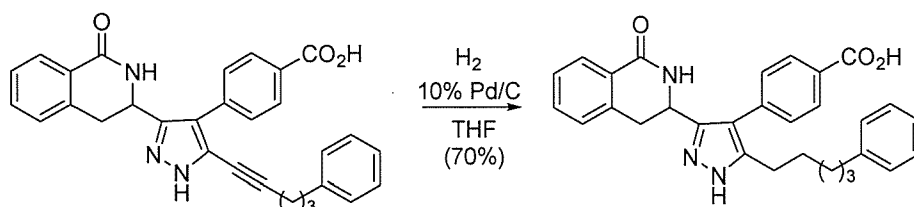
化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 476 $[M+H]^+$

[0166] 実施例 1 1 3

4-[3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-(5-フェニルペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]安息香酸

[化128]



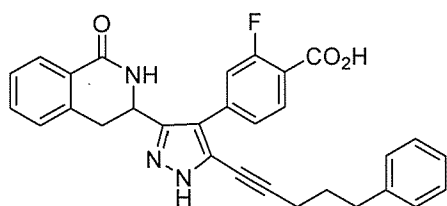
実施例 1 1 2 で得られた化合物から実施例 7 0 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 480 $[M+H]^+$

[0167] 実施例 1 1 4

2-フルオロ-4-[3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]安息香酸

[化129]



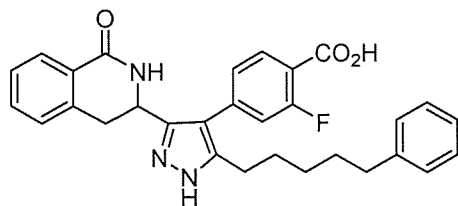
実施例 1 1 0 のボロン酸を(3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸に置き換えて実施例 1 1 0 ~ 1 1 2 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 494 $[M+H]^+$

[0168] 実施例 1 1 5

2-フルオロ-4-[3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-(5-フェニルペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]安息香酸

[化130]



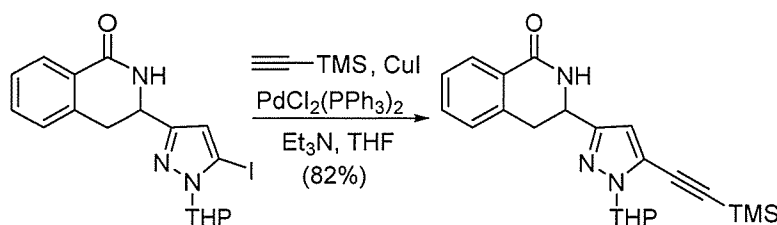
実施例 1 1 4 で得られた化合物から実施例 1 1 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 498 $[M+H]^+$

[0169] 実施例 1 1 6

3-{1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-[(トリメチルシリル)エチニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化131]



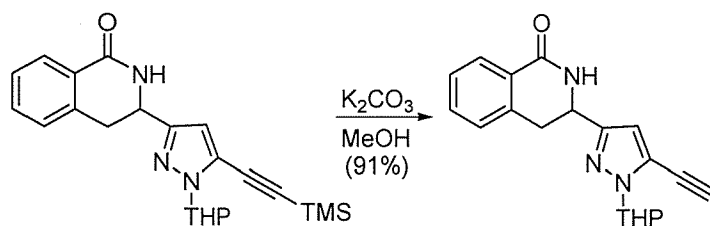
実施例 1 0 7 で得られた化合物(860.0mg, 2.032mmol)、トリメチルシリルアセチレン(425 μ l, 6.094mmol)、トリエチルアミン(1.135ml, 15.45mmol)、ヨウ化銅(I)(70.1mg, 0.3681mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (184.3mg, 0.2626mmol)のTHF溶液(10ml)を室温で17.5時間攪拌した。反応液を短いアミノシリカゲルカラム(酢酸エチル)に通した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル=100:0~50:50)で精製することにより標題化合物(659.0mg, 82%)を得た。

MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$

[0170] 実施例 1 1 7

3-[5-エチニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化132]



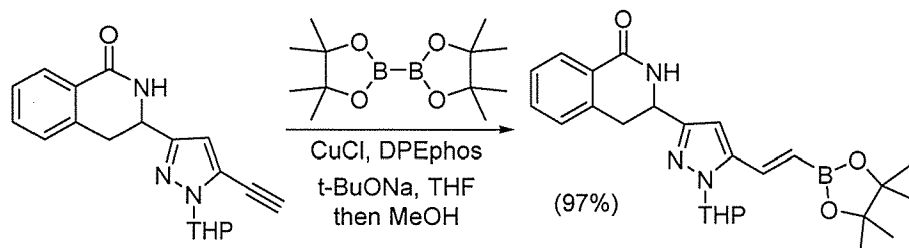
実施例 1 1 6 で得られた化合物(659.0mg, 1.674mmol)、炭酸カリウム(474.4mg, 3.432mmol)のメタノール(16ml)懸濁液を室温で2分間超音波照射しながら攪拌した。酢酸(392 μ l)を加え、更に超音波照射しながら攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル=100:0~20:80)で精製することにより標題化合物(489.8 mg, 91%)を得た。

MS (ESI) m/z : 322 $[M+H]^+$

[0171] 実施例 1 1 8

(E)-3-{1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-[2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化133]



実施例 1 1 7 で得られた化合物から実施例 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

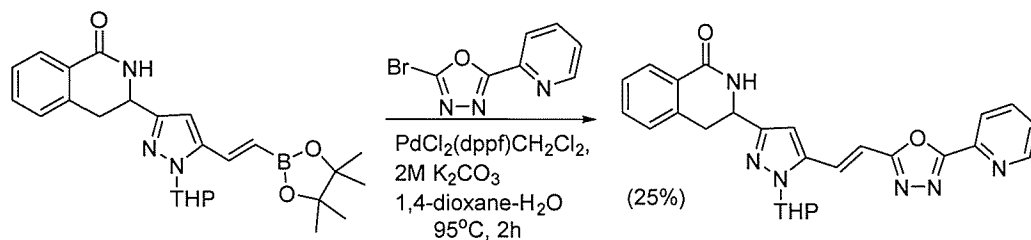
MS (ESI) m/z : 450 $[M+H]^+$

[0172] 実施例 1 1 9

(E)-3-(5-{2-[5-(ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒド

ロイソキノリン-1(2H)-オン

[化134]



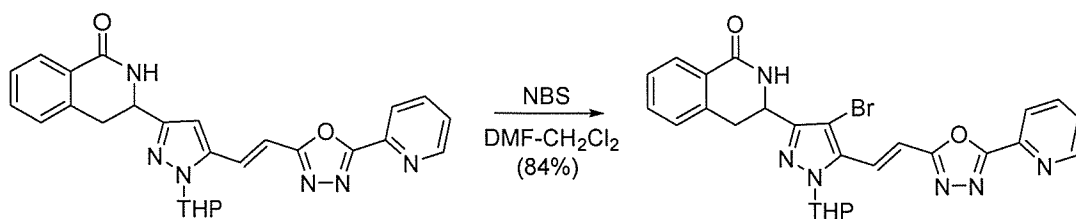
実施例 1 1 8 で得られた化合物、2-ブromo-5-(ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾールから実施例 2 2 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0173] 実施例 1 2 0

