

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7138641号

(P7138641)

(45)発行日 令和4年9月16日(2022.9.16)

(24)登録日 令和4年9月8日(2022.9.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

請求項の数 45 (全744頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-533465(P2019-533465)

(86)(22)出願日 平成29年12月20日(2017.12.20)

(65)公表番号 特表2020-514267(P2020-514267
A)

(43)公表日 令和2年5月21日(2020.5.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/067516

(87)国際公開番号 WO2018/119036

(87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)

審査請求日 令和2年12月17日(2020.12.17)

(31)優先権主張番号 62/437,384

(32)優先日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 397060175

ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
ベー.ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100093676

弁理士 小林 純子

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423

弁理士 植竹 友紀子

最終頁に続く

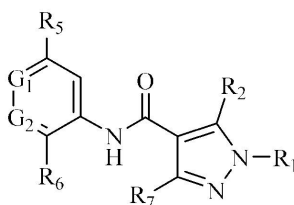
(54)【発明の名称】 M A L T 1 阻害剤としてのピラゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物であって、

【化1】



式(I)

式中、

R₁は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、

並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から
選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリアルであって、当該ii) のヘテロアリアルは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル
、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-

ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(ϵ -ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール

からなる群から選択され、

10

R_2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルからなる群から選択されるか、又は、 G_1 がNである場合、 R_3 は $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニルから更に選択され、

R_4 は、

20

i) G_2 がNである場合、水素、

ii) $C_1 \sim 4$ アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノ-ピリミジン-4-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル、1H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ($C_2 \sim 4$ アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、

30

vi) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

vii) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

viii) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

ix) (4-アミノ)ブトキシ、

x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、

xi) メトキシカルボニル、

40

xii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

xiii) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

xiv) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、

xv) 2-オキソピロリジン-1-イル、

xvi) (E)-(4-アミノブタ-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、

xvii) ジフルオロメトキシ、

及び

xviii) モルホリン-4-イルカルボニル

からなる群から選択され、

50

R₅は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルスルホニル、シアノ、C₁~4アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシーピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択されるか、

又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ [4, 5] ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシノ-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

R₆は、水素、C₁~4アルキル、フルオロ、2-メトキシエトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R₇は、水素又はフルオロであり、

但し、式 (I) の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、以外である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩 (ただし、下記化合物：

N-(2-クロロ-3-ピリジニル)-5-メチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；および

5-メチル-N-3-ピリジニル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

を除く)。

【請求項2】

R₁が、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリアルであって、前記

10

20

30

40

50

i i) のヘテロアリアルが独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリアルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

R₁が、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

i i) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリアルであって、前記i i) のヘテロアリアルが独立して、重水素、メチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリアルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項4】

R₁が、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

i i) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリアルであって、前記i i) のヘテロアリアルが独立して、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、又はオキソから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリアルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項5】

R₁が、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、又は5-フルオロナフタレン-1-イル、並びに

i i) イソキノリン-1-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、キノリン-7-イル、シンノリン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル、フタラジン-1-イル、ナフチリジン-5-イル、チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、キノキサリン-5-イル、1H-インダゾリルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] チアゾール-7-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル、1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリ

40

50

ン-5-イル、ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル、7- (1-
 ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、チエノ [2, 3-d] ピ
 リミジン-4-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、1, 7-ナフチリジン
 -5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジ
 ン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾー
 ル-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-
 d] ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル
 、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-オキソ-キノリン-4-
 イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、3-メチ
 ルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1- (ヒドロキシメチル) イソキノリン-
 4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(1-
 ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、2-
 - (ジフルオロメチル) キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒ
 ドロキシイソキノリン-4-イル、1- (テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン
 -4-イル、7- (ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、1-
 (1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル
 、1- (1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル
 、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリ
 ミジン-7-イル、6-N-オキシド-チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-
 フルオロキノリン-5-イル、ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル、7-メチルピ
 ラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1- (ヒドロキシエチル) キノリン-4-イル
 、1- (メトキシメチル) イソキノリン-4-イル、1-フルオロイソキノリン-4-
 イル、1- (ジフルオロメチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-
 イル、1- (テトラヒドロフラン-2(R)-イル) イソキノリン-4-イル、2-アミ
 ノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、1- (4-オキソテ
 トラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、2- (アミノカルボニル) キノ
 リン-4-イル、1H-インダゾール-7-イル、1- (1, 4-ジオキサン-2-イル
) イソキノリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-
 クロロイソキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-
 (メチルアミノ) イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル、
 2-アミノベンゾ [d] チアゾール-7-イル、1, 7-ナフチリジン-4-イル、イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル、(N-(メチル)ホルムアミド) メチル) イソ
 キノリン-4-イル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、2-
 メチルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル、1, 5-ナフチリジン-4-イル、5-
 オキソピロリジン-2-イルイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-インダゾール
 -3-イル、1- (1, 1-ジフルオロエチル) イソキノリン-4-イル、1- (1(x
 S)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1- (メチルアミノ) イソキノリン
 -4-イル、4-フルオロイソキノリン-1-イル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリ
 ジン-7-イル、5-フルオロキノリン-8-イル、6-フルオロイミダゾ [1, 2-a
] ピリジン-5-イル、2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、8- (ジフ
 ルオロメチル) キノリン-5-イル、1- (4-オキソテトラヒドロフラン-2R-イル
) イソキノリン-4-イル、1- (ジメチルアミノ) イソキノリン-4-イル、1-メチ
 ル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-イル、2-メチル- [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、2-メトキシキノリン-4-イル、イミダ
 ズ [1, 2-a] ピリミジン-5-イル、2- (ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c
] ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、1- (1-エトキシエチル) イソキノリン
 -4-イル、2- (アゼチジン-2-イル) キノリン-4-イル、2-メチルベンゾ [d
] チアゾール-7-イル、2-アセチルキノリン-4-イル、1- (メチルチオ) イソキ
 ノリン-4-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-メトキシイソキノリン-5-イ

10

20

30

40

50

ル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル、1-(ピロリジン-2-イル) イソキノリン-4-イル、4-(ジフルオロメチル) キノリン-5-イル、1-アセチルイソキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル) イソキノリン-4-イル、1-エトキシイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル、1-アミノイソキノリン-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-4-イル、2-アミノキノリン-4-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-3-イル) イソキノリン-4-イル、2-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-4-イル、1-(1(S)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-5-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、2-(テトラヒドロフラン-2-イル) キノリン-5-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-5-イル、1, 6-ナフチリジン-4-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル、2-アミノカルボニル-キノリン-5-イル、2-クロロキノリン-5-イル、2-クロロキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-5-イル、2-メトキシキノリン-5-イル、2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、2-(ジフルオロメチル) キノリン-5-イル、2-(アゼチジン-2-イル) キノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル) イソキノリン-5-イル、1, 5-ビス(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-5-イル、及び1-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イル) イソキノリン-5-イルからなる群から選択されるヘテロアリアル

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R₂が独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、ブromo、クロロ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R₂がトリフルオロメチルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R₃が独立して、トリフルオロメチル、シアノ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、及びクロロからなる群から選択されるか、又は、G₁がNである場合、R₃はC₁~4アルコキシカルボニルから更に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R₃が独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

G₂がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R₅が、水素、クロロ、フルオロ、ブromo、シアノ、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルであるか、又は、R₄及びR₅が、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル若しくは8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサ

10

20

30

40

50

ジーン-6-イルを形成してもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R₅が水素、クロロ、又はシアノである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R₆が水素又はメチルである、請求項1に記載の化合物。

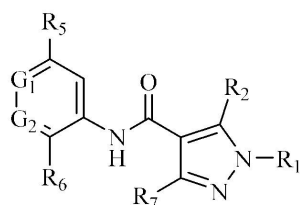
【請求項14】

R₇が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

式(I)の化合物であって、

【化2】



式(I)

式中、

R₁は、

i) ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、又は4-アミノナフタレン-1-イル、

並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、前記ii)のヘテロアリールが独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、アミノ、メチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1,4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリールからなる群から選択され、

R₂は独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、ブromo、クロロ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、

いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、及びクロロからなる群から選択されるか、又は、G₁がNである場合、R₃はC₁~4アルコキシカルボニルから更に選択され、

R₄は独立して、

i) G₂がNである場合、水素、

ii) C₁~4アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) カルボキシ、

vi) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イ

10

20

30

40

50

ミダゾリル、及び2-アミノピリミジン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールは、C₁~4アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ(C₂~4アルキル)アミノ、及びシアノからなる群から独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリール、

v i i) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

v i i i) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

i x) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

x) (4-アミノ)ブトキシ、

x i) メトキシカルボニル、

x i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

並びに

x i v) モルホリン-4-イルカルボニル

からなる群から選択され、

R₅は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルであるか、又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル若しくは8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イルを形成してもよく、

R₆は、水素又はメチルであり、

R₇は、水素であり、

但し、式(I)の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、以外である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩(ただし、下記化合物:

N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド; および

5-メチル-N-3-ピリジニル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

を除く)。

【請求項16】

式(I)の化合物であって、

10

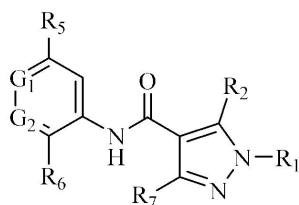
20

30

40

50

【化 3】



式 (I)

式中、

R₁ は、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、

並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリアルであって、前記ii)のヘテロアリアルは独立して、重水素、メチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリアル

からなる群から選択され、

R₂ は、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G₁ が、N又はC (R₄) であり、

G₂ が、N又はC (R₃) であり、

いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

R₃ は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R₄ は独立して、

i) G₂ がNである場合、水素、

ii) C₁～4アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、及びイミダゾリルからなる群から選択されるヘテロアリアルであって、前記ヘテロアリアルは、メチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ)メチル、及びアミノ、メトキシメチルからなる群から独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリアル、

vi) (4-アミノ)ブトキシ、

vii) メトキシカルボニル、

viii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

並びに

ix) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イルからなる群から選択され、

R₅ は、水素、クロロ、ブロモ、又はシアノであり、

R₆ は、水素又はメチルであり、

R₇ は、水素であり、

但し、式 (I) の化合物は、

R₁ がイソキノリン-8-イルであり、R₂ がトリフルオロメチルであり、G₁ がC (R

4) であり、 R_4 が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)であり、 R_4 が1H-イミダゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 がクロロである化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)であり、 R_4 が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)であり、 R_4 が水素であり、 G_2 がNであり、 R_5 がフルオロである化合物、以外である、化合物、

10

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩(ただし、下記化合物:

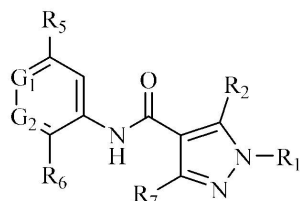
N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド; および
5-メチル-N-3-ピリジニル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
 を除く)。

【請求項17】

式(I)の化合物であって、

20

【化4】



式(I)

式中、

30

R_1 は、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、前記ii)のヘテロアリールは独立して、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、オキソ、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール

40

からなる群から選択され、

R_2 は、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R_4 は、

i) メトキシ、

ii) 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2,

50

3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、2H-テトラゾール-5-イル、4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(メトキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、及び4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリール、

10

並びに

i i i) メトキシカルボニル

からなる群から選択され、

R₅は、水素、クロロ、又はシアノであり、

R₆は、水素又はメチルであり、

20

R₇は、水素である、化合物、

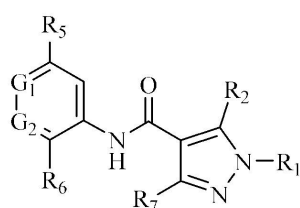
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩(ただし、下記化合物：

N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-1-(2-キノリニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
を除く)。

【請求項18】

式(I)の化合物であって、

【化5】



式 (I)

30

式中、

R₁は独立して、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、又は5-フルオロナフタレン-1-イル、

40

並びに

i i) イソキノリン-1-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、キノリン-7-イル、シンノリン-4-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル、フタラジン-1-イル、ナフチリジン-5-イル、チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル、フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル、フロ[2, 3-c]ピリジン-7-イル、キノキサリン-5-イル、1H-インダゾリルフロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、ベンゾ[d]チアゾール-7-イル、1-ヒド

50

ロキシイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル
 、チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、
 チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン
 -4-イル、1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノ
 リン-4-イル、1-シアノイソキノリン-5-イル、ピロロ [2, 1-f] [1, 2,
 4] トリアジン-4-イル、7- (1-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジ
 ン-4-イル、チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、チエノ [2, 3-c] ピリ
 ジン-7-イル、1, 7-ナフチリジン-5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1
 -イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノ
 リン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイ
 ソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-
 5-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d]
 オキサゾール-4-イル、3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1-
 (ヒドロキシメチル) イソキノリン-4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-
 イル) イソキノリン-4-イル、(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、2-
 (ジフルオロメチル) キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒ
 ドロキシイソキノリン-4-イル、1- (テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン
 -4-イル、7- (ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、1-
 (1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル
 、1- (1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル
 、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリ
 ミジン-7-イル、6-N-オキシド-チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-
 フルオロキノリン-5-イル、ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル、7-メチルピ
 ラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1- (ヒドロキシエチル) キノリン-4-イル、
 1- (メトキシメチル) イソキノリン-4-イル、1-フルオロイソキノリン-4-
 イル、1- (ジフルオロメチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-
 イル、1- (テトラヒドロフラン-2(R)-イル) イソキノリン-4-イル、2-アミ
 ノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、1- (4-オキソテ
 トラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、2- (アミノカルボニル) キノ
 リン-4-イル、1H-インダゾール-7-イル、1- (1, 4-ジオキサン-2-イル)
 イソキノリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-
 クロロイソキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-
 (メチルアミノ) イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル、
 2-アミノベンゾ [d] チアゾール-7-イル、1, 7-ナフチリジン-4-イル、イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル、(N- (メチル) ホルムアミド) メチル) イソ
 キノリン-4-イル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、2-
 メチルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル、1, 5-ナフチリジン-4-イル、5-
 オキソピロリジン-2-イルイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-インダゾール
 -3-イル、1- (1, 1-ジフルオロエチル) イソキノリン-4-イル、1- (1(X
 S)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1- (メチルアミノ) イソキノリン
 -4-イル、4-フルオロイソキノリン-1-イル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリ
 ジン-7-イル、5-フルオロキノリン-8-イル、6-フルオロイミダゾ [1, 2-a
] ピリジン-5-イル、2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、8- (ジフ
 ルオロメチル) キノリン-5-イル、1- (4-オキソテトラヒドロフラン-2R-イル)
 イソキノリン-4-イル、1- (ジメチルアミノ) イソキノリン-4-イル、1-メチ
 ル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-イル、2-メチル- [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、2-メトキシキノリン-4-イル、イミダ
 ゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-イル、2- (ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c

10

20

30

40

50

] ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、1-(1-エトキシエチル)イソキノリン-4-イル、2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-4-イル、2-メチルベンゾ[d]
] チアゾール-7-イル、2-アセチルキノリン-4-イル、1-(メチルチオ)イソキノリン-4-イル、1-メトキシイソキノリン-5-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリ
 ダジン-6-イル、1-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-4-イル、4-(ジフル
 ルオロメチル)キノリン-5-イル、1-アセチルイソキノリン-5-イル、2-アミノ
 キノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-エト
 キシイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-
 イル、1-アミノイソキノリン-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-4-イル
 、2-アミノキノリン-4-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル
 、1-(アゼチジン-3-イル)イソキノリン-4-イル、2-メチルチエノ[3, 2-
 b]ピリジン-7-イル、ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール-4-イル、1-
 (1(S)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリ
 ジン-8-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、
 2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル、1-(1(R)-ヒドロキシ
 エチル)イソキノリン-5-イル、1, 6-ナフチリジン-4-イル、1H-ピラゾロ
 [3, 4-d]ピリミジン-4-イル、2-アミノカルボニル-キノリン-5-イル、2-
 クロロキノリン-5-イル、2-クロロキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-5-
 イル、2-メトキシキノリン-5-イル、2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-
 イル、2-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、2-(アゼチジン-2-イル)キ
 ノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-イル、1, 5-ビ
 ス(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジ
 ヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリ
 ン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、
 8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、
 (R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-
 イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノ
 リン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン
 -4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリ
 ジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]
 ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-5-
 イル、及び1-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-
 イルからなる群から選択されるヘテロアリアル

からなる群から選択され、

R^2 はトリフルオロメチルであり、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R_4 は独立して、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-
 -1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-
 トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、
 オキサゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2,
 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル
 、4-(ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-
 メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボ
 ニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-
 イル、及び1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルからなる群から選択され、

R_5 は、水素、クロロ、ブromo、又はシアノであり、

R_6 は、水素又はメチルであり、

10

20

30

40

50

R₇は、水素である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の、式 (I) の化合物であって、

N - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - メチルイソキノリン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - クロロ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 3 - クロロフェニル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - イソブチル - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - クロロ - 4 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4

10

20

30

40

50

ーカルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (1, 1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (オキサゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (3-フルオロキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5-イソプロピル-1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (6-メチルキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-メチルキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (3-クロロ-4- (3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル) -1- (イソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (3-クロロ-4- (5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル) -1- (イソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (4-メチルイソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾフラン-4-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (1-メトキシエチル) -1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-シアノ-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N-(3-クロロ-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル3-クロロ-5-(3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド)ピコリネート、

N-(5-クロロ-6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

N- (5-クロロ-6- (3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (3-クロロ-4- (3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (ジフルオロメチル) -1- (イソキノリン-1-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (4- (2-アミノピリミジン-4-イル) -3-クロロフェニル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (3-シアノ-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N- (5-フルオロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (3-シアノ-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (チアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5-メチル-1- (キノリン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (3-メチルキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-メチルイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (6-フルオロキノリン-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1H-インダゾール-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (1H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-

50

カルボキサミド、

N- (6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (4-アミノブチル) -3-クロロ-5- (1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリンアミド、
1- (イソキノリン-4-イル) -N- (2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル 6-クロロ-4- (1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート、

メチル 4- (1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート、

N- (2-シアノピリジン-4-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6-シクロプロポキシピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6-エトキシピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-アミノブトキシ) -5-シアノピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6-シクロプロポキシピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (オキサゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノ

10

20

30

40

50

ノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(シンノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1,6-ナフチリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-(4-アミノブチル)ピペラジン-1-カルボニル)-5-シアノピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノキサリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

tert-ブチル2-(5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシ

10

20

30

40

50

レート、

N - (3 - (メチルスルホニル) - 4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1, 5 - ビス (テトラヒドロフラン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - (アゼチジン - 2 - イル) イソキノリン - 5 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (メチルスルホニル) - 4 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - (アゼチジン - 2 - イル) キノリン - 5 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - N - (2, 5 - ジメチル - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - メチル - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジエチル - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (ジフルオロメチル) キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 5 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - クロロキノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(2－クロロキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H
－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(2－(テトラヒドロフラン－2－イル)キノリン－5－イル)－5－(トリフル
オロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

5－(4－((5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリ
ジン－3－イル)カルバモイル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－1
－イル)キノリン－2－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1H－ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン－4－イル)－5－(トリフル
オロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1, 6－ナフチリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1
H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*R)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピ
リジン－3－イル)－1－(1－(1－ヒドロキシエチル)イソキノリン－5－イル)－
5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イル)－N－(5－シアノ－2－メチル－4－(2
H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)
－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

20

(*R)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピ
リジン－3－イル)－1－(2－(テトラヒドロフラン－2－イル)キノリン－5－イル
)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2－オキソピロリジン－1－イル)ピリジン－3－イル)－
1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4
－カルボキサミド、

N－(1－メチル－1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン－5－イル)－1－(キノ
リン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミ
ド、

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

30

N－(5－クロロ－6－(5－シアノ－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル)
ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1
H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

2－(2－クロロ－4－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)
－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)フェニル)－2H－1, 2, 3－トリアゾー
ル－4－カルボン酸、

N－(1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン－5－イル)－1－(キノリン－5－イ
ル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

40

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－8－イル)－5－(トリフルオロメ
チル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*S)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピ
リジン－3－イル)－1－(1－(1－ヒドロキシエチル)イソキノリン－5－イル)－
5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(2－メチルピリジン－4－イル)－1－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキ
ノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサ
ミド、

1－(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール－4－イル)－N－(5－クロロ－

50

6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1 - (アゼチジン-3-イル) イソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

1 - (3-クロロ-5 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸、

N - (5-メトキシ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N - (4-アミノブチル) - 3-シアノ-5 - (1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリンアミド、

N - (4 - (4 - (アミノメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - 3-メチルフェニル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-アミノキノリン-4-イル) - N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

1 - (1-アミノイソキノリン-5-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-メチル-6 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-エトキシイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1 - (アゼチジン-2-イル) イソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-アミノキノリン-5-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アセチルイソキノリン-5-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1,

50

2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (ピロリジン-2-イル) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (2, 5-ジメチル-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-メトキシイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

1 - (2-アミノキノリン-5-イル) - N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

2 - (2-クロロ-4 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) フェニル) - 2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (メチルチオ) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 3-フルオロ-1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メチルベンゾ [d] チアゾール-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (3-クロロ-5 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5-シアノ-1 - (キノリン-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

1 - (7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (6 - (2H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) - 5-クロロピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-アセチルキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-メチルベンゾ [d] チアゾール-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (5- (アミノメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (2- (アゼチジン-2-イル) キノリン-4-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1- (1-エトキシエチル) イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル 1- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート

1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-2-エチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2- (ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-メトキシ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-メトキシキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) -N- (5-クロロ-2-メチル-6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (2, 5-ジメチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イル) -N- (5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (5- (メトキシメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (2H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-

10

20

30

40

50

イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3 - (3-シアノ-5 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) - 1-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボン酸、

1 - (ベンゾ [d] チアゾール-4-イル) - N - (5-シアノ-2-メチル-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (6 - (3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) - 5-クロロピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル-2 - (2-クロロ-4 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド) フェニル) - 2 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート、

N - (5-シアノ-6 - (2-メチル-2 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-クロロ-4 - (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル-3-クロロ-5 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート、

N - (6 - (1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン-1-イル) - 5-クロロピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (1 H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (8 - (ジフルオロメチル) キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(* R) - N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(1－(ジフルオロメチル)イソキノリン－5－イル)－5－(トリフル
オロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)－5－(トリフルオロメ
チル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(6－フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－5－イル)－5－(ト
リフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(5－フルオロキノリン－8－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1
H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1H－ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン－7－イル)－5－(トリフル
オロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(4－フルオロイソキノリン－1－イル)－5－(トリフルオロメチル)
－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

5－(4－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリ
ジン－3－イル)カルバモイル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－1
－イル)イソキノリン－1－カルボキサミド、

20

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1－(メチルアミノ)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロ
メチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*S)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピ
リジン－3－イル)－1－(1－(1－ヒドロキシエチル)イソキノリン－4－イル)－
5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1－(1, 1－ジフルオロエチル)イソキノリン－4－イル)－5－(ト
リフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

5－クロロ－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)
ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボキ
サミド、

30

1－(1－アミノイソキノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－2－メチル－4－(2
H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)
－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1－メトキシイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)
－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*S)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピ
リジン－3－イル)－1－(1－(4－オキソテトラヒドロフラン－2－イル)イソキノ
リン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミ
ド、

40

(*S)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピ
リジン－3－イル)－1－(1－(テトラヒドロフラン－2－イル)イソキノリン－4－
イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)
－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3
－イル)－1－(1－メチル－1H－ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン－3－イル)－5

50

- (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (5 - オキソピロリジン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - シアノ - 5 - (1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート、
 N - (5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (6 - (4 - (アミノメチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 2 - メチル - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 7 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (N - メチルホルムアミド) メチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 -

10

20

30

40

50

イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-フルオロキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-アミノベンゾ [d] チアゾール-7-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (1 H-ピロール-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-メトキシイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-アミノベンゾ [d] チアゾール-7-イル) - N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (6 - (1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (8-フルオロ-1 - (メチルアミノ) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

5-ブromo-N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-シアノキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-クロロイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

10

20

30

40

50

1 - (1 - (1, 4-ジオキサソール-2-イル) イソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1H-インダゾール-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4 - (4 - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (6 - (4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) - 5-クロロピリジン-3-イル) - 1 - (ベンゾ [d] チアゾール-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-アミノ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) - N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*R) - N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-ブromo-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (オキサゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (8-フルオロキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - メトキシピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-フルオロイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (メトキシメチル) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2 - (1-ヒドロキシエチル) キノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-2-フルオロ-4 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

-) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1 - (ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル)
-) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-フルオロキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- 4 - (4 - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン6-オキシド、
 1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) - N - (5-クロロ-6 - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- N - (5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キナゾリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- N - (5-クロロ-2-メチル-4 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) - 1 - (8-フルオロイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-2-メチル-4 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 (* R) - N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(1－シアノイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－2－フルオロ－4－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－1－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(1－ヒドロキシエチル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－2－メチル－4－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－1－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(4－メチル－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－メチル－6－(2－メチル－2H－テトラゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(7－(ジフルオロメチル)チエノ[2, 3－c]ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(テトラヒドロフラン－2－イル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(4－(メトキシメチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－(アミノメチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－3－クロロフェニル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アミノイソキノリン－4－イル)－N－(5－シアノ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－ヒドロキシイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－テトラゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(2－(ジフルオロメチル)キノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロ－1－(メチルアミノ)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ヒドロキシメチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルチエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(8-アミノキノリン-5-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン1-オキシド、

N-(5-シアノ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル2-シアノ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ベンゾエート、

N-(6-(5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) -N- (5-シアノ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-シアノピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N- (5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (4- (ヒドロキシメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

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

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N- (6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4- (4- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1

50

－イル) イソキノリン－1－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(イミダゾ [1, 2－a] ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(ピロロ [1, 2－a] ピラジン－1－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2－メチル－2H－テトラゾール－5－イル) ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(1, 7－ナフチリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

2－(3－クロロ－5－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド) ピリジン－2－イル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(ピラゾロ [1, 5－a] ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アミノイソキノリン－4－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(チエノ [2, 3－c] ピリジン－7－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(チエノ [2, 3－d] ピリミジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(ピラゾロ [1, 5－a] ピラジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(7－(1－ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3－c] ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(ピロロ [2, 1－f] [1, 2, 4] トリアジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

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

メチル 2－(3－クロロ－5－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド) ピリジン－2－イル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボキシレート、

N－(5－クロロ－6－(4－((ジメチルアミノ)メチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－ブロモ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ピリジン－3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール－7－イル)－N－(5－クロロ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－シアノイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

N－(5－クロロ－6－(4－(ヒドロキシメチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(4－(ヒドロキシメチル)－1H－ピラゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

20

N－(5－シアノ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(4－アミノ－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)－5－クロロピリジン－3－イル)－1－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(4－アミノ－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)－5－クロロピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アミノ－8－フルオロイソキノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

30

1－(1－アミノイソキノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(3－シアノ－4－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

40

1－(4－アミノナフタレン－1－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アミノイソキノリン－4－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(4－フルオロ－2－メトキシフェニル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

50

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-Dキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-D-キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (3-クロロ-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N- (5-ブromo-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

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

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (5-フルオロナフタレン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル

50

) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] チアゾール-7-イル) - N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] チアゾール-7-イル) - N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) - N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

2 - (3-クロロ-5 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) - 2 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸、

N - (5-シアノ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (フロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4 - (4 - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-カルボキサミド、

1 - (7 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (5-ブromo-2-メチル-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (4-メチル-2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-エチニル-2-メチル-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

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

(* R) - N - (5-クロロ-6 - (2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-クロロチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-シアノチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-カルボキサミド、

20

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-シクロプロピルチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-シアノチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-7-カルボキサミド、

30

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-クロロチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(2-シアノピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

1 - (8 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

メチル 3 - クロロ - 5 - (1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリネート、

1 - (8 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

N - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

20

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

(* S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、からなる群から選択される、化合物、

30

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

【請求項 20】

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

N - (5 - シアノ - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - シアノ - 4 - (1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) 安息香酸、

N - (2 - モルホリノピリジン - 4 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソ

50

キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-クロロ-N,N-ジメチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド

3-クロロ-N-メチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

からなる群から選択される、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

【請求項21】

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾフラン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (オキサゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル 2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート、

2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸、

1- (1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (4- (ヒドロキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 7 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 7 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (5 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (4 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - クロロ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - D - キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - D - キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (4 - アミノナフタレン - 1 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - シアノ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (4 - アミノ - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール

10

20

30

40

50

ル-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (4- (ジメチルアミノ) メチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-ブromo-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1, 7-ナフチリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N- (5-シアノ-6- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (フロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

1- (ベンゾ [d] チアゾール-7-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

N - (5 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

20

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

30

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

メチル 3 - クロロ - 5 - (1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリネート、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

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

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (1 - ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

4 - (4 - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1

50

ーイル) イソキノリン-1-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン-7-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-カルボキサミド、

5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-2-オキシド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-シアノキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-シアノイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-エトキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-クロロチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(メチルチオ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

ルボキサミド、

(*S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (1 - ヒドロキシエチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

および

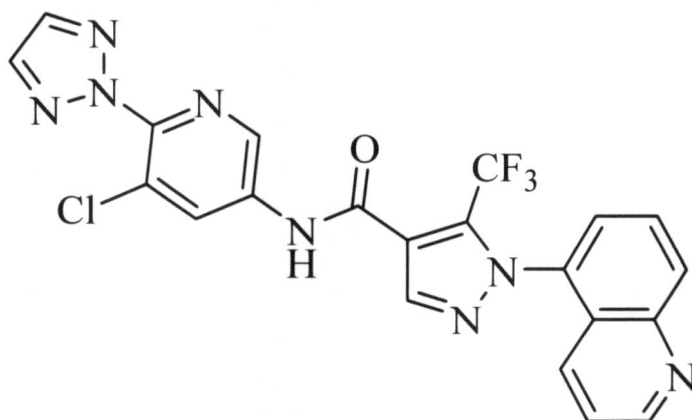
1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

からなる群から選択される、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

【請求項 22】

【化 10】



である請求項 21 に記載の化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

【請求項 23】

10

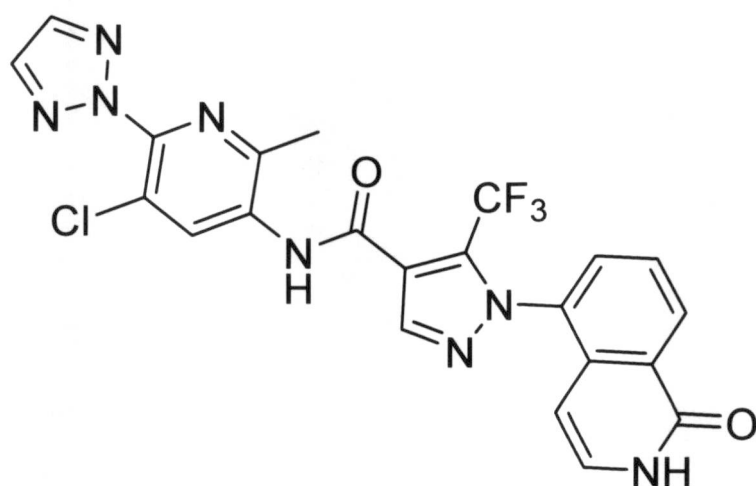
20

30

40

50

【化 1 1】



10

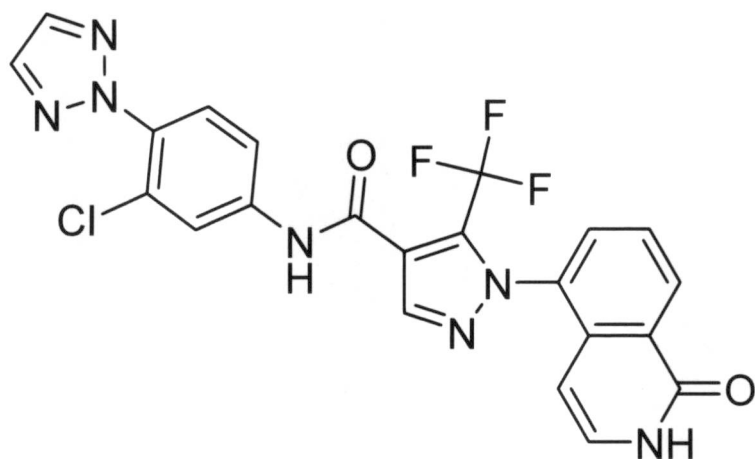
である請求項 2 1 に記載の化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

20

【請求項 2 4】

【化 1 2】



30

である請求項 2 1 に記載の化合物、

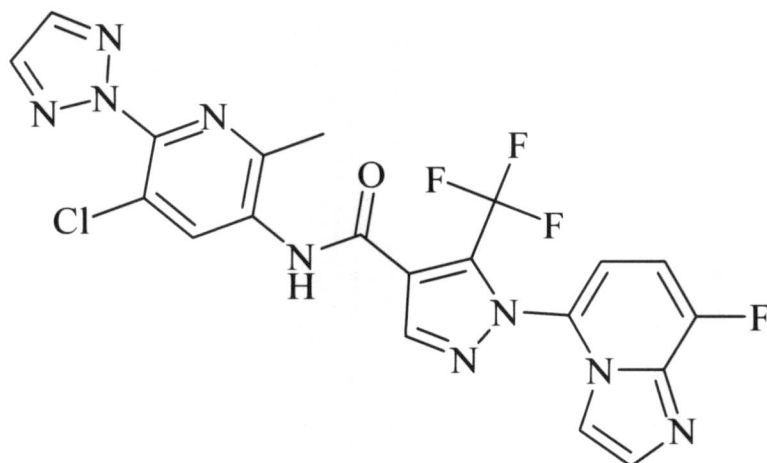
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

40

【請求項 2 5】

50

【化 1 3】



10

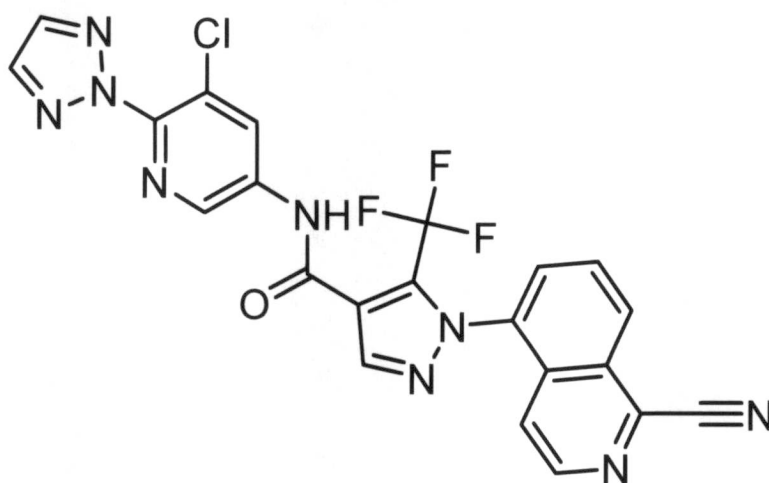
である請求項 1 9 に記載の化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

20

【請求項 2 6】

【化 1 4】



30

である請求項 1 9 に記載の化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

40

【請求項 2 7】

前記化合物が溶媒和物である、請求項 2 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

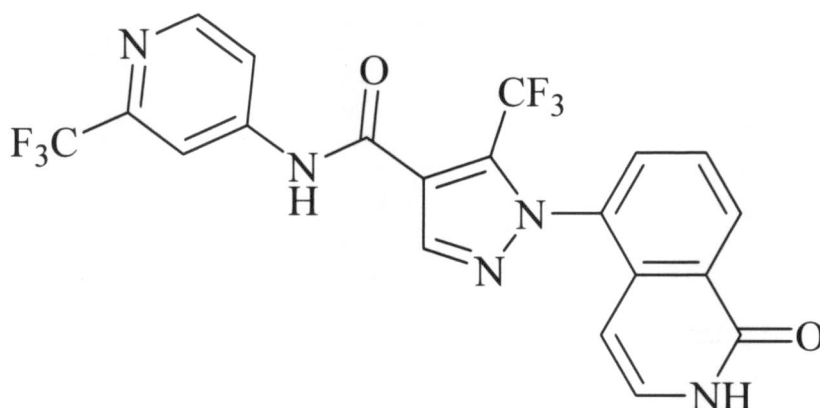
【請求項 2 8】

前記化合物が水和物である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

50

【化 15】



10

である化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩形態。

20

【請求項 30】

前記化合物が溶媒和物である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

前記化合物が水和物である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の化合物と、医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な賦形剤、及び医薬的に許容可能な希釈剤のうちの少なくとも 1 つと、を含む、医薬組成物。

【請求項 33】

前記組成物が、固体の経口投与形態である、請求項 32 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 34】

前記組成物が、シロップ剤、エリキシル剤、又は懸濁剤である、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

疾患、症候群、状態、又は障害を処置するための医薬組成物であって、前記疾患、症候群、状態、又は障害が MALT1 の阻害によって影響を受け、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 36】

前記疾患、症候群、状態、又は障害が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、及び粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫、関節リウマチ (RA)、乾癬性関節炎 (PsA)、乾癬 (Psoriasis)、潰瘍性大腸炎 (UC)、クローン病、全身性エリテマトーデス (SLE)、喘息、並びに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) からなる群から選択される、請求項 35 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 37】

(a) MALT1 阻害剤を含み、(b) 医薬品と組み合わせて用いられる、疾患、症候群、状態、又は障害を処置するための医薬組成物であって、前記疾患、症候群、状態、又は障害が MALT1 の阻害によって影響を受け、

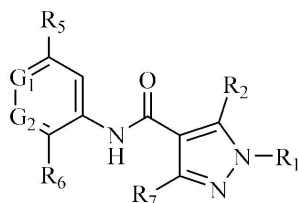
(b) 医薬品は、BTK 阻害剤、SYK 阻害剤、PKC 阻害剤、PI3K 経路阻害剤、BCLファミリー阻害剤、JAK 阻害剤、PI3K キナーゼ阻害剤、B 細胞抗原結合抗体、

50

免疫細胞リダイレクション剤、免疫調節剤、抗PD1抗体、及び抗PD-L1抗体からなる群から選択され、

前記MALT1阻害剤が、式(I)の化合物であって、

【化7】



式 (I)

式中、

R₁は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、
並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、前記ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキシテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1,4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(7-ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリールからなる群から選択され、

R₂は、C₁~4アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

いずれの場合においてもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであるように、G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、C₁~4アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルからなる群から選択されるか、又は、G₁がNである場合、R₃はC₁~4アルコキシカルボニルから更に選択され、

R₄は、

i) G₂がNである場合、水素、

ii) C₁~4アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノピリミジン-4-イル、2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル、2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル、1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、前記ヘテロア

リールは、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ($C_2 \sim 4$ アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、

v i) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

v i i) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

v i i i) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

i x) (4-アミノ)ブトキシ、

x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、

x i) メトキシカルボニル、

x i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

x i v) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、

x v) 2-オキソピロリジン-1-イル、

x v i) (E)-(4-アミノブタ-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、

x v i i) ジフルオロメトキシ、

並びに

x v i i i) モルホリン-4-イルカルボニル

からなる群から選択され、

R_5 は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルスルホニル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択されるか、

又は、 R_4 及び R_5 は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ[4, 5]ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシノ-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

R_6 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フルオロ、2-メトキシ-エトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R_7 は、水素又はフルオロであり、

但し、式(I)の化合物は、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)であり、 R_4 が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)であり、 R_4 が1H-イミダゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 がクロロである化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R

4) であり、 R_4 が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC (R_4) であり、 R_4 が水素であり、 G_2 がNであり、 R_5 がフルオロである化合物、以外である、化合物

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩である、医薬組成物。

【請求項38】

前記BTK阻害剤がイブルチニブである、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

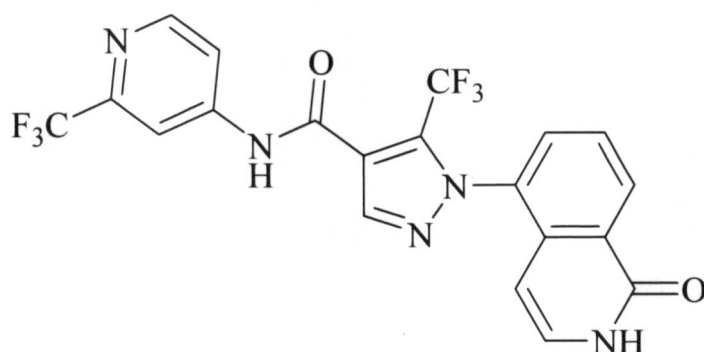
前記B細胞抗原結合抗体がリツキシマブである、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記免疫調節剤がダラツムマブである、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項41】

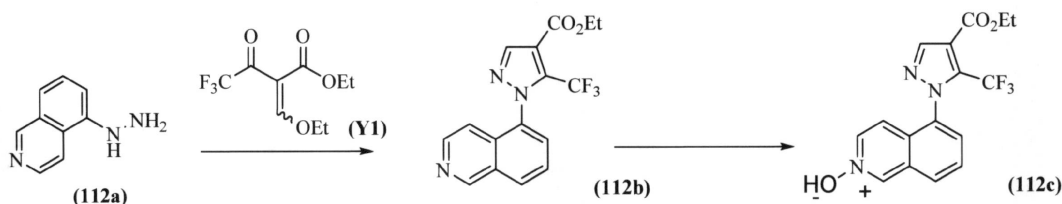
【化16】



である化合物の調製方法であって、

ステップ(i)：

【化17】



(112a)を中間体(Y1)と反応させて(112b)を得、次いで(112b)を酸化して(112c)を得るステップ；

ステップ(ii)：

10

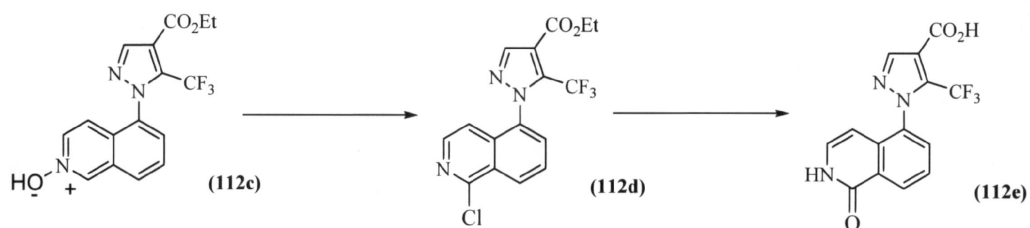
20

30

40

50

【化 18】

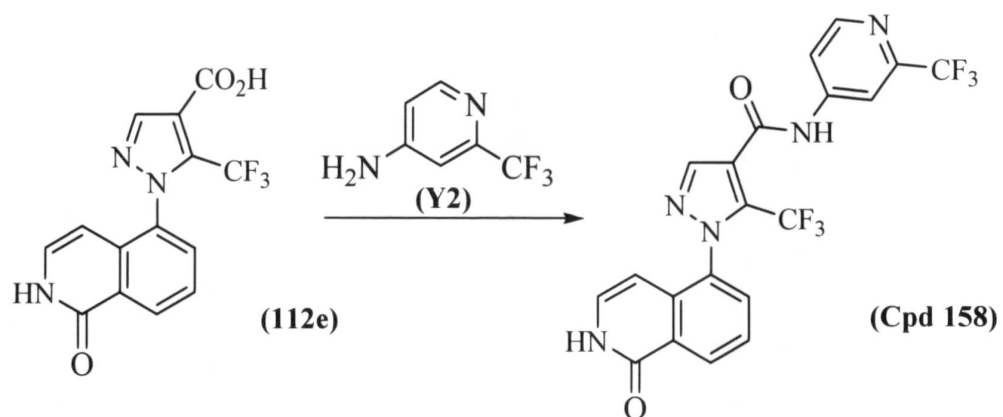


(112c) を (112d) に変換し、次いで (112d) を濃塩酸で処理して (112e) を得るステップ；および

10

ステップ (iii)：

【化 19】



20

(112e) を (Y2) と、有機溶媒存在下で反応させて化合物 158 を得るステップ；を含む方法。

30

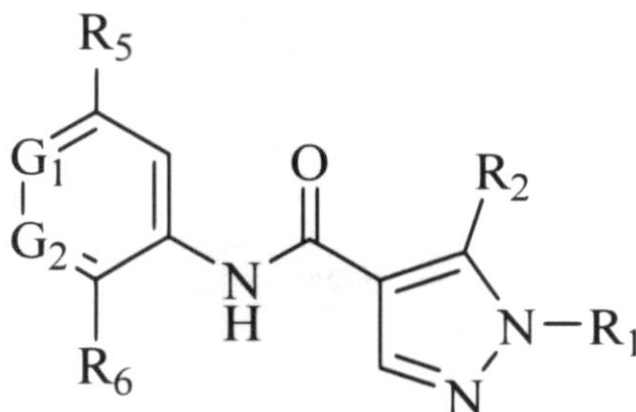
【請求項 42】

式 (Ia) の化合物

40

50

【化 2 0】



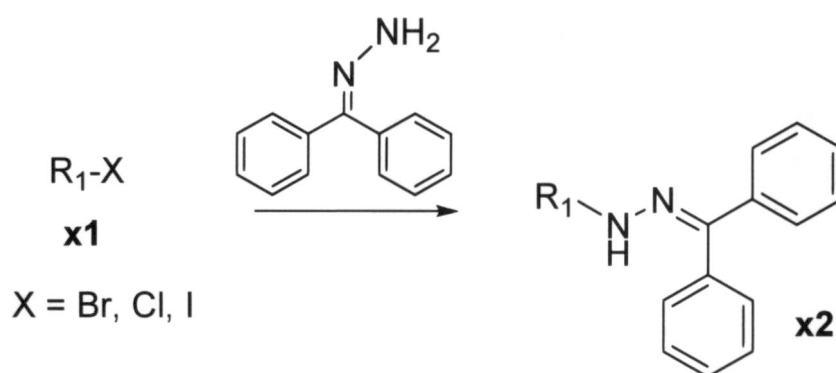
式(Ia)

〔式中、 R_1 は1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イルであり； G_1 はNであり； G_2 はC(R_3)であり、ここで R_3 はトリフルオロメチルであり； R_5 および R_6 は水素である〕

の調製方法であって、

ステップ(i)：

【化 2 1】



式X 1の中間体（ここでXはブロモ、クロロ、またはヨードである）をベンゾフェノンヒドラジンと、パラジウム触媒、配位子、および塩基の存在下で、反応させ、式X 2のヒドラジンを得るステップ；

ステップ(ii)：

10

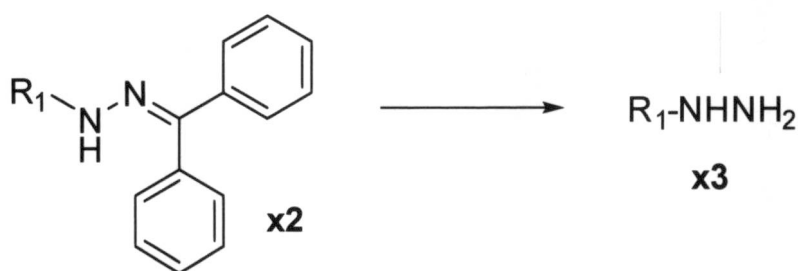
20

30

40

50

【化 2 2】

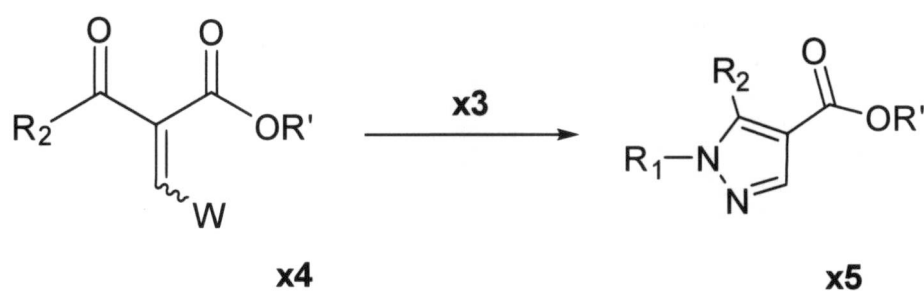


10

式 X 2 のヒドラジンの酸性加水分解により式 X 3 のヒドラジンを得るステップ；

ステップ (i i i) ；

【化 2 3】

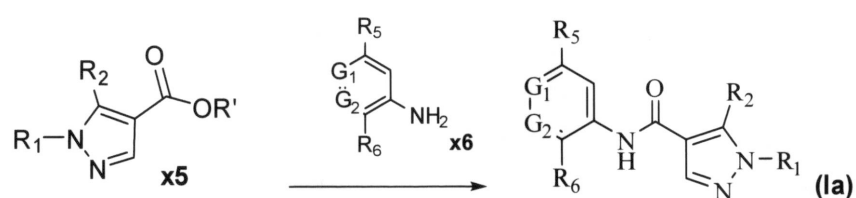


20

式 X 4 の中間体（ここで R ' は C₁ - 4 アルキルであり、W は O E t または N M e₂ である）を式 X 3 のヒドラジンと反応させて式 X 5 のピラゾールを得るステップ；および

ステップ (i v) ；

【化 2 4】



30

式 X 5 のピラゾールを加水分解し、次いで式 X 6 の中間体とのカップリングを介して式 (I a) の化合物へと変換するステップ；

を含む、方法。

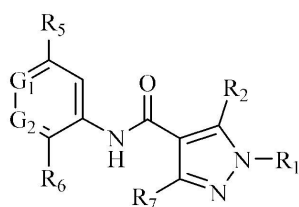
【請求項 4 3】

式 (I) の化合物

40

50

【化 1】



式 (I)

式中、

R_1 は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、
並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリールであって、当該ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1,4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(セーブトキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール
からなる群から選択され、

R_2 は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルからなる群から選択されるか、又は、 G_1 がNである場合、 R_3 は $C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニルから更に選択され、

R_4 は、

i) G_2 がNである場合、水素、

ii) $C_{1\sim4}$ アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノピリミジン-4-イル、2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル、2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル、1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、オキソ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ($C_{2\sim4}$ アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択

10

20

30

40

50

される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、

v i) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

v i i) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

v i i i) (4-アミノブチル) アミノカルボニル、

i x) (4-アミノ) ブトキシ、

x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、

x i) メトキシカルボニル、

x i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル) ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

x i v) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、

x v) 2-オキソピロリジン-1-イル、

x v i) (E)-(4-アミノブター-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、

x v i i) ジフルオロメトキシ、

及び

x v i i i) モルホリン-4-イルカルボニル

からなる群から選択され、

R₅は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブromo、メトキシ、メチルスルホニル、シアノ、C₁~4アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシーピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択されるか、

又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ-[1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ [4, 5] ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニン-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

R₆は、水素、C₁~4アルキル、フルオロ、2-メトキシ-エトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R₇は、水素又はフルオロであり、

但し、式(I)の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄)であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄)であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄)であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R

10

20

30

40

50

4) であり、 R_4 が水素であり、 G_2 が N であり、 R_5 がフルオロである化合物、以外である、化合物、

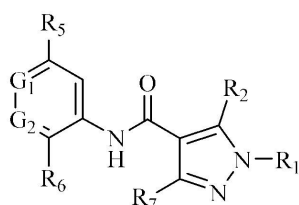
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩と、医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な賦形剤、及び医薬的に許容可能な希釈剤のうちの少なくとも 1 つと、を含む、医薬組成物。

【請求項 44】

疾患、症候群、状態、又は障害を処置するための医薬組成物であって、前記疾患、症候群、状態、又は障害が MALT1 の阻害によって影響を受け、

式 (I) の化合物

【化 1】



式 (I)

式中、

R_1 は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

ii) 1 個以下のヘテロ原子が O 又は S であるように、O、N、及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 9 ~ 10 員のヘテロアリールであって、当該 ii) のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(ヒュブトキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R_2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G_1 が、N 又は C (R_4) であり、

G_2 が、N 又は C (R_3) であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの 1 つのみが N であり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルからなる群から選択されるか、又は、 G_1 が N である場合、 R_3 は $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニルから更に選択され、

R_4 は、

i) G_2 が N である場合、水素、

ii) $C_1 \sim 4$ アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

10

20

30

40

50

v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノ-ピリジン-4-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-2-イル、3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-3-イル、1H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、オキソ、C₁~4アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ(C₂~4アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、

10

v i) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、
v i i) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、
v i i i) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、
i x) (4-アミノ)ブトキシ、
x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、
x i) メトキシカルボニル、
x i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、
x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、
x i v) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、
x v) 2-オキソピロリジン-1-イル、
x v i) (E)-(4-アミノブタ-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、
x v i i) ジフルオロメトキシ、
及び
x v i i i) モルホリン-4-イルカルボニル

20

からなる群から選択され、

R₅は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブromo、メトキシ、メチルスルホニル、シアノ、C₁~4アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択されるか、

30

又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ[4, 5]ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニ-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

40

R₆は、水素、C₁~4アルキル、フルオロ、2-メトキシ-エトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R₇は、水素又はフルオロであり、

但し、式(I)の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R

50

4) であり、 R_4 が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC (R_4) であり、 R_4 が1H-イミダゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 がクロロである化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC (R_4) であり、 R_4 が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC (R_4) であり、 R_4 が水素であり、 G_2 がNであり、 R_5 がフルオロである化合物、以外である、化合物、

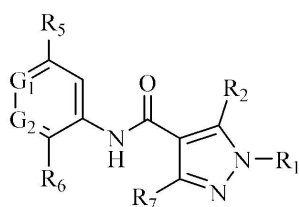
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項45】

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、及び粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫、関節リウマチ (RA)、乾癬性関節炎 (PsA)、乾癬 (PsO)、潰瘍性大腸炎 (UC)、クローン病、全身性エリテマトーデス (SLE)、喘息、並びに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) からなる群から選択される疾患、症候群、状態、又は障害を処置するための医薬組成物であって、

式 (I) の化合物

【化1】



式 (I)

式中、

R_1 は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、当該ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(α -ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリールからなる群から選択され、

R_2 は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

10

20

30

40

50

G₁が、N又はC(R₄)であり、
G₂が、N又はC(R₃)であり、
いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、
R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、C₁~4アルキル、フルオロ、クロロ、
ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルか
らなる群から選択されるか、又は、G₁がNである場合、R₃はC₁~4アルコキシカルボ
ニルから更に選択され、
R₄は、
i) G₂がNである場合、水素、
i i) C₁~4アルコキシ、
i i i) シアノ、
i v) シクロプロピルオキシ、
v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾ
リル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノ-ピリミジン-4-
イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル、2H-[1
, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-2-イル、3H-[1, 2, 3] トリア
ゾロ[4, 5-b] ピリジン-3-イル、1H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c
] ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、ヘテロアリール
は、オキソ、C₁~4アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、
ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル
、トリフルオロメチル、アミノ(C₂~4アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択
される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、
v i) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、
v i i) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、
v i i i) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、
i x) (4-アミノ)ブトキシ、
x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、
x i) メトキシカルボニル、
x i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニ
ル、
x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、
x i v) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、
x v) 2-オキソピロリジン-1-イル、
x v i) (E)-(4-アミノブタ-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、
x v i i) ジフルオロメトキシ、
及び
x v i i i) モルホリン-4-イルカルボニル
からなる群から選択され、
R₅は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルスルホニル、シ
アノ、C₁~4アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロ
キシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-
イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、
アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択
されるか、
又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-
ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、2-メチ
ル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-
3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、
3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、

10

20

30

40

50

1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b]ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ[4, 5]ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシノ-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

R₆は、水素、C₁~4アルキル、フルオロ、2-メトキシ-エトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R₇は、水素又はフルオロであり、

但し、式(I)の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、以外である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物若しくは医薬的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2016年12月21日に提出された米国仮特許出願第62/437, 384号の優先権を主張し、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、MALT1 (粘膜関連リンパ組織リンパ腫転座タンパク質1) 阻害剤である新規化合物に関する。これらの化合物は、癌及び免疫疾患を含むがこれらに限定されない、疾患、症候群、状態、又は障害、特に、MALT1 関連疾患、症候群、状態、又は障害の処置に有用であり得る。本発明はまた、そのような化合物のうちの1つ又は2つ以上を含む医薬組成物、そのような化合物及び組成物を調製するプロセス、並びに、MALT1 阻害剤に関連する癌及び自己免疫疾患、症候群、障害、又は状態の処置のためのそのような化合物又は医薬組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

MALT1 (粘膜関連リンパ組織リンパ腫転座1) は、古典的なNFκBシグナル伝達経路の重要なメディエーターである。MALT1は、唯一のヒトパラカスパーゼであり、B細胞受容体(B cell receptor、BCR)及びT細胞受容体(T cell receptor、TCR)からのシグナルを変換する。MALT1は、受容体活性化の際に形成されるCBM複合体の活性サブユニットである。CBM複合体は、3つのタンパク質の複数のサブユニット：CARD11 (カスパーゼ動員ドメインファミリーメンバー11)、BCL10 (B細胞CLL/リンパ腫10)、及びMALT1からなる。MALT1は、2つの作用機序によってNFκBシグナル伝達に影響を与える：第1に、MALT1は、足場タンパク質と

10

20

30

40

50

して機能し、TRAF6、TAB-TAK1、又はNEMO-IKK α/β などのNF κ Bシグナル伝達タンパク質を動員し、第2に、MALT1は、システインプロテアーゼとして、RelB、A20、又はCYLDなどのNF κ Bシグナル伝達の負の調節因子を開裂し、それにより、それらを非活性化する。MALT1活性の最終エンドポイントは、NF κ B転写因子複合体の核転座、及びNF κ Bシグナル伝達の活性化である (Jaworski et al., Cell Mol Life Science 2016, 73, 459-473)。

【0004】

NF κ Bシグナル伝達の構成的活性化は、DLBCLのよりアグレッシブな形態であるABC-DLBCL (活性化B細胞様サブタイプのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫) の特徴である。DLBCLは、リンパ腫症例の約25%を占める非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) の最も一般的な形態であり、ABC-DLBCLはDLBCLの約40%を構成する。NF κ B経路の活性化は、ABC-DLBCL患者におけるCD79A/B、CARD11、MYD88、又はA20などのシグナル伝達成分の変異によって駆動される (Staudt, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010, 2; Lim et al, Immunol Rev 2012, 246, 359-378)。

【0005】

BTk阻害剤、例えばイブルチニブの使用は、ABC-DLBCLにおけるNF κ Bシグナル伝達の阻害が有効であるとの臨床的な概念実証を提供する。MALT1は、NF κ Bシグナル伝達経路においてBTkの下流にあり、MALT1阻害剤は、イブルチニブに応答しないABC-DLBCL患者、主にCARD11変異を有する患者を標的化し、並びにイブルチニブに対する耐性を獲得した患者を処置し得る。

【0006】

MALT1プロテアーゼの小分子ツール化合物阻害剤は、ABC-DLBCLの前臨床モデルにおける有効性を実証した (Fontan et al., Cancer Cell 2012, 22, 812-824; Nagel et al., Cancer Cell 2012, 22, 825-837)。興味深いことに、MALT1プロテアーゼ機能の共有結合触媒部位及びアロステリック阻害剤が記載されており、このプロテアーゼの阻害剤が医薬品として有用であり得ることを示唆している (Demeyer et al., Trends Mol Med 2016, 22, 135-150)。

【0007】

API2-MALT1融合癌タンパク質を生成する染色体転座は、MALT (粘膜関連リンパ組織) リンパ腫において同定される最も一般的な変異である。API2-MALT1は、NF κ B経路の強力な活性化因子である (Rosebeck et al., World J Biol Chem 2016, 7, 128-137)。API2-MALT1は、リガンド結合TNF受容体を模倣し、標準的NF κ Bシグナル伝達を活性化するための足場として作用するRIP1のTRAF2依存性ユビキチン化を促進する。更に、API2-MALT1は、NF κ B誘導性キナーゼ (NIK) の安定した構成的に活性なフラグメントを開裂し、それによりNF κ B経路を活性化することが示されている (Rosebeck et al., Science, 2011, 331, 468-472)。

【0008】

リンパ腫に加えて、MALT1は、先天性免疫及び適応免疫において重要な役割を果たすことが示されている (Jaworski M, et al., Cell Mol Life Sci. 2016)。MALT1プロテアーゼ阻害剤は、多発性硬化症のマウスモデルであるマウス実験用アレルギー性脳脊髄炎の疾患発症及び進行を減弱させることができる (Mc Guire et al., J. Neuroinflammation 2014, 11, 124)。触媒不活性MALT1変異体を発現しているマウスは辺縁帯B細胞及びB1 B細胞の喪失を示し、全身免疫不全はT細胞及びB細胞の活性化及び増殖の減少を特徴とする。しかしながら、これらのマウスはまた、9~10週齢で自然発症の多臓

10

20

30

40

50

器自己免疫炎症を発症した。MALT1プロテアーゼデッド（dead）ノックインマウスは耐性の崩壊を示すが、従来のMALT1 KOマウスはそれを示さないことの原因についてはまだ十分に理解されていない。1つの仮説は、MALT1プロテアーゼデッドノックインマウスにおける不均衡な免疫恒常性は、T細胞及びB細胞が不完全に欠損しているが、免疫調節細胞が著しく欠損していることによって引き起こされている可能性があることを示唆している（Jaworski et al., EMBO J. 2014; Gewies et al., Cell Reports 2014; Bornancin et al., J. Immunology 2015; Yu et al., PLOS One 2015）。同様に、ヒトにおけるMALT欠損は、複合免疫不全障害に関連している（McKinnon et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2014, 133, 1458-1462; Jabara et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132, 151-158; Punwani et al., J. Clin. Immunol. 2015, 35, 135-146）。遺伝子変異と薬理学的阻害との間の差異を考慮すると、MALT1プロテアーゼデッドノックインマウスの表現型はMALT1プロテアーゼ阻害剤で処置された患者の表現型に類似しない可能性がある。MALT1プロテアーゼ阻害による免疫抑制性T細胞の減少は、抗腫瘍免疫を潜在的に増加させることによって癌患者に有益となり得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、本発明のMALT1阻害剤は、癌及び／又は免疫疾患に罹患している患者に治療上の有益性を提供し得る。

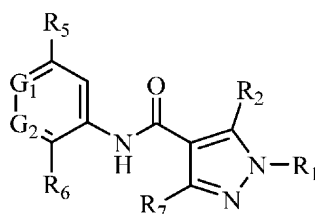
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、式（I）の化合物であって、

【0011】

【化1】



式（I）

式中、

R₁は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、

並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリールであって、上記ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1,4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(テートキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、

アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、からなる群から選択され、

R₂は、C₁~4アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、C₁~4アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルからなる群から選択されるか、又は、G₁がNである場合、R₃はC₁~4アルコキシカルボニルから更に選択され、

R₄は、

i) G₂がNである場合、水素、

ii) C₁~4アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノピリミジン-4-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-2-イル、3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-3-イル、1H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、該ヘテロアリールは、オキソ、C₁~4アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ(C₂~4アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、

vi) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

vii) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

viii) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

ix) (4-アミノ)ブトキシ、

x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、

xi) メトキシカルボニル、

xii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

xiii) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

xiv) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、

xv) 2-オキソピロリジン-1-イル、

xvi) (E)-(4-アミノブタ-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、

xvii) ジフルオロメトキシ、

並びに

xviii) モルホリン-4-イルカルボニルからなる群から選択され、

R₅は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルスルホニル、シアノ、C₁~4アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択されるか、

又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル、2-メ

10

20

30

40

50

チル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ [4, 5] ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシノ-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

10

R₆は、水素、C₁~4アルキル、フルオロ、2-メトキシ-エトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R₇は、水素又はフルオロであり、

但し、式 (I) の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

20

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、

R₁がキノリン-4-イルであり、R₂が水素であり、G₁がC (R₄) であり、R₄が(2H)-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、以外である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩を対象とする。

30

【0012】

同様に、本発明はまた、医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な賦形剤、及び／又は医薬的に許容可能な希釈剤と、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を含むか、又はそれらからなるか、かつ／若しくはそれらから本質的になる医薬組成物も提供する。

【0013】

更に、式 (I) の化合物と、医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な賦形剤、及び／又は医薬的に許容可能な希釈剤とを混合することを含み、それらからなり、かつ／又はそれらから本質的になる、医薬組成物を製造するためのプロセスが提供される。

【0014】

本発明は更に、癌及び／又は免疫疾患を含むがこれらに限定されない、哺乳動物及び／又はヒトを含む対象における疾病、症候群、又は状態であって、MALT1の阻害により影響を受ける疾患、症候群、又は状態を、式 (I) の化合物を使用して処置又は改善するための方法を提供する。

40

【0015】

本発明はまた、医薬の調製における本明細書に記載の化合物のうちのいずれかの使用であって、該医薬は、癌及び／又は免疫疾患などの、MALT1の阻害により影響を受ける疾患、症候群、状態、又は障害を処置するために調製される、使用を対象とする。

【0016】

本発明はまた、MALT1の阻害剤として作用する置換ピラゾール誘導体の調製を対象

50

とする。

【0017】

本発明の例示は、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、MCL）、濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、FL）、粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue、MALT）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病（chronic lymphocytic leukemia、CLL）、リンパ性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia、CML）、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、膠芽腫、乳癌、結腸直腸癌／結腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、髓芽腫、神経芽腫、子宮頸癌、腎癌、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、口腔癌（buccal cancer）、口の癌、並びにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、MALT1によって媒介される疾患、症候群、状態、又は障害を処置する方法であって、処置を必要とする対象に、治療有効量の本発明に記載の化合物又は医薬組成物のうちのいずれかを投与することを含む、投与することからなる、又は投与することから本質的になる、方法である。

【0018】

別の実施形態において、本発明は、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、リンパ性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、膠芽腫、乳癌、結腸直腸癌／結腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、髓芽腫、神経芽腫、子宮頸癌、腎癌、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、口腔癌、口の癌、並びにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態、又は障害の処置における使用のための式（I）の化合物を対象とする。

【0019】

別の実施形態において、本発明は、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、リンパ性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、脳（神経膠腫）、膠芽腫、乳癌、結腸直腸癌／結腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、髓芽腫、神経芽腫、子宮頸癌、腎癌、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、口腔癌、口の癌、並びにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態、又は障害の処置のための式（I）の化合物を含む組成物を対象とする。

【0020】

別の実施形態において、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫からなる群から選択される、MALT1の阻害によって影響される疾患、症候群、状態、又は障害の処置のための式（I）の化合物を含む組成物を対象とする。

【0021】

本発明の一実施形態は、自己免疫疾患及び炎症性疾患、例えば、関節炎、炎症性腸疾患、胃炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、クローン病、セリアック病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、リウマチ熱、痛風、臓器若しくは移植拒絶反応、慢性同種移植拒絶反応、急性又は慢性移植片対宿主病、アトピー性皮膚炎を含む皮膚炎、皮膚筋炎、乾癬、ベーチェット病、ブドウ膜炎、重症筋無力症、グレーブス病、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、水疱障害、抗体媒介性血管炎症候群、免疫複合体性血管炎、アレルギー障害、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease、COPD）、嚢胞性線維症、肺炎、肺水腫を含む肺疾患、塞栓症、線維症、サルコイドーシス、高血圧症及び気腫、珪肺症、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、BENTAN病、ベリリウム症、並びに多発性筋炎を含むがこれらに限定されない、MALT1の阻害によって影響される免疫疾患の処置のための式（I）の化合物を含む組成物を対象とする。

10

【0022】

別の実施形態において、本発明は、関節リウマチ（rheumatoid arthritis、RA）、乾癬性関節炎（psoritic arthritis、PsA）、乾癬（psoriasis、PsO）、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis、UC）、クローン病、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus、SLE）、喘息、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される、MALT1の阻害により影響を受ける疾患、症候群、状態、又は障害の処置のための式（I）の化合物を含む組成物を対象とする。

20

【0023】

本発明の別の実施形態は、式（I）の化合物を含む医薬組成物を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0024】

置換基に関連して用いられる「独立して」という用語は、2個以上の置換基が存在し得る場合に、それらの置換基が互いに同じであっても異なってもよい状況を意味する。

30

【0025】

単独で用いられるか又は置換基の一部として用いられるかによらず、「アルキル」という用語は、1～8個の炭素原子を有する、直鎖状及び分岐鎖状の炭素鎖を意味する。したがって、指定された炭素原子の数（例えば、C₁～8）は、独立して、アルキル部分又はより大きなアルキル含有置換基のアルキル部の炭素原子数を意味する。複数のアルキル基を有する置換基、例えば、（C₁～6アルキル）₂アミノにおいて、ジアルキルアミノのC₁～6アルキル基は、同じであっても異なってもよい。

【0026】

「アルコキシ」という用語は、「アルキル」という用語を上記で定義されるものとして－O－アルキル基を意味する。

40

【0027】

「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、2～8個の炭素原子数を有する、直鎖状及び分岐鎖状の炭素鎖を意味し、アルケニル鎖は、少なくとも1つの二重結合を含み、アルキニル鎖は、少なくとも1つの三重結合を含む。

【0028】

「シクロアルキル」という用語は、飽和又は部分的に飽和の、単環式又は多環式の、3～14個の炭素原子の炭化水素環を意味する。このような環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びアダマンチルが挙げられる。

50

【0029】

「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも1個の炭素原子と、N、O及びSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを含む、3～10個の環員を有する非芳香族の単環又は二環系を意味する。ヘテロシクリルという用語の範囲には、1～2員がNである5～7員の非芳香族環、又は0、1若しくは2員がNであり、かつ最大で2員がO若しくはSであり、かつ少なくとも1員がN、O若しくはSのいずれかでなければならない5～7員の非芳香族環が含まれ、ここで、任意選択で、環は0～1個の不飽和結合を含有し、任意選択で、環が6又は7員である場合、環は最大で2個の不飽和結合を含有する。ヘテロシクリルの環を構成する炭素原子は、完全に飽和していても部分的に飽和していてもよい。「ヘテロシクリル」という用語はまた、架橋されることで二環式環を形成する2個の5員の単環式ヘテロシクロアルキル基も含む。このような基は、完全に芳香族性とはみなされず、ヘテロアリアル基とは称されない。ヘテロシクリルが二環式の場合、ヘテロシクリルの両環は、非芳香環であり、かつ、少なくとも一方の環はヘテロ原子の環員を含む。複素環基の例としては、ピロリニル（2H-ピロール、2-ピロリニル又は3-ピロリニルを含む）、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、及びピペラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。特に断らない限り、ヘテロシクリルは、そのペンダント基と、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合している。

10

【0030】

「アリアル」という用語は、6～10個の炭素員からなる、不飽和、芳香族性の単環又は二環式環を意味する。アリアル環の例としては、フェニル及びナフタレニルが挙げられる。

20

【0031】

「ヘテロアリアル」という用語は、炭素原子及びN、O及びSからなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10個の環員を有する芳香族性の単環式又は二環式の芳香環系を指す。ヘテロアリアルという用語の範囲には、5又は6員の芳香環が含まれ、但し、環は炭素原子からなり、少なくとも1つのヘテロ原子の環員を有する。好適なヘテロ原子としては、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられる。5員環の場合、ヘテロアリアル環は、好ましくは、1員の窒素、酸素又は硫黄を含み、更に最大で3個の更なる窒素を含む。6員環の場合、ヘテロアリアル環は、好ましくは1～3個の窒素原子を含む。6員環が3個の窒素原子を有する場合では、最大で2個の窒素原子が隣接している。ヘテロアリアル基の例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、及びキナゾリニルが挙げられる。特に断らない限り、ヘテロアリアルは、そのペンダント基と、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合している。

30

【0032】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子を指す。

40

【0033】

「カルボキシ」という用語は、 $-C(=O)OH$ 基を指す。

【0034】

「ホルミル」という用語は、 $-C(=O)H$ 基を指す。

【0035】

「オキソ」又は「オキシド」という用語は、 $(=O)$ 基を指す。

【0036】

「アルキル」若しくは「アリアル」という用語又はこれらの接頭辞の語根のいずれかが、置換基の名称中に現れる場合（例えば、アリアルアルキル、アルキルアミノ）、名称は

50

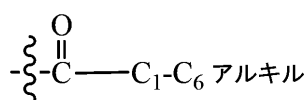
、「アルキル」及び「アリアル」について上記に与えられた限定を含むものとして解釈されるものとする。指定される炭素原子数（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ）は、アルキル部分、アリアル部分、又は、アルキルがその接頭辞の語根として現れる、より大きな置換基のアルキル部分の炭素原子数を独立して指す。アルキル及びアルコキシ置換基について、指定される炭素原子数は、指定された所定の範囲内に含まれる全ての独立した構成員を含む。例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキルには、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルを個々に含むだけでなく、それらの下位の組み合わせ（例えば、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_5 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 5$ など）も含まれる。

【0037】

一般的に、本開示全体で使用される標準的な命名法の規則の下では、指定される側鎖の末端部分が最初に記載され、続けて結合点の方向に隣接する官能基が記載される。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル」置換基は下式の基：

【0038】

【化2】



を意味する。

【0039】

立体中心における「R」という標識は、当該技術分野で定義されているように、その立体中心が純粋にR配置であることを示す。同様に、「S」という標識は、立体中心が純粋にS配置であることを意味する。本明細書で使用する場合、立体中心における「*R」又は「*S」という表示は、その立体中心が純粋なものであるが、絶対配置は不明であることを示すのに使用される。本明細書で使用する場合、「RS」という標識は、R配置とS配置の混合物として存在する立体中心を意味する。

【0040】

1個の立体中心を有する化合物であって、立体化学的結合の指定なしで図示されているものは、2つのエナンチオマーの混合物である。2個の立体中心を有する化合物であって、両方とも立体化学的結合の指定なしで図示されているものは、4つのジアステレオマーの混合物である。両方とも「RS」で標識された2個の立体中心を有する化合物であって、立体化学的結合の指定を付して図示されているものは、図示されている相対的な立体化学を有する2つのエナンチオマーの混合物である。両方とも「*RS」で標識された2個の立体中心を有し、立体化学的結合の指定を付して図示されている化合物は、単一であるが不明な相対立体化学を有する2つのエナンチオマーの混合物である。

【0041】

立体化学的結合の指定なしで図示されている標識されていない立体中心は、R配置とS配置との混合である。立体化学的結合の指定を付して図示されている標識されていない立体中心は、その相対的及び絶対的な立体化学は図示されたとおりのものである。

【0042】

特に断らない限り、分子内の特定の位置における任意の置換基又はその変形物の定義は、その分子内の他の位置におけるその定義とは独立であることが意図されている。本発明の化合物における置換基及び置換パターンは、化学的に安定であり、かつ当該技術分野において周知の技術及び本明細書で説明される方法により容易に合成できる化合物を提供するために、当業者が選択することができると理解される。

【0043】

「対象」という用語は、処置、観察又は試験の対象となっている動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0044】

「治療有効量」という用語は、酵素若しくはタンパク質の減少若しくは阻害、若しくは

10

20

30

40

50

症状の改善、疾患の緩和、疾患進行の遅延若しくは遅れ、又は疾患の予防を含む、研究者、獣医、医師、又は他の臨床専門家が得ようとする生物学的又は医薬的応答を組織系、動物又はヒトにおいて誘発する、本発明の化合物を含む活性化合物又は医薬品の量を指す。

【0045】

一実施形態において、「治療有効量」という用語は、対象に投与されたときに、(1) (i) MALT1によって媒介されるか、又は(ii) MALT1活性に関連するか、又は(iii) MALT1の活性(正常若しくは異常)を特徴とする、状態、障害、若しくは疾患を少なくとも部分的に緩和、阻害、予防、及び／若しくは改善するか、又は(2) MALT1の活性を低減若しくは阻害するか、又は(3) MALT1の発現を低減若しくは阻害するか、又は(4) MALT1のタンパク質レベルを改変するのに有効である、本発明の化合物の量を指す。

10

【0046】

「組成物」という用語は、治療有効量の特定の成分を含む生成物、並びに特定の量の特定の成分の組み合わせから直接又は間接的にもたらされる任意の生成物を意味する。

【0047】

「MALT1媒介性」という用語は、MALT1の不存在時に発生する可能性があるが、MALT1の存在時に発生し得る、任意の疾患、症候群、状態、又は障害を指す。MALT1によって媒介される疾患、症候群、状態、又は障害の好適な例としては、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、リンパ性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病(CML)、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、脳(神経膠腫)、膠芽腫、乳癌、結腸直腸癌／結腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、髓芽腫、神経芽腫、子宮頸癌、腎癌、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、口腔癌、口の癌、並びにGIEST(消化管間質腫瘍)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0048】

本明細書で使用する場合、「MALT1阻害剤」という用語は、MALT1の少なくとも1つの状態、症状、障害、及び／若しくは疾患を阻害又は低減する薬剤を指す。

【0049】

本明細書で使用する場合、特に注記しない限り、「影響」又は「影響を受ける」という用語は(MALT1の阻害によって影響を受ける疾患、症候群、状態、又は障害を指す場合)、上記疾患、症候群、状態、若しくは障害のうちの1つ若しくは2つ以上の症状若しくは症状発現の頻度及び／若しくは重症度を減少させることを含み、並びに／又は上記疾患、症候群、状態、若しくは障害の1つ若しくは2つ以上の症状若しくは症状発現の発症を予防することを含む。

30

40

【0050】

本明細書で使用する場合、任意の疾患、症候群、状態、又は障害を「処置する(treat)」、「処置すること(treating)」、又は「処置(treatment)」という用語は、一実施形態において、該疾患、症候群、状態、又は障害を改善すること(すなわち、該疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を遅延、阻止、又は低減すること)を指す。別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」とは、患者によって認識可能でない場合がある身体的パラメータを含む、少なくとも1つの身体的パラメータを緩和又は改善することを指す。更に別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」とは、身体的(例えば、認識可能な症状の安定化)、生理学的(例えば、身体的パラメータの安定化)のいずれか若しくはその両方において、疾患、症

50

候群、状態、又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」とは、疾患、症候群、状態、若しくは障害の発現若しくは発症を防止又は遅延させることを指す。

【0051】

本発明の化合物は、MALT1の阻害により影響を受ける疾患、症候群、状態、若しくは障害を処置又は改善するための方法に有用である。そのような方法は、そのような処置、改善及び／又は予防を必要とする対象（動物、哺乳類、及びヒトを含む）に、治療有効量の、式（I）の化合物、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、若しくは医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になる。

【0052】

本発明の一実施形態は、処置を必要としている動物、哺乳動物、及びヒトを含む、処置を必要としている対象におけるMALT1依存性若しくはMALT1媒介性の疾患又は状態を処置する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物を対象に投与することを含む、方法に関する。

【0053】

別の実施形態において、MALT1依存性若しくはMALT1媒介性の疾患又は状態は、造血器起源腫瘍、又は慢性骨髄性白血病、骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、及び他のB細胞リンパ腫などの固形腫瘍から選択される。

【0054】

特に、式（I）の化合物又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、若しくは医薬的に許容可能な塩形態は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫などの疾患、症候群、状態、若しくは障害の処置又は改善に有用である。

【0055】

より特定的には、式（I）の化合物又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、若しくは医薬的に許容可能な塩形態は、処置又は改善を必要とする対象に、治療有効量の本明細書で定義された式（I）の化合物又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、若しくは医薬的に許容可能な塩形態を投与することを含む、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫の処置又は改善に有用である。

【0056】

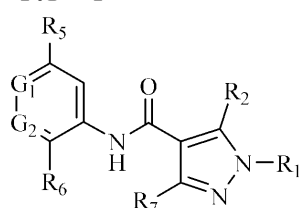
更に、式（I）の化合物又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、若しくは医薬的に許容可能な塩形態は、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎（PsA）、乾癬（PsO）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、喘息、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される免疫疾患、症候群、状態、又は障害の処置又は改善に有効である。

【0057】

本発明の実施形態は、式（I）の化合物であって、

【0058】

【化3】



式（I）

式中、

AA) R_1 は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、
又は

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、上記ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1,4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、若しくはアゼチジン-2-イルから選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリールであり、

10

BB) R_1 は、

i) フルオロ若しくはアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル
又は

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、上記ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、若しくはアゼチジン-2-イルから選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリールであり、

20

CC) R_1 は、

i) アミノ若しくはフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル
又は

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、上記ii)のヘテロアリールは独立して、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、3-ヒドロキシアゼチジニル、若しくはオキソから選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリールであり、

30

DD) R_1 は、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、若しくは5-フルオロナフタレン-1-イル、

又は

ii) イソキノリン-1-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、キノリン-7-イル、シンノリン-4-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル、フタラジン-1-イル、ナフチリジン-5-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル、フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル、フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル、キノキサリン-5-イル、1H-インダゾリルフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、ベンゾ[d]チアゾール-7-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル、ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル、チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル、1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-5-イル、ピロロ[2,1-f][1,2

40

50

, 4] トリアジン-4-イル、7-(1-ヒドロキシエチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル、チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-イル、1, 7-ナフチリジン-5-イル、ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ベンゾ[d]チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル、3-メチルチエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル、1-(ヒドロキシメチル)イソキノリン-4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、2-(ジフルオロメチル)キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、7-(ジフルオロメチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル、1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル、2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-イル、6-N-オキシド-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、フロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、イソキノリン-5-イル、ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル、7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル、1-(ヒドロキシエチル)キノリン-4-イル、1-(メトキシメチル)イソキノリン-4-イル、1-フルオロイソキノリン-4-イル、1-(ジフルオロメチル)イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-(テトラヒドロフラン-2(R)-イル)イソキノリン-4-イル、2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、2-(アミノカルボニル)キノリン-4-イル、1H-インダゾール-7-イル、1-(1, 4-ジオキサン-2-イル)イソキノリン-4-イル、2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル、1-クロロイソキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル、ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル、2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、1, 7-ナフチリジン-4-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-5-イル、(N-(メチル)ホルムアミド)メチルイソキノリン-4-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル、2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-7-イル、1, 5-ナフチリジン-4-イル、5-オキソピロリジン-2-イルイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル、8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-(1, 1-ジフルオロエチル)イソキノリン-4-イル、1-(1(*S)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル、4-フルオロイソキノリン-1-イル、1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-7-イル、5-フルオロキノリン-8-イル、6-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル、2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル、8-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2R-イル)イソキノリン-4-イル、1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-イル、2-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル、2-メトキシキノリン-4-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5-イル、2-(ジフルオロメチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、1-(1-エトキシエ

10

20

30

40

50

チル) イソキノリン-4-イル、2-(アゼチジン-2-イル) キノリン-4-イル、2-
 メチルベンゾ [d] チアゾール-7-イル、2-アセチルキノリン-4-イル、1-(
 メチルチオ) イソキノリン-4-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-メトキシイ
 ソキノリン-5-イル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル、1-(ピロリジ
 ン-2-イル) イソキノリン-4-イル、4-(ジフルオロメチル) キノリン-5-イル
 、1-アセチルイソキノリン-5-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-(アゼチ
 ジン-2-イル) イソキノリン-4-イル、1-エトキシイソキノリン-4-イル、1-
 メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル、1-アミノイソキノリン-
 5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-4-イル、2-アミノキノリン-4-イル
 、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-3-イル) イ
 ソキノリン-4-イル、2-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、ベンゾ [d]
 [1, 2, 3] チアジアゾール-4-イル、1-(1(S)-ヒドロキシエチル) イ
 ソキノリン-5-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル、2-メチル-1-
 オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、2-(テトラヒドロフラン-2-イル)
 キノリン-5-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-5-イル
 、1, 6-ナフチリジン-4-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル
 、2-アミノカルボニル-キノリン-5-イル、2-クロロキノリン-5-イル、2-
 クロロキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-
 5-イル、2-メトキシキノリン-5-イル、2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-4-
 イル、2-(ジフルオロメチル) キノリン-5-イル、2-(アゼチジン-2-イル)
 キノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル) イソキノリン-5-イル、1, 5-
 ビス(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-
 ジヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノ
 リン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル
 、8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル
 、(R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-
 4-イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノ
 リン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジ
 ン-4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピ
 リジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a]
 [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-5-
 イル、及び1-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イル) イソキノリン-
 5-イルからなる群から選択されるヘテロアリアルであり、

EE) R₁は、

i) ナフタレン-1-イル、若しくは4-フルオロナフタレン-1-イル、4-アミ
 ノナフタレン-1-イル、若しくは5-フルオロナフタレン-1-イル、

又は

ii) チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、イソキノリン-4-イル、8-フル
 オロキノリン-4-イル、フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル
 、フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、ベンゾフラン-4-イル、1, 7-ナフチリ
 ジン-5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピ
 リジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ピロロ [1, 2-
 a] ピラジン-1-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒド
 ロキシイソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、8-フル
 オロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピ
 リジン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル
 、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、3-メチル
 チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1-(ヒドロキシメチル) イソキノリン-4-
 イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(1-ヒ
 ドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、2-

10

20

30

40

50

(ジフルオロメチル) キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、7-(ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、1-(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジャゾール-7-イル、6-N-オキシド-1H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、イソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル、7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-5-イル、及び1-(ヒドロキシエチル) キノリン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリアルであり、

FF) R_2 は独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、ブromo、クロロ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

GG) R_2 は独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

HH) R_2 は、トリフルオロメチルであり、

II) R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、及びクロロからなる群から選択されるか、又は、 G_1 がNである場合、 R_3 は $C_{1\sim 4}$ アルコキシカルボニルから更に選択され、

JJ) R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

KK) G_2 は、N又はC (R_3) であり、該 R_3 はクロロであり、

LL) G_2 はNであり、

MM) R_4 は、

i) G_2 がNである場合、水素、

ii) $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) カルボキシ、

vi) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、及びピリミジン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルは、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ) メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ ($C_{2\sim 4}$ アルキル) アミノ、及びシアノからなる群から独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリアル、

vii) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

viii) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

ix) (4-アミノブチル) アミノカルボニル、

10

20

30

40

50

x) (4-アミノ) ブトキシ、
 x i) メトキシカルボニル、
 x i i) 5-クロロ-6- (メトキシカルボニル) ピリジン-3-イルアミノカルボ
 ニル、

x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

並びに

x i v) モルホリン-4-イルカルボニルからなる群から選択され、

NN) R₄は、

i) 水素、

i i) C₁~4アルコキシ、

i i i) シアノ、

i v) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、及
 びイミダゾリルからなる群から選択されるヘテロアリアルであって、該ヘテロアリアルは
 、メチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジ
 メチルアミノ)メチル、及びアミノ、メトキシメチルからなる群から独立して選択され
 る1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリアル、

v i) (4-アミノ) ブトキシ、

v i i) メトキシカルボニル、

v i i i) 5-クロロ-6- (メトキシカルボニル) ピリジン-3-イルアミノカル
 ボニル、

並びに

i x) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イルからなる群から独立して選択
 され、

OO) R₄は、

i) メトキシ、

i i) 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2
 , 3-トリアゾール-2-イル、4- (ヒドロキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリア
 ザール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾ
 ール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4- (ヒド
 ロキシメチル) -1H-ピラゾール-1-イル、4- (ヒドロキシメチル) -2H-1,
 2, 3-トリアゾール-2-イル、4- (ジメチルアミノ)メチル-2H-1, 2,
 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾ
 ール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1
 -メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、2
 -メチル-2H-テトラゾール-5-イル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾ
 ール-3-イル、4- (ヒドロキシメチル) -1H-ピラゾール-1-イル、4-シアノ-2
 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾ
 ール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、2H-テトラゾール-5
 -イル、4- (アミノメチル) -1H-ピラゾール-1-イル、4- (メトキシメチル) -
 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イ
 ル、及び4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルからなる群から独立し
 て選択されるヘテロアリアル、

並びに

i i i) メトキシカルボニルからなる群から選択され、

PP) R₄は独立して、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ
 -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4- (ヒドロキシメチル) -2H-1,
 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-
 イル、オキサゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1
 , 2, 3-トリアゾール-2-イル、4- (ヒドロキシメチル) -1H-ピラゾール-1

10

20

30

40

50

ーイル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、及び1,3,4-オキサジアゾール-2-イルからなる群から選択され、

QQ) R₅は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、若しくはトリフルオロメチルであるか、又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを6-イル若しくは8-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを6-イルを形成してもよく、

RR) R₅は、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、若しくはトリフルオロメチルであるか、又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを6-イル若しくは8-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを6-イルを形成してもよく、

SS) R₅は、水素、クロロ、ブロモ、又はシアノであり、

TT) R₅は、水素、クロロ、又はシアノであり、

UU) R₆は、水素又はメチルであり、

VV) R₇は、水素であり、

並びに上記の実施形態AA)~VV)の任意の組み合わせであり、但し、同じ置換基の異なる実施形態が組み合わされることになる組み合わせは除外されると理解され、いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

但し、式(I)の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が2H-1,2,3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、

R₁がキノリン-4-イルであり、R₂が水素であり、G₁がC(R₄)であり、R₄が(2H)-1,2,3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、以外である、化合物、

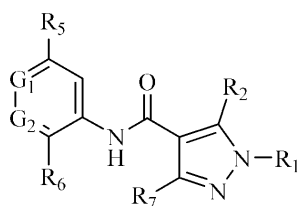
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩を含む。

【0059】

本発明の実施形態は、式(I)の化合物であって、

【0060】

【化4】



式(I)

10

20

30

40

50

式中、

R_1 は、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、又は4-フルオロナフタレン-1-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、

並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、上記

ii) のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、アミノ、メチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1,4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、からなる群から選択され、

R_2 は独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、ブromo、クロロ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、及びクロロからなる群から選択されるか、又は、 G_1 がNである場合、 R_3 はC_{1~4}アルコキシカルボニルから更に選択され、

R_4 は独立して、

i) G_2 がNである場合、水素、

ii) C_{1~4}アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) カルボキシ、

vi) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、及びピリミジン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、該ヘテロアリールは、C_{1~4}アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ(C_{2~4}アルキル)アミノ、及びシアノからなる群から独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリール、

vii) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

viii) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

ix) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

x) (4-アミノ)ブトキシ、

xi) メトキシカルボニル、

xii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

xiii) 1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

並びに

xiv) モルホリン-4-イルカルボニルからなる群から選択され、

R_5 は、水素、クロロ、フルオロ、ブromo、シアノ、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルであるか、又は、 R_4 及び R_5 は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル若しくは8-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサ

10

20

30

40

50

ジン-6-イルを形成してもよく、

R₆は、水素又はメチルであり、

R₇は、水素であり、

但し、式(I)の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、

R₁がキノリン-4-イルであり、R₂が水素であり、G₁がC(R₄)であり、R₄が(2H)-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、以外である、化合物、

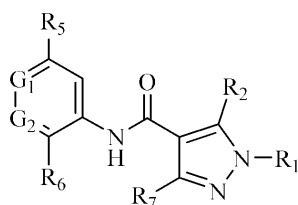
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩を含む。

【0061】

本発明の実施形態は、式(I)の化合物であって、

【0062】

【化5】



式(I)

式中、

R₁は、

i) フルオロ若しくはアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル

又は

ii) 1個以下のヘテロ原子がO若しくはSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、上記ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、からなる群から選択され、

R₂は、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R₄は独立して、

i) 水素、
 ii) C₁~4アルコキシ、
 iii) シアノ、
 iv) シクロプロピルオキシ、
 v) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、及び
 イミダゾリルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、該ヘテロアリールは、
 メチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジ
 メチルアミノ)メチル、及びアミノ、メトキシメチルからなる群から独立して選択される
 1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリール、

vi) (4-アミノ)ブトキシ、
 vii) メトキシカルボニル、
 viii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボ
 ニル、

並びに

ix) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イルからなる群から選択され、

R₅は、水素、クロロ、ブromo、又はシアノであり、

R₆は、水素又はメチルであり、

R₇は、水素であり、

但し、式(I)の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、
 R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロ
 である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、
 R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、

R₁がキノリン-4-イルであり、R₂が水素であり、G₁がC(R₄)であり、R₄が
 (2H)-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロ
 である化合物、以外である、化合物、

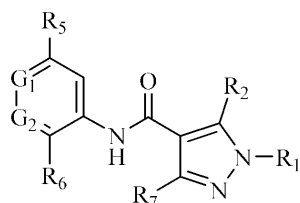
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩を含む。

【0063】

本発明の実施形態は、式(I)の化合物であって、

【0064】

【化6】



式(I)

式中、

R₁は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、

並びに

i i) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリールであって、上記 i i) のヘテロアリールは独立して、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、オキソ、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、からなる群から選択され、

R₂は、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R₄は、

i) メトキシ、

ii) 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、2H-テトラゾール-5-イル、4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(メトキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、及び4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリール、

並びに

iii) メトキシカルボニルからなる群から選択され、

R₅は、水素、クロロ、又はシアノであり、

R₆は、水素又はメチルであり、

R₇は、水素である、化合物、

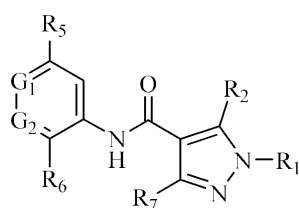
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩を含む。

【0065】

本発明の実施形態は、式(I)の化合物であって、

【0066】

【化7】



式(I)

式中、

R_1 は独立して、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、又は5-フルオロナフタレン-1-イル、

並びに

ii) イソキノリン-1-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、キノリン-7-イル、シンノリン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル、フタラジン-1-イル、ナフチリジン-5-イル、チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、キノキサリン-5-イル、1H-インダゾリルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] チアゾール-7-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル、1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-5-イル、ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル、7-(1-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、1, 7-ナフチリジン-5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1-(ヒドロキシメチル) イソキノリン-4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、2-(ジフルオロメチル) キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、7-(ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、1-(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル、6-N-オキシド-1H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、イソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル、7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-(ヒドロキシエチル) キノリン-4-イル、1-(メトキシメチル) イソキノリン-4-イル、1-フルオロイソキノリン-4-イル、1-(ジフルオロメチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-(テトラヒドロフラン-2(R)-イル) イソキノリン-4-イル、2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、2-(アミノカルボニル) キノリン-4-イル、1H-インダゾール-7-イル、1-(1, 4-ジオキサン-2-イル) イソキノリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-クロロイソキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(メチルアミノ) イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル、2-アミノベンゾ [d] チアゾール-7-イ

10

20

30

40

50

ル、2-フルオロキノリン-5-イル、1, 7-ナフチリジン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル、(N-(メチル)ホルムアミド)メチル)イソキノリン-4-イル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル、1, 5-ナフチリジン-4-イル、5-オキソピロリジン-2-イルイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-(1, 1-ジフルオロエチル)イソキノリン-4-イル、1-(1(^xS)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル、4-フルオロイソキノリン-1-イル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル、5-フルオロキノリン-8-イル、6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、8-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-R-イル)イソキノリン-4-イル、1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-イル、2-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、2-メトキシキノリン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5-イル、2-(ジフルオロメチル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、1-(1-エトキシエチル)イソキノリン-4-イル、2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-4-イル、2-メチルベンゾ [d] チアゾール-7-イル、2-アセチルキノリン-4-イル、1-(メチルチオ)イソキノリン-4-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-メトキシイソキノリン-5-イル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル、1-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-4-イル、4-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、1-アセチルイソキノリン-5-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-エトキシイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル、1-アミノイソキノリン-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-4-イル、2-アミノキノリン-4-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-3-イル)イソキノリン-4-イル、2-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-4-イル、1-(1(S)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル、1, 6-ナフチリジン-4-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル、2-アミノカルボニル-キノリン-5-イル、2-クロロキノリン-5-イル、2-クロロキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-5-イル、2-メトキシキノリン-5-イル、2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、2-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-イル、1, 5-ビス(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、(R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-5-イル、及び1-(1-t-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イル)イソキノリン-5

10

20

30

40

50

ールからなる群から選択されるヘテロアールからなる群から選択され、

R_2 はトリフルオロメチルであり、

G_1 が、N又はC (R_4) であり、

G_2 が、N又はC (R_3) であり、いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R_4 は独立して、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、及び1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルからなる群から選択され、

R_5 は、水素、クロロ、ブromo、又はシアノであり、

R_6 は、水素又はメチルであり、

R_7 は、水素である、化合物、

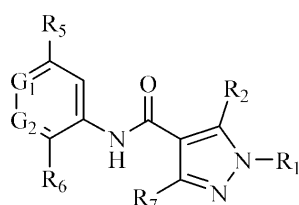
又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩を含む。

【0067】

本発明の実施形態は、式(I)の化合物であって、

【0068】

【化8】



式 (I)

式中、

R_1 は独立して、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、又は5-フルオロナフタレン-1-イル、

並びに

ii) チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-イル、フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、ベンゾフラン-4-イル 1, 7-ナフチリジン-5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1-(ヒドロキシメチル)イソキノリン-4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、2-(

ジフルオロメチル) キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、7-(ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、1-(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル、6-N-オキシド-1H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、イソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル、7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-5-イル、及び1-(ヒドロキシエチル) キノリン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R₂はトリフルオロメチルであり、

G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R₄は独立して、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、及び1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルからなる群から選択され、

R₅は、水素、クロロ、又はシアノであり、

R₆は、水素又はメチルであり、

R₇は、水素である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩を含む。

【0069】

本発明の更なる実施形態は、下記の表1のリストに例示されるように、本明細書に定義される式(I)の化合物、又は、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、若しくは医薬的に許容可能な塩形態を含む。

【0070】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

構造	化合物 番号	化合物名
	1	N-(2-シアノピリジン-4-イル) -1-(ナフタレン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	2	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (ナフタレン-1-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	3	1-(ナフタレン-1-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N-(2- (トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	4	1-(ナフタレン-1-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N-(5- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	5	N-(5-シアノピリジン-3-イル) -1-(ナフタレン-1-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	6	1-(キノリン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル)-N-(2- (トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	7	N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン -3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0071】

10

20

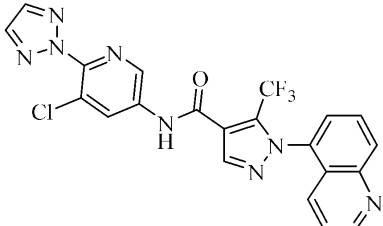
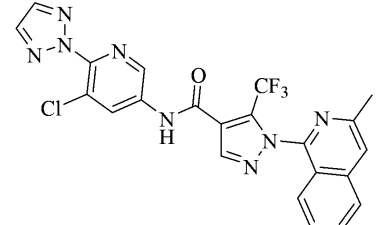
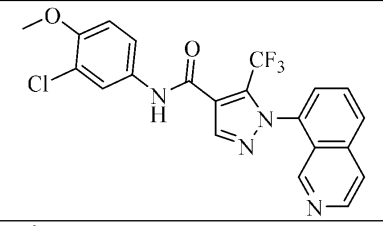
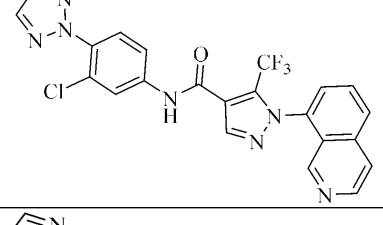
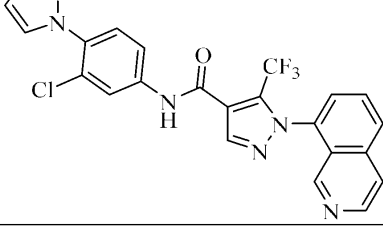
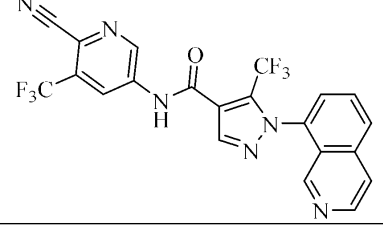
30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	8	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	9	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (3-メチルイソキノリン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	10	N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-(イソキノリン-8-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	11	N-(3-クロロ-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	12	N-(3-クロロ-4- (1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	13	N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0072】

10

20

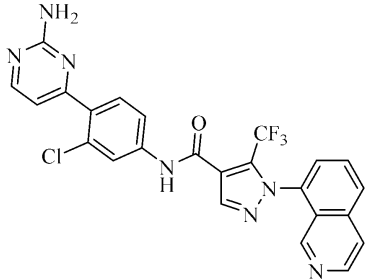
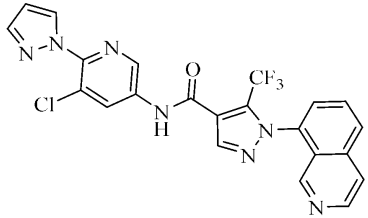
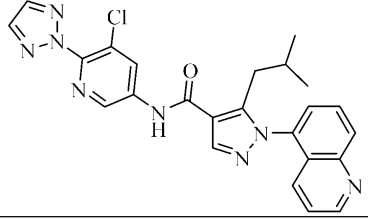
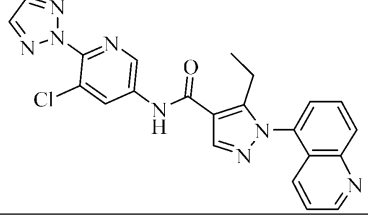
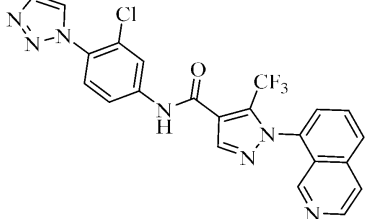
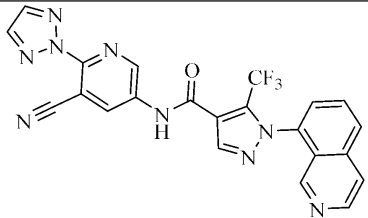
30

40

50

【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	14	N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル) -3-クロロフェニル)-1- (イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	15	N-(5-クロロ-6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	16	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-イソブチル-1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	17	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-エチル-1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	18	N-(3-クロロ-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	19	N-(5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0073】

10

20

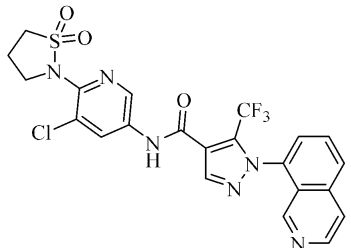
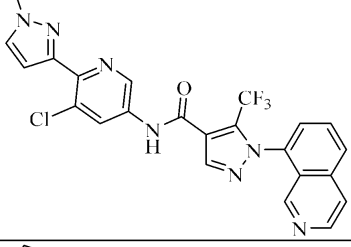
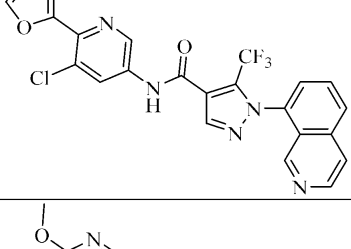
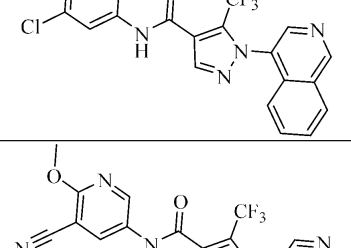
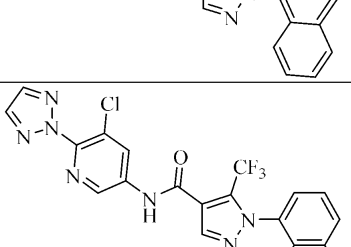
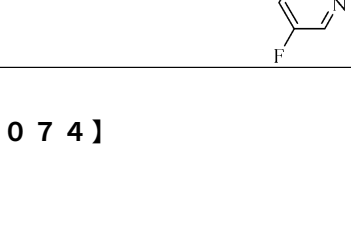
30

40

50

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	20	N-(5-クロロ-6-((1,1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	21	N-(5-クロロ-6-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	22	N-(5-クロロ-6-((オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	23	N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン -3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	24	N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン -3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	25	N-(5-クロロ-6-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(3-フルオロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0074】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	26	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	27	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(6-メチルキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	28	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(8-メチルキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	29	N-(3-クロロ-4-(3-メチル -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	30	N-(5-クロロ-6-(3-メチル -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	31	N-(3-クロロ-4-(5-メチル -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0075】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	32	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	33	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(4-メチルイソキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	34	1-(ベンゾフラン-4-イル) -N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	35	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(1-メトキシエチル) -1-(キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	36	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-((6-メチルイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	37	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-((2-メチルキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 0 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	38	N-(3-クロロ-4-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	39	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	40	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	41	N-(6-シアノ-5-フルオロピリジン -3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	42	N-(5-クロロ-6-((1, 1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	43	N-(3-クロロ-4-((1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	44	メチル3-クロロ-5-(3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド)ピコリネート
	45	N-(5-クロロ-6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	46	N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	47	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	48	N-(5-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	49	N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 0 7 8 】

10

20

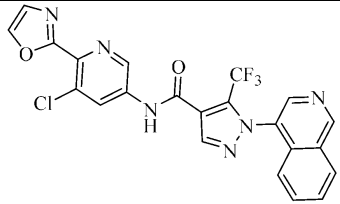
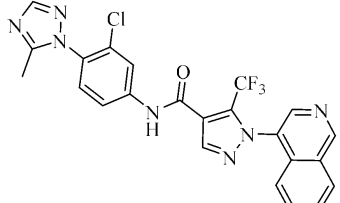
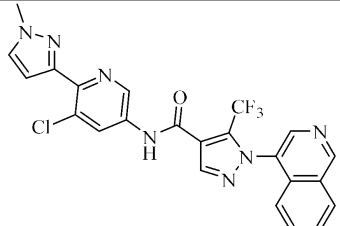
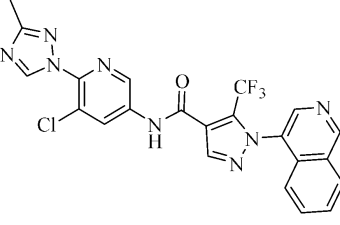
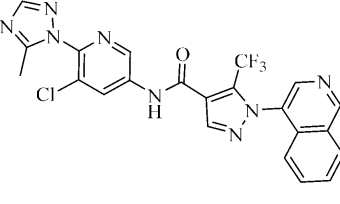
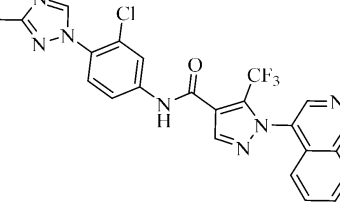
30

40

50

【表 1 - 9】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	50	N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	51	N-(3-クロロ-4-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)フェニル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	52	N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	53	N-(5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	54	N-(5-クロロ-6-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	55	N-(3-クロロ-4-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)フェニル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0079】

10

20

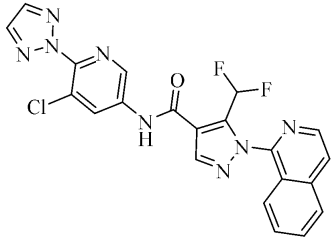
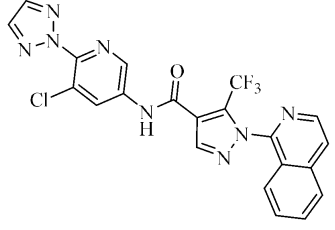
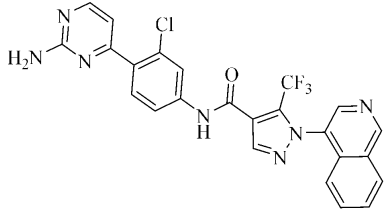
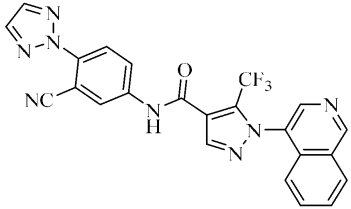
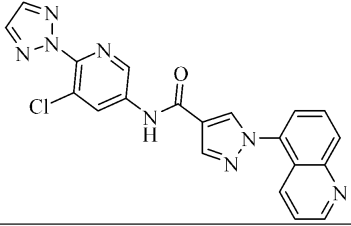
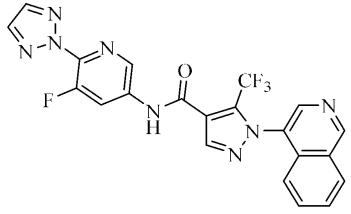
30

40

50

【表 1 - 10】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	56	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル) -1-(イソキノリン-1-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	57	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1-(イソキノリン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	58	N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル) -3-クロロフェニル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	59	N-(3-シアノ-4-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	60	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	61	N-(5-フルオロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0080】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	62	N-(3-シアノ-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	63	N-(5-クロロ-6-(チアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	64	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5-メチル-1-(キノリン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	65	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(3-メチルキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	66	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(1-メチルイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	67	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(6-フルオロキノリン-7-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 0 8 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	68	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(1H-インダゾール-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	69	N-(5-クロロ-6-((1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	70	N-(5-クロロ-6-((1H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	71	N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール -2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	72	N-(4-アミノブチル)-3-クロロ-5-((1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリンアミド
	73	1-(イソキノリン-4-イル) -N-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 0 8 2】

10

20

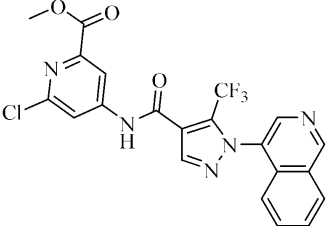
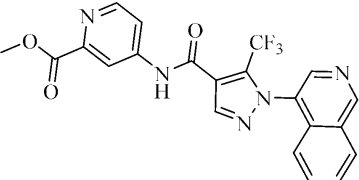
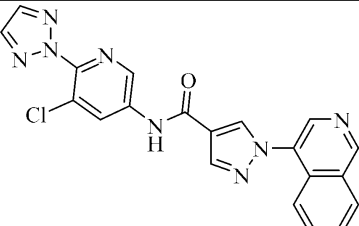
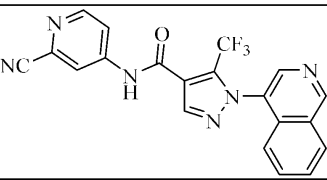
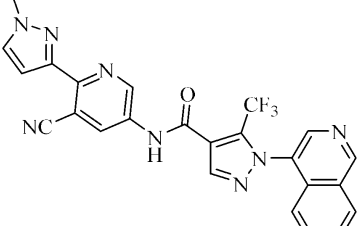
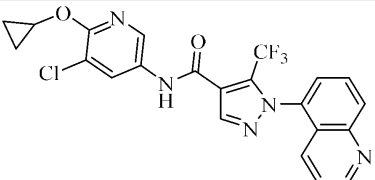
30

40

50

【表 1 - 13】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	74	メチル6-クロロ-4-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート
	75	メチル4-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート
	76	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	77	N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	78	N-(5-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	79	N-(5-クロロ-6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0083】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	80	N-(5-シアノ-6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	81	N-(5-シアノ-6-エトキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	82	N-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	83	N-(5-シアノ-6-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	84	N-(6-(4-アミノブトキシ)-5-シアノピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	85	N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0084】

10

20

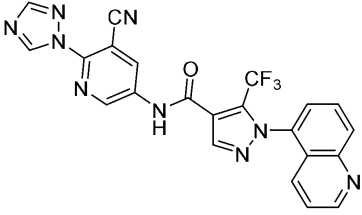
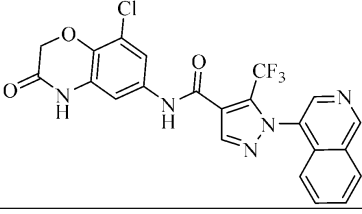
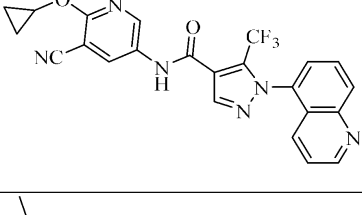
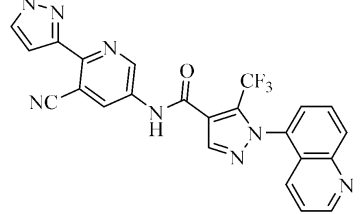
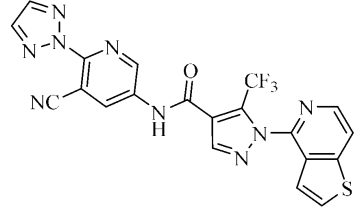
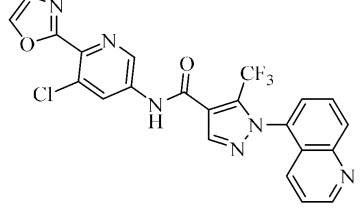
30

40

50

【表 1 - 15】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	86	N-(5-シアノ-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	87	N-(8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	88	N-(5-シアノ-6-シクロプロボキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	89	N-(5-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	90	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	91	N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0085】

10

20

30

40

50

【表 1 - 16】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	92	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	93	1-(シンノリン-4-イル) -N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	94	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(フロ[3, 2-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	95	N-(8-クロロ-4-メチル-3-オキシ -3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4] オキサジン-6-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	96	N-(5-シアノ-6-((4-メチルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	97	N-(8-クロロ-4-メチル-3-オキシ -3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4] オキサジン-6-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	98	N-(5-クロロ-6-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0086】

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	99	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル) 1H-ピラゾール-5-イル)- 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	100	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(1, 6-ナフチリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	101	N-(6-(4-(4-アミノピチル) ピペラジン-1-カルボニル) -5-シアノピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	102	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(フタラジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	103	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1, 2-a] ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	104	N-(5-クロロ-6-(1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0087】

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	105	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(キノキサリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	106	N-(5-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	107	N-(5-クロロ-6-(2-オキソピロリジン -1-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	108	メチル2-(3-クロロ-5-((1-(キノリン-5-イル)-5-((トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール -4-カルボキシレート
	109	2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸
	110	1-(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン -4-イル)-N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0088】

10

20

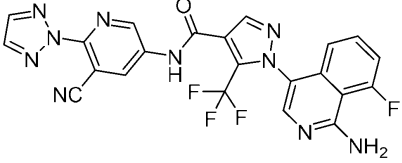
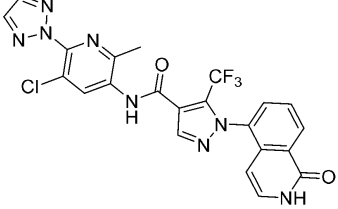
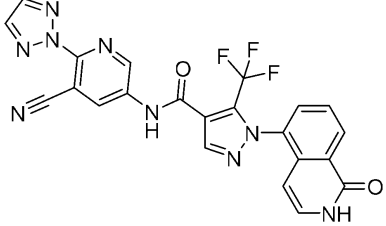
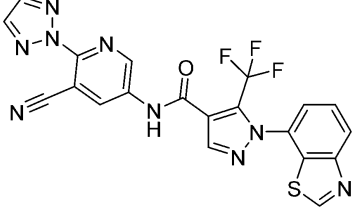
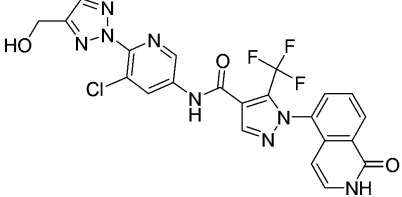
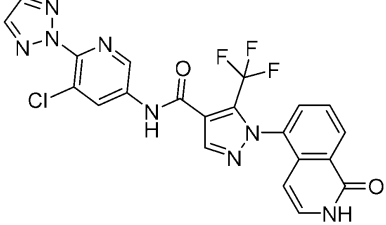
30

40

50

【表 1 - 19】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	111	1-(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	112	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	113	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	114	1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	115	N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	116	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0089】

10

20

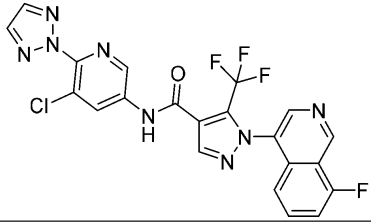
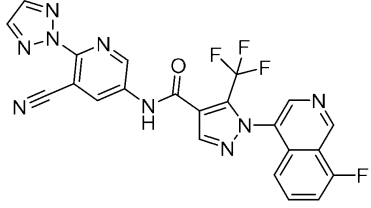
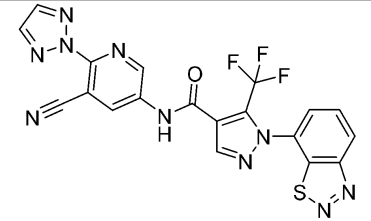
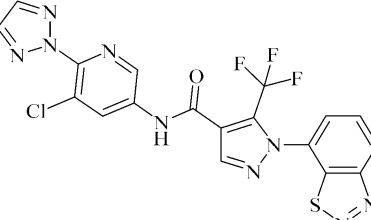
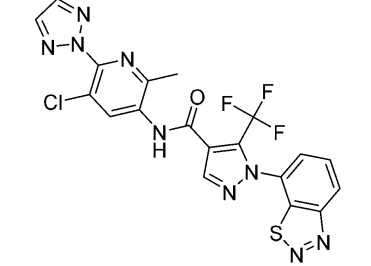
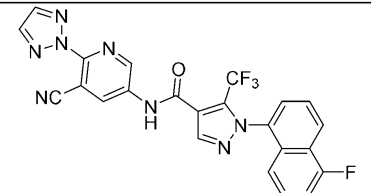
30

40

50

【表 1 - 20】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	117	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	118	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	119	1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール -7-イル)-N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	120	1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール -7-イル)-N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	121	1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール -7-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル -6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	122	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(5-フルオロナフタレン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0090】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	123	N-(5-クロロ-2-メチル-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	124	N-(5-シアノ-2-メチル-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	125	N-(5-クロロ-6-(4-メチル -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	126	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2, 3-b] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	127	N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	128	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[3, 2-b] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0091】

10

20

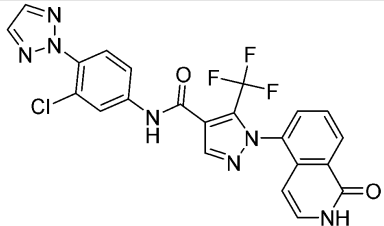
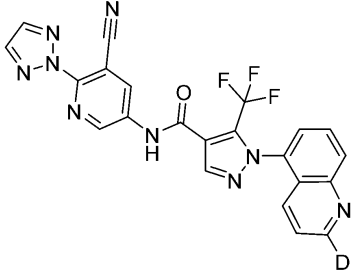
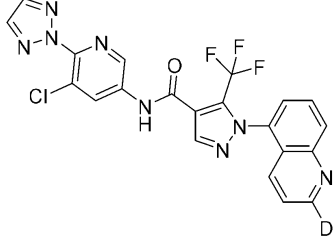
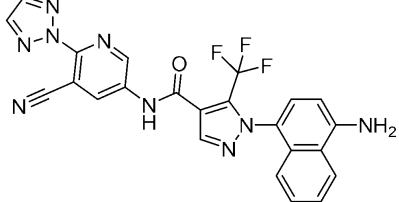
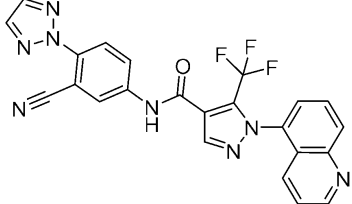
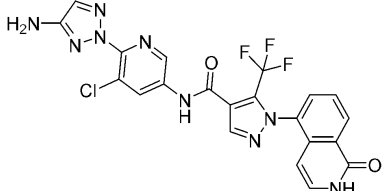
30

40

50

【表 1 - 2 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	129	N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	130	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	131	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	132	1-(4-アミノナフタレン-1-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	133	N-(3-シアノ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	134	N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0092】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	135	N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	136	N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	137	N-(5-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	138	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	139	N-(5-ブロモ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	140	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0093】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	141	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	142	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	143	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	144	2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル)-2H-1, 2, 3- トリアゾール-4-カルボキサミド
	145	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1, 7-ナフチリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	146	N-(6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール -2-イル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0094】

10

20

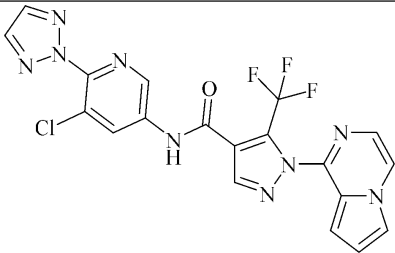
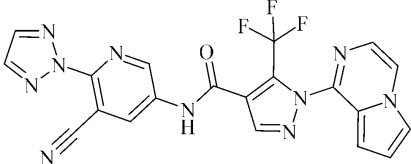
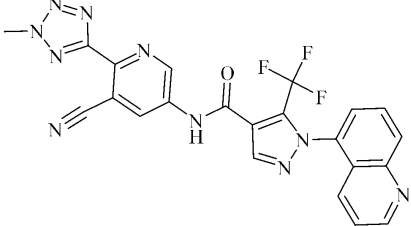
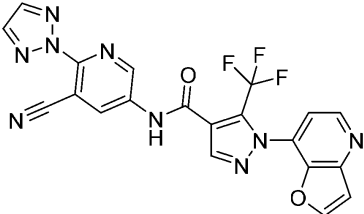
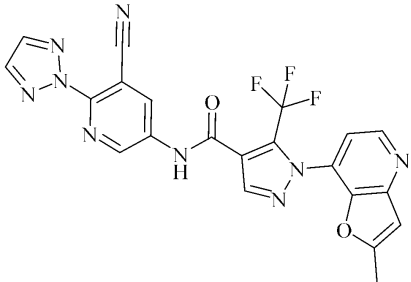
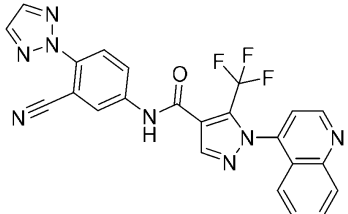
30

40

50

【表 1 - 2 5】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	147	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	148	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	149	N-(5-シアノ-6-(2-メチル-2H- テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	150	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	151	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-メチルフロ[3, 2-b] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	152	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0095】

10

20

30

40

50

【表 1 - 26】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	153	1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	154	N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン -3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	155	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	156	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	157	N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	158	1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -N-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	159	1-(2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン-5-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0096】

10

20

30

40

50

【表 1 - 27】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	160	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -3-フルオロ-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	161	N-(2, 5-ジメチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ -1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	162	N-(6-(2H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン -3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	163	N-(6-(1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-1-イル)-5-クロロピリジン -3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	164	N-(6-(2H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン -3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	165	N-(6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-3-イル)-5-クロロピリジン -3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	166	N-(3-クロロ-4-(5-オキソ-4, 5- ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3- イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0097】

10

20

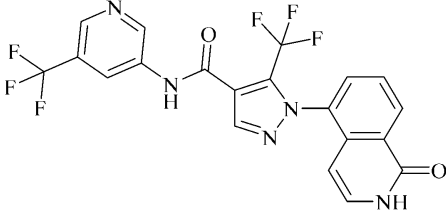
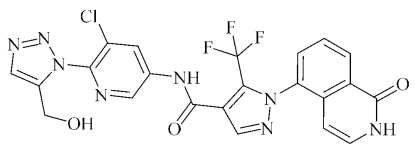
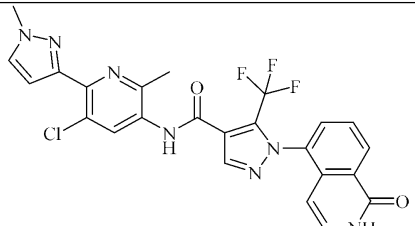
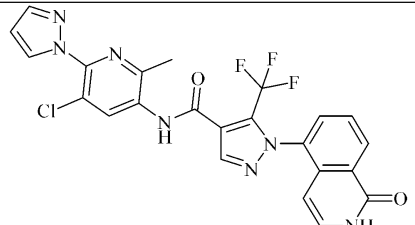
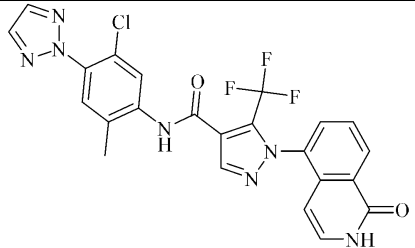
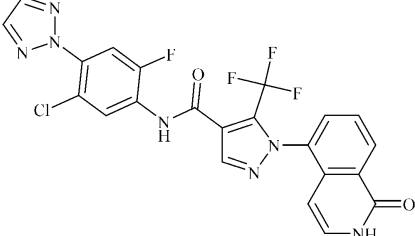
30

40

50

【表 1 - 28】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	167	1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	168	N-(5-クロロ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	169	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	170	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	171	N-(5-クロロ-2-メチル-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	172	N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0098】

10

20

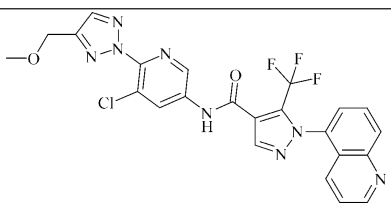
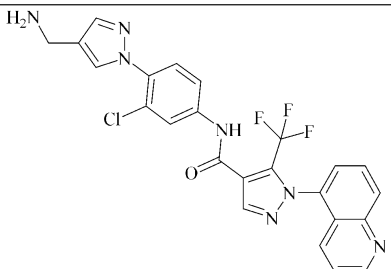
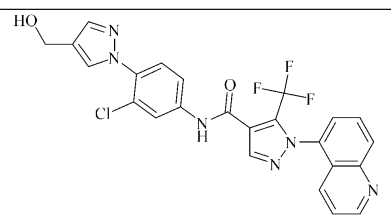
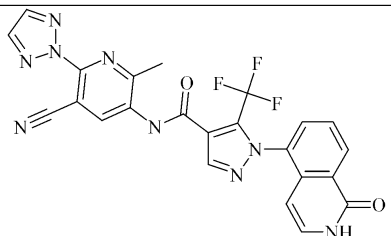
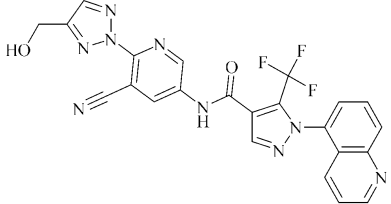
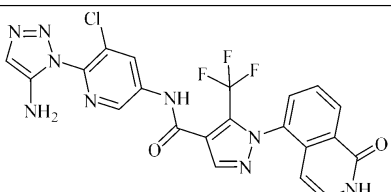
30

40

50

【表 1 - 2 9】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	173	N-(5-クロロ-6-(4-(メトキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	174	N-(4-(4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-クロロフェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	175	N-(3-クロロ-4-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	176	N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	177	N-(5-シアノ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	178	N-(6-(5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	179	N-(5-クロロ-6-(4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	180	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	181	N-(6-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-シアノピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	182	N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	183	N-(6-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	184	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 0 0】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	185	N-(5-ブロモ-2-メチル-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2- ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	186	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-シアノ-1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	187	5-クロロ-N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	188	5-ブロモ-N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	189	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	190	N-(5-エチル-2-メチル-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2- ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	191	N-(5-クロロ-2-メチル-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2- ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 0 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	192	N-(5-クロロ-6-(1,3,4- オキサジアゾール-2-イル)ピリジン -3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	193	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	194	N-(5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	195	N-(5-クロロ-2-エチル-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	196	N-(2,5-ジエチル-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	197	N-(5-クロロ-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1,5-a] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0102】

10

20

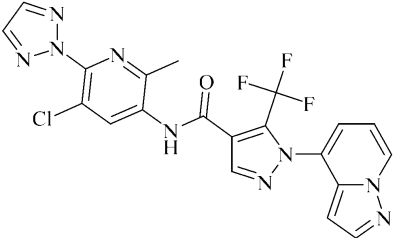
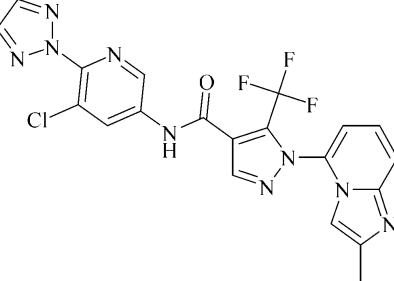
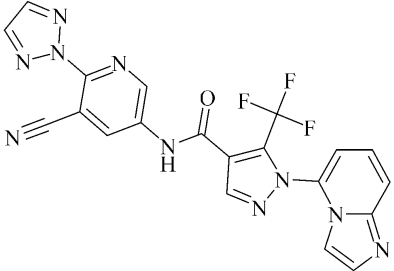
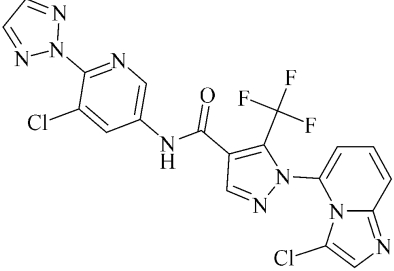
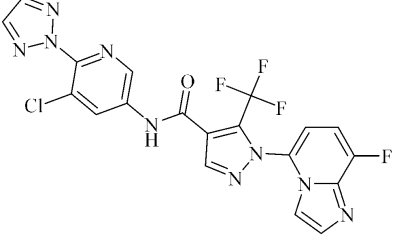
30

40

50

【表 1 - 3 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	198	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	199	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	200	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	201	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	202	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0103】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	203	N-(5-クロロ-2-メチル-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	204	N-(5-シアノ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	205	N-(5-クロロ-6-((2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(6-フルオロイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	206	1-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -N-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	207	1-(7-メチルピラゾロ[1, 5-a] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4- イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	208	1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル)-N- (2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0104】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	209	1-(8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	210	1-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	211	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	212	N-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	213	N-(3-(メチルスルホニル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	214	N-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0105】

10

20

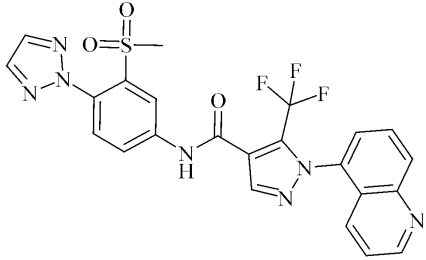
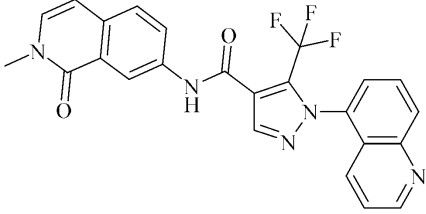
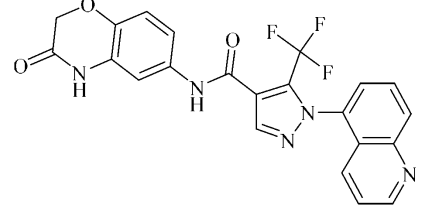
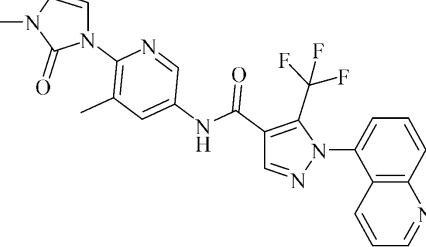
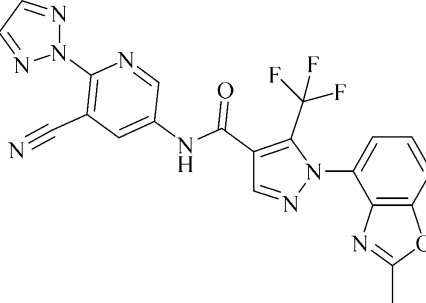
30

40

50

【表 1 - 3 6】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	215	N-(3-(メチルスルホニル)-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	216	N-(2-メチル-1-オキシ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	217	N-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	218	N-(5-メチル-6-(3-メチル-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	219	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0106】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	220	1-(2-クロロキノリン-4-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	221	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-クロロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	222	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	223	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1, 6-ナフチリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	224	N-(5-シアノ-6-(4-メチルピペラジン -1-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0107】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	225	N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b] ピリジン-5-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	226	N-(5-クロロ-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(2-メチル-1- オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	227	N-(5-クロロ-6- (5-シアノ-1H-1,2,3-トリアゾール-1- イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5- イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	228	2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) フェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール -4-カルボン酸
	229	N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン -5-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	230	N-(5-シアノ-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a] ピリジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0108】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	231	1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアゾール -4-イル)-N-(5-クロロ-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	232	N-(5-シアノ-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルチエノ [3,2-b]ピリジン-7-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	233	N-(5-クロロ-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,5-a] ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	234	1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸
	235	N-(5-メトキシ-6- (1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	236	N-(4-アミノブチル)-3-シアノ-5- (1-(イソキノリン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド)ピコリンアミド

【0109】

10

20

30

40

50

【表 1 - 40】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	237	2-シアノ-4-(1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド)安息香酸
	238	N-(4-(4-(アミノメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) -3-メチルフェニル)-1- (キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	239	N-(5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	240	N-(5-メチル-6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	241	N-(5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	242	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6- イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	243	N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (1-メトキシイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0110】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	244	2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド
	245	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	246	1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド
	247	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	248	N-(6-(5-(アミノメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	249	メチル1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート

【0 1 1 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	250	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	251	N-(5-メトキシ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カ ルボキサミド
	252	1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル) -N-(5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	253	N-(5-クロロ-6-(5-(メトキシメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	254	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	255	3-(3-シアノ-5-(1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【0 1 1 2】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	256	メチル2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) フェニル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール -4-カルボキシレート
	257	N-(5-シアノ-6-(2-メチル -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	258	メチル3-クロロ-5-(1-(キノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート
	259	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-c] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	260	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-メチル-1H-インダゾール -7-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	261	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(5-フルオロキノリン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 1 3】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	262	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン -7-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	263	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(4-フルオロイソキノリン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	264	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-フルオロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	265	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	266	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-メチル-1H-インダゾール -3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	267	メチル3-(3-シアノ-5-(1-(キノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル)-1-メチル -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート
	268	N-(5-シアノ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 1 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	269	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1, 5-ナフチリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	270	N-(5-クロロ-6-(5-((ジメチルアミノ) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール -1-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	271	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール -7-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	272	N-(6-(4-(アミノメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	273	N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	274	1-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン -5-イル)-N-(5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	275	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0115】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	276	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1, 7-ナフチリジン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	277	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-フルオロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	278	1-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	279	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン -3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	280	N-(5-シアノ-6-(1H-ピロール-1- イル)ピリジン-3-イル)-1- (キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	281	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	282	1-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0116】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	283	N-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール -1-イル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	284	1-(ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	285	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-クロロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	286	N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1H-インダゾール-7-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	287	N-(5-ブロモ-6-(1H-1,2,3- トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	288	N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	289	N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-フルオロイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0117】

10

20

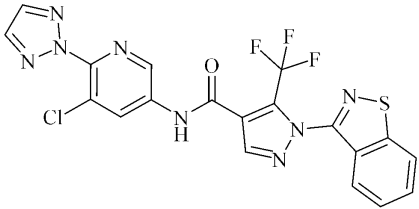
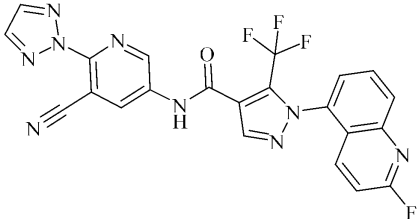
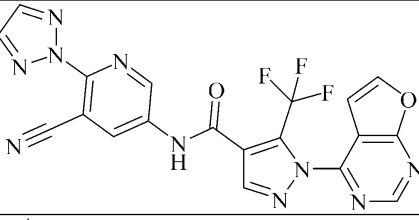
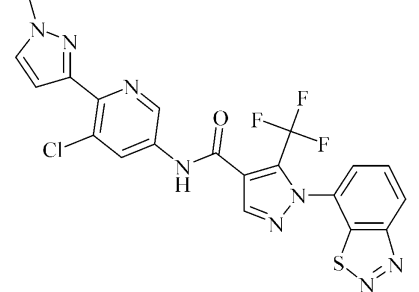
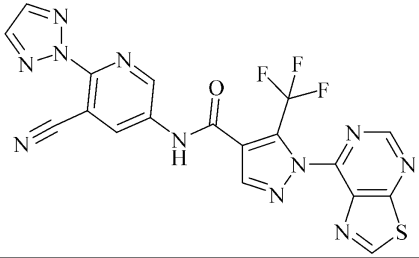
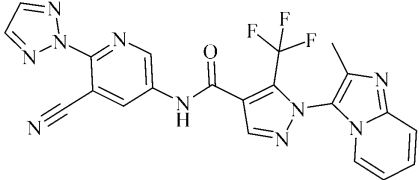
30

40

50

【表 1 - 4 8】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	290	1-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	291	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-フルオロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	292	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(フロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	293	1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール -7-イル)-N-(5-クロロ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	294	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7- イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	295	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0118】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	296	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キナゾリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	297	1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N- (5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	298	1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル) -N-(5-シアノ-2-メチル-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	299	N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン -3-イル)-1-(ベンゾ[d]チアゾール -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	300	1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル) -N-(2, 5-ジメチル-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	301	1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール -7-イル)-N-(5-クロロ-2-フルオロ -4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 1 9】

10

20

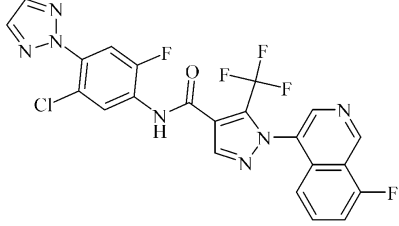
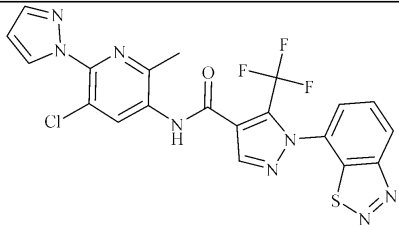
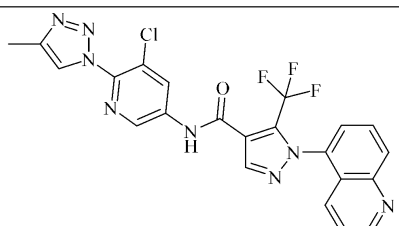
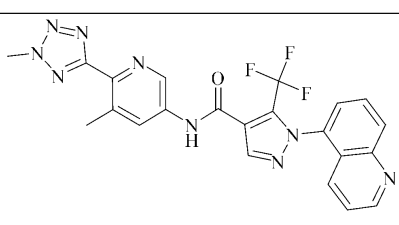
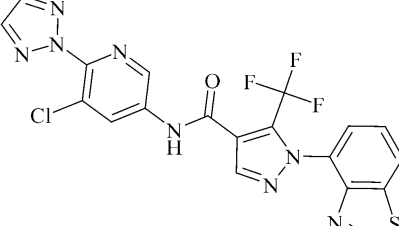
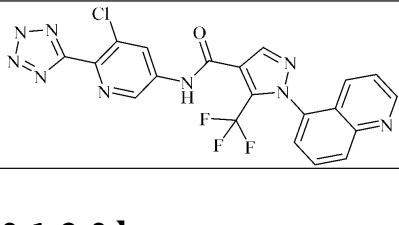
30

40

50

【表 1 - 50】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	302	N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	303	1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	304	N-(5-クロロ-6-(4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	305	N-(5-メチル-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	306	1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	307	N-(5-クロロ-6-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0120】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	308	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	309	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	310	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(3-メチルチエノ[3, 2-b]ピリジン -7-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	311	1-(ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-カルボキサミド
	312	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(4-フルオロナフタレン-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	313	メチル2-シアノ-4-(1-(キノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ベンゾエート

【0 1 2 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	314	1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	315	N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	316	1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	317	N-(5-クロロ-2-メチル-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	318	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	319	1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	320	1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 2 2】

10

20

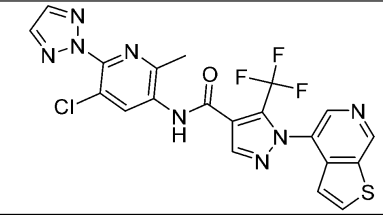
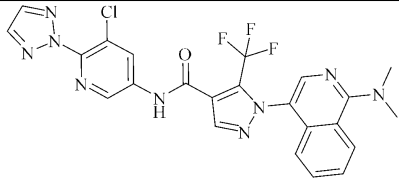
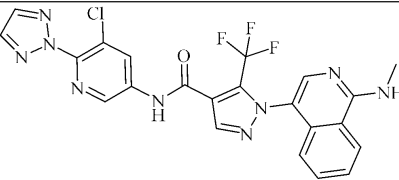
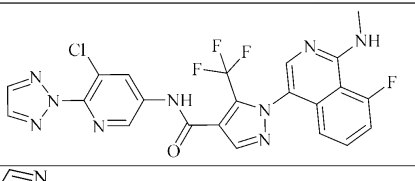
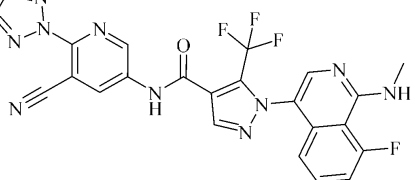
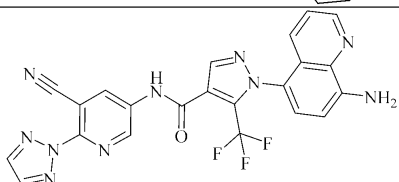
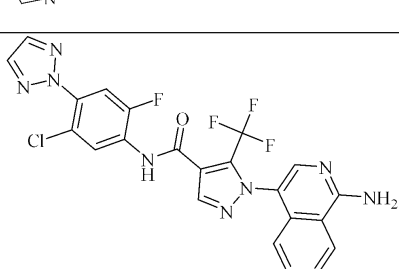
30

40

50

【表 1 - 5 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	321	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(チエノ[2, 3-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	322	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(ジメチルアミノ)イソキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	323	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(メチルアミノ)イソキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	324	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロ-1-(メチルアミノ) イソキノリン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	325	N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(8-フルオロ-1-(メチルアミノ) イソキノリン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	326	1-(8-アミノキノリン-5-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	327	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-クロロ-2-フルオロ-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 2 3】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	328	1-(1-アミノイソキノリン-5-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	329	1-(2-アミノキノリン-4-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	330	1-(1-アミノイソキノリン-5-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	331	1-(2-アミノキノリン-5-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	332	1-(2-アミノキノリン-5-イル) -N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	333	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-クロロ-2-メチル-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	334	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(2, 5-ジメチル-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 2 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	335	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-クロロ-2-メチル-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	336	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-クロロ-2-メチル-6- (1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン -3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	337	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-シアノ-2-メチル-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	338	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-シアノ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	339	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル)-N-(2- (トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	340	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(2-シアノピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	341	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-クロロ-2-メチル-6- (4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール -2-イル)ピリジン-3-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 1 2 5】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	342	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル)-N- (5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	343	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(5-ブロモ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	344	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	345	N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン -3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2- ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	346	N-(5-シアノピリジン-3-イル) -1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	347	N-(2-メチルピリジン-4-イル) -1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 2 6】

10

20

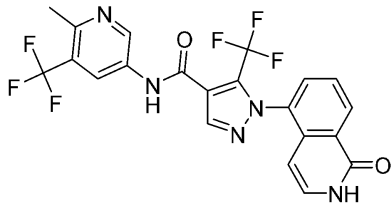
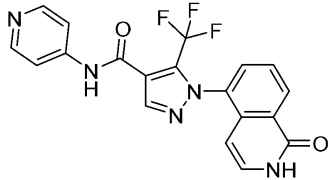
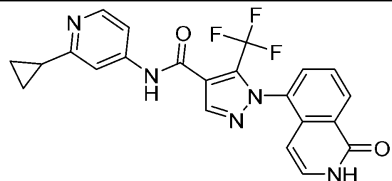
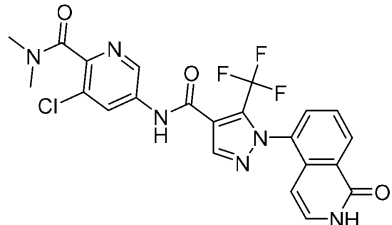
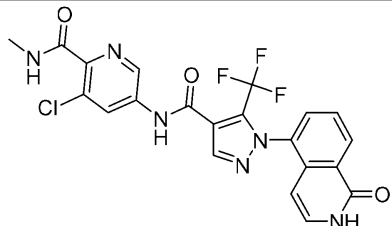
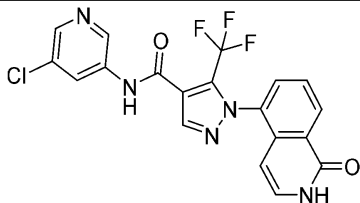
30

40

50

【表 1 - 5 7】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	348	N-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	349	1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	350	N-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	351	3-クロロ-N,N-ジメチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド
	352	3-クロロ-N-メチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド
	353	N-(5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 2 7】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	354	N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	355	メチル3-クロロ-5-(1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート
	356	N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	357	N-(2-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	358	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	359	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 2 8】

10

20

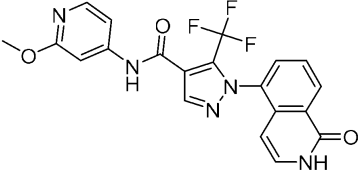
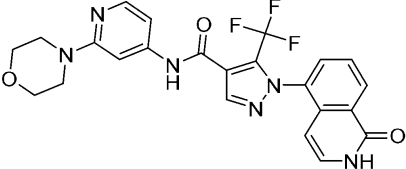
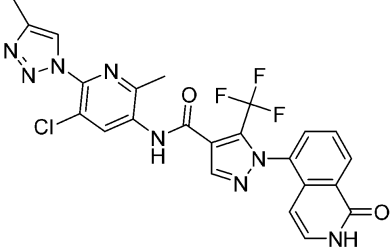
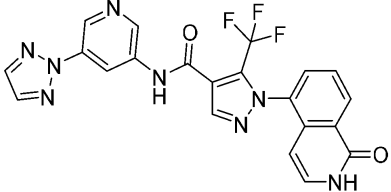
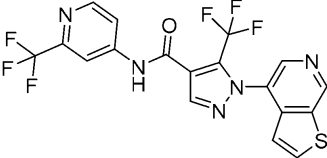
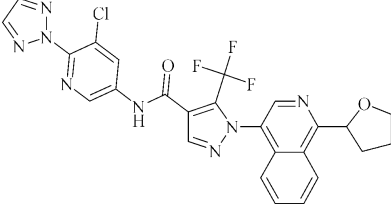
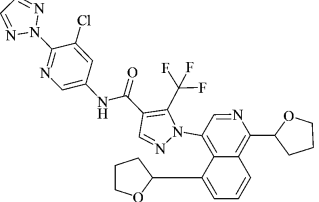
30

40

50

【表 1 - 5 9】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	360	N-(2-メトキシピリジン-4-イル) -1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	361	N-(2-モルホリノピリジン-4-イル) -1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	362	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール -1-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	363	N-(5-(2H-1, 2, 3-トリアゾール -2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	364	1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	365	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	366	1-(1, 5-ビス(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 1 2 9】

10

20

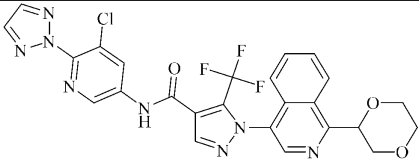
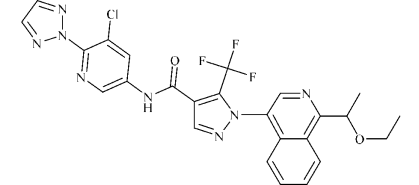
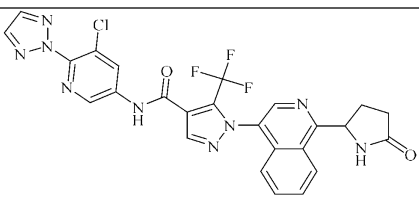
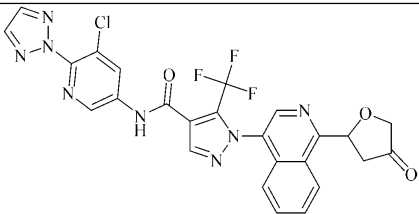
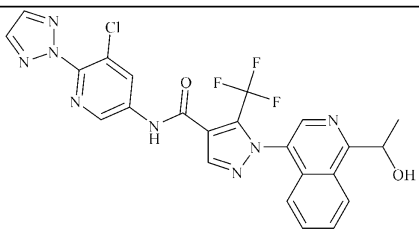
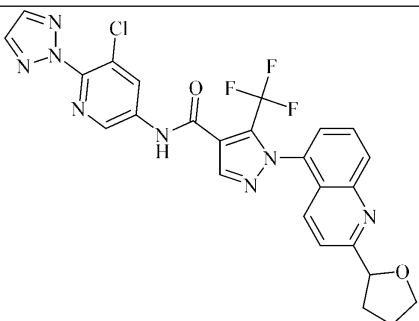
30

40

50

【表 1 - 60】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	367	1-((1-(1,4-ジオキサン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	368	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-(1-エトキシエチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	369	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-(5-オキソピロリジン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	370	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	371	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	372	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0130】

10

20

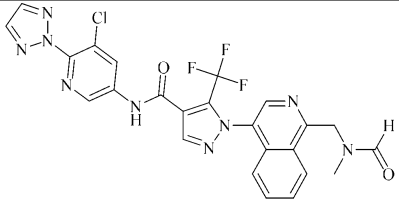
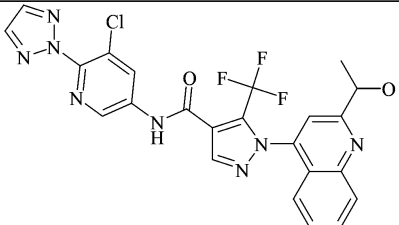
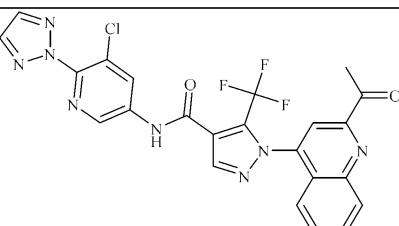
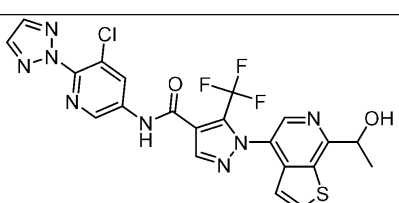
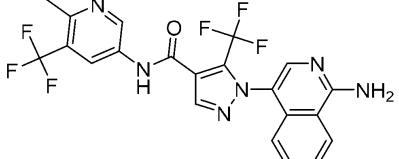
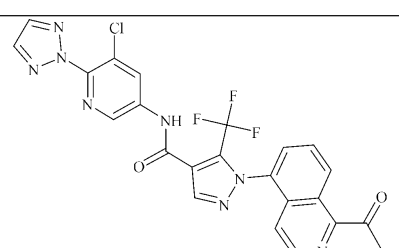
30

