

(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
2020年4月30日(30.04.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/085493 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/416 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/041942

(22) 国際出願日: 2019年10月25日(25.10.2019)

(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 2018-202226 2018年10月26日(26.10.2018) JP
特願 2019-075118 2019年4月10日(10.04.2019) JP

(71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社
(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/
JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町
1-2-7 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 坂本 俊浩 (SAKAMOTO, Toshihiro);
〒3002611 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工
業株式会社内 Ibaraki (JP). 数野 秀樹(KAZUNO,
Hideki); 〒3002611 茨城県つくば市大久保3 大
鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 杉本 哲哉
(SUGIMOTO, Tetsuya); 〒3002611 茨城県つく
ば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki
(JP). 近藤 ひとみ(KONDO, Hitomi); 〒3002611
茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式
会社内 Ibaraki (JP). 山本 倫広(YAMAMOTO,
Tomohiro); 〒3002611 茨城県つくば市大久保
3 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務
所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪
府大阪市中央区道修町1-7-1 北
浜コニシビル Osaka (JP).

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

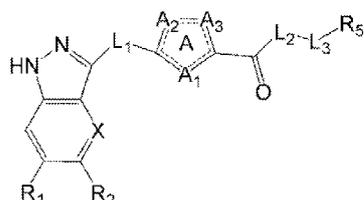
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK,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

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: NOVEL INDAZOLE COMPOUND OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 新規なインダゾール化合物又はその塩



(57) Abstract: An indazole compound represented by general formula (I) or a salt thereof [in the formula, X, R₁, R₂, ring A, L₁, L₂, L₃, and R₅ are as described in the specification].

(57) 要約: 下記一般式(1)で表されるインダゾール化合物又はその塩[式中、X、R₁、R₂、環A、L₁、L₂、L₃及びR₅は本明細書に記載の通り。]

WO 2020/085493 A1

明 細 書

発明の名称： 新規なインダゾール化合物又はその塩

技術分野

[0001] [関連出願の相互参照]

本出願は、2018年10月26日に出願された日本国特許出願第2018-202226号明細書及び2019年4月10日に出願された日本国特許出願第2019-075118号明細書（これらの開示全体が参照により本明細書中に援用される）に基づく優先権を主張する。本発明はKRASのG12C変異に対し阻害活性を有するインダゾール化合物又はその塩、及びこれを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] RASは、約21kDaの分子量を持つ低分子GTP結合タンパク質であり、分子オン・オフスイッチとして働く。RASは結合ヌクレオチドの放出を推し進めるグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）のタンパク質（例えばSOS1）に結合することで、GDPを放出し、GTPに結合することができる。RASがGTPと結合すると、活性化状態（オン）になり、C-RafおよびPI3キナーゼといったその他の受容体のシグナルの伝播に必要なタンパク質を集めて活性化させる。またRASは、このヌクレオチドの末端リン酸基を切断しGDPに変換する酵素活性を有するが、通常、その変換の速度は遅く、GTPアーゼ活性化タンパク質（GAP）に属するタンパク質（例えばRasGAP）によって劇的に加速される。GTPがGDPに変換されると、RASは非活性化状態（オフ）となる。

[0003] RASは、サブファミリーとして、主にHRAS、KRASおよびNRASが知られている。その中のKRASは、多くの悪性腫瘍で変異が認められており、膵臓がんの95%、大腸がんの45%、肺がんの35%に変異が認められている。その変異の部位は、12番目のグリシン残基に起こることが多く、特に、肺腺がんにおいては、全体の約90%が、12番目のグリシン

残基に変異が起きている。その中で最も多い変異（44%）が、システインへの変異であるという報告がある（非特許文献1）。

- [0004] 近年、ARS-853が、不活性（GDP）型のKRASのG12C変異のシステインに結合することにより、活性（GTP）型への変換を阻害し、下流シグナルを遮断し、さらにKRASのG12C変異を有するがん細胞について細胞死を誘導することが報告されている（特許文献1、非特許文献2）。また、キナゾリン骨格のARS-1620は、ARS-853のマウスの代謝安定性を改善することにより、KRASのG12C変異の担癌マウスにおいて抗腫瘍作用を得ることを報告している（特許文献2、非特許文献3）。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第WO 2014/152588号
特許文献2：国際公開第WO 2015/054572号

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Nature Reviews Drug Discovery 13 (11), 828-51, 2014
非特許文献2：Cancer Discov. 6 (3), 316-29, 2016
非特許文献3：Cell. 172 (3), 578-89, 2018

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明の課題は、KRASの変異システインに結合し、下流シグナルを阻害する新規化合物又はその塩、及びこれを含む医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、インダゾー

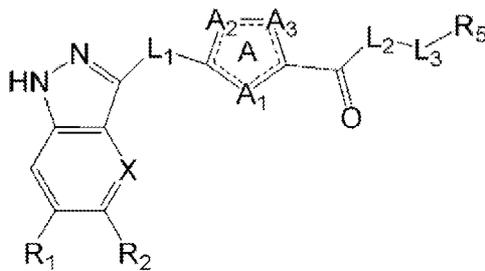
ルとヘテロアリアル基を有する下記式（１）で表される化合物群が、K R A SのG 1 2 C変異のシステインに強力に結合し、K R A Sの機能を阻害することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の〔１〕～〔４３〕を提供するものである。

〔１〕

下記一般式（１）

[0009] [化1]



[0010] [式中、Xは、窒素原子又はCHを示し、

R₁は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC 1 – C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2 – C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2 – C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3 – C 10シクロアルキル基、C 6 – C 10の芳香族炭化水素基、4～10員の飽和複素環基又は5～10員の不飽和複素環基を示し、

R₂は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC 1 – C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2 – C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2 – C 6アルキニル基、置換基を有しても良いC 3 – C 10シクロアルキル基、C 6 – C 10の芳香族炭化水素基、4～10員の飽和複素環基又は5～10員の不飽和複素環基を示し、

L₁は、-NH-C(R a)₂-を示し、

(式中、R aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子又はC 1 – C 6アルキル基を示す。)

環Aは、置換基を有しても良い5員の不飽和複素環基を示し、

A 1、A 2及びA 3のうち1つは置換基を有しても良い窒素原子又は硫黄原子であり、且つA 1、A 2及びA 3のうち残りの2つが、同一又は異なって、置換基を有しても良い炭素原子、置換基を有しても良い窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を示し、

A 1が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子である場合、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、R bを有しても良いC 1-C 6アルキル基、R bを有しても良いC 2-C 6アルケニル基、R bを有しても良いC 2-C 6アルキニル基、R cを有しても良いC 3-C 10シクロアルキル基、R cを有しても良いC 4-C 10シクロアルケニル基、R cを有しても良いC 6-C 10の芳香族炭化水素基、R cを有しても良い4~10員の飽和複素環基及びR cを有しても良い5~10員の不飽和複素環基からなる群より選択される少なくとも一種を示し

(R bは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6アルキルアミノ基、C 3-C 6シクロアルキル基、置換基を有しても良いC 6-C 10の芳香族炭化水素基又は置換基を有しても良い4~10員の飽和複素環基を示し、

R cは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C 1-C 6アルキル基、C 2-C 6アルケニル基、C 2-C 6アルキニル基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6ハロアルキル基、C 1-C 6アルキルアミノ基、C 1-C 6アルキルカルボニル基、C 1-C 6アルコキシ-C 1-C 6アルキル基、C 7-C 20アラルキル基、C 1-C 6アルコキシカルボニル基、C 3-C 6シクロアルキル基、C 6-C 10の芳香族炭化水素基、4~10員の飽和複素環基又は5~10員の不飽和複素環基を示し、

R bが複数存在する場合、当該複数のR bは同一でも異なってもよく、

R cが複数存在する場合、当該複数のR cは同一でも異なってもよい。

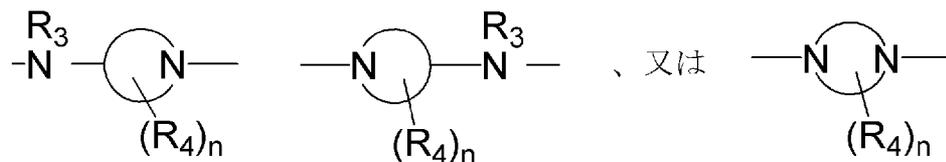
)、

A₂が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子である場合、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC₁－C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₂－C₆アルケニル基及び置換基を有しても良いC₂－C₆アルキニル基からなる群より選択される少なくとも一種を示し、

A₃が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子である場合、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC₁－C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₂－C₆アルケニル基及び置換基を有しても良いC₂－C₆アルキニル基からなる群より選択される少なくとも一種を示し、

L₂は、

[0011] [化2]



[0012] (式中、

[0013] [化3]



[0014] は、Nが窒素原子を表す、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2つのヘテロ原子を有していてもよい、少なくとも1つの窒素原子を有する4～8員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子又はC₁－C₆アルキル基を示し、

R₄は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、

カルボキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 2 - C 6 アルキニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 シアノアルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル基又はC 1 - C 6 ヒドロキシアルキル基を示し、

R₄が複数存在する場合、当該複数のR₄は同一でも異なっていてもよく、同一の炭素原子に2つのR₄が置換され、且つ当該2つのR₄がC 1 - C 6 アルキル基である場合、当該2つのR₄は、これらの基が結合する炭素原子と共に環を形成しても良く、

nは、0、1、2又は3を示す。）

を示し、

L₃は、-C (=O) - 又は -S (=O)₂ - を示し、

R₅は、置換基を有しても良いC 2 - C 6 アルケニル基又は置換基を有しても良いC 2 - C 6 アルキニル基を示す。] で表されるインダゾール化合物又はその塩。

[2] R₁が、水素原子、ハロゲン原子又は置換基を有しても良いC 1 - C 6 アルキル基である [1] に記載の化合物又はその塩。

[3] R₂が、置換基を有しても良いC 1 - C 6 アルキル基、置換基を有しても良いC 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有しても良いC 3 - C 10 シクロアルキル基である [1] 又は [2] に記載の化合物又はその塩。

[4] A 1、A 2 及びA 3のうち、2つは、同一又は異なって、置換基を有しても良い窒素原子又は硫黄原子であり、且つ残りが置換基を有しても良い炭素原子である [1] ~ [3] のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

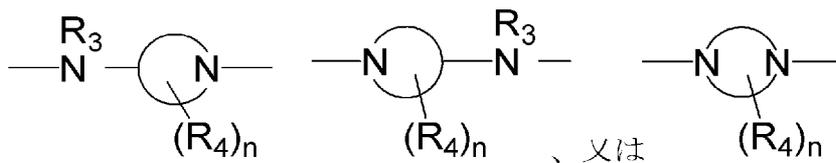
[5] A 1 が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子であり、当該置換基が、水素原子、ハロゲン原子、R bを有しても良いC 1 - C 6 アルキル基、R bを有しても良いC 2 - C 6 アルケニル基、R cを有しても良いC 3 - C 10 シクロアルキル基、R cを有しても良いC 4 - C 10 シクロアルケニル基、R cを有しても良い4 ~ 10 員の飽和複素環基及びR cを有

しても良い5～10員の不飽和複素環基からなる群より選択される少なくとも一種（R_b及びR_cは前記に同じ）である〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔6〕A₃の置換基が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁－C₆アルキル基及びC₁－C₆ハロアルキル基からなる群より選択される少なくとも一種である〔1〕～〔5〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔7〕L₂が、

[0015] [化4]



[0016] (式中、

[0017] [化5]



[0018] が、Nが窒素原子を表す、ヘテロ原子として1つ又は2つの窒素原子を有する4～6員の飽和複素環基であり、

R₃が、水素原子又はメチル基であり、

R₄が、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C₁－C₃アルキル基、メトキシ基、C₁－C₃ハロアルキル基、ジメチルアミノメチル基又はエトキシメチル基であり、R₄が複数存在する場合、当該複数のR₄は同一でも異なってもよく、

nが0、1又は2である。）

である、〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔8〕L₃が、－C(=O)－である〔1〕～〔7〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔9〕R₅が、ビニル基又は1－プロピニル基である〔1〕～〔8〕のいずれ

か1項に記載の化合物又はその塩。

〔10〕 R_5 が、ビニル基である〔1〕～〔9〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔11〕 X が、 CH である〔1〕～〔10〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔12〕 L_1 が、 $-NH-CH_2-$ である〔1〕～〔11〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔13〕 R_1 が、塩素原子である〔2〕～〔12〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

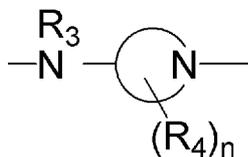
〔14〕 R_2 が、 $C1-C6$ アルキル基である〔1〕～〔13〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔15〕 R_2 が、*tert*-ブチル基である請求項〔1〕～〔14〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔16〕 A_1 が置換基を有しても良い窒素原子であり、 A_2 が置換基を有しても良い窒素原子であり、かつ A_3 が置換基を有しても良い炭素原子である請求項〔4〕～〔15〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔17〕 L_2 は、

[0019] [化6]



[0020] (式中、

[0021] [化7]



[0022] が、 N が窒素原子を表す、ヘテロ原子として1つの窒素原子を含む4～5員の飽和複素環基であり、

R_3 は、水素原子を示し、

R₄は、ハロゲン原子、C₁-C₂アルキル基又はメトキシ基であり、
R₄が複数存在する場合、当該複数のR₄は同一でも異なってもよく、
nが0、1又は2である。)

である、〔7〕～〔16〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

〔18〕化合物が以下の化合物群から選択されるものである、〔1〕～〔17〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩：

・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダ

ゾール-5-カルボキサミド

・ N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-
 -イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-イン
 ダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-メチル-1H-
 -イミダゾール-5-カルボキサミド・ N-((3S, 4S)-1-アクリ
 ロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert
 -ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル
)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-((3R, 4R)-1-アクリロイル-4-メチルピロリジン-3-
 -イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダ
 ザール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イ
 ミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(te
 rt-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メ
 チル)-4-(ジフルオロメチル)-1-(1-イソプロピルピロリジン-
 3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (S)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5
 -(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ア
 ミノ)メチル)-4-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1
 H-イミダゾール-5-カルボキサミド・ N-(1-アクリロイルアゼチジ
 ン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H
 -インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(テトラ
 ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサ
 ミド・ (R)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((
 (5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル
)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)
 -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド・ N-(1-アクリロイルアゼ
 チジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-

1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- (((5- (t e r t-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-イル) -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド・ N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- (((5- (t e r t-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1-シクロペンチル-1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ t e r t-ブチル 3- (5- ((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) カルバモイル) -2- (((5- (t e r t-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1 H-イミダゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

・ N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- (((5- (t e r t-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1-イソプロピルアゼチジン-3-イル) -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド・ N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- (((5- (t e r t-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (4-メトキシシクロヘキシル) -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (R) -N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- (((5- (t e r t-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピロリジン-3-イル) -1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (R) -N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- (((5- (t e r t-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1-イソプロピルピロリジン-3-イ

ル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (S) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

・ (R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 1 - (1-アリルピロリジン-3-イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

・ (R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

・ N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - ((3R, 5R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

〔19〕〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とするRASのG12C変異に対する阻害剤。

〔20〕〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を含有する医薬。

〔21〕〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

〔22〕〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

〔23〕〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分とする経口投与用の抗腫瘍剤。

- [24] KRASのG12C変異に対する阻害剤を製造するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [25] 医薬組成物を製造するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [26] 抗腫瘍剤を製造するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [27] 経口投与用の抗腫瘍剤を製造するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [28] 腫瘍を予防及び/又は治療するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [29] 活性成分としての〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を、対象における腫瘍の予防又は治療にそれを使用するための指示書と共に含む、コマーシャルパッケージ。
- [30] KRASのG12C変異に対する阻害剤として使用するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [31] 医薬として使用するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [32] 腫瘍の予防及び/又は治療に使用するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [33] 経口投与して腫瘍の予防及び/又は治療に使用するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [34] KRASのG12C変異に対する阻害方法であって、それを必要とする対象に、〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを含む、方法。
- [35] 腫瘍の予防及び/又は治療方法であって、それを必要とする対象に、〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを含む、方法。
- [36] 腫瘍の予防及び/又は治療方法であって、それを必要とする対象に、

〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を経口投与することを含む、方法。

〔37〕

〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩と、1つ以上の他の抗腫瘍剤を有効成分とする抗腫瘍剤。

〔38〕

1つ以上の他の抗腫瘍剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

〔39〕

腫瘍を治療するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩と1つ以上の他の抗腫瘍剤の使用。

〔40〕

抗腫瘍剤を製造するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩及び1つ以上の他の抗腫瘍剤の使用。

〔41〕

1つ以上の他の抗腫瘍剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、腫瘍の治療に使用するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

〔42〕

腫瘍の治療に使用するための〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩及び1つ以上の他の抗腫瘍剤の組合せ。

〔43〕

腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、〔1〕～〔18〕のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量と、1つ以上の他の抗腫瘍剤の有効量を投与することを含む、方法。

発明の効果

[0023] 式(1)で表されるインダゾール化合物又はその塩は、KRASのG12

C変異陽性癌細胞に対し、KRASの機能阻害を起こさせ、抗腫瘍作用を発揮することにより、抗癌剤として使用できる。

発明を実施するための形態

[0024] 本発明の上記式(1)で表される化合物は、インダゾールとヘテロアリアル基を基本構造とする化合物であり、前記のいずれの先行技術文献等にも記載されていない新規な化合物である。

[0025] 本明細書における基の記載において「CA-CB」としては、炭素数がA～Bの基であることを示す。例えば、「C1-C6アルキル基」は炭素数1～6のアルキル基を示し、「C6-C14芳香族炭化水素オキシ基」は、炭素数6～14の芳香族炭化水素基が結合したオキシ基を示す。また「A～B員」とは、環を構成する原子数(環員数)がA～Bであることを示す。具体的には、「4～10員環の飽和複素環基」とは、環員数が4～10である飽和複素環基を意味する。

[0026] 本明細書における記号の説明において、Cは炭素原子、Nは窒素原子、Sは硫黄原子、Oは酸素原子、Hは水素原子を意味する。また、化学式中の二重線は二重結合、二重線の片方が破線は単結合若しくは二重結合を意味する。

[0027] 本明細書において、「置換基」としては、そうでないことが明示されていない場合、例えば、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、オキシ基、カルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、シアノアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキル-アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシ-アルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキル-アルコキシ基、シクロアルキル-ハロアルキル基、アルキルチオ基、シクロアルキル-アルキルチオ基、モノ又はジアルキルアミノ基、アルキルアミノアルキル基、シクロアルキル-アルキルアミノ基、芳香族炭化水素基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、アシル基、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニ

ル基、アシルオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、飽和若しくは不飽和複素環基、飽和複素環オキシ基等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、そうでないことが明示されていない場合、その個数は典型的には1個、2個又は3個であり、好ましくは1個又は2個であり、最も好ましくは1個である。

[0028] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、具体的には塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、フッ素原子、臭素原子であり、より好ましくは塩素原子、フッ素原子である。

[0029] 本明細書において「アルキル基」としては、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を示し、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等のC1-C10アルキル基が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基等のC1-C6アルキル基であり、さらに好ましくはメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基である。

[0030] 本明細書において「ハロアルキル基」としては、ハロゲン原子を少なくとも1個（好ましくは1~10個、より好ましくは1~3個）有する前記アルキル基を示し、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、1-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、1-フルオロ-*n*-プロピル基、1, 1, 1-トリフルオロ-*n*-プロピル基、パーフルオロ-*n*-プロピル基、パーフルオロイソプロピル基等のC1-C6ハロアルキル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基である。

[0031] 本明細書において「ヒドロキシアルキル基」としては、ヒドロキシル基を少なくとも1個（好ましくは1~10個、より好ましくは1~2個）有する

前記アルキル基を示し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基等のC1-C6ヒドロキシアルキル基が挙げられる。

[0032] 本明細書において「シアノアルキル基」としては、シアノ基を少なくとも1個（好ましくは1~10個、より好ましくは1~2個）有する前記アルキル基であり、例えば、シアノメチル基、シアノエチル基、1-シアノプロピル基、2-シアノブチル基等のC1-C6シアノアルキル基が挙げられる。

[0033] 本明細書において「シクロアルキル基」とは、単環式、架橋環式若しくは多環式の飽和炭化水素基を示し、例えば、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、シクロヘプチル基、シクロデシル基等のC3-C10シクロアルキル基が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基であり、特に好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基である。

[0034] 本明細書において「シクロアルケニル基」とは、炭素-炭素二重結合を少なくとも1個（例えば、1~2個、好ましくは1個）有する、単環式、架橋環式若しくは多環式の不飽和炭化水素基を示し、例えば、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシセニル基、シクロヘプテニル基、シクロデセニル基等のC4-C10シクロアルケニル基が挙げられ、好ましくはシクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシセニル基であり、特に好ましくはシクロブテニル基、シクロペンテニル基である。

[0035] 本明細書において「シクロアルキル-アルキル基」としては、前記シクロアルキル基を少なくとも1個有する前記アルキル基を示し、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルイソプロピル基、シクロヘキシル1-メチル-4-イソプロピル基及びシクロヘプチルメチル基等のC3-C10シクロアルキル-C1-C4アルキル基が挙げられ、好ましくはシクロヘキシルメチル基である。

[0036] 本明細書において、「不飽和炭化水素基」とは、少なくとも一つの炭素-

炭素二重結合若しくは三重結合を含む直鎖状若しくは分枝状の不飽和炭化水素基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、エチニル基、2-プロピニル基等のC₂-C₁₀不飽和炭化水素基が挙げられ、好ましくは少なくとも一つの炭素-炭素二重結合若しくは三重結合を含むC₂-C₆の直鎖状若しくは分枝状の炭化水素基であり、より好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基であり、最も好ましくはビニル基である。

[0037] 本明細書において「アルケニル基」としては、二重結合を少なくとも1個（例えば、1~2個、好ましくは1個）有する、直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-、2-若しくは3-ブテニル基、2-、3-若しくは4-ペンテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、5-ヘキセニル基等のC₂-C₁₀アルケニル基が挙げられ、好ましくはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基等のC₂-C₆アルケニル基であり、最も好ましくはビニル基である。

[0038] 本明細書において「アルキニル基」としては、三重結合を少なくとも1個（例えば、1~2個、好ましくは1個）有する、直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を示し、例えば、エチニル基、1-若しくは2-プロピニル基、1-、2-若しくは3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基等のC₂-C₁₀アルキニル基が挙げられ、好ましくはエチニル基、2-プロピニル基等のC₂-C₆アルケニル基であり、最も好ましくは2-プロピニル基である。

[0039] 本明細書において「アルコキシ基」としては、前記アルキル基を有するオキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-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及びヘキシルオキシ基等のC₁-C₆アルコキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基

、エトキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

[0040] 本明細書において「ハロアルコキシ基」としては、ハロゲン原子を少なくとも1個（好ましくは1～13個、より好ましくは1～3個）有する前記アルコキシ基を示し、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、フルオロエトキシ基、1, 1-ジフルオロエトキシ基、1, 1, 1-トリフルオロエトキシ基、モノフルオロ-n-プロポキシ基、パーフルオロ-n-プロポキシ基、パーフルオロ-イソプロポキシ基等のC1-C6ハロアルコキシ基が挙げられ、好ましくはフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基である。

[0041] 本明細書において「アルコキシ-アルキル基」としては、前記アルコキシ基を少なくとも1個有する前記アルキル基を示し、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシ-n-基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基及びメトキシヘプチル基、プロポキシエチル基、ブトキシエチル基等のC1-C4アルコキシ-C1-C10アルキル基が挙げられ、好ましくはメトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基等のC1-C2アルコキシ-C1-C3アルキル基であり、より好ましくはメトキシメチル基、メトキシエチル基である。

[0042] 本明細書において「シクロアルコキシ基」としては、前記シクロアルキル基を有するオキシ基を示し、例えばシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基及びシクロヘプチルオキシ基等のC3-C10シクロアルコキシ基が挙げられ、好ましくはシクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基である。

[0043] 本明細書において「シクロアルキル-アルコキシ基」としては、前記シクロアルキル基を少なくとも1個有する前記アルコキシ基を示し、例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基及びシクロヘプチルメトキシ基等のC3-

C10シクロアルキル基-C1-C4アルコキシ基が挙げられ、好ましくはシクロヘキシルメトキシ基である。

[0044] 本明細書において「シクロアルキル-ハロアルキル基」としては、前記シクロアルキル基を少なくとも1個有する前記ハロアルキル基を示し、例えば、シクロプロピルフルオロメチル基、シクロブチルフルオロメチル基、シクロペンチルフルオロメチル基、シクロヘキシルフルオロメチル基及びシクロヘプチルフルオロメチル基等のC3-C10シクロアルキル基-C1-C4ハロアルキル基が挙げられ、好ましくはシクロヘキシルフルオロメチル基である。

[0045] 本明細書において「アルキルチオ基」としては、前記アルキル基を有するチオキシ基を示し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等のC1-C6アルキルチオ基が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

[0046] 本明細書において「シクロアルキル-アルキルチオ基」としては、前記シクロアルキル基を少なくとも1個有する前記アルキルチオ基を示し、例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基及びシクロヘプチルメチルチオ基等のC3-C7シクロアルキル-C1-C4アルキルチオ基が挙げられ、好ましくはシクロヘキシルメチルチオ基である。

[0047] 本明細書において「アルキルアミノ基」とは、前記アルキル基を1個又は2個有するアミノ基を示し、例えば、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等のC1-C6アルキルアミノ基が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基である。

[0048] 本明細書において「モノアルキルアミノ基」としては、前記アルキル基を1個有するアミノ基を示し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n

ープロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等のC1-C6モノアルキルアミノ基が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基である。

[0049] 本明細書において「ジアルキルアミノ基」としては、前記アルキル基を2個有するアミノ基を示し、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(*n*-ブチル)アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(*tert*-ブチル)アミノ基、ジ(*n*-ペンチル)アミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基等のC2-C12ジアルキルアミノ基が挙げられ、好ましくはジメチルアミノ基である。

[0050] 本明細書において「アルキルアミノアルキル基」としては、前記アルキルアミノ基を少なくとも1個有する前記アルキル基を示し、例えば、メチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノメチル基、エチルアミノプロピル基等のC1-C6アルキルアミノ-C1-C6アルキル基が挙げられ、好ましくはジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基である。

[0051] 本明細書において「シクロアルキル-アルキルアミノ基」としては、前記シクロアルキル基を有する前記アルキルアミノ基であって、アルキルアミノ基におけるアルキル部分にシクロアルキル基が置換しているものを示し、例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基及びシクロヘプチルメチルアミノ基等のC3-C7シクロアルキル-C1-C4アルキルアミノ基が挙げられ、好ましくはシクロブチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基である。

[0052] 本明細書において「芳香族炭化水素基」としては、不飽和結合を有する炭素及び水素からなる環状の置換基であって、環状の π 電子系に $4e+2$ 個(e は1以上の整数)の電子が含まれる単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素

基を示し、例えば、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントラセニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

[0053] 本明細書において、「アラルキル基」としては、前記芳香族炭化水素基で置換された前記アルキル基を示し、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等のC 7 - C 16 アラルキル基が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

[0054] 本明細書において「アラルキルオキシ基」としては、前記アラルキル基を有するオキシ基を示し、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フルオレニルメチルオキシ基等のC 7 - C 20 アラルキルオキシ基が挙げられ、好ましくはベンジルオキシ基である。

[0055] 本明細書において「アシル基」は、前記アルキル基や、アリール基を有するカルボニル基を示し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、フェニルカルボニル基等のC 1 - C 16 の置換基を有するカルボニル基を示し、好ましくはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基を示す。

[0056] 本明細書において「アルキルカルボニル基」としては、前記アルキル基を有するカルボニル基を示し、別名アシル基の中にも含まれる。例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、*tert*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ヘキシルカルボニル基等のC 1 - C 6 アルキルカルボニル基が挙げられ、好ましくはメチルカルボニル基である。また、本発明において、C 1 - C 6 アルキルカルボニル基とは、(C 1 - C 6 アルキル)カルボニル基を示す。

[0057] 本明細書において「アリールカルボニル基」としては、前記芳香族炭化水素基を有するカルボニル基を示し、別名アシル基の中にも含まれる。例えば、フェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基、フルオレニルカルボニル基、アントリルカルボニル基、ピフェニルカルボニル基、テトラヒドロナフチルカルボニル基、クロマニルカルボニル基、2, 3-ジヒドロ-1, 4

ージオキサナフタレニルカルボニル基、インダニルカルボニル基及びフェナントリルカルボニル基等の（C₆–C₂₀アリアル）カルボニル基が挙げられる。

[0058] 本明細書において「アシルオキシ基」は、前記C₁–C₁₆アシル基を有するオキシ基を示し、好ましくはアセトキシ基、エチルアシルオキシ基、フェニルアシルオキシ基等のC₁–C₁₆の置換基を有するアシル基と結合するオキシ基を示し、好ましくはアセトキシ基、tert-ブチルカルボニルオキシ基、フェニルカルボニルオキシ基である。

[0059] 本明細書において「アルキルカルボニルオキシ基」としては、前記アルキルカルボニル基を有するオキシ基を示し、別名アシルオキシ基の中にも含まれる。例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、n-ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、tert-ブチルカルボニルオキシ基、n-ペンチルカルボニルオキシ基、イソペンチルカルボニルオキシ基、ヘキシルカルボニルオキシ基等の（C₁–C₆アルキル）カルボニルオキシ基が挙げられ、好ましくはアセトキシ基、tert-ブチルカルボニルオキシ基である。

[0060] 本明細書において「アリアルカルボニルオキシ基」としては、前記アリアルカルボニル基を有するオキシ基を示し、別名アシルオキシ基の中にも含まれる。例えば、フェニルカルボニルオキシ基、ナフチルカルボニルオキシ基、フルオレニルカルボニルオキシ基、アントリルカルボニルオキシ基、ビフェニリルカルボニルオキシ基、テトラヒドロナフチルカルボニルオキシ基、クロマニルカルボニルオキシ基、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニルカルボニルオキシ基、インダニルカルボニルオキシ基及びフェナントリルカルボニルオキシ基等の（C₆–C₁₄アリアル）カルボニルオキシ基が挙げられ、好ましくはフェニルカルボニルオキシ基である。

[0061] 本明細書において「アルコキシカルボニル基」としては、前記アルコキシ基を有するカルボニル基を示し、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、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及びヘキシルオキシカルボニル基等の(C1-C6アルコキシ)カルボニル基が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基であり、より好ましくはtert-ブトキシカルボニル基である。

[0062] 本明細書において「アラルキルオキシカルボニル基」としては、前記アラルキルオキシを有するカルボニル基を示し、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の(C6-C20アラルキル)オキシカルボニル基が挙げられ、好ましくはベンジルオキシカルボニル基である。

[0063] 本明細書において「飽和複素環基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個（好ましくは1~5個、より好ましくは1~3個）有する単環式若しくは多環式の飽和の複素環基を示し、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、チアゾリジニル基、チアニル基、オキサゾリジニル基、モルフォリル基等が挙げられ、好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基であり、より好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基である。

[0064] 本明細書において「不飽和複素環基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個（好ましくは1~5個、より好ましくは1~3個）有する単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分不飽和の複素環基を示し、例えば、イミダゾリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリ

ル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、トリアゾロピリジル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、フラニル基、ベンゾフラニル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が挙げられ、好ましくはイミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、オキサゾリル基、フラニル基であり、より好ましくはイミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基であり、最も好ましくはイミダゾリル基である。

[0065] 本明細書において「飽和複素環オキシ基」としては、前記飽和複素環基を有するオキシ基を示し、例えば、モルホリニルオキシ基、1-ピロリジニルオキシ基、ピペリジノオキシ基、ピペラジニルオキシ基、4-メチル-1-ピペラジニルオキシ基、テトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロチオフェニルオキシ基、チアゾリジニルオキシ基、オキサゾリジニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはアゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基である。

[0066] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、Xは窒素原子又はCHを示し、好ましくはCHである。

[0067] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、R₁は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC₁-C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₂-C₆アルケニル基、置換基を有しても良いC₂-C₆アルキニル基、置換基を有しても良いC₃-C₁₀シクロアルキル基、C₆-C₁₀の芳香族炭化水素基、4~10員の飽和複素環基又は5~10員の不飽和複素環基である。

[0068] R₁で示される「ハロゲン原子」としては、好ましくは、フッ素原子、塩素

原子、臭素原子であり、より好ましくは塩素原子である。

[0069] R_1 で示される「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」における「C1-C6アルキル基」としては、好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基（C1-C3アルキル基）であり、より好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

[0070] R_1 で示される「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、シアノ基、ヒドロキシル基である。

[0071] R_1 で示される「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」としては、好ましくは、C1-C6アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

[0072] R_1 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「C2-C6アルケニル基」としては、好ましくは、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基であり、より好ましくは1-プロペニル基である。

[0073] R_1 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基であり、より好ましくは塩素原子、フッ素原子である。

[0074] R_1 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」としては、好ましくは、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基である。

[0075] R_1 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」における「C2-C6アルキニル基」としては、好ましくは、エチニル基、1-プロピニル基である。

[0076] R_1 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハ

ロゲン原子、ヒドロキシル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

[0077] R_1 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」としては、好ましくは、C2-C6アルキニル基であり、より好ましくはエチニル基、1-プロピニル基である。

[0078] R_1 で示される「置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基」における「C3-C10シクロアルキル基」としては、好ましくは、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

[0079] R_1 で示される「置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、フッ素原子、塩素原子である。

[0080] R_1 で示される「置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基」としては、好ましくは、C3-C10シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

[0081] R_1 で示される「C6-C10の芳香族炭化水素基」としては、好ましくは、フェニル基である。

[0082] R_1 で示される「4~10員の飽和複素環基」としては、好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~5個有する単環式若しくは二環式の4~10員の飽和複素環基であり、より好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~3個有する単環式の4~7員の飽和複素環基であり、より好ましくはアジリジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基である。

[0083] R_1 で示される「5~10員の不飽和複素環基」としては、好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~5個有する単環式若しくは二環式の5~10員の不飽和複素環基であり、より好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~3個有する単環式の5~7員の不飽和複素環基であり、より好ましくは、ピリジル

基である。

[0084] R_1 は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、又は置換基を有しても良いC1-C6アルキル基である。

[0085] R_1 は、さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、又はC1-C6アルキル基である。

[0086] R_1 は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、又はC1-C6アルキル基である。

[0087] R_1 は、さらに好ましくは、ハロゲン原子、メチル基である。

[0088] R_1 は、さらに好ましくは、塩素原子、メチル基である。

[0089] R_1 は、最も好ましくは、塩素原子である。

[0090] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、 R_2 は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、C6-C10の芳香族炭化水素基、4~10員の飽和複素環基又は5~10員の不飽和複素環基を示す。

[0091] R_2 で示される「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」における「C1-C6アルキル基」としては、好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、であり、さらに好ましくはメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基であり、最も好ましくは*tert*-ブチル基である。

[0092] R_2 で示される「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、C3-C7シクロアルキル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、シクロプロピル基、シクロブチル基である。

- [0093] R_2 で示される「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」としては、好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基等のC1-C6アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基であり、より好ましくはイソプロピル基、*tert*-ブチル基であり、最も好ましくは*tert*-ブチル基である。
- [0094] R_2 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「C2-C6アルケニル基」としては、好ましくは、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基であり、より好ましくはビニル基、イソプロペニル基である。
- [0095] R_2 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基であり、より好ましくは塩素原子、フッ素原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。
- [0096] R_2 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」としては、好ましくはハロゲン原子を有しても良いC2-C6アルケニル基であり、より好ましくはビニル基、1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-(トリフルオロメチル)ビニル基であり、より好ましくは、ビニル基、1-(トリフルオロメチル)ビニル基である。
- [0097] R_2 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」における「C2-C6アルキニル基」としては、好ましくは、エチニル基、1-プロピニル基である。
- [0098] R_2 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。
- [0099] R_2 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」としては

、好ましくは、エチニル基、1-プロピニル基である。

[0100] R_2 で示される「置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基」における「C3-C10シクロアルキル基」としては、好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、より好ましくはシクロプロピル基である。

[0101] R_2 で示される「置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基であり、さらに好ましくはフッ素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基である。

[0102] R_2 で示される「置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基」としては、好ましくは、C1-C6ハロアルキル基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル基である。

[0103] R_2 で示される「C6-C10の芳香族炭化水素基」としては、好ましくは、フェニル基である。

[0104] R_2 で示される「4~10員の飽和複素環基」としては、好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~5個有する単環式若しくは二環式の4~10員の飽和複素環基であり、より好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~3個有する単環式の4~7員の飽和複素環基であり、より好ましくはアジリジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基である。

[0105] R_2 で示される「5~10員の不飽和複素環基」としては、好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~5個有する単環式若しくは二環式の5~10員の不飽和複素環基であり、より好ましく

は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する単環式の5～7員の不飽和複素環基であり、より好ましくは、ピリジル基である。

[0106] R_2 は、好ましくは、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、又は置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基である。

[0107] R_2 は、さらに好ましくは、C1-C6アルキル基、ハロゲン原子を有しても良いC2-C6アルケニル基、又はC1-C6ハロアルキル基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基である。

[0108] R_2 は、さらに好ましくは、C1-C6アルキル基、ビニル基、1-(トリフルオロメチル)ビニル基、1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル基である。

[0109] R_2 は、さらに好ましくは、C1-C6アルキル基である。

[0110] R_2 は、さらに好ましくは、C3-C6アルキル基である。

[0111] R_2 は、最も好ましくは、tert-ブチル基である。

[0112] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、 R_a は、同一又は異なって、水素原子、重水素原子、C1-C6アルキル基を示す。

[0113] R_a で示される「C1-C6アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0114] R_a は、好ましくは、水素原子、重水素原子、メチル基であり、最も好ましくは水素原子である。本発明の一般式(1)で表される化合物において、 L_1 は-NH-C(R_a)₂-を示す。

L_1 は、好ましくは、-NH-C(R_a)₂であり、且つ2つある R_a のうち一方が水素原子であり、もう一方が水素原子、重水素原子、メチル基であり、最も好ましくは、-NH-CH₂-である。