(E)-3-(4-ブromo-5-{2-[5-(ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化135]

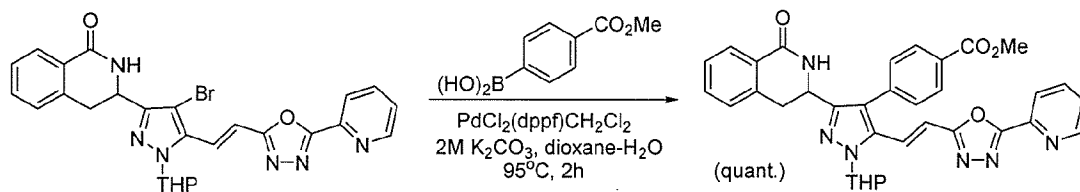


実施例 1 1 9 で得られた化合物から実施例 8 2 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0174] 実施例 1 2 1

メチル(E)-4-(3-(1-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化136]

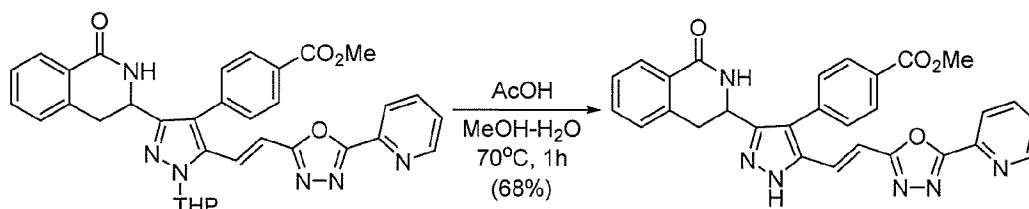


実施例 120 で得られた化合物から実施例 27 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 603 $[M+H]^+$

[0175] 実施例 122

メチル(E)-4-(3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化137]



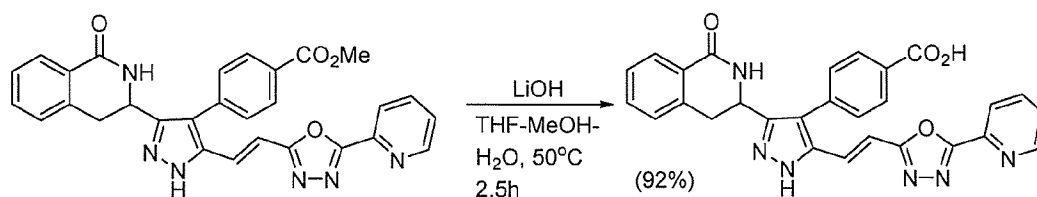
実施例 121 で得られた化合物から、反応温度 70°C で実施例 84 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 519 $[M+H]^+$

[0176] 実施例 123

(E)-4-(3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化138]



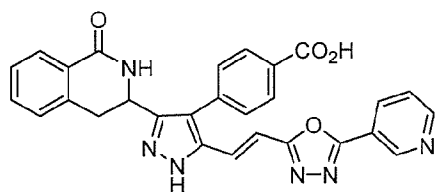
実施例 1 2 2 で得られた化合物から実施例 8 5 と同様の方法により標題化合物を得た

MS (ESI) m/z : 505 $[M+H]^+$

[0177] 実施例 1 2 4

(E)-4-(3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化139]



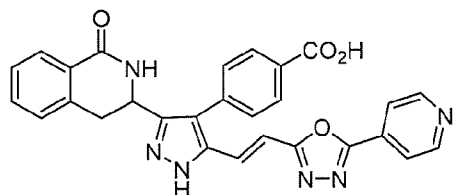
2-ブromo-5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾールから実施例 1 1 9 ~ 1 2 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 505 $[M+H]^+$

[0178] 実施例 1 2 5

(E)-4-(3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-{2-[5-(ピリジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化140]

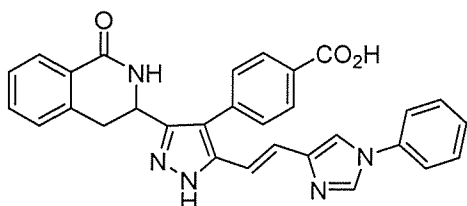


2-ブromo-5-(ピリジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾールから実施例 1 1 9 ~ 1 2 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 505 $[M+H]^+$

[0179] 実施例 1 2 6

(E)-4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸
[化141]

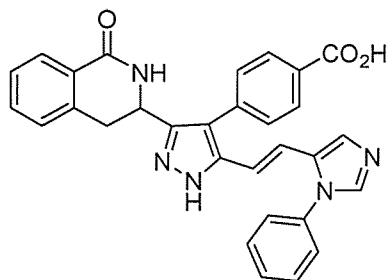


4-ヨード-1-フェニル-1H-イミダゾールから実施例 1 1 9 ~ 1 2 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 502 $[M+H]^+$

[0180] 実施例 1 2 7

(E)-4-{3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-5-[2-(1-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)ビニル]-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸
[化142]



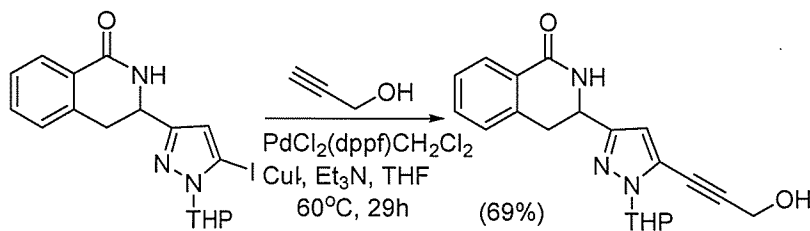
5-ヨード-1-フェニル-1H-イミダゾールから実施例 1 1 9 ~ 1 2 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 502 $[M+H]^+$

[0181] 実施例 1 2 8

3-[5-(3-ヒドロキシプロプ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化143]



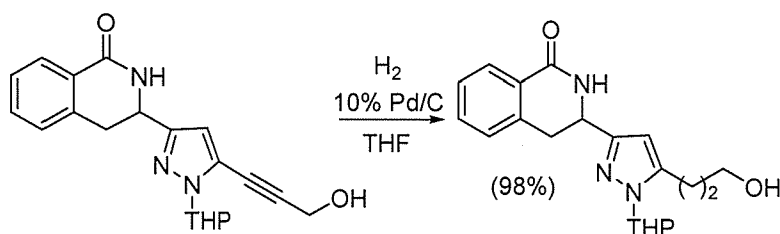
実施例 107 で得られた化合物(1.624mmol)、2-プロピン-1-オール(104 μ l)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(71.5mg)、ヨウ化銅(I)(42.3mg)、トリエチルアミン(906 μ l)のTHF(16ml)溶液を室温で40分、60℃で2時間攪拌した後、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(42.7mg)、2-プロピン-1-オール(55 μ l)を追加した。更に2.5時間後、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(30.2mg)、2-プロピン-1-オール(105 μ l)を追加し、24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を短いアミノシリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール=10:1)を通した後、更に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、酢酸エチル-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~70:25)で精製することにより標題化合物(395.7mg, 69%)を得た。