40

50

【表 1 - 6 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	373	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-((N-メチルホルムアミド)メチル) イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	374	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-(1-ヒドロキエチル)キノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	375	1-(2-アセチルキノリン-4-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	376	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-(1-ヒドロキエチル)チエノ [2, 3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	377	1-(1-アミノイソキノリン-4-イル) -N-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	378	1-(1-アセチルイソキノリン-5-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 3 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	379	1-(1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	380	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ピリジン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	381	1-(2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	382	1-(2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	383	tert-ブチル 2-(5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)-アゼチジン-1-カルボキシレート
	384	1-(1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 3 2】

10

20

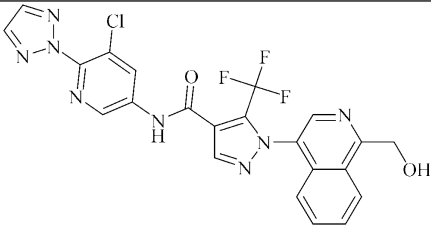
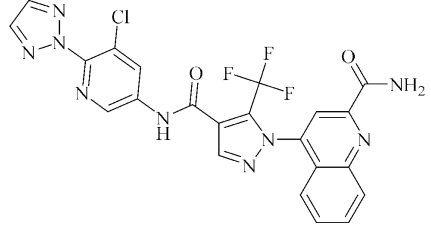
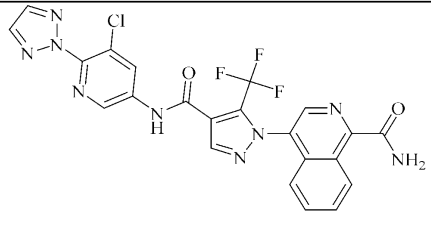
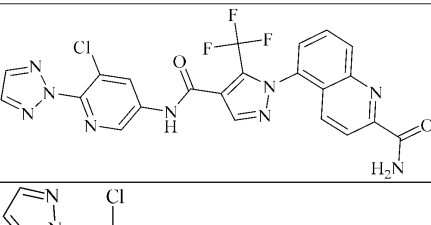
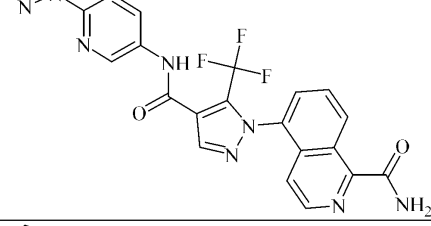
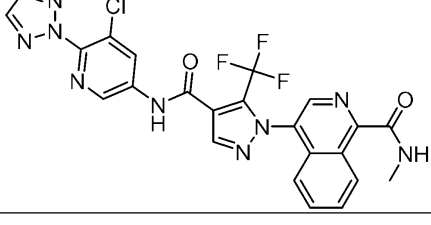
30

40

50

【表 1 - 6 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	385	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(ヒドロキシメチル)イソキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	386	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド
	387	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン-1-カルボキサミド
	388	5-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド
	389	5-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン-1-カルボキサミド
	390	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) -N-メチルイソキノリン-1-カルボキサミド

【0 1 3 3】

10

20

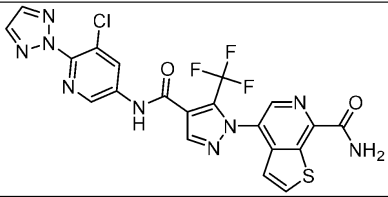
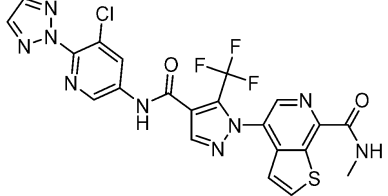
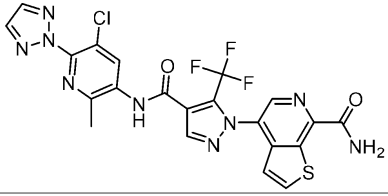
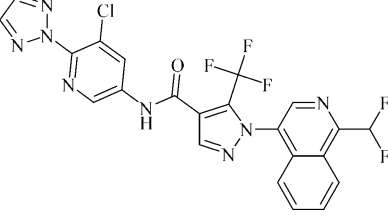
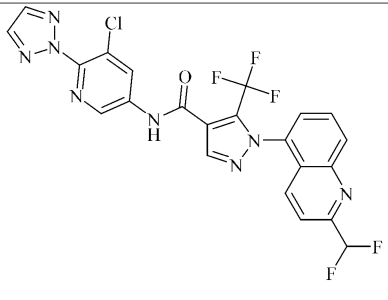
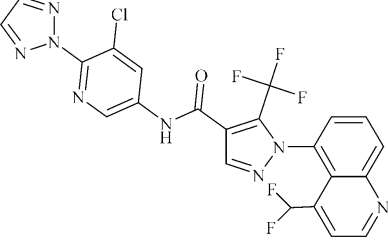
30

40

50

【表 1 - 6 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	391	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2, 3-c] ピリジン-7-カルボキサミド
	392	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) -N-メチルチエノ[2, 3-c] ピリジン-7-カルボキサミド
	393	4-(4-((5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -1-イル)チエノ[2, 3-c] ピリジン-7-カルボキサミド
	394	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(ジフルオロメチル)イソキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	395	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-(ジフルオロメチル)キノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	396	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(4-(ジフルオロメチル)キノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0 1 3 4】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	397	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(8-(ジフルオロメチル)キノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	398	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-(ジフルオロメチル)チエノ[2, 3-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	399	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-(ジフルオロメチル)チエノ[2, 3-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	400	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(ジフルオロメチル)イソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	401	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-(ジフルオロメチル)キノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0135】

10

20

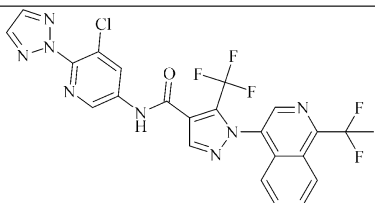
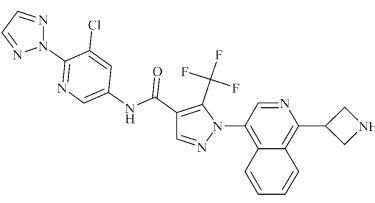
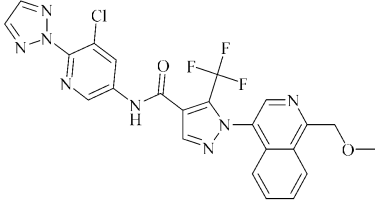
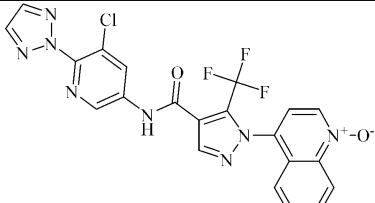
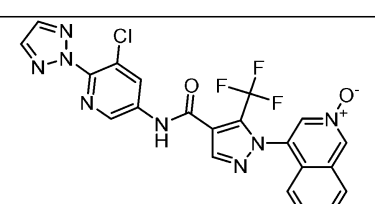
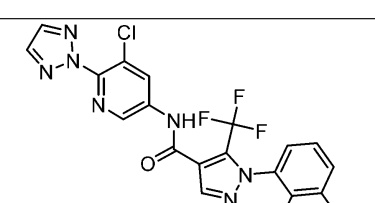
30

40

50

【表 1 - 6 6】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	402	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(1, 1-ジフルオロエチル) イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	403	1-(1-(アゼチジン-3-イル)イソキノリン -4-イル)-N-(5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	404	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(メキシメチル)イソキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	405	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) キノリン1-オキシド
	406	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン2-オキシド
	407	5-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン2-オキシド

【0136】

10

20

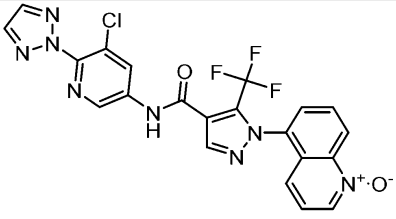
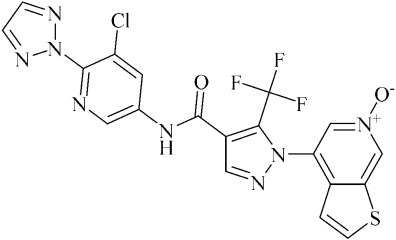
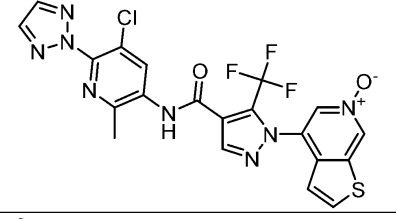
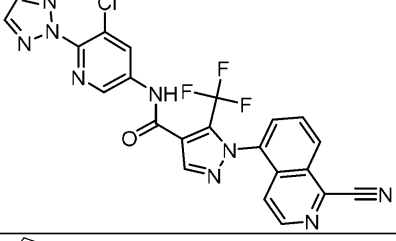
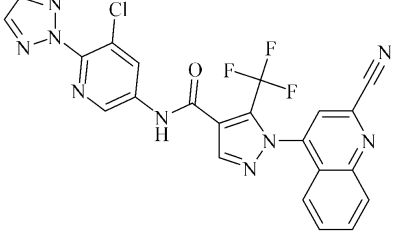
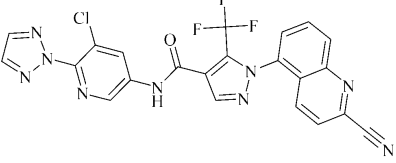
30

40

50

【表 1 - 6 7】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	408	5-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル)キノリン1-オキシド
	409	4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2, 3-c] ピリジン6-オキシド
	410	4-(4-((5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール -1-イル)チエノ[2, 3-c] ピリジン6-オキシド
	411	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-シアノイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	412	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-シアノキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	413	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-シアノキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0137】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 8】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	414	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-シアノイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	415	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-シアノチエノ[2, 3-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	416	N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(7-シアノチエノ [2, 3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	417	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-メトキシキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	418	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	419	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-メチル-2-オキソ-1, 2- ジヒドロキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0138】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 9】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	420	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-メトキシキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	421	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-メトキシイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	422	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-エトキシイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	423	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-メチル-1-オキソ-1,2- ジヒドロイソキノリン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	424	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0139】

10

20

30

40

50

【表 1 - 70】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	425	N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	426	N-(5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(7-クロロチエノ [2,3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	427	(R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(3-ヒドロキシピロリジン-1- イル)イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	428	N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン -3-イル)-1-(1-オキソ-1,2- ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	429	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(メチルチオ)イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	430	N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1- イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	431	(S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1- イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0140】

10

20

30

40

50

【表 1-71】

(表 1 の続き)

構造	化合物番号	化合物名
	432	(R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1- イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	433	N-(5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1-(7- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ [2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	434	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-メチルチエノ[2, 3-c]ピリジン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	435	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(7-シクロプロピルチエノ[2, 3-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	436	(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	437	(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	438	(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(4-オキソテトラヒドロフラン -2-イル)イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

20

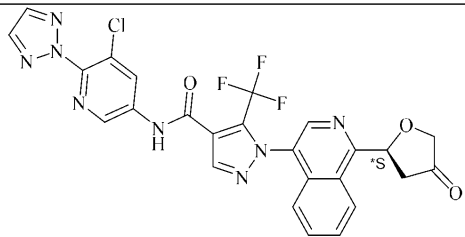
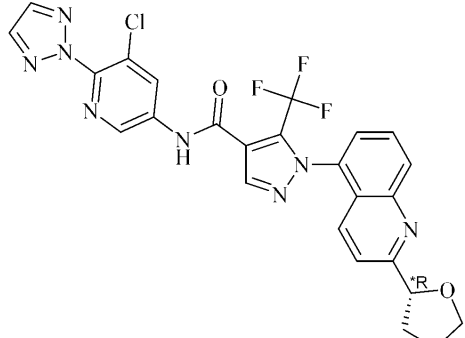
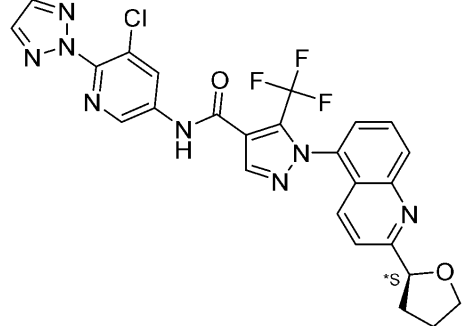
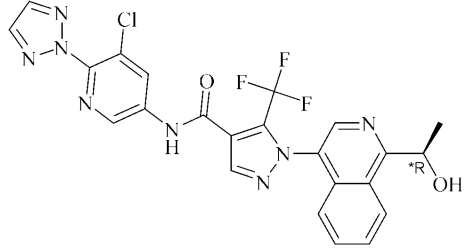
30

40

【 0 1 4 1 】

【表 1 - 7 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	439	(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(4-オキソテトラヒドロフラン -2-イル)イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	440	(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル) キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	441	(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル) キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	442	(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0142】

10

20

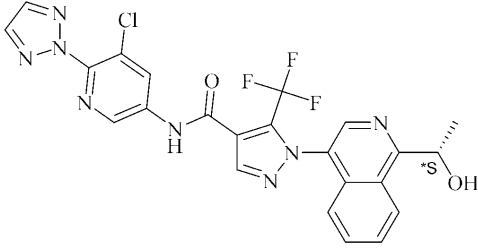
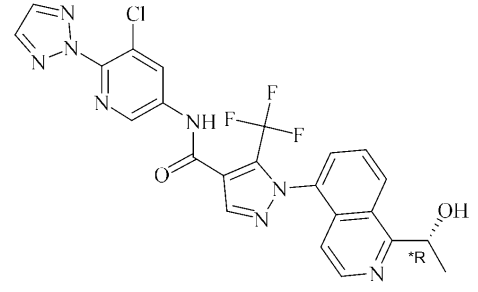
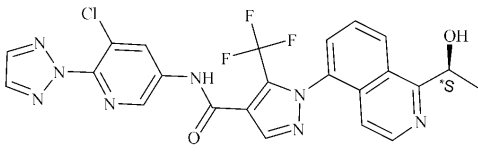
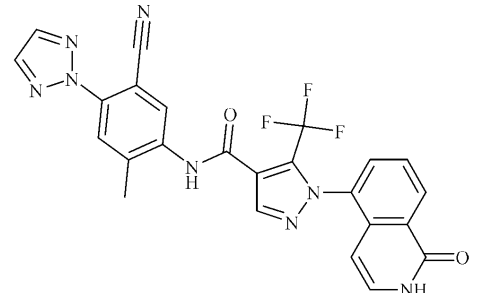
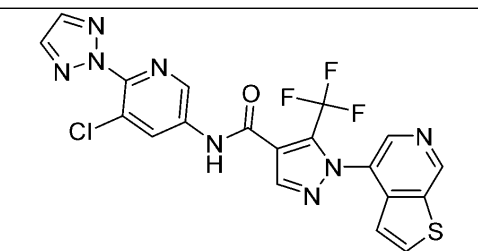
30

40

50

【表 1 - 7 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	443	(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン -4-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	444	(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	445	(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン -5-イル)-5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	446	N-(5-シアノ-2-メチル-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)-1-(1-オキソ-1, 2- ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	447	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0143】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物 番号	化合物名
	448	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	449	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
	450	N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

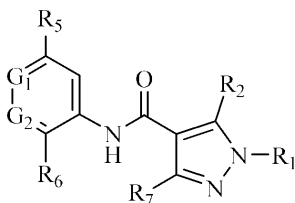
20

【0144】

更なる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、

【0145】

【化9】



式 (I)

30

N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオ

50

ロメチル) ピリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (3-メチルイソキノリン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-クロロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (4-(2-アミノピリミジン-4-イル) - 3-クロロフェニル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 5-イソブチル-1 - (キノリン-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 5-エチル-1 - (キノリン-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-クロロ-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-8-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イ

10

20

30

40

50

- ル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (6 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (3 - クロロ - 4 - (3 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (3 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (3 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - メチルイソキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (ベンゾフラン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メトキシエチル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (6 - メチルイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (3 - クロロ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (6 - シアノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イ

10

20

30

40

50

- ル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (1, 1 - ジオキシドイソチアゾリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (3 - クロロ - 4 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 メチル 3 - クロロ - 5 - (3 - クロロ - 5 - (1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリンアミド) ピコリネート、
 N - (5 - クロロ - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (3 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (3 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (5 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (3 - クロロ - 4 - (3 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 - (イソキノリン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 3 - クロロフェニル) - 1 - (イソ

10

20

30

40

50

キノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (3-シアノ-4 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-フルオロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N - (3-シアノ-4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (チアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5-メチル-1 - (キノリン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (3-メチルキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1-メチルイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (6-フルオロキノリン-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (1H-インダゾール-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N - (5-クロロ-6 - (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6 - (1H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N - (4-アミノブチル) - 3-クロロ-5 - (1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリンアミド、
1 - (イソキノリン-4-イル) - N - (2-メチル-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル 6-クロロ-4 - (1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート、

メチル 4 - (1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート

N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3

50

－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、
N－(2－シアノピリジン－4－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル)ピリジン－3－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－シクロプロポキシピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－((1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)ピリジン－3－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

N－(5－シアノ－6－エトキシピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノピリジン－3－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(4－アミノブトキシ)－5－シアノピリジン－3－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

20

N－(5－シアノ－6－メトキシピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(8－クロロ－3－オキソ－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン－6－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－シクロプロポキシピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

30

N－(5－シアノ－6－(1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(チエノ [3, 2－c] ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(オキサゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

40

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(シンノリン－4－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(フロ [3, 2－c] ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(8－クロロ－4－メチル－3－オキソ－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [b]

50

[1, 4] オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1, 6-ナフチリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-(4-アミノブチル)ピペラジン-1-カルボニル)-5-シアノピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノキサリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-メチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

tert-ブチル-2-(5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、

N-(3-(メチルスルホニル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1, 5-ビス(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - (メチルスルホニル) - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - (アゼチジン - 2 - イル) キノリン - 5 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - N - (2, 5 - ジメチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - メチル - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジエチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (ジフルオロメチル) キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 5 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - シアノキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - クロロキノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - クロロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

5 - (4 - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル) カルバモイル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(1, 6-ナフチリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(1-(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ [d] チアゾール-4-イル) -N-(5-シアノ-2-メチル-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル) キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N-(5-クロロ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イソキノリン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N-(5-クロロ-6-(5-シアノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) フェニル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸、

N-(1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) -1-(キノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1-(1-(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

1-(ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-4-イル) -N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3

50

－イル)－1－(2－メチルチエノ[3, 2-b]ピリジン－7－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－(アゼチジン－3－イル)イソキノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(イミダゾ[1, 5-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(3－クロロ－5－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)ピリジン－2－イル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸、

N－(5－メトキシ－6－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(4－アミノブチル)－3－シアノ－5－(1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)ピコリンアミド、
2－シアノ－4－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)安息香酸

N－(4－(4－(アミノメチル)－1H－ピラゾール－1－イル)－3－メチルフェニル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(2－アミノキノリン－4－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－メチル－1H－インダゾール－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アミノイソキノリン－5－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－メチル－6－(1－メチル－1H－テトラゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－メチル－1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－エトキシイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－(アゼチジン－2－イル)イソキノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(2－アミノキノリン－5－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アセチルイソキノリン－5－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（ 4－（ジフルオロメチル）キノリン－ 5－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（ 1－（ピロリジン－ 2－イル）イソキノリン－ 4－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（イソキノリン－ 4－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（イミダゾ [1， 2－b] ピリダジン－ 6－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

1－（ 1－アミノイソキノリン－ 4－イル）－ N－（ 2， 5－ジメチル－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（ 1－メトキシイソキノリン－ 5－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

1－（ 2－アミノキノリン－ 5－イル）－ N－（ 5－シアノ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

2－（ 2－クロロ－ 4－（ 1－（キノリン－ 5－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド）フェニル）－ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（ 1－（メチルチオ）イソキノリン－ 4－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 3－フルオロ－ 1－（キノリン－ 5－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－シアノ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 1－（ 2－メチルベンゾ [d] チアゾール－ 4－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

1－（ 3－クロロ－ 5－（ 1－（キノリン－ 5－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド）ピリジン－ 2－イル）－ 1 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 5－シアノ－ 1－（キノリン－ 5－イル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

1－（ 7－メチルピラゾロ [1， 5－a] ピリジン－ 4－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ N－（ 2－（トリフルオロメチル）ピリジン－ 4－イル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 6－（ 2 H－ [1， 2， 3] トリアゾロ [4， 5－c] ピリジン－ 2－イル）－ 5－クロロピリジン－ 3－イル）－ 1－（キノリン－ 5－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

1－（ 2－アセチルキノリン－ 4－イル）－ N－（ 5－クロロ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3－イル）－ 5－（トリフルオロメチル）－ 1 H－ピラゾール－ 4－カルボキサミド、

N－（ 5－シアノ－ 6－（ 2 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 2－イル）ピリジン－ 3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(2－メチルベンゾ[d]チアゾール－7－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(5－(アミノメチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)－5－クロロピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(2－(アゼチジン－2－イル)キノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(1－エトキシエチル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

メチル1－(3－クロロ－5－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)ピリジン－2－イル)－1H－1,2,3－トリアゾール－4－カルボキシレート

1－(イミダゾ[1,2-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－N－(2－(トリフルオロメチル)ピリジン－4－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－2－エチル－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(イミダゾ[1,2-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(2－(ジフルオロメチル)チエノ[2,3-c]ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－メトキシ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(2－メトキシキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール－7－イル)－N－(5－クロロ－2－メチル－6－(1H－ピラゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(2,5－ジメチル－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－オキソ－1,2－ジヒドロイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イル)－N－(5－クロロ－2－メチル－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(5－(メトキシメチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(2H－[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン－2－イル)－5－クロロピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(2－メチル－[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

20

30

40

50

3 - (3 - シアノ - 5 - (1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸、

1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

メチル 2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) フェニル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - クロロ - 4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

20

メチル 3 - クロロ - 5 - (1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリネート、

N - (6 - (1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

30

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (ジメチルアミノ) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - (ジフルオロメチル) キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

(* R) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (4 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) イソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフル

50

オロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - フルオロイソキノリン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

5 - (4 - ((5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) イソキノリン - 1 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (メチルアミノ) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

20

(* S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (1 - ヒドロキシエチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (1, 1 - ジフルオロエチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

30

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メトキシイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(* S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (4 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

(* S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

50

N- (5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1- (5-オキソピロリジン-2-イル) イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル-3- (3-シアノ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート、

N- (5-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1, 5-ナフチリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (5- (ジメチルアミノ) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (4- (アミノメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノイソキノリン-4-イル) -N- (5-シアノ-2-メチル-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) -N- (5-クロロ-2-フルオロ-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1- (N-メチルホルムアミド) メチル) イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1, 7-ナフチリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-2-メチル-6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(1 H-ピロール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

5-ブromo-N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-シアノキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

1-(1-(1, 4-ジオキサン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-

10

20

30

40

50

クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-ブromo-6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ジフルオロメチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(メトキシメチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(1-ヒドロキシエチル)キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

1 - (ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-フルオロキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4 - (4 - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン6-オキシド、

1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) - N - (5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (キナゾリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-2-メチル-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) - 1 - (8-フルオロイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-2-メチル-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*R) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1 - (1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1-シアノイソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) -

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-2-メチル-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-メチル-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(ジフルオロメチル)チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(4-(メトキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(4-(4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-クロロフェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(ジフルオロメチル)キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－2－フルオロ－4－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－1－(8－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*R)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(ヒドロキシメチル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(3－メチルチエノ[3, 2-b]ピリジン－7－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d]オキサゾール－4－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(4－フルオロナフタレン－1－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(3－クロロ－4－(4－(ヒドロキシメチル)－1H－ピラゾール－1－イル)フェニル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(8－アミノキノリン－5－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

4－(4－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)カルバモイル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－1－イル)キノリン1－オキシド、

N－(5－シアノ－6－(4－(ヒドロキシメチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

メチル2－シアノ－4－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)ベンゾエート、

N－(6－(5－アミノ－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル)－5－クロロピリジン－3－イル)－1－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(4－シアノ－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アミノイソキノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール－7－イル)－N－(5－シアノー2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(5－アミノ－1－メチル－1H-ピラゾール－3－イル)－5－シアノピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(4－(ヒドロキシメチル)－1H-ピラゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(3－メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

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

N－(5－シアノー6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノー6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(チエノ [3, 2-d] ピリミジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロ－1－ヒドロキシイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イル)－N－(5－シアノー6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノー6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(ピロロ [1, 2-a] ピラジン－1－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール－7－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4－カルボキサミド、

4－(4－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)カルバモイル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－1－イル)イソキノリン－1－カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1, 7-ナフチリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノイソキノリン-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (7- (1-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

40

メチル 2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート、

N- (5-クロロ-6- (4- (ジメチルアミノ) メチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-ブromo-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-

50

ル-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-シアノイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-シアノ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(4-アミノナフタレン-1-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(2-Dキノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(2-D-キノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)－1－(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N－(5-ブromo-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

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

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(8-フルオロイソキノリン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N－(5-クロロ-6-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(キノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(8-フルオロイソキノリン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール-7-イル)－N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－5-(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(5-フルオロナフタレン-1-イル)－5-(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(8-フルオロイソキノリン-4-イル)－5-(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル)－5-(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

1- (ベンゾ [d] チアゾール-7-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (4- (ヒドロキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (ベンゾ [d] チアゾール-7-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (フロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4- (4- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-カルボキサミド、

1- (7- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノイソキノリン-4-イル) -N- (5-ブromo-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N- (2-モルホリノピリジン-4-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (2-メトキシピリジン-4-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (1-アミノイソキノリン-4-イル) -N- (5-クロロ-2-メチル-6- (4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-エチニル-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)

10

20

30

40

50

) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 (* R) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - クロロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 (* S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - シアノチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 4 - (4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - シクロプロピルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - シアノチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 4 - (4 - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - クロロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

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

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-クロロ-N,N-ジメチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(2-シアノピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-クロロ-N-メチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

20

1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

30

メチル3-クロロ-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート、

1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N-(2-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)

50

ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドからなる群から選択される化合物、

又はその医薬的に許容可能な塩形態を対象とする。

【0146】

医療において使用する場合、式(I)の化合物の塩とは、非毒性の「医薬的に許容可能な塩」を指す。しかし、他の塩が式(I)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩形態の調製において有用である場合もある。式(I)の化合物の好適な医薬的に許容可能な塩としては、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸のような医薬的に許容可能な酸の溶液と混合することにより形成され得る酸付加塩が挙げられる。更に、式(I)の化合物が酸性部分を有する場合、その好適な医薬的に許容可能な塩としては例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩又はマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、及び第四級アンモニウム塩などの、好適な有機リガンドと形成される塩を挙げる事ができる。したがって、代表的な医薬的に許容可能な塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物塩、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシラート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ハイドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物塩、イソチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモン酸塩(エンボナート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、及び吉草酸塩が挙げられる。

【0147】

医薬的に許容可能な塩の調製に使用することができる代表的な酸及び塩基としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギニン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-樟脳酸、カンホスルホン酸、(+)-(1S)-カンホ-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸を含む酸、並びに、アンモニア、L-アルギニン、ベネタミン(benethamine)、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-

モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び水酸化亜鉛を含む塩基が挙げられる。

【0148】

本発明の実施形態には、式(I)の化合物のプロドラッグが含まれる。一般的には、このようなプロドラッグは、インビボで必要な化合物に容易に変換可能な化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明の処置又は予防の方法の実施形態において、「投与すること」という用語には、具体的に開示された化合物による、又は具体的には開示されていない場合もあるが患者への投与後にインビボで特定の化合物に変換される化合物による、記載された様々な疾患、状態、症候群及び障害の処置又は予防が包含される。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製に関する通常の手順は、例えば、「Design of Prodrugs」, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0149】

本発明の実施形態に基づく化合物が少なくとも1個のキラル中心を有する場合、それに応じて化合物はエナンチオマーとして存在し得る。化合物が2つ以上のキラル中心を有する場合、ジアステレオマーとして追加的に存在してもよい。かかる異性体及びその混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。更に、化合物の結晶型の中には、多形として存在できるものもあり、それ自体本発明に含まれることが意図される。加えて、化合物の中には、水との溶媒和物（すなわち、水和物）又は一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成できるものもあり、このような溶媒和物もまた、本発明の範囲に包含されることが意図される。当業者は、本明細書で用いる「化合物」という用語が、式(I)の化合物の溶媒和物を含むことを理解するであろう。

【0150】

本発明の特定の実施形態に基づく化合物の調製プロセスにより立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの従来技術により分離することができる。化合物はラセミ体で調製されてもよく、又は個々のエナンチオマーをエナンチオ選択的合成若しくは分解のいずれかにより調製することもできる。化合物は、例えば、(-)-ジ-*p*-トルオイル-d-酒石酸及び／又は(+)-ジ-*p*-トルオイル-l-酒石酸などの光学活性酸と塩を形成させた後に、分別結晶化を行い、遊離塩基を再生させることによりジアステレオマー対を形成させるなどの標準的技術により、それら化合物の成分であるエナンチオマーに分解することができる。化合物はまた、ジアステレオマーのエステル又はアミドを形成した後、クロマトグラフィー分離を行い、キラル補助剤を除去することにより、分解することもできる。あるいは、化合物をキラルHPLCカラムを用いて分解してもよい。

【0151】

本発明の一実施形態は、式(I)の化合物の(+)-エナンチオマーを含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になる医薬組成物を含む組成物を対象とし、当該組成物は、当該化合物の(-)-異性体を実質的に含まない。本文脈において、実質的に含まないとは、下式で算出される(-)-異性体が、約25%未満、好ましくは約10%、より好ましくは約5%、更により好ましくは約2%未満、及び更により好ましくは約1%未満であることを意味する。

【0152】

【数1】

$$\% (+)\text{-エナンチオマー} = \frac{(\text{質量}(+)\text{-エナンチオマー})}{(\text{質量}(+)\text{-エナンチオマー}) + (\text{質量}(-)\text{-エナンチオマー})} \times 100$$

【0153】

本発明の別の実施形態は、式(I)の化合物の(-)-エナンチオマーを含む、それか

らなる、及びそれから本質的になる医薬組成物を含む組成物であって、当該化合物の（＋）－異性体を実質的に含まない、組成物である。本文脈において、実質的に含まないとは、下式で算出される（＋）－異性体が、約 25 % 未満、好ましくは約 10 % 未満、より好ましくは約 5 % 未満、更により好ましくは約 2 % 未満、更により好ましくは約 1 % 未満であることを意味する。

【0154】

【数 2】

$$\%(-)\text{-エナンチオマー} = \frac{(\text{質量}(-)\text{-エナンチオマー})}{(\text{質量}(+)\text{-エナンチオマー}) + (\text{質量}(-)\text{-エナンチオマー})} \times 100$$

10

【0155】

本発明の範囲内で、任意の 1 つ又は 2 つ以上の元素が、特に式（I）の化合物に関して言及される場合、天然に存在するか又は合成で生成されたかのいずれかでの、また天然存在度であるか又は同位体濃縮形態かのいずれかでの、その元素の全ての同位体及び同位体混合物を含むものとする。例えば、水素への言及には、その範囲内に ^1H 、 ^2H （D）、及び ^3H （T）が含まれる。同様に、炭素及び酸素への言及は、それらの範囲内に ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C 、並びに ^{16}O 及び ^{18}O がそれぞれ含まれる。かかる同位体は、放射性同位体であってもよく、又は非放射性同位体であってもよい。式（I）の放射性標識化合物は、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、及び ^{82}Br からなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の放射性同位体を含んでもよい。好ましくは、放射性同位体は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、及び ^{18}F からなる群から選択される。

20

【0156】

本発明の種々の実施形態の化合物を調製するための任意のプロセスにおいて、関連する分子のいずれかにおける感受性基又は反応性基を保護することが必要であり、かつ／又は望ましい場合がある。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition, J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; and T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999 に記載される保護基などの、従来の保護基によって達成することができる。保護基は、その後の便利な段階において、当該技術分野で既知の方法を用いて除去することができる。

30

【0157】

本発明の実施形態の化合物（その医薬的に許容可能な塩及び医薬的に許容可能な溶媒和物を含む）は単独で投与することができるが、これらの化合物は、一般的には、意図された投与経路及び標準的な薬学的又は獣医学的な慣行の観点から選ばれる、医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な賦形剤及び／又は医薬的に許容可能な希釈剤との混合物として投与される。したがって、本発明の特定の実施形態は、式（I）の化合物及び少なくとも 1 つの医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な賦形剤、及び／又は医薬的に許容可能な希釈剤を含む薬学的及び獣医学的組成物を対象とする。

40

【0158】

一例として、本発明の実施形態の医薬組成物では、式（I）の化合物は、任意の好適な結合剤、潤滑剤、懸濁化剤、コーティング剤、可溶化剤、及びそれらの組み合わせと混合することができる。

【0159】

本発明の化合物を含む固体の経口投与形態、例えば、錠剤又はカプセルを、必要に応じて 1 回につき少なくとも 1 つの投与形態で投与することができる。持続放出性製剤で化合

50

物を投与することも可能である。

【0160】

本発明の化合物が投与され得る追加の経口形態としては、エリキシル剤、溶液剤、シロップ剤、及び懸濁剤が挙げられ、各々が任意選択で香味剤及び着色剤を含有する。

【0161】

あるいは、式（I）の化合物は、吸入（気管内又は経鼻的に）により、又は座薬若しくはペッサリーの形態で投与することができる。あるいは、式（I）の化合物は、ローション、溶液、クリーム、軟膏若しくは散布剤として局所的に塗布することもできる。例えば、式（I）の化合物は、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性エマルジョンを含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になるクリームに添加することができる。式（I）の化合物は、クリームの約1重量％～約10重量％の濃度で、必要に応じて任意の安定剤及び保存剤と共にワックス又は軟パラフィン基剤を含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になる軟膏に添加することもできる。投与の代替手段としては、皮膚又は経皮貼付剤を使用することによる経皮投与が挙げられる。

10

【0162】

本発明の医薬組成物（本発明の化合物単独と同様に）は、非経口的に、例えば、陰茎海綿体内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、又は髄腔内に注入することができる。この場合、組成物はまた、好適な担体、好適な賦形剤、及び好適な希釈剤のうちの少なくとも1つを含む。

【0163】

非経口投与について、本発明の医薬組成物は、例えば、溶液を血液と等張に保つうえて十分な塩及び単糖などの他の物質を含んでもよい滅菌水溶液の形態で最もよく使用される。

20

【0164】

口腔又は舌下投与では、本発明の医薬組成物を、従来法で製剤することができる錠剤又はトローチ剤の形態で投与することができる。

【0165】

更なる例として、活性成分として式（I）の化合物の少なくとも1つを含有する医薬組成物を、従来の製薬学的配合技術に従って、化合物と、医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な希釈剤、及び／又は医薬的に許容可能な賦形剤とを混合することによって調製することができる。担体、賦形剤、及び希釈剤は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口など）に応じ、広範な形態を取ることができる。それゆえに、懸濁液、シロップ剤、エリキシル剤及び溶液などの液体経口製剤の場合、好適な担体、賦形剤及び希釈剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、安定剤、着色剤及びこれらに類するものが挙げられる。散剤、カプセル剤及び錠剤などの固体経口製剤の場合、好適な担体、賦形剤及び希釈剤としては、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤及びこれらに類するものが挙げられる。吸収及び崩壊の主要部位を調節するために、経口固体製剤を糖などの物質で任意にコーティングするか、又は腸溶性コーティングを施すことができる。非経口投与の場合、担体、賦形剤及び希釈剤は、通常、滅菌水を含み、組成物の溶解度及び保存性を高めるために他の成分を添加してもよい。注射用懸濁剤又は溶剤はまた、水性担体を、適切な添加剤、例えば、可溶化剤及び保存剤と共に使用して、調製することもできる。

30

【0166】

式（I）の化合物又はその医薬組成物の治療有効量としては、1日当たり約1～約（4回）のレジメンで、平均的なヒト（70kg）について、約0.1mg～約3000mgの用量範囲又はその中の任意の特定の量若しくは範囲、特に、約1mg～約1000mg又はその中の任意の特定の量若しくは範囲、あるいはより特定のには、約10mg～約500mg又はその内側の任意の特定の量若しくは範囲の有効成分が挙げられるが、式（I）の化合物の治療有効量は、処置される疾患、症候群、病状、及び障害に応じて変化することは当業者には明らかである。

40

【0167】

50

経口投与では、医薬組成物は、約1.0、約10、約50、約100、約150、約200、約250、及び約500mgの式(I)の化合物を含有する錠剤の形態で提供されることが好ましい。

【0168】

本発明の一実施形態は、約25mg～約500mgの量で式(I)の化合物を含む、経口投与用医薬組成物を対象とする。

【0169】

有利なことに、式(I)の化合物は、1日用量を単回で投与してもよく、1日の総投与量を1日に2回、3回、及び(4回)での分割用量で投与してもよい。

【0170】

式(I)の化合物の投与される最適投与量は容易に決定することができ、用いられる具体的な化合物、投与形態、製剤の強度、及び疾患、症候群、状態、又は障害の進行状態によって変動する。加えて、処置される具体的な対象に関連する要因、例えば、対象の性別、年齢、体重、食事及び投与タイミングにより、適切な治療レベル及び所望の治療効果を得るために用量を調節する必要が生じる。したがって、上記の投与量は平均的な場合の例である。当然、より高いか又はより低い投与量範囲が有効である個々の例が存在することができ、これらも本発明の範囲内に含まれる。

【0171】

式(I)の化合物は、これを必要とする対象に使用することが求められる場合にはいつでも、上記の組成物及び投与レジメンのいずれかによって、又は当技術分野において確立されているそれらの組成物及び投与レジメンによって投与することができる。

【0172】

一実施形態において、本発明のMALT1阻害剤による処置から利益を享受し得る癌としては、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、リンパ性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病(CML)、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、脳(神経膠腫)、膠芽腫、乳癌、結腸直腸癌/結腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膵臓癌、肝癌、腎臓癌、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、髓芽腫、神経芽腫、子宮頸癌、腎癌、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、口腔癌、口の癌、並びにGIST(消化管間質腫瘍)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0173】

別の実施形態において、本発明のMALT1阻害剤は、自己免疫疾患及び炎症性疾患、例えば、関節炎、炎症性腸疾患、胃炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、脾炎、クローン病、セリアック病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、リウマチ熱、痛風、臓器若しくは移植拒絶反応、慢性同種移植拒絶反応、急性又は慢性移植片対宿主病、アトピー性皮膚炎を含む皮膚炎、皮膚筋炎、乾癬、ベーチェット病、ブドウ膜炎、重症筋無力症、グレーブス病、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、水疱症、抗体媒介性血管炎症候群、免疫複合体性血管炎、アレルギー障害、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、囊胞性線維症、肺炎、肺水腫を含む肺疾患、塞栓症、線維症、サルコイドーシス、高血圧症及び気腫、珪肺症、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、BENTA病、ペリリウム症、並びに多発性筋炎を含むがこれらに限定されない、免疫疾患の処置に使用することができる。

【0174】

本発明の別の実施形態において、本発明の化合物は、1つ又は2つ以上の他の医薬品と組み合わせて、より特定のには、他の抗癌剤、例えば、化学療法剤、抗増殖剤若しくは免

10

20

30

40

50

疫調節剤、又は癌治療における補助剤、例えば免疫抑制剤若しくは抗炎症剤と組み合わせ
て用いられてもよい。

【0175】

本発明の化合物の可能な組み合わせとしては、イブルチニブなどのBTK（ブルトン型
チロシンキナーゼ）阻害剤、SYK阻害剤、PKC阻害剤、PI3K経路阻害剤、BCL
ファミリー阻害剤、JAK阻害剤、PI3Kキナーゼ阻害剤、リツキシマブ、又は他のB細
胞抗原結合抗体、並びに免疫細胞リダイレクション（redirection）剤（例えば、ブリナ
ツモマブ又はCAR T細胞）、並びにダラツマブ、抗PD1抗体、及び抗PD-L1抗
体などの免疫調節剤が挙げられ得る。

【0176】

一般的な合成方法

本発明の代表的な化合物は、下記に述べる、以下のスキーム及び実施例に例示される一
般的な合成方法に基づいて合成することができる。スキームは実例であるため、本発明は
、これらのスキーム及び実施例に記載される化学反応及び条件によって限定されるものと
して解釈されるべきではない。これらの実施例の標的化合物に対する化合物の類似体は、
類似の経路に従って製造され得る。本開示の化合物は、本明細書に記載のように、医薬品
として有用である。スキーム及び実施例で用いられる様々な出発物質は、市販されている
か、又は十分に当業者の技能の範囲内である方法によって調製することができる。

【0177】

本明細書、特にスキーム及び実施例で使用される略語は、以下のとおりである。

【0178】

10

20

30

40

50

【表 2】

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
BINAP	2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン	
Boc	カルバミン酸tert-ブチル	
BuLi	ブチリチウム	
Cbz	カルバミン酸ベンジル	
DCM	ジクロロメタン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DME	エチレングリコールジメチルエーテル	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	10
Et	エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エチルアルコール	
FCC	フラッシュカラムクロマトグラフィー	
h	時間	
HATU	O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HCHO	ホルムアルデヒド	
HCl	塩酸	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
KCN	シアン化カリウム	
LCMS	質量分析計を備える高圧液体クロマトグラフィー	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	20
LiOH	水酸化リチウム	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メチルアルコール	
mg	ミリグラム	
min	分	
NaCN	シアン化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaOtBu	ナトリウムtert-ブトキシド	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
Pd/C	パラジウム炭素	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム	
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム	30
Pd(OAc) ₂	二酢酸パラジウム	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
p-TsOH	パラートルエンスルホン酸	
rt又はRT	室温	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TMSI	ヨードトリメチルシラン	
t-Bu	tert-ブチル	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
Xantphos	4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン	
Xphos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル	40

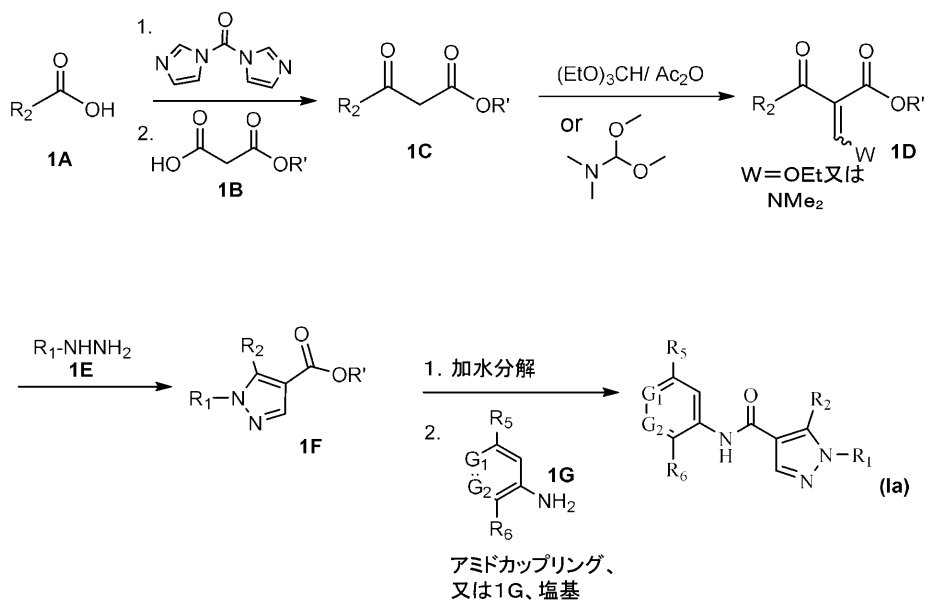
【0179】

R₇が水素である式 (I a) の化合物は、スキーム 1 に概説される方法に従って調製することができる。

【0180】

【化 10】

スキーム 1



10

【0181】

式 (1A) のカルボン酸をカルボニルジイミダゾールで処理し、続いて式 (1B) (式中、 R' は $\text{G}_1 \sim 4$ アルキルである) のマロン酸のモノエステル、及びイソプロピルマグネシウムクロリドなどの塩基を添加して、式 (1C) のケトエステルを得ることができる。無水酢酸中のオルトギ酸トリエチル又は 1, 1-ジメトキシー-N, N-ジメチルメタンアミンとの縮合により、式 (1D) の 2-エトキシメチリデン-3-オキシエステル (又は 2-((ジメチルアミノ)メチリデン-3-オキシエステル)を得ることができる。式 (1D) の化合物を式 (1E) のヒドラジンと反応させて、式 (1F) のピラゾールを得ることができる。アルコール共溶媒の存在下で水酸化ナトリウム水溶液で処理することによってエステル基の加水分解を行って、対応するカルボン酸中間体を得ることができ、続いてこれを式 (1G) の化合物とアミドカップリングすると、式 (I) の化合物に変換することができる。例えばピリジン中のオキシ塩化リンの存在下でアミドカップリングを行って、対応する酸塩化物を得て、続いて塩基の存在下で式 (1G) の化合物で処理することができる。一実施形態において、アミドカップリング反応は、限定するものではないがジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、HATUなどの好適なアミドカップリング試薬の存在下で行う。

20

30

【0182】

あるいは、式 (1G) の化合物及びカリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基で処理することにより、式 (1F) のピラゾールエステルを式 (I) の化合物に直接変換することができる。

【0183】

式 (Ia) の化合物 (式中、 R_7 は水素である) の代替経路をスキーム 2 に示す。

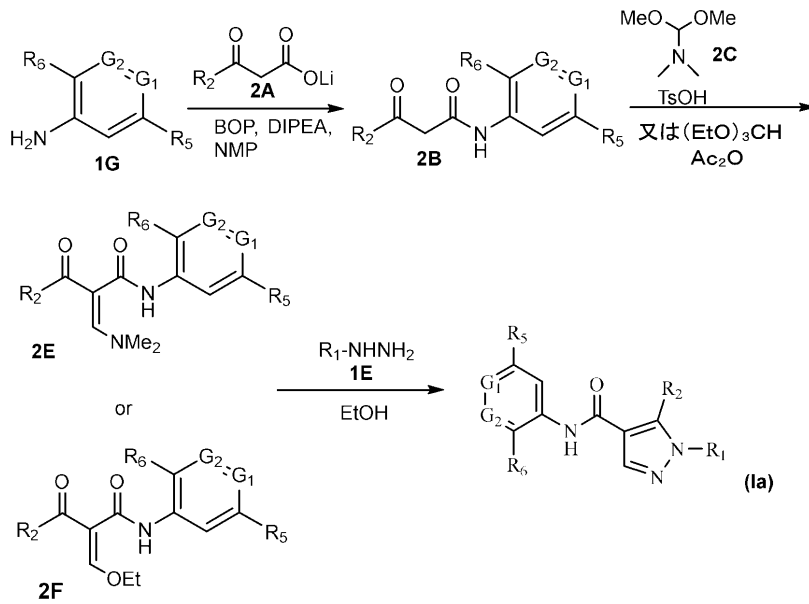
40

【0184】

50

【化 1 1】

スキーム 2



10

【0 1 8 5】

20

アニリン（1G）をBOPなどのカップリング試薬、DIPEAなどの塩基、及びNMPなどの溶媒の存在下で式（2A）のアセト酢酸リチウムとカップリングさせて、式（2B）の化合物を得ることができる。次いで、式（2B）の化合物をTsOHなどの酸の存在下でDMF-DMA（2C）と反応させるか、又はAcOH中のトリエトキシメタン（2D）と反応させて、それぞれ式（2E）又は式（2F）の化合物を得ることができる。次いで、式（2E）又は（2F）の化合物を式（1E）のヒドラジンで処理して、式（I）の化合物を得ることができる。

【0 1 8 6】

スキーム3は、本発明の式（I）の化合物の調製に有用な特定の式（1E）のヒドラジン中間体の調製を示す。

30

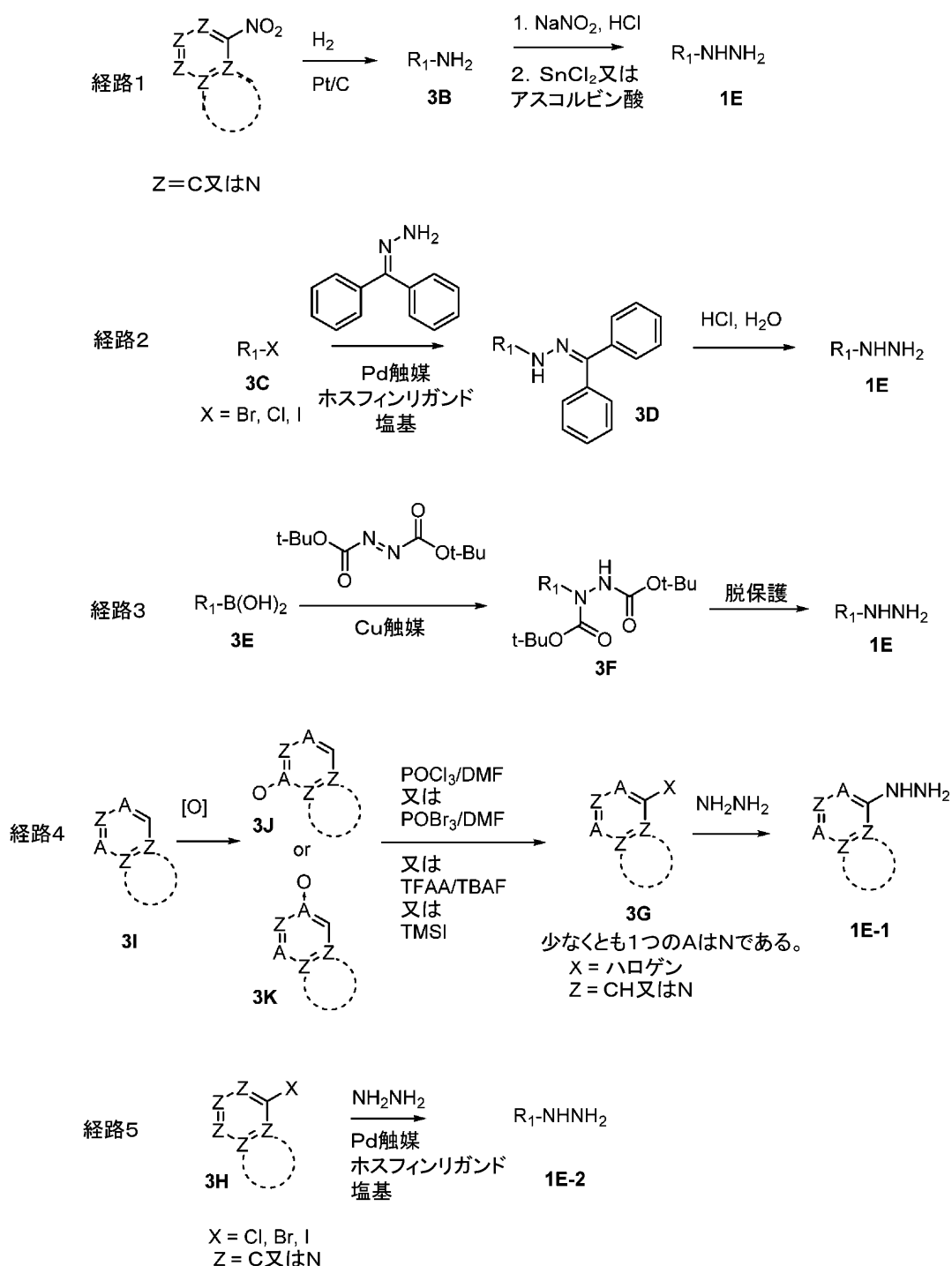
【0 1 8 7】

40

50

【化 1 2】

スキーム 3



【0188】

式(3B)のヘテロアールアミンを酸性条件下で亜硝酸ナトリウムで処理することにより、ヘテロアールジアゾニウム塩に変換することができる。この中間体を塩化スズ(II)又はアスコルビン酸などの還元剤を用いて還元して、式(1E)のヒドラジンを形成することができる。市販されていない式(3B)のヘテロアールアミンについては、水素及びPt/C又は他の従来のニトロ還元条件(経路1)を用いて、ヘテロニトロアレン(3A)を還元することによってそれら入手することができる。

【0189】

R_1 置換塩化物、臭化物、及びヨウ化物に、キサントホスなどの配位子及びナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下で、ベンゾフェノンヒドラジンとのパラジウム

触媒バックワルド・ハートウィッグ (Buchwald Hartwig) カップリングを供して、式 (3 D) のヒドラジンを形成することができる。酸性加水分解により、式 (1 E) のヒドラジンを得ることができる (経路 2)。

【0190】

R_1 置換ボロン酸はまた、経路 3 に示される経路によって式 (1 E) の化合物の前駆体として作用することができる。式 (3 E) のボロン酸に、 Cu^{2+} 触媒 ($Cu(OAc)_2$ 、 CH_2Cl_2 中の TEA など) による、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートへの付加を供して、式 (3 F) の中間体を得ることができ、これを酸性条件下で脱保護して、式 (1 E) の化合物を得ることができる。ヒドラジン官能基に対してオルト又はパラ位に窒素原子を有する式 (1 E-1) のヘテロアリアルヒドラジンは、ヒドラジン又はヒドラジン水和物でハロゲンを直接置換することにより調製することができる。市販されていない式 (3 G) の (ヘテロ) ハロアレンは、対応する (ヘテロ) アレン (3 I) から、mCPBA などの酸化剤を用いて N-オキシド (3 J) (又は (3 K)) を形成し、次いでこれを $POCl_3$ 及び DMF、 $POBr_3/DMF$ 、TFAA/TBAF、又は TMSI で処理することにより (ヘテロ) アレン 3 G に変換して調製することができる (経路 4)。あるいは、式 (3 H) のハロゲン化 (ヘテロ) アレンを、ヒドラジンとのパラジウム触媒クロスカップリングに供して、中間体 (1 E-2) を直接得ることができる (経路 5)。

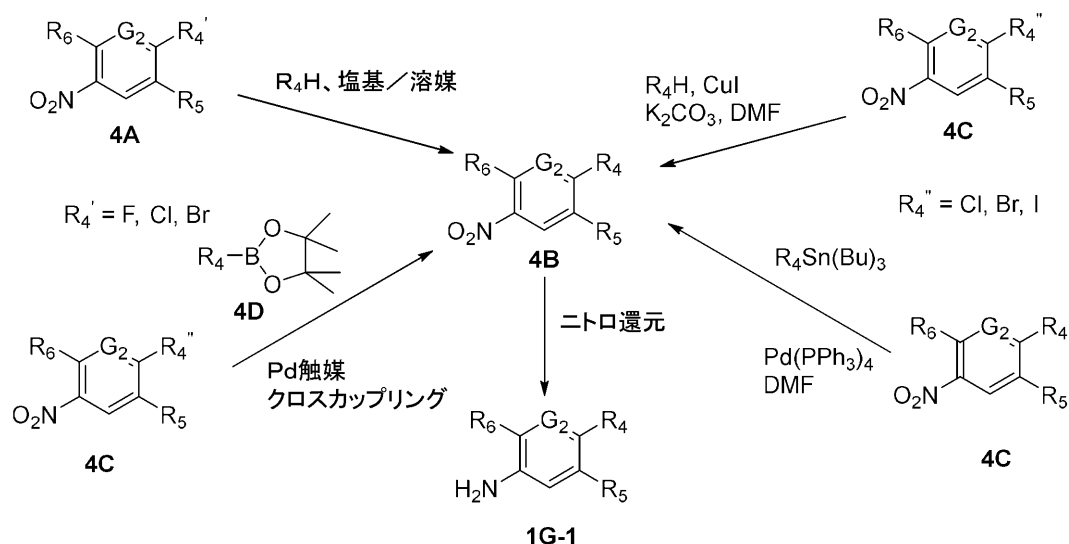
【0191】

スキーム 4 は、中間体 (1 G-1) (式中、 G_1 は $C(R_4)$ である) の合成に利用可能な複数の経路を示す。

【0192】

【化13】

スキーム 4



【0193】

化合物 (B-1) を、 Cs_2CO_3 などの塩基の存在下で DMF などの溶媒中で式 R_4H の化合物と反応させて、式 (4 B) の化合物を得ることができる。あるいは、式 (4 C) の化合物を、 $Pd(dppf)Cl_2$ 又は $Pd(PPh_3)_4$ を含むがこれらに限定されないパラジウム触媒の存在下で、DMF、ジオキサン／水などの好適な溶媒又は溶媒系中で式 (4 D) のホウ素試薬又は式 $R_4Sn(Bu)_3$ のスズ試薬などのクロスカップリング試薬と反応させて、式 (4 B) の化合物を生成することができる。別の好適な経路としては、式 (4 C) の化合物を CuI などのカップリング試薬の存在下で、 Cs_2CO_3 などの塩基を用いて、DMF などの溶媒中で式 R_4H の化合物と反応させて、式 (4 B) の化合物を得ることが挙げられる。式 (4 B) の化合物は、 Zn 又は Fe などの還元剤を用いて、 NH_4Cl の存在下で、 $MeOH$ などの溶媒中で式 (1 G-1) の化合物に還元する

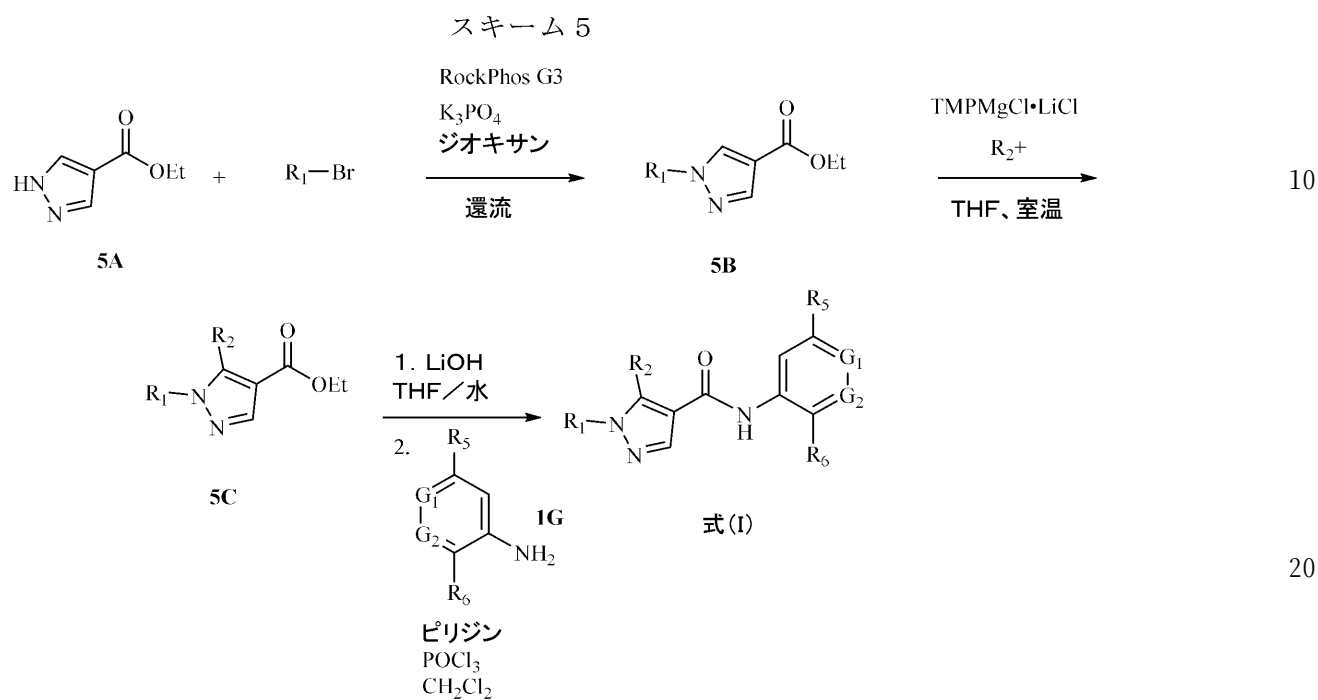
ことができる。

【0194】

スキーム5は、特定の式(I)の化合物(式中、R₆は水素以外である)の調製を示す。

【0195】

【化14】



【0196】

スキーム6は、本発明の特定の式(I)の化合物の調製を示す。

【0197】

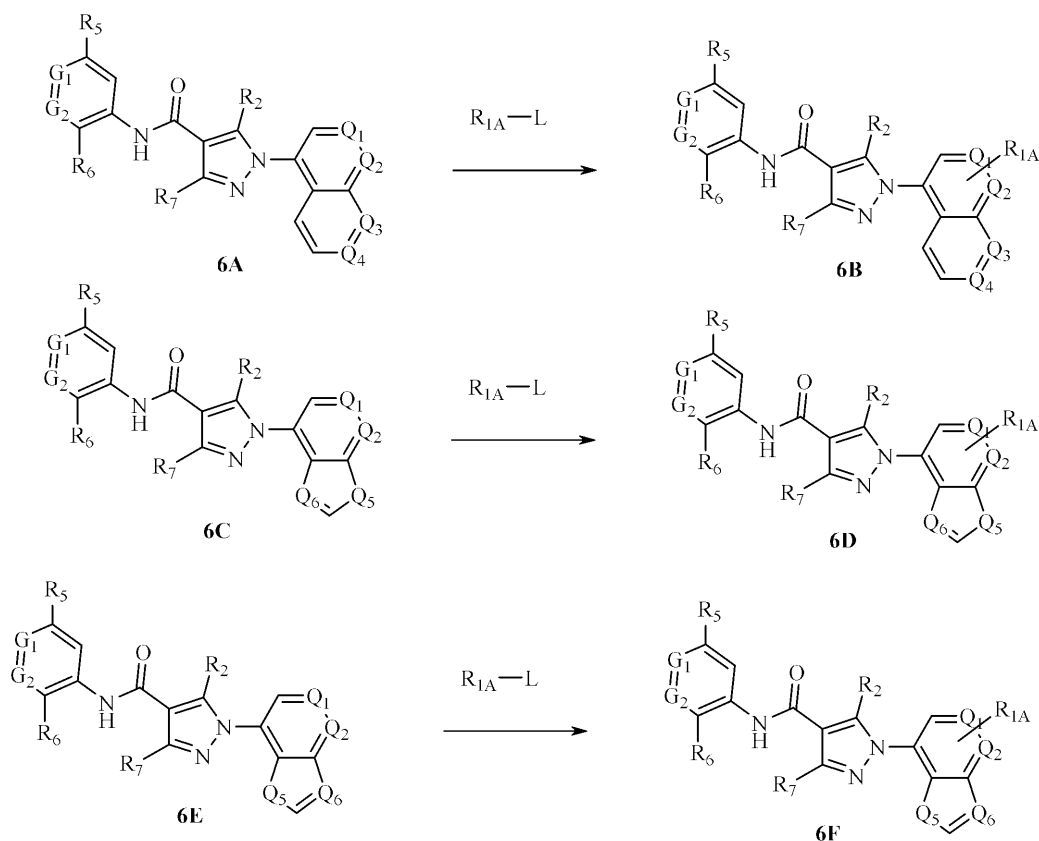
30

40

50

【化 15】

スキーム 6



【0198】

LがHである場合、式6A、6C、及び6Eの化合物のアルキル化は、青色LEDによる照射下で水と CH_3CN 又は $DMSO$ と TFA との混合物中での過硫酸アンモニウム及び $(IR[DF(CF_3)PPY])_2(DTBPY))PF_6$ による処理によって生成される $R_{1A}-L$ からのラジカル形成を介して行うことができる。

【0199】

あるいは、LがHである場合、式6A、6C、及び6Eの化合物のアルキル化は、青色LEDによる照射下で $MeOH$ 及び TFA 中での BPO 及び $(IR[DF(CF_3)PPY])_2(DTBPY))PF_6$ による処理によって生成される $R_{1A}-L$ からのラジカル形成を介して行うことができる。

【0200】

LがHである場合、式6A、6C、及び6Eの化合物のアルキル化は、水と CH_3CN 又は $DMSO$ と H_2SO_4 との混合物中での硫酸鉄(II)七水和物及び過酸化水素による処理によって生成される $R_{1A}-L$ からのラジカル形成により行うことができる。

【0201】

Lがスルホン酸亜鉛である場合、式6A、6C、及び6Eの化合物のアルキル化は、水と DCM と TFA との混合物中での $tert$ -ブチルヒドロペルオキシドによる処理によって生成される $R_{1A}-L$ からのラジカル形成を介して行うことができる。

【0202】

同様に、Lが $-COOH$ 又は BF_3 塩である場合、式6A、6C、及び6Eの化合物のアルキル化は、水と DCM 若しくは CH_3CN 又は $DMSO$ 又はジオキサンと TFA との混合物中での過硫酸アンモニウム及び硝酸銀による処理によって生成される $R_{1A}-L$ からのラジカル形成を介して行うことができる。

【0203】

式6A、6C及び6Eの化合物はまた、 DCM 又は THF 中の m -CPBAなどの酸化

剤による処理により、それらの対応するN-酸化物に変換することができる。上記N-酸化物は、THFなどの溶媒中で、トリメチルシリルシアニド及びDBUを用いて、それらの対応するオルト-CN誘導体に任意選択で変換することができる。上記N-オキシドはまた、トシル無水物、 Na_2CO_3 、及び適切に置換されたアルキル-OH又はシクロアルキル-OH試薬の作用によって、それらのアルコキシ又はシクロアルコキシ誘導体に変換することができる。

【0204】

あるいは、式6A、6C、及び6Eの化合物のN-酸化物は、任意選択で CHCl_3 などの溶媒中での POCl_3 の作用によって、それらの対応するオルトクロロ誘導体に変換ことができ、これらは本発明の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルチオ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ シクロアルキルチオ、及びイオウ結合複素環の調製のための中間体として使用することができる。同様に、オルトクロロ誘導体を適切に置換されたアミンと反応させて、本発明の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルチオ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ シクロアルキルチオ、又はN結合複素環を得ることができる。あるいは、オルトクロロ誘導体に、適切に置換された対応するアルキルボロン酸又はシクロアルキルボロン酸とのスズキ型反応を次の工程で供して、式(I)の化合物を形成することができる。

【0205】

具体的実施例

以下の実施例では、一部の合成生成物は、残留物として単離されているものとして列挙される。「残留物」という用語は、生成物が単離された物理的状态を限定するものではなく、例えば、固体、油状物、泡状物、ガム、シロップなどを含み得ることは、当業者には理解されるであろう。

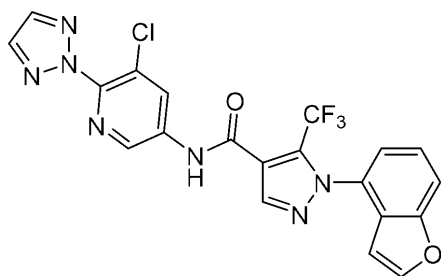
【0206】

(実施例1)

1-(ベンゾフラン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物34

【0207】

【化16】

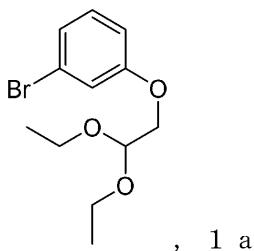


【0208】

A. 1-ブロモ-3-(2,2-ジエトキシエトキシ)ベンゼン, 1a

【0209】

【化17】



, 1a

【0210】

鉱油中の水素化ナトリウム(7.6g、純度60%、0.19mol)を、3-ブロモ

フェノール（30 g、0.17 mmol）及びDMF（200 mL）からなる0℃の（氷／水）溶液に何回かに分けて添加し、得られた混合物を0℃で10分間攪拌した。2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン（31 mL、0.21 mmol）を0℃で混合物に添加し、得られた混合物を120℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをFCC（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1）により精製して、化合物1a（50 g、99%）を無色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 7.18–7.04（m、3H）、6.89–6.82（m、1H）、4.82（t、J＝5.2 Hz、1H）、3.99（d、J＝5.2 Hz、2H）、3.83–3.72（m、2H）、3.69–3.58（m、2H）、1.26（t、J＝7.2 Hz、6H）。

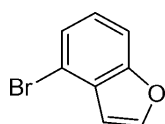
10

【0211】

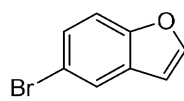
B. 4-ブロモベンゾフラン（1b）及び5-ブロモベンゾフラン（1c）

【0212】

【化18】



1b



1c

20

【0213】

ポリリン酸（PPA）（175 g、519 mmol）を、1-ブロモ-3-（2,2-ジエトキシエトキシ）ベンゼン、1a（50.0 g、173 mmol）及びトルエン（200 mL）からなる溶液にAr（g）雰囲気下で室温で添加した。得られた混合物を110℃で4時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これをFCC（石油エーテル：酢酸エチル＝20：1）により精製して、化合物1b及び1cの混合物（21 g、62%）を無色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 7.70（s、1H）、7.68（d、J＝2.0 Hz、1H）、7.61（d、J＝2.0 Hz、1H）、7.47（d、J＝8.0 Hz、2H）、7.43–7.34（m、2H）、7.18（t、J＝8.0 Hz、1H）、6.83（d、J＝1.2 Hz、1H）、6.76（d、J＝1.2 Hz、1H）。

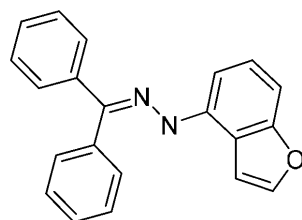
30

【0214】

C. 1-（ベンゾフラン-4-イル）-2-（ジフェニルメチレン）ヒドラジン、1d

【0215】

【化19】



, 1d

40

【0216】

化合物1b及び1c（21 g、53 mmol）、（ジフェニルメチレン）ヒドラジン（13 g、64 mmol）、酢酸パラジウム（II）（1.2 g、5.3 mmol）、Xphos（5.1 g、11 mmol）、水酸化ナトリウム（4.3 g、0.11 mmol）及びt-AmOH（150 mL）からなる混合物を100℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。懸濁液を濾過し、パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをFCC（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1）によ

50

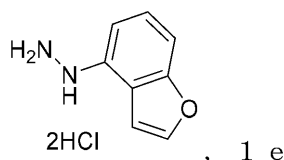
り精製して、化合物1 d (5.8 g、17%) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI) : $C_{21}H_{16}N_2O$ の質量計算値 312.13、 m/z 実測値 313.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 7.77 (s、1H)、7.66–7.60 (m、4H)、7.59–7.52 (m、2H)、7.43–7.29 (m、5H)、7.22–7.16 (m、1H)、7.05 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.98–6.95 (m、1H)、6.90 (d、J=8.0 Hz、1H)。LCMS (ESI) m/z M+1 : 313.0。

【0217】

D. ベンゾフラン-4-イルヒドラジン二塩酸塩、1 e

【0218】

【化20】



【0219】

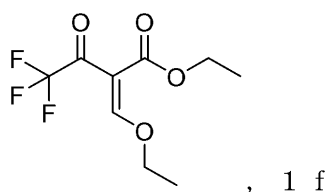
濃HCl (50 mL) を、1-(ベンゾフラン-4-イル)-2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジン、1 d (4.8 g、15 mmol) 及び EtOH (5 mL) からなる溶液に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これを水 (10 mL) に添加した。得られた混合物を2M NaOHでpH13に塩基性化し、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物1 e (1.1 g、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の工程で使用した。

【0220】

E. エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート、1 f

【0221】

【化21】



【0222】

エチル4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (30 g、162.9 mmol) を、無水酢酸 (50 mL) 中のトリエトキシメタン (72.4 g、488.8 mmol) の溶液に添加した。混合物を135℃で18時間攪拌した。褐色混合物を濃縮して、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート、1 f (38 g、97.1%) を褐色油状物として得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.23–1.33 (m、3H) 1.40 (dt、J=14.18、7.19 Hz、3H) 4.19–4.36 (m、4H) 7.66–7.87 (m、1H)。

【0223】

F. エチル1-(ベンゾフラン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、1 g

【0224】

10

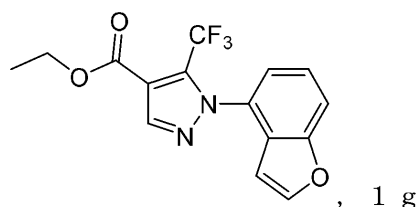
20

30

40

50

【化 2 2】



【0 2 2 5】

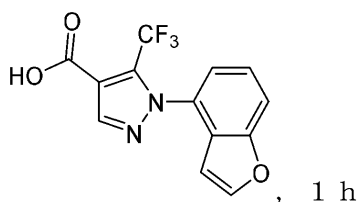
エチル 2- (エトキシメチレン) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (1.43 g, 5.97 mmol)、ベンゾフラン-4-イルヒドラジン二塩酸塩、1 e (1.10 g, 4.98 mmol)、トリエチルアミン (1.39 mL, 9.95 mmol)、及びエタノール (20 mL) からなる溶液を 80 °C で 16 時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 1 g (250 mg, 15%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) : C₁₅H₁₁F₃N₂O₃ の質量計算値 324.07、m/z 実測値 324.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 1H)、7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.68–7.63 (m, 1H)、7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.61 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H)、4.43–4.36 (m, 2H)、1.42–1.38 (m, 3H)。LCMS (ESI) m/z M+1 : 324.9。

【0 2 2 6】

G. 1- (ベンゾフラン-4-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 1 h

【0 2 2 7】

【化 2 3】



【0 2 2 8】

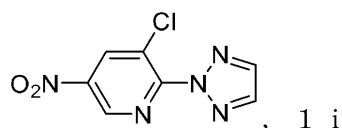
水酸化リチウム水和物 (97.1 mg, 2.31 mmol) 及び水 (5 mL) からなる溶液を、エチル 1- (ベンゾフラン-4-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 1 g (250 mg, 0.771 mmol) 及びエタノール (10 mL) からなる溶液に添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを水 (5 mL) に注ぎ、3 N HCl で約 pH 5 に酸性化した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを水 (5 mL) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥して、化合物 1 h (200 mg, 88%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) : C₁₃H₇F₃N₂O₃ の質量計算値 296.04、m/z 実測値 337.9 [M+H+CH₃CN]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.40 (br. s., 1H)、8.32 (s, 1H)、8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.53–7.41 (m, 2H)、6.76 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 1H)。

【0 2 2 9】

H. 3-クロロ-5-ニトロ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン, 1 i

【0230】

【化24】



【0231】

2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (50 g、259.08 mmol)、1H-1,2,3-トリアゾール (19.683 g、284.99 mmol)、炭酸カリウム (46.549 g、336.81 mmol)、及び CH₃CN (200 mL) の混合物を 40 °C に加熱し、一晚攪拌した。酢酸エチル (500 mL) を添加した。混合物を水 (500 mL × 2) 及び食塩水 (500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残留物を DCM (100 mL) で粉碎し、濾過し、固体を回収して、化合物 1 i (40 g、68%) をオフホワイト色固体として得た。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 225.9. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.40 (d、J = 2.0 Hz、1H)、9.15 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.33 (s、2H)。

10

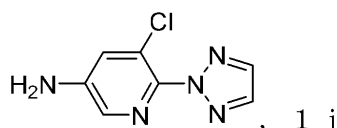
【0232】

I. 5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1 j

20

【0233】

【化25】



【0234】

3-クロロ-5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン, 1 i (20 g、88.656 mmol)、MeOH (500 mL)、及び Pt/C (2 g、5%、0.513 mmol) を 1000 mL の水素化ボトルに添加した。得られた混合物を、H₂ 雰囲気 (30 psi) 下で 25 °C で 20 時間攪拌した。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取逆相 HPLC (0% ~ 50% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% NH₃ を含む水) により精製し、続いて凍結乾燥して乾燥させて、化合物 1 j (10.4 g、60%) をオフホワイト色固体として得た。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 196.1; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.05 (s、2H)、7.83 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.21 (d、J = 2.4 Hz、1H)、6.19 (s、2H)。

30

40

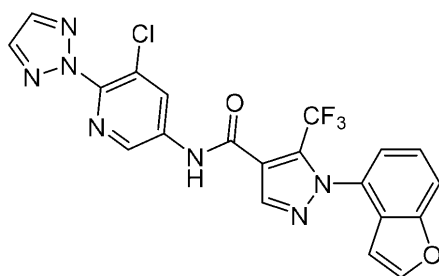
【0235】

J. 1-(ベンゾフラン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 34

【0236】

50

【化 2 6】



【0 2 3 7】

POCl₃ (112 mg、0.729 mmol) を、1- (ベンゾフラン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1 h (180 mg、0.608 mmol)、5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1 j (131 mg、0.668 mmol)、及びピリジン (5 mL) からなる溶液に 0℃ で滴下して添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。得られた反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗残留物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、粗化合物 34 (180 mg) を得た。分取逆相 HPLC (43% ~ 73% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% NH₃ を含む水) による更なる精製により、化合物 34 を得て、次いでこれを水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス／アセトンを用いて凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 34 (166.10 mg、57%) を得た。LCMS (ESI) : C₂₀H₁₁ClF₃N₇O₂ の質量計算値 473.06、m/z 実測値 473.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.77 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.51 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.26 (s、1H)、8.16 (s、1H)、7.95 (s、2H)、7.76-7.68 (m、2H)、7.47-7.41 (m、1H)、7.33 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.63 (d、J = 1.6 Hz、1H)。

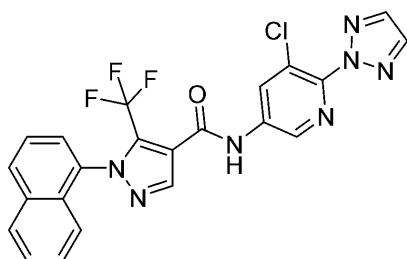
【0 2 3 8】

(実施例 2)

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1- (ナフタレン-1-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 2

【0 2 3 9】

【化 2 7】

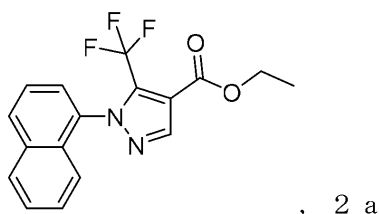


【0 2 4 0】

A. エチル 1- (ナフタレン-1-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、2 a

【0 2 4 1】

【化 28】



【0242】

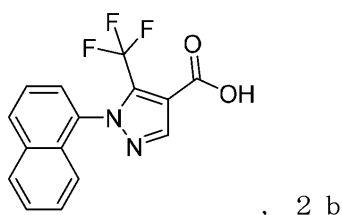
エチル 2- (エトキシメチレン) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (200 mg、0.833 mmol) をナフタレン-1-イルヒドラジン (162 mg、0.833 mmol)、トリエチルアミン (168 mg、1.67 mmol)、及びエタノール (5 mL) からなる溶液に添加した。混合物を 80℃ で 16 時間加熱還流した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗残留物を得て、これを Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 μm (50%~80% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む水) を使用した分取高速液体クロマトグラフィーにより精製して、化合物 2 a を得た。化合物 2 a を水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 2 a (129.80 mg、47%) を得た。LCMS (ESI): C₁₇H₁₃F₃N₂O₂ の質量計算値 334.293、m/z 実測値 335.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.26 (s、1H)、8.04 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.95 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.59-7.50 (m、4H)、7.19 (d、J=8.0 Hz、1H)、4.42 (q、J=7.2 Hz、2H)、1.41 (t、J=7.2 Hz、3H)。LCMS (ESI) m/z M+1: 335.0。

【0243】

B. 1- (ナフタレン-1-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 2 b

【0244】

【化 29】



【0245】

エチル 1- (ナフタレン-1-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 2 a (1.20 g、3.59 mmol)、LiOH (452 mg、10.8 mmol)、及び水: EtOH 混合物 (12 mL、1:2) からなる溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶液を 4 M HCl で約 pH 7 に中和し、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。抽出物を減圧下で濃縮乾固して、粗化合物 2 b (1.00 g、78%) を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS (ESI): C₁₅H₉F₃N₂O₂ の質量計算値 306.239、m/z 実測値 306.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 13.43 (br. s.、1H)、8.38 (s、1H)、8.21 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.12 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.80-7.74 (m、1H)、7.72-7.55 (m、4H)、7.09 (d、J=8.0 Hz、1H)。

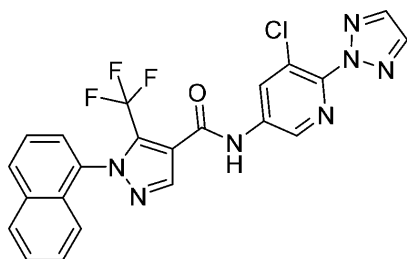
【0246】

C. N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン

－３－イル）－１－（ナフタレン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物２

【０２４７】

【化３０】



10

【０２４８】

POCl₃（９０．１ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）を、１－（ナフタレン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸，２ｂ（１５０ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）、５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－アミン，１ｊ（１０５ｍｇ、０．５３９ｍｍｏｌ）、及びピリジン（２ｍＬ）からなる溶液に滴下して添加した。混合物を０℃で１時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取逆相ＨＰＬＣ（４６％～７６％（ｖ／ｖ）ＡＣＮ及び０．０５％ＮＨ₃を含むＨ₂Ｏ）により精製して、化合物２を得て、次いでこれを水（１０ｍＬ）に懸濁し、ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物２（１０２．３０ｍｇ、４３％）を得た。LCMS（ESI）：C₂₂H₁₃ClF₃N₇Oの質量計算値４８３．８３３、*m/z* 実測値４８４．１ [M+H]⁺。¹H NMR（４００ＭＨｚ、DMSO-*d*₆）δ ppm ９．０８（*br. s.*、１Ｈ）、８．８６（*d*、*J*＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．６９（*d*、*J*＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．５７（*s*、１Ｈ）、８．２５（*d*、*J*＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０（*s*、２Ｈ）、８．１５（*d*、*J*＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（*d*、*J*＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６－７．６２（*m*、３Ｈ）、７．１３（*d*、*J*＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）。LCMS（ESI）*m/z* M+1：４８３．９。

20

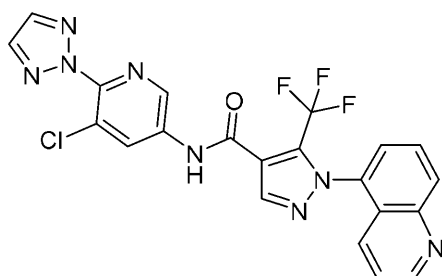
【０２４９】

（実施例３）

N－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物８

【０２５０】

【化３１】



40

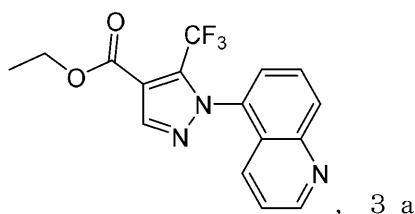
【０２５１】

A．エチル１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート，３ａ

【０２５２】

50

【化 3 2】



【0 2 5 3】

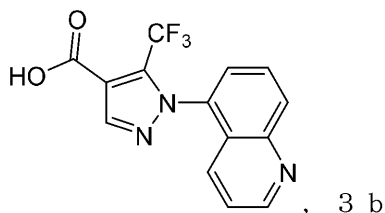
エチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (905 mg、3.77 mmol)、5-ヒドラジニルキノリン (500 mg、3.14 mmol)、及びエタノール (20 mL) からなる溶液を 80℃で 16 時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、次いで FCC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1）により精製して、化合物 3 a (530 mg、84%) を褐色固体として得た。LC-MS (ESI)：C₁₆H₁₂F₃N₃O₂ の質量計算値 335.09、m/z 実測値 335.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 9.02 (dd、J=1.6、4.0 Hz、1H)、8.33 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.27 (s、1H)、7.86-7.79 (m、1H)、7.64-7.56 (m、2H)、7.46 (dd、J=4.4、8.8 Hz、1H)、4.43 (q、J=6.8 Hz、2H)、1.42 (t、J=7.2 Hz、3H)。LCMS (ESI) m/z M+1：335.8。

【0 2 5 4】

B. 1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3 b

【0 2 5 5】

【化 3 3】



【0 2 5 6】

水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (375 mg、8.95 mmol) からなる溶液を、エタノール (10 mL) 中のエチル 1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 3 a (1.00 g、2.98 mmol) からなる溶液に添加した。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌し、減圧下で濃縮乾固し、得られた混合物を水 (2 mL) に注いだ。水性混合物を 3 N HCl で約 pH 5 に酸性化し、濾過し、濾過ケーキを水 (10 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 3 b (910 mg、99%) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI)：C₁₄H₈F₃N₃O₂ の質量計算値 307.06、m/z 実測値 308.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (s、1H)、8.40 (s、1H)、8.30 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.00-7.82 (m、2H)、7.69-7.54 (m、2H)。LCMS (ESI) m/z M+1：308.0。

【0 2 5 7】

C. 1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド, 3 c

【0 2 5 8】

10

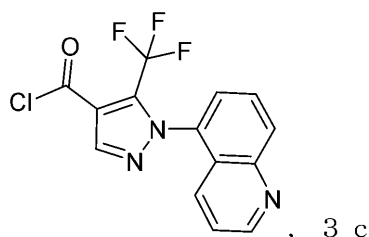
20

30

40

50

【化 3 4】



【0 2 5 9】

二塩化オキサリル (0.0830 mL、0.976 mmol) を、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3 b (200 mg、0.651 mmol)、ジクロロメタン (15 mL)、及び DMF (触媒量) からなる溶液に添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を濃縮乾固して、化合物 3 c (200 mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。

10

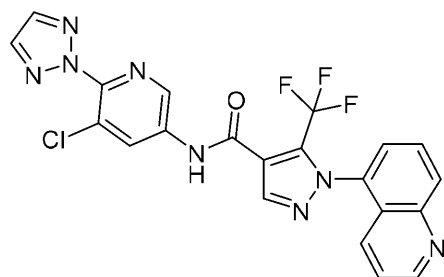
【0 2 6 0】

D, N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 8

【0 2 6 1】

20

【化 3 5】



【0 2 6 2】

30

1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド、3 c (200 mg、0.614 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1 j (144 mg、0.737 mmol)、及びピリジン (10 mL) からなる溶液を 90°C で1時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮乾固し、次いで、これを Kromasil 150×25 mm×10 μm カラム (32%~62% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% NH₃ を含む水) を使用した分取 HPLC により精製して、化合物 8 (149.20 mg、50%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): C₂₁H₁₂ClF₃N₈O の質量計算値 484.08、m/z 実測値 485.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 9.05-9.02 (m、1H)、8.78 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.54 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.39-8.34 (m、2H)、8.23 (s、1H)、7.96 (s、2H)、7.88-7.82 (m、1H)、7.66-7.57 (m、2H)、7.48 (dd、J=4.0、8.0 Hz、1H)。LCMS (ESI) m/z M+1: 485.0。

40

【0 2 6 3】

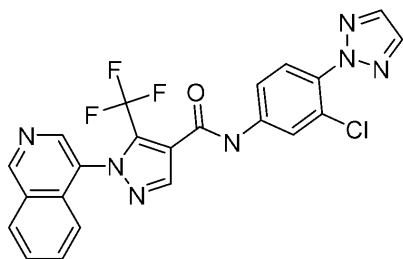
(実施例 4)

N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 8

【0 2 6 4】

50

【化 3 6】

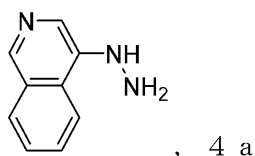


【 0 2 6 5】

A. 4-ヒドラジニルイソキノリン, 4 a

【 0 2 6 6】

【化 3 7】



【 0 2 6 7】

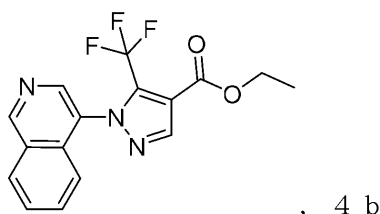
0℃のHCl (50 mL、5 N) 中のイソキノリン-4-アミン (5.0 g、34.6 mmol) の攪拌溶液に、水中の亜硝酸ナトリウム (NaNO₂、3.59 g、52.02 mmol) の溶液を0℃で添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、濃塩酸 (5 mL) 中の塩化スズ (II) 脱水和物 (hydrate) (SnCl₂ · 2H₂O、19.56 g、86.70 mmol) の溶液を滴下して添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を20%水酸化ナトリウム水溶液で約pH 12~14に調整した。その時点で、混合物を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100:0~酢酸エチル/メタノール = 90:10) により精製して、化合物4a (1.15 g、20.8%) を褐色固体として得て、これを更に精製することなく後続の反応で

【 0 2 6 8】

B. エチル 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 4 b

【 0 2 6 9】

【化 3 8】



【 0 2 7 0】

EtOH (30 mL) 中の4-ヒドラジニルイソキノリン, 4 a (1.15 g、7.22 mmol) 及びエチル (Z)-2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (2.08 g、8.669 mmol) の混合物を80℃で16時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100:0~70:30) により精製して、化合物4b (1.77 g、72.98%)

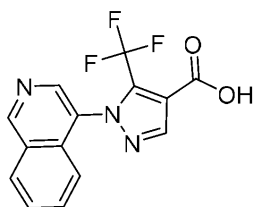
を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 335.9; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41 (t, $J=7.06$ Hz, 3H) 4.42 (q, $J=7.06$ Hz, 2H) 7.31 (d, $J=8.38$ Hz, 1H) 7.70–7.80 (m, 1H) 8.12 (dd, $J=7.28$, 1.10 Hz, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.58 (s, 1H) 9.41 (s, 1H)。

【0271】

C. 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c

【0272】

【化39】



, 4c

【0273】

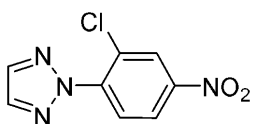
濃塩酸 (5 mL) 中のエチル 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 4b (500 mg, 1.49 mmol) の溶液を 130°C で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、化合物 4c (465.61 mg, 100%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 307.9。

【0274】

D. 2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール, 4d

【0275】

【化40】



, 4d

【0276】

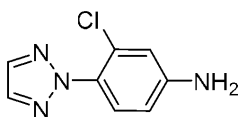
無水DMA (5 mL) 中の3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (1.2 g, 6.836 mmol) 及び 2H-1,2,3-トリアゾール (0.567 g, 8.203 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.89 g, 13.7 mmol) を添加した。反応混合物を 55°C で一晩攪拌した。濾液を濃縮して、粗油状物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0~20/80) により精製して、化合物 4d (1 g, 65.1%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.88–8.02 (m, 3H)、8.28 (dd, $J=8.93$, 2.54 Hz, 1H)、8.49 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)。

【0277】

E. 3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン, 4e

【0278】

【化41】



, 4e

10

20

30

40

50

【0279】

MeOH/THF/水(5mL/10mL/5mL)中の2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール, 4d(1g、4.45mmol)の溶液に、Fe(0)(1.243g、22.26mmol)及び塩化アンモニウム(1.191g、22.26mmol)を添加した。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応物を濾過し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水(10mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル100/0~0/100)により精製して、3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン、4e(0.7g、80.8%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 3.96(b r. s.、2H) 6.63(d、J=8.41Hz、1H)、6.81(d、J=1.96Hz、1H)、7.31(d、J=8.61Hz、1H)、7.84(s、2H)。

10

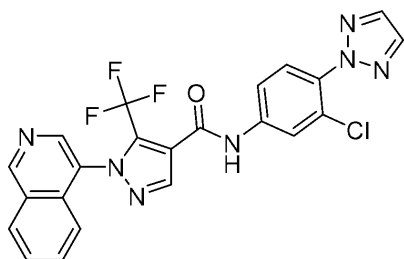
【0280】

F.N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物38

【0281】

【化42】

20



【0282】

ジクロロメタン(5mL)中の1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c(60mg、0.195mmol)、3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン, 4e(45.6mg、0.234mmol)、及びピリジン(77.2mg、0.98mmol)の溶液に、POCl₃(89.8mg、0.59mmol)を滴下して添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(20mL)を添加し、混合物をジクロロメタン(20mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色油状物を得た。黄色油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10:1~石油エーテル/酢酸エチル=0:1)により精製して、化合物38(35mg、35.8%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 7.34(d、J=8.41Hz、1H)、7.58-7.68(m、2H)、7.72-7.84(m、2H)、7.89(s、2H)、7.96-8.06(m、2H)、8.15(d、J=7.43Hz、1H)、8.24(s、1H)、8.60(s、1H)、9.44(s、1H); LCMS(ESI) m/z M+1: 483.9。

30

40

【0283】

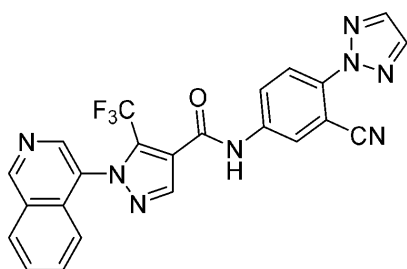
(実施例5)

N-(3-シアノ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物59

【0284】

50

【化 4 3】

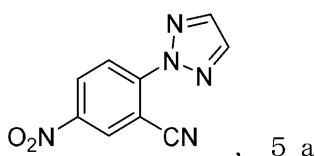


【0 2 8 5】

A. 5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾニトリル, 5a

【0 2 8 6】

【化 4 4】



【0 2 8 7】

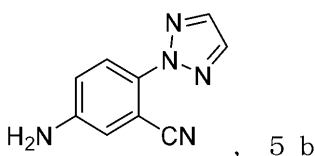
2-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル (500mg、3.01mmol)、2H-1,2,3-トリアゾール (228.68mg、3.311mmol)、及び K_2CO_3 (832.02mg、6.02mmol) を THF (10mL) に添加し、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、回収した固体を酢酸エチル (30mL×3) で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗残留物を黄色固体として得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル、100:0~50:50) により精製して、5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾニトリル, 5a (140mg、21.6%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 8.72 (d、 $J=2.6$ Hz、1H)、8.56 (dd、 $J=2.5$ 、9.2Hz、1H)、8.42 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、8.03 (s、2H)。

【0 2 8 8】

B. 5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾニトリル, 5b

【0 2 8 9】

【化 4 5】



【0 2 9 0】

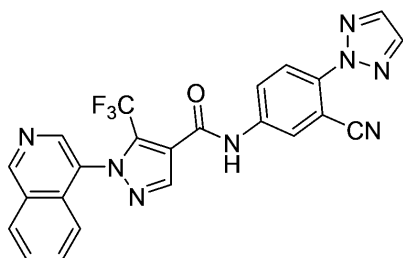
5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾニトリル, 5a (140mg、0.651mmol) を THF (8mL) に溶解し、これに $Fe(0)$ (363.36mg、6.507mmol)、 NH_4Cl (348.04mg、6.507mmol)、及び水 (8mL) を添加した。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20mL×3) で洗浄した。水 (50mL) を添加し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、粗化合物 5b (140mg) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 186.1。

【0291】

C. N-(3-シアノ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物59

【0292】

【化46】



10

【0293】

5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾニトリル, 5b (67.03mg, 0.21mmol)、1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c (66.95mg, 0.315mmol)、及びピリジン (74.84mg, 0.946mmol) をジクロロメタン (3mL) に溶解し、POCl₃ (48.36mg, 0.315mmol) を混合物に添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (20mL) を添加し、混合物をジクロロエタン (20mL×2) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た。油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル100:0~40/60) により精製して、化合物59 (38mg, 36.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.11 (br s, 1H)、9.59 (br s, 1H)、8.77 (br s, 1H)、8.58 (br s, 1H)、8.38 (br s, 2H)、8.29-8.04 (m, 4H)、8.01-7.69 (m, 2H)、7.27 (br d, J=5.5Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z M+1: 475.0。

20

30

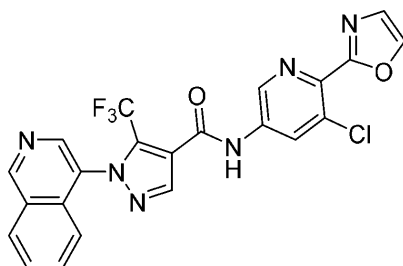
【0294】

(実施例6)

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物50

【0295】

【化47】



40

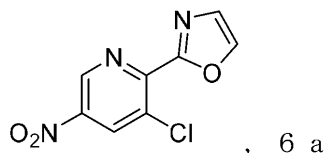
【0296】

A. 2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)オキサゾール, 6a

【0297】

50

【化 48】



【0298】

2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (216 mg、1.119 mmol) 及び 2-(トリブチルスタンニル) オキサゾール (400.1 mg、1.119 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、N₂ でパージした。Pd (PPh₃)₄ (129 mg、0.112 mmol) を添加し、反応物を 110℃ で 16 時間攪拌した。合わせた反応混合物を減圧下で濃縮して、黒色の粗油状物を得た。油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0~70/30) により精製して、2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル) オキサゾール, 6 a (150 mg、59.4%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 7.49–7.55 (m、1H) 7.93–7.99 (m、1H) 8.66–8.72 (m、1H) 9.40–9.47 (m、1H) ; LCMS (ESI) m/z M+1: 225.9。

10

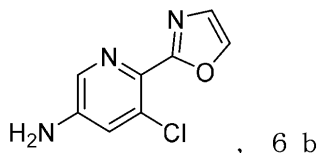
【0299】

B. 5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 6 b

20

【0300】

【化 49】



【0301】

2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル) オキサゾール, 6 a (88 mg、0.39 mmol)、Fe (0) (217.8 mg、3.90 mmol)、及び NH₄Cl (208.6 mg、3.90 mmol) を THF (5 mL) 及び水 (1 mL) の混合物に添加した。反応混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固して、黄色の粗油状物を生成物として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 50/50~0/100) により精製して、5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 6 b (50 mg、65.5%) を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。

30

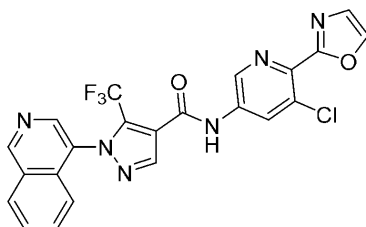
【0302】

C. N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 50

40

【0303】

【化50】



【0304】

POCl₃ (78.4 mg、0.511 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の 5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 6b (50 mg、0.256 mmol)、1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c (62.8 mg、0.204 mmol)、及びピリジン (101 mg、1.278 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 20 °C で 16 時間撹拌した。水 (20 mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取逆相 HPLC (水 (0.05% HCl) : MeCN 76% ~ 46%) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 50 (28 mg、22.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 7.50 (s, 1H)、7.65 (d、J = 8.38 Hz、1H)、8.11–8.21 (m、2H)、8.27 (t、J = 7.20 Hz、1H)、8.53 (s、1H)、8.60–8.70 (m、2H)、8.97 (br s、1H)、9.05 (s、1H)、9.98 (s、1H) ; LCMS (ESI) m/z M+1 : 484.9。

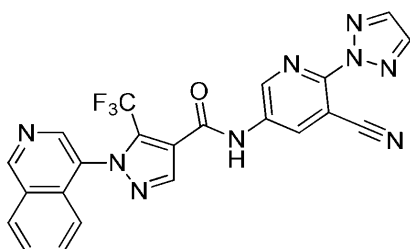
【0305】

(実施例 7)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 47

【0306】

【化51】

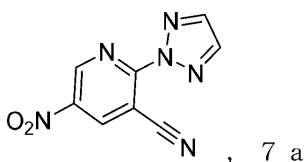


【0307】

A. 5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 7a

【0308】

【化52】



10

20

30

40

50

【0309】

CH₃CN (10 mL) 中の2-クロロ-5-ニトロニコチノニトリル (600 mg、3.27 mmol)、1, 2, 3-トリアゾール (270 mg、3.92 mmol)、及びK₂CO₃ (1.35 g、9.8 mmol) の混合物を30℃で2時間攪拌した。黄色固体を濾過により回収し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをジクロロメタン (10 mL) で洗浄した。固体を減圧下で乾燥して、5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル, 7a (0.4 g、56.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (s、2H)、9.43 (d、J=2.35 Hz、1H)、9.59 (d、J=2.35 Hz、1H)。

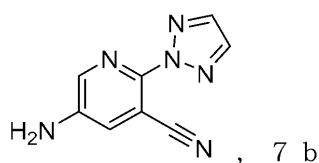
10

【0310】

B. 5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル, 7b

【0311】

【化53】



20

【0312】

THF/MeOH/水 (4:2:1、35 mL) 中の5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル, 7a (353 mg、1.6 mmol)、Fe(0) (456 mg、8.2 mmol)、及びNH₄Cl (437 mg、8.2 mmol) の溶液を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。水 (20 mL) を黄色油状物に添加した。混合物を酢酸エチル (30×3 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル, 7b (200 mg、65.7%) を白色固体として得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 7.46 (d、J=3.09 Hz、1H)、8.00 (s、2H)、8.10 (d、J=3.09 Hz、1H)。

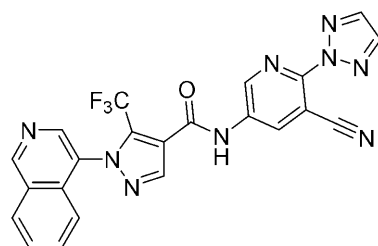
30

【0313】

C. N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物47

【0314】

【化54】



40

【0315】

POCl₃ (82.36 mg、0.537 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル, 7b (50 mg、0.269 mmol)、1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリ

50

フルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c (66 mg、0.215 mmol)、及びピリジン (106 mg、1.343 mmol) の混合物に添加し、混合物を20℃で2時間撹拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー (水 (0.05% HCl) : MeCN 84 : 16 ~ 66 : 44) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、混合物を凍結乾燥して乾燥させて、化合物47 (29 mg、22.7%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 7.51 (d、J = 8.82 Hz、1H)、7.97–8.03 (m、1H)、8.07–8.16 (m、3H)、8.47–8.51 (m、2H)、8.85 (s、1H)、8.91 (d、J = 2.43 Hz、1H)、9.08 (br s、1H)、9.75 (s、1H) ; LCMS (ESI) m/z M+1 : 476.0。

10

【0316】

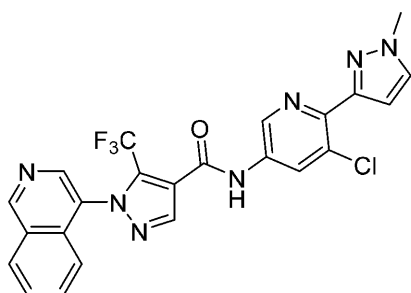
(実施例8)

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物52

【0317】

【化55】

20



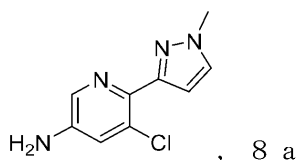
【0318】

A. 5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-アミン, 8a

30

【0319】

【化56】



【0320】

6-ブロモ-5-クロロピリジン-3-アミン (383.87 mg、1.85 mmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (350 mg、1.682 mmol)、及びNa₂CO₃ (356.58 mg、3.364 mmol) をジオキサン/水 (9 : 1、6 mL) に添加し、N₂でパージした。Pd(dppf)Cl₂ (123.09 mg、0.168 mmol) を添加し、反応物を120℃で16時間撹拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固して、黒色の粗油状物を得た。黒色油状物を分取逆相HPLCにより精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、混合物を凍結乾燥して乾燥させて、5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-アミン, 8a (150 mg、収率42.7%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1 :

40

50

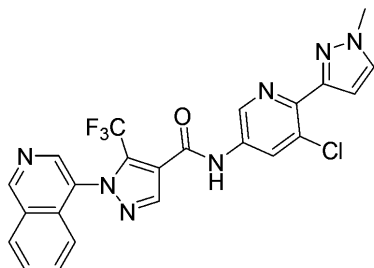
209. 1。

【0321】

B. N-（5-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物52

【0322】

【化57】



10

【0323】

ジクロロメタン（5 mL）中のエチル1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，4b（106.95 mg、0.335 mmol）、5-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン-3-アミン，8a（70 mg、0.335 mmol）、及びピリジン（132.69 mg、1.677 mmol）の溶液に、POCl₃（102.88 mg、0.671 mmol）を滴下して添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）を添加し、混合物をジクロロメタン（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：MeOH＝100：0～80：20）により精製して、残留物を得て、これを分取逆相HPLCにより更に精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、混合物を凍結乾燥して乾燥させて、N-（5-クロロ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物52（45 mg、26.7%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 11.03（br s、1H）、9.60（s、1H）、8.83（d、J＝2.0 Hz、1H）、8.77（s、1H）、8.58（s、1H）、8.42（d、J＝2.0 Hz、1H）、8.36（d、J＝8.2 Hz、1H）、7.96-7.89（m、1H）、7.88-7.82（m、1H）、7.77（d、J＝2.2 Hz、1H）、7.27（d、J＝8.4 Hz、1H）、6.75（d、J＝2.0 Hz、1H）、3.91（s、3H）。LCMS（ESI）m/z M+1：497.9。

20

30

【0324】

（実施例9）

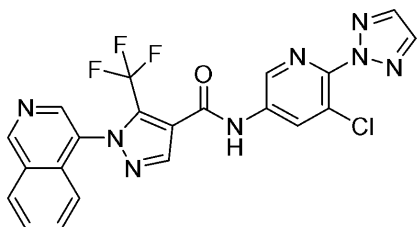
N-（5-クロロ-6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物32

【0325】

40

50

【化 5 8】



【 0 3 2 6 】

スターラーバーを備えた 20 mL バイアルに、エチル 1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，4b（67 mg、0.2 mmol）、5-クロロ-6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン，1j（39.9 mg、0.204 mmol）、及び THF（0.67 mL、0.3 M、0.201 mmol）を入れた。得られた溶液を 1.01 M KOtBu/THF（0.32 mL、1.01 M、0.323 mmol）により室温で 1 回で（in one portion）処理し、次いで 25 分間攪拌した。次いで、反応物を 5 M NH₄Cl（1 mL）と酢酸エチル（2 mL）とに分配し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、ベージュ色泡状物を得た（78 mg）。泡状物を、12 g の Silicycle HP カラム上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（25 CV 超のヘプタン中の 10～100% EtOAc、次いでイソクラティック EtOAc）により精製して、化合物 32 を泡状物として得た（27.4 mg、28%）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 9.45（s、1H）、8.80（d、J=2.5 Hz、1H）、8.66（br s、1H）、8.49–8.59（m、2H）、8.25（s、1H）、8.16（dd、J=1.52、7.07 Hz、1H）、7.92–8.00（m、2H）、7.71–7.83（m、2H）；MS m/e 485.0（M+H）。

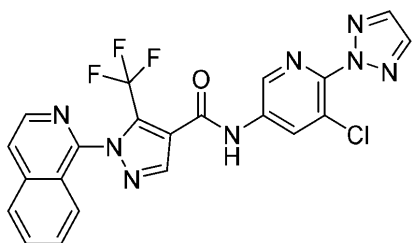
【 0 3 2 7 】

（実施例 10）

N-（5-クロロ-6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物 57

【 0 3 2 8 】

【化 5 9】

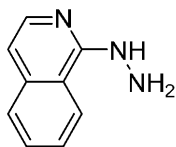


【 0 3 2 9 】

A. 1-ヒドラジニルイソキノリン，10a

【 0 3 3 0 】

【化 6 0】



，10a

【0331】

スターラーバーを備えた2～5 mLのBiotageマイクロ波バイアルに、1-クロロイソキノリン(341.8 mg、2.089 mmol)及びヒドラジン(0.66 mL、1.021 g/mL、21.028 mmol)を室温で入れ、バイアルをアルゴン(4×)で排気／流し(flushed)、反応物を150℃で20分間撹拌した。得られた暗黄色の均質溶液を室温に冷却し、その時点で沈殿物が形成した。これを3：1水／CH₃CN混合物(2 mL)に取り込み、固体を濾過により回収した。黄色の濾過ケーキを水(2 mL×3)で洗浄し、次いでDCM(6 mL)に溶解した。DCM混合物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、化合物10aを黄色固体として得た(189 mg、57%)。

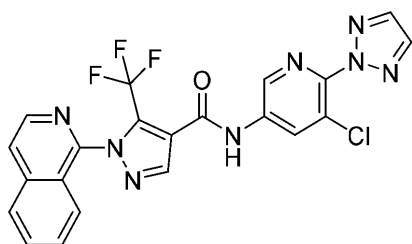
10

【0332】

B. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物57

【0333】

【化61】



20

【0334】

スターラーバーを備えた4 mLバイアルに、1-ヒドラジニルイソキノリン, 10a (45.5 mg、0.286 mmol)、THF (0.41 mL、0.7 M、0.287 mmol)、及び0.5 Mエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f/THF (0.57 mL、0.5 M、0.285 mmol)を入れ、反応物を室温で10分間撹拌し、続いて70℃で90分間撹拌した。次いで、反応物に硫酸カルシウム(183 mg、1.34 mmol)を入れ、70℃で10分間撹拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (56.6 mg、0.288 mmol)及び1.01 M KOtBu/THF (0.42 mL、1.01 M、0.424 mmol)により1回で室温で処理し、得られた暗反応物を室温で30分間撹拌した。次いで、暗反応物を5 M NH₄Cl (1 mL)と酢酸エチル(1 mL)とに分配し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10 CV超のヘプタン中の50～100% EtOAc)により精製し、続いて(1：1アセトン／ヘプタン、イソクラティック)により精製し、化合物57 (21.3 mg、15%)を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.77 (d、J=2.02 Hz、1H)、8.50-8.53 (m、2H)、8.26 (s、1H)、7.91-8.02 (m、4H)、7.83 (ddd、J=2.78、5.56、8.34 Hz、1H)、7.67-7.72 (m、2H)；MS m/e 485.1 (M+H)。

30

40

【0335】

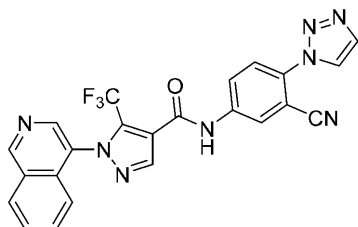
(実施例11)

N-(3-シアノ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物62

【0336】

50

【化 6 2】



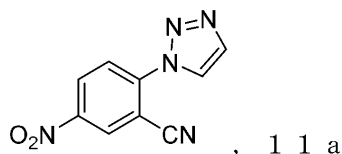
【0 3 3 7】

A. 5-ニトロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリル, 11a

10

【0 3 3 8】

【化 6 3】



【0 3 3 9】

2-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル (500mg、3.01mmol)、トリアゾール (228.7mg、3.31mmol)、及び K_2CO_3 (832.0mg、6.02mmol) を THF (10mL) に添加し、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル (30mL×3) で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、黄色の粗固体を得た。粗固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル100:0~50:50) により精製して、5-ニトロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリル、11a (500mg、77.2%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 8.74 (d、 $J=2.6$ Hz、1H)、8.65 (dd、 $J=2.4$ 、9.0Hz、1H)、8.48 (d、 $J=0.9$ Hz、1H)、8.27 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、7.98 (d、 $J=0.9$ Hz、1H)。

20

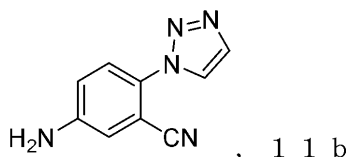
30

【0 3 4 0】

B. 5-アミノ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリル, 11b

【0 3 4 1】

【化 6 4】



【0 3 4 2】

5-ニトロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリル、11a (500mg、2.32mmol) を THF (10mL) に溶解し、これに Fe (0) (1297.7mg、23.24mmol)、 NH_4Cl (1243.0mg、23.24mmol)、及び水 (10mL) を添加した。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20mL×3) で洗浄した。水 (30mL) を添加し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、粗5-アミノ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾニトリル、11b (460mg、104.4%、粗製物) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 185.9。

40

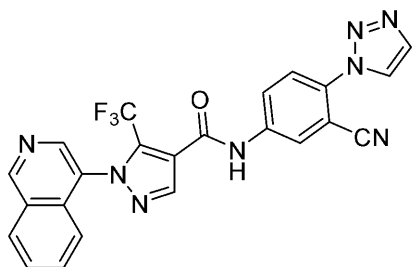
50

【0343】

C. N- (3-シアノ-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物62

【0344】

【化65】



10

【0345】

1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c (75.1mg, 0.23mmol)、5-アミノ-2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゾニトリル、11b (66.4mg, 0.35mmol)、及びピリジン (83.1mg, 1.05mmol) をジクロロメタン (3mL) に溶解し、POCl₃ (53.7mg, 0.35mmol) を添加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (20mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗油状物を逆相HPLC (A: 水 (0.05% HCl)、B: MeCN、次いでA: (62%) 及びB (38%)、最後にA: (32%) 及びB (68%)) により精製した。純粋な画分を回収し、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物62 (35mg, 29%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 185.9; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.48 (s, 1H)、9.69 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.77 (br d, J=4.0Hz, 2H)、8.53 (br d, J=1.3Hz, 1H)、8.43 (br d, J=8.3Hz, 1H)、8.31 (br d, J=8.8Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、8.03-7.96 (m, 1H)、7.96-7.87 (m, 2H)、7.35 (br d, J=8.5Hz, 1H)。

20

30

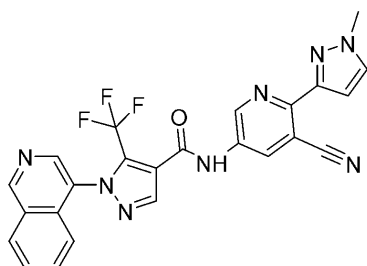
【0346】

(実施例12)

N- (5-シアノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) -1- (イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物78

【0347】

【化66】



40

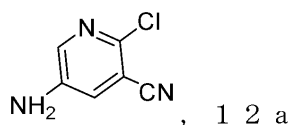
【0348】

A. 5-アミノ-2-クロロニコチノニトリル, 12a

【0349】

50

【化 6 7】



【0350】

2-クロロ-5-ニトロニコチノニトリル (500 mg、2.72 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、これに Fe (0) (1521.2 mg、27.24 mmol)、NH₄Cl (1457.1 mg、27.24 mmol)、及び水 (10 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20 mL × 3) で洗浄した。水 (50 mL) を添加し、有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、黄色の粗固体を得た。粗固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 80/20) により精製して、5-アミノ-2-クロロニコチノニトリル, 12 a (270 mg、64.5%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 7.73 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.04 (d、J = 2.8 Hz、1H)、4.96 (br s、2H)。

10

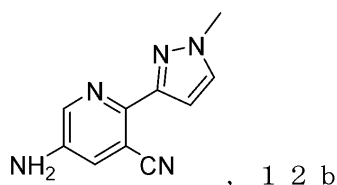
【0351】

B. 5-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ニコチノニトリル, 12 b

20

【0352】

【化 6 8】



【0353】

5-アミノ-2-クロロニコチノニトリル, 12 a (100 mg、0.65 mmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (135.5 mg、0.65 mmol)、及び Na₂CO₃ (138.0 mg、1.30 mmol) をジオキサン/水混合物 (9:1、6 mL) に添加し、反応物を N₂ でパージした。Pd(dppf)Cl₂ (47.6、0.065 mmol) を添加し、反応物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、黒色の粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/MeOH 100/0 ~ 90/10) により精製して、5-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ニコチノニトリル, 12 b (100 mg、51.3%) を黒色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 200.1。

30

【0354】

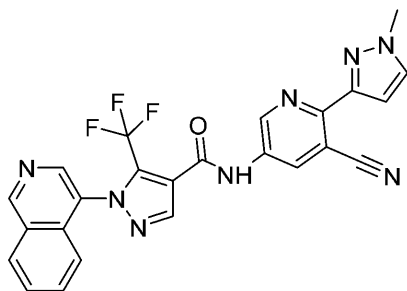
C. N-(5-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 7 8

40

【0355】

50

【化 6 9】



【0356】

1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、4c（70mg、0.22mmol）、5-アミノ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ニコチノニトリル、12b（97.8mg、0.33mmol）、及びピリジン（74.5mg、0.98mmol）をジクロロメタン（3mL）に溶解し、POCl₃（50.0mg、0.32mmol）を添加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液（20mL）を添加し、混合物をジクロロメタン（20mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。油状物を逆相HPLC（A：水（0.05% HCl）、B：MeCN；次いでA/B（75%/25%～48%/52%）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物78（50mg、46%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M+1：489.0。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 11.33（s、1H）、9.64（s、1H）、9.13（d、J=1.8Hz、1H）、8.81（s、1H）、8.67（br s、2H）、8.39（br d、J=8.2Hz、1H）、7.99-7.91（m、1H）、7.90-7.80（m、2H）、7.29（br d、J=8.2Hz、1H）、6.85（d、J=1.8Hz、1H）、3.94（s、3H）。

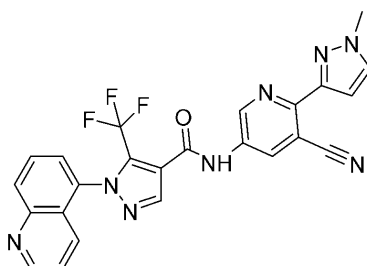
【0357】

（実施例13）

N-（5-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン-3-イル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物89

【0358】

【化 7 0】

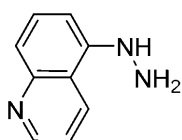


【0359】

A. 5-ヒドラジニルキノリン、13a

【0360】

【化 7 1】



, 13a

【0361】

0℃のHCl（35 mL、5 N）中のイソキノリン-4-アミン（3.5 g、24.2 mmol）の攪拌溶液に、水中の亜硝酸ナトリウム（NaNO₂、2.51 g、36.42 mmol）の溶液を0℃で添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、濃塩酸（6.5 mL）に溶解した塩化スズ（II）二水和物（SnCl₂・2H₂O、13.695 g、60.69 mmol）の溶液を滴下して添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を20%水酸化ナトリウム水溶液でpH 12～14に調整した。水相を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（300 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～酢酸エチル／メタノール＝90：10）により精製して、化合物13a（1.5 g、39%）を褐色固体として得た。

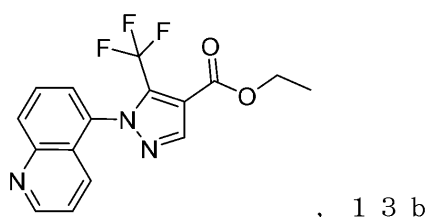
10

【0362】

B. エチル1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，13b

【0363】

【化72】



20

【0364】

EtOH（40 mL）中の5-ヒドラジニルキノリン，13a（1.5 g、9.42 mmol）及びエチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート，1f（2.716 g、11.31 mmol）の溶液を80℃で16時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、100：0～70：30）により精製して、粗化合物13b（2.56 g、80.9%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M+1：336.4。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 1.34-1.47（m、3H）、4.36-4.48（m、2H）、7.41-7.50（m、1H）、7.55-7.67（m、2H）、7.77-7.86（m、1H）、8.25（s、1H）、8.29-8.38（m、1H）、8.96-9.06（m、1H）。

30

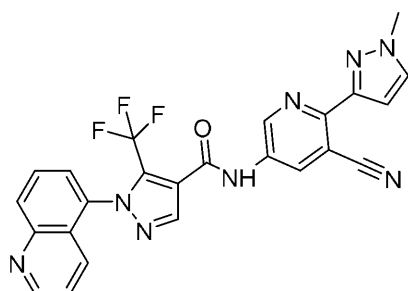
【0365】

C. N-（5-シアノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン-3-イル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物89

40

【0366】

【化73】



50

【0367】

1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (102.2 mg、0.33 mmol)、5-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ニコチノニトリル, 12b (150 mg、0.50 mmol)、及びピリジン (118.47 mg、1.50 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、POCl₃ (76.496 mg、0.499 mmol) を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。油状物を逆相HPLC (A: 水 (0.05% HCl)、B: MeCN; 次いでA/B (75%/25%~45%/55%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物89 (85 mg、52%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 489.1; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.42 (s、1H)、9.14 (dd、J=2.4、11.9 Hz、2H)、8.74-8.61 (m、2H)、8.39 (d、J=8.6 Hz、1H)、8.07-7.95 (m、2H)、7.86-7.73 (m、3H)、6.84 (d、J=1.8 Hz、1H)、3.94 (s、3H)。

10

【0368】

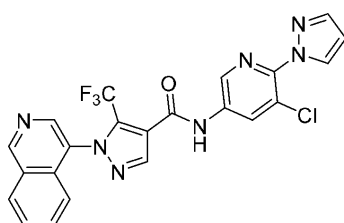
(実施例14)

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物46

20

【0369】

【化74】



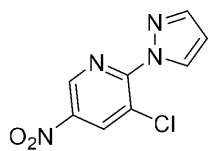
30

【0370】

A. 3-クロロ-5-ニトロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン, 14a

【0371】

【化75】



, 14a

40

【0372】

2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (1 g、5.18 mmol)、ピラゾール (529 mg、7.77 mmol)、及びCs₂CO₃ (5.06 g、15.50 mmol) をDMF (15 mL) に添加し、20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。黄色油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:0~石油エーテル/酢酸エチル=10:1) により精製して、化合物14a (511 mg、43.907%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 224.8; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 6.57 (d、J=1.76 Hz、1H)、7.90 (s、1H)、8.37-8.46 (m、1H)、8.42 (d、J=2.65 Hz、1H)、8.71 (

50

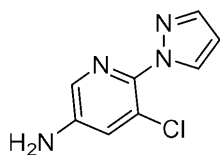
d、 $J=2.21\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 9.21 （d、 $J=2.21\text{ Hz}$ 、 1 H ）。

【0373】

B. 5-クロロ-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-3-アミン、14b

【0374】

【化76】



10

【0375】

3-クロロ-5-ニトロ-2-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン、14a（ 500 mg 、 2.26 mmol ）を、 MeOH （ 10 mL ）、水（ 5 mL ）、及び THF （ 20 mL ）中の $\text{Fe}(0)$ （ 621.6 mg 、 11.13 mmol ）、 NH_4Cl （ 595.4 mg 、 11.13 mmol ）の混合物に添加した。反応物を 60°C で1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1：0～石油エーテル／酢酸エチル＝0：1）により精製して、化合物14b（ 300 mg 、 69.2% ）を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、 CDCl_3 ） δ ppm 6.44 （s、 1 H ）、 7.15 （d、 $J=2.35\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.75 （s、 1 H ）、 7.85 – 7.91 （m、 2 H ）。

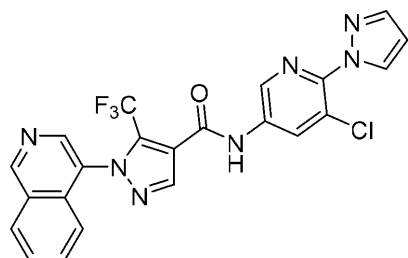
20

【0376】

C. N-（5-クロロ-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物46

【0377】

【化77】



30

【0378】

POCl_3 （ 78.8 mg 、 0.514 mmol ）を、ジクロロメタン（ 5 mL ）中の5-クロロ-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-3-アミン、14b（ 50 mg 、 0.26 mmol ）、1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、4c（ 63.1 mg 、 0.21 mmol ）、及びピリジン（ 101.6 mg 、 1.3 mmol ）の混合物に添加した。反応混合物を 20°C で16時間撹拌した。水（ 20 mL ）を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン（ 30 mL ）で抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを逆相HPLC（A：水（ 0.05% HCl ）、B： MeCN ；次いでA/B（ $57\%/43\%\sim 27\%/73\%$ ）により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物46（ 55 mg 、 44% ）を淡白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ： 483.9 ； $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、メタノール- d_4 ） δ ppm 6.57 （t、 $J=2.09\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.38 （d、 $J=8.60\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.78 – 7.95 （m、 3 H ）、 8.16 （d、 $J=2.43\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 8.33 （d、 $J=8.16\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 8.41 （s、 1 H ）、 8.61 – 8.66 （m、 2 H ）、 8

40

50

. 77 (d、 $J = 2.21 \text{ Hz}$ 、1H)、9.51 (s、1H)。

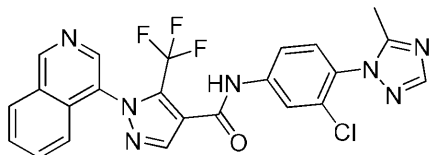
【0379】

(実施例15)

N-(3-クロロ-4-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物51

【0380】

【化78】



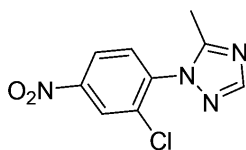
10

【0381】

A. 1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール、15a

【0382】

【化79】



, 15a

20

【0383】

2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (1.6 g、9.11 mmol)、5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (1.14 g、13.7 mmol)、及び Cs_2CO_3 (8.9 g、27.3 mmol) を DMF (15 mL) に添加した。混合物を 20°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル = 7 : 3 ~ 石油エーテル／酢酸エチル = 3 : 7) により精製して、化合物 15a (1.5 g、69%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ ppm 2.38–2.56 (m、1H)、2.39–2.44 (m、1H)、2.51 (s、2H)、7.60–7.67 (m、1H)、7.90 (d、 $J = 8.82 \text{ Hz}$ 、1H)、8.02 (s、1H)、8.23–8.33 (m、1H)、8.43–8.50 (m、1H)、8.69 (s、1H)。

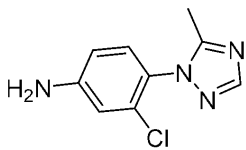
30

【0384】

B. 3-クロロ-4-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン、15b

【0385】

【化80】



, 15b

40

【0386】

1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール、15a (1500 mg、2.26 mmol) を、MeOH (10 mL)、水 (5 mL)、及び THF (20 mL) 中の $\text{Fe}(0)$ (877 mg、15.71 mmol)、 NH_4Cl (840 mg、15.71 mmol) の混合物に添加した。反応物を 60°C で 1

50

時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１～石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）により精製し、化合物１５ｂ（１２００ｍｇ、９１．５％）を黄色固体として得た。¹H NMR（４００MHz、CDCl₃）δ ppm ２．９０（s、３H）、６．５２－６．６１（m、１H）、６．６９－６．７７（m、１H）、７．０６（d、J＝８．６１Hz、１H）、７．１６（d、J＝８．６１Hz、１H）、７．８７（s、１H）、７．９６（s、１H）、８．１５（s、１H）。

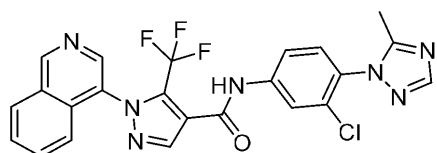
【０３８７】

C．N－（３－クロロ－４－（５－メチル－１H－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）－１－（イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物５１

10

【０３８８】

【化８１】



【０３８９】

POCl₃（１１０．２３mg、０．７１９mmol）を、ジクロロメタン（１０mL）中の３－クロロ－４－（５－メチル－１H－１，２，４－トリアゾール－１－イル）アニリン，１５ｂ（１５０mg、０．３６mmol）、１－（イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１H－ピラゾール－４－カルボン酸，４c（８８．３mg、０．２９mmol）、及びピリジン（１４２．２mg、１．８mmol）の混合物に添加した。反応混合物を２０℃で１６時間攪拌した。水（２０mL）を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン（３０mL）で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC（A：水（０．０５％HCl）、B：MeCN；次いでA／B（６２％／３８％～３２％／６８％））により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物５１（３１mg、１７％）を淡白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M＋１：４９７．９；¹H NMR（４００MHz、メタノール－d₄）δ ppm ２．５０（s、３H）、７．４８（d、J＝８．３８Hz、１H）、７．６４（d、J＝８．８２Hz、１H）、７．８４（dd、J＝８．６０、２．２０Hz、１H）、７．９２－７．９８（m、１H）、８．００－８．０６（m、１H）、８．２２（d、J＝２．２０Hz、１H）、８．３９－８．４８（m、２H）、８．６７（br s、１H）、８．８２（br s、１H）、９．０１（s、１H）、９．５３－９．９１（m、１H）、９．７２（br s、１H）。

20

30

【０３９０】

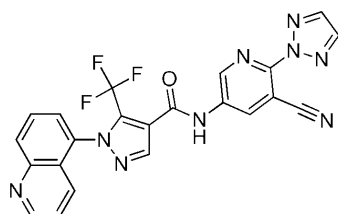
（実施例１６）

N－（５－シアノ－６－（２H－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物８３

40

【０３９１】

【化８２】



50

【0392】

POCl₃ (49.4 mg、0.32 mmol) を、ジクロロメタン (3 mL) 中の 5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル, 7b (30 mg、0.161 mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (49.5 mg、0.16 mmol)、及びピリジン (63.7 mg、0.81 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相 HPLC (A: 水 (0.05% HCl)、B: MeCN; 次いで A/B (67%/33% ~ 37%/63%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 83 (33 mg、42%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 475.9。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 8.07–8.21 (m、4H)、8.32 (t、J=8.03 Hz、1H)、8.48–8.57 (m、3H)、8.94 (d、J=2.26 Hz、1H)、9.10–9.18 (m、1H)、9.35 (d、J=4.02 Hz、1H)。

10

【0393】

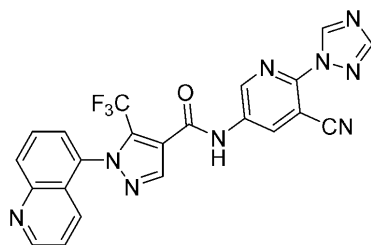
(実施例 17)

N-(5-シアノ-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 86

20

【0394】

【化 83】



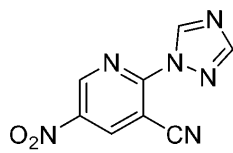
30

【0395】

A. 5-ニトロ-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ニコチノニトリル, 17a

【0396】

【化 84】



, 17a

40

【0397】

K₂CO₃ (564.7 mg、4.09 mmol) を、MeCN (5 mL) 中の 2-クロロ-5-ニトロニコチノニトリル (250 mg、1.36 mmol)、1, 2, 4-トリアゾール (141.1 mg、2.04 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1~石油エーテル/酢酸エチル=1:2) により精製して、化合物 17a (200 mg、67.9%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.31 (s、1H)、9.02 (d、J=2.51 Hz、1H)、9.28 (s、1H)、9.48 (d、J=2.51 Hz、1H)。

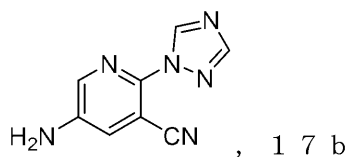
50

【0398】

B. 5-アミノ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ニコチノニトリル, 17b

【0399】

【化85】



10

【0400】

5-ニトロ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ニコチノニトリル, 17a (100mg、0.46mmol)を、THF (4mL) 及び水 (1mL) 中のFe(0) (206.7mg、3.7mmol)、NH₄Cl (198.0mg、3.70mmol)の混合物に添加した。反応物を60℃で1時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20mL×3) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固して、黄色の粗固体を得た。粗固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 50/50~0/100) により精製して、化合物17b (55mg、64%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 4.08–4.17 (m、2H)、7.35–7.42 (m、1H)、7.39 (d、J=2.65Hz、1H)、8.17 (s、1H)、8.93 (s、1H)。

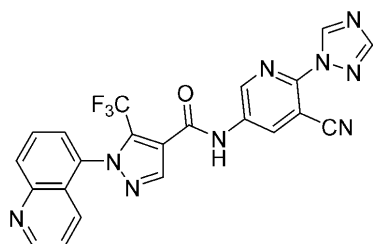
20

【0401】

C. N-(5-シアノ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物86

【0402】

【化86】



30

【0403】

POCl₃ (82.4mg、0.54mmol)を、ジクロロメタン (3mL) 中の5-アミノ-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ニコチノニトリル, 17b (50mg、0.269mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (82.5mg、0.27mmol)、及びピリジン (106.2mg、1.34mmol)の混合物に添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌した。水 (20mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (30mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC (A:水 (0.05% HCl)、B:MeCN; 次いでA/B (65%/35%~35%/65%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物86 (84mg、66%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 475.9; ¹H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ ppm 8.16–8.24 (m、2H)、8.31–8.39 (m、2H)、8.50 (s、1H)、8.55 (d、J=8.82Hz、1H)、8.64 (d、J=8.60Hz、1

40

50

H)、8.88 (d、J=2.43 Hz、1H)、9.09 (d、J=2.65 Hz、1H)、9.35-9.43 (m、2H)。

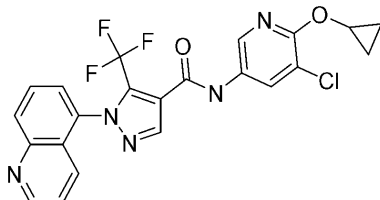
【0404】

(実施例18)

N-(5-クロロ-6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物79

【0405】

【化87】



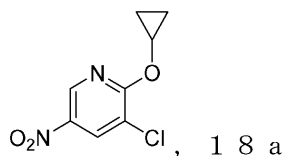
10

【0406】

A. 3-クロロ-2-シクロプロポキシ-5-ニトロピリジン, 18a

【0407】

【化88】



20

【0408】

シクロプロパノール (4.304 g、74.10 mmol) を、THF (30 mL) 中の NaH (4.042 g、101.0 mmol) の混合物に室温でゆっくりと添加した。混合物を 40℃ で 1 時間攪拌した。THF (20 mL) 中の 2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジンを混合物に 0℃ で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 90/10) により精製して、3-クロロ-2-シクロプロポキシ-5-ニトロピリジン, 18a (9 g、53%) を黄色固体として得た。

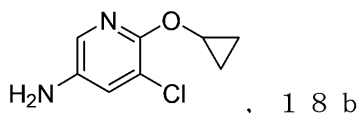
30

【0409】

B. 5-クロロ-6-シクロプロポキシピリジン-3-アミン, 18b

【0410】

【化89】



40

【0411】

3-クロロ-2-シクロプロポキシ-5-ニトロピリジン, 18a (18 g、76.79 mmol) を MeOH/THF/水 (2:4:1、100 mL) の混合物に溶解した。Fe(0) (21.47 g、384 mmol) 及び NH₄Cl (20.54 g、384 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。酢酸エチル (200 mL) を混合物に添加した。沈殿物を濾過により除去した。沈殿物を酢酸エチル (100 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。10% NaHCO₃ 溶液 (100 mL) を混合物に

50

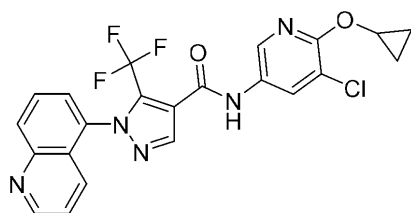
添加し、混合物を酢酸エチル（100 mL × 2）で抽出した。有機部分を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～石油エーテル／酢酸エチル＝1：2）により精製して、化合物 18b（12 g、78.3%）を黄色油状物として得た。 ^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ） δ ppm 0.78（d、 $J=4.52$ Hz、4H）、3.43（br. s.、2H）、4.22（quin、 $J=4.58$ Hz、1H）、7.10（d、 $J=2.76$ Hz、1H）、7.62（d、 $J=2.51$ Hz、1H）。

【0412】

C. N-（5-クロロ-6-シクロプロポキシピリジン-3-イル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 79

【0413】

【化90】



【0414】

HATU（111.6 mg、0.294 mmol）を、DMF（3 mL）中の5-クロロ-6-シクロプロポキシピリジン-3-アミン、18b（58.7 mg、0.29 mmol）、1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、3b（75.1 mg、0.245 mmol）、及びDIEA（94.85 mg、0.73 mmol）の混合物に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水（10 mL）を混合物に添加し、混合物を酢酸エチル（30 mL × 2）で抽出した。有機相を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾液を濃縮乾固し、黄色の粗固体を得た。粗固体をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～石油エーテル／酢酸エチル＝0：1）により精製して、化合物 79（90 mg、76%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：473.9。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 0.73（br. s.、2H）、0.77-0.83（m、2H）、4.33（dt、 $J=6.21$ 、3.04 Hz、1H）、7.56-7.63（m、1H）、7.65-7.71（m、1H）、7.87-7.93（m、1H）、7.95-8.00（m、1H）、8.29（d、 $J=2.26$ Hz、1H）、8.33（d、 $J=8.28$ Hz、1H）、8.45（d、 $J=2.51$ Hz、1H）、8.51（s、1H）、9.06（dd、 $J=4.39$ 、1.38 Hz、1H）、10.80（s、1H）。

【0415】

（実施例 19）

N-（5-クロロ-6-（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 69

【0416】

10

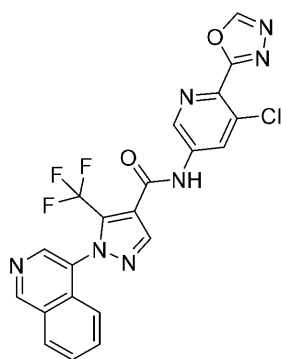
20

30

40

50

【化 9 1】



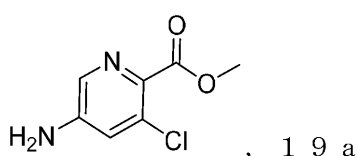
10

【0 4 1 7】

A. メチル 5-アミノ-3-クロロピコリネート, 19a

【0 4 1 8】

【化 9 2】



20

【0 4 1 9】

MeOH (4 mL) 及びトルエン (20 mL) 中の 5-アミノ-2-ブロモ-3-クロロピリジン (800 mg、3.856 mmol)、dppf (213.8 mg、0.386 mmol) 及び NEt₃ (1.17 g、11.6 mmol) の攪拌溶液を、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (314.9 mg、0.386 mmol) を触媒として使用して、70℃ (35 psi) で 16 時間カルボニル化した。CO (1 当量) の取り込み後、触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0~70/30) により精製して、メチル 5-アミノ-3-クロロピコリネート, 19a (400 mg、56%) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 3.95 (s、3H)、4.20 (br s、2H)、7.02 (d、J=2.43 Hz、1H)、8.01 (d、J=2.43 Hz、1H)。

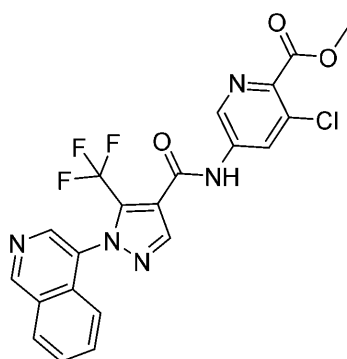
30

【0 4 2 0】

B. チル 3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート, 19b

【0 4 2 1】

【化 9 3】



40

【0 4 2 2】

ジクロロメタン (3 mL) 中のメチル 5-アミノ-3-クロロピコリネート, 19a (270 mg、1.45 mmol)、1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオ

50

ロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c (387.9 mg、1.206 mmol)、及びピリジン (388 μ L、4.82 mmol) の溶液に、POCl₃ (221 μ L、2.41 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 0 : 1) により精製し、メチル3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート, 19b (190 mg、33%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1 : 475.9。

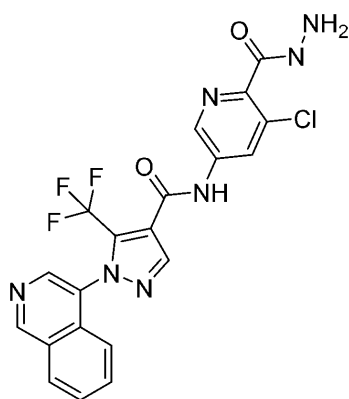
10

【0423】

C. N-(5-クロロ-6-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 19c

【0424】

【化94】



, 19c

20

【0425】

EtOH (5 mL) 中のメチル3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピコリネート, 19b (170 mg、0.36 mmol) の溶液に、85% NH₂NH₂ · H₂O (2 mL) を室温で添加した。混合物を80℃に加熱し、4時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、赤色固体を得た。赤色固体を石油エーテル (5 mL) 及び酢酸エチル (1 mL) の混合物で洗浄して、化合物19c (160 mg、83%) を赤色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1 : 476.0。

30

【0426】

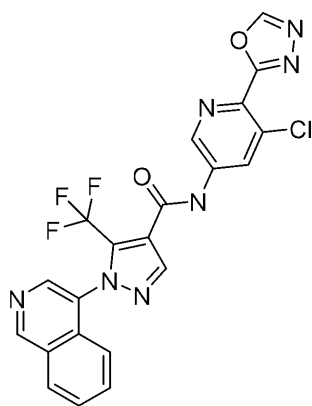
D. N-(5-クロロ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物69

40

【0427】

50

【化 9 5】



10

【0 4 2 8】

トルエン（3 mL）中の N-（5-クロロ-6-（ヒドラジンカルボニル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，19c（160 mg、0.296 mmol）及びオルトギ酸トリエチル（131.6 mg、0.888 mmol）の溶液に、HOAc（5.3 mg、0.09 mmol）を室温で添加した。混合物を 100℃に 2 時間加熱した。溶媒を濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～酢酸エチル／メタノール＝5：1）により精製して、化合物 69（26.8 mg、17%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：485.9； ^1H NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ） δ ppm 7.34（d、 $J=7.72$ Hz、1H）、7.75–7.83（m、2H）、8.16（d、 $J=8.16$ Hz、1H）、8.29（s、2H）8.60（s、2H）、8.75（d、 $J=3.97$ Hz、2H）、9.45（s、1H）。

20

【0 4 2 9】

（実施例 20）

N-（5-クロロ-6-（3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物 53

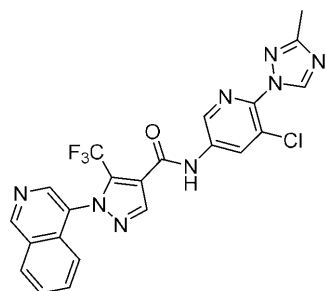
30

及び

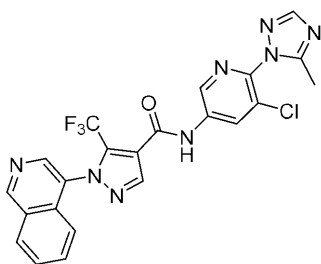
N-（5-クロロ-6-（5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物 54

【0 4 3 0】

【化 9 6】



Cpd 53



Cpd 54

40

【0 4 3 1】

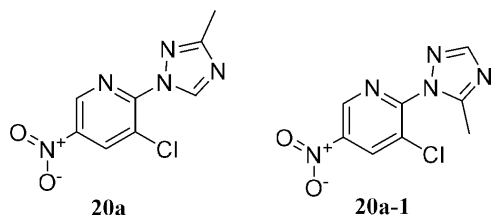
A. 3-クロロ-2-（3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）-

50

5-ニトロピリジン (20a) 及び 3-クロロ-2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン (20a-1)

【0432】

【化97】



10

【0433】

2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (2g、10.36mmol)、3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (1.722g、20.73mmol)、及び Cs_2CO_3 (6.798g、20.73mmol) を DMF (30mL) に添加し、反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水 (200mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (100mL×3) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100:0~50:50) により精製して、化合物 20a 及び 20a-1 の混合物 (780mg、31%) を白色固体として得た。

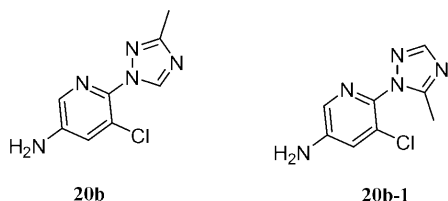
20

【0434】

B. 5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン (20b) 及び 5-クロロ-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン (20b-1)

【0435】

【化98】



30

【0436】

3-クロロ-2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン, 20a 及び 3-クロロ-2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン, 20a-1 (780mg、1.63mmol) の混合物を MeOH (20mL) に溶解し、Zn (0) (1.058g、16.28mmol) 及び NH_4Cl 水溶液 (20mL) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20mL×3) で洗浄した。水 (50mL) を添加し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、化合物 20b 及び 20b-1 (400mg、59%) の粗混合物を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.43 (s、3H)、2.85 (d、 $J=0.66\text{Hz}$ 、1H)、2.99 (s、1H)、7.21-7.23 (m、1H)、7.82 (d、 $J=2.65\text{Hz}$ 、1H)、7.86 (dd、 $J=4.85$ 、2.43Hz、1H)、8.02 (s、1H)、8.61-8.65 (m、1H)、8.63 (s、1H)。

40

【0437】

C. N-(5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 53

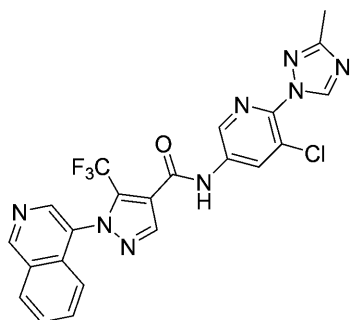
50

及び

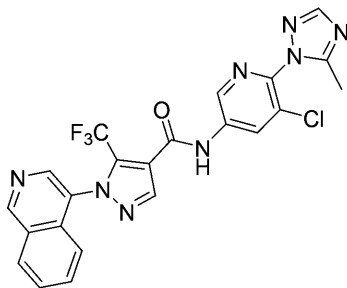
N-(5-クロロ-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物54

【0438】

【化99】



Cpd 53



Cpd 54

【0439】

化合物5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン, 20b及び5-クロロ-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン, 20b-1(100mg、0.31mmol)、1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c(263.0mg、0.63mmol)、並びにピリジン(62.0mg、0.78mmol)の混合物をジクロロメタン(10mL)に溶解し、POCl₃(96.2mg、0.63mmol)を添加した。混合物を室温で2.5時間撹拌した。飽和NH₄Cl水溶液(20mL)を添加し、混合物をジクロロメタン(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。粗油状物を逆相HPLC(A:水(0.05% HCl)-CAN、B:MeCN、A/B:(48%/52%))により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物53及び54の混合物(90mg)を得た。混合物を超臨界流体クロマトグラフィー(0.1% NH₃H₂O:MeOH、移動相:A:CO₂B:0.1% NH₃H₂O:MeOH; A/B 75/25)によって分離した。

【0440】

化合物53: 白色固体としてのN-(5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, (37.8mg、24.1%)。LCMS(ESI) m/z M+1: 498.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.34-2.40(m、3H)、7.27-7.30(m、1H)、7.81-7.90(m、1H)、7.90-7.97(m、1H)、8.33-8.41(m、1H)、8.66-8.72(m、1H)、8.74-8.82(m、2H)、8.86-8.98(m、2H)、9.60(s、1H)。

【0441】

化合物54: 白色固体としてのN-(5-クロロ-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(18.4mg、11.7%)。LCMS(ESI) m/z M+1: 499.0。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.34-2.37(m、3H)、7.23-7.32(m、1H)、7.82-7.90(m、1H)、7.91-7.98(m、1H)、8.06-8.12(m、1H)、8.33-8.41(m、1H)、8.59-8.64(m、1H)、8.65-8.70(m、1H)、8.75-8.81(m、1H)、

8.85–8.90 (m, 1H)、9.58–9.64 (m, 1H)。

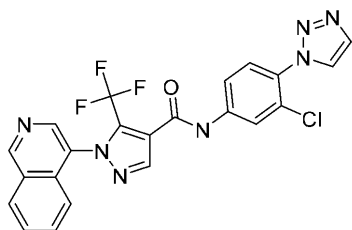
【0442】

(実施例21)

N-(3-クロロ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物18

【0443】

【化100】



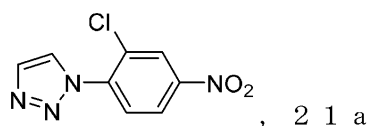
10

【0444】

A. 1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール, 21a

【0445】

【化101】



20

【0446】

無水DMA (5 mL) 中の3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (1.2 g、6.836 mmol) 及び2H-1,2,3-トリアゾール (0.567 g、8.203 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (1.89 g、13.672 mmol) を添加した。反応混合物を55℃で一晩撹拌した。反応物を濃縮して、粗生成物を油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル100/0~20/80) により精製して、1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール, 21a (400 mg、26.1%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 7.92–8.00 (m, 2H)、8.20 (s, 1H)、8.35 (dd、J=8.71、2.32 Hz、1H)、8.51 (d、J=2.43 Hz、1H)。

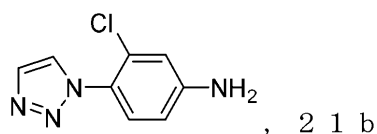
30

【0447】

B. 3-クロロ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アニリン, 21b

【0448】

【化102】



40

【0449】

MeOH/THF/水 (5 mL/10 mL/5 mL) 中の1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール, 21a (400 mg、1.781 mmol) の溶液に、Fe(0) (497 mg、8.905 mmol) 及び塩化アンモニウム (476 mg、8.905 mmol) を添加した。反応混合物を60℃で2時間撹拌した。反応物を濾過し、有機溶媒を濃縮した。水 (10 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル

50

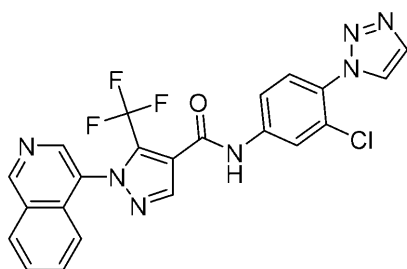
(15 mL×3)で抽出した。分離した有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗固体を得た。粗固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル100/0~0/100)により精製して、3-クロロ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アニリン, 21b (300 mg、86.6%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 4.03 (br. s.、2H)、6.66 (dd、J=8.41、2.15 Hz、1H)、6.82 (d、J=1.96 Hz、1H)、7.32 (d、J=8.61 Hz、1H)、7.85 (d、J=14.09 Hz、2H)。