[0115] 本発明の一般式(1)で表される化合物において、環Aは、置換基を有しても良い5員の不飽和複素環基を示す。典型的には、環Aは、置換基を有しても良く、環内に二重結合を2つ有する5員の不飽和複素環基を示す。環A

において、A 1、A 2 及び A 3 は、同一又は異なって、置換基を有しても良い炭素原子、置換基を有しても良い窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を示す。そして、環 A において、A 1、A 2 及び A 3 のうち 1 つは置換基を有しても良い窒素原子又は硫黄原子であり、且つ A 1、A 2 及び A 3 のうち残りの 2 つが、同一又は異なって、置換基を有しても良い炭素原子、置換基を有しても良い窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を示す。

[0116] 環 A は、好ましくは置換基を有しても良い、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール又はオキサゾールから 2 個の水素原子を除いてなる基であり、より好ましくは置換基を有しても良い、イミダゾール、ピラゾール、チアゾールから 2 個の水素原子を除いてなる基であり、最も好ましくは置換基を有しても良い、イミダゾールから 2 個の水素原子を除いてなる基である。

[0117] 環 A で表される「5 員の不飽和複素環基」としては、好ましくはイミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾールから 2 個の水素原子を除いてなる基であり、より好ましくは置換基を有しても良い、イミダゾール、ピラゾール又はチアゾールから 2 個の水素原子を除いてなる基であり、最も好ましくはイミダゾールから 2 個の水素原子を除いてなる基である。

[0118] 環 A で表される「置換基を有しても良い 5 員の不飽和複素環基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良い C 1 - C 6 アルキル基、置換基を有しても良い C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有しても良い C 2 - C 6 アルキニル基、置換基を有しても良い C 3 - C 10 シクロアルキル基、置換基を有しても良い C 4 - C 10 シクロアルケニル基、置換基を有しても良い C 6 - C 10 の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い 4 ~ 10 員の飽和複素環基、置換基を有しても良い 5 ~ 10 員の不飽和複素環基である。

[0119] 環 A の置換基中に含まれる「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

[0120] 環 A の置換基中に含まれる「置換基を有しても良い C 1 - C 6 アルキル基

」における「C1-C6アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基である。

[0121] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子、置換基を有しても良いC1-C6アルコキシ基、置換基を有しても良いC1-C6アルキルアミノ基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4~10員の飽和複素環基であり、より好ましくはハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルコキシ基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、C6-C10の芳香族炭化水素基、C1-C6アルキル基を有しても良い4~10員の飽和複素環基であり、より好ましくはハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C7シクロアルキル基、フェニル基、1~3個のC1-C6アルコキシ基で置換されたフェニル基、1~3個のC1-C6アルキル基で置換された4~10員の飽和複素環基、より好ましくはフッ素原子、メトキシ基、ジメチルアミノ基、シクロペンチル基、フェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、N-イソプロピル-2-ピロリジル基である。

[0122] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC1-C6アルキル基」としては、好ましくはハロゲン原子、置換基を有しても良いC1-C6アルコキシ基、置換基を有しても良いC1-C6アルキルアミノ基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基、及び置換基を有しても良い4~10員の飽和複素環基からなる群から選択される置換基を有しても良いC1-C6アルキル基であり、より好ましくは、ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルコキシ基を有しても良いC3-C

10シクロアルキル基、C6-C10の芳香族炭化水素基、及びC1-C6アルキル基を有しても良い4~10員の飽和複素環基からなる群から選択される置換基を有しても良いC1-C6アルキル基であり、より好ましくは、フッ素原子、メトキシ基、ジメチルアミノ基、シクロペンチル基、フェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基及びN-イソプロピル-2-ピロリジルメチル基からなる群から選択される置換基を有しても良いC1-C6アルキル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-メトキシエチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、シクロペンチルメチル基、ベンジル基、3,5-ジメトキシフェニルメチル基、N-イソプロピル-2-ピロリジルメチル基である。

[0123] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「C2-C6アルケニル基」としては、好ましくはビニル基、アリル基である。

[0124] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

[0125] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」としては、好ましくはビニル基、アリル基である。

[0126] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」の「C2-C6アルキニル基」としては、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基である。

[0127] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

- 。
- [0128] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC₂-C₆アルキニル基」としては、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基である。
- [0129] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC₃-C₁₀シクロアルキル基」における「C₃-C₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、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、シクロヘプチル基、シクロデシル基等が挙げられ、好ましくはC₃-C₇シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。
- [0130] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC₃-C₁₀シクロアルキル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはヒドロキシル基、置換基を有しても良いC₁-C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₁-C₆アルコキシ基であり、より好ましくはヒドロキシル基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基であり、より好ましくはヒドロキシル基、メチル基、イソプロピル基、メトキシ基である。
- [0131] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC₃-C₁₀シクロアルキル基」としては、好ましくはヒドロキシル基、置換基を有しても良いC₁-C₆アルキル基及び置換基を有しても良いC₁-C₆アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有しても良いC₃-C₁₀シクロアルキル基であり、より好ましくはヒドロキシル基、C₁-C₆アルキル基及びC₁-C₆アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有しても良いC₃-C₁₀シクロアルキル基であり、より好ましくはヒドロキシル基、C₁-C₆アルキル基及びC₁-C₆アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有しても良いC₃-C₇シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、3,4-ジヒドロキシシクロペンチル基、2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル基、4-メトキシシクロヘキシル基である。

- [0132] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC4-C10シクロアルケニル基」における「C4-C10シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロデセニル基等が挙げられ、好ましくはC4-C7シクロアルケニル基であり、より好ましくはシクロペンテニル基である。
- [0133] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC4-C10シクロアルケニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子である。
- [0134] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC4-C10シクロアルケニル基」としては、好ましくはC4-C10シクロアルケニル基であり、より好ましくはC4-C7シクロアルケニル基であり、より好ましくはシクロペンテニル基である。
- [0135] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基」における「C6-C10の芳香族炭化水素基」としては、好ましくはフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基であり、より好ましくはフェニル基である。
- [0136] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子である。
- [0137] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基」としては、好ましくはC6-C10の芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。
- [0138] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良い4~10員の飽和複素環基」における「4~10員の飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1~5個有する単環式若しくは二環式の4~10員の飽和複素環基であり、より好ましくは窒素

原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1～3個有する単環式の4～7員の飽和複素環基であり、より好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基である。

[0139] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくは置換基を有しても良いC1～C6アルキル基、C1～C6アルケニル基、(C1～C6アルキル)カルボニル基、(C1～C6アルコキシ)カルボニル基、C3～C10シクロアルキル基、C6～C10の芳香族炭化水素基、4～10員の飽和複素環基、5～10員の不飽和複素環基であり、より好ましくはC1～C6アルキル基、C1～C6ハロアルキル基、C1～C6アルコキシ-C1～C6アルキル基、C7～C16アラルキル基、C1～C6アルケニル基、(C1～C6アルキル)カルボニル基、(C1～C6アルコキシ)カルボニル基、C3～C10シクロアルキル基、4～10員の飽和複素環基、5～10員の不飽和複素環基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、2,2-ジフルオロエチル基、2-メトキシエチル基、ベンジル基、アリル基、アセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、ピリジニル基、カルボキシレート基、アルケニル基、ベンジル基であり、好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、メチルカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2-ジフルオロエチル基、2-メトキシエチル基、ベンジル基、アリル基である。

[0140] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基」としては、好ましくは、N-tert-ブトキシカルボニルアゼチジニル基、N-イソプロピルアゼチジニル基、N-アセチルアゼチジニル基、N-メチルピロリジニル基、N-エチルピロリジニル基、N-アセチルピロリジニル基、N-イソプロピルピロリジニル基、N-ピリジニルピロリジニル基、N-2-メトキシエチル-ピロリジニル基、N-シクロプロピルピロリジニル基、N-オキセタニルピロリジニル基、N-ベンジルピロリジニル基

、N-カルボキシレートアゼチジニル基、N-ジフルオロエチルピロリジニル基、N-プロプ-2-エニルピロリジニル基、1-(2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルピロリジニン-3-イル基、1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチルピロリジニン-3-イル基、N-メチルピペラジニル基、N-ジフルオロエチルピペラジニル基、N-メチルピペリジニル基、N-ジフルオロエチルピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基である。

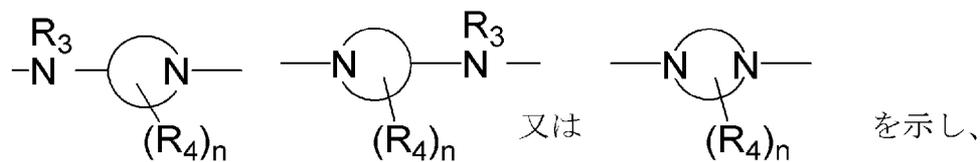
[0141] 環Aの置換基中に含まれる「5～10員の不飽和複素環基」としては、好ましくはピリジニル基である。

[0142] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシル基、C1-C6アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、ヒドロキシル基、フッ素原子、塩素原子である。

[0143] 環Aの置換基中に含まれる「置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基」における「置換基を有しても良い5～10員の不飽和複素環基」としては、好ましくは5～10員の不飽和複素環基であり、より好ましくはピリジニル基、N-メチルピリジニル基である。

[0144] 式(1)中、L₂は、

[0145] [化8]



[0146] ここで

[0147] [化9]



[0148] は、硫黄原子及び酸素原子から選択される 1 又は 2 つのヘテロ原子を有していてもよく、且つ少なくとも 1 つ、好ましくは 1 又は 2 個の窒素原子を含む 4 ～ 8 員の飽和複素環基を示す。

[0149] R_3 は、水素原子又は C 1 - C 6 アルキル基である。

[0150] R_4 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 2 - C 6 アルキニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 シアノアルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル基又は C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル基である。

[0151] L_2 のうち

[0152] [化10]



[0153] としては、好ましくは、硫黄原子及び酸素原子を含まず且つ少なくとも一つ（好ましくは 1 又は 2 個）の窒素原子を含む 4 ～ 8 員の飽和複素環基であり、より好ましくは、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基である。

[0154] L_2 のうち

[0155] [化11]



[0156] としては、好ましくは、硫黄原子及び酸素原子を含まず且つ少なくとも一つ（好ましくは 1 又は 2 個）の窒素原子を含む 4 ～ 8 員の飽和複素環基であり、より好ましくは、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基である。

[0157] L_2 のうち

[0158]

[化12]



[0159] としては、好ましくは、硫黄原子及び酸素原子を含まず且つ少なくとも2つ（好ましくは2又は3個）の窒素原子を含む4～8員の飽和複素環基であり、より好ましくは、1, 3-ジアゼチジニル基、イミダゾリジニル基、ピペラジニル基である。

[0160] R_3 で示される「C1-C6アルキル基」としては、好ましくはメチル基又はエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

R_4 で示される「ハロゲン原子」としては、好ましくはフッ素原子である。

R_4 で示される「C1-C6アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基である。

R_4 で示される「C2-C6アルケニル基」としては、好ましくはビニル基又はアリル基である。

R_4 で示される「C2-C6アルキニル基」としては、好ましくはエチニル基である。

R_4 で示される「C1-C6アルコキシ基」としては、好ましくはメトキシ基である。 R_4 で示される「C1-C6ハロアルキル基」としては、好ましくはフルオロメチル基である。

R_4 で示される「C1-C6シアノアルキル基」としては、好ましくはシアノメチル基である。

R_4 で示される「C1-C6アルキルアミノ-C1-C6アルキル基」としては、好ましくはN, N-ジメチルアミノメチルである。

R_4 で示される「C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基」としては、好ましくはメトキシメチル基、メトキシエチル基であり、より好ましくはメトキシメチル基である。

R_4 で示される「C1-C6ヒドロキシアルキル基」としては、好ましくはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルであり、より好ましくはヒドロキ

シメチル基である。

同一の炭素原子に2つの R_4 が置換され、且つ当該2つの R_4 がC1-C6アルキル基である場合、当該2つの R_4 は、これらの基が結合する炭素原子と共に環を形成しても良い。かかる環としては、例えば、C3-C6（好ましくはC3-C4、より好ましくはC3）シクロアルカンから、同一の炭素に結合する2つの水素を除いてなる構造等が挙げられる。

[0161] n は、0、1、2又は3である。好ましくは0、1又は2であり、より好ましくは0又は1であり、最も好ましくは0である。

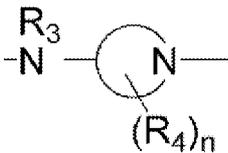
[0162] 式(1)中、より好ましくは、上記 L_2 が一つもしくは二つの窒素原子を含む4～6員の飽和複素環基を示し、

R_3 は、水素原子又はメチル基を示し、

R_4 は、ハロゲン原子、シアノ基、シアノメチル基、ヒドロキシ基、C1-C2アルキル基、メトキシ基、C1-C2ハロアルキル基、C1-C2ヒドロキシアルキル基、ジメチルアミノメチル基、メトキシメチル基又はエトキシメチル基を示す。当該実施形態において、同一の炭素原子に2つの R_4 が置換され、且つ当該2つの R_4 がC1-C2アルキル基である場合、当該2つの R_4 は、これらの基が結合する炭素原子と共に、C3-C5（好ましくはC3）シクロアルカンから同一の炭素に結合する2つの水素を除いてなる構造を形成しても良い。

[0163] 式(1)中、より好ましくは L_2 は

[0164] [化13]



[0165] を示し、

ここで

[0166]

[化14]



[0167] は、一つのNを含む4～5員の飽和複素環基を示し、

R_3 は、水素原子を示し、

n は、0、1又は2であり、

R_4 は、ハロゲン原子、メチル基、エチル基又はメトキシ基を示す。

[0168] 式(1)中、 L_3 は、 $-C(=O)-$ 又は $-S(=O)_2-$ を示し、好ましくは $-C(=O)-$ である。

[0169] 式(1)中、 R_5 は、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基又は置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基を示す。本発明にかかる化合物又はその塩は、前記式(1)で表される構造上の特徴を有し、特に R_5 が上記構造を有することによって、KRASのG12C変異システイン残基に対し特異的な結合をすることができる。

[0170] R_5 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「C2-C6アルケニル基」としては、好ましくはビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基である。

[0171] R_5 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子、C1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルコキシ基、4～10員の飽和複素環基であり、より好ましくは塩素原子、メトキシメチル基、ジメチルアミノ基、ピペリジニル基である。

[0172] R_5 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基」としては、好ましくはビニル基、1-プロペニル基、1-クロロビニル基、2-クロロビニル基、3-(ジメチルアミノ)プロプ-1-エン-1-イル基、3-(ピペリジン-1-イル)プロプ-1-エン-1-イル基、3-(メトキシ)プロプ-1-エン-1-イル基である。

[0173] R_5 で示される「置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基」における

「C₂–C₆アルキニル基」としては、好ましくはエチニル基、1–プロピニル基、2–プロピニル基である。

[0174] R₅で示される「置換基を有しても良いC₂–C₆アルキニル基」における「置換基」としては、前記のような置換基が例示されるが、好ましくはハロゲン原子、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基である。

[0175] R₅で示される「置換基を有しても良いC₂–C₆アルキニル基」としては、好ましくはエチニル基である。

R₅は、好ましくは置換基を有しても良いC₂–C₆アルケニル基であり、より好ましくは置換基を有しても良いC₂–C₃アルケニル基であり、最も好ましくはビニル基である。

[0176] また、R₅は、好ましくは置換基を有しても良いC₂–C₆アルケニル基又は置換基を有しても良いC₂–C₆アルキニル基（当該置換基はハロゲン原子、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルキルアミノ基、C₁–C₆アルコキシ基、4～10員の飽和複素環基からなる群から選ばれる）であり、より好ましくは置換基を有しても良いC₂–C₆アルケニル基（当該置換基はハロゲン原子、C₁–C₆アルキルアミノ基、C₁–C₆アルコキシ基、4～10員の飽和複素環基からなる群から選ばれる）又は置換基を有しても良いC₂–C₆アルキニル基（当該置換基はハロゲン原子、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基から選ばれる）であり、より好ましくは置換基を有しても良いC₂–C₃アルケニル基（当該置換基は塩素原子、メトキシメチル基、ジメチルアミノ基、ピペリジニル基からなる群から選ばれる）であり、より好ましくはC₂–C₃アルケニル基であり、最も好ましくはビニル基である。

[0177] 式(1)中、環Aがアルキル基で置換されている場合、そのアルキル基はC₆–C₁₀の芳香族炭化水素基、4～10員の飽和複素環基又は5～10員の不飽和複素環基で置換されていないことが好ましい。

[0178] A₁が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子である場合、

当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、R_bを有しても良いC₁–C₆アルキル基、R_bを有しても良いC₂–C₆アルケニル基、R_bを有しても良いC₂–C₆アルキニル基、R_cを有しても良いC₃–C₁₀シクロアルキル基、R_cを有しても良いC₃–C₁₀シクロアルケニル基、R_cを有しても良いC₆–C₁₀の芳香族炭化水素基、R_cを有しても良い4～10員の飽和複素環基及びR_cを有しても良い4～10員の不飽和複素環基からなる群より選択される少なくとも一種を示す。

[0179] 当該実施形態において、R_bは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C₁–C₆アルコキシ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、C₃–C₆シクロアルキル基、置換基を有しても良いC₆–C₁₀の芳香族炭化水素基又は置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基を示し、

R_cは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C₁–C₆アルキル基、C₂–C₆アルケニル基、C₂–C₆アルキニル基、C₁–C₆アルコキシ基、C₁–C₆ハロアルキル基、C₁–C₆アルキルアミノ基、C₁–C₆アルキルカルボニル基、C₁–C₆アルコキシ–C₁–C₆アルキル基、C₇–C₂₀アラルキル基、C₁–C₆アルコキシカルボニル基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₆–C₁₀の芳香族炭化水素基、4～10員の飽和複素環基又は5～10員の不飽和複素環基を示し、

R_bが複数存在する場合、当該複数のR_bは同一でも異なっていてもよく、

、

R_cが複数存在する場合、当該複数のR_cは同一でも異なっていてもよい。

[0180] R_bは、好ましくは、ハロゲン原子、C₁–C₆アルコキシ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、C₃–C₁₀シクロアルキル基、置換基を有しても良いC₆–C₁₀の芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽

和複素環基を示し、

R bは、より好ましくは、ハロゲン原子、C 1-C 3アルコキシ基、C 1-C 3アルキルアミノ基、C 3-C 6シクロアルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い4~5員の飽和複素環基を示し、

R bは、さらに好ましくは、塩素原子、フッ素原子、メトキシ基、シクロペンチル基、フェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、ジメチルアミノ基、N-イソプロピル-ピロリジニル基である。

[0181] R bは、さらに好ましくは、塩素原子、メチル基、エチル基、シアノ基、ジフルオロメチル基

、トリフルオロメチル基、2, 4-ジメトキシフェニル基である。

R cは、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C 1-C 6アルキル基、C 2-C 6アルケニル基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6ハロアルキル基、C 1-C 6アルキルアミノ基、C 1-C 6アルキルカルボニル基、C 1-C 6アルコキシ-C 1-C 6アルキル基、C 3-C 6シクロアルキル基、C 1-C 6アルコキシカルボニル基、C 7-C 20アラルキル基、4~10員の飽和複素環基又は5~10員の不飽和複素環基であり、

R cは、より好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C 1-C 3アルキル基、C 2-C 3アルケニル基、C 1-C 3アルコキシ基、C 1-C 3ハロアルキル基、C 1-C 3アルキルアミノ基、C 1-C 3アルキルカルボニル基、C 1-C 3アルコキシC 1-C 3アルキル基、C 3-C 6シクロアルキル基、C 1-C 3アルコキシカルボニル基、ベンジル基、4~6員の飽和複素環基又は5~6員の不飽和複素環基であり、

R cは、さらに好ましくは、塩素原子、フッ素原子、ヒドロキシル基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、アセチル基、メトキシ基、ビニル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、ベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、メトキシエチル基、ピリジニル基である。

[0182] A 1は好ましくは置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子で

あり、当該置換基は、好ましくは、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、R_bを有しても良いC₁–C₆アルキル基、R_bを有しても良いC₂–C₆アルケニル基、R_cを有しても良いC₃–C₁₀シクロアルキル基、R_cを有しても良いC₄–C₁₀シクロアルケニル基、R_cを有しても良い4～10員の飽和複素環基、R_cを有しても良い4～10員の不飽和複素環基である。

[0183] A₁はより好ましくは置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は、水素原子、ハロゲン原子、C₁–C₆アルキル基（ハロゲン原子、C₁–C₆アルコキシ基、C₁–C₆アルキルアミノ基、C₃–C₁₀シクロアルキル基、置換基を有しても良いC₆–C₁₀芳香族炭化水素基、置換基を有しても良い4～10員の飽和複素環基からなる群から選択される置換基を有しても良い）、C₃–C₁₀シクロアルキル基（ヒドロキシル基、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有しても良い）、C₃–C₁₀シクロアルケニル基、4～10員の飽和複素環基（C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆ハロアルキル基、C₁–C₆アルコキシ–C₁–C₆アルキル基、C₇–C₁₆アラルキル基、C₁–C₆アルケニル基、C₁–C₆アルキルカルボニル基、C₁–C₆アルコキシカルボニル基、C₃–C₁₀シクロアルキル基、4～10員の飽和複素環基、5～10員の不飽和複素環基からなる群から選択される置換基を有しても良い）、4～10員の不飽和複素環基である。

[0184] A₁はさらに好ましくは置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は、水素原子、ハロゲン原子、C₁–C₆アルキル基（ハロゲン原子、C₁–C₃アルコキシ基、C₁–C₃アルキルアミノ基、C₃–C₆シクロアルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い4～5員の飽和複素環基からなる群から選択される）、C₃–C₆シクロアルキル基（ヒドロキシル基、C₁–C₃アルキル基、C₁–C₃アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有しても良い）、C₃–C₆シクロアルケニル基、4～5員の飽和複素環基（C₁–C₃アルキル基、C₁–C₃ハロアルキル

基、C1-C3アルコキシ-C1-C3アルキル基、ベンジル基、C1-C3アルケニル基、C1-C3アルキルカルボニル基、C1-C3アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルキル基、4~6員の飽和複素環基、5~6員の不飽和複素環基からなる群から選択される置換基を有しても良い)、4~6員の不飽和複素環基である。

[0185] A1はさらに好ましくは置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、3,4-ジヒドロキシシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル基、4-メトキシシクロヘキシル基、シクロペンテニル基、N-tert-ブトキシカルボニルアジリジニル基、N-イソプロピルアジリジニル基、N-メチルカルボニルアジリジニル基、N-メチルピロリジニル基、N-エチルピロリジニル基、N-イソプロピルピロリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジニル基、N-メチルカルボニルピロリジニル基、N-メトキシエチルピロリジニル基、N-ベンジルピロリジニル基、N-オキセタンピロリジニル基、N-メチルペリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ペリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジニル基である。

[0186] A1はさらに好ましくは置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロペンチル基、4-メトキシシクロヘキシル基、N-イソプロピルアジリジニル基、N-メチルピロリジニル基、N-イソプロピルピロリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ペリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基である。

[0187] A2は好ましくは硫黄原子又は置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ

ル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC 1 - C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2 - C 6アルケニル基及び置換基を有しても良いC 2 - C 6アルキニル基である。

[0188] A 2はさらに好ましくは置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6アルキル基である。

[0189] A 2はさらに好ましくは置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は水素原子、メチル基、エチル基である。

[0190] A 2は最も好ましくは置換基として水素原子を有する窒素原子である。

[0191] A 3は好ましくは、置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC 1 - C 6アルキル基、置換基を有しても良いC 2 - C 6アルケニル基、置換基を有しても良いC 2 - C 6アルキニル基であり、

A 3はさらに好ましくは、置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子であり、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C 1 - C 6アルキル基、C 1 - C 6ハロアルキル基、C 2 - C 6アルケニル基、C 2 - C 6アルキニル基であり、

A 3はさらに好ましくは、置換基を有する炭素原子であり、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C 1 - C 6アルキル基、C 1 - C 6ハロアルキル基であり、

A 3は最も好ましくは、置換基を有する炭素原子であり、当該置換基はメチル基、エチル基、ジフルオロメチル基、塩素原子、フッ素原子、シアノ原子である。

A 1、A 2、A 3の組合せとしては、好ましくは、

A 1は置換基を有する窒素原子、A 2は窒素原子、A 3は置換基を有する炭素原子、又は

A 1 窒素原子、A 2 は硫黄原子、A 3 置換基を有する炭素原子、又は
A 1 は置換基を有する炭素原子、A 2 は窒素原子、A 3 は置換基を有する
窒素原子、又は

A 1 は硫黄原子、A 2 は窒素原子、A 3 は置換基を有する炭素原子である。
。

A 1、A 2、A 3 の組合せとしては、さらに好ましくは、
A 1 は置換基を有する窒素原子、A 2 は窒素原子、A 3 は置換基を有する
炭素原子、又は

A 1 は窒素原子、A 2 は硫黄原子、A 3 置換基を有する炭素原子である。

A 1、A 2、A 3 の組合せとしては、最も好ましくは、

A 1 は置換基を有する窒素原子、A 2 は窒素原子、A 3 は置換基を有する
炭素原子である。

[0192] 本発明化合物は、式(1)中、Xは窒素原子又はCHを示し、

R₁は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキ
シル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置
換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-
C6アルキニル基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、
C6-C10の芳香族炭化水素基、4~10員の飽和複素環基又は5~10
員の不飽和複素環基であり、

L₁は、-NH-C(R_a)₂-を示し、

R_aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子、C1-C6アルキ
ル基を示し、

環Aは、置換基を有しても良い5員の不飽和複素環基を示し、

A 1、A 2 及びA 3 のうち1つは置換基を有しても良い窒素原子又は硫黄
原子であり、且つA 1、A 2 及びA 3 のうち残りの2つが、同一又は異なっ
て、置換基を有しても良い炭素原子、置換基を有しても良い窒素原子、硫黄
原子又は酸素原子を示し、

A 1 の置換基は、好ましくは、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、R_b

を有しても良いC1-C6アルキル基、Rbを有しても良いC2-C6アルケニル基、Rcを有しても良いC3-C10シクロアルキル基、Rcを有しても良いC4-C10シクロアルケニル基、Rcを有しても良い4~10員の飽和複素環基、Rcを有しても良い4~10員の不飽和複素環基であり、

Rbは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルアミノ基、C3-C6シクロアルキル基、置換基を有しても良いC6-C10の芳香族炭化水素基又は置換基を有しても良い4~10員の飽和複素環基を示し、

Rcは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、C2-C6アルキニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6ハロアルキル基、C1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルキルカルボニル基、C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基、C7-C20アラルキル基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルキル基、C6-C10の芳香族炭化水素基、4~10員の飽和複素環基又は5~10員の不飽和複素環基を示し、

Rbが複数存在する場合、当該複数のRbは同一でも異なっていてもよく

、

Rcが複数存在する場合、当該複数のRcは同一でも異なっていてもよく

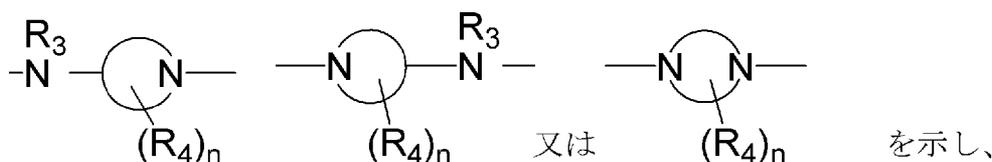
、

A2の置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基及び置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基であり、

A3の置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基及び置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基であり、

L₂は、

[0193] [化15]



[0194] ここで

[0195] [化16]



[0196] は、少なくとも一つの窒素原子を含み、且つ硫黄原子、酸素原子から選ばれる0～2のヘテロ原子を含む4～8員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子、C1～C6アルキル基を示し、

R₄は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C1～C6アルキル基、C2～C6アルケニル基、C2～C6アルキニル基、C3～C6シクロアルキル基、C1～C6アルコキシ基、C1～C6ハロアルキル基、C1～C6アルキルアミノ-C1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ-C1～C6アルキル基又はC1～C6ヒドロキシアルキル基を示し、

L₃は、-C(=O)-又は-S(=O)₂-を示し、

R₅は、置換基を有しても良いC2～C6アルケニル基又は置換基を有しても良いC2～C6アルキニル基を示す、化合物又はその塩が好ましい。

[0197] より好ましくは、式(1)中、XはN又はCHを示し、

R₁はハロゲン原子、置換基を有しても良いC1～C6アルキル基、置換基を有しても良いC2～C6アルケニル基、又は置換基を有しても良いC3～C10シクロアルキル基であり、

L₁は、-NH-C(R_a)₂-を示し、且つ2つあるR_aのうち一方が水素原子であり、もう一方が水素原子、重水素原子、メチル基であり、

R a は、同一または異なって、水素原子、重水素原子、メチル基であり、
環 A は、A 1、A 2、A 3 の組合せとして、

A 1 は置換基を有する窒素原子、A 2 は窒素原子、A 3 は置換基を有する
炭素原子、又は

A 1 置換基を有する窒素原子、A 2 は硫黄原子、A 3 置換基を有する炭素
原子、又は

A 1 は置換基を有する炭素原子、A 2 は窒素原子、A 3 は置換基を有する
窒素原子、又は

A 1 は硫黄原子、A 2 は窒素原子、A 3 は置換基を有する炭素原子であり
、

A 1 の当該置換基は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基（
ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、C
3 - C 1 0 シクロアルキル基、置換基を有しても良い C 6 - C 1 0 芳香族炭
化水素基、置換基を有しても良い 4 ~ 1 0 員の飽和複素環基からなる群から
選択される置換基を有しても良い）、C 3 - C 1 0 シクロアルキル基（ヒド
ロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基からなる群か
ら選択される置換基を有しても良い）、C 3 - C 1 0 シクロアルケニル基、
4 ~ 1 0 員の飽和複素環基（C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 ハロアルキ
ル基、C 1 - C 6 アルコキシ-C 1 - C 6 アルキル基、C 7 - C 1 6 アラル
キル基、C 1 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、C 1
- C 6 アルコキシカルボニル基、C 3 - C 1 0 シクロアルキル基、4 ~ 1 0
員の飽和複素環基、5 ~ 1 0 員の不飽和複素環基からなる群から選択される
置換基を有しても良い）、4 ~ 1 0 員の不飽和複素環基であり、

A 2 の置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基
、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良い C 1 - C 6 アル
キル基、置換基を有しても良い C 2 - C 6 アルケニル基及び置換基を有して
も良い C 2 - C 6 アルキニル基であり、

A 3 の置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基

、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基及び置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基であり、

L₂は一つもしくは二つのNを含む4~6員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子又はメチル基を示し、

R₄は、n=1か2であり、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、C1-C2アルキル基、メトキシ基、C1-C2ハロアルキル基、ジメチルアミノメチル基又はエトキシメチル基を示し、

L₃は、-C(=O)を示し、

R₅は、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基又は置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基を示す、化合物又はその塩である。

[0198] さらに好ましくは、式(1)中、XはCHを示し、

R₁は、ハロゲン原子、置換基を有しても良いC1-C3アルキル基、1-プロペニル基、2-メチル2-プロペニル基、又は1-メチルシクロプロピル基であり、

L₁は、-NH-C(R_a)₂-を示し、且つ2つあるR_aのうち一方が水素原子であり、もう一方が水素原子、重水素原子、メチル基であり、

R_aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子、メチル基であり、

環AはA1、A2、A3の組合せとして、

A1は置換基を有する窒素原子、A2は窒素原子、A3は置換基を有する炭素原子、又は

A1は置換基を有する窒素原子、A2は硫黄原子、A3置換基を有する炭素原子であり、

A1の当該置換基は、水素原子、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基（ハロゲン原子、C1-C3アルコキシ基、C1-C3アルキルアミノ基、C3-C6シクロアルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い4~5員の飽和複素環基からなる群から選択される）、C3-C6シクロアルキル基（ヒドロキシル基、C1-C3アルキル基、C1-C3

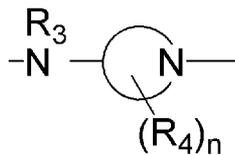
アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有しても良い)、C3-C6シクロアルケニル基、4~5員の飽和複素環基(C1-C3アルキル基、C1-C3ハロアルキル基、C1-C3アルコキシ-C1-C3アルキル基、ベンジル基、C1-C3アルケニル基、C1-C3アルキルカルボニル基、C1-C3アルコキシカルボニル基、C3-C6シクロアルキル基、4~6員の飽和複素環基、5~6員の不飽和複素環基からなる群から選択される置換基を有しても良い)、4~6員の不飽和複素環基であり、

A2の置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、C1-C6アルキル基であり、

A3の置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C1-C6アルキル基、C1-C6ハロアルキル基、C2-C6アルケニル基、C2-C6アルキニル基であり、

L₂は

[0199] [化17]



[0200] を示し、

ここで

[0201] [化18]



[0202] は、一つのNを含む4~5員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子を示し、

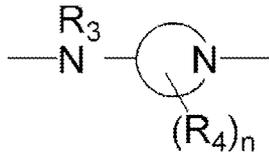
R₄は、n=1か2であり、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基を示し、L₃は、-C(=O)を示し、

R₅は置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基である化合物又はその塩である。

[0203] さらに好ましくは、式(1)中、XはCHを示し、
R₁は、塩素原子か置換基を有するC₁–C₃アルキル基であり、
L₁は、–NH–CH₂–を示し、
R_aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子、又はメチル基であり、
環AはA₁、A₂、A₃の組合せとして、
A₁は置換基を有する窒素原子、A₂は窒素原子、A₃は置換基を有する炭素原子、又は
A₁は窒素原子、A₂は硫黄原子、A₃置換基を有する炭素原子であり、
A₁の置換基は、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、3,4-ジヒドロキシシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル基、4-メトキシシクロヘキシル基、シクロペンテニル基、N-tert-ブトキシカルボニルアジリジニル基、N-イソプロピルアジリジニル基、N-メチルカルボニルアジリジニル基、N-メチルピロリジニル基、N-エチルピロリジニル基、N-イソプロピルピロリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジニル基、N-メチルカルボニルピロリジニル基、N-メトキシエチルピロリジニル基、N-ベンジルピロリジニル基、N-オキセタンピロリジニル基、N-メチルピペリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジニル基であり、
A₂の置換基は水素原子、メチル基、エチル基であり、
A₃の置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆ハロアルキル基であり、
L₂は

[0204]

[化19]



[0205] を示し、

ここで

[0206] [化20]



[0207] は、一つのNを含む4～5員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子を示し、R₄は、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基を示し、

nは、0、1又は2であり、

L₃は、-C(=O)を示し、R₅は置換基を有しても良いC1-C3アルケニル基である化合物又はその塩である。

[0208] 最も好ましくは、式(1)中、XはCHを示し、

R₁は、塩素原子又はtert-ブチル基であり、L₁は、-NH-CH₂-を示し、R_aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子、又はメチル基であり、

環AはA1、A2、A3の組合せとして、

A1は置換基を有する窒素原子、A2は窒素原子、A3は置換基を有する炭素原子であり、

A1の置換基は、水素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロペンチル基、4-メトキシシクロヘキシル基、N-イソプロピルア

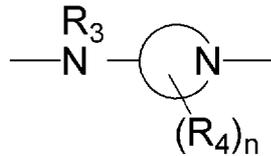
ジリジニル基、N-メチルピロリジニル基、N-イソプロピルピロリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジニル基、N-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基であり、

A2の置換基は水素原子を有する窒素原子であり、

A3の置換基はメチル基、エチル基、ジフルオロメチル基、塩素原子、フッ素原子、シアノ原子であり、

L₂は

[0209] [化21]



[0210] を示し、

ここで

[0211] [化22]



[0212] は、一つのNを含む4～5員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子を示し、

R₄は、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基を示し、

nは、0、1又は2であり、

L₃は、-C(=O)を示し、

R₅は、ビニル基を示す化合物又はその塩である。

[0213] 本発明化合物は、式(1)中、Xは窒素原子又はCHを示し、

R₁は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-

C 6 アルキニル基、置換基を有しても良い C 3 - C 1 0 シクロアルキル基、
C 6 - C 1 0 の芳香族炭化水素基、4 ~ 1 0 員の飽和複素環基又は 5 ~ 1 0
員の不飽和複素環基であり、

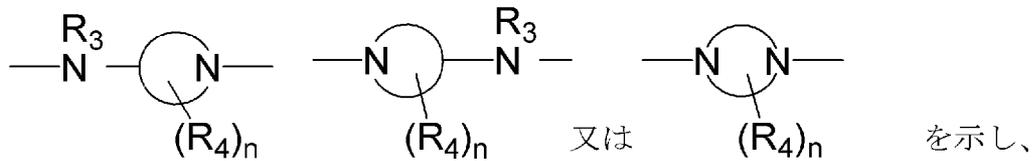
L₁は、-NH-C(R_a)₂-を示し、

R_aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子、C 1 - C 6 アルキル
基を示し、

環 A は置換基を有しても良い、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択
される 1 ~ 2 のヘテロ原子を有する 5 員の不飽和複素環基を示し、

L₂は、

[0214] [化23]



[0215] ここで

[0216] [化24]



[0217] は、少なくとも一つの窒素原子を含み、且つ硫黄原子、酸素原子から選ばれ
る 0 ~ 2 のヘテロ原子を含む 4 ~ 8 員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子、C 1 - C 6 アルキル基を示し、

R₄は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、
カルボキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 2 -
C 6 アルキニル基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基
、C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ-C 1 - C 6 アル
キル基、C 1 - C 6 アルコキシ-C 1 - C 6 アルキル基又は C 1 - C 6 ヒド
ロキシアルキル基を示し、

L₃は、-C(=O)-又は-S(=O)₂-を示し、

R₅は、置換基を有しても良いC₂-C₆アルケニル基又は置換基を有しても良いC₂-C₆アルキニル基を示す、化合物又はその塩が好ましい。

[0218] より好ましくは、式(1)中、XはN又はCHを示し、

R₁はハロゲン原子、置換基を有しても良いC₁-C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₂-C₆アルケニル基、又は置換基を有しても良いC₃-C₁₀シクロアルキル基であり、