MS (ESI) m/z : 352 [M+H]⁺

[0182] 実施例 129

3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化144]



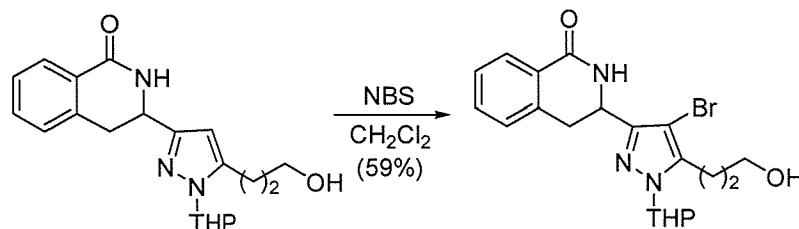
実施例 128 で得られた化合物から実施例 113 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 356 [M+H]⁺

[0183] 実施例 1 3 0

3-[4-ブromo-5-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化145]



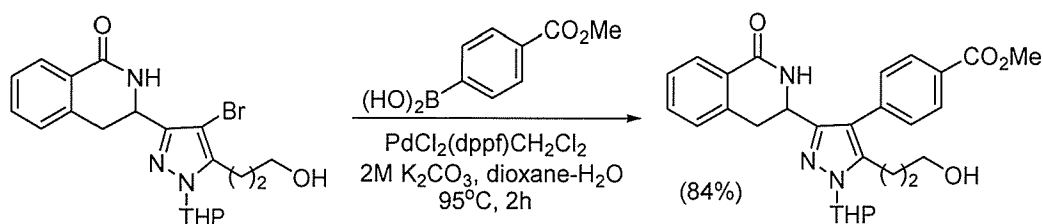
実施例 1 2 9 で得られた化合物から、溶媒に塩化メチレンを用いて実施例 8 2 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 434 $[M+H]^+$

[0184] 実施例 1 3 1

メチル4-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化146]

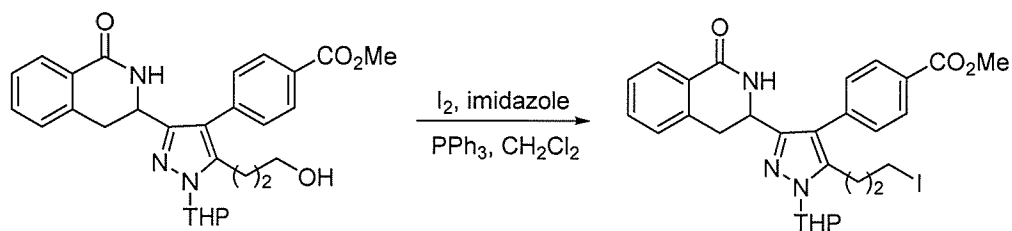


実施例 1 3 0 で得られた化合物から実施例 2 7 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 490 $[M+H]^+$

[0185] 実施例 1 3 2

メチル4-[5-(3-ヨードプロピル)-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化147]



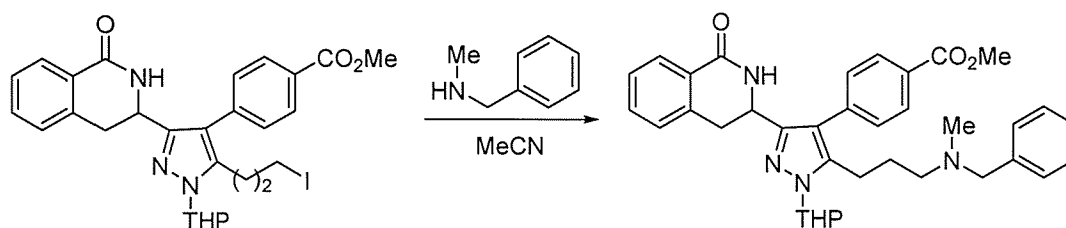
実施例 1 3 1 で得られた化合物(150.5mg)、イミダゾール(72.3mg)、PPh₃(99.7mg)の塩化メチレン溶液に 0℃でヨウ素(99.0mg)を加え、そのまま室温で30分間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=90:10~55:45)に付し、精製することにより標題化合物(207.9mg)を得た。

MS (ESI) m/z : 600 [M+H]⁺

[0186] 実施例 1 3 3

メチル4-(5-{3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル}-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化148]



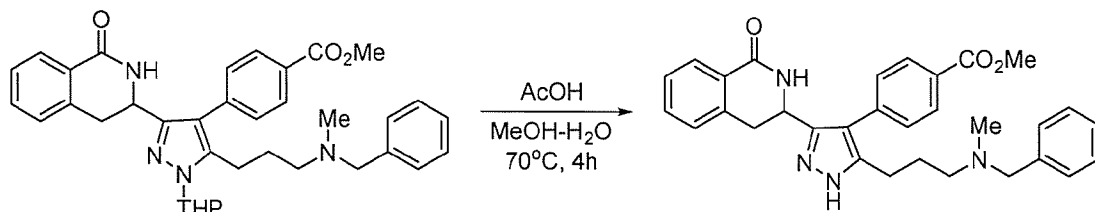
実施例 1 3 2 で得られた化合物、N-メチルベンジルアミンのアセトニトリル溶液を室温で5.5時間攪拌した後、そのままアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=90:10、クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~50:50)、次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=100:0~85:15)で精製することにより標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 593 [M+H]⁺

[0187] 実施例 1 3 4

メチル 4-(5-{3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル}-3-(1-オキソ-1,2,3,4-
テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化149]



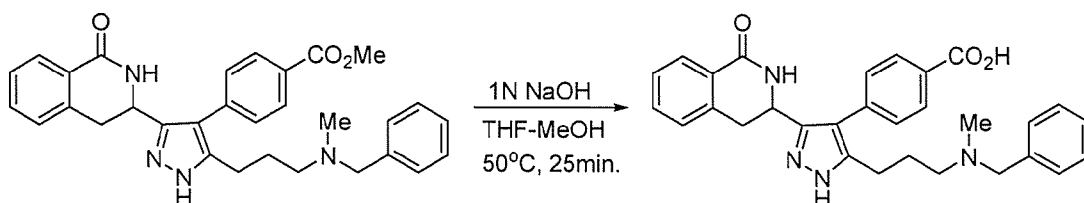
実施例 1 3 3 で得られた化合物から実施例 1 1 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 509 $[M+H]^+$

[0188] 実施例 1 3 5

4-(5-{3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル}-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラ
ヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化150]