【0450】

C. N-(3-クロロ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物18

【0451】

【化103】



【0452】

ジクロロメタン(2 mL)中の1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(50 mg、0.16 mmol)、3-クロロ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アニリン, 21b (37 mg、0.19 mmol)、及びピリジン(63 mg、0.8 mmol)の溶液に、POCl₃(49.4 mg、0.32 mmol)を混合物に滴下して添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。水(5 mL)を添加し、反応混合物をジクロロメタン(5 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、黄色の粗油状物を得た。粗油状物を逆相HPLC(A:水(0.05%水酸化アンモニアv/v)、B:MeCN;次いでA/B(60%/40%~70%/30%))により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物18(30 mg、39%)を白色固体として得た。LCMS(ESI) m/z M+1:483.9; ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ ppm 7.37 (d、J=8.38 Hz、1H)、7.61-7.69 (m、2H)、7.75-7.85 (m、2H)、7.90 (s、1H)、7.96 (s、1H)、8.03 (s、1H)、8.12-8.20 (m、2H)、8.27 (s、1H)、8.64 (s、1H)、9.46 (s、1H)。

【0453】

(実施例22)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物90

【0454】

10

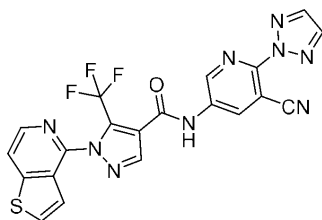
20

30

40

50

【化 1 0 4】



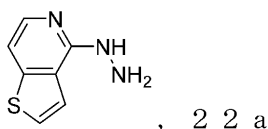
【 0 4 5 5 】

A. 4-ヒドラジジルチエノ [3, 2-c] ピリジン, 22 a

10

【 0 4 5 6 】

【化 1 0 5】



【 0 4 5 7 】

ヒドラジン水和物（４ｍＬ）中の４－クロロチエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン（１５０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１２時間攪拌した。混合物をジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出した。有機部分を減圧下で濃縮し、粗生成物（１２０ｇ、８２％）を黄色固体として得た。

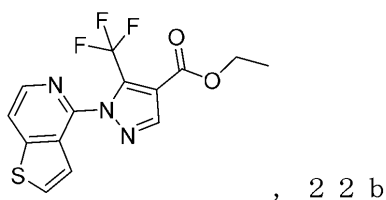
20

【 0 4 5 8 】

B. エチル 1-(チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 22b

【 0 4 5 9 】

【化 1 0 6】



, 2 2 b

【 0 4 6 0 】

EtOH (50 mL) 中の 4-ヒドラジニルチエノ [3, 2-c] ピリジン, 22a (120 mg、7.26 mmol) 及びエチル 2-(エトキシメチレン)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (227 mg、0.944 mmol) の溶液を 80℃で 16 時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~70:30) により精製して、化合物 22b (120 mg、48%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 341.9。

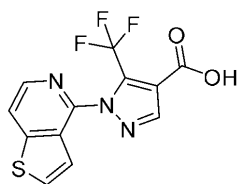
40

【 0 4 6 1 】

C. 1-(チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル)
-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 22c

【 0 4 6 2 】

【化 107】



, 22c

【0463】

濃塩酸（3 mL）中のエチル 1-（チエノ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 22b（120 mg、0.352 mmol）の溶液を 130℃で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、粗生成物（110 mg、100%）を黄色固体として得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用了。LCMS（ESI）m/z M+1: 313.8。

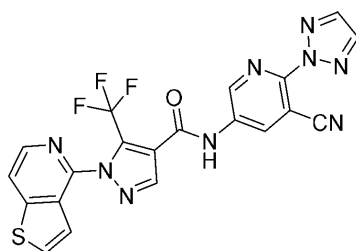
10

【0464】

D. N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（チエノ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 90

【0465】

【化 108】



20

【0466】

ジクロロメタン（5 mL）中の 1-（チエノ〔3, 2-c〕ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 22c（90 mg、0.29 mmol）、5-アミノ-2-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ニコチンニトリル, 7b（45.6 mg、0.23 mmol）、及びピリジン（115.9 μL、1.44 mmol）の溶液に、POCl₃（52.6 μL、0.575 mmol）を混合物に滴下して添加した。反応混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液（20 mL）を添加し、混合物をジクロロメタン（20 mL × 2）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、黄色の粗油状物を得た。粗油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10:1～石油エーテル／酢酸エチル＝0:1）により精製して、化合物 90（71.2 mg、51%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M+1: 481.9。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 7.45（d、J=5.51 Hz、1H）、8.11（d、J=5.51 Hz、1H）、8.30（s、2H）、8.39（d、J=5.51 Hz、1H）、8.46（d、J=5.51 Hz、1H）、8.60（s、1H）、8.88（d、J=2.43 Hz、1H）、9.11（d、J=2.43 Hz、1H）、11.46（s、1H）。

30

40

【0467】

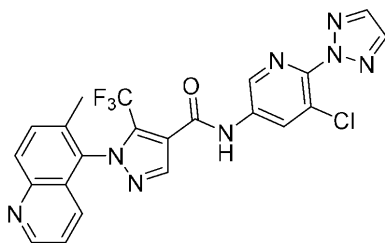
（実施例 23）

N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（6-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 27

【0468】

50

【化109】

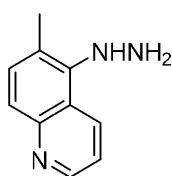


【0469】

A. 5-ヒドラジニル-6-メチルキノリン, 23a

【0470】

【化110】



, 23a

【0471】

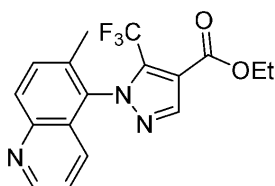
濃塩酸（5 mL）中の6-メチルキノリン-5-アミン（800 mg、5.06 mmol）の溶液を0℃で10分間攪拌した。亜硝酸ナトリウム（419 mg、6.07 mmol）及び水（0.5 mL）の溶液をゆっくり添加し、次いで0℃で1時間攪拌した。次いで、L-アスコルビン酸（935 mg、5.31 mmol）を10分間にわたり反応混合物に添加した。混合物を室温に温め、1時間攪拌した後、80℃で30分間加熱した。水（4 mL）を添加した。懸濁液を0℃に冷却し、2時間攪拌した。得られた混合物を4 M NaOH水溶液でpH 10に塩基性化し、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをFCC（石油エーテル：酢酸エチル＝100：0～30：70）により精製して、化合物23a（150 mg、17%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 8.93–8.89（m、1H）、8.75–8.72（m、1H）、7.49（d、J=7.6 Hz、1H）、7.46（d、J=6.8 Hz、1H）、7.40–7.35（m、1H）、4.87–4.60（m、1H）、2.52–2.50（m、2H）、2.42（s、3H）。

【0472】

B. エチル1-（6-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 23b

【0473】

【化111】



, 23b

【0474】

エチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f（130 mg、0.541 mmol）、5-ヒドラジニル-6-メチルキノリン, 23a（113 mg、0.541 mmol）、及びエタノール（5 mL）からなる溶液を80℃で16時間還流した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗生

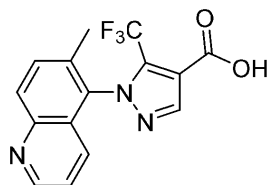
成物を得て、これをFCC（石油エーテル：酢酸エチル＝100：0～50：50）により精製して、化合物23b（130mg、60%）を得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ ppm 8.91（d、J＝3.2Hz、1H）、8.31（s、1H）、8.20（d、J＝9.2Hz、1H）、7.66（d、J＝8.8Hz 1H）、7.42－7.29（m、2H）、4.41（q、J＝6.8Hz、2H）、2.21（s、3H）、1.40（t、J＝7.2Hz、3H）。

【0475】

C. 1-（6-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、23c

【0476】

【化112】



, 23c

【0477】

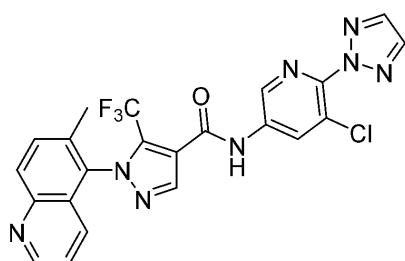
エチル1-（6-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、23b（100mg、0.286mmol）、NaOH（34.4mg、0.859mmol）、及び水：EtOH（3mL、1：2）からなる溶液を室温で16時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、4N HCl水溶液でpH 7に中和し、固体化合物23を濾過により回収し（90mg、粗製物）、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS（ESI）：R_T＝0.65分、C₁₅H₁₀F₃N₃O₂の質量計算値321.254、m/z実測値322.0 [M+H]⁺。

【0478】

D. N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（6-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物27

【0479】

【化113】



【0480】

POCl₃（45.8mg、0.299mmol）を、1-（6-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、23c（80.0mg、0.249mmol）、5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン、1j（97.4mg、0.498mmol）、及びピリジン（5mL）からなる溶液に滴下して添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。得られた混合物を飽和NaHCO₃水溶液（10mL）に注ぎ、酢酸エチル（10mL×3）で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを、Boston Green ODS 150×30mm×5μm（27%～57%（v/v）ACN及び0.05% HClを含む水）を使用した分取高速液体クロマトグラフィーにより精製して、化合物27を得た。生成物を水（10mL）に懸濁し、ドライアイ

10

20

30

40

50

ス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 27 (23.5 mg、18%) を得た。LCMS (ESI): $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ の質量計算値 498.848、 m/z 実測値 499.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.50 (s、1H)、9.08 (dd、 $J=1.2$ 、4.0 Hz、1H)、8.95 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.79–8.73 (m、2H)、8.32 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、8.21 (s、2H)、7.98 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、7.74 (dd、 $J=4.4$ 、8.4 Hz、1H)、7.61 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、2.24 (s、3H)。

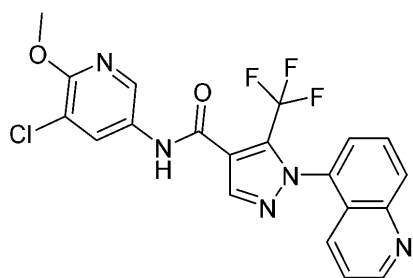
【0481】

(実施例 24)

N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 7

【0482】

【化 114】

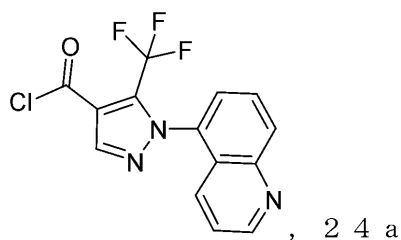


【0483】

A. 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド、24a

【0484】

【化 115】



【0485】

二塩化オキサリル (0.0830 mL、0.976 mmol) を、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、3b (200 mg、0.651 mmol)、ジクロロメタン (15 mL)、及び DMF (触媒量) からなる溶液に添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた溶液を濃縮乾固して、化合物 24a (200 mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。

【0486】

B. N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 7

【0487】

10

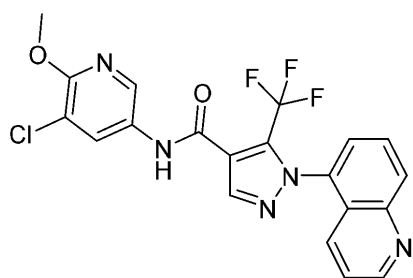
20

30

40

50

【化 1 1 6】



【0 4 8 8】

1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド、24a（200mg、0.614mmol）、5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-アミン（117mg、0.737mmol）、及びピリジン（10mL）からなる溶液を90℃で1時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC（38%～68%（v/v）CH₃CN及び0.05%NH₃を含む水）により精製して、化合物7（74.80mg、27%）を褐色固体して得た。LC-MS（ESI）：C₂₀H₁₃ClF₃N₅O₂の質量計算447.07、m/z実測値448.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δppm9.03（dd、J=1.6、4.4Hz、1H）、8.36（d、J=8.4Hz、1H）、8.28-8.10（m、3H）、7.88-7.80（m、1H）、7.70（s、1H）、7.66-7.59（m、2H）、7.47（dd、J=4.4、8.4Hz、1H）、4.04（s、3H）。

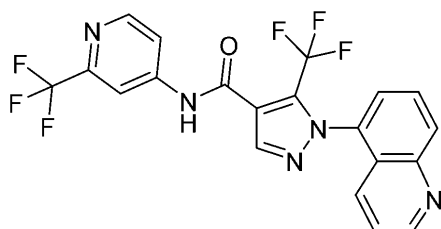
【0 4 8 9】

（実施例25）

1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-N-（2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物6

【0 4 9 0】

【化 1 1 7】



【0 4 9 1】

1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド、24a（200mg、0.614mmol）、2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-アミン（119mg、0.737mmol）、及びピリジン（10mL）からなる溶液を90℃で1時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC（43%～63%（v/v）CH₃CN及び0.05%NH₃を含む水）により精製して、化合物6（107.30mg、39%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）：C₂₀H₁₁F₆N₅Oの質量計算値451.09、m/z実測値452.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δppm9.04（dd、J=1.6、4.4Hz、1H）、8.71（d、J=5.6Hz、1H）、8.37（d、J=8.4Hz、1H）、8.23（s、1H）、8.16（s、1H）、8.01（d、J=2.0Hz、1H）、7.88-7.81（m、2H）、7.67-7.57（m、2H）、7.49（dd、J=4.4、8.4Hz、1H）。

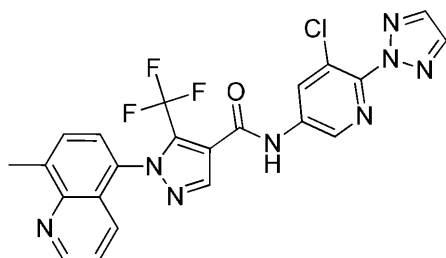
【0 4 9 2】

(実施例 26)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 28

【0493】

【化118】



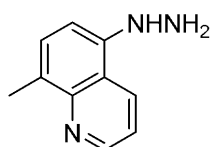
10

【0494】

A. 5-ヒドラジジニル-8-メチルキノリン, 26a

【0495】

【化119】



, 26a

20

【0496】

亜硝酸ナトリウム (65.4 mg、0.948 mmol) 及び水 (0.5 mL) の溶液を、8-メチルキノリン-5-アミン (100 mg、0.632 mmol) 及び濃塩酸 (4 mL) からなる溶液に -10℃~0℃ の温度で滴下して添加した。混合物を -10℃~0℃ の温度で 1.5 時間攪拌した。SnCl₂ (285 mg、1.26 mmol) 及び濃塩酸 (0.5 mL) からなる溶液を -10℃~0℃ の温度で滴下して添加し、次いで混合物を室温で 16 時間攪拌した後、濾過した。回収した固体を MeOH (2 mL×2) で洗浄して、化合物 26a (90 mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用了。LCMS (ESI): C₁₀H₁₁N₃ の質量計算値 173.214、m/z 実測値 174.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.72 (br. s.、2H)、9.82-9.31 (m、1H)、9.14 (d、J=4.4 Hz、1H)、9.05 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.98-7.85 (m、1H)、7.80 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.17 (d、J=8.0 Hz、1H)、2.71 (s、3H)。

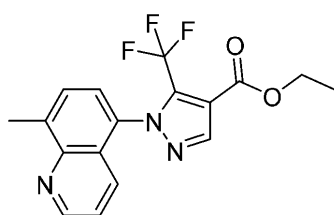
30

【0497】

B. エチル 1-(8-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 26b

【0498】

【化120】



, 26b

40

【0499】

50

エチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (87.8 mg、0.366 mmol)、5-ヒドラジニル-8-メチルキノリン, 26 a (90.0 mg、0.366 mmol)、及びエタノール (3 mL) からなる溶液を 80℃ で 16 時間還流した後に、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 70 : 30) により精製して、化合物 26 b (90 mg、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 9.06–8.98 (m、1H)、8.24 (s、1H)、7.66 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.58–7.43 (m、3H)、4.41 (d、J = 6.8 Hz、2H)、2.90 (s、3H)、1.41 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

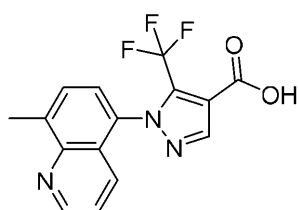
10

【0500】

C. 1-（8-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 26 c

【0501】

【化121】



, 26 c

20

【0502】

エチル 1-（8-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 26 b (70 mg、0.20 mmol)、NaOH (24.0 mg、0.601 mmol)、及び水：EtOH (3 mL、1 : 2) の溶液を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を 4 M HCl 水溶液で pH 7 に中和し、次いで減圧下で濃縮乾固して、粗化合物 26 c (110 mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS (ESI) : C₁₅H₁₀F₃N₃O₂ の質量計算値 321.254、m/z 実測値 322.0 [M+H]⁺。

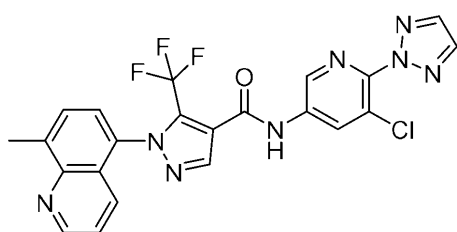
30

【0503】

D. N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（8-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 28

【0504】

【化122】



40

【0505】

POCl₃ (52.7 mg、0.344 mmol) を、エチル 1-（8-メチルキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 26 c (100 mg、0.286 mmol)、5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン, 1 j (112 mg、0.573 mmol)、及びピリジン (3 mL) の溶液に滴下して添加した。混合物を 0℃ で 1 時間撹拌した。得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10

50

mL×3)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC(48%~78%(v/v)ACN及び0.05%NH₃を含む水)により精製して、純粋な化合物28を得た。化合物を水(10mL)に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物28(39.20mg、27%)を得た。LCMS(ESI):C₂₂H₁₄ClF₃N₈Oの質量計算値498.848、m/z実測値498.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm9.08(dd、J=1.6、4.0Hz、1H)、8.86(d、J=2.4Hz、1H)、8.68(d、J=2.4Hz、1H)、8.57(s、1H)、8.19(s、2H)、7.85-7.79(m、2H)、7.68(dd、J=4.4、8.4Hz、1H)、7.57(dd、J=1.6、8.4Hz、1H)、2.85(s、3H)。

10

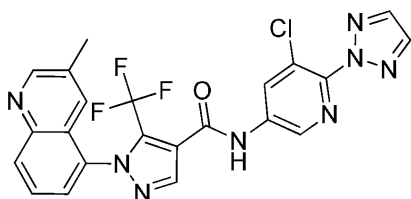
【0506】

(実施例27)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物65

【0507】

【化123】



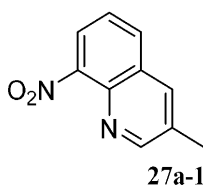
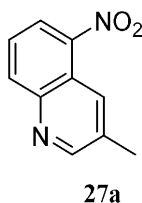
20

【0508】

A. 3-メチル-5-ニトロキノリン(27a)及び3-メチル-8-ニトロキノリン(27a-1)

【0509】

【化124】



30

【0510】

HNO₃(4.72mL、105mmol)を3-メチルキノリン(5.0g、35mmol)及びH₂SO₄(5mL)からなる混合物に0℃で滴下して添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を1M NaOH水溶液でpH7に中和し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出し、抽出物を減圧下で濃縮し、FCC(石油エーテル:酢酸エチル=100:0~50:50)により精製して、化合物27a及び27a-1(4g、30%)の混合物を得た。LCMS(ESI):C₁₀H₈N₂O₂の質量計算値188.18、m/z実測値189.0[M+H]⁺。

40

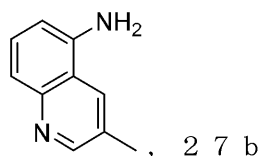
【0511】

B. 3-メチルキノリン-5-アミン、27b

【0512】

50

【化125】



【0513】

3-メチル-5-ニトロキノリン(27a)及び3-メチル-8-ニトロキノリン(27a-1)(3.50g、9.30mmol)、MeOH(30mL)、並びに乾燥Pd/C(350mg、5%)の混合物を500mLの水素化ボトルに添加した。混合物をH₂(30psi)雰囲気下で室温で16時間攪拌した。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、パッドをMeOH(100mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固し、粗化合物27bを得て、これをFCC(酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5)により精製して、化合物27b(300mg、20%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.64(d、J=1.6Hz、1H)、8.30(s、1H)、7.37-7.30(m、1H)、7.15(d、J=8.0Hz、1H)、6.68(d、J=7.2Hz、1H)、5.83(s、2H)、2.46(s、3H)。

10

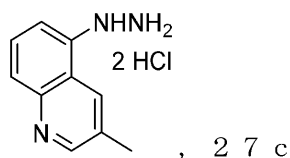
【0514】

C. 5-ヒドラジジニル-3-メチルキノリン、27c

【0515】

20

【化126】



【0516】

亜硝酸ナトリウム(131mg、1.90mmol)及び水(1mL)の溶液を、3-メチルキノリン-5-アミン、27b(200mg、1.26mmol)及び濃塩酸(1mL)の溶液に-10℃～0℃の温度で滴下して添加した。混合物を-10℃～0℃の温度で1.5時間攪拌した。SnCl₂(571mg、2.53mmol)及び濃塩酸(1mL)からなる溶液を-10℃～0℃の温度で滴下して添加し、次いで混合物を室温で16時間攪拌した。懸濁液を濾過して、化合物27c(200mg、粗製物)を得て、これを精製することなく次の工程で使用した。LCMS(ESI)：C₁₀H₁₁N₃の質量計算値173.214、m/z実測値174.0[M+H]⁺。

30

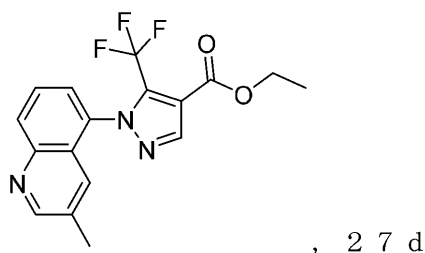
【0517】

D. エチル1-(3-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、27d

【0518】

【化127】

40



【0519】

エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエー

50

ト, 1 f (195 mg、0.813 mmol)、5-ヒドラジニル-3-メチルキノリン、27 c (200 mg、0.813 mmol)、トリエチルアミン (164 mg、1.63 mmol)、及びエタノール (2 mL) からなる溶液を 80 °C で 16 時間攪拌した後、室温に冷却した。反応物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 60 : 40) により精製して、化合物 27 d (100 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.85 (d, J = 2.0 Hz、1H)、8.27 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.76–7.70 (m、1H)、7.56 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.33–7.29 (m、1H)、4.43 (q、J = 7.2 Hz、2H)、2.48 (s、3H)、1.42 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

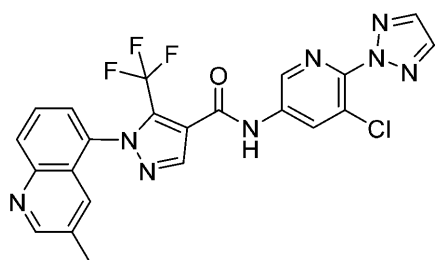
10

【0520】

E. N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 65、

【0521】

【化128】



20

【0522】

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1 j (44.8 mg、0.229 mmol) 及び THF (0.5 mL) からなる溶液を、THF (0.687 mL、0.687 mmol、1 M) 中のカリウム *tert*-ブトキシドに 0 °C で添加し、次いでエチル 1-(3-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 27 d (60.0 mg、0.229 mmol) 及び THF (0.5 mL) からなる溶液を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相 HPLC (41% ~ 71% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む水) により精製して、純粋な化合物 65 を得た。生成物を水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 65 (45.40 mg、40%) を得た。LCMS (ESI) : C₂₂H₁₄ClF₃N₈O の質量計算値 498.848、m/z 実測値 499.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.28 (br. s.、1H)、8.93 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.88 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.70 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.60 (s、1H)、8.31–8.27 (m、1H)、8.20 (s、2H)、7.92–7.85 (m、2H)、7.40–7.38 (m、1H)、2.47 (s、3H)。

30

40

【0523】

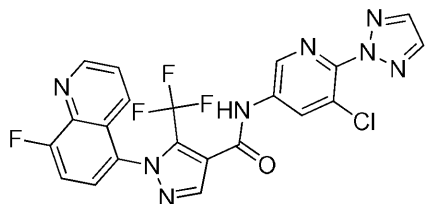
(実施例 28)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 40

【0524】

50

【化 1 2 9】



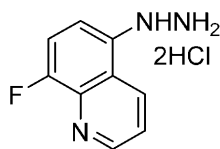
【0 5 2 5】

A. 8-フルオロ-5-ヒドラジニルキノリン, 28a

10

【0 5 2 6】

【化 1 3 0】



, 28a

【0 5 2 7】

亜硝酸ナトリウム (95.7 mg、1.39 mmol) 及び水 (0.5 mL) の溶液を、8-フルオロキノリン-5-アミン (150 mg、0.925 mmol) 及び濃塩酸 (4 mL、36%) からなる溶液に -10℃~0℃ の温度で滴下して添加した。混合物を -10℃~0℃ の温度で 1.5 時間攪拌した。SnCl₂ (417 mg、1.85 mmol) 及び濃塩酸 (1 mL) の溶液を -10℃~0℃ の温度で滴下して添加し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過した。得られた固体を MeOH (1 mL×2) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 28a (220 mg、粗製物) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LCMS (ESI): C₉H₈FN₃ の質量計算値 177.178、m/z 実測値 178.1 [M+H]⁺。

20

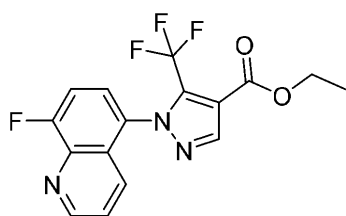
【0 5 2 8】

B. エチル 1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 28b

30

【0 5 2 9】

【化 1 3 1】



, 28b

【0 5 3 0】

エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (207 mg、0.864 mmol)、8-フルオロ-5-ヒドラジニルキノリン HCl 塩、28a (360 mg、0.864 mmol)、トリエチルアミン (175 mg、1.73 mmol)、及びエタノール (5 mL) からなる溶液を 80℃ で 16 時間還流した後、室温に冷却した。反応物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル: 酢酸エチル = 100:0~70:30) により精製し、化合物 28b (100 mg、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 0.6 (dd、J=1.6、4.0 Hz、1H)、8.25 (s、1H)、7.61-7.48 (m、4H)、4.41 (q、J=7.2 Hz、2H)、1.41 (t、J=7.2 Hz、3H)。

40

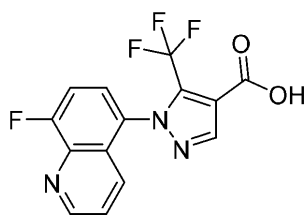
50

【0531】

C. 1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 28c

【0532】

【化132】



, 28c

10

【0533】

エチル1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 28b (100mg、0.283mmol)、NaOH (34.0mg、0.849mmol)、及び水: EtOH (3mL、1:2)の溶液を室温で16時間攪拌した。溶液を4M HCl水溶液でpH7に中和し、次いで減圧下で濃縮乾固して、化合物28c (120mg、粗製物)を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS (ESI): $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ の質量計算値325.218、m/z実測値325.9 [M+H]⁺。

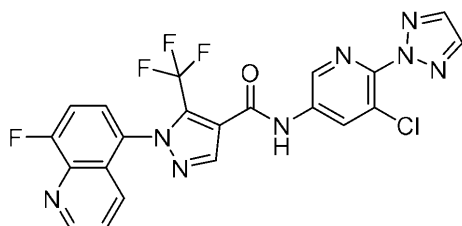
20

【0534】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物40

【0535】

【化133】



30

【0536】

POCl₃ (56.6mg、0.369mmol)を、1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 28c (100mg、0.307mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (120mg、0.615mmol)、及びピリジン (5mL)の溶液に0℃で滴下して添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC (38%~68% (v/v) ACN及び0.05% NH₃を含む水)により精製して、純粋な化合物40を得た。化合物を水 (10mL)に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物40 (20.10mg、13%)を得た。LCMS (ESI): $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ の質量計算値502.812、m/z実測値502.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (br. s.、1H)、9.13 (dd、J=1.6、4.0Hz、1H)、8.87 (d、J=2.0Hz、1H)、8.69 (d、J=2.0Hz、1H)、8.60 (s、1H)、8.20 (s、2H)、8.00 (dd、J=4.4、8.4Hz、1H)、7.87-7.78 (m、2H)、7.67 (d、J=8.4Hz、1H)。

40

【0537】

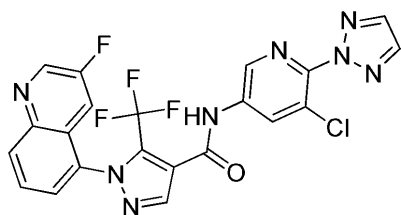
50

(実施例 29)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 25

【0538】

【化134】



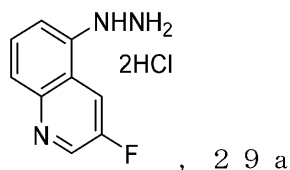
10

【0539】

A 3-フルオロ-5-ヒドラジニルキノリン, 29a

【0540】

【化135】



20

【0541】

亜硝酸ナトリウム (95.7 mg、1.39 mmol) 及び水 (0.5 mL) の溶液を、3-フルオロキノリン-5-アミン (150 mg、0.925 mmol) 及び濃塩酸 (4 mL、36%) からなる溶液に -10°C~0°C で滴下して添加した。6 混合物を -10°C~0°C の温度で 1.5 時間攪拌した。SnCl₂ (417 mg、1.85 mmol) 及び濃塩酸 (1 mL) の溶液を -10°C~0°C の温度で滴下して添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過した。得られた固体を MeOH (1 mL×2) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 29a (220 mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS (ESI): C₉H₈FN₃ の質量計算値 177.178、m/z 実測値 178.1 [M+H]⁺。

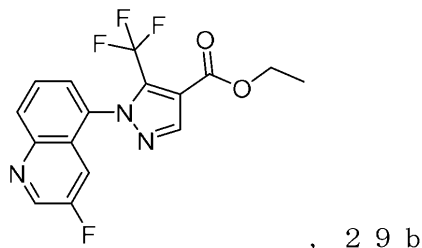
30

【0542】

B. エチル 1-(3-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 29b

【0543】

【化136】



40

【0544】

エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (211 mg、0.880 mmol)、3-フルオロ-5-ヒドラジニルキノリン, 29a (220 mg、0.880 mmol)、トリエチルアミン (178 mg、1.

50

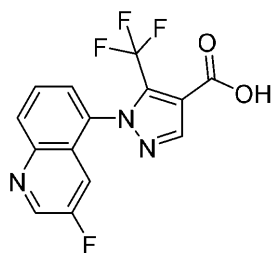
76 mmol)、及びエタノール(5 mL)からなる溶液を80℃で16時間還流した後、室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗化合物29bを得て、これをFCC(石油エーテル：酢酸エチル=100：0～70：30)により精製して、化合物29b(160 mg、51%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.94–8.89 (m、1H)、8.34 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.28 (s、1H)、7.83–7.76 (m、1H)、7.65 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.25–7.19 (m、1H)、4.43 (q、J=7.2 Hz、2H)、1.42 (t、J=7.2 Hz、3H)。

【0545】

C. 1-(3-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、29c

【0546】

【化137】



, 29c

【0547】

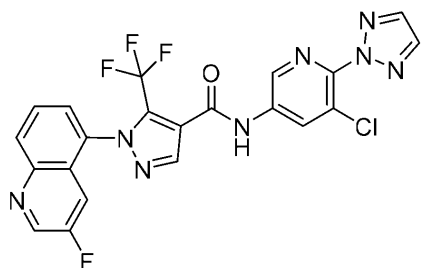
エチル1-(3-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、29b(160 mg、0.453 mmol)、NaOH(54.3 mg、1.54 mmol)、及び水：EtOH(3 mL、1：2)からなる溶液を室温で16時間攪拌した。溶液を4M HCl水溶液でpH7に中和し、得られた固体を濾過により回収して、化合物29c(150 mg、粗製物)を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS(ESI)：C₁₄H₇F₄N₃O₂の質量計算値325.218、m/z実測値325.9 [M+H]⁺。

【0548】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物25

【0549】

【化138】



【0550】

POCl₃(5.7 mg、0.037 mmol)を、1-(3-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、29c(160 mg、0.492 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1j(192 mg、0.984 mmol)、及びピリジン(5 mL)の溶液に滴下して添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。得られた混合物を飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)に注ぎ、酢酸エチル(10 mL×3)で

抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物25を得て、これを逆相HPLC(42%~72%(v/v)ACN及び0.05% NH_3 を含む H_2O)により精製し、純粋な化合物25を得た。生成物を水(10mL)に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物25(53.60mg、21%)を得た。LCMS(ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{ClF}_4\text{N}_8\text{O}$ の質量計算値502.812、 m/z 実測値502.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ ppm11.24(br.s、1H)、9.14(d、J=2.8Hz、1H)、8.88(d、J=2.4Hz、1H)、8.70(d、J=2.0Hz、1H)、8.61(s、1H)、8.40(d、J=7.6Hz、1H)、8.21(s、2H)、8.03–7.96(m、2H)、7.52–7.49(m、1H)。

10

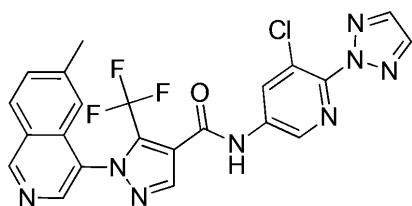
【0551】

(実施例30)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物36

【0552】

【化139】



20

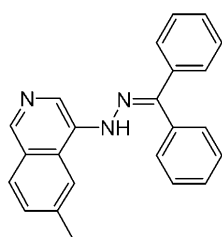
【0553】

A. 4-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-6-メチルイソキノリン, 30a

【0554】

【化140】

30



, 30a

【0555】

4-ブロモ-6-メチルイソキノリン(500mg、2.25mmol)、ベンゾフェノンヒドラゾン(442mg、2.25mmol)、BINAP(140mg、0.225mmol)、酢酸パラジウム(II)(50.5mg、0.225mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(325mg、3.38mmol)、及びトルエン(3mL)の混合物を100℃に加熱し、 N_2 雰囲気下で20時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を濾過し、濃縮して、黒色油状物を得て、これをFCC(石油エーテル:酢酸エチル=30:70)により精製して、化合物30a(280mg、37%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$ の質量計算値337.4、 m/z 実測値338.0[M+H]⁺。

40

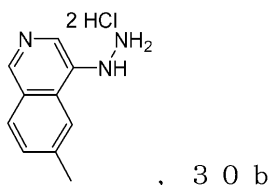
【0556】

B. 4-ヒドラジジニル-6-メチルイソキノリン塩酸塩, 30b

50

【0557】

【化141】



【0558】

4-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-6-メチルイソキノリン, 30a (260mg、0.771mmol)、濃塩酸(10mL、水中12M、43mmol)、及びEtOH(1mL)の混合物を室温で20時間攪拌した。固体を濾過により回収し、DCM(3mL×2)で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物30b(145mg、76%)を黄色固体として得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS(ESI): C₁₀H₁₁N₃の質量計算値173.2、m/z実測値174.1 [M+H]⁺。

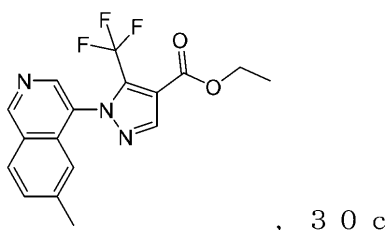
10

【0559】

C. エチル1-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 30c

【0560】

【化142】



20

【0561】

4-ヒドラジニル-6-メチルイソキノリン塩酸塩、30b(145mg、0.589mmol)、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f(200mg、0.707mmol)、トリエチルアミン(0.246mL、1.77mmol)、及びEtOH(5mL)の混合物を90℃に加熱し、20時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮して、黄色油状物を得て、これをFCC(酢酸エチル:石油エーテル=40:60)により精製して、化合物30c(96mg、47%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): C₁₇H₁₄F₃N₃O₂の質量計算値349.3、m/z実測値350.1 [M+H]⁺。

30

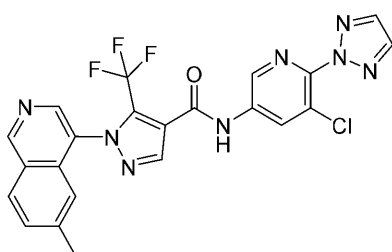
【0562】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物36

40

【0563】

【化143】



50

【0564】

THF (0.5 mL) 中のエチル 1-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 30c (90.0 mg, 0.258 mmol) 及び THF (0.5 mL) 中の 5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (50.4 mg, 0.258 mmol) の溶液を、THF (2 mL) 中のカリウム *tert*-ブトキシド (43.4 mg, 0.386 mmol) の懸濁液に 0℃ で添加した。混合物を室温で 20 時間攪拌した後、減圧下で蒸発させて、黄色固体を得て、これを逆相 HPLC (塩基性水 (0.05% NH₃・H₂O) 中の CH₃CN 45%~75% v/v) により精製した。得られた残留物を水 (50 mL) に再懸濁し、得られた混合物を凍結乾燥して乾燥させて、溶媒残留物を完全に除去した。化合物 36 (40.40 mg, 31%) をオフホワイト色固体として得た。LCMS (ESI): C₂₂H₁₄ClF₃N₈O の質量計算値 498.8、m/z 実測値 498.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.28 (br s, 1H)、9.53 (s, 1H)、8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.28 (d, J=8.4 Hz, 1H)、8.20 (s, 2H)、7.72 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H)、7.08 (s, 1H)、2.53-2.52 (m, 3H)。

10

【0565】

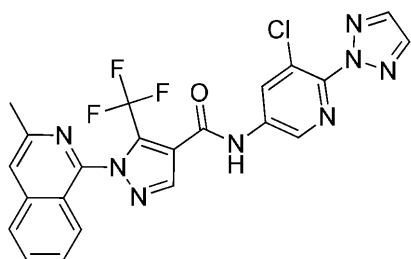
(実施例 31)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 9

20

【0566】

【化144】



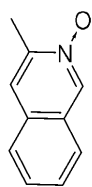
30

【0567】

A. 3-メチルイソキノリン 2-オキシド, 31a

【0568】

【化145】



, 31a

40

【0569】

3-クロロ過安息香酸 (2.53 g, 14.7 mmol) を 3-メチルイソキノリン (1.91 g, 13.3 mmol) 及び DCM (10 mL) からなる混合物に何回かに分けて添加した。得られた混合物を室温で 2 日間攪拌した後、DCM (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (70 mL × 2) 及び食塩水 (70 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物 31a (1.4 g, 66%) を黄色固体として得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS (ESI

50

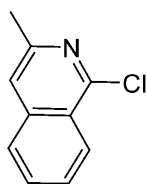
I) : $C_{10}H_9NO$ の質量計算値 159.2、 m/z 実測値 160.0 $[M+H]^+$ 。

【0570】

B. 1-クロロ-3-メチルイソキノリン, 31b

【0571】

【化146】



, 31b

10

【0572】

0℃の無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の3-メチルイソキノリン2-オキシド, 31a (1.40 g、8.80 mmol) の攪拌溶液に、オキシ塩化リン (0.902 mL、9.67 mmol) を添加し、続いてアルゴン雰囲気下でDMF (0.338 mL、4.40 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温に温め、20時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水溶液を反応混合物にゆっくりと添加して、pHを7~8に調整した。得られた混合物を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物31bを得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル=20：80) により精製して、化合物31b (670 mg、43%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) : $C_{10}H_8ClN$ の質量計算値 177.6、 m/z 実測値 177.9 $[M+H]^+$ 。

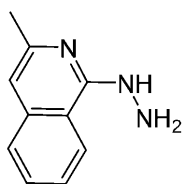
20

【0573】

C. 1-ヒドラジニル-3-メチルイソキノリン, 31c

【0574】

【化147】



, 31c

30

【0575】

1-クロロ-3-メチルイソキノリン, 31b (670 mg、3.77 mmol)、ヒドラジン水和物 (4.44 g、75.4 mmol)、及びEtOH (5 mL) の混合物を90℃に加熱し、20時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を濃縮して、黄色固体を得て、これを酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物31c (715 mg、98%) を黄色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく直接使用した。LCMS (ESI) : $C_{10}H_{11}N_3$ の質量計算値 173.2、 m/z 実測値 174.0 $[M+H]^+$ 。

40

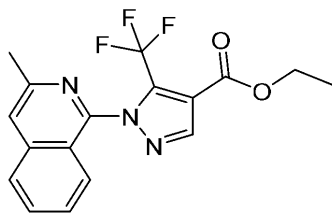
【0576】

D. エチル1-(3-メチルイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 31d

【0577】

50

【化 1 4 8】



, 3 1 d

【0 5 7 8】

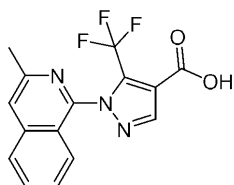
1-ヒドラジニル-3-メチルイソキノリン, 3 1 c (7 1 0 m g、4 . 1 0 m m o l)、エチル 2-(エトキシメチレン)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (1 . 2 7 g、4 . 5 1 m m o l)、及び E t O H (1 5 m L) の混合物を 9 0 °C に加熱し、2 0 時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体を得て、これを M e O H (5 m L) で処理し、1 5 分間攪拌した。固体を濾過により回収し、M e O H (3 m L × 2) で洗浄し、減圧下で室温で乾燥して、化合物 3 1 d (8 2 3 . 2 m g、5 6 %) を得た。LCMS (ESI): C₁₇H₁₄F₃N₃O₂ の質量計算値 3 4 9 . 3、m/z 実測値 3 5 0 . 0 [M+H]⁺。¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) δ 8 . 2 7 (s、1 H)、7 . 8 7 (d、J = 8 . 4 H z、1 H)、7 . 7 7 - 7 . 6 6 (m、2 H)、7 . 5 9 - 7 . 4 8 (m、2 H)、4 . 4 2 (q、J = 7 . 2 H z、2 H)、2 . 7 3 (s、3 H)、1 . 4 2 (t、J = 7 . 2 H z、3 H)。

【0 5 7 9】

E . 1-(3-メチルイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3 1 e

【0 5 8 0】

【化 1 4 9】



, 3 1 e

【0 5 8 1】

エチル 1-(3-メチルイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 3 1 d (2 2 0 m g、0 . 6 3 0 m m o l)、水酸化リチウム (4 5 . 2 m g、1 . 8 9 m m o l)、M e O H (1 m L)、T H F (1 m L)、及び水 (1 m L) の混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。6 N H C l 水溶液を用いて混合物の pH を 2 に調整した。有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (3 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 0 m L × 2) で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物 3 1 e (1 4 0 m g、6 9 %) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): C₁₅H₁₀F₃N₃O₂ の質量計算値 3 2 1 . 2、m/z 実測値 3 2 2 . 0 [M+H]⁺。

【0 5 8 2】

F . N-(5-クロロ-6-(2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 9

【0 5 8 3】

10

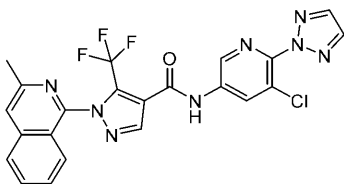
20

30

40

50

【化150】



【0584】

オキシ塩化リン（0.049 mL、0.52 mmol）を、1-（3-メチルイソキノリン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、
31e（140 mg、0.436 mmol）、5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン、1j（93.8 mg、0.479 mmol）、及びピリジン（2 mL）からなる溶液に滴下して添加した。混合物を0℃で1時間
攪拌した後、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをPhenomenex Gemini C18 150×25 mm×5 μmカラム（50%～80%（v/v）CH₃CN及び0.05% NH₃を含む水）を使用した分取HPLCにより精製して、純粋な化
合物9を得た。化合物を水（10 mL）に懸濁し、ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物9（96.10 mg、44%）を白
色固体として得た。LCMS（ESI）：C₂₂H₁₄ClF₃N₈Oの質量計算値498.8、m/z実測値498.9 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 11.28（br. s.、1H）、8.89（s、1H）、8.70（s、
1H）、8.63（s、1H）、8.21（s、2H）、8.11（d、J=8.4 Hz、1H）、8.04（s、1H）、7.90（m、1H）、7.73（m、1H）、7.60（d、J=8.4 Hz、1H）、2.68（s、3H）。

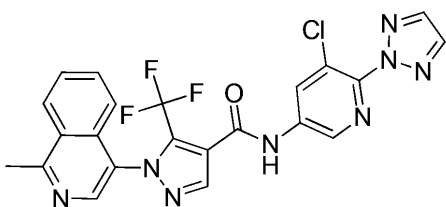
【0585】

（実施例32）

N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（1-メチルイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物66

【0586】

【化151】

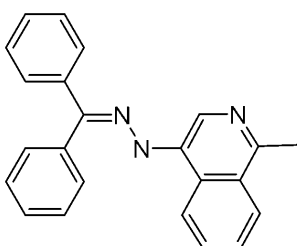


【0587】

A. 4-（2-（ジフェニルメチレン）ヒドラジニル）-1-メチルイソキノリン、32a

【0588】

【化152】



, 32a

【0589】

4-ブromo-1-メチルイソキノリン (800mg、3.60mmol)、(ジフェニルメチレン)ヒドラジン (707mg、3.60mmol)、BINAP (224mg、0.360mmol)、酢酸パラジウム (II) (80.9mg、0.360mmol)、*t*-BuONa (1.04g、10.8mmol)、及び1,4-ジオキサン (20mL) からなる混合物を100℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチル (30mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを水 (15mL) に添加した。得られた混合物を酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗化合物32aを得て、これをFCC (石油エーテル：酢酸エチル=4：1) により精製して、化合物32a (500mg、41%) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI)：C₂₃H₁₉N₃の質量計算値337.16、*m/z* 実測値337.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 8.74 (s、1H)、8.11–8.05 (m、1H)、7.87 (s、1H)、7.70–7.64 (m、4H)、7.63–7.59 (m、1H)、7.58–7.53 (m、2H)、7.49–7.43 (m、2H)、7.41–7.31 (m、4H)、2.91 (s、3H)。

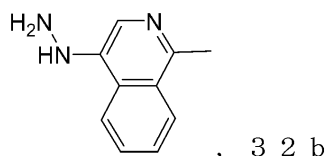
10

【0590】

B. 4-ヒドラジニル-1-メチルイソキノリン, 32b

【0591】

【化153】



20

【0592】

濃HCl (5mL) を4-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-1-メチルイソキノリン, 32a (500mg、1.48mmol) 及びEtOH (2mL) からなる溶液に添加した。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。得られた混合物をジクロロメタン (20mL) に添加し、濾過し、パッドをジクロロメタン (10mL) で洗浄した。有機溶液を減圧下で濃縮乾固して、化合物32b (940mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の工程で使用した。LCMS (ESI)：C₁₀H₁₁N₃の質量計算値173.10、*m/z* 実測値174.1 [M+H]⁺。

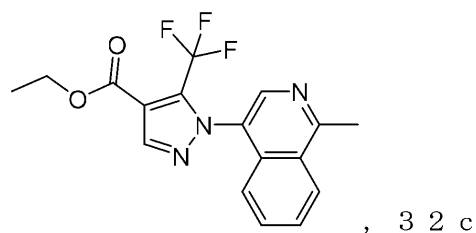
30

【0593】

C. エチル1-(1-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 32c

【0594】

【化154】



40

【0595】

エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (984mg、4.10mmol)、4-ヒドラジニル-1-メチルイソキノリン, 32b (840mg、3.41mmol)、トリエチルアミン (0.950mL、6

50

． 83 mmol)、及びエタノール(20 mL)からなる溶液を80℃で16時間撹拌した後、室温に冷却した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを水(10 mL)に添加した。得られた混合物を酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、化合物32cを得て、これをFCC(石油エーテル：酢酸エチル=4：1)により精製して、化合物32c(250 mg、21%)を褐色固体として得た。LCMS(ESI)：C₁₇H₁₄F₃N₃O₂の質量計算値349.10、m/z実測値349.9 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.45 (s、1H)、8.29–8.21 (m、2H)、7.77–7.68 (m、2H)、7.28–7.23 (m、1H)、4.42 (q、J=7.2 Hz、2H)、3.07 (s、3H)、1.41 (t、J=7.2 Hz、3H)。

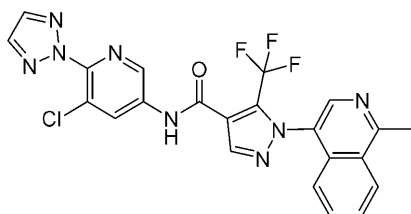
10

【0596】

D、N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物66

【0597】

【化155】



20

【0598】

5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j(193 mg、0.988 mmol)及びTHF(1 mL)からなる溶液、並びにエチル1-(1-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 32c(230 mg、0.658 mmol)及びTHF(1 mL)からなる溶液を、カリウムtert-ブトキシド(1.98 mL、1.98 mmol、THF中1 M)からなる溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。得られた混合物を水(5 mL)に添加し、酢酸エチル(15 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをKromasil 150×25 mm×10 μmカラム(35%~65%(v/v) CH₃CN及び0.05% NH₃を含む水)を使用した分取HPLCにより精製して、純粋な化合物66を得た。生成物を水(10 mL)に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物66(126.40 mg、38%)を得た。LCMS(ESI)：C₂₂H₁₇ClN₈Oの質量計算値444.12、m/z実測値449.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (s、1H)、8.86 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.68 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.62 (d、J=9.2 Hz、2H)、8.42 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.20 (s、2H)、7.94–7.83 (m、2H)、7.23 (d、J=8.4 Hz、1H)、3.04 (s、3H)。

30

40

【0599】

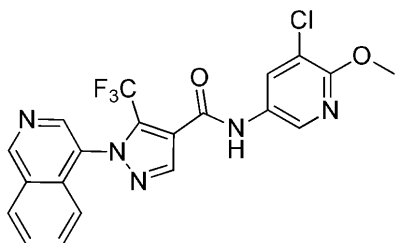
(実施例33)

N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物23

【0600】

50

【化 1 5 6】

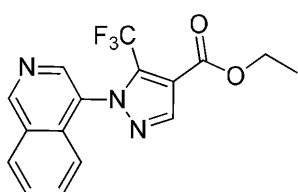


【0 6 0 1】

A. エチル 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート, 3 3 a

【0 6 0 2】

【化 1 5 7】



, 3 3 a

【0 6 0 3】

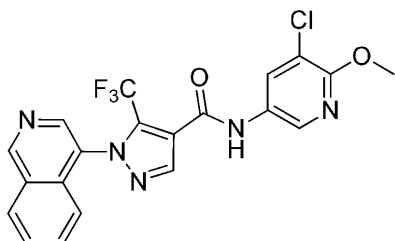
スターラーバーを備えた 2 0 m L バイアルに、4 - クロロイソキノリン (1 0 3 . 6 m g、0 . 6 3 3 m m o l)、パラジウム (I I) (p i - シンナミル) クロリド二量体 (9 . 1 m g、0 . 0 1 7 6 m m o l)、n - [2 - (ジ - 1 - アダマンチルホスフィノ) フェニル] モルホリン (2 2 m g、0 . 0 4 7 5 m m o l)、ナトリウム t e r t - ブトキシド (1 1 0 m g、1 . 1 4 5 m m o l)、ヒドラジン水和物 (0 . 0 6 1 4 m L、1 . 0 3 2 g / m L、1 . 2 6 6 m m o l)、及びトルエン (6 . 3 m L) を空気下で室温で入れた。暗黄色混合物をアルゴンガスで 1 分間素早くバブリングし、次いでバイアルを密封し、アルゴン雰囲気下で 1 0 0 ° C で一晚 (1 4 時間) 攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノエート, 1 f (0 . 1 2 3 m L、1 . 2 3 5 g / m L、0 . 6 3 3 m m o l) で処理し、空気 (密封) 下で 1 0 0 ° C で攪拌した。1 0 0 ° C で 2 0 分後、反応物を減圧下で 4 6 ° C で濃縮して、淡緑色残留物を得た。これを T H F (3 m L) に取り込み、6 0 ° C で 5 分間攪拌して、反応混合物からの化合物 3 3 a の溶解を最大にし、次いで反応混合物を室温に冷却した。T H F 中の琥珀色溶液 (推定 0 . 2 M) を 2 つ (4 m L) バイアルに分け、更になる精製又は特性評価をすることなく次の工程で直ちに使用した。

【0 6 0 4】

B. N - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド, 化合物 2 3

【0 6 0 5】

【化 1 5 8】



10

20

30

40

50

【0606】

THF中の粗エチル1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 33a (工程A、推定106mg、0.316mmol)の溶液を5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-アミン(52.7mg、0.332mmol)で処理し、均質になるまで混合物を撹拌した。次いで、混合物をKOtBu(56mg、0.499mmol)で1回で処理し、得られた暗赤みがあった反応物を空気(密封)下で室温で45分間撹拌した。次いで、約100mgのチオール官能化シリカゲル(1.2mmol/g、約3当量)を添加し、反応物を室温で更に45分間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濃縮して、暗残留物(136mg)を得て、これを共溶媒(0.14mL DMSO/0.2mL DCM)に溶解し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(24CV超のヘプタン中の10~100% EtOAc)により精製した。MeOHからの濃縮により、化合物23を白色泡状物として得た(11.6mg、3工程から全部で8%)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 9.43(s, 1H)、8.54(s, 1H)、8.08-8.26(m, 5H)、7.77(quin d, 2H)、7.34(br d, J=7.58Hz, 1H)、4.03(s, 3H); MS m/e 448.0 (M+H)。

10

【0607】

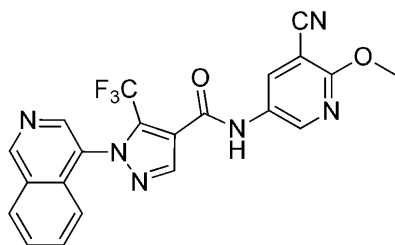
(実施例34)

N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物24

20

【0608】

【化159】



30

【0609】

THF中の粗エチル1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 33a (推定106mg、0.316mmol)の溶液を、5-アミノ-2-メトキシニコチノニトリル(47.4mg、0.318mmol)を5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-アミンの代わりに用いて実施例33の工程Bに記載されるようにして処理し、反応物をチオール官能化シリカゲルではなく固体NH₄Clでクエンチした。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製、続いてMeOHからの濃縮により、化合物24(18mg、3工程全体で13%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 9.45(s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.45(s, 2H)、8.24(s, 1H)、8.17(d, J=7.58Hz, 1H)、7.74-7.83(m, 2H)、7.69(s, 1H)、7.28-7.37(m, 1H)、4.08(s, 3H)。MS m/e 439.2 (M+H)。

40

【0610】

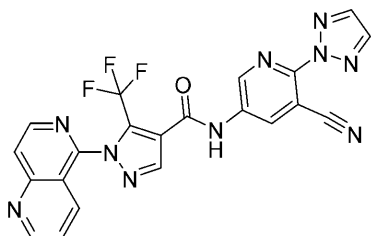
(実施例35)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1,6-ナフチリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物100

【0611】

50

【化 1 6 0】



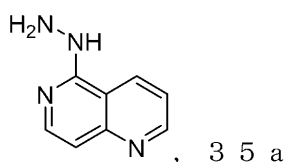
【0 6 1 2】

A. 5-ヒドラジニル-1, 6-ナフチリジン, 3 5 a

10

【0 6 1 3】

【化 1 6 1】



【0 6 1 4】

5-クロロ-1, 6-ナフチリジン (1 5 0 m g、0 . 9 1 m m o l) の溶液をヒドラジン水和物 (3 m L) に添加し、混合物を 8 0 °C に加熱し、1 6 時間攪拌した。混合物から化合物 3 5 a が固体として得られ、これを濾過により回収した。(1 0 0 m g、4 2 %)。LCMS (ESI) m/z M+1: 1 6 1 . 1。

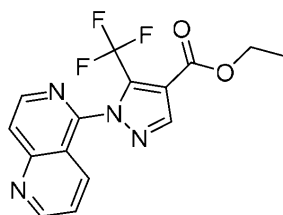
20

【0 6 1 5】

B. エチル 1- (1, 6-ナフチリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 3 5 b

【0 6 1 6】

【化 1 6 2】



, 3 5 b

30

【0 6 1 7】

エタノール (5 m L) 中の 5-ヒドラジニル-1, 6-ナフチリジン, 3 5 a (1 0 0 m g、0 . 3 8 m m o l) 及びエチル 2- (エトキシメチレン) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (1 1 9 . 5 m g、0 . 5 0 m m o l) からなる溶液を 8 0 °C で 4 時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗化合物 3 5 b を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1 0 0 : 0 ~ 7 0 : 3 0) により精製して、化合物 3 5 b を黄色固体として得た (1 0 0 m g、8 5 . 5 %)。LCMS (ESI) m/z M+1: 3 3 7 . 1。

40

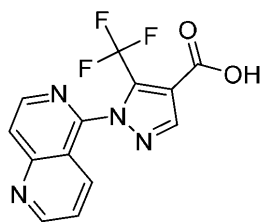
【0 6 1 8】

C. 1- (1, 6-ナフチリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3 5 c

【0 6 1 9】

50

【化 1 6 3】



, 3 5 c

【0 6 2 0】

水 (1 mL) 及びエタノール (1 mL) 中のエチル 1- (1, 6-ナフチリジン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 3 5 b (90 mg、0.27 mmol) の溶液に、NaOH (12.85 mg、0.32 mmol) を室温で添加した。混合物を3時間攪拌した。溶液が pH 2 に調整されるまで、2 N HCl (水溶液) を混合物に添加した。溶媒を減圧下で除去して、粗化合物 3 5 c を白色固体として得た (82.5 mg、100%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 308.8。

10

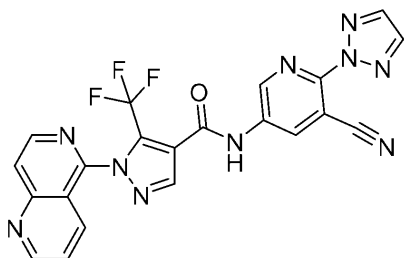
【0 6 2 1】

D. N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)-1- (1, 6-ナフチリジン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 1 0 0

20

【0 6 2 2】

【化 1 6 4】



30

【0 6 2 3】

三塩化ホスホリル (49.4 mg、0.32 mmol) を、ジクロロメタン中の 1- (1, 6-ナフチリジン-5-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3 5 c (82 mg、0.27 mmol)、5-アミノ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル, 7 b (59.4 mg、0.32 mmol)、及びピリジン (107 µL、1.33 mmol) の混合物に室温で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (水溶液) (10 mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機抽出物を水 (5 mL) 及び食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~酢酸エチル/メタノール=90:10) により精製した。溶媒を減圧下で除去し、化合物 1 0 0 を白色固体として得た (56.4 mg、43%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 447.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.63 (dd, J=8.60, 4.19 Hz, 1H)、8.03 (s, 2H)、8.15 (s, 1H)、8.16-8.22 (m, 2H)、8.27 (s, 1H)、8.73 (d, J=5.73 Hz, 1H)、8.83 (d, J=2.65 Hz, 1H)、8.96 (d, J=2.65 Hz, 1H)、9.21 (dd, J=4.30, 1.65 Hz, 1H)。

40

【0 6 2 4】

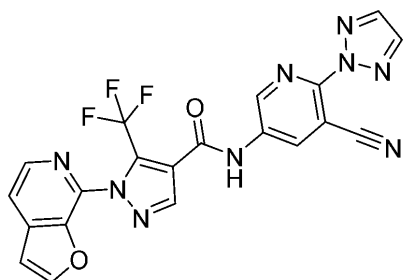
(実施例 3 6)

50

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 99

【0625】

【化165】



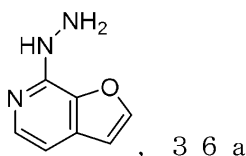
10

【0626】

A. 7-ヒドラジニルフロ[2,3-c]ピリジン, 36a

【0627】

【化166】



20

【0628】

7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン (300mg、1.95mmol) をエタノール (5mL) に溶解し、ヒドラジン水和物 (345mg、5.86mmol) を添加し、反応混合物を 110℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物 36a を黄色固体として得た。化合物 36a をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/MeOH 100/0~80/20) により精製して、化合物 36a を黄色固体として得た (250mg、83.9%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 150.1。

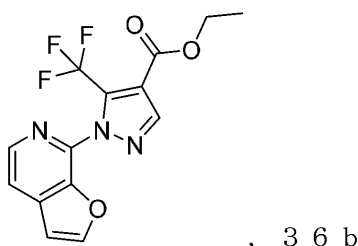
30

【0629】

B. エチル 1-(フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 36b

【0630】

【化167】



40

【0631】

7-ヒドラジニルフロ[2,3-c]ピリジン, 36a (250mg、1.64mmol) をエタノール (10mL) に溶解し、2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (788mg、3.28mmol) を添加し、反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色の粗油状物を得た。油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル

50

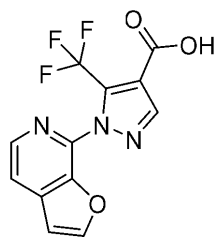
／酢酸エチル 100／0～80／20）により精製して、化合物 36b を黄色油状物として得た（360mg、68%）。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：325.9。

【0632】

C. 1-（フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 36c

【0633】

【化168】



, 36c

10

【0634】

濃HCl（4.7mL）をエチル 1-（フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 36b（170mg、0.52mmol）に添加し、反応混合物を130℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 36c を黄色固体として得て（160mg、98%）、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：297.9。

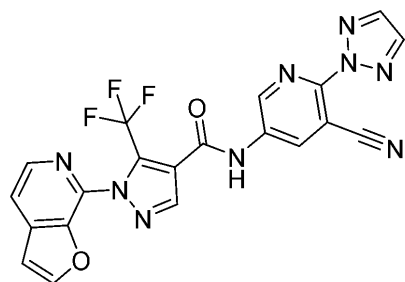
20

【0635】

D. N-（5-シアノ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 99

【0636】

【化169】



30

【0637】

1-（フロ[2,3-c]ピリジン-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 36c（160mg、0.51mmol）、5-アミノ-2-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ニコチノニトリル, 7b（63.8mg、0.34mmol）、及びピリジン（122mg、1.54mmol）をジクロロメタン（3mL）に溶解し、三塩化ホスホリル（78.8mg、0.51mmol）を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液（20mL）を添加し、混合物をジクロロメタン（30mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物 99 を黄色油状物として得た。油状物を逆相HPLC（A：水（0.05% HCl）、B：MeCN；次いでA/B（65%/35%～40%/60%））により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 99 を黄色固体として得た（65mg、41%）。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：465.9；¹H NMR（400MHz、DMSO-d

40

50

6) δ ppm 11.41 (s, 1H)、9.06 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、8.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.48 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)、8.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、8.29 (s, 2H)、7.95 (dd, $J=0.9, 5.7$ Hz, 1H)、7.13 (dd, $J=0.9, 2.2$ Hz, 1H)。

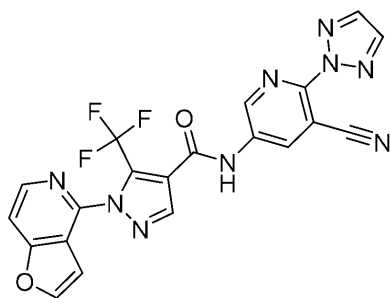
【0638】

(実施例37)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物94

【0639】

【化170】

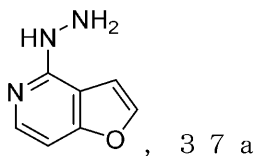


【0640】

A. 4-ヒドラジニルフロ[3,2-c]ピリジン, 37a

【0641】

【化171】



【0642】

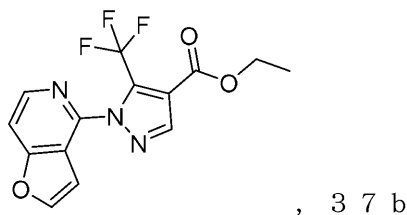
ヒドラジン (6.52 g、130 mmol) 中の4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン (200 mg、1.30 mmol) の混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (30 mL × 2) で抽出した。有機層を分配し、濃縮して、化合物37aを黄色固体として得た (0.15 g、77%)。

【0643】

B. エチル1-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 37b

【0644】

【化172】



【0645】

エタノール (5 mL) 中の4-ヒドラジニルフロ[3,2-c]ピリジン, 37a (150 mg、1.01 mmol) 及びエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリ

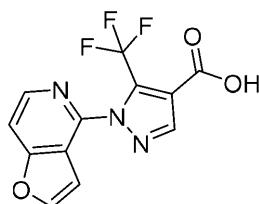
フルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (314 mg、1.31 mmol) からなる溶液を 80℃で 3 時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 70 : 30) により精製して、粗化合物 37 b を黄色固体として得た (170 mg、51%)。LCMS (ESI) m/z M+1 : 325.9。

【0646】

C. 1-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 37 c

【0647】

【化173】



, 37 c

【0648】

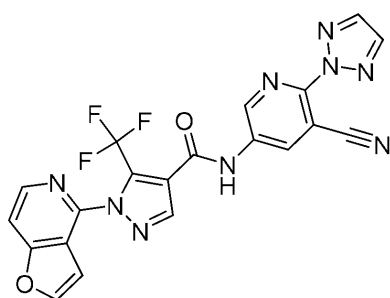
濃 HCl (4.4 mL) 中のエチル 1-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 37 b (170 mg、0.52 mmol) の混合物を 110℃で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、化合物 37 c を黄色固体として得た (155 mg、100%)。LCMS (ESI) m/z M+1 : 297.9。

【0649】

D. N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 94

【0650】

【化174】



【0651】

三塩化ホスホリル (61.6 μL、0.67 mmol) を、ジクロロメタン中の 1-(フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 37 c (100 mg、0.34 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 7 b (75.2 mg、0.40 mmol)、及びピリジン (135 μL、1.68 mmol) の混合物に 0℃で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (水溶液) (10 mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機抽出物を水 (5 mL) 及び食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (A : 水 (0.05% HCl)、B : MeCN ; 次いで A/B (65% / 35% ~ 35% / 65%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 94 を白色固体として得た (73.6

10

20

30

40

50

mg、46%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 447.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.13 (d, $J=1.32$ Hz, 1H)、7.94–7.99 (m, 1H)、8.30 (s, 2H)、8.33 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.49 (d, $J=5.73$ Hz, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.85 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、9.07 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、11.45 (s, 1H)。

【0652】

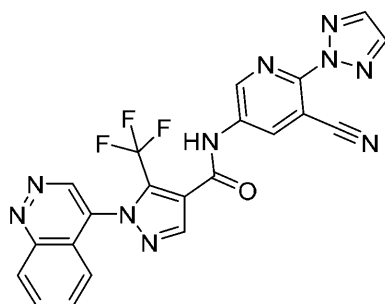
(実施例38)

1-(シンノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物93

10

【0653】

【化175】



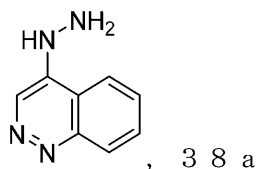
20

【0654】

A. 4-ヒドラジニルシンノリン, 38a

【0655】

【化176】



30

【0656】

スターラーバーを備えたバイアルに4-クロロシンノリン(212mg、1.288mmol)及びヒドラジン(0.4mL、1.021g/mL、12.745mmol)を入れ、混合物をアルゴン(4×)で排気し流した。室温で1~2分以内に、反応混合物は琥珀色の均質溶液になり、自発的に温かくなり、橙色ペーストになった。次いで、反応物を110℃で5分間加熱した。反応物を室温に冷却し、水(8mL)を得られたペーストに添加し、混合物を濾過した。濾過ケーキを水(4mL×2)で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物38aを黄色粉末として得た(142.1mg、69%)。

40

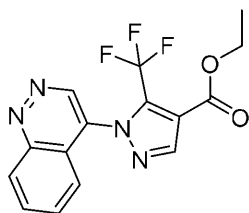
【0657】

B. エチル1-(シンノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 38b

【0658】

50

【化177】



, 38b

【0659】

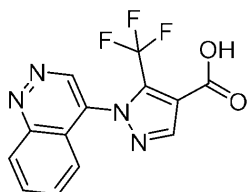
エタノール（5 mL）中の4-ヒドラジニルシンノリン、38a（100 mg、0.5 mmol）及びエチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート、1f（244 mg、1.02 mmol）からなる溶液を80℃で3時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗化合物38bを得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～70：30）により精製して、粗化合物38bを黄色固体として得た（90 mg、53%）。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：336.9。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ ppm 1.42（t、 $J=7.17$ Hz、3H）、4.43（q、 $J=7.28$ Hz、2H）、7.54（d、 $J=8.60$ Hz、1H）、7.87（t、 $J=7.61$ Hz、1H）、7.99（td、 $J=7.72$ 、1.10 Hz、1H）、8.33（s、1H）、8.74（d、 $J=8.60$ Hz、1H）、9.33（s、1H）。

【0660】

C. 1-（シンノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、38c

【0661】

【化178】



, 38c

【0662】

濃HCl（2.23 mL）中のエチル1-（シンノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、38b（90 mg、0.27 mmol）の混合物を110℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、化合物38cを黄色固体として得た（82 mg、100%）。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：308.9。

【0663】

D. 1-（シンノリン-4-イル）-N-（5-シアノ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物93

【0664】

10

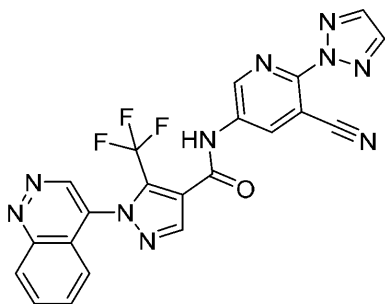
20

30

40

50

【化 1 7 9】



【0 6 6 5】

三塩化ホスホリル（163.2mg、1.01mmol）を、ジクロロメタン中の1-（シンノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、38c（82mg、0.27mmol）、5-アミノ-2-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ニコチノニトリル、7b（59.4mg、0.32mmol）、及びピリジン（126mg、1.60mmol）の混合物に0℃で添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。飽和NH₄Cl（水溶液）（10mL）を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン（30mL×2）で抽出した。有機抽出物を水（5mL）及び食塩水（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC（A：水（0.05% HCl）、B：MeCN；次いでA/B（62%/38%～32%/68%））により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物93を淡黄色固体として得た（20mg、16%）。LCMS（ESI）m/z M+1：477.0；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 7.58（d、J=8.38Hz、1H）、8.01-8.10（m、1H）、8.15（t、J=7.50Hz、1H）、8.29（s、2H）、8.71（s、1H）、8.74（d、J=8.60Hz、1H）、8.87（d、J=2.65Hz、1H）、9.09（d、J=2.65Hz、1H）、9.77（s、1H）、11.37（s、1H）。

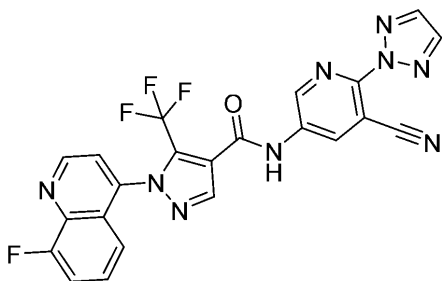
【0 6 6 6】

（実施例39）

N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（8-フルオロキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物92

【0 6 6 7】

【化 1 8 0】



【0 6 6 8】

A. 8-フルオロ-4-ヒドラジニルキノリン、39a

【0 6 6 9】

10

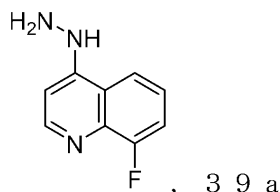
20

30

40

50

【化181】



【0670】

4-クロロ-8-フルオロキノリン (300 mg、1.65 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、ヒドラジン水和物 (292 mg、5.0 mmol) を添加し、反応物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物 39 a を黄色固体として得た。固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/MeOH 100/0~80/20) により精製して、化合物 39 a を黄色固体として得た (350 mg、82%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 178.1。

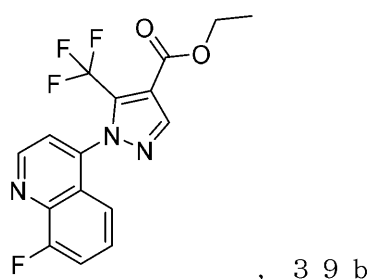
10

【0671】

B. エチル 1-(8-フルオロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 39 b

【0672】

【化182】



20

【0673】

エタノール (10 mL) 中の 8-フルオロ-4-ヒドラジニルキノリン, 39 a (350 mg、1.35 mmol) 及びエチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (648 mg、2.70 mmol) の溶液を、80℃ で 16 時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~80:20) により精製した。溶媒を減圧下で除去し、化合物 39 b を黄色固体として得た (780 mg、61%)。

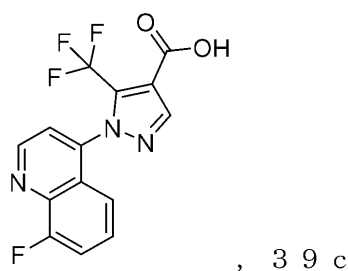
30

【0674】

C. 1-(8-フルオロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 39 c

【0675】

【化183】



40

【0676】

濃 HCl (10 mL) 中のエチル 1-(8-フルオロキノリン-4-イル)-5-(ト

50

リフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 39b (150mg、0.43mmol) の混合物を130℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、化合物39cを黄色固体として得た(140mg、100%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 325.9。

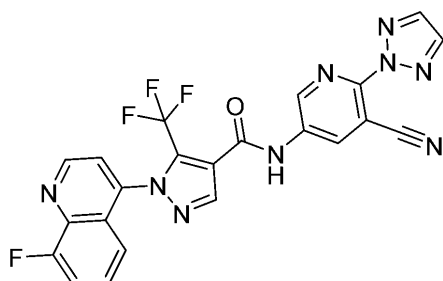
【0677】

D. N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物92

【0678】

【化184】

10



【0679】

20

三塩化ホスホリル(81.2mg、0.53mmol)を、ジクロロメタン(3mL)中の1-(8-フルオロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 39c (150mg、0.46mmol)、5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 7b (65.7mg、0.35mmol)、及びピリジン(126mg、1.60mmol)の混合物に0℃で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。飽和NH₄Cl(水溶液)(10mL)を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン(30mL×2)で抽出した。有機抽出物を水(5mL)及び食塩水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相HPLC(A:水(0.05% HCl)、B: MeCN; 次いでA/B(57%/43%~27%/73%))により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物92を黄色固体として得た(54mg、31%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 493.9; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.41 (s、1H)、9.21 (d、J=4.4Hz、1H)、9.10 (d、J=2.2Hz、1H)、8.87 (d、J=2.4Hz、1H)、8.68 (s、1H)、8.29 (s、2H)、8.01 (d、J=4.4Hz、1H)、7.82-7.67 (m、2H)、7.14 (d、J=8.4Hz、1H)。

30

【0680】

(実施例40)

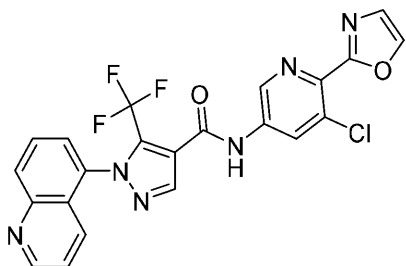
N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物91

40

【0681】

50

【化 185】



【0682】

三塩化ホスホリル (38.5 mg、0.25 mmol) を、ジクロロメタン (3 mL) 中の 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (51.4 mg、0.17 mmol)、5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 6b (60 mg、0.25 mmol)、及びピリジン (60 mg、0.75 mmol) の混合物に 0℃ で添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (水溶液) (20 mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相 HPLC (A: 水 (0.05% HCl)、B: MeCN; 次いで A/B (64%/36% ~ 34%/66%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 91 を黄色固体として得た (40 mg、49%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 484.9; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.40 (s、1H)、9.11 (dd、J=2.1、3.6 Hz、1H)、9.01 (d、J=1.5 Hz、1H)、8.66 (s、1H)、8.59 (d、J=2.2 Hz、1H)、8.37 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.32 (s、1H)、8.05-7.94 (m、2H)、7.79-7.71 (m、2H)、7.49 (s、1H)。

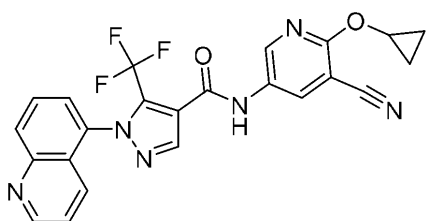
【0683】

(実施例 41)

N-(5-シアノ-6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 88

【0684】

【化 186】

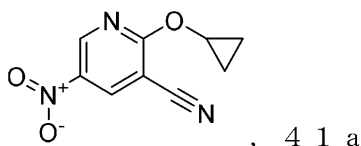


【0685】

A. 2-シクロプロポキシ-5-ニトロニコチノニトリル, 41a

【0686】

【化 187】



【0687】

2-クロロ-5-ニトロニコチノニトリル (300 mg、1.64 mmol) 及びシクロプロパノール (380 mg、6.54 mmol) を炭酸カリウム (339 mg、2.45 mmol) に添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル (5 mL) に溶解した。水 (10 mL) を反応混合物に添加した。混合物を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、粗化合物 41a を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 60/40) により精製して、化合物 41a を黄色固体として得た (310 mg、92%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.85–0.90 (m、4H)、4.52–4.58 (m、1H)、9.18 (d、 $J=2.76$ Hz、1H)、9.35 (d、 $J=2.76$ Hz、1H)。

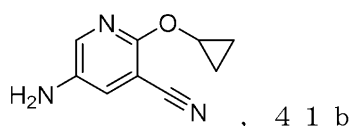
10

【0688】

B. 5-アミノ-2-シクロプロポキシニコチノニトリル, 41b

【0689】

【化188】



【0690】

20

$\text{Fe}(0)$ (422 mg、7.56 mmol) 及び NH_4Cl (404 mg、7.56 mmol) を THF (10 mL)、メタノール (10 mL)、及び水 (10 mL) 中の 2-シクロプロポキシ-5-ニトロニコチノニトリル, 41a (310 mg、1.51 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 65℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濾過した。飽和 NaHCO_3 水溶液を添加して、反応混合物の pH を 7 ~ 8 に調整した。混合物を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、粗化合物 41b を黄色固体として得た (280 mg、87%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 175.8。

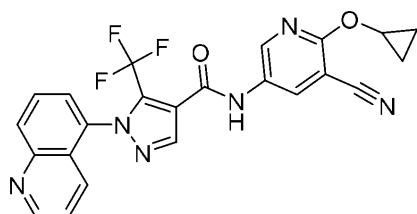
【0691】

C. N-(5-シアノ-6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 88

30

【0692】

【化189】



40

【0693】

2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-yl)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (186 mg、0.49 mmol) を、DMF (2 mL) 中の 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (100 mg、0.325 mmol)、5-アミノ-2-シクロプロポキシニコチノニトリル, 41b (97.1 mg、0.46 mmol)、及びトリエチルアミン (142 μL 、0.81 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (5 mL) を混合物に添加した。水性部分をジクロロメタン (5 mL × 3) で抽出した。分離した有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下

50

で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC（A：水（0.05% HCl）、B：MeCN；次いでA/B（74%/26%～44%/56%））により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物88を白色固体として得た（90mg、43%）。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：465.0； ^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 0.75–0.80（m、2H）、0.81–0.87（m、2H）、4.39（tt、 $J=6.12$ 、 3.14 Hz、1H）、7.63–7.73（m、2H）、7.91–7.95（m、1H）、7.96–8.02（m、1H）、8.34（d、 $J=8.38$ Hz、1H）、8.52–8.58（m、2H）、8.75（d、 $J=2.43$ Hz、1H）、9.08（dd、 $J=4.08$ 、 1.65 Hz、1H）、11.01（br s、1H）。

10

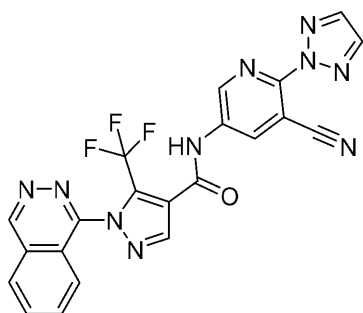
【0694】

（実施例42）

N-（5-シアノ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（フタラジン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物102

【0695】

【化190】



20

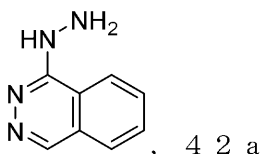
【0696】

A. 1-ヒドラジニルフタラジン、42a

【0697】

【化191】

30



【0698】

ヒドラジン（5.32g、106.3mmol）中の1-クロロフタラジン（350mg、2.13mmol）の混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物をジクロロメタン（50mL×2）で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～0：100）により精製して、粗化合物42aを黄色固体として得た（0.25g、73.3%）。

40

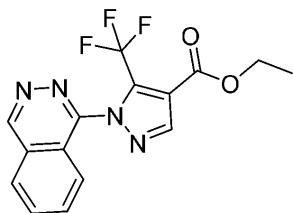
【0699】

B. エチル1-（フタラジン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、42b

【0700】

50

【化 1 9 2】



, 4 2 b

【0 7 0 1】

エタノール（5 mL）中の 1-ヒドラジニルフタラジン、4 2 a（2 5 0 mg、1 . 5 6 mmol）及びエチル 2-（エトキシメチレン）-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート、1 f（7 5 0 mg、3 . 1 2 mmol）からなる溶液を 8 0 °C で 3 時間撹拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1 0 0 : 0 ~ 7 0 : 3 0）により精製して、粗化合物 4 2 b を黄色固体として得た（1 6 0 mg、2 7 . 4 %）。LCMS（ESI）m/z M+1 : 3 3 6 . 9。

10

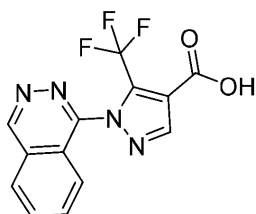
【0 7 0 2】

C . 1-（フタラジン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸、4 2 c

【0 7 0 3】

20

【化 1 9 3】



, 4 2 c

【0 7 0 4】

濃 HCl（3 . 5 mL）中のエチル 1-（フタラジン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1 H-ピラゾール-4-カルボキシレート、4 2 b（1 6 0 mg、0 . 4 3 mmol）の混合物を 1 1 0 °C で 5 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、化合物 4 2 c を黄色固体として得た（1 4 0 mg、1 0 0 %）。LCMS（ESI）m/z M+1 : 3 0 8 . 9。

30

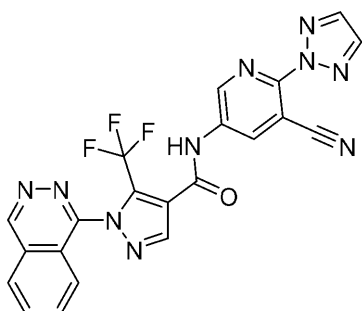
【0 7 0 5】

D . N-（5-シアノ-6-（2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（フタラジン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 1 0 2

【0 7 0 6】

【化 1 9 4】

40



【0 7 0 7】

50

三塩化ホスホリル (218.2 mg、1.42 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中の 1-((フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 42c (130 mg、0.36 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 7b (79.5 mg、0.43 mmol)、ピリジン (170 mg、2.14 mmol) の混合物に 0°C で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。有機部分を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC (A: 水 (0.05% HCl)、B: MeCN; 次いで A/B (65%/35% ~ 35%/65%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 102 を白色固体として得た (15 mg、9%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 477.0; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.81 (d、J=8.38 Hz、1H)、8.14–8.25 (m、2H)、8.44 (d、J=7.72 Hz、1H)、8.73 (s、1H)、8.89 (d、J=2.43 Hz、1H)、9.12 (d、J=2.43 Hz、1H)、9.98 (s、1H)、11.45 (s、1H)。

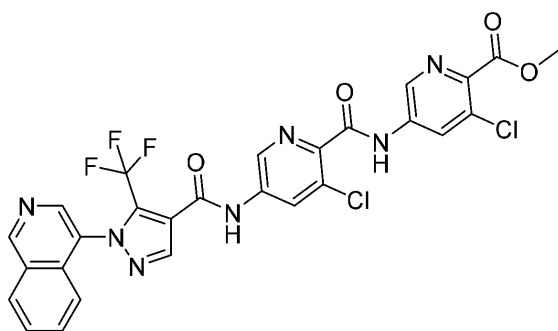
【0708】

(実施例 43)

メチル 3-クロロ-5-(3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド)ピコリネート, 化合物 44

【0709】

【化195】

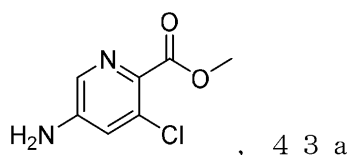


【0710】

A. メチル 5-アミノ-3-クロロピコリネート, 43a

【0711】

【化196】



【0712】

MeOH (3 mL) 及びトルエン (15 mL) 中の 6-ブロモ-5-クロロピリジン-3-アミン (500 mg、2.41 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (134 mg、0.24 mmol)、及びトリエチルアミン (732 mg、7.23 mmol) を、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(II)ジクロロメタン付加物(触媒、197 mg、0.24 mmol)とともに CO (35 psi) 雰囲気下で 70°C で加熱し、混合物を一晩攪拌した。CO (1 当量) の取り込み後、触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸

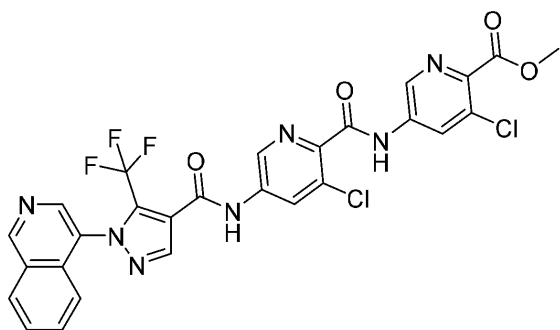
エチル 100/0~50/50) により精製して、化合物 43a を赤色固体として得た (300mg、67%)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 3.96 (s、3H)、4.14–4.24 (m、2H)、7.03 (d、J=2.26Hz、1H)、8.03 (d、J=2.51Hz、1H)。

【0713】

B. メチル 3-クロロ-5-(3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド)ピコリネート、化合物 44

【0714】

【化197】



10

【0715】

三塩化ホスホリル (29.8mg、0.32mmol) を、ジクロロメタン (2mL) 中の 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、4c (50mg、0.16mmol)、メチル 5-アミノ-3-クロロピコリネート、43a (38.8mg、0.21mmol)、及びピリジン (64.7mg、0.80mmol) の溶液に滴下して添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水 (5mL) を混合物に添加した。水性部分をジクロロメタン (5mL×3) で抽出した。分離した有機抽出物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相 HPLC (A: 水 (0.05% HCl)、B: MeCN; 次いで A/B (55%/45%~25%/75%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 44 を白色固体として得た (22mg、21%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 629.8; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.90 (s、3H)、7.30 (d、J=8.38Hz、1H)、7.84–8.00 (m、2H)、8.39 (d、J=8.16Hz、1H)、8.58 (dd、J=10.69、1.87Hz、2H)、8.68 (s、1H)、8.81 (s、1H)、9.01 (dd、J=10.03、1.87Hz、2H)、9.64 (s、1H)、11.36 (d、J=19.40Hz、2H)。

20

30

【0716】

(実施例 44)

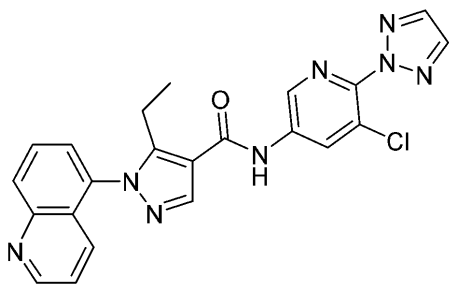
N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-エチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 17

【0717】

40

50

【化198】



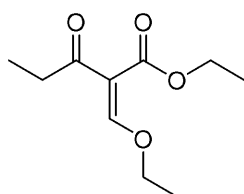
10

【0718】

A. 3-(エトキシメチレン)-1-メトキシヘキサン-2,4-ジオン, 44a

【0719】

【化199】



, 44a

20

【0720】

エチル3-オキソペンタノエート(1.0g、6.9mmol)、トリエトキシメタン(3.1g、21mmol)、及び無水酢酸(20mL)からなる溶液を135℃で16時間撹拌した後、室温に冷却した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固し、粗化合物44a(1.8g、粗製物)を得て、これを更に精製することなく後続の工程で使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 7.69–7.54(m, 1H)、4.33–4.15(m, 4H)、2.70(dd, J=7.6, 13.2Hz, 2H)、1.41–1.26(m, 6H)、1.13–1.05(m, 3H)。

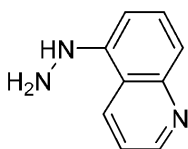
【0721】

B. 5-ヒドラジニルキノリン, 44b

30

【0722】

【化200】



, 44b

【0723】

5-アミノキノリン(1.0g、6.9mmol)及び濃塩酸(5mL)からなる溶液を0℃(氷/水)で10分間撹拌した。亜硝酸ナトリウム(0.57g、8.3mmol)及び水(0.5mL)からなる溶液を10分間にわたり冷反応混合物に添加し、0℃(氷/水)で1時間撹拌した。L-アスコルビン酸(1.3g、7.3mmol)を反応混合物に10分間にわたり添加した。得られた混合物を室温に温め、50分間撹拌した。次いで、反応混合物を80℃で20分間加熱し、水(4mL)を添加した。懸濁液を再び0℃(氷/水)に冷却し、2時間撹拌した。固体を濾過により回収し、メタノールで洗浄して、化合物44b(870mg、79%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.01(br. s., 1H)、9.28–9.13(m, 2H)、8.06–7.86(m, 3H)、7.33–7.20(m, 1H)。

40

【0724】

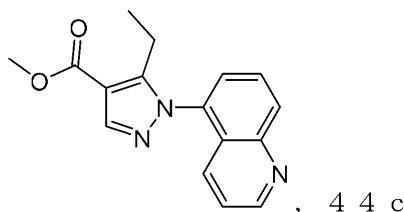
C. エチル5-エチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボ

50

キシレート, 44c

【0725】

【化201】



【0726】

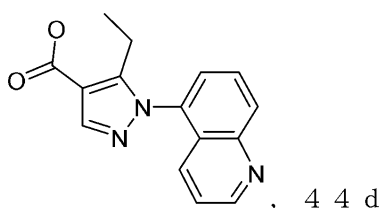
3-(エトキシメチレン)-1-メトキシヘキサン-2,4-ジオン, 44a (755 mg、3.77 mmol)、5-ヒドラジニルキノリン, 44b (500 mg、3.14 mmol)、及びエタノール (15 mL) からなる溶液を80℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをFCC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) により精製して、化合物44c (700 mg、75%) を褐色固体として得た。固体を逆相HPLC (0.038% TFAを含有する95%水 (溶媒A) 及び0.02% TFAを含有する5%アセトニトリル (溶媒B)、続いて5%以下の溶媒A及び95%溶媒Bの勾配) により精製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.17-9.11 (m、1H)、8.40 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.17 (s、1H)、8.06 (t、J=8.0 Hz、1H)、7.93 (d、J=7.6 Hz、1H)、7.83-7.78 (m、1H)、7.77-7.71 (m、1H)、4.30 (q、J=7.2 Hz、2H)、2.78-2.68 (m、2H)、1.33 (t、J=7.2 Hz、3H)、0.92 (t、J=7.6 Hz、3H)。

【0727】

D, 5-エチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 44d

【0728】

【化202】



【0729】

水酸化リチウム水和物 (298 mg、7.11 mmol) 及び水 (5 mL) からなる溶液を、エチル5-エチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 44c (700 mg、2.37 mmol) 及びエタノール (10 mL) からなる溶液に添加した。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを水 (3 mL) に注ぎ、3N HClでpH5に酸性化した。沈殿物を濾過により除去し、濾過ケーキを水 (3 mL) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥して、化合物44d (400 mg、63%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) : R_T=0.54分、C₁₅H₁₃N₃O₂の質量計算値267.10、m/z実測値268.0 [M+H]⁺。逆相HPLC (0.038% TFAを含有する95%水 (溶媒A) 及び0.02% TFAを含有する5%アセトニトリル (溶媒B)、続いて5%以下の溶媒A及び95%溶媒B) により精製して、化合物44dを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 12.55 (br. s.、1H)、9.02 (d、

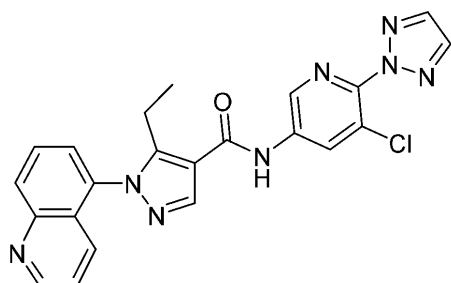
$J = 2.4 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 8.27 (d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 8.10 (s、 1 H)、 7.97 – 7.91 (m、 1 H)、 7.82 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.63 – 7.53 (m、 2 H)、 2.77 – 2.65 (m、 2 H)、 0.88 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 3 H)。

【0730】

E. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-エチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物17

【0731】

【化203】



【0732】

POCl_3 (172 mg 、 1.12 mmol) を、5-エチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、44d (250 mg 、 0.935 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1j (201 mg 、 1.03 mmol)、及びピリジン (5 mL) からなる溶液に 0°C で滴下して添加した。得られた混合物を 0°C で1時間攪拌した。得られた混合物に飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル ($15 \text{ mL} \times 3$) で抽出した。有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を逆相 HPLC ($40\% \sim 50\% (\text{v/v}) \text{ CH}_3\text{CN}$ 及び $0.05\% \text{ NH}_3$ を含む水) により精製して、化合物17 (100 mg) を得た。化合物17を逆相 HPLC ($30\% \sim 60\% (\text{v/v}) \text{ CH}_3\text{CN}$ 及び $10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{HCO}_3$ を含む水) によって更に精製して、純粋な化合物17を得て、これを水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物17 (56.50 mg 、 13%) を得た。LCMS (ESI): $R_T = 4.51$ 分、 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}$ の質量計算値 444.12 、 m/z 実測値 445.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz 、 CDCl_3) δ ppm 9.02 (dd、 $J = 1.6$ 、 4.4 Hz 、 1 H)、 8.78 (d、 $J = 2.4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 8.54 (d、 $J = 2.4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 8.34 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 8.20 (s、 1 H)、 8.15 (s、 1 H)、 7.96 (s、 2 H)、 7.89 – 7.83 (m、 1 H)、 7.65 – 7.57 (m、 2 H)、 7.46 (dd、 $J = 4.4$ 、 8.4 Hz 、 1 H)、 2.88 (br. s.、 2 H)、 1.07 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 3 H)。

【0733】

(実施例45)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物68

【0734】

10

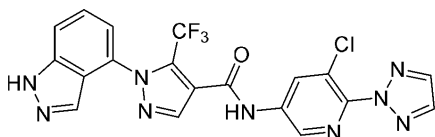
20

30

40

50

【化 2 0 4】

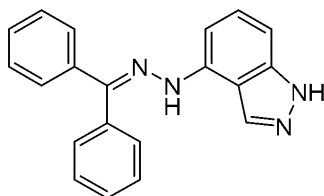


【 0 7 3 5 】

A. 4 - (2 - (ジフェニルメチレン) ヒドラジニル) - 1 H - インダゾール, 45 a

【 0 7 3 6 】

【化 2 0 5】



, 4 5 a

【 0 7 3 7 】

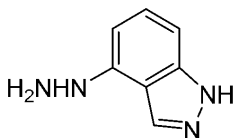
4-ブロモ-1H-インダゾール (1.50 g、0.760 mmol)、(ジフェニルメチレン)ヒドラジン (1.49 g、7.61 mmol)、*t*-BuONa (2.19 g、22.8 mmol)、Pd₂(dba)₃ (697 mg、0.760 mmol)、キサントホス (440 mg、0.760 mmol)、及び1,4-ジオキサン (20 mL) からの混合物を、N₂ 雰囲気下で110℃で24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、残留物を得て、これをFCC (石油エーテル：酢酸エチル=1：2) により精製して、化合物45a (1 g、42%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 10.37 (br s、1H)、8.52 (s、1H)、7.95 (s、1H)、7.67–7.56 (m、5H)、7.42–7.33 (m、5H)、7.25–7.21 (m、1H)、6.96 (d、J=8.0 Hz、1H)、6.54 (d、J=7.6 Hz、1H)。

【 0 7 3 8 】

B. 4-ヒドラジニル-1H-インダゾール, 45b

【 0 7 3 9 】

【化 2 0 6】



, 4 5 b

【 0 7 4 0 】

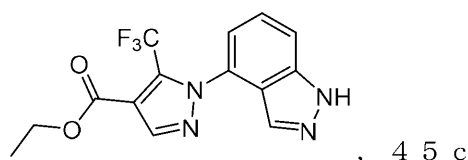
4-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-1H-インダゾール、45a (800mg、2.56mmol)、濃HCl (10mL)、及びエタノール (5mL) からの混合物を室温で16時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、水相を酢酸エチル (20mL×2) で抽出した。抽出物を減圧下で濃縮乾固し、化合物45b (450mg、95%) を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.50 (br s、3H)、8.17 (s、1H)、7.28–7.20 (m、1H)、7.09 (d、J=8.5Hz、1H)、6.55 (d、J=7.3Hz、1H)。

【 0 7 4 1 】

C. エチル 1- (1H-インダゾール-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 45c

【 0 7 4 2 】

【化 2 0 7】



【 0 7 4 3 】

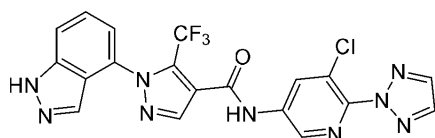
エチル 2- (エトキシメチレン) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 化合物 1 f (39.0 mg、0.160 mmol)、4-ヒドラジニル-1H-インダゾール, 45 b (30.0 mg、0.160 mmol)、トリエチルアミン (18.0 mg、0.180 mmol)、及びエタノール (3 mL) からなる混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固し、残留物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 2：1) により精製して、純粋な化合物 45 c (550 mg) を得た。クロマトグラフィー後生成物 (550 mg) を分取 HPLC (32% ~ 62% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% NH₃ を含む水) によって更に精製して、化合物 45 c を得て、これを水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 45 c (260 mg、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 11.01 (br s、1H)、8.24 (s、1H)、7.96 (s、1H)、7.65 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.50-7.46 (m、1H)、7.23 (d、J = 7.2 Hz、1H)、4.42 (q、J = 7.2 Hz、2H)、1.41 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

【 0 7 4 4 】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物68

【 0 7 4 5 】

【化 2 0 8】



【 0 7 4 6 】

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (79.6mg、0.410mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を、t-BuOK (1.02mL、1.02mmol、THF 中 1M) の溶液に 0℃で滴下して添加した。次いで、エチル 1-(1H-インダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 45c (20.0mg、0.0600mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を滴下して添加した。混合物を室温に温め、16時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これを逆相 HPLC (26%~56% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% NH₃ を含む水) により精製して、純粋な化合物 68 を得た。生成物を水 (10mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 68 (70mg、44%) を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 13.63 (br s、1H)、11.29 (br s、1H)、8.86 (d、J=2.4Hz、1H)、8.68 (d、J=2.4Hz、1H)、8.54 (s、1H)、8.20 (s、2H)、7.88 (s、1H)、7.82 (d、J=8.4Hz、1H)、7.60-7.51 (m、1H)、7.32 (d、J=7.6Hz、1H)。

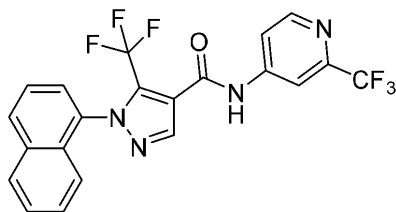
【0747】

(実施例46)

1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物3

【0748】

【化209】



10

【0749】

POCl_3 (90.1 mg、0.588 mmol) を、1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 2b (150 mg、0.490 mmol)、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (87.3 mg、0.539 mmol)、及びピリジン (3 mL) からなる溶液に滴下して添加した。混合物を 0°C で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを Kromasil 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm (55%~55% (v/v) ACN 及び 0.05% NH_3 を含む水) を使用した分取高速液体クロマトグラフィーにより精製して、純粋な化合物3を得た。生成物を水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して、化合物3 (76.90 mg、35%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.28 (br. s.、1H)、8.72 (d、 $J=6.0$ Hz、1H)、8.56 (s、1H)、8.25 (d、 $J=6.4$ Hz、2H)、8.15 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.99 (d、 $J=4.8$ Hz、1H)、7.83–7.76 (m、1H)、7.75–7.60 (m、3H)、7.12 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)。

20

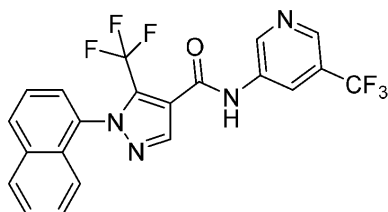
【0750】

(実施例47)

1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物4

【0751】

【化210】



40

【0752】

POCl_3 (120 mg、0.784 mmol) を、1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 2b (200 mg、0.653 mmol)、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (116 mg、0.718 mmol)、及びピリジン (3 mL) からなる溶液に滴下して添加した。混合物を 0°C で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを逆相 HPLC (54%~84% (v/v) ACN 及び 0.05% NH_3 を含む水) により精製して、純粋な化合物4を得た。生成物を水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物4 (8

50

1. 70 mg、28%)を得た。LCMS (ESI): $R_T = 4.32$ 分、 $C_{21}H_{12}F_6N_4O$ の質量計算値450.337、 m/z 実測値451.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.15 (br. s., 1H)、9.14 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、7.83–7.77 (m, 1H)、7.75–7.61 (m, 3H)、7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

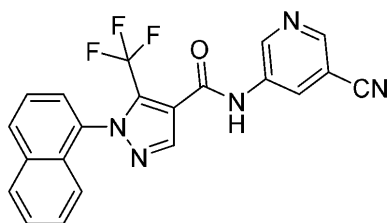
【0753】

(実施例48)

N-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物5

【0754】

【化211】



【0755】

$POCl_3$ (22.9 mg、0.149 mmol) を、1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、48b (200 mg、0.653 mmol)、5-アミノニコチノニトリル (85.6 mg、0.718 mmol)、及びピリジン (5 mL) からなる溶液に滴下して添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で洗浄し、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC (46%~76% (v/v) ACN及び0.05% NH_3 を含む水) により精製して、純粋な化合物5 (74.90 mg、28%)を得た。LCMS (ESI): $R_T = 5.12$ 分、 $C_{21}H_{12}F_3N_5O$ の質量計算値407.348、 m/z 実測値408.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.15 (s, 1H)、9.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、8.17–8.12 (m, 1H)、7.81–7.76 (m, 1H)、7.75–7.61 (m, 3H)、7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

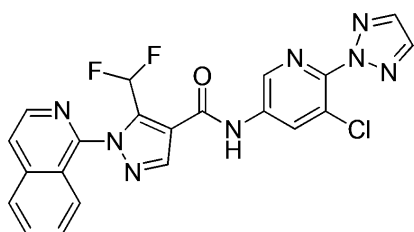
【0756】

(実施例49)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1-(イソキノリン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物56

【0757】

【化212】



10

20

30

40

50

【0758】

スターラーバーを備えた4mLバイアルに、1-ヒドラジニルイソキノリン、10a (44.9mg、0.282mmol)、THF (0.56mL、0.5M、0.28mmol)、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4-ジフルオロ-3-オキソブタノエート/THF (0.56mL、0.5M、0.28mmol)を入れ、得られた琥珀色の均質溶液を室温で(蓋をして)10分間攪拌し、続いて70℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、硫酸カルシウム(184mg、1.352mmol)で処理し、10分間(蓋をして)攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1j (55.7mg、0.284mmol)及び1.01M KOtBu/THF (0.42mL、0.424mmol)で処理し、得られた暗反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を5M NH₄Cl (1mL)及び酢酸エチル(1mL)で分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、透明な赤色/琥珀色の油状物(119mg)を得た。この油状物を、12gのSilicycle HPカラム(10CV超のヘプタン中の50~100%EtOAc、次いでイソクラティック)により精製して、不純化合物56(43mg)をベージュ色固体として得た。これをMeOH(1mL)から結晶化し、MeOH(2×0.5mL)で結晶を洗浄した後、化合物(31.3mg、24%)をオフホワイト色粉末として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 8.72-8.75 (m、1H)、8.55-8.57 (m、1H)、8.51 (d、J=5.56Hz、1H)、8.39-8.44 (m、1H)、8.34 (s、1H)、7.97-8.02 (m、2H)、7.96 (s、2H)、7.88-7.91 (m、1H)、7.80-7.87 (m、1H)、7.67-7.73 (m、1H)、7.40 (t、J=53.1Hz、1H); MS m/e 467.1 (M+H)。

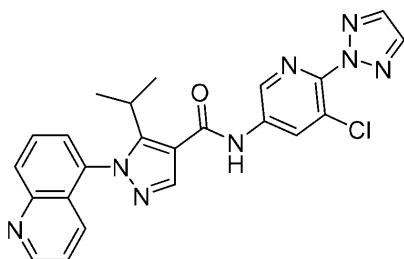
【0759】

(実施例50)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物26

【0760】

【化213】

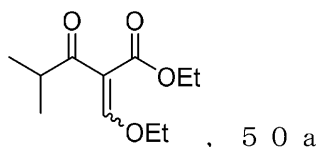


【0761】

A. エチル2-(エトキシメチレン)-4-メチル-3-オキソペンタノエート, 50a

【0762】

【化214】



【0763】

エチル4-メチル-3-オキソペンタノエート(500mg、3.16mmol)、トリエトキシメタン(1.41mg、9.48mmol)、及びAc₂O(5mL)からな

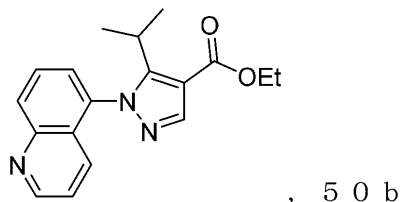
る溶液を130℃で16時間攪拌した後、室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、化合物50a(550mg、粗製物)を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。

【0764】

B. エチル5-イソプロピル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 50b

【0765】

【化215】



10

【0766】

エチル2-(エトキシメチレン)-4-メチル-3-オキソペンタノエート, 50a(550mg、2.57mmol)、5-ヒドラジニルキノリン, 13a(408mg、2.57mmol)、及びエタノール(5mL)からなる溶液を80℃で16時間攪拌した後、室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これをFCC(ジクロロメタン:メタノール=100:0~90:10)により精製して、化合物50b(450mg、57%)を得た。LCMS(ESI): $R_T=0.75$ 分、 $C_{18}H_{19}N_3O_2$ の質量計算値309.362、 m/z 実測値310.0[M+H]⁺。化合物を、逆相HPLC(0.038%TFAを含有する95%水(溶媒A)及び0.02%TFAを含有する5%アセトニトリル(溶媒B)、続いて5%以下の溶媒A及び95%溶媒B)によって更に精製した。

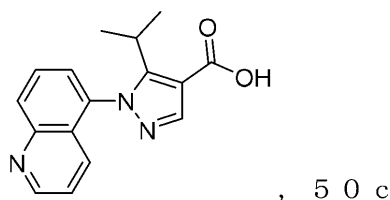
20

【0767】

C. 5-イソプロピル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 50c

【0768】

【化216】



30

【0769】

エチル5-イソプロピル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 50b(450mg、1.46mmol)、LiOH(183mg、4.36mmol)、及び水:EtOH(6mL、1:2)からなる溶液を室温で16時間攪拌した。溶液を4MHCl水溶液でpH7に中和し、固体を濾過により回収して、化合物50c(280mg、粗製物)を得て、これを精製することなく次の工程で使用した。LCMS(ESI): $R_T=0.62$ 分、 $C_{16}H_{15}N_3O_2$ の質量計算値281.309、 m/z 実測値282.0[M+H]⁺。

40

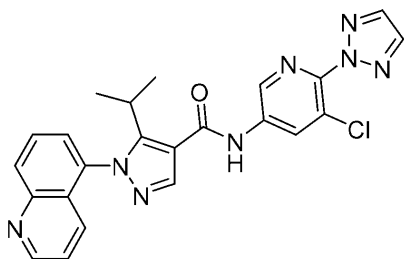
【0770】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物26

【0771】

50

【化 2 1 7】



【0 7 7 2】

POCl₃ (183 mg、1.19 mmol) を、5-イソプロピル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、50c (280 mg、0.995 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1j (389 mg、1.99 mmol)、及びピリジン (5 mL) からなる溶液に滴下して添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相 HPLC (40% ~ 70% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む H₂O) 精製して、純粋な化合物 26 を得た。化合物 26 を水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 26 (48.60 mg、10%) を得た。LCMS (ESI): R_T = 4.79 分、C₂₃H₁₉ClN₈O の質量計算値 458.903、m/z 実測値 459.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.70 (s、1H)、9.04 (dd、J = 1.6、4.4 Hz、1H)、8.91 (d、J = 2.8 Hz、1H)、8.72 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.48 (s、1H)、8.30 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.18 (s、2H)、7.99–7.95 (m、1H)、7.83–7.82 (m、1H)、7.64 (dd、J = 4.4、8.4 Hz、1H)、7.51 (d、J = 8.0 Hz、1H)、3.10–3.00 (m、1H)、1.28–1.13 (m、6H)。

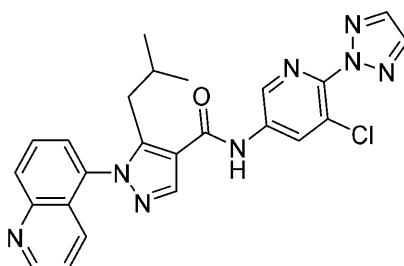
【0 7 7 3】

(実施例 51)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-イソブチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 16

【0 7 7 4】

【化 2 1 8】



【0 7 7 5】

A. エチル 2-(エトキシメチレン)-5-メチル-3-オキソヘキサノエート、51a

【0 7 7 6】

10

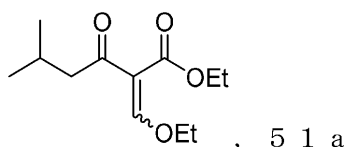
20

30

40

50

【化 2 1 9】



【0 7 7 7】

エチル 5-メチル-3-オキソヘキサノエート (500 mg、2.90 mmol)、トリエトキシメタン (1.29 mg、8.71 mmol)、及び Ac₂O (5 mL) からなる溶液を 130℃ で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗化合物 51a (580 mg、88%) を得て、これを精製することなく後続の工程で使

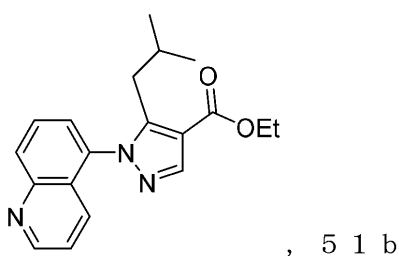
10

【0 7 7 8】

B. エチル 5-イソブチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 51b

【0 7 7 9】

【化 2 2 0】



20

【0 7 8 0】

エチル 2-(エトキシメチレン)-5-メチル-3-オキソヘキサノエート, 51a (430 mg、1.89 mmol)、5-ヒドラジニルキノリン, 13a (300 mg、1.89 mmol)、及びエタノール (10 mL) かなる溶液を 80℃ で 16 時間還流した後、室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固し、粗化合物 51b を得て、これを FCC (ジクロロメタン:メタノール=100:0~95:5) により精製して、化合物 51b (330 mg、54%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.22-9.15 (m、1H)、8.49-8.41 (m、1H)、8.20 (s、1H)、8.14-8.06 (m、1H)、7.97 (d、J=6.8 Hz、2H)、7.85-7.77 (m、1H)、4.29 (d、J=6.8 Hz、2H)、2.74 (d、J=7.2 Hz、2H)、1.61-1.48 (m、1H)、1.31 (t、J=6.8 Hz、3H)、0.70-0.50 (m、6H)。

30

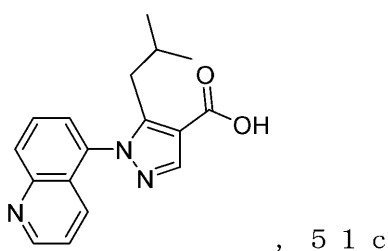
【0 7 8 1】

C. 5-イソブチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 51c

40

【0 7 8 2】

【化 2 2 1】



50

【0783】

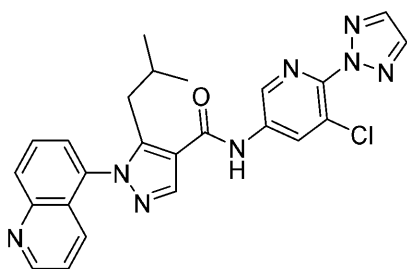
エチル 5-イソブチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 51b (200mg、0.618mmol)、LiOH (77.9mg、1.86mmol)、及び水:EtOH (6mL、1:2) からなる溶液を室温で16時間撹拌した。反応混合物を4N HCl水溶液でpH7に中和し、酢酸エチル (10mL×3) で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗化合物51c (160mg) を得て、これを更に精製することなく後続の工程で使用した。

【0784】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-イソブチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物16

【0785】

【化222】



【0786】

POCl₃ (74.8mg、0.488mmol) を、5-イソブチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 51c (140mg、0.474mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (87.4mg、0.447mmol)、及びピリジン (5mL) からなる溶液に滴下して添加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。得られた混合物を水 (20mL) で洗浄し、酢酸エチル (10mL×3) で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC (40%~70% (v/v) ACN及び0.05% NH₃を含む水) により精製して、純粋な化合物16を得た。化合物16を水 (10mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物16 (24.30mg、11%) を得た。LCMS (ESI): R_T=3.66分、C₂₄H₂₁ClN₈Oの質量計算値472.93、m/z 実測値473.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.63 (br. s.、1H)、9.05-9.02 (m、1H)、8.91-8.89 (m、1H)、8.72-8.71 (m、1H)、8.55 (s、1H)、8.30-8.26 (m、1H)、8.19 (s、2H)、7.99-7.93 (m、1H)、7.85-7.81 (m、1H)、7.69-7.61 (m、2H)、2.85-2.78 (m、2H)、1.66-1.57 (m、1H)、0.62 (d、J=6.0Hz、6H)。

【0787】

(実施例52)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物39

【0788】

10

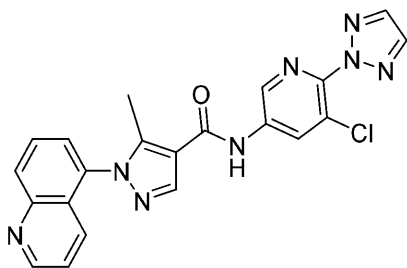
20

30

40

50

【化 2 2 3】

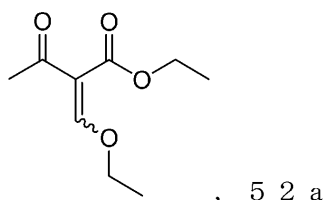


【0 7 8 9】

A. エチル 2 - (エトキシメチレン) - 3 - オキソブタノエート, 5 2 a

【0 7 9 0】

【化 2 2 4】



【0 7 9 1】

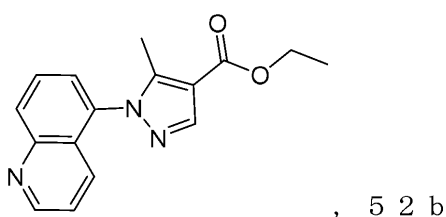
エチル 3 - オキソブタノエート (10.0 g、76.8 mmol)、オルトギ酸トリエチル (38.3 g、230 mmol)、及び無水酢酸 (100 mL) からなる溶液を 135℃で 18 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固して、化合物 5 2 a (21 g、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 7.64、7.61 (s、1H)、4.30–4.18 (m、4H)、2.32、3.38 (s、3H)、1.40–1.27 (m、6H)。

【0 7 9 2】

B. エチル 5 - メチル - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート, 5 2 b

【0 7 9 3】

【化 2 2 5】



【0 7 9 4】

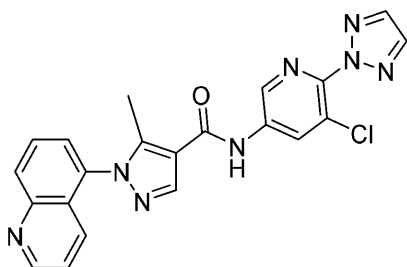
エチル 2 - (エトキシメチレン) - 3 - オキソブタノエート, 5 2 a (1.50 g、8.06 mmol)、5 - ヒドラジニルキノリン, 1 3 a (1.28 g、8.06 mmol)、トリエチルアミン (0.89 g、8.86 mmol)、及びエタノール (15 mL) からなる混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固して、粗残留物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 2) により精製して、化合物 5 2 b (520 mg、23%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 9.02–8.97 (m、1H)、8.32–8.27 (m、1H)、8.16 (s、1H)、7.83 (dd、J = 7.2、8.4 Hz、1H)、7.67 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.56 (dd、J = 1.2、7.2 Hz、1H)、7.44 (dd、J = 4.0、8.4 Hz、1H)、7.27 (s、1H)、4.40–4.34 (m、2H)、2.38 (s、3H)、1.43–1.39 (m、3H)。

【0795】

C. N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）リメチ-3-イル）-5-メチル-1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物39

【0796】

【化226】



10

【0797】

5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン, 1j（194mg、0.990mmol）及びTHF（2mL）からなる溶液をt-BuOK（3.3mL、3.3mmol、THF中1M）の溶液に0℃で滴下して添加した。エチル5-メチル-1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 52b（186mg、0.660mmol）及びTHF（2mL）からなる溶液を滴下して添加した。混合物を室温に温め、16時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗化合物39を得て、これを逆相クロマトグラフィー（33%～43%（v/v）CH₃CN及び0.05%NH₃を含む水）により精製して、純粋な化合物39を得た。生成物を水（10mL）に懸濁し、ドライアイス／アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物39（61.3mg、22%）を得た。LCMS（ESI）：R_T=4.16分、C₂₁H₁₅ClN₈Oの質量計算値430.850、m/z実測値431.0（M+H）⁺。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δppm9.02（dd、J=1.6、4.0Hz、1H）、8.77（d、J=2.4Hz、1H）、8.56（d、J=2.4Hz、1H）、8.33（d、J=8.4Hz、1H）、8.15（s、1H）、7.99（s、1H）、7.95（s、2H）、7.89-7.83（m、1H）、7.67（d、J=8.4Hz、1H）、7.60（d、J=7.2Hz、1H）、7.47（dd、J=4.4、8.4Hz、1H）、2.47（s、3H）。

20

30

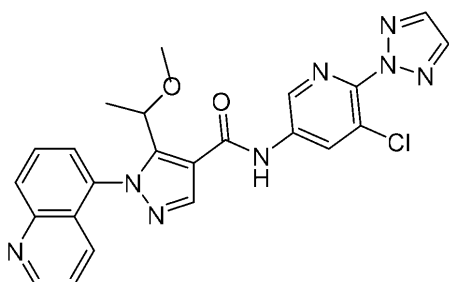
【0798】

（実施例53）

N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-（1-メトキシエチル）-1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物35

【0799】

【化227】



40

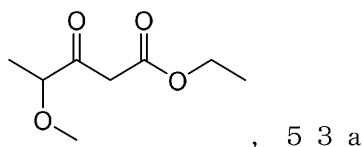
50

【0800】

A. エチル 4-メトキシ-3-オキソペンタノエート, 53a

【0801】

【化228】



【0802】

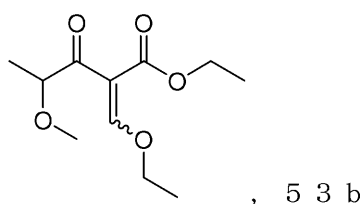
ビス(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(8.57g、52.8mmol)を、2-メトキシプロパン酸(5.00g、48.0mmol)及びTHF(100mL)からなる溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。別のフラスコ中で、イソプロピルマグネシウムクロリド(110mL、144mmol、THF中1.3M)を3-エトキシ-3-オキソプロパン酸(9.52g、72.0mmol)及びTHF(90mL)からなる溶液に0℃で滴下して添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。この溶液をアシルイミダゾール溶液に0℃で滴下して添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をクエン酸水溶液(25mL、10重量%)でクエンチし、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これをFCC(石油エーテル：酢酸エチル=10：1)により精製して、化合物53a(3.6g、43%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 4.21-4.19(m、2H)、3.86-3.79(m、1H)、3.39-3.38(m、3H)、3.36(s、2H)、1.29-1.26(m、6H)。

【0803】

B. エチル 2-(エトキシメチレン)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート, 53b

【0804】

【化229】



【0805】

エチル 4-メトキシ-3-オキソペンタノエート, 53a(3.60g、20.6mmol)、オルトギ酸トリエチル(9.19g、1.72mmol)、及び無水酢酸(30mL)からなる溶液を135℃で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、化合物53b(5.4g)を得て、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 7.70(s、0.5H)、7.58(s、0.5H)、4.30-4.21(m、4H)、3.60(q、J=7.2Hz、1H)、3.35、3.32(s、3H)、1.38-1.29(m、9H)。

【0806】

C. エチル 5-(1-メトキシエチル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 53c

【0807】

10

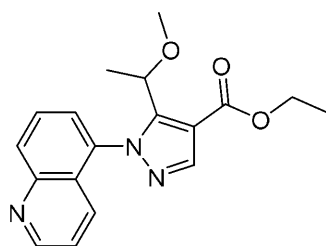
20

30

40

50

【化230】



, 53c

【0808】

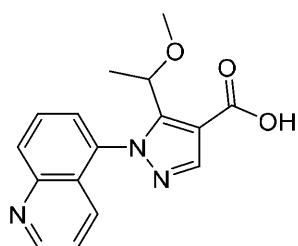
エチル2-(エトキシメチレン)-4-メトキシ-3-オキソペンタノエート, 53b (600mg、2.61mmol)、5-ヒドラジニルキノリン, 13a (414mg、2.61mmol)、トリエチルアミン (290mg、2.87mmol)、及びエタノール (12mL) からなる混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して残留物を得て、これをFCC (ジクロロメタン：メタノール=10：1) により精製して、化合物53c (300mg、35%) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 9.00–8.93 (m、1H)、8.28 (d、J=8.4Hz、1H)、8.17 (s、1H)、7.80 (dd、J=7.2、8.4Hz、1H)、7.65 (br d、J=7.2Hz、1H)、7.62–7.56 (m、1H)、7.41 (dd、J=4.0、8.4Hz、1H)、5.29–5.14 (m、1H)、4.44–4.32 (m、2H)、3.33–2.91 (m、3H)、1.42 (t、J=7.2Hz、3H)、1.36–1.27 (m、3H)。

【0809】

D. 5-(1-メトキシエチル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 53d

【0810】

【化231】



, 53d

【0811】

エチル5-(1-メトキシエチル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 53c (265mg、0.840mmol)、NaOH水溶液 (2.44mL、2.44mmol、1M)、及びエタノール (3mL) からなる混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を1M HClで中和し、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、化合物53d (120mg、50%) を得た。¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ ppm 8.97 (dd、J=1.6、4.4Hz、1H)、8.28 (d、J=8.4Hz、1H)、8.19 (s、1H)、7.93 (dd、J=7.2、8.4Hz、1H)、7.80 (d、J=6.4Hz、1H)、7.71 (d、J=8.0Hz、1H)、7.60 (dd、J=4.4、8.4Hz、1H)、5.36–5.24 (m、1H)、3.32 (s、3H)、1.37–1.29 (m、3H)。

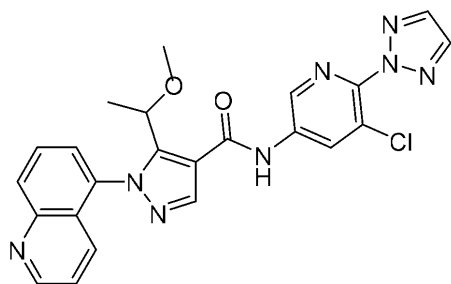
【0812】

E. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1-メトキシエチル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラ

ゾール-4-カルボキサミド, 化合物 35

【0813】

【化232】



10

【0814】

POCl₃ (0.1 mL) を、5-(1-メトキシエチル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 53d (120 mg、0.40 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (78.95 mg、0.40 mmol)、及びピリジン (3 mL) からなる混合物に 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これを逆相 HPLC (16% ~ 46% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% NH₄HCO₃ を含む水) により精製して、純粋な化合物 35 を得た。化合物 35 を水 (10 mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 35 (29.1 mg、15%) を得た。LCMS (ESI): R_T = 4.61 分、C₂₃H₁₉ClN₈O₂ の質量計算値 474.902、m/z 実測値 475.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 10.72 (s、0.5 H)、10.68 (s、0.5 H)、9.08–9.01 (m、1 H)、8.79–8.78 (m、1 H)、8.50 (dd、J = 2.0、7.6 Hz、1 H)、8.44 (s、1 H)、8.39 (s、0.5 H)、8.37 (s、0.5 H)、7.94 (s、2 H)、7.92–7.84 (m、1 H)、7.73 (d、J = 8.4 Hz、0.5 H)、7.67 (d、J = 7.2 Hz、0.5 H)、7.55–7.46 (m、2 H)、4.41 (q、J = 6.4 Hz、0.5 H)、4.30 (q、J = 6.4 Hz、0.6 H)、3.54 (s、1.4 H)、3.25 (s、1.7 H)、1.68 (d、J = 6.8 Hz、1.6 H)、1.42 (d、J = 6.8 Hz、1.4 H)。

20

30

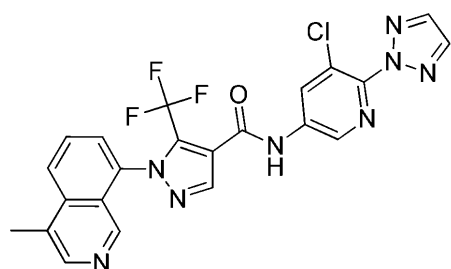
【0815】

(実施例 54)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-メチルイソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 33

【0816】

【化233】

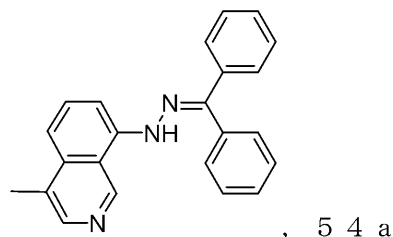


40

【0817】

50

A. 8- (2- (ジフェニルメチレン) ヒドラジニル) -4-メチルイソキノリン, 54 a
 【0818】
 【化234】



10

【0819】

二酢酸パラジウム (30.3 mg、0.135 mmol) 及び Binap (84.1 mg、0.135 mmol) を、8-ブromo-4-メチルイソキノリン (300 mg、1.35 mmol)、(ジフェニルメチレン) ヒドラジン (265 mg、1.35 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (389 mg、4.05 mmol)、及び 1,4-ジオキサン (5 mL) からなる溶液に添加した。得られた混合物を 100°C で 16 時間加熱した後、室温に冷却した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物 54 a を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 70 : 30) により精製して、化合物 54 a (250 mg、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ ppm 9.99 (s、1H)、9.41 (s、1H)、8.40 (s、1H)、8.14-8.08 (m、1H)、7.99 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.70-7.63 (m、4H)、7.59-7.55 (m、2H)、7.54-7.50 (m、2H)、7.44-7.42 (m、3H)、2.67 (s、3H)。

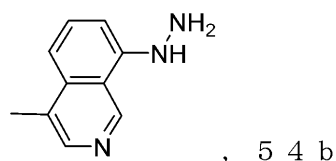
20

【0820】

B. 8-ヒドラジニル-4-メチルイソキノリン, 54 b

【0821】

【化235】



30

【0822】

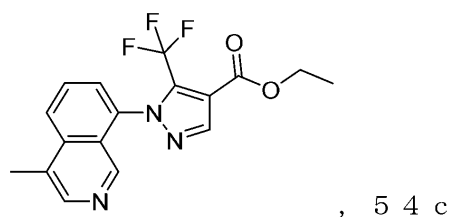
8- (2- (ジフェニルメチレン) ヒドラジニル) -4-メチルイソキノリン, 54 a (250 mg、0.741 mmol)、濃 HCl (4 mL)、及び EtOH (2 mL) からなる溶液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (20 mL) で洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、粗化合物 54 b (180 mg、粗製物) を得て、これを更に精製することなく後続の工程で使用した。

【0823】

C. エチル 1- (4-メチルイソキノリン-8-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 54 c

【0824】

【化236】



50

【0825】

エチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (150mg、0.650mmol)、8-ヒドラジニル-4-メチルイソキノリン, 54b (160mg、0.650mmol)、トリエチルアミン (132mg、1.30mmol)、及びエタノール (5mL) からなる溶液を 80℃で 16 時間攪拌した後、室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗化合物 54c を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル=100：0~70：30) により精製して、化合物 54c (110mg、48%) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 8.54 (s、1H)、8.27 (s、1H)、8.16 (d、J=8.4Hz、1H)、7.96 (t、J=7.6Hz、1H)、7.82 (dd、J=7.2、8.4Hz、1H)、7.60 (d、J=7.2Hz、1H)、4.42 (q、J=7.2Hz、2H)、2.69 (s、3H)、1.41 (t、J=7.2Hz、3H)。

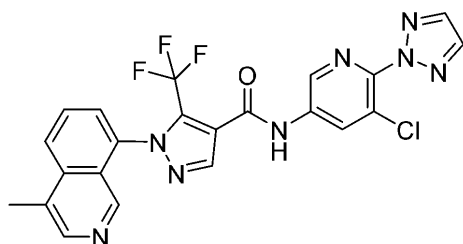
10

【0826】

D、N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（4-メチルイソキノリン-8-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 33

【0827】

【化237】



20

【0828】

5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン, 1j (56.0mg、0.286mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を、カリウム *tert*-ブトキシド (0.8mL、0.8mmol、THF 中 1M) に 0℃で添加し、次いで、エチル 1-（4-メチルイソキノリン-8-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 54c (100mg、0.286mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを Phenomenex Gemini 150×25mm×5μm (45%~75% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む水) を使用した分取高速液体クロマトグラフィーにより精製して、純粋な化合物 33 を得た。生成物を水 (10mL) に懸濁し、ドライアイス/アセトンを用いて混合物を凍結し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、化合物 33 (31.50mg、22%) を得た。LCMS (ESI)：R_T=4.46 分、C₂₂H₁₄ClF₃N₈O の質量計算値 498.848、m/z 実測値 499.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d、J=2.4Hz、1H)、8.69 (d、J=2.0Hz、1H)、8.58 (s、1H)、8.55 (s、1H)、8.45 (s、1H)、8.37 (d、J=8.4Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.06-7.96 (m、2H)、2.71 (s、3H)。

30

40

【0829】

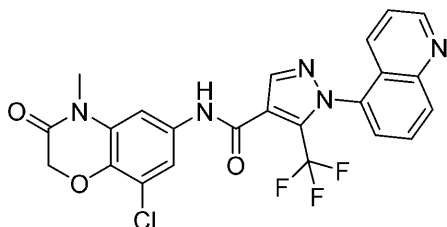
(実施例 55)

N-（8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-6-イル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 95

【0830】

50

【化 2 3 8】

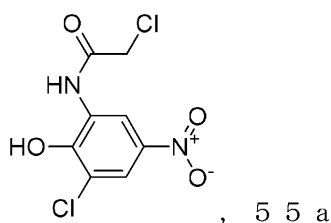


【0 8 3 1】

A. 2-クロロ-N-(3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)アセトアミド, 55a

【0 8 3 2】

【化 2 3 9】



【0 8 3 3】

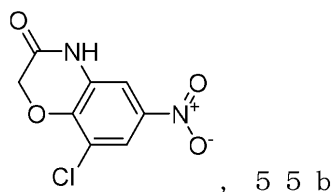
クロロアセチルクロリド (1.98 g、17.5 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) 中の 2-アミノ-6-クロロ-4-ニトロフェノール (3.0 g、15.9 mmol)、トリエチルアミン (3.2 g、31.8 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 (50 mL) 及びジクロロメタン (50 mL) を混合物に添加した。有機層を分配し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物 55a を黄色油状物として得て (4.0 g、94.9%)、これを更に精製することなく後続の反応で使用した。

【0 8 3 4】

B. 8-クロロ-6-ニトロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン, 55b

【0 8 3 5】

【化 2 4 0】



【0 8 3 6】

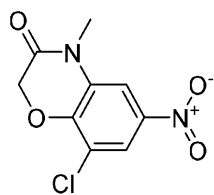
ナトリウムメトキシド (896.8 mg、16.6 mmol) を、メタノール (40 mL) 中の 2-クロロ-N-(3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)アセトアミド、55a (4.0 g、15.1 mmol) の溶液に添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。水 (150 mL) 及びジクロロメタン (100 mL) を混合物に添加した。有機層を分配し、食塩水 (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物 55b を黄色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製して、化合物 55b を黄色固体として得た (2.5 g、73%)。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 4.84 (s、2H)、7.72 (d、J = 2.65 Hz、1H)、7.98 (d、J = 2.65 Hz、1H)。

【0837】

C. 8-クロロ-4-メチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン, 55c

【0838】

【化241】



, 55c

10

【0839】

ヨードメタン (931mg、6.56mmol) を、DMF (5mL) 中の8-クロロ-6-ニトロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン, 55b (500mg、2.19mmol) 及び炭酸カリウム (1.51g、10.94mmol) の混合物に添加した。混合物を25℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1~石油エーテル/酢酸エチル=1:1) により精製し、化合物55cを白色固体として得た (0.3g、56.5%)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 3.44 (s、3H)、4.85 (s、2H)、7.78 (d、J=2.51Hz、1H)、8.04 (d、J=2.51Hz、1H)。

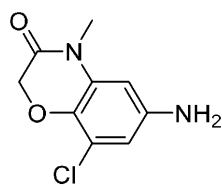
20

【0840】

D. 6-アミノ-8-クロロ-4-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン, 55d

【0841】

【化242】



, 55d

30

【0842】

亜鉛 (804mg、12.37mmol) を、NH₄Cl水溶液 (2mL) 及びメタノール (2mL) 中の8-クロロ-4-メチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン, 55c (300mg、1.24mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。懸濁液にNaHCO₃水溶液を添加してpHを9~10に調整し、珪藻土パッドを通して混合物を濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン (30mL×3) で洗浄した。合わせた濾液を食塩水 (100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物55dを褐色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1~石油エーテル/酢酸エチル=0:1) により精製し、化合物55dを黄色固体として得た (200mg、76.1%)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 3.31 (s、3H)、4.61 (s、2H)、6.23 (d、J=2.43Hz、1H)、6.42 (d、J=2.43Hz、1H)。

40

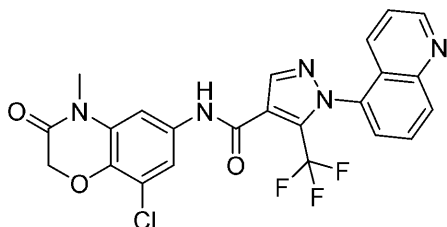
【0843】

E. N-(8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物95

【0844】

50

【化 2 4 3】



【0 8 4 5】

1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (120mg、0.39mmol)、6-アミノ-8-クロロ-4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン, 55d (100mg、0.47mmol)、及びHATU (223mg、0.59mmol)をDIPEA (253mg、1.96mmol)及びDMF (2mL)に溶解した。混合物を25℃で3時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (20mL)を添加し、混合物をジクロロメタン (20mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物95を褐色の粗油状物として得た。粗生成物を逆相HPLC (A:水 (0.05% HCl)、B:MeCN; 次いでA/B (70%/30%~40%/60%))により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物95を淡白色固体として得た (139mg、71%)。LCMS (ESI): m/z 501.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.27 (s、3H)、4.77 (s、2H)、7.47 (s、1H)、7.57-7.63 (m、1H)、7.64-7.70 (m、2H)、7.87-7.92 (m、1H)、7.93-7.99 (m、1H)、8.31 (d、J=8.60Hz、1H)、8.50 (s、1H)、9.04 (d、J=2.65Hz、1H)、10.74 (s、1H)。

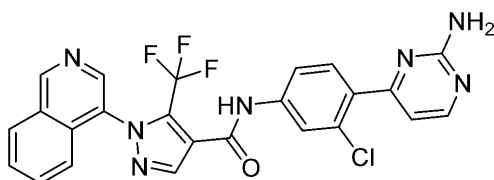
【0 8 4 6】

(実施例 5 6)

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-クロロフェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 5 8

【0 8 4 7】

【化 2 4 4】

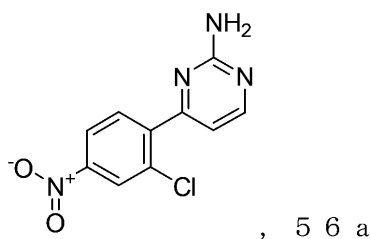


【0 8 4 8】

A. 4-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピリミジン-2-アミン, 56a

【0 8 4 9】

【化 2 4 5】



【0 8 5 0】

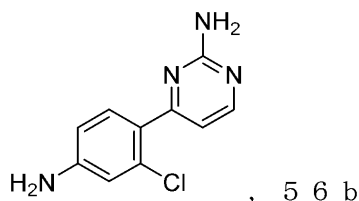
ジオキサン／水（４：１）中の２－（２－クロロ－４－ニトロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２５０ｍｇ、０．８８２ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－クロロピリミジン（１２６ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（８６２ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で攪拌した。Pd（PPh₃）₂Cl₂をN₂下で室温で添加した。反応混合物を８０℃で一晩攪拌した。珪藻土パッドを通して混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル１００／０～０／１００）により精製して、化合物５６ａを黄色固体として得た（１５５ｍｇ、７０％）。LCMS（ESI）：m/z 250.9 [M+H]⁺。¹H NMR（４００MHz、CDCl₃）δ ppm 5.17（br s、2H）、6.99（d、J=5.07 Hz、1H）、7.78（d、J=8.38 Hz、1H）、8.21（dd、J=8.49、2.09 Hz、1H）、8.36（d、J=2.20 Hz、1H）、8.43（d、J=5.07 Hz、1H）。

【０８５１】

B．４－（４－アミノ－２－クロロフェニル）ピリミジン－２－アミン，５６ｂ

【０８５２】

【化２４６】



【０８５３】

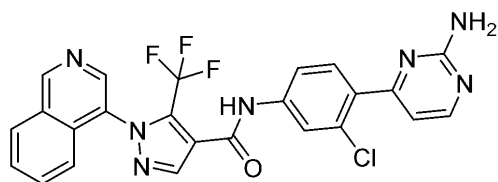
４－（２－クロロ－４－ニトロフェニル）ピリミジン－２－アミン，５６ａ（１３２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、Fe（０）（２９４ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、及びNH₄Cl（２８２、５．２７ｍｍｏｌ）をTHF（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）の混合物に添加した。反応混合物を８０℃で３時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固して、粗化合物５６ｂを黄色固体として得た。粗化合物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル５０／５０～０／１００）により精製して、化合物５６ｂを黄色固体として得た（８５ｍｇ、７３％）。¹H NMR（４００MHz、CDCl₃）δ ppm 3.76－3.88（m、2H）、4.98（br s、2H）、6.57（dd、J=8.27、2.32 Hz、1H）、6.68（d、J=2.21 Hz、1H）、6.96（d、J=5.07 Hz、1H）、7.41（d、J=8.38 Hz、1H）、8.22（d、J=5.29 Hz、1H）。

【０８５４】

C．N－（４－（２－アミノピリミジン－４－イル）－３－クロロフェニル）－１－（イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物５８

【０８５５】

【化２４７】



【０８５６】

4-(4-アミノ-2-クロロフェニル)ピリミジン-2-アミン, 56b (80mg、0.36mmol)、1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c (111mg、0.36mmol)、及びHATU (207mg、0.54mmol)をトリエチルアミン (234mg、1.81mmol) 及びDMF (2mL) に溶解した。混合物を25℃で3時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (20mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物58を黄色油状物として得た。粗生成物を逆相HPLC (A:水 (0.05% HCl)、B:MeCN; 次いでA/B (82%/18%~52%/48%)) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物58を淡白色固体として得た (20.1mg、11%)。LCMS (ESI): m/z 510.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ ppm 7.46 (d、J=6.61Hz、1H)、7.57 (d、J=8.60Hz、1H)、7.83-7.89 (m、2H)、8.02-8.07 (m、1H)、8.12-8.19 (m、2H)、8.39 (d、J=6.62Hz、1H)、8.46 (s、1H)、8.55 (d、J=8.38Hz、1H)、8.91 (s、1H)、9.83 (s、1H)。

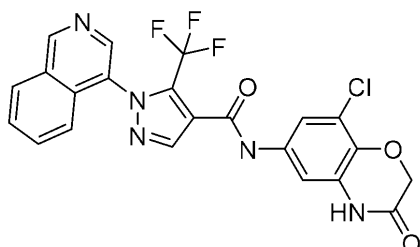
【0857】

(実施例57)

N-(8-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-6-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物87

【0858】

【化248】

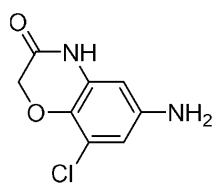


【0859】

A. 6-アミノ-8-クロロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン, 57a

【0860】

【化249】



, 57a

【0861】

亜鉛 (0) (426.5mg、6.56mmol) を、NH₄Cl水溶液 (2mL) 及びMeOH (2mL) 中の8-クロロ-6-ニトロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3(4H)-オン, 55b (150mg、0.66mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。懸濁液にNaHCO₃水溶液を添加してpHを9~10に調整し、珪藻土パッドを通して混合物を濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン (30mL×3) で洗浄した。合わせた濾液を食塩水 (100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物57aを褐色固体として得た。粗生

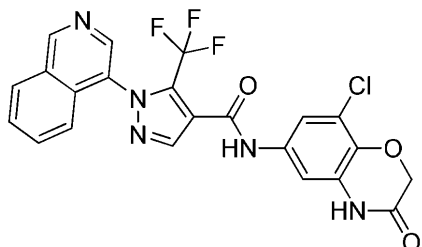
成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１～石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）により精製し、化合物 57 a を黄色固体として得た（90 mg、69.1%）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 3.57（br s、2H）、4.61（s、2H）、6.05（d、J＝2.43 Hz、1H）、6.39（d、J＝2.43 Hz、1H）、7.90－8.05（m、1H）。

【0862】

B．N－（８－クロロ－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２H－ベンゾ[b][1，4]オキサジン－６－イル）－１－（イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物 87

【0863】

【化250】



【0864】

１－（イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１H－ピラゾール－４－カルボン酸，4c（100 mg、0.29 mmol）、6－アミノ－８－クロロ－２H－ベンゾ[b][1，4]オキサジン－３（４H）－オン，57 a（57.1 mg、0.29 mmol）、HATU（164.1 mg、0.43 mmol）、及びDIEA（185.9 mg、1.44 mmol）をDMF（2 mL）に溶解した。混合物を25℃で3時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）を添加し、混合物をジクロロメタン（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物 87 を黄色油状物として得た。粗生成物を逆相HPLC（A：水（0.05% HCl）、B：MeCN；次いでA／B（95%／5%～65%／35%））により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 87 を淡白色固体として得た（54 mg、38%）。LCMS（ESI）：m/z 487.9（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄）δ ppm 4.68（s、2H）、7.36（d、J＝2.21 Hz、1H）、7.43（d、J＝2.43 Hz、1H）、7.55（d、J＝8.38 Hz、1H）、8.00－8.08（m、1H）、8.11－8.19（m、1H）、8.37（s、1H）、8.54（d、J＝8.16 Hz、1H）、8.90（s、1H）、9.82（s、1H）。

【0865】

（実施例 58）

N－（５－クロロ－６－（１，１－ジオキシドイソチアゾリン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１H－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物 42

【0866】

10

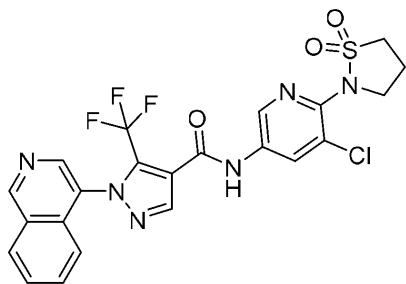
20

30

40

50

【化 2 5 1】



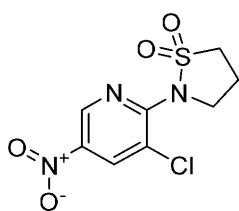
10

【0 8 6 7】

A. 2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル) イソチアゾリン 1, 1-ジオキシド, 58a

【0 8 6 8】

【化 2 5 2】



, 58a

20

【0 8 6 9】

(1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (46.1 mg、0.30 mmol) 及びヨウ化銅 (56.3 mg、0.30 mmol) を、ジオキサン (6 mL) 中の 2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (571 mg、2.96 mmol)、イソチアゾリン 1, 1-ジオキシド (430 mg、3.55 mmol)、及び炭酸カリウム (817.5 mg、5.92 mmol) の混合物に N₂ 下で添加した。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~石油エーテル/酢酸エチル=50:50) により精製して、化合物 58a を白色固体として得た (600 mg、73%)。

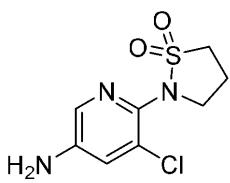
30

【0 8 7 0】

B. 2-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル) イソチアゾリン 1, 1-ジオキシド, 58b

【0 8 7 1】

【化 2 5 3】



, 58b

40

【0 8 7 2】

2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル) イソチアゾリン 1, 1-ジオキシド, 58a (600 mg、2.12 mmol)、Fe(0) (967 mg、17.29 mmol)、及び NH₄Cl (925 mg、17.29 mmol) を THF (6 mL)、MeOH (3 mL)、及び水 (1.5 mL) の混合物に添加した。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを酢酸エチル (20

50

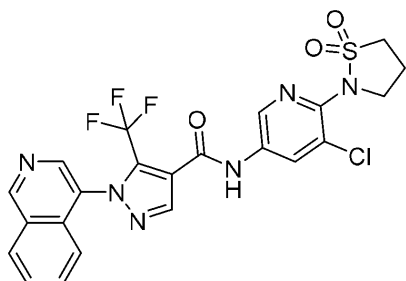
mL×3)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固し、粗化合物58bを黄色油状物として得た(530mg、99%)。

【0873】

C. N-(5-クロロ-6-(1,1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物42

【0874】

【化254】



10

【0875】

三塩化ホスホリル(0.052mL、0.57mmol)を、ジクロロメタン中の1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 4c(60mg、0.19mmol)、2-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)イソチアゾリン1,1-ジオキシド, 58b(60.6mg、0.245mmol)、及びピリジン(0.091mL、1.13mmol)の溶液に室温で添加した。混合物を2時間攪拌した。混合物を水(10mL)に注ぎ、混合物をジクロロメタン(20mL×2)で抽出した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相HPLC(0.05%水酸化アンモニアv/v); B: MeCN; 次いでA/B(65%/35%~35%/65%))により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物42を白色固体として得た(35.6mg、35%)。LCMS(ESI): m/z 536.9 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 2.53-2.60(m, 2H)、3.19(br t, J=7.50Hz, 2H)、4.05(br t, J=6.84Hz, 2H)、7.29(br d, J=7.94Hz, 1H)、7.73(dt, J=13.40, 6.64Hz, 2H)、7.94(br s, 1H)、8.09(br d, J=8.16Hz, 1H)、8.19(s, 1H)、8.29(br s, 1H)、8.44(br s, 1H)、8.55(s, 1H)、9.38(s, 1H)。

20

30

【0876】

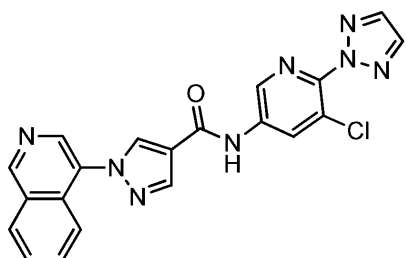
(実施例59)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物76

40

【0877】

【化255】



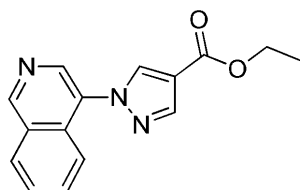
50

【0878】

A. エチル 1- (イソキノリン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 59a

【0879】

【化256】



, 59a

10

【0880】

エチル 2-formyl-3-オキソプロパノエート (90.5 mg、0.628 mmol)、4-ヒドラジニルイソキノリン, 4a (100 mg、0.628 mmol)、及び 2-プロパノール (2 mL) からなる溶液を 80℃で一晩攪拌した後、室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20) により精製して、化合物 59a (140 mg、84%) を得た。LCMS (ESI) : $R_T = 0.70$ 分、 $C_{15}H_{13}N_3O_2$ の質量計算値 267.283、 m/z 実測値 268.0 [M+H]⁺。

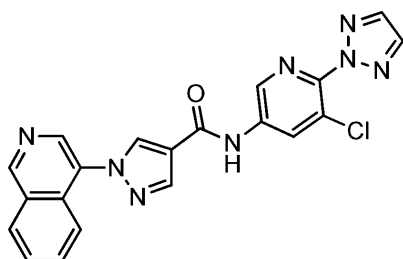
【0881】

20

B. N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 76

【0882】

【化257】



30

【0883】

5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (87.8 mg、0.449 mmol) 及び THF (1 mL) からなる溶液を、THF (1.35 mL、1.35 mmol) 中の 1M カリウム *tert*-ブトキシドに 0℃で添加し、次いでエチル 1-(イソキノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 59a (120 mg、0.449 mmol) 及び THF (1 mL) からなる溶液を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取逆相 HPLC (30% ~ 60% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む H₂O) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 76 (69.3 mg、36%) を得た。LCMS (ESI) : $R_T = 4.36$ 分、 $C_{20}H_{13}ClN_8O$ の質量計算値 416.823、 m/z 実測値 416.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 10.74 (br. s.、1H)、9.52 (s、1H)、9.01 (s、1H)、8.88 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.76 (s、1H)、8.70 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.54 (s、1H)、8.35 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、8.19 (s、2H)、7.98-7.92 (m、2H)、7.89-7.84 (m、1H)。