L₁は、-NH-C(R_a)₂-を示し、

R_aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子、メチル基であり、環Aは置換基を有しても良い、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール又はオキサゾールから2個の水素原子を除いてなる基であり、

L₂は一つもしくは二つのNを含む4~6員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子又はメチル基を示し、

R₄は、n=1か2であり、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、C₁-C₂アルキル基、メトキシ基、C₁-C₂ハロアルキル基、ジメチルアミノメチル基又はエトキシメチル基を示し、

L₃は、-C(=O)を示し、

R₅は、置換基を有しても良いC₂-C₆アルケニル基又は置換基を有しても良いC₂-C₆アルキニル基を示す、化合物又はその塩である。

[0219] さらに好ましくは、式(1)中、XはCHを示し、

R₁は、ハロゲン原子、置換基を有しても良いC₁-C₃アルキル基、1-プロペニル基、2-メチル2-プロペニル基、又は1-メチルシクロプロピル基であり、

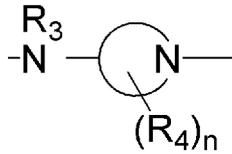
L₁は、-NH-C(R_a)₂-を示し、

R_aは、同一または異なって、水素原子、重水素原子、メチル基であり、環Aは置換基を有しても良い、イミダゾール、ピラゾール又はチアゾールから2個の水素原子を除いてなる基であり、

L₂は

[0220]

[化25]



[0221] を示し、

ここで

[0222] [化26]



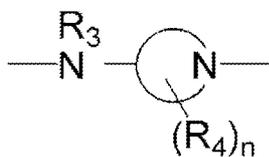
[0223] は、一つのNを含む4～5員の飽和複素環基を示し、

 R_3 は、水素原子を示し、 R_4 は、 $n = 1$ か 2 であり、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基を示し、 L_3 は、 $-C(=O)$ を示し、 R_5 は置換基を有しても良い C_2-C_6 アルケニル基である化合物又はその塩である。[0224] さらに好ましくは、式(1)中、 X は CH を示し、 R_1 は、塩素原子か置換基を有する C_1-C_3 アルキル基であり、 L_1 は、 $-NH-C(R_a)_2-$ を示し、 R_a は、同一または異なって、水素原子、重水素原子、又はメチル基であり、

環Aは置換基を有しても良い、イミダゾール、ピラゾール又はチアゾールから2個の水素原子を除いてなる基であり、

 L_2 は

[0225] [化27]



[0226] を示し、

ここで

[0227] [化28]



[0228] は、一つのNを含む4～5員の飽和複素環基を示し、

R_3 は、水素原子を示し、

R_4 は、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基を示し、

n は、0、1又は2であり、

L_3 は、 $-C(=O)$ を示し、

R_5 は置換基を有しても良いC1-C3アルケニル基である化合物又はその塩である。

[0229] 最も好ましくは、式(1)中、XはCHを示し、

R_1 は、塩素原子又はtert-ブチル基であり、

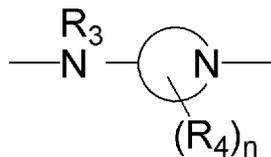
L_1 は、 $-NH-C(R_a)_2-$ を示し、

R_a は、同一または異なって、水素原子、重水素原子、又はメチル基であり、

環Aは置換基を有しても良い、イミダゾールから2個の水素原子を除いてなる基であり、

L_2 は

[0230] [化29]



[0231] を示し、

ここで

[0232]

[化30]



[0233] は、一つのNを含む4～5員の飽和複素環基を示し、

R_3 は、水素原子を示し、

R_4 は、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基を示し、

n は、0、1又は2であり、

L_3 は、 $-C(=O)$ を示し、

R_5 は、ビニル基を示す化合物又はその塩である。

[0234] 具体的な本発明の化合物としては、以下の実施例にて製造される化合物が例示できるが、これらには限定されない。

[0235] 好適な本発明の化合物としては以下のものが例示できる。

[0236] $N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド$

$N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド$

$N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド$

$N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド$

$N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-$

r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((3 S, 4 S) - 1 - アクリロイル - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((3 S, 4 S) - 1 - アクリロイル - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((3 S, 4 S) - 1 - アクリロイル - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((3 R, 4 R) - 1 - アクリロイル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(S) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e

tert-ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

tert-ブチル 3 - (5 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) カルバモイル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (te

r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (4 - メトキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (t e r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (t e r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(S) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (t e r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 - (1 - アリルピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (t e r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (t e r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (t e r t -ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - ((3 R, 5 R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

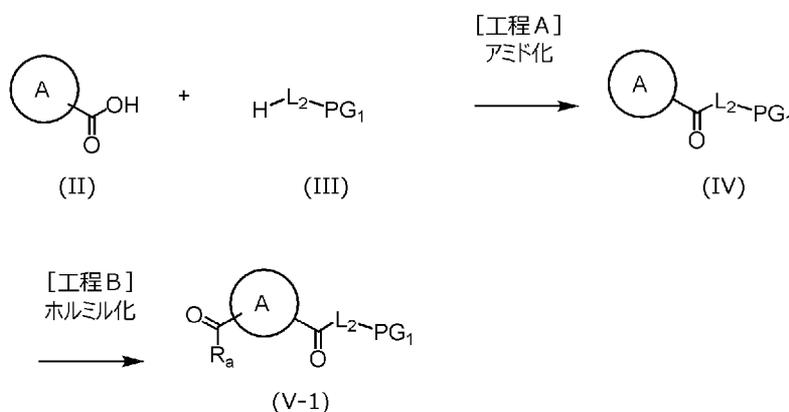
[0237] 次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

[0238] 本発明の式(1)で表される化合物は、例えば、下記の製造法、又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明の式(1)で表される化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。各工程で得られる生成物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0239] 各工程で得られる生成物及び原料は、必要に応じて、容易に当該官能基に転化可能な保護基を導入することにより、各工程に効果的な場合、あるいは各工程を入れ替えることも可能になる。ここで用いられる保護基としては、例えば、文献記載の方法〔グリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc、2014年〕に記載の保護基等を用いることができ、各工程で用いる反応条件に応じて適宜選択すればよい。当該保護基を導入して反応を行なった後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

[0240] 一般製造法1

[0241] [化31]



[0242] [式中、PG₁は、水素原子、アミンの保護基又は-L₃-R₅を示す。R_aは、水素原子、又は重水素原子を示し、A、L₂、L₃及びR₅は前記と同義で

ある。]

化合物(ⅠⅠ)と化合物(ⅠⅠⅠ)を工程Aのアミド化反応に付し、化合物(ⅠⅤ)を得た後、工程Bのホルミル化反応に付すことにより、式(V-1)で表される化合物を製造する工程である。

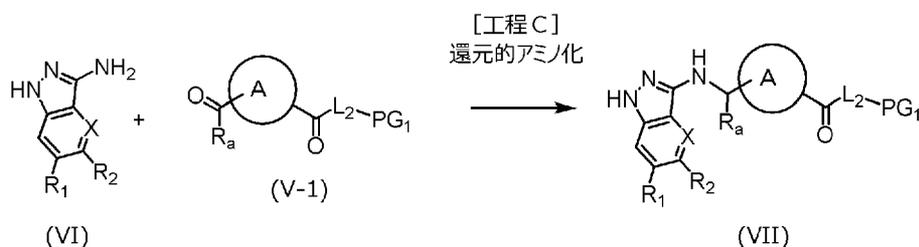
[0243] 工程Aは、化合物(ⅠⅠ)1モルに対し、化合物(ⅠⅠⅠ)を0.5~10モル、好ましくは1~3モル用いておこなわれる。反応に不活性な溶媒中、アミド化試薬として適当な縮合剤を加え、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃で、通常、1分~1週間攪拌する。ここで用いられる縮合剤の例としては、特に限定されないが、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルリン酸アジド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、N, N-ジメチルアセトアミド、NMP、2-プロパノール、エタノール、メタノール、水等及びこれらの混合物が挙げられる。また、必要に応じて、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び塩基等の添加剤を加えることもできる。塩基の例としては、特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基及びこれらの混合物が挙げられる。

[0244] 工程Bは、通常公知のホルミル基を導入する反応を用いることができる。例えば、(1)強塩基を用いてアニオンを発生させ、ホルミル化剤と反応す

る方法、(2)ホルムアルデヒド等を用いてヒドロキシルメチル化を行い、二酸化マンガン等の酸化剤を用いてホルミル基へ変換する方法、(3)ハロゲン化の後、アルキル金属試薬を用いたハロゲン-メタル交換をおこないホルミル化剤と反応させる方法、(4)ハロゲン化の後、カップリング反応によりビニル基を導入し、ビニル基を酸化開裂する反応等を適応することができる。本反応は、例えば適当な溶媒中、強塩基を加え、 -78°C から室温の範囲内で、通常、10分~12時間攪拌することによりアニオンを発生させ、ホルミル化剤を加えることでおこなうことができる。使用する反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類及びこれらの混合物が挙げられる。ここで用いられる強塩基の例としては、特に限定されないが、ブチルリチウム、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジド、2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウム クロリド リチウム クロリド錯体等が挙げられる。ここで用いられるホルミル化試薬の例としては、特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、ギ酸エチル等が挙げられる。

[0245] 一般製造法 2

[0246] [化32]



[0247] [式中、A、L₂、PG₁、R_a、R₁、R₂及びXは前記と同義である。]

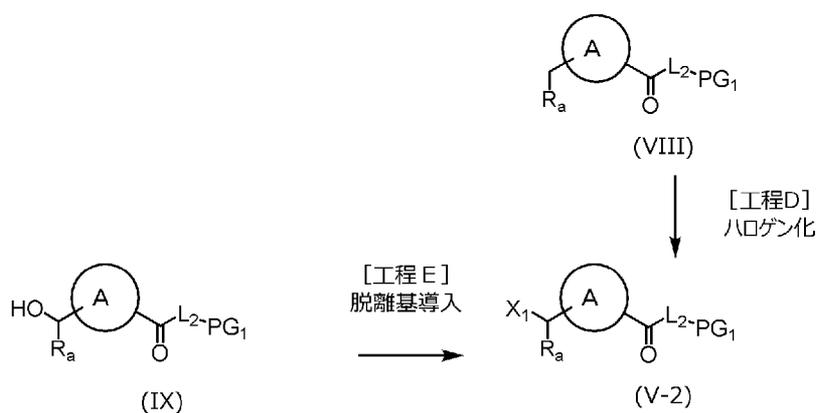
化合物(V-1)と化合物(VI)を工程Cの還元的アミノ化反応に付すことにより、式(VII)で表される化合物を製造する工程である。

[0248] 工程Cは、化合物(V-1)1モルに対し、化合物(VI)を、0.5~

10モル、好ましくは0.5～2モル用いておこなわれる。反応に適当な溶媒中、還元剤を用いておこなわれ、必要に応じて、添加剤を加えても良い。溶媒としては、例えばトルエン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、DMSO、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール等又はその混合溶媒等が好適である。ここで用いられる還元剤の例としては、特に限定されないが、水素化金属錯体等、例えば0.1モルないし大過剰の水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシボロヒドリド等が挙げられる。ここで用いられる添加剤の例としては、特に限定されないが、酸、塩基、無機塩又は有機塩等、例えば0.01モルないし大過剰のトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、塩酸、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、オルトチタン酸テトライソプロピル等が挙げられる。

[0249] 一般製造法3

[0250] [化33]



[0251] [式中、X₁は、脱離基を示す。式中、A、L₂、PG₁及びR_aは前記と同義である。]

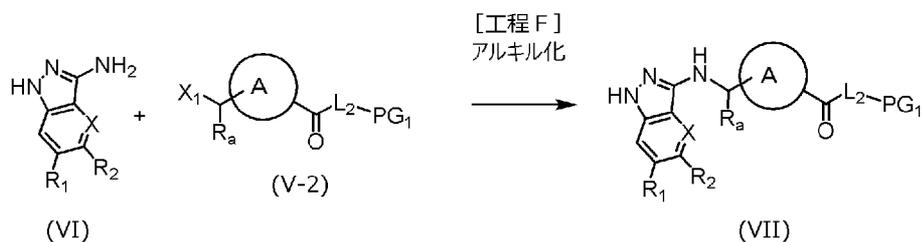
化合物(VIII)を工程Dのハロゲン化、あるいは化合物(IX)に工程Eの脱離基を導入することにより、式(V-2)で表される化合物を製造する工程である。

[0252] 工程Dは、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、及びヨウ素等を用いて行うことが出来る。溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、酢酸エチル、THF、メタノール、エタノール、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、NMP、クロロホルム、四塩化炭素等の反応に支障のない適当な溶媒中で行うことが出来る。反応温度は、通常、0℃ないし100℃、好ましくは室温ないし還流温度である。反応時間は、通常、10分ないし3日間、好ましくは30分から24時間である。

[0253] 工程Eの脱離基を導入する方法としては、特に限定されないが、例えばスルホニルエステル化の条件としては、メタンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド等と、適当な塩基を用いる条件を例示出来る。ハロゲン化に用いる条件としては、四塩化炭素、四臭化炭素、又はヨウ素等のハロゲン化剤と、トリフェニルホスフィン等を用いる条件、又は前述のスルホニルエステルをハロゲン化リチウム等にて処理し、ハロゲン基へと変換する条件が例示出来る。

[0254] 一般製造法4

[0255] [化34]



[0256] [式中、A、L₂、PG₁、R_a、R₁、R₂、X及びX₁は前記と同義である。]

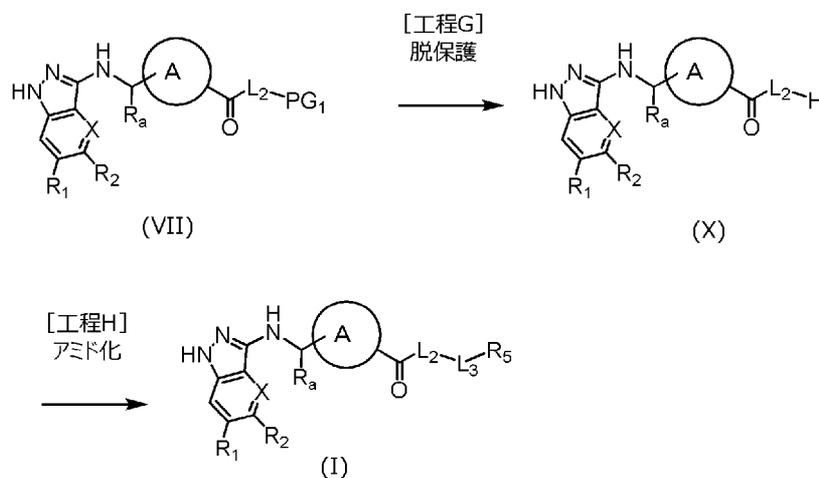
化合物(V-2)と化合物(VI)を工程Fのアルキル化反応に付すことにより、式(VII)で表される化合物を製造する工程である。

[0257] 工程Fは、化合物(V-2)1モルに対し、化合物(VI)を、0.5~10モル、好ましくは1~3モル用いておこなわれる。溶媒としては、例え

ばトルエン、塩化メチレン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、DMF、N-メチルピロリドン、DMSO、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコール等又はその混合溶媒等が好適である。ここで用いられる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム等の無機塩基、又はカリウム-tert-ブチラート、ナトリウム-tert-ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を使用することが出来る。

[0258] 一般製造法 5

[0259] [化35]



[0260] [式中、A、 L_2 、 L_3 、 PG_1 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 及びXは前記と同義である。]

PG_1 が、アミンの保護基の場合、化合物(VII)を工程Gの脱保護反応に付し、化合物(X)を得た後、工程Hのアミド化反応に付すことにより、式(I)で表される化合物を製造する工程である。 PG_1 が、水素原子の場合、工程Hのアミド化反応に付すことにより、式(I)で表される化合物を製造する工程である。ここで用いられるアミンの保護基は、特に限定されないが、例えばtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基

等が挙げられる。

[0261] 工程Gは、保護基の種類により異なるが、例えば文献記載の方法 [グリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc、2014年] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等によりおこなうことができる。

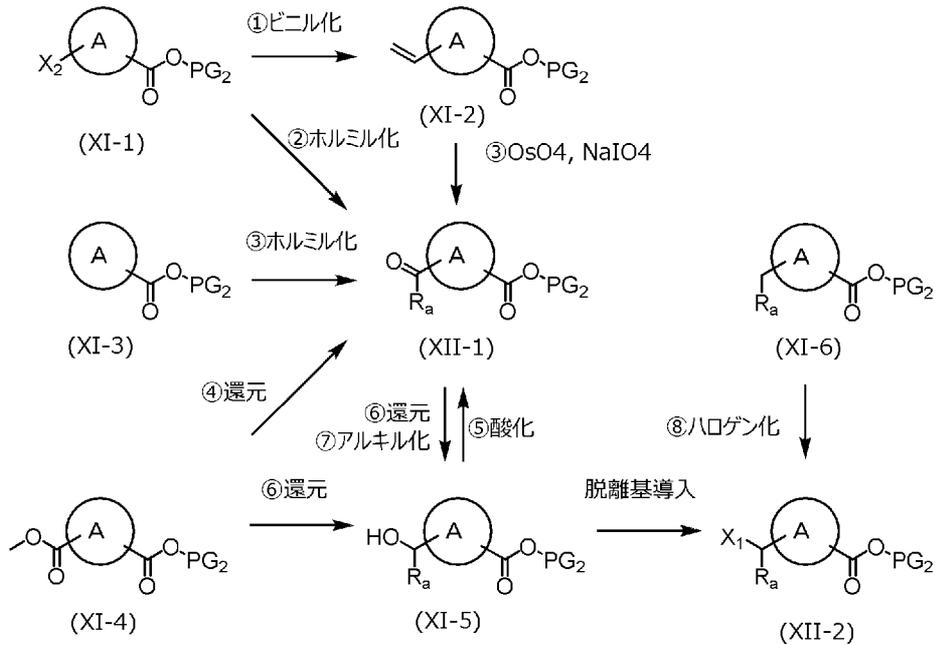
[0262] 工程Hは、前工程にて得られた化合物(X) 1モルに対し、アシル化試薬を0.5~10モルを用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃で、通常、アシル化試薬を入れ終わるまでから3日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル、水及びこれらの混合物が挙げられる。また、ここで用いられる塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基及びこれらの混合物が挙げられる。また、アシル化試薬の例としては、酸ハロゲン化合物、又は酸無水物が挙げられる。酸ハロゲン化合物としては、塩化アクリロイル等が挙げられる。また、化合物(X) 1モルに対し、カルボン酸を0.5~10モル、好ましくは1~3モル用い、これらの混合物を縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、必要に応じて塩基の存在下、冷却下から加

熱下、好ましくは -20°C から 80°C で、通常、1分から3日間攪拌する方法も用いることができる。縮合剤の例としては、特に限定されないが、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルリン酸アジド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、N, N-ジメチルアセトアミド、NMP、2-プロパノール、エタノール、メタノール、水等及びこれらの混合物が挙げられる。また、必要に応じて、塩基等の添加剤を加えることもできる。塩基の例としては、特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基及びこれらの混合物が挙げられる。

[0263] 一般製造法 6

[0264]

[化36]



[0265] [式中、 X_2 はハロゲン原子、 PG_2 はエステルの保護基を示し、 A 、 R_a 及び X_1 は前記と同義である。]

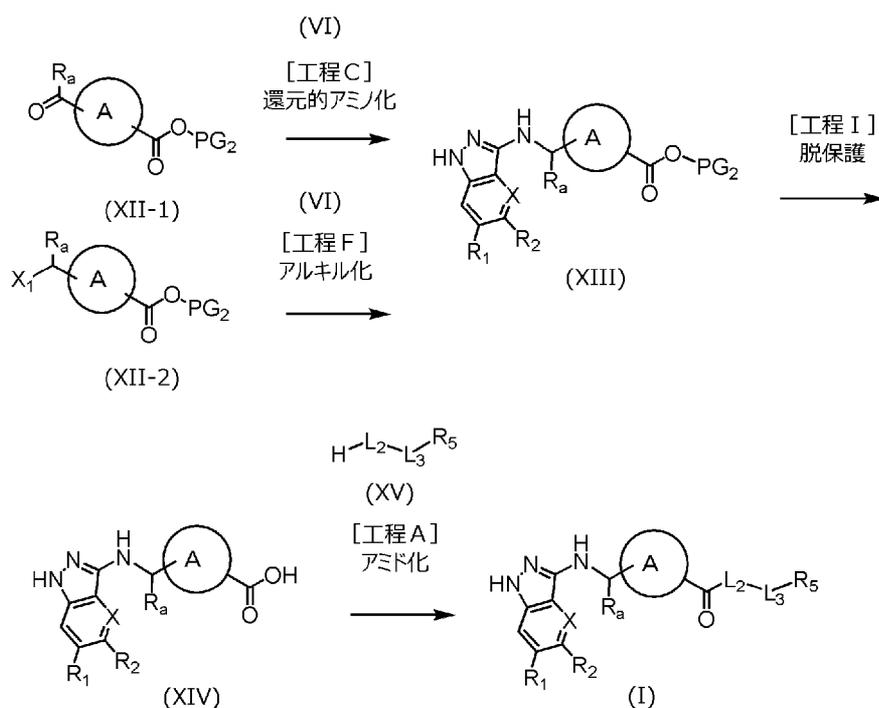
市販の芳香環エステル、あるいは公知の方法で合成可能な芳香環エステルから、通常公知の反応をもちいることにより、式 (XII-1) あるいは、式 (XII-2) で表される化合物を製造する工程である。

[0266] 例えば、式 (XII-1) は、(1) 式 (XI-1) のハロゲン原子を、クロスカップリング等でビニル化し、式 (XII-2) で表される化合物を経由した後、触媒量の四酸化オスミウムと過剰の過ヨウ素酸ナトリウムを併用することで、二重結合を切断する方法、(2) 式 (XI-1) のハロゲン原子を、グリニャー試薬、ブチルリチウム等を用いて、ハロゲン-メタル交換し、ホルミル化剤又はアシル化剤と反応する方法、(3) 式 (XI-3) に強塩基を用いてアニオンを発生させ、ホルミル化剤又はアシル化剤と反応する方法、あるいはビルスマイヤー反応を用いてホルミル化する方法、(4) 式 (XI-4) のエステルを還元する方法、(5) 式 (XI-5) のヒドロキシメチル基を酸化する方法等が挙げられる。また、式 (XII-2) は、(6) 式 (XI-4) のエステル、式 (XII-1) のケトン、アルデヒド

等を還元剤と反応させ、又は(7)式(XI-1)のケトン、アルデヒドにグリニャー試薬等のアルキル金属試薬を用いることにより、式(XI-5)で表される化合物を経由した後、メタンシルホニル基の導入又はハロゲン原子への置換する方法、あるいは、(8)式(XI-6)のメチレンをN-ブロモスクシンイミド等でハロゲン化する方法等が挙げられる。

[0267] 一般製造法7

[0268] [化37]



[0269] [式中、 A 、 L_2 、 L_3 、 PG_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 X 及び X_1 は前記と同義である。]

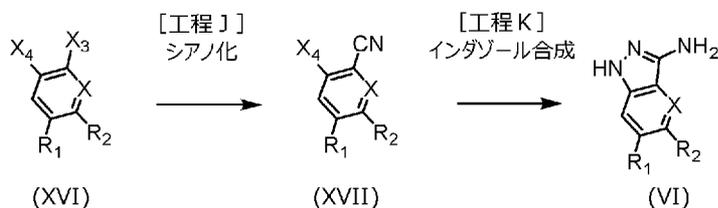
化合物(XI-1)を前述の工程C、あるいは化合物(XI-2)を前述の工程Fをおこなうことにより化合物(XIII)を得た後、工程Iの脱保護をおこない、前述の工程Aに付すことにより式(I)で表される化合物を製造する工程である。

[0270] 工程Iは、有機化学の分野でよく知られたカルボン酸エステルの加水分解反応方法を応用することができ、特に限定されないが、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ま

しくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等を作用させる方法によりおこなうことができる。

[0271] 一般製造法 8

[0272] [化38]



[0273] [式中、 X_3 は、シアノ基等に変換可能な置換基を示す。例えば、ハロゲン、アミン、エステル、アミド及びカルボン酸等が挙げられる。 X_4 は、ヒドラジン等に変換可能な置換基を示す。例えば、ハロゲン、アミン及びヒドラジンの保護体等が挙げられる。 R_1 、 R_2 及び X は前記と同義である。]

公知の方法で合成可能な化合物 (XVI) を工程Jのシアノ化反応に付し、化合物 (XVII) を得た後、工程Kのインダゾール環化反応に付すことにより、式 (VI) で表される化合物を製造する工程である。

[0274] 工程Jは、有機化学の分野でよく知られた方法によりシアノ基を導入する方法であり、例えば、式 (XVI) の X_3 がアミノ基の場合、適当な溶媒中、 -20°C から室温の範囲内で、ジアゾ化剤を加え、ジアゾニウム塩の調製を行い、得られたジアゾニウム塩を、 -20°C から 100°C の範囲内で、塩基及びシアノ化剤の溶液に加えることでおこなうことができる。使用する反応溶媒としては、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸等の酸性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール、水及びこれらの混合物が挙げられる。ジアゾ化剤としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸イソペンチル等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅、シアン化亜鉛等及びこれらの混合物が挙げられる。また、例えば、式 (XVI) の X_3 がハロゲン原子の場合、シアノ化剤を用い、

適当な溶媒中、室温から200℃の範囲内でおこなうこともできる。また、反応には、添加剤としてパラジウム触媒等を加えてもよい。シアン化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅、シアン化亜鉛等及びこれらの混合物等が挙げられる。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、トルエン等の炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0275] 工程Kは、例えば、式(XV11)の X_4 がハロゲンの場合、ヒドラジン等を適当な溶媒中、20℃から200℃の範囲内で反応させることができる。また保護基で保護されたヒドラジン等を、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応に付した後、ヒドラジンの保護基を脱保護することでおこなうこともできる。使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド類、トルエン等の炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム、ジクロロビスアセトニトリルパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を挙げることができる。使用しうるパラジウム触媒の量は、式(XV11)で表される化合物1モルに対して、0.001~1モルの範囲内が適当である。必要であればパラジウムのリガンドとして、1-1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、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、2-ジシクロヘキシルホスフィノ

−2′, 4′, 6′−トリイソプロピルビフェニル、2−ジシクロヘキシルホスフィノー2′, 6′−ジメトキシビフェニル、2−ジ−*tert*−ブチルホスフィノー3, 4, 5, 6−テトラメチル−2′, 4′, 6′−トリイソプロピルビフェニル等を用いることができる。本工程には塩基として、例えばカリウム−*tert*−ブチラート、ナトリウム−*tert*−ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の有機塩基、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等の無機塩基を使用することが出来る。反応温度によって異なるが、通常、30分〜24時間の範囲内が適当である。ヒドラジンの保護基の脱保護は、用いられる保護基により異なるが、例えば文献記載の方法 [グリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、John Wiley & Sons Inc、2014年] 又はそれに準ずる方法に従って、おこなうことができる。

[0276] 本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体を有する場合には、特に明記しない限り、いずれの異性体も混合物も本発明化合物に包含される。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体及びラセミ体から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

[0277] 本発明化合物又はその塩は、アモルファスであっても、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても本発明化合物又はその塩に包含される。結晶は、公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。本発明化合物又はその塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも本発明化合物又はその塩に包含される。同位元素（例えば、²H、³H、¹³C、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等）等で標識された化合物も、本発明化合物又はその塩に包含される

- 。
- [0278] 本発明化合物の塩とは、薬学的に許容される塩を意味し、塩基付加塩又は酸付加塩を挙げることができる。
- [0279] 本発明化合物又はその塩には、そのプロドラッグも含まれる。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素、胃酸等による反応により本発明化合物又はその塩に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明化合物又はその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして本発明化合物又はその塩に変化する化合物をいう。また、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で本発明化合物又はその塩に変化するものであってもよい。
- [0280] 本発明化合物又はその塩は医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、貼付剤等のいずれの形態であってもよい。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。
- [0281] 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。
- [0282] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。
- [0283] 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。
- [0284] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適

用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では約0.05～1000mg、注射剤では約0.01～500mg、坐剤では約1～1000mgとするのが望ましい。

[0285] また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、本発明化合物として通常成人（体重50kg）1日あたり約0.05～5000mg、好ましくは0.1～1000mgとすればよい。

[0286] 本発明化合物又はその塩は、KRASのG12C変異陽性癌細胞に対して優れたKRAS阻害活性を有する。また、正常細胞の野生型KRASに対する優れた選択性を有している。従って、本発明化合物又はその塩は、KRASのG12C変異陽性癌細胞に対する抗腫瘍剤として有用であり、副作用が少ないという利点を有する。

[0287] 本発明化合物又はその塩は、優れたKRASのG12C阻害活性により、KRASの機能阻害を起こさせ、KRAS関連シグナルが関与する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

[0288] 本発明の一態様として、本発明化合物又はその塩と、有効量の1つ以上の他の抗腫瘍剤を組み合わせ投与することにより、KRAS関連シグナルが関与する疾患（特に腫瘍）を予防及び／又は治療することができる。

[0289] 「KRAS関連シグナルが関与する疾患」とは、RAS関連シグナルとして、KRASは、様々なシグナル伝達に関わっており、特に限定されないが、KRASが活性化する主なものとして、RAF、PI3K、RALGEF等が挙げられる。これらの機能を欠失、抑制及び／又は阻害することによって、発症率の低下、症状の寛解、緩和、及び／又は完治する疾患が挙げられる。このような疾患として、例えば、癌、自己免疫疾患、マクログロブリン血症等が挙げられるが、これらに限定はされない。本発明の対象となる腫瘍は特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、結腸直腸癌（結

腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等)、乳癌、生殖器癌(卵巣癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮体癌等)等)、泌尿器癌(腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍等)、造血器腫瘍(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等)、骨・軟部腫瘍、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。好ましくは、肺癌、膵臓癌、結腸直腸癌である。

実施例

[0290] 以下に実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

[0291] 実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー、及び、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、照光サイエンティフィック社製、または、バイオタージ社製プレパックドカラムを用いた。NMRスペクトルは、AL400(400MHz;日本電子(JEOL))、又はMercury400(400MHz;Varian)型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてNMR溶媒を用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。マイクロウェーブ反応は、バイオタージ社製Initiator(登録商標)を用いて行った。

略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

q : カルテット

sep : セプテット

dd : ダブル ダブルレット

dt : ダブル トリプレット

td : トリプル ダブルレット

tt : トリプル トリプレット

d d d : ダブル ダブル ダブレット

d d t : ダブル ダブル トリプレット

d t d : ダブル トリプル ダブレット

t d d : トリプル ダブル ダブレット

m : マルチプレット

b r : ブロード

b r s : ブロードシングレット

t e r t : ターシャリー

DMSO-d 6 : 重ジメチルスルホキシド

CDCI 3 : 重クロロホルム

CD3OD : 重メタノール

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

NMP : 1-メチル-2-ピロリジノン

DMSO : ジメチルスルホキシド

WSC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

HATU : 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

[0292] 製造例 1

5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン

(工程1) 氷冷下、濃硫酸(32 mL)に硝酸(1.40)(23 mL)をゆっくりと加えた後、1-ブロモ-4-tert-ブチルベンゼン(60 g)を内温25℃以下で加えた。室温にて、3時間攪拌後、氷に注ぎ込み、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶液を減圧下留去し、

粗1-ブロモ-4-(tert-ブチル)-2-ニトロベンゼン(72.1g)を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた粗1-ブロモ-4-(tert-ブチル)-2-ニトロベンゼン(72.1g)、鉄粉(50g)及び塩化アンモニウム(50g)のエタノール(400mL)及び水(100mL)懸濁液を、70℃にて90分間攪拌した。エタノールを減圧留去した後、水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。有機層を分離し、飽和食塩水にて、洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル(200mL)、無水酢酸(30mL)を加えた。溶媒を減圧下留去し、ヘキサン(300mL)を加え、析出した固体を集め、N-(2-ブロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)アセタミド(40.6g)を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたN-(2-ブロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)アセタミド(5.40g)、(D)-(+)-10-カンファースルホン酸(2.40g)、1,3-ジメチルイミダゾリウムクロリド(264mg)の1,4-ジオキサン(54mL)溶液にN-クロロスクシンイミド(4.00g)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に、炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて、洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた固体を集め、N-(2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-4-クロロフェニル)アセタミド(5.40g)を得た。

(工程4) 上記工程3で得られるN-(2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-4-クロロフェニル)アセタミド(17.1g)のエタノール(100mL)溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え90℃にて、5時間攪拌した。反応液のエタノールを減圧下留去した後、2-メチルテトラヒドロフランにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて、洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-4-クロロアニリン(14.8g)を得た。

(工程5) 上記工程4で得られる2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-

4-クロロアニリン (81.1 g) を内温 0°C に冷却し、3 N 塩酸 (566 mL) を加えた。亜硝酸ナトリウム (24.3 g) を少しずつ加え、内温 0°C にて 1 時間攪拌し、ジアゾニウム塩懸濁液を調製した。シアン化銅 (I) (27.7 g)、シアン化ナトリウム (30.3 g)、炭酸水素ナトリウム (145 g) の水 (570 mL) 懸濁液に、氷冷下、ジアゾニウム塩懸濁液を加え、0°C にて 1 時間攪拌した。攪拌後、室温まで昇温し、酢酸エチルを加えてセライト濾過した。濾液を分液し、有機層を 20% 食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-4-クロロベンゾニトリル (61.1 g) を得た。

(工程 6) 上記工程 5 で得られた 2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-4-クロロベンゾニトリル (61.1 g)、ベンゾフェノン ヒドラゾン (51.9 g)、rac-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (7.7 g)、炭酸セシウム (102 g) のトルエン (470 mL) 懸濁液に酢酸パラジウム (2.5 g) を加え、窒素雰囲気下、内温 101°C にて 1.5 時間加熱した。室温まで冷却し酢酸エチルと水を加えて、セライト濾過し、有機層を分離した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: ジクロロメタン) することにより、5-(tert-ブチル)-4-クロロ-2-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)ベンゾニトリル (52.8 g) を得た。

(工程 7) 上記工程 6 で得られた 5-(tert-ブチル)-4-クロロ-2-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)ベンゾニトリル (52.8 g) のメタノール (375 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (51.8 g) を加え、内温 63°C にて 1.5 時間加熱した。室温まで冷却し、ヘキサンで洗浄した。ヘキサン層をメタノールで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3

75 mL) と 5 N 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液にて洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、表題化合物 (29.0 g) を得た。

[0293] 製造例 2

6-クロロ-5-ビニル-1H-インダゾール-3-アミン

(工程 1) 3-アミノ-6-クロロ-1H-インダゾール (15.1 g) にピリジン (100 mL)、無水酢酸 (30 mL) を加え、室温にて、週末攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール (300 mL) と 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (70 mL) を加え 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、10%リン酸水溶液にて中和し、得られた固体を集め、水にて洗浄した。集めた固体を乾燥後、N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アセタミド (15.1 g) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られた N-(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アセタミド (4.20 g) の THF (20 mL)、DMF (10 mL) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (3.90 g) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、THF を留去し、固体を集めた。減圧下、50°C にて乾燥し、N-(5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アセタミド (4.76 g) を得た。

(工程 3) 上記工程 2 で得られた N-(5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アセタミド (4.76 g) のメタノール (100 mL) 懸濁液に濃塩酸 (10 mL) を加え、70°C にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に水を加え、得られた固体を集めた。減圧下、70°C にて乾燥することにより、5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン塩酸塩 (4.06 g) を得た。

(工程 4) 上記工程 3 で得られた 5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン塩酸塩 (282 mg)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-

2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (300 μ L)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (120 mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.5 mL) の1, 4-ジオキサン (4.5 mL) 懸濁液を100°Cにて、13時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて、有機層を分離し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム: エタノール) することにより、表題化合物 (164 mg) を得た。

[0294] 製造例3

6-クロロ-5-エチル-1H-インダゾール-3-アミン

製造例2で得られる6-クロロ-5-ビニル-1H-インダゾール-3-アミン (135 mg) のTHF (1.0 mL)、エタノール (1.0 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ロジウム炭素 (Rh 5%) (100 mg) を加え、反応系を水素に置換し、5日間攪拌した。反応系を窒素に置換し、反応液を濾過した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: エタノール) することにより、表題化合物 (31 mg) を得た。

[0295] 製造例4

5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン

(工程1) 6-(tert-ブチル)ピリジン-2-オール (291 mg) に、N-クロロスクシンイミド (620 mg)、クロロホルム (5.0 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸 (5.0 mL) を加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、6-(tert-ブチル)-3, 5-ジクロロピリジン-2-オール (386 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた6-(tert-ブチル)-3, 5-ジクロロピリジン-2-オール (386 mg) にトルエン (10 mL)、オキシ

臭化リン（400 mg）、DMF（12 μ L）を加え、100℃にて、18時間攪拌した。DMF（30 μ L）を加え、120℃にて9時間攪拌した。反応液に、酢酸エチル、水、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、2-ブロモ-6-(tert-ブチル)-3,5-ジクロロピリジン（155 mg）を得た。

（工程3）上記工程2で得られた2-ブロモ-6-(tert-ブチル)-3,5-ジクロロピリジン（155 mg）、シアン化銅（I）（100 mg）のNMP（2 mL）懸濁液を120℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応液に、酢酸エチル、濃アンモニア水を加え、有機層を分離した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、6-(tert-ブチル)-3,5-ジクロロピコリノニトリル（111 mg）を得た。

（工程4）上記工程3で得られた6-(tert-ブチル)-3,5-ジクロロピコリノニトリル（105 mg）の2-プロパノール（1.5 mL）溶液にヒドラジン1水和物（300 μ L）を加え、マイクロウェーブ反応装置にて120℃、12時間反応させた。ヒドラジン1水和物（300 μ L）を追加し、さらに130℃、6時間反応させた。反応液をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：エタノール）することにより、表題化合物（42 mg）を得た。

[0296] 製造例5

6-クロロ-5-メチル-1H-インダゾール-3-アミン

（工程1）製造例2（工程3）で得られる5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン塩酸塩（110 mg）に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、5-ブロモ-6-クロロ-1