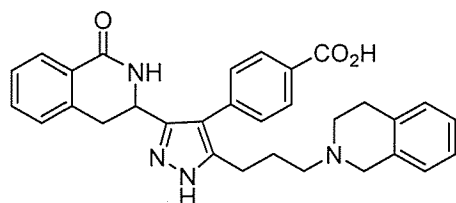


実施例 1 3 4 で得られた化合物(21.3mg)のTHF-メタノール混合溶液(1:1, 500 μ l)に1N NaOH(630 μ l)を加え、50°Cで25分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に1N HCl(630 μ l)を加え、更に減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-(20%メタノール/クロロホルム)=75:25~0:100、(20%メタノール/クロロホルム)-メタノール=100:0~10:90)で精製した。得られた固体にクロロホルム-メタノール(20:1)を加え、攪拌後、ろ取することにより標題化合物(13.9mg)を得た。

MS (ESI) m/z : 495 $[M+H]^+$

[0189] 実施例 1 3 6

4-{5-[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル]-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸
[化151]

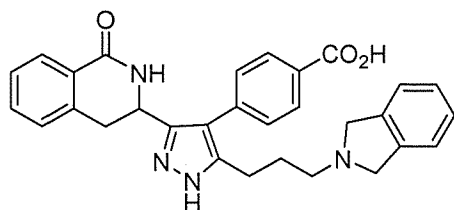


1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例133～135と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 507 $[M+H]^+$

[0190] 実施例137

4-{5-[3-(イソインドリン-2-イル)プロピル]-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸
[化152]

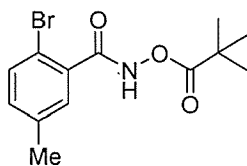


イソインドリンを用いて実施例136と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 493 $[M+H]^+$

[0191] 実施例138

2-ブロモ-5-メチル-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド
[化153]



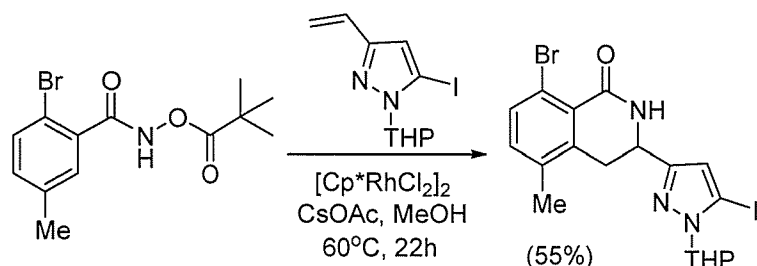
実施例75と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 314 $[M+H]^+$

[0192] 実施例 1 3 9

8-ブロモ-3-[5-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化154]



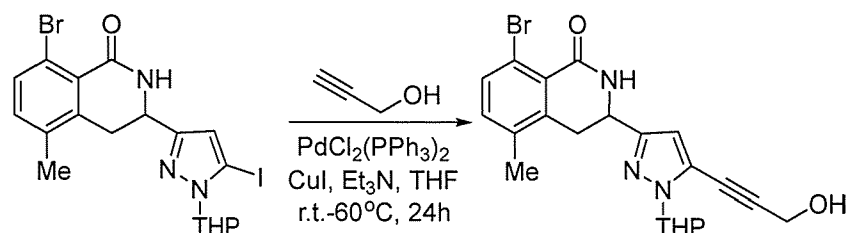
実施例 1 3 8 で得られた化合物(以下ベンズアミドと略、359.0mg)、実施例 2 1 で得られた化合物(以下ヨード体と略、676.0mg)、酢酸セシウム(3.677g)、 $[Cp^*RhCl_2]_2$ (96.5mg)のメタノール(2ml)懸濁液を60℃で撹拌した。20分後、ベンズアミド(352.8mg)、メタノール(2ml)を追加した。20分後、ベンズアミド(367.1mg)、メタノール(2ml)を追加した。30分後、ベンズアミド(400.0mg)、メタノール(2ml)を追加した。30分後、 $[Cp^*RhCl_2]_2$ (59.0mg)、ベンズアミド(380.0mg)、メタノール(2ml)を追加した。1時間後、メタノール(2ml)を追加した後、更に18.5時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、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=80:20~40:60)で精製することにより粗生成物を得た。これに酢酸エチルを加え、撹拌後ろ取することにより標題化合物(293.7mg)を得た。更にろ液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=80:20~20:80)で精製することにより標題化合物(341.4mg)を得た。

MS (ESI) m/z : 516 $[M+H]^+$

[0193] 実施例 1 4 0

8-ブロモ-3-[5-(3-ヒドロキシプロプ-1-イン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化155]



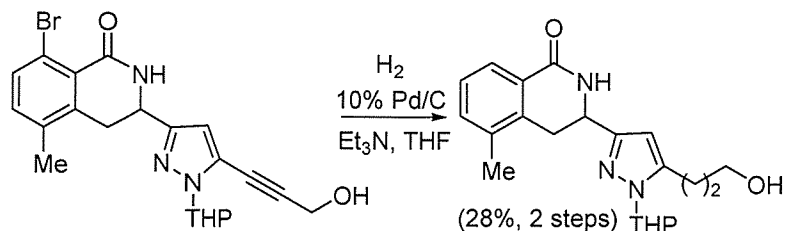
実施例 139 で得られた化合物から、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を用いて実施例 128 と同様の方法により標題化合物を得た

MS (ESI) m/z : 444 $[M+H]^+$

[0194] 实施例 141

3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラ
ゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化156]



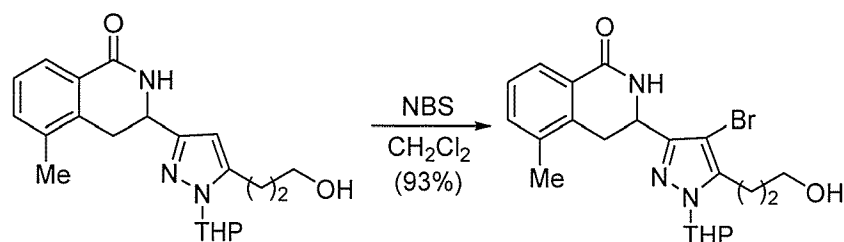
実施例 140 で得られた化合物から、トリエチルアミン存在下、実施例 129 と同様の方法により標題化合物を得た

MS (ESI) m/z : 370 $[M+H]^+$

[0195] 实施例 1 4 2

3-[4-ブromo-5-(3-ヒドロキシプロピル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化157]