40

【0884】

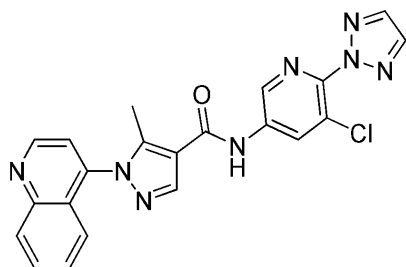
50

(実施例 60)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチル-1-(キノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 64

【0885】

【化258】



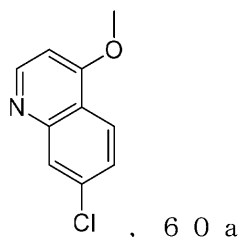
10

【0886】

A. 7-クロロ-4-メトキシキノリン, 60a

【0887】

【化259】



20

【0888】

4,7-ジクロロキノリン (6.00 g、30.3 mmol) を、ナトリウムメトキシド (1.80 g、33.3 mmol) 及びメタノール (60 mL) からなる溶液に室温で何回かに分けて添加した。混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 2) により精製して、化合物 60a (4.1 g、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.73 (d、J = 5.2 Hz、1H)、8.11 (d、J = 8.8 Hz、1H)、8.01 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.43 (dd、J = 2.0、8.8 Hz、1H)、6.71 (d、J = 5.2 Hz、1H)、4.03 (s、3H)。

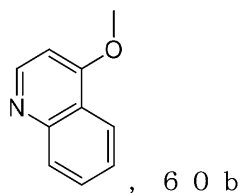
30

【0889】

B. 4-メトキシキノリン, 60b

【0890】

【化260】



40

【0891】

7-クロロ-4-メトキシキノリン, 60a (4.10 g、21.1 mmol)、乾燥 Pd/C (400 mg、10 重量%、0.377 mmol)、及びメタノール (100 mL) からなる混合物を H₂ (15 psi) 下で室温で 16 時間攪拌した。珪藻土パッドを

50

通して混合物を濾過し、パッドをメタノール（50 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これをNaHCO₃水溶液（80 mL）に溶解し、酢酸エチル（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをFCC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：3）により精製し、逆相HPLC（10%～40%（v/v）CH₃CN及び0.05% NH₃を含むH₂O）により更に精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物60b（1.1 g、33%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.74（d、J＝5.2 Hz、1H）、8.22－8.15（m、1H）、8.03（d、J＝8.4 Hz、1H）、7.73－7.65（m、1H）、7.51－7.47（m、1H）、6.72（d、J＝5.2 Hz、1H）、4.03（s、3H）。

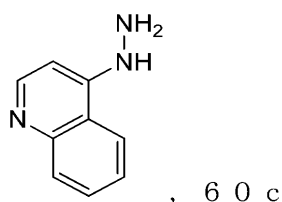
10

【0892】

C. 4-ヒドラジニルキノリン、60c

【0893】

【化261】



20

【0894】

4-メトキシキノリン、60b（1.00 g、6.28 mmol）、ヒドラジン水和物（10 mL、85重量%）、及びエタノール（5 mL）からなる混合物を16時間還流した。次いでエタノールを減圧下で除去し、得られた水性混合物を濾過して、化合物60c（713 mg、71%）を得て、これを減圧下で乾燥した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 8.37（d、J＝5.2 Hz、1H）、8.10（d、J＝8.4 Hz、1H）、7.74（d、J＝8.4 Hz、1H）、7.56（t、J＝7.6 Hz、1H）、7.34（t、J＝7.6 Hz、1H）、6.83（d、J＝5.2 Hz、1H）、4.37（br s、1H）。

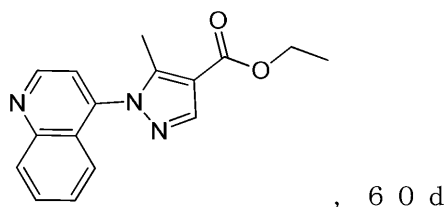
30

【0895】

D. エチル5-メチル-1-（キノリン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、60d

【0896】

【化262】



40

【0897】

エチル2-（エトキシメチレン）-3-オキソブタノエート、52a（418 mg、2.25 mmol）、4-ヒドラジニルキノリン、60c（220 mg、1.12 mmol）、及びエタノール（8 mL）からなる混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これをFCC（石油エーテル：酢酸エチル＝2：1）により精製して、化合物60d（320 mg、51%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 9.08（d、J＝4.8 Hz、1H）、8.24（d、J＝8.4 Hz、1H）、8.18（s、1H）、7.83－7.79（

50

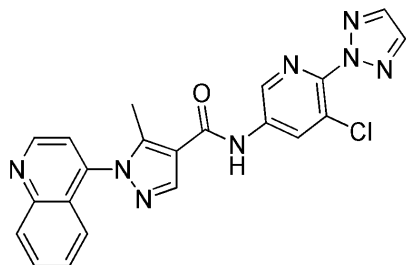
m、1H)、7.61-7.57 (m、1H)、7.46 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.40 (d、J=4.4 Hz、1H)、4.37 (q、J=7.2 Hz、2H)、2.42 (s、3H)、1.41 (t、J=7.2 Hz、3H)。

【0898】

E. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチル-1-(キノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物64

【0899】

【化263】



【0900】

5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1j (229mg、1.17mmol) 及びTHF (1mL) からなる溶液をt-BuOK (3.2mL、3.2mmol、THF中1M) の溶液に0℃で滴下して添加した。次いで、エチル5-メチル-1-(キノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、60d (300mg、1.07mmol) 及びTHF (1mL) からなる溶液を滴下して添加した。得られた混合物を室温に温め、16時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これを分取逆相HPLC (30%~60% (v/v) CH₃CN及び0.05%NH₃を含むH₂O) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物64 (153mg、33%) を得た。LCMS (ESI): R_T=4.52分、C₂₁H₁₅ClN₈Oの質量計算値430.850、m/z実測値431.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 10.66 (s、1H)、9.14 (d、J=4.4 Hz、1H)、8.92 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.71 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.57 (s、1H)、8.23 (d、J=8.4 Hz、1H)、8.19 (s、2H)、7.93-7.89 (m、1H)、7.78 (d、J=4.4 Hz、1H)、7.73-7.69 (m、1H)、7.49 (d、J=8.0 Hz、1H)、2.45 (s、3H)。

【0901】

(実施例61)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物60

【0902】

10

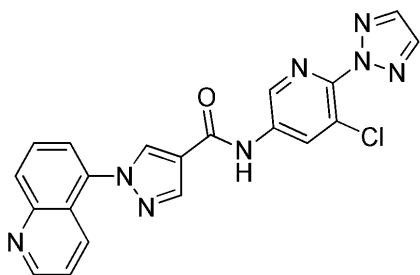
20

30

40

50

【化 2 6 4】

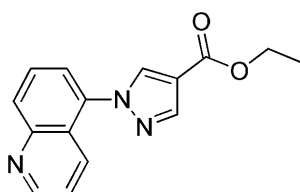


【0 9 0 3】

A. エチル 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート, 6 1 a

【0 9 0 4】

【化 2 6 5】



, 6 1 a

【0 9 0 5】

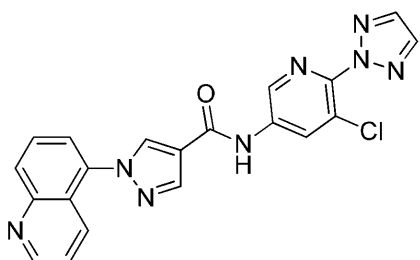
酢酸銅 (I I) (1.43 g、7.88 mmol) を、エチル 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (368 mg、2.63 mmol)、キノリン - 5 - イルボロン酸 (500 mg、2.89 mmol)、モレキュラーシーブ (4 A、30 mg)、ピリジン (624 mg、7.88 mmol)、ピリジン 1 - オキシド (750 mg、7.88 mmol)、及び DMF (10 mL) からなる混合物に添加した。反応混合物を O₂ (1 気圧、バルーン) 下で室温で 16 時間攪拌した。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 70 : 30) により精製して、化合物 6 1 a (160 mg、23%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 9.00 (d、J = 4.0 Hz、1 H)、8.32 - 8.22 (m、4 H)、7.82 - 7.78 (m、1 H)、7.62 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、7.48 (dd、J = 4.4、8.4 Hz、1 H)、4.37 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、1.40 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

【0 9 0 6】

B. N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、化合物 6 0

【0 9 0 7】

【化 2 6 6】



, 化合物 6 0

【0 9 0 8】

10

20

30

40

50

5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (102mg、0.524mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を、THF (1.57mL、1.57mmol) 中の 1M カリウム *tert*-ブトキシドに 0℃ で添加し、次いでエチル 1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 61a (140mg、0.524mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取逆相 HPLC (30%~60% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む H₂O) により精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 60 (104.50mg、49%) を得た。LCMS (ESI) : R_T=4.01 分、C₂₀H₁₃ClN₈O の質量計算値 416.823、m/z 実測値 417.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 9.04 (dd、J=1.6、4.0Hz、1H)、8.96 (s、1H)、8.88 (d、J=2.4Hz、1H)、8.70 (d、J=2.4Hz、1H)、8.50 (s、1H)、8.33-8.28 (m、1H)、8.24 (d、J=8.4Hz、1H)、8.19 (s、2H)、7.98-7.92 (m、1H)、7.89-7.85 (m、1H)、7.68 (dd、J=4.0、8.4Hz、1H)。

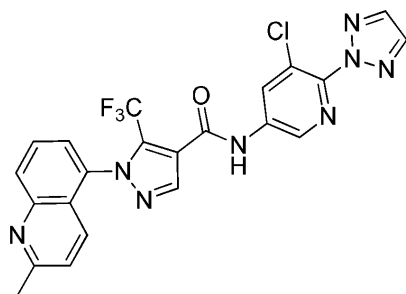
【0909】

(実施例 61)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 37

【0910】

【化 267】

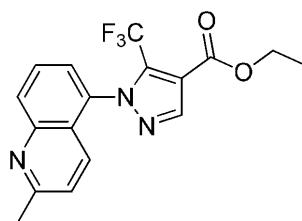


【0911】

A. エチル 1-(2-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 61a

【0912】

【化 268】



, 61a

【0913】

5-クロロ-2-メチルキノリン (200mg、1.12mmol)、ヒドラジン水和物 (0.111mL、98%、2.25mmol)、パラジウム (II) (p-シナミル) クロリド二量体 (16mg、0.030mmol)、N-[2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニル]モルホリン (42mg、0.090mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (216mg、2.25mmol)、及びトルエン (11mL、

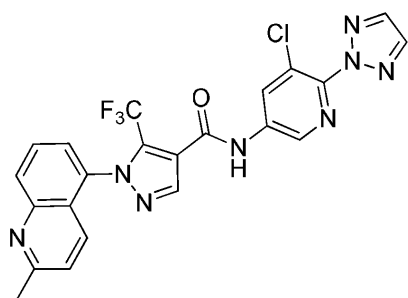
0.1 M、1.1 mmol) の混合物をアルゴンで1分間バブリングし、密閉し、100℃で2.5時間攪拌した後、室温に冷却し、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(270 mg、1.13 mmol)で空気下で1回で処理した。次いで、反応物を空気下で密閉し、100℃で40分間攪拌し、次いで90℃で更に20時間攪拌した後、室温に冷却した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、黄色油状物を得て、これをFCC(石油エーテル：酢酸エチル=40：60)により精製し、化合物61a(210 mg、16%)を得た。LCMS(ESI)：RT=0.75分、C₁₇H₁₄F₃N₃O₂の質量計算値349.3、m/z実測値350.0 [M+H]⁺。

【0914】

B. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物37

【0915】

【化269】



【0916】

THF(1 mL)中のエチル1-(2-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、61a(210 mg、0.180 mmol)及びTHF(1 mL)中の5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1j(117 mg、0.601 mmol)を、THF(3 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(101 mg、0.902 mmol)の懸濁液に0℃で添加した。混合物を室温で20時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、黄色固体を得て、これを分取逆相HPLC(42%~72%(v/v)CH₃CN及び0.05%NH₃を含むH₂O)42%~72%(v/v)により精製し、凍結乾燥して、化合物37(12.0 mg、13%)を得た。LCMS(ESI)：RT=4.34分、C₂₂H₁₄ClF₃N₈Oの質量計算値498.093、m/z実測値499.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.30 (br s、1H)、8.86 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.68 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.58 (s、1H)、8.23 (d、J=8.8 Hz、1H)、8.20 (s、2H)、7.92 (dd、J=7.2、8.4 Hz、1H)、7.83 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.59-7.53 (m、1H)、7.52-7.47 (m、1H)、2.72 (s、3H)。

【0917】

(実施例62)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物67

【0918】

10

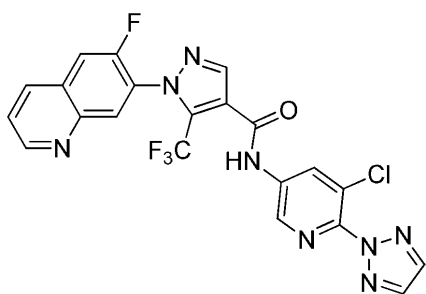
20

30

40

50

【化 2 7 0】



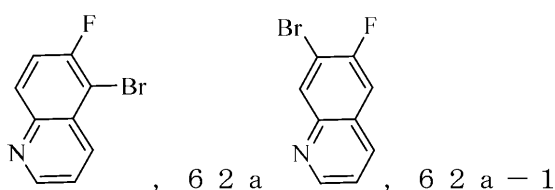
10

【0 9 1 9】

A. 5-ブromo-6-フルオロキノリン, 62a 及び 7-ブromo-6-フルオロキノリン, 62a-1

【0 9 2 0】

【化 2 7 1】



20

【0 9 2 1】

水 (11.38 mL) を、3-ブromo-4-フルオロアニリン (10 g、53 mmol)、3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム (21 g、95 mmol)、及びプロパン-1, 2, 3-トリオール (14 g、0.15 mol) からなる溶液に添加した。得られた混合物を濃 H_2SO_4 (21.1 mL) で慎重に処理し、次いで2時間攪拌しながら150°Cに加熱した後、室温に冷却した。得られた混合物を5 N水酸化ナトリウムで慎重に中和し、珪藻土パッドを通して濾過し、パッドをジクロロメタン (50 mL) で洗浄した。得られた混合物をジクロロメタン (100 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 62a 及び 62a-1 (9.5 g、80%) を得た。LCMS (ESI) : $R_T = 0.64, 0.68$ 分、 $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFN}$ の質量計算値 224.96、 m/z 実測値 227.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96–8.87 (m, 2H)、8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、8.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)、8.15–8.07 (m, 2H)、7.60–7.42 (m, 4H)。

30

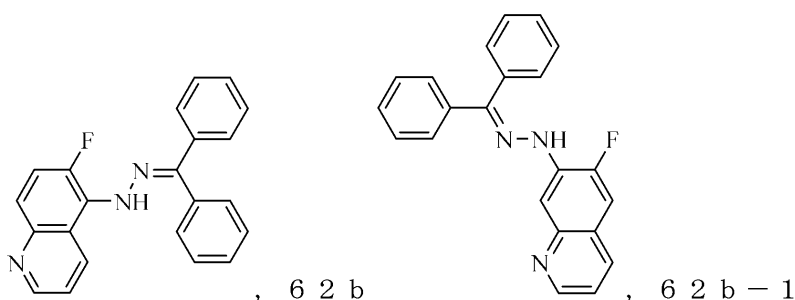
【0 9 2 2】

B. 5-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-6-フルオロキノリン, 62b 及び 7-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-6-フルオロキノリン, 62b-1

40

【0 9 2 3】

【化 2 7 2】



50

【0924】

5-ブロモ-6-フルオロキノリン、62a及び7-ブロモ-6-フルオロキノリンの混合物、62a-1 (10 g、22 mmol)、(ジフェニルメチレン)ヒドラジン (4.3 g、22 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (1.4 g、2.2 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.50 g、2.2 mmol)、t-BuONa (6.4 g、66 mmol)、及び1,4-ジオキサン (150 mL) を100℃で16時間撹拌した。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチル (30 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを水 (30 mL) に添加した。得られた混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをFCC (石油エーテル：酢酸エチル=3：1) により精製して、混合物62b及び62b-1 (5 g、33%) を得た。LCMS (ESI)：R_T=0.68分、C₂₂H₁₆FN₃の質量計算値341.13、m/z実測値341.9 [M+H]⁺。

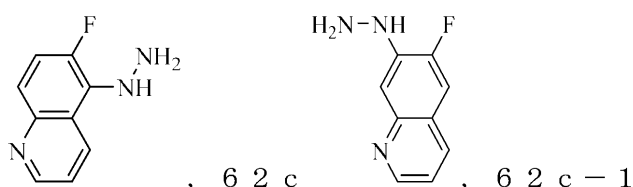
10

【0925】

C. 6-フルオロ-5-ヒドラジニルキノリン、62c及び6-フルオロ-7-ヒドラジニルキノリン、62c-1

【0926】

【化273】



20

【0927】

濃HCl (10 mL) を、5-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-6-フルオロキノリン、62b及び7-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-6-フルオロキノリン、62b-1 (5.0 g、7.3 mmol)、及びEtOH (3 mL) からなる溶液に添加した。得られた溶液を室温で16時間撹拌した。得られた混合物を水 (30 mL) で処理し、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。水相を5M NaOHでpH12に塩基性化した。懸濁液を濾過し、回収した固体を水 (20 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物62c及び62c-1 (1.2 g、46%) を得た。LCMS (ESI)：R_T=1.24分、C₉H₈FN₃の質量計算値177.07、m/z実測値178.1 [M+H]⁺。

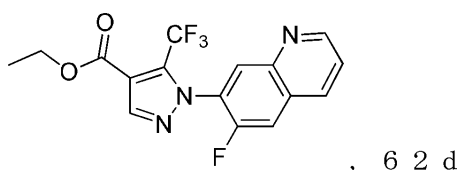
30

【0928】

D. エチル1-(6-フルオロキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、62d

【0929】

【化274】



40

【0930】

エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート、1f (1.79 g、7.45 mmol)、6-フルオロ-5-ヒドラジニルキノリン及び6-フルオロ-7-ヒドラジニルキノリン、62c及び62c-1 (1.10 g、6

50

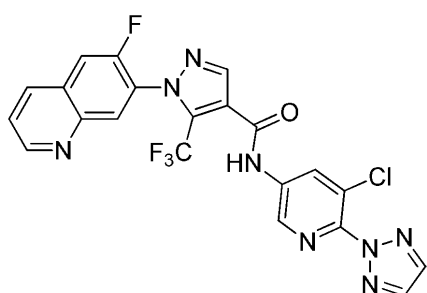
、21mmol)、並びにエタノール(20mL)からなる溶液を80℃で16時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。これをFCC(溶離液:石油エーテル:酢酸エチル=3:1)により精製して、表題化合物(1.3g、59%)を得た。LCMS(ESI): $R_T=3.90$ 分、 $C_{16}H_{11}F_4N_3O_2$ の質量計算値353.08、 m/z 実測値353.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 9.01(d、J=4.0Hz、1H)、8.30–8.18(m、3H)、7.65(d、J=9.7Hz、1H)、7.55(dd、J=4.2、8.4Hz、1H)、4.41(q、J=7.2Hz、2H)、1.41(t、J=7.2Hz、3H)。

【0931】

E、N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物67

【0932】

【化275】



【0933】

5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、1j(249mg、1.27mmol)及びTHF(1mL)からなる溶液、並びに1-(6-フルオロキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、62d(300mg、0.849mmol)及びTHF(1mL)からなる溶液を、カリウムtert-ブトキシド(2.55mL、2.55mmol、THF中1M)からなる溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。得られた混合物を水(5mL)に添加し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取逆相HPLC(35%~55%(v/v)CH₃CN及び10mM NH₄HCO₃を含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して、化合物67(70.7mg、17%)を得た。LCMS(ESI): $R_T=5.05$ 分、 $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ の質量計算値502.07、 m/z 実測値502.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.81(br.s、1H)、9.06(d、J=4.0Hz、1H)、8.85(d、J=2.4Hz、1H)、8.67(d、J=2.4Hz、1H)、8.59(s、1H)、8.53(d、J=8.4Hz、1H)、8.50(d、J=7.2Hz、1H)、8.25–8.17(m、3H)、7.76(dd、J=4.2、8.4Hz、1H)。

【0934】

(実施例63)

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物21

【0935】

10

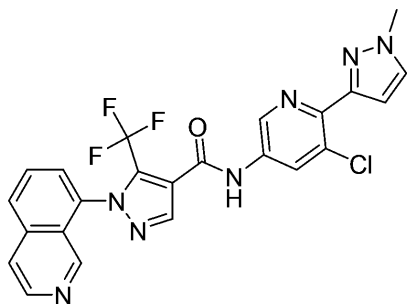
20

30

40

50

【化 2 7 6】



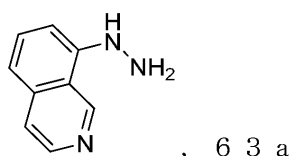
10

【0 9 3 6】

A. 8-ヒドラジニルイソキノリン, 6 3 a

【0 9 3 7】

【化 2 7 7】



, 6 3 a

20

【0 9 3 8】

0℃の濃HCl (43 mL、215 mmol) 中のイソキノリン-8-アミン (4.3 g、29.8 mmol) の攪拌溶液に、水 (5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (3.1 g、44.7 mmol) の溶液を0℃で添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、濃HCl (8 mL) 中の塩化スズ (16.8 g、74.6 mmol) の溶液を滴下して添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を20%水酸化ナトリウム水溶液でpH 12~14に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~酢酸エチル/メタノール=90:10) により精製して、化合物63a (2.83 g、60%) を褐色固体として得た。

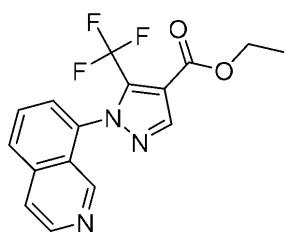
【0 9 3 9】

B. エチル1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 6 3 b

30

【0 9 4 0】

【化 2 7 8】



, 6 3 b

40

【0 9 4 1】

エタノール (42 mL) 中の8-ヒドラジニルイソキノリン, 6 3 a (2.83 g、17.8 mmol) 及びエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (5.12 g、21.3 mmol) からなる溶液を80℃で16時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、次いでこれをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~70:30) により精製して、化合物63bを黄色固体として得た (3.14 g、53%)。MS m/e 335.9 (M+H)。

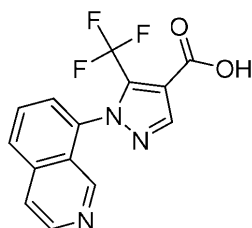
【0 9 4 2】

50

C. 1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 63c

【0943】

【化279】



, 63c

10

【0944】

NaOH (375 mg, 9.4 mmol) を、メタノール (5 mL) 及び水 (15 mL) 中のエチル 1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 63b (3.14 g, 9.4 mmol) の溶液に室温で添加した。混合物を 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、化合物 63c を黄色固体として得た (3.093 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.53–8.37 (m, 3H), 8.23–8.16 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H)。

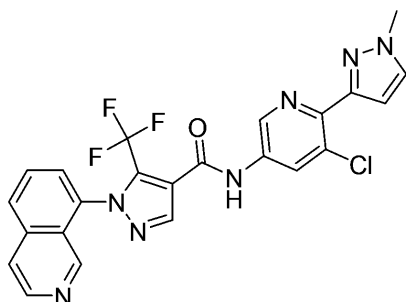
20

【0945】

D. N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 21

【0946】

【化280】



30

【0947】

ジクロロメタン (5 mL) 中の 1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 63c (95 mg, 0.29 mmol)、5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-アミン, 8a (60 mg, 0.29 mmol)、及びピリジン (132.7 mg, 1.7 mmol) の溶液に、POCl₃ (102.9 mg, 0.67 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。粗生成物を分取 HPLC により精製して、化合物 21 を白色固体として得た (55 mg, 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.02 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.08–8.03 (m, 1H), 8.00–7.93 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

40

50

6.75 (d、J=2.2 Hz、1H)、3.92 (s、3H)。MS m/e 498.1 (M+H)。

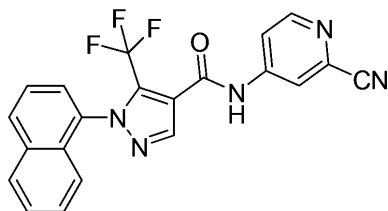
【0948】

(実施例64)

N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物1

【0949】

【化281】



10

【0950】

POCl₃ (0.3 mL) を、1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 2b (150 mg、0.490 mmol)、4-アミノピコリノニトリル (64.2 mg、0.539 mmol)、及びピリジン (5 mL) からなる溶液に滴下して添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (40%~70% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む H₂O) により精製して、化合物 1 を得た。化合物 1 を減圧下で濃縮乾固した (101.30 mg、51%)。LCMS (ESI): R_T = 5.45 分、C₂₁H₁₂F₃N₅O の質量計算値 407.348、m/z 実測値 408.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.31 (s、1H)、8.71 (d、J=5.2 Hz、1H)、8.56 (s、1H)、8.30 (s、1H)、8.26 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.15 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.00 (d、J=4.0 Hz、1H)、7.83-7.77 (m、1H)、7.76-7.62 (m、3H)、7.14 (d、J=8.0 Hz、1H)。

20

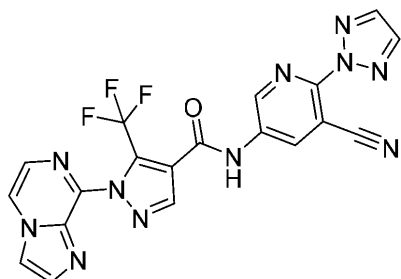
【0951】

(実施例65)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 103

【0952】

【化282】



40

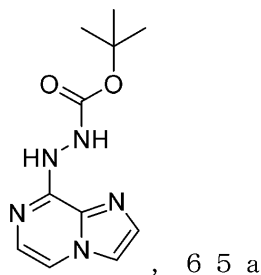
【0953】

A-tert-ブチル 2-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)ヒドラジン-1-カルボキシレート、65a

【0954】

50

【化 2 8 3】



【0 9 5 5】

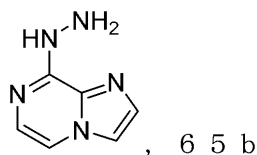
8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (400 mg、2.6 mmol) 及び tert-ブチルヒドラジニルカルボキシレート (516.4 g、3.9 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (312.5 mg、7.8 mmol) を添加し、混合物を 30℃ で 16 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黒色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 30/70) により精製した。溶媒を減圧下で濃縮し、化合物 65a を黄色固体として得た (220 mg、28%)。LCMS (ESI): m/z 250.1 [M+H]⁺。

【0 9 5 6】

B. 8-ヒドラジニルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン, 65b

【0 9 5 7】

【化 2 8 4】



【0 9 5 8】

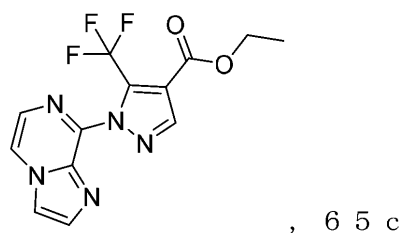
tert-ブチル 2-(イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル) ヒドラジン-1-カルボキシレート, 65a (220 mg、0.72 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に懸濁し、HCl/ジオキサン (10 mL) を添加した。反応混合物を 30℃ で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、化合物 65b を黄色固体として得た。固体を更に精製することなく次の工程で使用した。

【0 9 5 9】

C. エチル 1-(イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 65c

【0 9 6 0】

【化 2 8 5】



【0 9 6 1】

8-ヒドラジニルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン, 65b (160 mg、1.1 mmol) 及びトリエチルアミン (325.6 mg、3.2 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、エチル 2-(エトキシメチレン) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ

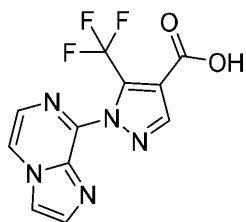
ブタノエート, 1 f (515.3 mg、2.15 mmol) を添加し、混合物を 80℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、褐色の粗固体を得た。固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0~20/80) により精製した。溶媒を減圧下で濃縮し、化合物 65 c を黄色固体として得た (160 mg、41%)。LCMS (ESI): m/z 326.0 [M+H]⁺。

【0962】

D. 1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 65 d

【0963】

【化286】



, 65 d

【0964】

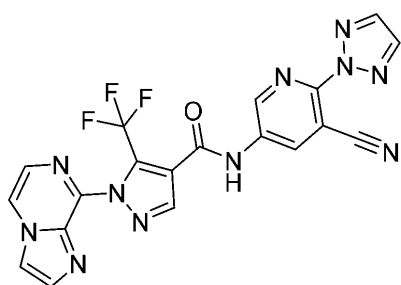
水酸化リチウム-水和物 (183.4 mg、4.4 mmol) をエチル 1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 65 c (160 mg、0.44 mmol) に添加し、混合物を 30℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色の粗固体を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した (160 mg)。

【0965】

E. N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 103

【0966】

【化287】



【0967】

ジクロロメタン (3 mL) 中の 1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 65 d (115 mg、0.39 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 7 b (47.9 mg、0.26 mmol)、及びピリジン (91.5 mg、1.2 mmol) の溶液に、POCl₃ (59.1 mg、0.39 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を 20℃で 16 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。粗生成物を分取 HPLC により精製して、化合物 103 を白色固体として得た (5 mg、4%)。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 9.04 (br s、1H)、8.89 (d、J = 2.6 Hz、1

10

20

30

40

50

H)、8.86 (d、J=4.6 Hz、1H)、8.50–8.43 (m、2H)、8.19 (d、J=4.6 Hz、1H)、8.16 (s、1H)、8.13 (s、2H)。LCMS (ESI): m/z 465.9 [M+H]⁺。

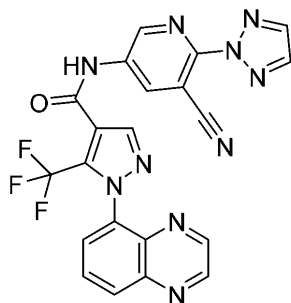
【0968】

(実施例66)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノキサリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物105

【0969】

【化288】



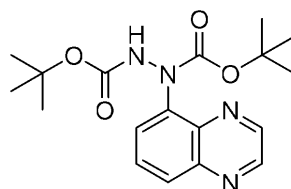
10

【0970】

A. ジーtert-ブチル1-(キノキサリン-5-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート, 66a

【0971】

【化289】



, 66a

20

30

【0972】

5-ブロモキノキサリン (300 mg、1.44 mmol) 及び ジーtert-ブチルヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (500 mg、2.15 mmol) を DMF (5 mL) に溶解した。CuI (27.5 mg、0.14 mmol) 及び K₃PO₄ (609.3 mg、2.87 mmol) を添加し、N₂ でパージし、シクロヘキサン-1,3-ジアミン (32.8 mg、0.29 mmol) を添加し、反応混合物を 110 °C で 16 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを EtOAc (20 mL × 3) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル=50:50) により精製し、溶媒を減圧下で除去して、化合物 66a を褐色の油状物として得た (0.3 g、58%)。LCMS (ESI): m/z 383.0 [M+H]⁺。

40

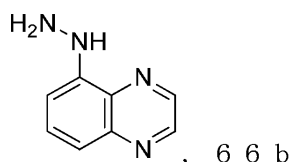
【0973】

B. 5-ヒドラジニルキノキサリン, 66b

【0974】

50

【化 2 9 0】



【0 9 7 5】

ジオキサソ (10 mL) 中の HCl 中ジ-tert-ブチル 1-(キノキサリン-5-イル) ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレート, 66a (300 mg、0.48 mmol) を 28℃ で 2 時間混合した。溶媒を減圧下で濃縮して、化合物 66b を得た。

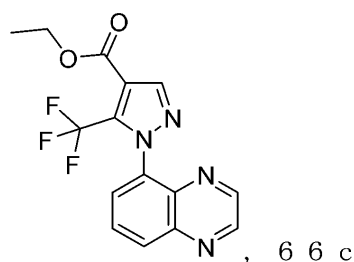
10

【0 9 7 6】

C. エチル 1-(キノキサリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 66c

【0 9 7 7】

【化 2 9 1】



20

【0 9 7 8】

5-ヒドラジニルキノキサリン, 66b (200 mg、1.0 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (336.4 mg、1.53 mmol) を添加し、混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色固体として得た。固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 50/50) により精製し、溶媒を減圧下で濃縮して、化合物 66c を黄色油状物として得た (155 mg、26%)。LCMS (ESI): m/z 336.9 [M+H]⁺。

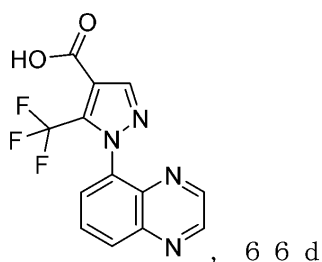
30

【0 9 7 9】

D. 1-(キノキサリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 66d

【0 9 8 0】

【化 2 9 2】



40

【0 9 8 1】

水酸化リチウム-水和物 (92 mg、2.2 mmol) をエチル 1-(キノキサリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 66c (125 mg、0.37 mmol) に添加し、30℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物を更に精製すること

50

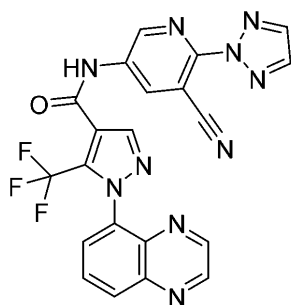
なく次の工程で使用した（95mg）。

【0982】

E. N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（キノキサリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物105

【0983】

【化293】



10

【0984】

ジクロロメタン（5mL）中の1-（キノキサリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸，66d（56.2mg、0.30mmol）、5-アミノ-2-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ニコチノニトリル，7b（100mg、0.30mmol）、及びピリジン（119mg、1.5mmol）の溶液に、POCl₃（92.5mg、0.60mmol）を滴下して添加した。反応混合物を20℃で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液（20mL）を添加し、混合物をジクロロメタン（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。粗生成物を分取HPLCにより精製して、化合物105を白色固体として得た（21mg、15%）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 8.04-8.11（m、1H）、8.19-8.23（m、1H）、8.29（s、2H）、8.39（d、J=8.38Hz、1H）、8.56（s、1H）、8.87（d、J=2.43Hz、1H）、8.97（d、J=1.54Hz、1H）、9.05-9.12（m、2H）、11.29（s、1H）。LCMS（ESI）：m/z 477.0 [M+H]⁺。

20

30

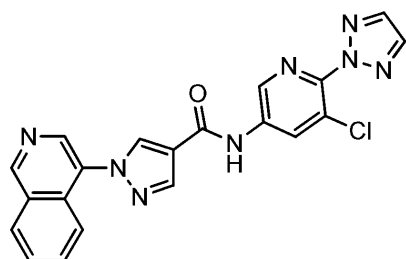
【0985】

（実施例67）

N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イソキノリン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物76

【0986】

【化294】



40

【0987】

5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン，1j（87.8mg、0.449mmol）及びTHF（1mL）からなる溶液を、

50

THF (1.35 mL、1.35 mmol) 中の 1 M カリウム *tert*-ブトキシドに 0 °C で添加し、次いでエチル 1- (イソキノリン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 59a (120 mg、0.449 mmol) 及び THF (1 mL) からなる溶液を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取逆相 HPLC (30%~60% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、化合物 76 (69.3 mg、36%) を得た。LCMS (ESI): R_T = 4.36 分、C₂₀H₁₃ClN₈O の質量計算値 416.823、m/z 実測値 416.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.74 (br. s., 1H)、9.52 (s, 1H)、9.01 (s, 1H)、8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.19 (s, 2H)、7.98–7.92 (m, 2H)、7.89–7.84 (m, 1H)

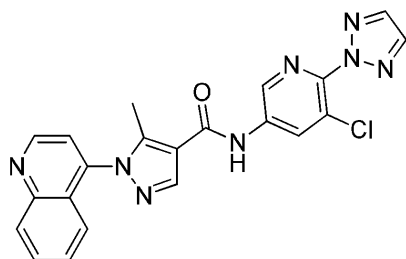
【0988】

(実施例 68)

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5-メチル-1- (キノリン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 64

【0989】

【化295】



【0990】

5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-アミン, 1j (229 mg、1.17 mmol) 及び THF (1 mL) からなる溶液を *t*-BuOK (3.2 mL、3.2 mmol、THF 中 1 M) の溶液に 0 °C で滴下して添加した。次いで、エチル 5-メチル-1- (キノリン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 60d (300 mg、1.07 mmol) 及び THF (1 mL) からなる溶液を滴下して添加した。得られた混合物を室温に温め、16 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、残留物を得て、これを分取逆相 HPLC (30%~60% (v/v) CH₃CN、及び 0.05% NH₃ を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して、化合物 64 (153 mg、33%) を得た。LCMS (ESI): R_T = 4.52 分、C₂₁H₁₅ClN₈O の質量計算値 430.850、m/z 実測値 431.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.66 (s, 1H)、9.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.19 (s, 2H)、7.93–7.89 (m, 1H)、7.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.73–7.69 (m, 1H)、7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、2.45 (s, 3H)。

【0991】

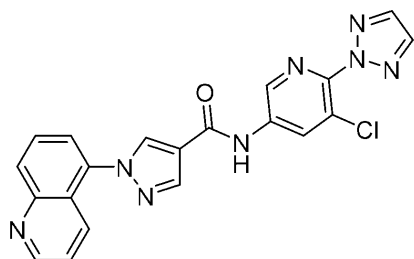
(実施例 69)

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合

物 6 0

【 0 9 9 2 】

【 化 2 9 6 】



10

【 0 9 9 3 】

5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (102mg, 0.524mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を、THF (1.57mL, 1.57mmol) 中の 1M カリウム *tert*-ブトキシドに 0℃ で添加し、次いでエチル 1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 61a (140mg, 0.524mmol) 及び THF (1mL) からなる溶液を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取逆相 HPLC (30%~60% (v/v) ACN 及び 0.05% NH₃ を含む H₂O) により精製して、化合物 60 (104.50mg, 49%) を得た。LCMS (ESI): R_T=4.01 分、C₂₀H₁₃ClN₈O の質量計算値 416.823、m/z 実測値 417.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 9.04 (dd、J=1.6、4.0Hz、1H)、8.96 (s、1H)、8.88 (d、J=2.4Hz、1H)、8.70 (d、J=2.4Hz、1H)、8.50 (s、1H)、8.33-8.28 (m、1H)、8.24 (d、J=8.4Hz、1H)、8.19 (s、2H)、7.98-7.92 (m、1H)、7.89-7.85 (m、1H)、7.68 (dd、J=4.0、8.4Hz、1H)。

20

【 0 9 9 4 】

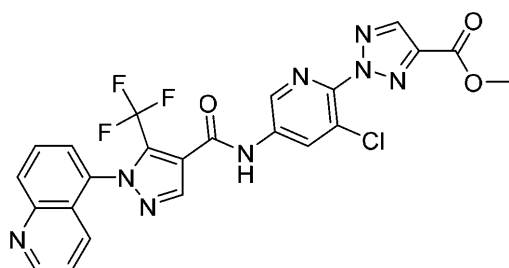
(実施例 70)

メチル 2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート、化合物 108

30

【 0 9 9 5 】

【 化 2 9 7 】



40

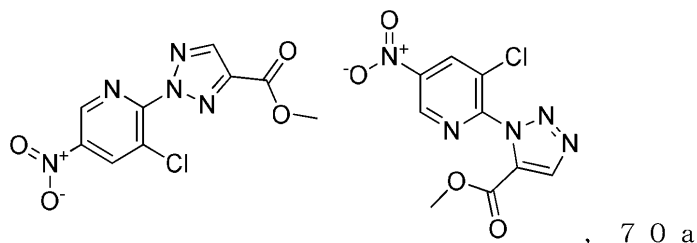
【 0 9 9 6 】

A. メチル 1-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート化合物及びメチル 2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2,3-トリアゾール-4-カルボキシレートの混合物, 70a

【 0 9 9 7 】

50

【化 2 9 8】



【0 9 9 8】

10

炭酸カリウム (7 2 4 9 . 1 4 m g、5 2 . 4 5 m m o l) を、M e C N (2 0 m L) 中の 2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (7 2 4 9 . 1 4 m g、1 7 . 4 8 m m o l) 及びメチル 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (2 0 0 0 m g、1 5 . 7 6 m m o l) の溶液に添加した。混合物を 6 0 °C で 1 2 時間反応させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを F F S (石油エーテル/酢酸エチル=1 0 0 : 0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル=4 0 : 6 0) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た。

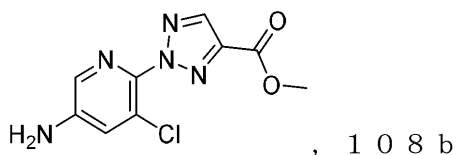
【0 9 9 9】

B. メチル 2-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)-2 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 1 0 8 b

20

【1 0 0 0】

【化 2 9 9】



【1 0 0 1】

メチル 1-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート及びメチル 2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (2 5 0 0 m g、4 . 4 1 m m o l) の混合物を、T H F (1 0 m L) / 水 (5 m L) 中の F e (1 2 3 0 m g、2 2 . 0 4 m m o l) 及び N H₄ C l (1 1 7 8 m g、2 2 . 0 4 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を珪藻土パッドにより濾過し、パッドを E t O A c (5 0 m L × 2) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固して、粗製物を黄色固体として得て、これを F F S (石油エーテル/酢酸エチル=5 0 : 5 0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル=0 : 1 0 0) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。¹H N M R (4 0 0 M H z、クロロホルム-d) δ p p m 3 . 9 8 (s、3 H)、4 . 1 7 (b r s、2 H)、7 . 1 7 (d、J=2 . 4 3 H z、1 H)、7 . 9 1 (d、J=2 . 6 5 H z、1 H)、8 . 3 0 (s、1 H)。

30

40

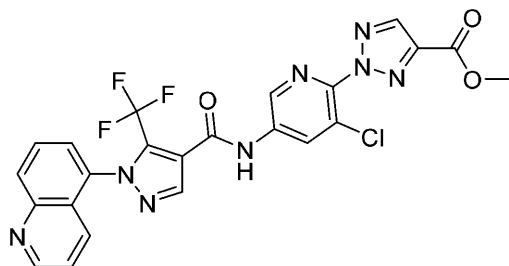
【1 0 0 2】

C. メチル 2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート、化合物 1 0 8

【1 0 0 3】

50

【化 3 0 0】



【1 0 0 4】

1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（240.87mg、0.77mmol）、メチル2-（5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル）-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート（200mg、0.79mmol）、 POCl_3 （142.24mg、0.93mmol）をDCM（8mL）に溶解し、ピリジン（183.44mg、2.32mmol）を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 （30mL）を添加し、 CH_2Cl_2 （30mL×2）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色油状物を得て、これをFFS（石油エーテル／酢酸エチル＝50：50～石油エーテル／酢酸エチル＝0：100）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た。 ^1H NMR（400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 3.90（s、3H）、7.58–7.62（m、1H）、7.64–7.69（m、1H）、7.90–7.99（m、2H）、8.32（d、 $J=8.38\text{Hz}$ 、1H）、8.59（s、1H）、8.69（s、1H）、8.71（d、 $J=2.21\text{Hz}$ 、1H）、8.87（d、 $J=2.43\text{Hz}$ 、1H）、9.05（dd、 $J=3.97$ 、1.54Hz、1H）、11.32（s、1H）。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：543.2。

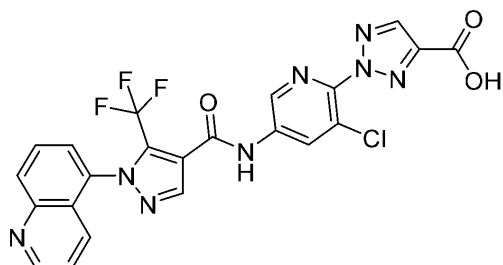
【1 0 0 5】

（実施例109）

2-（3-クロロ-5-（1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸、化合物109

【1 0 0 6】

【化 3 0 1】



【1 0 0 7】

NaOH （63.528mg、1.588mmol）を、 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}=1:1$ （5mL）中のメチル2-（3-クロロ-5-（1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート、化合物108（445mg、0.794mmol）に添加し、18℃で2時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮し、1M HCl 溶液を混合物に添加してpHを約5に調整し、固体を形成した。固体を回収して、生成物を得た。 ^1H NMR（400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 7.58–7.62（m、1H）、7.64–7.69（m、1H）、7.90–7.99（m、2H）、

8.32 (d、J=7.94 Hz、1H)、8.58 (d、J=11.47 Hz、2H)、8.70 (d、J=2.21 Hz、1H)、8.87 (d、J=2.21 Hz、1H)、9.05 (dd、J=3.97、1.54 Hz、1H)、11.34 (s、1H)。LCMS (ESI) m/z M+1: 542.9。

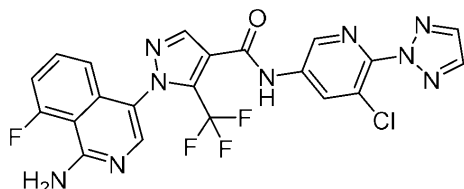
【1008】

(実施例110)

1-(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物110

【1009】

【化302】

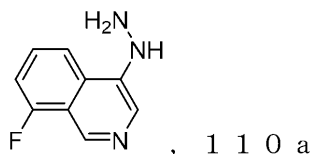


【1010】

A. 8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン, 110a

【1011】

【化303】



【1012】

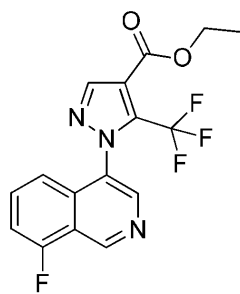
ジオキサン(20 mL)中のパラジウム(II)(p-シンナミル)(103.14 mg、0.20 mmol)クロリド二量体及びN-[2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニル]モルホリン(184.6 mg、0.40 mmol)の混合物をアルゴン(4×)で排気した。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で10分間攪拌した。4-ブロモ-8-フルオロイソキノリン(900 mg、3.98 mmol)及びtBuONa(765.27 mg、7.96 mmol)を混合物に添加し、アルゴン(4×)でパージした。得られた黄色反応物を室温で5分間攪拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン(398.63 mg、7.96 mmol)で処理し、アルゴン(4×)でパージした。次いで、混合物をアルゴン下で55℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を褐色固体として得た。

【1013】

B. エチル1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 110b

【1014】

【化304】



10

20

30

40

50

【1015】

8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン (700 mg、3.95 mmol) を、EtOH (15 mL) 中のエチルエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (1423.34 mg、5.93 mmol) の溶液に添加し、80℃で1時間反応させた。混合物を減圧下で濃縮し、次いでFFS (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~石油エーテル/酢酸エチル=80:20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色の油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 353.9。

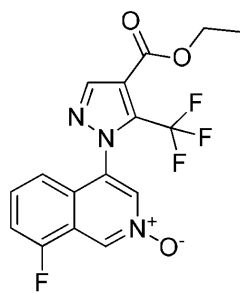
【1016】

C. 4-(4-(エトキシカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-8-フルオロイソキノリン2-オキシド, 110 c

10

【1017】

【化305】



, 110 c

20

【1018】

m-CPBA (700 mg、3.95 mmol) を、DCM (10 mL) 中のエチル1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (800 mg、2.25 mmol) の溶液に添加し、30℃で2時間反応させた。混合物を40 mLの飽和Na₂CO₃溶液に添加し、50 mLのCH₂Cl₂で抽出し、有機層を減圧下で濃縮し、FFS (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~石油エーテル/酢酸エチル=50:50) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 370.0。

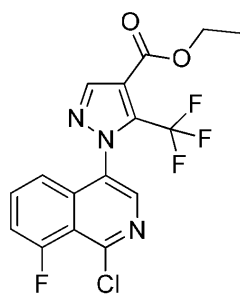
30

【1019】

D. エチル1-(1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 110 d

【1020】

【化306】



, 110 d

40

【1021】

POCl₃ (5 mL) を、CHCl₃ (15 mL) 中の4-(4-(エトキシカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-8-フルオロイソキノリン2-オキシド (720 mg、1.95 mmol) の溶液に添加し、70℃で2時間反応させた。混合物を30 mLの飽和Na₂CO₃溶液に添加し、30 mLのCH₂Cl₂

50

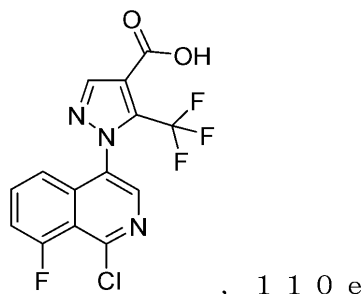
2で抽出し、有機層を減圧下で濃縮し、次いでF F S（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～石油エーテル／酢酸エチル＝85：15）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を無色油状物として得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：388.0。

【1022】

E. 1-（1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸，110e

【1023】

【化307】



【1024】

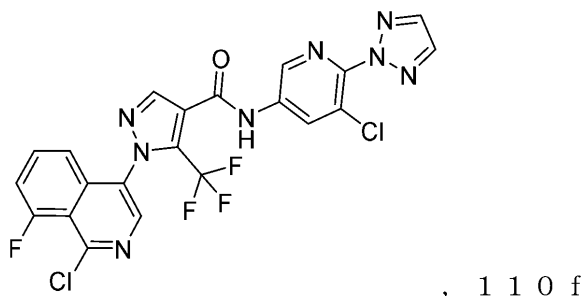
LiOH（70.415mg、2.940mmol）を、THF／H₂O＝1：1（10mL）中のエチル1-（チエノ〔2，3-c〕ピリジン-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（240mg、0.59mmol）の溶液に添加し、23℃で2時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮し、1M HCl溶液を混合物に添加してpHを約5に調整し、EtOAc（30mL×3）を混合物に添加した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：359.9。

【1025】

F. N-（5-クロロ-6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，110f

【1026】

【化308】



【1027】

1-（1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（210mg、0.22mmol）、5-クロロ-6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン（107.93mg、0.55mmol）、POCl₃（96.69mg、0.63mmol）をDCM（5mL）に溶解し、ピリジン（124.7mg、1.58mmol）を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃（10mL）を添加し、CH₂Cl₂（15mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$

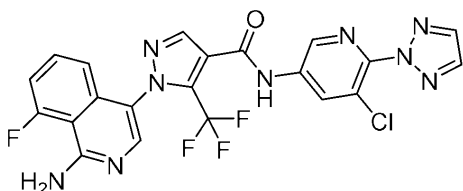
: 536.9。

【1028】

G. 1-(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物110

【1029】

【化309】



10

【1030】

NH₃・H₂O (12 mL) 中のN-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (200 mg、0.18 mmol) を、80℃で16時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮し、粗化合物を得て、これを分取HPLC (77%~57% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (29 mg、31.5%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 518.0。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 6.77 (d、J=8.53 Hz、1H)、7.56 (dd、J=12.92、7.91 Hz、1H)、7.81-7.91 (m、1H)、8.20 (s、2H)、8.22 (s、1H)、8.61 (s、1H)、8.70 (d、J=2.01 Hz、1H)、8.89 (d、J=2.01 Hz、1H)、11.36 (s、1H)。

20

【1031】

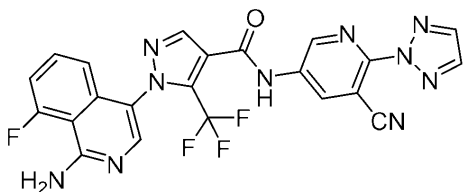
(実施例111)

1-(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物111

30

【1032】

【化310】



【1033】

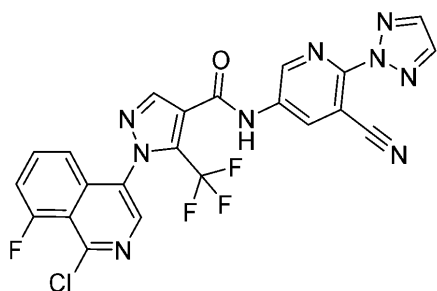
A. 1-(1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 111a

40

【1034】

50

【化 3 1 1】



, 1 1 1 a

10

【1 0 3 5】

1- (1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 化合物110e (230mg、0.588mmol)、5-アミノ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル (109.474mg、0.588mmol)、POCl₃ (108.195mg、0.706mmol) をDCM (5mL) に溶解し、ピリジン (139.537mg、1.764mmol) を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃ (10mL) を添加し、CH₂Cl₂ (15mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を褐色油状物として得て、これをFFS (石油エーテル/酢酸エチル=10:1~酢酸エチル) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を無色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 528.1。

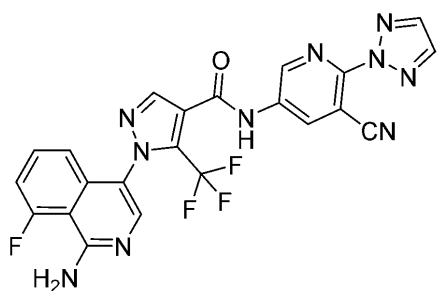
20

【1 0 3 6】

B. 1- (1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物111

【1 0 3 7】

【化 3 1 2】



30

【1 0 3 8】

NH₃·H₂O (10mL) 中の1- (1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (140mg、0.262mmol) の溶液を60℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、粗化合物を得て、これを分取HPLC (83%~53% (v/v) CH₃CN 及び0.05% HClを含むH₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (50.0mg、37.6%) を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 6.79 (d、J=8.28Hz、1H)、7.60 (dd、J=12.92、7.91Hz、1H)、7.90 (td、J=8.16、5.27Hz、1H)、8.27 (s、1H)、8.32 (s、2H)、8.64 (s、1H)、8.91 (d、J=2.51Hz、1H)、9.15 (d、J=2.26Hz、1H)。LCMS (ESI) m/z M+1: 508.9。11.51 (s、1H)。

40

50

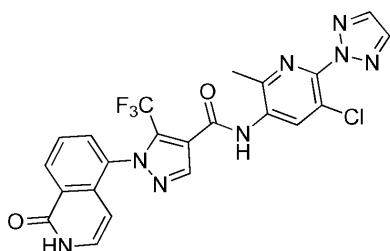
【1039】

(実施例112)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物112

【1040】

【化313】



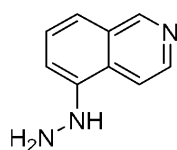
10

【1041】

A. 5-ヒドラジニルイソキノリン, 112a

【1042】

【化314】



, 112a

20

【1043】

0℃の濃HCl(300mL)中のイソキノリン-5-アミン(30g、208.1mmol)の攪拌溶液に、H₂O(85mL)中の亜硝酸ナトリウム(21.5g、312.1mmol)の溶液を0℃未満で添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、濃HCl(55mL)中に溶解した塩化スズ(II)脱水和物(117.4g、520.2mmol)の溶液を滴下して添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を20%水酸化ナトリウム水溶液でpH12~14に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た(27g、収率81.5%)。

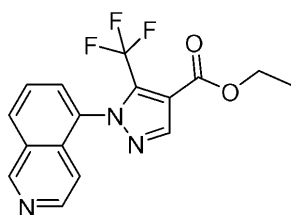
30

【1044】

B. エチル1-(イソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 112b

【1045】

【化315】



, 112b

40

【1046】

EtOH(300mL)中の5-ヒドラジニルイソキノリン(27g、169.6mmol)及びエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(40.7g、169.6mmol)からなる溶液を60℃で3時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシ

50

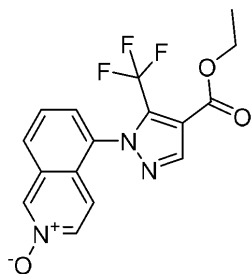
リカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）により精製した。溶媒を濃縮し、表題生成物を黄色固体として得た（２２ｇ、収率３８．７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） m/z $M+1$ ：３３６．０。

【１０４７】

C．５－（４－（エトキシカルボニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）イソキノリン２－オキシド，１１２c

【１０４８】

【化３１６】



， １１２c

10

【１０４９】

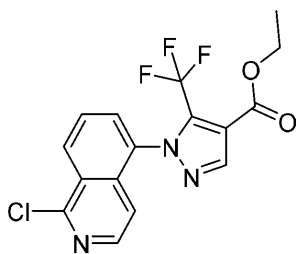
DCM（４０ｍＬ）中のエチル１－（イソキノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（３ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液に、mCPBA（４．６３ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）を１０分間にわたり添加した。混合物を室温に温め、一晚攪拌した。溶液を亜硫酸水素ナトリウムの半飽和水溶液（１００ｍＬ）で２回洗浄し、過剰な酸化剤を破壊した。次いで、混合物を半飽和炭酸カリウム水溶液（１００ｍＬ）及び食塩水（１００ｍＬ）で２回洗浄した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗油状物を得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル１００／０～２０／８０）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、表題生成物を黄色固体として得た（２ｇ、収率６３．６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） m/z $M+1$ ：３５１．９。

【１０５０】

D．エチル１－（１－クロロイソキノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート，１１２d

【１０５１】

【化３１７】



， １１２d

40

【１０５２】

CHCl_3 （４０ｍＬ）中の POCl_3 （１６．６ｇ、１０８．２ｍｍｏｌ）及び５－（４－（エトキシカルボニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）イソキノリン２－オキシド（１９ｇ、５４．１ｍｍｏｌ）からなる溶液を６０℃で３時間攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００：０～７０：３０）により精製した。固体を濾過し、表題化合物を黄色固体として得た（１２ｇ、収率６０．０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） m/z $M+1$ ：３６９．９。

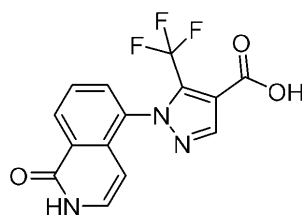
50

【1053】

E. 1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 112e

【1054】

【化318】



, 112e

10

【1055】

濃HCl(20mL)中のエチル1-(1-クロロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(12g、32.546mmol)の混合物を120℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た(11g、収率83%)。LCMS(ESI)m/z M+H: 324.1。

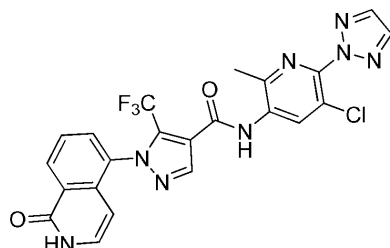
【1056】

F. N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物112

20

【1057】

【化319】



30

【1058】

POCl₃(5.26g、30.3mmol)を、ピリジン(20mL)中の1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(7.0g、17.2mmol)、5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(3.96g、18.9mmol)の溶液に添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、50mLの飽和NaHCO₃(500mL)を混合物に添加し、CH₂Cl₂(500mL×2)で抽出した。有機層を食塩水(200mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取HPLC(5%~60%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、濃縮乾固して、表題化合物(5.7g、収率64.4%)を白色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1: 515.2。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 2.54(s, 3H)、5.67(d, J=7.50Hz, 1H)、7.28(dd, J=7.17, 5.84Hz, 1H)、7.66(t, J=7.83Hz, 1H)、7.93(dd, J=7.61, 0.99Hz, 1H)、8.14-8.20(m, 2H)、8.43(t, J=3.97Hz, 2H)、8.51(s, 1H)、10.59(s, 1H)、11.61(br d, J=5.29Hz, 1H)。

40

50

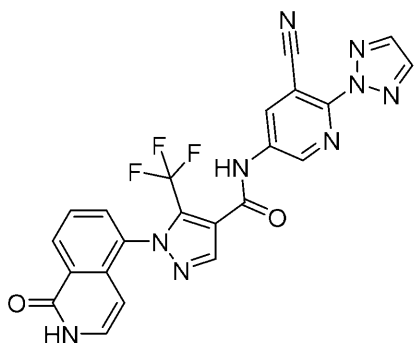
【1059】

(実施例113)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物113

【1060】

【化320】



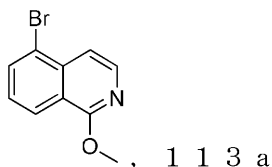
10

【1061】

A. 5-ブロモ-1-メトキシイソキノリン, 113a

【1062】

【化321】



20

【1063】

ヨードメタン (9.50 g、66.95 mmol) を、CH₃CN (100 mL) 中の 5-ブロモイソキノリン-1(2H)-オン (5 g、22.32 mmol)、Ag₂CO₃ (18.46 g、66.95 mmol) の溶液に添加した。混合物を 40℃で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル (100 mL×3) で洗浄した。濾液を回収し、減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100:1~10:1) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、113a (2 g、収率 37.6%) を白色油状物として得た。

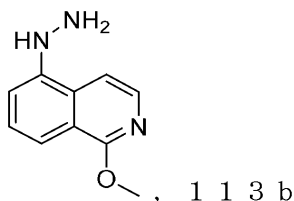
30

【1064】

B. 5-ヒドラジニル-1-メトキシイソキノリン, 113b

【1065】

【化322】



40

【1066】

ジオキサン (60 mL) 中の {Pd (シンナミル) Cl}₂ (217.607 mg、0.420 mmol) 及び Mor-DalPhos (389.476 mg、0.840 mmol) の混合物をアルゴン (4×) でパージした。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で 10 分間攪拌した。化合物 113a (2 g、8.401 mmol) 及び t-Bu

50

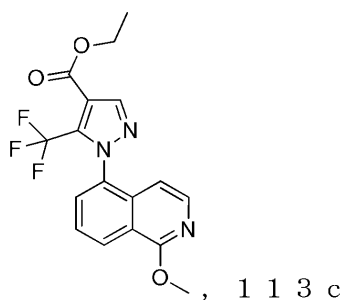
ONa (1612.896 mg、16.801 mmol) を混合物に添加し、混合物をアルゴン (4×) でパージした。得られた黄色反応物を室温で5分間攪拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン水和物 (858.230 mg、16.801 mmol) で処理した。反応物をアルゴン (4×) でパージした。次いで、混合物をアルゴン下で50℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル (50 mL×3) で洗浄した。濾液を回収し、濃縮して、粗化合物 113b (1.6 g) を黄色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

【1067】

C. エチル 1- (1-メトキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 113c

【1068】

【化323】



【1069】

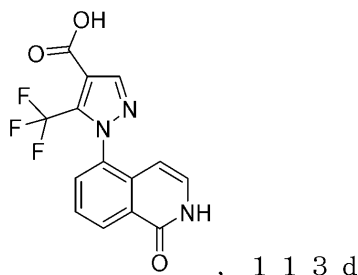
EtOH (50 mL) 中の5-ヒドラジニル-1-メトキシイソキノリン, 化合物 113b (1.6 g、8.46 mmol)、エチル 2- (エトキシメチレン) -4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (3.05 g、12.68 mmol)、トリエチルアミン (2.562 g、25.368 mmol) を80℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル (100:0~10:1)) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、化合物 113c (2.2 g、収率71.2%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 365.9。

【1070】

D. 1- (1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 113d

【1071】

【化324】



【1072】

エチル 1- (1-メトキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 化合物 113c (1 g、2.74 mmol) をHCl (10 mL) に添加した。混合物を130℃で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、化合物 113d (530 mg、収率55.5%) を褐色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。LCMS (ESI) m/z M+H: 323.9。

【1073】

10

20

30

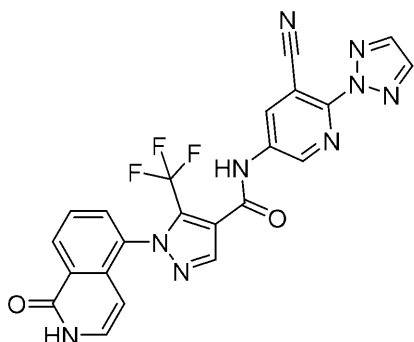
40

50

E. N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物113

【1074】

【化325】



10

【1075】

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 化合物113d (170mg、0.37mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチンニトリル (69.15mg、0.37mmol)、ピリジン (0.15mL、1.86mmol) を CH_2Cl_2 (10mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.14mL、1.49mmol) を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 (20mL) を添加し、 CH_2Cl_2 (30mL×2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを分取HPLC (35%~65% (v/v) CH_3CN 及び0.05% HCl を含む H_2O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物を得た (46mg、24.6%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 491.9。 ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.62 (1H、br d、 $J=5.51\text{Hz}$)、11.30 (1H、s)、9.06 (1H、d、 $J=2.65\text{Hz}$)、8.85 (1H、d、 $J=2.43\text{Hz}$)、8.53 (1H、s)、8.42 (1H、d、 $J=7.94\text{Hz}$)、8.29 (2H、s)、7.89-7.98 (1H、m)、7.66 (1H、t、 $J=7.94\text{Hz}$)、7.28 (1H、dd、 $J=7.28$ 、 6.17Hz)、5.64 (1H、d、 $J=7.28\text{Hz}$)。

20

30

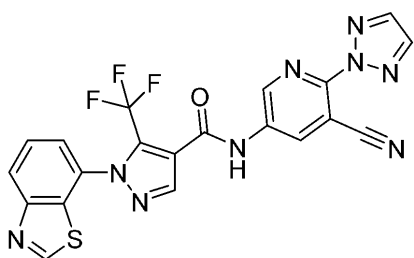
【1076】

(実施例114)

1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物114

【1077】

【化326】



40

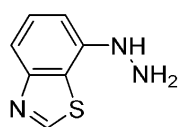
【1078】

A. 7-ヒドラジニルベンゾ[d]チアゾール, 114a

50

【1079】

【化327】



, 114a

【1080】

7-ブロモベンゾ[d]チアゾール(300mg、1.40mmol)、パラジウム(ii)(p-シナミル)クロリド二量体(36.3mg、0.07mmol)、N-[2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニル]モルホリン(64.97mg、0.14mmol)、及びナトリウムtert-ブトキシド(269.35mg、2.80mmol)を、N₂雰囲気下でジオキサン(20mL)に溶解した。ヒドラジン水和物(140.30mg、2.80mmol)を添加し、50℃で2時間攪拌した。合わせた混合物を濾過し、固体を10mLの酢酸エチルで洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物(200mg、86.4%)を褐色固体として得た。

10

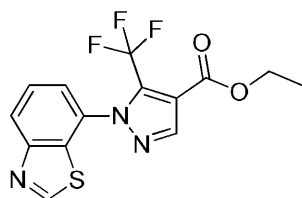
【1081】

B. エチル1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 114b

【1082】

20

【化328】



, 114b

【1083】

7-ヒドラジニルベンゾ[d]チアゾール(200mg、1.21mmol)をエタノール(5mL)に溶解し、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(436.11mg、1.82mmol)を添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これをFCC(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル100/0~70/30)により精製し、表題化合物(195mg、43.6%)を白色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1:342.0。

30

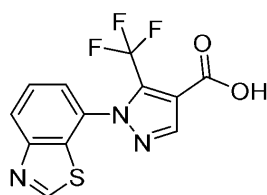
【1084】

C. 1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 114c

【1085】

40

【化329】



, 114c

【1086】

エチル1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(195mg、0.53mmol)をTHF(1

50

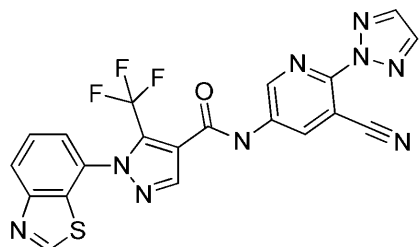
0 mL) 及び水 (10 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (31.64 mg、0.79 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を HCl (2 N) を用いて pH = 5 に調整し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (140 mg、81.8%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 313.9。

【1087】

D. 1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 114

【1088】

【化330】



【1089】

1-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (140 mg、0.37 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (81.71 mg、0.44 mmol)、ピリジン (173.59 mg、2.20 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (224.33 mg、1.46 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (40 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、これを分取 HPLC (25% ~ 55% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (49.0 mg、27.8%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 481.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.52 (s、1H)、9.00 (d、J = 2.6 Hz、1H)、8.78 (d、J = 2.6 Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.60 (s、1H)、8.37 (dd、J = 1.4、2.5 Hz、1H)、8.27 (s、2H)、7.28 (dd、J = 1.3、4.6 Hz、1H)、7.20 (dd、J = 2.6、4.4 Hz、1H)。

【1090】

(実施例 115)

N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 115

【1091】

10

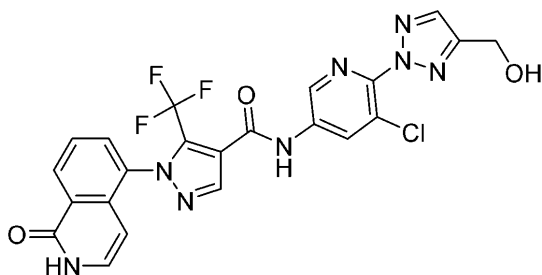
20

30

40

50

【化 3 3 1】

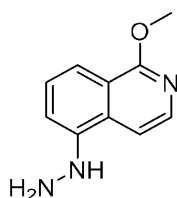


【1 0 9 2】

A. 5-ヒドラジニル-1-メトキシイソキノリン, 115 a

【1 0 9 3】

【化 3 3 2】



, 115 a

【1 0 9 4】

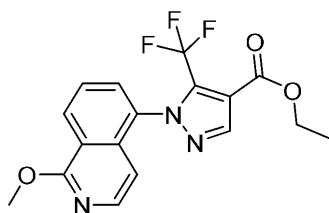
ジオキサン (50 mL) 中の {Pd (シンナミル) Cl}₂ (457 mg、0.88 mmol) 及び Mor-DalPhos (818 mg、1.76 mmol) の混合物をアルゴン (4×) で排気した。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で10分間撹拌した。5-ブロモ-1-メトキシイソキノリン (4.2 g、17.6 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (3.39 g、35.3 mmol) を混合物に添加し、混合物をアルゴン (4×) で排気した。得られた黄色反応物を室温で5分間撹拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン (1.77 g、35.3 mmol) で処理した。次いで、混合物をアルゴン下で50℃で2時間撹拌した。沈殿物を濾過し、酢酸エチル (200 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、生成物 (3.4 g) を得た。

【1 0 9 5】

B. エチル 1- (1-メトキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 115 b

【1 0 9 6】

【化 3 3 3】



, 115 b

【1 0 9 7】

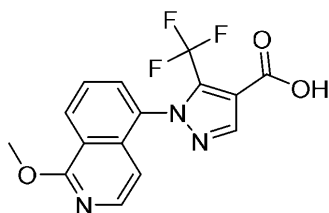
エチル 2- (エトキシメチレン) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1 f (8.89 g、37.0 mmol)、5-ヒドラジニル-1-メトキシイソキノリン (3.4 g、18.5 mmol)、及びエタノール (200 mL) からなる溶液を80℃で3時間撹拌した後、室温に冷却した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、次いでシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~70:30) により精製して、生成物を白色固体として得た (5.4 g、80%)。

【1 0 9 8】

C. 1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 115c

【1099】

【化334】



, 115c

10

【1100】

水酸化ナトリウム (1.15 g、28.7 mmol) を THF/H₂O (2:1、15 mL) 中のエチル 1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (3.0 g、8.2 mmol) の溶液に添加し、混合物を 23℃ で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮して、1 M HCl 溶液を混合物に添加して pH を約 5 に調整し、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (2.5 g、収率 90.3%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 338.0。

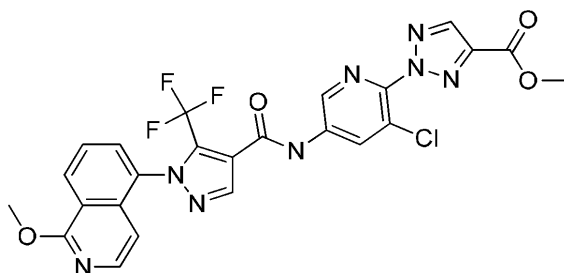
20

【1101】

D. メチル 2-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 115d

【1102】

【化335】



, 115d

30

【1103】

1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1000 mg、2.97 mmol)、メチル 2-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (827.30 mg、3.26 mmol)、POCl₃ (545.58 mg、3.56 mmol) を DCM (6 mL) に溶解し、ピリジン (703.63 mg、8.90 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (10 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、これを FFS (石油エーテル/酢酸エチル = 50:50 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 0:100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 573.1。

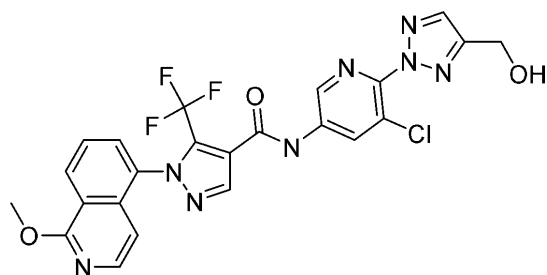
40

【1104】

E. N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)

50

)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 115 e
 【1105】
 【化336】



, 115 e

10

【1106】

メチル2-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(250mg、0.38mmol)を0℃でTHF(5mL)に溶解し、LiAlH₄(49.85mg、1.31mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(80μL)を0℃で混合物に添加し、混合物を10分間攪拌した。NaOH(80μL、水中15%)を0℃で混合物に添加し、混合物を10分間攪拌した。水(240μL)を0℃で混合物に添加し、混合物を10分間攪拌した。MgSO₄を混合物に添加し、混合物を濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た(200mg、86.8%)。LCMS(ESI)m/z M+1:545.0。

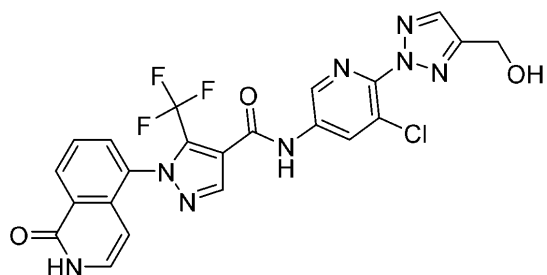
20

【1107】

C.N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物115

【1108】

【化337】



30

【1109】

N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(200mg、0.33mmol)及び濃HCl(4mL)をi-PrOH(8mL)に添加し、60℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、これを分取HPLC(75%~45%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(108mg、62.4%)を得た。LCMS(ESI)m/z M+1:530.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm4.63(s、2H)、5.63(d、J=7.06Hz、1H)、7.28(dd、J=7.39、5.84Hz、1H)、7.65(t、J=7.83Hz、1H)、7.94(d、J=7.50Hz、1H)、8.05(s、1H)、8.

40

50

4.2 (d, $J=7.94$ Hz, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.63 (d, $J=2.20$ Hz, 1H)、8.81 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、11.22 (s, 1H)、11.62 (br d, $J=5.95$ Hz, 1H)。

【1110】

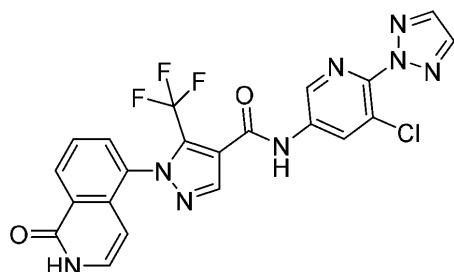
(実施例116)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物116

【1111】

【化338】

10



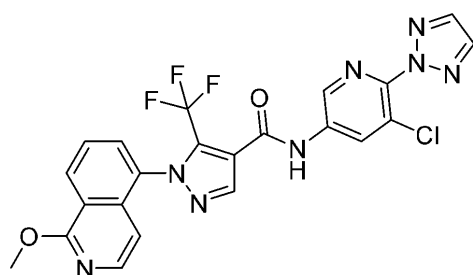
【1112】

A. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 116a

20

【1113】

【化339】



, 116a

30

【1114】

1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (200mg、0.587mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (117.16mg、0.60mmol)、 POCl_3 (108.05mg、0.71mmol) を DCM (8mL) に溶解し、ピリジン (139.35mg、1.76mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (20mL) を添加し、 CH_2Cl_2 (30mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、これを分取 HPLC (50%~20% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% HCl を含む H_2O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (142mg、46.7%) を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 514.9。 ^1H NMR (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.10 (s, 3H)、6.56 (d, $J=6.17$ Hz, 1H)、7.78–7.85 (m, 1H)、8.06 (d, $J=6.39$ Hz, 1H)、8.10 (d, $J=5.95$ Hz, 1H)、8.18 (s, 2H)、8.45 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.66 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.83 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、11.25 (s, 1H)。

40

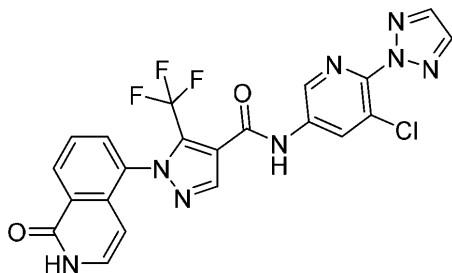
50

【1115】

B. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物116

【1116】

【化340】



10

【1117】

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (70 mg、0.14 mmol) び濃 HCl (4 mL) を i-PrOH (8 mL) に添加し、60℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を黄色油状物として得て、これを分取 HPLC (84%~54% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (47 mg、69.4%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 500.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.63 (d、J=7.50 Hz、1H)、7.27 (dd、J=7.17、6.06 Hz、1H)、7.65 (t、J=7.83 Hz、1H)、7.93 (d、J=7.06 Hz、1H)、8.16 (s、2H)、8.41 (d、J=7.94 Hz、1H)、8.53 (s、1H)、8.64 (d、J=2.21 Hz、1H)、8.82 (d、J=2.20 Hz、1H)、11.25 (s、1H)、11.62 (br d、J=5.73 Hz、1H)。

20

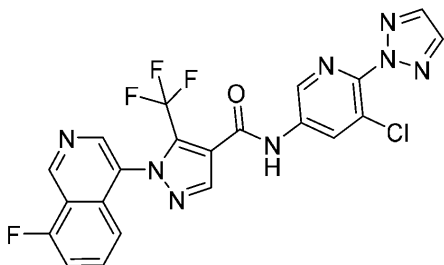
【1118】

(実施例117)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物117

【1119】

【化341】



40

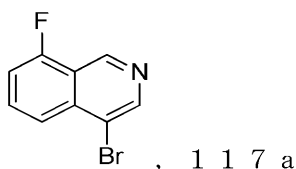
【1120】

A. 4-ブromo-8-フルオロイソキノリン, 117a

【1121】

50

【化 3 4 2】



【1122】

CCl₄ (15 mL) 中の 8-フルオロイソキノリン (0.5 g、3.40 mmol) の溶液に、1-ブロモピロリジン-2, 5-ジオン (604.78 mg、3.40 mmol) 及び (E)-3, 3'-(ジアゼン-1, 2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル) (55.8 mg、0.34 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) により精製して、表題化合物 (0.21 g、27.1%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 225.9. ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 9.44 (1H, s)、8.78 (1H, s)、7.93 (1H, br d、J = 8.38 Hz)、7.74 (1H, td、J = 7.94、5.51 Hz)、7.27-7.36 (1H, m)。

10

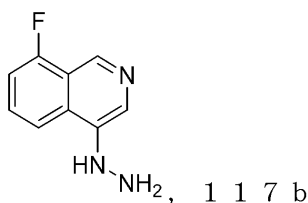
【1123】

B. 8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン, 117 b

20

【1124】

【化 3 4 3】



【1125】

パラジウム (II) (p-シノニル) クロリド二量体 (23.81 mg、0.046 mmol) 及び 4-(2-(ジ((3S, 5S, 7S)-アダマンタン-1-イル)ホスフィノ)フェニル)モルホリン (42.62 mg、0.092 mmol) をジオキサン (8 mL) に添加し、N₂ で直ちに排気した。得られた溶液を N₂ 下で室温で 10 分間撹拌した。次いで、2-メチルプロパン-2-オレート (176.69 mg、1.84 mmol) 及び 4-ブロモ-8-フルオロイソキノリン (210 mg、0.92 mmol) を入れ、密封し、N₂ で排気した。得られた混合物を室温で 5 分間撹拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン水和物 (92.04 mg、1.84 mmol) で処理した。混合物を N₂ 下で 50℃ で 1.5 時間撹拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た (260 mg)。混合物を次の工程に直接使用した。

30

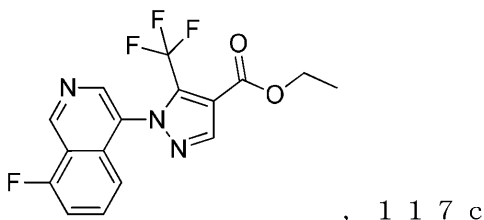
【1126】

C. エチル 1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 117 c

40

【1127】

【化 3 4 4】



50

【1128】

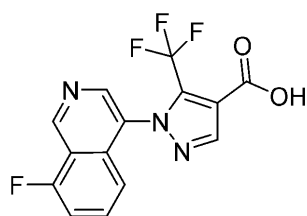
エチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（1.762 g、7.34 mmol）、8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン（260 mg、1.47 mmol）、及びエタノール（10 mL）からなる溶液を 80℃ で 2 時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC（石油エーテル：酢酸エチル＝100/0～70/30）により精製して、表題化合物（0.22 g、42.4%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M+1：354.0。

【1129】

D. 1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸，117d

【1130】

【化345】



，117d

【1131】

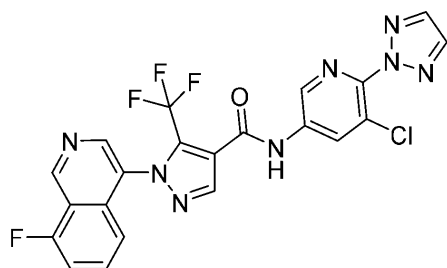
水酸化ナトリウム（37.36 mg、0.93 mmol）を、THF/H₂O＝3：1（12 mL）中のエチル 1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（220 mg、0.62 mmol）の溶液に添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、20 mL の H₂O を混合物に添加した。混合物を 1 M の塩酸を用いて pH＝5 に酸性化し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（160 mg、79.0%）。

【1132】

E. N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物 117

【1133】

【化346】



【1134】

1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（80 mg、0.25 mmol）、5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン（48.12 mg、0.25 mmol）、ピリジン（0.10 mL、1.23 mmol）を CH₂Cl₂（10 mL）に溶解し、オキシ塩化リン（0.090 mL、0.98 mmol）を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間撹拌し、飽和 NaHCO₃（20 mL）を添加し、CH₂Cl₂（30

mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC(43%~73%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物を得た(35mg、28.2%)。LCMS(ESI)m/z M+1:502.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 11.33(1H、s)、9.73(1H、s)、8.93(1H、s)、8.85(1H、d、J=1.98 Hz)、8.67(1H、d、J=2.21 Hz)、8.65(1H、s)、8.17(2H、s)、7.90-7.98(1H、m)、7.69(1H、dd、J=10.36、8.38 Hz)、7.12(1H、d、J=8.60 Hz)。

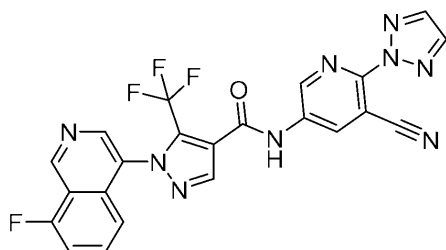
【1135】

(実施例118)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物118

【1136】

【化347】



【1137】

1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(80mg、0.25mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル(45.8mg、0.25mmol)、ピリジン(0.10mL、1.23mmol)をCH₂Cl₂(10mL)に溶解し、オキシ塩化リン(0.090mL、0.98mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)を添加し、CH₂Cl₂(30mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC(43%~63%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物を得た(36mg、29.1%)。LCMS(ESI)m/z M+1:493.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 11.40(1H、s)、9.73(1H、s)、9.09(1H、d、J=2.43 Hz)、8.93(1H、s)、8.87(1H、d、J=2.43 Hz)、8.65(1H、s)、8.29(2H、s)、7.89-7.99(1H、m)、7.64-7.72(1H、m)、7.12(1H、d、J=8.38 Hz)。

【1138】

(実施例119)

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物119

【1139】

10

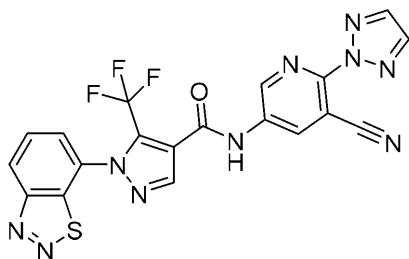
20

30

40

50

【化 3 4 8】

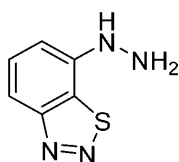


【1 1 4 0】

A. 7-ヒドラジニルベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール, 119 a

【1 1 4 1】

【化 3 4 9】



, 119 a

【1 1 4 2】

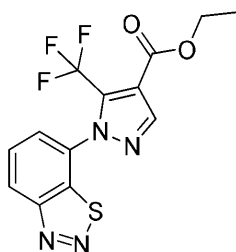
−10℃のHCl (6N、50mL) 中のベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール−7−アミン (2g、13.23mmol) の攪拌溶液に、H₂O (20mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.37g、19.85mmol) の溶液を−20℃未満で添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、−20℃に冷却し、塩化スズ (ii) 二水和物 (5.97g、26.45mmol) を混合物に何回かに分けて添加し、1時間攪拌した。反応混合物を3M NaOHで塩基性化し、水相をEtOAc (200mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物 (2.5g) を褐色固体として得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。LCMS (ESI) m/z M+1: 167.1。

【1 1 4 3】

B. エチル1-(ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール−7−イル)−5-(トリフルオロメチル)−1H-ピラゾール−4-カルボキシレート, 119 b

【1 1 4 4】

【化 3 5 0】



, 119 b

【1 1 4 5】

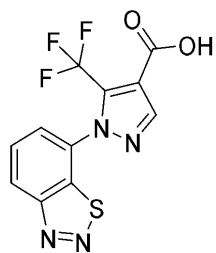
7-ヒドラジニルベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール (2.5g、5.71mmol) をエタノール (30mL) に溶解し、エチル2-(エトキシメチレン)−4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (3.28g、13.64mmol) を添加し、70℃で2時間攪拌した後、室温に冷却した。合わせた混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これをFCC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~85/15) により精製して、表題化合物 (1.2g、61.4%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 342.9。

【1146】

C. 1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 119c

【1147】

【化351】



, 119c

10

【1148】

エチル1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(1.2g、3.51mmol)をTHF(8mL)及び水(8mL)に溶解した。水酸化リチウム(251.87mg、10.52mmol)を添加した。反応混合物を30℃で16時間攪拌した。反応混合物をHCl(2N)を用いてpH=5に調整し、CH₂Cl₂/MeOH(10/1、60mL×5)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濾過して、粗表題化合物(900mg、81.0%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1:315.1。

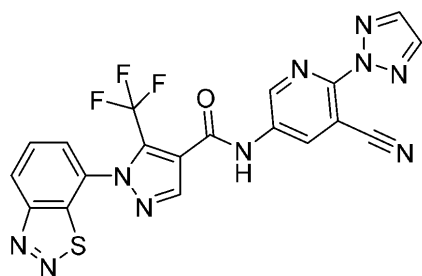
20

【1149】

D. 1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物119

【1150】

【化352】



30

【1151】

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(300mg、0.95mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル(229.0mg、1.23mmol)、ピリジン(449.05mg、5.68mmol)をCH₂Cl₂(30mL)に溶解し、オキシ塩化リン(435.23、2.84mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。飽和NaHCO₃(20mL)を添加し、CH₂Cl₂(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC(45%~75%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(200mg、43.1%)を得た。LCMS(ESI)m/z M+1:483.0。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=11.47(s、1H)、9.08(d、J=2.4Hz、1H)、8.99(d、J=8.4Hz、1H)、8.85(d、J=2.2Hz、1H)、8.63(s、1H

40

50

)、8.31 (s、2H)、8.15–8.10 (m、1H)、8.06–7.99 (m、1H)。

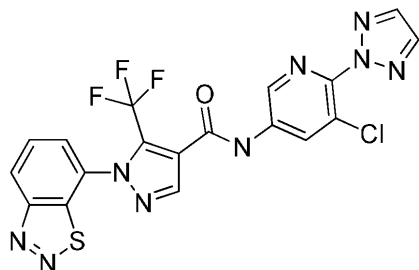
【1152】

(実施例120)

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物120

【1153】

【化353】



【1154】

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100mg、0.28mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(53.95mg、0.28mmol)、ピリジン(130.9mg、1.66mmol)をCH₂Cl₂(10mL)に溶解し、オキシ塩化リン(126.87、0.83mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。飽和NaHCO₃(20mL)を添加し、CH₂Cl₂(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC(45%~75%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(18mg、13.2%)を得た。LCMS(ESI)m/z M+1:492.0。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ=11.43(s、1H)、8.99(d、J=8.2Hz、1H)、8.84(d、J=2.2Hz、1H)、8.66(d、J=2.2Hz、1H)、8.64(s、1H)、8.20(s、2H)、8.15–8.10(m、1H)、8.06–8.00(m、1H)。

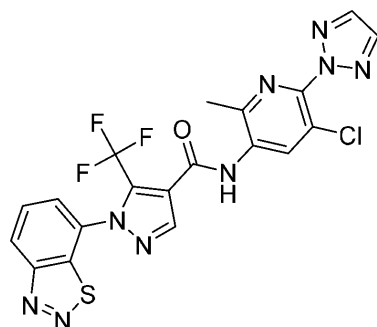
【1155】

(実施例121)

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物121

【1156】

【化354】



10

20

30

40

50

【1157】

1- (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (149.93 mg、0.47 mmol)、5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-アミン (109.09 mg、0.52 mmol)、ピリジン (224.52 mg、2.84 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (217.62 mg、1.42 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 (20 mL) を添加し、 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取 HPLC (45% ~ 75% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% HCl を含む H_2O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (102 mg、42.4%) を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 505.9。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ = 10.73 (s、1H)、8.98 (d、 J = 8.2 Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.47 (s、1H)、8.19 (s、2H)、8.13–8.09 (m、1H)、8.06–8.01 (m、1H)、2.56 (s、3H)。

10

【1158】

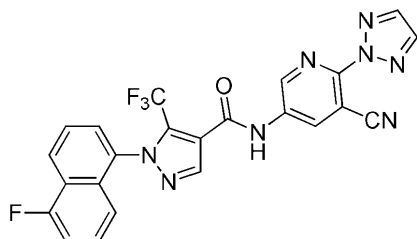
(実施例 122)

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (5-フルオロナフタレン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 122

20

【1159】

【化355】



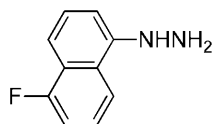
30

【1160】

A. (5-フルオロナフタレン-1-イル) ヒドラジン、122a

【1161】

【化356】



, 122a

40

【1162】

ジオキサン (2 mL) 中の {Pd (シンナミル) Cl} $_2$ (11.51 mg、0.022 mmol) 及び Mor-DalPhos (20.60 mg、0.044 mmol) の混合物をアルゴン (4 $\times$) で排気した。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で 10 分間攪拌した。1-ブromo-5-フルオロナフタレン (100 mg、0.44 mmol) 及び t -BuONa (85.31 mg、0.89 mmol) を混合物に添加し、混合物をアルゴン (4 $\times$) で排気した。得られた黄色混合物を室温で 5 分間攪拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン水和物 (45.40 mg、0.889 mmol) で処理した。反応混合物をアルゴン (4 $\times$) で排気した。混合物をアルゴン下で 50℃ で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で洗浄した。濾液を回収し、濃縮して、粗生

50

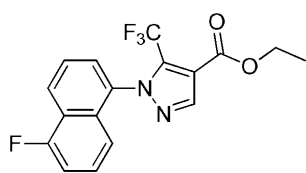
成物（100mg、>100%収率）を褐色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

【1163】

B. エチル 1-（5-フルオロナフタレン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 122b

【1164】

【化357】



, 122b

10

【1165】

EtOH（10mL）中の（5-フルオロナフタレン-1-イル）ヒドラジン、122a（100mg、0.57mmol）、エチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（204.48mg、0.85mmol）、トリエチルアミン（171.97mg、1.70mmol）を80℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル20：1～1：1）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、122b（100mg、収率46.7%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M+1：352.9。

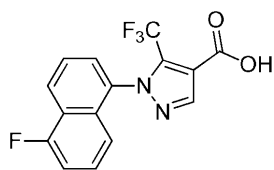
20

【1166】

C. 1-（5-フルオロナフタレン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 122c

【1167】

【化358】



, 122c

30

【1168】

MeOH（10mL）、THF（10mL）、及び水（10mL）中のエチル 1-（5-フルオロナフタレン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 122b（100mg、0.27mmol）、LiOH（22.23mg、0.53mmol）の溶液を室温で3時間攪拌した。混合物に5%KHSO₄を添加してpHを3～4に調整した。水（100mL）及び酢酸エチル（100）mLを混合物に添加した。有機層を食塩水（50mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、122c（90mg、収率94.1%）を黄色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS（ESI）m/z M+H：324.8。

40

【1169】

D. N-（5-シアノ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（5-フルオロナフタレン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物122

【1170】

50

Cc1cc(C(F)(F)F)n(c2ccc3ccccc3cc2)n1C(=O)Nc4cc(C#N)c5nn6c7ccccc7n6n54

POCl₃ (76.46mg、0.50mmol)を、CH₂Cl₂ (10mL)中の1-(5-フルオロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、122c (90mg、0.25mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (46.42mg、0.25mmol)、ピリジン (49.30mg、0.62mmol)の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、50mLの水及び50mLのCH₂Cl₂を混合物に添加した。有機層を食塩水 (50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取HPLC (47%~77% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (33.5mg、収率26.5%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 492.9。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (d、J=2.43Hz、1H)、8.86 (d、J=2.43Hz、1H)、8.58 (s、1H)、8.32 (d、J=8.38Hz、1H)、8.28 (s、2H)、7.90 (d、J=7.28Hz、1H)、7.74-7.83 (m、1H)、7.60 (td、J=8.10、5.62Hz、1H)、7.49 (dd、J=10.47、7.61Hz、1H)、6.93 (d、J=8.38Hz、1H)。

N-（5-クロロ-2-メチル-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）
ピリジン-3-イル）-1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフル
オロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物123

Cc1nc2ncnc2n1C(=O)Nc1cc(Cl)cnc1C(F)(F)Fc2cc3ccncc3cc2F

A. 8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン, 123a

Nc1nc2cc(F)ccc2c1

, 1 2 3 a

ジオキサン（10 mL）中の $\{Pd(\text{シンナミル})Cl\}_2$ （68.76 mg、0.13 mmol）及び *Mor-DalPhos*（123.06 mg、0.27 mmol）の混合物をアルゴン（4×）で排気した。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で10分間攪拌した。4-ブromo-8-フルオロイソキノリン（600 mg、2.65 mmol）及び *t*-BuONa（509.63 mg、5.31 mmol）を混合物に添加し、混合物をアルゴン（4×）で排気した。得られた黄色反応物を室温で5分間攪拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン水和物（271.18 mg、5.31 mmol）で処理した。反応混合物をアルゴン（4×）で排気した。次いで、混合物をアルゴン下で50℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル（50 mL×3）で洗浄し、濾液を回収し、濃縮して、粗123a（510 mg、>100%収率）を褐色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

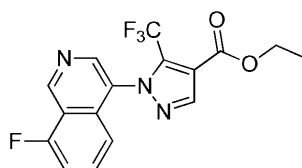
10

【1177】

B. エチル1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシレート, 123b

【1178】

【化362】



, 123b

20

【1179】

EtOH（20 mL）中の8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン, 123a（510 mg、2.88 mmol）、エチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（1037.0 mg、4.32 mmol）、トリエチルアミン（872.17 mg、8.64 mmol）の溶液を80℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル20：1～5：1）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、123b（510 mg、収率40.7%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）*m/z* *M*+1：353.9。

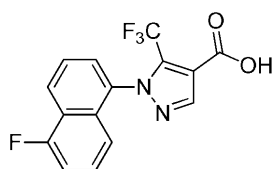
30

【1180】

C. 1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸, 123c

【1181】

【化363】



, 123c

40

【1182】

THF（20 mL）及び水（20 mL）中のエチル1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシレート, 123b（510 mg、1.17 mmol）、LiOH（98.21 mg、2.34 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。混合物に5% $KHSO_4$ を添加してpH3～4に調整した。水（100 mL）及び酢酸エチル（100）mLを混合物に添加した。有機層を食塩水（50 mL）で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮して、123c（420 mg）を黄色固体として得て、次の工程に直接使用した。LCMS（ESI）*m/z*

50

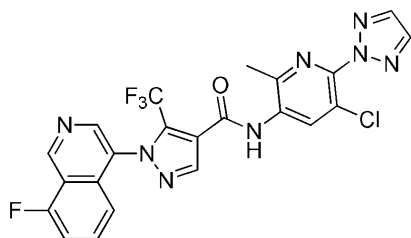
M + H : 325.9。

【1183】

D-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物123

【1184】

【化364】



10

【1185】

POCl₃ (198.02mg、1.29mmol)を、CH₂Cl₂ (10mL)中の1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 123c (210mg、0.65mmol)、5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (162.44mg、0.78mmol)、ピリジン (127.69mg 1.61mmol) 溶液に添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、50mLのH₂O及び50mLのCH₂Cl₂を混合物に添加した。有機層を食塩水 (50mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取HPLC (37%~67% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (86.0mg、収率25.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 516.9。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.66 (s、1H)、9.72 (s、1H)、8.91 (s、1H)、8.62 (s、1H)、8.42 (s、1H)、8.16 (s、2H)、7.94 (td、J=8.10、5.62Hz、1H)、7.68 (dd、J=10.36、7.94Hz、1H)、7.13 (d、J=8.38Hz、1H)、2.54 (s、3H)。

20

30

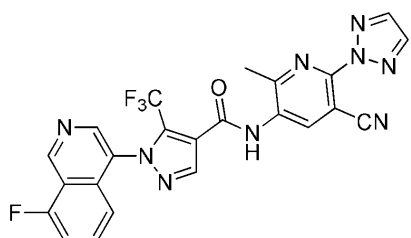
【1186】

(実施例124)

N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物124

【1187】

【化365】



40

【1188】

POCl₃ (94.27mg、0.62mmol)を、CH₂Cl₂ (10mL)中の1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100mg、0.31mmol)、5-アミノ-6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (73.87mg、0.37mmol)、ピリジン (60.81mg 0.77mmol) の溶液に添加した

50

。混合物を室温で3時間攪拌し、50 mLのH₂O及び50 mLのCH₂Cl₂を混合物に添加した。有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取HPLC(30%~60%(v/v)CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(37.6 mg、収率24.1%)を白色固体として得た。LCMS(ESI) m/z M+1: 507.9。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.71(s、1H)、9.72(s、1H)、8.91(s、1H)、8.64(d、J=15.88 Hz、2H)、8.29(s、2H)、7.90-7.98(m、1H)、7.64-7.72(m、1H)、7.13(d、J=8.60 Hz、1H)、2.64(s、3H)。

10

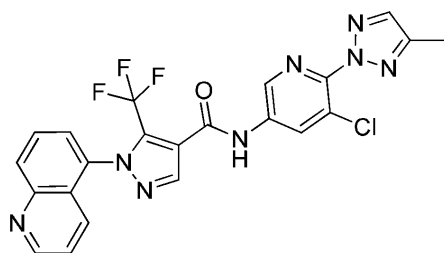
【1189】

(実施例125)

N-(5-クロロ-6-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 125

【1190】

【化366】



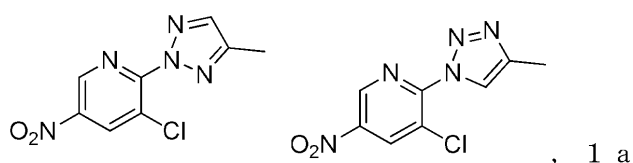
20

【1191】

A. 3-クロロ-2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-ニトロピリジン及び3-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-ニトロピリジンの混合物, 125a

【1192】

【化367】



30

【1193】

CH₃CN(5 mL)中の4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(500 mg、6.02 mmol)、2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン(1277.42 mg、6.62 mmol)、K₂CO₃(2491.22 mg、18.05 mmol)の溶液を室温で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル20:1~1:1)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、125a(1.1 g、76.3%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI) m/z M+1: 239.7。

40

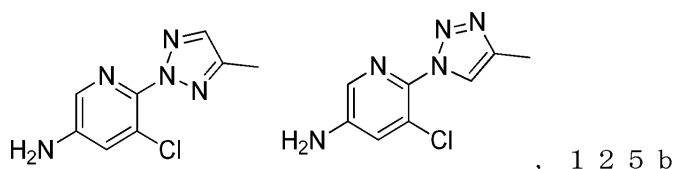
【1194】

B. 5-クロロ-6-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン及び5-クロロ-6-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-アミンの混合物, 125b

【1195】

50

【化 3 6 8】



【1 1 9 6】

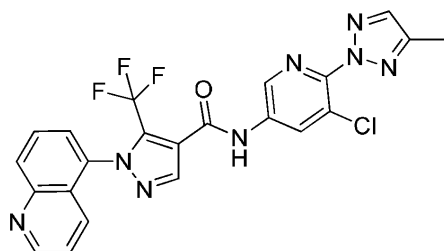
Zn (1491.96 mg、22.95 mmol) を、NH₄Cl 水溶液 (30 mL) 及び H₂O (30 mL) 中の 3-クロロ-2-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-ニトロピリジン及び 3-クロロ-2-(4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン、125a (1.1 g、2.30 mmol) の混合物の溶液に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。懸濁液に NaHCO₃ 水溶液を添加して pH 9~10 に調整し、珪藻土パッドを通して混合物を濾過した。濾過ケーキを CH₂Cl₂ (100 mL×3) で洗浄した。合わせた濾液を食塩水 (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、5-クロロ-6-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン及び 5-クロロ-6-(4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン、125b (1 g) の混合物を褐色固体として得て、次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z M+H: 209.7。

【1 1 9 7】

C-N-(5-クロロ-6-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 125

【1 1 9 8】

【化 3 6 9】



【1 1 9 9】

POCl₃ (182.86 mg、1.19 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 125b (300 mg、0.72 mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (183.19 mg、0.60 mmol)、ピリジン (117.91 mg、1.49 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、50 mL の H₂O 及び 50 mL の CH₂Cl₂ を混合物に添加した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (35%~65% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (208 mg、収率 69.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 499.0. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.45 (s、1H)、9.06 (t、J=2.54 Hz、1H)、8.89 (s、1H)、8.60-8.75 (m、2H)、8.33 (d、J=8.38 Hz、1H)、7.88-8.03 (m、3H)、7.68 (d、J=2.65 Hz、2H)、2.34 (s、3H)。

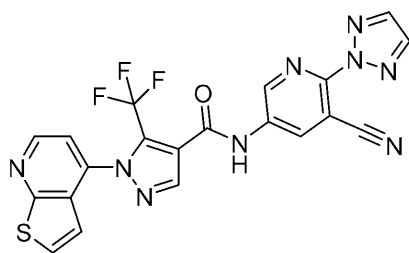
【1 2 0 0】

(実施例 126)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 126

【1201】

【化370】



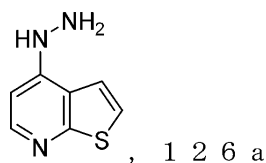
10

【1202】

A. 4-ヒドラジニルチエノ[2,3-b]ピリジン, 126a

【1203】

【化371】



20

【1204】

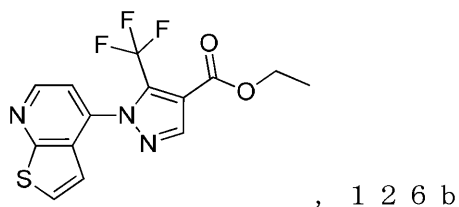
ヒドラジン (5 mL、98%) 中の 4-クロロチエノ[2,3-b]ピリジン (600 mg、3.54 mmol) の溶液を 100°C で一晩撹拌した。固体を濾過し、2 mL の水で洗浄した。固体を回収し、乾燥して、126a (550 mg、収率 88.2%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 165.9。

【1205】

B. エチル 1-(チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 126b

【1206】

【化372】



30

【1207】

EtOH (5 mL) 中の 4-ヒドラジニルチエノ[2,3-b]ピリジン (300 mg、1.70 mmol)、エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (613.23 mg、2.55 mmol) の溶液を 80°C で 3 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0~20/80) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、126b (500 mg、収率 86.1%) を黄色固体として得た。

【1208】

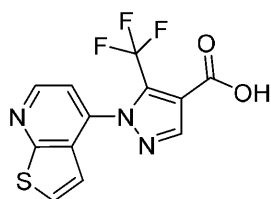
C. 1-(チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 126c

40

50

【1209】

【化373】



, 126c

【1210】

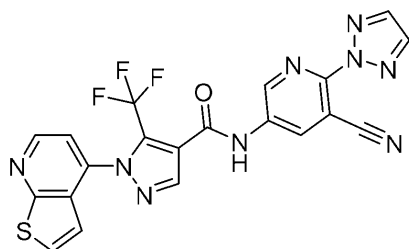
EtOH/H₂O (2/1, 2 mL) 中のエチル1-(チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 126b (150 mg, 0.44 mmol)、LiOH (18.44 mg, 0.44 mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。1 N HCl 溶液を添加して反応溶液を中和した。混合物を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、126c (137 mg、粗生成物) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 313.9。

【1211】

D, N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物126

【1212】

【化374】



【1213】

オキシ塩化リン (41.66 μL, 0.45 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の1-(チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 126c (70 mg, 0.22 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (62.40 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (180.73 μL, 2.24 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で2時間撹拌し、5 mL のH₂Oを混合物に溶液に添加した。飽和NaHCO₃を添加して、反応混合物のpHを7~8に調整した。混合物をCH₂Cl₂ (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Mg₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC (42%~72% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (50 mg, 46.4%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 481.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.17 (d, J = 6.17 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 5.07 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 6.17 Hz, 1H)、8.31 (s, 2H)、8.62 (s, 1H)、8.84 (d, J = 4.85 Hz, 1H)、8.87 (d, J = 2.43 Hz, 1H)、9.08 (d, J = 2.43 Hz, 1H)、11.36 (s, 1H)。

【1214】

(実施例127)

10

20

30

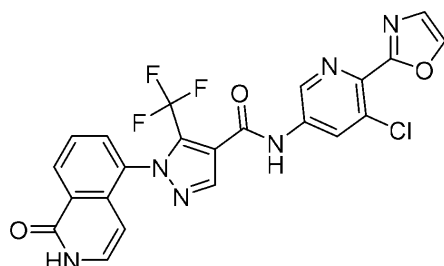
40

50

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物127

【1215】

【化375】



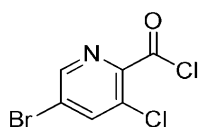
10

【1216】

A. 5-ブロモ-3-クロロピコリノイルクロリド, 127a

【1217】

【化376】



, 127a

20

【1218】

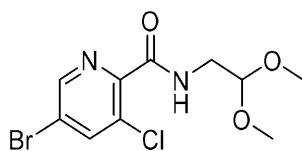
5-ブロモ-3-クロロピコリン酸 (15 g、63.44 mmol) を CH_2Cl_2 (250 mL) に懸濁し、0℃で撹拌した。塩化オキサリル (15 mL、176.09 mmol) を滴下して添加し、次いでDMF (滴) を添加した。反応混合物を0℃で1時間撹拌し、20℃で1時間撹拌した。黄色溶液を減圧下で濃縮して、化合物 (17 g) を黄色固体として得た。

【1219】

B. 5-ブロモ-3-クロロ-N-(2,2-ジメトキシエチル)ピコリンアミド, 127b

【1220】

【化377】



, 127b

30

【1221】

5-ブロモ-3-クロロピコリノイルクロリド (17 g、66.69 mmol) を CH_2Cl_2 (250 mL) に溶解し、2,2-ジメトキシエタンアミン (14.02 g、133.39 mmol) 及びTEA (13.50 g、133.39 mmol) の混合物に0℃で滴下して添加した。混合物を0℃で1.5時間撹拌した。 H_2O (300 mL) を添加し、 CH_2Cl_2 (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を褐色油状物として得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH_2Cl_2 / 酢酸エチル 100 / 0 ~ 80 / 20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題化合物 (16 g、74.1%) を黄色固体として得た。

【1222】

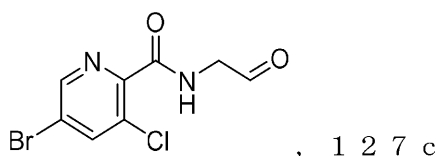
C. 5-ブロモ-3-クロロ-N-(2-オキソエチル)ピコリンアミド, 127c

40

50

【1223】

【化378】



【1224】

MeCN (160 mL) 中の 5-ブロモ-3-クロロ-N-(2,2-ジメトキシエチル)ピコリンアミド (16 g、49.45 mmol) の溶液に 2N HCl (160 mL) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ を用いて pH 7.5 に調整し、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物 (12 g、87.5%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 278.8。

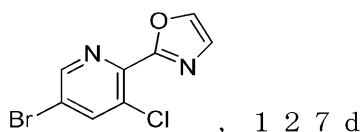
10

【1225】

D. 2-(5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)オキサゾール, 127d

【1226】

【化379】



20

【1227】

5-ブロモ-3-クロロ-N-(2-オキソエチル)ピコリンアミド (12 g、43.24 mmol) をジオキサン (200 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (19.89 g、129.73 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を水 (800 mL) に注ぎ、室温で 0.5 時間攪拌し、次いで EtOAc (400 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黒色油状物を得た。黒色油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 70/30) により精製して、表題化合物 (1.5 g、13.3%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 258.9。

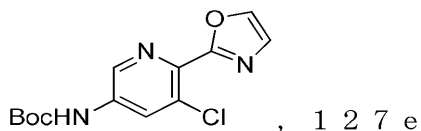
30

【1228】

E. tert-ブチル (5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバメート, 127e

【1229】

【化380】



40

【1230】

2-(5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)オキサゾール (1.5 g、5.78 mmol) 及び tert-ブチルカルバメート (1.35 g、11.56 mmol) をジオキサン (30 mL) に溶解し、Pd₂(dba)₃ (264.67 mg、0.29 mmol)、キサントホス (333.48 mg、0.58 mmol)、及び炭酸セシウム (3.77 g、11.56 mmol) を添加し、N₂ で 1 分間パージした。反応混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して合わせた混合物を濾過し、パッドを Et

50

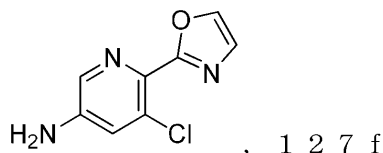
OAc (50 mL × 3) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル 100／0～40／60) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題化合物 (970 mg、61.4%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 296.1。

【1231】

F. 5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 127f

【1232】

【化381】



【1233】

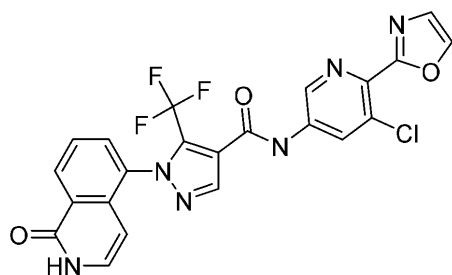
tert-ブチル (5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバメート (970 mg、3.28 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、HCl／ジオキサン (5.4 mL、21.6 mmol) を添加した。反応混合物を 30℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を黄色油状物として得て、飽和 Na₂CO₃ を用いて pH 8 に調整し、CH₂Cl₂ (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物 (650 mg、95.4%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 196.1。

【1234】

G. N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 127

【1235】

【化382】



【1236】

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (876.66 mg、2.25 mmol)、5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (400 mg、2.05 mmol)、及びピリジン (970.52 mg、12.27 mmol) を CH₂Cl₂ (40 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (940.66 mg、6.14 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取 HPLC (34%～54% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (240 mg、23.2%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 500.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.64 (br d, J = 5.3 Hz, 1H)、11.29 (s, 1H)、8.97 (

s、1H)、8.63–8.53 (m、2H)、8.44 (d、J=8.2Hz、1H)、8.34 (s、1H)、7.95 (d、J=7.7Hz、1H)、7.67 (t、J=7.9Hz、1H)、7.51 (s、1H)、7.30 (t、J=6.6Hz、1H)、5.66 (d、J=7.3Hz、1H)。

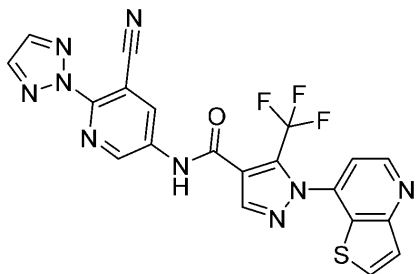
【1237】

(実施例128)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物128

【1238】

【化383】

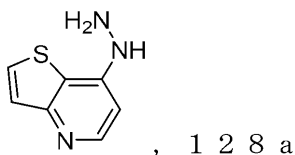


【1239】

A. 7-ヒドラジニルチエノ[3,2-b]ピリジン, 128a

【1240】

【化384】



【1241】

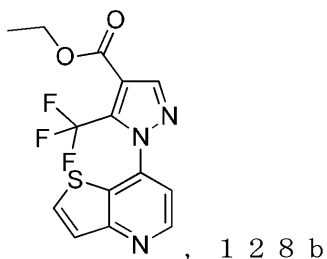
NH₂NH₂·H₂O (7mL) 中の7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン (180mg、1.06mmol) を26℃で16時間反応させた。混合物を20×3mLのCH₂Cl₂で抽出し、溶媒を減圧下で濃縮して、所望の化合物を得た。

【1242】

B. エチル1-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 128b

【1243】

【化385】



【1244】

7-ヒドラジニルチエノ[3,2-b]ピリジン (90mg、0.55mmol) をEtOH (5mL) 中のエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (196.25mg、0.82mmol) の溶液に添加し、80℃で3時間反応させた。混合物を減圧下で濃縮し、次いでFFS (石油エーテル/酢酸エチ

10

20

30

40

50

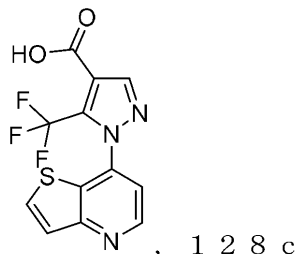
ル＝１００：０～石油エーテル／酢酸エチル＝６０：４０）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：３４２．２。

【１２４５】

C．１－（チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－７－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸，１２８c

【１２４６】

【化３８６】



10

【１２４７】

NaOH（２５．２３mg、０．６３mmol）を、EtOH／H₂O＝１：１（３mL）中のエチル１－（チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－７－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（７５mg、０．２１mmol）の溶液に添加し、２８℃で２時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮して、所望の化合物を得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：３１４．２。

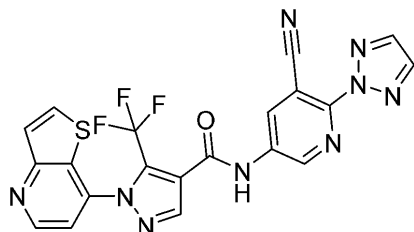
20

【１２４８】

D．N－（５－シアノ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－７－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物１２８

【１２４９】

【化３８７】



30

【１２５０】

１－（チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－７－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６５mg、０．１９mmol）、５－アミノ－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ニコチノニトリル（４２．７６mg、０．２３mmol）、POCl₃（３５．２１mg、０．２３mmol）をDCM（２mL）に溶解し、ピリジン（４５．４１mg、０．５７mmol）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌し、飽和NH₄Cl（２０mL）を添加し、CH₂Cl₂（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC（７３％～４３％（v/v）CH₃CN及び０．０５％HClを含むH₂O）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（４６mg、４９．７％）を得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$ ：４８１．９。¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆） δ ppm ７．６７（br d、J＝４．６３Hz、１H）、７．７５（d、J＝５．５１Hz、１H）、８．２１－８．３８（m、１H）、８．２３－８．３７（m、２H）、８．７４（s、１H）、８．８７－８．９６（m、２H）、９．１４（d、J＝２．２１Hz、１H）、１１．６６（s、１H）。

40

50

)。

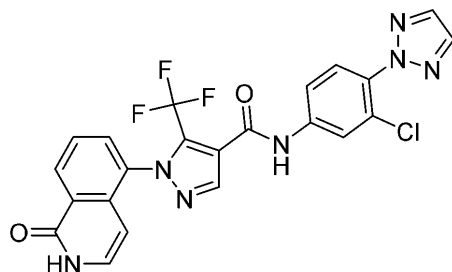
【1251】

(実施例129)

N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物129

【1252】

【化388】



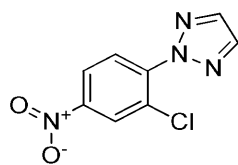
10

【1253】

A. 2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール, 129a

【1254】

【化389】



, 129a

20

【1255】

2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (3 g、17.09 mmol)、1H-1,2,3-トリアゾール (1.30 g、18.80 mmol)、及び炭酸カリウム (3.54 g、25.63 mmol) を DMF (50 mL) に添加し、55℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を黄色固体として得た。飽和 NH₄Cl (100 mL) を添加し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を黄色固体として得て、これを FCC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 100／0～60／40) により精製して、表題化合物 (1.9 g、49.5%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ = 8.49 (d、J = 2.5 Hz、1H)、8.28 (dd、J = 2.5、8.8 Hz、1H)、7.97 (s、2H)、7.93 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.95–7.91 (m、1H)。

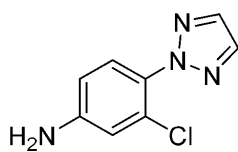
30

【1256】

B. 3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン, 129b

【1257】

【化390】



, 129b

40

【1258】

50

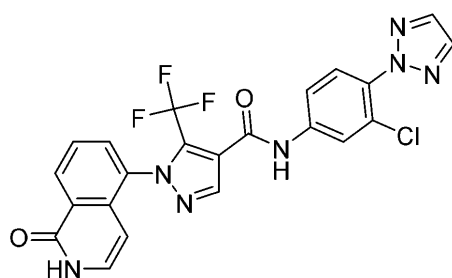
2-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール(1.9 g、8.46 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、Fe(2.83 g、50.76 mmol)、NH₄Cl(2.72 g、50.76 mmol)、及びH₂O(20 mL)を添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドをEtOAc(30 mL×3)で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、粗製物を黄色固体として得て、これをFCC(溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／0～70／30)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、黄色固体として得た(1.5 g、89.5%)。LCMS(ESI) m/z M+1:194.8。

【1259】

C.N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 129

【1260】

【化391】



【1261】

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(300 mg、0.77 mmol)、3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン(182.95 mg、0.92 mmol)、及びピリジン(608.89 mg、7.70 mmol)をCH₂Cl₂(15 mL)に溶解し、オキシ塩化リン(354.09 mg、2.31 mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20 mL)を添加し、CH₂Cl₂(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC(40%～40%(v/v)CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(135 mg、34.8%)を得た。LCMS(ESI) m/z M+1:499.9。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ=11.64(br d、J=5.5 Hz、1H)、11.02(s、1H)、8.52(s、1H)、8.44(d、J=8.2 Hz、1H)、8.17(d、J=2.0 Hz、1H)、8.15(s、2H)、7.94(d、J=7.5 Hz、1H)、7.86(dd、J=2.1、8.7 Hz、1H)、7.71(d、J=8.8 Hz、1H)、7.67(t、J=7.8 Hz、1H)、7.30(t、J=6.6 Hz、1H)、5.67(d、J=7.1 Hz、1H)。

【1262】

(実施例130)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物130

【1263】

10

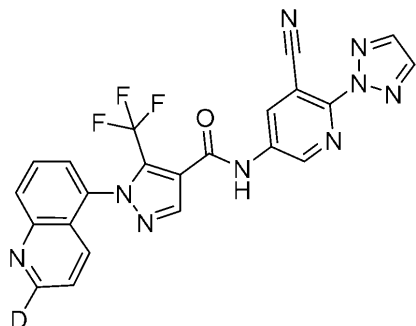
20

30

40

50

【化 3 9 2】



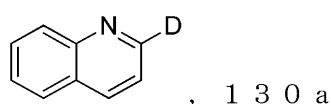
10

【1 2 6 4】

A. 2-D-キノリン, 130a

【1 2 6 5】

【化 3 9 3】



, 130a

【1 2 6 6】

DMSO (45 mL) 中のキノリン-2-カルボン酸 (1.5 g、8.66 mmol)、炭酸銀 (I) (238.85 mg、0.87 mmol)、及び重水素 (9 mL) の溶液を 140°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を無色油状物として得て、これを FCC (石油エーテル/酢酸エチル = 100:0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 0:100) により精製して、表題化合物 (0.88 g、78.049%) を無色油状物として得た。

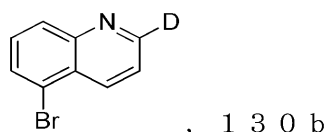
20

【1 2 6 7】

B. 5-ブロモ-2D-キノリン, 130b

【1 2 6 8】

【化 3 9 4】



, 130b

30

【1 2 6 9】

1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン (1.203 g、6.76 mmol) を、濃 H_2SO_4 (15 mL) 中の 2-D-キノリン (0.88 g、6.76 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 75 mL の碎氷に注ぎ、濃 NH_3 水溶液を用いて pH を 9.0 に調整し、次いでアルカリ性スラリーを酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機画分を 1.0 M NaOH、次いで水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル: 酢酸エチル = 100:0 ~ 0:100) により精製して、比較的高純度の生成物を得て、これを分取 HPLC (10% ~ 40% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H_2O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (390 mg、27.6%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 8.70 (1H、d、 $J = 8.78$ Hz)、8.18 (1H、d、 $J = 8.53$ Hz)、8.09 (1H、d、 $J = 7.53$ Hz)、7.77-7.87 (2H、m)。

40

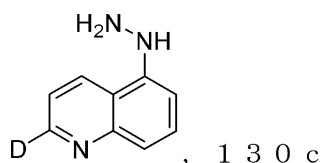
【1 2 7 0】

C. 2-D-5-ヒドラジニルキノリン, 130c

50

【1271】

【化395】



【1272】

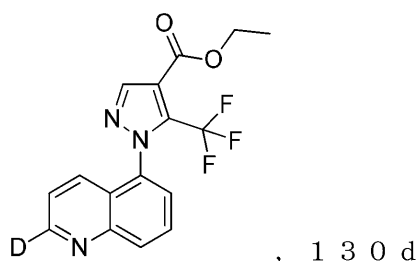
パラジウム (II) (p-シノニル) クロリド二量体 (24.78 mg、0.048 mmol) 及び 4-(2-(ジ(3S, 5S, 7S)-アダマンタン-1-イル)ホスフィノ)フェニル)モルホリン (44.35 mg、0.096 mmol) をジオキサン (10 mL) に添加し、直ちに N₂ でパージした。得られた溶液を N₂ 下で室温で 10 分間攪拌し、次いで 2-メチルプロパン-2-オール (183.88 mg、1.91 mmol) 及び 5-ブロモ-2-D-キノリン (200 mg、0.96 mmol) を入れた。反応容器を密封し、N₂ でパージした。得られた反応物を室温で 5 分間攪拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン水和物 (95.78 mg、1.91 mmol) で処理した。反応物を N₂ 下で 50℃ で 1.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て (140 mg、91.4%)、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【1273】

D. エチル 1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 130d

【1274】

【化396】



【1275】

エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (1.05 g、4.37 mmol)、2-D-5-ヒドラジニルキノリン (140 mg、0.87 mmol)、及びエタノール (10 mL) からなる溶液を 80℃ で 2 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル = 100/0 ~ 50/50) により精製し、表題化合物 (0.26 g、87.7%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 336.9。

【1276】

E. 1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 130e

【1277】

10

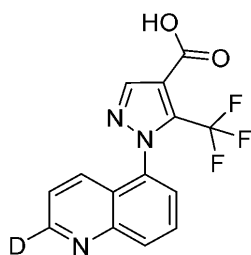
20

30

40

50

【化 3 9 7】



, 130e

【1278】

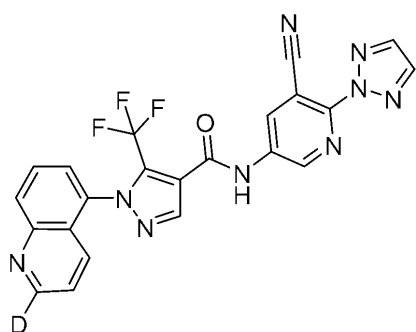
水酸化ナトリウム (45.96 mg、1.15 mmol) を、THF/H₂O 3:1 (12 mL) 中のエチル 1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (260 mg、0.77 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で16時間反応させ、溶媒を減圧下で濃縮し、20 mL の H₂O を混合物に添加した。混合物を 1 M 塩酸により pH 5 に酸性化し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た (200 mg、84.6%)。

【1279】

F. N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 130

【1280】

【化 3 9 8】



【1281】

1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.32 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (60.40 mg、0.32 mmol)、ピリジン (0.13 mL、1.62 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.12 mL、1.30 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で2時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (21%~51% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (45 mg、28.8%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 477.0. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 12.20 (1H, s)、9.93 (1H, d、J=2.51 Hz)、9.71 (1H, d、J=2.51 Hz)、9.43 (1H, s)、9.12-9.18 (3H, m)、8.73-8.84 (2H, m)、8.42-8.53 (2H, m)。

【1282】

10

20

30

40

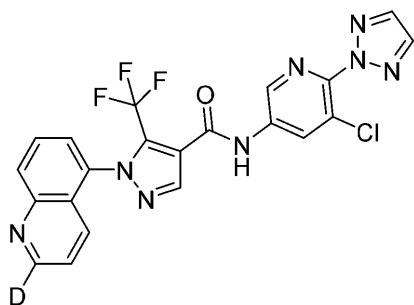
50

(実施例 131)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-Dキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 131

【1283】

【化399】



10

【1284】

1-(2-D-キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (240.00 mg、0.78 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (152.31 mg、0.78 mmol)、ピリジン (0.31 mL、3.89 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.285 mL、3.12 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (20 mL) を添加し、 CH_2Cl_2 (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (25%~55% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% HCl を含む H_2O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (183 mg、48.4%) を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 485.9. ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.40 (1H、s)、8.91 (1H、d、 $J=2.01$ Hz)、8.72 (1H、d、 $J=2.01$ Hz)、8.66 (1H、s)、8.36 (1H、d、 $J=8.28$ Hz)、8.21 (2H、s)、7.93–8.05 (2H、m)、7.64–7.74 (2H、m)。

20

30

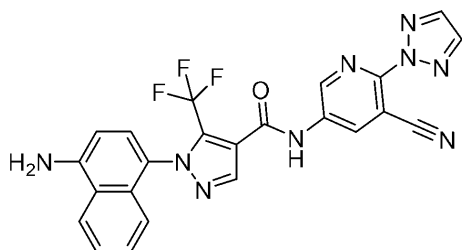
【1285】

(実施例 132)

1-(4-アミノナフタレン-1-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 132

【1286】

【化400】



40

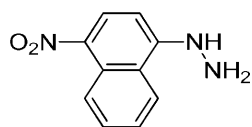
【1287】

A. (4-ニトロナフタレン-1-イル)ヒドラジン, 132a

【1288】

50

【化 4 0 1】



, 132a

【1289】

iPrOH (20 mL) 中の 1-フルオロ-4-ニトロナフタレン (670 mg、3.51 mmol) の溶液に $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (460 mg、9.19 mmol) を添加し、60℃に2時間加熱した。室温に冷却した後、固体を回収し、 H_2O (5 mL) 及び EtOH (5 mL) で洗浄し、次いで真空下で乾燥して、生成物を黄色がかった固体として得た (500 mg、70.2%)。

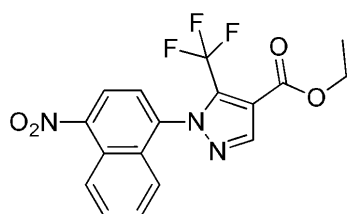
10

【1290】

B. エチル 1- (4-ニトロナフタレン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 132b

【1291】

【化 4 0 2】



, 132b

20

【1292】

エチル 2- (エトキシメチレン) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (827.39 mg、3.445 mmol)、(4-ニトロナフタレン-1-イル) ヒドラジン (500 mg、2.461 mmol)、及びエタノール (30 mL) からなる溶液を 25℃で2時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル=100/0~0/100) により精製して、表題化合物 (0.8 g、85.7%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 380.0。

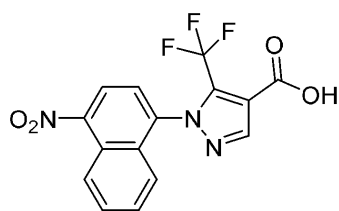
30

【1293】

C. 1- (4-ニトロナフタレン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 132c

【1294】

【化 4 0 3】



, 132c

40

【1295】

水酸化ナトリウム (126.54 mg、3.16 mmol) を、THF/ H_2O 1:1 (20 mL) 中のエチル 1- (4-ニトロナフタレン-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (800 mg、2.11 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、溶媒を減圧下で濃縮し、20 mL の H_2O を混合物に添加した。混合物を 1 M 塩酸を用いて pH 5 に酸性化し、酢酸エチル (

50

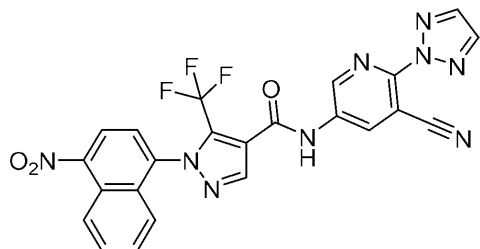
20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た(630mg、85.0%)。LCMS(ESI)m/z M+1:352.0。

【1296】

D. N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-ニトロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物132d

【1297】

【化404】



, 132d

【1298】

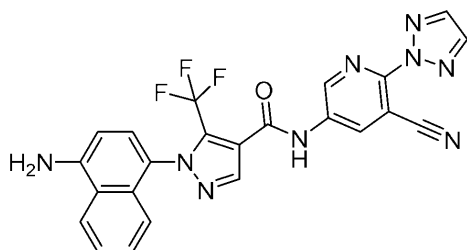
1-(4-ニトロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(400mg、1.14mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル(212.02mg、1.14mmol)、ピリジン(0.46mL、5.69mmol)をCH₂Cl₂(20mL)に溶解し、オキシ塩化リン(0.42mL、4.56mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)を添加し、CH₂Cl₂(30mL×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これをFCC(石油エーテル:酢酸エチル=100/0~0/100)により精製して、表題化合物(0.41g、61.7%)を黄色油状物として得た。LCMS(ESI)m/z M+1:520.1。

【1299】

E. 1-(4-アミノナフタレン-1-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物132

【1300】

【化405】



【1301】

Fe(196.27mg、3.52mmol)及びNH₄Cl(188.0mg、3.52mmol)を、THF(20mL)、H₂O(10mL)、MeOH(10mL)中のN-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-ニトロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(410mg、0.70mmol)の混合物に添加した。反応物を70℃で2時間攪拌し、珪藻土パッドを通して濾過し、パッドをEtOAc(20mL×2)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固して、褐色の粗固体を得て、これ

10

20

30

40

50

を分取HPLC（35%～65%（v/v）CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（220mg、63.4%）を得た。LCMS（ESI）m/z M+1：490.0。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 11.39（1H、s）、9.10（1H、d、J=2.20 Hz）、8.88（1H、d、J=2.43 Hz）、8.49（1H、s）、8.30（2H、s）、8.15–8.24（1H、m）、7.44–7.53（2H、m）、7.40（1H、d、J=7.94 Hz）、6.86–6.93（1H、m）、6.78（1H、d、J=8.16 Hz）。

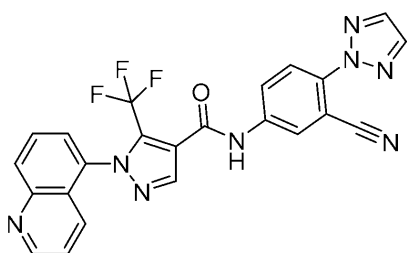
【1302】

（実施例133）

N-（3-シアノ-4-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）フェニル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物133

【1303】

【化406】

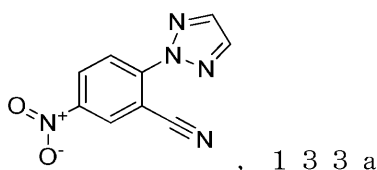


【1304】

A. 5-ニトロ-2-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ベンゾニトリル，133a

【1305】

【化407】



【1306】

2-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル（500mg、3.01mmol）、1H-1, 2, 3-トリアゾール（228.68mg、3.31mmol）、及び炭酸カリウム（832.02mg、6.02mmol）をMeCN（10mL）に添加し、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物をEtOAc（30mL×2）で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、黄色の粗固体を得て、これをFCC（石油エーテル／酢酸エチル100：0～70：30）により精製して、表題化合物（600mg、92.6%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ = 8.72（d、J=2.6 Hz、1H）、8.55（dd、J=2.4、9.0 Hz、1H）、8.42（d、J=9.3 Hz、1H）、8.03（s、2H）。

【1307】

B. 5-アミノ-2-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ベンゾニトリル，133b

【1308】

10

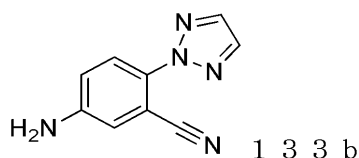
20

30

40

50

【化 4 0 8】



【1 3 0 9】

5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾニトリル (600mg、2.79mmol) を THF (10mL) に溶解し、Fe (1.25g、22.31mmol)、NH₄Cl (1.19g、22.31mmol)、及び H₂O (10mL) を添加した。反応混合物を 80℃ で 4 時間攪拌し、珪藻土パッドを通して濾過し、パッドを EtOAc (20mL×3) で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、粗生成物を黄色固体として得て、これを FCC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 100／0～50／50) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題化合物 (440mg、82.1%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 186.1。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ=8.08 (s、2H)、7.57 (d、J=8.8Hz、1H)、6.99 (d、J=2.6Hz、1H)、6.94 (dd、J=2.6、8.8Hz、1H)、5.98 (s、2H)。

10

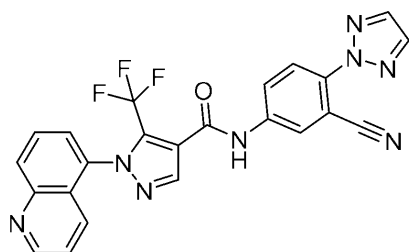
【1 3 1 0】

C-N-(3-シアノ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 133

20

【1 3 1 1】

【化 4 0 9】



30

【1 3 1 2】

5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾニトリル (110.98mg、0.58mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120mg、0.39mmol)、及びピリジン (45.7mg、0.58mmol) を CH₂Cl₂ (10mL) に溶解し、オキシ塩化リン (88.58mg、0.58mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (20mL) を添加し、CH₂Cl₂ (50mL×2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これを分取 HPLC (35%～65% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (87mg、47.8%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 474.9。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s、1H)、9.11 (dd、J=1.9、3.9Hz、1H)、8.62 (s、1H)、8.44 (d、J=2.2Hz、1H)、8.37 (d、J=8.2Hz、1H)、8.28 (s、2H)、8.26-8.21 (m、1H)、8.17-8.11 (m、1H)、8.05-7.98 (m、1H)、7.98-7.94 (m、1H)、7.76-7.68 (m、2H)。

40

【1 3 1 3】

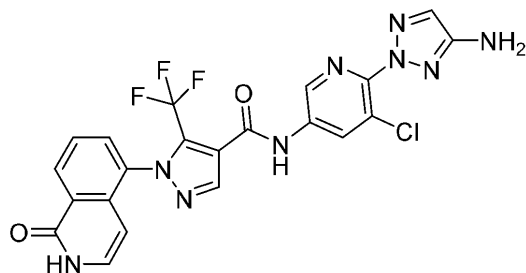
50

(実施例 134)

N-(6-(4-アミノ-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 134

【1314】

【化410】



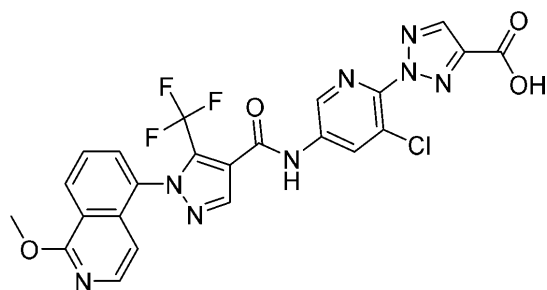
10

【1315】

A. 2-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸, 134a

【1316】

【化411】



, 134a

20

【1317】

NaOH (72.62 mg、1.82 mmol) を、THF/H₂O 1:1 (10 mL) 中のメチル 2-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (600 mg、0.91 mmol) の溶液に添加し、23℃で2時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮し、1 M HCl 溶液を混合物に添加して、pH 5 に調整し、固体を形成した。固体を回収して、生成物を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 530.9。

【1318】

B. tert-ブチル 2-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)カルバメート, 134b

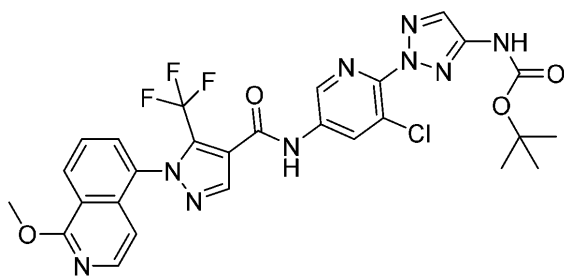
【1319】

30

40

50

【化 4 1 2】



10

【1 3 2 0】

tert-BuOH (10 mL) 中の 2-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (500 mg、0.82 mmol) の溶液に、DPPA (271.3 mg、0.99 mmol)、及び TEA (249.4 μ l、2.47 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を 80℃で一晩攪拌し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) を添加し、EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を褐色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1~石油エーテル/酢酸エチル=1:2) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 630.0。

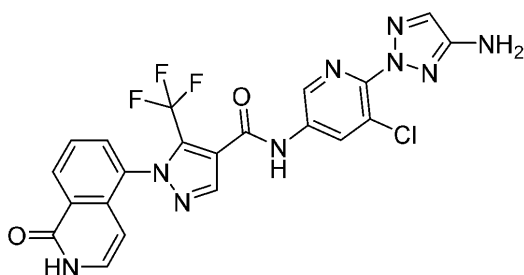
20

【1 3 2 1】

C.N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 134

【1 3 2 2】

【化 4 1 3】



30

【1 3 2 3】

tert-ブチル 2-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)カルバメート (180 mg、0.27 mmol) 及び濃 HCl (2 mL) に i-PrOH (4 mL) を添加し、60℃で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、これを分取 HPLC (72%~42% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (64 mg、44.3%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 515.9. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.47 (s、2H)、5.64 (d、J=7.2 Hz、1H)、7.27 (d、J=7.28 Hz、1H)、7.31 (s、1H)、7.65 (t、J=7.94 Hz、1H)、7.92 (d、J=7.50 Hz、1H)、8.42 (d、J=7.94 Hz、1H)、8.54 (s、1H)、8.56 (d、J=2

40

50

・ 4.3 Hz、1H)、8.77 (d、J = 2.2 Hz、1H)。

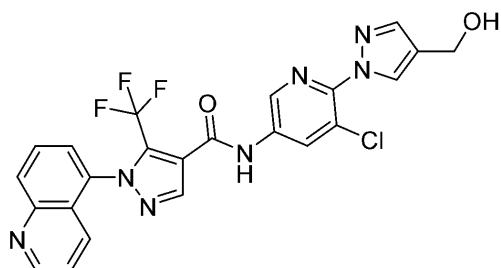
【1324】

(実施例135)

N-(3-シアノ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物135

【1325】

【化414】



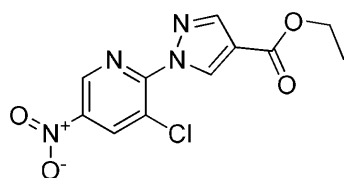
10

【1326】

A. エチル1-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、135a

【1327】

【化415】



, 135a

20

【1328】

2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン(500mg、2.59mmol)、エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(435.7mg、3.11mmol)、及び炭酸セシウム(1.01g、3.11mmol)をMeCN(10mL)に添加し、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物をEtOAc(20mL×3)で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これをFCC(石油エーテル/酢酸エチル100:0~70:30)により精製して、表題化合物(650mg、84.6%)を黄色固体として得た。

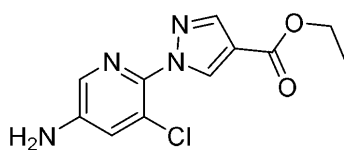
30

【1329】

B. エチル1-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、135b

【1330】

【化416】



, 135b

40

【1331】

エチル1-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(650mg、2.19mmol)をTHF(10mL)に溶解し、Fe(856.5mg、15.34mmol)、NH₄Cl(820.4mg、15.34mmol)、及びH₂O(10mL)を添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌した

50

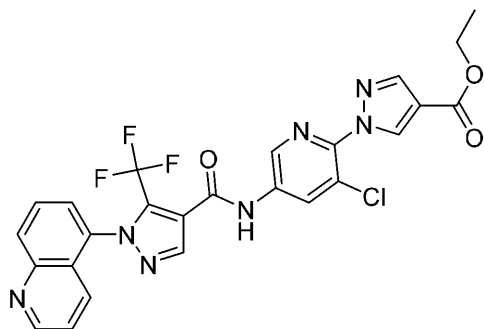
。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドをEtOAc (20 mL × 3) で洗浄した。濾液を濃縮乾固して、粗製物を黄色固体として得て、これをFCC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／0～70／30) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題化合物 (440 mg、64.5%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1 : 267.1。

【1332】

C. エチル1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 135c

【1333】

【化417】



, 135c

【1334】

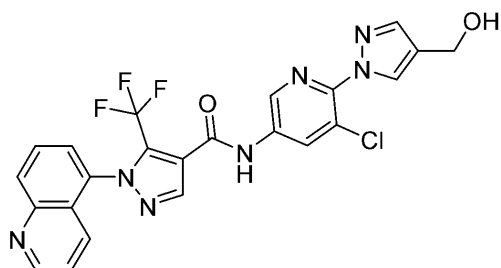
エチル1-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (293.93 mg、0.94 mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (220 mg、0.71 mmol)、及びピリジン (83.77 mg、1.06 mmol) をCH₂Cl₂ (20 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (162.39、1.06 mmol) を添加した。混合物を30℃で16時間攪拌した。NaHCO₃ (40 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これをFCC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／0～0／100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、黄色固体として得た (120 mg、22.9%)。LCMS (ESI) m/z M+1 : 556.2。

【1335】

D. N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 135

【1336】

【化418】



【1337】

エチル1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ

ールー４－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃で攪拌し、水素化リチウムアルミニウム（ＩＩＩ）（６８．２４ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を何回かに分けて添加した。反応混合物を３０℃で１時間攪拌した。Ｈ₂Ｏ（２０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（２２％～５２％（ｖ／ｖ）ＣＨ₃ＣＮ及び０．０５％ＨＣｌを含むＨ₂Ｏ）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（３５ｍｇ、３３．６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）*m/z* *M*+１：５１３．９。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-*d*６） δ ppm １１．５６（*br s*、１Ｈ）、９．０８（*br s*、１Ｈ）、８．９１（*br s*、１Ｈ）、８．７３（*br s*、１Ｈ）、８．６３（*br s*、１Ｈ）、８．３５（*br d*、*J*=７．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９（*br s*、１Ｈ）、７．９６（*br dd*、*J*=６．９、１８．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．８１－７．６２（*m*、３Ｈ）、４．４３（*br s*、２Ｈ）。

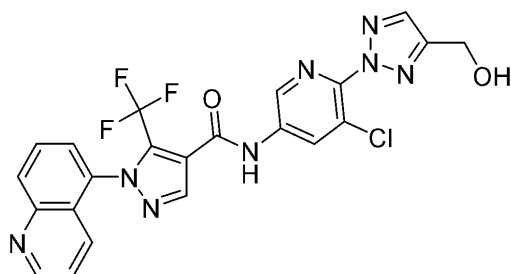
【１３３８】

（実施例１３６）

Ｎ－（５－クロロ－６－（４－（ヒドロキシメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物１３６

【１３３９】

【化４１９】



【１３４０】

メチル２－（３－クロロ－５－（１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート（８６ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を０℃でＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解し、ＬｉＡｌＨ₄（８４ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を何回かに分けて添加した。反応混合物を４０℃で１８時間攪拌し、次いでＨ₂Ｏ（１０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取ＨＰＬＣ（７６％～４６％（ｖ／ｖ）ＣＨ₃ＣＮ及び０．０５％ＨＣｌを含むＨ₂Ｏ）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（１７．３ｍｇ、５．０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）*m/z* *M*+１：５１４．９。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-*d*６） δ ppm ４．６３（*s*、２Ｈ）、７．６９－７．８３（*m*、２Ｈ）、７．９４－８．０９（*m*、３Ｈ）、８．３７（*d*、*J*=８．３８Ｈｚ、１Ｈ）、８．６３－８．７３（*m*、２Ｈ）、８．９１（*d*、*J*=２．２１Ｈｚ、１Ｈ）、９．１１（*dd*、*J*=３．９７、１．５４Ｈｚ、１Ｈ）、１１．５１（*s*、１Ｈ）。

【１３４１】

（実施例１３７）

Ｎ－（５－クロロ－６－（４－（ジメチルアミノ）メチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物１３７

【１３４２】

10

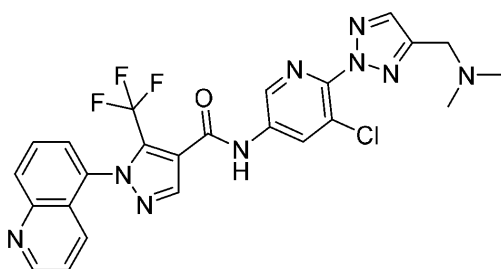
20

30

40

50

【化 4 2 0】

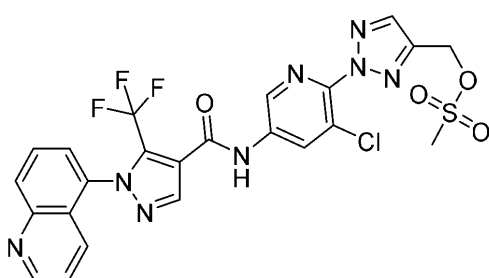


【1 3 4 3】

A. (2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチルメタンスルホネート, 137a

【1 3 4 4】

【化 4 2 1】



, 137a

【1 3 4 5】

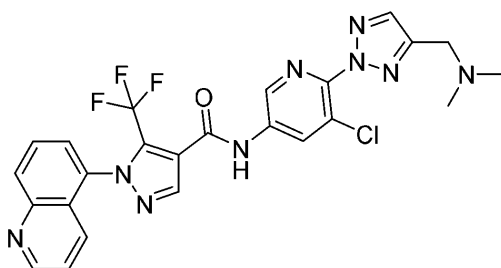
CH₂Cl₂ (8mL) 中のN-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (420mg、0.79mmol) を0℃に冷却した。トリエチルアミン (239.84mg、2.37mmol) を添加し、次いでメタンスルホニルクロリド (135.75mg、1.19mmol) を滴下して添加し、0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、乾燥し、次の工程に直接使用した。

【1 3 4 6】

B. N-(5-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物137

【1 3 4 7】

【化 4 2 2】



【1 3 4 8】

(2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチルメタンスルホネート (250mg、0.40mmol)

をTHF（1M）（20mL）中のMe₂NHに添加した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC（84%～54%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（201mg、92.7%）を得た。LCMS（ESI）m/z M+1：514.9。¹H NMR（400MHz、メタノール-d₄）δ ppm 2.99（s、6H）、4.64（s、2H）、8.17–8.26（m、3H）、8.33–8.41（m、1H）、8.48–8.60（m、2H）、8.62–8.74（m、1H）、8.77（d、J=2.20Hz、1H）、8.88（br s、1H）、9.29–9.48（m、1H）。

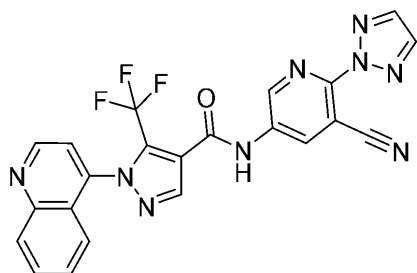
【1349】

（実施例138）

N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（キノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物138

【1350】

【化423】

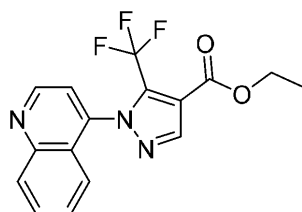


【1351】

A. エチル1-（キノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、138a

【1352】

【化424】



, 138a

【1353】

EtOH（5mL）中の4-ヒドラジニルキノリン、60c（300mg、1.89mmol）、エチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（543.15mg、2.26mmol）の溶液を80℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル100／0～50／50）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、エチル1-（キノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（130mg、収率20.6%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M+1：335.9。

【1354】

B. 1-（キノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、138b

【1355】

10

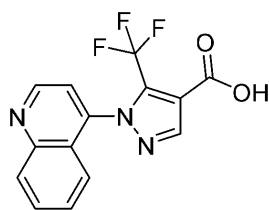
20

30

40

50

【化 4 2 5】



, 138b

【1356】

EtOH/H₂O (2/1、2 mL) 中のエチル 1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 138a (130 mg、0.61 mmol)、LiOH (16.27 mg、0.39 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌し、1N HCl 溶液を添加して反応溶液を中和した。混合物を酢酸エチル (5 mL×3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を濃縮して、1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 138b (119 mg) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 308.0。

10

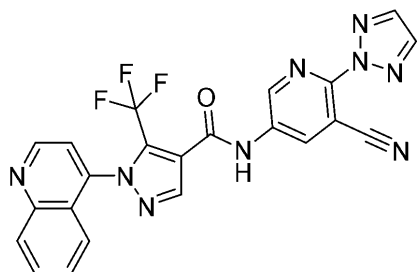
【1357】

C.N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 138

20

【1358】

【化 4 2 6】



30

【1359】

オキシ塩化リン (39.44 μL、0.42 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 138b (67.35 mg、0.21 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (59.08 mg、0.32 mmol)、ピリジン (171.12 μL、2.12 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、5 mL の H₂O を混合物に添加し、飽和 NaHCO₃ を添加して反応混合物の pH を 7~8 に調整した。混合物を CH₂Cl₂ (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Mg₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (40%~70% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (57 mg、56.4%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 475.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.33 (d、J=8.16 Hz、1H)、7.77 (t、J=7.61 Hz、1H)、7.91-7.98 (m、2H)、8.26 (d、J=8.60 Hz、1H)、8.32 (s、2H)、8.71 (s、1H)、8.91 (d、J=2.43 Hz、1H)、9.13 (d、J=2.43 Hz、1H)、9.19 (d、J=4.41 Hz、1H)、11.47 (s、1H)。