H-インダゾール-3-アミン (63.9 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (37 mg)、メチルボロン酸 (30 mg)、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (12 mg)、0.5 Mリン酸3カリウム水溶液 (1.0 mL)、1, 4-ジオキサン (1.0 mL) を仕込み、100°Cにて、終夜間攪拌した。メチルボロン酸 (30 mg)、0.5 Mリン酸3カリウム水溶液 (1.0 mL) を追加し、さらに一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて、分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(クロロホルム:エタノール)することにより、表題化合物 (10.8 mg) を得た。

[0297] 製造例6

5-(tert-ブチル)-6-メチル-1H-インダゾール-3-アミン

(工程1) 3-tert-ブチルアニリン (10 g) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に、無水酢酸 (7.0 mL) を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣に1, 4-ジオキサン (150 mL)、1, 3-ジ(1-アダマンチル)-1H-イミダゾリウム テトラフルオロホウ酸塩 (500 mg)、D-(+)-10-カンファースルホン酸 (7.80 g)、N-クロロスクシンイミド (9.50 g) を加え、室温にて8時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、N-(3-(tert-ブチル)-4-クロロフェニル)アセタミド (9.19 g) およびN-(5-(tert-ブチル)-2-クロロフェニル)アセタミド (4.14 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたN-(5-(tert-ブチル)-2-ク

ロクロフェニル) アセタミド (1.13 g)、N-ブロモスクシンイミド (1.00 g)、酢酸 (10 mL) の溶液を、60°Cにて終夜攪拌した。N-ブロモスクシンイミド (800 mg) を追加し、さらに60°Cにて5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、N-(4-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-クロロフェニル) アセタミド (1.11 g) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたN-(4-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-クロロフェニル) アセタミド (966 mg) に (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (200 mg)、1, 4-ジオキサソラン (12 mL)、ジメチル亜鉛 (2 Mトルエン溶液、3.50 mL) を加え、100°Cにて90分攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水、10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、N-(5-(tert-ブチル)-2-クロロ-4-メチルフェニル) アセタミド (954 mg) を得た。

(工程4) 製造例1 (工程4) で用いられるN-(2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-4-クロロフェニル) アセタミドの代わりに、上記工程3で得られたN-(5-(tert-ブチル)-2-クロロ-4-メチルフェニル) アセタミド (954 mg) を用いる以外は、製造例1 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、5-(tert-ブチル)-2-クロロ-4-メチルベンゾニトリル (517 mg) を得た。

(工程5) 上記工程4で得られた5-(tert-ブチル)-2-クロロ-4-メチルベンゾニトリル (517 mg) のN-メチルピロリドン (4.0

0 mL) 溶液に、無水ヒドラジン (400 μ L) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて、130°C、2時間、続けて140°C、6時間、反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : エタノール) することにより、表題化合物 (88 mg) を得た。

[0298] 製造例 7

5-(tert-ブチル)-1H-インダゾール-3-アミン

製造例 1 で得られる 5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (99.9 mg) をメタノール (10 mL) に溶解させ、7.5%パラジウム炭素 (19.6 mg) と塩化水素のメタノール溶液 (1 mL) を加え、水素雰囲気下室温で5日間激しく攪拌した。不溶物をセライトで濾去後、濾液を濃縮し、表題化合物 (84 mg) を得た。

[0299] 製造例 8

6-クロロ-5-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)-1H-インダゾール-3-アミン

(工程 1) 製造例 2 (工程 3) で得られる 5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン塩酸塩 (800 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (18 mg) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルアミン (2 mL) および二炭酸ジ-tert-ブチル (1.2 g) を加えた。室温にて終夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られたモノ Boc 体にジクロロメタン (10 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (18 mg)、N,N-ジイソプロピルアミン (2 mL) および二炭酸ジ-tert-ブチル (2.4 g) を添加し、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸アンモニウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラム

クロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、tert-ブチル 3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-6-クロロ-インダゾール-1-カルボキシレート（1.2 g）を得た。

（工程2）上記工程1にて得られたtert-ブチル 3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-6-クロロ-インダゾール-1-カルボキシレート（250 mg）の1,4-ジオキサン（7 mL）溶液に、4,4,6-トリメチル-2-（3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボリナン（200 mg）、0.5 Mリン酸カリウム水溶液（2.7 mL）及び1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリド-ジクロロメタン錯体を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸アンモニウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、tert-ブチル 3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-6-クロロ-5-（3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル）-インダゾール-1-カルボキシレート（62 mg）を得た。

（工程3）上記工程2で得られたtert-ブチル 3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-6-クロロ-5-（3,3,3-トリフルオロプロポ-1-エン-2-イル）-インダゾール-1-カルボキシレート（62 mg）のジクロロメタン（2 mL）溶液にトリフルオロ酢酸（1 mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、表題化合物（14 mg）を得た。

[0300] 製造例9

6-クロロ-5-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）-1H-インダゾール-3-アミン

(工程1) N-メチル-N-ニトロソウレア (265 mg) のジエチルエーテル (15 mL) 溶液に、氷冷下水酸化カリウム (800 mg) の水溶液 (4 mL) を添加し、15分間攪拌した (溶液Aとする)。製造例8 (工程2) にて得られる tert-ブチル 3-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロ-5-(3,3,3-トリフルオロプロプ-1-エン-2-イル)-インダゾール-1-カルボキシレート (73 mg) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液に、溶液Aを氷冷下30分間滴下し、その後室温にて終夜攪拌した。酢酸を加えた後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 3-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロ-5-(5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピラゾール-5-イル)-インダゾール-1-カルボキシレート (64 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1にて得られた tert-ブチル 3-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロ-5-(5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピラゾール-5-イル)-インダゾール-1-カルボキシレート (64 mg) のキシレン (3 mL) 溶液を140℃にて終夜攪拌し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 3-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロ-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-インダゾール-1-カルボキシレート (52 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2にて得られた tert-ブチル 3-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロ-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-インダゾール-1-カルボキシレート (52 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、表題化

合物（14 mg）を得た。

[0301] 製造例10

6-クロロ-5-イソプロピル-1H-インダゾール-3-アミン

（工程1）3-イソプロピルアニリン（2.00 g）の酢酸エチル（20 mL）溶液に、無水酢酸（1.54 mL）を加え、20分後減圧下濃縮した。残渣に、1,4-ジオキサン（20 mL）、1,3-ジ（1-アダマンチル）-1H-イミダゾリウム テトラフルオロホウ酸塩（61.7 mg）、D-(+)-10-カンファースルホン酸（1.72 g）、N-クロロスクシンイミド（1.97 g）を加え、室温にて13時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル=88：12-0：100）することにより、N-（4-クロロ-3-イソプロピルフェニル）アセタミド（2.52 g）及びN-（2-クロロ-5-イソプロピルフェニル）アセタミド（0.729 g）を得た。

（工程2）上記工程1で得られたN-（4-クロロ-3-イソプロピルフェニル）アセタミド（2.52 g）、N-ブロモスクシンイミド（2.33 g）、酢酸（15 mL）の溶液を、60℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル=62：38）することにより、N-（2-ブロモ-4-クロロ-5-イソプロピルフェニル）アセタミド（2.82 g）を得た。

（工程3）製造例1（工程4）で用いられるN-（2-ブロモ-5-（tert-ブチル）-4-クロロフェニル）アセタミドの代わりに、上記工程2で得られたN-（2-ブロモ-4-クロロ-5-イソプロピルフェニル）アセタミド（2.82 g）を用いる以外は、製造例1（工程4,5）と同様の方法をおこなうことにより、2-ブロモ-4-クロロ-5-イソプロピル

ーベンゾニトリル（1.82g）を得た。

（工程4）製造例1（工程6）で用いられる2-ブロモ-5-（tert-ブチル）-4-クロロベンゾニトリルの代わりに、上記工程3で得られた2-ブロモ-4-クロロ-5-イソプロピル-ベンゾニトリル（763mg）を用いる以外は、製造例1（工程6, 7）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（333mg）を得た。

[0302] 製造例11

メチル 4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

（工程1）4-アミノ-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（52g）のメタノール（300mL）溶液に、メタンスルホン酸（90mL）を加え、110℃にて3日間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、粗メチル 4-アミノ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（33g）を得た。

（工程2）上記工程1にて得られたメチル 4-アミノ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（5.5g）の42%テトラフルオロホウ酸（40mL）溶液に、亜硝酸ナトリウム（5.4g）の水溶液（3mL）を氷冷下滴下し、15分間攪拌した。反応溶液をガラス皿に平らに移し変えた後、6W・302nmのUV光を3cmの距離から終夜照射した。氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、表題化合物（1.1g）を得た。

[0303] 製造例12

メチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

製造例11（工程1）にて得られるメチル 4-アミノ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（4.5g）に濃塩酸（20mL）を加え、亜

硝酸ナトリウム (3.3 g) の水溶液 (1.5 mL) を氷冷下滴下し、同温にて15分間攪拌した。反応溶液をガラス皿に平たく移し変えた後、302 nmのUV光を3 cmの距離から終夜照射した。氷冷下、5 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を集め、終夜加熱乾燥することにより、表題化合物 (2.6 g) を得た。

[0304] 製造例 13

4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

(工程1) 製造例12で得られるメチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (600 mg) のTHF (7 mL) 溶液に、メタノール (150 μ L)、トリフェニルホスフィン (1.2 g) 及びDIAD (880 μ L) を加え、室温下30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、メチル 4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (360 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1にて得られたメチル 4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (360 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を添加し、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、5 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (285 mg) を得た。

[0305] 製造例 14

2-(エトキシカルボニル)チアゾール-4-カルボン酸

チオオキサム酸エチル (1.02 g) のTHF (20 mL) 溶液に、3-ブロモピルビン酸 (1.29 g) を加え、50°Cにて終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル (5 mL) を加え、得られた固体を集め、表題化合物 (911 mg) を得た。

[0306] 製造例 15

3-(エトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カル

ボン酸

3, 5-ピラゾールジカルボン酸ジエチル (637 mg) のアセトン (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (850 mg)、ヨウ化メチル (380 μ L) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水、10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に、エタノール (10 mL)、2 N水酸化カリウム水溶液 (1.65 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、減圧下、エタノールを留去した。10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を集め、表題化合物 (520 mg) を得た。

[0307] 製造例 16

2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

(工程1) 1-メチル-4-トリフルオロメチルイミダゾール (334 mg) を THF (4.0 mL) に溶解し、 -78°C に冷却した。反応混合物にブチルリチウム (1.55 Mヘキサン溶液、1.60 mL) をゆっくり加えた後、DMF (250 μ L) の THF (1.0 mL) 溶液を加えた。 -78°C にて1時間攪拌後、 0°C まで昇温し、30分間攪拌した。得られた混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、20%食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル=90:10-50:50) することにより、1-メチル-4-トリフルオロメチルイミダゾール-2-カルボアルデヒド (354 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた1-メチル-4-トリフルオロメチルイミダゾール-2-カルボアルデヒド (350 mg) をエタノール (7.0 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.1 mL) を加えた。室温にて6時間攪拌後、酢酸エチルを加え、得られた混合物を、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 m

L)を含む飽和重曹水に注いだ。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(480mg)を得た。

(工程3) 上記工程2で得られた2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(45mg)をアセトニトリル(0.45mL)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(50mg)を加え、終夜攪拌した。反応液を濃縮し、水を加えた後、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)混合溶媒にて抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル=80:20-20:80)することにより、5-ブromo-2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(15mg)を得た。

(工程4) THF(4.0mL)を-78°Cに冷却したのち、ブチルリチウム(1.55Mヘキサン溶液、0.8mL)を加えた。得られた混合物に、上記工程3で得られた5-ブromo-2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(200mg)のTHF(1.5mL)溶液を5分間で滴下した。得られた混合物を-78°Cにて5分間攪拌した後、ドライアイスを加えた。反応混合物を室温まで昇温した後、2N塩酸(0.63mL)を含む飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。得られた混合物を酢酸エチルにて抽出し、表題化合物(220mg)を得た。

[0308] 製造例17

1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

(工程1) 2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(107mg)、THF(2.0mL)、2-プロパノール(0.04mL)、トリフェニルホスフィン(0.123g)の混合物にDIAD(0.086mL)を加えた。室温にて50分間攪拌後、反

応液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0-70：30）することにより、2-ブロモ-1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル（89 mg）を得た。

（工程2）上記工程1で得られた2-ブロモ-1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル（413 mg）、カリウムビニルトリフルオロボラート（0.185 g）、（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（0.051 g）、1,4-ジオキサン（4 mL）、及び2 N炭酸ナトリウム水溶液（1.6 mL）の混合物を90℃にて7時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、20%食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0-70：30）することにより、1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル（252 mg）を無色油状物質として得た。

（工程3）上記工程2で得られた1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル（252 mg）をTHF（3 mL）に溶解し、メタノール（2.0 mL）、及び1 N水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を加えた。得られた混合物を室温にて40分間攪拌した後、5 N塩酸（0.4 mL）を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、20%食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物（224 mg）を得た。

[0309] 製造例18

4-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

（工程1）メチル 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（3 g）の

アセトニトリル（20 mL）溶液に、N-ブロモスクシンイミド（8.5 g）を加え、室温下30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル 2, 4-ジブromo-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（3.7 g）を得た。

（工程2）上記工程1で得られたメチル 2, 4-ジブromo-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（2 g）のTHF（30 mL）溶液に、メタノール（300 μ L）、トリフェニルホスフィン（2.2 g）およびDIA（1.6 mL）を添加し、室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル 2, 4-ジブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（1.6 g）を得た。

（工程3）上記工程2で得られたメチル 2, 4-ジブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（1.6 g）の1, 4-ジオキサン（20 mL）溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）（380 mg）およびトリブチルビニルスズ（1.9 mL）を加え、110°Cにて終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することによりメチル 4-ブromo-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（900 mg）を得た。

（工程4）上記工程3で得られたメチル 4-ブromo-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（900 mg）のエタノール（9 mL）溶液に5 N水酸化ナトリウム水溶液（4.5 mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、5 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物（840 mg）を得た。

[0310] 製造例 19

4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

(工程1) 4, 5-ジシアノイミダゾール (4.00 g) のエタノール (20 mL) 溶液に、ゆっくりと濃硫酸 (0.88 mL) を加え、4日間、過熱還流をおこなった。反応液に酢酸エチルと水を加えて、分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に、クロロホルムを加え、得られた固体を集めた。原料と4-シアノ-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチルの約2:3混合物 (4.14 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた4-シアノ-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチルの混合物 (1.00 g) のDMF (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.26 g)、ヨウ化メチル (565 μ L) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルと水を加えて、分液し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチルと1-メチル-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリルの約3:2混合物 (531 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られた4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル混合物 (531 mg) に水 (2.00 mL)、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドの40%水溶液 (850 μ L) を加えた。室温にて40分間攪拌後、反応液に10%リン酸水溶液、酢酸エチルを加え、得られた固体を集め、表題化合物 (252 mg) を得た。

[0311] 製造例20

1-シクロプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸
Eur. J. Org. Chem. 2010, 4312-4320を参照し、合成をおこなった。

(工程1) メチル ヒドラジノカルボキシレート (501 mg) のTHF (10 mL) 溶液にエチル 2-クロロアセトアセテート (919 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマ

トグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10－50：50）することで得られた油状物を、ヘキサンと酢酸エチルで粉末化することにより濾取し、エチル（3E）－2－クロロ－3－（メトキシカルボニルヒドラゾノ）ブタノエート（980mg）を得た。

（工程2）上記工程1で得られたエチル（3E）－2－クロロ－3－（メトキシカルボニルヒドラゾノ）ブタノエート（350mg）のアセトニトリル（4mL）溶液にトリエチルアミン（205μL）を加え、室温で45分攪拌した。さらにシクロプロピルアミン（89.0mg）とパラホルムアルデヒド（92.9mg）を加え、150℃にて20分間マイクロウェーブ反応装置で反応させた。反応液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝35：65－10：90）することにより、エチル 1－シクロプロピル－4－メチル－1H－イミダゾール－5－カルボキシレート（240mg）を得た。

（工程3）上記工程2で得られるエチル 1－シクロプロピル－4－メチル－1H－イミダゾール－5－カルボキシレート（328mg）をメタノール（5mL）に溶解させ、4N水酸化ナトリウム水溶液（633μL）を加え100℃にて、2時間攪拌した。反応液に6N塩酸（430μL）を加え乾固し、表題化合物を得た。

[0312] 製造例21

1－（tert－ブチル）－4－メチル－1H－イミダゾール－5－カルボン酸

製造例20（工程2）で用いられるシクロプロピルアミンの代わりにtert－ブチルアミンを用いる以外は、製造例20（工程2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物を得た。

[0313] 製造例22

2－（ヒドロキシメチル）－4－メチル－1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1H－イミダゾール－5－カルボン酸

（工程1）製造例20（工程2）で用いられるシクロプロピルアミンの代わ

りに、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを用い、パラホルムアルデヒドの代わりに、(tert-ブチルジメチルシロキシ)アセトアルデヒドを用いる以外は、製造例20(工程2)と同様の方法をおこなうことにより、エチル 2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(260mg)を得た。

(工程2)上記工程1で得られたエチル 2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(260mg)のエタノール(5mL)溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液(512 μ L)を加え、100 $^{\circ}$ Cにて2時間30分攪拌した。反応液を、室温まで冷却し、反応液に6N塩酸を加え、乾固させ、表題化合物を得た。

[0314] 製造例23

メチル (R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

製造例13(工程1)で用いられるメタノールの代わりに(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジノールを用いる以外は、製造例13(工程1)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(10.61g、>99%ee)を得た。

[0315] 製造例24

メチル (S)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

製造例13(工程1)で用いられるメタノールの代わりに(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジノールを用いる以外は、製造例13(工程1)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(659mg、>99%ee)を得た。

[0316] 製造例25

メチル (R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

ン-3-イル)-4-クロロ-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

製造例23で得られる(R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(3.29g)にTHF(70mL)、DMF(3.18mL)を加え、氷-メタノール浴にて冷却した。2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド、リチウムクロリド錯体(1MTHF/トルエン溶液、40mL)を加え、30分間攪拌した。反応液に、水、10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、濃縮後、ヘキサンを加え析出した固体を集め、表題化合物(2.29g)を得た。

[0317] 製造例26

メチル 2-ホルミル-4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

(工程1) 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.51g)をアセトニトリル(25mL)に溶解し、N-ヨードスクシンイミド(1.8g)を加え、85℃にて22時間攪拌した。N-ヨードスクシンイミド(0.91g)を追加し、得られた混合物を24時間加熱還流した。さらにN-ヨードスクシンイミド(1.8g)を加え、6日間加熱還流した後、室温にて酢酸エチルを加えた。得られた混合物を水、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、20%食塩水にて洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル=90:10-70:30)することにより、2,5-ジヨード-3-メチルイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(229mg)を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた2,5-ジヨード-3-メチルイミダゾール

ルー4-カルボン酸メチルエステル (102 mg)、カリウムビニルトリフルオロボラート (0.035 g)、(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 (0.013 g)、1, 4-ジオキサン (2 mL)、及び2 N炭酸ナトリウム水溶液 (0.3 mL)の混合物を90℃にて2時間攪拌した。さらにカリウムビニルトリフルオロボラート (0.014 g)、2 N炭酸ナトリウム水溶液 (0.1 mL)を加え90℃にて1時間攪拌した後、室温にて水を加えた。混合物を酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル=90:10-30:70)することにより、5-ヨード-3-メチル-2-ビニルイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (43 mg)を得た。

(工程3) 上記工程2で得られた5-ヨード-3-メチル-2-ビニルイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (62 mg)、1, 4-ジオキサン (1 mL)、水 (0.2 mL)、2, 6-ルチジン (0.045 mL)、四酸化オスミウム水溶液 (0.15 M、0.031 mL)、及び過ヨウ素酸ナトリウム (0.16 g)の混合物を室温にて17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、水、20%食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル=90:10-40:60)することにより、表題化合物 (47 mg)を得た。

[0318] 製造例27

1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロペ-2-エン-1-オン
塩酸塩

(工程1) 3-Boc-アミノアゼチジン塩酸塩 (10 g)をアセトニトリル (120 mL)に懸濁させ、室温にて1 M炭酸水素ナトリウム水溶液 (96 mL)を添加した。氷冷下、塩化アクリロイル (4.7 mL)のアセトニトリル (10 mL)溶液を添加し、氷冷下30分攪拌した。水及び酢酸エチ

ルを加え、ろ過にて不溶物を除去した。水層を分離し、酢酸エチルで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。残渣を *tert*-ブチルメチルエーテル (20 mL) とヘキサン (20 mL) の混合溶液に懸濁させ、1時間室温にて攪拌した。沈殿物を濾取し、ヘキサン (80 mL) で洗浄し乾燥させることにより、*tert*-ブチル N-(1-プロペ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) カーバメート (10.2 g) を得た。

(工程2) *tert*-ブチル N-(1-プロペ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) カーバメート (10.2 g) をアセトニトリル (10 mL) 及び5 N塩酸 (25 mL) に懸濁させ、室温にて3時間攪拌した。溶液を濃縮後、アセトン：メタノール=10：1の混合溶液 (55 mL) を加え、1時間室温にて攪拌した。沈殿物を濾取し、アセトン：メタノール=10：1の混合溶液 (50 mL) で洗浄後乾燥させることにより、表題化合物 (5.7 g) 得た。

[0319] 製造例28

1-(4-アミノ-3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロペ-2-エン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

(工程1) *tert*-ブチル N-(4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル) カーバメート (100 mg) を THF (2 mL) に懸濁させ、室温にて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL) を加え、続いて氷冷下ジアクリル酸無水物 (0.052 mL) を添加した。氷冷下45分攪拌後、酢酸エチル、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：メタノール) することにより、*tert*-ブチル N-(4,4-ジフルオロ-1-プロペ-2-エノイル-ピロリジン-3-イル) カーバメート (121 mg) を得た。

(工程2) *tert*-ブチル N-(4,4-ジフルオロ-1-プロペ-2-エノイル-ピロリジン-3-イル) カーバメート (26 mg) をクロロホ

ルム（1 mL）に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸（0.5 mL）に加え、室温下1時間攪拌した。溶液を濃縮後、クロロホルムを加え再濃縮し、続いてTHFを加え溶媒留去させることにより、表題化合物（26.8 mg）を得た。

[0320] 製造例29

(R) - 1 - (7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 5 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

(工程1) tert-ブチル N - ((7R) - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 7 - イル) カーバメート (100 mg) をTHF (1 mL) に溶解させ、室温にてN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL) を加え、続いて氷冷下ジアクリル酸無水物 (0.054 mL) を添加した。氷冷下10分攪拌後、酢酸エチル、水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : メタノール) することにより、tert-ブチル N - ((7R) - 5 - プロプ - 2 - エノイル - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 7 - イル) カーバメート (108 mg) を得た。(工程2) tert-ブチル N - [(7R) - 5 - プロプ - 2 - エノイル - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 7 - イル] カーバメート (19 mg) をクロロホルム (1 mL) に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温下1時間20分攪拌した。溶液を濃縮後、クロロホルムを加え再濃縮し、続いてTHFを加え溶媒留去させることにより、表題化合物 (19 mg) を得た。

[0321] 製造例30

1 - ((3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

(工程1) tert-ブチル N - ((3R, 4R) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) カーバメート (100 mg) をTHF (1 mL) に溶解させ、室温にてN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL) を加え、

続いて氷冷下ジアクリル酸無水物 (0.058 mL) を添加した。氷冷下10分攪拌後、酢酸エチル、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:メタノール) することにより、tert-ブチル N-((3R, 4R)-4-メチル-1-プロプ-2-エノイル-ピロリジン-3-イル) カーバメート (111 mg) を得た。

(工程2) tert-ブチル N-[(3R, 4R)-4-メチル-1-プロプ-2-エノイル-ピロリジン-3-イル] カーバメート (35 mg) をクロロホルム (1 mL) に溶解させ、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) 加え、室温下45分攪拌した。溶液を濃縮後、クロロホルムを加え再濃縮し、続いてTHFを加え溶媒留去させることにより、表題化合物 (35 mg) を得た。

[0322] 製造例31

tert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-(シアノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

(工程1) tert-ブチル (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (700 mg) をジクロロメタン (7 mL) に溶解させ、室温にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.12 mL) を加え、続いて氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.25 mL) を添加した。氷冷下2時間攪拌後、クロロホルム及び水を加え、水層を分離し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:メタノール) することにより、tert-ブチル (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (776 mg) を得た。

(工程2) tert-ブチル (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (400

mg) を DMSO (4 mL) に溶解させ、室温にてシアン化ナトリウム (334 mg) を加えた後、室温下 1 時間 30 分攪拌した。DMSO (4 mL) を追加添加し、室温にて 1 時間攪拌後 50 °C にて終夜攪拌した。反応溶液に室温下酢酸エチル、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : メタノール) することにより、tert-ブチル (3R, 4S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (386 mg, 74 wt %) を得た。

(工程 3) tert-ブチル (3R, 4S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.14 mL) を加え、続いて氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.056 mL) を添加した。氷冷下 20 分攪拌後、クロロホルム及び水を加え、水層を分離し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去することにより、tert-ブチル (3R, 4S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - メチルスルホニルオキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (203 mg) を得た。

(工程 4) tert-ブチル (3R, 4S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - メチルスルホニルオキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (199 mg) をアセトニトリル (2 mL) に溶解させ、室温にてテトラ-N-ブチルアンモニウムアジド (279 mg) を加えた後、室温にて 10 分、50 °C にて 1 時間攪拌した。80 °C に昇温させ 3 時間攪拌後、85 °C にて 2 時間 30 分、続いて 90 °C にて 1 時間 30 分攪拌させた。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : ヘキサン) することにより、tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - アジド - 4 - (シアノメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (137 mg) を得た。

(工程 5) tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - アジド - 4 - (シアノ

メチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (135 mg) をメタノール (1 mL) に溶解させ、窒素雰囲気とした後、室温にて10% パラジウム炭素 (23 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過しメタノールで洗浄後、溶媒を留去することにより、表題化合物 (116 mg) を得た。

[0323] 製造例32

tert-ブチル (3R, 4R) -3-アミノ-4-(フルオロメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート

(工程1) 製造例31 (工程1) により得られた tert-ブチル (3S, 4S) -3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルオキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (180 mg) を THF (2 mL) に溶解させ、室温にて1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液 (1.83 mL) を添加した。室温下40分、50℃にて30分攪拌後、65℃にて終夜攪拌した。室温にて1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液 (1.83 mL) を追加添加し、65℃にて3時間攪拌後、反応溶液に室温下酢酸エチル及び水を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:メタノール) することにより、tert-ブチル (3R, 4S) -3-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (62 mg) を得た。

(工程2) tert-ブチル (3R, 4S) -3-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (62 mg) をジクロロメタン (1.5 mL) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.059 mL) を加え、続いて氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.024 mL) を添加した。氷冷下20分攪拌後、酢酸エチル及び水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去することにより、tert-ブチル (3R, 4S) -3-(フルオロメチル)-4-メチル

スルホニルオキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (78 mg) を得た。

(工程3) tert-ブチル (3R, 4S)-3-(フルオロメチル)-4-メチルスルホニルオキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (78 mg) をアセトニトリル (1.5 mL) に溶解させ、室温にてテトラ-N-ブチルアンモニウムアジド (112 mg) を加えた後、80℃にて3時間攪拌した。室温にてテトラ-N-ブチルアンモニウムアジド (75 mg) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液を追加添加後、80℃にて1時間、続いて90℃にて2時間攪拌させた。反応溶液に室温下酢酸エチル、水及び飽和食塩水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:ヘキサン) することにより、tert-ブチル (3R, 4R)-3-アジド-4-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (58 mg) を得た。

(工程4) tert-ブチル (3R, 4R)-3-アジド-4-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (58 mg) をメタノール (1 mL) に溶解させ、窒素雰囲気とした後、室温にて10%パラジウム炭素 (13 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間30分攪拌した。反応溶液をセライトろ過しクロロホルム及びメタノールで洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:ヘキサン) することにより、表題化合物 (45 mg) を得た。

[0324] 製造例33

tert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

(工程1) 製造例31 (工程1) により得られた tert-ブチル (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (200 mg) をメタノール (2 mL) に溶解させ、室温にて25%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.16 m

L) を添加した。室温下40分、50℃にて1時間40分攪拌後、50℃にて25%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(0.16 mL)を追加添加し、50℃にて1時間40分攪拌後、65℃にて2日間攪拌した。室温にて25%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(0.16 mL)をさらに追加添加し、65℃にて8時間攪拌した。反応溶液に、室温下酢酸エチル及び水を加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(酢酸エチル:ヘキサン)することにより、tert-ブチル(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(81 mg)を得た。

(工程2) tert-ブチル(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(81 mg)をジクロロメタン(1.5 mL)に溶解させ、室温にてトリエチルアミン(0.073 mL)を加え、続いて氷冷下メタンスルホニルクロリド(0.030 mL)を添加した。氷冷下20分攪拌後、酢酸エチル及び水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去することにより、tert-ブチル(3S, 4S)-3-(メトキシメチル)-4-メチルスルホニルオキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(107 mg)を得た。

(工程3) tert-ブチル(3S, 4S)-3-(メトキシメチル)-4-メチルスルホニルオキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(107 mg)をDMF(1.5 mL)に溶解させ、室温にてアジ化ナトリウム(42 mg)を加えた後、80℃にて6時間30分、室温にて終夜攪拌した。反応溶液を再度80℃にて5時間20分攪拌後、室温にてアジ化ナトリウム(44 mg)を追加添加し、80℃にて10時間、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に室温下酢酸エチル、水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(酢酸エチル:ヘキサン)

)することにより、tert-ブチル (3R, 4R)-3-アジド-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (83 mg) を得た。

(工程4) tert-ブチル (3R, 4R)-3-アジド-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (83 mg) をメタノール (1 mL) に溶解させ、窒素雰囲気とした後、室温にて10%パラジウム炭素 (13 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過しクロロホルム及びメタノールで洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:ヘキサン) することにより、表題化合物 (72 mg) を得た。

[0325] 製造例34

tert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

(工程1) tert-ブチル (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (300 mg) をDMF (3 mL) に溶解させ、室温にてイミダゾール (122 mg) 及びtert-ブチルジメチルクロロシラン (208 mg) のDMF (0.5 mL) 溶液を加え、室温にて30分攪拌した。反応溶液に酢酸エチル及び水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル、クロロホルム:メタノール) することにより、tert-ブチル (3S, 4S)-3-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (307 mg) を得た。

(工程2) tert-ブチル (3S, 4S)-3-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (295 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.19 mL) を加え、続いて氷冷下メタンス

ルホニルクロリド (0.078 mL) を添加した。氷冷下10分攪拌後、酢酸エチル及び水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去することにより、tert-ブチル (3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシメチル) - 4 - メチルスルホニルオキシピロリジン-1-カルボキシレート (368 mg) を得た。

(工程3) tert-ブチル (3S, 4S) - 3 - ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシメチル) - 4 - メチルスルホニルオキシピロリジン-1-カルボキシレート (365 mg) をDMF (3 mL) に溶解させ、室温にてアジ化ナトリウム (95 mg) を加えた後、80°Cにて終夜攪拌した。室温にてアジ化ナトリウム (96 mg) を追加添加し、80°Cにて終夜攪拌した。反応溶液に室温下酢酸エチル、水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去することにより、tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - アジド-4 - ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (410 mg) を得た。

(工程4) tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - アジド-4 - ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (317 mg) をTHF (2 mL) に溶解させ、室温にて1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液 (0.98 mL) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に室温下酢酸エチル、水及び飽和食塩水を加え、水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチル:ヘキサン) することにより、tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - アジド-4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (221 mg) を得た。

(工程5) tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - アジド-4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (100 mg) をジクロロ

メタン (2 mL) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.086 mL) を加え、続いて氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.035 mL) を添加した。氷冷下15分攪拌後、酢酸エチル、及び水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を留去することにより、tert-ブチル (3R, 4R) -3-アジド-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (133 mg) を得た。

(工程6) tert-ブチル (3R, 4R) -3-アジド-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (63 mg) をDMF (1 mL) に溶解させ、室温にてヨウ化ナトリウム (8 mg)、及び2MジメチルアミンのTHF溶液 (1.03 mL) を添加した。マイクロウェーブ反応装置にて、80℃にて12時間反応させた後、DMF (1 mL)、及び2MジメチルアミンのTHF溶液 (0.52 mL) を追加し、マイクロウェーブ反応装置にて、80℃にて6時間反応させた。更にヨウ化ナトリウム (8 mg)、及び2MジメチルアミンのTHF溶液 (1.03 mL) を添加し、マイクロウェーブ反応装置にて、80℃にて12時間反応させた後、80℃にて9時間攪拌した。室温にて反応溶液に酢酸エチル、及び水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を留去し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:ヘキサン) することにより、tert-ブチル (3R, 4R) -3-アジド-4-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (41 mg) を得た。

(工程7) tert-ブチル (3R, 4R) -3-アジド-4-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (40 mg) をメタノール (1 mL) に溶解させ、窒素雰囲気とした後、室温にて10%パラジウム炭素 (12 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過しメタノール、及びクロロホルムで洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:ヘキサン) することにより、表題化合物 (11 mg) を得た。

[0326] 製造例 35

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) メチル 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (0.5 g)、及びホルムアルデヒド水溶液 (37%, 2 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下、140°Cにて2時間攪拌した。得られた混合物に食塩0.2 gを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:メタノール=99:1-90:10) することにより、メチル 2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート (0.38 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたメチル 2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート (0.38 g) をクロロホルム (8 mL) に溶解し、二酸化マンガン (1.0 g) を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をセライトにて濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル=90:10-50:50) することにより、メチル 2-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート (0.27 g) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたメチル 2-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート (0.32 g) をTHF (1.5 mL) に溶解し、メタノール (1.5 mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加えた。反応液を室温にて終夜攪拌した後、濃縮し、ナトリウム 2-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレートの粗体 (0.29 g) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られたナトリウム 2-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレートの粗体 (0.29 g) をDMF (2.0 mL) に溶解し、製造例27で得られる1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 塩酸塩 (0.37 g)、ジイソプロピ

ルエチルアミン (0.97 mL)、HATU (0.87 g) を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌した後、水を加え、クロロホルム：メタノール (9 : 1) の混合溶媒にて抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：メタノール=96 : 4 - 90 : 10) することにより、粗精製物を得た。粗精製物を酢酸エチルにて懸濁洗浄し、表題化合物 (0.25 g) を得た。

[0327] 製造例 36

tert-ブチル 3-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート

(工程1) 1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (1.00 g)、1-Boc-3-アミノアゼチジン (1.34 mL) のDMF (14 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.00 mL)、HATU (3.53 g) を加え100分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水、10%リン酸水溶液を加えて、分液し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン：酢酸エチル) した。濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加え得られた固体を集め、tert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.97 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (500 mg) に、THF (15.0 mL)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (1.44 mL) を加え、ドライアイス-アセトン浴にて冷却した。ブチルリチウム (2.6Mヘキサン溶液、4.00 mL) を15分かけて加えた。ドライアイス-アセトン浴にて冷却しながら、1時間攪拌した後、DMF (1.32 mL) を加え、さらに30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、表題化合物（294 mg）を得た。

[0328] 製造例 37

tert-ブチル 3-（2-ホルミル-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート

（工程1）エチル 4-メチルイミダゾール-5-カルボキシレート（506 mg）のTHF（10 mL）懸濁液にトリフェニルホスフィン（1.02 g）、2-プロパノール（237 mg）、及びDIAD（772 μ L）を添加し、室温にて30分間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル=33：67-10：90）することにより、エチル 1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（517 mg）を得た。

（工程2）上記工程1で得られたエチル 1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（517 mg）のエタノール（5 mL）溶液に4 N水酸化ナトリウム水溶液（988 μ L）を加え、85°Cにて1時間攪拌した。反応液に6 N塩酸（660 μ L）を加え乾固した。ジクロロメタン（5.0 mL）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（408 mg）、1-Boc-3-アミノアゼチジン（452 mg）、ジイソプロピルエチルアミン（1.34 mL）、WSC塩酸塩（768 mg）を加えた。室温にて、3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：メタノール=100：0-25：1）することにより、tert-ブチル 3-（1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（673 mg）を得た。

（工程3）上記工程2で得られるtert-ブチル 3-（1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-

1-カルボキシレート (673 mg) の THF (15 mL) 溶液をドライアイス-エタノール浴にて冷却し、ブチリチウム (2.76 Mヘキサン溶液、4.5 mL) を15分かけて加えた。ドライアイス-エタノール浴にて冷却しながら2時間攪拌し、DMF (1.1 mL) を加え、さらに5分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン：酢酸エチル=20：80-0：100-酢酸エチル：メタノール=90/10) することにより、表題化合物 (465 mg) を得た。

[0329] 製造例38

tert-ブチル 3-(4-クロロ-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート

(工程1) 製造例12で得られるメチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.6 g) の THF (30 mL) 溶液に、2-プロパノール (800 μ L)、トリフェニルホスフィン (3.1 g)、及び DIAD (2.4 mL) を加え、室温下30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン：酢酸エチル) することにより、メチル 4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.9 g) を得た。

(工程2) 上記工程1にて得られたメチル 4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.9 g) のエタノール (9 mL) 溶液に、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (9 mL) を添加し、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、5 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (1.8 g) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られた4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イ

ミダゾール-5-カルボン酸 (1.8 g) のDMF (12 mL) 溶液に、1-Boc-3-アミノアゼチジン (1.4 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL)、HATU (3.0 g) を加え、室温にて30分攪拌した。反応混合液に水を添加し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:エタノール) することにより、tert-ブチル 3-(4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.8 g) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られたtert-ブチル 3-(4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (510 mg) のTHF (13 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (1.03 mL) を加え、-78°Cに冷却した。反応混合液にブチルリチウム (1.55 Mヘキサン溶液、3.45 mL) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。DMFを添加し、-78°Cにてさらに1時間攪拌した。反応混合液に水、10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル=100:0-0:100) することにより、表題化合物 (240 mg) を得た。

[0330] 製造例39

tert-ブチル 3-(2-ホルミル-1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート

(工程1) 製造例18で得られた4-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (840 mg) のジクロロメタン (9 mL) 溶液に、1-Boc-3-アミノアゼチジン (760 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.25 mL)、WSC塩酸塩 (1.06 g