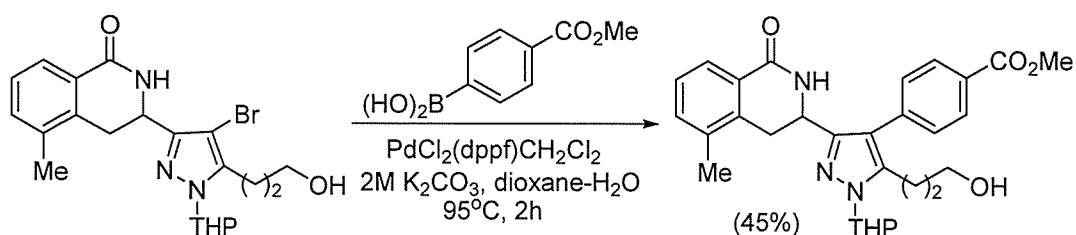
実施例 1 4 1 で得られた化合物から実施例 1 3 0 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 448 $[M+H]^+$

[0196] 実施例 1 4 3

メチル 4-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化158]



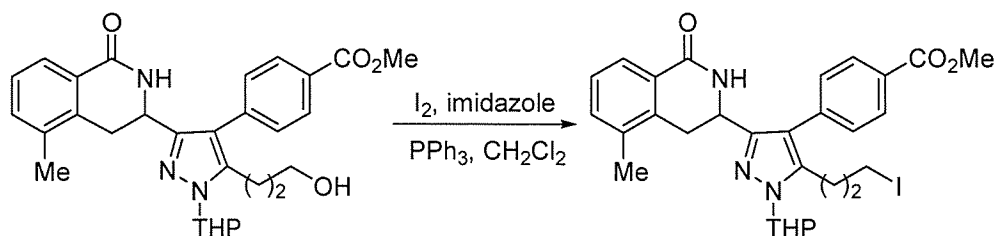
実施例 1 4 2 で得られた化合物から実施例 1 3 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 504 $[M+H]^+$

[0197] 実施例 1 4 4

メチル 4-[5-(3-ヨードプロピル)-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゾアート

[化159]



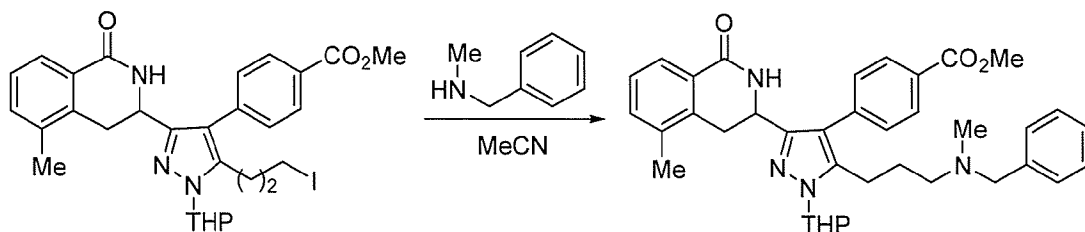
実施例 1 4 3 で得られた化合物から実施例 1 3 2 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 614 $[M+H]^+$

[0198] 実施例 1 4 5

メチル 4-(5-{3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル}-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化160]



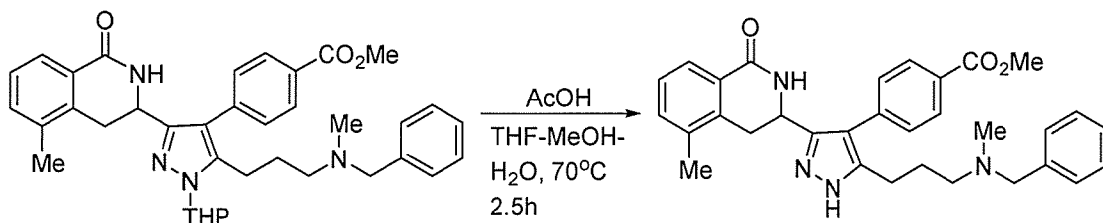
実施例 1 4 4 で得られた化合物から実施例 1 3 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 607 $[M+H]^+$

[0199] 実施例 1 4 6

メチル4-(5-{3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル}-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート

[化161]



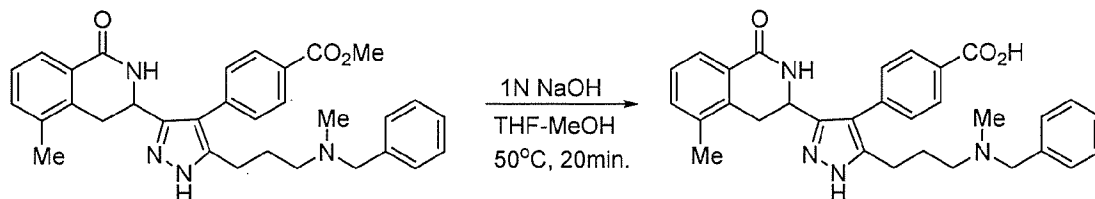
実施例 1 4 5 で得られた化合物から実施例 1 3 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 523 $[M+H]^+$

[0200] 実施例 1 4 7

4-(5-{3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロピル}-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

[化162]



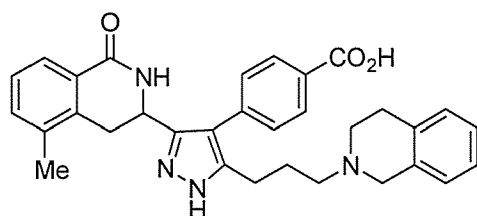
実施例 1 4 6 で得られた化合物から実施例 1 3 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 509 $[M+H]^+$

[0201] 実施例 1 4 8

4-{5-[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル]-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸

[化163]



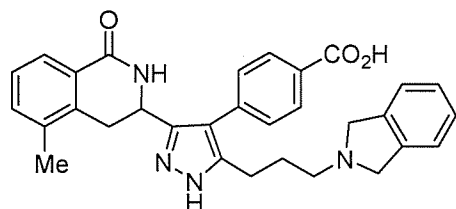
実施例 1 4 4 で得られた化合物から実施例 1 3 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 521 $[M+H]^+$

[0202] 実施例 1 4 9

4-{5-[3-(イソインドリン-2-イル)プロピル]-3-(5-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}安息香酸

[化164]



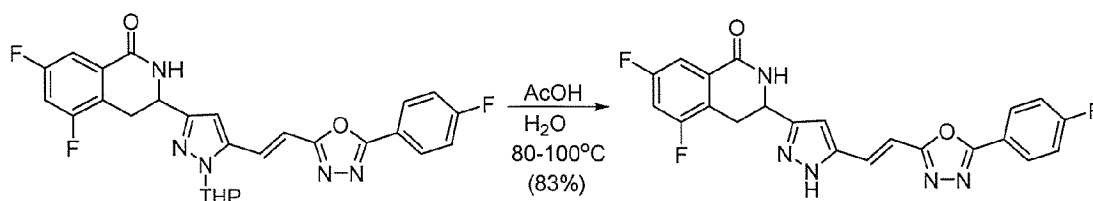
実施例 1 4 4 で得られた化合物から実施例 1 3 7 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 507 $[M+H]^+$

[0203] 実施例 1 5 0

(E)-5,7-ジフルオロ-3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化165]