40

【1360】

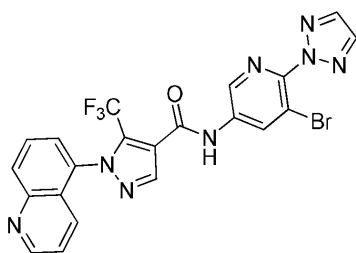
(実施例 139)

50

N-(5-ブromo-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物139

【1361】

【化427】



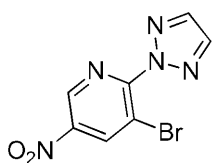
10

【1362】

A. 3-ブromo-5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン, 139a

【1363】

【化428】



, 139a

20

【1364】

CH₃CN (30 mL) 中の3-ブromo-2-クロロ-5-ニトロピリジン (1 g、4.21 mmol)、1H-1,2,3-トリアゾール (582 mg、8.42 mmol)、K₂CO₃ (1.74 g、12.64 mmol) の溶液を50℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 20:1~1:1) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、3-ブromo-5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン, 139a (520 mg、45.7%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 272.1。

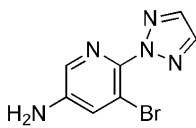
30

【1365】

B. 5-ブromo-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 139b

【1366】

【化429】



, 139b

40

【1367】

Fe (323.50 mg、5.78 mmol) を、MeOH (20 mL)、THF (20 mL)、及びH₂O (10 mL) 中の3-ブromo-5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン, 139a (520 mg、1.93 mmol) 及びNH₄Cl (515.10 mg、9.63 mmol) の溶液に添加した。混合物を80℃で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃を懸濁液に添加して、混合物をpH 9~10に調整した。珪藻土パッドを通して得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをCH₂Cl₂ (10

50

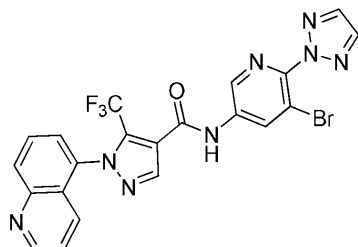
0 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を食塩水 (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、1b (310 mg、67.1%) を褐色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。LCMS (ESI) m/z M+H: 242.1。

【1368】

C. N- (5-ブロモ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物139

【1369】

【化430】



【1370】

POCl₃ (232.263 mg、1.515 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の5-ブロモ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-アミン、5-ブロモ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-アミン、139b (200 mg、0.83 mmol)、1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (232.69 mg、0.76 mmol)、ピリジン (149.77 mg、1.89 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで50 mLのH₂O及び50 mLのCH₂Cl₂を混合物に添加した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取HPLC (35%~65% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製した。所望の画分を凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (86.8 mg、収率20.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 528.9。¹H NMR (400 MHz、DMF-d₆) δ ppm 11.45 (s、1H)、9.01-9.12 (m、1H)、8.89-8.99 (m、1H)、8.78-8.86 (m、1H)、8.64-8.72 (m、1H)、8.29-8.38 (m、1H)、8.15 (s、2H)、7.90-8.02 (m、2H)、7.69 (d、J=3.09 Hz、2H)。

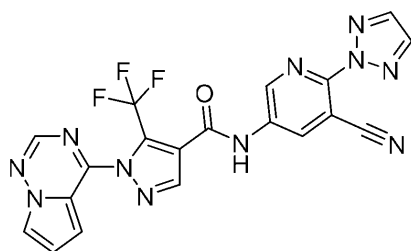
【1371】

(実施例140)

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物140

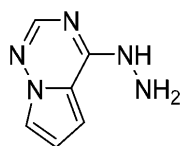
【1372】

【化431】



【1373】

A. 4-ヒドラジニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン, 140a
 【1374】
 【化432】



, 140a

【1375】

4-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン (200mg、1.302 mmol) をヒドラジン水和物 (8mL) に溶解した。反応混合物を 40℃で2時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物 (200mg、100%) を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

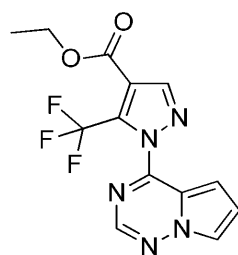
10

【1376】

B. エチル 1- (ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 140b

【1377】

【化433】



, 140b

20

【1378】

4-ヒドラジニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン (200mg、1.34 mmol) をエタノール (10mL) に溶解し、エチル 2- (エトキシメチレン) -4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (483.08mg、2.01 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、粗生成物を白色固体として得て、これを FCC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~60/40) により精製して、表題化合物 (200mg、43.4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 326.0。

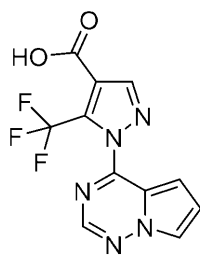
30

【1379】

C. 1- (ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 140c

【1380】

【化434】



, 140c

40

【1381】

エチル 1- (ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (200mg、0.58

50

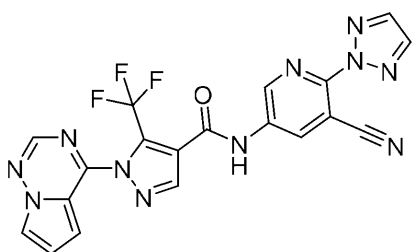
mmol) を THF (10 mL) 及び水 (10 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (46.51 mg、1.16 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C で 12 時間攪拌し、次いで HCl (2 N) を用いて pH 5 に酸性化し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (130 mg、73.6%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 298.0。

【1382】

D-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 140

【1383】

【化435】



【1384】

1-(ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (130 mg、0.43 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (95.57 mg、0.51 mmol)、ピリジン (203.04 mg、2.57 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (262.38、1.71 mmol) を添加した。混合物を 25 °C で 4 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (30 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取 HPLC (35% ~ 65% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (87.1 mg、43.5%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 465.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ = 11.52 (s、1H)、9.00 (d、J = 2.6 Hz、1H)、8.78 (d、J = 2.6 Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.60 (s、1H)、8.37 (dd、J = 1.4、2.5 Hz、1H)、8.27 (s、2H)、7.28 (dd、J = 1.3、4.6 Hz、1H)、7.20 (dd、J = 2.6、4.4 Hz、1H)。

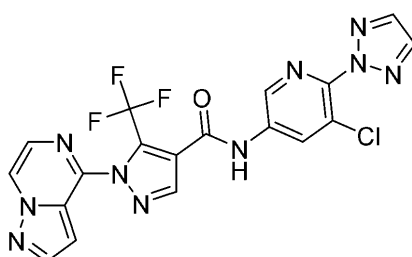
【1385】

(実施例 141)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 141

【1386】

【化436】

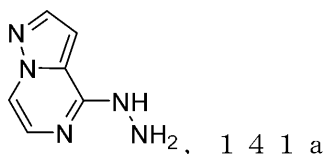


【1387】

A. 4-ヒドラジニルピラゾロ[1,5-a]ピラジン, 141a

【1388】

【化437】



【1389】

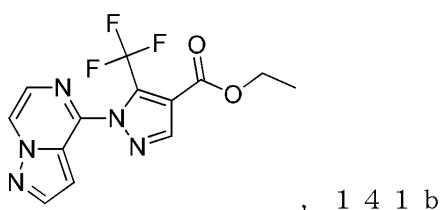
4-クロロピラゾロ[1,5-a]ピラジン(300mg、1.95mmol)をヒドラジン水和物(10mL)に溶解した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去して、生成物を白色固体として得て(300mg、100%)、これを次の工程に直接使用した。

【1390】

B. エチル1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 141b

【1391】

【化438】



【1392】

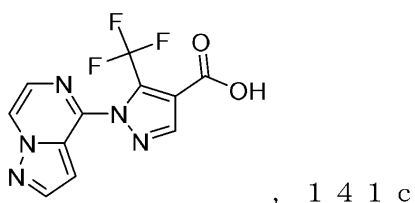
4-ヒドラジニルピラゾロ[1,5-a]ピラジン(300mg、2.01mmol)をエタノール(10mL)に溶解し、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(966.16mg、4.02mmol)を添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これをFCC(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル100/0~60/40)により精製して、表題化合物(500mg、61.2%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1:326.0。

【1393】

C. 1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 141c

【1394】

【化439】



【1395】

エチル1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(500mg、1.23mmol)をTHF(10mL)及び水(10mL)に溶解した。水酸化ナトリウム(98.4mg、2.46mmol)を添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌し、次いでHCl(2

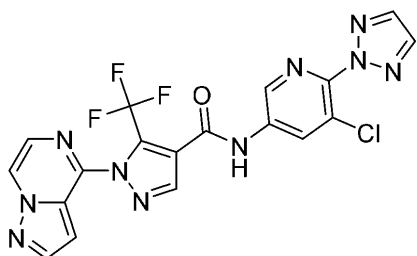
N)を用いてpH5に調整した。混合物をEtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(400mg、89.2%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1:298.2。

【1396】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物141

【1397】

【化440】



【1398】

1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(250mg、0.69mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(161.0mg、0.82mmol)、ピリジン(325.52mg、4.12mmol)をCH₂Cl₂(10mL)に溶解し、オキシ塩化リン(420.67、2.74mmol)を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃(50mL)を添加し、混合物をCH₂Cl₂(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC(45%~75%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(22.4mg、6.6%)を得た。LCMS(ESI)m/z M+1:474.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm11.42(s、1H)、9.05(dd、J=4.85、0.88Hz、1H)、8.81(d、J=2.21Hz、1H)、8.63(d、J=2.43Hz、1H)、8.60(s、1H)、8.37(d、J=2.43Hz、1H)、8.17(s、2H)、7.96(d、J=4.63Hz、1H)、7.11(dd、J=2.32、0.77Hz、1H)。

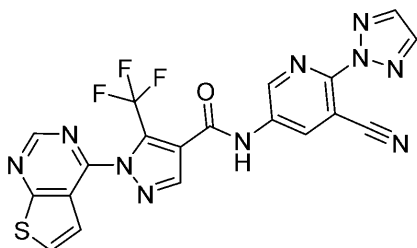
【1399】

(実施例142)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物142

【1400】

【化441】



10

20

30

40

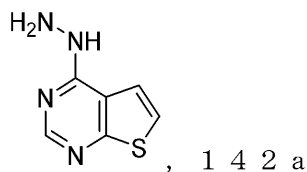
50

【1401】

A. 4-ヒドラジニルチエノ [2, 3-d] ピリミジン, 142a

【1402】

【化442】



10

【1403】

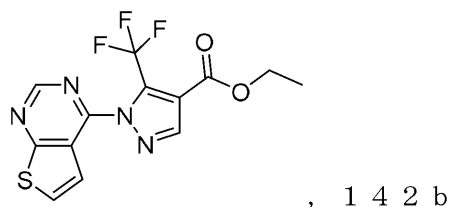
ヒドラジン (5 mL、98%) 中の 4-クロロチエノ [2, 3-d] ピリミジン (450 mg、2.64 mmol) の溶液を 80°C で 2 時間攪拌した。固体を濾過し、2 mL の水で洗浄した。固体を回収し、乾燥して、4-ヒドラジニルチエノ [2, 3-d] ピリミジン, 142a (400 mg、収率 91.3%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 166.9。

【1404】

B. エチル 1-(チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 142b

【1405】

【化443】



20

【1406】

EtOH (5 mL) 中の 4-ヒドラジニルチエノ [2, 3-d] ピリミジン, 142a (400 mg、2.41 mmol)、エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (1040 mg、4.33 mmol) の溶液を 80°C で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0~70/30) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、エチル 1-(チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 142b (700 mg、収率 85.0%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 343.1。

30

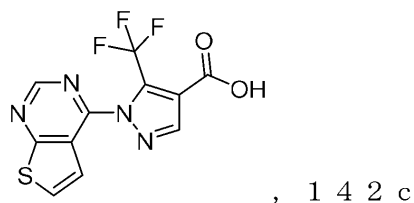
【1407】

C. 1-(チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 142c

40

【1408】

【化444】



【1409】

50

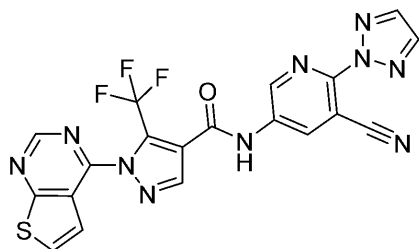
EtOH/H₂O (2/1、3 mL) 中のエチル 1-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、142b (120 mg、0.35 mmol)、LiOH・H₂O (22.07 mg、0.53 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。1N HCl 溶液を添加して反応溶液を中和した。混合物を酢酸エチル (10 mL×3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、142c (90 mg、収率 81.7%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 314.9。

【1410】

D. N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 142

【1411】

【化 445】



【1412】

オキシ塩化リン (53.39 μL、0.57 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 1-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、142c (90 mg、0.29 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (58.65 mg、0.32 mmol)、ピリジン (231.64 μL、2.86 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、5 mL の H₂O を混合物に添加し、飽和 NaHCO₃ を添加して、反応混合物の pH を 7~8 に調整した。混合物を CH₂Cl₂ (5 mL×3) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (36%~66% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (40 mg、27.9%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 482.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.78 (d、J=6.17 Hz、1H)、8.24 (d、J=6.17 Hz、1H)、8.32 (s、2H)、8.65 (s、1H)、8.85 (d、J=2.21 Hz、1H)、9.07 (d、J=2.21 Hz、1H)、9.21 (s、1H)、11.52 (s、1H)。

【1413】

(実施例 143)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 143

【1414】

10

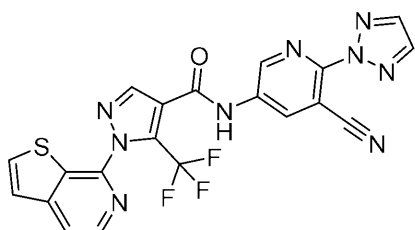
20

30

40

50

【化 4 4 6】

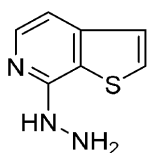


【1 4 1 5】

A. 7-ヒドラジニルチエノ [2, 3-c] ピリジン, 1 4 3 a

【1 4 1 6】

【化 4 4 7】



, 1 4 3 a

【1 4 1 7】

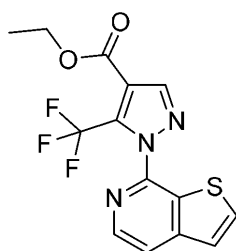
$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mL) 中の 7-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン (300 mg、1.06 mmol) を 26°C で 16 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (20 × 3 mL) で抽出した。溶媒を減圧下で濃縮し、所望の化合物を得て、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【1 4 1 8】

B. エチル 1-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 1 4 3 b

【1 4 1 9】

【化 4 4 8】



, 1 4 3 b

【1 4 2 0】

7-ヒドラジニルチエノ [2, 3-c] ピリジン (200 mg、1.21 mmol) を EtOH (5 mL) 中の エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (436.11 mg、1.82 mmol) の溶液に添加し、80°C で 3 時間反応させた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで FFS (石油エーテル/酢酸エチル = 100:0 ~ 石油エーテル/酢酸エチル 60:40) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 341.9。

【1 4 2 1】

C. 1-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 1 4 3 c

【1 4 2 2】

10

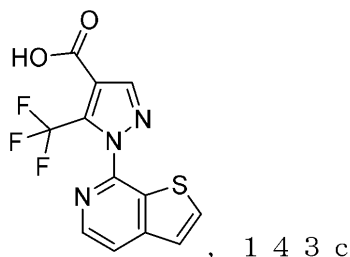
20

30

40

50

【化 4 4 9】



【1 4 2 3】

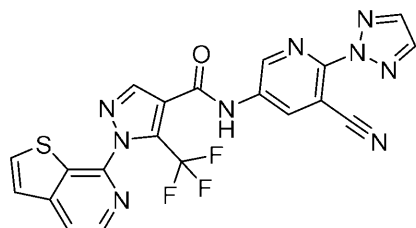
NaOH (20.56 mg、0.51 mmol) を EtOH/H₂O = 1 : 1 (5 mL) 中のエチル 1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (120 mg、0.34 mmol) の溶液に添加して、28℃で2時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮して、所望の化合物を得た。LCMS (ESI) m/z M+1 : 313.9。

【1 4 2 4】

D.N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 1 4 3

【1 4 2 5】

【化 4 5 0】



【1 4 2 6】

1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (70 mg、0.22 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル (50 mg、0.27 mmol)、POCl₃ (41.18 mg、0.27 mmol) を DCM (2 mL) に溶解し、ピリジン (53.11 mg、0.67 mmol) を添加した。混合物を 25℃で2時間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl (20 mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を黄色油状物として得て、これを分取 HPLC (54% ~ 27% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (46 mg、49.7%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1 : 482.1。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.73 (d、J = 5.29 Hz、1H)、8.09 (d、J = 5.29 Hz、1H)、8.25-8.35 (m、3H)、8.49 (d、J = 5.29 Hz、1H)、8.57 (s、1H)、8.83 (d、J = 2.43 Hz、1H)、9.05 (d、J = 2.43 Hz、1H)、11.50 (s、1H)。

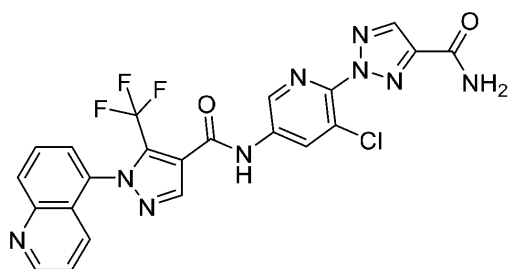
【1 4 2 7】

(実施例 1 4 4)

2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド, 化合物 1 4 4

【1 4 2 8】

【化 4 5 1】



【1 4 2 9】

2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (80 mg、0.15 mmol)、NH₄Cl (23.23 mg、0.43 mmol)、HATU (82.56 mg、0.22 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、DIEA (93.54 mg、0.72 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl (20 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取 HPLC (66% ~ 36% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (44 mg、47.5%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 529.2。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.74-7.87 (m、3H)、8.00-8.10 (m、2H)、8.15 (br s、1H)、8.42 (d、J=8.53 Hz、1H)、8.51 (s、1H)、8.73-8.81 (m、2H)、9.01 (d、J=2.26 Hz、1H)、9.16 (dd、J=4.27、1.51 Hz、1H)、11.64 (s、1H)。

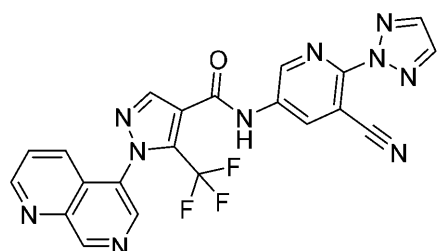
【1 4 3 0】

(実施例 1 4 5)

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1, 7-ナフチリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 1 4 5

【1 4 3 1】

【化 4 5 2】

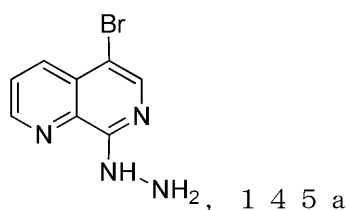


【1 4 3 2】

A. 5-ブロモ-8-ヒドラジニル-1, 7-ナフチリジン, 1 4 5 a

【1 4 3 3】

【化 4 5 3】



1 4 5 a

【1434】

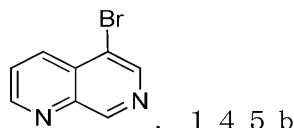
5-ブロモ-8-クロロ-1,7-ナフチリジン(800mg、3.29mmol)をヒドラジン水和物(5mL)に溶解した。反応混合物を50℃で2時間攪拌した。溶媒を除去して、所望の生成物を黄色油状物として得て(785mg、100%)、これを次の工程に直接使用した。

【1435】

B. 5-ブロモ-1,7-ナフチリジン, 145b

【1436】

【化454】



10

【1437】

5-ブロモ-8-ヒドラジニル-1,7-ナフチリジン(785mg、3.29mmol)を水(10mL)及び酢酸(30mL)に溶解した。硫酸銅(II)(524.48mg、3.29mmol)を添加し、70℃で3時間攪拌した。溶媒を除去し、30%NH₃・H₂O(50mL)を添加し、混合物をCH₂Cl₂(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これをFCC(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル100/0~85/15)により精製して、表題化合物(420mg、59.9%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1:208.8。

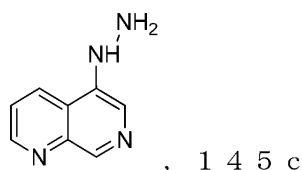
20

【1438】

C. 5-ヒドラジニル-1,7-ナフチリジン, 145c

【1439】

【化455】



30

【1440】

5-ブロモ-1,7-ナフチリジン(340mg、1.63mmol)、パラジウム(ii)(p-シナミル)クロリド二量体(42.13mg、0.081mmol)、N-[2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニル]モルホリン(75.41mg、0.16mmol)、及びナトリウムtert-ブトキシド(624.56mg、6.51mmol)をN₂雰囲気下でジオキサン(10mL)に溶解した。ヒドラジン水和物(162.84mg、3.25mmol)を添加し、60℃で3時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を10mLのCH₂Cl₂で洗浄した。溶媒をH₂O(10mL)とCH₂Cl₂(50×2mL)とに分配した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(260mg、99.8%)を褐色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1:161.1。

40

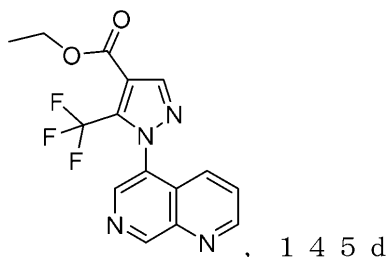
【1441】

D. エチル1-(1,7-ナフチリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 145d

【1442】

50

【化 4 5 6】



【1 4 4 3】

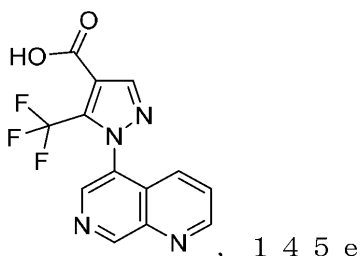
5-ヒドラジジニル-1, 7-ナフチリジン (260 mg、1.62 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、エチル 2-(エトキシメチレン)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (467.8 mg、1.95 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これを FCC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 100／0～50／50) により精製して、表題化合物 (100 mg、17.3%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 337.0。

【1 4 4 4】

E. 1-(1, 7-ナフチリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 145 e

【1 4 4 5】

【化 4 5 7】



【1 4 4 6】

エチル 1-(1, 7-ナフチリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.27 mmol) を THF (10 mL) 及び水 (10 mL) に溶解した。水酸化リチウム (64.1 mg、2.68 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を HCl (2 N) を用いて pH 5 に調整し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (75 mg、90.9%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 309.0。

【1 4 4 7】

F. N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1, 7-ナフチリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 145

【1 4 4 8】

10

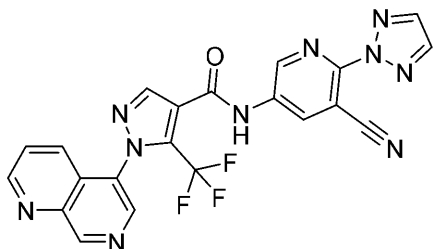
20

30

40

50

【化 4 5 8】



【1 4 4 9】

1- (1, 7-ナフチリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (75 mg、0.24 mmol)、5-アミノ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル (54.36 mg、0.29 mmol)、ピリジン (115.49 mg、1.46 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (149.25 mg、0.97 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 4 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (30 mL) を添加し、混合物を CH_2Cl_2 (30 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取 HPLC (22% ~ 52% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% HCl を含む H_2O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (35 mg、30.2%) を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 477.0。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.50 (s、1H)、9.69 (s、1H)、9.22 (dd、 $J=1.5$ 、4.2 Hz、1H)、9.14 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.95 (s、1H)、8.90 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.71 (s、1H)、8.30 (s、2H)、7.94 (dd、 $J=4.2$ 、8.6 Hz、1H)、7.87-7.82 (m、1H)。

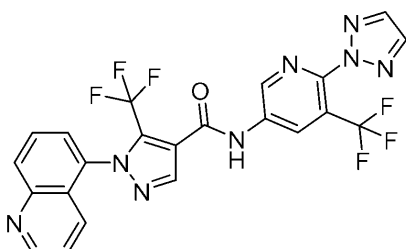
【1 4 5 0】

(実施例 1 4 6)

N- (6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 1 4 6

【1 4 5 1】

【化 4 5 9】

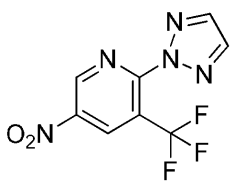


【1 4 5 2】

A. 5-ニトロ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン、1 4 6 a

【1 4 5 3】

【化 4 6 0】



, 1 4 6 a

【1454】

無水DMA (5 mL) 中の3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (1.2 g、6.84 mmol) 及び2H-1, 2, 3-トリアゾール (0.567 g、8.20 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (1.89 g、13.67 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル (10 mL × 3) で洗浄した。反応物を濃縮乾固して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 100／0～0／100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン、146a (600 mg、収率65.6%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.37 (s、2H)、9.16 (d、J=2.20 Hz、1H)、9.68 (d、J=2.21 Hz、1H)。

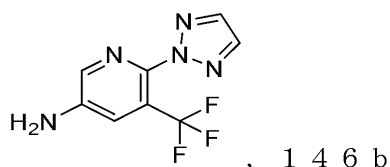
10

【1455】

B. 6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン、146b

【1456】

【化461】



20

【1457】

MeOH／THF／H₂O (5 mL／10 mL／5 mL) 中の5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (550 mg、1.78 mmol) の溶液に、鉄 (593 mg、10.61 mmol) 及び塩化アンモニウム (568 mg、10.61 mmol) を添加した。反応混合物を70℃で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃を混合物に添加して、pHを7～9に調整した。反応物を濾過し、有機溶媒を濃縮した。混合物をCH₂Cl₂ (10 mL × 3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を濃縮して、粗生成物を固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 100／0～0／100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、エチル6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン、146b (400 mg、収率82.2%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 230.0; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 6.38 (s、2H)、7.43 (d、J=2.43 Hz、1H)、8.04 (s、2H)、8.08 (d、J=2.43 Hz、1H)。

30

【1458】

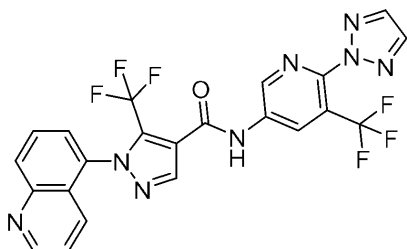
C. N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物146

【1459】

40

50

【化 4 6 2】



【1 4 6 0】

オキシ塩化リン (75.85 μ L、0.39 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (100 mg、0.33 mmol)、6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (89.51 mg、0.39 mmol)、ピリジン (263.26 μ L、3.26 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、5 mL の H₂O を混合物に添加し、飽和 NaHCO₃ を添加して反応混合物の pH を 7~8 に調整した。混合物を CH₂Cl₂ (5 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (42%~72% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (120 mg、70.9%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 518.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.62-7.66 (m、1H)、7.68-7.72 (m、1H)、7.94-8.02 (m、2H)、8.22 (s、2H)、8.35 (d、J=7.94 Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.91 (d、J=1.98 Hz、1H)、9.08 (d、J=2.65 Hz、1H)、9.19 (s、1H)、11.45 (s、1H)。

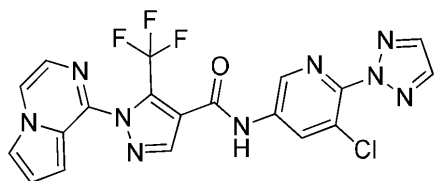
【1 4 6 1】

(実施例 1 4 7)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 1 4 7

【1 4 6 2】

【化 4 6 3】

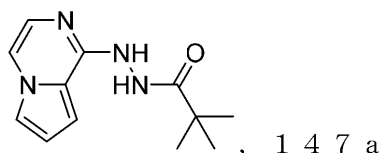


【1 4 6 3】

A. N'-(ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1-イル)ピバロヒドラジド, 1 4 7 a

【1 4 6 4】

【化 4 6 4】



【1 4 6 5】

MeCN (20 mL) 中の 1-クロロピロロ[1, 2-a]ピラジン (200 mg、1

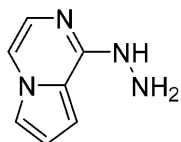
． 31 mmol) 及びピバロヒドラジド (346.47 mg、2.62 mmol) の混合物を 80℃で 24 時間撹拌した。溶媒を除去して粗生成物を得て、粗生成物を FCC (石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～70：30) により精製した。溶媒を濃縮して、粗生成物 (200 mg、61.5%) を得た。

【1466】

B. 1-ヒドラジニルピロロ [1, 2-a] ピラジン, 147 b

【1467】

【化465】



, 147 b

10

【1468】

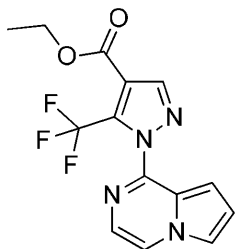
CH₂Cl₂ (10 mL) 中の N' - (ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル) ピバロヒドラジド (0.18 g、0.73 mmol) 及びジオキサン (1 mL) 中の HCl の混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を除去して、生成物を白色固体として得た (133.85 mg、100%)。

【1469】

C. エチル 1 - (ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 147 c

【1470】

【化466】



, 147 c

30

【1471】

エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (348.25 mg、1.45 mmol)、1-ヒドラジニルピロロ [1, 2-a] ピラジン (133.85 mg、0.73 mmol)、DIEA (0.468 g、3.63 mmol)、及びエタノール (20 mL) からなる溶液を 80℃で 1 時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル：酢酸エチル＝100／0～70／30) により精製し、表題化合物 (0.15 g、58.7%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z M+1：325.0。

【1472】

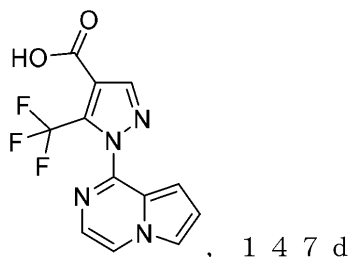
D. 1 - (ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 147 d

【1473】

40

50

【化 4 6 7】



【1 4 7 4】

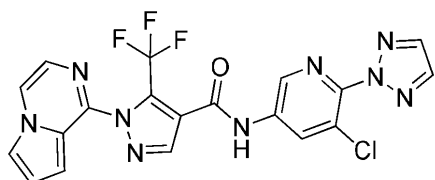
水酸化ナトリウム (34.05 mg、0.85 mmol) を、THF/H₂O = 1 : 1 (10 mL) 中のエチル 1-(ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (160 mg、0.43 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 2 時間反応させ、溶媒を減圧下で濃縮し、20 mL の H₂O を混合物に添加した。混合物を 1 M 塩酸を用いて pH 5 に酸性化し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、生成物を黄色固体として得た (100 mg、79.3%)。

【1 4 7 5】

E. N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 1 4 7

【1 4 7 6】

【化 4 6 8】



【1 4 7 7】

1-(ピロロ [1, 2-a] ピリミジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.34 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (66.04 mg、0.34 mmol)、ピリジン (0.14 mL、1.69 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.12 mL、1.35 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ (20 mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (38% ~ 68% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物を得た (66 mg、40.6%)。LCMS (ESI) m/z M+1 : 473.9; ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 8.78 (1H、s)、8.70 (1H、d、J = 2.20 Hz)、8.34 (1H、s)、8.32 (1H、d、J = 4.85 Hz)、8.03 (2H、s)、7.88 (1H、s)、7.47 (1H、d、J = 4.85 Hz)、6.99-7.07 (1H、m)、6.87 (1H、d、J = 4.19 Hz)。

【1 4 7 8】

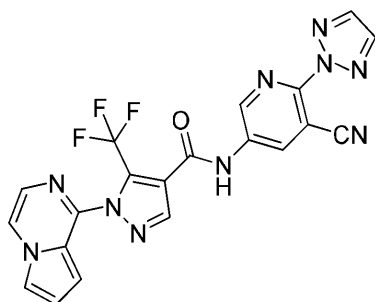
(実施例 1 4 8)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

ル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 148

【1479】

【化469】



10

【1480】

1-(ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(180mg、0.18mmol、純度30%)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル(33.94mg、0.18mmol)、ピリジン(43.26mg、0.55mmol)をCH₂Cl₂(3mL)に溶解し、オキシ塩化リン(41.93mg、0.27mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)を添加し、CH₂Cl₂(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC(43%~63%(v/v)CH₃CN及び0.05%HCℓを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(11mg、12.9%)を得た。LCMS(ESI)m/z M+1:454.9.0; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ ppm 9.07(br s、1H)、8.90(s、1H)、8.31-8.39(m、2H)、8.15(br s、2H)、7.89(d、J=1.32Hz、1H)、7.48(d、J=4.63Hz、1H)、7.04(dd、J=4.19、2.65Hz、1H)、6.87(d、J=4.19Hz、1H)。

20

【1481】

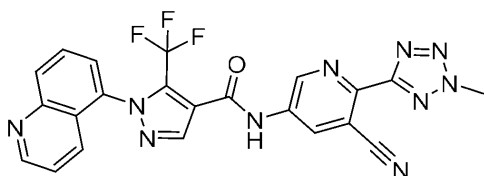
(実施例149)

N-(5-シアノ-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 149

30

【1482】

【化470】



40

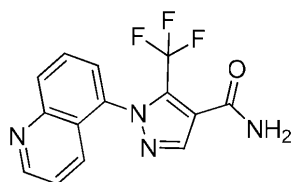
【1483】

A. 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 149a

【1484】

50

【化 4 7 1】



, 149a

【1485】

HATU (2.79 g、7.32 mmol) を、CH₂Cl₂ 中の 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (1.5 g、4.88 mmol)、NH₃/ジオキサン (19.53 mL、9.77 mmol)、DIEA (1.26 g、9.77 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、50 mL の H₂O 及び 50 mL の酢酸エチルを混合物に添加した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を FCC (石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 5 ~ 100 : 50) により精製して、表題化合物 (1 g、63.8%) を黄色固体として得た。

10

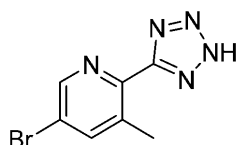
【1486】

B. 5-ブロモ-3-メチル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン, 149b

【1487】

20

【化 4 7 2】



, 149b

【1488】

DMF (30 mL) 中 5-ブロモ-3-メチルピコリノニトリル (3.43 g、17.39 mmol) の攪拌溶液に、塩化亜鉛 (II) (2.37 g、17.39 mmol) 及びアジ化ナトリウム (1.47 g、22.61 mmol) を添加した。反応混合物を 95 °C で 16 時間攪拌した。溶液を次の工程に直接使用した。

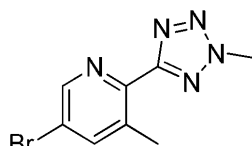
30

【1489】

C. 5-ブロモ-3-メチル-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン, 149c

【1490】

【化 4 7 3】



, 149c

40

【1491】

DMF (30 mL) 中の 5-ブロモ-3-メチル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン (2 g、8.33 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (5.76 g、41.66 mmol) 及びヨードメタン (5.20 g、36.66 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを FCC (石油エーテル : 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 60 : 40) により精製して、表題化合物 (480 mg、23.1%) を白色固体として得た。

【1492】

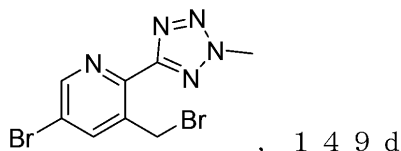
D. 5-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5

50

ーイル) ピリジン, 149d

【1493】

【化474】



【1494】

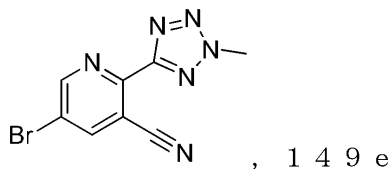
安息香酸ペルオキシ無水物 (benzoic peroxyanhydride) (28.60mg、0.12mmol) を、アセトニトリル (10mL) 中の5-ブromo-3-メチル-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン (0.3g、1.18mmol) 及び1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (185.67mg、0.65mmol) の溶液に添加した。混合物を80℃でN₂下で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、酢酸塩 (30mL×2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をFCC (石油エーテル: 酢酸エチル=100:0~70:30) により精製して、表題化合物 (326mg、24.5%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 333.8。

【1495】

E. 5-ブromo-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ニコチノニトリル, 149e

【1496】

【化475】



【1497】

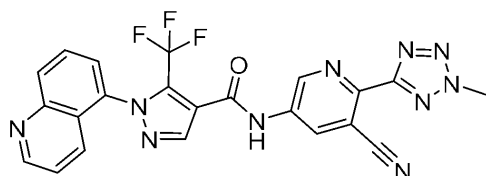
ニヨウ素 (333.84mg、1.32mmol) を、アンモニア水和物 (5mL) 中の5-ブromo-3-(ブromoメチル)-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン (296.00mg、0.26mmol) の溶液に添加した。混合物を60℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、酢酸塩 (30mL×2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をFCC (石油エーテル: 酢酸エチル=100:0~70:30) により精製して、表題化合物 (160mg) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 267.0。

【1498】

F. N-(5-シアノ-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物149

【1499】

【化476】



【1500】

5-ブromo-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ニコチノニトリル (160.0mg、0.31mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (188.76mg、0.62mmol)、及びナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート (118.47mg、1.23mmol)の混合物をジオキサン (10mL) に溶解し、トリス (ジベンジリデンアクトン) ジパラジウム (0) (56.44mg、0.062mmol) 及び (9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス (ジフェニルホスフィン) (35.67mg、0.062mmol) を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC (26%~46% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (28mg、17.7%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 490.9; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.46 (1H、s)、9.27 (1H、d、J=2.43Hz)、9.04 (1H、d、J=2.43Hz)、8.84 (1H、d、J=2.43Hz)、8.63 (1H、s)、8.32 (1H、d、J=8.38Hz)、7.93-7.99 (1H、m)、7.89-7.93 (1H、m)、7.64-7.69 (1H、m)、7.58-7.63 (1H、m)、4.50 (3H、s)。

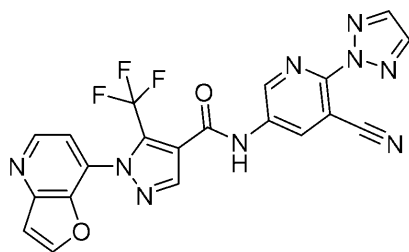
【1501】

(実施例150及び実施例151:)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物150

【1502】

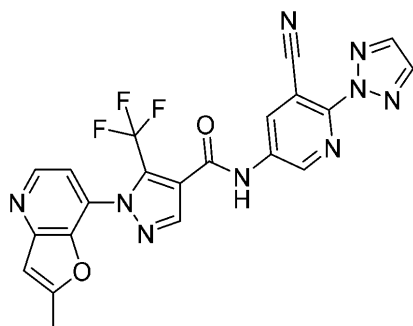
【化477】



N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物151

【1503】

【化478】

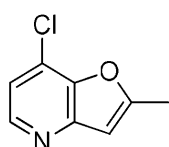
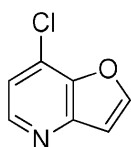


【1504】

A. 7-クロロ-2-メチルフロ[3,2-b]ピリジンと7-クロロフロ[3,2-b]ピリジンとの混合物, 150a

【1505】

【化479】



, 150a

【1506】

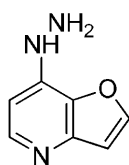
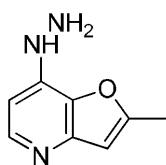
ジオキサン（6 mL）及びH₂O（1.5 mL）中の7-クロロ-2-ヨードフロ [3, 2-b] ピリジン（180 mg、0.66 mmol）、ジシクロヘキシル（2', 6'-ジイソプロポキシ [1, 1'-ビフェニル]-2-イル）ホスフィン（30 mg、0.064 mmol）、メチルボロン酸（50 mg、0.84 mmol）、及びK₃PO₄（628 mg、1.93 mmol）の混合物を、N₂下でジアセトキシパラジウム（7.23 mg、0.032 mmol）に添加し、100℃に10時間加熱した。混合物をEtOAc（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル/EtOAc=100:0~50:50）により更に精製した。所望の画分を回収し、溶媒を除去して、所望の生成物を褐色油状物として得た（80 mg、収率35%）。

【1507】

B. 7-ヒドラジニル-2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン及び7-ヒドラジニルフロ [3, 2-b] ピリジンの混合物，化合物150b

【1508】

【化480】



, 150b

【1509】

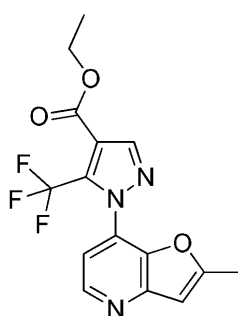
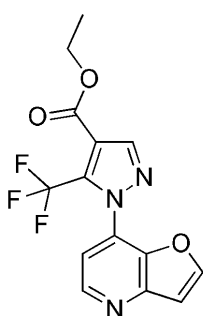
7-クロロ-2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン及び7-クロロフロ [3, 2-b] ピリジンの混合物（80 mg、0.23 mmol）並びにヒドラジン水和物（95 mg、1.9 mmol）を50℃に一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次の工程に直接使用した。

【1510】

C. エチル1-(2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びエチル1-(フロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの混合物，150c

【1511】

【化481】



, 150c

10

20

30

40

50

【1512】

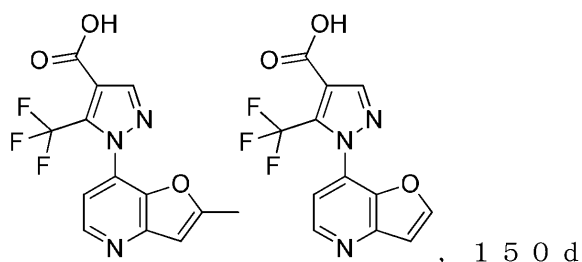
7-ヒドラジニル-2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン及び7-ヒドラジニルフロ[3, 2-b]ピリジン(65mg、0.21mmol)の混合物をエタノール(20mL)に溶解し、エチル2-(エトキシメチレン)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(111.96mg、0.50mmol)を添加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、これをFCC(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル100/0~50/50)により精製して、表題化合物(50mg、収率35%)を褐色油状物として得た。

【1513】

D. 1-(2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び1-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の混合物, 150d

【1514】

【化482】



【1515】

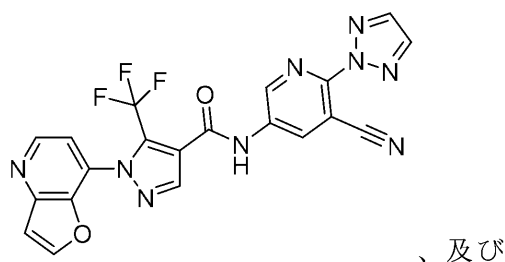
エチル1-(2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びエチル1-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(50mg、0.075mmol)の混合物をTHF(5mL)及び水(1mL)に溶解した。水酸化リチウム(62.95mg、1.5mmol)を添加した。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。THFを除去し、得られた残留物をエーテル(5mL)で洗浄した。水層に3M HClを添加して混合物をpH1に調整し、水相をEtOAc(5mL×3)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、生成物を褐色油状物として得た(50mg)。

【1516】

E. N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物150

【1517】

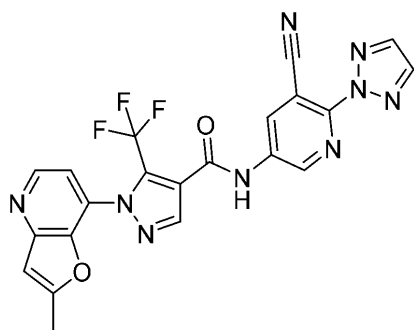
【化483】



N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 151

【1518】

【化484】



10

【1519】

1-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び1-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(50mg、0.082mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル(15.3mg、0.082mmol)、並びにピリジン(19.5mg、0.25mmol)の混合物をCH₂Cl₂(3mL)に溶解し、オキシ塩化リン(18.9mg、0.12mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌し、飽和NaHCO₃(20mL)を添加し、混合物をCH₂Cl₂(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC(22%~52%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題のN-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物150(5mg、13%)を得た。LCMS(ESI)m/z M+1:465.9。1H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δppm9.07(br s、1H)8.89(d、J=2.43Hz、1H)8.79(d、J=5.51Hz、1H)8.47(s、1H)8.34(d、J=2.43Hz、1H)8.14(s、2H)7.71(d、J=5.29Hz、1H)7.28(d、J=2.43Hz、1H)；かつ

20

30

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物151(4mg、10%)。1H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δppm9.06(s、1H)、8.90(d、J=2.65Hz、1H)、8.71(d、J=5.73Hz、1H)、8.48(s、1H)、8.14(s、2H)、7.68(d、J=5.73Hz、1H)、6.98(d、J=1.10Hz、1H)、2.61(d、J=0.88Hz、3H)。LC-MS:(ES、m/z):[M+1]⁺480.0。

40

【1520】

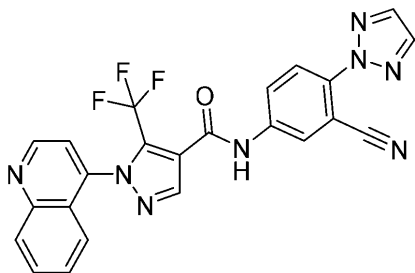
(実施例152)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物152

【1521】

50

【化 4 8 5】



【1 5 2 2】

オキシ塩化リン（48.54 μ L、0.52 mmol）を、 CH_2Cl_2 （2 mL）中の1-（キノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（80 mg、0.26 mmol）、5-アミノ-2-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ベンゾニトリル（53.04 mg、0.29 mmol）、ピリジン（210.61 μ L、2.60 mmol）の溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで5 mLの H_2O を混合物に添加した。飽和 NaHCO_3 を添加して、反応混合物のpHを7~8に調整した。混合物を CH_2Cl_2 （5 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Mg_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC（35%~65%（v/v） CH_3CN 及び0.05% HCl を含む H_2O ）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（45 mg、36.2%）を得た。LCMS（ESI） m/z $M+1$: 475.0。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 7.34（d、 $J=8.16$ Hz、1H）、7.76（t、 $J=7.28$ Hz、1H）、7.90（d、 $J=4.41$ Hz、1H）、7.92-7.98（m、1H）、8.11-8.16（m、1H）、8.22（d、 $J=2.21$ Hz、1H）、8.24（s、1H）、8.26-8.28（m、2H）、8.43（d、 $J=2.20$ Hz、1H）、8.67（s、1H）、9.18（d、 $J=4.63$ Hz、1H）、11.22（s、1H）。

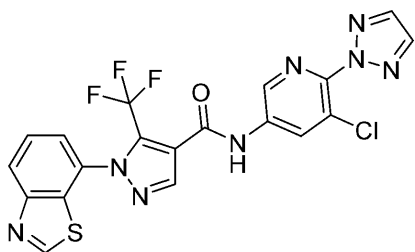
【1 5 2 3】

（実施例 1 5 3）

1-（ベンゾ[d]チアゾール-7-イル）-N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物 1 5 3

【1 5 2 4】

【化 4 8 6】

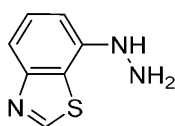


【1 5 2 5】

A. 7-ヒドラジニルベンゾ[d]チアゾール，1 5 3 a

【1 5 2 6】

【化 4 8 7】



， 1 5 3 a

【1527】

ジオキサン（2.5 mL）中のパラジウム（II）（p-シナミル）クロリド二量体（24.2 mg、0.047 mmol）及びN-[2-（ジ-1-アダマンチルホスフィノ）フェニル]モルホリン（43.31 mg、0.093 mmol）の混合物をアルゴン（4×）でパージした。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で10分間攪拌した。7-ブロモベンゾ[d]チアゾール（200 mg、0.93 mmol）及びt-BuONa（179.56 mg、1.87 mmol）を混合物に添加し、アルゴン（4×）でパージした。得られた黄色反応物を室温で5分間攪拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン（93.53 mg、1.87 mmol）で処理し、アルゴン（4×）でパージした。次いで、混合物をアルゴン下で50℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル（20 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、7-ヒドラジニルベンゾ[d]チアゾール（150 mg、粗生成物）を黒色固体として得た。

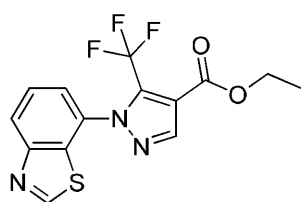
10

【1528】

B. エチル1-（ベンゾ[d]チアゾール-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 153b

【1529】

【化488】



, 153b

20

【1530】

EtOH（20 mL）中の7-ヒドラジニルベンゾ[d]チアゾール、153a（150 mg、0.91 mmol）、エチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（327 mg、1.36 mmol）の溶液を80℃で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル100／0～70／30）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題生成物（130 mg、収率42.0%）を黄色固体として得た。

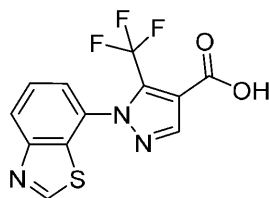
30

【1531】

C. 1-（ベンゾ[d]チアゾール-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 153c

【1532】

【化489】



, 153c

40

【1533】

EtOH/H₂O（2／1、2 mL）中のエチル1-（ベンゾ[d]チアゾール-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 153b（130 mg、0.38 mmol、LiO・H₂O（23.98 mg、0.57 mmol）の溶液を室温で一晩攪拌した。1N HCl溶液を添加して反応溶液を中和した。混合物を酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。分離した有機層を乾燥し（MgSO₄

50

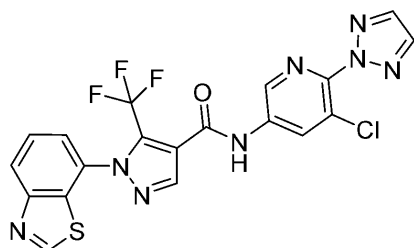
）、濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物（100mg、収率83.8%）を白色固体として得た。

【1534】

D. 1-（ベンゾ[d]チアゾール-7-イル）-N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物153

【1535】

【化490】



10

【1536】

オキシ塩化リン（39.71μL、0.43mmol）を、CH₂Cl₂（2mL）中の1-（ベンゾ[d]チアゾール-7-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、153c（66.73mg、0.21mmol）、5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン（50mg、0.26mmol）、ピリジン（172.28μL、2.13mmol）の溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、5mLのH₂Oを混合物に添加した。飽和NaHCO₃を添加して反応混合物のpHを7~8に調整した。混合物をCH₂Cl₂（5mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Mg₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC（35%~65%（v/v）CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（180mg、60.6%）を得た。LCMS（ESI）m/z M+1: 490.9。¹H NMR（400MHz、メタノール-d₄）δ ppm 7.69（d、J=7.72Hz、1H）、7.76-7.81（m、1H）、8.06（s、2H）、8.32（d、J=8.16Hz、1H）、8.38（s、1H）、8.72（d、J=1.76Hz、1H）、8.80（s、1H）、9.36（s、1H）。

20

30

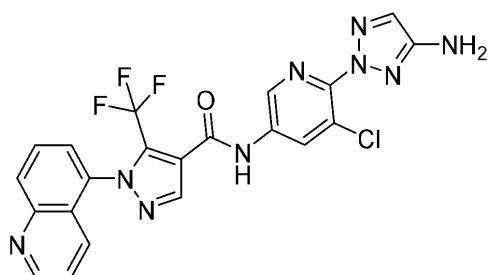
【1537】

（実施例154）

N-（6-（4-アミノ-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）-5-クロロピリジン-3-イル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物154

【1538】

【化491】



40

【1539】

DMF（5mL）中の2-（3-クロロ-5-（1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）

50

−2H−1, 2, 3−トリアゾール−4−カルボン酸, 化合物109 (160 mg、0.29 mmol) の溶液に、DPPA (95.92 mg、0.35 mmol) 及びTEA (118.83 μL、0.87 mmol) をN₂雰囲気下で添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得て、これを分取HPLC (40%~70% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (45 mg、30.8%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 499.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.51 (s、2H)、7.33 (s、1H)、7.59–7.64 (m、1H)、7.66–7.71 (m、1H)、7.91–8.01 (m、2H)、8.33 (d、J=8.60 Hz、1H)、8.58–8.62 (m、2H)、8.79 (d、J=2.21 Hz、1H)、9.06 (d、J=2.43 Hz、1H)、11.23 (br s、1H)。

10

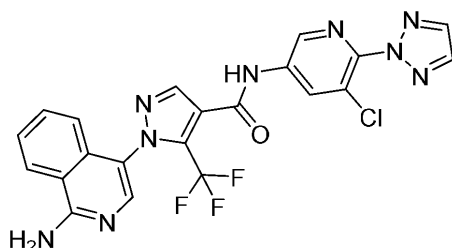
【1540】

(実施例155)

1−(1−アミノイソキノリン−4−イル)−N−(5−クロロ−6−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル)ピリジン−3−イル)−5−(トリフルオロメチル)−1H−ピラゾール−4−カルボキサミド, 化合物155

【1541】

【化492】



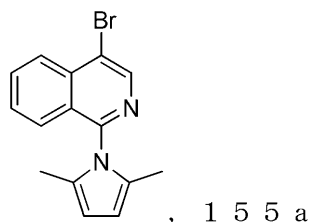
20

【1542】

A. エチル1−(2−クロロ−4−フルオロフェニル)−5−(トリフルオロメチル)−1H−ピラゾール−4−カルボキシレート, 155a

【1543】

【化493】



, 155a

30

【1544】

トルエン (50 mL) 中の4−ブロモイソキノリン−1−アミン (5.5 g、24.656 mmol)、ヘキサン−2, 5−ジオン (3.377 g、29.59 mmol)、及びp-TSA (93.8 mg、0.49 mmol) の溶液を36時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル100/0~0/100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題生成物 (3.3 g、収率42.7%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 302.9。

40

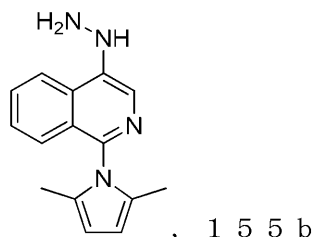
【1545】

B. 1−(2, 5−ジメチル−1H−ピロロ−1−イル)−4−ヒドラジニルイソキノリン, 155b

【1546】

50

【化 4 9 4】



【1 5 4 7】

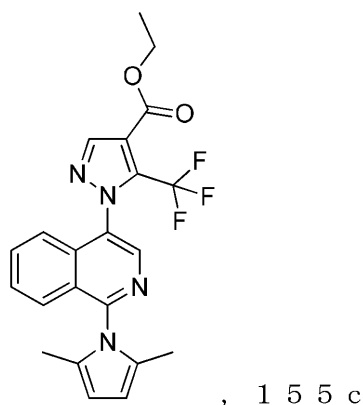
N₂ 雰囲気でのジオキサン（50 mL）中のエチル 1-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，155a（2.6 g、8.63 mmol）、ヒドラジン（864.30 mg、17.27 mmol）、パラジウム（II）（p-シナミル）クロリド二量体（134.17 mg、0.26 mmol）、及び N-〔2-（ジ-1-アダマンチルホスフィノ）フェニル〕モルホリン（240.14 mg、0.52 mmol）、並びに t-BuONa（2486.21 mg、25.90 mmol）を 60℃で 10 時間攪拌した。珪藻土を通して濾過した後、混合物を H₂O（50 mL）と CH₂Cl₂（100×3 mL）とに分配した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物を褐色油状物として得た。LCMS（ESI）m/z M+1：253。

【1 5 4 8】

C. エチル 1-（1-（2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル）イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，155c

【1 5 4 9】

【化 4 9 5】



【1 5 5 0】

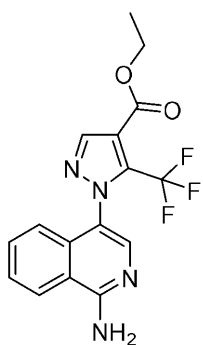
EtOH（50 mL）中の 1-（2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）-4-ヒドラジニルイソキノリン，155b（3.3 g、8.63 mmol）、エチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（2.90 g、12.09 mmol）の溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル 100／0～50／50）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物（3.5 g、収率 94.6%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）m/z M+1：429。

【1 5 5 1】

D. エチル 1-（1-（2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル）イソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，155d

【1552】

【化496】



, 155d

10

【1553】

EtOH (120 mL) 中のエチル 1-(1-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 4c (3.4 g、7.94 mmol) 及び塩酸ヒドロキシルアミン (13.24 g、190.47 mmol) の溶液を2日間加熱還流した。溶媒を除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) の添加により塩基性にした。混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を回収し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 0/100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題生成物 (1.6 g、収率 57.6%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 350.9。

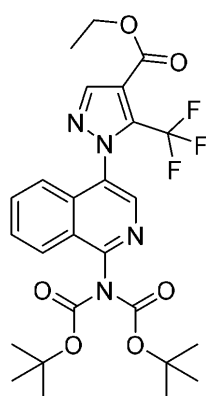
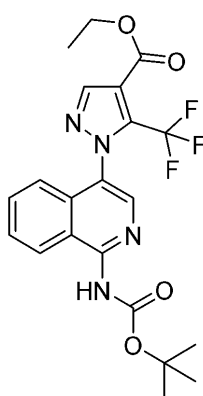
20

【1554】

E. エチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びエチル 1-(1-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの混合物, 155e

【1555】

【化497】



, 155e

40

【1556】

THF (5 mL) 中のエチル 1-(1-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 155d (600 mg、1.71 mmol) 及び Boc₂O (1121.47 mg、5.14 mmol)、DMAP (10.46 mg、0.086 mmol)、並びに TEA (715.22 µL、5.14 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー

50

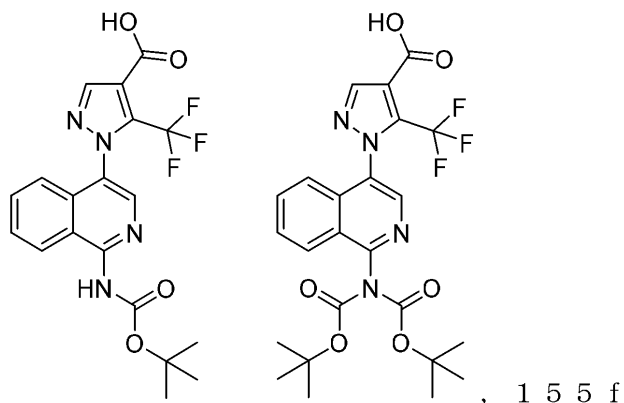
(石油エーテル／酢酸エチル 100／0～50／50) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、表題生成物 (650 mg、収率 68.9%) を黄色固体として得た。

【1557】

F. 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；1-(1-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の混合物，155f

【1558】

【化498】



10

20

【1559】

THF/H₂O (2/1, 0.75 mL) 中のエチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びエチル 1-(1-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，4e (420 mg、0.42 mmol)、LiOH (35.22 mg、0.84 mmol) の混合物の溶液を室温で2時間攪拌した。1 N HCl 溶液を添加して反応溶液を中和した。混合物を酢酸エチル (10 mL×3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、表題生成物 (400 mg、粗生成物) を白色固体として得た。

【1560】

G. tert-ブチル (4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)カルバメート及びジ-tert-ブチル (4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)カルバメートの混合物，155g

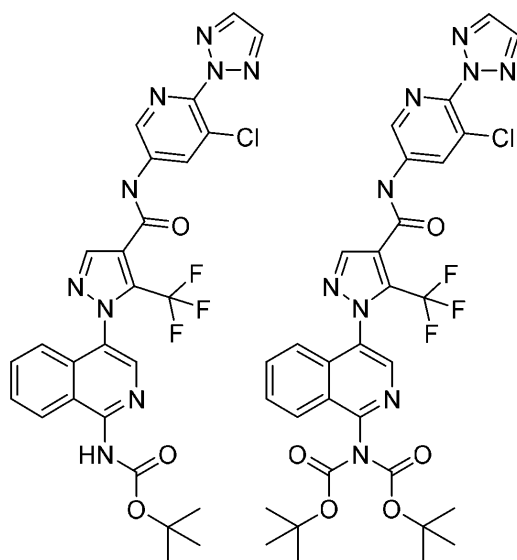
【1561】

30

40

50

【化 4 9 9】



, 155 g

10

【1562】

オキシ塩化リン (63.18 μ L、0.68 mmol) を、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中の 1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、155f (150 mg、0.15 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (86.18 mg、0.44 mmol)、ピリジン (274.09 μ L、3.39 mmol) の混合物の溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。5 mL の水を混合物に添加した。飽和 NaHCO_3 を添加して反応混合物の pH を 7~8 に調整した。混合物を CH_2Cl_2 (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 544.2。

20

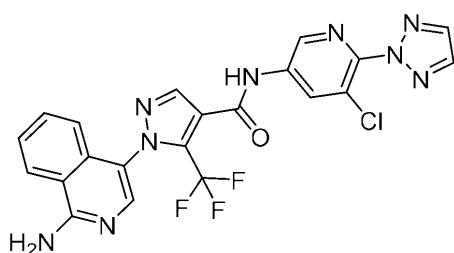
30

【1563】

H. 1-((1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 155

【1564】

【化 5 0 0】



40

【1565】

CH_2Cl_2 (2.6 mL) 中の tert-ブチル (4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)カルバメート及び tert-ブチル (4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフ

50

ルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン-1-イル) カルバメート, 155 g (180 mg, 0.12 mmol)、並びにジオキサン (4 N、1.3 mL) 中 HCl の混合物の溶液を室温で2時間攪拌した。水 (5 mL) を混合物に添加した。飽和 NaHCO₃ を添加して反応混合物の pH を 7~8 に調整した。混合物を CH₂Cl₂ (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Mg₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (14%~44% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (100 mg, 70.2%) を得た。LCMS (ESI) m/z M+1 : 499.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.04 (d、J=8.16 Hz、1H)、7.87 (t、J=7.50 Hz、1H)、7.97-8.03 (m、1H)、8.16 (s、2H)、8.33 (s、1H)、8.64-8.75 (m、3H)、8.90 (d、J=2.20 Hz、1H)、9.57 (br s、2H)、11.48 (s、1H)。

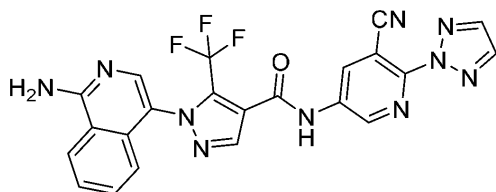
【1566】

(実施例 156)

1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 156

【1567】

【化501】



【1568】

A. tert-ブチル (4 - (4 - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン-1-イル) カルバメート及び tert-ブチル (4 - (4 - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン-1-イル) カルバメートの混合物, 156a

【1569】

10

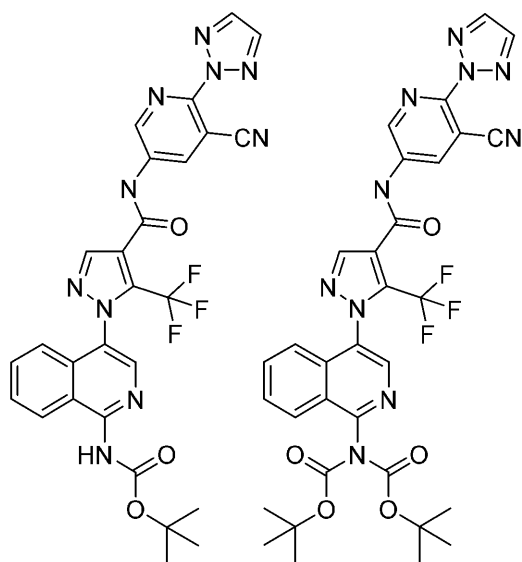
20

30

40

50

【化502】



, 156a

【1570】

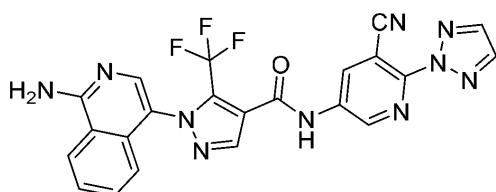
オキシ塩化リン (97.104 μ L、1.042 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 1- (1- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び 1- (1- (ジ-tert-ブトキシカルボニル) アミノ) イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸、155f (220 mg、0.22 mmol)、5-アミノ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル (145.46 mg、0.71 mmol)、ピリジン (421.29 μ L、5.21 mmol) の混合物の溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水 (5 mL) を混合物に添加した。飽和 NaHCO_3 を添加して、反応混合物の pH を 7~8 に調整した。混合物を CH_2Cl_2 (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、粗生成物 (300 mg) を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 535.1。

【1571】

B. 1- (1-アミノイソキノリン-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 156

【1572】

【化503】



【1573】

CH_2Cl_2 (2.6 mL) 中の tert-ブチル (4- (4- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン-1-イル) カルバメート及びジ-tert-ブチル (4- (4- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン-1-イル) カルバメート、156aの混合物 (300 mg、0.20 mmol) 並びにジオキサン中 HCl (4 N

、1.3 mL)を室温で2時間攪拌した。水(5 mL)を混合物に添加した。飽和NaHCO₃を添加して、反応混合物のpHを7~8に調整した。混合物をCH₂Cl₂(5 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Mg₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC(25%~55%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物(115 mg、49.3%)を得た。LCMS(ESI)m/z M+1: 491.1; ¹H NMR(400 MHz、アセトニトリル-d₃) δ ppm 9.06 (br s、1H)、8.83 (d、J=1.76 Hz、1H)、8.47 (d、J=8.38 Hz、1H)、8.38 (s、1H)、8.11 (br s、2H)、7.98-8.05 (m、2H)、7.86-7.95 (m、1H)、7.69 (s、1H)、7.21 (d、J=8.38 Hz、1H)。

10

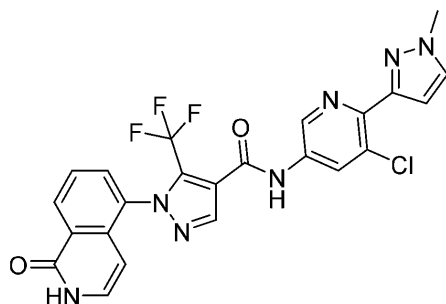
【1574】

(実施例157)

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物157

【1575】

【化504】



20

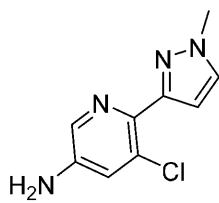
【1576】

A. 5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-アミン, 157a

30

【1577】

【化505】



, 157a

【1578】

40

Pd₂(dba)₃(176.56 mg、0.19 mmol)及びXphos(183.83 mg、0.39 mmol)を、ジオキサン/H₂O(6/1, 20 mL)中の6-ブロモ-5-クロロピリジン-3-アミン(800 mg、3.86 mmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1203.52 mg、5.78 mmol)、及びK₃PO₄(2.456 g、11.57 mmol)の溶液にN₂雰囲気下で添加した。混合物を100℃で一晩攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル100/0~0/100)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、157a(530 mg、収率59.0%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI)m/z M+1: 20

50

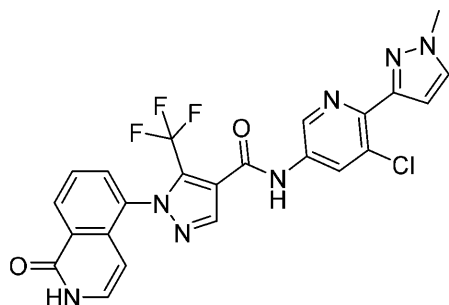
9. 1.

【1579】

B. N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物157

【1580】

【化506】



10

【1581】

オキシ塩化リン (115.35 μ L、1.24 mmol) を、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (400 mg、1.24 mmol)、5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-アミン (344.28 mg、1.49 mmol)、ピリジン (1000.9 μ L、12.38 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水 (5 mL) を混合物に添加し、飽和 NaHCO_3 を添加して、反応混合物の pH を7~8に調整した。混合物を CH_2Cl_2 (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC (29%~59% (v/v) CH_3CN 及び0.05% HCl を含む H_2O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (190 mg、29.0%) を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 513.9。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.94 (s、3H)、5.67 (d、 $J=7.28$ Hz、1H)、6.78 (d、 $J=2.21$ Hz、1H)、7.30 (t、 $J=6.50$ Hz、1H)、7.68 (t、 $J=7.83$ Hz、1H)、7.80 (d、 $J=2.20$ Hz、1H)、7.95 (d、 $J=7.28$ Hz、1H)、8.42-8.48 (m、2H)、8.56 (s、1H)、8.88 (d、 $J=1.98$ Hz、1H)、11.13 (s、1H)、11.64 (br d、 $J=5.51$ Hz、1H)。

20

30

【1582】

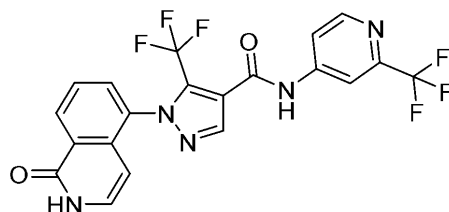
(実施例158)

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物158

40

【1583】

【化507】



【1584】

50

オキシ塩化リン（6.64 g、43.3 mmol）を、ピリジン（50 mL）中の1-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（7.60 g、21.7 mmol）、2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-アミン（3.51 g、21.7 mmol）の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃（500 mL）を添加した。混合物をCH₂Cl₂（500 mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取HPLC（5%～60%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製した。所望の画分を回収し、NaHCO₃水溶液（10%）でpH 7～8に調整した。有機溶媒を減圧下で濃縮し、白色固体を形成した。固体を回収し、水（3×300 mL）で洗浄して、乾燥して、表題化合物（5.90 g、58.1%）を得た。LCMS（ESI）m/z M+1: 467.9; ¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 5.66（d、J=7.28 Hz、1H）、7.25–7.32（m、1H）、7.67（t、J=7.83 Hz、1H）、7.94（d、J=7.28 Hz、1H）、7.99（dd、J=5.62、1.65 Hz、1H）、8.26（d、J=1.76 Hz、1H）、8.44（d、J=8.16 Hz、1H）、8.56（s、1H）、8.70（d、J=5.51 Hz、1H）、11.35（s、1H）、11.64（br d、J=5.29 Hz、1H）。

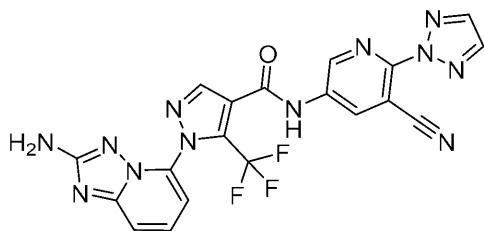
【1585】

（実施例159）

1-（2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル）-N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物159

【1586】

【化508】

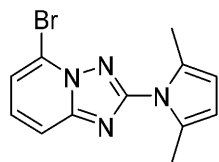


【1587】

A. 5-ブromo-2-（2, 5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン，159a

【1588】

【化509】



，159a

【1589】

ヘキサン-2, 5-ジオン（428.6 mg、3.76 mmol）を、トルエン（5 mL）中の5-ブromo-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン（400 mg、1.88 mmol）及び酢酸（215 μL）の溶液に添加した。混合物を155℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／

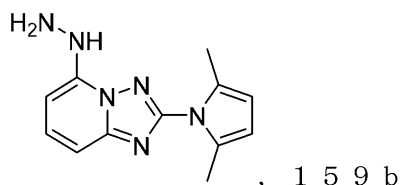
0～40／60)により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、5-ブromo-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン黄色固体として得た(500mg、91%)。LC-MS:(ES、m/z):[M+1]⁺292.9。

【1590】

B. 2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-5-ヒドラジニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン, 159b

【1591】

【化510】



【1592】

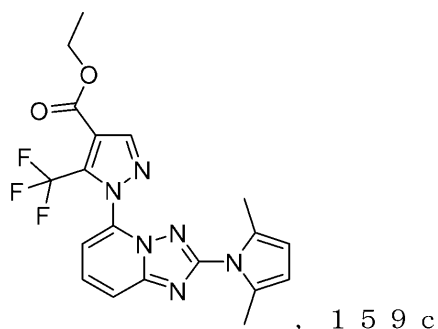
ヒドラジン-水和物(1mL)中の5-ブromo-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(500mg、1.72mmol)を80℃で一晩撹拌した。固体を濾過し、水(2mL×3)で洗浄した。固体を回収し、乾燥して、2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-5-ヒドラジニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン白色固体として得た(416mg、粗生成物)。

【1593】

C. エチル1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 159c

【1594】

【化511】



【1595】

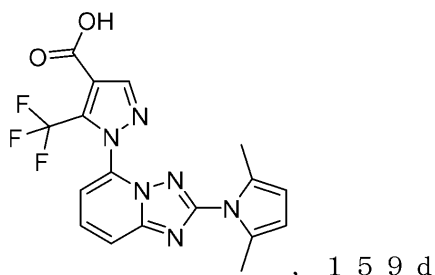
エチル(Z)-2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f(824.8mg、3.43mmol)を、エタノール(5mL)中の2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-5-ヒドラジニル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(416mg、1.72mmol)の溶液に添加した。混合物を80℃で終夜撹拌した。混合物を濾過して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル100/0～0/100)により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、エチル1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを黄色固体として得た(650mg、90%)。LC-MS:(ES、m/z):[M+1]⁺419.1。

【1596】

D. 1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 159d

【1597】

【化512】



10

【1598】

水酸化リチウム-水和物 (49.7mg、1.2mmol) を、エタノール/水 (2:1、3mL) 中のエチル 1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (330mg、0.79mmol) に添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を2mLの水に溶解し、1M HClを添加してpHを6~7に調整した。混合物を酢酸エチル (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を白色固体として得た (307mg、粗生成物)。

20

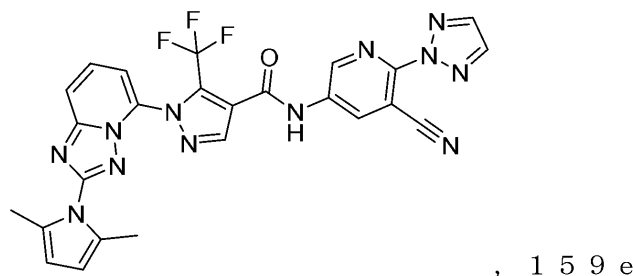
【1599】

E. N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 159e

30

【1600】

【化513】



40

【1601】

ジクロロメタン (2mL) 中の 1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (300mg、0.77mmol)、5-アミノ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 7b (172mg、0.922mmol)、及びピリジン (622μL、7.69mmol) の溶液に、POCl₃ (143.3μL、1.54mmol) を滴下して添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。水 (5mL) に混合物に添加し、飽和NaHCO₃水溶液 (20mL) を添加し、pHを7~8に調整した。混合物をジクロロメタン (5mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過

50

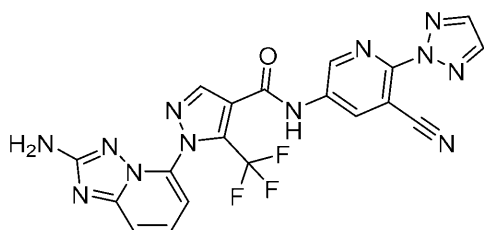
し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル（100／0～0／100））により精製して、N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（2-（2, 5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（260mg、60%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 2.16（s、6H）、5.86（s、2H）、7.94（d、J=6.61Hz、1H）、8.03（t、J=8.27Hz、1H）、8.25（d、J=9.04Hz、1H）、8.31（s、2H）、8.74（s、1H）、8.89（d、J=2.43Hz、1H）、9.08（d、J=2.43Hz、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺558.9。

【1602】

F. 1-（2-アミノ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル）-N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物159

【1603】

【化514】



【1604】

TFA（2mL）及びジオキサン／水（4：1，4mL）中のN-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（2-（2, 5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（200mg、0.357mmol）の溶液を70℃で5時間攪拌した。飽和NaHCO₃を混合物に添加してpHを7～8に調整した。水相を酢酸エチル（5mL×3）で抽出した。分離した有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー（25%～55%（v/v）CH₃CN及び10mM NH₄HCO₃を含むH₂O）により精製して、1-（2-アミノ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-5-イル）-N-（5-シアノ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（12mg、収率7%）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 7.46（dd、J=5.95、2.20Hz、1H）、7.65-7.74（m、2H）、8.31（s、2H）、8.77（s、1H）、8.93（d、J=2.20Hz、1H）、9.17（d、J=2.43Hz、1H）、11.55（s、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺558.9。

【1605】

（実施例160）

N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-3-フルオロ-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物160

【1606】

10

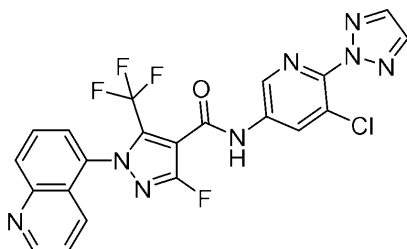
20

30

40

50

【化 5 1 5】



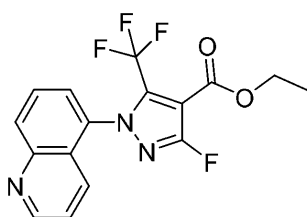
【1 6 0 7】

10

A. エチル 3-フルオロ-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 1 6 0 a

【1 6 0 8】

【化 5 1 6】



, 1 6 0 a

20

【1 6 0 9】

エチル 1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 1 3 b (1 g、2.98 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に溶解し、フッ化銀 (II) (2.18 g、14.9 mmol) を添加した。反応混合物を、60℃で 16 時間攪拌しながら暗所に保持した。反応物を珪藻土を通して濾過し、CH₃CN (200 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、3-フルオロ-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを黄色固体として得た (30 mg)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 354.0。

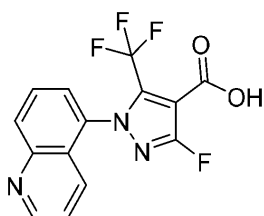
30

【1 6 1 0】

B. 3-フルオロ-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 1 6 0 b

【1 6 1 1】

【化 5 1 7】



, 1 6 0 b

40

【1 6 1 2】

エチル 3-フルオロ-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (30 mg、0.035 mmol) を THF (2 mL) 及び水 (2 mL) に溶解し、水酸化リチウム (8.41 mg、0.35 mmol) を添加した。反応混合物を 30℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、3-フルオロ-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を白色固体として得た (30 mg、73.5%)。LC-MS:

50

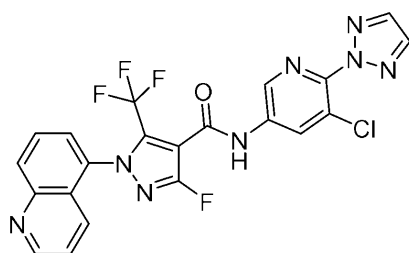
(ES、m/z) : [M+1]⁺ 325.9。

【1613】

C. N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -3-フルオロ-1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物160

【1614】

【化518】



10

【1615】

ジクロロメタン (10 mL) 中の3-フルオロ-1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (30 mg、HPLCにより純度30%、0.026 mmol)、5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-アミン, 1j (7.6 mg、0.038 mmol)、及びピリジン (133.8 mg、1.69 mmol) の溶液に、POCl₃ (86.5 mg、0.56 mmol) を滴下して添加した。混合物を25℃で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃ (20 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (30 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物を得た。次いで、粗生成物を分取HPLC (37%~57% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製して、N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -3-フルオロ-1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.5 mg、18.7%) を得た。¹H NMR (400 MHz、アセトニトリル-d₃) δ ppm 9.75 (br s、1H)、9.06 (d、J=2.8 Hz、1H)、8.82 (d、J=2.3 Hz、1H)、8.63 (d、J=2.3 Hz、1H)、8.37 (d、J=8.5 Hz、1H)、8.02 (s、2H)、7.96-7.91 (m、1H)、7.90-7.84 (m、2H)、7.63 (dd、J=4.1、8.7 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z) : [M+1]⁺ 502.9。

20

30

【1616】

(実施例161)

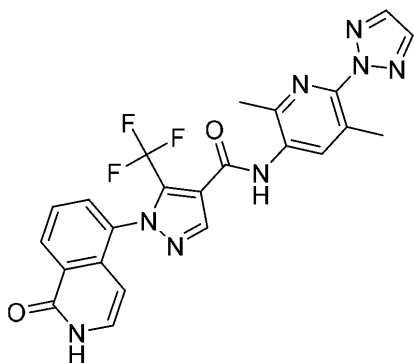
N- (2, 5-ジメチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物161

【1617】

40

50

【化 5 1 9】



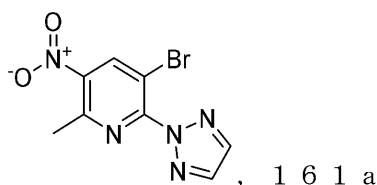
10

【1 6 1 8】

A. 3-ブロモ-6-メチル-5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン, 161a

【1 6 1 9】

【化 5 2 0】



20

【1 6 2 0】

3-ブロモ-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン (4.0 g、15.9 mmol) 及び 1H-1,2,3-トリアゾール (1.43 g、20.7 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3.30 g、23.9 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (100 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を紫色油状物として得た。油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 85/15) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を紫色固体として得た (2.5 g、収率 55.3%,)。

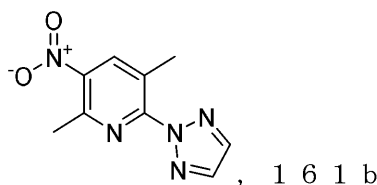
30

【1 6 2 1】

B. 2,5-ジメチル-3-ニトロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン, 161b

【1 6 2 2】

【化 5 2 1】



40

【1 6 2 3】

3-ブロモ-6-メチル-5-ニトロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン (1.0 g、3.52 mmol) 及びメチルボロン酸 (316.1 mg、5.28 mmol) をジオキサン (20 mL) に溶解し、二酢酸パラジウム (79.0 mg、0.35 mmol)、キサントホス (407.4 mg、0.70 mmol)、及び炭酸カリウム (973 mg、7.04 mmol) を添加し、反応混合物を N₂ で 1 分間パー

50

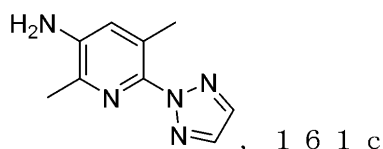
ジした。反応混合物を100℃で16時間攪拌し、次いで濾過し、残留物をEtOAc (50 mL×3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル100/0~40/60) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (700 mg、90.7%)。

【1624】

C. 2, 5-ジメチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 161c

【1625】

【化522】



【1626】

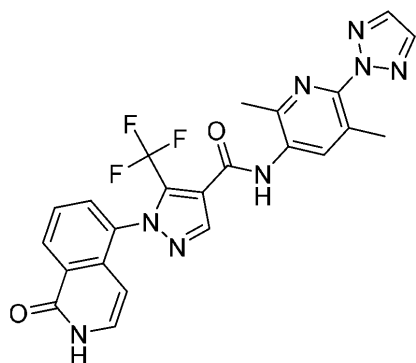
2, 5-ジメチル-3-ニトロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン (200 mg、3.19 mmol)、鉄 (1.07 g、19.2 mmol)、NH₄Cl (1.03 g、19.2 mmol) をTHF (20 mL) 及び水 (20 mL) の混合物に添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドをEtOAc (50 mL×3) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固し、表題化合物を黄色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル100/0~40/60) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た (360 mg、59.6%)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 7.82 (s、2H)、6.91 (s、1H)、3.78 (br s、2H)、2.42 (s、3H)、2.20 (s、3H)。

【1627】

D. N-(2, 5-ジメチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物161

【1628】

【化523】



【1629】

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (213.2 mg、0.66 mmol)、2, 5-ジメチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (150 mg、0.79 mmol)、及びピリジン (522.5 mg、6.61 mmol) の溶液に、POCl₃ (304 mg、1.98 m

mol) を滴下して添加した。混合物を 25℃で 4 時間攪拌し、40℃で 3 時間攪拌した。30mL の飽和 NaHCO₃ を添加し、CH₂Cl₂ (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物を得た。次いで、粗生成物を分取 HPLC (33%~63% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製して、生成物 (190mg、57.4%) を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.60 (br d、J=5.7Hz、1H)、10.44 (s、1H)、8.50 (s、1H)、8.42 (d、J=7.9Hz、1H)、8.11 (s、2H)、8.02 (s、1H)、7.95-7.89 (m、1H)、7.65 (t、J=7.9Hz、1H)、7.28 (dd、J=6.1、7.2Hz、1H)、5.67 (d、J=7.3Hz、1H)、2.47 (br s、3H)、2.19 (s、3H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 495.0。

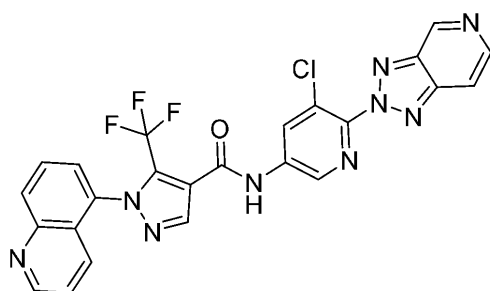
【1630】

(実施例 162 及び実施例 163)

N-(6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 162

【1631】

【化 524】

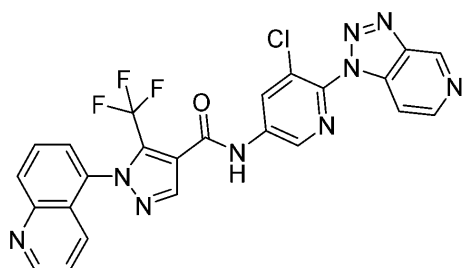


かつ

N-(6-(1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 163

【1632】

【化 525】



【1633】

A. 2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン及び 1-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジンの混合物、162a

【1634】

10

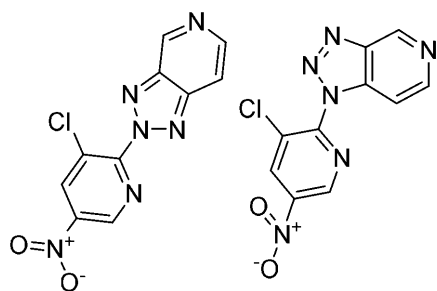
20

30

40

50

【化 5 2 6】



, 162a

10

【1635】

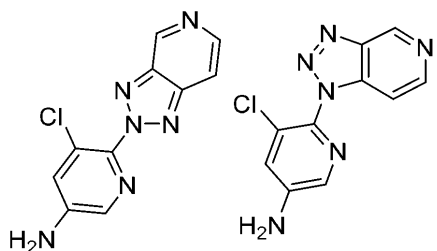
3H-[1, 2, 3]ピリジン[4, 5-c]ピリジン(0.62g、5.18mmol)を、アセトニトリル(20mL)中2, 3-ジクロロ-5-ニトロピリジン(1g、5.18mmol)及び炭酸カリウム(3.58g、25.9mmol)の混合物に添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濾過した。溶液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:0~石油エーテル/酢酸エチル=0:1)により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た(580mg、40%)。

【1636】

B. 6-(2H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-アミン及び6-(1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-3-アミンの混合物, 162b

【1637】

【化 5 2 7】



, 162b

30

【1638】

鉄(0.535g、9.58mmol)及び塩化アンモニウム(0.512g、9.58mmol)を、THF(20mL)、水(10mL)、及びメタノール(10mL)中の2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン及び1-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン(530mg、0.958mmol)の混合物に添加した。反応物を80℃で2時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドをEtOAc(20mL×2)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固し、粗生成物を褐色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル100/0~0/100)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た(330mg、69.8%)。

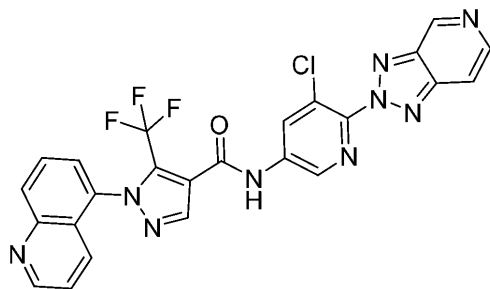
【1639】

C. N-(6-(2H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物162

【1640】

50

【化 5 2 8】

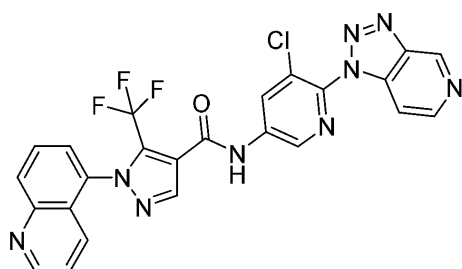


10

及びN-(6-(1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物163

【1641】

【化 5 2 9】



20

【1642】

POCl_3 (0.49 mL、5.36 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-アミン及び6-(1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-3-アミン (330 mg、1.34 mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (493.9 mg、1.61 mmol)、並びにピリジン (0.54 mL、6.70 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 (20 mL) を混合物に添加した。混合物を酢酸エチル (30 mL×2) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相HPLC (27%~57% (v/v) CH_3CN 及び0.05% HCl を含む H_2O) により精製して、N-(6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物162 (340 mg、47.3%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.73 (1H、s)、9.87 (1H、s)、9.06-9.12 (2H、m)、8.87 (1H、d、 $J=2.20$ Hz)、8.77 (1H、d、 $J=5.95$ Hz)、8.75 (1H、s)、8.36 (1H、d、 $J=8.60$ Hz)、8.07 (1H、d、 $J=5.51$ Hz)、7.98-8.03 (1H、m)、7.94-7.98 (1H、m)、7.69-7.76 (2H、m)。LC-MS: (ES、m/z): $[M+1]^+ 535.9$; 及び

30

N-(6-(1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物163 (70 mg、9.4%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.77 (1H、s)、9.53 (1H、d、 $J=0.88$ Hz)、9.08-9.18 (2H、m)、8.88 (1H、d、 $J=2.21$ Hz)、8.78 (1H、s)、8.70 (1H、d、 $J=5.95$ Hz)、8.37-8.44 (2H、m)、7.98-8.09 (2H、m)、7.

40

50

83-7.89 (1H, m)、7.75-7.82 (1H, m)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 535.9。

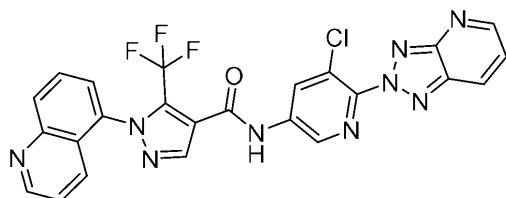
【1643】

(実施例164及び実施例165)

N-(6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物164

【1644】

【化530】

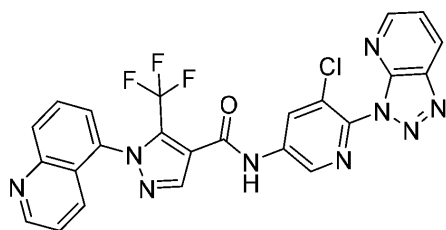


10

及びN-(6-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物165

【1645】

【化531】



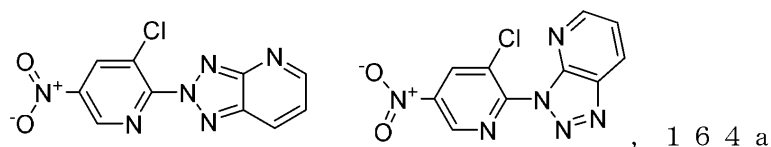
20

【1646】

A. 2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン及び3-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジンの混合物, 164a

【1647】

【化532】



30

【1648】

1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン (3.5 g、18.14 mmol) を、アセトニトリル (50 mL) 中の2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (2.18 g、18.14 mmol) 及び炭酸カリウム (7.5 g、54.41 mmol) の混合物に添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~石油エーテル/酢酸エチル=70:30) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (4.2 g、83.7%)。

40

【1649】

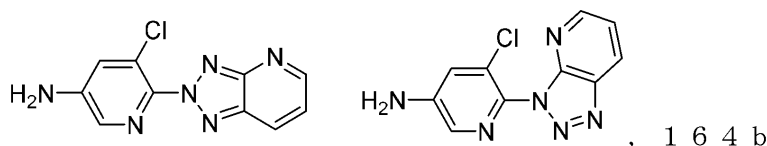
B. 6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-アミン及び6-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]

50

】ピリジン-3-イル)-5-クロロピリジン-3-アミンの混合物, 164b

【1650】

【化533】



【1651】

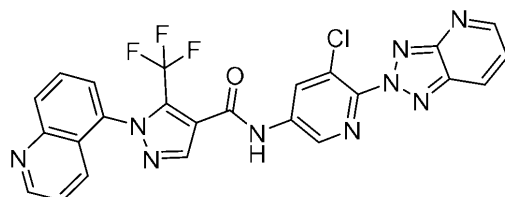
鉄(2.02g、36.1mmol)及び塩化アンモニウム(1.93g、36.1mmol)を、THF(40mL)、水(10mL)及びメタノール(20mL)中の2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン及び3-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン(4.0g、7.23mmol)の混合物に添加した。反応物を80℃で2時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドをEtOAc(20mL×3)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固し、粗生成物を褐色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル10:1~1:1)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た(3.2g、86.1%)。

【1652】

C.N-(6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物164

【1653】

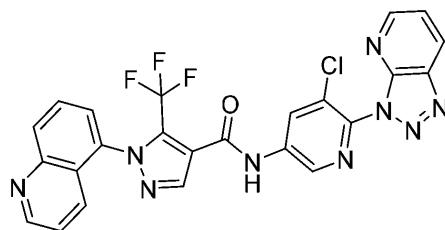
【化534】



及びN-(6-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物165

【1654】

【化535】



【1655】

POCl₃(239mg、1.56mmol)を、ジクロロメタン(8mL)中の6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-アミン及び6-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-5-クロロピリジン-3-アミン(200mg、0.39mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボ

ン酸, 3b (143.5 mg、0.47 mmol)、並びにピリジン (185 mg、2.34 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 20℃で 4 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を混合物に添加した。混合物をジクロロメタン (20 mL×3) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを逆相 HPLC (35%~65% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製して、N-(6-(2H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 164 (35.7, 16.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.44 (s、1H)、9.06 (br s、1H)、8.98 (s、1H)、8.84 (br d、J=3.7 Hz、1H)、8.78 (s、1H)、8.63 (s、1H)、8.35 (br dd、J=8.2、16.5 Hz、2H)、8.01-7.88 (m、2H)、7.76-7.59 (m、3H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 535.9; 及び

N-(6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 165 (21 mg、9.6%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.51 (s、1H)、9.08 (dd、J=2.2、3.5 Hz、1H)、9.02 (d、J=2.2 Hz、1H)、8.84-8.75 (m、3H)、8.68 (s、1H)、8.35 (d、J=8.2 Hz、1H)、8.02-7.94 (m、2H)、7.73-7.68 (m、2H)、7.64 (dd、J=4.6、8.4 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 535.9。

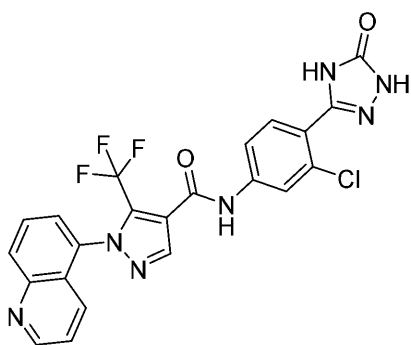
【1656】

(実施例 166)

N-(3-クロロ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 166

【1657】

【化 536】

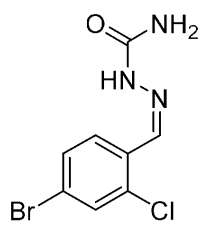


【1658】

A. 2-(4-ブロモ-2-クロロベンジリデン)ヒドラジン-1-カルボキサミド, 166a

【1659】

【化 537】



Br, Cl, 166a

【1660】

メタノール（50 mL）及び水（50 mL）中の4-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒド（5.0 g、22.78 mmol）、酢酸ナトリウム（3.74 g、45.57 mmol）、ヒドラジンカルボキサミド（1.71 g、22.78 mmol）の溶液を50℃で5時間撹拌した。混合物を温度に冷却し、濾過した。固体を酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。固体を乾燥して、生成物を白色固体として得た（3 g、47.6%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 6.63（br s、2H）、7.54（dd、J=8.60、1.76 Hz、1H）、7.75（d、J=1.98 Hz、1H）、8.12–8.19（m、2H）、10.55（s、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+]⁺ 277.9。

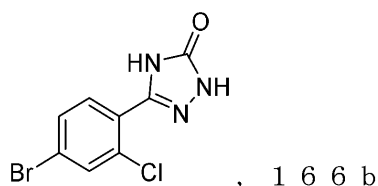
10

【1661】

B. 5-（4-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン, 166b

【1662】

【化538】



20

【1663】

臭素（931.5 μL、18.1 mmol）を、酢酸（15 mL）中の2-（4-ブロモ-2-クロロベンジリデン）ヒドラジン-1-カルボキサミド（2.0 g、7.23 mmol）の溶液に滴下して添加した。混合物を80℃で3時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、TMEB（60 mL）を混合物に添加し、10分間撹拌した。混合物を濾過し、固体を乾燥して、生成物を白色固体として得た（1 g、50%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+]⁺ 275.9。

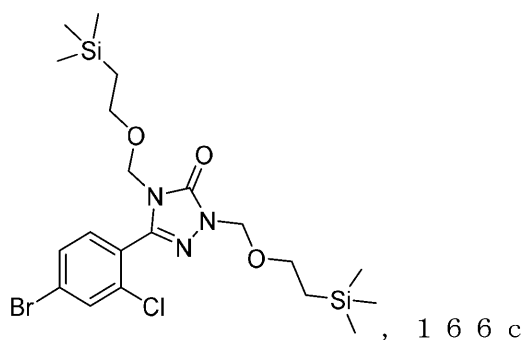
【1664】

C. 5-（4-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,4-ビス（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン, 166c

30

【1665】

【化539】



40

【1666】

水素化ナトリウム（437.1 mg、10.93 mmol）を、DMF（10 mL）中の5-（4-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン（1.0 g、3.64 mmol）の溶液に0℃で1回で添加した。0℃で1時間撹拌した後、（2-（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（2.579 mL、14.57 mmol）を混合物に滴下して添加した。反応物を、室温で一晩撹

50

拌した。水（20 mL）を添加し、反応物及び水層を酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。分離した有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／0～50／50）により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を無色油状物として得た（400 mg、収率21%）。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ ppm-0.05--0.02（m、9 H）、-0.01-0.01（m、9 H）、0.80-0.87（m、2 H）、0.94-1.00（m、2 H）、3.52-3.59（m、2 H）、3.68-3.74（m、2 H）、4.95（s、2 H）、5.25（s、2 H）、7.40（d、J=8.16 Hz、1 H）、7.54（dd、J=8.27、1.87 Hz、1 H）、7.70（d、J=1.76 Hz、1 H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺536.2。

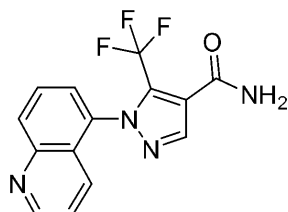
10

【1667】

D. 1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、166d

【1668】

【化540】



20

, 166d

【1669】

HBTU（1.65 g、4.35 mmol）を、DMF（15 mL）中の1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、3b（0.89 g、2.90 mmol）、塩化アンモニウム（775 mg、14.5 mmol）、DIEA（2.46 mL、14.5 mmol）の混合物に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。水（20 mL）を反応溶液に添加した。水層を酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／0～0／100）により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（600 mg、収率65%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺307.0。

30

【1670】

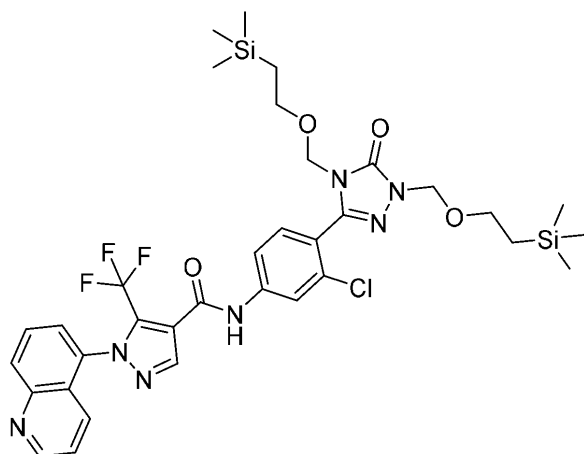
E. N-（3-クロロ-4-（5-オキソ-1,4-ビス（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、166e

【1671】

40

50

【化 5 4 1】



【1 6 7 2】

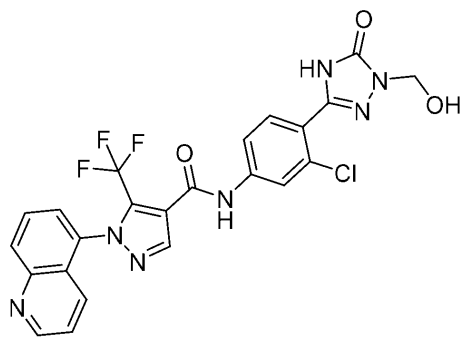
Pd(OAc)₂ (15.95 mg、0.071 mmol) 及びキサントホス (41.1 mg、0.071 mmol) を、ジオキサン (5 mL) 中の 5-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-2,4-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (380 mg、0.71 mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (293 mg、0.92 mmol)、及び炭酸セシウム (810 mg、2.49 mmol) の溶液に N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を 100℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~0/100) により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (480 mg、収率 76%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 760.1。

【1 6 7 3】

F.N-(3-クロロ-4-(1-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 166 f

【1 6 7 4】

【化 5 4 2】



【1 6 7 5】

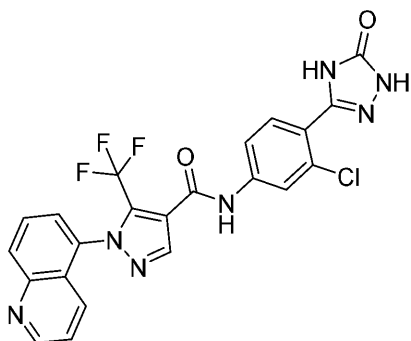
TFA/DCM (1:2、1.5 mL) 中の N-(3-クロロ-4-(5-オキソ-1,4-ビス((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (400 mg、0.45 mmol) を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得て、次の工程に直接使用した。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 531.0。

【1676】

G. N-(3-クロロ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物166

【1677】

【化543】



10

【1678】

メタノール (5 mL) 中の N-(3-クロロ-4-(1-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (386 mg、0.525 mmol) 及び TEA (1061 mg、10.49 mmol) を 50℃ で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー (20%~50% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製し、生成物を白色固体として得た (120 mg、収率 45.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58-7.71 (m, 3H)、7.77 (dd, J=8.60, 1.98 Hz, 1H)、7.88-7.93 (m, 1H)、7.94-8.00 (m, 1H)、8.06 (d, J=1.98 Hz, 1H)、8.33 (d, J=8.38 Hz, 1H)、8.54 (s, 1H)、9.06 (dd, J=4.08, 1.65 Hz, 1H)、10.93 (br s, 1H)、11.77 (br s, 2H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 489.9。

20

30

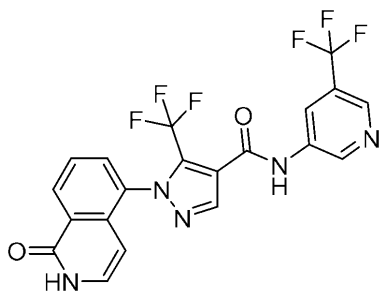
【1679】

(実施例167)

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物167

【1680】

【化544】



40

【1681】

ピリジン (3 mL) 中の 1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (345.9 mg、0.888 mmol) 及び 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (120

50

mg、0.74 mmol) の溶液に、 POCl_3 (227 mg、1.48 mmol) を滴下して添加した。混合物を 25℃で4時間攪拌し、40℃で3時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 を添加して pH を 7~8 に調整し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。次いで、粗生成物を分取 HPLC (37%~57% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% HCl を含む H_2O) により精製して、1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (130 mg、37%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.67 (d、 $J=7.28$ Hz、1H)、7.26-7.31 (m、1H)、7.68 (t、 $J=7.94$ Hz、1H)、7.94 (d、 $J=7.50$ Hz、1H)、8.44 (d、 $J=7.94$ Hz、1H)、8.53 (s、1H)、8.60 (s、1H)、8.75 (s、1H)、9.12 (s、1H)、11.18 (s、1H)、11.64 (br d、 $J=4.63$ Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): $[\text{M}+1]^+ 467.9$ 。

【1682】

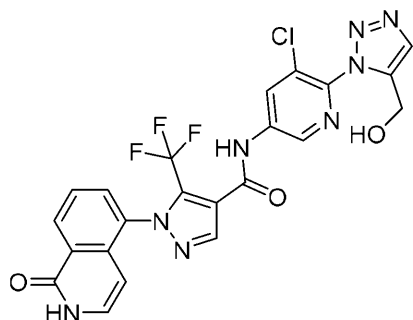
(実施例 168)

N-(5-クロロ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

、化合物 168

【1683】

【化 545】

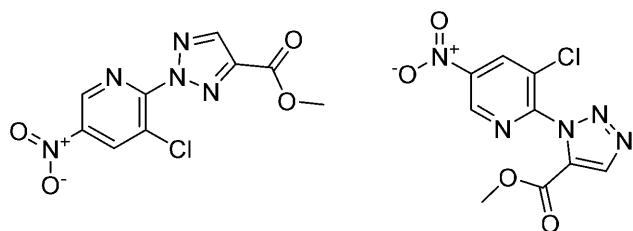


【1684】

A. メチル 2-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート及びメチル 1-(3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレートの混合物, 168a

【1685】

【化 546】



, 168a

【1686】

MeCN (30 mL) 中の炭酸カリウム (10.0 g、72.5 mmol) を、2,3-ジクロロ-5-ニトロピリジン (7.0 g、36.3 mmol) 及びメチル 1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (4.61 g、36.3 mmol) の溶液

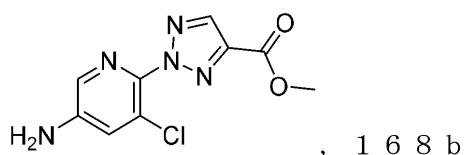
に添加した。混合物を 60℃で 16 時間反応させた。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～石油エーテル／酢酸エチル＝40：60）により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（8.8 g、収率 42.8）。

【1687】

B. メチル 2-（5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 168b

【1688】

【化547】

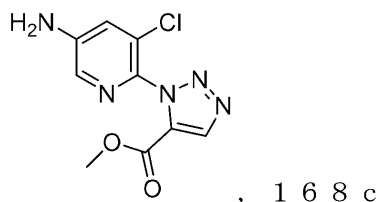


かつ

メチル 1-（5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート, 168c

【1689】

【化548】



【1690】

メチル 2-（3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート及びメチル 1-（3-クロロ-5-ニトロピリジン-2-イル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート（8.8 g、15.5 mmol）の混合物を、THF（30 mL）及び水（15 mL）中の鉄（8.66 g、155.1 mmol）、NH₄Cl（8.30 g、155.1 mmol）の混合物に添加した。反応物を 60℃で 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1～酢酸エチル）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、メチル 2-（5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 168c（1.80 g、45.7%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ ppm 3.98（s、3H）、4.21（s、2H）、7.16（d、J＝2.51 Hz、1H）、7.90（d、J＝2.51 Hz、1H）、8.26-8.33（m、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+]⁺ 254.0；及び

黄色固体としてのメチル 1-（5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート, 168d（1.10 g、28.0%）、¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ ppm 3.99（s、3H）、4.33（br s、2H）、7.20（d、J＝2.51 Hz、1H）、7.91（d、J＝2.76 Hz、1H）、8.48（s、1H）、8.46-8.53（m、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+]⁺ 254.0。

【1691】

D. メチル 1-（3-クロロ-5-（1-（1-メトキシイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-

10

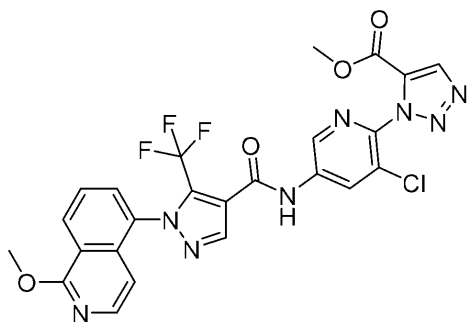
20

30

40

50

イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート, 168e
 【1692】
 【化549】



, 168e

10

【1693】

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.10 g、3.26 mmol)、メチル 1-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (910 mg、3.59 mmol)、及びピリジン (774 mg、9.79 mmol) の溶液に、POCl₃ (600 mg、3.91 mmol) を滴下して添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、20 mL の飽和 NaHCO₃ を添加した。反応混合物を CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。次いで、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) により精製して、生成物 (1.10 g、52.1%) を得た。LC-MS : (ES, m/z) : [M+1]⁺ 573.1。

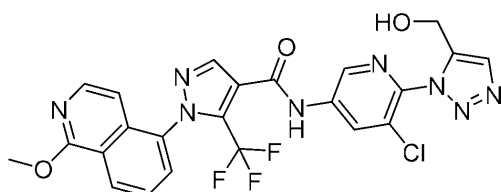
20

【1694】

E. N-(5-クロロ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 168f

【1695】

【化550】



, 168f

30

【1696】

LiAlH₄ (61.6 mg、1.62 mmol) を THF (10 mL) 中のメチル 1-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (300 mg、0.46 mmol) の溶液に 0℃ でゆっくりと添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (61 μL) を 0℃ で混合物に添加し、混合物を 10 分間攪拌した。NaOH (61 μL、水中 15%) を 0℃ で混合物に添加し、混合物を 10 分間攪拌した。追加の水 (183 μL) を 0℃ で混合物に添加し、混合物を 10 分間攪拌した。MgSO₄ を混合物に添加し、混合物を濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た (180 mg、収率 61.2%)。LC-MS : (ES, m/z) : [M+1]⁺ 545.1。

40

【1697】

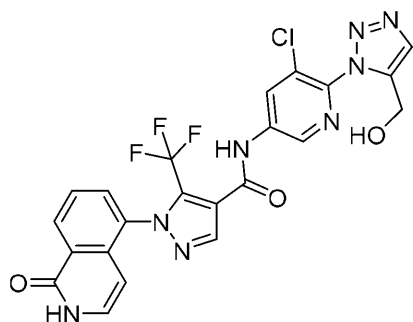
F. N-(5-クロロ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1, 2, 3-トリア

50

ゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物168

【1698】

【化551】



10

【1699】

イソプロパノール(4mL)中のN-(5-クロロ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(180mg、0.28mmol)を濃HCl(2mL)に添加し、反応物を60℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー(12%~42%(v/v)CH₃CN及び0.05%HClを含むH₂O)により精製し、純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た(36mg、収率23.9%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 4.65(s, 2H)、5.67(d, J=7.28Hz, 1H)、7.31(t, J=6.53Hz, 1H)、7.68(t, J=7.78Hz, 1H)、7.96(d, J=7.28Hz, 1H)、8.42-8.50(m, 2H)、8.54-8.73(m, 2H)、8.90(br s, 1H)、11.27-11.47(m, 1H)、11.65(br d, J=5.02Hz, 1H)。LC-MS:(ES, m/z):[M+1]⁺530.9。

20

30

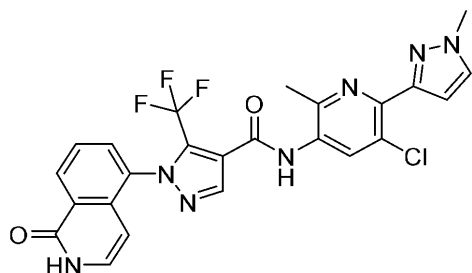
【1700】

(実施例169)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物169

【1701】

【化552】



40

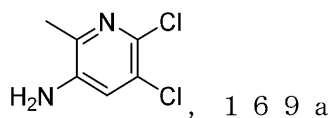
【1702】

A. 5,6-ジクロロ-2-メチルピリジン-3-アミン, 169a

【1703】

50

【化 5 5 3】



【1704】

鉄（0.811 g、14.5 mmol）及び塩化アンモニウム（0.775 g、14.5 mmol）を、メタノール（20 mL）、THF（40 mL）、及び水（10 mL）中の2,3-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン（0.60 g、2.90 mmol）の混合物に添加した。混合物を60℃で2時間撹拌した。酢酸エチル（100 mL）を混合物に添加した。固体を濾過により回収した。残留物を酢酸エチル（100×3 mL）で洗浄した。濾液を回収し、減圧下で濃縮した。10% NaHCO₃（100 mL）を混合物に添加し、混合物を酢酸エチル（100 mL×2）で抽出した。有機相を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を除去して、生成物を黄色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～石油エーテル／酢酸エチル＝0：1）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（0.45 g、収率88%）。

10

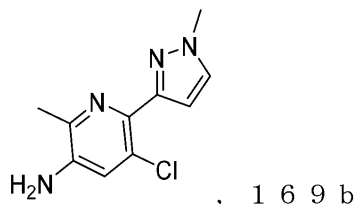
【1705】

B. 5-クロロ-2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-アミン, 169b

20

【1706】

【化 5 5 4】



【1707】

ジクロロメタン（113 mg、0.14 mmol）と錯体を形成した〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）を、ジオキサン／水（3：1, 10 mL）中の5,6-ジクロロ-2-メチルピリジン-3-アミン（350 mg、1.98 mmol）、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（535 mg、2.57 mmol）、及び酢酸カリウム（582 mg、5.93 mmol）の溶液にN₂雰囲気下で100℃で一晩添加した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 100／0～0／100）により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（315 mg、収率72%）。LC-MS：（ES, m/z）：[M+1]⁺ 222.9。

30

40

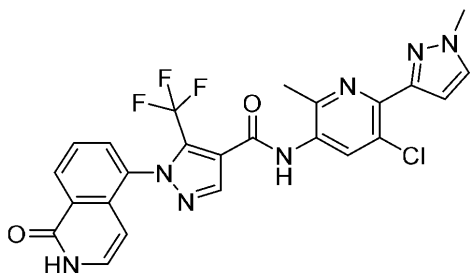
【1708】

C. N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物169

【1709】

50

【化 5 5 5】



【1 7 1 0】

ジクロロメタン（5 mL）中の 1-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（175 mg、0.45 mmol）、及び 5-クロロ-2-メチル-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン-3-アミン（110 mg、0.49 mmol）、並びにピリジン（363 μ L、4.49 mmol）の溶液に、POCl₃（68.9 mg、0.45 mmol）を滴下して添加した。混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。水（5 mL）を添加し、飽和 NaHCO₃ を添加して pH を 7~8 に調整し、反応混合物をジクロロメタン（5 mL $\times$ 2）で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を分取 HPLC（30%~60%（v/v）CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O）により精製し、生成物を白色固体として得た（105 mg、44%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ ppm 2.52（br s、3H）、3.93（s、3H）、5.69（br d、J=7.50 Hz、1H）、6.75（d、J=2.21 Hz、1H）、7.29（br s、1H）、7.67（t、J=7.83 Hz、1H）、7.79（d、J=2.21 Hz、1H）、7.93（d、J=7.50 Hz、1H）、8.09（s、1H）、8.44（d、J=8.38 Hz、1H）、8.49（s、1H）、10.40（s、1H）、11.62（br s、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺ 527.9。

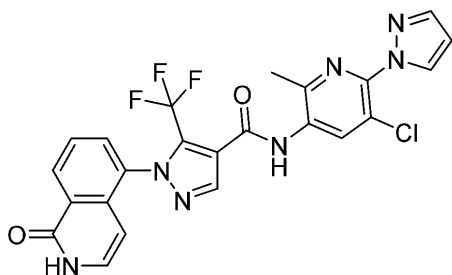
【1 7 1 1】

（実施例 170）

N-（5-クロロ-2-メチル-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）-1-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物 170

【1 7 1 2】

【化 5 5 6】



【1 7 1 3】

A. 3-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン，170 a

【1 7 1 4】

10

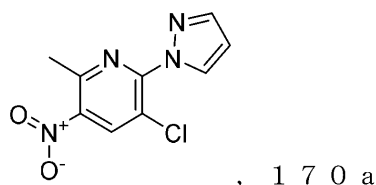
20

30

40

50

【化 5 5 7】



【1715】

MeCN (20 mL) 中の 2,3-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン (1.2 g、5.80 mmol)、1H-ピラゾール (987 mg、14.5 mmol)、及び炭酸カリウム (2.40 g、17.4 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌し、40℃で更に8時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を酢酸エチル (20 mL × 3) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 100／0～50／50) により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (650 mg、収率 47%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.77 (s、3H)、6.64 (t、J=1.76 Hz、1H)、7.92 (s、1H)、8.49 (d、J=2.65 Hz、1H)、8.84 (s、1H)。

10

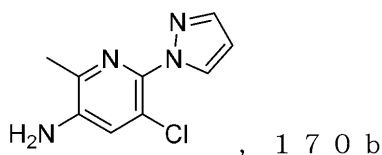
【1716】

B. 5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン, 170 b

20

【1717】

【化 5 5 8】



【1718】

鉄 (0.761 g、13.6 mmol) 及び塩化アンモニウム (0.718 g、13.6 mmol) を、メタノール (5 mL)、THF (10 mL)、及び水 (5 mL) 中の 3-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン (0.650 g、2.72 mmol) の混合物に添加した。混合物を 70℃で2時間攪拌した。10 mL の飽和 NaHCO₃ 溶液を混合物に添加し、混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を除去して、生成物を黄色固体として得た (500 mg、88%)。

30

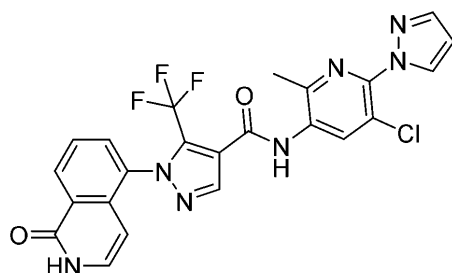
【1719】

C. N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 170

40

【1720】

【化 5 5 9】



50

【1721】

ピリジン (5 mL) 中の 1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (146 mg、0.70 mmol) 及び 5-クロロ-2-メチル-6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-アミン (200 mg、0.58 mmol) の溶液に、 POCl_3 (108 μL 、1.16 mmol) を滴下して添加した。混合物を 25℃で2時間攪拌した。水 (5 mL) を添加し、飽和 NaHCO_3 を添加して pH を 7~8 に調整し、反応混合物を酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を分取 HPLC (32%~62% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% HCl を含む H_2O) により精製し、生成物を白色固体として得た (160 mg、53%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.53 (br s、3H)、5.68 (d、 $J=7.72$ Hz、1H)、6.52-6.58 (m、1H)、7.27-7.33 (m、1H)、7.68 (t、 $J=7.94$ Hz、1H)、7.81 (d、 $J=1.32$ Hz、1H)、7.94 (d、 $J=7.72$ Hz、1H)、8.27 (d、 $J=2.21$ Hz、1H)、8.30 (s、1H)、8.44 (d、 $J=7.94$ Hz、1H)、8.52 (s、1H)、10.54 (s、1H)、11.63 (br d、 $J=5.95$ Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 514.2$ 。

10

【1722】

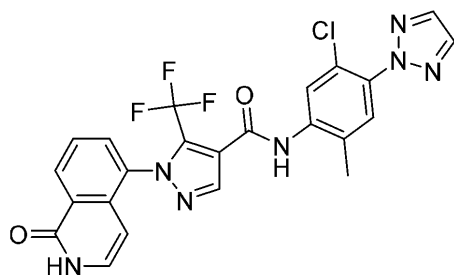
(実施例 171)

N- (5-クロロ-2-メチル-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 171

20

【1723】

【化560】



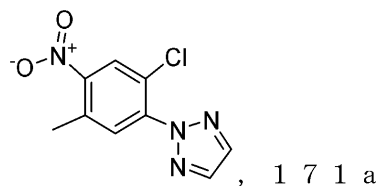
30

【1724】

A. 2- (2-クロロ-5-メチル-4-ニトロフェニル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール, 171a

【1725】

【化561】



40

【1726】

アセトニトリル (10 mL) 中の 1, 2-ジクロロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (1.0 g、4.85 mmol)、2H-1, 2, 3-トリアゾール (0.32 mL、5.83 mmol)、炭酸カリウム (2.01 g、14.56 mmol)、及びフッ化カリウム (226 mg、3.88 mmol) の混合物を 80℃で一晩攪拌した。固体を濾過により回収し、次いで 50 mL の酢酸エチルで洗浄した。溶媒を濃縮して、粗生成物を黄色

50

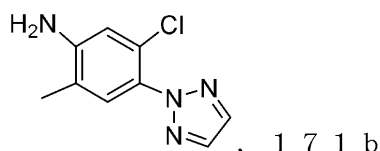
固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００：０～５０：５０）により精製した。溶媒を濃縮して、生成物を白色固体として得た（１８０ｍｇ、収率１５．５％）。¹H NMR（４００MHz、クロロホルム-d） δ ppm 7.69（s、1H）、7.64（d、J＝1.00Hz、1H）、7.40（d、J＝1.25Hz、1H）、7.21（s、1H）2.11（s、3H）。

【１７２７】

B. ５-クロロ-２-メチル-４-（２H-１，２，３-トリアゾール-２-イル）アニリン，１７１b

【１７２８】

【化５６２】



【１７２９】

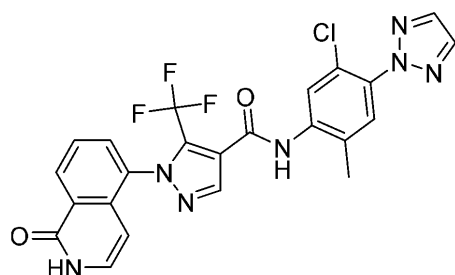
鉄（０．７７２ｇ、１３．８mmol）及び塩化アンモニウム（０．７４ｇ、１３．８mmol）を、メタノール（４mL）、THF（６mL）、及び水（３mL）中の２-（２-クロロ-５-メチル-４-ニトロフェニル）-２H-１，２，３-トリアゾール（６６０mg、２．７７mmol）の混合物に添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。酢酸エチル（５０mL）を混合物に添加した。沈殿物を濾過により回収し、残留物を酢酸エチル（５０×３mL）で洗浄した。濾液を回収し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た（０．５０ｇ、収率９５％）。¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆） δ ppm 7.97（s、2H）、7.13（s、1H）、6.77（s、1H）、5.58（s、2H）、3.33（s、2H）、2.48（br s、2H）、2.05（s、3H）。

【１７３０】

C. N-（５-クロロ-２-メチル-４-（２H-１，２，３-トリアゾール-２-イル）フェニル）-１-（１-オキソ-１，２-ジヒドロイソキノリン-５-イル）-５-（トリフルオロメチル）-１H-ピラゾール-４-カルボキサミド，化合物１７１

【１７３１】

【化５６３】



【１７３２】

ジクロロメタン（１０mL）中の１-（１-オキソ-１，２-ジヒドロイソキノリン-５-イル）-５-（トリフルオロメチル）-１H-ピラゾール-４-カルボン酸（１５０mg、０．４６mmol）、及び５-クロロ-２-メチル-４-（２H-１，２，３-トリアゾール-２-イル）アニリン（９６．８mg、０．４６mmol）、並びにピリジン（２２０mg、２．７８mmol）の溶液に、POCl₃（２８５mg、１．８６mmol）を滴下して添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。飽和NaHCO₃を添加して

pHを9～10に調整し、反応混合物をジクロロメタン（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。次いで、粗生成物を分取HPLC（35%～65%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製して、生成物を白色固体として得た（131 mg、54.7%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 11.60（br d、J=5.51 Hz、1H）、10.35（s、1H）、8.36–8.53（m、2H）、8.13（s、2H）、7.81–7.95（m、2H）、7.59–7.68（m、2H）、7.26（dd、J=7.17、6.06 Hz、1H）、5.66（br d、J=7.50 Hz、1H）、2.27–2.37（m、3H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺ 514.2。

10

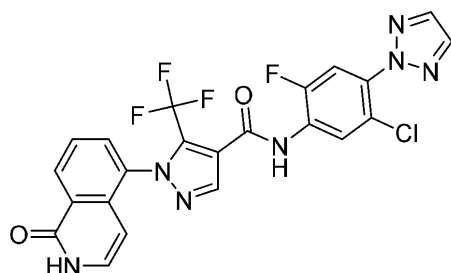
【1733】

（実施例172）

N-（5-クロロ-2-フルオロ-4-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）フェニル）-1-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物172

【1734】

【化564】



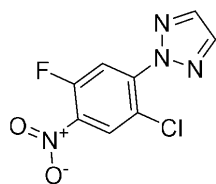
20

【1735】

A. 2-（2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール, 172a

【1736】

【化565】



, 172a

30

【1737】

アセトニトリル（50 mL）中の1-クロロ-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン（3.0 g、15.5 mmol）、2H-1, 2, 3-トリアゾール（1.61 mL、23.3 mmol）、及び炭酸カリウム（6.42 g、46.5 mmol）の混合物を30℃で2時間攪拌した。固体を濾過により回収し、100 mLの酢酸エチル及び100 mLのジクロロメタンで洗浄した。溶媒を濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1～1：2）により精製した。溶媒を濾過し、生成物を黄色固体として得た（0.6 g、16%）。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ ppm 7.79（br d、J=10.80 Hz、1H）、7.95（s、2H）、8.32（br d、J=7.06 Hz、1H）。

40

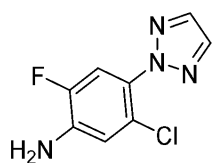
【1738】

B. 5-クロロ-2-フルオロ-4-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）アニリン, 172b

50

【1739】

【化566】



, 172b

【1740】

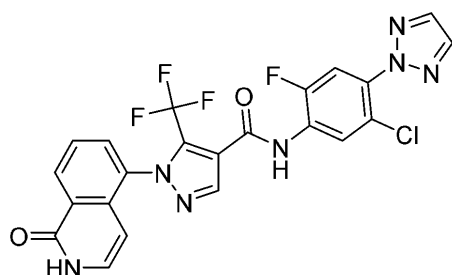
鉄 (0.692 g、12.4 mmol) 及び塩化アンモニウム (0.661 g、12.4 mmol) を、メタノール (20 mL)、THF (40 mL)、及び水 (10 mL) 中 2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール (600 mg、2.47 mmol) の混合物に添加した。混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) を混合物に添加した。固体を濾過により回収した。残留物を酢酸エチル (50×3 mL) で洗浄した。濾液を回収し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1~石油エーテル/酢酸エチル=0:1) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た (0.50 g、81%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.93 (s、2H)、6.93 (d、J=8.60 Hz、1H)、7.36 (d、J=11.25 Hz、1H)、7.99–8.04 (m、2H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 212.9。

【1741】

C、N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 172

【1742】

【化567】



【1743】

ジクロロメタン (10 mL) 中の 1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (152 mg、0.47 mmol)、及び 5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)アニリン (100 mg、0.47 mmol)、並びにピリジン (149 mg、1.888 mmol) の溶液に、POCl₃ (144 mg、0.94 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を添加して pH を 9~10 に調整し、反応混合物をジクロロメタン (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。次いで、粗生成物を分取 HPLC (32%~62% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製して、生成物を黄色固体として得た (135 mg、55.4%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.67 (d、J=7.28 Hz、1H)、7.27 (dd、J=7.28、5.95 Hz、1H)、7.65 (t、J=7.83 Hz、1H)、7.86 (d、J=10.58 Hz、1H)、7.90–7.94 (m、1H)、8.18 (s、2H)、8.24 (

d、J=7.50 Hz、1H)、8.42 (d、J=8.16 Hz、1H)、8.45 (s、1H)、10.81 (s、1H)、11.60 (br d、J=5.07 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 518.0。

【1744】

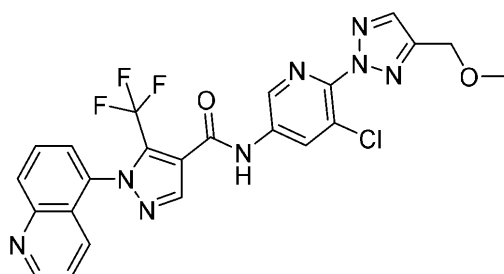
(実施例173)

N-(5-クロロ-6-(4-(メトキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物173

【1745】

【化568】

10



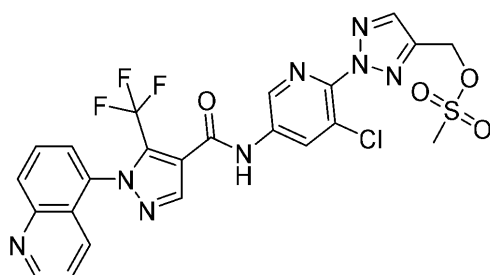
【1746】

A. (2-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチルメタンスルホネート、173a

20

【1747】

【化569】



30

, 173a

【1748】

DCM (8 mL) 中の N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物136 (420 mg、0.79 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、TEA (240 mg、2.37 mmol) を添加し、次いでメタンスルホンクロリド (136 mg、1.19 mmol) を滴下して添加した。溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、乾燥し、次の工程に直接使用した。

40

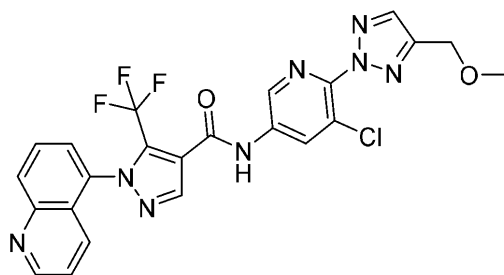
【1749】

B. N-(5-クロロ-6-(4-(メトキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物173

【1750】

50

【化 5 7 0】



【1 7 5 1】

メタノール（20 mL）中の2-（3-クロロ-5-（1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）メチルメタンスルホネート（150 mg、95%純粋、0.24 mmol）の溶液を50℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィー（31%～61%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た（25 mg、収率19.3%）。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄）δ ppm 3.44（d、J=0.66 Hz、3H）、4.67（s、2H）、7.61–7.66（m、1H）、7.75（d、J=8.60 Hz、1H）、7.83（d、J=7.50 Hz、1H）、7.94–7.99（m、1H）、8.01（s、1H）、8.33（d、J=8.60 Hz、1H）、8.39（s、1H）、8.72（dd、J=2.21、1.32 Hz、1H）、8.79（d、J=2.21 Hz、1H）、9.00（d、J=3.97 Hz、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺ 528.9。

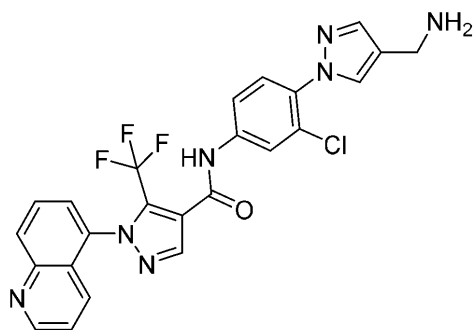
【1 7 5 2】

（実施例 1 7 4）

N-（4-（4-（アミノメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）-3-クロロフェニル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 1 7 4

【1 7 5 3】

【化 5 7 1】



【1 7 5 4】

A. tert-ブチル（（1-（2-クロロ-4-ニトロフェニル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）カルバメート、1 7 4 a

【1 7 5 5】

10

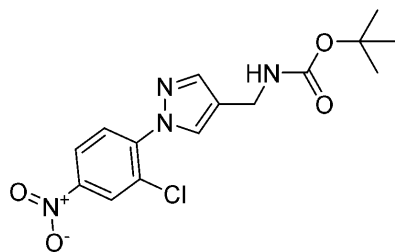
20

30

40

50

【化 5 7 2】



, 174a

【1756】

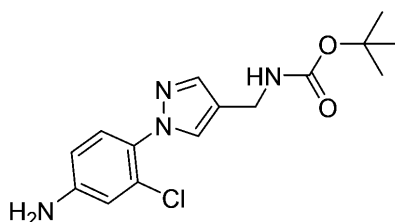
炭酸カリウム (350 mg、2.54 mmol) を、MeCN (5 mL) 中の 2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (245 mg、1.39 mmol)、tert-ブチル ((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバメート (250 mg、1.27 mmol) の溶液に添加し、混合物を 80℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、次いでシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ~ 石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (440 mg、収率 98.4%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 353.0。

【1757】

B. tert-ブチル ((1-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバメート, 174b

【1758】

【化 5 7 3】



, 174b

【1759】

鉄 (348.3 mg、6.24 mmol) 及び NH₄Cl (333.6 mg、6.24 mmol) を、THF (20 mL)、H₂O (5 mL)、MeOH (5 mL) 中の tert-ブチル ((1-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバメート (440 mg、1.25 mmol) の混合物に添加し、反応混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを EtOAc (20 mL × 2) で洗浄し、合わせた濾液を濃縮乾固して、粗生成物を褐色固体として得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 20/80) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色固体として得た (388 mg、96.4%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 323.0。

【1760】

C. tert-ブチル ((1-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバメート, 174c

【1761】

10

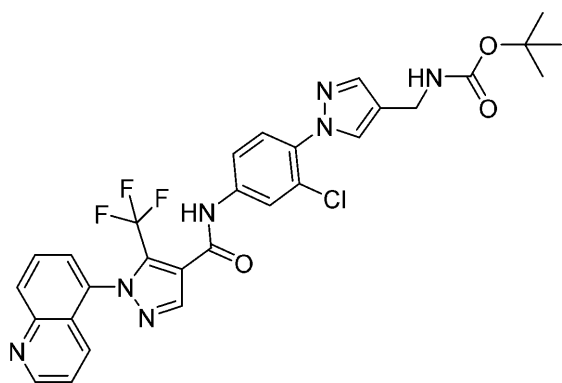
20

30

40

50

【化 5 7 4】



, 174c

10

【1762】

tert-ブチル（（1-（4-アミノ-2-クロロフェニル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）カルバメート（140mg、0.43mmol）、1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、3b（133.3mg、0.43mmol）、DIEA（280.3mg、2.17mmol）をDMF（4mL）に溶解し、HATU（247.4mg、0.65mmol）を添加し、混合物を25℃で3時間撹拌した。飽和NaHCO₃（20mL）を添加し、反応混合物をCH₂Cl₂（20mL×2）で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で濃縮し、生成物を褐色固体として得た（200mg、収率36.8%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺612.2。

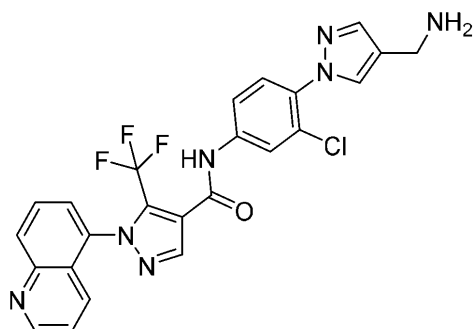
20

【1763】

D、N-（4-（4-（アミノメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）-3-クロロフェニル）-1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物174

【1764】

【化 5 7 5】



30

【1765】

HCl/ジオキサン（10mL）をtert-ブチル（（1-（2-クロロ-4-（1-（キノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）フェニル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）カルバメート（88mg、0.14mmol）に添加し、混合物を室温で10分間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィー（15%～45%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡白色固体として得た（55mg、収率73.9%）。¹H NMR（400MHz、メタノール-d₄）δ ppm 9.37（1H、d、J=3.76Hz）、8.55（1H、s）、8.52（1H、s）、8.45（1H、s）、8.33（1H、t、J=8.16Hz）、8.20（1H、s）、8.18-8.20（1H、m）、8.17（1H、s）、8.11-8.16（1H

40

50

、m)、7.89 (1H、s)、7.83 (1H、dd、J=8.78、2.26 Hz)、7.60 (1H、d、J=8.78 Hz)、4.18 (2H、s)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 513.0。

【1766】

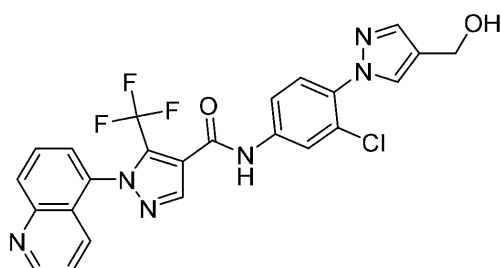
(実施例175)

N-(3-クロロ-4-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物175

【1767】

【化576】

10



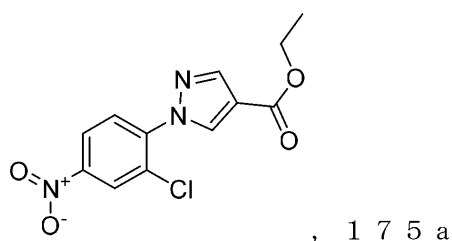
【1768】

A. エチル1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 175a

20

【1769】

【化577】



30

【1770】

2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (334mg、1.90mmol) を MeCN (10mL) に溶解し、エチル1-ピラゾール-4-カルボキシレート (222.2mg、1.59mmol) 及び炭酸セシウム (568mg、1.74mmol) を添加し、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物をEtOAc (20mL×3) で洗浄し、合わせた有機層を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル100/0~70/30) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た (400mg、収率85.3%)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (s、1H)、8.58 (d、J=2.5Hz、1H)、8.36 (dd、J=2.5、8.8Hz、1H)、8.26 (s、1H)、7.97 (d、J=8.8Hz、1H)、4.29 (q、J=7.1Hz、2H)、1.30 (t、J=7.2Hz、3H)。

40

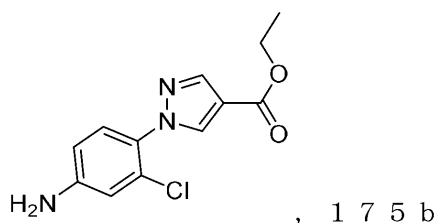
【1771】

B. エチル1-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 175b

【1772】

50

【化 5 7 8】



【1 7 7 3】

エチル 1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (400 mg、1.25 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、鉄 (453 mg、8.12 mmol)、NH₄Cl (434 mg、2.12 mmol)、及び H₂O (10 mL) を添加し、反応混合物を 80℃ で 4 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを EtOAc (20 mL × 3) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 70/30) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (280 mg、収率 74.2%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 266.1。

10

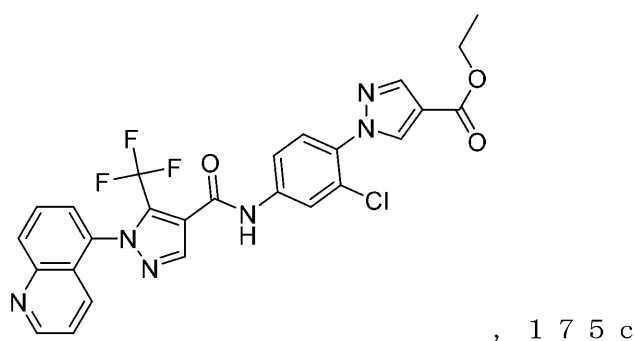
【1 7 7 4】

C. エチル 1-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 1 7 5 c

20

【1 7 7 5】

【化 5 7 9】



30

【1 7 7 6】

エチル 1-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (130 mg、0.49 mmol)、1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3 b (100 mg、0.33 mmol)、及びピリジン (38.6 mg、0.49 mmol) を DCM (10 mL) に加え、POCl₃ (74.9 mg、0.49 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を 30℃ で 16 時間攪拌した。NaHCO₃ (20 mL) を添加し、反応混合物を CH₂Cl₂ (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 40/60) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (170 mg、収率 84.4%)。

40

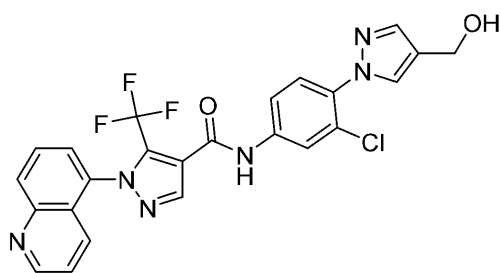
【1 7 7 7】

D. N-(3-クロロ-4-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 1 7 5

50

【1778】

【化580】



10

【1779】

エチル 1-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (170 mg、90% 純粋、0.28 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、0℃で攪拌し、LiAlH₄ (83.4 mg、2.2 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を 40℃で 40 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィー (25%~55% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た (34 mg、収率 24.1%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.12 (br s、1H)、9.16 (br s、1H)、8.63 (br s、1H)、8.41 (br d、J=7.0 Hz、1H)、8.16 (br s、1H)、8.11-7.93 (m、3H)、7.82 (br s、3H)、7.69 (br s、1H)、7.60 (br s、1H)、4.46 (br s、2H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 512.9。

20

【1780】

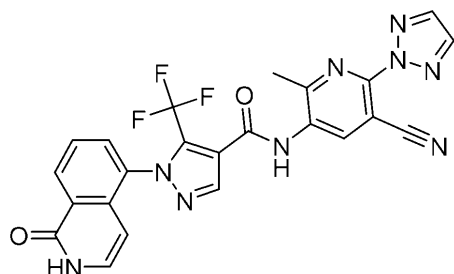
(実施例 176)

N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 176

30

【1781】

【化581】



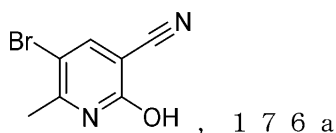
40

【1782】

A. 5-ブロモ-2-ヒドロキシー-6-メチルニコチノニトリル, 176a

【1783】

【化582】



, 176a

50

【1784】

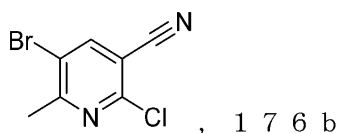
1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン (26.54 g、149.1 mmol) を、DMF (120 mL) 中の2-ヒドロキシ-6-メチルニコチノニトリル (10 g、74.6 mmol) の溶液に滴下して添加した。混合物を70℃で2時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液 (100 mL) を混合物に添加した。混合物を酢酸エチル (300 mL×3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、生成物を黒色固体として得た (14 g、収率79%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 212.8。

【1785】

B. 5-ブロモ-2-クロロ-6-メチルニコチノニトリル, 176b

【1786】

【化583】



【1787】

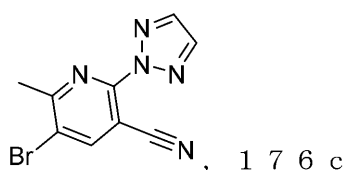
三塩化ホスホリル (101.4 g、661.2 mmol) 中の5-ブロモ-2-ヒドロキシ-6-メチルニコチノニトリル (14 g、58.65 mmol) を80℃で一晩攪拌した。三塩化ホスホリルを濃縮した。飽和NaHCO₃溶液 (1000 mL) を残留物に滴下して添加して、pHを7~8に調整した。水相を酢酸エチル (500 mL×3) で抽出した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、生成物を黒色固体として得た (9 g、収率66%)。

【1788】

C. 5-ブロモ-6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 176c

【1789】

【化584】



【1790】

アセトニトリル (150 mL) 中の5-ブロモ-2-クロロ-6-メチルニコチノニトリル (8.5 g、36.7 mmol)、2H-1,2,3-トリアゾール (5.07 g、73.4 mmol)、及び炭酸カリウム (15.2 g、110.2 mmol) の溶液を40℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル (200 mL×3) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~30/70) により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (7 g、収率72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.71 (s, 3H)、8.31 (s, 2H)、8.90 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 264.0。

【1791】

D. 5-アミノ-6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチノニトリル, 176d

【1792】

10

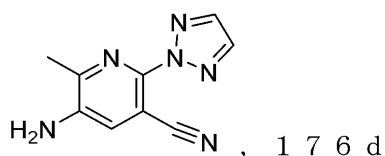
20

30

40

50

【化 5 8 5】



【1 7 9 3】

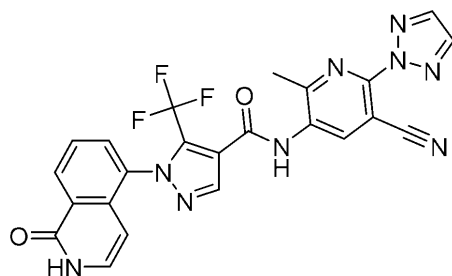
ニ酢酸パラジウム（170mg、0.76mmol）及び（9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（438mg、0.76mmol）を、ジオキサン中の5-ブロモ-6-メチル-2-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ニコチノニトリル（2.0g、7.57mmol）、tert-ブチルカルバメート（1331mg、11.36mmol）、及び炭酸セシウム（7.40g、22.7mmol）の溶液にN₂バブリング下で添加した。反応物を120℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／0～0／100）により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、黄色固体としての5-アミノ-6-メチル-2-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ニコチノニトリル（300mg、18%）、LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺200.8及び黄色固体としてのtert-ブチル（5-シアノ-2-メチル-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）カルバメート（600mg、26%）を得た。

【1 7 9 4】

E. N-（5-シアノ-2-メチル-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物176

【1 7 9 5】

【化 5 8 6】



【1 7 9 6】

ジクロロメタン（20mL）中の1-（1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（132mg、0.41mmol）、及び5-アミノ-6-メチル-2-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ニコチノニトリル（90mg、0.45mmol）、並びにピリジン（129mg、1.64mmol）の溶液に、POCl₃（125mg、0.82mmol）を滴下して添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液（20mL）を混合物に添加し、混合物をジクロロメタン（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。次いで、粗生成物を分取HPLC（28%～58%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製し、生成物を黄色固体として得た（65mg、31%）。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 2.64（s、3H）、5.66（d、J=7.50Hz、1H）、7.24-7.31（m、1H）、7.66（t、J=7.83Hz、1H）、7.93（d、J=7.72Hz、1

H)、8.29 (s、2H) 8.42 (d、J=7.94 Hz、1H)、8.51 (s、1H)、8.66 (s、1H)、10.64 (br s、1H)、11.61 (br d、J=5.07 Hz、1H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 505.9。

【1797】

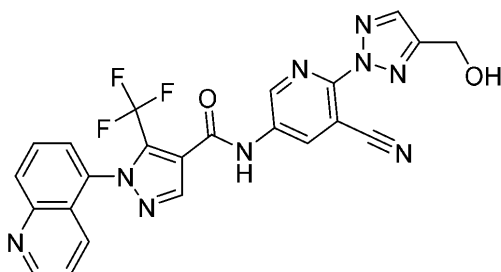
(実施例177)

N-(5-シアノ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物177

【1798】

【化587】

10



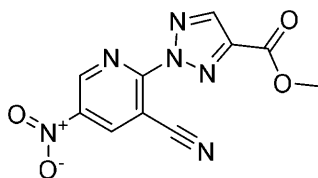
【1799】

A. メチル 2-(3-シアノ-5-ニトロピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 177a

20

【1800】

【化588】



, 177a

【1801】

30

炭酸カリウム (376.5 mg、2.72 mmol) を、MeCN (10 mL) 中の 2-クロロ-5-ニトロニコチンニトリル (500 mg、2.72 mmol) 及びメチル 1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (415.5 mg、3.27 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で3時間反応させ、濾過し、得られた残留物を EtOAc (50 mL × 3) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。EtOAc (10 mL) を添加し、混合物を室温で0.5時間攪拌し、濾過し、得られた固体を回収し、減圧下で乾燥して、生成物を黄色固体として得た (550 mg、収率73.6%)。

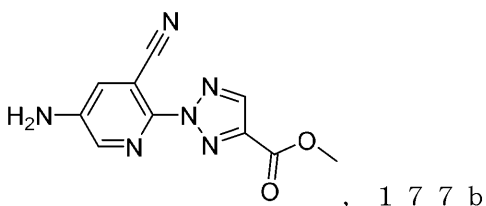
【1802】

B. メチル 2-(5-アミノ-3-シアノピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 177b

40

【1803】

【化589】



, 177b

【1804】

50

メチル 2- (3-シアノ-5-ニトロピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (550 mg、2.0 mmol) を THF (20 mL) 及びメタノール (10 mL) に溶解し、鉄 (1.12 g、20.0 mmol)、NH₄Cl (1.07 g、20.0 mmol)、及び H₂O (5 mL) を添加し、反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して混合物を濾過し、パッドを EtOAc (20 mL × 3) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 10:1 ~ 1:1) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (180 mg、収率 31.2%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 8.70-8.54 (m、1H)、8.10 (d、J=2.9 Hz、1H)、7.48 (d、J=2.6 Hz、1H)、6.42 (s、2H)、3.89 (s、3H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 245.1。

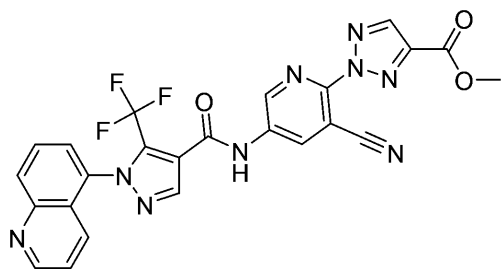
10

【1805】

C. メチル 2- (3-シアノ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 177c

【1806】

【化590】



, 177c

20

【1807】

メチル 2- (3-シアノ-5-ニトロピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (155 mg、0.63 mmol)、1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 3b (230 mg、0.75 mmol)、及びピリジン (297 mg、3.76 mmol) を DCM (10 mL) に添加し、POCl₃ (384 mg、2.509 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ を添加して pH を 9 ~ 10 に調整し、水 (30 mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (450 mg、収率 98.7%)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 533.9。

30

【1808】

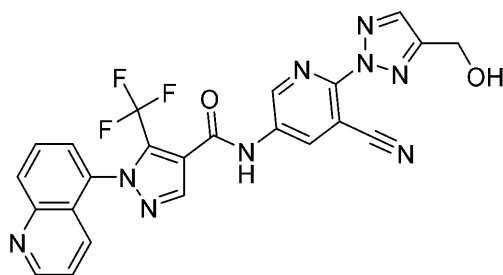
D. N- (5-シアノ-6- (4- (ヒドロキシメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 177

40

【1809】

50

【化 5 9 1】



【1810】

メチル 2-(3-シアノ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (400 mg、純度 730%、0.55 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、反応物を 0℃ で攪拌し、次いで LiAlH₄ (167 mg、4.4 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を 40℃ で 10 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た (20 mg、収率 6.9%)。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 9.27 (d、J = 3.7 Hz、1H)、9.07 (br s、1H)、8.89 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.51–8.43 (m、2H)、8.39 (d、J = 8.4 Hz、1H)、8.24 (t、J = 8.2 Hz、1H)、8.13–8.07 (m、2H)、8.03 (dd、J = 5.1、8.6 Hz、1H)、4.82 (s、2H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 506.1。

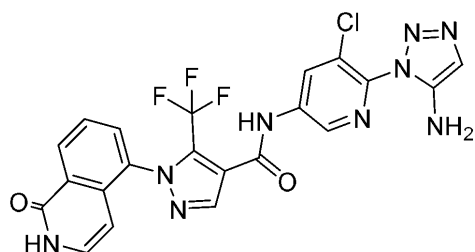
【1811】

(実施例 178)

N-(6-(5-アミノ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 178

【1812】

【化 5 9 2】



【1813】

A. 1-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸、178a

【1814】

10

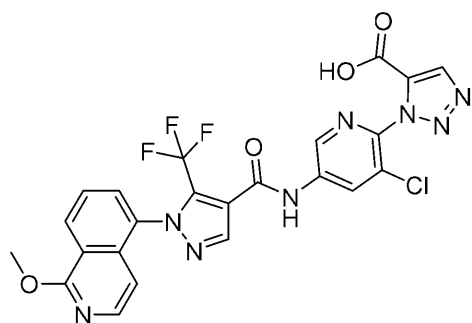
20

30

40

50

【化593】



, 178a

10

【1815】

水酸化リチウム（139mg、5.8mmol）を、THF/H₂O（2：1，6mL）中のメチル1-（3-クロロ-5-（1-（1-メトキシイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート（750mg、1.16mmol）の溶液に添加し、混合物を25℃で2時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮し、1M HCl溶液を混合物に添加してpHを～5に調整し、固体を形成した。固体を濾過により回収し、乾燥して、生成物（600mg、収率88.7%）を得た。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺559.0。

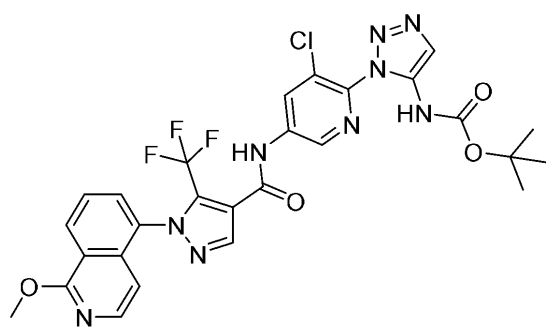
20

【1816】

B. tert-ブチル（1-（3-クロロ-5-（1-（1-メトキシイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル）カルバメート，178b

【1817】

【化594】



, 178b

30

【1818】

N₂下でのtert-ブタノール（10mL）中の1-（3-クロロ-5-（1-（1-メトキシイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸（550mg、0.94mmol）の溶液に、DPPA（311mg、1.13mmol）及びTEA（286mg、2.83mmol）を添加した。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、NaHCO₃（20mL）を添加し、混合物をEtOAc（30mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗化合物を褐色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1～酢酸エチル）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（180mg、収率27.9%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺630.2。

40

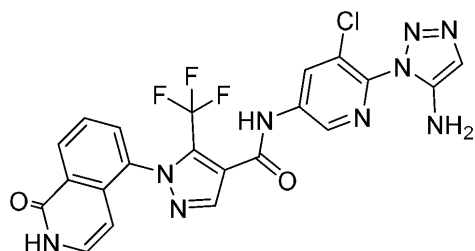
【1819】

50

C. N- (6- (5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物178

【1820】

【化595】



10

【1821】

tert-ブチル (1- (3-クロロ-5- (1- (1-メトキシイソキノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) カルバメート (180 mg、0.26 mmol) 及び濃HCl (2 mL) を、イソプロパノール (4 mL) に添加し、60℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た (31.2 mg、収率22.7%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.63 (d、J=7.28 Hz、1H)、7.26 (t、J=6.73 Hz、1H)、7.64 (t、J=7.72 Hz、1H)、7.83 (s、1H)、7.92 (d、J=7.94 Hz、1H)、8.41 (d、J=8.16 Hz、1H)、8.56 (s、1H)、8.63 (d、J=1.76 Hz、1H)、8.84 (d、J=1.76 Hz、1H)、11.30 (s、1H)、11.61 (br d、J=5.29 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 515.9。

20

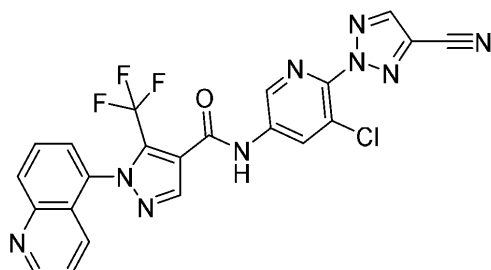
【1822】

(実施例179)

N- (5-クロロ-6- (4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物179

【1823】

【化596】



40

【1824】

POCl₃ (348.6 mg、2.27 mmol) を、CH₃Cl (8 mL) 中の2- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (120 mg、0.23 mmol) の溶液に添加した。混合物を80℃で1時間反応させ、10% NaHCO₃ (10 mL) を添加し、混合物をCH₂

50

Cl₂ (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た (82 mg、収率 69.7%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.72 (br s、2H)、7.93–8.08 (m、2H)、8.37 (br d、J=8.03 Hz、1H)、8.69 (br s、1H)、8.79 (br d、J=2.01 Hz、1H)、8.93–9.04 (m、2H)、9.10 (br s、1H)、11.53 (br s、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 515.9。

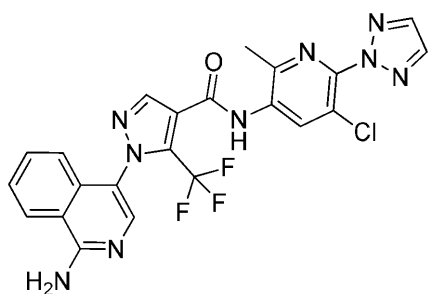
【1825】

(実施例 180)

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 180

【1826】

【化 597】

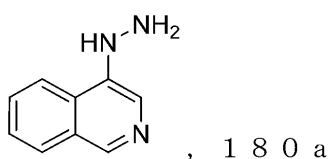


【1827】

A. 4-ヒドラジニルイソキノリン, 180 a

【1828】

【化 598】



【1829】

0℃のHCl (150 mL、5 mol/L) 中のイソキノリン-4-アミン (15 g、104.04 mmol) の攪拌溶液に、水 (15 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (10.77 g、156.06 mmol) の溶液を 0℃未満で添加した。反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、HCl (27 mL、12 mol/L) に溶解した SnCl₂ · 2H₂O (58.69 g、260.10 mmol) の溶液を滴下して添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を 20% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 12~14 に調整した。混合物を CH₂Cl₂ (1000 mL × 3) で抽出した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗 180 a (15.8 g、収率 95.4%) を褐色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

【1830】

B. エチル 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 180 b

【1831】

10

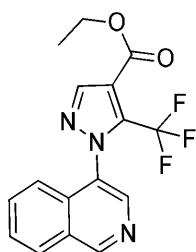
20

30

40

50

【化599】



, 180b

【1832】

EtOH (200 mL) 中の4-ヒドラジニルイソキノリン, 180a (15.8 g、99.25 mmol)、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (35.758 g、148.88 mmol)、トリエチルアミン (30.074 g、297.76 mmol) の溶液を80℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル100:1~20:1) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、180b (16 g、収率41.8%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 336.0。

10

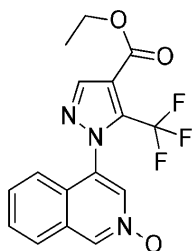
【1833】

C. 4-(4-(エトキシカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソキノリン2-オキシド, 180c

20

【1834】

【化600】



, 180c

30

【1835】

CH₂Cl₂ (300 mL) 中のエチル1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 180b (16 g、41.44 mmol)、3-クロロ過安息香酸 (26.817 g、124.32 mmol) の溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (1000 mL) でクエンチし、混合物を酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、180c (11 g、収率74.4%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 352.0。

【1836】

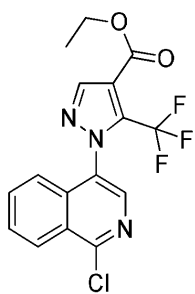
D. エチル1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 180d

40

【1837】

50

【化601】



, 180d

10

【1838】

4-(4-(エトキシカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン2-オキシド, 180c (11g、30.81mmol)をCHCl₃ (40mL)中のPOCl₃ (20mL、214.57mmol)の溶液に添加した。混合物を80℃で18時間攪拌した。混合物を水(1000mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル20:1~5:1)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、180d (10g、収率70.6%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 370.0。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ ppm 8.44-8.53 (m、1H)、8.37 (s、1H)、8.29 (s、1H)、7.79-7.87 (m、2H)、7.27-7.32 (m、1H)、4.42 (q、J=7.20Hz、2H)、1.42 (t、J=7.17Hz、3H)

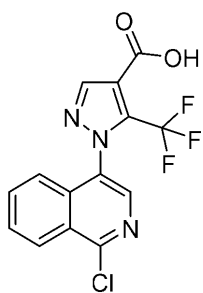
20

【1839】

E. 1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 180e

【1840】

【化602】



, 180e

30

【1841】

LiOH (1.825g、43.49mmol)を、水(100mL)中のエチル1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 180d (10g、21.75mmol)、THF (100mL)の溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を5%KHSO₄を添加して、pHを3~4に調整した。水(1000mL)及び酢酸エチル(1000)を混合物に添加した。有機層を食塩水(500mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、180e (9.7g、>100%収率)を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z M+1: 341.9。

40

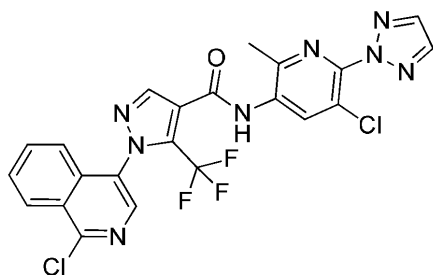
【1842】

F. N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 180f

50

【1843】

【化603】



, 180f

10

【1844】

POCl₃ (302.082 mg、1.97 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、180e (350 mg、0.99 mmol)、5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (206.504 mg、0.99 mmol)、ピリジン (194.795 mg、2.46 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (50 mL) 及び CH₂Cl₂ (50 mL) を混合物に添加した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 20:1~0:100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、180f (310 mg、収率 58.2%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 532.9。

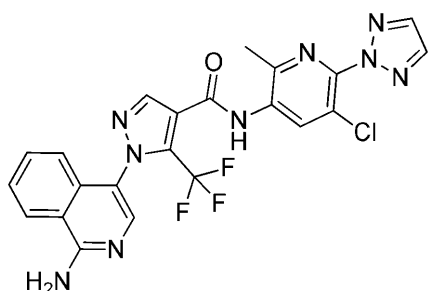
20

【1845】

G. 1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 180

【1846】

【化604】



30

【1847】

ジオキサン (3 mL) 中の N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、180f (290 mg、0.54 mmol)、NH₃·H₂O (3 mL) の溶液を 120℃ で5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (20%~50% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% HCl を含む H₂O) により精製した。純粋な画分を合わせ、溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物 (100.5 mg、収率 34.1%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z M+1: 513.9; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.71 (s、1H)、9.01-9.45 (m、2H)、8.66 (d、J=8.60 Hz、1H)、8.57 (s、1H)、8.39 (s、1H)、8.25 (s、1H)、8

40

50

・ 1.6 (s, 2H)、7.92–8.00 (m, 1H)、7.82 (t, J=7.61 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.16 Hz, 1H)、2.53 (s, 3H)。

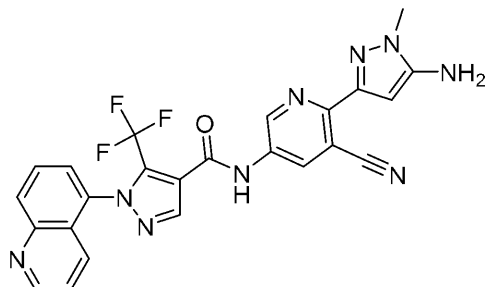
【1848】

(実施例181)

N-(6-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-シアノピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物181

【1849】

【化605】



10

【1850】

N₂下でのDMF (10 mL) 中の3-(3-シアノ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (165 mg, 0.31 mmol) の溶液に、DPPA (92.2 mg, 0.34 mmol) 及びTEA (92.5 mg, 0.91 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌し、濃縮した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を黄色固体として得た (35 mg, 収率22.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.14 (1H, s)、9.00–9.07 (2H, m)、8.54–8.61 (2H, m)、8.32 (1H, d, J=8.82 Hz)、7.87–7.99 (2H, m)、7.64–7.70 (1H, m)、7.57–7.63 (1H, m)、5.93 (1H, s)、3.62 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 504.0。

20

30

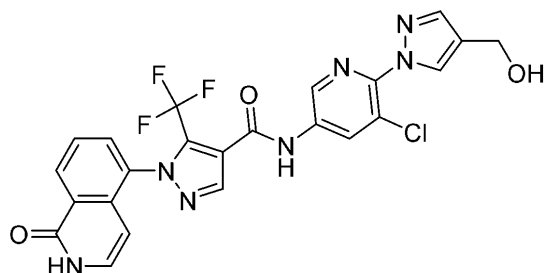
【1851】

(実施例182)

N-(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物182

【1852】

【化606】



40

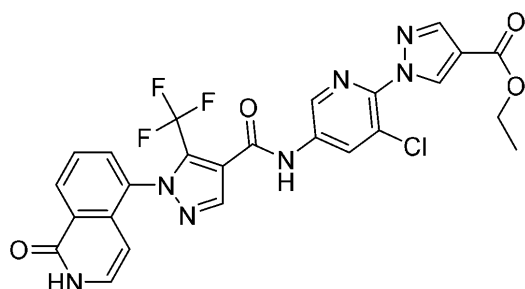
【1853】

A. エチル1-(3-クロロ-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 182a

50

【1854】

【化607】



, 182a

10

【1855】

ジクロロメタン (30 mL) 中の 1-((1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (556 mg、1.92 mmol)、及びエチル 1-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (559 mg、2.06 mmol)、並びにピリジン (816 mg、10.3 mmol) の溶液に、POCl₃ (791 mg、5.16 mmol) を滴下して添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色固体として得た (470 mg、47.8%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 572.0。

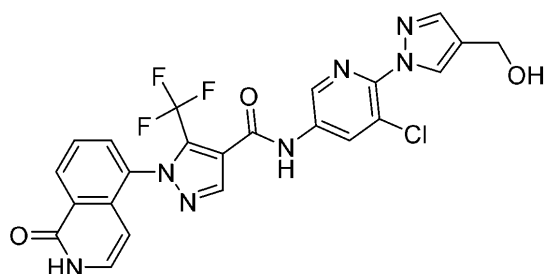
20

【1856】

D, N-((5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド), 化合物 182

【1857】

【化608】



30

【1858】

エチル 1-(3-クロロ-5-(1-((1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (470 mg、0.82 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、0℃に冷却した。LiAlH₄ (156 mg、4.11 mmol) を添加し、反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、0.15 mL の H₂O、続いて0.15 mL の 15% 水性 NaOH 及び 0.45 mL の H₂O の添加によりクエンチした。CH₂Cl₂/MeOH (10/1、100 mL) 及び Na₂SO₄ を添加し、室温で0.5時間攪拌し、混合物を珪藻土を通して濾過した。得られた残留物を CH₂Cl₂/MeOH (10/1、100 mL × 2) で洗浄した。濾液を濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物 (150 mg、収率 34.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 8.75 (br s、1H)、8.62 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.