)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(745 mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの水溶液を添加し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、tert-ブチル 3-(4-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.38 g)を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル 3-(4-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.38 g)の1,4-ジオキサン(40 mL)溶液に、水(6.45 mL)、過ヨウ素酸ナトリウム(3.06 g)、2,6-ルチジン(830 μL)および0.15 M四酸化オスミウム水溶液(480 μL)を添加し、室温にて終夜攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出した後、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、tert-ブチル 3-(4-ブロモ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(760 mg)を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル 3-(4-ブロモ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(110 mg)の1,4-ジオキサン(3 mL)溶液に、フェニルボロン酸(35 mg)、2 M炭酸ナトリウム水溶液(425 μL)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(23 mg)を混合し、マイクロ波照射下、90℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラ

フィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、表題化合物（84 mg）を得た。

[0331] 製造例40

tert-ブチル 3-(4-エチル-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート

（工程1）メチル ヒドラジノカルボキシレート（482 mg）のTHF（10 mL）溶液にメチル 2-クロロ-3-オキソバレレート（840 mg）を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル=90：10-50：50）することにより、メチル（3E）-2-クロロ-3-（メトキシカルボニルヒドラゾノ）ペンタノエート（1.13 g）を得た。

（工程2）上記工程1で得られたメチル（3E）-2-クロロ-3-（メトキシカルボニルヒドラゾノ）ペンタノエート（496 mg）のアセトニトリル（10 mL）溶液にトリエチルアミン（291 μL）を加え、室温で20分攪拌した。さらにメチルアミンのTHF溶液（7%、1.3 mL）、（tert-ブチルジメチルシリロキシ）アセトアルデヒド（799 μL）を加え、150℃にて20分間マイクロウェーブ反応装置で反応させた。反応液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル=80：20-50：50）することにより、メチル 2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシメチル）-4-エチル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（587 mg）を得た。

（工程3）上記工程2で得られたメチル 2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシメチル）-4-エチル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（587 mg）のメタノール（5 mL）溶液に4 N水酸化ナトリウム水溶液（1.17 mL）を加え100℃にて、1時間攪拌した。反応液に6 N塩酸（790 μL）を加え乾固し、5-エチル-2-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-イミダゾール-4-カルボン酸を得た。それをDMF（2 mL）に懸濁させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1

水和物 (288 mg)、1-Boc-3-アミノアゼチジン (320 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (958 μ L)、WSC塩酸塩 (541 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:メタノール=100:00-90:10) することにより、tert-ブチル 3-(4-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (326 mg) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られたtert-ブチル 3-(4-エチル-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (62.7 mg) を酢酸エチル (3 mL) に溶解させ、二酸化マンガンを (187 mg) を加え100°Cにて50分間加熱攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、濾液を濃縮し、表題化合物 (55.4 mg) を得た。

[0332] 製造例41

メチル 2-(1-(5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

(工程1) メチル 3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート (1.0 g) をジクロロメタン (32 mL) に溶解し、0°Cに冷却した後、トリエチルアミン (4.4 mL)、及び塩化アセチル (1.6 mL) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を分離後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラム精製 (ヘキサン:酢酸エチル=50:50-0:100) することにより、メチル 2-(1-アセトキシビニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (0.40 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたメチル 2-(1-アセトキシビニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (0.40 g) をメタノール (3 mL) に溶解し、アンモニア水溶液 (28%、1 mL) を加え

た。反応液を室温にて30分間攪拌した後濃縮し、水、酢酸エチルを加えた。有機層を分離後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20－30：70）することにより、メチル 2-アセチル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（0.19 g）を得た。

（工程3）上記工程2で得られたメチル 2-アセチル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（0.13 g）をメタノール（3.0 mL）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（0.1 g）を加え、室温にて15分間攪拌した。反応液にアセトン（1.0 mL）を加えた後、濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮することにより、メチル 2-（1-ヒドロキシエチル）-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレートを得た。

（工程4）上記工程3で得られたメチル 2-（1-ヒドロキシエチル）-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレートをジクロロメタン（3.0 mL）に溶解し、塩化チオニル（0.1 mL）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、得られた混合物をクロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、得られた残渣をカラム精製（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10－40：60）することにより、メチル 2-（1-クロロエチル）-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（0.12 g）を得た。

（工程5）上記工程4で得られたメチル 2-（1-クロロエチル）-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（0.03 g）のDMF（0.2 mL）溶液に、製造例1で得られる5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン（0.03 g）、及び炭酸カリウム（0.05 g）を加え、室温にて2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50－10：90）することにより、表題化合物（0.027 g）を得た。

[0333] 製造例 4 2

エチル 3 - ((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

(工程 1) エチル 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0. 2 0 g) の DMF (2. 0 m L) 溶液に N - クロロスクシンイミド (0. 2 0 g) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を分離後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮することにより、エチル 4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの粗体 (0. 2 4 g) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られたエチル 4 - クロロ - 2, 5 - ジメチル - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの粗体 (0. 2 4 g) を四塩化炭素 (5 m L) に溶解し、N - ブロモスクシンイミド (0. 6 3 g) 、及び 2, 2' - アゾビス (イソブチロニトリル) (0. 0 2 g) を加えた後、3 時間、加熱還流した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチルにて希釈し、水、亜硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 7 : 3 - 7 5 : 2 5) することにより、エチル 5 - (ブロモメチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルピラゾール - 3 - カルボキシレート (0. 1 0 g) を得た。

(工程 3) 上記工程 2 で得られた、エチル 5 - (ブロモメチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルピラゾール - 3 - カルボキシレート (0. 1 0 g) のアセトニトリル (0. 5 0 m L) 溶液に、製造例 1 で得られる 5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (0. 0 2 3 g) 、及び炭酸カリウム (0. 0 5 g) を加え、室温にて 1 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、不溶物を濾別した。濾液を濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 7 : 3 - 4 0 : 6 0) することにより、表題化合物 (0. 0 1 3 g) を得た。

[0334] 製造例 4 3

3 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

製造例 4 2 (工程 1) にて N - クロロスクシンイミドの代わりに N - ブロモスクシンイミドを用いた後、製造例 4 2 (工程 2、3) をおこない合成したエチル 3 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 2 3 g) を、1 , 4 - ジオキサソ (1 . 0 m L) に溶解し、メチルホウ酸 (0 . 0 4 6 g)、リン酸カリウム水溶液 (2 N , 0 . 1 0 m L)、及び (1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (I I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (0 . 0 0 4 g) を加えた。反応液を 1 1 0 ° C にて 1 5 時間攪拌した後、メチルホウ酸 (0 . 0 3 2 g)、リン酸カリウム水溶液 (2 N , 0 . 6 0 m L)、及び (1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (I I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (0 . 0 0 3 g) を加え、さらに 1 1 0 ° C にて 2 4 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、塩酸 (1 N) を加え、p H 2 とした。得られた混合物を酢酸エチルにて抽出し、有機層を分離後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣を逆相分取 H P L C (水 : アセトニトリル (0 . 1 % ギ酸)) にて精製し、表題化合物 (2 . 1 m g) を得た。

[0335] 製造例 4 4

2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸

(工程 1) 1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 (3 . 0 g) のジクロロメタン (8 0 m L) 溶液に、O - t e r t - ブチル - N , N' - ジイソプロピルイソ尿素 (1 5 . 0 g) を加え、4 5 ° C にて終夜攪拌した。反応液に、O - t e r t - ブチル - N , N' - ジイソプロピルイソ尿

素 (700 mg) を追加し、45℃にて9時間攪拌した。不溶物を濾去し、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) (300 mL) にて固体を洗浄した。濾液を濃縮し、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) (90 mL) を加え、析出した固体を濾去した。濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (3.5 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル 1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (500 mg) のTHF (5.0 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (0.65 mL) を加え、-78℃に冷却した。反応混合液にブチルリチウム (1.55 Mヘキサン溶液、3.30 mL) を滴下し、同温にて3時間攪拌した。DMF (0.59 mL) を添加し、-78℃にてさらに1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、室温まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル=100:0-80:20) することにより、tert-ブチル 2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (246 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル 2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (246 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (245 mg)、トリフルオロ酢酸 (168 μL)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (560 mg) を混合し、室温下1時間攪拌した。反応混合物に水、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: メタノール=100:0-90:10) することによりtert-ブチル 2-((5

— (tert-ブチル) — 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) — 1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (355 mg) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られた tert-ブチル 2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) — 1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (257 mg) をトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) に溶解させ、1時間後、反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチル、水、1N水酸化ナトリウム水溶液 (595 μ L) を加え、有機層を分離した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (223 mg) を得た。

[0336] 製造例45

2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) — 4-(ジフルオロメチル) — 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

(工程1) ジメチル 2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボキシレート (2.1 g) をTHF (13 mL) に溶解し、メタノール (0.65 mL)、トリフェニルホスフィン (2.3 g) を加えた。得られた混合物を水浴にて冷却し、DIAD (1.7 mL) をゆっくり加えた。反応液を室温にて20分間攪拌した後、水を加え濃縮した。得られた残渣をカラム精製 (ヘキサン: 酢酸エチル=95:5-30:70) することにより、ジメチル 2-ブロモ-1-メチルイミダゾール-4, 5-ジカルボキシレート (2.1 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られジメチル 2-ブロモ-1-メチルイミダゾール-4, 5-ジカルボキシレート (2.1 g) をTHF (25 mL) に溶解し、-78°Cにて水素化ジイソブチルアルミニウム (1Mトルエン溶液、10.5 mL) を加え、30分間攪拌した。反応液に酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (30%, 50 mL) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮

した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30－20：80）することにより、メチル 2-ブロモ-5-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（1.2 g）を得た。

（工程3）上記工程2で得られたメチル 2-ブロモ-5-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（1.2 g）をジクロロメタン（12 mL）に溶解し、室温にてビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（3.6 mL）を加えた。反応液を室温にて3時間攪拌した後、氷浴にて冷却した。反応液を0℃に冷却し水を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0－40：60）することにより、メチル 2-ブロモ-5-（ジフルオロメチル）-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（1.1 g）を得た。

（工程4）上記工程3で得られたメチル 2-ブロモ-5-（ジフルオロメチル）-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（0.79 g）のTHF（15 mL）溶液を-78℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド（2 M THF 溶液、0.75 mL）を5分間かけて加えた。反応液を-78℃にて40分間攪拌した後、DMF（1.2 mL）を加え、0℃までゆっくり昇温した。反応液に、2 N 塩酸（3.5 mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（30 mL）の混合物を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0－50：50）することにより、メチル 5-（ジフルオロメチル）-2-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（0.50 g）を得た。

（工程5）上記工程4で得られたメチル 5-（ジフルオロメチル）-2-ホルミル-3-メチルイミダゾール-4-カルボキシレート（45 mg）と、製造例1で得られる5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-イン

ダゾール-3-アミン (49 mg) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、TFA (0.032 mL) を加え、5 分間攪拌した。生じた懸濁液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (84 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び水にて洗浄した。有機層を分離後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 - 0 : 100) することにより、メチル 2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (60 mg) を得た。

(工程6) 上記工程5で得られるメチル 2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (244 mg)、THF (5 mL)、メタノール (2.0 mL)、及び2 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) の混合物を室温にて30分間攪拌した後、2 N塩酸 (1.1 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチルにて抽出し、有機層を食塩水 (20%) にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下濃縮することにより、表題化合物の粗体 (251 mg) を得た。

[0337] 製造例 46

tert-ブチル 2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

(工程1) 製造例11にて得られるメチル 4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (400 mg) のTHF (5 mL) 溶液に、メタノール (120 μL)、トリフェニルホスフィン (870 mg) およびDIAD (660 μL) を加え、室温下30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル

) することにより、メチル 4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (280 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1にて得られたメチル 4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (280 mg) のエタノール溶液 (2 mL) に、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を添加し、室温下1時間攪拌した。溶液を減圧下留去した後、5 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶液を減圧下留去し、粗4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (237 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2にて得られた4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (237 mg) のTHF (10 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (400 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (720 mg) を混合し、50℃にて4時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1 N塩酸、0.5 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (233 mg) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られたtert-ブチル 4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (233 mg) のTHF (12 mL) 溶液に、窒素雰囲気下2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (0.811 mL) を加え、-78℃に冷却した。反応混合液にブチルリチウム (1.55 Mヘキサン溶液、3.78 mL) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。DMF (0.47 mL) を添加し、-78℃にてさらに1時間攪拌した。反応混合液に水、10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 4-フルオロ-2-ホ

ルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (84 mg) を得た。(工程5) 上記工程4にて得られたtert-ブチル 4-フルオロ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (84 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (75 mg)、トリフルオロ酢酸 (170 μ L)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (142 mg) を混合し、室温下15分間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、表題化合物 (103 mg) を得た。

[0338] 製造例47

2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

(工程1) 製造例13 (工程1) で得られたメチル 4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1 g) の四塩化炭素溶液 (20 mL) に、窒素雰囲気下N-ブロモスクシンイミド (1.3 g)、アゾビスイソブチロニトリル (120 mg) を混合し、95°Cにて終夜攪拌した。反応混合物をろ過後、溶液を減圧下留去し、粗体をカラム精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することでメチル 2-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (930 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたメチル 2-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (730 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (26 mL) に対し、-78°Cにて2Mイソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (3.5 mL) を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミドを滴下した後、-20°Cに昇温し、さらに1時間攪拌を行った。反応混合物に1N塩

酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶液を減圧下留去し、粗体をカラム精製（ヘキサン：酢酸エチル）することで、メチル 4-クロロ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（460mg）を得た。

（工程3）上記工程2にて得られたメチル 4-クロロ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（290mg）のジクロロメタン（6mL）溶液に、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン（290mg）、トリフルオロ酢酸（220μL）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（550mg）を混合し、室温下15分間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル 2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（430mg）を得た。（工程4）上記工程3にて得られたメチル 2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（85mg）のエタノール溶液（1mL）に、5N水酸化ナトリウム水溶液（1mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合液を減圧下留去し、5N塩酸を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶液を減圧下留去し、表題化合物（70mg）を得た。

[0339] 製造例48

tert-ブチル 3-(2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート

製造例37で得られる *tert*-ブチル 3-(2-ホルミル-1-イソプロピル-4-メチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (148 mg) のジクロロメタン (3.0 mL) に、製造例1で得られる 5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-アミン (86 mg)、トリフルオロ酢酸 (59 μ L)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (246 mg) を混合し、室温下1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:メタノール=100:0-80:20) することにより、表題化合物 (140 mg) を得た。

[0340] 製造例49

tert-ブチル 3-(2-((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -1, 4-ジメチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート

製造例36で得られる *tert*-ブチル 3-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (55.5 mg)、製造例1で得られる 5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-アミン (33 mg) にジクロロメタン (4.0 mL)、トリフルオロ酢酸 (40 μ L) を加え、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (60 mg) を加えた。室温にて35分間、攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、表題化合物 (71.3 mg) を得た。

[0341] 製造例50

tert-ブチル 3-(2-((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-(ジフルオ

ロメチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド
) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (工程 1) 1 H - イミダゾール - 4,
5 - ジカルボン酸ジメチル (13.5 g) の DMF (135 mL) 溶液に炭
酸カリウム (20.3 g)、2 - ヨードプロパン (24.9 g) を加え 50
°C にて 9 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム、水を加え、酢酸エ
チルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて
乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー
精製 (ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、1 - イソプロピル - 1 H -
イミダゾール - 4, 5 - ジカルボン酸ジメチル (16.3 g) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール -
4, 5 - ジカルボン酸ジメチル (16.3 g) の THF (200 mL) 溶液
をドライアイス - アセトン浴で冷却し、1 M 水素化ジイソブチルアルミニウ
ムのトルエン溶液 (79.3 mL) を加えた。反応後、ロッシェル塩 (10
0 g) の水溶液 (200 g) を加え 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水層
を酢酸エチルにて抽出をおこなった。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、
濾過後、溶媒を留去することにより、5 - ホルミル - 3 - イソプロピルイミ
ダゾール - 4 - カルボン酸メチル (14.1 g) を得た。

(工程 3) 上記工程 2 で得られた 5 - ホルミル - 3 - イソプロピルイミダゾ
ール - 4 - カルボン酸メチル (12.5 g) のジクロロメタン (140 mL)
) 溶液に、ビス (2 - メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (5
3.0 mL) を加え 45 °C にて 100 分間攪拌した。反応液を氷浴にて冷
却し、ゆっくりと水を加えた。クロロホルムにて抽出し、硫酸ナトリウムに
て乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー
精製 (ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、4 - (ジフルオロメチル)
) - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (10
.3 g) を得た。(工程 4) 上記工程 3 で得られた 4 - (ジフルオロメチル)
) - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (10
.3 g) のエタノール (150 mL) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液

(5.2 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、5 N塩酸(80 mL) を加えた。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(9.64 g) を得た。

(工程5) 上記工程4で得られた4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(9.64 g) のDMF(90 mL) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(8.49 g)、1-Boc-3-アミノアゼチジン(8.35 mL)、ジイソプロピルエチルアミン(23.2 mL)、WSC塩酸塩(10.2 g) を加えた。45℃にて9時間反応した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル) することで、tert-ブチル 3-(4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(15.9 g) を得た。

(工程6) 上記工程5で得られるtert-ブチル 3-(4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(5.0 g) にTHF(100 mL)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(11.9 mL) を加え、ドライアイス-アセトン浴にて冷却し、ブチルリチウム(2.6 Mヘキサン溶液、33.0 mL) を15分かけて加えた。ドライアイス-アセトン浴にて冷却しながら、1時間攪拌し、DMF(1.32 mL) を加え、さらに30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル) することで、tert-ブチル 3-(4-(ジフルオロメチル)-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(15.9 g) を得た。

ールー5ーカルボキサミド)アゼチジンー1ーカルボキシレート(3.55g)を得た。

(工程7)上記工程6で得られるtert-ブチル3-(4-(ジフルオロメチル)-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.00g)、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン(608mg)のTHF(10mL)溶液にトリフルオロ酢酸(396μL)を加え、室温にて30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(274mg)を20分間隔で3回加え、その後室温で、1時間攪拌した。反応液を、氷浴で冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することで表題化合物(1.48g)を得た。

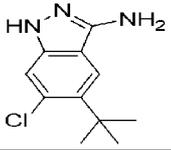
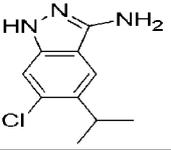
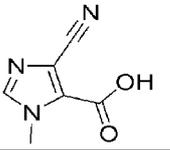
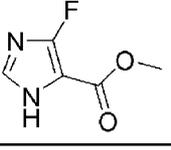
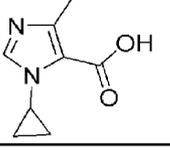
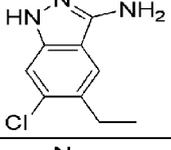
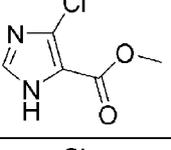
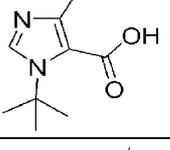
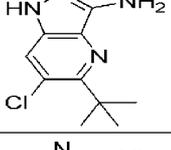
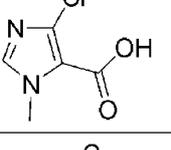
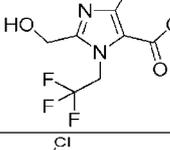
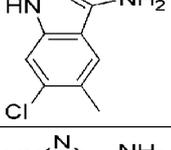
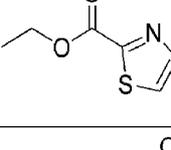
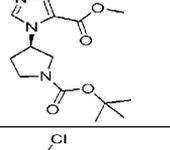
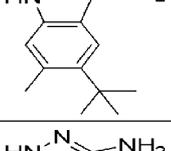
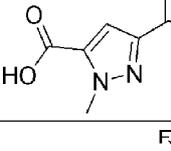
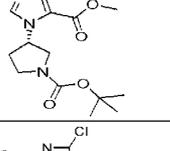
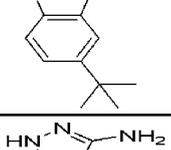
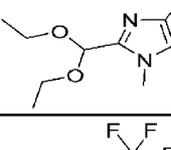
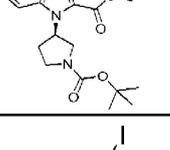
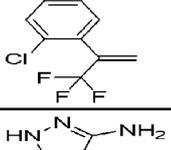
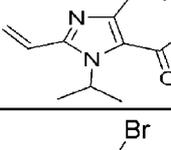
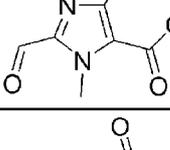
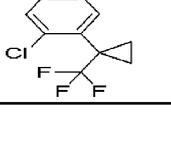
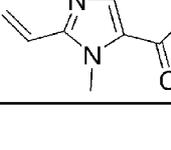
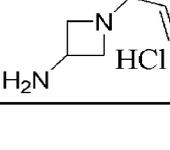
[0342] 製造例51

メチル (R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

製造例25で得られるメチル (R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(2.16g)、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン(1.34g)のTHF(30mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1.00mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(600mg)を60分間隔で5回加え、その後室温で、80分攪拌した。反応液に、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー精製(クロロホル

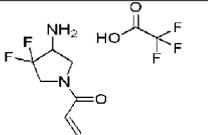
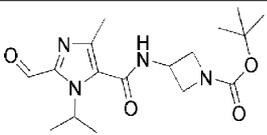
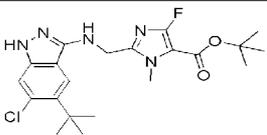
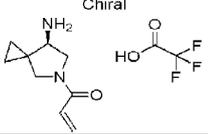
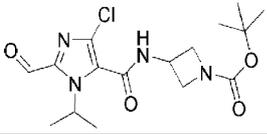
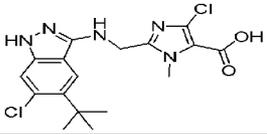
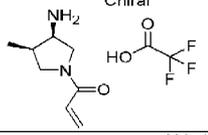
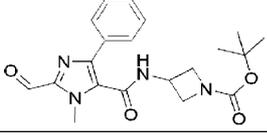
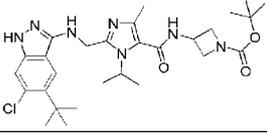
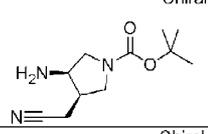
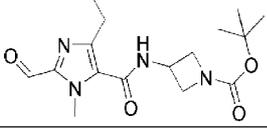
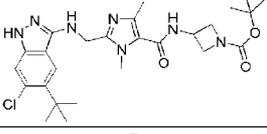
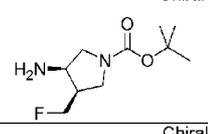
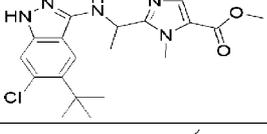
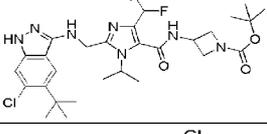
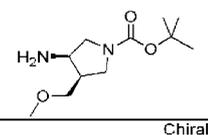
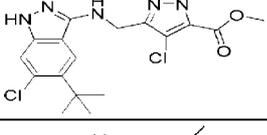
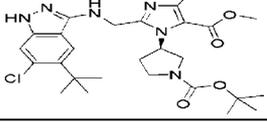
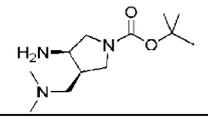
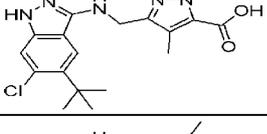
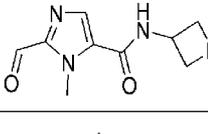
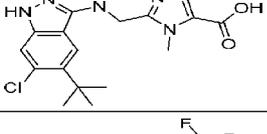
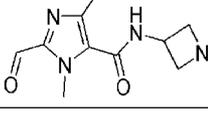
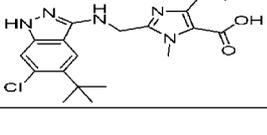
ム：エタノール）し、濃縮後、得られた固体を集め、表題化合物（2.81g）を得た。

[0343] [表1]

1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		17		26	
9		18		27	

[0344]

[表2]

製造例	構造	製造例	構造	製造例	構造
28		37		46	
29		38		47	
30		39		48	
31		40		49	
32		41		50	
33		42		51	
34		43			
35		44			
36		45			

[0345] 実施例 1

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 1 で得られる 5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - アミン (18.3 mg)、製造例 35 で得られる N - (1 -

アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (26.0 mg) のジクロロメタン (2.00 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 μ L) を加え、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (30 mg) を加えた。室温にて1時間、攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : エタノール) することにより、表題化合物 (25.2 mg) を得た。

[0346] 実施例 2

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 (500 mg)、1-Boc-3-アミノアゼチジン (344 mg) のDMF (6.0 mL) 溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL)、HATU (900 mg) を加えた。室温にて、3時間30分攪拌し、水と10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 3-(2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (642 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル 3-(2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (642 mg)、トリブチルビニルスズ (600 μ L)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (60 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液を、100℃にて、終夜攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル)

することにより、tert-ブチル 3-(4-メチル-2-ビニルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (516 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル 3-(4-メチル-2-ビニルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (516 mg) の1, 4-ジオキサソラン (12 mL)、水 (3.0 mL) 溶液に、2, 6-ルチジン (372 μL)、過ヨウ素酸ナトリウム (1.37 g) を加え、次に1%四酸化オスミウム水溶液 (820 μL) を加えた。室温にて4時間攪拌した後、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、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム: エタノール) することにより、tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (336 mg) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られたtert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートと、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (22 mg) のジクロロメタン (2.00 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 μL) を加え、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (30 mg) を加えた。室温にて、2時間攪拌した後、反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 3-(2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アミノアゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

(工程5) 上記工程4で得られたtert-ブチル 3-(2-((5-

(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アミノアゼチジン-1-カルボキシレートにトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。トリフルオロ酢酸を留去し、THF (4.0 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (500 μL)、1 M塩化アクリロイルのアセトニトリル溶液 (80 μL) を加えた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:エタノール) することにより、表題化合物 (12.5 mg) を得た。

[0347] 実施例 3

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 2 (工程 4) で用いた tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例 36 で得られる tert-ブチル 3-(2-ホルミル-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートを用いる以外は、実施例 2 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (45.8 mg) を得た。

[0348] 実施例 4

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(1-(5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程 1) 製造例 41 で得られるメチル 2-(1-(5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (27 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 m

L) を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液に、5 N塩酸 (0.2 mL) を加え、溶媒を濃縮し、粗2-[1-[(5-tert-ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] エチル]-3-メチル-イミダゾール-4-カルボン酸を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた粗2-[1-[(5-tert-ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ] エチル]-3-メチル-イミダゾール-4-カルボン酸に、製造例27で得られる1-(3-アミノアゼチジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン 塩酸塩 (13.5 mg) とDMF (2.0 mL) を加え、さらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン (56 μL)、HATU (32 mg) を加えた。逆相分取HPLC (水: アセトニトリル (0.1%ギ酸)) にて精製し、表題化合物 (14 mg) を得た。

[0349] 実施例5

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル-d2)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例36 (工程2) で用いられるDMFの代わりに、DMF-d7を用いる以外は、製造例36 (工程2) と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-(2-(ホルミル-d)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (72.5 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル 3-(2-(ホルミル-d)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (36 mg)、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (22 mg) にジクロロメタン (4.0 mL)、トリフルオロ酢酸 (30 μL) を加え、シアノ重水素化ホウ素ナトリウム (24 mg) を加えた。室温にて7

0分間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：エタノール）することにより、tert-ブチル 3-（2-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル-d2）-1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アミノアゼチジン-1-1-カルボキシレート（33.9mg）を得た。

（工程3）実施例2（工程5）で用いたtert-ブチル 3-（2-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド）アミノアゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られたtert-ブチル 3-（2-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル-d2）-1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アミノアゼチジン-1-1-カルボキシレート（33.9mg）を用いる以外は、実施例2（工程5）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（24.2mg）（D化率75%）を得た。

[0350] 実施例6

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-3-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例4（工程1）で用いられるメチル 2-（1-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）エチル）-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、製造例42で得られるエチル 3-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（12.6mg）を

用いる以外は、実施例4（工程1，2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（7.7mg）を得た。

[0351] 実施例7

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）チアゾール-4-カルボキサミド

（工程1）製造例14で得られる2-エトキシカルボニルチアゾール-4-カルボン酸（319mg）、1-Boc-3-アミノアゼチジン（253mg）のDMF（2.0mL）溶液にN，N-ジイソプロピルエチルアミン（672 μ L）、HATU（599mg）を加えた。室温にて、30分攪拌し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、エチル 4-（（1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル）カルバモイル）チアゾール-2-カルボキシレート（319mg）を得た。

（工程2）上記工程1で得られるエチル 4-（（1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル）カルバモイル）チアゾール-2-カルボキシレート（319mg）のエタノール（5.0mL）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（71.2mg）を加え、室温にて、1時間攪拌した。反応液に、2N塩酸を加え、反応液を濃縮し、得られた残渣に、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル）することにより、tert-ブチル 3-（（2-（ヒドロキシメチル）チアゾール-4-カルボニル）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシレート（260mg）を得た。

（工程3）上記工程2で得られるtert-ブチル 3-（（2-（ヒドロキシメチル）チアゾール-4-カルボニル）アミノ）アゼチジン-1-カル

ボキシレート（130 mg）の酢酸エチル（10 mL）溶液に二酸化マンガン（405 mg）を加え、100℃にて、2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮することにより、tert-ブチル 3-（（2-ホルミルチアゾール-4-カルボニル）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシレート（114 mg）を得た。

（工程4）実施例2（工程4）で用いられるtert-ブチル 3-（2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程3で得られるtert-ブチル 3-[（2-ホルミルチアゾール-4-カルボニル）アミノ]アゼチジン-1-カルボキシレート（40.2 mg）を用いる以外は、実施例2（工程4, 5）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（26.6 mg）を得た。

[0352] 実施例8

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）チアゾール-5-カルボキサミド

実施例2（工程1）で用いられる2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸の代わりに2-ブロモチアゾール-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例2（工程1-5）と同様の方法をおこなうことにより 表題化合物（4.90 mg）を得た。

[0353] 実施例9

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-3-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

（工程1）製造例15で得られる3-（エトキシカルボニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（150 mg）、1-Boc-3-アミノアゼチジン（165 mg）のDMF（4.0 mL）溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（140 mg）、トリエチルアミン（400

μL ）、WSC塩酸塩（300 mg）を加えた。室温にて、終夜攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、エチル 5-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）カルバモイル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（205 mg）を得た。

（工程2）上記工程1で得られたエチル 5-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）カルバモイル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（205 mg）のTHF（3.0 mL）溶液に、1 M水素化ホウ素リチウムのTHF溶液（600 μL ）を加え、60°Cにて90分間、攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（酢酸エチル：エタノール）することにより、tert-ブチル 3-（3-（ヒドロキシメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（167 mg）を得た。

（工程3）実施例7（工程3）で用いられるtert-ブチル 3-（（2-（ヒドロキシメチル）チアゾール-4-カルボニル）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られるtert-ブチル 3-（3-（ヒドロキシメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（167 mg）を用いる以外は、実施例7（工程3）と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-（3-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（110 mg）を得た。

（工程4）実施例2（工程4）で用いられるtert-ブチル 3-（2-

ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程3で得られる tert-ブチル 3-(3-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (28 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (17.2 mg) を得た。

[0354] 実施例10

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-3-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例4 (工程2) で用いられる 2-[1-[(5-tert-ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]エチル]-3-メチル-イミダゾール-4-カルボン酸の代わりに、製造例43で得られる 3-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例4 (工程2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (1.29 mg) を得た。

[0355] 実施例11

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 実施例2 (工程1) で用いられる 2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸の代わりに 4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸 (1.00 g) を用いる以外は、実施例2 (工程1) と同様の方法をおこなうことにより tert-ブチル 3-(4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.64 g) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られる tert-ブチル 3-(4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (76

mg) の THF (5.0 mL) 溶液にジイソプロピルアミン (200 μ L) を加え、ドライアイス-アセトン浴にて冷却した。ブチルリチウム (1.55 Mヘキサン溶液、0.60 mL) を加え、1時間攪拌した。内温を-16度まで昇温し、DMF (200 μ L) を加えた後、反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に、水と10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (42.2 mg) を得た。

(工程3) 実施例2 (工程4) で用いた tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られる tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (42.2 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (41.5 mg) を得た。

[0356] 実施例12

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例37 (工程1) で用いられる2-プロパノールの代わりに、エタノールを用いる以外は、製造例37 (工程1-3) と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-(2-ホルミル-1-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (428 mg) を得た。

(工程2) 実施例2 (工程4) で用いた tert-ブチル 3-(2-ホル

ミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られる tert-ブチル 3-(2-ホルミル-1-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (30.9 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (18.0 mg) を得た。

[0357] 実施例13

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2 (工程4) で用いた tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例37で得られる tert-ブチル 3-(2-ホルミル-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (91.0 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (31.0 mg) を得た。

[0358] 実施例14

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

製造例37 (工程1) で用いられる 2-プロパノールの代わりに、2-メトキシエタノールを用いる以外は、製造例37 (工程1-3)、続けて実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (20.7 mg) を得た。

[0359] 実施例15

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 - ベンジル - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 37 (工程 1) で用いられる 2 - プロパノールの代わりに、ベンジルアルコールを用いる以外は、製造例 37 (工程 1 - 3)、続けて実施例 2 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (30.2 mg) を得た。

[0360] 実施例 16

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 37 (工程 1) で用いられる 2 - プロパノールの代わりに、N, N - ジメチルエタノールアミンを用いる以外は、製造例 37 (工程 1 - 3)、続けて実施例 2 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (9.0 mg) を得た。

[0361] 実施例 17

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - シクロペンチル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 37 (工程 1) で用いられる 2 - プロパノールの代わりに、シクロペンタノールを用いる以外は、製造例 37 (工程 1 - 3)、続けて実施例 2 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (20.5 mg) を得た。

[0362] 実施例 18

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 - ブチル - 2 - (((

5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)
アミノ)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

製造例37(工程1)で用いられる2-プロパノールの代わりに、1-ブタノールを用いる以外は、製造例37(工程1-3)、続けて実施例2(工程4,5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(18.3mg)を得た。

[0363] 実施例19

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-メチル-1-プロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

製造例37(工程1)で用いられる2-プロパノールの代わりに、1-プロパノールを用いる以外は、製造例37(工程1-3)、続けて実施例2(工程4,5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(20.5mg)を得た。

[0364] 実施例20

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-1-(sec-ブチル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

製造例37(工程1)で用いられる2-プロパノールの代わりに、2-ブタノールを用いる以外は、製造例37(工程1-3)、続けて実施例2(工程4,5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(26.3mg)を得た。

[0365] 実施例21

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-

ーカルボキサミド

(工程1) 4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (2.0 g)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (2.98 g) の2-プロパノール懸濁液を、マイクロウェーブ反応装置を用い150℃に加熱した。45分後、内圧が上昇し装置が停止したため、徐々に開封し減圧した後、再度、150℃にて16時間反応させた。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル) することにより、1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (290 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られる1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (328 mg) のエタノール (5.0 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (735 mg) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用い160℃、20時間反応させた。反応液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:酢酸エチル:メタノール) することにより、1-(ジフルオロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (55.7 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られた1-(ジフルオロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (55.7 mg) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、4N水酸化ナトリウム水溶液 (90 μL) を加え、室温にて、終夜攪拌した。反応液に、6N塩酸 (60 μL) を加え、溶媒を濃縮し、粗1-(ジフルオロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を得た。

(工程4) 上記工程3で得られた粗1-(ジフルオロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸に、1-Boc-3-アミノアゼチジン (62 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (36.6 mg)、DMF (1.0 mL)、N,N-ジイソ

プロピルエチルアミン（121 μ L）、WSC塩酸塩（96.0 mg）を加えた。室温にて、3日間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：メタノール）することにより、tert-ブチル 3-（1-（ジフルオロメチル）-2-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（80.0 mg）を得た。

（工程5）実施例7（工程3）で用いられるtert-ブチル 3-（（2-（ヒドロキシメチル）チアゾール-4-カルボニル）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程4で得られるtert-ブチル 3-（1-（ジフルオロメチル）-2-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（23.0 mg）を用いる以外は、実施例7（工程3）と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-（1-（ジフルオロメチル）-2-ホルミル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（20.3 mg）を得た。

（工程6）実施例2（工程4）で用いられるtert-ブチル 3-（2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程5で得られるtert-ブチル 3-（1-（ジフルオロメチル）-2-ホルミル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（20.3 mg）を用いる以外は、実施例2（工程4，5）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（3.2 mg）を得た。

[0366] 実施例22

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-メチル-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 2 1 (工程 4) で用いられる 1 - (ジフルオロメチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、製造例 2 2 で得られる 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 (162 mg) を用いる以外は、実施例 2 1 (工程 4 - 6) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (25.7 mg) を得た。

[0367] 実施例 2 3

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 3 6 (工程 1) で用いられる 1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、製造例 2 0 で得られる 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸を用いる以外は、製造例 3 6 (工程 1, 2)、続けて実施例 2 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (12.2 mg) を得た。

[0368] 実施例 2 4

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 - (tert - ブチル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 3 6 (工程 1) で用いられる 1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、製造例 2 1 で得られる 1 - (tert - ブチル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸を用いる以外は、製造例 3 6 (工程 1, 2)、続けて実施例 2 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (35.0 mg) を得た。

[0369] 実施例 2 5

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (te

rt-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例16で得られる2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(220mg)、製造例27で得られる1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 塩酸塩(240mg)とDMF(2.0mL)を混ぜ、さらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(770 μ L)、HATU(570mg)を加えた。室温にて1時間攪拌し、水(1mL)を加え、溶媒を留去した。得られた残渣に、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(190mg)を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたN-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(ジエトキシメチル)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(180mg)にTHF(5.5mL)、水(3.9mL)、トリフルオロ酢酸(560 μ L)を加え、45 $^{\circ}$ Cにて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-ホルミル-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(170mg)を得た。

(工程3) 実施例1で用いたN-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドの代わりに、上記工程2で得られたN-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-ホルミル-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H