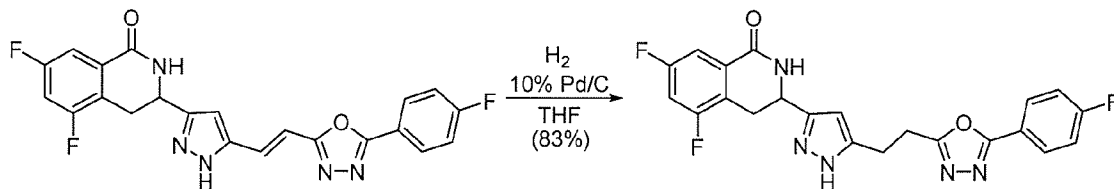
実施例 8 1 で得られた化合物から実施例 6 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 438 $[M+H]^+$

[0204] 実施例 1 5 1

5,7-ジフルオロ-3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化166]



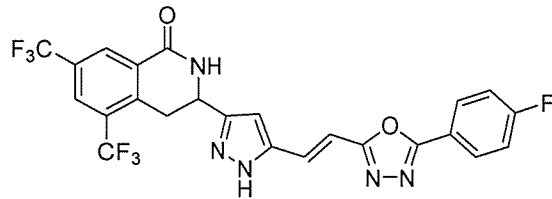
実施例 1 5 0 で得られた化合物から実施例 7 0 と同様の方法により標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 440 $[M+H]^+$

[0205] 実施例 1 5 2

(E)-3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-3-イル)-5,7-ビス(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ

イソキノリン-1(2H)-オン

[化167]



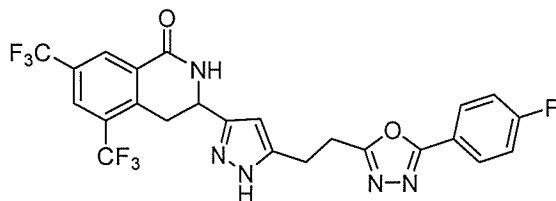
実施例 92 の中間体から実施例 150 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 538 $[M+H]^+$

[0206] 実施例 153

3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}-1H-ピラゾール-3-イル)-5,7-ビス(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化168]



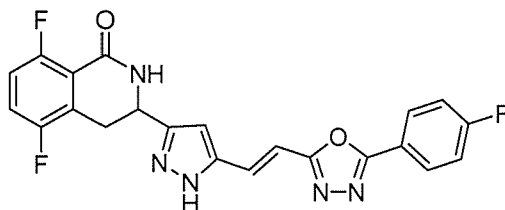
実施例 152 で得られた化合物から実施例 151 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 540 $[M+H]^+$

[0207] 実施例 154

(E)-5,8-ジフルオロ-3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化169]



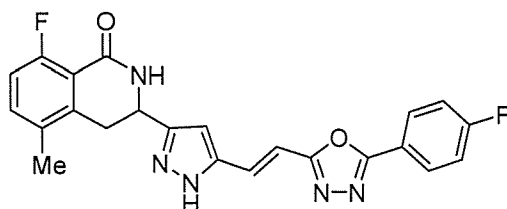
実施例 96 の中間体から実施例 150 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 438 $[M+H]^+$

[0208] 実施例 155

(E)-8-フルオロ-3-(5-{2-[5-(4-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビニル}-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

[化170]



実施例 100 の中間体から実施例 150 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 434 $[M+H]^+$

[0209] 実施例 156

タンキラーゼ阻害活性試験

タンキラーゼ1の酵素活性及びタンキラーゼ2の酵素活性を、自己ポリADPリボシル化を指標にELISA法で測定することにより、各実施例で得られた化合物（被験化合物）のタンキラーゼ阻害活性（タンキラーゼ1に対する阻害活性（TNKS1）及びタンキラーゼ2に対する阻害活性（TNKS2））を評価した。まず、Flagタグ融合型タンキラーゼ1(1,024-1,327aa、SAM+PARP)及びタンキラーゼ2(613-1,116aa、ANK5+SAM+PARP)を無細胞タンパク質合成システムにより合成し

、Tris緩衝液（50mM Tris-HCl(pH 8.0)、150mM NaCl、10% glycerol）で希釈した。希釈した50 μ Lのタンキラーゼ1或いはタンキラーゼ2を抗FLAGM2モノクローナル抗体を固相化したプレート（Anti-FLAG高感度M2コートプレート）（Sigma社）、又はイムノプレート（MaxiSorp）（Nunc社）に添加し、4℃にて一晩静置した。その後、プレートを0.1% TritonX-100を含むPBS(PBST)バッファで4回洗浄した。イムノプレートを使用した場合は、ブロッキング溶液（Blocking One）（ナカライテスク社）を200 μ L添加し、1時間静置した。

[0210] 次いで、アッセイバッファ（50mM Tris-HCl(pH 8.0)、4mM MgCl₂、0.2mM DTT）で希釈した被験化合物（コントロールとしてDMSOを用いた）を前記プレートの各ウエルに加え、室温にて10分間静置した。その後、ビオチン標識したNAD溶液（225 μ M NAD、25 μ M 6-Biotin-17-NAD(Trevigen社））をドナー基質として加えて混和させ、30℃にて45分間反応させた。ブランク用のウエルにはビオチン標識したNAD溶液ではなく、蒸留水を添加した。

[0211] 反応後、プレートをPBSTバッファで4回洗浄した。その後、HRP(horseradish peroxidase)標識したストレプトアビジン（Trevigen社）をPBSバッファで1,000倍希釈して各ウエルに添加し、室温にて20分間反応させた。プレートをPBSTバッファで4回洗浄した後、発色基質溶液T ACS-Sapphire(Trevigen社）、又はELISA POD基質TMBキット（easy）（ナカライテスク社）を各ウエルに添加し、室温にて20分間反応させ、化学発光強度を化学発光測定装置を用いて測定した。

[0212] 被験化合物存在下での残存酵素活性を以下の式で求めた。被験化合物の複数濃度での残存酵素活性をもとに、データ分析ソフトウェアOrigin(LightSto社）を用いて酵素阻害活性を50%阻害濃度（IC₅₀値）として算出した。

残存活性（％）＝ {(被験化合物添加時の化学発光強度)－(ブランクの化学発光強度)} / {(コントロールの化学発光強度)－(ブランクの化学発光強度)}

当該方法にて測定した各被験化合物のタンキラーゼ1に対する阻害活性（TNKS1）及びタンキラーゼ2に対する阻害活性（TNKS2）を表1に示した。

[0213] [表1]

実施例番号	TNKS1 IC ₅₀ (nM)	TNKS2 IC ₅₀ (nM)
10	13.4	7.5
11	5.5	0.8
12	18.4	8.2
13	2.4	2.2
14	3.5	3.3
15	26.2	>30
16	29.5	6.2
17	5.6	6.1
18	7.4	3.0
24	>100	49.1
29	0.9	0.2
30	0.097	0.062
31	1.3	0.5
32	4.6	1.2
33	0.061	0.1
34	0.6	0.5
35	2.0	4.3
36	244.8	323
37	3.8	5.8
38	22.5	24.6
39	24	18.6
40	2.6	9.6
41	23.6	41
51	15.9	29.4
56	5.9	9.0
57	11.7	7.8
58	4.9	3.8
59	5.9	4.6
60	3.8	4.2
61	3.3	4.6
69		12.9
70		8.1
71		44.6
72		57.6
73		18.4
74		53.6
85		6.7
86		4.1
87		430.2
88		16.7
89		33.4
90		14.8