40

50

5.6 (dd, $J=0.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74–7.65 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 5.95–5.90 (m, 1H), 4.62 (s, 2H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 529.9$ 。

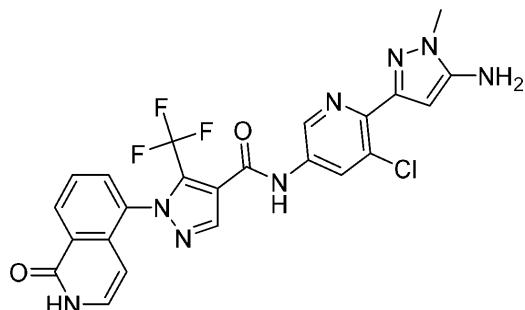
【1859】

(実施例183)

N-(6-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物183

【1860】

【化609】

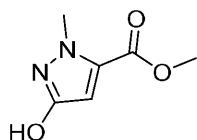


【1861】

A. メチル3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート, 183a

【1862】

【化610】



, 183a

【1863】

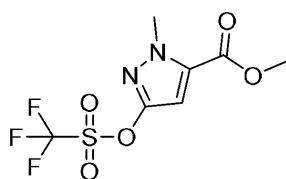
TEA (44.2 mL, 316.7 mmol) を、 H_2O (100 mL) 及び MeOH (200 mL) 中のメチルヒドラジン硫酸塩 (20.3 g, 140.7 mmol) の溶液に室温で添加し、混合物を室温で0.5時間攪拌した。ジメチルブター-2-インジオエート (20 g, 140.7 mmol) を混合物に添加し、混合物を70℃で18時間攪拌し、続いて室温で36時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た (3.65 g, 収率16.6%)。

【1864】

B. メチル1-メチル-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート, 183b

【1865】

【化611】



, 183b

【1866】

メチル3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (3.

65 g、23.4 mmol) を CH_2Cl_2 (70 mL) に溶解し、反応物を -5°C に冷却した。TEA (6.52 mL、46.8 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (7.87 mL、46.8 mmol) を混合物に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を60 mLの H_2O に注ぎ、有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、褐色油状物を得た。褐色油状物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1~石油エーテル/酢酸エチル=1:1) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た (6 g、収率86.1%)。LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ 288.9$ 。

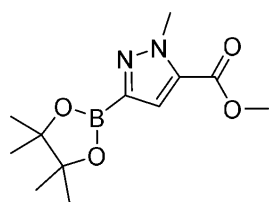
10

【1867】

C. メチル1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート, 183c

【1868】

【化612】



, 183c

20

【1869】

メチル1-メチル-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (3.0 g、10.07 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロ (2.81 g、11.08 mmol)、及び酢酸カリウム (2.97 g、30.21 mmol) をジオキサン (20 mL) に添加し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)]

フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (1:1) (412 mg、0.50 mmol)、dppf (279 mg、0.50 mmol) を N_2 下で混合物に添加し、反応混合物を N_2 下で 100°C で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黒色油状物を得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル100/0~60/40) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た (2.5 g、収率93.3%)。

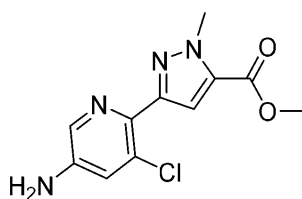
30

【1870】

D. メチル3-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート, 183d

【1871】

【化613】



, 183d

40

【1872】

メチル1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.0 g、3.76 mmol)、5,6-ジクロロピリジン-3-アミン (0.61 g、3.76 mmol)、及

50

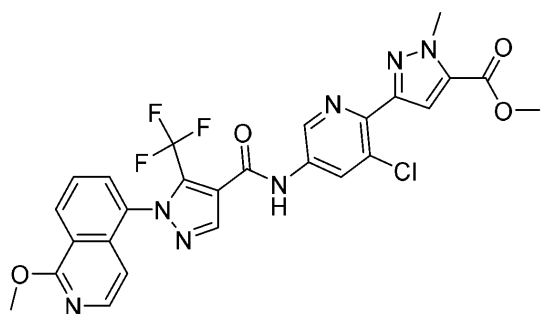
び炭酸カリウム（1.56 g、11.3 mmol）をジオキサン／水（9：1，20 mL）に添加し、反応物を N_2 でパージした。1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（II）（1：1）（0.31 g、0.38 mmol）を添加し、反応物を100℃で12時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黒色油状物を得て、これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル100／0～0／100）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黒色固体として得た（560 mg、収率46.5%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺267.0。

【1873】

E. メチル3-（3-クロロ-5-（1-（1-メトキシイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート，183e

【1874】

【化614】



, 183e

【1875】

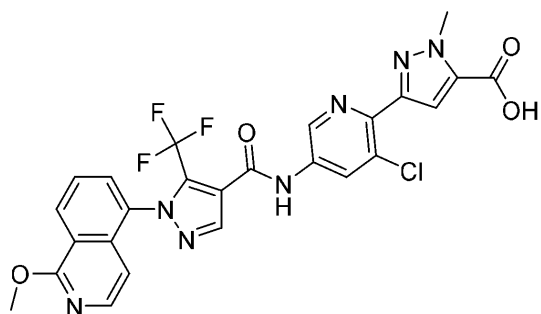
CH_2Cl_2 （10 mL）中の1-（1-メトキシイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（315.4 mg、0.94 mmol）、メチル3-（5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（300 mg、0.94 mmol、及びピリジン（0.38 mL、4.68 mmol）の溶液に、 $POCl_3$ （0.34 mL、3.74 mmol）を滴下して添加した。混合物を25℃で2時間撹拌し、20 mLの飽和 $NaHCO_3$ を添加し、混合物を CH_2Cl_2 （30 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油として得た。次いで、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝1：0～酢酸エチル）により精製して、生成物を褐色油状物として得た（340 mg、48.1%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺586.1。

【1876】

F. 3-（3-クロロ-5-（1-（1-メトキシイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸，183f

【1877】

【化615】



, 183f

【1878】

水酸化ナトリウム (27.0 mg、0.67 mmol) を THF/H₂O (3:1, 8 mL) 中のメチル 3-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (340 mg、0.45 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、水 (10 mL) を混合物に添加した。混合物を 1 M HCl を用いて pH 5 に調整し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た (250 mg、収率 78.4%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 572.0。

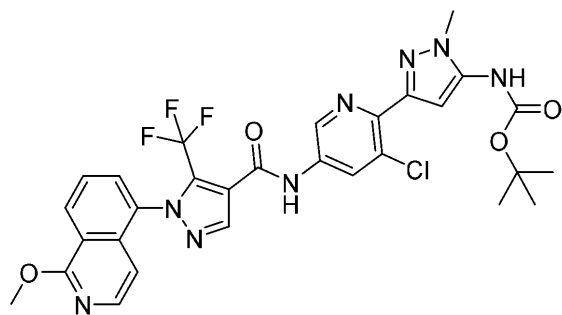
10

【1879】

G. tert-ブチル 3-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート, 183 g

【1880】

【化616】



20

, 183 g

【1881】

N₂下でのtert-ブタノール (8 mL) 中の3-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (200 mg、0.28 mmol) の溶液に、DPPA (85.4 mg、0.31 mmol) 及びTEA (85.6 mg、0.85 mmol) を添加し、次いで反応混合物を80℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を褐色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:0~酢酸エチル) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た (150 mg、収率 78.2%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 643.1。

30

【1882】

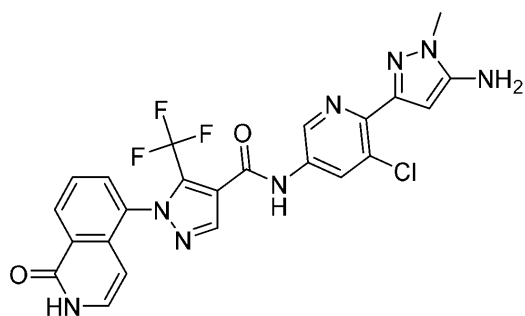
H. N-(6-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物183

40

【1883】

50

【化 6 1 7】



10

【1 8 8 4】

濃HCl (2mL) をイソプロパノール (4mL) 中のtert-ブチル (3-(3-クロロ-5-(1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート (120mg, 0.18mmol) の溶液に添加し、次いで混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、固体を凍結乾燥して、生成物を淡黄色固体として得た (72mg, 収率73.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.61 (1H, br d, J=5.73Hz)、11.16 (1H, s)、8.86-8.92 (1H, m)、8.53 (1H, s)、8.44 (1H, s)、8.41 (1H, d, J=8.16Hz)、7.91 (1H, d, J=7.72Hz)、7.64 (1H, t, J=7.72Hz)、7.23-7.29 (1H, m)、6.18 (1H, s)、5.62 (1H, d, J=7.28Hz)、3.67 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 528.9。

20

【1 8 8 5】

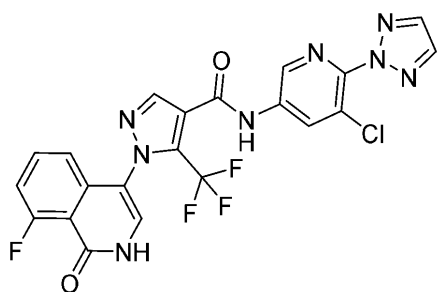
(実施例 1 8 4)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 1 8 4

30

【1 8 8 6】

【化 6 1 8】



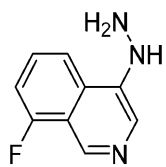
40

【1 8 8 7】

A. 8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン, 1 8 4 a

【1 8 8 8】

【化 6 1 9】



, 1 8 4 a

50

【1889】

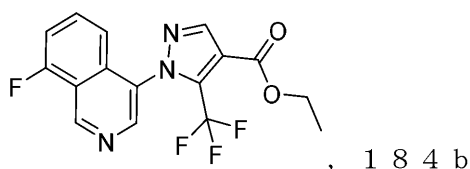
ジオキサン（5 mL）中の $\{Pd(\text{シンナミル})Cl\}_2$ （34.4 mg、0.066 mmol）及び *Mor-DalPhos*（61.5 mg、0.13 mmol）を N_2 下で室温で10分間攪拌し、ナトリウム *tert*-ブトキシド（255 mg、2.65 mmol）及び4-ブロモ-8-フルオロイソキノリン（300 mg、1.33 mmol）を、 N_2 下で5分間攪拌しながら室温で混合物に添加し、混合物をヒドラジン-水和物（133 mg、2.65 mmol）で N_2 下で50℃で2時間処理した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色固体として得て（240 mg）、これを次の工程で直接使用した。

【1890】

B. エチル1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシレート，184b

【1891】

【化620】



【1892】

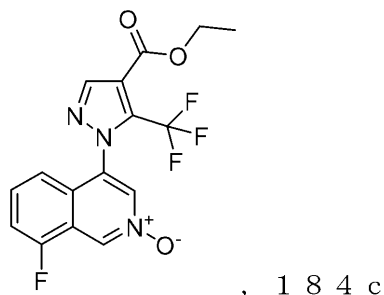
エチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート，1f（1.63 g、6.77 mmol）、8-フルオロ-4-ヒドラジニルイソキノリン（800 mg、4.52 mmol）、及びエタノール（20 mL）からなる溶液を80℃で1時間攪拌した後、室温に冷却した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、次いでシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～80：20）により精製して、生成物を褐色油状物として得た（820 mg、47.6%）。LC-MS：（ES，m/z）：[M+1]⁺ 353.9。

【1893】

C. 4-（4-（エトキシカルボニル）-5-（トリフルオロメチル）-1*H*-ピラゾール-1-イル）-8-フルオロイソキノリン2-オキシド，184c

【1894】

【化621】



【1895】

m-CPBA（791.6 mg、4.59 mmol）を、DCM（5 mL）中のエチル1-（8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシレート（700 mg、純度92.6%、1.84 mmol）の溶液に添加した。混合物を30℃で2時間攪拌し、40 mLの飽和 Na_2CO_3 溶液を混合物に添加し、混合物を50 mLの CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～石油エーテル／酢酸エチル＝60：40）により精製した。所望の画分を回収

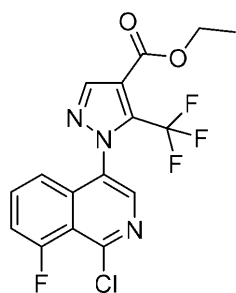
し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（675mg、収率99.6%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺369.9。

【1896】

D. エチル1-（1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，184d

【1897】

【化622】



，184d

【1898】

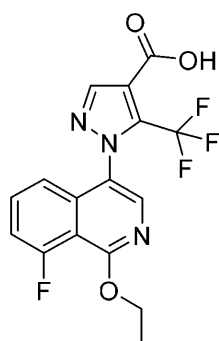
POCl₃（5mL）をクロロホルム（15mL）中の4-（4-（エトキシカルボニル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）-8-フルオロイソキノリン2-オキシド（650mg、1.76mmol）の溶液に添加した。混合物を70℃で2時間攪拌した。飽和Na₂CO₃溶液（30mL）を混合物に添加し、混合物を30mLのCH₂Cl₂で抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～石油エーテル／酢酸エチル＝85：15）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を無色油状物として得た（400mg、収率58.6%）。

【1899】

E. 1-（1-エトキシ-8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸，184e

【1900】

【化623】



【1901】

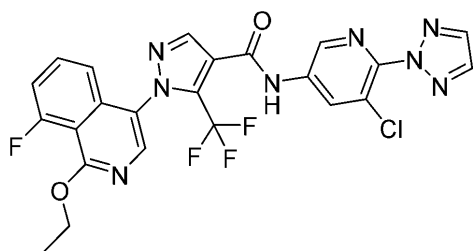
水酸化リチウム（124mg、5.16mmol）を、エタノール／水（1：1、10mL）中のエチル1-（1-クロロ-8-フルオロイソキノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（400mg、1.03mmol）の溶液に添加した。混合物を23℃で2時間反応させ、溶媒を減圧下で濃縮した。1M HCl溶液を混合物に添加してpHを約5に調整し、混合物をEtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た（335mg、収率44.5%）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺370.0。

【1902】

F. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-エトキシ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 184f

【1903】

【化624】



, 184f

【1904】

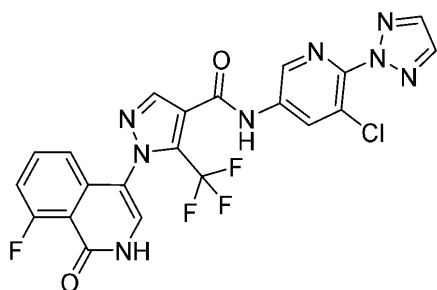
CH₂Cl₂ (5 mL) 中の1-(1-エトキシ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (280 mg、純度50.6%、0.38 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 1j (75.1 mg、0.38 mmol)、及びピリジン (91 mg、1.15 mmol) の溶液に、POCl₃ (70.6 mg、0.46 mmol) を滴下して添加した。混合物を25℃で2時間攪拌し、10 mLの飽和NaHCO₃を添加し、混合物をCH₂Cl₂ (15 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た (258 mg、68.8%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 547.0。

【1905】

G. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物184

【1906】

【化625】



【1907】

濃HCl (2 mL) を、イソプロパノール (4 mL) 中のN-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-エトキシ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (75 mg、0.14 mmol) の溶液に添加し、混合物を60℃で2時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮して、粗化合物を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィーにより精製して、生成物を白色固体として得た (15 mg、収率21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.48 (d, J=8.16 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=11.69, 8.16 Hz, 1H)、7.73 (td, J=8.16, 4.85 Hz, 1H)、7.88 (d, J=6.39 Hz, 1

H)、8.16 (s、2H)、8.50 (s、1H)、8.64 (d、J=2.20 Hz、1H)、8.82 (d、J=2.21 Hz、1H)、11.22 (s、1H)、11.83 (d、J=6.62 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 518.9。

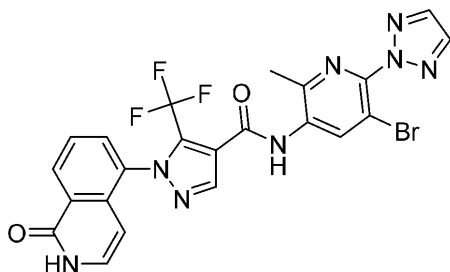
【1908】

(実施例185)

N-(5-ブromo-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物185

【1909】

【化626】

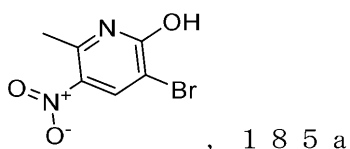


【1910】

A. 3-ブromo-6-メチル-5-ニトロピリジン-2-オール, 185a

【1911】

【化627】



【1912】

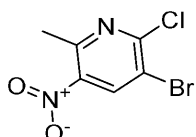
DMF (100 mL) 中の6-メチル-5-ニトロピリジン-2-オール (10 g、64.9 mmol) の氷浴冷却懸濁液に、N-ブromosuccinimide (13.9 g、77.9 mmol) をN₂下で何回かに分けて添加した。反応混合物を67℃で一晩攪拌し、0℃に冷却し、500 mLの水を混合物に添加した。得られた固体を濾過により回収し、生成物を黄色固体として得た (9.2 g、収率60.9%)。

【1913】

B. 3-ブromo-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン, 185b

【1914】

【化628】



【1915】

POCl₃ (56.2 g、366.7 mmol) 中の3-ブromo-6-メチル-5-ニトロピリジン-2-オール (9.2 g、36.7 mmol) を80℃で一晩攪拌した。混合物を水 (800 mL) にゆっくりと注ぎ、固体を形成した。固体を回収し、乾燥して、所望の生成物を得た (7.5 g、収率81.4%)。

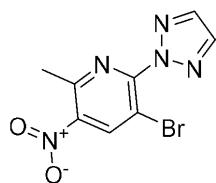
【1916】

C. 3-ブromo-6-メチル-5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-

2-イル)ピリジン, 185c

【1917】

【化629】



, 185c

【1918】

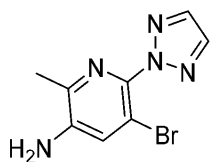
アセトニトリル (40 mL) 中の3-ブロモ-2-クロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン (7.5 g、29.83 mmol)、2H-1, 2, 3-トリアゾール (3.09 g、44.74 mmol)、及び炭酸カリウム (12.37 g、89.48 mmol) の溶液を40℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル (30 mL × 3) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 20/80) により精製した。溶離液を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (5 g、収率59%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.76 (s、3H)、8.28 (s、2H)、9.05 (s、1H)。

【1919】

D. 5-ブロモ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 185d

【1920】

【化630】



, 185d

【1921】

3-ブロモ-6-メチル-5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン (4.0 g、14.1 mmol) を、THF (20 mL) 及び水 (7 mL) 中の鉄 (7.86 g、140.8 mmol)、NH₄Cl (7.53 g、140.8 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を60℃で2時間撹拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を褐色油状物として得て、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 30:70 ~ 80:20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (2.3 g、収率64.3%)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 256.0。

【1922】

E. N-(5-ブロモ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物185

【1923】

10

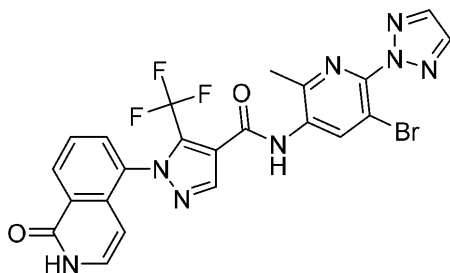
20

30

40

50

【化 6 3 1】



【1924】

ジクロロメタン（10 mL）中の1-（1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（190 mg、0.58 mmol）、及び5-ブromo-2-メチル-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン（147 mg、0.58 mmol）、並びにピリジン（137 mg、1.74 mmol）の溶液に、POCl₃（106 mg、0.69 mmol）を滴下して添加した。飽和NaHCO₃（10 mL）を添加し、混合物をCH₂Cl₂（15 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を褐色油状物として得た。褐色油状物を分取高速液体クロマトグラフィー（35%～65%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た（125.5 mg、38.3%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 2.51（s、3H）、5.65（d、J=7.06 Hz、1H）、7.27（dd、J=7.28、5.95 Hz、1H）、7.65（t、J=7.94 Hz、1H）、7.92（d、J=7.72 Hz、1H）、8.16（s、1H）、8.15（s、1H）、8.41（d、J=7.72 Hz、1H）、8.51（d、J=5.73 Hz、2H）、10.59（s、1H）、11.62（br d、J=5.51 Hz、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺ 561.1。

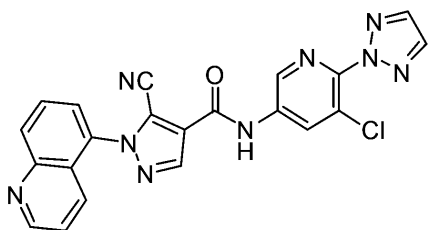
【1925】

（実施例186）

N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-5-シアノ-1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物186

【1926】

【化 6 3 2】



【1927】

A. エチル1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，186a

【1928】

10

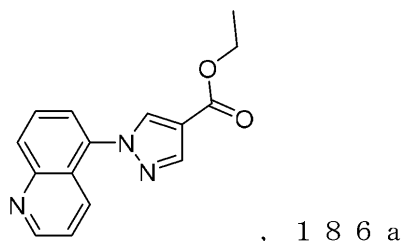
20

30

40

50

【化633】



【1929】

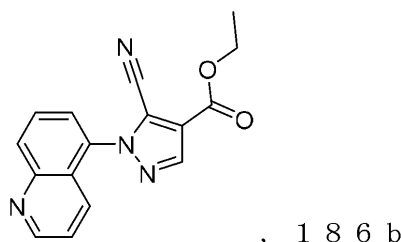
100 mL 丸底フラスコ中で、エチル4-ピラゾールカルボキシレート (500 mg、3.6 mmol)、5-ブロモキノリン (816 mg、3.9 mmol)、Rock Phos G3 触媒 (150 mg、0.18 mmol)、 K_3PO_4 (1.52 g、7.1 mmol)、及び1,4-ジオキサン (20 mL) を合わせた。フラスコに還流コンデンサーを取り付け、数回 N_2 をポンプ注入及び再充填した (backfilled)。反応物を5時間加熱環流し、冷却し、濃縮した。反応混合物を水と CH_2Cl_2 とに分配した。水層を CH_2Cl_2 で1回抽出した。合わせた有機層を1M NaOHで1回洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカートリッジ、勾配30~70% EtOAc/ヘキサン) により精製した。収率=375 mg (35%)。MS (ESI): m/z 268 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (dd, $J=4.2, 1.6$ Hz, 1H)、8.3 (s, 1H)、8.28–8.24 (m, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.80 (dd, $J=8.6, 7.5$ Hz, 1H)、7.62 (dd, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H)、7.48 (dd, $J=8.7, 4.2$ Hz, 1H)、4.38 (q, $J=7.2$ Hz, 2H)、1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【1930】

B. エチル5-シアノ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 186b

【1931】

【化634】



【1932】

4 mL バイアルに、エチル1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.37 mmol) 及び THF (1 mL) を添加した。TM PMgCl $\cdot$ LiCl (THF/トルエン中の1M溶液0.56 mL、0.56 mmol) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。固体p-トルエンスルホニルシアニド (102 mg、0.56 mmol) を1回で添加した。反応物を一晩攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 水溶液に注いだ。混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。MeOHを添加して沈殿物を溶解し、均質な有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を温かい CH_2Cl_2 に溶解し、次いで濾過した。濾液及び濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲルカートリッジ、勾配5~60% EtOAc/ヘキサン) によって更に精製した。収率=69 mg (63%)。MS (ESI): m/z 293 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

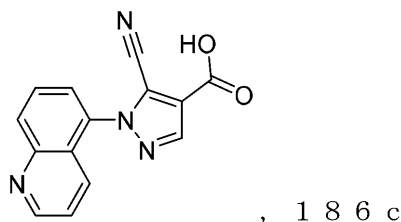
m 9.05 (dd、J=4.2、1.7 Hz、1H)、8.37 (ddd、J=8.6、1.0、1.0 Hz、1H)、8.33 (s、1H)、7.92–7.87 (m、1H)、7.88 (dd、J=8.6、7.5 Hz、1H)、7.73 (dd、J=7.4、1.1 Hz、1H)、7.51 (dd、J=8.6、4.2 Hz、1H)、4.46 (q、J=7.1 Hz、2H)、1.45 (t、J=7.1 Hz、3H)。

【1933】

C. 5-シアノ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、
186c

【1934】

【化635】



【1935】

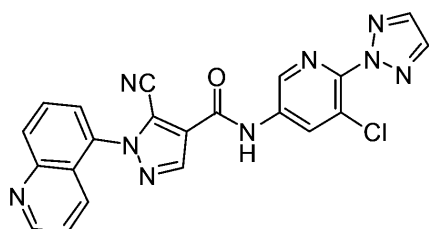
15 mL 丸底フラスコに、エチル 5-シアノ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (56 mg、0.19 mmol)、LiOH·H₂O (24 mg、0.58 mmol)、THF (2 mL)、及び水 (2 mL) を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。THFを減圧下で除去し、残りの水層を酸性化して酸を沈殿させた。固体生成物を乾燥した。収率=34 mg (67%)。MS (ESI): m/z 265 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 13.75 (bs、1H)、9.06 (ddd、J=3.7、1.7、1.7 Hz、1H)、8.49 (d、J=1.6 Hz、1H)、8.41 (bd、J=8.4 Hz、1H)、8.07 (ddd、J=7.4、1.5、1.5 Hz、1H)、8.03–7.94 (m、2H)、7.66 (ddd、J=8.6、4.1、1.6 Hz、1H)。

【1936】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-シアノ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物186

【1937】

【化636】



【1938】

10 mL 丸底フラスコに、5-シアノ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (33 mg、0.12 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (29 mg、0.15 mmol)、ピリジン (60 μL、0.75 mmol)、及びCH₂Cl₂ (3 mL) を添加した。POCl₃ (46 μL、0.5 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌した。反応物を濃縮し、DMSO (2.5 mL) に再溶解し、1滴の飽和NaHCO₃溶液で処理して酸を中和した。混合物を逆相分取HPLC (C18シリカカラム、50×250 mm、勾配10%~100% ACN/H₂O (0.05% TFAを含む)、80 mL/分) により精製

10

20

30

40

50

した。収率＝21mg（38％）。MS（ESI）： m/z 442 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ ppm 11.14（s、1H）、9.09（dd、 $J=4.1$ 、1.6Hz、1H）、8.91（d、 $J=2.3$ Hz、1H）、8.81（s、1H）、8.72（d、 $J=2.3$ Hz、1H）、8.36（ddd、 $J=8.4$ 、1.0、1.0Hz、1H）、8.20（s、2H）、8.10（dd、 $J=7.4$ 、1.3Hz、1H）、8.03（dd、 $J=8.4$ 、7.5Hz、1H）、8.02–7.97（m、1H）、7.70（dd、 $J=8.6$ 、4.2Hz、1H）。

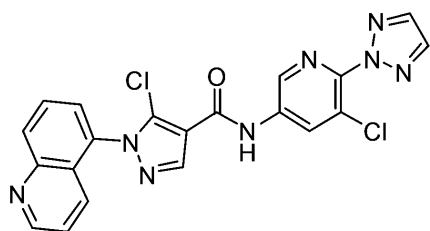
【1939】

（実施例187）

5-クロロ-N-（5-クロロ-6-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物187

【1940】

【化637】

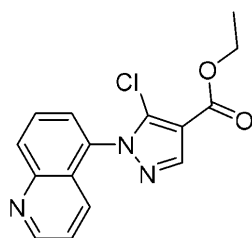


【1941】

A. エチル5-クロロ-1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，187a

【1942】

【化638】



，187a

【1943】

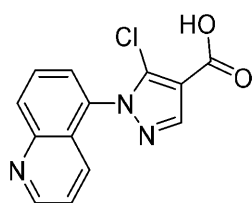
この化合物を、186bの手順を用いて、エチル1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（100mg、0.37mmol）、TMPMgCl・LiCl（THF／トルエン中の1M溶液0.49mL、0.49mmol）、及びヘキサクロエタン（133mg、0.56mmol）を用いて作製した。フラッシュクロマトグラフィー（12gシリカゲルカートリッジ、勾配5～40%EtOAc／ヘキサン）により精製を行った。収率＝78mg（69％）。MS（ESI）： m/z 302 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（400MHz、CDCl₃） δ ppm 9.01（dd、 $J=4.2$ 、1.7Hz、1H）、8.33（ddd、 $J=8.6$ 、1.0、1.0Hz、1H）、8.25（s、1H）、7.85（dd、 $J=8.6$ 、7.4Hz、1H）、7.73（ddd、 $J=8.6$ 、1.7、0.9Hz、1H）、7.63（dd、 $J=7.4$ 、1.1Hz、1H）、7.46（dd、 $J=8.6$ 、4.2Hz、1H）、4.40（q、 $J=7.1$ Hz、2H）、1.42（t、 $J=7.2$ Hz、3H）。

【1944】

B. 5-クロロ-1-（キノリン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸，187b

【1945】

【化639】



, 187b

【1946】

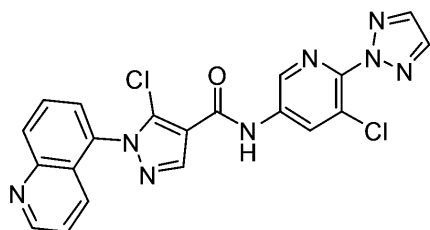
この化合物を、186cの手順を用いて、エチル5-クロロ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(72mg、0.24mmol)、LiOH・H₂O(30mg、0.72mmol)、THF(2mL)、及び水(2mL)を用いて作製した。収率=48mg(74%)。MS(ESI):m/z274[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm13.08(bs、1H)、9.04(dd、J=4.2、1.7Hz、1H)、8.32(s、1H)、8.30(dddd、J=8.4、1.1、1.1Hz、1H)、7.97(dd、J=8.5、7.4Hz、1H)、7.88(dd、J=7.3、1.2Hz、1H)、7.75-7.70(m、1H)、7.63(dd、J=8.6、4.2Hz、1H)。

【1947】

C. 5-クロロ-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物187

【1948】

【化640】



【1949】

表題化合物を、186dの手順を用いて、5-クロロ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(41mg、0.15mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(35mg、0.18mmol)、ピリジン(72μL、0.90mmol)、CH₂Cl₂(3mL)、及びPOCl₃(56μL、0.60mmol)を用いて作製した。混合物を逆相分取HPLC(C18シリカカラム、50×250mm、勾配10%~100%ACN/H₂O(0.05%TFAを含む)、80mL/分)により精製した。収率=36mg(53%)。LCMS(ESI):m/z451[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm10.82(s、1H)、9.06(dd、J=4.2、1.7Hz、1H)、8.90(d、J=2.3Hz、1H)、8.69(d、J=2.2Hz、1H)、8.66(s、1H)、8.33(dddd、J=8.5、1.1、1.1Hz、1H)、8.19(s、2H)、8.00(dd、J=8.5、7.4Hz、1H)、7.91(dd、J=7.4、1.2Hz、1H)、7.78-7.73(m、1H)、7.67(dd、J=8.6、4.2Hz、1H)。

【1950】

(実施例188)

5-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)

10

20

30

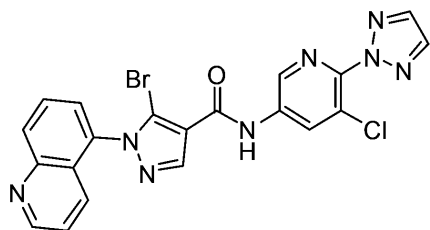
40

50

ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキ
 サミド, 化合物 188

【1951】

【化641】



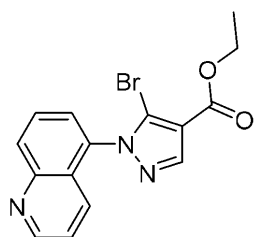
10

【1952】

A. エチル 5-ブロモ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボ
 キシレート, 188a

【1953】

【化642】



, 188a

20

【1954】

この化合物を、186bの手順を用いて、エチル 1-(キノリン-5-イル)-1H-
 ピラゾール-4-カルボキシレート (100mg、0.37mmol)、TMPMgCl
 ・LiCl (THF/トルエン中の1M溶液0.49mL、0.49mmol)、及び1
 , 2-ジブロモテトラクロロエタン (183mg、0.56mmol) を用いて作製した
 。フラッシュクロマトグラフィー (12gシリカゲルカートリッジ、勾配5~40% Et
 OAc/ヘキサン) により精製を行った。収率=69mg (53%)。MS (ESI):
 m/z 346, 348 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm
 9.01 (dd, J=4.2, 1.7Hz, 1H)、8.33 (ddd, J=8.6, 1
 .0, 1.0Hz, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.85 (dd, J=8.6, 7.
 4Hz, 1H)、7.66 (ddd, J=8.5, 1.7, 0.9Hz, 1H)、7.6
 3 (dd, J=7.4, 1.1Hz, 1H)、7.46 (dd, J=8.6, 4.2Hz
 , 1H)、4.41 (q, J=7.1Hz, 2H)、1.42 (t, J=7.2Hz, 3
 H)。

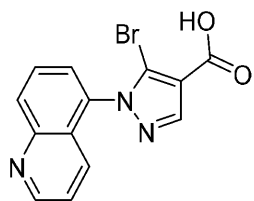
30

【1955】

B. 5-ブロモ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸,
 188b

【1956】

【化643】



, 188b

40

50

【1957】

この化合物を、186cの手順を用いて、エチル5-ブロモ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(64mg、0.18mmol)、LiOH・H₂O(23mg、0.56mmol)、THF(2mL)、及び水(2mL)を用いて作製した。収率=46mg(78%)。MS(ESI):m/z318, 320[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm13.00(bs, 1H)、9.04(t, J=2.9Hz, 1H)、8.31(s, 1H)、8.30(dd, J=8.4, 1.1Hz, 1H)、7.97(dd, J=8.5, 7.4Hz, 1H)、7.85(dd, J=7.4, 1.2Hz, 1H)、7.62(d, J=2.9Hz, 2H)。

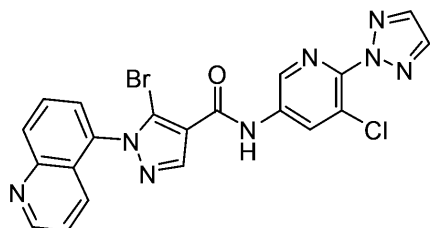
10

【1958】

C. 5-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物188

【1959】

【化644】



20

【1960】

表題化合物を、186dの手順を用いて、5-ブロモ-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(43mg、0.14mmol)、5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(32mg、0.16mmol)、ピリジン(65μL、0.81mmol)、CH₂Cl₂(3mL)、及びPOCl₃(50μL、0.54mmol)を用いて作製した。混合物を逆相分取HPLC(C18シリカカラム、50×250mm、勾配10%~100%ACN/H₂O(0.05%TFAを含む)、80mL/分)により精製した。収率=40mg(60%)。MS(ESI):m/z495, 497[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm10.81(s, 1H)、9.06(t, J=2.9Hz, 1H)、8.90(d, J=2.3Hz, 1H)、8.69(d, J=2.3Hz, 1H)、8.65(s, 1H)、8.32(dd, J=8.6, 1.1Hz, 1H)、8.19(s, 2H)、8.00(dd, J=8.6, 7.4Hz, 1H)、7.88(dd, J=8.6, 1.2Hz, 1H)、7.66(d, J=3.0Hz, 2H)。

30

【1961】

(実施例189)

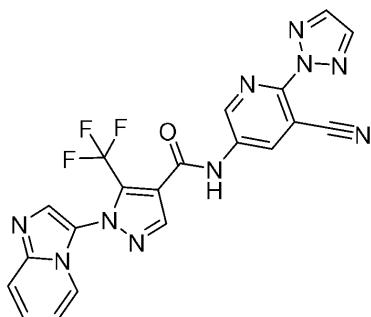
N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物189

40

【1962】

50

【化 6 4 5】



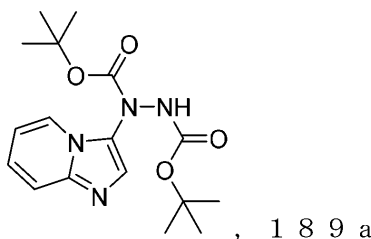
10

【1 9 6 3】

A. ジーtert-ブチル1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート, 189a

【1 9 6 4】

【化 6 4 6】



20

【1 9 6 5】

CH₃CN (50 mL) 中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.0 g、16.9 mmol) 及びジーtert-ブチルジアゼン-1,2-ジカルボキシレートの混合物を2日間加熱還流した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc = 100:0 ~ 0:100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を除去して、生成物を黄色固体として得た (700 mg、11.2%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 349.0。

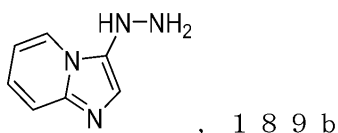
30

【1 9 6 6】

B. 3-ヒドラジニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン, 189b

【1 9 6 7】

【化 6 4 7】



, 189b

【1 9 6 8】

MeOH (30 mL) 中の4M HCl中ジーtert-ブチル1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレートを室温で1時間攪拌した。溶媒を除去して、白色固体を得て、これを次の工程に直接使用した。

40

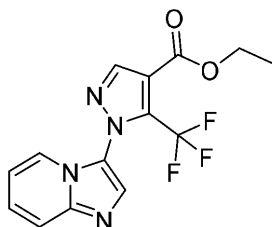
【1 9 6 9】

C. エチル1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 189c

【1 9 7 0】

50

【化 6 4 8】



, 189c

【1971】

エチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート, 1f (722mg、3.0mmol)、3-ヒドラジニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (370mg、2.0mmol)、及びエタノール (20mL) からなる溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮乾固し、EtOAc (30mL) と NaHCO₃ 水溶液 (20mL) とに分配した。有機層を分離し、水 (10mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝100：0～100：0）により精製して、生成物を灰色固体として得た (120mg、18.3%)。LC-MS：(ES, m/z)：[M+1]⁺ 324.9。

10

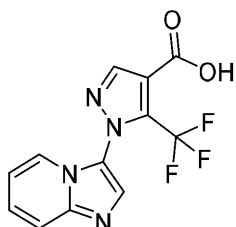
【1972】

D. 1-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 189d

20

【1973】

【化 6 4 9】



, 189d

30

【1974】

水酸化ナトリウム (44mg、1.1mmol) を、EtOH/H₂O (1：1、2mL) 中のエチル 1-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (120mg、0.37mmol) の溶液に添加した。混合物を 28℃ で2時間反応させた。10% HCl 溶液を混合物に添加して、pH を約 5 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の化合物を得た (100mg、収率 90.5%)。LC-MS：(ES, m/z)：[M+1]⁺ 297.0。

【1975】

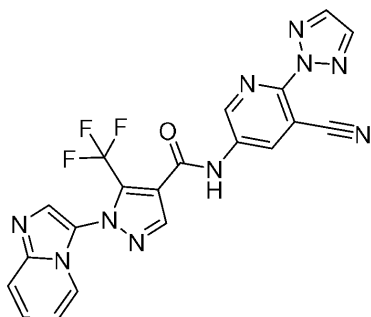
E. N-（5-シアノ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 189

40

【1976】

50

【化 6 5 0】



10

【1977】

1-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（67.5mg、0.22mmol）、5-アミノ-2-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ニコチノニトリル（50mg、0.27mmol）、ピリジン（53.1mg、0.67mmol）をCH₂Cl₂（2mL）に溶解し、オキシ塩化リン（41.2mg、0.27mmol）を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃（20mL）を添加し、混合物をCH₂Cl₂（20mL×2）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得て、これを分取HPLC（20%～50%（v/v）CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O）により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、表題化合物（40mg、37.6%）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 7.22-7.33（m、1H）、7.68（br t、J = 7.28Hz、1H）、7.84-7.95（m、1H）、8.18-8.40（m、4H）、8.76（s、1H）、8.90（s、1H）、9.14（br s、1H）、11.63（s、1H）。LC-MS：（ES、m/z）：[M+1]⁺464.9。

20

【1978】

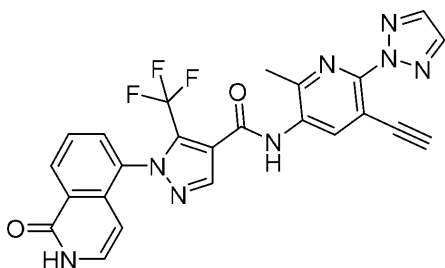
（実施例190）

N-（5-エチニル-2-メチル-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド，化合物190

30

【1979】

【化 6 5 1】



40

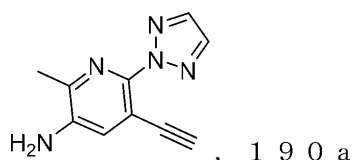
【1980】

A. 5-エチニル-2-メチル-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン，190a

【1981】

50

【化 6 5 2】



【1982】

Pd(PPh₃)₄ (109mg、0.095mmol) を、THF (8mL) 中の5-ブromo-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (200mg、0.79mmol)、トリメチル((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)エチニル)シラン (338mg、1.73mmol)、K₃PO₄ (109mg、0.095mmol) の溶液にN₂バブリング下で90℃で12時間濾過した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドをEtOAc (10mL×2) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:0~石油エーテル/酢酸エチル=40:60) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を褐色油状物として得た (20mg、収率12.8%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺200.2。

10

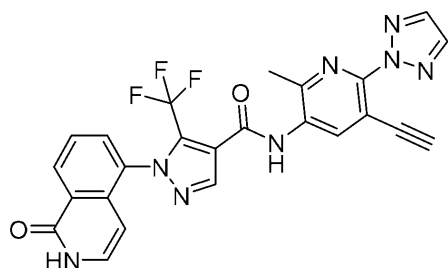
【1983】

B. N-(5-エチニル-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物190

20

【1984】

【化 6 5 3】



30

【1985】

ジクロロメタン (2mL) 中の1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (24.3mg、0.075mmol)、及び5-エチニル-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (15mg、0.075mmol)、並びにピリジン (17.9mg、0.23mmol) の溶液に、POCl₃ (13.9mg、0.090mmol) を滴下して添加した。NaHCO₃ (5mL) を添加し、混合物をCH₂Cl₂ (10mL×2) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、これを分取高速液体クロマトグラフィー (26%~56% (v/v) CH₃CN及び0.05% HClを含むH₂O) により精製し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た (14.8mg、38.5%)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.56 (s, 3H)、4.43 (s, 1H)、5.67 (br d, J=6.84Hz、1H)、7.28 (br s, 1H)、7.66 (br t, J=7.83Hz、1H)、7.92 (br d, J=7.06Hz、1H)、8.14 (s, 2H)、8.30 (s, 1H)、8.42 (br d, J=7.94Hz、1H)、8.51 (s, 1H)、10.55 (s, 1H)、11.61 (br d, J=4.41Hz、1H)。LC-MS:

40

50

(ES、m/z) : [M+1]⁺ 505.0。

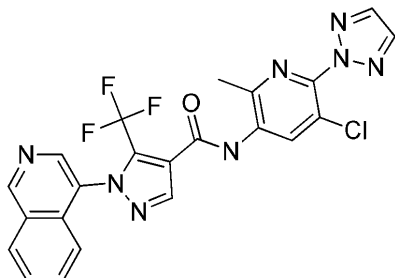
【1986】

(実施例191)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物191

【1987】

【化654】



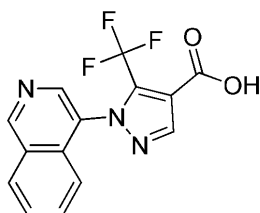
10

【1988】

A. 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 191a

【1989】

【化655】



, 191a

20

【1990】

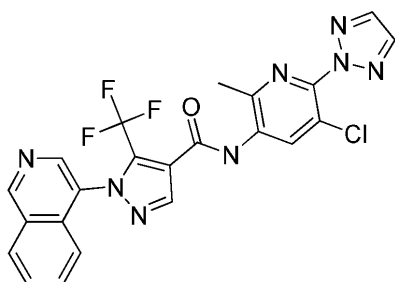
濃HCl(12M, 25mL)中のエチル1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(750mg、2.24mmol)の混合物を130℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を黄色固体として得て(700mg、95.5%)、これを次の工程に直接使用した。LCMS(ESI)m/z M+1:307.8。

【1991】

B. N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物191

【1992】

【化656】



30

40

50

【1993】

POCl_3 (112.3 mg、0.732 mmol) を、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120 mg、0.37 mmol)、5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (76.77 mg、0.37 mmol)、ピリジン (144.83 mg、1.83 mmol) の混合物に室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を10 mLの飽和 K_2CO_3 水溶液でクエンチし、混合物を CH_2Cl_2 (20 mL×3) で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。これを分取高速液体クロマトグラフィー (40%~70% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% HCl を含む H_2O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を淡黄色固体として得た (55 mg、純度: 99.145%、収率: 29.85%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 498.9。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 2.59 (s, 3H)、7.31 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.68-7.79 (m, 2H)、7.88 (s, 2H)、8.11 (d, $J=7.72$ Hz, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、9.39 (s, 1H)。

10

【1994】

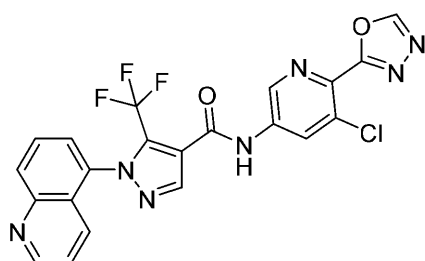
(実施例192)

N-(5-クロロ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物192

20

【1995】

【化657】



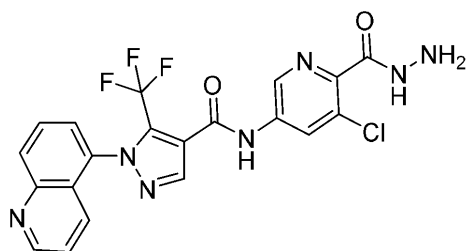
30

【1996】

A. N-(5-クロロ-6-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 192a

【1997】

【化658】



40

, 192a

【1998】

エタノール (1 mL) 中のメチル3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート (120 mg、0.25 mmol) 及びヒドラジン-水和物 (25.3 mg、0.50 mmol)

50

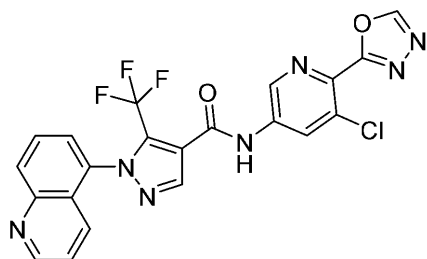
l) を 80℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物 (120mg) を得て、これを次の工程に直接使用した。

【1999】

B. N-(5-クロロ-6-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物192

【2000】

【化659】



10

【2001】

トルエン (2mL) 中の N-(5-クロロ-6-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100mg、0.21mmol)、トリエトキシメタン (105μL、0.63mmol)、及び酢酸 (6.3μL、0.11mmol) の混合物を 100℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー (30%~60% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た (45mg、収率43%)。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.57-7.62 (m、1H)、7.64-7.69 (m、1H)、7.89-7.99 (m、2H)、8.32 (d、J=8.38Hz、1H)、8.57 (s、1H)、8.62 (d、J=1.98Hz、1H)、8.99 (d、J=1.98Hz、1H)、9.04 (dd、J=4.08、1.65Hz、1H)、9.45 (s、1H)。LCMS (ESI) m/z M+1: 485.9。

20

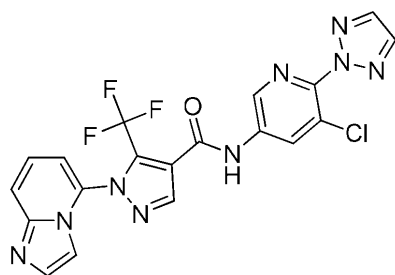
【2002】

(実施例193)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物193

【2003】

【化660】



40

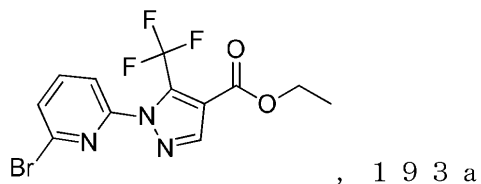
【2004】

A. エチル 1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 193a

【2005】

50

【化 6 6 1】



【2 0 0 6】

EtOH (150 mL) 中の 2-ブロモ-6-ヒドラジノピリジン (3.0 g、16.0 mmol) 及びエチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (5.75 g、23.9 mmol) の溶液を 80℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去して、黄色油状物を得た。黄色油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル/EtOAc 100/0~石油エーテル/EtOAc 80/20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を黄色固体として得た (5.7 g、収率 98.1%)。

10

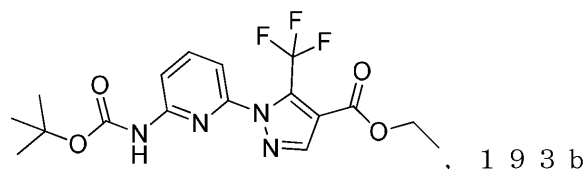
【2 0 0 7】

B. エチル 1-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 193 b

【2 0 0 8】

20

【化 6 6 2】



【2 0 0 9】

ジオキサン (75 mL) 中 Pd(OAc)₂ (93.3 mg、0.415 mmol) 及びキサントホス (238 mg、0.412 mmol) を窒素下で室温で 10 分間攪拌した。次いで、エチル 1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (3.0 g、8.24 mmol)、Cs₂CO₃ (8.05 g、24.7 mmol)、及び tert-ブチルカルバメート (1.16 g、9.89 mmol) を室温で添加する。次いで、反応混合物を 90℃で一晩加熱し、次いで、室温に冷却する。反応混合物を珪藻土のパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。これをシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル/EtOAc 100/0~石油エーテル/EtOAc 80/20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を白色固体として得た (3.09 g、収率 93.7%)。

30

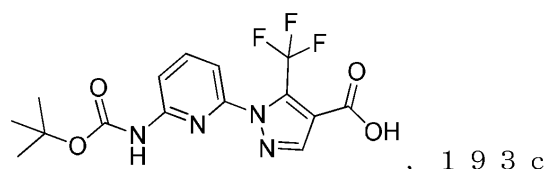
【2 0 1 0】

40

C. 1-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 193 c

【2 0 1 1】

【化 6 6 3】



50

【2012】

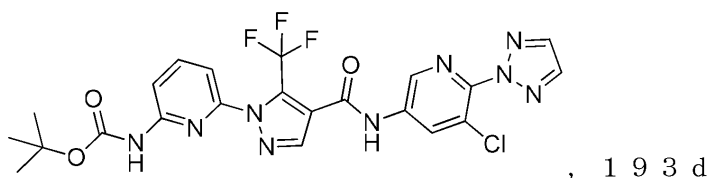
THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 60 mL) 中のエチル 1-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及び LiOH・H₂O (628 mg、15.0 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。2N HCl を添加して混合物を pH 4~5 に調整し、次いで、これを EtOAc (50 mL×3) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を白色固体として得た (1.8 g、収率 96.8%)。

【2013】

D. tert-ブチル (6-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート, 193 d

【2014】

【化664】



10

20

【2015】

POCl₃ (824 mg、5.37 mmol) を、CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 1-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1 g、2.69 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (525 mg、2.69 mmol)、ピリジン (1.06 g、13.4 mmol) の混合物に室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を 30 mL の飽和 K₂CO₃ 水溶液でゆっくりとクエンチし、CH₂Cl₂ (50 mL×3) で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc 100/0~石油エーテル/EtOAc 0/100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を褐色固体として得た (850 mg、純度: 98.4%、収率: 70.8%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 450.0 (M-100)。

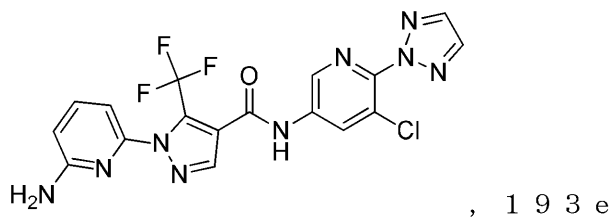
30

【2016】

E. 1-(6-アミノピリジン-2-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 193 e

【2017】

【化665】



40

【2018】

HCl/MeOH (4M、50 mL) 中の tert-ブチル (6-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イ

50

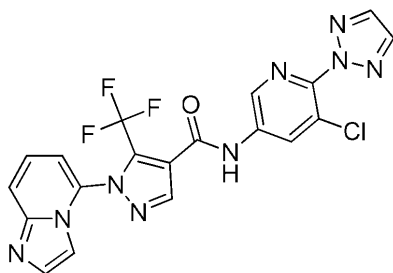
ル) カルバメート (1.76 g、3.20 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を赤色固体として得た。赤色固体を分取高速液体クロマトグラフィー (15%~55% (v/v) CH₃CN及び0.1% TFAを含むH₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。飽和K₂CO₃水溶液を添加してpH約12に調整し、次いで、これをEtOAcで抽出した (50 mL×2回)。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を黄色固体として得た (1.4 g、純度: 97.2%、収率: 94.6%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 449.9。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 4.57 (br s、2H)、6.54 (d、J=8.16 Hz、1H)、6.90 (d、J=7.72 Hz、1H)、7.57 (t、J=8.05 Hz、1H)、7.81 (s、1H)、7.87 (s、2H)、7.977 (s、1H)、8.42 (d、J=2.21 Hz、1H)、8.68 (d、J=2.43 Hz、1H)。

【2019】

F-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物193

【2020】

【化666】



【2021】

1-(6-アミノピリジン-2-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.48 g、2.70 mmol、純度97.2%) をN₂下でi-PrOH (40 mL) に取り込む。ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール (1.07 g、5.41 mmol) を懸濁液に添加し、続いてHBr水溶液 (48%、2.5 mL) を添加した。反応混合物を90℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、次いで分取高速液体クロマトグラフィー (30%~60% (v/v) CH₃CN及び0.05% 水酸化アンモニアを含むH₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物をオフホワイト色固体として得た (290 mg、純度: 96.7%、収率: 21.9%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 473.9。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 7.01 (d、J=7.06 Hz、1H)、7.08 (s、1H)、7.37 (dd、J=9.04、7.28 Hz、1H)、7.63 (d、J=1.10 Hz、1H)、7.81 (d、J=9.04 Hz、1H)、7.96 (s、2H)、8.30 (s、1H)、8.67 (d、J=2.21 Hz、1H)、8.83 (d、J=2.43 Hz、1H)、9.48 (s、1H)。

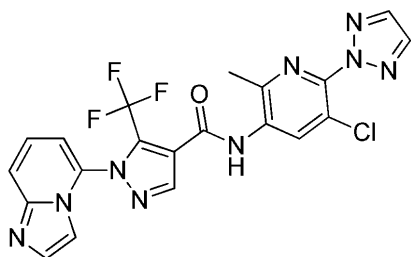
【2022】

(実施例194)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物194

【2023】

【化 6 6 7】

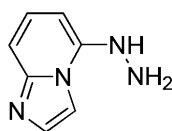


【2 0 2 4】

A. 5-ヒドラジンイミダゾ [1, 2-a] ピリジン、194 a

【2 0 2 5】

【化 6 6 8】



, 194 a

【2 0 2 6】

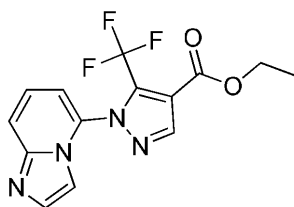
ジオキサン (100 mL) 中の {Pd (シンナミル) Cl}₂ (131 mg、0.254 mmol) 及び Mor-DalPhos (235 mg、0.508 mmol) の混合物をアルゴン (4×) で排気した。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で10分間攪拌した。5-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1 g、5.08 mmol) 及び t-BuONa (975 mg、10.2 mmol) を混合物に添加し、混合物をアルゴン (4×) で排気した。得られた黄色反応物を室温で5分間攪拌し、次いでシリンジを介して NH₂NH₂・H₂O (98%、504 μL、10.2 mmol) で処理した。反応物をアルゴン (4×) で排気した。次いで、混合物をアルゴン下で50℃で2時間攪拌した。珪藻土パッドを通して混合物を濾過し、酢酸エチル/MeOH (v/v 20/1、100 mL) で洗浄した。濾液を回収し、濃縮して、粗生成物を褐色固体として得た (750 mg、粗製物)。これを次の工程で直接使用した。

【2 0 2 7】

B. エチル 1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、194 b

【2 0 2 8】

【化 6 6 9】



, 194 b

【2 0 2 9】

EtOH (50 mL) 中の 5-ヒドラジニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (750 mg 粗製物、5.06 mmol) 及びエチル 2- (エトキシメチレン) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (1.82 g、7.59 mmol) の溶液を80℃で1時間攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去して、黒色油状物を得た。これをシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc 100/0 ~ 石油エーテル/EtOAc 20/80) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を褐色固体として得た (85

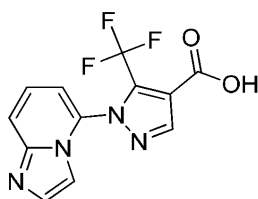
0 mg、純度：98.0%、収率：50.7%）。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 325.1。

【2030】

C. 1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 194c

【2031】

【化670】



, 194c

10

【2032】

濃HCl (12M、25mL) 中のエチル 1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (1.2g、3.70mmol) の混合物を130℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、粗生成物を暗黄色固体として得た (1.1g、純度：96.5%、収率：96.8%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 296.9。

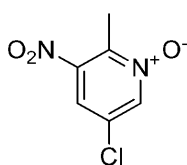
20

【2033】

D. 5-クロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン1-オキシド, 194d

【2034】

【化671】



, 194d

30

【2035】

CH₂Cl₂ (60mL) 中の5-クロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン (3.0g、17.4mmol) 及びmCPBA (85%、7.06g、34.8mmol) の混合物を室温で72時間攪拌した。反応混合物を60mLの飽和Na₂SO₃水溶液でクエンチし、飽和K₂CO₃水溶液を添加して混合物のpHを9~10に調整し、混合物をCH₂Cl₂ (100mL×3) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、黄色固体を得た。固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル/EtOAc 100/0~石油エーテル/EtOAc 0/100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を黄色固体として得た (2.4g、収率73.2%)。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ ppm 2.65 (s, 3H)、7.71 (d、J=1.54Hz、1H)、8.46 (d、J=1.54Hz、1H)。

40

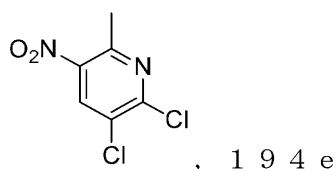
【2036】

E. 2,3-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン, 194e

【2037】

50

【化 6 7 2】



【2 0 3 8】

POCl₃ (24.9 mL、267 mmol) を CHCl₃ (80 mL) 中の 5-クロロ-2-メチル-3-ニトロピリジン-1-オキシド (2.4 g、12.7 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を還流しながら 6 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで 200 mL の飽和 K₂CO₃ 水溶液にゆっくりと添加し、CH₂Cl₂ (200 mL × 3) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、褐色固体を得た。固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc 100/0 ~ 石油エーテル/EtOAc 80/20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を黄色固体として得た (1.1 g、収率: 41.8%)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 2.86 (s, 3H)、8.43 (s, 1H)。

10

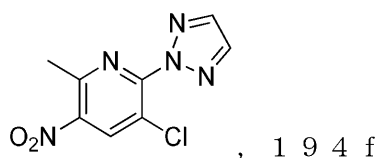
【2 0 3 9】

F. 3-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン, 194f

20

【2 0 4 0】

【化 6 7 3】



【2 0 4 1】

1H-1, 2, 3-トリアゾール (550 mg、7.97 mmol) を、CH₃CN (60 mL) 中の 2, 3-ジクロロ-6-メチル-5-ニトロピリジン (1.1 g、5.31 mmol) 及び K₂CO₃ (2.20 g、15.9 mmol) の溶液に添加した。混合物を 40℃ で 2 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過し、パッドを EtOAc (50 mL × 3) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黒色固体として得た (1.2 g、収率: 94.2%)。

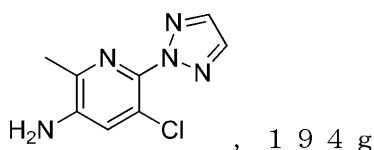
30

【2 0 4 2】

G. 5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 194g

【2 0 4 3】

【化 6 7 4】



40

【2 0 4 4】

MeOH/THF/H₂O (1:1:1、60 mL) 中の 3-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン (粗製物 1.2 g)、鉄粉 (1.40 g、25.0 mmol)、及び NH₄Cl (1.34 g、25.0 mmol) の混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。珪藻土パッドを通して反応混合物を濾過

50

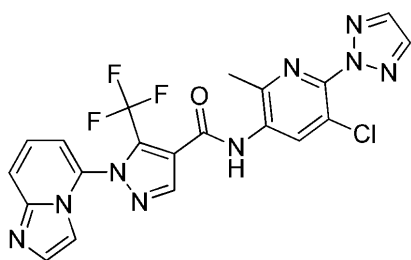
し、パッドをEtOAc (50 mL × 2) で洗浄した。濾液を50 mLの飽和K₂CO₃水溶液で洗浄し、分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、褐色固体を得た。固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc 100/0 ~ 石油エーテル/EtOAc 0/100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 2.44 (s, 3 H)、3.97 (br s, 2 H)、7.13 (s, 1 H)、7.88 (s, 2 H)。

【2045】

H-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物194

【2046】

【化675】



【2047】

POCl₃ (0.364 mL、3.91 mmol) を、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (600 mg、1.96 mmol、純度96.5%)、5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (410 mg、1.96 mmol)、ピリジン (0.786 mL、9.77 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を30 mLの飽和K₂CO₃水溶液でクエンチし、混合物をCH₂Cl₂ (50 mL × 3) で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。これを分取高速液体クロマトグラフィー (30% ~ 60% (v/v) CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を淡黄色固体として得た (435 mg、純度: 100%、収率: 45.6%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 487.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.54 (s, 3 H)、7.35-7.44 (m, 2 H)、7.48 (dd, J=9.04, 7.28 Hz, 1 H)、7.72 (d, J=1.10 Hz, 1 H)、7.90 (d, J=9.04 Hz, 1 H)、8.17 (s, 2 H)、8.43 (s, 1 H)、8.68 (s, 1 H)。

【2048】

(実施例195)

N-(5-クロロ-2-エチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物195

【2049】

10

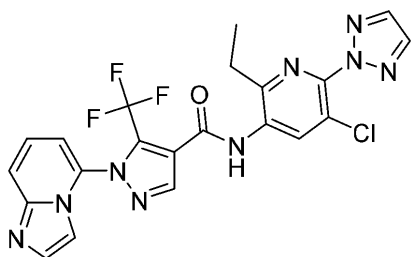
20

30

40

50

【化 6 7 6】

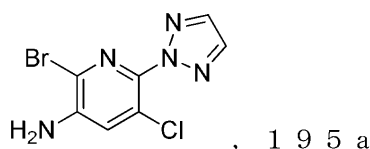


【2050】

A. 2-ブromo-5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 195a

【2051】

【化 6 7 7】



【2052】

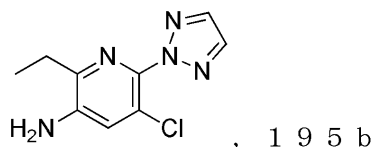
NBS (2.73 g、15.3 mmol) を CH₃CN (300 mL) 中の 5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (3 g、15.3 mmol) の混合物に 0℃ で添加し、次いで、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 100 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、次いで EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、50 mL の飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色の粘着性残留物を得た。これを濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc 100/0 ~ 石油エーテル/EtOAc 50/50) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固し、生成物を黄色固体として得た (4.00 g、収率 95.0%)。

【2053】

B. 5-クロロ-2-エチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 195b

【2054】

【化 6 7 8】



【2055】

ジオキサン (3 mL) 中の 2-ブromo-5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (100 mg、0.364 mmol) の溶液に、ZnEt₂/トルエン (1 M, 0.546 mL、0.546 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (40.0 mg、0.055 mmol) を N₂ 下で添加した。反応混合物を 90℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 10 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、次いで、珪藻土パッドを通して混合物を濾過し、20 mL の EtOAc で洗浄した。濾液を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、濾液を濃縮して、褐色残留物を得た。これをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 50/50)

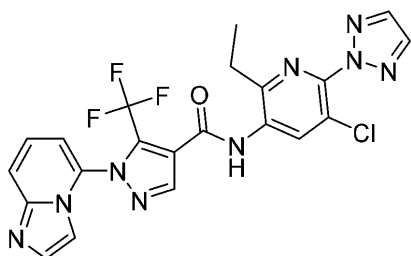
により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、生成物を黄色固体として得た（70mg、収率86%）。¹H NMR（400MHz、クロロホルム-d） δ ppm 1.29（t、J=7.61Hz、3H）、2.71（q、J=7.50Hz、2H）、3.96（br s、2H）、7.10（s、1H）、7.87（s、2H）。
【2056】

C. N-（5-クロロ-2-エチル-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物195

【2057】

【化679】

10



【2058】

POCl₃（0.58mL、0.626mmol）を、CH₂Cl₂（5mL）中の1-（イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（96.1mg、0.313mmol、96.5%純度）、5-クロロ-2-エチル-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-アミン（70mg、0.313mmol）、ピリジン（124mg、1.57mmol）の混合物に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を20mLの飽和K₂CO₃水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂（20mL×3）で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。これを分取高速液体クロマトグラフィー（35%～65%（v/v）CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O）により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物をオフホワイト色固体として得た（95mg、純度：99%、収率：60%）。
LCMS（ESI）m/z M+1：501.9。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ ppm 1.16-1.23（m、3H）、2.81-2.93（m、2H）、7.38（s、2H）、7.48（t、J=8.20Hz、1H）、7.72（s、1H）、7.89（d、J=8.20Hz、1H）、8.17（s、2H）、8.40（s、1H）、8.65（s、1H）、9.83（s、1H）。
【2059】

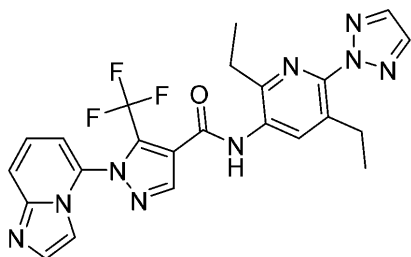
（実施例196）

N-（2, 5-ジエチル-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物196

【2060】

【化680】

40



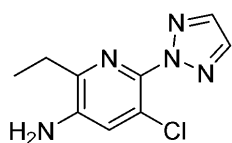
50

【2061】

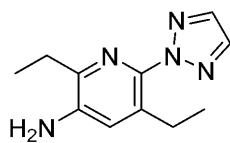
A. 2,5-ジエチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン, 196a

【2062】

【化681】



P1



P2

, 196a

10

【2063】

ジオキサン(6 mL)中の2-ブロモ-5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(200 mg、0.729 mmol)の溶液に、ZnEt₂/トルエン(1 M, 2.55 mL、2.55 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(80.0 mg、0.109 mmol)をN₂下で添加した。反応混合物を110℃で一晩攪拌した。LCMSは、45.4%のP2が反応混合物中に形成されたが、P1はほんの微量が形成されたことを示した。反応物を10 mLの飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、珪藻土パッドを通して濾過し、30 mLのEtOAcで洗浄した。濾液を20 mLの飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、次いで有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、褐色の粘着性残留物を得た。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル100/0~0/100)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固し、生成物を黄色の粘着性残留物として得た(粗製物125 mg)。¹H NMRは、約10%の5-クロロ-2-エチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミンを示した。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.04 (t、J = 7.61 Hz、3 H)、1.26–1.31 (m、3 H)、2.48 (q、J = 7.64 Hz、2 H)、2.68–2.77 (m、2 H)、3.81 (br s、2 H)、6.93 (s、1 H)、7.82 (s、2 H)。

20

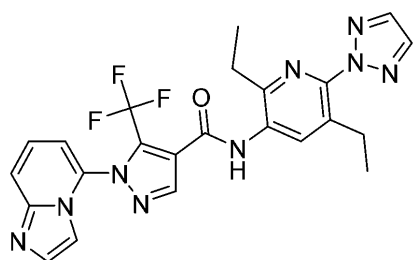
30

【2064】

B. N-(2,5-ジエチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物196

【2065】

【化682】



40

【2066】

POCl₃(0.103 mL、1.11 mmol)を、CH₂Cl₂(5 mL)中の1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(170 mg、0.552 mmol)、2,5-ジエチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン(粗製物120 mg)、ピリジン(218 mg、2.76 mmol)の混合物に室温で添加した。反応

50

混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を20mLの飽和 K_2CO_3 水溶液でクエンチし、 CH_2Cl_2 (20mL×3)で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。これを分取高速液体クロマトグラフィー (35%~65% (v/v) CH_3CN 及び0.05%水酸化アンモニアを含む H_2O)により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を淡黄色固体として得て、これをSFC (カラム: Chiralcel OJ 250×305μ; 条件: 0.1% NH_3 H_2O $MeOH$ 、流速 (mL/分) 65)により更に精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、次いで凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た (105mg、純度: 100%、収率: 38.8%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 496.0。 ^1H NMR (400MHz、 $DMSO-d_6$) δ ppm 0.99 (t、 $J=7.61$ Hz、3H)、1.19 (t、 $J=7.50$ Hz、3H)、2.50–2.55 (m、2H)、2.83 (q、 $J=7.50$ Hz、2H)、7.40 (d、 $J=7.28$ Hz、2H)、7.44–7.53 (m、1H)、7.72 (d、 $J=1.10$ Hz、1H)、7.90 (dd、 $J=9.04$ 、0.88Hz、1H)、8.00 (s、1H)、8.12 (s、2H)、8.66 (s、1H)、10.52 (s、1H)。

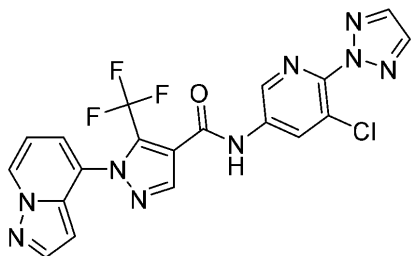
【2067】

(実施例197)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物197

【2068】

【化683】

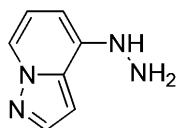


【2069】

A. 4-ヒドラジニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン, 197a

【2070】

【化684】



、197a

【2071】

ジオキサン (100mL) 中の {Pd (シンナミル) Cl}₂ (131mg、0.254mmol) 及び Mor-DalPhos (235mg、0.508mmol) の混合物をアルゴン (4×) で排気した。得られた透明な黄色溶液をアルゴン下で室温で10分間攪拌した。4-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン (1.00g、5.08mmol) 及び t-BuONa (975mg、10.2mmol) を混合物に添加し、混合物をアルゴン (4×) で排気した。得られた黄色反応物を室温で5分間攪拌し、次いでシリンジを介して $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (98%、0.502mL、10.2mmol) で処理した。反応物をアルゴン (4×) で排気した。次いで、混合物をアルゴン下で50℃で3時間攪拌した。珪藻土パッドを通して混合物を濾過し、酢酸エチル (200mL) で洗浄した

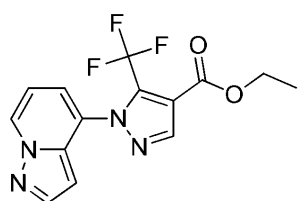
。濾液を回収し、濃縮して、粗生成物を暗黄色固体として得た（750mg）。これを次の工程に直接使用した。

【2072】

B. エチル 1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 197b

【2073】

【化685】



, 197b

10

【2074】

EtOH（100mL）中の4-ヒドラジニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン（750mg粗製物）及びエチル2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（1.84g、7.59mmol）の溶液を80℃で1時間攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を褐色固体として得た。固体をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル100／0～50／50）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、生成物を黄色固体として得た（1.11g、2工程で収率67.4%）。LCMS（ESI）m/z M+1：324.9。

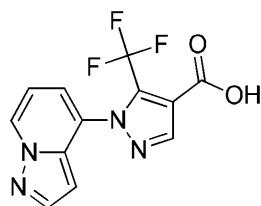
20

【2075】

C. 1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 197c

【2076】

【化686】



, 197c

30

【2077】

濃HCl（12M、50mL）中のエチル 1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（650mg、1.96mmol）の混合物を130℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製物を淡黄色固体として得た（600mg、純度：98.8%、定量的収率）。LCMS（ESI）m/z M+1：296.9。

40

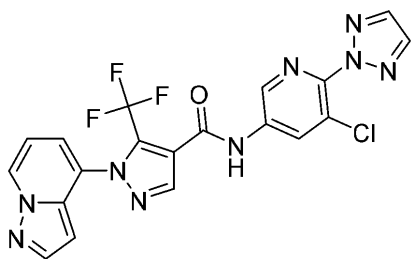
【2078】

D. N-（5-クロロ-6-（2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物197

【2079】

50

【化 6 8 7】



【2080】

POCl₃ (0.0755 mL、0.81 mmol) を、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120 mg、0.405 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (79.2 mg、0.405 mmol)、ピリジン (160 mg、2.03 mmol) の混合物に室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を20 mLの飽和K₂CO₃水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂ (20 mL×3) で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。これを分取高速液体クロマトグラフィー (40%~70% (v/v) CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を黄色固体として得た (80 mg、純度: 97%、収率: 40%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 473.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 6.34 (dd、J=2.43、0.88 Hz、1H)、7.08 (t、J=7.28 Hz、1H)、7.58 (d、J=7.28 Hz、1H)、8.13 (d、J=2.43 Hz、1H)、8.17 (s、2H)、8.55 (s、1H)、8.64 (d、J=2.43 Hz、1H)、8.83 (d、J=2.21 Hz、1H)、8.96 (d、J=7.06 Hz、1H)。

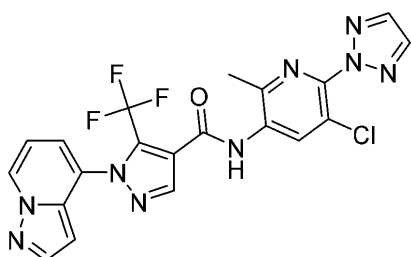
【2081】

(実施例 198)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 198

【2082】

【化 6 8 8】



【2083】

POCl₃ (0.076 mL、0.81 mmol) を、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120 mg、0.405 mmol)、5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (0.085 g、0.405 mmol)、及びピリジン (0.164 mL、2.03 mmol) の溶液に滴下して添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水 (5 mL) を添加した。水相をCH₂Cl₂ (10 mL×3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂S

O₄)、濾過し、溶媒を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー(35%~65%(v/v)CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O)により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た(89.2mg、純度:98.4%、収率:44.4%)。LCMS(ESI)m/z M+1:487.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δppm2.53(s、3H)6.36(dd、J=2.43、0.88Hz、1H)7.08(t、J=7.17Hz、1H)7.54-7.58(m、1H)8.13(d、J=2.43Hz、1H)8.17(s、2H)8.43(s、1H)8.52(s、1H)8.96(d、J=7.06Hz、1H)。

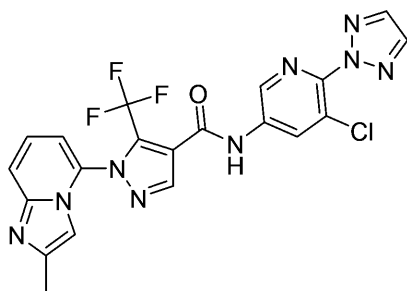
【2084】

(実施例199)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物199

【2085】

【化689】

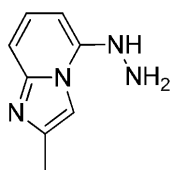


【2086】

A. 5-ヒドラジニル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン, 199a

【2087】

【化690】



, 199a

【2088】

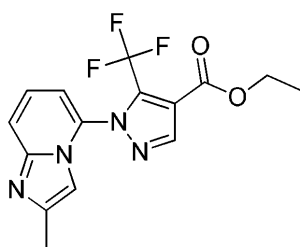
ジオキサン(40mL)中の{Pd(シンナミル)Cl}₂(49.1mg、0.095mmol)及びMor-DalPhos(87.9mg、0.19mmol)の混合物をアルゴン(4×)で排気した。得られた透明な黄色溶液を、アルゴン下で室温で10分間攪拌した。5-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(400mg、1.9mmol)及びt-BuONa(364.3mg、3.79mmol)を混合物に添加し、混合物をアルゴン(4×)で排気した。得られた黄色の反応物を室温で5分間攪拌し、次いでシリンジを介してNH₂NH₂・H₂O(0.188mL、3.79mmol)で処理した。反応物をアルゴン(4×)で排気した。次いで、混合物をアルゴン下で50℃で2時間攪拌した。珪藻土パッドを通して混合物を濾過し、酢酸エチル(50mL)で洗浄した。濾液を回収し、濃縮して、粗生成物を黄色残留物として得て(250mg粗製物)、これを次の工程に直接使用した。

【2089】

B. エチル1-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 199b

【2090】

【化691】



, 199b

10

【2091】

EtOH (30 mL) 中の5-ヒドラジニル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (250 mg 粗製物, 1.54 mmol) 及びエチル2-(エトキシメチレン)-4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (555.3 mg, 2.31 mmol) の溶液を80℃で1時間攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を暗褐色残留物として得た。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc 100/0 ~ 石油エーテル/EtOAc 0/100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、生成物を黒色油状物として得て、これを分取高性能液体クロマトグラフィー (40% ~ 70% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により更に精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を黄色固体として得た (100 mg、収率 19.2%)。

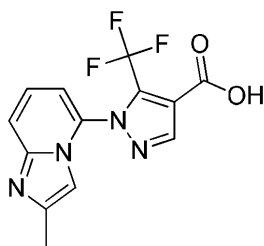
20

【2092】

C. 1-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 199c

【2093】

【化692】



, 199c

30

【2094】

濃HCl (12 M、5 mL) 中のエチル1-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100 mg, 0.30 mmol) の混合物を130℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を淡黄色固体として得て (100 mg 粗製物、純度: 100%)、これを次の工程に直接使用した。LCMS (ESI) m/z M+1: 310.9。

40

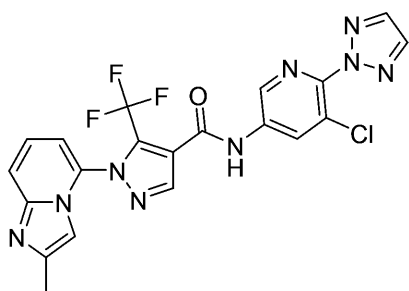
【2095】

D. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物199

【2096】

50

【化 6 9 3】



【2 0 9 7】

POCl₃ (98.9 mg、0.65 mmol) を、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 1-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.32 mmol、純度 100%)、5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-アミン (63.05 mg、0.32 mmol)、ピリジン (127.49 mg、1.61 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の飽和 K₂CO₃ 水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂ (20 mL × 3) で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (40% ~ 70% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を淡黄色固体として得た (65 mg、純度: 99.7%、収率: 41.2%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 488.1。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (s, 3H)、7.10 (s, 1H)、7.33 (dd, J=7.17, 0.99 Hz, 1H)、7.39-7.44 (m, 1H)、7.74-7.78 (m, 1H)、8.17 (s, 2H)、8.65 (d, J=2.21 Hz, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.83 (d, J=2.43 Hz, 1H)、11.27 (br s, 1H)。

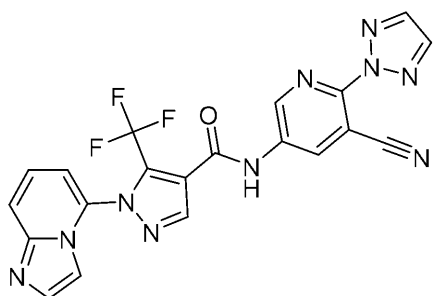
【2 0 9 8】

(実施例 200)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) -1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 200

【2 0 9 9】

【化 6 9 4】



【2 1 0 0】

POCl₃ (82.83 mg、0.54 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (80 mg、0.27 mmol)、5-アミノ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル (50.28 mg、0.27 mmol)、及びピリジン (106.82 mg、1.35 mmol) の混合物に添加した

。反応混合物を20℃で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)を混合物に添加した。混合物を30mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー(26%~56%(v/v)CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O)により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。水層を濃縮乾固して、生成物を淡黄色固体として得た(45.6mg、純度:99.9%、収率:36.3%)。LCMS(ESI)m/z M+1:465.0。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 7.38-7.52(m、3H)、7.71(d、J=1.1Hz、1H)、7.90(d、J=9.0Hz、1H)、8.30(s、2H)、8.75(s、1H)、8.89(d、J=2.4Hz、1H)、9.11(d、J=2.4Hz、1H)、11.27(br s、1H)。

10

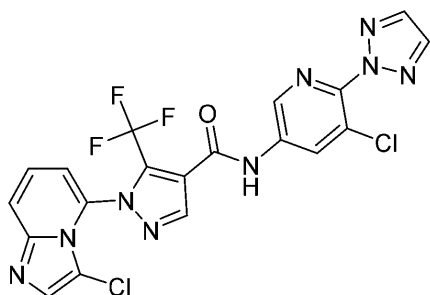
【2101】

(実施例201)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物201

【2102】

【化695】



20

【2103】

MeCN(2mL)中のN-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(70mg、0.15mmol)の攪拌溶液に、NCS(39.46mg、0.30mmol)を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌した。混合物を分取高速液体クロマトグラフィー(40%~70%(v/v)CH₃CN及び0.05%の水酸化アンモニアを含むH₂O)により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た(65.6mg、純度:98.5%、収率:86.0%)。構造はまずそれ自体で割り当てられ、NMRはイミダゾピリジンの2位又は3位におけるClの位置を区別することができなかった。LCMS(ESI)m/z M+1:507.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 6.10(br s、1H)、7.51-7.63(m、2H)、7.85(s、1H)、8.00(dd、J=1.3、8.8Hz、1H)、8.19(s、2H)、8.62(s、1H)、8.69(d、J=2.3Hz、1H)、8.81(d、J=2.3Hz、1H)。

30

40

【2104】

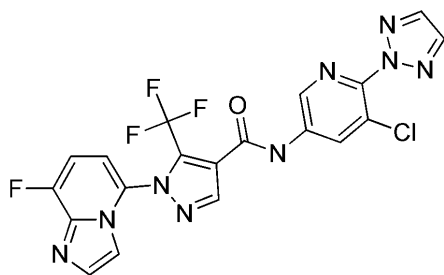
(実施例202)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物202

【2105】

50

【化 6 9 6】

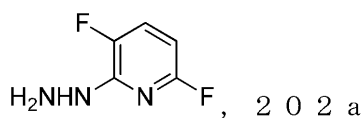


【2 1 0 6】

A. 3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジン, 2 0 2 a

【2 1 0 7】

【化 6 9 7】



【2 1 0 8】

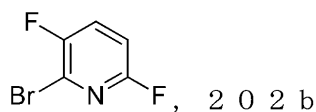
EtOH (50 mL) 中 2, 3, 6-トリフルオロピリジン (4 g、30.06 mmol) の氷冷溶液に、ヒドラジン水和物 (3.071 g、60.12 mmol) を添加した。反応混合物を室温に温め、次いで 2 時間加熱還流した。これを室温に冷却した後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を EtOH から再結晶化して、生成物を淡黄色固体として得た (3 g、収率：68.8%)。

【2 1 0 9】

B. 2-ブromo-3, 6-ジフルオロピリジン, 2 0 2 b

【2 1 1 0】

【化 6 9 8】



【2 1 1 1】

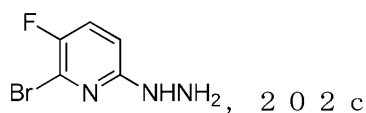
Br₂ (2.13 mL、41.35 mmol) を CHCl₃ (45 mL) 中の 3, 6-ジフルオロ-2-ヒドラジニルピリジン (3 g、20.67 mmol) の攪拌溶液に滴下して添加した。混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。混合物を 0 °C で冷却し、NaHCO₃ (200 mL) の飽和溶液を滴下して添加した。CH₂Cl₂ (200 mL) を添加し、有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 1 : 0 ~ 9 : 1) により精製して、生成物を黄色油状物として得た (1.7 g、収率 42.4%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 6.92 (td、J = 3.1、8.7 Hz、1H)、7.55 (td、J = 6.2、8.6 Hz、1H)。

【2 1 1 2】

C. 2-ブromo-3-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン, 2 0 2 c

【2 1 1 3】

【化 6 9 9】



10

20

30

40

50

【2114】

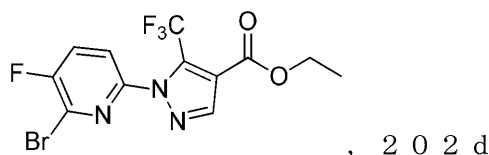
2-ブロモ-3,6-ジフルオロピリジン (2.7 g、13.92 mmol) を MeCN (50 mL) に溶解し、ヒドラジン水和物 (1.422 g、27.84 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た (2.868 g、収率: 100%)。

【2115】

D. エチル 1-(6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 202d

【2116】

【化700】



【2117】

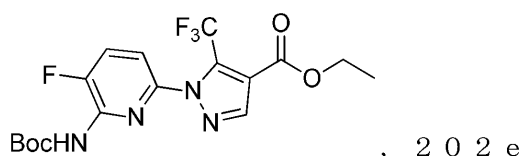
2-ブロモ-3-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン (2.8 g、13.59 mmol) を EtOH (60 mL) に溶解し、エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (6.529 g、27.18 mmol) を添加し、60℃ で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~80/20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、化合物を黄色固体として得た (2 g、収率 38.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38-1.41 (m, 3H)、4.37-4.41 (m, 2H)、7.63-7.67 (m, 2H)、8.11 (s, 1H)。

【2118】

E. エチル 1-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 202e

【2119】

【化701】



【2120】

ジオキサン (50 mL) 中の Pd(OAc)₂ (58.755 mg、0.26 mmol) 及びキサントホス (151.428 mg、0.26 mmol) を窒素下で室温で 10 分間攪拌した。エチル 1-(6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (2 g、5.23 mmol)、Cs₂CO₃ (5.116 g、15.70 mmol)、及び tert-ブチルカルバメート (0.736 g、6.28 mmol) を室温で添加した。次いで、反応混合物を 90℃ で一晩加熱した後、室温に冷却した。反応混合物を珪藻土のパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、次いでシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/EtOAc 100/0~石油エーテル/EtOAc 80/20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、所望の生成物を黄色固体として得た (1800 mg、収率 82.2%)。

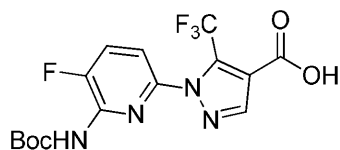
【2121】

F. 1-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロピリジン

ー２－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸，２０
２ｆ

【２１２２】

【化７０２】



，２０２ｆ

【２１２３】

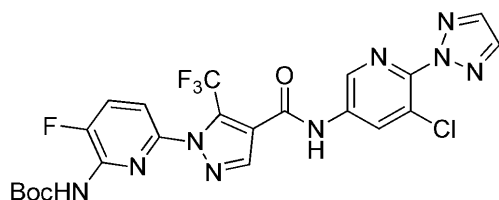
MeOH（１５ｍｍＬ）及びH₂O（１５ｍＬ）中のエチル１－（６－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１８００ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ）の混合物に、LiOH・H₂O（３６１．１１ｍｇ、８．６１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物に水／EtOAc（１００ｍＬ／１００ｍＬ）を添加した。HCl（水中１Ｍ）を用いて混合物のpHをpH約５に調整した。有機層を濃縮乾固して、生成物（１５００ｍｇ、収率８９．３％）を黄色固体として得た。

【２１２４】

G．tert-ブチル（６－（４－（（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）カルバモイル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）カルバメート，２
０２ｇ

【２１２５】

【化７０３】



，２０２ｇ

【２１２６】

POCl₃（１１７８．６０ｍｇ、７．６９ｍｍｏｌ）を、CH₂Cl₂（３０ｍＬ）中の１－（６－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１５００
ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）、５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－
イル）ピリジン－３－アミン（７５１．７８ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）、及びピリジン（
１５２０．０ｍｇ、１９．２２ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。反応混合物を２０℃で１
時間撹拌した。飽和K₂CO₃水溶液（１００ｍＬ）を混合物に添加した。混合物を１０
０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、次いで濾過し
た。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。粗物質をシリカゲルカ
ラム上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～０
：１）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固
体として得た（２０００ｍｇ、収率９１．６％）。

【２１２７】

H．１－（６－アミノ－５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－クロロ－６－
（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフル
オロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，２０２ｈ

【２１２８】

10

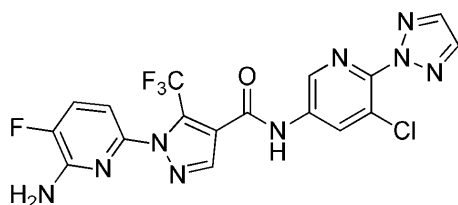
20

30

40

50

【化 7 0 4】



, 化合物 2 0 2 h

【2 1 2 9】

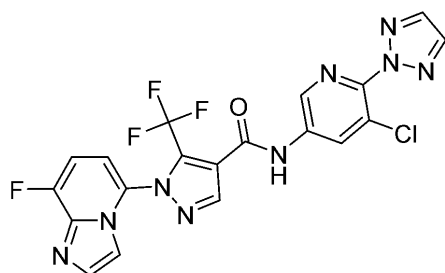
tert-ブチル (6- (4- ((5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) カルバモイル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) -3-フルオロピリジン-2-イル) カルバメート (200 mg、3.522 mmol) 及び HCl/MeOH (60 mL、4 M) を 30℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物に飽和 K₂CO₃ 水溶液 (100 mL) を添加した。混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固し、橙色の粗ガムを得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー (20% ~ 50.5% (v/v) CH₃CN 及び H₂O) により精製した。純粋な画分を合わせ、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた溶液を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、生成物を淡黄色固体として得た (800 mg、収率: 48.6%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 467.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 4.83 (br s、2H)、6.95 (dd、J=2.6、8.2 Hz、1H)、7.37-7.45 (m、1H)、7.95 (s、2H)、8.04 (s、1H)、8.49 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.75 (d、J=2.2 Hz、1H)。

【2 1 3 0】

I. N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 0 2

【2 1 3 1】

【化 7 0 5】



【2 1 3 2】

1- (6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (800 mg、1.71 mmol) を、N₂ 下で i-PrOH (20 mL) に溶解した。2-ブプロモ-1, 1-ジエトキシエタン (674.08 mg、3.42 mmol) を懸濁液に添加し、続いて HBr (2 mL、水中 48%) を添加した。次いで、得られた混合物を 12 時間還流し、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (30% ~ 60% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た (422.2 mg、純度: 100%、収率: 50.2%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 491.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)

6) δ ppm 7.40–7.47 (m, 1H)、7.47–7.51 (m, 1H)、7.53 (dd, $J=1.2, 3.2$ Hz, 1H)、7.76 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、8.17 (s, 2H)、8.65 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.83 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、11.42–11.07 (m, 1H)。

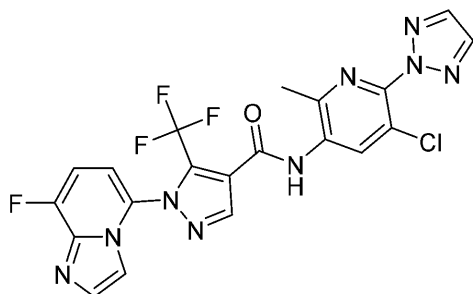
【2133】

(実施例203)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物203

【2134】

【化706】

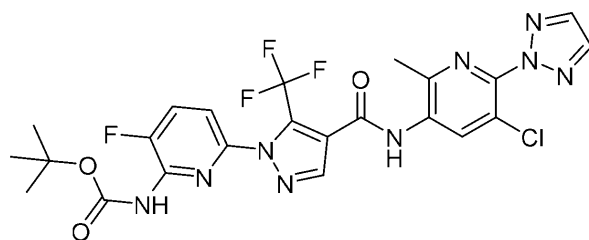


【2135】

A. tert-ブチル(6-(4-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)カルバメート, 203a

【2136】

【化707】



, 203a

【2137】

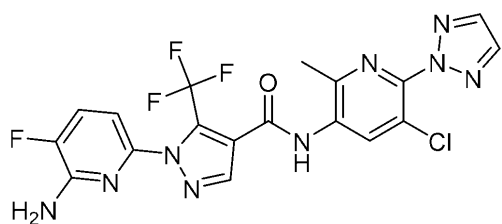
POCl₃ (1.571 g、10.25 mmol)を、CH₂Cl₂ (50 mL)中の1-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2 g、5.12 mmol)、5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (1.074 g、5.12 mmol)、及びピリジン (2.027 g、25.62 mmol)の混合物に添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。飽和K₂CO₃ (120 mL)水溶液を混合物に添加した。混合物を100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物を褐色油状物として得た。粗製物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：1～0：1)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (1.4 g、純度：58.3%、収率：27.4%)。LCMS (ESI) m/z M+Na⁺：604.0 (M+23)。

【2138】

B. 1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 203b

【2139】

【化708】



, 203b

10

【2140】

tert-ブチル(6-(4-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)カルバメート(1.4g、1.40mmol)及びHCl/MeOH(50mL、4M)を30℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物に飽和K₂CO₃水溶液(100mL)を添加した。混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、生成物(1.1g、粗製物)を橙色ガムとして得た。

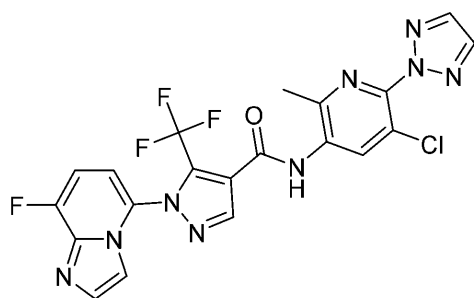
20

【2141】

C. N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物203

【2142】

【化709】



30

【2143】

1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.1g、2.28mmol)を、N₂下でi-PrOH(20mL)に取り込んだ。2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン(899.85mg、4.57mmol)を懸濁液に添加し、続いてHBr(2mL、水中48%)を添加した。次いで、得られた溶液を12時間還流し、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(30%~60%(v/v)CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O)により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た(302mg、純度:99.2%、収率:26.0%)。LCMS(ESI)m/z M+1:505.9。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 2.53(s, 3H)、7.40-7.49(m, 2H)、7.5

40

50

2 (d、 $J=2.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.77 (d、 $J=1.1\text{ Hz}$ 、1H)、8.17 (s、2H)、8.42 (s、1H)、8.67 (s、1H)、9.73–10.40 (m、1H)。

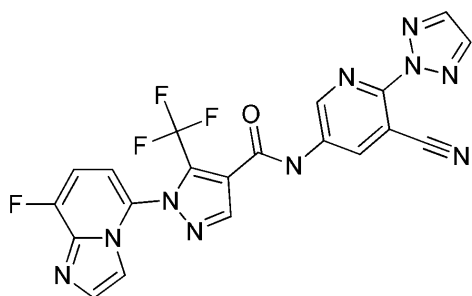
【2144】

(実施例204)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物204

【2145】

【化710】



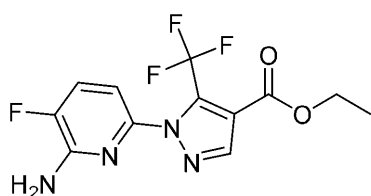
10

【2146】

A. エチル1-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、204a

【2147】

【化711】



, 204a

30

【2148】

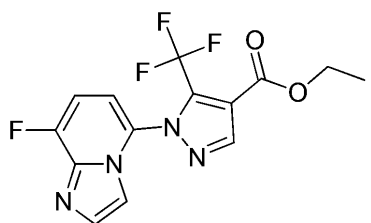
エチル1-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(0.9g、2.15mmol)及びHCl/MeOH(18mL、4M)を30℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物に飽和 K_2CO_3 水溶液(50mL)を添加した。混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、生成物を橙色ガムとして得た(650mg、収率94.9%)。

【2149】

B. エチル1-(8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、204b

【2150】

【化712】



, 204b

40

50

【2151】

エチル 1- (6-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (650mg、2.043mmol) を、N₂下で EtOH (20mL) に溶解した。2-ブromo-1, 1-ジエトキシエタン (805.057mg、4.085mmol) を懸濁液に添加し、続いて HBr (2mL、水中 48%) を添加した。次いで、得られた混合物を 12 時間還流し、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を淡黄色固体として得た (320mg、収率 45.8%)。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.40 (t、J = 7.2Hz、3H)、4.42 (q、J = 7.1Hz、2H)、6.91 (dd、J = 4.0、7.9Hz、1H)、7.04 (dd、J = 8.0、9.4Hz、1H)、7.12 (s、1H)、7.70 (s、1H)、8.30 (s、1H)。

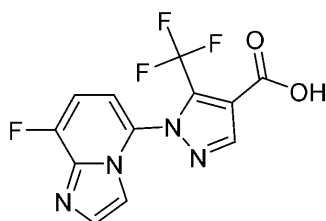
10

【2152】

C. 1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 204c

【2153】

【化713】



, 204c

20

【2154】

濃 HCl (6.064mL) 中のエチル 1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (320mg、0.935mmol) の混合物を 130℃で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (300mg、粗製物)。

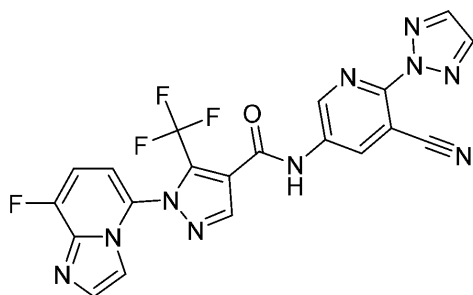
30

【2155】

D. N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 204

【2156】

【化714】



40

【2157】

POCl₃ (292.81mg、1.91mmol) を、CH₂Cl₂ (10mL) 中の 1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (300mg、0.96mmol)、5-アミノ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ニコチノニトリル (177

50

． 76 mg、0.96 mmol）、及びピリジン（377.63 mg、4.77 mmol）の混合物に添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）を混合物に添加した。混合物を30 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー（30%～60%（v/v）CH₃CN及び0.05%水酸化アンモニアを含むH₂O）により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た（182 mg、純度：99.2%、収率：39.2%）。LCMS（ESI）m/z M+1：482.9。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 7.38–7.51（m、2H）、7.53（dd、J=1.1、3.1 Hz、1H）、7.76（d、J=1.1 Hz、1H）、8.29（s、2H）、8.68（s、1H）、8.85（d、J=2.6 Hz、1H）、9.06（d、J=2.4 Hz、1H）、11.32（br s、1H）。

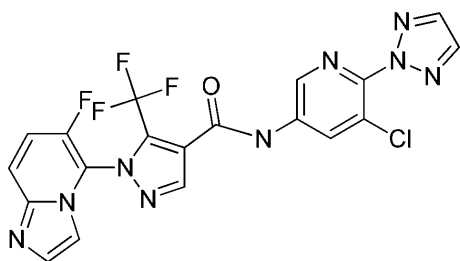
【2158】

（実施例205）

N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（6-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物205

【2159】

【化715】

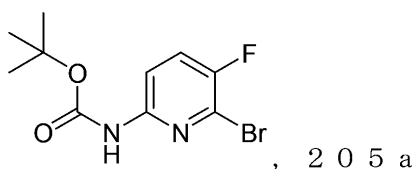


【2160】

A. tert-ブチル（6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）カルバメート、205a

【2161】

【化716】



【2162】

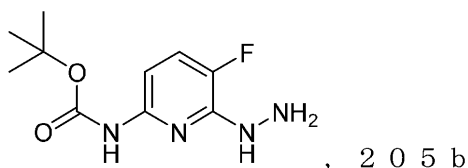
6-ブロモ-5-フルオロピコリン酸（2000 mg、9.09 mmol）をt-BuOH（60 mL）に溶解した。次いで、DPPA（2576.9 mg、9.36 mmol）及びDIEA（1292.5 mg、10.00 mmol）を添加した。反応混合物をN₂下で100℃で12時間攪拌した。溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配溶離液：EtOAc／石油エーテル1／20～1／5）により精製した。生成物画分を回収し、溶媒を濃縮して、所望の生成物を無色ガムとして得た（1.6 g、収率：60.5%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 1.50（s、9H）、7.21（br s、1H）、7.39（dd、J=6.9、8.9 Hz、1H）、7.88（dd、J=3.1、8.8 Hz、1H）。

【2163】

B. tert-ブチル (5-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン-2-イル) カルバメート, 205b

【2164】

【化717】



10

【2165】

ジオキサン (20 mL) 中の {Pd (シンナミル) Cl}₂ (26.69 mg、0.052 mmol) 及び Mor-DalPhos (47.78 mg、0.10 mmol) の混合物をアルゴン (4×) で排気した。得られた透明な黄色溶液を、アルゴン下で室温で10分間撹拌した。tert-ブチル (6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル) カルバメート (300 mg、1.03 mmol) 及び t-BuONa (198.07 mg、2.06 mmol) を混合物に添加し、混合物をアルゴン (4×) で排気した。次いで、得られた黄色反応物を、シリンジを介して NH₂NH₂·H₂O (105.28 mg、98%、2.06 mmol) で処理した。反応物をアルゴン (4×) で排気した。次いで、混合物をアルゴン下で 50℃ で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを CH₂Cl₂ / MeOH (20 / 1,、20 mL) で洗浄した。濾液を回収し、濃縮して、粗生成物を得て、これを次の工程に直接使用した (249.6 mg、収率 100%)。

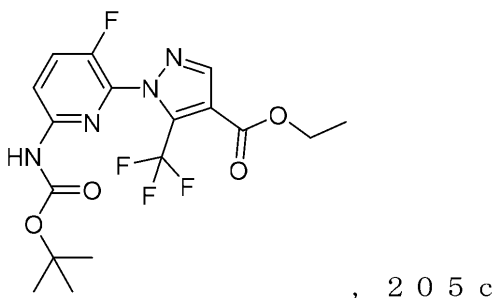
20

【2166】

C. エチル 1- (6- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-フルオロピリジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 205c

【2167】

【化718】



30

【2168】

tert-ブチル (5-フルオロ-6-ヒドラジニルピリジン-2-イル) カルバメート (249 mg、1.03 mmol) を EtOH (10 mL) に溶解し、エチル 2- (エトキシメチレン) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート (493.74 mg、2.06 mmol) を添加し、80℃ で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 100 / 0 ~ 80 / 20) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (150 mg、収率 34.9%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 362.9 (M-55)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H)、1.52 (s, 9H)、4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H)、7.22 (s, 1H)、7.60-7.68 (m, 1H)、8.15-8.21 (m, 2H)。

40

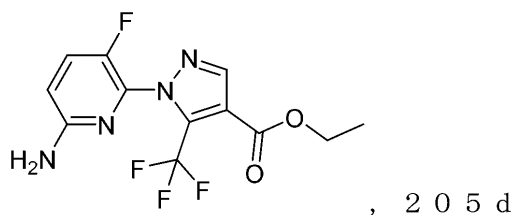
【2169】

50

D. エチル 1- (6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 205 d

【2170】

【化719】



10

【2171】

エチル 1- (6- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3-フルオロピリジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (0.150 g、0.36 mmol) 及び HCl / MeOH (3 mL、4 M) を 30°C で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物を更に精製することなく次の工程で使用了 (120 mg、収率: 94.4%)。

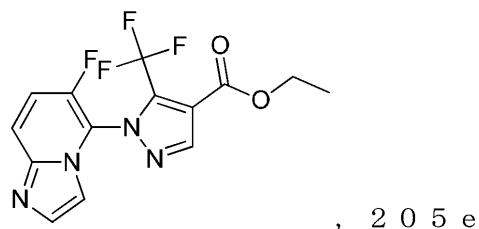
【2172】

E. エチル 1- (6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 205 e

20

【2173】

【化720】



【2174】

30

エチル 1- (6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (120 mg、0.34 mmol) を、N₂ 下で EtOH (2 mL) に溶解した。2-ブromo-1,1-ジエトキシエタン (133.35 mg、0.68 mmol) を懸濁液に添加し、続いて HBr (0.2 mL、水中 48%) を添加した。次いで、得られた溶液を 80°C に 12 時間加熱し、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10:1 ~ 1:1) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を淡黄色固体として得た (130 mg、純度: 86.4%、収率: 97.0%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 342.9。

【2175】

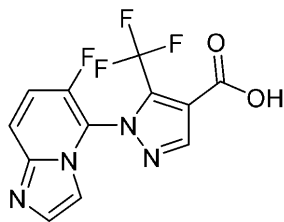
40

F. 1- (6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 205 f

【2176】

50

【化 7 2 1】



, 205f

【2177】

濃 HCl (2.13 mL) 中のエチル 1-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (130 mg、0.33 mmol) の混合物を 130 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (120 mg、粗製物)。

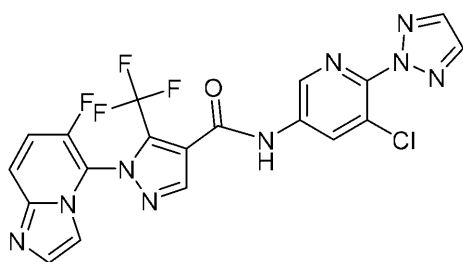
10

【2178】

G. N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 205

【2179】

【化 7 2 2】



20

【2180】

POCl₃ (117.12 mg、0.76 mmol) を、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 1-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120 mg、0.38 mmol)、5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン (74.71 mg、0.38 mmol)、及びピリジン (151.05 mg、1.91 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した。飽和 K₂CO₃ 水溶液 (100 mL) を混合物に添加した。混合物を 100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー (35%~65% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た (86.9 mg、純度: 100%、収率: 46.3%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 491.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.61 (s、1H)、7.68 (dd、J=8.8、9.7 Hz、1H)、7.80 (d、J=1.3 Hz、1H)、8.05 (dd、J=4.6、10.1 Hz、1H)、8.17 (s、2H)、8.65 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.79 (s、1H)、8.82 (d、J=2.2 Hz、1H)、11.30 (br s、1H)。

30

40

【2181】

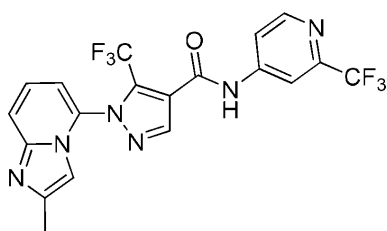
(実施例 206)

1-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 206

50

【2182】

【化723】



【2183】

POCl₃ (98.85 mg、0.65 mmol) を、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 1-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.32 mmol)、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (52.26 mg、0.32 mmol)、ピリジン (127.49 mg、1.61 mmol) の混合物に室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の飽和 K₂CO₃ 水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂ (20 mL × 3) で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。これを分取高速液体クロマトグラフィー (35%~65% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た (80 mg、純度: 99.5%、収率: 54.3%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 454.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (s, 3H)、7.08 (s, 1H)、7.32 (d、J=7.06 Hz、1H)、7.41 (dd、J=9.04、7.28 Hz、1H)、7.75 (d、J=9.04 Hz、1H)、7.94 (dd、J=5.73、1.76 Hz、1H)、8.21 (d、J=1.76 Hz、1H)、8.65 (s, 1H)、8.69 (d、J=5.29 Hz、1H)、11.29 (s, 1H)。

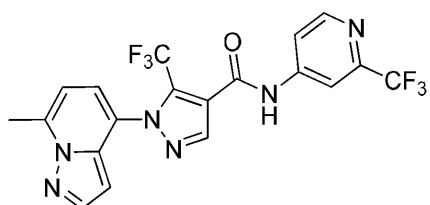
【2184】

(実施例 207)

1-(7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 207

【2185】

【化724】

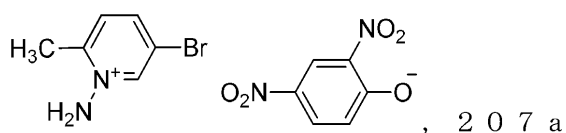


【2186】

A. 1-アミノ-5-ブromo-2-メチルピリジン-1-イウム 2,4-ジニトロフェノレート, 207a

【2187】

【化725】



, 207a

10

20

30

40

50

【2188】

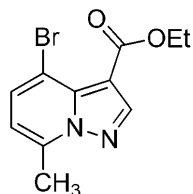
5-ブロモ-2-メチルピリジン (5 g、29.07 mmol) を CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解し、O-(2,4-ジニトロフェニル) ヒドロキシリアミン (6.366 g、31.97 mmol) を混合物に添加した。反応混合物を 30℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黒色固体として得て (11 g)、これを次の工程に直接使用した。

【2189】

B. エチル 4-ブロモ-7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート, 207b

【2190】

【化726】



, 207b

【2191】

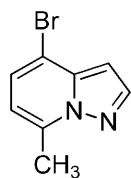
1-アミノ-5-ブロモ-2-ピペラジン-1-イウム 2,4-ジニトロフェノレート (3.989 g、10.75 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、次いでプロピオン酸エチル (1.054 g、10.75 mmol) 及び K_2CO_3 (2.971 g、21.50 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黒色固体として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~85/15) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た (0.9 g、純度: 85.2%、収率: 25.2%)。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 285.0。

【2192】

C. 4-ブロモ-7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン, 207c

【2193】

【化727】



, 207c

【2194】

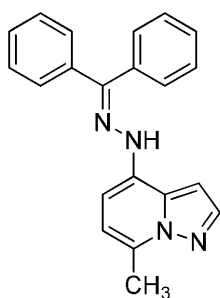
エチル 4-ブロモ-7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキシレート (800 mg、2.53 mmol、純度 85.2%) 及び HBr (48%、5 mL) を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を 5N NaOH を使用して pH 6 に調整し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~90/10) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (500 mg、収率 93.6%)。

【2195】

D. 4-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン, 207d

【2196】

【化728】



, 207d

10

【2197】

Pd(OAc)₂ (46.80 mg、0.21 mmol) 及び BINAP (259.62 mg、0.42 mmol) をジオキサン (15 mL) に懸濁し、N₂ で3分間バブリングした。4-ブロモ-7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (440 mg、2.09 mmol)、(ジフェニルメチレン) ヒドラジン (818.25 mg、4.17 mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.358 g、4.17 mmol) を添加し、N₂ で1分間パージした。反応混合物を120℃で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、残留物を EtOAc (50 mL × 5) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0 ~ 70/30) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (600 mg、純度: 75.7%、収率: 66.7%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 327.0。

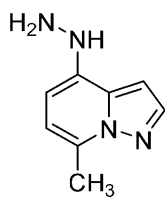
20

【2198】

E. 4-ヒドラジニル-7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン, 207e

【2199】

【化729】



, 207e

30

【2200】

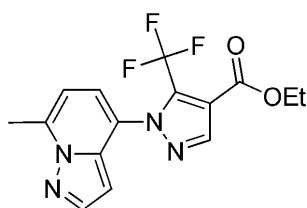
4-(2-((ジフェニルメチレン) ヒドラジニル)-7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (550 mg、1.28 mmol、純度 75.7%) をジオキサン (5 mL) 溶解し、濃 HCl (12 M、0.5 mL) を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黒色固体として得た (350 mg)。粗生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

【2201】

F. エチル 1-(7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 207f

【2202】

【化730】



, 207f

50

【2203】

4-ヒドラジニル-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(350mg、1.76mmol、HCl塩)をEtOH(10mL)に溶解し、エチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(423.16mg、1.76mmol)及びEt₃N(356.57mg、3.52mmol)を添加し、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黒色油状物として得た。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル100/0~85/15)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た(400mg、純度:98.8%、収率:66.3%)。LCMS(ESI)m/z M+1:339.2。

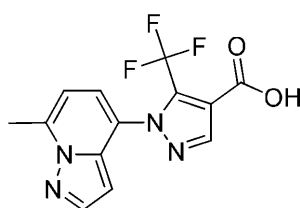
10

【2204】

G. 1-(7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 207g

【2205】

【化731】



, 207g

20

【2206】

エチル1-(7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(400mg、1.18mmol)をTHF/H₂O=1/1(10mL)に溶解し、LiOH(56.64mg、2.37mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を2NHClを用いてpH5に調整し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得た(350mg、純度:97.2%、収率:92.7%)。LCMS(ESI)m/z M+1:311.0。

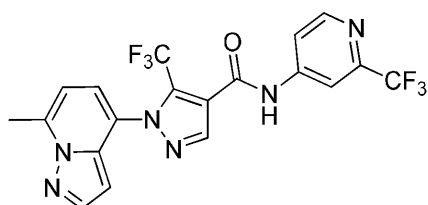
30

【2207】

H. 1-(7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸, 化合物207

【2208】

【化732】



40

【2209】

POCl₃(0.07mL、0.75mmol)を、CH₂Cl₂(6mL)中の1-(7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(120mg、0.38mmol、純度97.2%)、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン(60.9mg、0.38mmol)、及びピリジン(0.15mL、1.88mmol)の溶液に滴下して添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。水(5mL)を混合物に添加した。水相をCH₂

50

CH₂Cl₂ (15 mL × 3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取高速液体クロマトグラフィー (35% ~ 68% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体生成物として得た (61.8 mg、純度: 98.1%、収率: 35.5%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 454.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.78 (s、3H) 6.36 (d、J=2.43 Hz、1H) 7.02 (d、J=7.94 Hz、1H) 7.53 (d、J=7.50 Hz、1H) 7.95 (dd、J=5.40、1.65 Hz、1H) 8.15 (d、J=2.21 Hz、1H) 8.21 (d、J=1.54 Hz、1H) 8.51 (s、1H) 8.69 (d、J=5.51 Hz、1H) 11.24 (br s、1H)。

10

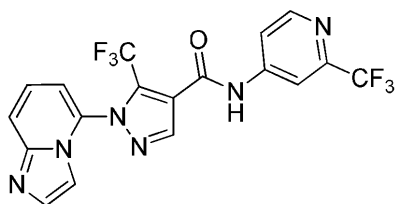
【2210】

(実施例 208)

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 208

【2211】

【化 733】



20

【2212】

POCl₃ (149.87 mg、0.98 mmol) を、CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (150 mg、0.49 mmol、純度 96.5%)、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (79.22 mg、0.49 mmol)、及びピリジン (193.28 mg、2.44 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。飽和 K₂CO₃ 水溶液 (5 mL) を混合物に添加した。混合物を 5 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、褐色油状物として粗生成物を得た。粗油状物を分取高速液体クロマトグラフィー (30% ~ 55% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を淡黄色固体として得た (60.2 mg、純度: 99.3%、収率: 27.8%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 440.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.36 (d、J=0.7 Hz、1H)、7.39-7.43 (m、1H)、7.45-7.51 (m、1H)、7.71 (d、J=1.3 Hz、1H)、7.90 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.96 (dd、J=1.9、5.4 Hz、1H)、8.22 (d、J=1.5 Hz、1H)、8.67 (s、1H)、8.70 (d、J=5.5 Hz、1H)、11.28 (br s、1H)。

30

40

【2213】

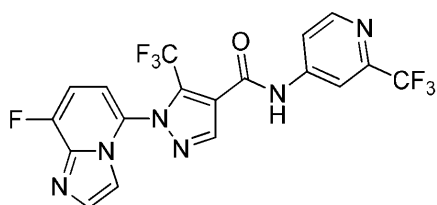
(実施例 209)

1-(8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 209

【2214】

50

【化 7 3 4】



【2 2 1 5】

POCl₃ (117.12 mg、0.76 mmol) を、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 1- (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120 mg、0.38 mmol)、2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-アミン (61.92 mg、0.38 mmol)、及びピリジン (151.05 mg、1.91 mmol) の溶液に滴下して添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (2.5 mL) を混合物に添加した。NaHCO₃ (水溶液) を徐々に添加することにより、pH を約 7 に調整した。水相を CH₂Cl₂ (5 mL × 3) で抽出した。分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を濃縮して、粗生成物を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィー (35% ~ 65% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮した。水層を凍結乾燥して乾燥させて、生成物を白色固体として得た (110 mg、純度: 99.0%、収率: 62.2%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 458.9。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.41-7.46 (m、1H)、7.46-7.49 (m、1H)、7.51 (d、J=3.1 Hz、1H)、7.76 (s、1H)、7.96 (dd、J=1.9、5.4 Hz、1H)、8.22 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.68 (s、1H)、8.71 (d、J=5.5 Hz、1H)、11.25 (br s、1H)。

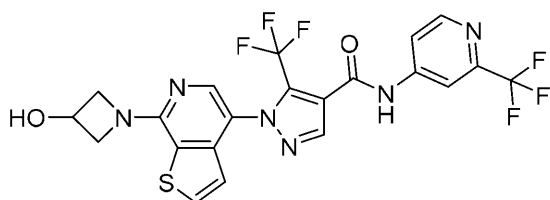
【2 2 1 6】

(実施例 210)

1- (7- (3-ヒドロキアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 210

【2 2 1 7】

【化 7 3 5】



【2 2 1 8】

A. 4- (5- (トリフルオロメチル) -4- ((2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) カルバモイル) -1H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン 6-オキシド、210a

【2 2 1 9】

10

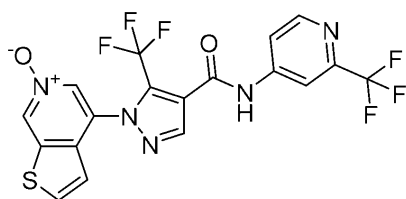
20

30

40

50

【化 7 3 6】



, 210a

【2 2 2 0】

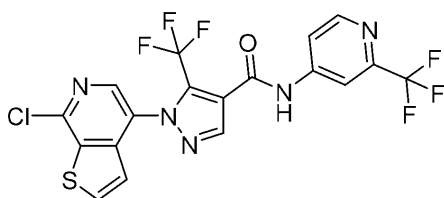
m-CPBA (0.566 g、3.28 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.5 g、1.09 mmol) の溶液に添加した。混合物を 50℃で 4 時間攪拌した。溶液を Na₂SO₃ (30 mL) の飽和水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL)、及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して粗油状物を得た。油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 100/0~0/100) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮乾固して、生成物を白色固体として得た (0.35 g、66.7%)。

【2 2 2 1】

B. 1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 210b

【2 2 2 2】

【化 7 3 7】



, 210b

【2 2 2 3】

4-(5-(トリフルオロメチル)-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン6-オキシド (180 mg、0.38 mmol) を CHCl₃ (10 mL) 中の POCl₃ (0.34 mL、3.75 mmol) の混合物に添加した。混合物を 60℃で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、攪拌水溶液 (50 mL) に添加した。次いで、混合物を NaHCO₃ を用いて塩基性化し、続いて CH₂Cl₂ (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た。褐色油状物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1:0~石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧下で濃縮して、生成物を無色油状物として得た (0.15 g、81.3%)。

【2 2 2 4】

C. 1-(7-(3-ヒドロキアゼチジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 210

【2 2 2 5】

10

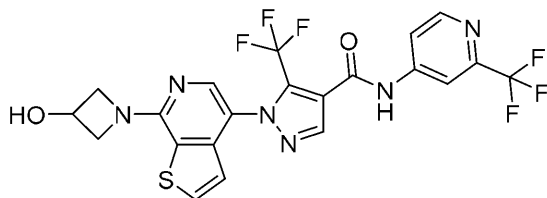
20

30

40

50

【化 7 3 8】



【2 2 2 6】

Na₂CO₃ (53.88 mg、0.51 mmol) を、DMA (4 mL) 中の 1- (7-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100 mg、0.20 mmol) 及びアゼチジン-3-オール塩酸塩 (33.42 mg、0.31 mmol) の溶液に添加した。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。水 (20 mL) を混合物に添加し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色固体として得て、これを分取 HPLC (26% ~ 56% (v/v) CH₃CN 及び 0.05% 水酸化アンモニアを含む H₂O) により精製した。純粋な画分を回収し、有機溶媒を減圧下で濃縮し、凍結乾燥して乾燥させて、生成物を褐色固体として得た (76 mg、70.7%)。LCMS (ESI) m/z M+1: 528.9。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 4.07 (2H、dd、J = 9.15、4.30 Hz)、4.51-4.57 (2H、m)、4.60-4.67 (1H、m)、6.89 (1H、d、J = 5.51 Hz)、7.81 (1H、br d、J = 3.75 Hz)、8.01 (1H、s)、8.09 (1H、d、J = 5.29 Hz)、8.14 (1H、d、J = 1.76 Hz)、8.34 (1H、s)、8.56 (1H、d、J = 5.51 Hz)。

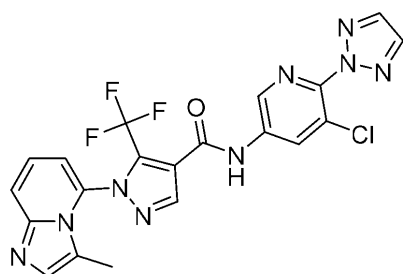
【2 2 2 7】

(実施例 2 1 1)

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 2 1 1

【2 2 2 8】

【化 7 3 9】



【2 2 2 9】

実施例 2 0 5 に従い、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を用い、反応温度、時間、及び他の変数又はパラメータを調整することによって、表題を調製した。1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.346 (br s、1H)、8.833 (d、J = 2.21 Hz、1H)、8.614-8.684 (m、2H)、8.171 (s、2H)、7.808-7.888 (m、1H)、7.487 (s、1H)、7.328-7.392 (m、2H)、1.787 (s、3H)。LCMS (ESI): m/z 487.9 [M+H]⁺。

【2 2 3 0】

上記の実施例 3 又は 4 に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、

必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

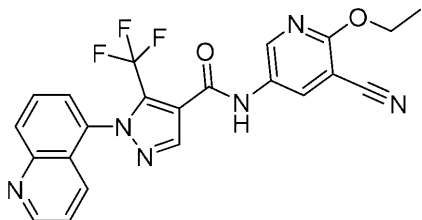
【2231】

(実施例70)

N-(5-シアノ-6-エトキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物81

【2232】

【化740】



10

【2233】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46 (t, $J=7.06$ Hz, 2H), 4.50 (q, $J=7.06$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J=8.49, 4.30$ Hz, 1H), 7.59–7.66 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.82–7.87 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.34–8.38 (m, 1H), 8.43 (br s, 2H), 9.03 (br d, $J=2.65$ Hz, 1H)。LCMS (ESI): m/z 487.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

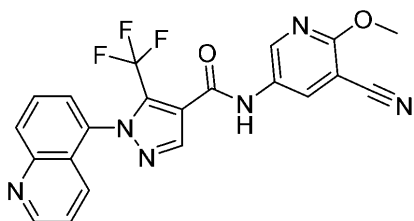
【2234】

(実施例71)

N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物85

【2235】

【化741】



30

【2236】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.99 (s, 3H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.85–7.91 (m, 1H), 7.92–7.98 (m, 1H), 8.31 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.46–8.56 (m, 2H), 8.69 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 9.03 (dd, $J=4.08, 1.65$ Hz, 1H), 10.93 (br s, 1H)。LCMS (ESI): m/z 439.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【2237】

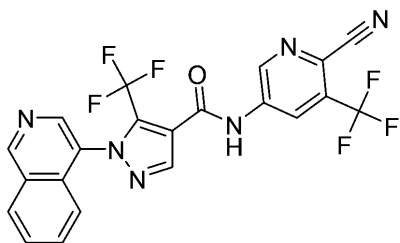
(実施例72)

N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物49

【2238】

50

【化 7 4 2】



【2 2 3 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.26 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.83–7.88 (m, 1H), 7.90–7.96 (m, 1H), 8.37 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.80 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H). LCMS (ESI): m/z 476.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

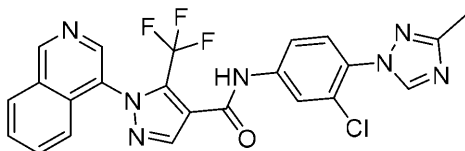
【2 2 4 0】

(実施例 7 3)

N-(3-クロロ-4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 5 5

【2 2 4 1】

【化 7 4 3】



【2 2 4 2】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 2.41 (s, 3H), 7.44 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 7.84–8.01 (m, 3H), 8.17–8.26 (m, 2H), 8.36–8.43 (m, 2H), 8.72 (br s, 1H), 9.49–9.66 (m, 1H), 9.60 (br s, 1H). LCMS (ESI): m/z 498.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

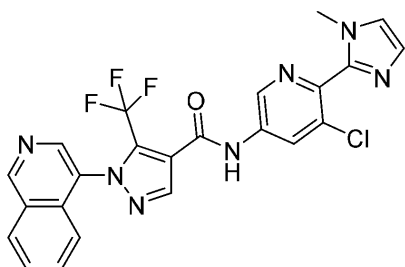
【2 2 4 3】

(実施例 7 4)

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 9 8

【2 2 4 4】

【化 7 4 4】



【2 2 4 5】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 3.70 (s, 3H)、7.12 (s, 1H)、7.27 (s, 1H)、7.39 (d, $J=8.16$ Hz、1H)、7.84–7.89 (m, 1H)、7.90–7.95 (m, 1H)、8.34 (d, $J=8.16$ Hz、1H)、8.42 (s, 1H)、8.60 (d, $J=1.98$ Hz、1H)、8.65 (s, 1H)、8.91 (d, $J=1.98$ Hz、1H)、9.52 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 497.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

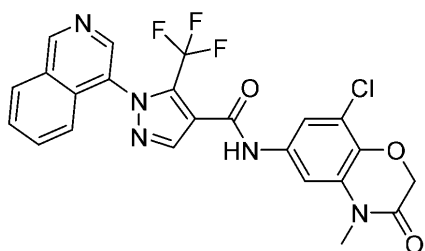
【2246】

(実施例75)

N-(8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-6-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物97

【2247】

【化745】



【2248】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 3.28 (s, 3H)、4.77 (s, 2H)、7.26 (d, $J=8.38$ Hz、1H)、7.45 (br s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.81–7.89 (m, 1H)、7.89–7.98 (m, 1H)、8.37 (d, $J=8.38$ Hz、1H)、8.52 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、9.60 (s, 1H)、10.71 (br s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 501.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

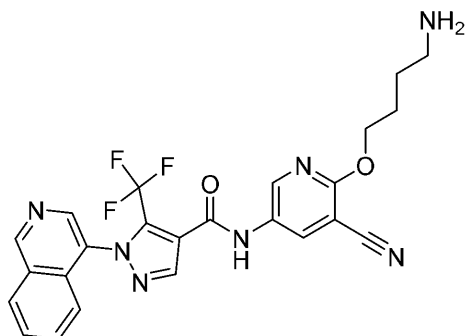
【2249】

(実施例76)

N-(6-(4-アミノブトキシ)-5-シアノピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物84

【2250】

【化746】



【2251】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.31 (s, 1H)、9.62 (s, 1H)、8.81 (d, $J=2.4$ Hz、1H)、8.78 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.61 (d, $J=2.4$ Hz、1H)、8.38 (br d, $J=8.2$ Hz、1H)、8.09–7.89 (m, 4H)、7.89–7.82 (m, 1

H)、7.28 (br d、J=8.2 Hz、1H)、4.41 (br t、J=6.1 Hz、2H)、2.84 (br d、J=6.0 Hz、2H)、1.87–1.63 (m、4H)。ESI-LCMS: m/z 496.1 [M+H]⁺。

【2252】

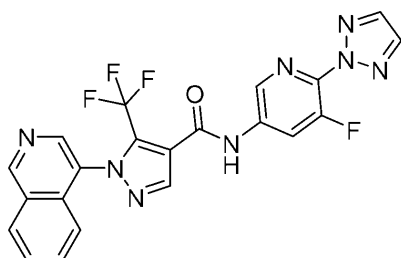
(実施例77)

N-(5-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物61

【2253】

【化747】

10



【2254】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.28 (br d、J=8.3 Hz、1H)、7.84–7.96 (m、3H)、8.03 (d、J=3.09 Hz、1H)、8.37 (br d、J=7.94 Hz、1H)、8.54–8.73 (m、2H)、8.78 (s、1H)、8.96 (s、1H)、9.61 (s、1H)、11.41 (br s、1H)。LCMS (ESI): m/z 500.9 [M+H]⁺。

20

【2255】

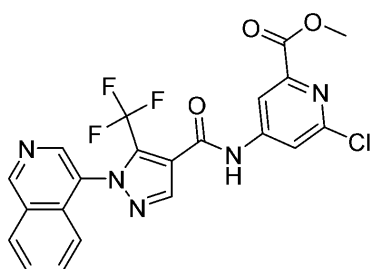
(実施例78)

メチル6-クロロ-4-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート、化合物74

【2256】

【化748】

30



【2257】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.89 (s、3H)、7.26 (d、J=8.38 Hz、1H)、7.80–7.88 (m、1H)、7.89–7.97 (m、1H)、8.11 (s、1H)、8.30–8.40 (m、2H)、8.61 (s、1H)、8.77 (s、1H)、9.59 (s、1H)、11.33 (br s、1H)。LCMS (ESI): m/z 475.9 [M+H]⁺。

40

【2258】

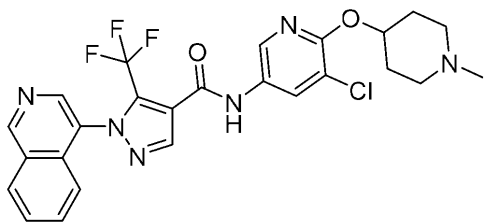
(実施例79)

N-(5-クロロ-6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物45

【2259】

50

【化 7 4 9】



【2 2 6 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.70–1.81 (m, 2H)、1.98 (br s, 2H)、2.26 (s, 3H)、2.33 (br s, 2H)、2.48–2.52 (m, 34H)、2.67 (br s, 2H)、5.08 (br d, $J=4.41$ Hz, 1H)、7.27 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、7.82–7.90 (m, 1H)、7.90–7.98 (m, 1H)、8.29 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.35–8.42 (m, 2H)、8.55 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、9.61 (s, 1H)、10.80 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 531.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

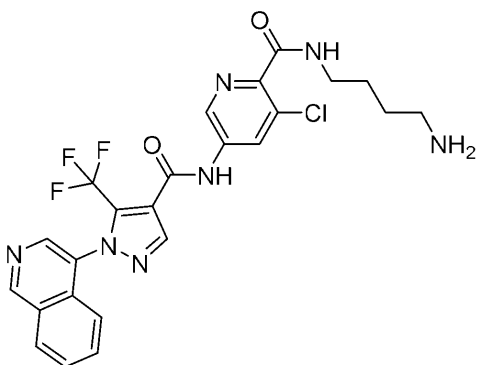
【2 2 6 1】

(実施例 80)

N-(4-アミノブチル)-3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド, 化合物 72

【2 2 6 2】

【化 7 5 0】



【2 2 6 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.57 (br s, 4H)、2.73–2.85 (m, 2H)、3.19–3.33 (m, 2H)、7.30 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、7.84–7.90 (m, 1H)、7.95 (br t, $J=7.06$ Hz, 3H)、8.39 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、8.50 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、8.68 (br t, $J=5.84$ Hz, 1H)、8.79 (d, $J=7.94$ Hz, 1H)、8.95–9.02 (m, 1H)、8.97 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、9.64 (s, 1H)、11.53 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 532.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2 2 6 4】

(実施例 81)

N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 77

【2 2 6 5】

10

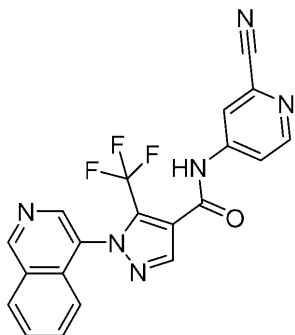
20

30

40

50

【化 7 5 1】



10

【2 2 6 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.30 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02–7.91 (m, 2H), 7.91–7.84 (m, 1H), 7.29 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 531.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【2 2 6 7】

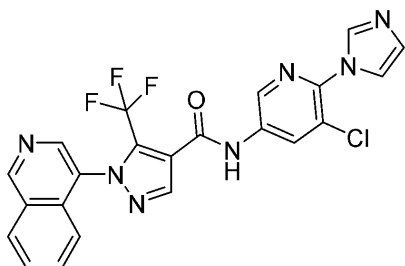
(実施例 8 2)

N-(5-chloro-6-((1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1-yl)pyridin-3-yl)-1-(isoxan-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carboxamide, 化合物 7 0

20

【2 2 6 8】

【化 7 5 2】



30

【2 2 6 9】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 7.20 (s, 1H), 7.34 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74–7.84 (m, 2H), 8.14–8.21 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.55 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 483.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【2 2 7 0】

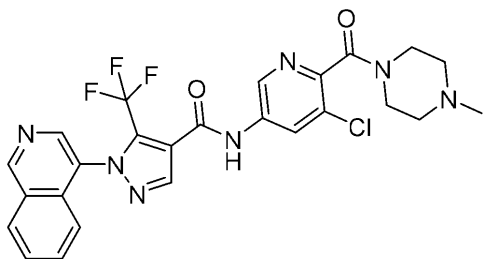
(実施例 8 3)

N-(5-chloro-6-((4-methylpiperidin-1-yl)-1-carbonyl)pyridin-3-yl)-1-(isoxan-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carboxamide, 化合物 4 8

【2 2 7 1】

50

【化 7 5 3】



【2 2 7 2】

10

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.99 (s、3H)、3.15–3.29 (m、2H)、3.32–3.44 (m、2H)、3.47–3.64 (m、2H)、3.66–3.79 (m、2H)、7.65 (br d、 $J=8.60$ Hz、1H)、8.14 (br t、 $J=7.61$ Hz、1H)、8.23–8.32 (m、1H)、8.52 (s、1H)、8.56 (d、 $J=1.76$ Hz、1H)、8.67 (br d、 $J=8.16$ Hz、1H)、8.90 (s、1H)、9.05 (br s、1H)、9.99 (br s、1H)。LCMS (ESI) : m/z 543.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2 2 7 3】

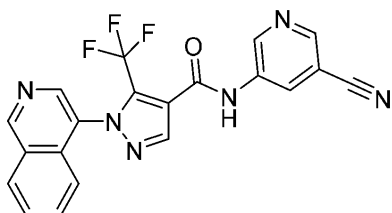
(実施例 8 4)

N-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 8 2

20

【2 2 7 4】

【化 7 5 4】



30

【2 2 7 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.44 (br s、1H)、9.66 (br s、1H)、9.18 (br s、1H)、8.80 (br d、 $J=16.3$ Hz、2H)、8.70 (br d、 $J=17.0$ Hz、2H)、8.40 (br d、 $J=7.7$ Hz、1H)、8.02–7.79 (m、2H)、7.30 (br d、 $J=7.9$ Hz、1H)。LCMS (ESI) : m/z 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2 2 7 6】

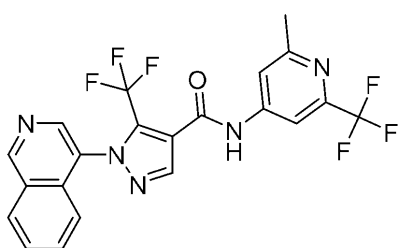
(実施例 8 5)

1-(イソキノリン-4-イル)-N-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 7 3

40

【2 2 7 7】

【化 7 5 5】



50

【2278】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.60 (s、3H)、7.38 (d、 $J=8.16$ Hz、1H)、7.81–7.96 (m、3H)、8.04 (d、 $J=1.54$ Hz、1H)、8.33 (d、 $J=7.94$ Hz、1H)、8.40 (s、1H)、8.63 (s、1H)、9.51 (s、1H)。LCMS (ESI) : m/z 531.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

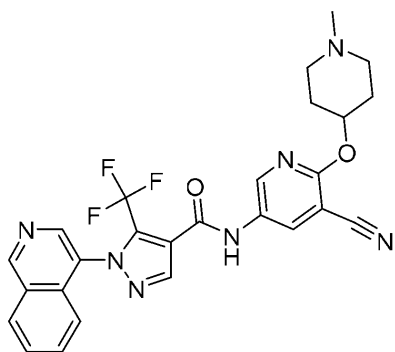
【2279】

(実施例86)

N-(5-シアノ-6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物80

【2280】

【化756】



【2281】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (br s、1H)、10.82 (br s、1H)、9.62 (br s、1H)、8.89–8.51 (m、4H)、8.38 (br s、1H)、8.04–7.73 (m、2H)、7.28 (br s、1H)、5.45–5.09 (m、1H)、3.50–3.31 (m、2H)、3.21–2.97 (m、2H)、2.75 (br d、 $J=12.3$ Hz、3H)、2.35–2.11 (m、3H)、2.01 (br s、1H)。LCMS (ESI) : m/z 522.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

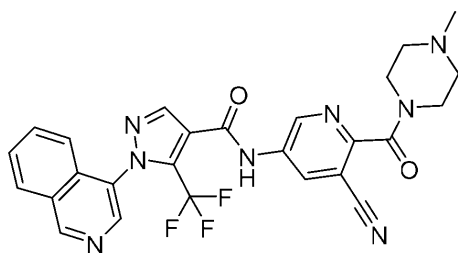
【2282】

(実施例87)

N-(5-シアノ-6-(4-メチルピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物96

【2283】

【化757】



【2284】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.99 (s、3H)、3.18–3.28 (m、1H)、3.31–3.35 (m、1H)、3.35–3.79 (m、5H)、4.18 (br s、1H)、7.40 (d、 $J=8.16$ Hz、1H)、

7.83–7.97 (m, 2H)、8.35 (d, $J=8.16$ Hz、1H)、8.46 (s, 1H)、8.64–8.74 (m, 1H)、8.78 (d, $J=2.21$ Hz、1H)、9.14 (d, $J=2.21$ Hz、1H)、9.58 (br s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 535.0 $[M+H]^+$ 。

【2285】

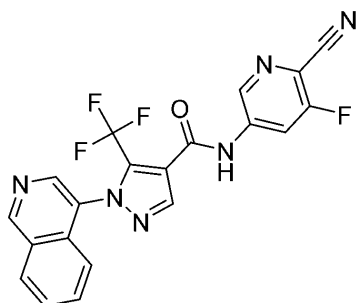
(実施例88)

N-(6-シアノ-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物41

【2286】

【化758】

10



【2287】

20

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 7.56–7.64 (m, 1H)、8.03–8.13 (m, 1H)、8.16–8.25 (m, 1H)、8.50–8.57 (m, 2H)、8.57–8.63 (m, 1H)、8.75–8.82 (m, 1H)、8.94–8.98 (m, 1H)、9.89 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 427.0 $[M+H]^+$ 。

【2288】

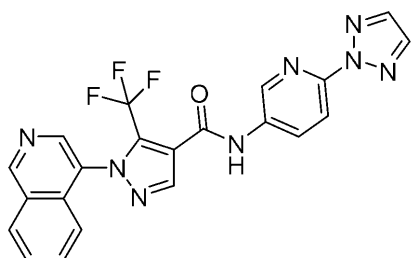
(実施例89)

N-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物71

【2289】

【化759】

30



【2290】

40

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 7.34 (d, $J=8.16$ Hz、1H)、7.74–7.84 (m, 2H)、7.92 (s, 2H)、8.10–8.19 (m, 3H)、8.27 (s, 1H)、8.57–8.62 (m, 2H)、8.64 (d, $J=2.65$ Hz、1H)、9.45 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 451.0 $[M+H]^+$ 。

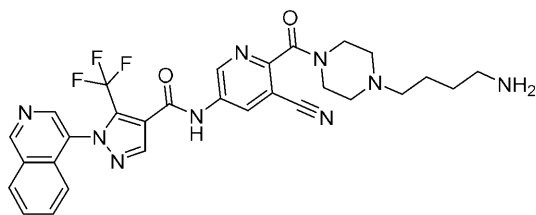
【2291】

(実施例90)

N-(6-(4-(4-アミノブチル)ピペリジン-1-カルボニル)-5-シアノピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-

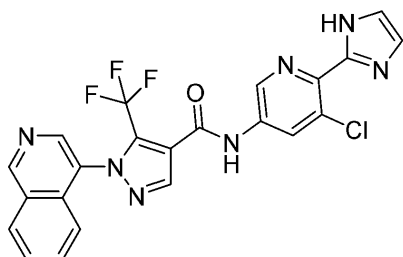
50

【化 7 6 0】



【 2 2 9 4 】

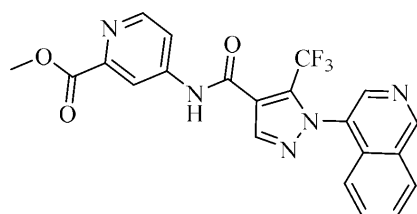
【化 7 6 1】



【 2 2 9 7 】

【 2 2 9 8 】

【化 7 6 2】



【2 2 9 9】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 4.15 (s、3H) 7.64 (d、 $J=8.38$ Hz、1H) 8.08–8.16 (m、1H) 8.22–8.29 (m、1H) 8.58–8.69 (m、3H) 8.80 (d、 $J=6.61$ Hz、1H) 8.90–8.97 (m、1H) 9.03 (br s、1H) 9.96 (br s、1H)。LCMS (ESI) : m/z 442.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

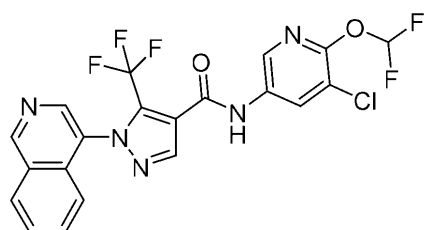
【2 3 0 0】

(実施例 106)

N-(5-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 106

【2 3 0 1】

【化 7 6 3】



【2 3 0 2】

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 7.32 (br d、 $J=7.94$ Hz、1H)、7.60 (s、1H)、7.71–7.90 (m、4H)、8.14–8.19 (m、2H)、8.21 (s、1H)、8.59 (s、1H)、9.44 (s、1H)。LCMS (ESI) : m/z 483.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

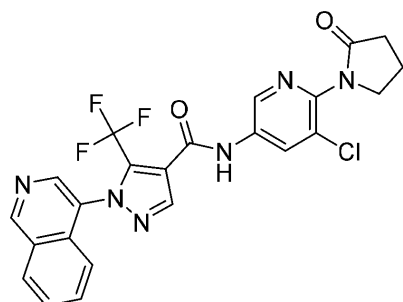
【2 3 0 3】

(実施例 107)

N-(5-クロロ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 107

【2 3 0 4】

【化 7 6 4】



40

【2 3 0 5】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.09–2.21 (m, 2H)、2.46 (br s, 2H)、3.81 (s, 2H)、7.27 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、7.81–7.89 (m, 1H)、7.90–7.97 (m, 1H)、8.31–8.40 (m, 1H)、8.41–8.47 (m, 1H)、8.56–8.61 (m, 1H)、8.70–8.82 (m, 2H)、9.56–9.66 (m, 1H)、11.06–11.12 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z 501.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

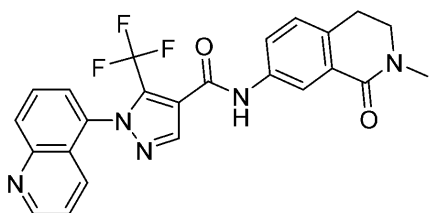
【2306】

(実施例212)

N-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物212

【2307】

【化765】



【2308】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.96 (br t, $J=6.6$ 2 Hz, 2H)、3.04 (s, 3H) 3.53–3.56 (m, 2H)、7.30 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、7.75 (d, $J=3.09$ Hz, 2H)、7.89 (dd, $J=8.16$ 、1.98 Hz, 1H)、7.94–7.98 (m, 1H)、7.99–8.05 (m, 1H)、8.23 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、8.37 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、8.54 (s, 1H)、9.12 (t, $J=2.87$ Hz, 1H)、10.71 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ 466.0$ 。

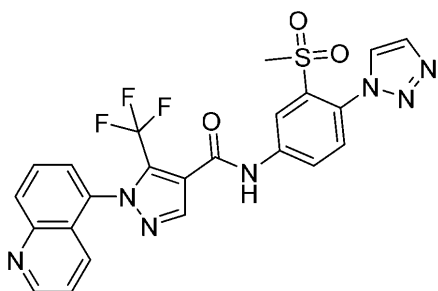
【2309】

(実施例213)

N-(3-(メチルスルホニル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物213

【2310】

【化766】



【2311】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 3.24 (s, 3H)、7.69 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、8.15–8.23 (m, 2H)、8.32–8.38 (m, 3H)、8.48 (s, 1H)、8.53 (d, J

10

20

30

40

50

= 8.82 Hz、1H)、8.61 (d、J=8.82 Hz、1H)、8.66 (d、J=2.21 Hz、1H)、9.38 (d、J=4.41 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 528.2。

【2312】

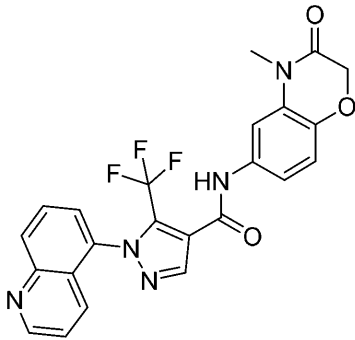
(実施例214)

N-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物214

【2313】

【化767】

10



20

【2314】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.66 (1H、s)、9.06-9.18 (1H、m)、8.51 (1H、s)、8.38 (1H、d、J=8.38 Hz)、8.00-8.07 (1H、m)、7.91-7.99 (1H、m)、7.73-7.81 (2H、m)、7.60 (1H、d、J=2.21 Hz)、7.37 (1H、dd、J=8.60、2.21 Hz)、7.00 (1H、d、J=8.60 Hz)、4.63 (2H、s) 3.26 (3H、s)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 468.0。

【2315】

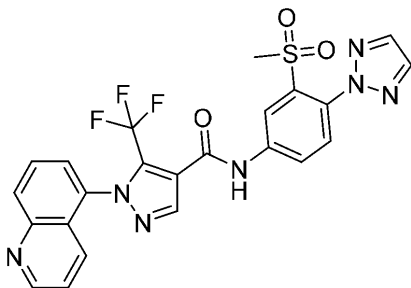
(実施例215)

N-(3-(メチルスルホニル)-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物215

【2316】

【化768】

30



40

【2317】

¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 3.53 (s、3H)、7.77 (d、J=8.60 Hz、1H)、8.00 (s、2H)、8.10 (dd、J=8.60、5.07 Hz、1H)、8.16 (d、J=7.50 Hz、1H)、8.27-8.34 (m、2H)、8.44-8.53 (m、3H)、8.64 (d、J=1.98 Hz、1H)、9.33 (d、J=3.97 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z)

50

) : $[M+1]^+ 528.1$ 。

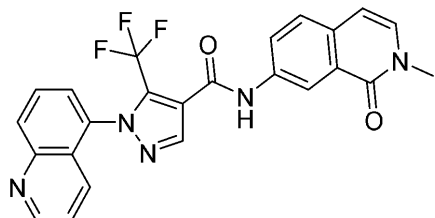
【2318】

(実施例216)

N-(2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物216

【2319】

【化769】



10

【2320】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.51 (s, 3H), 3.99 (br s, 18H), 6.59 (d, $J=7.06$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.64–7.74 (m, 3H), 7.90–8.03 (m, 2H), 8.07 (br d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.34 (br d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 464.0$ 。

20

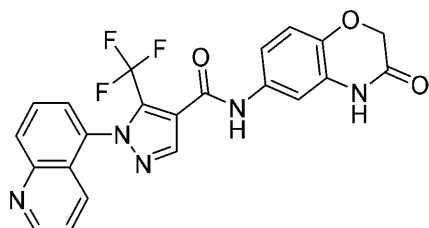
【2321】

(実施例217)

N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物217

【2322】

【化770】



30

【2323】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.08–9.01 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.99–7.93 (m, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.51 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 453.9$ 。

40

【2324】

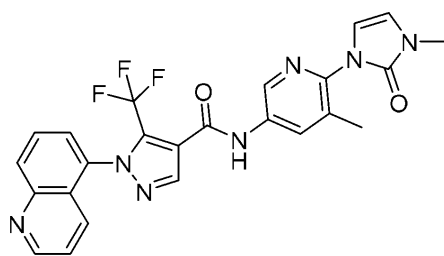
(実施例218)

N-(5-メチル-6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物218

50

【2325】

【化771】



10

【2326】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.34 (s、3H)、3.36 (s、3H)、6.69 (d、 $J=3.01$ Hz、1H)、6.74 (d、 $J=2.76$ Hz、1H)、7.66 (dd、 $J=8.53$ 、4.27 Hz、1H)、7.78 (d、 $J=8.03$ Hz、1H)、7.85 (d、 $J=7.28$ Hz、1H)、7.96–8.02 (m、1H)、8.29 (d、 $J=2.01$ Hz、1H)、8.32–8.39 (m、2H)、8.72 (d、 $J=2.51$ Hz、1H)、9.03 (dd、 $J=4.27$ 、1.51 Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 494.0$ 。

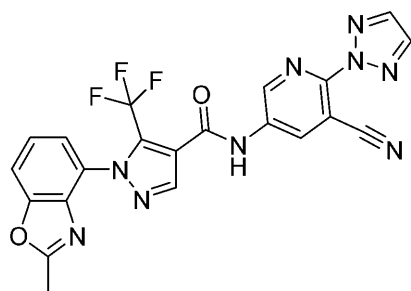
【2327】

(実施例219)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物219

【2328】

【化772】



30

【2329】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 9.12 (d、 $J=2.3$ Hz、1H)、8.89 (d、 $J=2.5$ Hz、1H)、8.54 (s、1H)、8.32 (s、2H)、8.01–7.93 (m、1H)、7.64–7.53 (m、2H)、2.65 (s、3H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 479.9$ 。

【2330】

(実施例220)

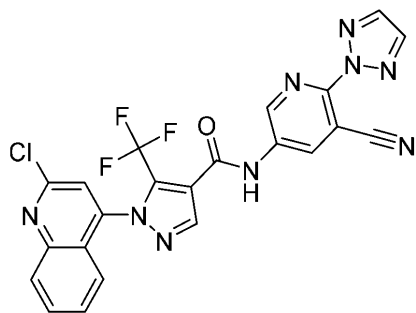
1-(2-クロロキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物220

【2331】

40

50

【化 7 7 3】



10

【2 3 3 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.54 (s, 1H), 9.08 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25–8.36 (m, 4H), 8.05–8.13 (m, 1H), 8.01 (t, $J=7.17$ Hz, 1H), 7.87–7.93 (m, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 509.9$.