ーイミダゾールー5ーカルボキサミド（40mg）用いる以外は、実施例1と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（20.6mg）を得た。

[0370] 実施例26

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

（工程1）製造例1で得られる5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン（35.8mg）、製造例26で得られるメチル 2-ホルミル-4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（47mg）のジクロロメタン（1.00mL）溶液にトリフルオロ酢酸（30μL）を加え、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（35mg）を加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応液に水を加え、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル 2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（23mg）を得た。

（工程2）実施例4（工程1）で用いたメチル 2-（1-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）エチル）-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られたメチル 2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（23mg）用いる以外は、実施例4（工程1，2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（8.2mg）を得た。

[0371] 実施例27

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-4-ブロモ-2-（（

(5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例18で得られる4-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(840mg)、1-Boc-3-アミノアゼチジン(759mg)のジクロロメタン(9.0mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(744mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.25mL)、WSC塩酸塩(1.06g)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、tert-ブチル 3-(4-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.38g)を得た。

(工程2) 実施例2(工程3)で用いられるtert-ブチル 3-(4-メチル-2-ビニルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られたtert-ブチル 3-(4-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(35mg)を用いる以外は、実施例2(工程3-5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(8.0mg)を得た。

[0372] 実施例28

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例19で得られる4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(252mg)、1-Boc-3-アミノアゼチジン

(400 mg) と DMF (3.0 mL) を加え、さらに N, N-ジイソプロピルエチルアミン (750 μ L)、HATU (750 mg) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 3-(4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (263 mg) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られる tert-ブチル 3-(4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (263 mg)、THF (7.0 mL)、及び 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (600 μ L) をドライアイス-アセトン浴にて冷却し、ブチルリチウム (1.55 M ヘキサン溶液、2.0 mL) を 15 分かけて加えた。ドライアイス-アセトン浴にて冷却しながら、2 時間攪拌した後、DMF (350 μ L) を加え、さらに 1 時間攪拌した。水、10% リン酸水溶液を加え、室温まで昇温した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム: エタノール) することにより、tert-ブチル 3-(4-シアノ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (199 mg) を得た。

(工程 3) 実施例 2 (工程 4) で用いた tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程 2 で得られる tert-ブチル 3-(4-シアノ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (54 mg) を用いる以外は、実施例 2 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (27.3 mg) を得た。

[0373] 実施例 29

N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- ((5- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 2, 4-ジクロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (500 mg)、アミド硫酸 (542 mg) の1, 4-ジオキサン (20 mL)、水 (20 mL) の混合溶液に亜塩素酸ナトリウム (380 mg) を加え、室温にて30分間攪拌した。10%リン酸水溶液、酢酸エチルを加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、2, 4-ジクロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (536 mg) を得た。

(工程2) 実施例2 (工程1) で用いられる2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸の代わりに、上記工程1で得られた2, 4-ジクロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (536 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程1-5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (63 mg) を得た。

[0374] 実施例 30

N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- ((5- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例38 (工程1) で用いられるメチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートに代わり、製造例11で得られるメチル 4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートを用い、2-プロパノールの代わりに、メタノールを用いる以外は、製造例38 (工程1-4) と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3- (4-フルオロ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カル

ボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (150 mg) を得た。

(工程2) 実施例2 (工程4) で用いた tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程1 で得られる tert-ブチル 3-(4-フルオロ-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (75 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (55.0 mg) を得た。

[0375] 実施例31

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-エチル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2 (工程4) で用いた tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例40 で得られる tert-ブチル 3-(4-エチル-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (55.4 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (30.5 mg) を得た。

[0376] 実施例32

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例17 で得られる 1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (224 mg)、1-Boc-3-アミノアゼチジン (190 mg) のDMF (3.0 mL

) 溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (190 μL)、HATU (380 mg) を加えた。室温にて、1時間攪拌し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 3-(1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (359 mg) を得た。

(工程2) 実施例2 (工程3) で用いられる tert-ブチル 3-(4-メチル-2-ビニルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られた tert-ブチル 3-(1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (49.5 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程3-5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (28.8 mg) を得た。

[0377] 実施例33

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2 (工程5) で用いた tert-ブチル 3-(2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アミノアゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例50で得られる tert-ブチル 3-(2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.48 g) を用いる以外は、実施例2 (工程5)

と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（503mg）を得た。

[0378] 実施例34

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

（工程1）製造例38（工程1）で用いられるメチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、製造例11で得られるメチル 4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートを用いる以外は、製造例38（工程1-4）と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-（4-フルオロ-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（150mg）を得た。

（工程2）実施例2（工程4）で用いたtert-ブチル 3-（2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られるtert-ブチル 3-（4-フルオロ-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（107mg）を用いる以外は、実施例2（工程4, 5）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（65mg）を得た。

[0379] 実施例35

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2（工程4）で用いたtert-ブチル 3-（2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例38で得られるtert-ブチル 3-（4-クロ

ロ-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (111mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (64mg) を得た。

[0380] 実施例36

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル-d2)-4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例50 (工程6) で用いられるDMFの代わりに、DMF-d7を用いる以外は、製造例50 (工程6) と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-(4-(ジフルオロメチル)-2-(ホルミル-d)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (165mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル 3-(4-(ジフルオロメチル)-2-(ホルミル-d)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (77mg)、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (35mg) にメタノール-d4 (1mL) を加え、溶解させた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に、再度メタノール-d4 (1mL) を加え、溶解させた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にジクロロメタン (3.0mL)、トリフルオロ酢酸-d (40μL) を加え、シアノ重水素化ホウ素ナトリウム (22mg) を加えた。室温にて50分間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム: エタノール) することにより、tert-ブチル 3-(2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3

－イル) アミノ) メチル－d 2) －4－ (ジフルオロメチル) －1－イソプロピル－1 H－イミダゾール－5－カルボキサミド) アゼチジン－1－カルボキシレート (67.8 mg) を得た。

(工程3) 実施例2 (工程5) で用いた tert-ブチル 3-(2-((5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アミノアゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程2 で得られた tert-ブチル 3-(2-((5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル-d 2) -4-(ジフルオロメチル) -1-イソプロピル-1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (67.8 mg) を用いる以外は、実施例2 (工程5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (45.0 mg) (D化率>95%) を得た。

[0381] 実施例37

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((6-クロロ-5-メチル-1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル)-1-メチル-1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1 で用いた 5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-アミンの代わりに製造例5 で得られる 6-クロロ-5-メチル-1 H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は、実施例1 と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (15.9 mg) を得た。

[0382] 実施例38

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((6-クロロ-5-ビニル 1 H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル)-1-メチル-1 H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1 で用いた 5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1 H-インダゾール-3-アミンの代わりに製造例2 で得られる 6-クロロ-5-ビニル-1 H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は、実施例1 と同様の方法

をおこなうことにより、表題化合物（14.8 mg）を得た。

[0383] 実施例39

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（6-クロロ-5-エチル-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1で用いた5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに製造例3で得られる6-クロロ-5-エチル-1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（35.2 mg）を得た。

[0384] 実施例40

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1で用いた5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに製造例4で得られる5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミンを用いる以外は、実施例1と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（21.4 mg）を得た。

[0385] 実施例41

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-メチル-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2（工程4）で用いられる5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに、製造例6で得られる5-（tert-ブチル）-6-メチル-1H-インダゾール-3-アミンを用い、tert-ブチル 3-（2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例36

で得られる *tert*-ブチル 3-(2-ホルミル-1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートをを用いる以外は、実施例2(工程4, 5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(18.6mg)を得た。

[0386] 実施例42

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(*tert*-ブチル)-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2(工程4)で用いられる5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに、製造例7で得られる5-(*tert*-ブチル)-1H-インダゾール-3-アミンを用い、*tert*-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例37で得られる *tert*-ブチル 3-(2-ホルミル-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートをを用いる以外は、実施例2(工程4, 5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(29.1mg)を得た。

[0387] 実施例43

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-4-クロロ-2-(((6-クロロ-5-(3,3,3-トリフルオロプロ-1-エン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2(工程4)で用いられる5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに、製造例8で得られる6-クロロ-5-(3,3,3-トリフルオロプロ-1-エン-2-イル)-1H-インダゾール-3-アミンを用い、*tert*-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例38で得られる *tert*-ブチル 3-(

4-クロロ-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートを用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (8.0 mg) を得た。

[0388] 実施例44

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-4-クロロ-2-((6-クロロ-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2 (工程4) で用いられる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに、製造例9で得られる6-クロロ-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-インダゾール-3-アミンを用い、tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例38で得られるtert-ブチル 3-(4-クロロ-2-ホルミル-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートを用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (10.0 mg) を得た。

[0389] 実施例45

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-4-クロロ-2-((6-クロロ-5-イソプロピル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2 (工程4) で用いられる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに、製造例10で得られる6-クロロ-5-イソプロピル-1H-インダゾール-3-アミンを用い、tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例38で得ら

れる *tert*-ブチル 3-(4-クロロ-2-ホルミル-1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートを用いる以外は、実施例2(工程4, 5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(23.3mg)を得た。

[0390] 実施例46

N-(1-(2-((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボニル)アゼチジン-3-イル)アクリルアミド

(工程1) 製造例44で得られる2-((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボン酸(18.9mg)、3-N-BOC-アミノアゼチジン(22.9mg)のDMF(1.5mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(10.0mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(42.7 μ L)、WSC塩酸塩(21.6mg)を加えた。室温にて終夜攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(酢酸エチル:メタノール)することにより、*tert*-ブチル(1-(2-((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボニル)アゼチジン-3-イル)カーバメート(24.8mg)を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた*tert*-ブチル(1-(2-((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1*H*-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボニル)アゼチジン-3-イル)カーバメート(24.8mg)にトリフルオロ酢酸(1.5mL)を加えた。室温にて、10分間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣に、THF(2.0mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(159 μ L)を加え、続けて、塩化アクリロイル(3.78 μ

L) を含むアセトニトリル溶液 (100 μ L) を加えた。室温にて15分間攪拌した後、反応液にメタノール (2.0 mL) を加え、反応液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:メタノール) することにより、表題化合物 (10.4 mg) を得た。

[0391] 実施例 47

N-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、1-(4-アミノピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン塩酸塩 (9.7 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (21.4 mg) を得た。

[0392] 実施例 48

N-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程 1) 実施例 46 (工程 1) で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (9.5 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1) と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-(2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシレート (27.5 mg) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られた tert-ブチル 3-(2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシレート (27.5 mg) にクロロホルム (1.0 mL)、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。室温にて、30

分間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣に、THF（1.0 mL）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（129 μ L）を加え、氷浴にて、反応液を冷やし、無水アクリロイル（5.4 μ L）を加えた。15分間攪拌した後、反応液に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：メタノール）することにより、表題化合物（16.6 mg）を得た。

[0393] 実施例 49

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-N,1,4-トリメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 46（工程 1）で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル 3-（メチルアミノ）アゼチジン-1-カルボキシレート（9.5 mg）を用いる以外は、実施例 46（工程 1、2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（15.0 mg）を得た。

[0394] 実施例 50

1-（4-（2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボニル）ピペラジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン

実施例 46（工程 1）で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート（17.3 mg）を用いる以外は、実施例 46（工程 1、2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（16.4 mg）を得た。

[0395] 実施例 51

N-（1-（2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-1,4-ジメチル-1H-イ

ミダゾール-5-カルボニル) アゼチジン-3-イル) -N-メチルアクリルアミド

実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル N-(アゼチジン-3-イル) -N-メチルカーバメート塩酸塩 (23.7 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (19.9 mg) を得た。

[0396] 実施例52

N-((2R*, 3R*)-1-アクリロイル-2-メチルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、シス-tert-ブチル 3-アミノ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (17.3 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (18.0 mg) を得た。

[0397] 実施例53

N-(1-アクリロイル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、製造例28で得られる1-(4-アミノ-3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン トリフルオロ酢酸塩 (26.9 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (7.7 mg) を得た。

[0398] 実施例54

(R) - N - (5 - アクリロイル - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 7 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3 - N - BOC - アミノアゼチジンの代わりに、製造例 29 で得られる (R) - 1 - (7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 5 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩 (38.9 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (22.3 mg) を得た。

[0399] 実施例 55

N - ((3R, 4R) - 1 - アクリロイル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3 - N - BOC - アミノアゼチジンの代わりに、製造例 30 で得られる 1 - ((3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩 (37.3 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (22.2 mg) を得た。

[0400] 実施例 56

N - ((3S, 4R) - 1 - アクリロイル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3 - N - BOC - アミノアゼチジンの代わりに、tert - ブチル (3S, 4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシーピロリジン - 1 - カルボキシレート (18.7 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1, 2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物

(21.8 mg) を得た。

[0401] 実施例 57

N-((3S, 4R)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル (3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (18.9 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (24.2 mg) を得た。

[0402] 実施例 58

N-((3R, 4R)-1-アクリロイル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (20.0 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (20.2 mg) を得た。

[0403] 実施例 59

N-(trans-1-アクリロイル-2-メチルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、トランス-tert-ブチル 3-アミノ-2-メチルアゼチジ

ン-1-カルボキシレート (22, 6 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (16, 2 mg) を得た。

[0404] 実施例60

N-((3R, 4S)-1-アクリロイル-4-メチルピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル (3R, 4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (28, 2 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (16, 3 mg) を得た。

[0405] 実施例61

N-((3S, 4R)-1-アクリロイル-4-メトキシピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル (3S, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート (26, 9 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (20, 7 mg) を得た。

[0406] 実施例62

N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46（工程1）で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル（3S, 4S）-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート（18.7mg）を用いる以外は、実施例46（工程1、2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（18.5mg）を得た。

[0407] 実施例63

N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-メトキシピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46（工程1）で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル（3S, 4S）-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート（20.0mg）を用い、実施例46（工程2）で用いられる塩化アクリロイルの代わりに、アクリル酸無水物を用いる以外は、実施例46（工程1、2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（19.3mg）を得た。

[0408] 実施例64

N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46（工程1）で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、tert-ブチル（3S, 4S）-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート（21.1mg）を用いる以外は、実施例46（工程1、2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（6.1mg）を得た。

[0409] 実施例65

N-((3R, 4R)-1-アクリロイル-4-(シアノメチル)ピロリ

ジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド 実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、製造例31で得られるtert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-(シアノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (20.9 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (12.9 mg) を得た。

[0410] 実施例66

N-((3R, 4R)-1-アクリロイル-4-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド 実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、製造例32で得られるtert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (17.9 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (11.3 mg) を得た。

[0411] 実施例67

N-((3R, 4R)-1-アクリロイル-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド 実施例46 (工程1) で用いられる3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、製造例33で得られるtert-ブチル (3R, 4R)-3-アミノ-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (16.0 mg) を用いる以外は、実施例46 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (18.5 mg) を得た。

[0412] 実施例 68

N - ((3 R , 4 R) - 1 - アクリロイル - 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、製造例 34 で得られる t e r t - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (10.2 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (7.9 mg) を得た。

[0413] 実施例 69

N - ((3 R , 4 R) - 1 - アクリロイル - 4 - エチルピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 46 (工程 1) で用いられる 3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、t e r t - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - エチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (8.6 mg) を用いる以外は、実施例 46 (工程 1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (5.2 mg) を得た。

[0414] 実施例 70

N - ((3 S , 4 S) - 1 - アクリロイル - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(工程 1) 製造例 45 で得られる 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 (30

mg)、tert-ブチル (3S, 4S) - 3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (20 mg) のDMF (1.2 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (20 μ L)、HATU (39 mg) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:メタノール) することにより、tert-ブチル (3S, 4S) - 3- (2- ((5- (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4- (ジフルオロメチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (34.1 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたtert-ブチル (3S, 4S) - 3- (2- ((5- (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4- (ジフルオロメチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (34.1 mg) にトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を加えた。室温にて、10分間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣に、THF (2.0 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (54 μ L) を加え、続けて、1M塩化アクリロイルのアセトニトリル溶液 (63 μ L) を加えた。室温にて10分間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:メタノール) することにより、表題化合物 (29.7 mg) を得た。

[0415] 実施例71

N- ((3R, 4R) - 1-アクリロイル-4-メチルピロリジン-3-イル) - 2- ((5- (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4- (ジフルオロメチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例46（工程1）で用いられる2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸の代わりに、製造例45で得られる2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸（20mg）、3-N-BOC-アミノアゼチジンの代わりに、製造例30で得られる1-（（3R,4R）-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン トリフルオロ酢酸塩（39.1mg）を用いる以外は、実施例46（工程1）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（20.4mg）を得た。

[0416] 実施例72

（R）-N-（1-アクリロイルピロリジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

（工程1）製造例46で得られるtert-ブチル 2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（19.4mg）に、トリフルオロ酢酸（209μL）を加えた。室温にて30分間攪拌した後、減圧下、濃縮し、2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を得た。（工程2）実施例70（工程1）で用いられる2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸の代わりに、上記工程1で得られた2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-

4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を用い、
 tert-ブチル (3S, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン
 -1-カルボキシレートの代わりに、(R)-(+)-1-BOC-3-ア
 ミノピロリジン (10.8 mg) を用いる以外は、実施例70 (工程1、2
)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (10.2 mg) を得た
 。

[0417] 実施例73

(R)-N-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-2-(((5-
 -(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)ア
 ミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カル
 ボキサミド

実施例28 (工程1) で用いられる4-シアノ-1-メチル-1H-イミ
 ダゾール-5-カルボン酸の代わりに、製造例13で得られる4-クロロ-
 1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (78.6 mg) を用い
 、1-Boc-3-アミノアゼチジンの代わりに、(R)-(+)-1-B
 OC-3-アミノピロリジン (119 mg) を用いる以外は、実施例28 (工
 程1-3)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (18.0 m
 g) を得た。

[0418] 実施例74

N-((3R, 4R)-1-アクリロイル-4-メチルピロリジン-3-
 イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダ
 ゴール-3-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-メチル-1H-
 イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例70 (工程1) で用いられる2-(((5-(tert-ブチル)
 -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4- (ジ
 フルオロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸の
 代わりに、実施例72 (工程1) で得られる2-(((5-(tert-ブ
 チル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-

4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を用い、*tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例30で得られる1-((3*R*, 4*R*)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン トリフルオロ酢酸塩 (37.2 mg) を用いる以外は、実施例70 (工程1) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (23 mg) を得た。

[0419] 実施例75

N-((3*S*, 4*S*)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド 実施例70 (工程1) で用いられる2-(((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸の代わりに、実施例72 (工程1) で得られる2-(((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸を用いる以外は、実施例70 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (12 mg) を得た。

[0420] 実施例76

N-((3*S*, 4*S*)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(*tert*-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例28 (工程1) で用いられる4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸の代わりに、製造例13で得られる4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (90.0 mg) を用い、1-Boc-3-アミノアゼチジンの代わりに、*tert*-ブチル (3

S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート (126 mg) を用いる以外は、実施例 28 (工程 1 - 3) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (13.7 mg) を得た。

[0421] 実施例 77

(R) - N - (1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - N, 1 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 28 (工程 1) で用いられる 4 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、1 - メチル - 1 H - 5 - イミダゾールカルボン酸 (252 mg) を用い、1 - Boc - 3 - アミノアゼチジンの代わりに、tert - ブチル (3 R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (450 mg) を用いる以外は、実施例 28 (工程 1 - 3) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (49.1 mg) を得た。

[0422] 実施例 78

N - ((3 R, 4 R) - 1 - アクリロイル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 70 (工程 1) で用いられる 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、製造例 47 で得られる 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 (35 mg) を用い、tert - ブチル (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、製造例 30 で得られる 1 - ((3 R,

4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩 (37.2 mg) を用いる以外は、実施例 70 (工程 1) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (22 mg) を得た。

[0423] 実施例 79

(E) - 2 - (((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - N - (1 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) ブテ - 2 - ノイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(工程 1) 製造例 48 で得られる tert - ブチル 3 - (2 - (((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (165 mg) にトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、濃縮を 2 回繰り返した。DMF (1.5 mL)、4 - ブロモクロトン酸 (73.4 mg)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (402 μL)、プロピルホスホン酸無水物 (環状トリマー、50% 酢酸エチル溶液) (272 mg) を加え、室温にて、1 時間攪拌した。反応液に、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: メタノール) することにより、N - (1 - (4 - ブロモブテ - 2 - ノイル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド (57.9 mg) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られた N - (1 - (4 - ブロモブテ - 2 - ノイル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert - ブチル) - 6 - ク

ロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(57.9mg)のDMF(500 μ L)溶液にピペリジン(17.7mg)炭酸カリウム(42.2mg)ヨウ化カリウム(17.1mg)を加え、室温にて70分間攪拌した。反応液に、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル)することにより、表題化合物(26mg)を得た。

[0424] 実施例80

(E)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-N-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-ノイル)アゼチジン-3-イル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

製造例49で得られるtert-ブチル 3-(2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(12.9mg)にトリフルオロ酢酸(1.5mL)を加え、室温にて15分間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、濃縮を2回繰り返した。ジクロロメタン(2.0mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(83 μ L)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(6.0mg)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-ノン酸塩酸塩(14.0mg)、WSC塩酸塩(10.8mg)を加えた。室温にて、1時間攪拌し、反応液を濃縮し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル)することにより、表題化合物(7.6mg)を得た。

[0425] 実施例 8 1

(E) - N - (1 - (ブテ - 2 - ノイル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 4 8 で得られる t e r t - ブチル 3 - (2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1 6 5 m g) にトリフルオロ酢酸 (1 . 5 m L) を加え、室温にて 3 0 分間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、濃縮を 2 回繰り返した。T H F (2 . 0 m L) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 3 0 μ L) 、クロトノイルクロリド (4 . 1 μ L) を加え、室温にて、2 0 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : メタノール) することにより、表題化合物 (2 1 . 6 m g) を得た。

[0426] 実施例 8 2

N - (1 - (ブチ - 2 - ノイル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

製造例 4 8 で得られる t e r t - ブチル 3 - (2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (4 7 . 6 m g) にトリフルオロ酢酸 (1 . 5 m L) を加え、室温にて 1 5 分間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にトルエンを加え、濃縮を 2 回繰り返した。ジクロロメタン (2 . 0 m L) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 4 5 μ L) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 5 . 5 m g) 、 2 - ブチン酸 (

12.0 mg)、WSC塩酸塩(24.9 mg)を加えた。室温にて、6時間攪拌し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル)することにより、表題化合物(16.6 mg)を得た。

[0427] 実施例83

(Z)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-N-(1-(3-クロロアクリロイル)アゼチジン-3-イル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例82で用いられる2-ブチン酸の代わりに、CIS-3-クロロアクリル酸(14.8 mg)を用いる以外は、実施例82と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(10.0 mg)を得た。

[0428] 実施例84

(E)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-N-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エノイル)アゼチジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例80で用いられるtert-ブチル 3-(2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに製造例50で得られるtert-ブチル 3-(2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(29.9 mg)を用いる以外は、実施例80と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(16.4 mg)を得た。

[0429] 実施例85

(E) - 2 - ((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - N - (1 - (4 - メトキシブテ - 2 - ノイル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 8 2 で用いられる 2 - ブチン酸の代わりに、(E) - 4 - メトキシブテ - 2 - ノン酸 (1 7 . 6 m g) を用いる以外は、実施例 8 2 と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (1 . 4 m g) を得た。

[0430] 実施例 8 6

2 - ((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 1 - イソプロピル - 4 - メチル - N - (1 - (ビニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 8 1 で用いられるクロトノイルクロリドの代わりに、エテンスルホニルクロリド (3 . 6 4 μ L) を用いる以外は、実施例 8 1 と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (3 . 2 m g) を得た。

[0431] 実施例 8 7

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 - ブチル - 2 - ((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(工程 1) イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (1 . 2 g) の DMF (1 3 m L) 溶液に炭酸カリウム (2 . 0 7 g) 、 1 - ヨードブタン (1 . 6 0 m L) を加え、室温にて、2 時間 3 0 分攪拌した。反応液を濾過後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、1 - ブチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (6 9 5 m g) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られた 1 - ブチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (3 9 0 m g) のエタノール (6 . 0 m L) 溶液に、5 N 水

酸化ナトリウム水溶液（3.0 mL）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えエタノールの留去し、10%リン酸水溶液を加えた。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、1-ブチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸（125 mg）を得た。

（工程3）上記工程2で得られた1-ブチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸（125 mg）、1-Boc-3-アミノアゼチジン（200 mg）のDMF（3.0 mL）溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン（250 μ L）、HATU（300 mg）を加えた。室温にて、30分攪拌し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、tert-ブチル 3-（1-ブチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（186 mg）を得た。

（工程4）上記工程3で得られたtert-ブチル 3-（1-ブチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（186 mg）にTHF（7.0 mL）、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン（500 μ L）をドライアイス-アセトン浴にて冷却し、ブチリチウム（1.55 Mヘキサン溶液、2.23 mL）を加えた。ドライアイス-アセトン浴にて冷却しながら、1時間20分攪拌し、DMF（500 μ L）を加え、さらに1時間攪拌した。反応液に、水、10%リン酸水溶液を加え、室温まで昇温した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：エタノール）することにより、tert-ブチル 3-（1-ブチル-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（200 mg）を得た。

（工程5）上記工程4で得られるtert-ブチル 3-（1-ブチル-2

ーホルミルー1Hーイミダゾールー5ーカルボキサミド)アゼチジンー1ーカルボキシレート(191mg)のDMF(2.0mL)溶液に、Nークロロスクシンイミド(80mg)を加え、50℃にて2時間40分間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、tertーブチル 3ー(1ーブチルー4ークロロー2ーホルミルー1Hーイミダゾールー5ーカルボキサミド)アゼチジンー1ーカルボキシレート(97.5mg)を得た。

(工程6)実施例2(工程4)で用いたtertーブチル 3ー(2ーホルミルー4ーメチルチアゾールー5ーカルボキサミド)アゼチジンー1ーカルボキシレートの代わりに、上記工程5で得られるtertーブチル 3ー(1ーブチルー4ークロロー2ーホルミルー1Hーイミダゾールー5ーカルボキサミド)アゼチジンー1ーカルボキシレート(96mg)を用いる以外は、実施例2(工程4,5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(61.6mg)を得た。

[0432] 実施例88

Nー(1ーアクリロイルアゼチジンー3ーイル)ー2ー((5ー(tertーブチル)ー6ークロロー1Hーインダゾールー3ーイル)アミノ)メチル)ー1ー(3,5ージメトキシベンジル)ー1Hーイミダゾールー5ーカルボキサミド

(工程1)イミダゾールー4ーカルボン酸メチル(500mg)、トリフェニルホスフィン(1.57g)のTHF(10mL)懸濁液に、3,5ージメトキシベンジルアルコール(804mg)を加えた。DIAD(1.17mL)をゆっくりと加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、粗メチル 1ー(3,5ージメトキシベンジル)ー1Hー

イミダゾール-5-カルボキシレートを得た。

(工程2) 上記工程1で得られた粗メチル 1-(3,5-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートのメタノール(5.0 mL)溶液に、4N水酸化ナトリウム水溶液(2.97 mL)を加えた。100℃にて、40分間攪拌した後、室温まで冷却し、反応液に、水と酢酸エチルを加えた。水層を分離し、酢酸エチルにて洗浄した。6N塩酸を加え、析出した固体を集め、1-(3,5-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(1.04 g)を得た。

(工程3) 上記工程2で得られた1-(3,5-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(1.04 g)に、1-Boc-3-アミノアゼチジン(685 mg)、DMF(3.0 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(601 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0 mL)、WSC塩酸塩(1.53 g)を加えた。室温にて2時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(クロロホルム:メタノール)することにより、tert-ブチル 3-(1-(3,5-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.13 g)を得た。

(工程4) 実施例28(工程2)で用いられるtert-ブチル 3-(4-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程3で得られるtert-ブチル 3-(1-(3,5-ジメトキシベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.13 g)を用いる以外は、実施例28(工程2,3)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(31 mg)を得た。

[0433] 実施例89

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(te

tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1-イソブチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 実施例88 (工程1) で用いられる3, 5-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに、2-メチル-1-プロパノールを用いる以外は、実施例88 (工程1、2) と同様の方法をおこなうことにより1-イソブチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (277 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた1-イソブチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (277 mg)、1-Boc-3-アミノアゼチジン (285 mg) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (258 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (840 μL)、WSC塩酸塩 (473 mg) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:メタノール) することにより、tert-ブチル 3-(1-イソブチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (388 mg) を得た。

(工程3) 実施例87 (工程4) で用いられるtert-ブチル 3-(1-イソブチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られるtert-ブチル 3-(1-イソブチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (388 mg) を用いる以外は、実施例87 (工程4-6) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (33.1 mg) を得た。

[0434] 実施例90

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-

5-カルボキサミド

実施例 88 (工程 1) で用いられる 3, 5-ジメトキシベンジルアルコールの代わりに、2-メトキシエタノール (227 mg) を用いる以外は、実施例 88 (工程 1-3)、続けて実施例 87 (工程 4-6) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (27.8 mg) を得た。

[0435] 実施例 91

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程 1) ジメチル 2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボキシレート (1.0 g)、トリフェニルホスフィン (1.10 g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジノール (800 mg) の THF (6.0 mL) 溶液に、DIAD (823 μL) を加え、40°C にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、粗ジメチル 2-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボキシレート (1.88 g) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られた粗ジメチル 2-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボキシレート (1.88 g) の THF (16 mL) 溶液を、ドライアイス-アセトン浴にて冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム (1M トルエン溶液) (8.9 mL) を加え、ドライアイス-アセトン浴にて冷却しながら、7 時間、攪拌した。反応液に、ロッシェル塩水溶液を加え、室温まで昇温し、終夜攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより

、メチル 2-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.24 g) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたメチル 2-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.24 g) のジクロロメタン (15 mL) 溶液にビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド (2.3 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。水浴にて冷却し、ゆっくりと水を加えた。反応液をジクロロメタンにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、メチル 2-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (902 mg) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られたメチル 2-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (902 mg) のTHF (13.5 mL) 溶液を、ドライアイス-アセトン浴にて冷却し、塩化イソプロピルマグネシウム (2M THF 溶液) (2.52 mL) を5分間で加えた。冷却しながら、反応液を45分間攪拌した後、DMF (827 μ L) を加えた。ドライアイス-アセトン浴をはずし、20分後、反応液が0°Cにて、2N塩酸 (2.5 mL)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加えた。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン:酢酸エチル)することにより、メチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-(ジフルオロメチル)-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (415 mg) を得た。

(工程5) 上記工程4で得られたメチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-4-(ジフルオロメチル)-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (47.7 mg)、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (30 mg) のジクロロメタン (4.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (19.6 μ L)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (52.0 mg) を加えた。室温にて、2時間攪拌した後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:メタノール) することにより、メチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (68 mg) を得た。

(工程6) 上記工程5で得られたメチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (68 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。1 N塩酸にて酸性にし、反応液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (68 mg) を得た。

(工程7) 上記工程6で得られた粗1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6

ークロロー1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4- (ジフルオロメチル) -1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (40 mg)、製造例27で得られる1-(3-アミノアゼチジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン 塩酸塩 (13.8 mg) とDMF (1.0 mL) を加え、さらにN, N-ジイソプロピルエチルアミン (31 μ L)、HATU (38 mg) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液に、水と酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : メタノール) することにより、tert-ブチル 3-(5-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) カルバモイル) -2-((5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-(ジフルオロメチル) -1H-インダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (32.2 mg) を得た。

(工程8) 上記工程7で得られたtert-ブチル 3-(5-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) カルバモイル) -2-((5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-(ジフルオロメチル) -1H-インダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (32.2 mg) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液を濃縮し、逆相分取HPLC (水 : アセトニトリル (0.1%ギ酸)) にて精製し、N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2-((5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-(ジフルオロメチル) -1-(ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド ギ酸塩 (16.1 mg) を得た。

(工程9) 上記工程8で得られたN-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2-((5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-(ジフルオロメチル) -1-(ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド ギ酸

塩 (5.0 mg) の DMF (300 μ L)、酢酸 (30 μ L)、ホルムアルデヒド液 (37%) (10 μ L) を加え、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.9 mg) を加えた。反応液に DMSO (1.0 mL) を加え、逆相分取 HPLC (水 : アセトニトリル (0.1% ギ酸)) にて精製した。濃縮後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (1.35 mg) を得た。

[0436] 実施例 9 2

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-(1-エチルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 9 1 (工程 9) で用いられるホルムアルデヒド液の代わりにアセトアルデヒド (20 mg) を用いる以外は、実施例 9 1 (工程 9) と同様の方法をおこない、表題化合物 (3.12 mg) を得た。

[0437] 実施例 9 3

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド ギ酸塩

実施例 9 1 (工程 9) で用いられるホルムアルデヒド液の代わりにアセトン (20 mg) を用いる以外は、実施例 9 1 (工程 9) と同様の方法をおこない、逆相分取 HPLC (水 : アセトニトリル (0.1% ギ酸)) にて精製後、溶媒を濃縮することにより、表題化合物 (8.33 mg) を得た。

[0438] 実施例 9 4

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-

5-カルボキサミド

(工程1) 製造例12で得られるメチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (320mg)、2-ブロモピリジン (650mg)、炭酸カリウム (420mg)、ヨウ化銅(I) (380mg) の1, 4-ジオキサン (7.0mL) 懸濁液に、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (320 μ L) を加え、100 $^{\circ}$ Cにて、終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濃アンモニア水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、メチル 4-クロロ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (115mg) を得た。

(工程2) 製造例38 (工程2) で用いられるメチル 4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られたメチル 4-クロロ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (115mg) を用いる以外は、製造例38 (工程2-4) と同様の方法をおこなうことにより tert-ブチル 3-(4-クロロ-2-ホルミル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (48.7mg) を得た。

(工程3) 実施例2 (工程4) で用いられる tert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られる tert-ブチル 3-(4-クロロ-2-ホルミル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド) アゼチジン-1-カルボキシレート (48.7mg) を用いる以外は、実施例2 (工程4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (11.4mg) を得た。

[0439] 実施例95

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(te

tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - ((1-イソプロピルピロリジン-2-イル) メチル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 91 (工程 1) で用いられる 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジノールの代わりに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-DL-プロリノールを用い、実施例 91 (工程 9) で用いられるホルムアルデヒド液の代わりにアセトン (20 mg) を用いる以外は、実施例 91 (工程 1-9) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (3.5 mg) を得た。

[0440] 実施例 96

1 - (1-アセチルピロリジン-3-イル) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - ((5 - (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 91 (工程 8) で得られる N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - ((5 - (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (ピロリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド ギ酸塩 (18.0 mg) のピリジン (40 μL) 溶液に無水酢酸 (40 μL) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応液にメタノール (2 mL)、濃アンモニア水 (2 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、逆相分取 HPLC (水 : アセトニトリル (0.1% ギ酸)) にて精製し、表題化合物 (1.08 mg) を得た。

[0441] 実施例 97

(S) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - ((5 - (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1 - (テトラヒドロフラン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例12で得られるメチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (700 mg)、トリフェニルホスフィン (1.5 g)、(R)-(-)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン (500 mg) のTHF (12 mL) 溶液に、DIAD (1.15 mL) を加え、室温下30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、メチル (S)-4-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (634 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られたメチル (S)-4-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (634 mg) のTHF (12.0 mL) 溶液に、DMF (800 μ L) を加え、-10°Cにて、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド、リチウムクロリド錯体 (1M THF/トルエン溶液、11 mL) を加えた。20分間攪拌した後、水、10%リン酸水溶液、酢酸エチルを加え、室温まで昇温した。有機層を分離し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、メチル (S)-4-クロロ-2-ホルミル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (266 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたメチル (S)-4-クロロ-2-ホルミル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (266 mg)、製造例1で得られる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (180 mg) のジクロロメタン (4.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (70 μ L)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (142 mg) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン:

酢酸エチル) することにより、メチル (S) - 2 - (((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (245 mg) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られた (S) - 2 - (((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (56 mg) のエタノール (1.2 mL) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (600 μL) を加え、室温にて30分攪拌した。反応液に10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に、製造例27で得られる1 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン 塩酸塩 (22 mg)、DMF (4 mL) を加え、さらに、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (70 μL)、HATU (60 mg) を加えた。室温にて終夜攪拌した後、10%リン酸水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : エタノール) することにより、表題化合物 (26.1 mg) を得た。

[0442] 実施例98

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(工程1) 製造例12で得られるメチル 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (340 mg)、トリフェニルホスフィン (750 mg)、3 - シクロペンテン - 1 - オール (240 mg) のTHF (12 mL) 溶液に、DIAD (600 μL) を加え、室温下30分間攪拌した。溶

媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、粗メチル 4-クロロ-1-(シクロペント-3-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (686 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた粗メチル 4-クロロ-1-(シクロペント-3-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (686 mg) のエタノール (6.0 mL) 溶液に、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加え、室温にて20分攪拌した。反応液に水を加え、エタノールを減圧留去し、酢酸エチルを加え、水層を分離した。得られた水層に10%リン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に、1-Boc-3-アミノアゼチジン (500 mg) のDMF (5.0 mL) 溶液、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.00 mL)、及びHATU (890 mg) を加え、30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水、10%リン酸水溶液を加えて、分液し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、tert-ブチル 3-(4-クロロ-1-(シクロペント-3-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (550 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られたtert-ブチル 3-(4-クロロ-1-(シクロペント-3-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート (550 mg)、THF (10.0 mL)、及び2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (1.50 mL) の混合物をドライアイス-アセトン浴にて冷却し、ブチルリチウム (1.55 Mヘキサン溶液、5.80 mL) を10分かけて加えた。ドライアイス-アセトン浴にて冷却しながら、2時間攪拌し、DMF (1.00 mL) を加え、さらに30分間攪拌した。水、10%リン酸水溶液を加え、室温

まで昇温した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、tert-ブチル 3-（4-クロロ-1-（シクロペント-3-エン-1-イル）-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（539 mg）を得た。