91		25.3
94		3.1
95		<3
96		6.4
97		7.3
98		6.2
99		7.4
100		4.9
101		4.6
102		5.1
104		4.9
106		8.7
112		99.1
113		27.3
114		98.9
115		22.8
123		4.5
124		5.6
125		5.1
149		99.98
150		27.2
151		718
154		77
155		14.2

[0214] 実施例 157

タンパク質のウェスタンブロット解析

実施例化合物0.1 μ Mもしくはブランクとして等容量のdimethyl sulfoxideをヒト大腸がんCOL0-320DM細胞に作用させ、16時間培養した。同細胞をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、全細胞抽出緩衝液（50 mM Tris-HCl pH 8.0、150 mM NaCl、1% Nonidet P-40、0.125 mM dithiothreitol、2% Protease Inhibitor Cocktail、1% Phosphatase Inhibitor Cocktail）に懸濁し、氷上で10分おきに混和しながら30分間静置した。10分間の冷却遠心後、上清を標品として回収した。BCA Protein Assay Reagentでタンパク質濃度を定量後、一定量の標品に蒸留水及び1/5容積の5×SDS緩衝液（250 mM Tris-HCl pH6.8、10% sodium dodecyl sulfate、50% glycerol、0.25% bromophenol blue、20% 2-mercaptoethanol）を添加混合し、100℃で5分間熱処理して2分間氷冷した。

この標品についてポリアクリルアミドゲル電気泳動（泳動緩衝液：25 mM Tris、192 mM glycine、0.1% SDS）を行った。泳動後、タンパク質をImmobilon-P Polyvinylidene fluorideメンブレンに転写した。転写後、メンブレンを2% Ponceau S、5%酢酸液にて染色し、Blocking One液に1時間浸漬した後、ブロックエースで希釈した1次抗体溶液（抗非リン酸化（活性化）型 β -カテニン抗体、もしくは抗グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ抗体）に浸漬して4℃で一晩振盪した。このメンブレンをTBST（1×TBS、0.1% Tween20）で10分間3回洗浄した後、ブロックエース/TBSTで希釈した2次抗体（ECL抗マウス／ウサギIgG抗体）に浸漬し、室温で1時間静置した。その後、メンブレンをTBSTで10分間4回洗浄し、ECL Western Blotting Detection Reagentsを用いて目的タンパク質のバンドを検出した。各タンパク質のバンド強度はグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼのバンド強度で補正した。ブラックのタンパク質量を1として、各評価化合物の相対タンパク質量を下表に示す。

[0215] [表2]

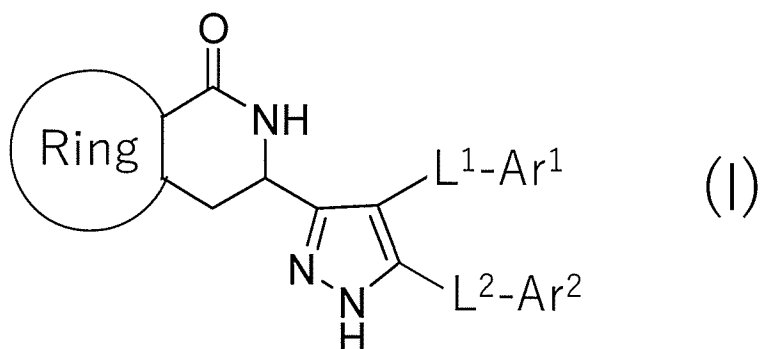
実施例番号	β -catenin 相対たんぱく量
11	0.33
12	0.17
13	0.22
16	0.73
17	0.15
51	0.21
56	0.79
57	0.45
95	0.98

[0216] 本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

請求の範囲

[請求項1] 次式 (I) :

[化1]

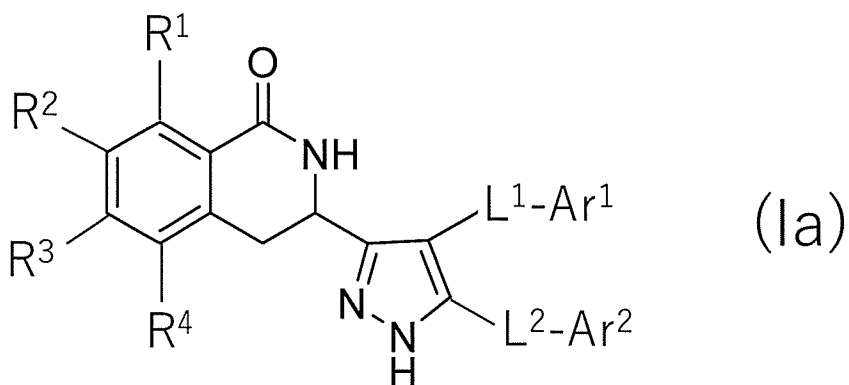


(式中、 Ar^1 及び Ar^2 は、同一又は異なり、置換又は非置換の芳香族基を表し、 L^1 は直接結合又は鎖員1～8の連結基を表し、 L^2 は鎖員2～8の連結基を表し、Ringは置換又は非置換の5又は6員環を表す。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項2] 前記式 (I) で示される化合物が次式 (Ia) :

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なり、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、置換又は非置換のアミノ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルチオ基、置換又は非置換の C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、置換又は非置換の芳香族

基、置換又は非置換のアラルキル基、又は置換又は非置換のアシル基を表し、 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 及び L^2 は請求項1記載の前記式(1)と同義である。)

で示される化合物である請求項1記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

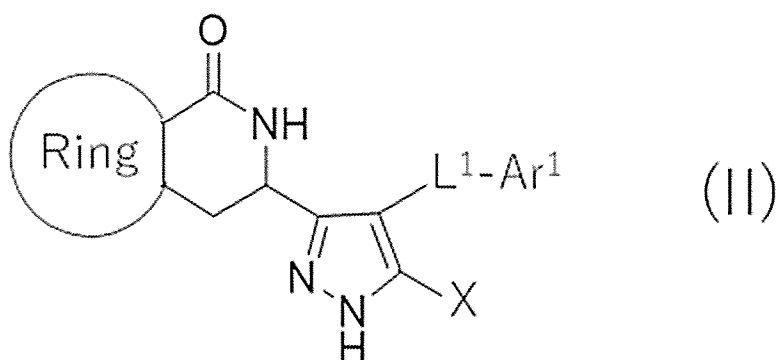
[請求項3] 前記式(1a)において、 Ar^1 がカルボキシル基で置換された芳香族基であり、 Ar^2 が置換又は非置換のフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基であり； L^1 が直接結合であり、 L^2 が鎖員2の連結基である請求項2記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] 請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有するタンキラーゼ阻害剤。