【2 3 3 3】

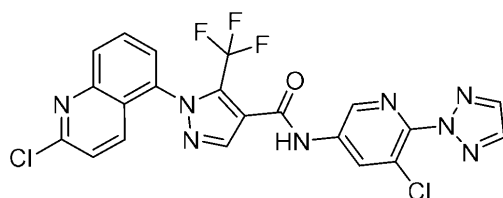
(実施例 2 2 1)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-クロロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 2 1

20

【2 3 3 4】

【化 7 7 4】



【2 3 3 5】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.60–7.64 (m, 1H), 7.73 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.96–8.01 (m, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.23 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=2.21$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 518.9$.

30

【2 3 3 6】

(実施例 2 2 2)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 2 2

40

【2 3 3 7】

50

Nc1nc2ncn2c3ncn13C4=CC(=C(C(F)(F)F)N4)C(=O)Nc5cc(Cl)c6nn[nH]6c5

10

【 2 3 3 9 】

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1,6-ナフチリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物223

20

N#Cc1cc(NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)nn2-c3ccc4ncnc4c3)ncn1

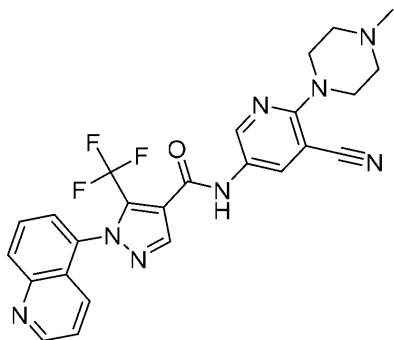
30

【 2 3 4 2 】

N-(5-シアノ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物224

40

【化 7 7 7】



10

【2 3 4 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.08–11.18 (m, 1H), 10.83–10.99 (m, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.73–8.82 (m, 1H), 8.56–8.64 (m, 1H), 8.44–8.55 (m, 1H), 8.27–8.38 (m, 1H), 7.94–8.02 (m, 1H), 7.88–7.93 (m, 1H), 7.59–7.71 (m, 2H), 4.07–4.21 (m, 2H), 3.52–3.64 (m, 4H), 3.16 (br d, $J=9.92$ Hz, 2H), 2.75–2.87 (m, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 507.0。

20

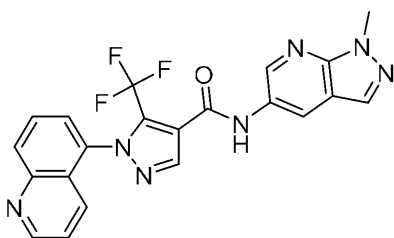
【2 3 4 5】

(実施例 2 2 5)

N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 2 5

【2 3 4 6】

【化 7 7 8】



30

【2 3 4 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.09 (s, 1H), 9.21 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.71–8.62 (m, 2H), 8.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.06–8.02 (m, 1H), 7.99 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=4.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 438.0。

40

【2 3 4 8】

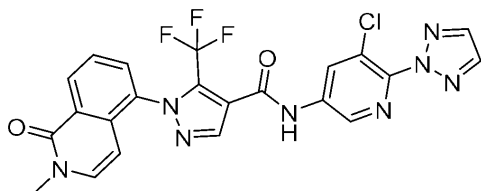
(実施例 2 2 6)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 2 6

【2 3 4 9】

50

【化 7 7 9】



【2 3 5 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.24 (1H, s)、8.82 (1H, d, $J=2.21$ Hz)、8.64 (1H, d, $J=2.20$ Hz)、8.53 (1H, s)、8.45 (1H, d, $J=8.16$ Hz)、8.16 (2H, s)、7.93 (1H, d, $J=7.06$ Hz)、7.66 (1H, t, $J=7.94$ Hz)、7.56 (1H, d, $J=7.50$ Hz)、5.71 (1H, d, $J=7.72$ Hz)、3.50 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 514.9$ 。

10

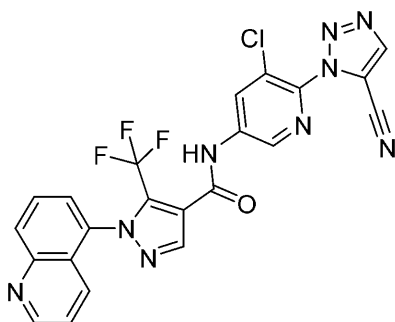
【2 3 5 1】

(実施例 2 2 7)

N-(5-クロロ-6-(5-シアノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 2 7

【2 3 5 2】

【化 7 8 0】



30

【2 3 5 3】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.97 (dd, $J=8.60, 5.07$ Hz, 1H)、8.06 (d, $J=7.50$ Hz, 1H)、8.18-8.23 (m, 1H)、8.28 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、8.42-8.47 (m, 2H)、8.77 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.85 (d, $J=2.20$ Hz, 1H)、9.21 (s, 1H)、9.23 (dd, $J=4.85, 1.32$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 509.9$ 。

【2 3 5 4】

(実施例 2 2 8)

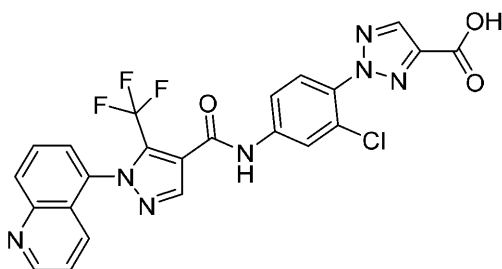
2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸, 化合物 2 2 8

40

【2 3 5 5】

50

【化 7 8 1】



【2 3 5 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.27 (s, 1H)、9.12 (s, 1H)、9.03 (br d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.30 (br d, $J=8.38$ Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.86–7.97 (m, 3H)、7.74 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、7.58–7.68 (m, 2H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 527.8$ 。

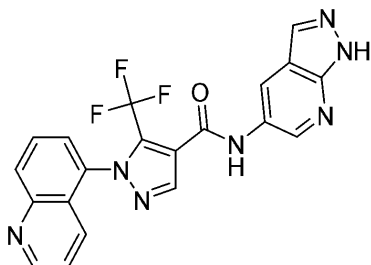
【2 3 5 7】

(実施例 2 2 9)

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 2 9

【2 3 5 8】

【化 7 8 2】



【2 3 5 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.99 (s, 1H)、9.13 (br d, $J=2.9$ Hz, 1H)、8.76 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.39 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.07–8.00 (m, 1H)、7.99–7.94 (m, 1H)、7.85–7.70 (m, 2H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 424.0$ 。

【2 3 6 0】

(実施例 2 3 0)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 3 0

【2 3 6 1】

10

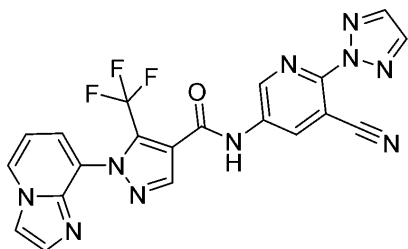
20

30

40

50

【化 7 8 3】



【2 3 6 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.35 (br t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.90–7.95 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J=6.84$ Hz, 1H), 9.18 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 11.49 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 465.0$.

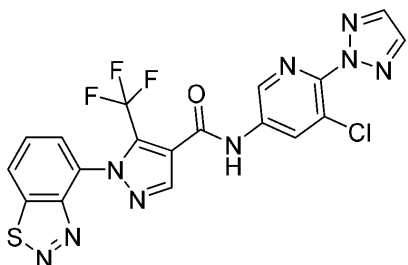
【2 3 6 3】

(実施例 2 3 1)

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 3 1

【2 3 6 4】

【化 7 8 4】



【2 3 6 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73–8.64 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.11–7.95 (m, 2H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 491.9$.

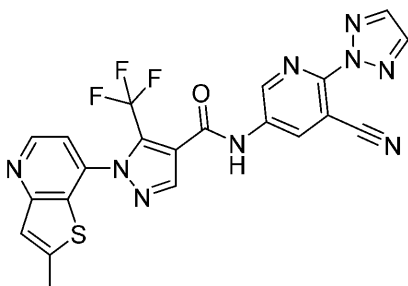
【2 3 6 6】

(実施例 2 3 2)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 3 2

【2 3 6 7】

【化 7 8 5】



【2368】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.66 (s, 3H)、7.49 (s, 1H)、7.59 (d, $J=4.85$ Hz, 1H)、8.31 (s, 2H)、8.67 (s, 1H)、8.84 (d, $J=5.07$ Hz, 1H)、8.88 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、9.11 (d, $J=2.20$ Hz, 1H)、11.54 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 495.9$ 。

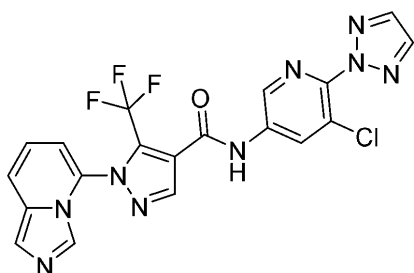
【2369】

(実施例233)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物233

【2370】

【化786】



【2371】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.19 (dd, $J=9.15$ 、6.95 Hz, 1H)、7.42 (d, $J=6.84$ Hz, 1H)、7.96-8.04 (m, 2H)、8.20 (s, 2H)、8.57 (s, 1H)、8.73 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.95 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、11.60 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 473.9$ 。

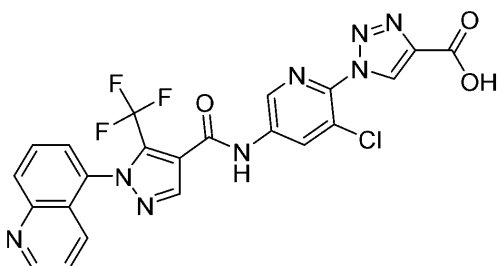
【2372】

(実施例234)

1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸, 化合物234

【2373】

【化787】



【2374】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.09 (dd, $J=8.5$ 、5.02 Hz, 1H)、8.15 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)、8.29 (t, $J=8.16$ Hz, 1H)、8.44-8.53 (m, 3H)、8.78 (d, $J=2.26$ Hz, 1H)、8.88 (d, $J=2.26$ Hz, 1H)、8.99 (s, 1H)、9.32 (br d, $J=5.02$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 528.8$ 。

【2375】

10

20

30

40

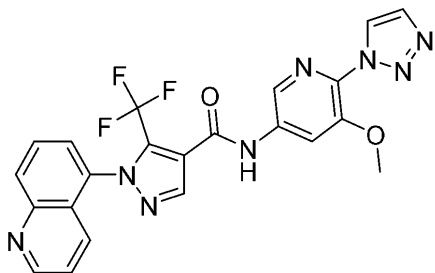
50

(実施例 235)

N-(5-メトキシ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 235

【2376】

【化788】



10

【2377】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (s, 1H), 9.02–9.11 (m, 1H), 8.60–8.66 (m, 1H), 8.53–8.57 (m, 1H), 8.48–8.52 (m, 1H), 8.32–8.37 (m, 1H), 8.25–8.29 (m, 1H), 7.90–8.02 (m, 3H), 7.62–7.73 (m, 2H), 3.85–3.92 (m, 3H). LC-MS: (ES, m/z): [M+1] $^+$ 480.9.

20

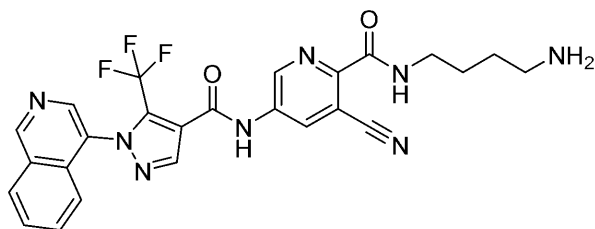
【2378】

(実施例 236)

N-(4-アミノブチル)-3-シアノ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド, 化合物 236

【2379】

【化789】



30

【2380】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.65–1.87 (m, 3H), 1.69–1.82 (m, 1H), 3.00 (br s, 2H), 3.42–3.57 (m, 1H), 3.48 (br s, 1H), 7.57 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J=7.39$ Hz, 1H), 8.13–8.21 (m, 1H), 8.47–8.53 (m, 1H), 8.57 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.20 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 9.85 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): [M+1] $^+$ 523.0

40

【2381】

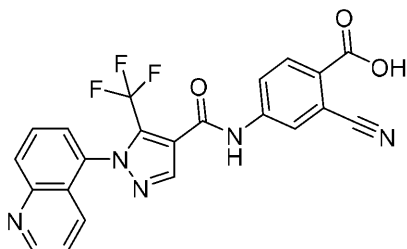
(実施例 237)

2-シアノ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)安息香酸, 化合物 237

【2382】

50

【化 7 9 0】



【2 3 8 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.55–7.60 (m, 1H)、7.62–7.67 (m, 1H)、7.86–7.90 (m, 1H)、7.91–7.97 (m, 1H)、7.99–8.04 (m, 1H)、8.06–8.11 (m, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.30 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、9.03 (dd, $J=4.08, 1.65$ Hz, 1H)、11.08 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 451.9$ 。

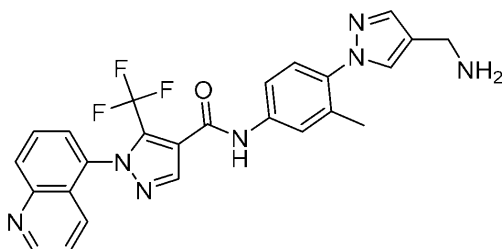
【2 3 8 4】

(実施例 2 3 8)

N-(4-(4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルフェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 3 8

【2 3 8 5】

【化 7 9 1】



【2 3 8 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 3H)、3.99 (br d, $J=5.51$ Hz, 2H)、7.33 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、7.76 (br d, $J=8.60$ Hz, 1H)、7.78–7.87 (m, 4H)、7.98–8.02 (m, 1H)、8.04–8.09 (m, 1H)、8.12 (s, 1H)、8.36 (br s, 2H)、8.43 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、9.16 (d, $J=2.65$ Hz, 1H)、10.89 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 492.0$ 。

【2 3 8 7】

(実施例 2 3 9)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 3 9

【2 3 8 8】

10

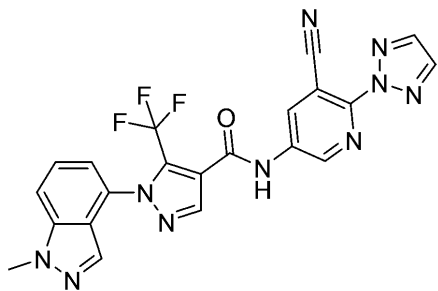
20

30

40

50

【化 7 9 2】



10

【2 3 8 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.14 (s, 3H), 7.33 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 11.36 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 479.0$.

【2 3 9 0】

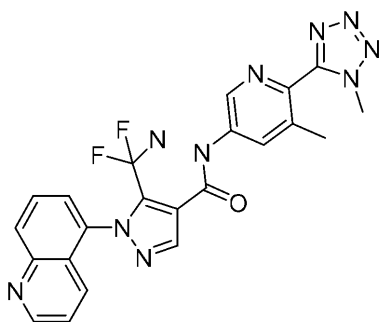
(実施例 2 4 0)

5-フルオロカルボニル-N-(5-メチル-6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 4 0

20

【2 3 9 1】

【化 7 9 3】



30

【2 3 9 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.37 (1H, s), 9.00-9.08 (2H, m), 8.68 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=8.38$ Hz), 7.92-8.00 (1H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 4.19 (3H, s), 2.52 (3H, s). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 480.0$.

【2 3 9 3】

(実施例 2 4 1)

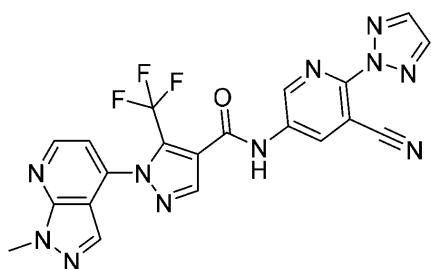
N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 4 1

40

【2 3 9 4】

50

【化 7 9 4】



【2 3 9 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.17 (s, 3H), 7.49 (d, $J=5.07$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.83 (d, $J=4.85$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 11.44 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 479.9$ 。

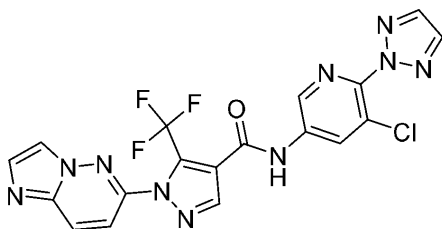
【2 3 9 6】

(実施例 2 4 2)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 4 2

【2 3 9 7】

【化 7 9 5】



【2 3 9 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.85 (d, $J=9.70$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.54-8.60 (m, 2H), 8.63-8.72 (m, 2H), 8.89 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 11.55 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 474.9$ 。

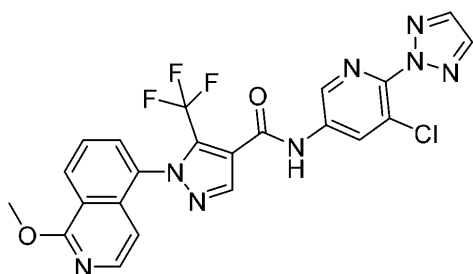
【2 3 9 9】

(実施例 2 4 3)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 4 3

【2 4 0 0】

【化 7 9 6】



【2 4 0 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.10 (s, 3H)、6.56 (d, $J=6.17$ Hz, 1H)、7.78–7.85 (m, 1H)、8.06 (d, $J=6.39$ Hz, 1H)、8.10 (d, $J=5.95$ Hz, 1H)、8.18 (s, 2H)、8.45 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.66 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.83 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、11.25 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 514.9$ 。

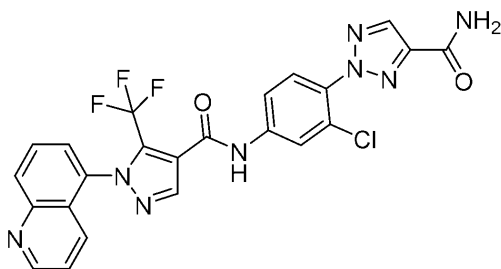
【2402】

(実施例244)

2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド, 化合物244

【2403】

【化797】



【2404】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.14 (s, 1H)、9.00–9.08 (m, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.31 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、8.21 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.93–7.99 (m, 1H)、7.85–7.92 (m, 2H)、7.74 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、7.59–7.69 (m, 2H)、7.59–7.69 (m, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 526.9$ 。

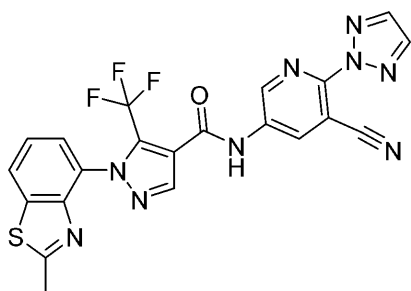
【2405】

(実施例245)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物245

【2406】

【化798】



【2407】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.35 (s, 1H)、9.10 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、8.88 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.32 (br s, 1H)、8.30 (s, 2H)、7.70 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.63–7.51 (m, 1H)、2.77 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 496.0$

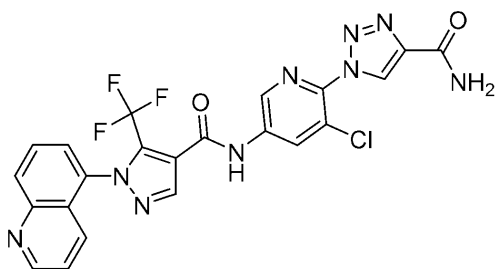
【2408】

(実施例246)

1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド, 化合物246

【2409】

【化799】



10

【2410】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.65 (dd, $J=8.4$ 9, 4.30 Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.95–8.01 (m, 1H), 8.34 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.77 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.84–8.87 (m, 1H), 9.01 (dd, $J=4.19$, 1.54 Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 527.9$

20

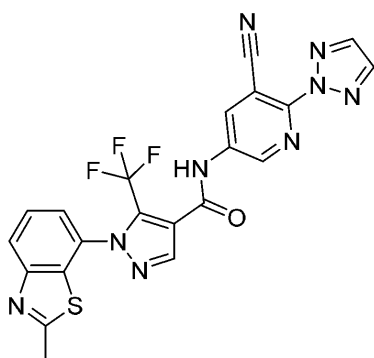
【2411】

(実施例247)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物247

【2412】

【化800】



30

【2413】

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.81 (s, 3H), 7.59–7.73 (m, 2H), 8.14 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.83 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 9.06 (br s, 1H), 11.37 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 495.9$ 。

40

【2414】

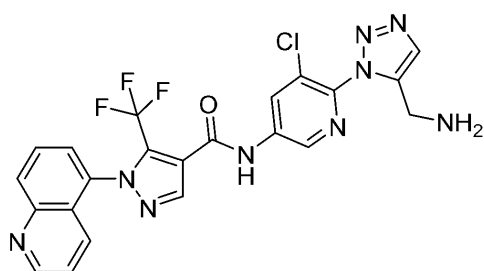
(実施例248)

N-(6-(5-(アミノメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物248

50

【2415】

【化801】



10

【2416】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 4.05 (s、2H)、4.60 (br s、2H)、7.61–7.68 (m、1H)、7.75 (d、 $J=7.7$ Hz、1H)、7.83 (d、 $J=7.28$ Hz、1H)、7.94–8.01 (m、1H)、8.31–8.35 (m、2H)、8.39 (s、1H)、8.73 (d、 $J=2.43$ Hz、1H)、8.83 (d、 $J=2.21$ Hz、1H)、9.00 (d、 $J=4.41$ Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 513.9$ 。

【2417】

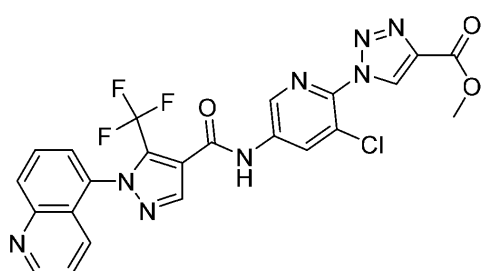
(実施例249)

メチル1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート、化合物249

20

【2418】

【化802】



30

【2419】

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 4.03 (s、3H)、7.48–7.53 (m、1H)、7.61–7.68 (m、2H)、7.87 (t、 $J=7.94$ Hz、1H)、8.05 (s、1H)、8.28 (s、1H)、8.38 (d、 $J=9.26$ Hz、1H)、8.61 (s、1H)、8.67 (s、1H)、8.80 (s、1H)、9.05 (d、 $J=3.97$ Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 542.9$ 。

【2420】

(実施例250)

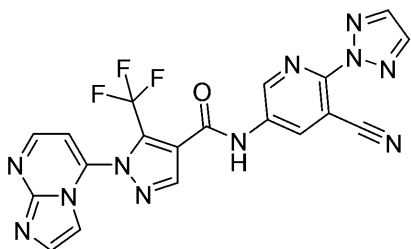
N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物250

40

【2421】

50

【化 8 0 3】



【2 4 2 2】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 9.28 (d、 $J=4.63$ Hz、1H)、9.02–9.21 (m、1H)、8.89–8.93 (m、1H)、8.65–8.71 (m、1H)、8.32–8.39 (m、1H)、8.11–8.25 (m、3H)、7.96–8.03 (m、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 465.9$ 。

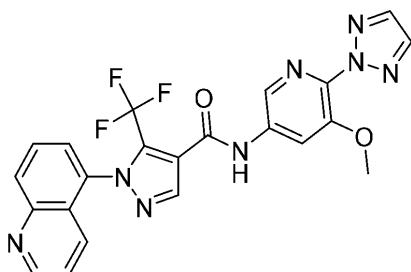
【2 4 2 3】

(実施例 251)

N-(5-メトキシ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 251

【2 4 2 4】

【化 8 0 4】



【2 4 2 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.25 (s、1H)、9.05–9.12 (m、1H)、8.63–8.68 (m、1H)、8.50–8.57 (m、1H)、8.31–8.38 (m、1H)、8.21–8.30 (m、1H)、8.03–8.10 (m、1H)、7.92–8.02 (m、2H)、7.65–7.75 (m、1H)、3.80–3.87 (m、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 481.0$ 。

【2 4 2 6】

(実施例 252)

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 252

【2 4 2 7】

10

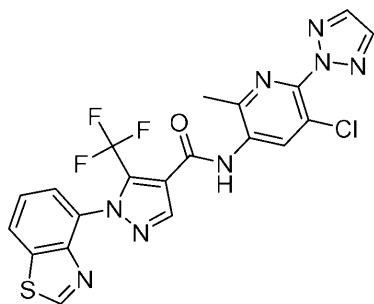
20

30

40

50

【化 8 0 5】



10

【2 4 2 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.64 (1H, s)、9.49 (1H, s)、8.53 (1H, s)、8.48 (1H, dd, $J=8.28, 1.00$ Hz)、8.45 (1H, s)、8.20 (2H, s)、7.79–7.83 (1H, m)、7.69–7.75 (1H, m)、2.57 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 504.9$ 。

【2 4 2 9】

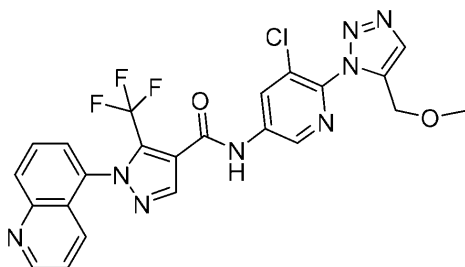
(実施例 2 5 3)

N-(5-クロロ-6-(5-(メトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 5 3

20

【2 4 3 0】

【化 8 0 6】



30

【2 4 3 1】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 3.44 (s, 3H)、4.66 (s, 2H)、7.64 (dd, $J=8.60, 4.19$ Hz, 1H)、7.75 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、7.83 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)、7.97 (dd, $J=8.60, 7.28$ Hz, 1H)、8.33 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.74 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、8.83 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、9.00 (dd, $J=4.30, 1.65$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 529.0$ 。

【2 4 3 2】

(実施例 2 5 4)

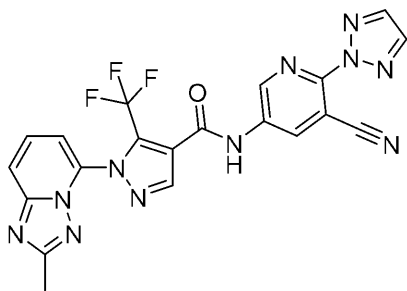
N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 5 4

40

【2 4 3 3】

50

【化 8 0 7】



10

【2 4 3 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.39 (s, 1H), 9.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=7.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.34 (s, 13H), 2.44 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): [M+1] $^+$ 480.0.

【2 4 3 5】

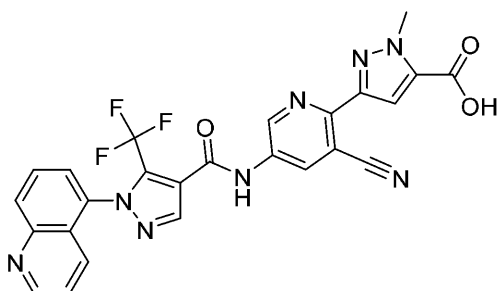
(実施例 2 5 5)

3-(3-シアノ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸, 化合物 2 5 5

20

【2 4 3 6】

【化 8 0 8】



30

【2 4 3 7】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 9.08 (1H, d, $J=2.20$ Hz), 9.00 (1H, br d, $J=3.75$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=1.98$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.38$ Hz), 7.96 (1H, t, $J=8.05$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.72$ Hz), 7.71-7.78 (1H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.38, 4.19$ Hz), 7.51 (1H, s), 4.27 (3H, s). LC-MS: (ES, m/z): [M+1] $^+$ 533.0.

40

【2 4 3 8】

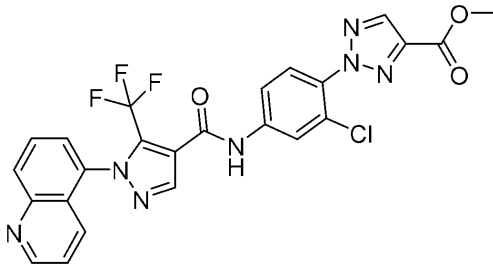
(実施例 2 5 6)

メチル 2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート, 化合物 2 5 6

【2 4 3 9】

50

【化 8 0 9】



【2 4 4 0】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.11 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.04 (dd, $J=4.08, 1.65$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 7.93–7.98 (m, 1H), 7.84–7.92 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 7.64–7.68 (m, 1H), 7.58–7.63 (m, 1H), 3.86 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 541.9$.

【2 4 4 1】

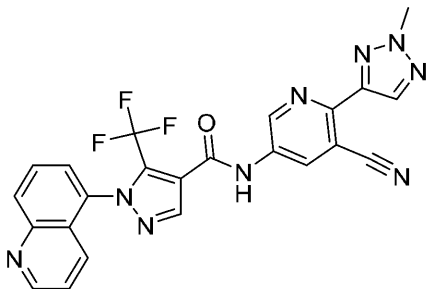
(実施例 2 5 7)

N-(5-シアノ-6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 5 7

20

【2 4 4 2】

【化 8 1 0】



30

【2 4 4 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.29–11.48 (1H, m), 9.20 (1H, d, $J=2.51$ Hz), 9.01–9.09 (1H, m), 8.78 (1H, d, $J=2.26$ Hz), 8.65 (1H, s), 8.27–8.37 (2H, m), 7.96–8.03 (1H, m), 7.89–7.95 (1H, m), 7.66–7.73 (1H, m), 7.59–7.65 (1H, m), 4.29 (3H, s). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 489.9$.

40

【2 4 4 4】

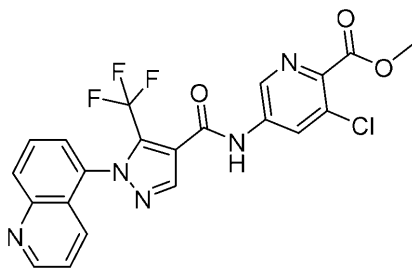
(実施例 2 5 8)

メチル 3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート, 化合物 2 5 8

【2 4 4 5】

50

【化 8 1 1】



【2 4 4 6】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.88 (s, 3H)、7.57–7.60 (m, 1H)、7.63–7.67 (m, 1H)、7.89–7.98 (m, 2H)、8.31 (d, J=8.60 Hz, 1H)、8.50 (d, J=1.98 Hz, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.85 (d, J=2.21 Hz, 1H)、9.04 (dd, J=4.19, 1.76 Hz, 1H)、11.19 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 475.9。

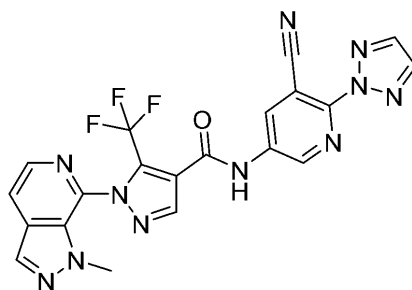
【2 4 4 7】

(実施例 259)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 259

【2 4 4 8】

【化 8 1 2】



【2 4 4 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.68 (s, 3H)、8.11 (d, J=5.51 Hz, 1H)、8.24–8.32 (m, 3H) 8.46 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.86 (d, J=2.65 Hz, 1H)、9.08 (d, J=2.65 Hz, 1H)、11.39 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 479.9。

【2 4 5 0】

(実施例 260)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 260

【2 4 5 1】

10

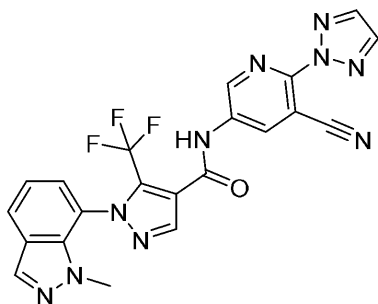
20

30

40

50

【化 8 1 3】



10

【2 4 5 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.41 (br s, 1H), 9.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36–8.20 (m, 3H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 479.0$.

【2 4 5 3】

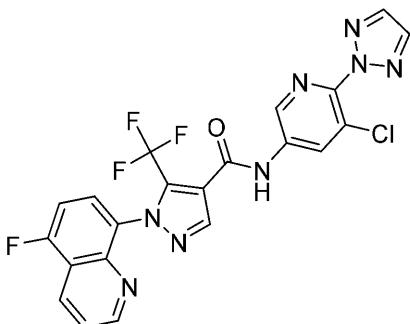
(実施例 2 6 1)

N-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)carbamate, compound 261

20

【2 4 5 4】

【化 8 1 4】



30

【2 4 5 5】

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.92 (dd, $J=4.3$, 0.65 Hz, 1H), 8.80 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=8.6$, 1.54 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.98 (dd, $J=8.3$, 5.29 Hz, 1H), 7.67–7.74 (m, 1H), 7.47–7.57 (m, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 502.9$.

40

【2 4 5 6】

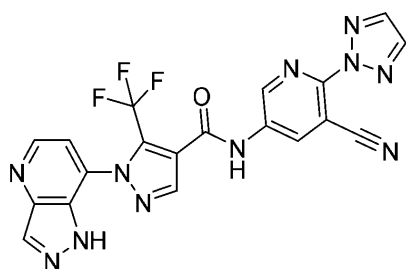
(実施例 2 6 2)

N-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carboxamide, compound 262

【2 4 5 7】

50

【化 8 1 5】



【2 4 5 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.40 (1H, s)、9.12 (1H, d, $J=2.65$ Hz)、8.88 (1H, d, $J=2.43$ Hz)、8.69–8.77 (1H, m)、8.66 (1H, s)、8.56 (1H, s)、8.30 (2H, s)、7.62 (1H, d, $J=4.63$ Hz)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 466.0$ 。

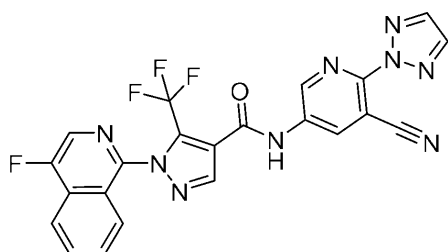
【2 4 5 9】

(実施例 2 6 3)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 6 3

【2 4 6 0】

【化 8 1 6】



【2 4 6 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.68 (br d, $J=8.16$ Hz, 1H)、7.93 (t, $J=7.50$ Hz, 1H)、8.09 (t, $J=7.39$ Hz, 1H)、8.26–8.34 (m, 3H)、8.64 (s, 2H)、8.88 (d, $J=2.65$ Hz, 1H)、9.09 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 493.9$ 。

【2 4 6 2】

(実施例 2 6 4)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 6 4

【2 4 6 3】

10

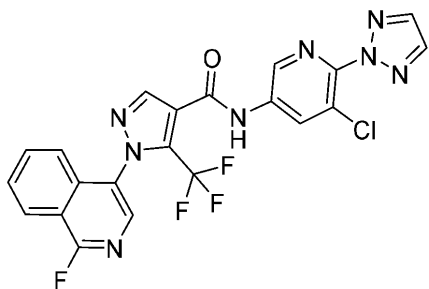
20

30

40

50

【化 8 1 7】



10

【2 4 6 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.33 (br s, 1H), 8.85 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.60–8.70 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.04 (td, $J=7.72, 1.10$ Hz, 1H), 7.89–7.98 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.38$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 568.9$.

【2 4 6 5】

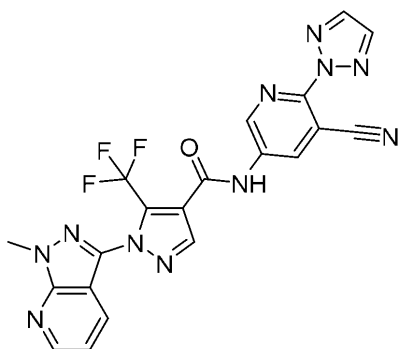
(実施例 2 6 5)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 6 5

20

【2 4 6 6】

【化 8 1 8】



30

【2 4 6 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.16 (s, 3H), 7.43 (dd, $J=8.16, 4.41$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=8.16, 1.32$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (dd, $J=4.30, 1.21$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 11.47 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 480.0$.

40

【2 4 6 8】

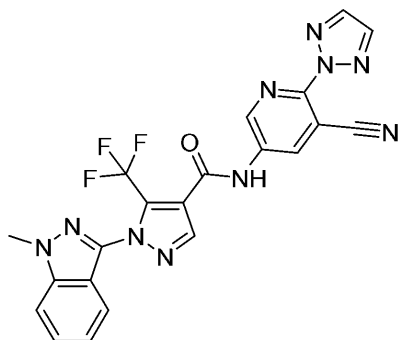
(実施例 2 6 6)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 6 6

【2 4 6 9】

50

【化 8 1 9】



10

【2 4 7 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.14 (s, 3H), 7.29–7.34 (m, 1H), 7.54–7.59 (m, 1H), 7.63 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 11.41 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 479.0$.

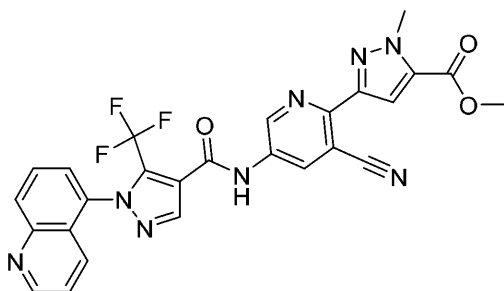
【2 4 7 1】

(実施例 2 6 7)

メチル 3-(3-シアノ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート, 化合物 2 6 7

【2 4 7 2】

【化 8 2 0】



30

【2 4 7 3】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 9.30 (1H, dd, $J=5.18, 1.43$ Hz), 9.10 (1H, d, $J=2.43$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=2.65$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=8.82$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=8.60$ Hz), 8.27 (1H, t, $J=8.05$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=7.06$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J=8.60, 5.07$ Hz), 7.53 (1H, s), 4.28 (3H, s), 3.94 (3H, s). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 546.9$.

40

【2 4 7 4】

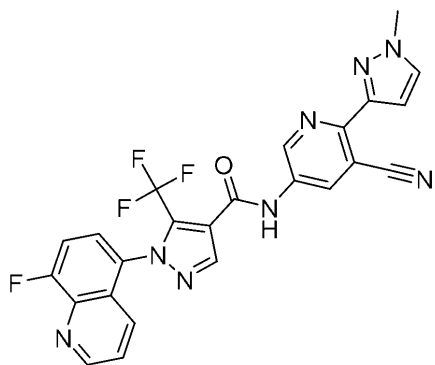
(実施例 2 6 8)

N-(5-シアノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 6 8

【2 4 7 5】

50

【化 8 2 1】



10

【2 4 7 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.37 (br s, 1H), 9.13 (br d, $J=13.6$ Hz, 2H), 8.67 (br d, $J=18.3$ Hz, 2H), 8.08–7.55 (m, 5H), 6.86 (br s, 1H), 3.96 (br s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 507.0$.

【2 4 7 7】

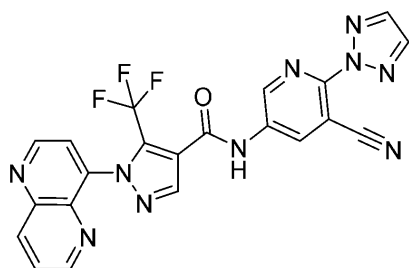
(実施例 2 6 9)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1,5-ナフチリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 6 9

20

【2 4 7 8】

【化 8 2 2】



30

【2 4 7 9】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 7.81 (dd, $J=8.7$ 1, 4.08 Hz, 1H), 7.85 (d, $J=4.63$ Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.59 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=2.87$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J=4.19$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 476.9$.

【2 4 8 0】

(実施例 2 7 0)

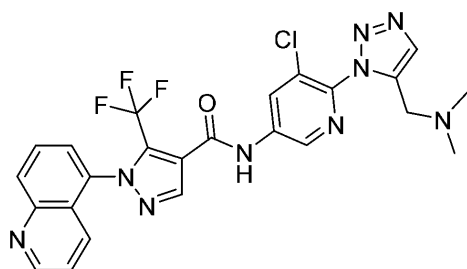
N-(5-クロロ-6-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 7 0

40

【2 4 8 1】

50

【化 8 2 3】



【2 4 8 2】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.97 (s、6H) 4.61 (s、2H)、8.08 (dd、 $J=8.71$ 、 5.18 Hz、1H)、8.13 (d、 $J=7.50$ Hz、1H)、8.27 (t、 $J=8.05$ Hz、1H)、8.45–8.53 (m、3H)、8.74 (s、1H)、8.77 (d、 $J=2.21$ Hz、1H)、8.91 (d、 $J=2.21$ Hz、1H)、9.28–9.32 (m、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 541.9$ 。

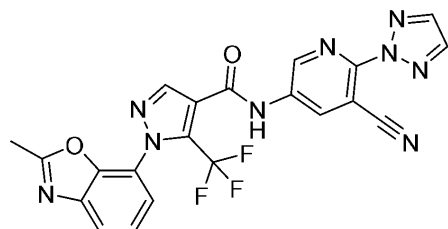
【2 4 8 3】

(実施例 2 7 1)

N-(5-(2-(2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 2 7 1

【2 4 8 4】

【化 8 2 4】



【2 4 8 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.64 (s、3H)、7.52–7.59 (m、1H)、7.61–7.67 (m、1H)、7.95 (d、 $J=7.72$ Hz、1H)、8.32 (s、2H)、8.57 (s、1H)、8.88 (d、 $J=2.43$ Hz、1H)、9.09 (d、 $J=2.21$ Hz、1H)、11.41 (br s、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 479.9$ 。

【2 4 8 6】

(実施例 2 7 2)

N-(6-(4-(2-(2,3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 2 7 2

【2 4 8 7】

10

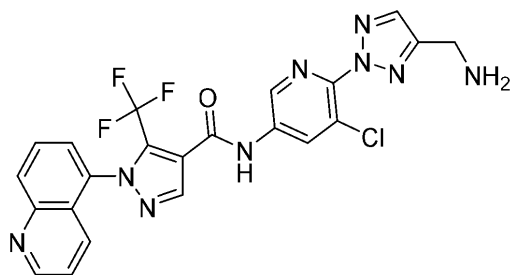
20

30

40

50

【化 8 2 5】



【2 4 8 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.09 (s, 2H), 7.58–7.61 (m, 1H), 7.63–7.67 (m, 1H), 7.88–7.98 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.38 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.98 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.20 Hz, 1H), 9.01–9.06 (m, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 514.0。

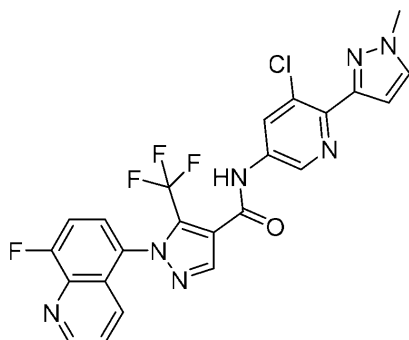
【2 4 8 9】

(実施例 2 7 3)

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 7 3

【2 4 9 0】

【化 8 2 6】



【2 4 9 1】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.92 (s, 3H), 6.77 (d, J=2.21 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.73–7.86 (m, 3H), 7.96 (dd, J=8.38, 4.41 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.98 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.92 (d, J=2.20 Hz, 1H), 9.09 (dd, J=4.19, 1.54 Hz, 1H), 11.25 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 516.2。

【2 4 9 2】

(実施例 2 7 4)

1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 7 4

【2 4 9 3】

10

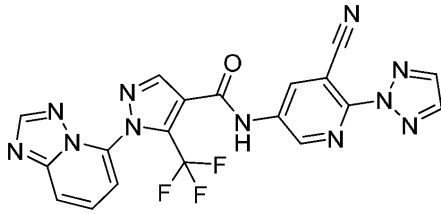
20

30

40

50

【化 8 2 7】



【2 4 9 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.85 (d, $J=6.62$ Hz, 1H)、7.94 (dd, $J=8.93, 7.39$ Hz, 1H)、8.20 (dd, $J=8.93, 0.99$ Hz, 1H)、8.31 (s, 2H)、8.61 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.86 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、9.07 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、11.38 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 465.9$ 。

10

【2 4 9 5】

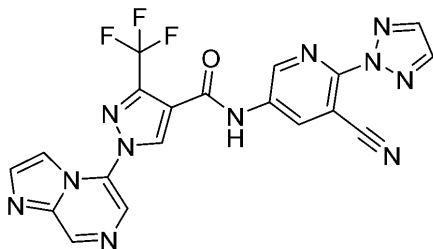
(実施例 2 7 5)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 7 5

20

【2 4 9 6】

【化 8 2 8】



30

【2 4 9 7】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 9.40 (s, 1H)、9.07 (br s, 1H)、8.91 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.15 (br s, 3H)、7.90 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 466.0$ 。

【2 4 9 8】

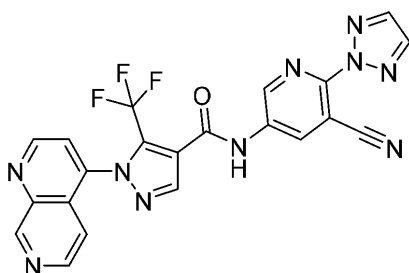
(実施例 2 7 6)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1, 7-ナフチリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 7 6

40

【2 4 9 9】

【化 8 2 9】



50

【2500】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.38 (d、 $J=5.73\text{ Hz}$ 、1H)、8.21 (d、 $J=4.41\text{ Hz}$ 、1H)、8.31 (s、2H)、8.74 (s、1H)、8.78 (br d、 $J=5.73\text{ Hz}$ 、1H)、8.91 (d、 $J=2.43\text{ Hz}$ 、1H)、9.14 (d、 $J=2.43\text{ Hz}$ 、1H)、9.36 (d、 $J=4.41\text{ Hz}$ 、1H)、9.66 (s、1H)、11.48 (s、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 476.9$ 。

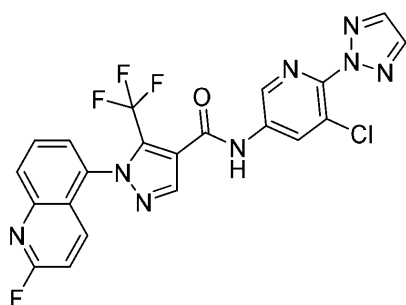
【2501】

(実施例277)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物277

【2502】

【化830】



【2503】

^1H NMR (400MHz、クロロホルム- d) δ ppm 7.18 (dd、 $J=9.03$ 、 2.76 Hz 、1H)、7.63 (d、 $J=7.53\text{ Hz}$ 、1H)、7.73 (t、 $J=8.28\text{ Hz}$ 、1H)、7.87 (t、 $J=8.03\text{ Hz}$ 、1H)、7.96 (s、2H)、8.16 (s、1H)、8.19 (s、1H)、8.24 (s、1H)、8.54 (d、 $J=2.26\text{ Hz}$ 、1H)、8.78 (d、 $J=2.26\text{ Hz}$ 、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 502.9$ 。

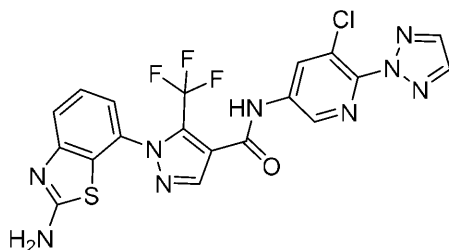
【2504】

(実施例278)

1-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物278

【2505】

【化831】



【2506】

^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.18 (d、 $J=7.72\text{ Hz}$ 、1H)、7.42 (t、 $J=7.94\text{ Hz}$ 、1H)、7.54 (d、 $J=7.50\text{ Hz}$ 、1H)、7.68 (s、2H)、8.16 (s、2H)、8.48 (s、1H)、8.63 (d、 $J=2.43\text{ Hz}$ 、1H)、8.84 (d、 $J=2.20\text{ Hz}$ 、1H)。L

C-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 505.9。

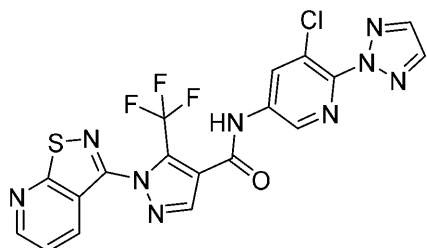
【2507】

(実施例279)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物279

【2508】

【化832】



10

【2509】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.79 (dd, J=8.16, 4.39 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.61-8.74 (m, 3H), 8.87 (s, 1H), 9.05 (br d, J=3.26 Hz, 1H), 11.52 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 491.8。

20

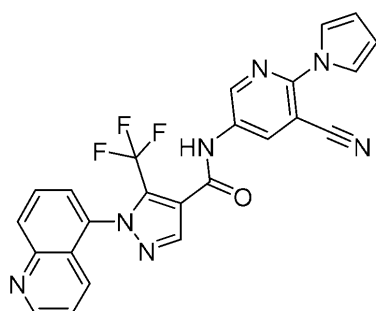
【2510】

(実施例280)

N-(5-シアノ-6-(1H-ピロロ-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物280

【2511】

【化833】



30

【2512】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.37 (1H, s), 9.08 (1H, br s), 9.03 (1H, br s), 8.78 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.34 (1H, br d, J=7.94 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 7.90-7.96 (1H, m), 7.69 (2H, br s), 7.55 (2H, br s), 6.37 (2H, br s)。LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 474.0。

40

【2513】

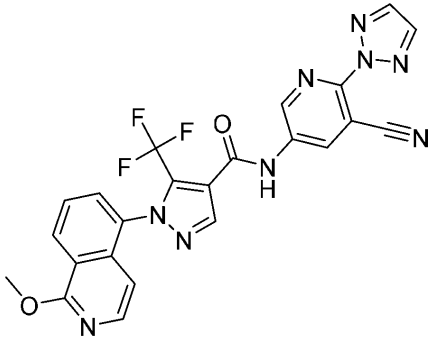
(実施例281)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物281

【2514】

50

【化 8 3 4】



10

【2 5 1 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.12 (s, 3H), 6.58 (d, $J=6.17$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J=7.94$ Hz, 1H), 8.06–8.14 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.47 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 9.09 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 11.34 (br s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 505.9$.

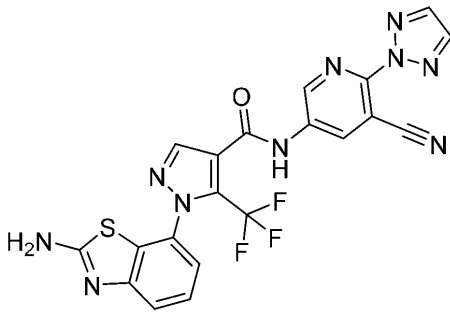
【2 5 1 6】

(実施例 2 8 2)

1-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 8 2

【2 5 1 7】

【化 8 3 5】



30

【2 5 1 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.25 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.52–7.57 (m, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 9.09 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 11.49 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 497.2$.

40

【2 5 1 9】

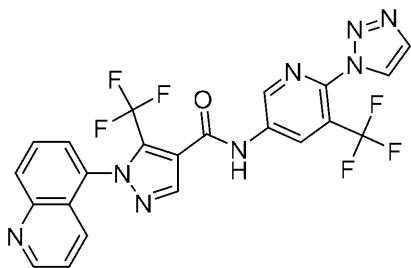
(実施例 2 8 3)

N-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 8 3

【2 5 2 0】

50

【化 8 3 6】



【2 5 2 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.69–7.75 (m, 2H)、7.95–8.04 (m, 3H)、8.36 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、8.69 (d, $J=3.31$ Hz, 2H)、8.95 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、9.10 (dd, $J=3.53, 1.98$ Hz, 1H)、9.25 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、11.59 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 518.9$ 。

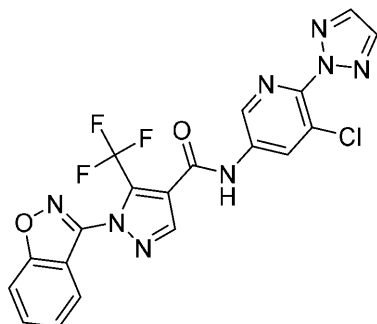
【2 5 2 2】

(実施例 2 8 4)

1-(ベンゾ[d]isオキサゾール-3-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 8 4

【2 5 2 3】

【化 8 3 7】



【2 5 2 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.49 (1H, s)、8.83 (1H, d, $J=2.01$ Hz)、8.74 (1H, s)、8.66 (1H, d, $J=2.01$ Hz)、8.20 (2H, s)、7.98–8.05 (2H, m)、7.89 (1H, t, $J=7.91$ Hz)、7.63 (1H, t, $J=7.53$ Hz)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 474.9$ 。

【2 5 2 5】

(実施例 2 8 5)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 8 5

【2 5 2 6】

10

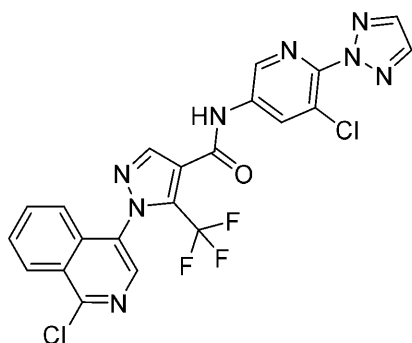
20

30

40

50

【化 8 3 8】



10

【2 5 2 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.34 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.96–8.07 (m, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.47 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 8.70–8.75 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 11.57 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 518.8$ 。

【2 5 2 8】

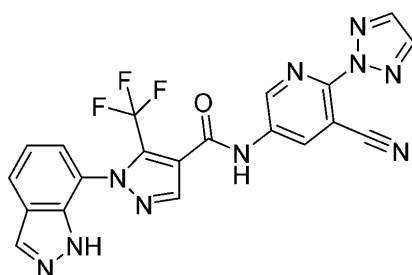
(実施例 2 8 6)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 8 6

20

【2 5 2 9】

【化 8 3 9】



30

【2 5 3 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.30 (1H, s), 9.11 (1H, d, $J=2.21$ Hz), 8.88 (1H, d, $J=2.43$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.23–8.35 (3H, m), 8.02 (1H, d, $J=8.16$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=7.28$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.72$ Hz)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 464.9$ 。

【2 5 3 1】

(実施例 2 8 7)

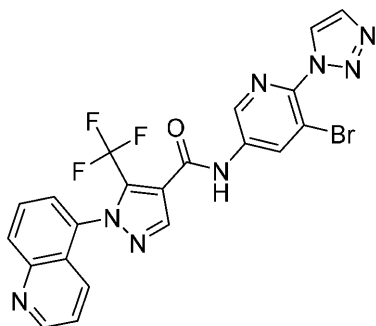
N-(5-ブロモ-6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 8 7

40

【2 5 3 2】

50

【化 8 4 0】



10

【2 5 3 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.49 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.93–9.00 (m, 1H), 8.81–8.89 (m, 1H), 8.65–8.73 (m, 1H), 8.55–8.63 (m, 1H), 8.30–8.37 (m, 1H), 7.97 (br d, $J=0.88$ Hz, 3H), 7.63–7.75 (m, 2H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 528.8$.

【2 5 3 4】

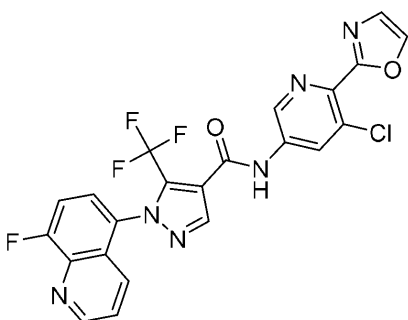
(実施例 2 8 8)

N-(5-chloro-6-(oxazol-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(8-fluoropyrrolo[2,1-f]quinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carboxamide, 化合物 2 8 8

20

【2 5 3 5】

【化 8 4 1】



30

【2 5 3 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.36 (s, 1H), 9.10 (dd, $J=1.4, 4.1$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=4.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=8.3, 10.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=4.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=0.7$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 502.9$.

40

【2 5 3 7】

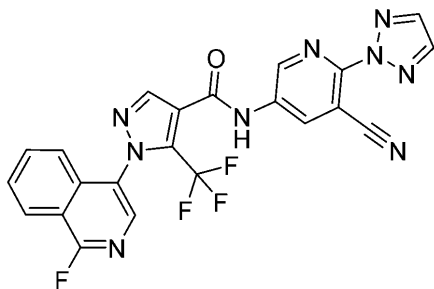
(実施例 2 8 9)

N-(5-cyano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-1-(8-fluoropyrrolo[2,1-f]quinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-carboxamide, 化合物 2 8 9

【2 5 3 8】

50

【化 8 4 2】



10

【2 5 3 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.35 (br s, 1H), 9.07 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.00–8.07 (m, 1H), 7.90–7.97 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.16$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 493.9$.

【2 5 4 0】

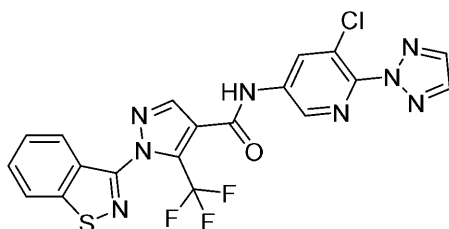
(実施例 2 9 0)

1-(ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 9 0

20

【2 5 4 1】

【化 8 4 3】



30

【2 5 4 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.60–7.67 (m, 1H), 7.76 (t, $J=7.61$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.39 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.60–8.66 (m, 2H), 8.83 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 11.42 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 491.0$.

【2 5 4 3】

(実施例 2 9 1)

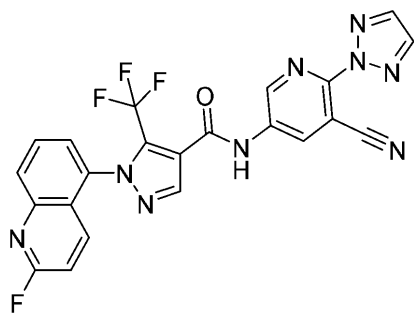
N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 9 1

40

【2 5 4 4】

50

【化 8 4 4】



10

【2 5 4 5】

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 8.94 (d、 $J=2.43$ Hz、1H)、8.78 (d、 $J=2.43$ Hz、1H)、8.20 (s、1H)、8.14 (d、 $J=8.60$ Hz、1H)、8.09 (s、1H)、7.97 (s、2H)、7.81 (t、 $J=8.05$ Hz、1H)、7.67 (t、 $J=8.27$ Hz、1H)、7.56 (d、 $J=7.06$ Hz、1H)、7.12 (dd、 $J=9.15$ 、 2.54 Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 494.0$ 。

【2 5 4 6】

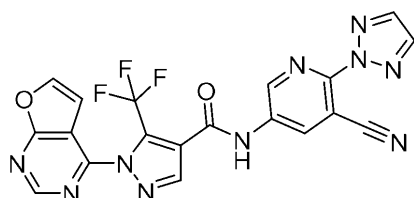
(実施例 2 9 2)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 2 9 2

20

【2 5 4 7】

【化 8 4 5】



30

【2 5 4 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm = 11.51 (s、1H)、9.00 (s、2H)、8.78 (d、 $J=2.2$ Hz、1H)、8.58 (s、1H)、8.39 (d、 $J=2.2$ Hz、1H)、8.27 (s、2H)、7.32 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 466.9$ 。

【2 5 4 9】

(実施例 2 9 3)

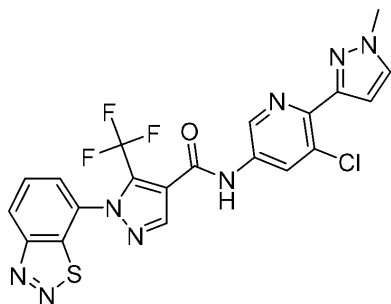
1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 2 9 3

40

【2 5 5 0】

50

【化 8 4 6】



10

【2 5 5 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.18 (s, 1H), 8.98 (dd, $J=0.9, 8.2$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.13–8.08 (m, 1H), 8.06–8.00 (m, 1H), 7.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 505.1$.

【2 5 5 2】

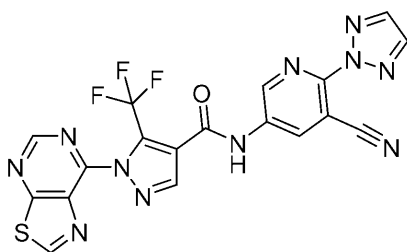
(実施例 2 9 4)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 9 4

20

【2 5 5 3】

【化 8 4 7】



30

【2 5 5 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.42 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 2H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 483.9$.

【2 5 5 5】

(実施例 2 9 5)

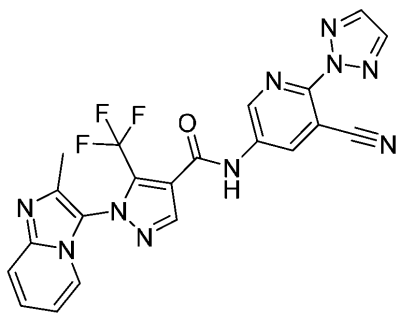
N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 9 5

40

【2 5 5 6】

50

【化 8 4 8】



10

【2 5 5 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.51 (s, 1H), 9.09 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.12 (br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.79 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.65 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34–7.12 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 478.9$.

【2 5 5 8】

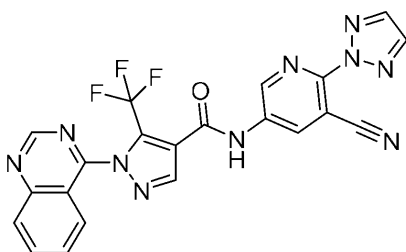
(実施例 2 9 6)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キナゾリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 9 6

20

【2 5 5 9】

【化 8 4 9】



30

【2 5 6 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.20–11.63 (m, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.05–9.10 (m, 1H), 8.83–8.88 (m, 1H), 8.66–8.71 (m, 1H), 8.17–8.33 (m, 4H), 8.01–8.08 (m, 1H), 7.89–7.96 (m, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 476.9$.

【2 5 6 1】

(実施例 2 9 7)

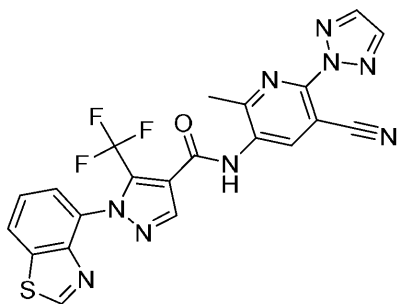
1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 9 7

40

【2 5 6 2】

50

【化 8 5 0】



10

【2 5 6 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.64 (1H, s)、9.45 (1H, s)、8.65 (1H, s)、8.49 (1H, s)、8.44 (1H, dd、 $J=7.94, 1.10$ Hz)、8.28 (2H, s)、7.75–7.82 (1H, m)、7.64–7.73 (1H, m)、2.62–2.66 (3H, m)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 496.1$ 。

【2 5 6 4】

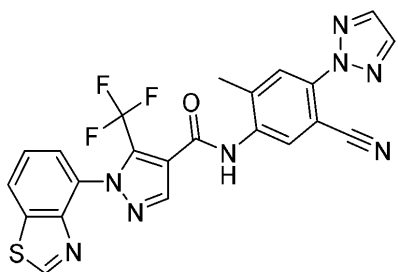
(実施例 298)

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 298

20

【2 5 6 5】

【化 8 5 1】



30

【2 5 6 6】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 9.08 (1H, s)、8.66 (1H, s)、8.22 (1H, s)、8.18 (1H, dd、 $J=7.50, 1.76$ Hz)、7.97 (1H, s)、7.92 (2H, s)、7.73 (1H, s)、7.58–7.69 (2H, m)、2.47 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 495.1$ 。

【2 5 6 7】

(実施例 299)

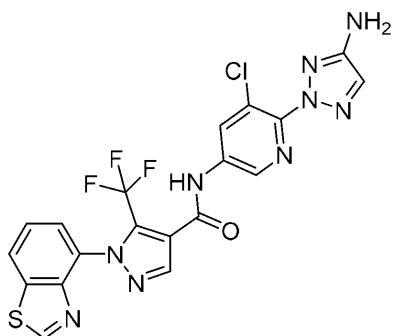
N-(6-(4-アミノ-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 299

40

【2 5 6 8】

50

【化 8 5 2】



10

【2 5 6 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 11.15 (1H、s) 9.45 (1H、s)、8.78 (1H、d、 $J=2.21$ Hz)、8.57 (1H、d、 $J=2.21$ Hz)、8.52 (1H、s)、8.44 (1H、dd、 $J=8.16$ 、 1.10 Hz)、7.76–7.81 (1H、m)、7.64–7.72 (1H、m)、7.31 (1H、s)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 506.1$ 。

【2 5 7 0】

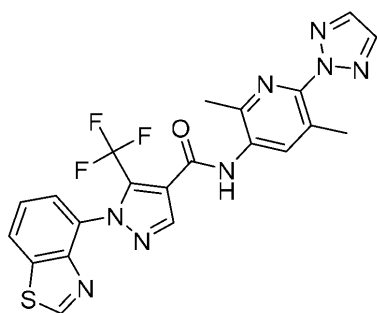
(実施例 300)

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(2,5-ジメチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 300

20

【2 5 7 1】

【化 8 5 3】



30

【2 5 7 2】

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 9.08 (1H、s)、8.60 (1H、br s)、8.23 (1H、br s)、8.18 (1H、dd、 $J=7.50$ 、 1.54 Hz)、7.88 (2H、s)、7.73 (1H、br s)、7.59–7.68 (2H、m)、2.62 (3H、br s)、2.43 (3H、s)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 485.0$ 。

【2 5 7 3】

(実施例 301)

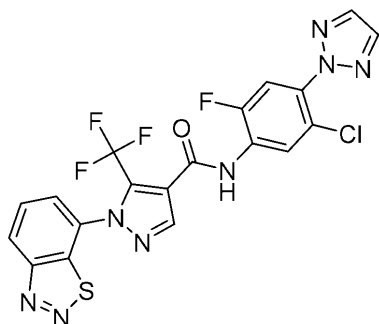
1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 301

40

【2 5 7 4】

50

【化 8 5 4】



10

【2 5 7 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1H), 8.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.12–8.07 (m, 1H), 8.06–7.99 (m, 1H), 7.88 (d, $J=10.4$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 508.8$.

【2 5 7 6】

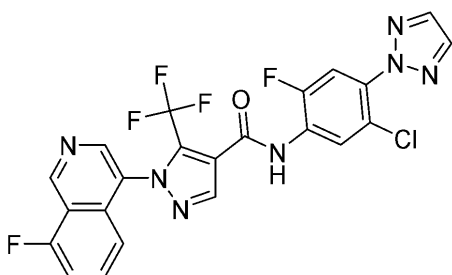
(実施例 302)

N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 302

20

【2 5 7 7】

【化 8 5 5】



30

【2 5 7 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.87 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.93 (td, $J=8.16, 5.51$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=10.36$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=10.36, 7.72$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.60$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 519.9$.

【2 5 7 9】

(実施例 303)

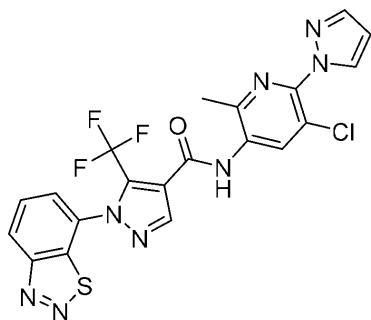
1-(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 303

40

【2 5 8 0】

50

【化 8 5 6】



10

【2 5 8 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.65 (s, 1H), 8.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.13–8.07 (m, 1H), 8.06–7.99 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 504.9$ 。

【2 5 8 2】

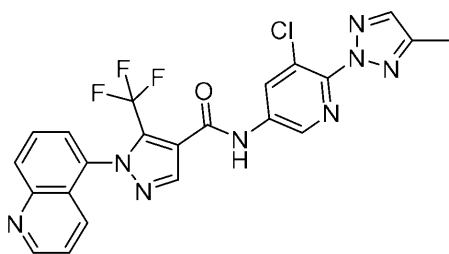
(実施例 304)

N-(5-クロロ-6-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 304

20

【2 5 8 3】

【化 8 5 7】



30

【2 5 8 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.45 (s, 1H), 9.06 (t, $J=2.54$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.60–8.75 (m, 2H), 8.33 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.88–8.03 (m, 3H), 7.68 (d, $J=2.65$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 499.0$ 。

【2 5 8 5】

(実施例 305)

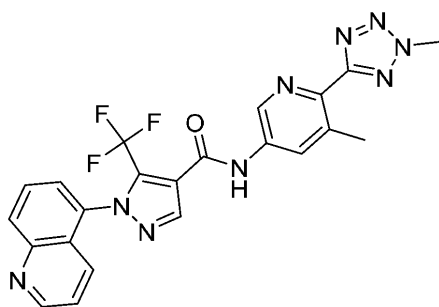
N-(5-メチル-6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 305

40

【2 5 8 6】

50

【化 8 5 8】



10

【2 5 8 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.16 (1H, s), 9.03–9.10 (1H, m), 8.92 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.38$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=1.76$ Hz), 7.95–8.03 (1H, m), 7.88–7.94 (1H, m), 7.64–7.72 (2H, m), 4.44 (3H, s), 2.55 (3H, s). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 480.0.

【2 5 8 8】

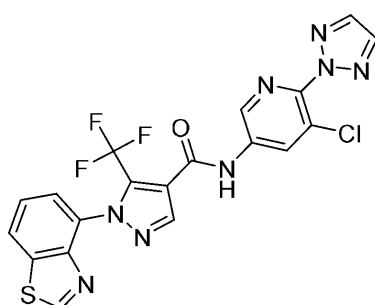
(実施例 306)

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 306

20

【2 5 8 9】

【化 8 5 9】



30

【2 5 9 0】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.26 (1H, s), 9.48 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=2.43$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=2.21$ Hz), 8.54 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J=8.05, 0.99$ Hz), 8.19 (2H, s), 7.82 (1H, dd, $J=7.61, 0.99$ Hz), 7.68–7.75 (1H, m). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 490.9.

40

【2 5 9 1】

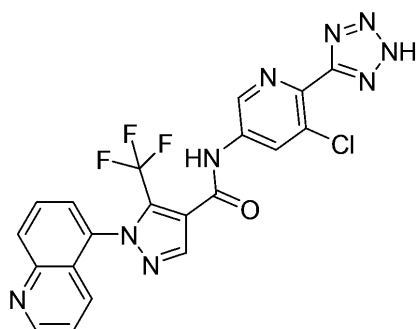
(実施例 307)

N-(5-クロロ-6-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 307

【2 5 9 2】

50

【化 8 6 0】



10

【2 5 9 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.35 (1H, s), 9.05 (2H, br s), 8.61 (2H, s), 8.32 (1H, br d, $J=8.1$ Hz), 7.87–8.02 (2H, m), 7.60–7.73 (2H, m). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 485.9$.

【2 5 9 4】

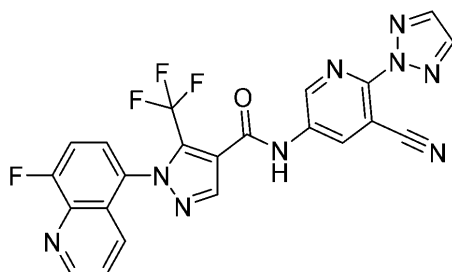
(実施例 308)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 308

20

【2 5 9 5】

【化 8 6 1】



30

【2 5 9 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.36 (s, 1H), 9.13–9.05 (m, 2H), 8.87 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.97 (dd, $J=4.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=8.4, 10.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=4.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 493.9$.

【2 5 9 7】

(実施例 309)

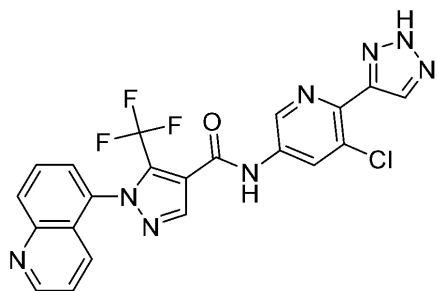
N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 309

40

【2 5 9 8】

50

【化 8 6 2】



10

【2 5 9 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.46 (s, 1H), 9.09–9.16 (m, 1H), 9.02 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 8.33–8.43 (m, 2H), 7.93–8.06 (m, 2H), 7.72–7.84 (m, 2H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 484.9$.

【2 6 0 0】

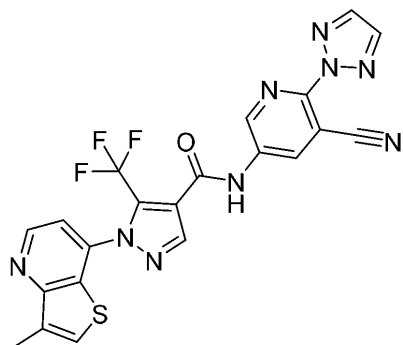
(実施例 3 1 0)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 1 0

20

【2 6 0 1】

【化 8 6 3】



30

【2 6 0 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.46–3.47 (m, 3H), 7.70 (d, $J=4.85$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=0.88$ Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.88 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=4.85$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 11.54 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 495.9$.

40

【2 6 0 3】

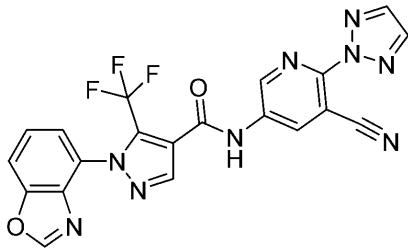
(実施例 3 1 1)

1-(ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 1 1

【2 6 0 4】

50

【化 8 6 4】



【2 6 0 5】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.84–11.15 (m, 1H), 11.50 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.10 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 7.69 (br s, 2H)。LC-MS: (ES, m/z): [M+]⁺ 465.9。

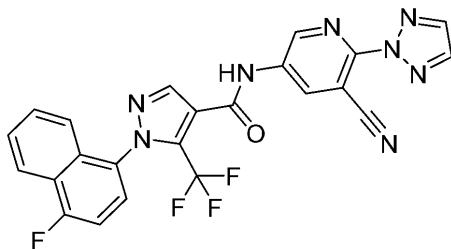
【2 6 0 6】

(実施例 3 1 2)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 1 2

【2 6 0 7】

【化 8 6 5】



【2 6 0 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.59 (1H, s), 9.20 (1H, d, J=2.01 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.01 Hz), 8.70 (1H, s), 8.33 (2H, s), 8.24 (1H, br d, J=8.28 Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.16, 4.64 Hz), 7.72–7.83 (2H, m), 7.58 (1H, br t, J=9.16 Hz), 7.17 (1H, br d, J=8.03 Hz)。LC-MS: (ES, m/z): [M+]⁺ 492.9。

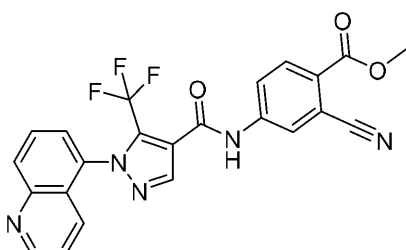
【2 6 0 9】

(実施例 3 1 3)

メチル 2-シアノ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ベンゾエート, 化合物 3 1 3

【2 6 1 0】

【化 8 6 6】



10

20

30

40

50

【2611】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.91 (s, 3H)、7.62–7.72 (m, 2H)、7.90–8.02 (m, 2H)、8.15–8.21 (m, 2H)、8.32–8.39 (m, 2H)、8.60 (s, 1H)、9.07 (dd, $J=3.97, 1.76$ Hz, 1H)、11.29 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 451.9$ 。

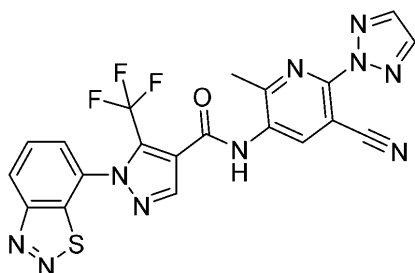
【2612】

(実施例314)

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物314

【2613】

【化867】



【2614】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H)、8.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.32 (s, 2H)、8.15–8.08 (m, 1H)、8.07–8.01 (m, 1H)、2.67 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 496.9$ 。

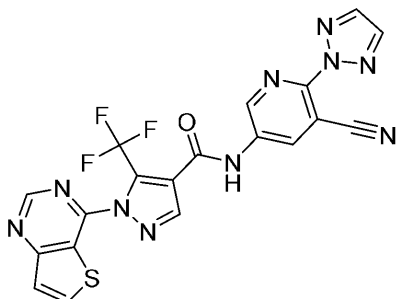
【2615】

(実施例315)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物315

【2616】

【化868】



【2617】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.80 (d, $J=5.73$ Hz, 1H)、8.32 (s, 2H)、8.62–8.74 (m, 2H)、8.83 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、9.05 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、9.22 (s, 1H)、11.59 (br s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 482.9$ 。

【2618】

(実施例316)

10

20

30

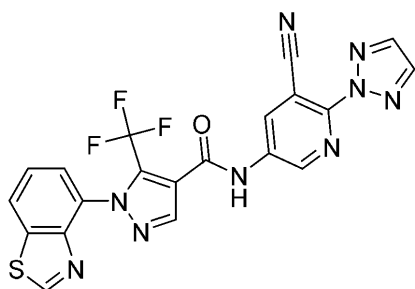
40

50

1- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物316

【2619】

【化869】



10

【2620】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.27 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.53–8.42 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 7.80 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.74–7.64 (m, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 481.9$.

20

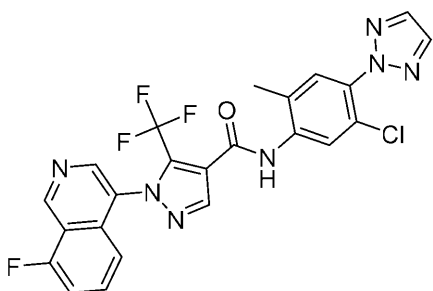
【2621】

(実施例317)

N- (5-クロロ-2-メチル-4- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル) -1- (8-フルオロイソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物317

【2622】

【化870】



30

【2623】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.44 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15–8.20 (m, 2H), 7.97 (td, $J=8.21, 5.40$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67–7.76 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 516.0$.

40

【2624】

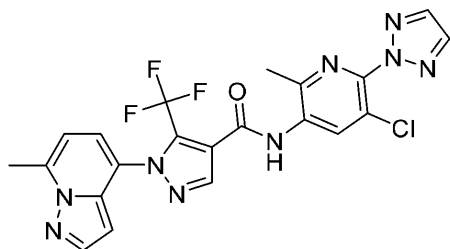
(実施例318)

N- (5-クロロ-2-メチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物318

【2625】

50

【化 8 7 1】



【2 6 2 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.17 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 502.2$.

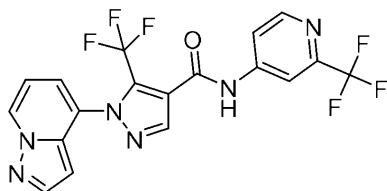
【2 6 2 7】

(実施例 3 1 9)

1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 1 9

【2 6 2 8】

【化 8 7 2】



【2 6 2 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.32 (dd, $J=2.21$, 0.66 Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.17$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=5.51$, 1.98 Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (d, $J=5.73$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=7.06$ Hz, 1H), 11.28 (s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 440.9$.

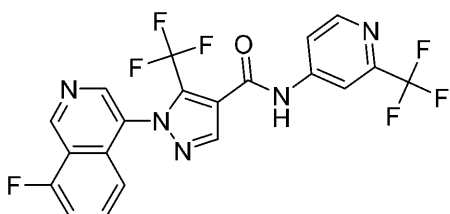
【2 6 3 0】

(実施例 3 2 0)

1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 2 0

【2 6 3 1】

【化 8 7 3】



10

20

30

40

50

【2632】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.12 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、7.69 (dd, $J=10.36, 7.94$ Hz, 1H)、7.94 (td, $J=8.21, 5.40$ Hz, 1H)、8.01 (br s, 1H)、8.27 (br s, 1H)、8.64–8.72 (m, 2H)、8.92 (s, 1H)、9.73 (s, 1H)、11.43 (br s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 469.9。

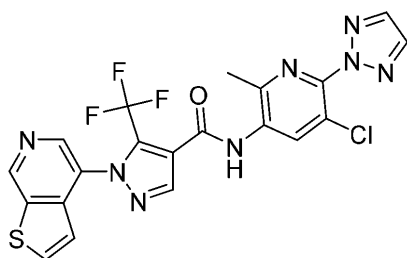
【2633】

(実施例321)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物321

【2634】

【化874】



【2635】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.61 (1H, s)、9.52 (1H, s)、8.65 (1H, s)、8.57 (1H, s)、8.43 (1H, s)、8.34 (1H, d, $J=5.51$ Hz)、8.16–8.18 (2H, m)、7.14–7.21 (1H, m)、2.55 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 505.1。

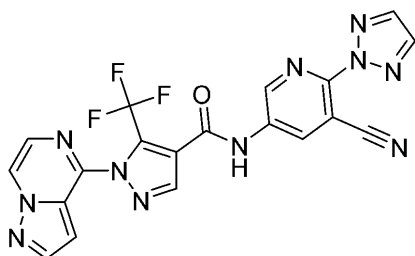
【2636】

(実施例425)

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物425

【2637】

【化875】



【2638】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.54 (s, 1H)、9.02–9.09 (m, 2H)、8.84 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.37 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、8.30 (s, 2H)、7.96 (d, $J=4.63$ Hz, 1H)、7.11 (dd, $J=2.32, 0.99$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 465.9。

【2639】

10

20

30

40

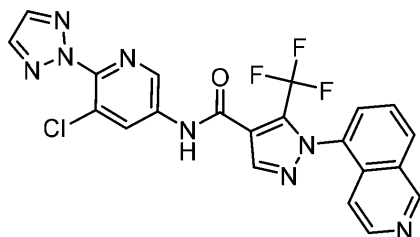
50

(実施例 449)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 449

【2640】

【化876】



10

【2641】

LCMS (ESI): $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ の質量計算値 484.1、 m/z 実測値 485.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.09 (d, $J=6.1$ Hz, 1H) 7.89–7.95 (m, 1H) 8.12 (d, $J=6.9$ Hz, 1H) 8.20 (s, 2H) 8.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.64 (d, $J=5.7$ Hz, 1H) 8.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) 8.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) 9.56 (s, 1H) 11.28 (br s, 1H)

20

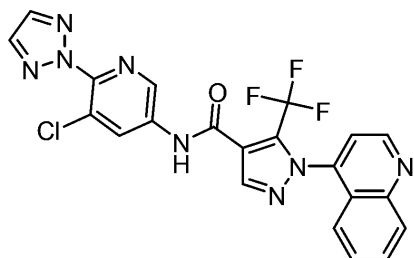
【2642】

(実施例 450)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 450

【2643】

【化877】



30

【2644】

LCMS (ESI): $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ の質量計算値 484.1、 m/z 実測値 485.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.77 (td, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H) 7.91 (d, $J=4.5$ Hz, 1H) 7.95 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.6$ Hz, 1H) 8.20 (s, 2H) 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 8.66 (s, 1H) 8.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) 8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) 9.19 (d, $J=4.5$ Hz, 1H) 11.24–11.35 (m, 1H)

40

【2645】

上記の実施例 59 に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

【2646】

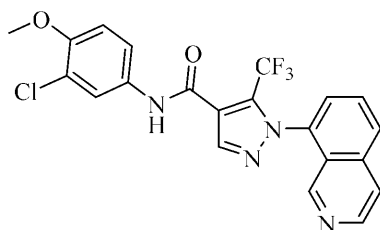
50

(実施例 93)

N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 10

【2647】

【化878】



10

【2648】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.92 (s, 3H) 6.94 (d, $J=8.61$ Hz, 1H) 7.51 (d, $J=8.22$ Hz, 1H) 7.65 (d, $J=7.43$ Hz, 1H) 7.69–7.85 (m, 4H) 8.06 (d, $J=8.22$ Hz, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.66 (d, $J=5.87$ Hz, 1H) 8.74 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 446.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

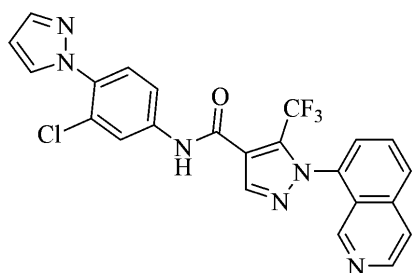
【2649】

(実施例 94)

N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 12

【2650】

【化879】



30

【2651】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.10 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.17–8.11 (m, 2H), 8.11–8.05 (m, 2H), 7.83 (dd, $J=2.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 6.56–6.46 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 482.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

【2652】

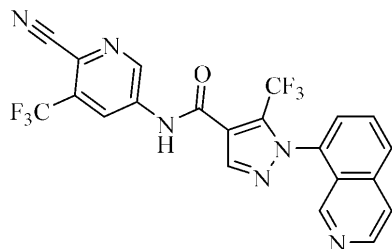
(実施例 95)

N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 13

【2653】

50

【化 880】



【2654】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.97 (br. s., 2H) 8.07 (d, J=4.70 Hz, 1H) 8.29 (br. s., 1H) 8.61 (br. s., 2H) 8.67 (d, J=5.09 Hz, 1H) 8.81 (br. s., 1H) 9.26 (br. s., 1H) 11.61 (br. s., 1H)。LCMS (ESI): m/z 477.0 [M+H]⁺。

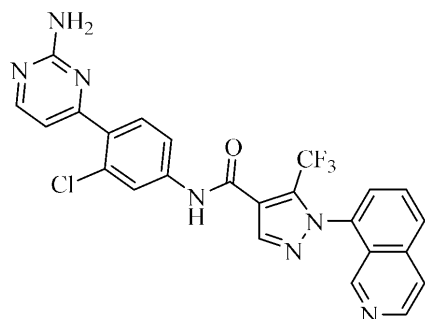
【2655】

(実施例 96)

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-クロロフェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール, 化合物 14

【2656】

【化 881】



【2657】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.27 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.17-8.10 (m, 2H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.92 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.46 (br. s., 15H), 5.16-3.77 (m, 1H), 3.91 (br. s., 1H), 5.16-3.77 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z 509.9 [M+H]⁺。

【2658】

(実施例 97)

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 15

【2659】

10

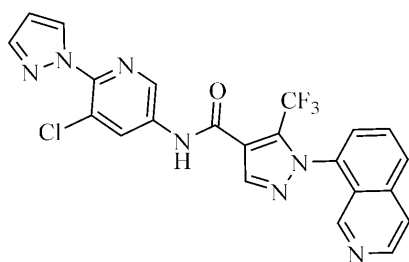
20

30

40

50

【化 8 8 2】



【2 6 6 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.54 (br. s., 1H) 7.78 (s, 1H) 8.09–8.29 (m, 3H) 8.40–8.53 (m, 2H) 8.61–8.70 (m, 1H) 8.65 (br. s., 1H) 8.77 (br. s., 2H) 8.91 (br. s., 1H) 9.00–9.14 (m, 1H) 9.06 (br. s., 1H) 11.54 (br. s., 1H)。LCMS (ESI): m/z 483.9 [M+H]⁺。

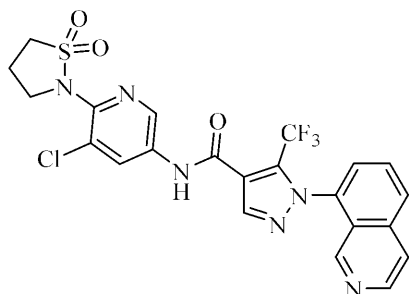
【2 6 6 1】

(実施例 9 8)

N-(5-クロロ-6-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 2 0

【2 6 6 2】

【化 8 8 3】



【2 6 6 3】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.78 (s, 1H)、8.66 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.55 (d, J=2.2 Hz, 1H)、8.53 (br. s., 1H)、8.36 (d, J=2.2 Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.86–7.82 (m, 1H)、7.82–7.79 (m, 1H)、7.67 (d, J=7.1 Hz, 1H)、4.11 (t, J=7.1 Hz, 2H)、3.28 (t, J=7.5 Hz, 2H)、2.67–2.61 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z 536.9 [M+H]⁺。

【2 6 6 4】

(実施例 9 9)

N-(5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 0

【2 6 6 5】

10

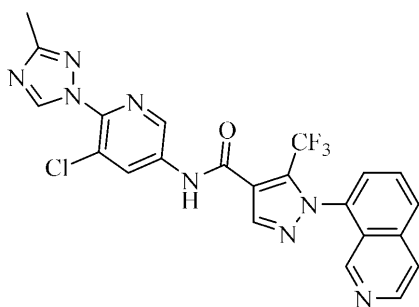
20

30

40

50

【化 8 8 4】



10

【2 6 6 6】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.46–2.49 (m、1 H) 2.48 (s、2 H) 7.87 (d、 $J=7.28$ Hz、1 H) 7.98 (dd、 $J=8.27$ 、7.39 Hz、1 H) 8.04 (dd、 $J=5.95$ 、0.88 Hz、1 H) 8.26 (d、 $J=8.60$ Hz、1 H) 8.41 (s、1 H) 8.62 (d、 $J=5.73$ Hz、1 H) 8.66 (s、1 H) 8.70 (d、 $J=2.43$ Hz、1 H) 8.80 (d、 $J=2.43$ Hz、1 H) 8.87 (s、1 H)。LCMS (ESI): m/z 498.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2 6 6 7】

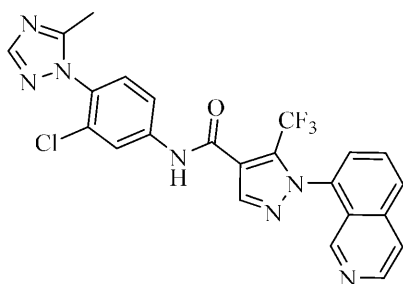
(実施例 100)

N-(3-クロロ-4-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 31

20

【2 6 6 8】

【化 8 8 5】



30

【2 6 6 9】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.44 (s、3 H) 7.87 (d、 $J=7.28$ Hz、1 H) 7.95–8.02 (m、1 H) 8.04 (d、 $J=5.95$ Hz、1 H) 8.09 (s、1 H) 8.27 (d、 $J=8.38$ Hz、1 H) 8.43 (s、1 H) 8.63 (d、 $J=5.73$ Hz、1 H) 8.66 (s、1 H) 8.75 (d、 $J=2.43$ Hz、1 H) 8.85 (d、 $J=2.43$ Hz、1 H)。LCMS (ESI): m/z 498.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【2 6 7 0】

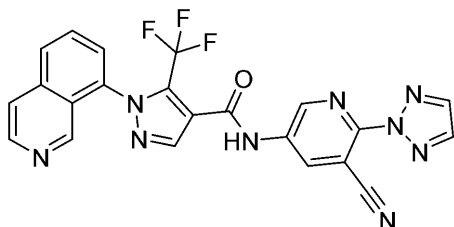
(実施例 101)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 19

【2 6 7 1】

50

【化 8 8 6】



【2 6 7 2】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 8.14 (s、2H)、8.20 (d、 $J=7.50$ Hz、1H)、8.36 (t、 $J=7.94$ Hz、1H)、8.52 (s、1H)、8.56 (d、 $J=8.38$ Hz、1H)、8.64 (d、 $J=6.17$ Hz、1H)、8.77 (d、 $J=6.17$ Hz、1H)、8.92 (d、 $J=2.65$ Hz、1H)、9.10 (br. s.、1H)、9.28 (s、1H)。LCMS (ESI) : m/z 476.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

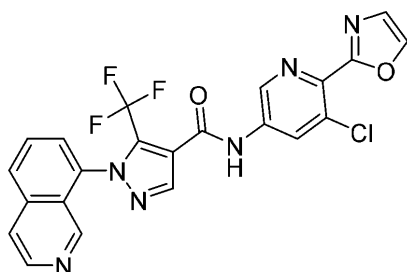
【2 6 7 3】

(実施例 102)

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 22

【2 6 7 4】

【化 8 8 7】



【2 6 7 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 8.93 (d、 $J=2.2$ Hz、1H)、8.67 (d、 $J=5.9$ Hz、1H)、8.60 (s、1H)、8.58-8.53 (m、2H)、8.33 (d、 $J=0.8$ Hz、1H)、8.29 (dd、 $J=1.7$ 、7.3 Hz、1H)、8.08-8.04 (m、1H)、8.00-7.94 (m、2H)、7.50 (s、1H)。LCMS (ESI) : m/z 531.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2 6 7 6】

(実施例 103)

N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 11

【2 6 7 7】

10

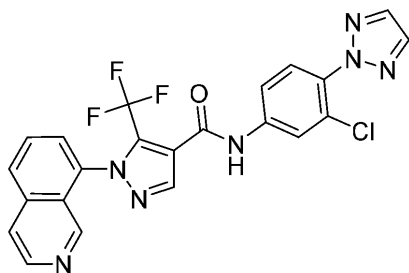
20

30

40

50

【化 8 8 8】



【2 6 7 8】

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 7.61–7.69 (m、3 H)、7.79–7.86 (m、2 H)、7.91 (s、2 H)、8.02–8.11 (m、3 H)、8.24 (s、1 H)、8.69 (d、 $J=5.67$ Hz、1 H)、8.75 (s、1 H)。LCMS (ESI) : m/z 531.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

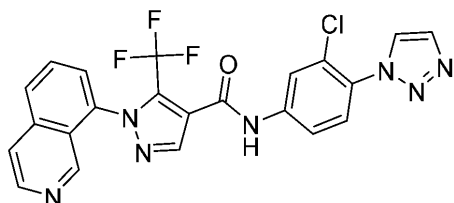
【2 6 7 9】

(実施例 104)

N-(3-クロロ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 18

【2 6 8 0】

【化 8 8 9】



【2 6 8 1】

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 7.63–7.70 (m、3 H)、7.80–7.87 (m、2 H)、7.90 (s、1 H)、8.01–8.11 (m、3 H)、8.15 (s、1 H)、8.26 (s、1 H)、8.70 (d、 $J=5.67$ Hz、1 H)、8.76 (s、1 H)。LCMS (ESI) : m/z 483.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

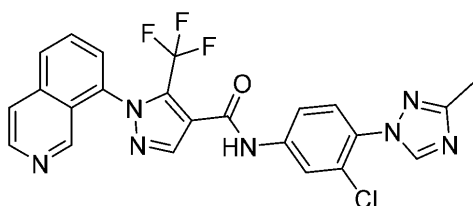
【2 6 8 2】

(実施例 105)

N-(3-クロロ-4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 29

【2 6 8 3】

【化 8 9 0】



【2 6 8 4】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 2.58 (s、3 H)、7.

10

20

30

40

50

7.0 (d, $J=8.61$ Hz, 1H)、7.91 (dd, $J=8.61$ 、 2.15 Hz, 1H)、8.21–8.28 (m, 2H)、8.40 (t, $J=7.92$ Hz, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.60 (d, $J=8.41$ Hz, 1H)、8.70–8.75 (m, 1H)、8.76–8.82 (m, 1H)、9.40 (s, 1H)、9.56 (s, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 497.9 $[M+H]^+$ 。

【2685】

上記の実施例180に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

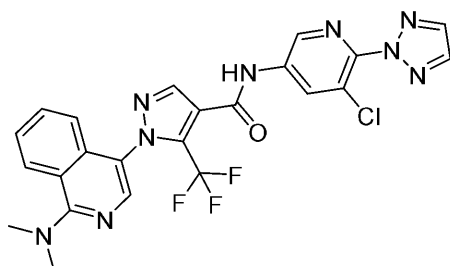
【2686】

(実施例322)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物322

【2687】

【化891】



【2688】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.43 (s, 1H)、8.89 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.69 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.33 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.16 (s, 2H)、7.76–7.83 (m, 1H)、7.63–7.72 (m, 1H)、7.00 (d, $J=7.94$ Hz, 1H)、3.29 (s, 6H)。LC-MS : (ES, m/z) : $[M+1]^+ 527.9$ 。

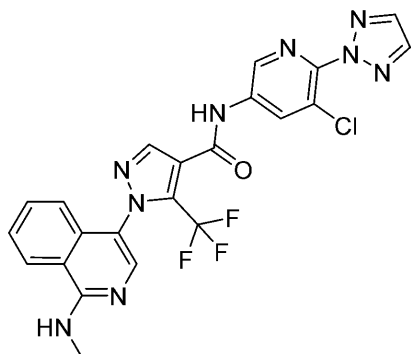
【2689】

(実施例323)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物323

【2690】

【化892】



【2691】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.54 (s, 1H)、8.95 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.74 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.70 (s, 2H)、8.26 (s, 1H)、8.20 (s, 2H)、7.89–7.96 (m, 1H)、7.78–7.86 (m, 1H)、7.03 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、3.18 (br d, $J=2.65$ Hz, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 513.9$ 。

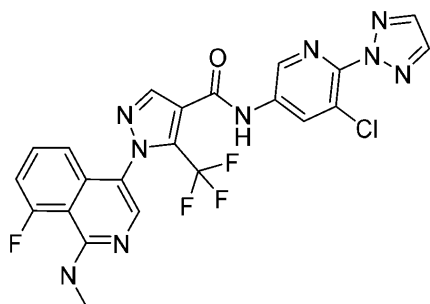
【2692】

(実施例324)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物324

【2693】

【化893】



【2694】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 3.33 (d, $J=1.76$ Hz, 3H)、6.98 (br d, $J=8.82$ Hz, 1H)、7.61–7.70 (m, 1H)、7.93–8.01 (m, 1H)、8.04 (s, 2H)、8.14 (d, $J=1.54$ Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.71 (d, $J=2.20$ Hz, 1H)、8.80 (br s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 532.0$ 。

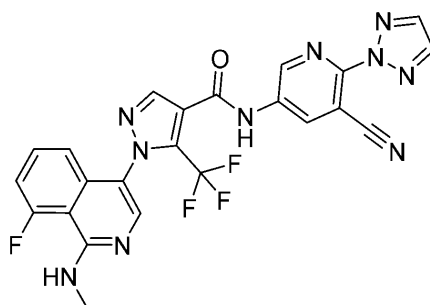
【2695】

(実施例325)

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物325

【2696】

【化894】



【2697】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.13 (s, 3H)、6.76 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、7.56 (dd, $J=13.34, 8.05$ Hz, 1H)、7.83 (td, $J=8.16, 5.29$ Hz, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.28 (s, 2H)、8.54 (br d, $J=10.80$ Hz, 1H)、8.65

(s、1H)、8.91 (d、J=2.43 Hz、1H)、9.16 (d、J=2.43 Hz、1H)、11.57 (s、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 522.9。

【2698】

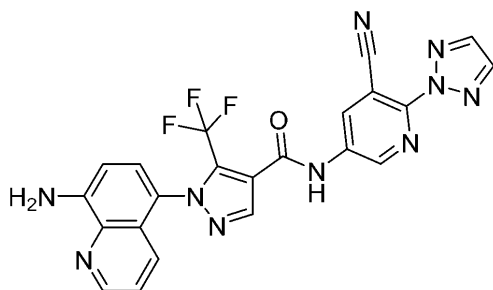
(実施例326)

1-(8-アミノキノリン-5-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物326

【2699】

【化895】

10



【2700】

20

¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ ppm 9.07 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.90 (d、J=2.6 Hz、1H)、8.83-8.76 (m、1H)、8.31 (s、1H)、8.13 (s、2H)、7.51-7.48 (m、2H)、7.45 (d、J=8.2 Hz、1H)、6.96 (d、J=8.2 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 491.0。

【2701】

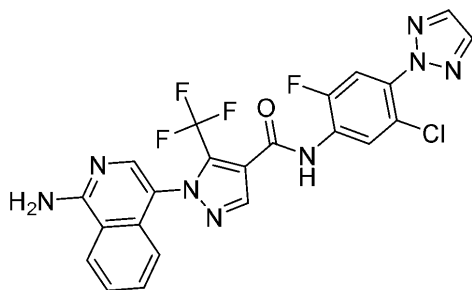
(実施例327)

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-フルオロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物327

30

【2702】

【化896】



40

【2703】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 10.92 (s、1H)、9.45 (br s、2H)、8.73 (d、J=8.16 Hz、1H)、8.56 (s、1H)、8.32 (s、1H)、8.27 (d、J=7.28 Hz、1H)、8.21 (s、2H)、7.99-8.06 (m、1H)、7.85-7.93 (m、2H)、7.09 (d、J=8.16 Hz、1H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺ 517.0。

【2704】

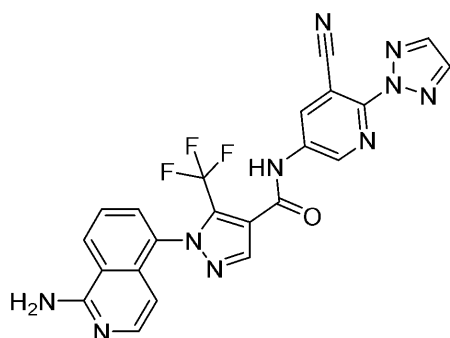
(実施例328)

50

1-((1-アミノイソキノリン-5-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物328

【2705】

【化897】



10

【2706】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 9.07 (s、1H)、8.91 (s、1H)、8.67 (d、 $J=8.60$ Hz、1H)、8.42 (s、1H)、8.07–8.17 (m、3H)、7.93 (t、 $J=8.16$ Hz、1H)、7.68 (br d、 $J=7.28$ Hz、1H)、6.45 (d、 $J=6.84$ Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 491.0$ 。

20

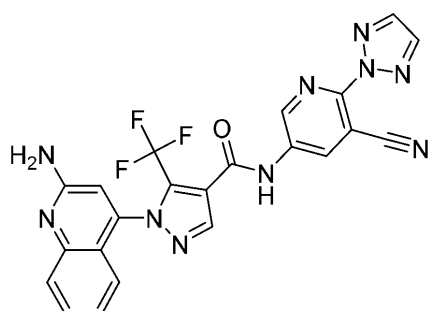
【2707】

(実施例329)

1-((2-アミノキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物329

【2708】

【化898】



30

【2709】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 9.07 (br s、1H)、8.90 (s、1H)、8.46 (s、1H)、8.37 (d、 $J=8.38$ Hz、1H)、8.15 (br s、2H)、7.96–8.02 (m、1H)、7.90 (d、 $J=8.38$ Hz、1H)、7.74 (t、 $J=7.83$ Hz、1H)、6.99 (s、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 490.9$ 。

40

【2710】

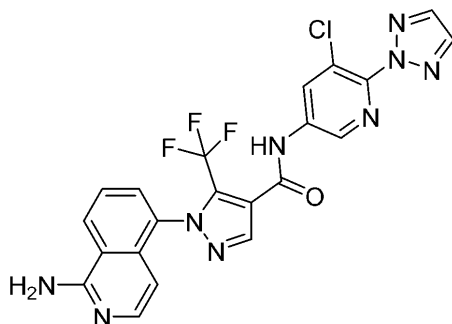
(実施例330)

1-((1-アミノイソキノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物330

【2711】

50

【化 8 9 9】



10

【2 7 1 2】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ ppm 6.25 (d、 $J=6.17$ Hz、1H)、7.65–7.70 (m、1H)、7.79 (d、 $J=6.17$ Hz、1H)、7.83 (d、 $J=7.50$ Hz、1H)、8.04 (s、2H)、8.37 (s、1H)、8.42 (d、 $J=8.38$ Hz、1H)、8.73 (d、 $J=2.20$ Hz、1H)、8.81 (d、 $J=2.21$ Hz、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 499.9$ 。

【2 7 1 3】

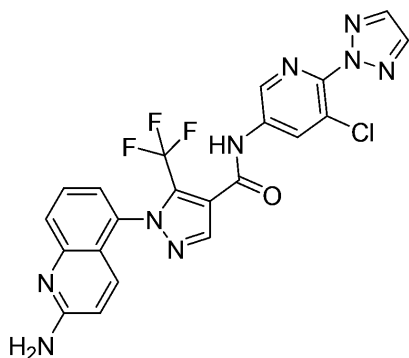
(実施例 3 3 1)

1-(2-アミノキノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 3 3 1

20

【2 7 1 4】

【化 9 0 0】



30

【2 7 1 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.16 (d、 $J=9.70$ Hz、1H)、7.60 (d、 $J=9.48$ Hz、1H)、7.69 (d、 $J=7.06$ Hz、1H)、7.89–7.98 (m、2H)、8.17 (s、2H)、8.67 (s、1H)、8.70 (d、 $J=2.20$ Hz、1H)、8.92 (d、 $J=2.20$ Hz、1H)、11.46 (s、1H)。LC-MS: (ES、 m/z): $[M+1]^+ 499.9$ 。

40

【2 7 1 6】

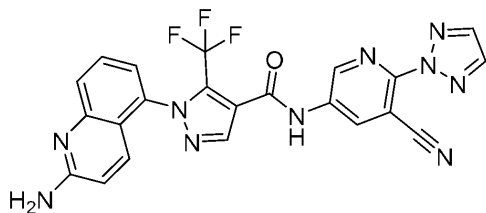
(実施例 3 3 2)

1-(2-アミノキノリン-5-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 3 3 2

【2 7 1 7】

50

【化 9 0 1】



【2 7 1 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.14–7.21 (m, 1H)、7.62 (d, $J=9.70$ Hz, 1H)、7.67–7.74 (m, 1H)、7.90–7.99 (m, 2H)、8.30 (s, 2H)、8.71 (s, 1H)、8.93 (d, $J=2.43$ Hz, 1H)、9.18 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、11.61 (br s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 490.9$ 。

10

【2 7 1 9】

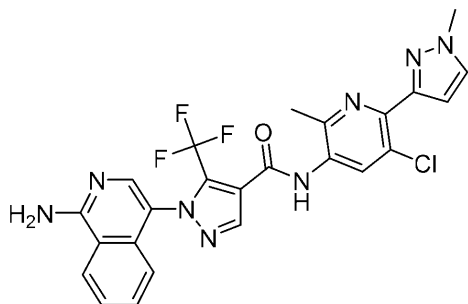
(実施例 3 3 3)

1-((1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 3 3

【2 7 2 0】

20

【化 9 0 2】



30

【2 7 2 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.48 (s, 1H)、9.54 (br s, 1H)、8.72 (d, $J=8.38$ Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、8.01 (t, $J=7.94$ Hz, 1H)、7.87 (t, $J=7.72$ Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.05 (br d, $J=8.16$ Hz, 1H)、6.73 (s, 1H)、3.90 (s, 3H)、2.49 (br s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 526.9$ 。

【2 7 2 2】

(実施例 3 3 4)

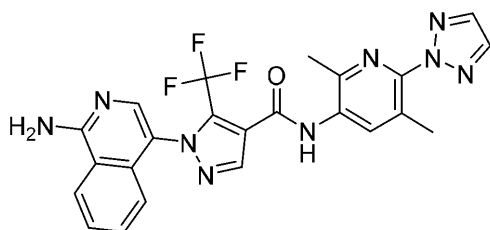
1-((1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(2,5-ジメチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 3 4

40

【2 7 2 3】

50

【化 9 0 3】



【2 7 2 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.59 (s, 1H), 9.69 (br s, 2H), 8.78 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.08–8.02 (m, 2H), 7.91 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.50 (br s, 2H), 2.50–2.49 (m, 1H), 2.23 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 494.0$.

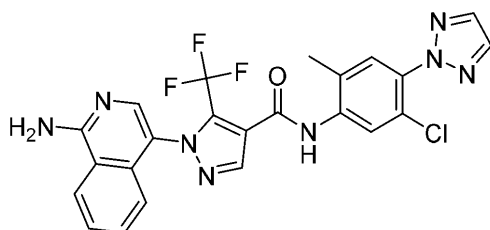
【2 7 2 5】

(実施例 3 3 5)

1-((1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 3 5

【2 7 2 6】

【化 9 0 4】



【2 7 2 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.48 (s, 1H), 8.98 (br s, 2H), 8.65 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.90–7.96 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (t, $J=7.39$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.04 (br d, $J=8.16$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 512.9$.

【2 7 2 8】

(実施例 3 3 6)

1-((1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 3 6

【2 7 2 9】

10

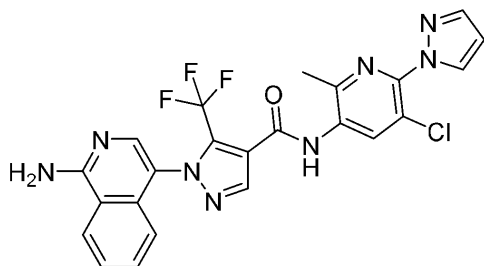
20

30

40

50

【化 9 0 5】



【2 7 3 0】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.53 (s, 3H), 6.55 (dd, $J=2.43, 1.76$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.57–7.63 (m, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H), 7.80 (d, $J=1.10$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.26 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 8.29–8.37 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 513.1$.

【2 7 3 1】

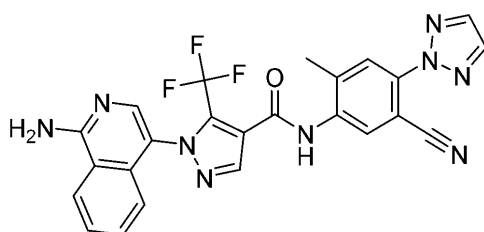
(実施例 3 3 7)

1-((1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 3 7

20

【2 7 3 2】

【化 9 0 6】



30

【2 7 3 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.50 (s, 1H), 9.09–9.43 (m, 2H), 8.67 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22–8.30 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95–8.01 (m, 1H), 7.84 (t, $J=7.61$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=8.38$ Hz, 1H), 2.47 (br s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 504.1$.

【2 7 3 4】

(実施例 3 3 8)

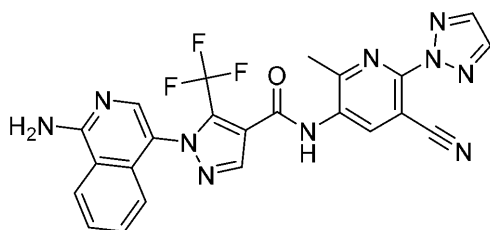
1-((1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 3 8

40

【2 7 3 5】

50

【化 9 0 7】



【2 7 3 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.89 (s, 1H) 9.32 (br s, 2H), 8.70–8.75 (m, 1H), 8.66 (d, $J=8.60$ Hz, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.96–8.02 (m, 1H), 7.85 (t, $J=7.61$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 505.1$ 。

10

【2 7 3 7】

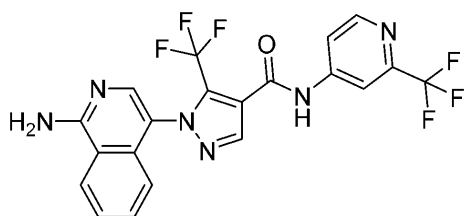
(実施例 3 3 9)

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 3 9

20

【2 7 3 8】

【化 9 0 8】



【2 7 3 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.05 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.84–7.91 (m, 1H), 7.97–8.03 (m, 2H), 8.28 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.66–8.74 (m, 2H), 9.37 (br s, 2H), 11.42 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 467.1$ 。

30

【2 7 4 0】

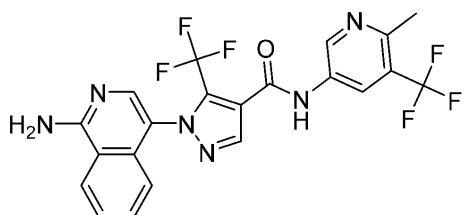
(実施例 3 7 7)

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 7 7

40

【2 7 4 1】

【化 9 0 9】



【2 7 4 2】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.31 (s, 1H)、9.23–10.37 (m, 2H)、9.07 (d, $J=1.98\text{ Hz}$, 1H)、8.77 (d, $J=8.38\text{ Hz}$, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.58 (d, $J=2.21\text{ Hz}$, 1H)、8.35 (s, 1H)、7.97–8.05 (m, 1H)、7.83–7.91 (m, 1H)、7.02 (d, $J=7.94\text{ Hz}$, 1H)、2.60 (d, $J=1.54\text{ Hz}$, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 480.9$

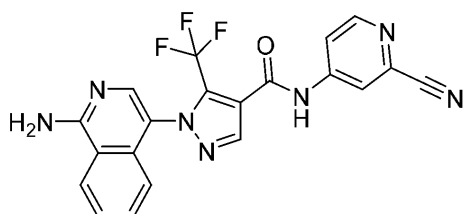
【2743】

(実施例340)

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(2-シアノピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物340

【2744】

【化910】



【2745】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.06 (d, $J=8.16\text{ Hz}$, 1H)、7.86–7.92 (m, 1H)、7.99–8.08 (m, 2H)、8.35 (d, $J=3.53\text{ Hz}$, 2H)、8.66–8.72 (m, 2H)、8.76 (br d, $J=8.60\text{ Hz}$, 1H)、9.64 (br s, 2H)、11.59 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 424.0$ 。

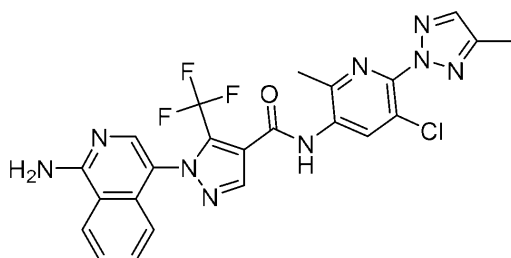
【2746】

(実施例341)

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物341

【2747】

【化911】



【2748】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.36 (s, 3H)、2.53 (s, 3H)、6.97 (br d, $J=8.16\text{ Hz}$, 1H)、7.56–7.73 (m, 1H)、7.81 (br s, 1H)、7.93 (s, 1H)、8.08 (br s, 1H)、8.00–8.10 (m, 1H)、8.11–8.26 (m, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.46 (br s, 1H)、8.51 (s, 1H)、10.63 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 527.9$ 。

【2749】

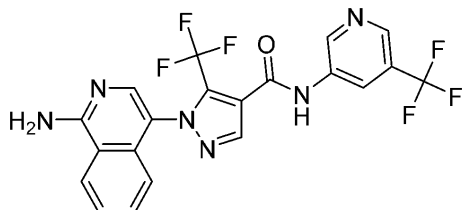
(実施例342)

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5

ー（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物３４２

【２７５０】

【化９１２】



10

【２７５１】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.92 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.56–7.65 (m, 1H), 7.67–7.78 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 11.14 (br s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 466.9$ 。

【２７５２】

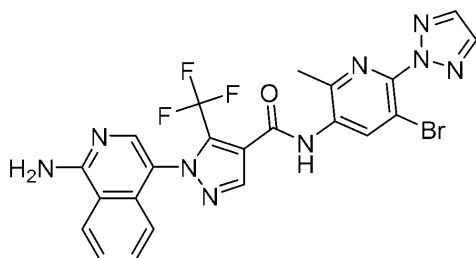
(実施例３４３)

１－（１－アミノイソキノリン－４－イル）－Ｎ－（５－ブromo－２－メチル－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物３４３

20

【２７５３】

【化９１３】



30

【２７５４】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.36 (br s, 2H), 8.68 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11–8.18 (m, 2H), 7.94–8.02 (m, 1H), 7.84 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 557.9$ 。

【２７５５】

40

上記の実施例１１２又は１１３に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

【２７５６】

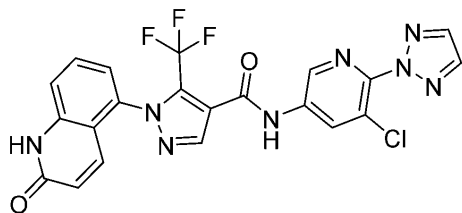
(実施例３４４)

Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド，化合物３４４

【２７５７】

50

【化 9 1 4】



【2 7 5 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.61 (d, $J=9.70$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=9.70$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.16$ Hz, 1H), 7.64–7.73 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 12.18 (br s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 501.1$.

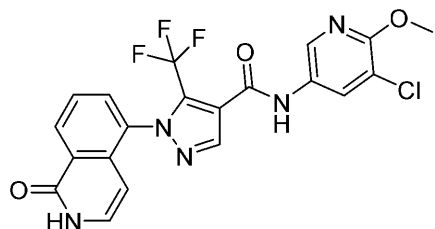
【2 7 5 9】

(実施例 3 4 5)

N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 4 5

【2 7 6 0】

【化 9 1 5】



【2 7 6 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.94 (s, 3H), 5.65 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.25–7.32 (m, 1H), 7.67 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.90–7.96 (m, 1H), 8.27 (d, $J=2.43$ Hz, 1H), 8.38–8.47 (m, 3H), 10.74 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 463.9$.

【2 7 6 2】

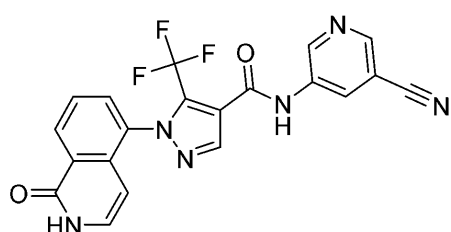
(実施例 3 4 6)

N-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 4 6

【2 7 6 3】

【化 9 1 6】

【化 9 1 6】



10

20

30

40

50

【2764】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.64 (br d, $J=5.1$ Hz, 1H), 11.31 (s, 1H), 9.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.68–8.63 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 5.66 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 425.1$ 。

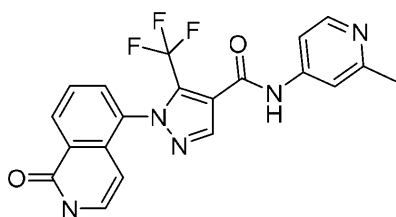
【2765】

(実施例347)

N-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物347

【2766】

【化917】



【2767】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.69 (s, 3H), 5.66 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.25–7.31 (m, 1H), 7.67 (t, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=6.73, 2.09$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=6.84$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.65 (br d, $J=5.51$ Hz, 1H), 11.98 (s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 414.3$ 。

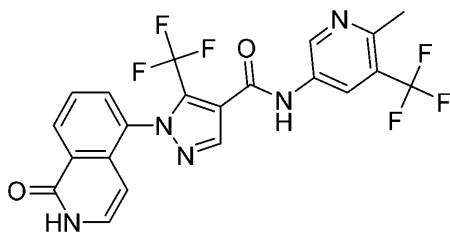
【2768】

(実施例348)

N-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物348

【2769】

【化918】



【2770】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.61 (br d, $J=5.51$ Hz, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.99 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.40 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=7.61, 0.99$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=7.28, 5.95$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)。

1 H)、2.59 (d、J=1.54 Hz、3 H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺481.9。

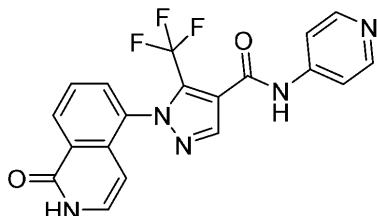
【2771】

(実施例349)

1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物349

【2772】

【化919】



10

【2773】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.66 (d、J=7.28 Hz、1 H)、7.29 (br d、J=6.84 Hz、1 H)、7.63-7.75 (m、3 H)、7.93 (d、J=6.84 Hz、1 H)、8.44 (d、J=7.94 Hz、1 H)、8.47-8.54 (m、3 H)、10.93 (br s、1 H)、11.64 (br s、1 H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺399.9。

20

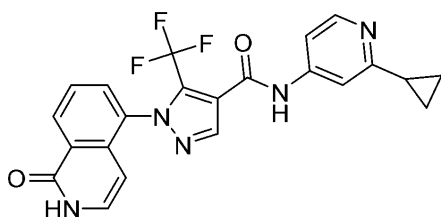
【2774】

(実施例350)

N-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物350

【2775】

【化920】



30

【2776】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.04-1.16 (m、2 H)、1.27-1.37 (m、2 H)、2.38 (br s、1 H)、5.63 (d、J=7.28 Hz、1 H)、7.27 (dd、J=7.28、6.17 Hz、1 H)、7.65 (t、J=7.94 Hz、1 H)、7.87-7.97 (m、2 H)、8.03 (br s、1 H)、8.42 (d、J=7.94 Hz、1 H)、8.53 (d、J=6.61 Hz、1 H)、8.67 (br s、1 H)、11.63 (br d、J=5.51 Hz、1 H)、11.83 (br s、1 H)。LC-MS: (ES、m/z): [M+1]⁺440.2。

40

【2777】

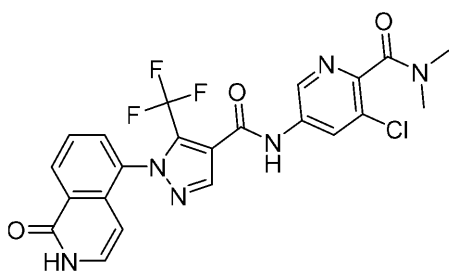
(実施例351)

3-クロロ-N,N-ジメチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド、化合物351

50

【2778】

【化921】



10

【2779】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.64 (br d, $J=5.3$ Hz, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.82 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (dd, $J=2.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 505.1$.

【2780】

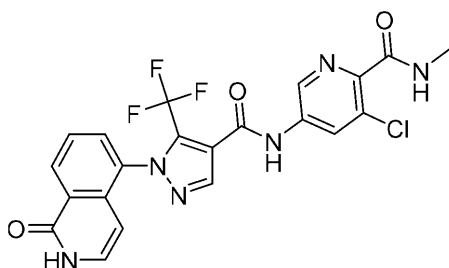
(実施例352)

3-クロロ-N-メチル-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド, 化合物352

20

【2781】

【化922】



30

【2782】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.64 (br d, $J=5.7$ Hz, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.61–8.52 (m, 2H), 8.47–8.38 (m, 2H), 7.94 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.35–7.23 (m, 1H), 5.66 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=4.9$ Hz, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 490.9$.

【2783】

(実施例428)

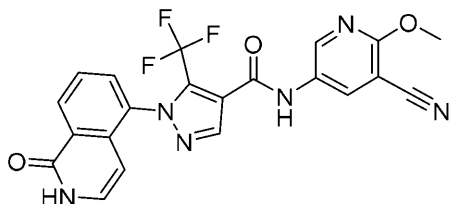
N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物428

40

【2784】

50

【化 9 2 3】



【2 7 8 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H)、10.85 (br s, 1H)、8.65 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、8.49 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.40 (d, $J=8.16$ Hz, 1H)、7.90 (d, $J=7.72$ Hz, 1H)、7.63 (t, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.25 (d, $J=7.50$ Hz, 1H)、5.61 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 455.0$ 。

10

【2 7 8 6】

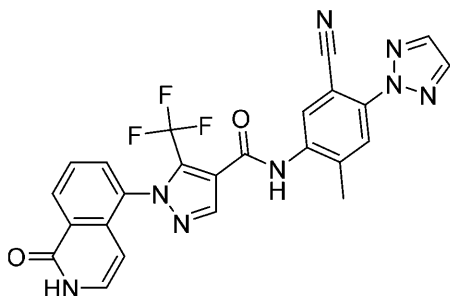
(実施例 4 4 6)

N-(5-シアノ-2-メチル-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 4 4 6

20

【2 7 8 7】

【化 9 2 4】



30

【2 7 8 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.48 (s, 3H)、5.69 (d, $J=7.06$ Hz, 1H)、7.30 (dd, $J=7.28, 6.17$ Hz, 1H)、7.68 (t, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J=7.72$ Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.29 (s, 2H)、8.45 (d, $J=7.72$ Hz, 1H)、8.51 (s, 1H)、10.44 (s, 1H)、11.63 (br d, $J=6.17$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 504.9$ 。

40

【2 7 8 9】

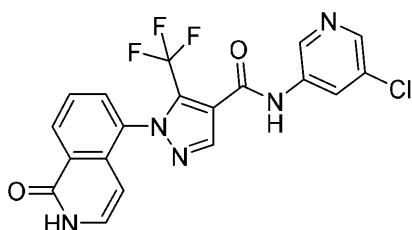
(実施例 3 5 3)

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

【2 7 9 0】

50

【化 9 2 5】



【2 7 9 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.63 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.27 (br d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.89–7.94 (m, 1H), 8.34 (t, $J=2.21$ Hz, 1H), 8.38–8.43 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.77 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 10.96 (br s, 1H), 11.61 (br s, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 433.9$ 。

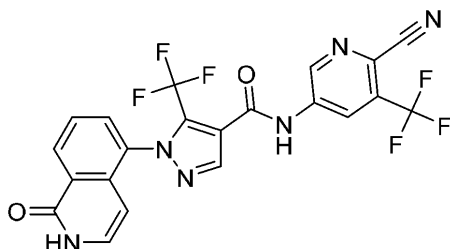
【2 7 9 2】

(実施例 3 5 4)

N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 5 4

【2 7 9 3】

【化 9 2 6】



【2 7 9 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.61 (br d, $J=5.51$ Hz, 1H), 11.57 (s, 1H), 9.24 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=1.98$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=6.84$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=6.50$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 492.9$ 。

【2 7 9 5】

(実施例 3 5 5)

メチル 3-クロロ-5-(1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート, 化合物 3 5 5

【2 7 9 6】

10

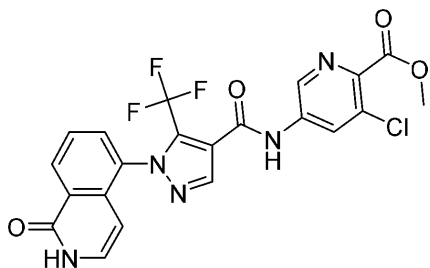
20

30

40

50

【化 9 2 7】



【2 7 9 7】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.64 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J=6.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 491.9.

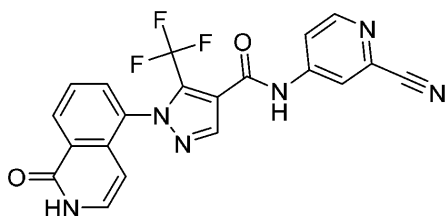
【2 7 9 8】

(実施例 3 5 6)

N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 5 6

【2 7 9 9】

【化 9 2 8】



【2 8 0 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.65 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=2.0, 5.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J=7.3 Hz, 1H). LC-MS: (ES, m/z): [M+1]⁺ 425.1.

【2 8 0 1】

(実施例 3 5 7)

N-(2-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 5 7

【2 8 0 2】

10

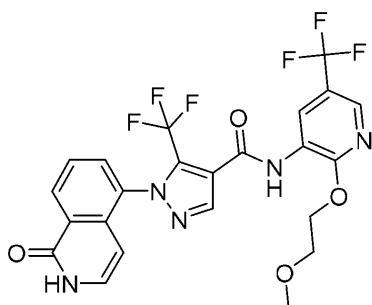
20

30

40

50

【化 9 2 9】



10

【2 8 0 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.64 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46–8.39 (m, 3H), 7.93 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.72 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.63–4.55 (m, 2H), 3.79–3.70 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 541.9$.

【2 8 0 4】

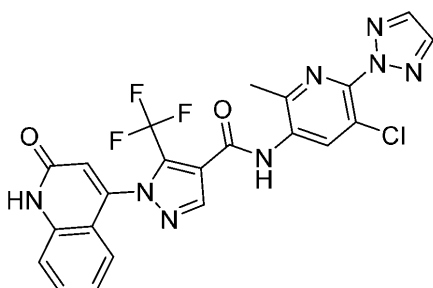
(実施例 3 5 8)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 5 8

20

【2 8 0 5】

【化 9 3 0】



30

【2 8 0 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.37 (1H, br s), 10.65 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.16 (2H, s), 7.57–7.69 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.16$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=7.72$ Hz), 6.92 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=7.94$ Hz), 2.53 (3H, s). LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 514.9$.