（工程4）上記工程3で得られたtert-ブチル 3-（4-クロロ-1-（シクロペント-3-エン-1-イル）-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（100 mg）、製造例1で得られる5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン（45 mg）のジクロロメタン（3.0 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（30 μ L）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（120 mg）を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、tert-ブチル 3-（2-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（シクロペント-3-エン-1-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（80 mg）を得た。

（工程5）上記工程4で得られたtert-ブチル 3-（2-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（シクロペント-3-エン-1-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（80 mg）にトリフルオロ酢酸（1.00 mL）を加え、攪拌した。反応液を濃縮し、THF（3.0 mL）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（300 μ L）を加えた。1M塩化アクリロイルのアセトニトリル溶液（130 μ L）を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナト

リウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：エタノール）することにより、表題化合物（52.8 mg）を得た。

[0443] 実施例 99

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（（3,4-ジヒドロキシシクロペンチル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

（工程1）実施例98（工程3）で得られる tert-ブチル 3-（4-クロロ-1-（シクロペント-3-エン-1-イル）-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（110 mg）にアセトン（3.0 mL）、水（300 μL）、4-メチルモルホリン N-オキシド（70 mg）、1%四酸化オスミウム水溶液（100 μL）を加えた。室温にて、終夜攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、亜硫酸水素ナトリウムを加えた。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：エタノール）することにより、tert-ブチル 3-（4-クロロ-1-（3,4-ジヒドロキシシクロペンチル）-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（111 mg）を得た。

（工程2）実施例98（工程4）で用いられる tert-ブチル 3-（4-クロロ-1-（シクロペント-3-エン-1-イル）-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られた tert-ブチル 3-（4-クロロ-1-（3,4-ジヒドロキシシクロペンチル）-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド）アゼチジン-1-カルボキシレート（1

11 mg) を用いる以外は、実施例 98 (工程 4, 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (20.9 mg) を得た。

[0444] 実施例 100

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 98 (工程 1) で用いられる 3 - シクロペンテン - 1 - オールの代わりに、2, 2 - ジフルオロエタノールを用いる以外は、実施例 98 (工程 1 - 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (72 mg) を得た。

[0445] 実施例 101

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 98 (工程 1) で用いられる 3 - シクロペンテン - 1 - オールの代わりに、テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オールを用いる以外は、実施例 98 (工程 1 - 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (25.3 mg) を得た。

[0446] 実施例 102

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 98 (工程 1) で用いられる 3 - シクロペンテン - 1 - オールの代わりに、(S) - (+) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフランを用いる以外は、実施例 98 (工程 1 - 5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化

合物 (54.1 mg) を得た。

[0447] 実施例 103

N- (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2- ((5- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 実施例97 (工程1) で用いられる (R) - (-) -3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに、tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートを用いる以外は、実施例97 (工程1) と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 4- (4-クロロ-5-メトキシカルボニル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (661 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1 で得られた tert-ブチル 4- (4-クロロ-5-メトキシカルボニル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (661 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を添加し、40℃にて30分間攪拌した。5 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、1- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) -4-クロロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (514 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2 で得られた 1- (1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) -4-クロロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (400 mg) のDMF (8 mL) 溶液に、エタノール (1 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (619 μL)、HATU (692 mg) を加え、45℃にて50分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 4- (4-クロロ-5-

エトキシカルボニル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (350 mg) を得た。

(工程4) 上記工程3で得られた tert-ブチル 4-(4-クロロ-5-エトキシカルボニル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (350 mg) の THF (5 mL) 溶液に、DMF (485 μ L) を加え、-8°Cにて、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド、リチウムクロリド錯体 (1 M THF/トルエン溶液、6.12 mL) を加えた。45分間攪拌した後、水、5 N 塩酸、酢酸エチルを加え、室温まで昇温した。有機層を分離し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 4-(4-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ホルミル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (353 mg) を得た。

(工程5) 上記工程4で得られた tert-ブチル 4-(4-クロロ-5-エトキシカルボニル-2-ホルミル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (240 mg) と製造例1で得られる 5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン (146 mg) の THF (2.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (50.0 μ L)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (270 mg) を加え、室温にて攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル) することにより、tert-ブチル 4-(2-((5-tert-ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル)-4-クロロ-5-エトキシカルボニル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (230 mg) を得た。

(工程6) 上記工程5で得られた tert-ブチル 4-(2-((5-

t e r t -ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-5-エトキシカルボニル-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (207 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を添加し、40°Cにて3.5時間攪拌した。2.5 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。得られた残渣に、製造例27で得られる1-(3-アミノアゼチジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン 塩酸塩 (73.7 mg)、DMF (4.14 mL) を加え、さらに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (178 μL)、HATU (199 mg) を加えた。室温にて30分間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、0.5 N水酸化ナトリウム水溶液、水、0.5 N塩酸および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル : メタノール) することにより、t e r t -ブチル 4-(2-((5-t e r t -ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-5-((1-プロプ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) カルボニル) イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (166 mg) を得た。

(工程7) 上記工程6で得られたt e r t -ブチル 4-(2-((5-t e r t -ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-5-((1-プロプ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) カルボニル) イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (166 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に無水酢酸 (1 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル/メタノール) することにより、t e r t -ブチル 4-(2-((1-アセチル-5-t e r t -ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-5-((1-プロプ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) カルボニ

ル) イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (105 mg) を得た。

(工程8) 上記工程7で得られた tert-ブチル 4-(2-((1-アセチル-5-tert-ブチル-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-5-((1-プロプ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) カルボニル) イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (105 mg) にトリフルオロ酢酸を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、減圧下濃縮後、ヘプタンを加え濃縮して、粗 2-((1-アセチル-5-tert-ブチル-6-クロロ-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1-(4-ピペリジル) -N-(1-プロプ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) イミダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (117 mg) を得た。

(工程9) 上記工程8で得られた 2-((1-アセチル-5-tert-ブチル-6-クロロ-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1-(4-ピペリジル) -N-(1-プロプ-2-エノイルアゼチジン-3-イル) イミダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (20 mg) のメタノール溶液に、酢酸カリウム (10 mg)、ホルムアルデヒド液 (37%) (10 μL) を加え、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (20 mg) を加えた。室温にて30分間攪拌後、水と酢酸エチルを加え分液後、有機層を分離し、0.5 N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣を得た。得られた残渣にメタノール (2 mL) と1 N水酸化ナトリウム水溶液 (29 μL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (12 mg) を得た。

[0448] 実施例104

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -2-((5-(te

tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 98 (工程 1) で用いられる 3-シクロペンテン-1-オールの代わりに、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールを用いる以外は、実施例 98 (工程 1-5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (18.5 mg) を得た。

[0449] 実施例 105

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル)-4-クロロ-1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 98 (工程 1) で用いられる 3-シクロペンテン-1-オールの代わりに、シクロペンタノールを用いる以外は、実施例 98 (工程 1-5) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (100 mg) を得た。

[0450] 実施例 106

tert-ブチル 3-(5-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)カルバモイル)-2-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

(工程 1) 製造例 12 で得られるメチル 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.0 g)、トリフェニルホスフィン (3.27 g)、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (1.29 g) の THF (1.5 mL)、トルエン (6.0 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.41 mL)、アゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル) (2.92 g) を加え、100℃にて、1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下

留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル 1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（1.30g）を得た。

（工程2）実施例97（工程2）で用いられるメチル（S）-4-クロロ-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られたメチル 1-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートを用いる以外は、実施例97（工程2-4）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（88mg）を得た。

[0451] 実施例107

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（1-イソプロピルアゼチジン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（工程1）実施例106（工程2）で得られる tert-ブチル 3-（5-（（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）カルバモイル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（88mg）のピリジン（1.0mL）溶液に、無水酢酸（1.0mL）を加えた。室温にて30分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（クロロホルム：エタノール）することにより、tert-ブチル 3-（2-（（（1-アセチル-5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-5-（（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）カルバモイル）-4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（23mg）を得た。（工程2）上記工程1で得られた tert-ブチル

3-(2-((1-アセチル-5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-5-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)カルバモイル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (23 mg) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残渣に、THF (0.7 mL)、アセトン (5.5 μ L)、酢酸 (70 μ L) を加え、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (3 mg) を加えた。室温にて、40分攪拌した後、2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 mL)、メタノール (0.3 mL) を加え、20分攪拌した。5N塩酸 (0.2 mL) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:エタノール) することにより、表題化合物 (2.2 mg) を得た。

[0452] 実施例108

1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例106 (工程2) で得られる tert-ブチル 3-(5-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)カルバモイル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (30 mg) にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、攪拌した後、濃縮し、得られた残渣に THF (1.0 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (56 μ L)、無水酢酸 (5 μ L) を加えた。室温にて30分攪拌した後、反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィ

一精製（酢酸エチル：エタノール）することにより、表題化合物（4.5 mg）を得た。

[0453] 実施例 109

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 98（工程 1）で用いられる 3-シクロペンテン-1-オールの代わりに、シクロヘキサノールを用いる以外は、実施例 98（工程 1-5）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（20.5 mg）を得た。

[0454] 実施例 110

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（シクロペンチルメチル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 97（工程 1）で用いられる（R）-（-）-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに、シクロペンチルメタノールを用いる以外は、実施例 97（工程 1-4）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（140 mg）を得た。

[0455] 実施例 111

N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（（1S, 2S, 5R）-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 98（工程 1）で用いられる 3-シクロペンテン-1-オールの代わりに、（-）-メントールを用いる以外は、実施例 98（工程 1-5）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（10.7 mg）を得た。

[0456] 実施例 112

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (4 - メトキシシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 97 (工程 1) で用いられる (R) - (-) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに、4 - メトキシシクロヘキサノールを用いる以外は、実施例 97 (工程 1 - 4) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (140 mg) を得た。

[0457] 実施例 113

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(工程 1) 製造例 51 で得られるメチル (R) - 1 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (437 mg) にトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を加え、室温にて 5 分間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣にメタノールを加え、減圧下濃縮する操作を 2 回繰り返した。得られた残渣に、酢酸カリウム (400 mg)、ジフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール (170 μL)、0.3 M 水素化シアノホウ素ナトリウム - 1 / 2 塩化亜鉛のメタノール溶液 (5.15 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : エタノール) することにより、メチル (R) - 2 - (((5 - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (2

, 2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (261 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られるメチル (R)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (261 mg) のエタノール (3.0 mL) 溶液に、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.00 mL) を加えた。室温にて30分間攪拌した後、6 N塩酸 (820 μL) を加えた。反応液にTHFを加え、析出した固体を濾去し、固体を2-プロパノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣に、DMF (3.0 mL)、製造例27で得られる1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン 塩酸塩 (120 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (100 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (420 μL)、WSC塩酸塩 (300 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:エタノール) することにより、表題化合物 (241 mg) を得た。

[0458] 実施例114

(R)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例51で得られるメチル (R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (300 mg) にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温にて15分間攪拌した後

、反応液を濃縮した。得られた残渣に、ジクロロメタン（5.0 mL）、エタノール（0.5 mL）、アセトン（250 μL）、酢酸カリウム（150 mg）を加えた。次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（350 mg）を加え。室温にて2時間攪拌した。反応液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（100 mg）を追加し、室温にて1時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（塩基性シリカゲル：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル（R）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（1-イソプロピルピロリジン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（170 mg）を得た。

（工程2）実施例113（工程2）で用いられるメチル（R）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（1-（2,2-ジフルオロエチル）ピロリジン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、上記工程1で得られるメチル（R）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（1-イソプロピルピロリジン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（170 mg）を用いる以外は、実施例113（工程2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（36 mg）を得た。

[0459] 実施例115

（S）-N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（（（5-（tert-ブチル）-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル）アミノ）メチル）-4-クロロ-1-（1-（2,2-ジフルオロエチル）ピロリジン-3-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

製造例25で用いられるメチル（R）-1-（1-（tert-ブトキ

シカルボニル) ピロリジン-3-イル) -4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、製造例24で得られるメチル (S)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートをを用いる以外は、製造例25、製造例51及び実施例113(工程1、2)と同様の方法を用いることにより、表題化合物(24mg)を得た。

[0460] 実施例116

(S)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

製造例25で用いられるメチル (R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、製造例24で得られるメチル (S)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートをを用いる以外は、製造例25、製造例51及び実施例114(工程1、2)と同様の方法を用いることにより、表題化合物(12.1mg)を得た。

[0461] 実施例117

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 実施例97(工程1)で用いられる(R)-(-)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランの代わりに、1-Boc-3-ヒドロキシピペリジンを用いる以外は、実施例97(工程1-4)と同様の方法をおこなうことにより、tert-ブチル 3-(5-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)カルバモイル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-ク

ロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (40.2 mg) を得た。

(工程2) 上記工程1で得られた tert-ブチル 3-(5-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) カルバモイル) -2-((5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (40.2 mg) のピリジン (0.5 mL) 溶液に、無水酢酸 (0.5 mL) を加えた。室温にて30分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:メタノール) した。精製物を濃縮し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、反応液を濃縮することにより 2-((1-アセチル-5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -4-クロロ-1-(ピペリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (43 mg) を得た。

(工程3) 上記工程2で得られる 2-((1-アセチル-5-(tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) -4-クロロ-1-(ピペリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (22 mg) のメタノール (0.2 mL) 溶液に酢酸カリウム (10 mg)、ジフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール (30 μ L)、0.3 M水素化シアノホウ素ナトリウム-1/2塩化亜鉛のメタノール溶液 (1.0 mL) を加え、40°Cにて3日間、攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、0.5 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:メタノール) することにより、表題化合物 (3.0 mg) を得た。

[0462] 実施例 118

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例 91 (工程 9) で用いられる N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド 酸塩の代わりに、実施例 117 (工程 2) で得られる 2-((1-アセチル-5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-4-クロロ-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (20 mg) を用いる以外は、実施例 91 (工程 9) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (8.05 mg) を得た。

[0463] 実施例 119

(R)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程 1) 製造例 51 メチル (R)-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (2.95 g) にトリフルオロ酢酸 (7.00 mL) を加え、室温にて 15 分間攪拌した後濃縮した。得られた残渣にトルエンを加え、濃縮を 2 回繰り返し、メチル (R)-2-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-

3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキシレート トリフルオロ酢酸付加物 (3.76 g) を得た。

(工程2) 1, 1, 2-トリメトキシエタン (2.5 mL)、水 (1.94 mL)、トリフルオロ酢酸 (1.94 mL) を50℃にて25分間攪拌した。反応液を、室温に冷却し、エタノール (9 mL)、トリエチルアミン (3.53 mL) の溶液に、上記工程1で得られたメチル (R) -2- ((5- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキシレート トリフルオロ酢酸付加物 (3.76 g) のエタノール (31 mL) 溶液を加えた。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.88 g) を少しずつ加え、室温にて、1時間、攪拌した。反応液に、1N塩酸を加え、エタノールを濃縮し、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル:エタノール) することにより、メチル (R) -2- ((5- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1- (2-メトキシエチル) ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.07 g) を得た。

(工程3) 実施例113 (工程2) で用いられるメチル (R) -2- ((5- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られるメチル (R) -2- ((5- (tert-ブチル) -6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) -4-クロロ-1- (1- (2-メトキシエチル) ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (1.07 g) を用いる

以外は、実施例 113（工程 2）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物（540mg）を得た。

[0464] 実施例 120

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

（工程 1）製造例 23 で得られるメチル (R) - 1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (165mg) にトリフルオロ酢酸 (500 μL) を加え、室温にて 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール (3.0 mL)、(1 - エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (150 μL)、酢酸 (200 μL)、酢酸カリウム (100mg)、水素化シアノホウ素ナトリウム (200mg) を加え、50℃にて、終夜攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（塩基性シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル (R) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (シクロプロピルピロリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (130mg) を得た。

（工程 2）実施例 97（工程 2）で用いられるメチル (S) - 4 - クロロ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキシレートの代わりに、上記工程 1 で得られたメチル (R) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (シクロプロピルピロリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (130mg) を用いる以外は、実施例 97（工程 2 - 4）と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (94.3mg) を得た。

[0465] 実施例 121

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 113 (工程 1) で用いられるジフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタールの代わりに、オキセタン - 3 - オン (11.5 mg) を用いる以外は、実施例 113 (工程 1, 2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (29.4 mg) を得た。

[0466] 実施例 122

(R) - N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (tert - ブチル) - 6 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(工程 1) 製造例 25 で得られるメチル (R) - 1 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (90 mg) にトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を加え、室温にて 5 分間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣にベンジルブロミド (33 μL)、DMF (1.0 mL)、炭酸水素ナトリウム (70 mg) を加え、室温にて、終夜攪拌した。反応液に、水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : 酢酸エチル) することにより、メチル (R) - 1 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 2 - ホルミル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレート (28.3 mg) を得た。

(工程 2) 実施例 97 (工程 3) で用いられるメチル (S) - 4 - クロロ - 2 - ホルミル - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシレートの代わりに、上記工程 1 で得られたメチル (

R) - 1 - (1-ベンジルピロリジン-3-イル) - 4-クロロ-2-ホルミル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (28.3 mg) を用いる以外は、実施例97 (工程3, 4) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (9.4 mg) を得た。

[0467] 実施例123

(R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 1 - (1-アリルピロリジン-3-イル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例122 (工程1) で用いられるベンジルブロミドの代わりに、アリルブロミドを用いる以外は、実施例122 (工程1, 2) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (135 mg) を得た。

[0468] 実施例124

(R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (((5 - (tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1 - (1 - (ピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

(工程1) 製造例23で得られるメチル (R) - 1 - (1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-イル) - 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (104 mg) にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温にて5分間攪拌した後、反応液を濃縮した。炭酸水素ナトリウム (40 mg)、2-フルオロピリジン (1.0 mL) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて130℃、8時間反応させた。反応液を、カラムクロマトグラフィー精製 (酢酸エチル: エタノール) することによりメチル (R) - 4-クロロ-1 - (1 - (ピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (112 mg) を得た。

(工程2) 実施例97 (工程2) で用いられるメチル (S) - 4-クロロ

− 1 − (テトラヒドロフラン− 3 − イル) − 1 H − イミダゾール− 5 − カルボキシレート)の代わりに、上記工程 1 で得られたメチル (R) − 4 − クロロ− 1 − (1 − (ピリジン− 2 − イル) ピロリジン− 3 − イル) − 1 H − イミダゾール− 5 − カルボキシレート (112 mg) を用いる以外は、実施例 97 (工程 2 − 4) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (57.9 mg) を得た。

[0469] 実施例 125

N − (1 − アクリロイルアゼチジン− 3 − イル) − 2 − ((5 − (tert − ブチル) − 6 − クロロ− 1 H − イミダゾール− 3 − イル) アミノ) メチル − 4 − クロロ− 1 − ((2S, 3R) − 1 − (2, 2 − ジフルオロエチル) − 2 − メチルピロリジン− 3 − イル) − 1 H − イミダゾール− 5 − カルボキサミド

(工程 1) 製造例 13 (工程 1) で用いられるメタノールの代わりに tert − ブチル (2S, 3S) − 3 − ヒドロキシ− 2 − メチル−ピロリジン− 1 − カルボキシレートを用いる以外は、製造例 13 (工程 1) と同様の方法をおこなうことにより、メチル 1 − ((2S, 3R) − 1 − (tert − ブトキシカルボニル) − 2 − メチルピロリジン− 3 − イル) − 4 − クロロ− 1 H − イミダゾール− 5 − カルボキシレート (249 mg) を得た。

(工程 2) 上記工程 1 で得られるメチル 1 − ((2S, 3R) − 1 − (tert − ブトキシカルボニル) − 2 − メチルピロリジン− 3 − イル) − 4 − クロロ− 1 H − イミダゾール− 5 − カルボキシレート (248 mg) のクロロホルム (3.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、室温にて 50 分間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣にヘプタンを加え、減圧下濃縮する操作を 2 回繰り返した。得られた残渣に、酢酸カリウム (106 mg)、ジフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール (111 μL)、0.3 M 水素化シアノホウ素ナトリウム − 1/2 塩化亜鉛のメタノール溶液 (4.33 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した後

、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン：酢酸エチル）することにより、メチル 4-クロロ-1-((2S, 3R)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-メチルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (183 mg) を得た。

(工程3) 実施例97 (工程2) で用いられるメチル (S)-4-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに、上記工程2で得られたメチル 4-クロロ-1-((2S, 3R)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-メチルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (183 mg) を用いる以外は、実施例97 (工程2-4) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (108 mg) を得た。

[0470] 実施例126

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-((3R, 5R)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例125 (工程1) で用いられる tert-ブチル (2S, 3S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに、tert-ブチル (2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (501 mg) を用いる以外は、実施例125 (工程1-3) と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物 (71.8 mg) を得た。

[0471] 参考例1

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メ

チル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例1で用いられる5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに、製造例5(工程1)で得られる5-ブromo-6-クロロ-1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は、実施例1と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(4.9mg)を得た。

[0472] 参考例2

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-5-((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)フラン-2-カルボキサミド

(工程1) 5-ホルミルフラン-2-カルボン酸(223mg)、1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン トリフルオロメタンスルホン酸塩(400mg)のDMF(4mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(333mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.00mL)、WSC塩酸塩(416mg)を加えた。室温にて終夜攪拌した後、水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー精製(クロロホルム:メタノール)することにより、N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-5-ホルミルフラン-2-カルボキサミド(235mg)を得た。

(工程2) 実施例1で用いたN-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドの代わりに、上記工程1で得られるN-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-5-ホルミルフラン-2-カルボキサミド用いる以外は、実施例1と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(26.6mg)を得た。

[0473] 参考例3

N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-((5-(tert-

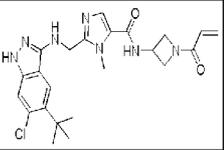
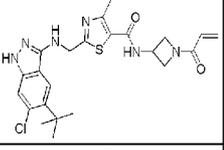
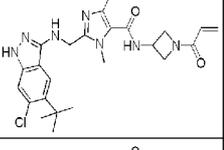
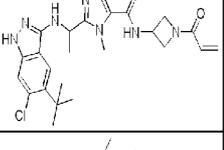
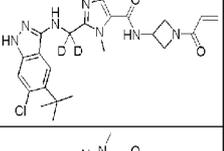
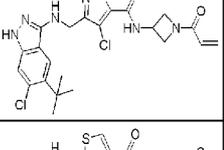
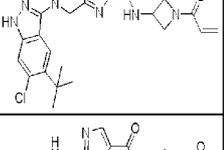
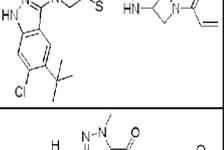
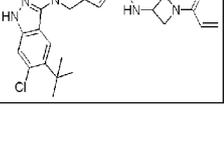
tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

実施例2(工程4)で用いたtert-ブチル 3-(2-ホルミル-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、製造例39で得られるtert-ブチル 3-(2-ホルミル-1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)アゼチジン-1-カルボキシレート(84mg)を用いる以外は、実施例2(工程4,5)と同様の方法をおこなうことにより、表題化合物(66.0mg)を得た。

以下、実施例1-126、参考例1-3の化合物の一覧を下記に示す。

[0474]

[表3]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
1		¹ H-NMR (CDCl ₃ +1 drop of CD ₃ OD) δ: 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).	470
2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.36 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).	487
3		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).	484
4		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.38 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).	484
5		NT	486
6		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.38 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.54 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).	504
7		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.53 (s, 1H), 9.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.77-4.72 (m, 3H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.0, 8.8 Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).	473
8		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.51 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).	473
9		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.35 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 10.3, 9.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).	470

[0475]

[表4]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
10		NT	484
11		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.42 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.30 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).	471
12		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.36-6.26 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 4.09 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.21-1.15 (m, 3H)	499
13		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.82 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.73-6.61 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.48-1.39 (m, 15H)	512
14		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.38 (brt, J = 5.1 Hz, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)	529
15		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 4H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.1, 10.4 Hz, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 3H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.92 (brdd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)	561
16		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (brt, J = 5.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 6.13-6.04 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.44 (brd, J = 5.5 Hz, 2H), 4.29-4.15 (m, 3H), 4.09 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.44 (s, 9H)	542
17		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.65 (brt, J = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09-1.86 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 11H)	539
18		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.41 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.23-4.05 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.56-1.42 (m, 11H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	527

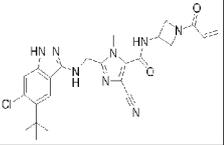
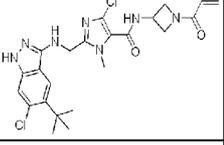
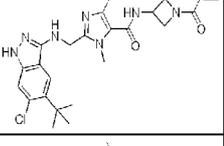
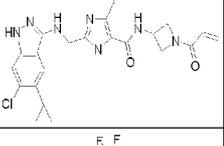
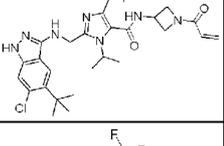
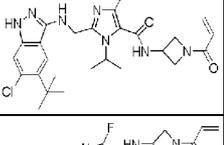
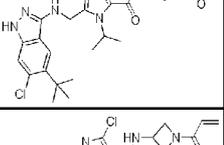
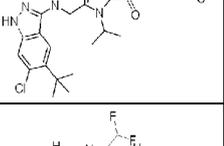
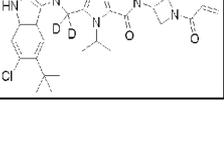
[0476]

[表5]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
19		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.41 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.23-4.04 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	512
20		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.41 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.67-4.39 (m, 5H), 4.20 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	526
21		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.48 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 5.38 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)	552
22		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.37 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 3H), 4.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.01-0.94 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H)	510
23		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.44 (s, 1H), 9.16-9.05 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.65-6.53 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 4.71-4.47 (m, 4H), 4.29-4.17 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)	526
24		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.40 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (t, J = 58.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.69-5.63 (m, 1H), 4.72-4.58 (m, 3H), 4.51 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)	520
25		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.48 (s, 1H), 9.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 9.2, 9.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 5.5, 9.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)	538
26		¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 11.46 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 9.2, 9.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)	596
27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.95 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 3H), 4.48 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)	550

[0477]

[表6]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
28		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.48 (s, 1H), 9.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	495
29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.51 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.61-4.57 (m, 3H), 4.46 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).	504
30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.89 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 3H), 4.46 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).	488
31		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	498
32		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.49 (s, 1H), 9.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 4H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	566
33		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.46 (s, 1H), 9.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.88 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 3H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	548
34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.94 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.51 (s, 9H).	516
35		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.27 (sep, J = 7.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.51 (s, 9H).	532
36		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.46 (s, 1H), 9.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.88 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (d, J = 7.3 Hz, 6H).	550

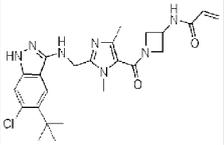
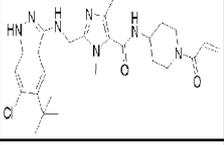
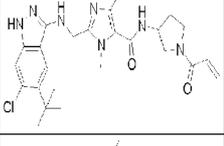
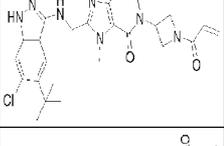
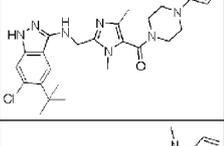
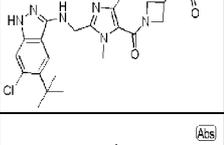
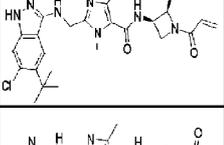
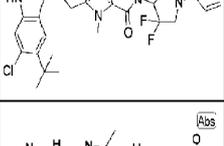
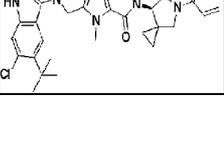
[0478]

[表7]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
37		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	428
38		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 17.4, 1.3 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.38 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	440
39		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.50 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 17.2, 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.6, 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	442
40		¹ H-NMR (CD ₃ OD/CDCl ₃ =1/1) δ: 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.63 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.8, 8.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).	471
41		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 7.70 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.66 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.41 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).	464
42		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.29 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.28 (s, 9H).	478
43		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.50 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 6.21-6.16 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.23 (sep, J = 7.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.88-4.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 1.55 (t, J = 7.5 Hz, 6H).	570
44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.31 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.84 (sep, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.52 (s, 2H), 1.12 (s, 2H).	584
45		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.46 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.69 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 3H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	518

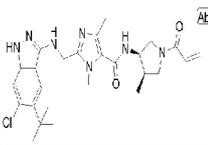
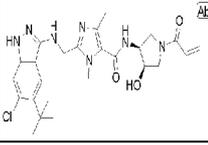
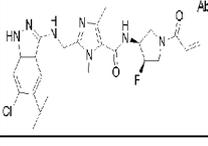
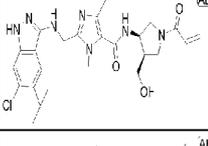
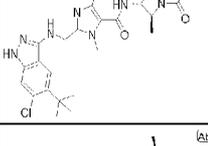
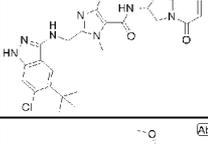
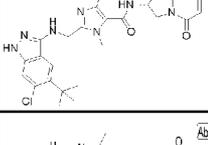
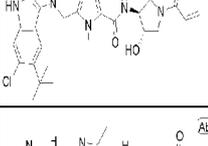
[0479]

[表8]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
46		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.44 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 6.23-6.05 (m, 2H), 5.66-5.60 (m, 1H), 4.59 (brd, J = 7.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (brdd, J = 9.4, 5.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)	485
47		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.04-8.95 (brs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.94-4.88 (brs, 1H), 4.65-4.56 (m, 3H), 4.24-4.13 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.86-1.66 (brs, 2H), 1.49 (s, 9H).	512
48		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.44-6.38 (m, 2H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.10-5.00 (brs, 1H), 4.70-4.59 (m, 3H), 3.97-3.67 (m, 6H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.37-1.94 (m, 5H), 1.49 (s, 9H).	498
49		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 5.06-4.95 (brs, 1H), 4.88-4.80 (brs, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55-4.43 (brs, 1H), 4.37-4.12 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).	498
50		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.61 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.09-4.99 (brs, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 11H), 2.23 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).	498
51		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.59 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.60-6.33 (m, 2H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.32-5.18 (brs, 1H), 5.18-5.02 (brs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.24-4.10 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).	498
52		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.69-9.36 (brs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.43-6.32 (m, 2H), 6.22-6.09 (m, 1H), 5.67 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.26-5.08 (brs, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2.5H), 4.43-4.38 (m, 0.5H), 4.09-4.05 (m, 0.5H), 3.91-3.86 (m, 0.5H), 3.80 (s, 1.5H), 3.79 (s, 1.5H), 2.49 (s, 1.5H), 2.42 (s, 1.5H), 1.46-1.39 (m, 12H).	498
53		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.03-8.86 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.48-6.27 (m, 2H), 6.09 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 5.99 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 5.82-5.77 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.10-3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 1H), 2.47 (s, 2.1H), 2.45 (s, 0.9H), 1.50 (s, 9H).	534
54		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.36-9.05 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.02-4.90 (brs, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 6H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.39 (s, 1.8H), 2.37 (s, 1.2H), 1.48 (s, 9H), 0.99-0.64 (m, 4H).	524

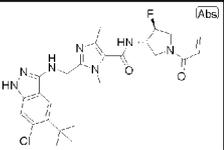
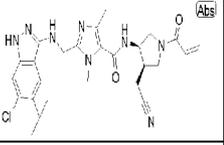
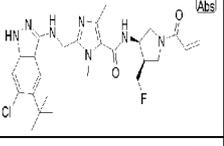
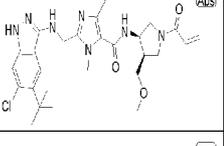
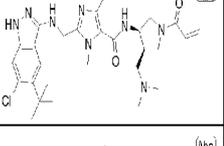
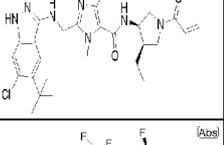
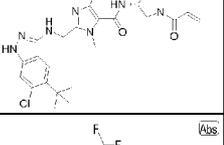
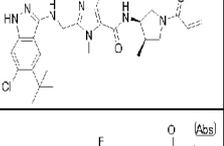
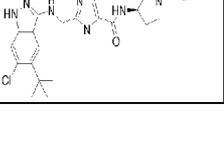
[0480]

[表9]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.37-9.11 (brs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.08-4.96 (brs, 1H), 4.27-4.65 (brs, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.90-3.76 (m, 5H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 0.5H), 2.58-2.50 (m, 0.5H), 2.39 (s, 1.5H), 2.37 (s, 1.5H), 1.48 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H).	512
56		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.19-9.98 (brs, 0.3H), 9.98-9.71 (brs, 0.7H), 7.60 (s, 0.3H), 7.58 (s, 0.7H), 7.25 (s, 0.7H), 7.22 (s, 0.3H), 6.66-6.57 (1H, m), 6.37-6.25 (2H, m), 5.68-5.64 (1H, m), 5.42-5.29 (brs, 0.3H), 5.25-5.11 (brs, 0.7H), 4.59-4.25 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.76-3.55 (m, 5H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.30 (s, 2.1H), 2.28 (s, 0.9H), 1.44 (s, 6.3H), 1.42 (s, 2.7H).	514
57		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.11-8.90 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (s, 0.7H), 7.31 (s, 0.3H), 6.46-6.33 (m, 2H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 6.05 (d, J = 8.8 Hz, 0.3H), 5.78-5.73 (m, 1H), 5.31-5.13 (m, 1H), 5.03-4.74 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.09-3.74 (m, 5H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.46 (s, 2.1H), 2.44 (s, 0.9H), 1.50 (s, 9H).	516
58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.03-8.90 (brs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, J = 6.2 Hz, 0.5H), 6.41-6.37 (m, 2H), 6.17 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 5.75-5.69 (m, 1H), 4.94-4.86 (brs, 1H), 4.73-4.67 (brs, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.99-3.95 (m, 0.5H), 3.88-3.67 (m, 7H), 3.57-3.51 (m, 0.5H), 3.45-3.39 (m, 0.5H), 3.23-3.18 (m, 0.5H), 2.81-2.71 (m, 0.5H), 2.67-2.56 (m, 0.5H), 2.36 (s, 1.5H), 2.34 (s, 1.5H), 1.50 (s, 9H).	528
59		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.42-8.34 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 6.35-6.24 (m, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 3H), 4.28-4.21 (m, 2H), 4.15-3.79 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 12H).	498
60		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	512
61		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.60-6.51 (m, 1H), 6.13 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 3H), 2.24-2.23 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).	528
62		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.69 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.46-6.34 (m, 2H), 5.77-5.73 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 0.5H), 3.99-3.94 (m, 0.5H), 3.86-3.82 (m, 0.5H), 3.78-3.73 (m, 3.5H), 3.65-3.53 (m, 2.5H), 3.40-3.39 (m, 0.5H), 2.30 (s, 1.5H), 2.30 (s, 1.5H), 1.51 (s, 9H).	514
63		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.39-9.19 (brs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.38-6.36 (m, 2H), 6.04-6.00 (m, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 5.02-4.93 (brs, 1H), 4.63-4.53 (m, 3H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 6H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.49 (s, 1.5H), 3.44 (s, 1.5H), 2.33 (s, 1.5H), 2.30 (s, 1.5H), 1.48 (s, 9H).	528

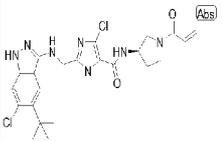
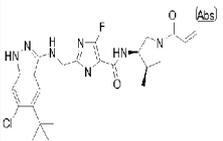
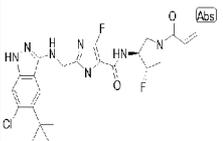
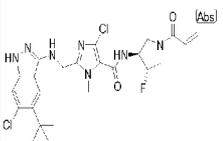
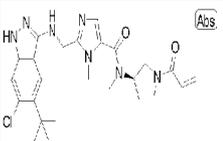
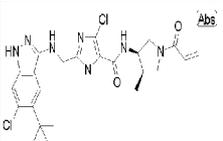
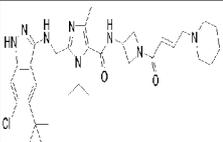
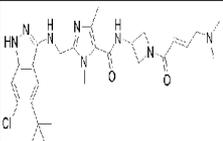
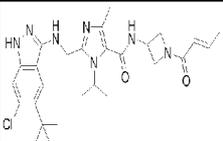
[0481]

[表10]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
64		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.27-5.10 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).	516
65		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.23-9.04 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 0.3H), 6.14 (d, J = 7.2 Hz, 0.7H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.26-5.04 (m, 1H), 4.93-4.86 (brs, 0.3H), 4.80-4.71 (brs, 0.7H), 4.57 (s, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 2.99-2.44 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).	537
66		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.18-8.94 (brs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.44-6.38 (m, 2.6H), 6.14 (d, J = 6.8 Hz, 0.4H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.00-4.90 (brs, 1H), 4.85-4.55 (m, 5H), 4.05-3.84 (m, 5H), 3.71-3.59 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 1H), 2.39 (s, 1.8H), 2.37 (s, 1.2H), 1.49 (s, 9H).	530
67		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 0.7H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (d, J = 5.0 Hz, 0.3H), 6.46-6.38 (m, 2H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.11-5.00 (brs, 1H), 4.66-4.54 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.94-3.58 (m, 8H), 3.37 (s, 2.1H), 3.35 (s, 0.9H), 2.77-2.70 (m, 0.3H), 2.69-2.62 (s, 0.7H), 2.39 (s, 2.1H), 2.37 (s, 0.9H), 1.49 (s, 9H).	542
68		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.01-8.93 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.47-6.36 (m, 2H), 5.72-5.68 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 0.6H), 4.30-4.24 (m, 0.4H), 3.86 (s, 1.8H), 3.85 (s, 1.2H), 3.78-3.77 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.40 (s, 1.8H), 2.39 (s, 1.2H), 2.37 (s, 3.6H), 2.25 (s, 2.4H), 1.50 (s, 9H).	555
69		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.44-6.36 (m, 2H), 5.76-5.68 (m, 2H), 4.94-4.84 (brs, 1H), 4.62-4.58 (brs, 2H), 3.96-3.69 (m, 7H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 11H), 1.04-0.99 (m, 3H).	526
70		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.46 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 34.8, 6.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.88 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.61-6.53 (m, 1H), 6.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.30-5.12 (m, 1H), 4.59-4.51 (m, 3H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).	552
71		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.18-8.99 (brs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.88-6.60 (m, 2H), 6.42-6.36 (m, 2H), 5.72-5.67 (m, 1H), 4.89-4.38 (brs, 1H), 4.70-4.58 (brs, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.59 (m, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	548
72		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.95 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.45-6.38 (m, 2H), 6.08-6.00 (m, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 4.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.49 (ddd, J = 24.6, 11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).	502