[請求項5] 請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する β -カテニン低下剤。

[請求項6] 次式(II)：

[化3]

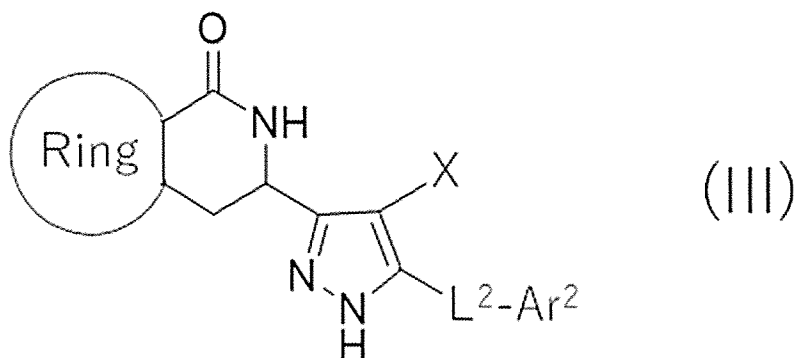


(式中、Xは水素原子又はハロゲン原子を表し、 Ar^1 、 L^1 及びRingは請求項1記載の前記式(1)と同義であり、ピラゾール環を構成する2つの窒素原子の一方は保護基で置換されていてもよい。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項7] 次式(III)：

[化4]



(式中、Xは水素原子又はハロゲン原子を表し、 Ar^2 、 L^2 及びRingは請求項1記載の前記式(1)と同義であり、ピラゾール環を構成する2つの窒素原子の一方は保護基で置換されていてもよい。)で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/028365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/04(2006.01)i; **A61K 31/4725**(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A61P 3/00**(2006.01)i; **A61P 11/00**(2006.01)i; **A61P 17/00**(2006.01)i; **A61P 19/04**(2006.01)i; **A61P 31/22**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61P 35/02**(2006.01)i; **A61P 35/04**(2006.01)i; **C07D 401/14**(2006.01)i; **C07D 413/14**(2006.01)i

FI: C07D401/04 CSP; C07D413/14; C07D401/14; A61K31/4725; A61P1/16; A61P3/00; A61P11/00; A61P17/00; A61P19/04; A61P31/22; A61P35/00; A61P35/02; A61P35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/04; A61K31/4725; A61P1/16; A61P3/00; A61P11/00; A61P17/00; A61P19/04; A61P31/22; A61P35/00; A61P35/02; A61P35/04; C07D401/14; C07D413/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/131798 A1 (RIKEN) 04 July 2019 (2019-07-04) entire text	1-7
A	HEMALATHA, K. et al. Inhibition of poly(adenosine diphosphate-ribose)polymerase using quinazolinone nucleus. Applied Microbiology and Biotechnology. 2016, 100, pages 7799-7814 all pages	1-7
A	WO 2014/023390 A2 (MERCK PATENT GMBH) 13 February 2014 (2014-02-13) entire text	1-7
A	WO 2013/024002 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21 February 2013 (2013-02-21) table 1, no. 132	1-7
A	WO 2021/258272 A1 (NANJING IMMUNOPHAGE BIOTECH CO., LTD.) 30 December 2021 (2021-12-30) examples 39-41	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2023

Date of mailing of the international search report

03 October 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/028365

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019/131798	A1	04 July 2019	US	2021/0061789	A1	
				all pages			
WO	2014/023390	A2	13 February 2014	JP	2015-524450	A	
				entire text			
WO	2013/024002	A1	21 February 2013	JP	2014-521711	A	
				table 1, no. 132			
WO	2021/258272	A1	30 December 2021	US	2021/0403484	A1	
				examples 39-41			

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/4725(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 19/04(2006.01)i; A61P 31/22(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i FI: C07D401/04 CSP; C07D413/14; C07D401/14; A61K31/4725; A61P1/16; A61P3/00; A61P11/00; A61P17/00; A61P19/04; A61P31/22; A61P35/00; A61P35/02; A61P35/04																	
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D401/04; A61K31/4725; A61P1/16; A61P3/00; A61P11/00; A61P17/00; A61P19/04; A61P31/22; A61P35/00; A61P35/02; A61P35/04; C07D401/14; C07D413/14 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2023年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2023年	日本国実用新案登録公報	1996-2023年	日本国登録実用新案公報	1994-2023年							
日本国実用新案公報	1922-1996年																
日本国公開実用新案公報	1971-2023年																
日本国実用新案登録公報	1996-2023年																
日本国登録実用新案公報	1994-2023年																
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2019/131798 A1 (国立研究開発法人理化学研究所) 04.07.2019 (2019-07-04) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>HEMALATHA, K. et al., Inhibition of poly(adenosine diphosphate-ribose)polymerase using quinazolinone nucleus, Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100, P.7799-7814 All pages</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014/023390 A2 (MERCK PATENT GMBH) 13.02.2014 (2014-02-13) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/024002 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21.02.2013 (2013-02-21) TABLE 1, No.132</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	WO 2019/131798 A1 (国立研究開発法人理化学研究所) 04.07.2019 (2019-07-04) 全文	1-7	A	HEMALATHA, K. et al., Inhibition of poly(adenosine diphosphate-ribose)polymerase using quinazolinone nucleus, Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100, P.7799-7814 All pages	1-7	A	WO 2014/023390 A2 (MERCK PATENT GMBH) 13.02.2014 (2014-02-13) 全文	1-7	A	WO 2013/024002 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21.02.2013 (2013-02-21) TABLE 1, No.132	1-7
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
A	WO 2019/131798 A1 (国立研究開発法人理化学研究所) 04.07.2019 (2019-07-04) 全文	1-7															
A	HEMALATHA, K. et al., Inhibition of poly(adenosine diphosphate-ribose)polymerase using quinazolinone nucleus, Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100, P.7799-7814 All pages	1-7															
A	WO 2014/023390 A2 (MERCK PATENT GMBH) 13.02.2014 (2014-02-13) 全文	1-7															
A	WO 2013/024002 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21.02.2013 (2013-02-21) TABLE 1, No.132	1-7															
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。																	
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献																	
国際調査を完了した日 19.09.2023		国際調査報告の発送日 03.10.2023															
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 坂口 岳志 4P 5572 電話番号 03-3581-1101 内線 3492															

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2021/258272 A1 (NANJING IMMUNOPHAGE BIOTECH CO., LTD.) 30.12.2021 (2021 - 12 - 30) Example 39-41	1-7

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/028365

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2019/131798	A1	04.07.2019	US	2021/0061789	A1	
				All pages			
WO	2014/023390	A2	13.02.2014	JP	2015-524450	A	
				全文			
WO	2013/024002	A1	21.02.2013	JP	2014-521711	A	
				表1, 番号132			
WO	2021/258272	A1	30.12.2021	US	2021/0403484	A1	
				Example 39-41			