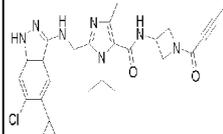
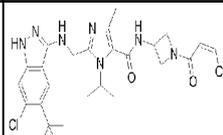
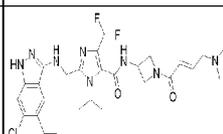
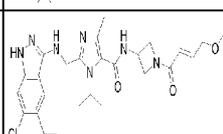
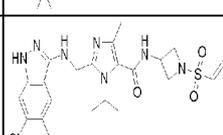
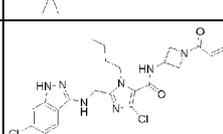
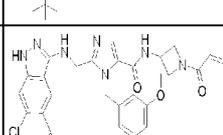
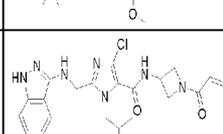
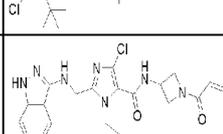
[0482]

[表11]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
73		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.26 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 33.9, 6.8 Hz, 1H), 6.49-6.38 (m, 2H), 5.74-5.66 (m, 1H), 4.92 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 3H), 3.96 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.89 (dt, J = 26.5, 9.2 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.55 (ddd, J = 32.2, 11.8, 4.3 Hz, 1H), 2.31 (tt, J = 18.3, 6.2 Hz, 1H), 2.03 (dtd, J = 53.2, 13.6, 7.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).	518
74		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.26 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.42-6.36 (m, 2H), 6.06 (dt, J = 33.8, 7.2 Hz, 1H), 5.70 (td, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99 (br s, 3H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.26 (dt, J = 15.0, 4.7 Hz, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	516
75		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.99 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.40-6.45 (m, 2H), 5.91 (br s, 1H), 5.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 50.8, 39.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.63 (m, 5H), 1.50 (s, 9H).	520
76		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.87 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 31.0, 6.8 Hz, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 49.3, 41.6 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.69 (m, 5H), 1.51 (s, 9H).	536
77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.10 (d, J = 32.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.46-6.38 (m, 2H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.21-5.03 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.06-3.84 (m, 2H), 3.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.63-3.45 (m, 2H), 3.10 (d, J = 17.2 Hz, 3H), 2.28-2.09 (m, 2H).	498
78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.11 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 59.2, 7.9 Hz, 1H), 6.43-6.37 (m, 2H), 5.73-5.68 (m, 1H), 4.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.12 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 3H).	532
79		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.43 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72-6.51 (m, 2H), 6.10 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.88-4.42 (m, 5H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.03 (brd, J = 5.4 Hz, 2H), 2.58-2.43 (brs, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.55-1.31 (m, 21H)	610
80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.00 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (dt, J = 15.4, 6.1 Hz, 1H), 6.22 (brd, J = 7.0 Hz, 1H), 6.05-5.98 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 2H), 4.66-4.55 (m, 3H), 4.47 (brt, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 10.8, 4.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 5.9, 1.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.51 (s, 9H)	542
81		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.77 (brd, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.68-6.58 (m, 2H), 5.99 (dd, J = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 3H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.80 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H)	526

[0483]

[表12]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
82		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.77 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 6H)	524
83		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 4.52-4.37 (m, 3H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H)	546
84		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 9.31 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.87 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.56 (dt, J = 15.4, 6.1 Hz, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 4H), 4.17 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.51-1.38 (m, 15H)	605
85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 6.11 (td, J = 15.4, 1.8 Hz, 1H), 4.78-4.56 (m, 2H), 4.54-4.43 (m, 3H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 3H), 3.83 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H)	557
86		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.91 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 16.7, 10.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.28 (brd, J = 7.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.52 (s, 9H)	548
87		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	546
88		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.42 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.35-6.25 (m, 2H), 6.17-6.05 (m, 3H), 5.68-5.61 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.16 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 6H), 1.44 (s, 9H)	606
89		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.22-4.05 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 6H)	546
90		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.44 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 5H), 4.18 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)	548

[0484]

[表13]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
91		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 9.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).	589
92		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 9.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	603
93		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 9.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 3H), 4.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.97-0.93 (m, 6H).	617
94		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.74 (br s, 1H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.45 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).	567
95		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.47 (s, 1H), 9.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 3H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	631
96		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.50-11.48 (m, 1H), 9.43-9.40 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.06-6.78 (m, 2H), 6.33-6.27 (m, 1H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 5.37-5.23 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 4H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.40-3.13 (m, 4H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).	617
97		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.46 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 3H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).	560
98		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.18 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.95-5.86 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).	556
99		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 7.82 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 5.47-5.37 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.32-4.23 (m, 3H), 4.13-4.03 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).	590

[0485]

[表14]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
100		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.01 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.30-6.02 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (td, J = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).	554
101		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.48 (s, 1H), 9.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.77-4.61 (m, 2H), 4.59-4.50 (m, 3H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)	574
102		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.46 (s, 1H), 9.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.38-6.26 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.73-4.44 (m, 4H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.16-3.80 (m, 5H), 3.65 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 2.43-2.23 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)	560
103		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.48 (s, 1H), 9.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 10.3, 16.9 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 3H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.22 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).	587
104		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.49 (s, 1H), 9.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.86-6.74 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.0, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.70-4.45 (m, 5H), 4.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)	574
105		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.46 (s, 1H), 9.16 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 3H), 4.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).	558
106		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.39 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.68 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.50 (br s, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.28 (br s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).	645
107		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.11 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 3H), 4.48 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	587
108		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.60 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 17.2, 7.7 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 5.67 (dd, J = 15.6, 10.4 Hz, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.82-4.67 (m, 4H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).	587

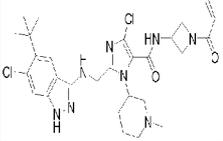
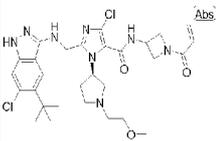
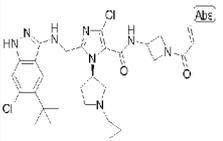
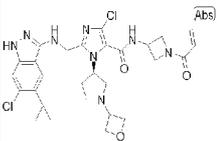
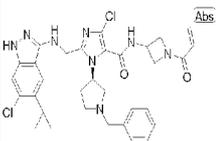
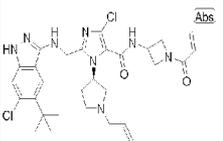
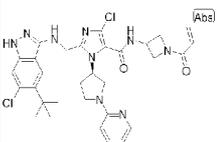
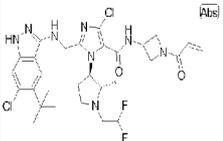
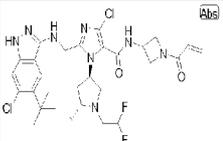
[0486]

[表15]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
109		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 3H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.10 (m, 2H), 1.07-0.93 (m, 1H)	572
110		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.16 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.10 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.64 (br s, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.22-1.17 (m, 2H).	572
111		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 5.85-5.76 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.83-4.69 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.82-1.21 (m, 5H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.45-0.38 (m, 3H).	628
112		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 11.44 (s, 1H), 9.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.77 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.62-4.40 (m, 5H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36-1.25 (m, 2H)	603
113		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.88 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.22-6.14 (m, 1H), 6.03-5.85 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 15.0, 6.2 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).	623
114		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.16-9.00 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.00 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.90-4.79 (m, 2H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	601
115		実施例 1 1 3 と一致	623
116		実施例 1 1 4 と一致	601
117		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.47 (s, 1H), 9.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.89 (tt, J = 55.7, 4.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 3H), 4.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).	637

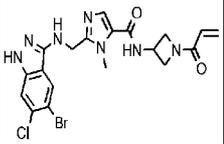
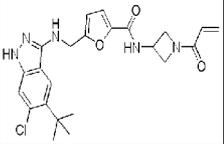
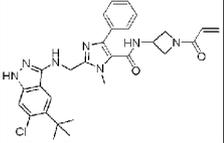
[0487]

[表16]

	構造	NMR	ESI-MS [M+H] ⁺
118		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.47 (s, 1H), 9.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 5H), 4.22 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).	587
119		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.62 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 5.95-5.83 (m, 1H), 5.71 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).	617
120		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.04-4.74 (m, 4H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.58-0.34 (m, 4H).	599
121		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.45 (s, 1H), 9.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72-4.60 (m, 3H), 4.54-4.47 (m, 3H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.20 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).	615
122		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.79 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 6.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.99-5.89 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.11-4.90 (m, 3H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).	649
123		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.44 (s, 1H), 9.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 4.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 3H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.80 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).	599
124		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.92 (br s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.88-5.80 (m, 1H), 5.70 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).	636
125		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.89 (tt, J = 56.0, 4.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.08-5.01 (brs, 1H), 4.86-4.74 (m, 3H), 4.69-4.60 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	637
126		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.95 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.9, 1.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.02-5.70 (m, 3H), 4.86-4.72 (m, 4H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	637

[0488]

[表17]

ref. 1		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.86 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 16.7, 1.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.92-4.79 (m, 2H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).	494
ref. 2		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.26 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.7, 1.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.42 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).	456
ref. 3		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.79 (br s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (br s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H).	546

[0489] 試験例 1 KRASG12Cへの化合物結合試験

試験化合物は、10 mMのDMSO溶液として調製した。

K-Ras4B (1-169) とG12C K-Ras4B (1-169) のタンパク質を混合して緩衝液 (1×TBS、0.1 mM TCEP) で希釈し、それぞれが1 μMのタンパク質溶液として調製した。10 mMの試験化合物はDMSOで10倍に希釈して1 mM溶液とした後に、DMSOで5倍に希釈して200 μM溶液とした。200 μM溶液はさらに5倍希釈して40 μM溶液とした。最終化合物濃度10 μMの場合、1 μMのタンパク質溶液19 μLに200 μMの試験化合物1 μLを添加した。最終化合物濃度2 μMの場合、1 μMのタンパク質溶液19 μLに40 μMの試験化合物1 μLを添加した。25℃のインキュベーター内で2時間保管し、0.2%のギ酸を含む1×TBS溶液80 μLを添加して反応を停止させてからLC-MS測定を行った。

LC-MS測定はウォーターズ社製のXevo G2-S Q-ToFを使用し、脱塩カラムを用いて逆相クロマトグラフィーをおこない、エレクトロスプレーで正イオンのマスペクトルを取得した。マスペクトルはOpenlynxソフトウェアを用いて多価イオンのスペクトルをMaxEnt法にて分子量に一括変換した後に、タンパク質の分子量に相当するシグナル強度とタンパク質に化合物が結合した分子量に相当するシグナル強度の比が

ら化合物結合率を取得した。

K-R a s 4 B (1 - 1 6 9) と G 1 2 C K - R a s 4 B (1 - 1 6 9) への化合物結合率を同時に取得することで、G 1 2 C K - R a s 4 B (1 - 1 6 9) への選択性の情報も同時に取得した。

以下、被験化合物を最終化合物濃度 2 μ M で測定し、G 1 2 C K - R a s 4 B (1 - 1 6 9) 結合率が 8 0 % 以上の場合を「A」、結合率が 6 0 % 以上 8 0 % 未満の場合を「B」、結合率が 4 0 % 以上 6 0 % 未満の場合を「C」、結合率が 2 0 % 以上 4 0 % 未満の場合を「D」、結合率が 2 0 % 未満の場合を「E」と表記し、下記の表に示す。また、本発明化合物の K - R a s 4 B (1 - 1 6 9) への結合はほぼ見られなかった。なお、結合率 (%) とは、K - R a s 4 B (1 - 1 6 9) と G 1 2 C K - R a s 4 B (1 - 1 6 9) のそれぞれにおいて、非結合体及び化合物結合体のシグナル強度の合計に対する化合物結合体のシグナル強度の比である。」

この試験の結果は、本発明の化合物が K - R a s 4 B G 1 2 C 変異体タンパク質に対し優れた結合能力を有することを明らかにした。

[0490]

[表18]

実施例		実施例		実施例		実施例	
1	A	34	A	67	A	100	A
2	B	35	B	68	C	101	A
3	A	36	B	69	E	102	A
4	C	37	C	70	A	103	A
5	A	38	C	71	C	104	A
6	B	39	C	72	B	105	A
7	D	40	A	73	B	106	A
8	B	41	A	74	A	107	A
9	D	42	B	75	A	108	A
10	B	43	C	76	A	109	B
11	B	44	B	77	C	110	A
12	B	45	A	78	B	111	B
13	A	46	B	79	E	112	A
14	B	47	C	80	C	113	A
15	A	48	B	81	E	114	A
16	B	49	C	82	D	115	A
17	B	50	C	83	D	116	B
18	B	51	B	84	C	117	A
19	A	52	B	85	C	118	A
20	A	53	B	86	A	119	B
21	B	54	B	87	A	120	A
22	B	55	A	88	B	121	A
23	A	56	C	89	A	122	A
24	C	57	C	90	A	123	A
25	A	58	B	91	A	124	A
26	A	59	B	92	B	125	A
27	A	60	C	93	A	126	A
28	B	61	B	94	B	参考例 1	E
29	B	62	A	95	A	参考例 2	E
30	C	63	B	96	A	参考例 3	E
31	D	64	A	97	A		
32	B	65	B	98	A		
33	A	66	A	99	A		

[0491] 試験例 2 KRAS G12C のヌクレオチド (GDP-GTP) 交換反応
 に対する化合物の阻害作用の評価

ヒトリコンビナントKRAS G12C及びSOS1タンパク質を用いて、KRAS G12Cに結合したBODIPY（登録商標）FL GDPのGppNHpへの交換反応に対する化合物の阻害作用を蛍光測定により検討した。

BODIPY FL GDPの結合したKRAS G12Cの調製においては、まず、50 μ MのKRAS G12C（アミノ酸領域1-169）と1 mMのBODIPY FL GDP（Invitrogen、G22360）を2.5 mMのEDTA存在下で緩衝液（20 mM Tris-HCl（pH7.5）、50 mM NaCl、1 mM DTT）中で、氷中にて1時間インキュベートした。その後、終濃度で10 mMのMgCl₂を添加し、30分間室温でインキュベートした後、タンパク質をNAP-5カラムに通して、遊離ヌクレオチドを除去し、化合物評価に用いた。

ヌクレオチド交換反応に対する化合物の阻害活性測定においては、まず、本発明化合物をジメチルスルホキシド（DMSO）で段階希釈した。次に、反应用緩衝液（20 mM Tris-HCl（pH7.5）、100 mM NaCl、1 mM MgCl₂、2 mM DTT、0.1% Tween20）中に段階希釈した本発明化合物DMSO溶液（DMSOの終濃度は5%）とBODIPY FL GDPを結合させたKRAS G12C（25 nM）を加えて25℃にて4時間プレインキュベーションした。その後、Son of Sevenless Homolog 1（SOS1、アミノ酸領域564-1049）とGppNHp（GMPPNP、Jena Bioscience GmbH、NU-401-50）を終濃度それぞれ100 nM、1 μ Mとなるように添加し、30分間反応させた。反応開始直後と30分後のBODIPY FLの蛍光強度（励起波長485 nm、蛍光波長520 nm）の変化を標準化した後、DMSOのみのシグナル値を0%阻害、GppNHp無添加でのシグナル値を100%阻害とし、50%阻害することのできる化合物濃度をIC50値（nM）として算出した。

以下、被験化合物の阻害作用IC50（nM）の値を、下記の表に示す。

[0492] この試験の結果は、本発明の化合物がKRAS G12C変異体タンパク質の活性に対し優れた阻害能力を有することを明らかにした。

[0493] [表19]

実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)
1	16	34	13	67	24	100	14
2	365	35	8	68	99	101	7
3	9	36	19	69	6650	102	5
4	1560	37	5479	70	79	103	5
5	10	38	2168	71	117	104	9
6	791	39	870	72	71	105	8
7	4257	40	27	73	52	106	8
8	783	41	14	74	36	107	4
9	3143	42	68	75	16	108	9
10	129	43	809	76	13	109	23
11	1064	44	180	77	142	110	9
12	16	45	24	78	20	111	15
13	15	46	92	79	122	112	5
14	24	47	1729	80	63	113	5
15	84	48	126	81	2634	114	7
16	25	49	208	82	209	115	7
17	17	50	4276	83	2347	116	8
18	12	51	42	84	63	117	9
19	9	52	38	85	196	118	5
20	31	53	42	86	58	119	11
21	58	54	301	87	14	120	6
22	55	55	24	88	158	121	5
23	7	56	198	89	7	122	6
24	35	57	324	90	6	123	9
25	163	58	28	91	7	124	6
26	69	59	85	92	10	125	13
27	8	60	1502	93	6	126	4
28	70	61	210	94	118	参考例 1	>10000
29	6	62	96	95	44	参考例 2	>10000
30	11	63	84	96	4	参考例 3	>10000
31	642	64	13	97	4		
32	50	65	19	98	7		
33	13	66	20	99	7		

[0494] 試験例3 KRAS-G12C変異細胞株(NCI-H358)に対する増殖抑制活性測定試験(in vitro)

KRAS-G12C変異ヒト肺がん細胞株であるNCI-H358細胞(ATCC、Cat#:CRL-5807)を、10%ウシ胎児血清を含むRPMI1640培地(富士フィルム和光純薬社製)中に懸濁させた。細胞懸濁液を、384ウェル平底マイクロプレートの各ウェルに播種し、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃にて1日培養した。被検化合物をDMSOに溶解し、DMSOを用いて被検化合物の濃度を終濃度の500倍になるように希釈した。被検化合物のDMSO溶液を細胞の懸濁に用いた培地で希釈し、これを細胞の培養プレートの各ウェルにDMSOの最終濃度が0.2%になるように加え、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃にてさらに3日培養した。化合物存在下で3日間培養後の細胞数計測はセルタイターグロ2.0(プロメガ社製)を用いて、プロメガ社の推奨するプロトコールに準じて行った。以下の式より増殖阻害率を算出し、50%阻害する被検化合物の濃度(IC50(nM))を求めた。

結果を以下の表に示した。

$$\text{増殖阻害率(\%)} = (C - T) / (C) \times 100$$

T: 被検化合物を添加したウェルの発光強度

C: 被検化合物を添加しなかったウェルの発光強度

この試験結果から、本発明化合物は、KRAS-G12C変異細胞株NCI-H358において優れた細胞増殖抑制活性を有することが明らかとなった。

[0495]

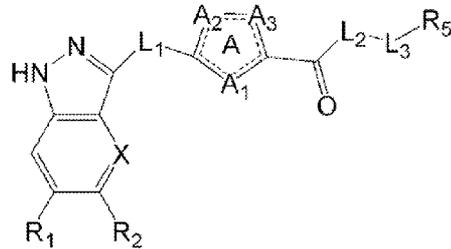
[表20]

実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)	実施例	IC50 (nM)
3	114	76	232	104	91	115	56
13	135	78	350	105	76	123	21
29	34	93	40	106	42	124	19
33	153	97	52	107	78	126	35
35	67	101	54	112	52	参考例 1	>10000
64	241	102	69	113	22		
75	142	103	29	114	32		

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 (1)

[化1]



[式中、Xは、窒素原子又はCHを示し、

R_1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基、置換基を有しても良いC4-C10シクロアルキル基、C6~C10の芳香族炭化水素基、5~10員の飽和複素環基又は5~10員の不飽和複素環基を示し、

R_2 は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換基を有しても良いC1-C6アルキル基、置換基を有しても良いC2-C6アルケニル基、置換基を有しても良いC2-C6アルキニル基、置換基を有しても良いC3-C10シクロアルキル基、C6~C10の芳香族炭化水素基、5~10員の飽和複素環基又は5~10員の不飽和複素環基を示し、

L_1 は、 $-NH-C(R_a)_2-$ を示し、

(式中、 R_a は、同一または異なって、水素原子、重水素原子又はC1-C6アルキル基を示す。)

環Aは、置換基を有しても良い5員の不飽和複素環基を示し、

A1、A2及びA3のうち1つは置換基を有しても良い窒素原子又は硫黄原子であり、且つA1、A2及びA3のうち残りが、同一又は異なって、置換基を有しても良い炭素原子、置換基を有しても良い窒

素原子、硫黄原子又は酸素原子を示し、

A 1 が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子である場合、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、R b を有しても良い C 1 - C 6 アルキル基、R b を有しても良い C 2 - C 6 アルケニル基、R b を有しても良い C 2 - C 6 アルキニル基、R c を有しても良い C 3 - C 10 シクロアルキル基、R c を有しても良い C 4 - C 10 シクロアルケニル基、R c を有しても良い C 6 ~ C 10 の芳香族炭化水素基、R c を有しても良い 4 ~ 10 員の飽和複素環基及び R c を有しても良い 5 ~ 10 員の不飽和複素環基からなる群より選択される少なくとも一種を示し

(R b は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、置換基を有しても良い C 6 - C 10 の芳香族炭化水素基又は置換基を有しても良い 5 ~ 10 員の飽和複素環基を示し、

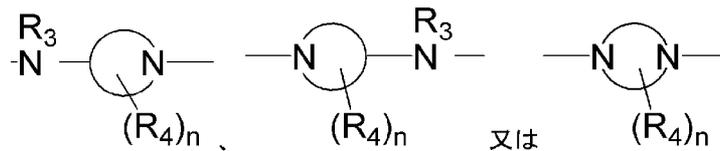
R c は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 2 - C 6 アルキニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 ハロアルキル基、C 1 - C 6 アルキルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルカルボニル基、C 1 - C 6 アルコキシ-C 1 - C 6 アルキル基、C 7 - C 20 アラルキル基、C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、C 6 - C 10 の芳香族炭化水素基、5 ~ 10 員の飽和複素環基又は 5 ~ 10 員の不飽和複素環基を示し、R b が複数存在する場合、当該複数の R b は同一でも異なっていてもよく、R c が複数存在する場合、当該複数の R c は同一でも異なっていてもよい。)、

A₂が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子である場合、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有しても良いC₁ - C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₂ - C₆アルケニル基及び置換基を有しても良いC₂ - C₆アルキニル基からなる群より選択される少なくとも一種を示し、

A₃が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子である場合、当該置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有しても良いC₁ - C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₂ - C₆アルケニル基及び置換基を有しても良いC₂ - C₆アルキニル基からなる群より選択される少なくとも一種を示し、

L₂は、

[化2]



(式中、

[化3]



は、Nが窒素原子を表す、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2つのヘテロ原子を有していてもよい、少なくとも1つの窒素原子を有する4～8員の飽和複素環基を示し、

R₃は、水素原子又はC₁ - C₆アルキル基を示し、

R₄は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、C₁ - C₆アルキル基、C₂ - C₆アルケニル基、C₂ - C₆アルキニル基、C₁ - C₆アルコキシ基、C₁ -

C₆ハロアルキル基、C₁–C₆アルキルアミノ–C₁–C₆アルキル基、シアノ–C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ–C₁–C₆アルキル基又はC₁–C₆ヒドロキシアルキル基を示し、

R₄が複数存在する場合、当該複数のR₄は同一でも異なってもよく、

同一の炭素原子に2つのR₄が置換され、且つ当該2つのR₄がC₁–C₆アルキル基である場合、当該2つのR₄は、これらの基が結合する炭素原子と共に環を形成しても良く、

nは、0、1、2又は3を示す。）

を示し、

L₃は、–C(=O)–又は–S(=O)₂–を示し、

R₅は、置換基を有しても良いC₂–C₆アルケニル基又は置換基を有しても良いC₂–C₆アルキニル基を示す。]で表されるインダゾール化合物又はその塩。

[請求項2] R₁が、水素原子、ハロゲン原子又は置換基を有しても良いC₁–C₆アルキル基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] R₂が、置換基を有しても良いC₁–C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₂–C₆アルケニル基、置換基を有しても良いC₃–C₁₀シクロアルキル基である請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] A₁、A₂及びA₃のうち、2つは、同一又は異なって、置換基を有しても良い窒素原子又は硫黄原子であり、且つ残りが置換基を有しても良い炭素原子である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] A₁が置換基を有する炭素原子又は置換基を有する窒素原子であり、当該置換基が、水素原子、ハロゲン原子、R_bを有しても良いC₁–C₆アルキル基、R_bを有しても良いC₂–C₆アルケニル基、R_cを有しても良いC₃–C₁₀シクロアルキル基、R_cを有しても良

いC4-C10シクロアルケニル基、R_cを有しても良い5～10員の飽和複素環基及びR_cを有しても良い5～10員の不飽和複素環基からなる群より選択される少なくとも一種（R_b及びR_cは前記に同じ）である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

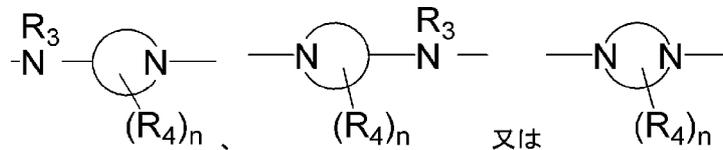
[請求項6]

A3の置換基が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C1-C6アルキル基及びC1-C6ハロアルキル基からなる群より選択される少なくとも一種である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項7]

L₂が、

[化4]



(式中、

[化5]



が、Nが窒素原子を表す、ヘテロ原子として1つ又は2つの窒素原子を有する4～6員の飽和複素環基であり、R₃が、水素原子又はメチル基であり、

R₄が、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシル基、C1-C3アルキル基、メトキシ基、C1-C3ハロアルキル基、ジメチルアミノメチル基又はエトキシメチル基であり、R₄が複数存在する場合、当該複数のR₄は同一でも異なってもよく、

nが0、1又は2である。）

である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項8]

L₃が、-C(=O)-である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] R_5 が、ビニル基又は1-プロピニル基である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項10] R_5 が、ビニル基である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項11] Xが、CHである請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項12] L_1 が、 $-NH-CH_2-$ である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項13] R_1 が、塩素原子である請求項2～12のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

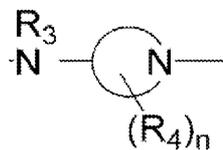
[請求項14] R_2 が、C1-C6アルキル基である請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項15] R_2 が、tert-ブチル基である請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項16] A1が置換基を有しても良い窒素原子であり、A2が置換基を有しても良い窒素原子であり、かつA3が置換基を有しても良い炭素原子である請求項4～15のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項17] L_2 は、

[化6]



(式中、

[化7]



が、Nが窒素原子を表す、ヘテロ原子として1つの窒素原子を含む4～5員の飽和複素環基であり、

R₃は、水素原子を示し、

R₄は、ハロゲン原子、C₁-C₂アルキル基又はメトキシ基であり、

R₄が複数存在する場合、当該複数のR₄は同一でも異なってもよく、

nが0、1又は2である。）

である、請求項7～16のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項18]

化合物が以下の化合物群から選択されるものである、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物又はその塩：

・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-イソプロピル-1H-イミダ

ゾール-5-カルボキサミド

・ N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド・ N-((3S, 4S)-1-アクリロイル-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-((3R, 4R)-1-アクリロイル-4-メチルピロリジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-1-(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (S)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド・ N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ

) メチル) -4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド・(R)-N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-シクロペンチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・tert-ブチル 3-(5-((1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)カルバモイル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-ブチル)-6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-1-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド・N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(((5-(tert-

t-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ
) メチル) - 4-クロロ-1- (4-メトキシシクロヘキシル) - 1
H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (
(5-(tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-
3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1- (1- (2, 2-ジ
フルオロエチル) ピロリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5
-カルボキサミド

・ (R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (
(5-(tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-
3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1- (1-イソプロピル
ピロリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (S) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (
(5-(tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-
3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1- (1- (2, 2-ジ
フルオロエチル) ピロリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5
-カルボキサミド

・ (R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 1 - (
1-アリルピロリジン-3-イル) - 2 - ((5-(tert-ブ
チル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル) アミノ) メチ
ル) - 4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

・ (R) - N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - (
(5-(tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-
3-イル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-1- (1- (ピリジン-
2-イル) ピロリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-5-カル
ボキサミド

・ N - (1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) - 2 - ((5-
(tert-ブチル) - 6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル

) アミノ) メチル) -4-クロロ-1-((3R, 5R)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

- [請求項19] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を含有する医薬。
- [請求項20] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
- [請求項21] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。
- [請求項22] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分とする経口投与用の抗腫瘍剤。
- [請求項23] 医薬組成物を製造するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項24] 抗腫瘍剤を製造するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項25] 経口投与用の抗腫瘍剤を製造するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項26] 腫瘍を治療するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項27] 活性成分としての請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を、対象における腫瘍の治療にそれを使用するための指示書と共に含む、コマーシャルパッケージ。
- [請求項28] 医薬として使用するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項29] 腫瘍の治療に使用するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項30] 経口投与して腫瘍の治療に使用するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

- [請求項31] 腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを含む、方法。
- [請求項32] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物又はその塩と、1つ以上の他の抗腫瘍剤を有効成分とする抗腫瘍剤。
- [請求項33] 1つ以上の他の抗腫瘍剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。
- [請求項34] 腫瘍を治療するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩と1つ以上の他の抗腫瘍剤の使用。
- [請求項35] 抗腫瘍剤を製造するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩及び1つ以上の他の抗腫瘍剤の使用。
- [請求項36] 1つ以上の他の抗腫瘍剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、腫瘍の治療に使用するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項37] 腫瘍の治療に使用するための請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩及び1つ以上の他の抗腫瘍剤の組合せ。
- [請求項38] 腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量と、1つ以上の他の抗腫瘍剤の有効量を投与することを含む、方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/041942

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/416(2006.01)i; A61K 31/4178(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i
 FI: C07D401/14 CSP; C07D403/14; C07D417/14; C07D413/14; C07D403/12; C07D405/14; A61K31/427; A61K31/4178; A61K31/416; A61K31/454; A61K31/496; A61P35/00; A61P43/00 111; A61K31/422

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)

A61K31/416; A61K31/4178; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/454; A61K31/496; A61P35/00; A61P43/00; C07D401/14; C07D403/12; C07D403/14; C07D405/14; C07D413/14; C07D417/14

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIIII); CPlus/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 2018/143315 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 09.08.2018 (2018-08-09), claims, examples	1-38
A	JP 2017-528498 A (ARAXES PHARMA LLC) 28.09.2017 (2017-09-28), claims, examples, in particular, no. 16, 19, 22, 26	1-38
A	JP 2016-532656 A (ARAXES PHARMA LLC) 20.10.2016 (2016-10-20), claims, examples, in particular, no. 144, etc.	1-38

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
09 January 2020 (09.01.2020)

Date of mailing of the international search report
21 January 2020 (21.01.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/041942

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-519072 A (ARAXES PHARMA LLC) 30.06.2016 (2016-06-30), claims, examples, in particular, table 6	1-38
A	JANES, M. R. et al., "Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor", Cell, 25 January 2018, 172(3), pp. 578-589, https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.006 , entire text, in particular, fig. 1	1-38
A	PATRICELLI, M. P. et al., "Selective Inhibition of Oncogenic KRAS Output with Small Molecules Targeting the Inactive State", CANCER DISCOVERY, 2016, 6(3), pp. 316-329, http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/6/3/316 , entire text, in particular, fig. 1	1-38
A	CHUANG, H. et al., "Pharmacological strategies to target oncogenic KRAS signaling in pancreatic cancer", Pharmacological Research, 2017, 117, pp. 370-376, entire text, in particular, fig. 1B, 2	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2019/041942

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/143315 A1	09 Aug. 2018	US 2019/0292182 A1 claims, examples AU 2018216411 A CA 3052125 A SG 11201907038W A CN 110267957 A KR 10-2019-0113799 A TW 201838996 A AR 111015 A	
JP 2017-528498 A	28 Sep. 2017	US 2016/0108019 A1 claims, examples, in particular, no. 16, 19, 22, 26 US 2018/0141927 A1 WO 2016/049524 A1 EP 3197870 A1 AR 102094 A	
JP 2016-532656 A	20 Oct. 2016	US 2015/0239900 A1 claims, examples, in particular, no. 144, etc. US 2018/0118757 A1 WO 2015/054572 A1 EP 3055290 A1 TW 201524959 A UY 35781 A CA 2926328 A AU 2014331794 A IL 244699 D KR 10-2016-0076519 A EA 201690752 A NO 20160646 A CR 20160205 A MX 2016004360 A CN 106488910 A AR 98003 A BR 112016008016 A SG 11201602662Y A ZA 201602245 B	
JP 2016-519072 A	30 Jun. 2016	JP 2019-85414 A US 2014/0288045 A1 claims, examples, in particular, table 6 US 2016/0159738 A1 US 2018/0162812 A1 WO 2014/152588 A1 EP 2970121 A1 EP 3401314 A1 UY 35464 A TW 201524952 A AU 2014239542 A CA 2904393 A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/041942

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
---	------------------	---------------	------------------

		CN 105189456 A	
		AR 95605 A	
		MX 2015012054 A	
		HK 1215029 A	
		AU 2018214014 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/416(2006.01)i; A61K 31/4178(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i</p> <p>FI: C07D401/14 CSP; C07D403/14; C07D417/14; C07D413/14; C07D403/12; C07D405/14; A61K31/427; A61K31/4178; A61K31/416; A61K31/454; A61K31/496; A61P35/00; A61P43/00 111; A61K31/422</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K31/416; A61K31/4178; A61K31/422; A61K31/427; A61K31/454; A61K31/496; A61P35/00; A61P43/00; C07D401/14; C07D403/12; C07D403/14; C07D405/14; C07D413/14; C07D417/14</p> <p>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</p> <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 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020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 - 2020年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <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 2018/143315 A1 (アステラス製薬株式会社) 09.08.2018 (2018 - 08 - 09) 請求の範囲、実施例</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2017-528498 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 28.09.2017 (2017 - 09 - 28) 特許請求の範囲、実施例、特に、番号16, 19, 22, 26</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2016-532656 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 20.10.2016 (2016 - 10 - 20) 特許請求の範囲、実施例、特に、番号144等</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2016-519072 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 30.06.2016 (2016 - 06 - 30) 特許請求の範囲、実施例、特に、表6</td> <td>1-38</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 2018/143315 A1 (アステラス製薬株式会社) 09.08.2018 (2018 - 08 - 09) 請求の範囲、実施例	1-38	A	JP 2017-528498 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 28.09.2017 (2017 - 09 - 28) 特許請求の範囲、実施例、特に、番号16, 19, 22, 26	1-38	A	JP 2016-532656 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 20.10.2016 (2016 - 10 - 20) 特許請求の範囲、実施例、特に、番号144等	1-38	A	JP 2016-519072 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 30.06.2016 (2016 - 06 - 30) 特許請求の範囲、実施例、特に、表6	1-38
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 2018/143315 A1 (アステラス製薬株式会社) 09.08.2018 (2018 - 08 - 09) 請求の範囲、実施例	1-38															
A	JP 2017-528498 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 28.09.2017 (2017 - 09 - 28) 特許請求の範囲、実施例、特に、番号16, 19, 22, 26	1-38															
A	JP 2016-532656 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 20.10.2016 (2016 - 10 - 20) 特許請求の範囲、実施例、特に、番号144等	1-38															
A	JP 2016-519072 A (アラクセス ファーマ エルエルシー) 30.06.2016 (2016 - 06 - 30) 特許請求の範囲、実施例、特に、表6	1-38															
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“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	“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	“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	“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	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“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				
* 引用文献のカテゴリー	“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																
“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	“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																
“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	“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																
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献																
“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																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>09.01.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>21.01.2020</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>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</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>早乙女 智美 4P 3759</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>																

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	JANES, M. R. et al., Targeting KRAS Mutant Cancers with a Covalent G12C-Specific Inhibitor, Cell, 2018.01.25, 172(3), pp. 578-589, https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.006 全文、特に、図1	1-38
A	PATRICELLI, M. P. et al., Selective Inhibition of Oncogenic KRAS Output with Small Molecules Targeting the Inactive State, CANCER DISCOVERY, 2016, 6(3), pp. 316-329, http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/6/3/316 全文、特に、図1	1-38
A	CHUANG, H. et al., Pharmacological strategies to target oncogenic KRAS signaling in pancreatic cancer, Pharmacological Research, 2017, 117, pp. 370-376 全文、特に、図1B、図2	1-38

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/JP2019/041942

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2018/143315 A1	09.08.2018	US 2019/0292182 A1 請求の範囲、実施例	
		AU 2018216411 A	
		CA 3052125 A	
		SG 11201907038W A	
		CN 110267957 A	
		KR 10-2019-0113799 A	
		TW 201838996 A	
		AR 111015 A	
JP 2017-528498 A	28.09.2017	US 2016/0108019 A1 特許請求の範囲、実施例、 特に、番号16, 19, 22, 26	
		US 2018/0141927 A1	
		WO 2016/049524 A1	
		EP 3197870 A1	
		AR 102094 A	
JP 2016-532656 A	20.10.2016	US 2015/0239900 A1 特許請求の範囲、実施例、 特に、番号144等	
		US 2018/0118757 A1	
		WO 2015/054572 A1	
		EP 3055290 A1	
		TW 201524959 A	
		UY 35781 A	
		CA 2926328 A	
		AU 2014331794 A	
		IL 244699 D	
		KR 10-2016-0076519 A	
		EA 201690752 A	
		NO 20160646 A	
		CR 20160205 A	
		MX 2016004360 A	
		CN 106488910 A	
		AR 98003 A	
		BR 112016008016 A	
		SG 11201602662Y A	
		ZA 201602245 B	
JP 2016-519072 A	30.06.2016	JP 2019-85414 A	
		US 2014/0288045 A1 特許請求の範囲、実施例、 特に、表6	
		US 2016/0159738 A1	
		US 2018/0162812 A1	
		WO 2014/152588 A1	
		EP 2970121 A1	
		EP 3401314 A1	
		UY 35464 A	
		TW 201524952 A	
		AU 2014239542 A	
		CA 2904393 A	

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/JP2019/041942

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
		CN 105189456 A	
		AR 95605 A	
		MX 2015012054 A	
		HK 1215029 A	
		AU 2018214014 A	