40

【2 8 0 7】

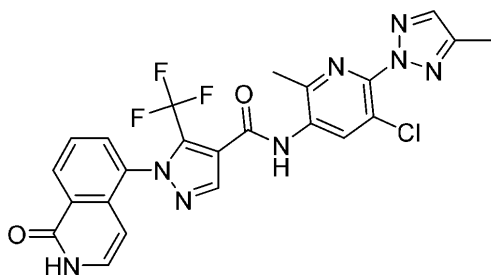
(実施例 3 5 9)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 5 9

【2 8 0 8】

50

【化 9 3 1】



【2 8 0 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.35 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 5.65 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=6.62$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.94$ Hz, 1H), 7.86–7.96 (m, 2H), 8.34–8.45 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 11.61 (br d, $J=4.85$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 528.9。

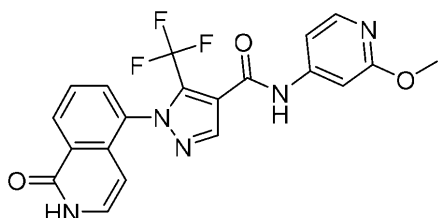
【2 8 1 0】

(実施例 3 6 0)

N-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 6 0

【2 8 1 1】

【化 9 3 2】



【2 8 1 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.89 (s, 3H), 5.63 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.21–7.30 (m, 1H), 7.36–7.44 (m, 2H), 7.63 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=5.95$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=7.94$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H), 11.62 (br d, $J=5.29$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 429.9。

【2 8 1 3】

(実施例 3 6 1)

N-(2-ホルホリノピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 6 1

【2 8 1 4】

10

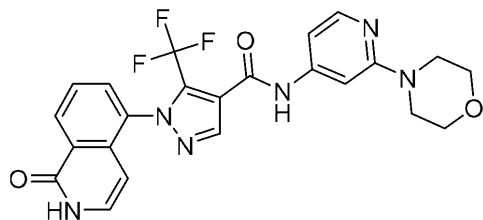
20

30

40

50

【化 9 3 3】



【2 8 1 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.59–3.67 (m, 4H)、3.75–3.83 (m, 4H)、5.67 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)、7.30 (dd, $J=7.28, 5.95$ Hz, 1H)、7.42 (dd, $J=6.95, 1.65$ Hz, 1H)、7.68 (t, $J=7.94$ Hz, 1H)、7.86 (d, $J=1.54$ Hz, 1H)、7.95 (dd, $J=7.50, 1.10$ Hz, 1H)、8.07 (d, $J=6.84$ Hz, 1H)、8.45 (d, $J=7.94$ Hz, 1H)、8.73 (s, 1H)、11.63–11.74 (m, 2H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 485.0$ 。

10

【2 8 1 6】

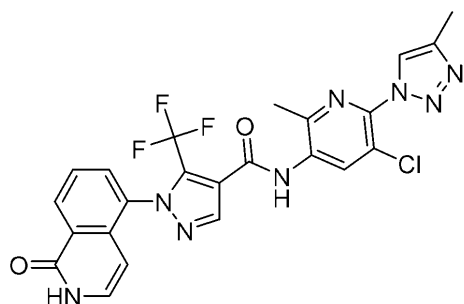
(実施例 3 6 2)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 6 2

20

【2 8 1 7】

【化 9 3 4】



30

【2 8 1 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (s, 3H)、2.59 (s, 3H)、5.70 (d, $J=7.53$ Hz, 1H)、7.31 (t, $J=6.65$ Hz, 1H)、7.69 (t, $J=7.78$ Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.95 (d, $J=7.78$ Hz, 1H)、8.45 (d, $J=8.78$ Hz, 1H)、8.53 (d, $J=11.80$ Hz, 2H)、10.64 (s, 1H)、11.65 (br d, $J=5.27$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 528.9$ 。

40

【2 8 1 9】

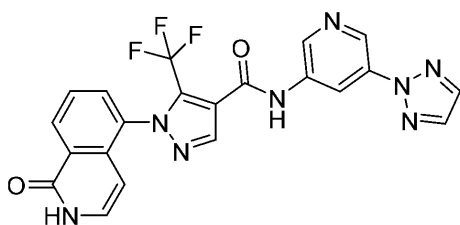
(実施例 3 6 3)

N-(5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 6 3

【2 8 2 0】

50

【化 9 3 5】



【2 8 2 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.68 (d, $J=7.28$ Hz, 1H)、7.31 (dd, $J=7.28, 5.95$ Hz, 1H)、7.68 (t, $J=7.83$ Hz, 1H)、7.96 (d, $J=7.50$ Hz, 1H)、8.25 (s, 2H)、8.45 (d, $J=7.94$ Hz, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.94 (d, $J=2.21$ Hz, 1H)、8.99 (t, $J=2.09$ Hz, 1H)、9.04 (d, $J=2.20$ Hz, 1H)、11.15 (s, 1H)、11.65 (br d, $J=5.51$ Hz, 1H)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+ 466.9$ 。

10

【2 8 2 2】

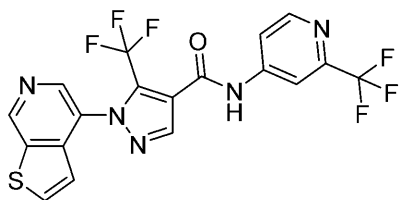
(実施例 3 6 4)

1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 6 4

20

【2 8 2 3】

【化 9 3 6】



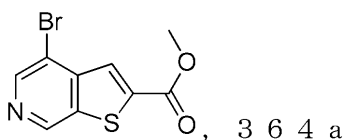
【2 8 2 4】

A. メチル 4-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキシレート, 3 6 4 a

30

【2 8 2 5】

【化 9 3 7】



, 3 6 4 a

【2 8 2 6】

THF (80 mL) 中の 3,5-ジブロモイソニコチンアルデヒド (15 g、56.63 mmol) の溶液に、2-メルカプト酢酸メチル (6.4 g、60.3 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を 25℃ に温め、更に 1 時間攪拌し、 Cs_2CO_3 (18.45 g、56.63 mmol) を混合物に添加した。次いで、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物を FCC (石油エーテル/酢酸エチル = 100:0~80:20) により精製した。溶媒を濃縮して、粗生成物を淡黄色固体として得た (15 g、97.3%)。

40

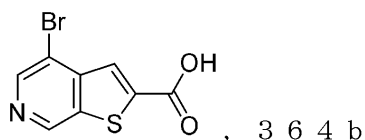
【2 8 2 7】

B. 4-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸, 3 6 4 b

【2 8 2 8】

50

【化 9 3 8】



【2 8 2 9】

水酸化リチウム (2.640 g、110.246 mmol) を、THF/H₂O = 1 : 1 (20 mL) 中のメチル 4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキシレート (15 g、55.123 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 4 時間反応させた。溶媒を減圧下で濃縮し、30 mL の H₂O を混合物に添加した。混合物を 1 M 塩酸で pH = 5 に酸性化し、固体を濾過し、H₂O (30 mL × 2) で洗浄した。固体を減圧下で乾燥し、生成物を白色固体として得た (12 g、84.3%)。

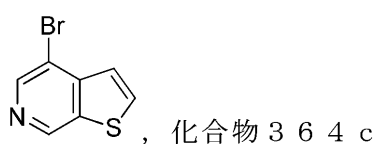
10

【2 8 3 0】

C. 4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン, 3 6 4 c

【2 8 3 1】

【化 9 3 9】



20

【2 8 3 2】

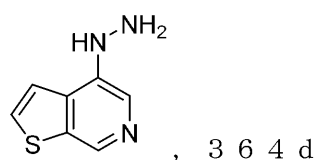
4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 (11.9 g、46.11 mmol) をオキシジベンゼン (120 mL) に添加した。混合物を 230 °C で 8 時間攪拌した。混合物を FCC (石油エーテル/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 0 : 100) により精製した。溶媒を濃縮して、粗生成物を淡灰色固体として得た (8 g、81.0%)。

【2 8 3 3】

D. 4-ヒドラジニルチエノ [2, 3-c] ピリジン, 3 6 4 d

【2 8 3 4】

【化 9 4 0】



30

【2 8 3 5】

パラジウム (II) (p-シノニル) クロリド二量体 (363.0 mg、0.70 mmol) 及び 4-(2-(ジ(3S, 5S, 7S)-アダマンタン-1-イル)ホスフィノ)フェニル)モルホリン (649.7 mg、1.40 mmol) をジオキサン (15 mL) に添加し、反応物を直ちに N₂ で排気した。得られた溶液を室温で N₂ 下で 10 分間攪拌した。次いで、反応容器にナトリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (2.69 g、28.03 mmol) 及び 4-ブロモチエノ [2, 3-c] ピリジン (3 g、14.01 mmol) を入れた。容器を密封し、N₂ で排気した。得られた反応物を室温で 5 分間攪拌し、次いでシリンジを介してヒドラジン水和物 (701.5 mg、4.01 mmol) で処理した。反応物を N₂ 下で 50 °C で 1.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得た (8 g)。

40

【2 8 3 6】

E. エチル 1-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート, 3 6 4 e

50

1-((1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.25 g、6.74 mmol)、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン (1.092 g、6.74 mmol)、ピリジン (2.72 mL、33.70 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (2.47 mL、26.96 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間撹拌した。飽和 NaHCO_3 (30 mL) を添加し、反応混合物を CH_2Cl_2 (40 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC (35%~60% (v/v) CH_3CN 及び 0.05% TFA を含む H_2O) により精製した。純粋な画分を回収し、 NaHCO_3 水溶液の添加によって混合物を $\text{pH} > 7$ に調整した。白色固体が溶液から沈殿するまで、有機溶媒を減圧下で濃縮した。白色固体を回収し、減圧下で乾燥して、生成物 (1.6 g、51.9%) を得た。LCMS (ESI) m/z $M+1$: 457.9。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.15 (1H、d、 $J=5.7$ Hz)、7.96 (1H、dd、 $J=5.40$ 、1.87 Hz)、8.22 (1H、d、 $J=1.76$ Hz)、8.34 (1H、d、 $J=5.51$ Hz)、8.56 (1H、s)、8.65 (1H、s)、8.69 (1H、d、 $J=5.73$ Hz)、9.52 (1H、s)、11.26 (1H、br s)。

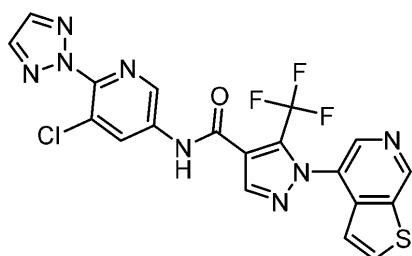
【2845】

(実施例 447)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 447

【2846】

【化 944】



【2847】

上記実施例 364 に記述されている手順に従い、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、更に、当業者には容易に理解され得るように、必要に応じて又は望ましいように、反応温度、時間、及びその他の変数又はパラメーターを調節することにより、化合物 447 が調製された。LCMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{OS}$ の質量計算値 490.1、 m/z 実測値 491.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.18 (d、 $J=5.3$ Hz、1H) 8.16 (s、2H) 8.35 (d、 $J=5.7$ Hz、1H) 8.51 (s、1H) 8.66 (s、1H) 8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H) 8.71-8.75 (m、1H) 9.52 (s、1H)

【2848】

(実施例 365 及び実施例 366)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 365

【2849】

10

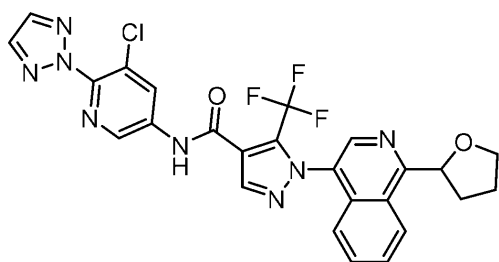
20

30

40

50

【化 9 4 5】

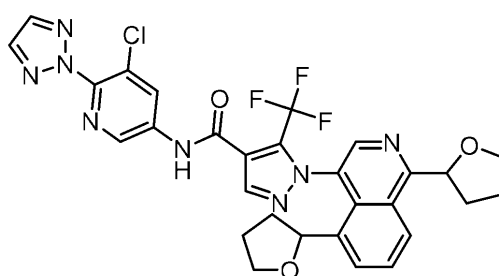


, 及び

1-((1,5-ビス(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル))-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 366

【2850】

【化 9 4 6】



【2851】

THF (1800 mg、25 mmol)、CH₃CN (2.5 mL)、H₂O (2.5 mL)、N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (242.5 mg、0.5 mmol)、TFA (0.038 mL、0.5 mmol)、及び過硫酸アンモニウム (228 mg、1 mmol) の混合物を 10 mL バイアルで秤量した。(IR [DF(CF₃)PPY]₂ (DTBPY)) PF₆ (11.2 mg、0.01 mmol) を逐次的に添加した。反応混合物を 15 分間脱気し、容器を密封した。反応物を青色 LED 照射下で室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、DCM で抽出した。有機層に MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-5 μm、30×250 mm、移動相: 水中 0.25% NH₄HCO₃ 溶液、CH₃CN) により精製して、化合物 365 (44 mg、16%) 及び化合物 366 (46 mg、15%) を得た。

【2852】

化合物 365。LCMS (ESI): C₂₅H₁₈ClF₃N₈O₂ の質量計算値 554.1、m/z 実測値 555.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 2.08-2.25 (m、2H)、2.49 (br s、2H)、4.01-4.12 (m、1H)、4.12-4.26 (m、1H)、5.79 (t、J=7.1 Hz、1H)、7.21-7.26 (m、1H)、7.65-7.77 (m、2H)、7.93 (s、2H)、8.23 (s、1H)、8.44 (br s、1H)、8.53 (s、1H)、8.62 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.75 (d、J=2.4 Hz、1H)、9.22 (s、1H)。

【2853】

化合物 366。LCMS (ESI): C₂₉H₂₄ClF₃N₈O₃ の質量計算値 624.2、m/z 実測値 625.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ ppm 1.74-1.84 (m、1H)、1.91-2.07 (m、2H)、2

. 07-2. 25 (m, 2H)、2. 34-2. 44 (m, 1H)、2. 44-2. 62 (m, 2H)、3. 92-4. 00 (m, 1H)、4. 02-4. 11 (m, 2H)、4. 19 (br s, 1H)、5. 01 (q, J=6. 5 Hz, 1H)、5. 77 (br t, J=6. 9 Hz, 1H)、7. 21 (d, J=6. 9 Hz, 1H)、7. 64 (t, J=8. 0 Hz, 1H)、7. 94 (s, 2H)、8. 22 (s, 1H)、8. 43 (br s, 1H)、8. 52 (s, 1H)、8. 54 (d, J=2. 4 Hz, 1H)、8. 75 (d, J=2. 0 Hz, 1H)、8. 81 (br s, 1H)。

【2854】

上記の実施例365に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

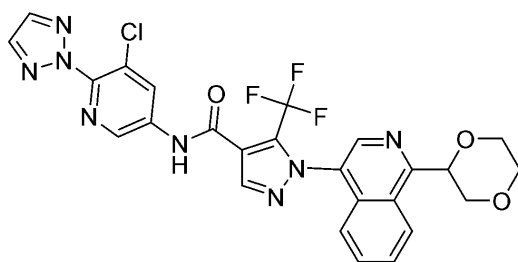
【2855】

(実施例367)

1-(1-(1, 4-ジオキサン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物367

【2856】

【化947】



【2857】

LCMS (ESI): C₂₅H₁₈ClF₃N₈O₃の質量計算値570. 1、m/z 実測値571. 1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3. 70 (td, J=11. 6, 2. 8 Hz, 1H)、3. 85 (dd, J=11. 8, 2. 0 Hz, 1H)、3. 92 (dd, J=11. 6, 2. 2 Hz, 1H)、4. 09 (td, J=11. 5, 2. 6 Hz, 1H)、4. 21 (d, J=6. 1 Hz, 2H)、5. 44-5. 52 (m, 1H) 7. 27 (d, J=8. 5 Hz, 1H)、7. 84-7. 91 (m, 1H), 7. 92-7. 99 (m, 1H)、8. 19 (s, 2H)、8. 60-8. 67 (m, 2H)、8. 69 (d, J=2. 0 Hz, 1H)、8. 76 (s, 1H)、8. 86 (d, J=2. 0 Hz, 1H)、11. 29 (br s, 1H)。

【2858】

(実施例368)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(1-エトキシエチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物368

【2859】

10

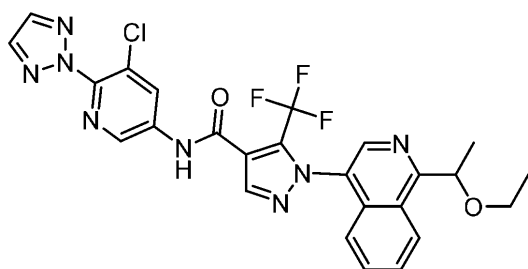
20

30

40

50

【化 9 4 8】



【2 8 6 0】

LCMS (ESI) : $C_{25}H_{20}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 556.1、 m/z 実測値 557.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (t、 $J=6.9$ Hz、3H)、1.66 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)、3.36–3.47 (m、1H)、3.48–3.67 (m、1H)、5.34 (q、 $J=6.5$ Hz、1H)、7.27 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.82–7.89 (m、1H)、7.90–7.98 (m、1H)、8.19 (s、2H)、8.63 (s、1H)、8.70 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.74 (s、1H)、8.80 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.86 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.36 (br s、1H)。

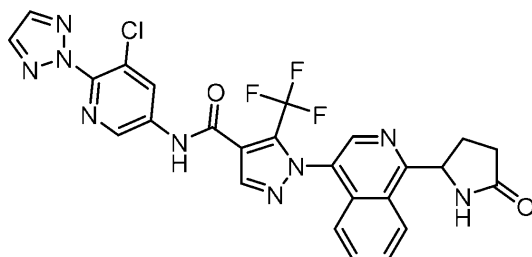
【2 8 6 1】

(実施例 3 6 9)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(5-オキソピロリジン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 3 6 9

【2 8 6 2】

【化 9 4 9】



【2 8 6 3】

LCMS (ESI) : $C_{25}H_{17}ClF_3N_9O_2$ の質量計算値 567.1、 m/z 実測値 568.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.09 (br d、 $J=13.8$ Hz、1H)、2.32 (br s、2H)、2.65–2.86 (m、1H)、5.82 (dd、 $J=8.3$ 、3.9 Hz、1H)、7.28 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.89 (td、 $J=7.6$ 、1.0 Hz、1H)、7.86–7.92 (m、1H)、7.93–7.99 (m、1H)、7.93–8.00 (m、1H)、8.08 (s、1H)、8.19 (s、2H)、8.56 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.64 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.78 (s、1H)、8.88 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、11.32 (br s、1H)。

【2 8 6 4】

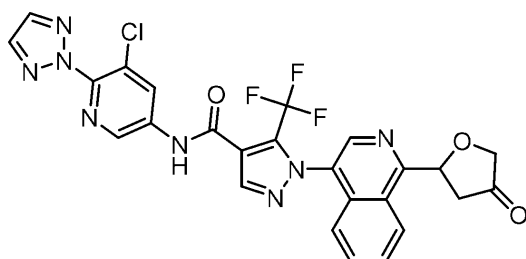
(実施例 3 7 0)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物

370

【2865】

【化950】



10

【2866】

LCMS (ESI) : $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ の質量計算値 568.1、 m/z 実測値 569.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.96–3.08 (m、1H)、4.17 (s、1H)、4.07 (br s、1H)、4.13 (s、1H)、6.50 (s、1H)、7.30 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.90–7.95 (m、1H)、7.98 (dd、 $J=8.1$ 、1.2 Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.64 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.70 (s、1H)、8.80 (s、1H)、8.87 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.29 (s、1H)。

20

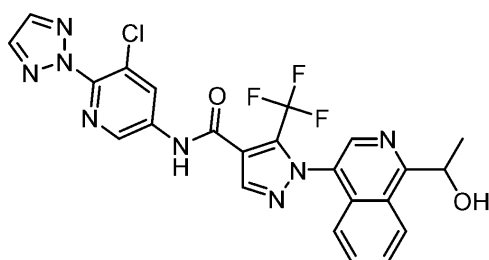
【2867】

(実施例 371)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 371

【2868】

【化951】



30

【2869】

LCMS (ESI) : $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 528.1、 m/z 実測値 529.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.64 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)、5.61 (br s、1H)、5.66–5.74 (m、1H)、5.69 (br d、 $J=11.0$ Hz、1H)、7.24 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.81–7.87 (m、1H)、7.89–7.94 (m、1H)、8.19 (s、2H)、8.61 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.72 (s、1H)、8.77 (br s、1H)、8.86 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.30 (br s、1H)。

40

【2870】

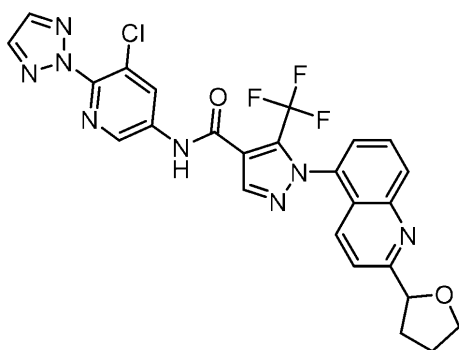
(実施例 372)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 372

【2871】

50

【化 9 5 2】



10

【2 8 7 2】

LCMS (ESI) : $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 554.1、 m/z 実測値 555.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.92–2.14 (m, 2H)、2.41–2.49 (m, 1H)、3.60 (spt、 $J=6.1$ Hz、1H)、3.87–3.99 (m, 1H)、3.99–4.15 (m, 1H)、5.06–5.19 (m, 1H)、7.63 (d、 $J=9.0$ Hz、1H)、7.72–7.78 (m, 1H)、7.85–7.90 (m, 1H)、7.92–7.99 (m, 1H)、8.19 (s, 2H)、8.27 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、8.59 (s, 1H)、8.68 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.86 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、11.27 (br s, 1H)。

20

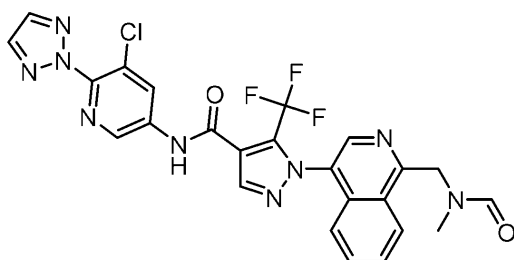
【2 8 7 3】

(実施例 373)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(N-メチルホルムアミド)メチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 373

【2 8 7 4】

【化 9 5 3】



30

【2 8 7 5】

LCMS (ESI) : $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ の質量計算値 555.1、 m/z 実測値 556.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.75–3.10 (m, 3H)、5.24 (br d、 $J=3.7$ Hz、1H)、5.37 (s, 1H)、7.29 (dd、 $J=8.3, 3.1$ Hz、1H)、7.85–8.01 (m, 2H)、8.19 (s, 2H)、8.24–8.36 (m, 1H)、8.52 (dd、 $J=8.3, 3.5$ Hz、1H)、8.62 (s, 1H)、8.68 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.76 (d、 $J=12.6$ Hz、1H)、8.86 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、11.29 (br s, 1H)。

40

【2 8 7 6】

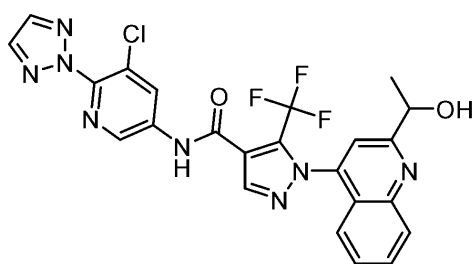
(実施例 374)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(1-ヒドロキシエチル)キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 374

50

【2877】

【化954】



10

【2878】

LCMS (ESI): $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 528.1、 m/z 実測値 529.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)、5.02 (dd、 $J=6.5$ 、4.5 Hz、1H)、5.79 (d、 $J=4.5$ Hz、1H)、7.32 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.71 (ddd、 $J=8.2$ 、7.0、1.0 Hz、1H)、7.89–7.95 (m、2H)、8.16–8.21 (m、3H)、8.65 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.87 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.28 (br s、1H)。

【2879】

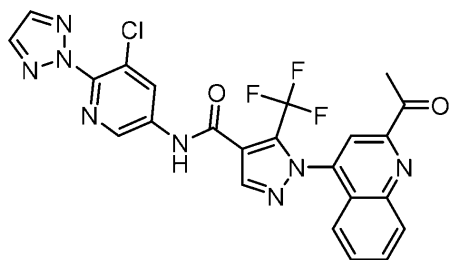
20

(実施例 375)

1-(2-アセチルキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 375

【2880】

【化955】



30

【2881】

LCMS (ESI): $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 526.1、 m/z 実測値 527.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.86 (s、3H)、7.43 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.91 (td、 $J=7.6$ 、1.0 Hz、1H)、8.04–8.09 (m、1H)、8.20 (s、2H)、8.29 (s、1H)、8.41 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.67–8.70 (m、2H)、8.87 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、11.27 (s、1H)。

40

【2882】

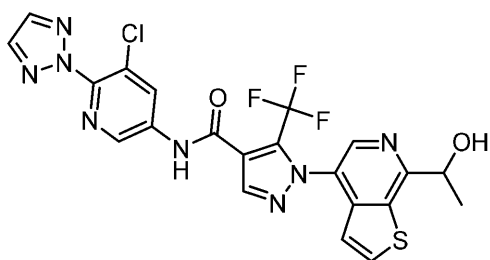
(実施例 376)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(1-ヒドロキシエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 376

【2883】

50

【化 9 5 6】



【 2 8 8 4 】

LCMS (ESI): $C_{21}H_{14}ClF_3N_8O_2S$ の質量計算値 534.1、 m/z
実測値 535.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm
1.55 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)、5.17 (qd、 $J=6.6$ 、4.5 Hz、1
H)、6.21 (d、 $J=4.1$ Hz、1H)、7.09 (d、 $J=5.7$ Hz、1H)
、8.19 (s、2H)、8.28 (d、 $J=5.3$ Hz、1H)、8.54–8.59
(m、2H)、8.67 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.85 (d、 $J=2.0$ Hz
、1H)、11.26 (br s、1H)。

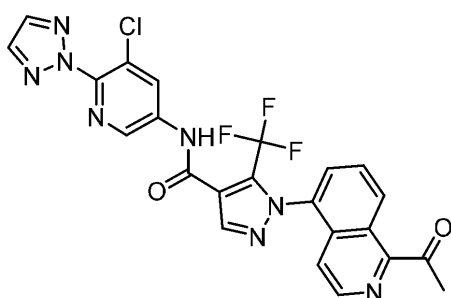
【 2 8 8 5 】

(实施例 378)

1 - (1 - アセチルイソキノリン - 5 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド, 化合物 378

【 2 8 8 6 】

【化 9 5 7】



【 2 8 8 7 】

LCMS (ESI) : $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 526.1、 m/z 実測値 527.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.83 (s、3H)、7.28 (d、 $J=5.9$ Hz、1H)、7.99 (dd、 $J=8.9$ 、7.3 Hz、1H)、8.18 (d、 $J=6.9$ Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.64 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.74 (d、 $J=6.1$ Hz、1H)、8.88 (d、 $J=2.1$ Hz、1H)、9.03 (dt、 $J=8.8$ 、1.1 Hz、1H)、11.24 (br s、1H)。

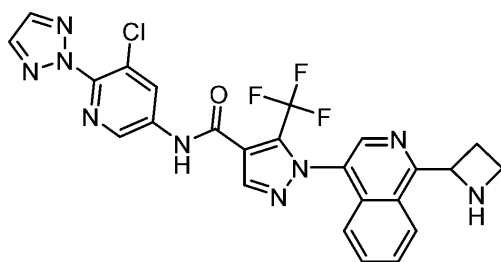
【 2 8 8 8 】

(实施例 379)

1- (1- (アゼチジン-2-イル) イソキノリン-4-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物379

【 2 8 8 9 】

【化 9 5 8】

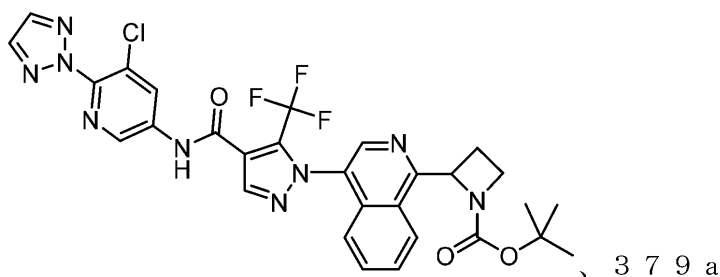


【2 8 9 0】

A. tert-ブチル 2-(4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート, 化合物 3 7 9 a

【2 8 9 1】

【化 9 5 9】



【2 8 9 2】

tert-ブチルアゼチジン-1-カルボキシレート (236 mg、1.5 mmol)、CH₃CN (2.5 mL)、H₂O (2.5 mL)、N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (242.5 mg、0.5 mmol)、TFA (0.038 mL、0.5 mmol)、及び過硫酸アンモニウム (228 mg、1 mmol) の混合物を 10 mL バイアル中で秤量した。
(IR [DF (CF₃) PPY]₂ (DTBPY)) PF₆ (11.2 mg、0.01 mmol) を逐次的に添加した。反応混合物を 15 分間脱気し、容器を密封した。反応物を青色 LED 照射下で室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、DCM で抽出した。有機層に MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm、50×150 mm、移動相: 水中 0.25% NH₄HCO₃ 溶液、CH₃CN) により精製して、化合物 3 7 9 a (240 mg、75%) を得た。LCMS (ESI): C₂₉H₂₅ClF₃N₉O₃ の質量計算値 639.2、m/z 実測値 640.2 [M+H]⁺。

【2 8 9 3】

B. 1-(1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 3 7 9

【2 8 9 4】

10

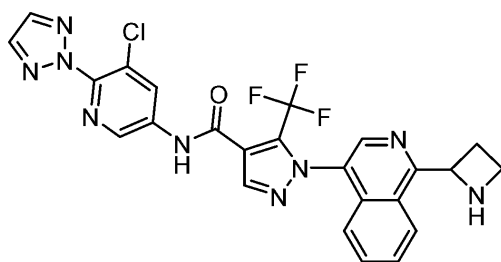
20

30

40

50

【化 960】



【2895】

tert-ブチル 2-(4-(4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (240 mg、0.375 mmol)、TFA (2 mL)、及び DCM (6 mL) の混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を水に溶解し、K₂CO₃ で塩基性化した。水層を DCM で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液及び濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルに溶解し、固体を濾過により回収し、濾別し、乾燥して、生成物 (74 mg、35.5%) を得た。LCMS (ESI): C₂₄H₁₇ClF₃N₉O の質量計算値 539.1、m/z 実測値 540.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.55–2.79 (m、1H)、2.89–3.05 (m、1H)、3.54–3.62 (m、1H)、3.67–3.79 (m、1H)、5.81 (br t、J=7.7 Hz、1H)、7.30 (br d、J=8.1 Hz、1H)、7.81–7.90 (m、1H)、7.91–7.99 (m、1H)、8.20 (s、2H)、8.29 (br d、J=8.5 Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.69 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.81 (s、1H)、8.87 (d、J=2.4 Hz、1H)、11.28 (br s、1H)。

【2896】

上記の実施例 379 に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

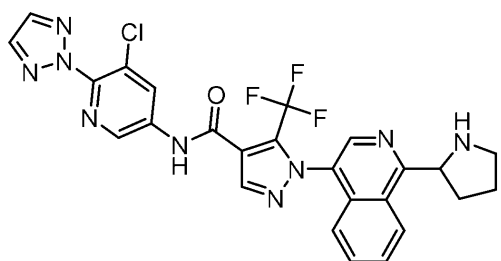
【2897】

(実施例 380)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 380

【2898】

【化 961】



【2899】

LCMS (ESI): C₂₅H₁₉ClF₃N₉O の質量計算値 553.1、m/z 実測値 554.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.81–2.01 (m、3H)、2.44–2.50 (m、1H)、2.98–3.07 (

m、1H)、3.26–3.28 (m、1H)、5.23 (br s、1H)、7.28 (d、J=8.5 Hz、1H)、7.83–7.92 (m、1H)、7.92–8.01 (m、1H)、8.19 (s、2H)、8.59 (br d、J=7.7 Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.68 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.74 (s、1H)、8.87 (d、J=2.4 Hz、1H)、11.27 (br s、1H)。

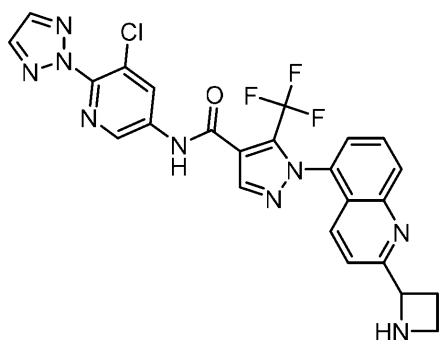
【2900】

(実施例381)

1-(2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物381

【2901】

【化962】



【2902】

LCMS (ESI): $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ の質量計算値539.1、 m/z 実測値540.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.31–2.47 (m、1H)、2.64–2.81 (m、1H)、3.54–3.66 (m、1H)、3.73 (q、J=8.0 Hz、1H)、5.15 (t、J=7.9 Hz、1H)、7.65 (d、J=9.0 Hz、1H)、7.82–8.03 (m、3H)、8.18–8.22 (m、2H)、8.27 (d、J=8.5 Hz、1H)、8.61 (s、1H)、8.70 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.88 (d、J=2.0 Hz、1H)。

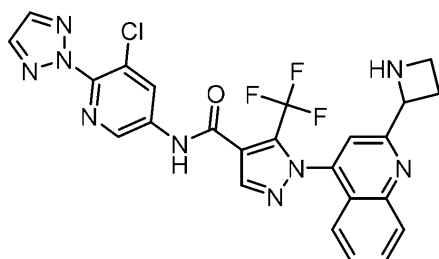
【2903】

(実施例382)

1-(2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物382

【2904】

【化963】



【2905】

LCMS (ESI): $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ の質量計算値539.1、 m/z 実測値540.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.32–2.45 (m、1H)、2.72 (ddt、J=14.9、8.2、4.1、4.

1 Hz、1 H)、3.35–3.38 (m、1 H)、3.69–3.82 (m、1 H)、5.21 (t、J=8.1 Hz、1 H)、7.32 (d、J=7.7 Hz、1 H)、7.70 (ddd、J=8.2、7.0、1.0 Hz、1 H)、7.91 (ddd、J=8.4、7.0、1.2 Hz、1 H)、8.07 (s、1 H)、8.15–8.20 (m、3 H)、8.67 (s、1 H)、8.69 (d、J=2.0 Hz、1 H)、8.88 (d、J=2.4 Hz、1 H)、11.29 (br s、1 H)。

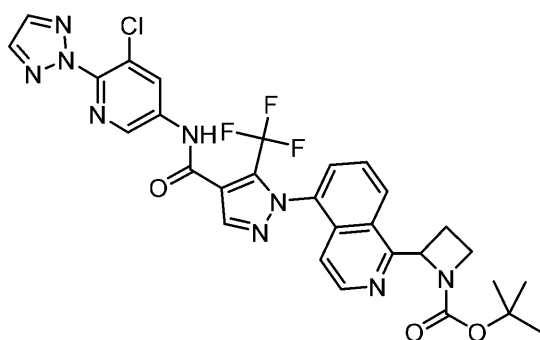
【2906】

(実施例383)

tert-ブチル 2-(5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、化合物383

【2907】

【化964】



【2908】

LCMS (ESI): $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ の質量計算値 639.2、 m/z 実測値 640.2 $[M+H]^+$ 。

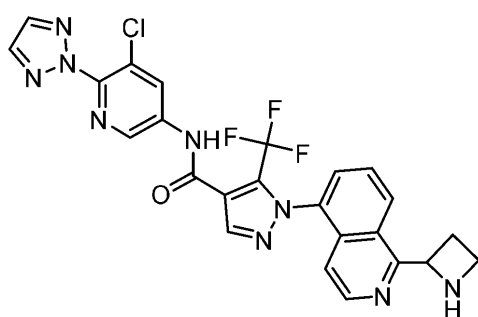
【2909】

(実施例384)

1-(1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物384

【2910】

【化965】



【2911】

LCMS (ESI): $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ の質量計算値 539.1、 m/z 実測値 540.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.67 (br s、1 H)、3.03–3.15 (m、1 H)、3.80 (td、J=9.1、5.9 Hz、1 H)、3.99–4.16 (m、1 H)、6.22 (br t、J=7.9 Hz、1 H)、7.10 (d、J=6.1 Hz、1 H)、7.92–8.00 (m、1 H)、8.17 (s、1 H)、8.20 (s、2 H)、8.38 (d、J=8.5 Hz

、1 H)、8.63 (s、1 H)、8.67 (d、J=6.1 Hz、1 H)、8.69 (d、J=2.0 Hz、1 H)、8.88 (d、J=2.4 Hz、1 H)、11.29 (br s、1 H)。

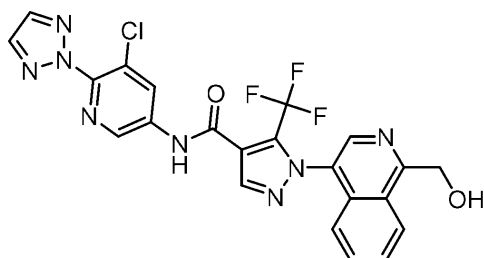
【2912】

(実施例385)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ヒドロキシメチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物385

【2913】

【化966】



【2914】

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (242.5 mg、0.5 mmol)、TFA (0.038 mL、0.5 mmol)、及びBPO (302 mg、1 mmol) を10 mLバイアル中のMeOH (2.5 mL) 中で秤量した。(IR [DF(CF₃)PPY]₂ (DTBPY)) PF₆ (11.2 mg、0.01 mmol) を逐次的に添加した。反応混合物を15分間脱気し、容器を密封した。反応物を青色LED照射下で室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、DCMで抽出した。有機層にMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固した。残留物をPrep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm、50×150 mm、移動相: 水中の0.25% NH₄HCO₃ 溶液、CH₃CN) により精製して、化合物385 (12 mg、4.7%) を得た。LCMS (ESI): C₂₂H₁₄ClF₃N₈O₂の質量計算値514.1、m/z実測値515.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 5.17 (d、J=5.7 Hz、2 H)、5.60-5.70 (m、1 H)、7.26 (d、J=8.1 Hz、1 H)、7.82-7.89 (m、1 H)、7.90-7.97 (m、1 H)、8.19 (s、2 H)、8.58 (d、J=8.1 Hz、1 H)、8.63 (s、1 H)、8.69 (d、J=2.0 Hz、1 H)、8.71 (s、1 H)、8.87 (d、J=2.0 Hz、1 H)、11.28 (br s、1 H)。

【2915】

(実施例386)

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド、化合物386

【2916】

10

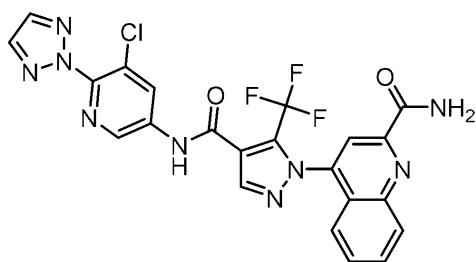
20

30

40

50

【化 9 6 7】



【2 9 1 7】

N-（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）-1-（キノリン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（485mg、1mmol）、硫酸鉄（II）七水和物（139mg、0.5mmol）、ホルムアミド（450.5mg、10mmol）、及びH₂SO₄（147mg、1.5mmol）をCH₃CN（5mL）及び水（5mL）中で50℃で攪拌した。過酸化水素（0.486mL、0.35g/mL、5mmol）をゆっくりと添加した。反応混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、混合物のpHをK₂CO₃で塩基性化し、反応混合物をDCM/MeOH（90/10）で抽出した。有機層を濃縮した。得られた残留物をPrep HPLC（固定相：RP XBridge Prep C18 OBD-10μm、50×150mm、移動相；水中0.5%NH₄Ac溶液+10%CH₃CN、CH₃CN）により精製して、化合物386（65mg、12.3%）を得た。LCMS（ESI）：C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂の質量計算値527.1、m/z実測値528.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ ppm 7.42（d、J=8.1Hz、1H）、7.87（ddd、J=8.4、7.0、1.2Hz、1H）、7.99-8.08（m、2H）、8.19（s、2H）、8.33（d、J=8.5Hz、1H）、8.35（s、1H）、8.48（d、J=1.6Hz、1H）、8.67-8.70（m、2H）、8.87（d、J=2.0Hz、1H）、11.27（br s、1H）。

【2 9 1 8】

上記の実施例386に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

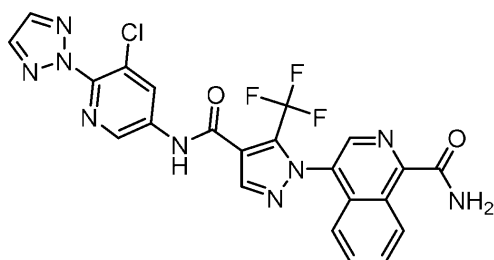
【2 9 1 9】

（実施例387）

4-（4-（（5-クロロ-6-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-3-イル）カルバモイル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソキノリン-1-カルボキサミド、化合物387

【2 9 2 0】

【化 9 6 8】



【2 9 2 1】

LCMS（ESI）：C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂の質量計算値527.1、m/z実

測値 528.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.87–7.93 (m, 1H)、7.95–8.01 (m, 1H)、8.02 (br s, 1H)、8.20 (s, 2H)、8.43 (br s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.90 (d, J=8.5 Hz, 1H)、11.29 (s, 1H)。

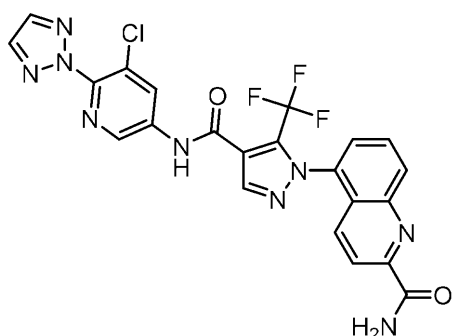
【2922】

(実施例 388)

5-(4-((5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド, 化合物 388

【2923】

【化969】



【2924】

LCMS (ESI): C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂の質量計算値 527.1、m/z 実測値 528.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.82 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.90 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.02–8.05 (m, 1H)、8.06–8.11 (m, 1H)、8.20 (s, 2H)、8.28 (d, J=8.5 Hz, 1H)、8.37–8.45 (m, 2H)、8.62 (s, 1H)、8.69 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H)、11.27 (br s, 1H)。

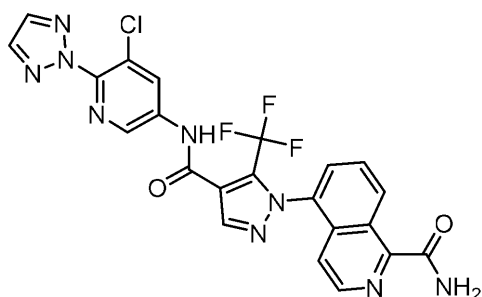
【2925】

(実施例 389)

5-(4-((5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-カルボキサミド, 化合物 389

【2926】

【化970】



【2927】

LCMS (ESI): C₂₂H₁₃ClF₃N₉O₂の質量計算値 527.1、m/z 実測値 528.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.

・ 16-7.21 (m, 1H)、7.95 (dd、J=8.7、7.5 Hz、2H)、8.16 (d、J=6.5 Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.36 (s、1H)、8.62 (s、1H)、8.64 (d、J=6.1 Hz、1H)、8.69 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.86 (d、J=2.4 Hz、1H)、9.12-9.18 (m、1H)、11.27 (br s、1H)。

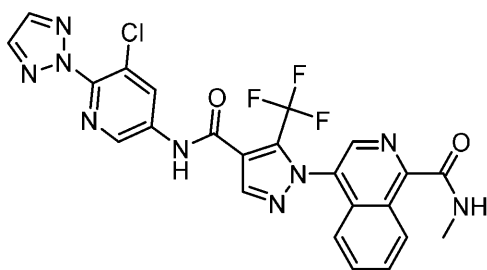
【2928】

(実施例390)

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルイソキノリン-1-カルボキサミド、化合物390

【2929】

【化971】



【2930】

LCMS (ESI): $C_{23}H_{15}ClF_3N_9O_2$ の質量計算値 541.1、m/z 実測値 542.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.93 (d、J=4.9 Hz、3H)、7.32 (d、J=8.5 Hz、1H)、7.90 (ddd、J=8.4、7.0、1.2 Hz、1H)、7.98 (ddd、J=8.2、7.0、1.4 Hz、1H)、8.20 (s、2H)、8.66 (s、1H)、8.69 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.86 (s、1H)、8.87 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.95 (dd、J=8.3、1.0 Hz、1H)、9.01 (q、J=4.5 Hz、1H)、11.29 (s、1H)。

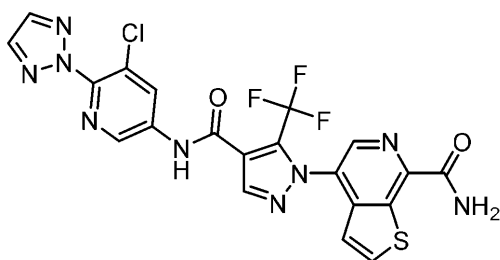
【2931】

(実施例391)

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド、化合物391

【2932】

【化972】



【2933】

LCMS (ESI): $C_{20}H_{11}ClF_3N_9O_2S$ の質量計算値 533、m/z 実測値 534.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.21 (d、J=5.6 Hz、1H)、8.14 (br s、1H)、8.20 (s、2H)、8.43 (d、J=5.6 Hz、1H)、8.60 (br s、1H)、8.64 (s、1H)、8.68 (d、J=2.3 Hz、1H)、8.81 (s、1H)、8.86

10

20

30

40

50

(d、 $J=2.3\text{ Hz}$ 、1H)、11.28 (br s、1H)。

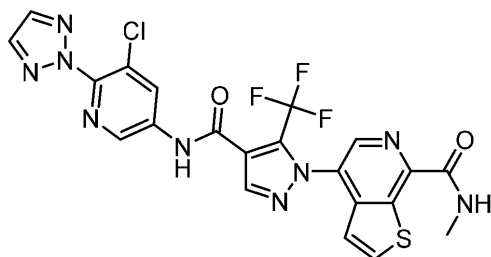
【2934】

(実施例392)

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド, 化合物392

【2935】

【化973】



10

【2936】

LCMS (ESI): $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ の質量計算値 547.1、 m/z 実測値 548 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.93 (d、 $J=4.8\text{ Hz}$ 、3H)、7.21 (d、 $J=5.7\text{ Hz}$ 、1H)、8.19 (s、2H)、8.44 (d、 $J=5.5\text{ Hz}$ 、1H)、8.64 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.2\text{ Hz}$ 、1H)、8.81 (s、1H)、8.86 (d、 $J=2.2\text{ Hz}$ 、1H)、9.24 (q、 $J=4.5\text{ Hz}$ 、1H)、11.28 (br s、1H)。

20

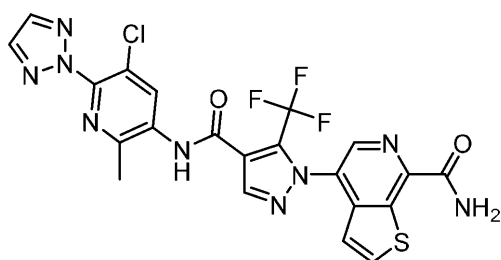
【2937】

(実施例393)

4-(4-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-カルボキサミド, 化合物393

【2938】

【化974】



30

【2939】

LCMS (ESI): $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ の質量計算値 547.1、 m/z 実測値 548 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.58 (s、3H)、7.24 (d、 $J=5.7\text{ Hz}$ 、1H)、8.13 (br s、1H)、8.19 (s、2H)、8.40-8.48 (m、2H)、8.58 (s、1H)、8.67 (s、1H)、8.80 (s、1H)。

40

【2940】

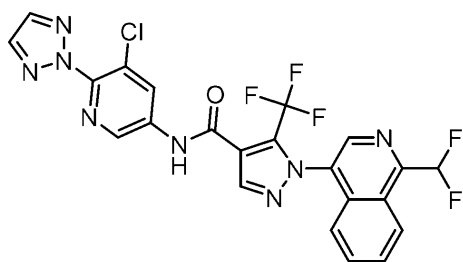
(実施例394)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ジフルオロメチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物394

【2941】

50

【化 9 7 5】



【2 9 4 2】

N-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (242mg、0.5mmol)、ジフルオロメタンスルフィン酸亜鉛 (400mg、1.35mmol)、水 (1mL)、及びDCM (2.5mL) の混合物を室温で撹拌した。TFA (0.038mL、0.5mmol) を添加した。tert-ブチルヒドロペルオキシド (322mg、2.5mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を16時間撹拌した。追加のジフルオロメタンスルフィン酸亜鉛 (400mg、1.35mmol) 及びtert-ブチルヒドロペルオキシド (322mg、2.5mmol) を添加した。反応混合物を3時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、Na₂CO₃の添加により混合物を塩基性化し、混合物をDCM (20mL×2) で抽出した。有機層にMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をPrep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm、30×150mm、移動相: 水中0.25% NH₄HCO₃ 溶液、MeOH) により精製した。純粋な画分を濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル中で撹拌し、固体を濾過により回収し、次いで乾燥して、化合物394 (39mg、14.6%) を得た。LCMS (ESI): C₂₂H₁₂ClF₅N₈Oの質量計算値534.1、m/z実測値535.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.42 (d、J=8.1Hz、1H)、7.62 (t、J=53.3Hz、1H)、7.95-8.01 (m、1H)、8.01-8.07 (m、1H)、8.16 (s、2H)、8.58 (br d、J=8.1Hz、1H)、8.64 (s、1H)、8.75 (d、J=2.0Hz、1H)、8.77 (d、J=2.0Hz、1H) 8.92 (s、1H)。

【2 9 4 3】

上記の実施例394に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

【2 9 4 4】

(実施例395)

N-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物395

【2 9 4 5】

10

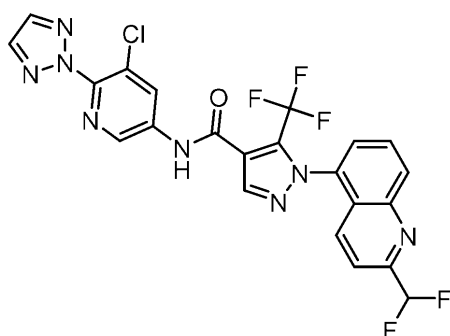
20

30

40

50

【化 9 7 6】



10

【2 9 4 6】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ の質量計算値 534.1、 m/z 実測値 535.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.21 (t、 $J=54.7$ Hz、1H)、7.89 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、7.98 (d、 $J=8.9$ Hz、1H)、8.06–8.09 (m、1H)、8.09–8.13 (m、1H)、8.20 (s、2H)、8.45 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、8.64 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.3$ Hz、1H)、8.88 (d、 $J=2.3$ Hz、1H)、11.31 (s、1H)。

【2 9 4 7】

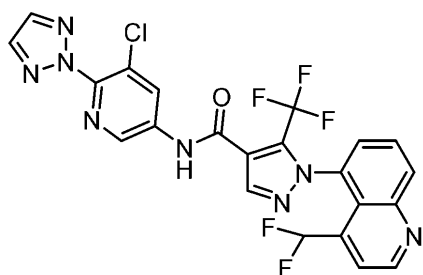
20

(実施例 3 9 6)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 3 9 6

【2 9 4 8】

【化 9 7 7】



30

【2 9 4 9】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ の質量計算値 534.1、 m/z 実測値 535.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 5.96–6.33 (m、1H)、7.91–7.96 (m、1H)、8.01 (dd、 $J=4.3$ 、2.6 Hz、1H)、8.03–8.10 (m、1H)、8.20 (s、2H)、8.50 (dd、 $J=8.1$ 、1.2 Hz、1H)、8.66 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.88 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、9.24 (d、 $J=4.5$ Hz、1H)、11.25 (br s、1H)。

40

【2 9 5 0】

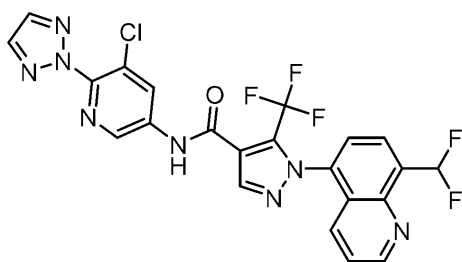
(実施例 3 9 7)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 3 9 7

【2 9 5 1】

50

【化 9 7 8】



【2 9 5 2】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ の質量計算値 534.1、 m/z 実測値 535.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.73–7.77 (m、1H)、7.79–8.12 (m、3H)、8.20 (s、2H)、8.26 (d、 $J=7.7$ Hz、1H)、8.64 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.87 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、9.17 (dd、 $J=4.3$ 、1.8 Hz、1H)、11.27 (br s、1H)。

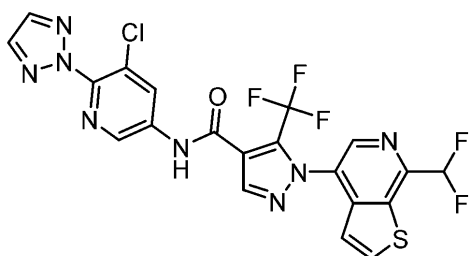
【2 9 5 3】

(実施例 398)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(ジフルオロメチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 398

【2 9 5 4】

【化 9 7 9】



【2 9 5 5】

LCMS (ESI) : $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ の質量計算値 540、 m/z 実測値 541 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.26–7.57 (m、1H)、7.32 (d、 $J=5.3$ Hz、1H)、8.20 (s、2H)、8.50 (d、 $J=5.7$ Hz、1H)、8.65 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.85–8.88 (m、2H)、11.27 (s、1H)。

【2 9 5 6】

(実施例 399)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(ジフルオロメチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 399

【2 9 5 7】

10

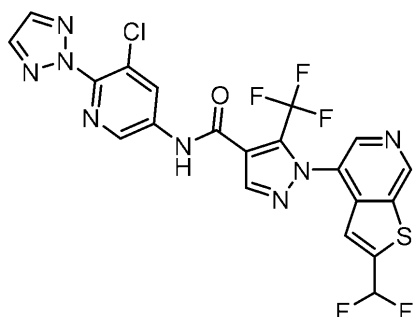
20

30

40

50

【化 980】



10

【2958】

LCMS (ESI) : $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ の質量計算値 540、 m/z 実測値 541.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.39–7.69 (m、2H)、8.19 (s、2H)、8.63 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.82 (s、1H)、8.86 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、9.61–9.75 (m、1H)、11.26 (br s、1H)。

【2959】

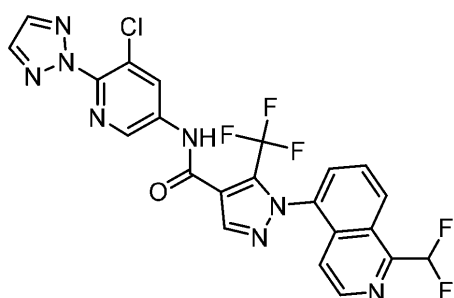
(実施例 400)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ジフルオロメチル)イソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 400

20

【2960】

【化 981】



30

【2961】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ の質量計算値 534.1、 m/z 実測値 535.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.28 (d、 $J=5.7$ Hz、1H)、7.55 (t、 $J=53.5$ Hz、1H)、8.04 (dd、 $J=8.5$ 、7.7 Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.25 (d、 $J=7.3$ Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.66–8.74 (m、3H)、8.87 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.28 (br s、1H)。

40

【2962】

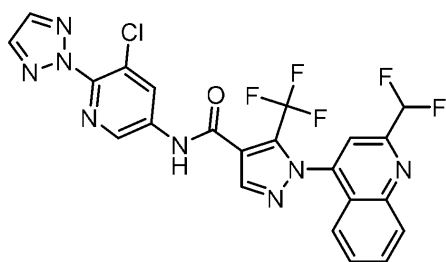
(実施例 401)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(ジフルオロメチル)キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 401

【2963】

50

【化 9 8 2】



【2 9 6 4】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ の質量計算値 534.1、 m/z 実測値 535.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.14–7.46 (m、2H)、7.89 (t、 $J=7.5$ Hz、1H)、8.06 (t、 $J=7.7$ Hz、1H)、8.20 (s、2H)、8.26 (s、1H)、8.35 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.68–8.73 (m、2H)、8.86–8.91 (m、1H)、11.27 (s、1H)。

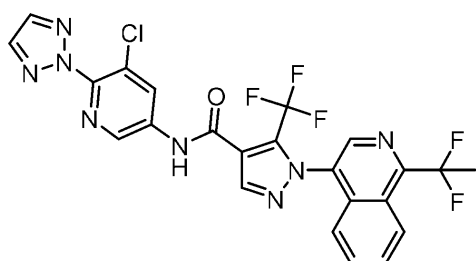
【2 9 6 5】

(実施例 402)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(1,1-ジフルオロエチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 402

【2 9 6 6】

【化 9 8 3】



【2 9 6 7】

LCMS (ESI) : $C_{23}H_{14}ClF_5N_8O$ の質量計算値 548.1、 m/z 実測値 549.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.31 (t、 $J=19.9$ Hz、3H)、7.38 (d、 $J=7.7$ Hz、1H)、7.95–8.01 (m、1H)、8.01–8.08 (m、1H)、8.17–8.27 (m、2H)、8.64 (s、1H)、8.63–8.67 (m、1H)、8.66 (br s、1H)、8.68 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.87 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.93 (s、1H)、11.30 (s、1H)。

【2 9 6 8】

(実施例 403)

1-(1-(アゼチジン-3-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 403

【2 9 6 9】

10

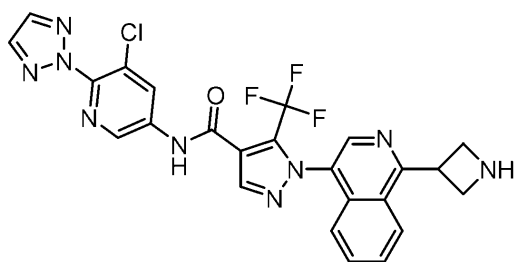
20

30

40

50

【化 9 8 4】

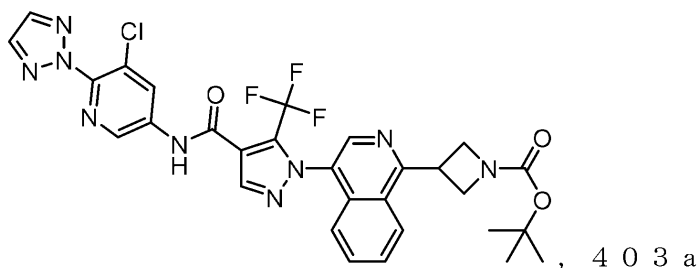


【2 9 7 0】

A. tert-ブチル 3-(4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、403a

【2 9 7 1】

【化 9 8 5】



【2 9 7 2】

1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)-トリフルオロ-ボラヌイド (boranuide) (289mg、1.1mmol)、N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (242mg、0.5mmol)、硝酸銀 (34mg、0.2mmol)、過硫酸アンモニウム (1141mg、5mmol)、及び TFA (0.0383mL、0.5mmol) の混合物を、密封管中のジオキサン (5mL) 及び水 (5mL) 中で攪拌した。反応物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 / 5% Na₂S₂O₃ 水溶液の1:1混合物に注ぎ、水層を DCM (×3) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm、30×150mm、移動相: 水中0.25% NH₄HCO₃ 溶液、MeOH) により精製して、化合物 403a (16mg、5%) を得た。LCMS (ESI): C₂₉H₂₅ClF₃N₉O₃ の質量計算値 639.2、m/z 実測値 640.2 [M+H]⁺。

【2 9 7 3】

B. 1-(1-(アゼチジン-3-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 403

【2 9 7 4】

10

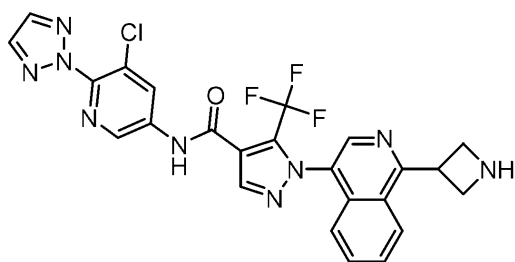
20

30

40

50

【化 9 8 6】



【2 9 7 5】

DCM (0.5 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (16 mg、0.025 mmol) 及び TFA (0.134 mL、1.75 mmol) の混合物を 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固した。反応混合物を水に注ぎ、 Na_2CO_3 の添加により塩基性化し、次いで DCM (2×) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm 、30×150 mm、移動相: 水中 0.25% NH_4HCO_3 溶液、 CH_3CN) により精製して、化合物 403 (7 mg、52%) を得た。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}$ の質量計算値 539.2、 m/z 実測値 540.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 4.11 (br t、 $J=8.1$ Hz、2H)、4.32 (br s、2H)、4.90 (quin、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.30 (d、 $J=7.3$ Hz、1H)、7.67–7.79 (m、2H)、7.96 (s、2H)、8.04 (d、 $J=7.7$ Hz、1H)、8.26 (s、1H)、8.55 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.61 (s、1H)、8.78 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)。

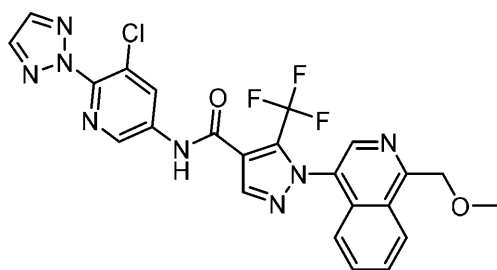
【2 9 7 6】

(実施例 404)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(メトキシメチル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 404

【2 9 7 7】

【化 9 8 7】



【2 9 7 8】

メトキシ酢酸 (135 mg、1.5 mmol)、N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (242 mg、0.5 mmol)、硝酸銀 (17 mg、0.1 mmol)、過硫酸アンモニウム (342 mg、1.5 mmol)、及び TFA (0.0383 mL、0.5 mmol) の混合物を、密封管中の DMSO (5 mL) 及び水 (5 mL) 中で撹拌した。反応物を室温で 16 時間撹拌した。追加のメトキシ酢酸 (135 mg、1.5 mmol)、硝酸銀 (17 mg、0.1 mmol)、及び過硫酸アンモニウム (342 mg、1.5 mmol) を添加

した。反応物を16時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、 Na_2CO_3 で塩基性化し、DCM (2×) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をPrep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm 、30×150 mm、移動相: 水中0.25% NH_4HCO_3 溶液、 CH_3CN) により精製した。純粋な画分を回収し、濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル中で攪拌し、固体を濾過により回収し、次いで乾燥して、化合物404 (21 mg、8%) を得た。LCMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ の質量計算値528.1、 m/z 実測値529.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.42 (s、3H)、5.10 (br s、2H)、7.28 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.82–7.91 (m、1H)、7.91–7.99 (m、1H)、8.19 (s、2H)、8.52 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.64 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.74 (s、1H)、8.87 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.28 (br s、1H)。

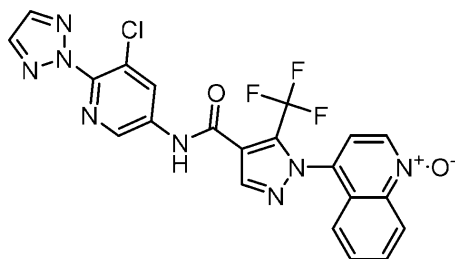
【2979】

(実施例405)

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン1-オキシド、化合物405

【2980】

【化988】



【2981】

DCM (150 mL) 中のN-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2425 mg、5 mmol) の溶液を室温で攪拌した。m-CPBA (1295 mg、7.5 mmol) を何回かに分けて添加した。攪拌を16時間継続した。追加のm-CPBA (1295 mg、7.5 mmol) を何回かに分けて添加した。攪拌を4時間継続した。追加のm-CPBA (1295 mg、7.5 mmol) を何回かに分けて添加した。攪拌を16時間継続した。反応混合物を100 mLの水に注ぎ、亜硫酸ナトリウム (4726 mg、37.7 mmol) で処理し、15分間攪拌した後、 NaHCO_3 (3150 mg、37.5 mmol) を添加した。攪拌を5分間継続した。DCM/MeOH (100 mL、90/10) を添加し、攪拌を10分間継続した。沈殿物を濾過により回収した。水層をDCM/MeOH (100 mL、90/10、3×) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。得られた残留物を CH_3CN 中で沸騰させ、冷却し、得られた沈殿物を濾過により回収し、次いで乾燥して、粗化合物405 (6.3 g、251%) を得て、これを次の工程で使用した。LCMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ の質量計算値500.1、 m/z 実測値501.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2982】

上記の実施例405に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

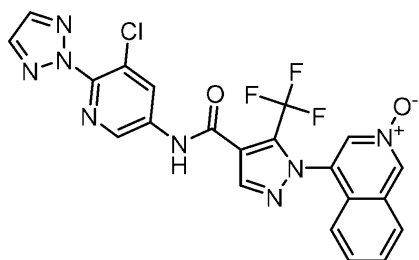
【2983】

(実施例406)

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン2-オキシド, 化合物406

【2984】

【化989】



10

【2985】

LCMS (ESI): $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 500.1、 m/z 実測値 501.1 $[M+H]^+$.

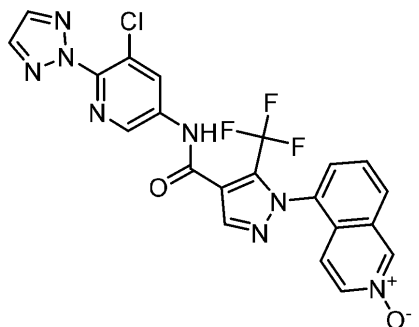
【2986】

(実施例407)

5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン2-オキシド, 化合物407

【2987】

【化990】



30

【2988】

LCMS (ESI): $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 500.1、 m/z 実測値 501.1 $[M+H]^+$.

【2989】

(実施例408)

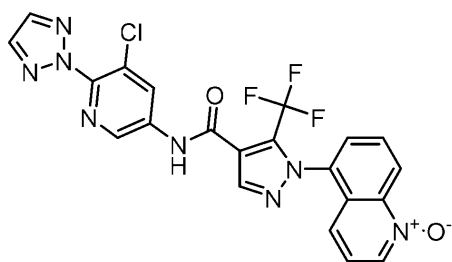
5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン1-オキシド, 化合物408

【2990】

40

50

【化 9 9 1】



【2 9 9 1】

LCMS (ESI) : $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 500.1、 m/z 実測値 501.1 $[M+H]^+$ 。

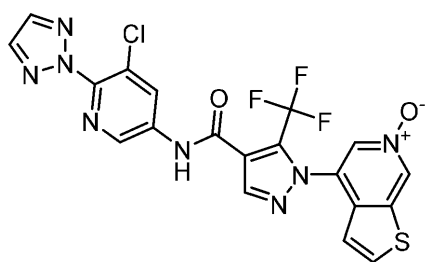
【2 9 9 2】

(実施例 409)

4-((4-((5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン6-オキシド, 化合物 409

【2 9 9 3】

【化 9 9 2】



【2 9 9 4】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{19}H_{10}ClF_3N_8O_2S$ 506、 m/z 実測値 507 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.05 (d、 $J=5.7$ Hz、1H)、8.18 (d、 $J=5.0$ Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.62 (s、1H)、8.67 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.77 (d、 $J=1.6$ Hz、1H)、8.86 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、9.36 (s、1H)、11.23 (s、1H)。

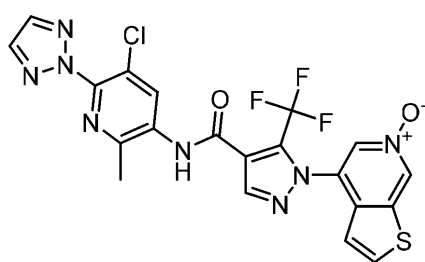
【2 9 9 5】

(実施例 410)

4-((4-((5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン6-オキシド, 化合物 410

【2 9 9 6】

【化 9 9 3】



【2 9 9 7】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{20}H_{12}ClF_3N_8O_2S_5$ 20、 m/z 実測値 521.1 $[M+H]^+$ 。

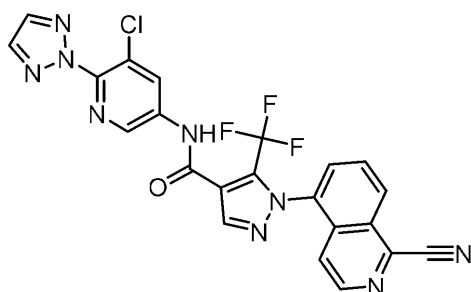
【2998】

(実施例 411)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-シアノイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 411

【2999】

【化994】



10

【3000】

THF (3 mL) 中の 5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン2-オキシド (501 mg、1 mmol)、トリメチルシリルシアニド (119 mg、1.2 mmol)、及び DBU (305 mg、2 mmol) の混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm 、50 x 150 mm、移動相: 水中 0.25% NH_4HCO_3 溶液、 CH_3CN) により精製して、化合物 411 (330 mg、65%) を得た。LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O_5$ 9.1、 m/z 実測値 510.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) δ ppm 7.50 (dd、 $J=5.7$ 、 0.8 Hz、1 H)、8.15 (dd、 $J=8.5$ 、 7.7 Hz、1 H)、8.19 (s、2 H)、8.32 (d、 $J=6.9$ Hz、1 H)、8.57 (dt、 $J=8.4$ 、 0.9 Hz、1 H)、8.64 (s、1 H)、8.68 (d、 $J=2.0$ Hz、1 H)、8.81-8.84 (m、1 H)、8.87 (d、 $J=2.4$ Hz、1 H)、11.26 (br s、1 H)。

20

30

【3001】

上記の実施例 411 に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

【3002】

(実施例 412)

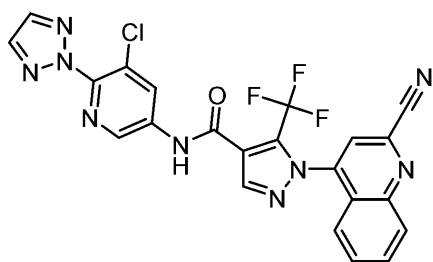
N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-シアノキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 412

【3003】

40

50

【化 9 9 5】



【3 0 0 4】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509.1、 m/z 実測値 510.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.44 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.97 (ddd、 $J=8.3$ 、7.1、0.8 Hz、1H)、8.12 (ddd、 $J=8.4$ 、7.2、1.4 Hz、1H)、8.20 (s、2H)、8.39 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.63 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.72 (s、1H)、8.87 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、11.29 (br s、1H)。

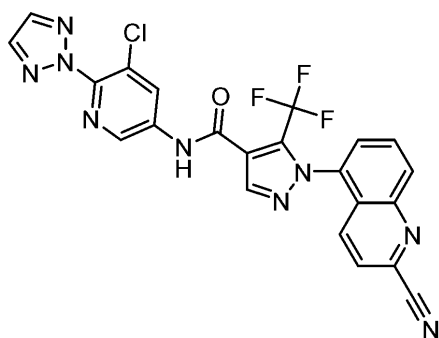
【3 0 0 5】

(実施例 4 1 3)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-シアノキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 4 1 3

【3 0 0 6】

【化 9 9 6】



【3 0 0 7】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509.1、 m/z 実測値 510.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 7.89-7.97 (m、1H)、8.14-8.19 (m、3H)、8.20 (s、2H)、8.44-8.51 (m、1H)、8.63 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.87 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.20 (br s、1H)。

【3 0 0 8】

(実施例 4 1 4)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-シアノイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 4 1 4

【3 0 0 9】

10

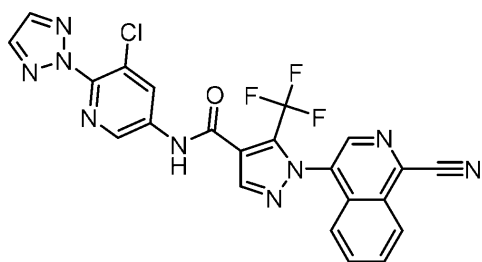
20

30

40

50

【化 9 9 7】



【3 0 1 0】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509.1、 m/z 実測値 510.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.47–7.55 (m, 1H)、8.08–8.17 (m, 2H)、8.20 (s, 2H)、8.44–8.53 (m, 1H)、8.68–8.74 (m, 2H)、8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、9.09 (s, 1H)、11.29 (br s, 1H)。

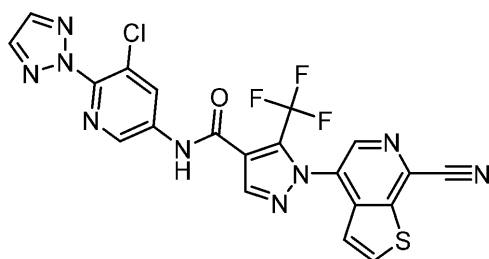
【3 0 1 1】

(実施例 415)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-シアノチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 415

【3 0 1 2】

【化 9 9 8】



【3 0 1 3】

LCMS (ESI) : $C_{20}H_9ClF_3N_9OS$ の質量計算値 515、 m/z 実測値 516 $[M+H]^+$ 。

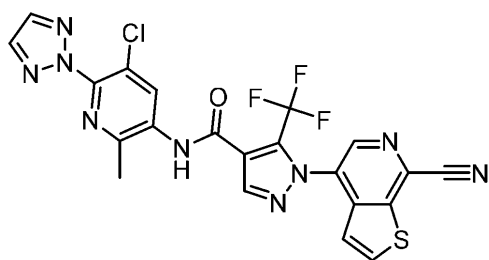
【3 0 1 4】

(実施例 416)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-シアノチエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 416

【3 0 1 5】

【化 9 9 9】



【3 0 1 6】

LCMS (ESI) : $C_{21}H_{11}ClF_3N_9OS$ の質量計算値 529、 m/z 実測値

530 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.57 (s, 3H)、7.43 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.19 (s, 2H)、8.44 (s, 1H)、8.58 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)。

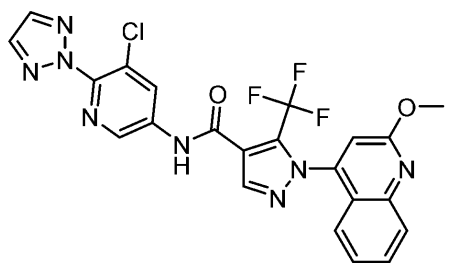
【3017】

(実施例417、実施例418、及び実施例419)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物417

【3018】

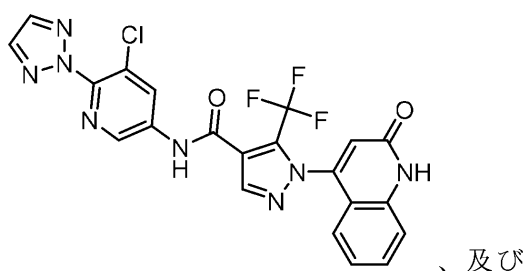
【化1000】



N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物418

【3019】

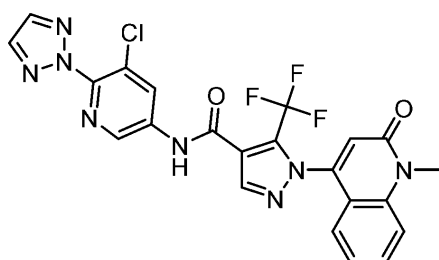
【化1001】



N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物419

【3020】

【化1002】



【3021】

MeOH (10 mL) 中の4-(4-((5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン1-オキシド (501 mg、1 mmol)、トシル無水物 (980 mg、3 mmol)、Na₂CO₃ (318 mg、3 mmol) の

混合物を室温で16時間攪拌した。DMF (10 mL) を攪拌した。追加のトシル無水物 (980 mg、3 mmol) 及び Na_2CO_3 (318 mg、3 mmol) を添加し、攪拌を16時間継続した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾液を濃縮した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm 、50×150 mm、移動相: 水中0.25% NH_4HCO_3 溶液、 CH_3CN) により精製して、化合物418 (73 mg、15%)、化合物419 (48 mg、9%)、及び化合物417 (80 mg、16%) を得た。

【3022】

化合物418. LCMS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ の質量計算値500.1、 m/z 実測値501.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.85 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H)、6.97 (s、1H)、7.24 (t、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、1H)、7.49 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H)、7.65 (t、 $J=7.7\text{ Hz}$ 、1H)、8.19 (s、2H)、8.64 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.3\text{ Hz}$ 、1H)、8.87 (d、 $J=2.3\text{ Hz}$ 、1H)、10.93 (br s、1H)；

10

化合物419. LCMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ の質量計算値514.1、 m/z 実測値515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.74 (s、3H)、6.89 (dd、 $J=8.1$ 、1.3 Hz、1H)、7.14 (s、1H)、7.34 (ddd、 $J=8.0$ 、7.0、1.2 Hz、1H)、7.73–7.76 (m、1H)、7.77–7.81 (m、1H)、8.19 (s、2H)、8.63 (s、1H)、8.67 (d、 $J=2.3\text{ Hz}$ 、1H)、8.85 (d、 $J=2.1\text{ Hz}$ 、1H)、11.24 (br s、1H)；

20

化合物417. LCMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ の質量計算値514.1、 m/z 実測値515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.09 (s、3H)、7.15 (dd、 $J=8.4$ 、1.0 Hz、1H)、7.52–7.56 (m、2H)、7.83 (ddd、 $J=8.4$ 、7.0、1.4 Hz、1H)、7.98 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H)、8.20 (s、2H)、8.65 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.3\text{ Hz}$ 、1H)、8.86 (d、 $J=2.3\text{ Hz}$ 、1H)、11.01 (br s、1H)。

30

【3023】

上記の実施例417に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

【3024】

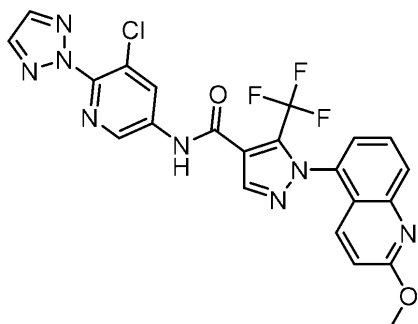
(実施例420)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物420

40

【3025】

【化1003】



10

【3026】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 514.1、 m/z 実測値 515.1。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 4.05 (s、3H)、7.17 (d、 $J=9.4$ Hz、1H)、7.47 (d、 $J=9.4$ Hz、1H)、7.70 (d、 $J=7.3$ Hz、1H)、7.83–7.92 (m、1H)、8.08 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.57 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.86 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、11.25 (br s、1H)。

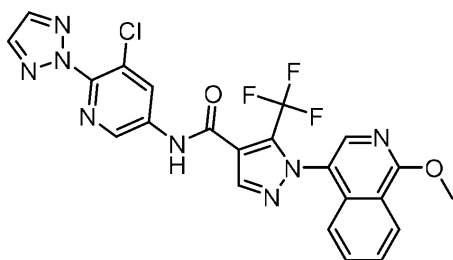
【3027】

(実施例 421)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 421

【3028】

【化1004】



30

【3029】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 514.1、 m/z 実測値 515.1。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 4.22 (d、 $J=1.2$ Hz、3H)、7.13 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.62–7.68 (m、1H)、7.69–7.76 (m、1H)、7.95 (d、 $J=1.2$ Hz、2H)、8.11 (s、2H)、8.22 (s、1H)、8.35 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.49–8.55 (m、1H)、8.73–8.79 (m、1H)。

40

【3030】

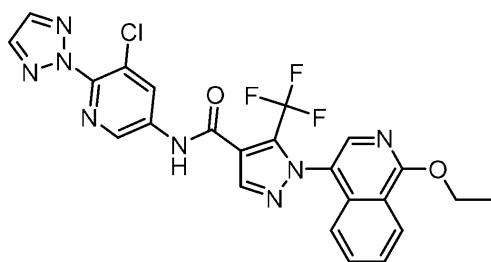
(実施例 422)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-エトキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 422

【3031】

50

【化1005】



【3032】

LCMS (ESI): $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 528.1、 m/z 実測値 529.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ ppm 1.56 (t、 $J=7.1$ Hz、3H)、4.67 (q、 $J=6.9$ Hz、2H)、7.12 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.60–7.68 (m、1H)、7.68–7.75 (m、1H)、7.96 (s、2H)、8.09 (s、1H)、8.23 (s、1H)、8.31 (br s、1H)、8.38 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、8.54 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.78 (s、1H)。

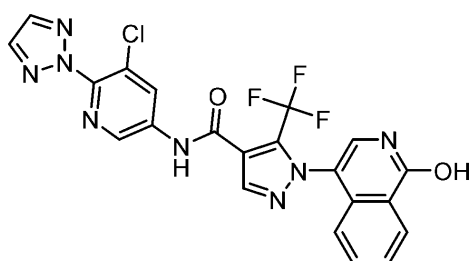
【3033】

(実施例 448)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 448

【3034】

【化1006】



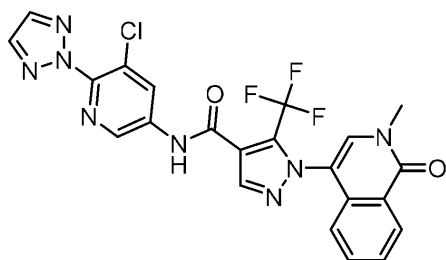
【3035】

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1000 mg、1.9 mmol)、iPrOH (30 mL)、及び水中 HCl 37% (15 mL) を 60°C で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物を 50 mL の DCM に溶解した。溶液を 50 mL の水に注いだ。混合物を Na_2CO_3 で塩基性化し、15 分間攪拌した。層を分離し、水層を DCM で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH 比 5/95) により精製して、化合物 448 (600 mg、62%) を得た。LCMS (ESI): $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 500.1、 m/z 実測値 501.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 6.78 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.58–7.65 (m、1H)、7.74–7.82 (m、1H)、7.86 (s、1H)、8.18 (s、2H)、8.29 (dd、 $J=8.1$ 、0.8 Hz、1H)、8.51 (s、1H)、8.67 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.84 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.53 (br s、1H)。

【3036】

(実施例 423)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物423
 【3037】
 【化1007】



10

【3038】

DMA (2 mL) 中の N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (190 mg、0.307 mmol、純度 81%)、Cs₂CO₃ (100 mg、0.307 mmol)、及びヨードメタン (43.6 mg、0.307 mmol) を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 20 mL の水に注いだ。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を 20 mL の水で洗淨し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm、50×150 mm、移動相: 水中 0.25% NH₄HCO₃ 溶液、CH₃CN) により精製した。純粋な画分を回収し、濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル中で攪拌し、固体を濾過により回収し、次いで濾別し、乾燥して、化合物 423 (155 mg、98%) を得た。LCMS (ESI): C₂₂H₁₄ClF₃N₈O₂ の質量計算値 514.1、m/z 実測値 515.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.60 (s、3H)、6.82 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.65 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.79 (t、J=7.1 Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.23 (s、1H)、8.34 (d、J=7.7 Hz、1H)、8.55 (s、1H)、8.67 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.86 (d、J=2.4 Hz、1H)、11.26 (br s、1H)。

20

30

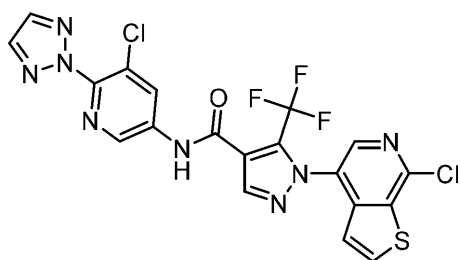
【3039】

(実施例 424)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 424

【3040】

【化1008】



40

【3041】

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリ

50

ジーン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン6-オキシド(2900mg、5.72mmol)及びPOCl₃(100mL)の混合物を60℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、150mLのDCMに溶解した。溶液を150mLの水に滴下して添加した。混合物をNa₂CO₃で塩基性化し、次いで15分間撹拌した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。有機層を乾燥させて、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH比2/98~95/5)により精製して、粗化合物(2.55mg、85%)を得た。粗化合物(150mg)の一部をPrep SF C(固定相:Chiralpak Daicel IC 20×250mm、移動相:CO₂、EtOH+0.4 iPrNH₂)により精製して、化合物424(104mg)を得た。LCMS(ESI):の質量計算値C₁₉H₉Cl₂F₃N₈OS524、m/z実測値525[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 7.29(d、J=5.3Hz、1H)、8.18(s、2H)、8.45(d、J=5.3Hz、1H)、8.61(s、1H)、8.64(s、1H)、8.67(d、J=2.4Hz、1H)、8.85(d、J=2.0Hz、1H)、11.27(br s、1H)。

【3042】

上記の実施例424に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

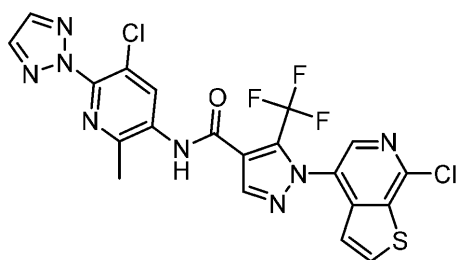
【3043】

(実施例426)

N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物426

【3044】

【化1009】



【3045】

LCMS(ESI):の質量計算値C₂₀H₁₁Cl₂F₃N₈OS538、m/z実測値539。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.57(s、3H)、7.31(d、J=5.3Hz、1H)、8.19(s、2H)、8.43-8.49(m、2H)、8.61(s、1H)、8.63(s、1H)、10.63(br s、1H)。

【3046】

(実施例427)

(R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物427

【3047】

10

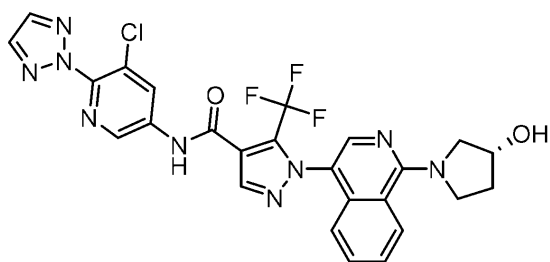
20

30

40

50

【化1010】



【3048】

DMSO (2 mL) 中の N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (250 mg、0.48 mmol)、(R)-3-ヒドロキシピロリジン (87 mg、0.96 mmol)、及び Cs₂CO₃ (314 mg、0.96 mmol) を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄ を入れて乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm、50 x 150 mm、移動相: 水中 0.25% NH₄HCO₃ 溶液、CH₃CN) により精製して、化合物 427 (90 mg、33%) を得た。LCMS (ESI): の質量計算値 C₂₅H₁₉ClF₃N₉O₂ 569.1、m/z 実測値 570.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.91-2.00 (m、1H)、2.00-2.11 (m、1H)、3.68 (br d、J=11.4 Hz、1H)、3.85 (ddd、J=10.8、7.9、2.8 Hz、1H)、4.10 (br d、J=10.2 Hz、2H)、4.39-4.48 (m、1H)、5.04 (d、J=3.3 Hz、1H)、6.92 (d、J=8.5 Hz、1H)、7.58 (t、J=7.7 Hz、1H)、7.71 (t、J=7.6 Hz、1H)、8.10 (s、1H)、8.19 (s、2H)、8.43 (d、J=8.5 Hz、1H)、8.50 (br s、1H)、8.67 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.85 (d、J=2.0 Hz、1H)、11.25 (br s、1H)。

【3049】

上記の実施例 427 に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

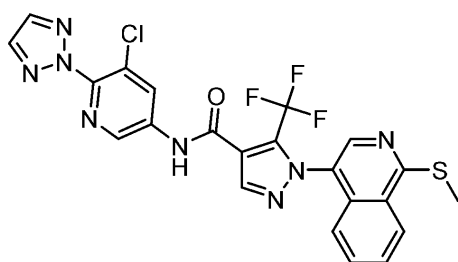
【3050】

(実施例 429)

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(メチルチオ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物 429

【3051】

【化1011】



【3052】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ 530.1、 m/z 実測値 531.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.76 (s、3H)、7.21 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.82–7.88 (m、1H)、7.91–7.97 (m、1H)、8.19 (s、2H)、8.34 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、8.60 (s、1H)、8.65 (s、1H)、8.68 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.85 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、11.27 (br s、1H)。

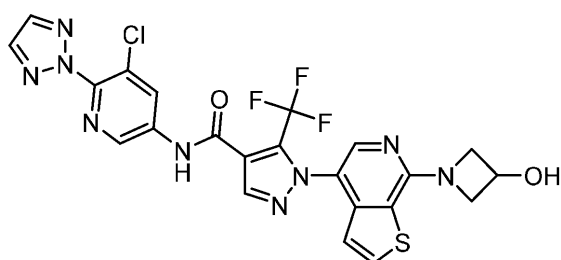
【3053】

(実施例430)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキアゼチジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物430

【3054】

【化1012】



【3055】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{22}H_{15}ClF_3N_9O_2S$ 561.1、 m/z 実測値 562 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 4.12 (dd、 $J=9.3$ 、4.4 Hz、2H)、4.55–4.62 (m、2H)、4.67 (br d、 $J=6.2$ Hz、1H)、5.82 (br s、1H)、6.94 (d、 $J=5.5$ Hz、1H)、8.07 (s、1H)、8.14 (d、 $J=5.3$ Hz、1H)、8.18 (s、2H)、8.48 (s、1H)、8.66 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.84 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.14 (br s、1H)。

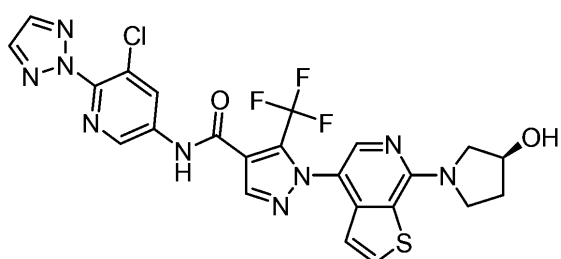
【3056】

(実施例431)

(S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物431

【3057】

【化1013】



【3058】

LCMS (ESI) : $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ の質量計算値 575、 m/z 実測値 576 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.93

−2.03 (m, 1H) 2.04−2.18 (m, 1H)、3.82 (br d、J=11.0 Hz、1H)、3.90−4.06 (m, 3H)、4.46 (br s、1H)、5.10 (d、J=3.7 Hz、1H)、6.87 (d、J=5.3 Hz、1H)、8.02 (s、1H)、8.11 (d、J=5.3 Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.47 (s、1H)、8.66 (d、J=2.4 Hz、1H)、8.84 (d、J=2.0 Hz、1H)、11.23 (br s、1H)。

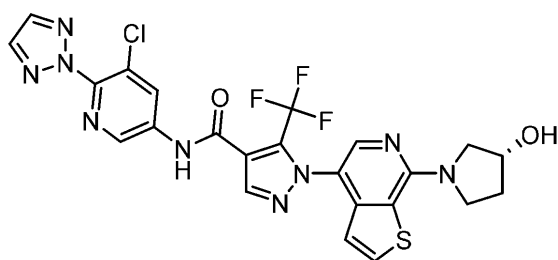
【3059】

(実施例432)

(R)−N−(5−クロロ−6−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル)ピリジン−3−イル)−1−(7−(3−ヒドロキシピロリジン−1−イル)チエノ[2, 3−c]ピリジン−4−イル)−5−(トリフルオロメチル)−1H−ピラゾール−4−カルボキサミド、化合物432

【3060】

【化1014】



【3061】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575.1、 m/z 実測値 576.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.93−2.03 (m, 1H)、2.04−2.21 (m, 1H)、2.10 (m、J=13.0、8.7、8.7、4.3 Hz、1H)、3.82 (br d、J=11.0 Hz、1H)、3.90−4.07 (m, 3H)、4.46 (br s、1H)、5.10 (br d、J=2.8 Hz、1H)、6.87 (d、J=5.3 Hz、1H)、8.02 (s、1H)、8.11 (d、J=5.3 Hz、1H)、8.19 (s、2H)、8.48 (s、1H)、8.66 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.85 (d、J=2.4 Hz、1H)、11.21 (br s、1H)。

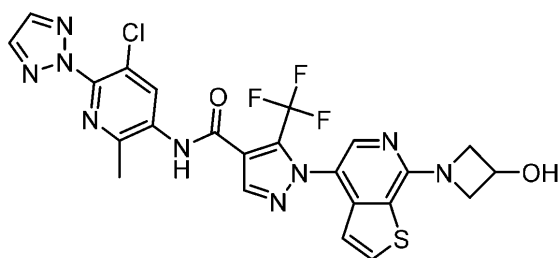
【3062】

(実施例433)

N−(5−クロロ−2−メチル−6−(2H−1, 2, 3−トリアゾール−2−イル)ピリジン−3−イル)−1−(7−(3−ヒドロキアゼチジン−1−イル)チエノ[2, 3−c]ピリジン−4−イル)−5−(トリフルオロメチル)−1H−ピラゾール−4−カルボキサミド、化合物433

【3063】

【化1015】



【3064】

LCMS (ESI) : $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ の質量計算値 575.1、 m/z

実測値 576.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.57 (s, 3H)、3.33 (dd, J=10.4, 9.2 Hz, 1H)、4.13 (br dd, J=8.5, 4.5 Hz, 2H)、4.58 (br t, J=7.5 Hz, 2H)、4.65–4.73 (m, 1H)、6.97 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、8.14 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.19 (s, 2H)、8.43 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)。

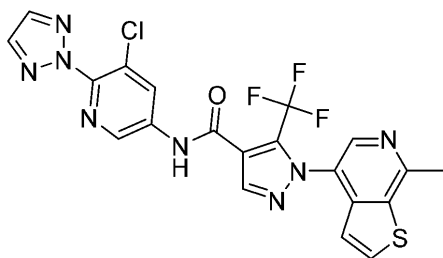
【3065】

(実施例 434)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-メチルチエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 434

【3066】

【化1016】



【3067】

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-クロロチエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (131 mg, 0.25 mmol)、メチルボロン酸 (60 mg, 1 mmol)、及び K₃PO₄ (212 mg, 1 mmol) をジオキサン (20 mL) 及び水 (3 mL) に懸濁した。PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (20.5 mg, 0.025 mmol) を添加し、窒素ガスを反応混合物を通して15分間バブリングし、次いで100℃で一晩加熱した。反応混合物を20 mLの水に注ぎ、酢酸エチル (3×) で抽出し、有機層を10 mLの水で洗浄した。次いで、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をPrep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30×150 mm, 移動相: 水中0.25% NH₄HCO₃ 溶液、CH₃CN) により精製して、化合物 434 (15 mg, 12%) を得た。LCMS (ESI): C₂₀H₁₂ClF₃N₈O S の質量計算値 504.1、m/z 実測値 505.1 [M+H]⁺。

【3068】

上記の実施例 434 に記載の手順に従い、かつ、当業者に容易に理解されるように、必要又は所望に応じて、適切な試薬、出発物質、及び精製方法を選択及び置換し、並びに反応温度、時間、及び他の変数又はパラメーターを調節することにより、下記の化合物を調製した。

【3069】

(実施例 435)

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(7-シクロプロピルチエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 435

【3070】

10

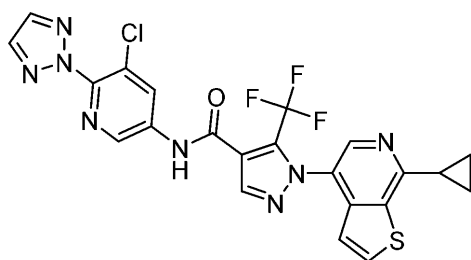
20

30

40

50

【化1017】



【3071】

LCMS (ESI) : $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ の質量計算値 530.1、 m/z 実測値 531 $[M+H]^+$ 。

【3072】

Prep SFC (固定相: Chiralpak Diacel AD 20×250 mm、移動相: CO_2 、0.1% トリエチルアミンを含む EtOH) を用いてエナンチオマーを分離することによって、以下の化合物を調製した。純粋な画分を回収し、濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテル中で攪拌し、固体を濾過により回収し、次いで乾燥して、純粋なエナンチオマーを得た (立体中心は任意選択で割り当てられる)。

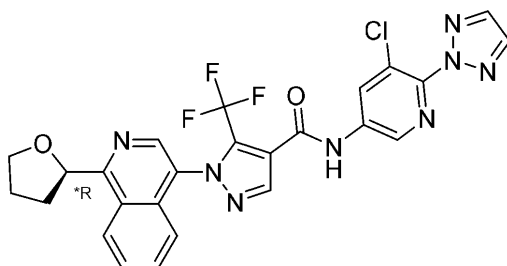
【3073】

(実施例 436)

(*R) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 436

【3074】

【化1018】



【3075】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554.1、 m/z 実測値 555.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.01–2.18 (m、2H)、2.31–2.43 (m、1H)、2.56–2.71 (m、1H)、3.60 (spt、 $J=6.0$ Hz、1H)、3.89–4.05 (m、2H)、5.82 (t、 $J=6.9$ Hz、1H)、7.26 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.83–7.89 (m、1H)、7.90–7.97 (m、1H)、8.19 (s、2H)、8.61–8.66 (m、2H)、8.69 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.74 (s、1H)、8.87 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)。

【3076】

(実施例 437)

(*S) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 437

【3077】

10

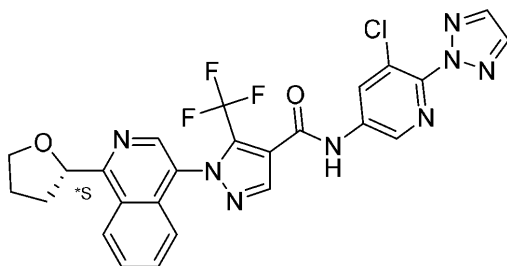
20

30

40

50

【化1019】



【3078】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554.1、 m/z 実測値 555.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01–2.20 (m, 2H)、2.31–2.42 (m, 1H)、2.54–2.72 (m, 1H)、3.55–3.68 (m, 1H)、3.89–4.08 (m, 2H)、5.82 (t, $J=6.9$ Hz, 1H)、7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.83–7.89 (m, 1H)、7.90–7.98 (m, 1H)、8.19 (s, 2H)、8.61–8.66 (m, 2H)、8.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

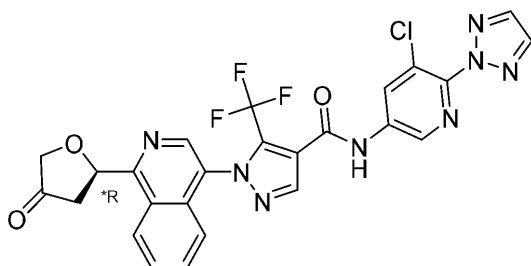
【3079】

(実施例438)

(*R)–N–(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)–1–(1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)–5–(トリフルオロメチル)–1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物438

【3080】

【化1020】



【3081】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568.1、 m/z 実測値 569 $[M+H]^+$ 。

【3082】

(実施例439)

(*S)–N–(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)–1–(1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)–5–(トリフルオロメチル)–1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物439

【3083】

10

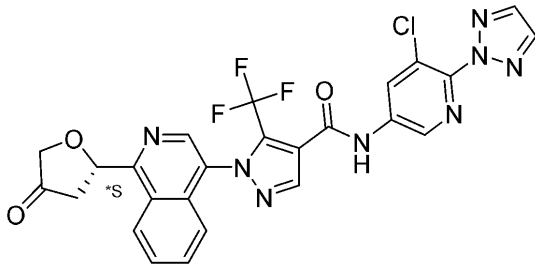
20

30

40

50

【化 1 0 2 1】



【3 0 8 4】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568.1、 m/z 実測値 569 $[M+H]^+$ 。

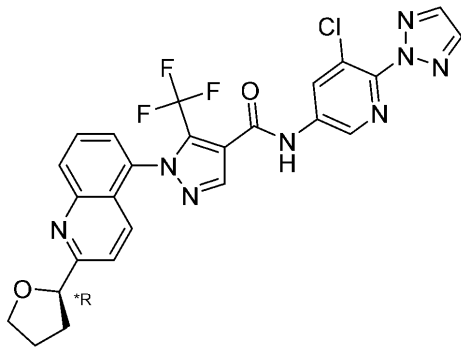
【3 0 8 5】

(実施例 440)

(*R) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 440

【3 0 8 6】

【化 1 0 2 2】



【3 0 8 7】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554.1、 m/z 実測値 555.1 $[M+H]^+$ 。

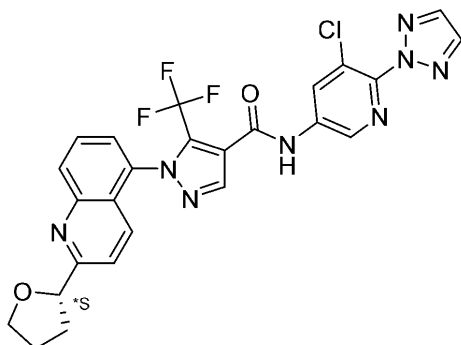
【3 0 8 8】

(実施例 441)

(*S) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 441

【3 0 8 9】

【化 1 0 2 3】



【3 0 9 0】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554.1、 m/z 実測値 555.2 $[M+H]^+$ 。

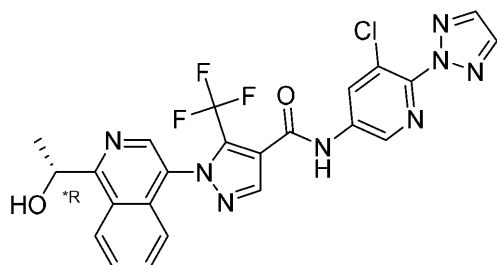
【3091】

(実施例 442)

(*R) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 442

【3092】

【化1024】



10

【3093】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528.1、 m/z 実測値 529.2 $[M+H]^+$ 。

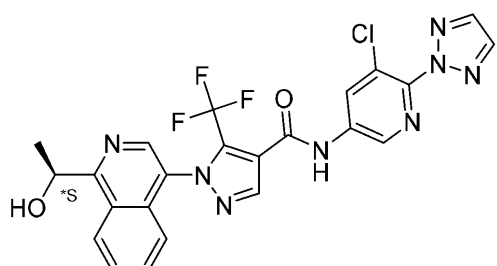
【3094】

(実施例 443)

(*S) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 443

【3095】

【化1025】



30

【3096】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528.1、 m/z 実測値 529.1 $[M+H]^+$ 。

【3097】

(実施例 444)

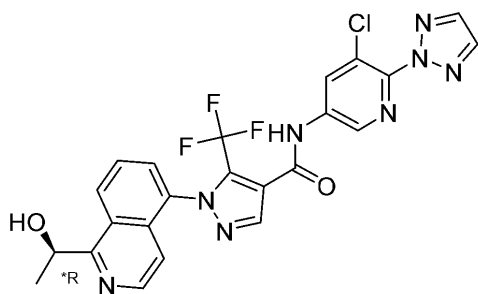
(*R) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル) - 5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド, 化合物 444

【3098】

40

50

【化1026】



10

【3099】

LCMS (ESI) : の質量計算値 $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528.1、 m/z 実測値 529 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.62 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)、5.52–5.74 (m、2H)、6.93 (d、 $J=6.1$ Hz、1H)、7.88 (m、 $J=8.5$ 、7.7 Hz、1H)、8.09 (d、 $J=6.9$ Hz、1H)、8.20 (s、2H)、8.53 (d、 $J=6.1$ Hz、1H)、8.61 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.88 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.18–11.52 (m、1H)、11.29 (s、1H)。

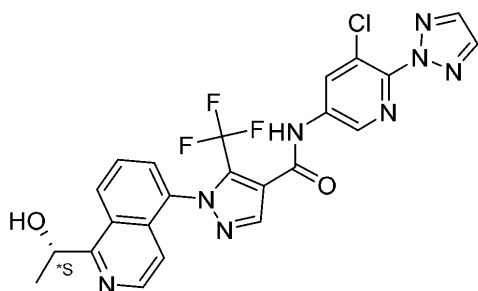
【3100】

(実施例445)

(*S)–N–(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、化合物445

【3101】

【化1027】



30

【3102】

LCMS (ESI) : $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ の質量計算値 528.1、 m/z 実測値 529。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.62 (d、 $J=6.5$ Hz、3H)、5.52–5.74 (m、2H)、6.93 (d、 $J=6.1$ Hz、1H)、7.88 (m、 $J=8.5$ 、7.7 Hz、1H)、8.09 (d、 $J=6.9$ Hz、1H)、8.20 (s、2H)、8.53 (d、 $J=6.1$ Hz、1H)、8.61 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.88 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、11.18–11.52 (m、1H)、11.29 (s、1H)。

40

【3103】

生物学的実施例

インビトロアッセイには、細胞形態、タンパク質発現、及び／若しくは細胞毒性、酵素阻害活性の測定、並びに／又は、本発明の化合物による細胞の処置の後に起こる機能的結果を測定するアッセイが挙げられる。代替的又は付加的なインビトロアッセイを使用して、細胞内でタンパク質又は核酸分子に結合する阻害薬の能力を定量することができる。

【3104】

50

阻害薬の結合は、結合前の阻害薬に放射線標識付けを行うこと、阻害薬／標的分子複合体を単離すること、及び、放射線標識結合の量を決定することによって、測定することができる。代替的に又は付加的に、阻害薬の結合は、既知の放射性リガンドに結合している精製タンパク質又は核酸と共に新規阻害薬をインキュベーションする、競合実験を行うことにより、決定することができる。MAL T 1 阻害剤としての本発明の式 (I) の化合物をアッセイするための例示的なシステムの詳細な条件は、下記の生物学的実施例に記載されている。

【3105】

そのようなアッセイは、例示にすぎず、本発明の範囲を限定することは意図されない。当業者であれば、従来のアッセイを改変して、本明細書に記述される化合物及び／又は組成物の活性を比較評価するか又は別の方法で特徴付けるために採用可能な同等のアッセイ又は他のアッセイを開発できることが理解されよう。

【3106】

インビトロアッセイ

生物学的実施例 1

MAL T 1 生化学的プロテアーゼアッセイ

MAL T 1 プロテアーゼ活性を、基質としてのテトラペプチド及びバキュロウイルス感染昆虫細胞から精製した全長MAL T 1 タンパク質 (Strep-MAL T 1 (1-824)-His) を使用して、インビトロアッセイで評価した。テトラペプチドLR SR はAMC (7-アミノ-4-メチルクマリン) と結合し、MAL T 1 プロテアーゼ (SM Biochemicals) に対する消失 (quenched) 蛍光基質を提供する。アルギニン残基からのAMCの開裂は、460 nmで測定されるクマリン蛍光の増加をもたらす (励起355 nm)。最終アッセイ緩衝液は、10 nMのFL MAL T 1 タンパク質、200 μMのAc-LR SR-AMC、50 mm Tris (pH 7.5)、0.6 Mクエン酸塩、1 mM DTT、1 mM EDTA、0.05% BSA、及び1.5% DMSOからなるものであった。試験化合物を、黒色384プロキシプレート (Perkin Elmer) の1ウェル当たり、100% DMSO中50 nLでスポッティングした (spotted)。試験化合物濃度は、11希釈工程 (1:3) を用いて、30 μM~0.5 nMの範囲であった。バックグラウンドシグナルは、低対照 (LC) として機能する酵素を含まないアッセイ緩衝液を含有する対照ウェルから測定した。酵素との反応を用いたが化合物処理せずに、高対照 (HC) 値を生成した。化合物をMAL T 1 酵素とともに室温で50分間プレインキュベートした。続いて基質を添加し、Labsystems fluoroskanで励起355 nm及び発光460 nmで蛍光を測定して、時間0を決定した。続いて、反応物を室温で4時間インキュベートし、蛍光を測定した。IC₅₀ 計算のため、4時間の時点から時点0を減算して、化合物の任意の潜在的な自己蛍光を補正した。4時間のインキュベーション期間中、酵素反応は線形であった。基質Ac-LR SR-AMCの特性評価により、200 μMでのミカエリス定数K_Mを決定した。

【3107】

以下の式を用いてIC₅₀ 値を計算した (Zプライムは>0.5であるべきである)。

LC = 低対照値の中央値

= 低対照: 細胞なしの反応

HC = 高対照値の中央値

= 高対照: 化合物なしでの細胞との反応

効果% = $100 - [(試料 - LC) / (HC - LC) \times 100]$

%対照 = $(試料 / HC) \times 100$

%対照最小値 (%Controlmin) = $(試料 - LC) / (HC - LC) \times 100$

最適曲線を、%対照最小対試験化合物濃度のプロットに対する最小二乗法により適合させた。これから、IC₅₀ 値 (50%阻害を引き起こす阻害濃度) を得ることができる。ヒル (Hill) 係数に関するプロットの傾きの推定値も得た。

【3108】

IC₅₀ 計算：

【3109】

【数3】

$$\text{データ}_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + \exp(-\text{ヒル} * (LCONC_i - IC_{50}))} + \varepsilon_i$$

あり

UB = 上限値 (upper bound)

LB = 下限値 (lower bound)

10

【3110】

「Lexis Dose Response Curve Fitting」バージョン
1.0. で使用。得られたデータを表2に示す。

【3111】

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 2.

化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)	化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)
1	0.389	227	1.148
2	0.012	228	1.122
3	0.191	229	1.122
4	0.200	230	1.072
5	0.214	231	0.891
6	0.091	232	0.891
7	0.041	233	0.871
8	0.013	234	0.851
9	0.065	235	0.776
11	0.977	236	0.724
12	4.073	237	0.676
13	6.026	238	0.676
14	4.571	239	0.661
15	4.169	240	0.631
16	0.724	241	0.562
17	0.141	242	0.437
18	2.291	243	0.417
19	0.229	244	0.398
20	9.550	245	0.389
21	1.445	246	0.380
22	0.661	247	0.347
23	0.089	248	0.331
24	0.074	249	0.331
25	0.072	250	0.316
26	0.631	251	0.302
27	0.035	252	0.282
28	0.068	253	0.282
29	2.455	254	0.282
30	5.012	255	0.275
31	8.913	256	0.240
32	0.019	257	0.234
33	1.096	258	0.229
34	0.009	259	0.219
35	0.813	260	0.204
36	0.063	261	0.195
37	1.445	262	0.191
38	0.020	263	0.191
39	0.759	264	0.166
40	0.048	265	0.166
41	0.891	266	0.158
42	0.162	267	0.155
43	0.060	268	0.155
44	0.083	269	0.155
45	0.398	270	0.145
46	0.056	271	0.145
47	0.011	272	0.145
48	0.631	273	0.145
49	0.155	274	0.141
50	0.020	275	0.138
51	0.045	276	0.138
52	0.035	277	0.132
53	0.100	278	0.129
54	0.275	279	0.126
55	0.182	280	0.126
56	0.257	281	0.123
57	0.043	282	0.123
58	0.141	283	0.123
59	0.031	284	0.120

【3 1 1 2】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

(表 2 の続き)

化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)	化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)
60	11.482	285	0.112
61	0.102	286	0.110
62	0.059	287	0.095
63	0.295	288	0.095
64	1.148	289	0.091
65	0.060	290	0.081
66	0.069	291	0.081
67	2.042	292	0.079
68	0.151	293	0.076
69	0.060	294	0.076
70	0.479	295	0.074
71	1.585	296	0.072
72	0.407	297	0.251
73	0.724	298	1.349
74	0.372	299	0.105
75	27.542	300	4.169
76	8.318	301	0.141
77	0.417	302	0.054
78	0.055	303	0.282
79	0.098	304	0.062
80	0.724	305	0.062
81	0.123	306	0.058
82	0.676	307	0.058
83	0.034	308	0.058
84	0.214	309	0.055
85	0.132	310	0.052
86	0.071	311	0.050
87	0.141	312	0.049
88	0.107	313	0.043
89	0.041	314	0.039
90	0.021	315	0.033
91	0.015	316	0.037
92	0.019	317	0.065
93	0.060	318	0.083
94	0.019	319	0.107
95	0.117	320	0.069
96	0.759	321	0.021
97	0.209	322	0.214
98	0.200	323	0.174
99	0.011	324	0.117
100	0.037	325	0.055
101	2.692	326	0.045
102	0.042	327	0.079
103	1.514	328	2.570
104	0.204	329	0.661
105	0.058	330	0.646
106	0.447	331	0.501
107	1.288	332	0.417
108	0.023	333	0.245
109	0.010	334	0.417
110	0.019	335	0.174
111	0.010	336	0.214
112	0.017	337	0.141
113	0.011	338	0.058
114	0.011	339	0.117
115	0.012	340	0.209
116	0.015	341	0.025
117	0.013	342	0.115

【3 1 1 3】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

(表 2 の続き)

化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)	化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)
118	0.015	343	0.020
119	0.013	344	1.230
120	0.030	345	0.093
121	0.022	346	0.275
122	0.013	347	0.933
123	0.013	348	0.195
124	0.020	349	13.490
125	0.013	350	1.259
126	0.015	351	0.068
127	0.015	352	0.044
128	0.016	353	0.115
129	0.016	354	0.052
130	0.017	355	0.010
131	0.017	356	0.123
132	0.019	357	0.977
133	0.019	358	0.019
134	0.020	359	0.028
135	0.021	360	2.692
136	0.021	361	12.303
137	0.023	362	0.138
138	0.023	363	26.303
139	0.023	364	0.098
140	0.024	365	0.060
141	0.025	366	8.913
142	0.026	367	0.110
143	0.026	368	0.331
144	0.028	369	0.155
145	0.028	370	0.107
146	0.032	371	0.069
147	0.030	372	1.995
148	0.032	373	0.138
149	0.029	374	0.087
150	0.008	375	0.355
151	0.214	376	0.024
152	0.018	377	0.457
153	0.012	378	0.447
154	0.019	379	0.501
155	0.019	380	0.447
156	0.022	381	4.898
157	0.023	382	0.331
158	0.074	383	10.000
159	0.105	384	5.888
160	0.389	385	0.054
161	0.282	386	0.107
162	0.363	387	0.030
163	0.224	388	1.995
164	0.282	389	0.186
165	0.245	390	0.102
166	0.229	391	0.007
167	0.110	392	0.026
168	0.107	393	0.012
169	0.072	394	0.095
170	0.135	395	3.467
171	0.071	396	0.447
172	0.069	397	0.214
173	0.059	398	0.060
174	0.059	399	0.316
175	0.047	400	0.209

【3 1 1 4】

10

20

30

40

【表 3 - 4】

(表 2 の続き)

化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)	化合物番号	MALT1__生化学活性 (Ac-LRSR-amc)IC50(μM)
176	0.045	401	0.056
177	0.044	402	0.178
178	0.042	403	0.871
179	0.042	404	0.091
180	0.026	405	0.044
181	0.038	406	0.076
182	0.035	407	0.021
183	0.035	408	0.112
184	0.032	409	2.291
185	0.018	410	0.071
186	0.380	411	0.033
187	0.178	412	0.022
188	0.115	413	0.288
189	0.078	414	0.019
190	0.170	415	0.054
191	0.036	416	2.570
192	0.025	417	0.174
193	0.041	418	0.550
194	0.076	419	0.015
195	0.324	420	0.010
196	3.162	421	0.020
197	0.015	422	0.011
198	0.026	423	0.054
199	0.110	424	0.072
200	0.040	425	0.389
201	0.028	426	0.013
202	0.051	427	0.009
203	0.162	428	0.011
204	0.035	429	0.030
205	0.195	430	0.013
206	1.738	431	0.017
207	0.331	432	0.098
208	0.316	433	0.170
209	0.224	434	0.214
210	0.072	435	0.170
211	0.035	436	1.318
212	10.965	437	1.778
213	10.000	438	0.071
214	6.026	439	0.178
215	5.754	440	1.585
216	5.370	441	0.977
217	4.898	442	0.062
218	3.467	443	0.013
219	2.692	444	0.058
220	2.138	445	0.079
221	2.042	446	0.032
222	1.698	447	0.447
223	1.698	448	1.288
224	1.660	449	0.023
225	1.230	450	0.010
226	1.202		

【3115】

生物学の実施例 2

Jurkat細胞におけるPMA誘導IL2産生

Jurkat細胞を10%ウシ胎児血清、10mMH EPES、100単位/mLのペニシリン及び100μg/mLのストレプトマイシンを含有する完全RPMI1640培地中で保持した。アッセイ前に、化合物をDMSO中で2~4倍連続希釈した。各ウェル中の10μLの体積のDMSO希釈化合物を240μLのRPMI1640完全培地に更に希釈した。Jurkat細胞を1200RPMで5分間の遠心分離により採集し、RPMI1640培地で1回洗浄し、新鮮な完全RPMI1640培地に1.25×10⁶

個の細胞/mLの濃度で懸濁した。160 μ Lの体積のJurkat細胞 (2×10^5 個の細胞)を96ウェルプレート-底プレートの各ウェルに播種した。RPMI 1640完全培地中の20 μ Lの体積の希釈化合物を各ウェルに添加し、Jurkat細胞とともに5%CO₂インキュベーター中で37℃で30分間インキュベートした。RPMI 1640完全培地中の20 μ Lの体積の希釈PMA/イオノマイシン(それぞれ81 μ M/1.3 μ M、ebioscience、カタログ番号00-4970-93)を各ウェルに添加した。5%CO₂インキュベーター中で37℃で20時間インキュベートした後、上清を採集した。ELISA (IL2 Duo set、R&D Systems、カタログ番号DY202)によって、IL-2濃度を評価した。450 nmでの比色強度をSpectramaxプレートリーダーにより読み取り、Softmax Proソフトウェアで分析した。Cell Titer Gloキット (Promega、カタログ番号G7571)により、Victor Luminescenceリーダー (Perkin ElmerによるVictor 3V 4202938)を用いて、細胞生存率を評価した。

10

【3116】

得られたデータを表3に示す。

【3117】

生物学的実施例3

ヒトIL6/IL10 Mesoscaleアッセイ

NF κ Bシグナル伝達は、IL6及びIL10を含む複数のサイトカインの分泌を調節する。TMD8又はOCI-LY3 ABC-DLBC細胞によるサイトカインIL6及びIL10の分泌をmesoscaleアッセイを用いて測定した。MALT1又はBTK阻害剤によるNF κ Bシグナル伝達の阻害は、IL6/10分泌の減少をもたらす。

20

【3118】

TMD8又はOCI-LY3細胞を、10%ウシ胎児血清 (HyClone)、1mMピルビン酸ナトリウム (Invitrogen)、2mM L-グルタミン (Sigma Aldrich)、及び1%PenStrep (Sigma Aldrich)を補充したRPMI-1640 (Sigma Aldrich)中で増殖させた。細胞継代数は30を超えるべきではない。細胞は培養中に1mL当たり50~250万細胞に維持すべきであり、細胞には新鮮な50 μ M β -メルカプトエタノールを2~3日毎に補充すべきである。mesoscaleアッセイ中に、 β -メルカプトエタノールを使用しなかった。

30

【3119】

Mesoscaleアッセイでは、透明な底部を有する黒着色96ウェルプレート (Corning #3904)に1ウェル当たり、100,000個のTMD8又はOCI-LY3細胞を播種し、試験化合物を15 μ M~58.6 nM (最終DMSO濃度0.3%)の範囲の9希釈工程 (1:2)で添加した。DMSO対照ウェルを用いて、最大シグナル (高対照 (HC))を決定した。30 nM~131 pMの用量範囲 (1:2の9希釈)のBTK阻害剤RN486による処理はNF κ B経路阻害の陽性対照として機能し、この処理を用いて最大阻害 (低対照 (LC))を決定した。化合物及び細胞を37℃及び5%CO₂で24時間インキュベートした (アッセイ体積は150 μ Lである)。24時間のインキュベーション後、50 μ Lの上清をMSDプレート (V-Plex Proinflammation Panel 1 (ヒト)キット、Mesoscale (MSD))に移し、室温で激しく振盪しながら (600 rpm) 2時間インキュベートした。インキュベート後、プレートをPBS+0.05%Tween-20及び25 μ Lの検出抗体溶液 (希釈液3 (MSD)中のIL6及びIL10抗体)で3回洗浄し、続いて、室温で激しく振盪しながら (600 rpm) 2時間インキュベートした。PBS+0.05%Tween-20で3回洗浄した後、プレートを150 μ Lの2 $\times$ Read緩衝液Tとともにインキュベートし、SECTORイメージャ上で読み取った。得られたデータを表3に示す。

40

【3120】

50

【表 4 - 1】

表 3.

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
1					0.31
2	0.052	0.028			0.059
3	0.219	0.138			0.16
4	0.339	0.214			0.36
5	0.282				0.14
6	0.112				0.023
7	0.166				0.13
8	0.032				0.0052
9	0.195				0.039
11	約13.5				0.68
16	1.479				
17	0.794				0.17
19	1.950				0.41
21	>15				
22	>15				1.86
23	0.107				0.81
24	0.093	0.129			0.74
25	0.174				0.21
26	0.575				0.79
27	0.105				
28	0.141				0.2
32	0.017	0.014			0.002
33	7.413	1.047			
34	約0.011	0.007			0.016
35	6.026	2.884			3.24
36	0.135	0.141			0.27
38	0.046	0.014			0.021
39	1.950	0.955			1.97
40	0.030	0.035			0.095
41	約2.09	0.851			0.30
42	0.117	約0.11			0.011
43	0.102	0.081			0.054
45	0.355	0.204			0.073
46	約0.046	0.032			0.022
47	約0.048	約0.01			0.009
48	約0.83	約2.14			0.45
49	約0.083	0.076			0.018
50	0.107	0.047			0.031
51	0.062	0.126			0.096
52	0.079	0.091			0.13
53	0.200	0.240			0.38
54	0.110	0.269			0.37
55	約0.093	0.195			0.13
56	0.490	0.275			
57	0.081	0.085			
58	0.331	0.288			

【3 1 2 1】

10

20

30

40

50

【表 4－2】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
59	0.068	0.074			
61	0.263	0.224			
62	0.112	0.085			
63	2.042	1.445			
65	0.282	0.120			
66	0.331	0.132			
68	0.417	0.257			
69	0.058	0.063			
70	1.096	0.891			
72	0.851	1.380			
73	0.417	0.339			
74	1.380	1.380			
78	0.081	0.112			
79	約0.34	0.251			
81	0.135	0.138			
82	0.240	0.295			
83	0.032	0.043			
84	0.148	0.355			
85	0.095	0.120			
86	0.037	0.148			
87	0.251	0.324			
88	0.331	0.209			
89	0.074	0.095			
90	0.098	0.135			
91	0.151	0.155			
92	0.102	0.132			
93	0.447	0.501			
94	0.089	0.105			
95	0.646	0.302			
96	1.047	0.676			
97	0.575	0.257			
98	0.468	0.417			
99	0.068	0.047			
100	0.251	0.155			
102	0.110	0.186			
103	>15	>15			
104	>15	>15			
105	0.851	0.813			
106	1.259	0.617			
107	3.467	1.175			
108	>0.302	>0.302			
109			0.028	0.031	
110			0.025	0.024	
111			0.107	0.089	
112			0.115	0.098	
113			0.170	0.079	

【3 1 2 2】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
114			0.034	0.029	
115	0.054	0.046	0.013	0.010	
116	0.013	0.025	0.018	0.018	
117			0.012	0.012	
118			0.017	0.012	
119			0.072	0.040	
120	0.102	0.085			
121			0.058	0.050	
122			0.052	0.056	
123	0.389	0.182			
124	0.021	0.015			
125			0.046	0.024	
126	0.021	0.043			
127			0.029	0.026	
128	0.095	0.105	0.027	0.036	
129	0.120	0.123	0.018	0.014	
130	0.214	0.166			
131	0.056	0.021			
132			0.141	0.095	
133	0.126	0.054			
134	0.058	0.046			
135			0.098	0.083	
136	0.045	0.031			
137	0.170	0.200	0.026	0.017	
138	0.245	0.126			
139			0.050	0.036	
140	0.072	0.028			
141	0.051	0.039			
142	0.107	0.017			
143	0.098	0.056			
144	0.052	0.049			
145	0.126	0.047			
146	0.331	0.132			
147	0.200	0.085			
148	0.105	0.112			
149	0.912	2.630			
150	0.457	0.178			
151	0.224	0.200			
152	0.110	0.100	0.034	0.040	
153	0.141	0.162	0.054	0.081	
154			0.098	0.095	
155			0.093	0.068	
156	2.512	2.344			
157			1.778	0.912	
158	>1.514	0.380			
159	>15.136	0.955			

【3 1 2 3】

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
160	0.095	0.093			
161	>15.136	>15.136			
162			0.437	0.309	
163			0.095	0.071	
164			1.660		
165			0.447	0.339	
166			0.457	0.479	
167			0.191	0.174	
168			0.123	0.044	
169			0.166	0.182	
170	0.339	0.112			
171	0.091	0.060			
172			0.204	0.158	
173	0.550	0.240			
174			0.251	0.112	
175	>3.02	0.204			
176			0.117	0.095	
177	0.933	0.363			
178			0.589	0.427	
179			0.288	0.174	
180			0.079	0.081	
181			0.141	0.110	
182	7.586	2.512			
183	6.607	2.138			
184	4.266	1.000			
185	0.186	0.162			
186			1.122	0.891	
187			0.162	0.112	
188	0.046	0.050			
189	0.107	0.063	0.039	0.027	
190			0.186	0.093	
191			0.022	0.013	
192			0.046	0.042	
193			0.117	0.079	
194	0.078	0.098	0.100	0.068	
195			0.107	0.071	
196			0.083	0.041	
197			0.123	0.085	
198			0.115	0.091	
199			0.295		
200			0.380	0.282	
201			0.117	0.120	
202	5.012	2.951			
203	5.623	2.692			
204	0.525	1.148			
205	>15.136	1.905			

【3 1 2 4】

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
206	6.166	3.890			
207			0.525	0.513	
208	>15.136	8.710			
209	1.479	1.122			
210			0.417	0.380	
211	1.660	2.291			
212	1.023	0.513			
213	>15.136	>15.136			
214	2.042	2.239			
215	12.303	2.089			
216	0.912	0.339			
217	0.537	0.269			
218	0.174	0.087			
219			0.102	0.126	
220	0.851	0.468			
221	0.331	0.331			
222	3.311	0.575			
223	0.759	1.175			
224	0.575	0.832			
225	0.407	0.794			
226	0.257	0.093			
227	6.457	0.550			
228	0.692	0.813			
229	0.912	0.331			
230	1.413	0.759			
231	0.724	0.851			
232			0.145	0.182	
233			0.331	0.240	
234	0.263	0.141			
235	0.708	1.122			
236	1.380	0.427	0.380	0.309	
237	0.275	0.182			
238	0.032	0.050	0.044	0.035	
239	0.324	0.562			
240	0.398	0.135			
241	0.049	0.069	0.051	0.037	
242			0.065	0.054	
243	0.363	0.339	0.120	0.129	
244	0.741	0.245	0.174	0.155	
245	0.708	0.141			
246			0.135	0.063	
247	>1.5136	1.778			
248	1.514	0.468			
249	0.148	0.148			
250			0.269	0.407	
251			2.188	2.239	

【3 1 2 5】

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
252			0.158	0.123	
253			>15.136	12.589	
254			0.081	0.079	
255			0.059	0.041	
256			0.257	0.240	
257	>3.2	0.646			
258	0.589	0.316			
259			0.145	0.151	
260	>3.02	>3.02	>3.02	>3.02	
261	0.794	0.479			
262			0.182	0.129	
263	>0.302	>0.302			
264	0.123	0.036			
265	>1.5136	0.120			
266			0.186	0.178	
267	0.035	0.056			
268	0.158	0.229	0.095	0.063	
269			0.083	0.085	
270			0.170	0.098	
271			0.112	0.095	
272			0.126	0.087	
273			0.085	0.066	
274			2.754	3.162	
275			0.240	0.234	
276			0.186	0.117	
277	0.170	0.095	0.089	0.087	
278			0.141	0.219	
279	3.715	2.754			
280	5.495	2.399			
281	2.570	3.020			
282			0.741	0.417	
283			0.851	0.550	
284			0.589	0.724	
285			0.229	0.204	
286			0.200	0.200	
287			0.229	0.234	
288			0.251	0.091	
289			0.132	0.123	
290			0.186	0.110	
291			0.110	0.100	
292			0.151	0.115	
293			0.447	0.251	
294			1.585	0.871	
295			1.259	0.724	
296			0.182	0.069	
297			0.135	0.115	

【3 1 2 6】

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
298			0.050	0.025	
299			0.537	0.309	
300			0.525	0.339	
301			0.501	0.417	
302			0.102	0.059	
303	0.234	0.174	0.251	0.275	
304	3.311	3.236			
305	>15.136	7.943			
306	>3.02	>3.02	>3.02	2.630	
307			0.447	0.427	
308			0.219	0.166	
309			0.151	0.117	
310			0.646	0.490	
311			0.034	0.037	
312	8.318	2.455			
313	7.244	4.169			
314			1.023	0.692	
315	0.447	0.339	0.095	0.132	
316			0.251	0.182	
317			0.072	0.066	
318			0.162	0.138	
319			0.020	0.018	
320			0.182	0.093	
321			0.066	0.049	
322	0.562	0.708	0.148	0.135	
323			0.195	0.141	
324			0.040	0.016	
325			0.646	0.794	
326			0.105	0.089	
327			0.129	0.100	
328			0.741	0.589	
329	1.660	1.445			
330			0.021	0.025	
331			0.309	0.339	
332			0.048	0.044	
333			0.155	0.123	
334			0.186	0.251	
335			0.132	0.060	
336			0.209	0.117	
337			0.209	0.182	
338			0.045	0.031	
339			0.107	0.087	
340			0.295	0.229	
341			0.479	0.389	
342			0.162	0.132	
343			0.069	0.037	

【3 1 2 7】

10

20

30

40

50

【表 4－8】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
344			0.052	0.052	
345			0.079	0.058	
346			0.457	0.224	
347			0.043	0.031	
348			0.100	0.068	
349			0.079	0.060	
350			0.204	0.182	
351			0.078	0.046	
352			0.129	0.087	
353			0.692	0.537	
354			0.457	0.437	
355			0.912	0.407	
356			0.295	0.209	
357			0.015	0.015	
358			0.123	0.126	
359			0.098	0.091	
360			0.020	0.020	
361	1.259	0.617			
362	3.467	1.175			
363	>0.302	>0.302			
364			0.028	0.031	
365			0.025	0.024	
366			0.107	0.089	
367			0.115	0.098	
368			0.170	0.079	
369			0.034	0.029	
370	0.054	0.046	0.013	0.010	
371	0.013	0.025	0.018	0.018	
372			0.012	0.012	
373			0.017	0.012	
374			0.072	0.040	
375	0.102	0.085			
376			0.058	0.050	
377			0.052	0.056	
378	0.389	0.182			
379	0.021	0.015			
380			0.046	0.024	
381	0.021	0.043			
382			0.029	0.026	
383	0.095	0.105	0.027	0.036	
384	0.120	0.123	0.018	0.014	
385	0.214	0.166			
386	0.056	0.021			
387			0.141	0.095	
388	0.126	0.054			
389	0.058	0.046			

【3 1 2 8】

10

20

30

40

50

【表 4－9】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
390			0.098	0.083	
391	0.045	0.031			
392	0.170	0.200	0.026	0.017	
393	0.245	0.126			
394			0.050	0.036	
395	0.072	0.028			
396	0.051	0.039			
397	0.107	0.017			
398	0.098	0.056			
399	0.052	0.049			
400	0.126	0.047			
401	0.331	0.132			
402	0.200	0.085			
403	0.105	0.112			
404	0.912	2.630			
405	0.457	0.178			
406	0.224	0.200			
407	0.110	0.100	0.034	0.040	
408	0.141	0.162	0.054	0.081	
409			0.098	0.095	
410			0.093	0.068	
411	2.512	2.344			
412			1.778	0.912	
413	>1.514	0.380			
414	>15.136	0.955			
415	0.095	0.093			
416	>15.136	>15.136			
417			0.437	0.309	
418			0.095	0.071	
419			1.660		
420			0.447	0.339	
421			0.457	0.479	
422			0.191	0.174	
423			0.123	0.044	
424			0.166	0.182	
425	0.339	0.112			
426	0.091	0.060			
427			0.204	0.158	
428	0.550	0.240			
429			0.251	0.112	
430	>3.02	0.204			
431			0.117	0.095	
432	0.933	0.363			
433			0.589	0.427	
434			0.288	0.174	
435			0.079	0.081	

【3 1 2 9】

10

20

30

40

50

【表 4-10】

(表 3 の続き)

化合物 番号	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (TMD-8) IC50 (μM)	ヒトIL6 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	ヒトIL10 Mesoscale アッセイ (OCI-LY3) IC50 (μM)	IL-2産生 ヒトJurkat PMA IC50 (μM)
436			0.141	0.110	
437	7.586	2.512			
438	6.607	2.138			
439	4.266	1.000			
440	0.186	0.162			
441			1.122	0.891	
442			0.162	0.112	
443	0.046	0.050			
444	0.107	0.063	0.039	0.027	
445			0.186	0.093	
446			0.022	0.013	
447			0.046	0.042	
448			0.117	0.079	
449	0.078	0.098	0.100	0.068	
450			0.107	0.071	

【3130】

生物学の実施例 4

増殖アッセイ

抗増殖効果を評価するために、3つの異なるDLBCL細胞株を用いて、MALT1阻害剤試験化合物を4日間の増殖アッセイで試験した。NFκB経路阻害に概ね感受性である、古典的なNFκB経路における活性化変異を有する2つのABC-DLBCL細胞株(OCI-Ly3(CARD11、MYD88&A20変異)、TMD8(CD79B&MYD88変異))を評価した。GCCB-DLBCL細胞株(OCI-Ly7)は、活性NFκBシグナル伝達を有することが示されておらず、一般的な細胞毒性効果を有する化合物を除外する陰性対照として役立てた。

【3131】

OCI-Ly3細胞を、10%ウシ胎児血清(Hyclone)、2mM L-グルタミン(Sigma Aldrich)、及び1%PenStrep(Sigma Aldrich)を補充したRPMI-1640(Sigma Aldrich)中で増殖させた。TMD8細胞を、10%ウシ胎児血清(Hyclone)、1mMピルビン酸ナトリウム(Invitrogen)、2mM L-グルタミン(Sigma Aldrich)、及び1%PenStrep(Sigma Aldrich)を補充したRPMI-1640(Sigma Aldrich)中で増殖させた。細胞は培養中は1mL当たり50~250万細胞に維持すべきであり、細胞には新鮮な50μMのβ-メルカプトエタノールを2~3日毎に補充すべきである。増殖アッセイ中に、ベーターメルカプトエタノールを使用しない。OCI-Ly7細胞を、10%ウシ胎児血清(Hyclone)、2mM L-グルタミン(Sigma Aldrich)及び50μg/mLゲンタマイシンを補充したIMDM(ThermoFisher)中で増殖させた。細胞継代数は30を超えるべきではない(OCI-Ly3細胞については10未満の継代数を有する)。

【3132】

抗増殖効果を評価するために、96ウェルプレート(Costar、カタログ番号3904)の1ウェル当たり、400nLの試験化合物をスポッティングした。10,000個のTMD8、10,000個のOCI-Ly3、又は2,000個のOCI-Ly7細胞

を1ウェル当たり100 μ L培地中に播種し、37℃及び5%CO₂で4日間インキュベートした。線形細胞成長を確実にするために、細胞プレーティング数を増殖曲線に基づいて選択した。4日間のインキュベーション後、50 μ LのCellTiterGLO試薬(Promega)を各ウェルに添加し、室温で10分間インキュベートした後、Envisionで発光を測定した。

【3133】

以下の式を用いてIC₅₀値を計算した(Zプライムは>0.5であるべきである)。

LC = 低対照値の中央値

= 低対照：細胞なしの反応

HC = 高対照値の中央値

= 高対照：化合物なしでの細胞との反応

%効果 = $100 - (試料 - LC) / (HC - LC) \times 100$

%対照 = $(試料 / HC) \times 100$

%対照最小値 = $(試料 - LC) / (HC - LC) \times 100$

最適曲線を、%対照最小対試験化合物濃度のプロットに対する最小二乗法により適合させた。これから、IC₅₀値(50%細胞毒性を引き起こす阻害濃度)を得ることができる。ヒル係数に関するプロットの傾きの推定値も得た。

【3134】

IC₅₀計算：

【3135】

【数4】

$$\text{データ}_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + \exp(-\text{ヒル} * (LCONC_i - IC_{50}))} + \varepsilon_i$$

あり

UB = 上限値

LB = 下限値

【3136】

得られたデータを表4に示す。

【3137】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 4.

化合物番号	抗増殖:OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗増殖:TMD-8 IC50 (μM)
2	0.42	13.80
3	約2.88	9.55
4	約0.50	約15.85
5	約0.78	>20
6	0.62	9.33
7	0.43	約14.13
8	0.11	約7.59
9	約2.40	10.72
11	約9.55	12.59
16	0.58	10.72
17	約4.37	9.33
19	1.10	>20
21	約12.88	>20
22	約0.31	16.98
23	3.39	8.32
24	約1.95	約10
25	3.31	約14.13
26	4.79	8.71
27	1.95	13.80
28	1.51	6.61
32	0.11	4.90
33	>20	>20
34	約0.22	約12.02
35	10.72	10.96
36	1.91	7.94
38	1.15	3.80
39	約1.12	14.45
40	0.15	6.17
41	1.58	>20
42	0.56	6.17
43	約0.26	4.68
45	0.34	約9.33
46	0.63	9.33
47	約0.19	8.13
48	0.30	16.22
49	0.41	5.01
50	0.09	7.08
51	0.20	約6.61
52	0.21	5.01
53	1.07	約13.49
54	0.46	8.71
55	0.54	5.25
56	0.54	>20
57	0.22	約8.91
58	0.50	4.47
59	0.14	6.76
61	1.26	約14.12
62	0.23	10.00

10

20

30

40

【3 1 3 8】

50

【表 5 - 2】

(表 4 の続き)

化合物番号	抗増殖:OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗増殖:TMD-8 IC50 (μM)
63	約 1.15	> 7.94
65	0.26	10.23
66	0.81	約 8.71
68	0.37	約 19.05
69	0.43	約 16.22
70	約 1.35	約 13.81
72	1.66	> 20
73	1.95	約 11.48
74	2.45	> 20
78	約 0.49	7.59
79	約 2.34	8.32
81	約 1.35	11.48
82	約 1.58	6.31
83	0.51	約 8.32
84	1.7	> 20
85	1.66	> 20
86	0.78	約 11.22
87	1.7	約 13.80
88	1.35	約 12.02
89	0.74	> 20
90	0.52	約 3.89
95	3.8	約 7.94
96	7.08	約 15.49
97	3.47	約 5.89
98	5.75	約 10.96
99	0.65	約 3.24
100	1.95	約 5.25
108	1.122	1.660
109	> 19.953	> 19.953
110	0.220	1.445
111	0.284	3.311
112	0.966	6.310
113	0.912	13.804
114	0.193	2.692
115	1.212	19.953
116	0.344	6.918
117	0.211	1.585
118	0.158	0.832
119	0.193	0.355
120	0.325	1.950
121	0.692	1.905
122	0.132	0.162
123	0.395	0.501
124	0.593	0.977
125	0.285	1.023
126	0.135	0.794
127	0.432	11.220
128	0.188	

10

20

30

40

【3 1 3 9】

50

【表 5 - 3】

(表 4 の続き)

化合物番号	抗増殖:OCI-LY-3 IC50 (μM)	抗増殖:TMD-8 IC50 (μM)
129	0.179	2.455
130	0.417	3.467
131	0.265	2.630
132	0.571	7.762
133	0.273	3.311
134	1.015	19.953
135	1.308	3.090
136	0.414	2.291
137	0.819	2.399
138	0.447	2.512
139	0.275	1.413
140	1.166	5.370
141	0.505	6.026
142	0.380	0.832
143	0.423	9.550
144	0.482	2.570
145	0.626	4.571
146	0.337	1.023
147	0.966	11.482
148	0.692	3.802
149	0.759	4.365
150	0.282	>7.943
152	0.411	3.802
153	0.265	3.802
154	0.395	2.239
155	0.302	1.380
156	0.776	5.248
157	1.269	7.079
158	0.567	4.571
167	1.023	4.571
169	1.751	8.913
172	0.504	4.786
173	1.728	2.692
174	0.804	1.698
175	1.084	1.230
176	1.594	>19.953
177	1.711	6.607
178	2.802	>19.953
179	0.763	1.950
181	1.496	>7.943
182	3.144	5.248
183	3.569	>19.953
184	0.585	6.026
191	0.866	0.912
192	0.593	4.571
193	0.521	3.631
197	0.295	7.413
198	0.641	3.020

【3 1 4 0】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

(表 4 の続き)

化合物番号	抗増殖:OCI-LY-3 IC50 (μ M)	抗増殖:TMD-8 IC50 (μ M)
200	1.388	7.413
201	0.782	3.631
202	1.357	2.344
204	1.718	5.888
221	0.912	2.570
302	0.692	0.955
306	0.540	1.514
308	0.617	4.571
310	1.269	
311	2.317	3.548
312	0.516	0.501
313	0.939	7.943
314	0.631	1.862
315	1.084	6.761
316	1.454	3.090
326	0.881	3.236
338	1.148	1.445
376	1.072	1.445
385	0.837	1.514
387	0.692	2.188
391	0.505	0.676
405	0.513	4.365
411	0.486	0.871
418	0.464	3.631
419	1.116	5.754
425	0.905	10.965
446	1.065	>19.953
447	0.313	2.188
448	0.550	5.623
450	0.295	2.818

【3141】

生物学の実施例 5

腫瘍有効性研究

OCI-Ly3 (DSMZ、カタログ番号ACC761) ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞を、熱不活性化ウシ胎児血清 (10% v/v) 及び2mM L-グルタミン 200mMを補充したRPMI培地中、インビトロで、空气中5%CO₂雰囲気中において37℃で保持することができる。細胞を週1回、日常的方法で継代培養してもよい。指数増殖期で増殖する細胞を採集し、計数し、細胞懸濁液を腫瘍細胞接種のためにMatrigel (商標) (Corning Matrigel (商標) Matrix Basement Membrane Growth Factor Reduced) で1:1で希釈することができる。

【3142】

雄NSG (NOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{tlWjl}/SzJ) マウスに、OCI-Ly3細胞 (200 μ Lの体積の1:1の培地:Matrigel (商標) 中の10 $\times$ 10⁶細胞) を各動物の鼠径部において皮下接種することができる。腫瘍細胞接種日を0日目としてもよい。腫瘍測定を移植後7日目から始めて平均腫瘍体積が169 $\pm$ 42mm³になるまで週2回監視し、その平均腫瘍体積の時点で、マウスを腫瘍体積によ

って処置群に無作為選択することができる。化合物又はビヒクルを、研究終了まで1回又は2回、体重（5 mL / kg）に応じて経口投与することができる。腫瘍測定及び体重を週2回記録してもよい。

【3143】

試験の評価項目は、腫瘍成長阻害、最大腫瘍負荷（tumor burden）（体重の10%に等しい個々の腫瘍サイズ）、及び処置開始時体重の20%超の体重減少である。式：体重変化 = $[(C - I) / I] \times 100$ （式中、Cは現在の体重であり、Iは処置開始時の体重である）を用いて、体重変化率を算出することができる。腫瘍サイズをキャリパーを用いて、週2回、二次元で測定することができ、式： $V = 0.5 a \times b^2$ （式中、及びbはそれぞれ、腫瘍の長径及び短径である）を用いて、体積を mm^3 で表すことができる。完全腫瘍退縮（CR）は、触診の限界（ 20 mm^3 ）未満に低減した腫瘍として定義される。部分的腫瘍退縮（PR）は、最初の腫瘍体積から少なくとも半分低減した腫瘍として定義される。3回以上の連続的な腫瘍測定におけるCR又はPRの最小の持続期間が、CR又はPRが持続的であると考えするのに必要とする。

【3144】

平均値及び平均値の標準誤差（standard error of the mean、SEM）を含む要約統計量を、各時点における各群間の腫瘍体積の差の腫瘍体積に関して提供し、対応する試験表に示す。二元配置分散分析（ANOVA）反復測定試験、続けてTukey事後検定を用い、GraphPad Prismバージョン6を用いて、群間の腫瘍体積の統計学的差異分析を評価することができる。

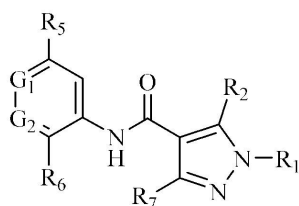
【3145】

上記の明細書は、説明を目的として与えられる実施例と共に本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施には、以下の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内に含まれる全ての通常の変形例、適合例及び／又は改変例が包含される点が理解されるであろう。以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

【請求項1】

式（I）の化合物であって、

【化1】



式（I）

式中、

R₁は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、
並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリールであって、当該ii)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(ヒュートキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒド

ロキシーピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R_2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルからなる群から選択されるか、又は、 G_1 がNである場合、 R_3 は $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニルから更に選択され、

R_4 は、

i) G_2 がNである場合、水素、

ii) $C_1 \sim 4$ アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノピリミジン-4-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-2-イル、2H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-2-イル、3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-3-イル、1H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-c] ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、ヘテロアリールは、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ($C_2 \sim 4$ アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、

vi) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

vii) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

viii) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

ix) (4-アミノ)ブトキシ、

x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、

xi) メトキシカルボニル、

xii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

xiii) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

xiv) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、

xv) 2-オキソピロリジン-1-イル、

xvi) (E)-(4-アミノブタ-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、

xvii) ジフルオロメトキシ、

及び

xviii) モルホリン-4-イルカルボニル

からなる群から選択され、

R_5 は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルスルホニル、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシーピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択されるか、

10

20

30

40

50

又は、 R_4 及び R_5 は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ [4, 5] ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシノ-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

R_6 は、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フルオロ、2-メトキシ-エトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R_7 は、水素又はフルオロであり、

但し、式 (I) の化合物は、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 が C (R_4) であり、 R_4 が 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、 G_2 が N であり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 が C (R_4) であり、 R_4 が 1H-イミダゾール-1-イルであり、 G_2 が N であり、 R_5 がクロロである化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 が C (R_4) であり、 R_4 が 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、 G_2 が N であり、 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 が C (R_4) であり、 R_4 が水素であり、 G_2 が N であり、 R_5 がフルオロである化合物；

R_1 がキノリン-4-イルであり、 R_2 が水素であり、 G_1 が C (R_4) であり、 R_4 が (2H)-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、 G_2 が N であり、 R_5 がクロロである化合物、以外である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩。

[請求項 2]

R_1 が、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

ii) 1 個以下のヘテロ原子が O 又は S であるように、O、N、及び S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 9~10 員のヘテロアリールであって、前記 ii) のヘテロアリールが独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 3]

R_1 が、

10

20

30

40

50

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

i i) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリールであって、前記 i i) のヘテロアリールが独立して、重水素、メチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール
からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

〔請求項4〕

R₁が、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

i i) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリールであって、前記 i i) のヘテロアリールが独立して、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、又はオキソから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール
からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

20

〔請求項5〕

R₁が、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、又は5-フルオロナフタレン-1-イル、並びに

i i) イソキノリン-1-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、キノリン-7-イル、シンノリン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル、フタラジン-1-イル、ナフチリジン-5-イル、チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、キノキサリン-5-イル、1H-インダゾリルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] チアゾール-7-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル、1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-5-イル、ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル、7- (1-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、1, 7-ナフチリジン-5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1- (ヒドロキシメチル) イソキノリン-4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、8

30

40

50

ーフルオロイソキノリン-4-イル、2-(ジフルオロメチル)キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、7-(ジフルオロメチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル、1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル、2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル、6-N-オキシド-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、イソキノリン-5-イル、ベンゾ[d]イソチアゾール-3-イル、7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル、1-(ヒドロキシエチル)キノリン-4-イル、1-(メトキシメチル)イソキノリン-4-イル、1-フルオロイソキノリン-4-イル、1-(ジフルオロメチル)イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-(テトラヒドロフラン-2(R)-イル)イソキノリン-4-イル、2-アミノ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、2-(アミノカルボニル)キノリン-4-イル、1H-インダゾール-7-イル、1-(1,4-ジオキサン-2-イル)イソキノリン-4-イル、2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル、1-クロロイソキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル、ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル、2-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、1,7-ナフチリジン-4-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-5-イル、(N-(メチル)ホルムアミド)メチル)イソキノリン-4-イル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル、2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-7-イル、1,5-ナフチリジン-4-イル、5-オキソピロリジン-2-イルイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル、8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-(1,1-ジフルオロエチル)イソキノリン-4-イル、1-(1(^xS)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-4-イル、1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル、4-フルオロイソキノリン-1-イル、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル、5-フルオロキノリン-8-イル、6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル、2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル、8-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2R-イル)イソキノリン-4-イル、1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル、2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル、2-メトキシキノリン-4-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-イル、2-(ジフルオロメチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、1-(1-エトキシエチル)イソキノリン-4-イル、2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-4-イル、2-メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル、2-アセチルキノリン-4-イル、1-(メチルチオ)イソキノリン-4-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-メトキシイソキノリン-5-イル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル、1-(ピロリジン-2-イル)イソキノリン-4-イル、4-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、1-アセチルイソキノリン-5-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-エトキシイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル、1-アミノイソキノリン-5-イル、1-メチル-1H-インダゾール-4-イル、2-アミノキノリン-4-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-3-イル)イソキノリン-4-イル、2-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル、ベンゾ[d]

10

20

30

40

50

] [1, 2, 3] チアジアゾール-4-イル、1-(1(S)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-5-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、2-(テトラヒドロフラン-2-イル) キノリン-5-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-5-イル、1, 6-ナフチリジン-4-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル、2-アミノカルボニル-キノリン-5-イル、2-クロロキノリン-5-イル、2-クロロキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-5-イル、2-メトキシキノリン-5-イル、2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、2-(ジフルオロメチル) キノリン-5-イル、2-(アゼチジン-2-イル) キノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル) イソキノリン-5-イル、1, 5-ビス(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) イソキノリン-5-イル、及び1-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イル) イソキノリン-5-イルからなる群から選択されるヘテロアリール

からなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

[請求項6]

R₁が、

i) ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、又は4-アミノナフタレン-1-イル、

並びに

ii) チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-イル、フロ [3, 2-c] ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、ベンゾフラン-4-イル 1, 7-ナフチリジン-5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1-(ヒドロキシメチル) イソキノリン-4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、2-(ジフルオロメチル) キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-(テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、7-(ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、1-(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル、6-N-オキシド-1H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c]

10

20

30

40

50

〕ピリジン-4-イル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル、フロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、イソキノリン-5-イル、ベンゾ〔d〕イソチアゾール-3-イル、7-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-4-イル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-4-イル、及び1-(ヒドロキシエチル)キノリン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリアルである、請求項1に記載の化合物。

〔請求項7〕

R₂が独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、ブromo、クロロ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

〔請求項8〕

R₂が独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択される、請求項7に記載の化合物。

〔請求項9〕

R₂がトリフルオロメチルである、請求項8に記載の化合物。

〔請求項10〕

R₃が独立して、トリフルオロメチル、シアノ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、及びクロロからなる群から選択されるか、又は、G₁がNである場合、R₃はC₁~4アルコキシカルボニルから更に選択される、請求項1に記載の化合物。

〔請求項11〕

R₃が独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

〔請求項12〕

G₂がN又はC(R₃)であり、R₃がクロロである、請求項1に記載の化合物。

〔請求項13〕

G₂がNである、請求項11に記載の化合物。

〔請求項14〕

R₄が、
 i) G₂がNである場合、水素、
 i i) C₁~4アルコキシ、
 i i i) シアノ、
 i v) シクロプロピルオキシ、
 v) カルボキシ、
 v i) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、及びピリミジン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリアルであって、前記ヘテロアリアルは、C₁~4アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ(C₂~4アルキル)アミノ、及びシアノからなる群から独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリアル、
 v i i) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、
 v i i i) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、
 i x) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、
 x) (4-アミノ)ブトキシ、
 x i) メトキシカルボニル、
 x i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、
 x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、
 並びに
 x i v) モルホリン-4-イルカルボニル

10

20

30

40

50

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

〔請求項 1 5〕

R_4 が、

i) 水素、

ii) $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、及びイミダゾリルからなる群から選択されるヘテロアリアルルであって、前記ヘテロアリアルルは、メチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ)メチル、及びアミノ、メトキシメチルからなる群から独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換される、ヘテロアリアルル、

vi) (4-アミノ)ブトキシ、

vii) メトキシカルボニル、

viii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

並びに

ix) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル

からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

〔請求項 1 6〕

R_4 が、

i) メトキシ、

ii) 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ジメチルアミノ)メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、2H-テトラゾール-5-イル、4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(メトキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、及び 4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルからなる群から独立して選択されるヘテロアリアルル、

並びに

iii) メトキシカルボニル

からなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

〔請求項 1 7〕

R_4 が、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ジメチルアミノ)メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル

ー 2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル、及び 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル

からなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

〔請求項 18〕

R₅ が、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルであるか、又は、R₄ 及び R₅ が、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル若しくは 8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イルを形成してもよい、請求項 1 に記載の化合物。

10

〔請求項 19〕

R₅ が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、又はトリフルオロメチルであるか、又は、R₄ 及び R₅ が、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル若しくは 8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イルを形成してもよい、請求項 18 に記載の化合物。

〔請求項 20〕

R₅ が水素、クロロ、フルオロ、又はシアノである、請求項 19 に記載の化合物。

〔請求項 21〕

R₅ が水素、クロロ、又はシアノである、請求項 20 に記載の化合物。

20

〔請求項 22〕

R₆ が水素又はメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

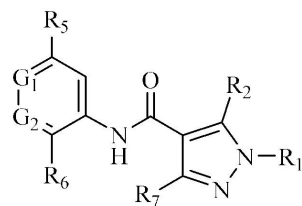
〔請求項 23〕

R₇ が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

〔請求項 24〕

式 (I) の化合物であって、

〔化 2〕



式 (I)

30

式中、

R₁ は、

i) ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、又は 4-アミノナフタレン-1-イル、

並びに

40

ii) 1 個以下のヘテロ原子が O 又は S であるように、O、N、及び S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 9~10 員のヘテロアリールであって、前記 ii) のヘテロアリールが独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される 1 つ

50

又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリアル
からなる群から選択され、

R_2 は独立して、メチル、イソプロピル、シアノ、ブロモ、クロロ、及びトリフルオロ
メチルからなる群から選択され、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチ
ルスルフィニル、メタンスルホニル、及びクロロからなる群から選択されるか、又は、 G_1
がNである場合、 R_3 はC₁~4アルコキシカルボニルから更に選択され、

R_4 は独立して、

i) G_2 がNである場合、水素、

ii) C₁~4アルコキシ、

iii) シアノ、

iv) シクロプロピルオキシ、

v) カルボキシ、

vi) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イ
ミダゾリル、及びピリミジン-4-イルからなる群から選択されるヘテロアリアルであっ
て、前記ヘテロアリアルは、C₁~4アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロ
キシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、
トリフルオロメチル、アミノ(C₂~4アルキル)アミノ、及びシアノからなる群から独立
して選択される1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリアル、

vii) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

viii) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

ix) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

x) (4-アミノ)ブトキシ、

xi) メトキシカルボニル、

xii) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニ
ル、

xiii) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

並びに

xiv) モルホリン-4-イルカルボニル

からなる群から選択され、

R_5 は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、シアノ、メチル、エチル、又はトリフルオ
ロメチルであるか、又は、 R_4 及び R_5 は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-
オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル若し
くは8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサ
ジン-6-イルを形成してもよく、

R_6 は、水素又はメチルであり、

R_7 は、水素であり、

但し、式(I)の化合物は、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)
であり、 R_4 が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、 G_2 がNであり、
 R_5 が水素である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)
であり、 R_4 が1H-イミダゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、 R_5 がクロロ
である化合物、

R_1 がイソキノリン-8-イルであり、 R_2 がトリフルオロメチルであり、 G_1 がC(R_4)
であり、 R_4 が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、 G_2 がNであり、
 R_5 が水素である化合物、

10

20

30

40

50

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC(R₄)であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、

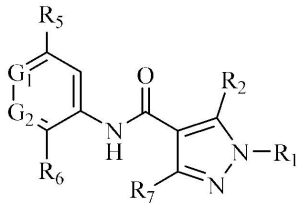
R₁がキノリン-4-イルであり、R₂が水素であり、G₁がC(R₄)であり、R₄が(2H)-1,2,3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、以外である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩。

[請求項25]

式(I)の化合物であって、

【化3】



式 (I)

式中、

R₁は、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、
並びに

i i) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する9~10員のヘテロアリールであって、前記i i)のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R₂は、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、

いかなる場合にもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R₄は独立して、

i) 水素、

i i) C₁~4アルコキシ、

i i i) シアノ、

i v) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、及びイミダゾリルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールは、メチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノカルボニル、(ジメチルアミノ)メチル、及びアミノ、メトキシメチルからなる群から独立して選択される1つ又は2つの置換基で置換される、ヘテロアリール、

v i) (4-アミノ)ブトキシ、

v i i) メトキシカルボニル、

v i i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

10

20

30

40

50

並びに

i x) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル
からなる群から選択され、

R₅ は、水素、クロロ、ブロモ、又はシアノであり、

R₆ は、水素又はメチルであり、

R₇ は、水素であり、

但し、式 (I) の化合物は、

R₁ がイソキノリン-8-イルであり、R₂ がトリフルオロメチルであり、G₁ が C (R₄) であり、R₄ が 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂ が N であり、R₅ が水素である化合物、

R₁ がイソキノリン-8-イルであり、R₂ がトリフルオロメチルであり、G₁ が C (R₄) であり、R₄ が 1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂ が N であり、R₅ がクロロである化合物、

R₁ がイソキノリン-8-イルであり、R₂ がトリフルオロメチルであり、G₁ が C (R₄) であり、R₄ が 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂ が N であり、R₅ が水素である化合物、

R₁ がイソキノリン-8-イルであり、R₂ がトリフルオロメチルであり、G₁ が C (R₄) であり、R₄ が水素であり、G₂ が N であり、R₅ がフルオロである化合物、

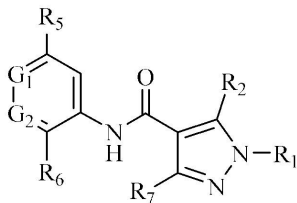
R₁ がキノリン-4-イルであり、R₂ が水素であり、G₁ が C (R₄) であり、R₄ が (2H)-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂ が N であり、R₅ がクロロである化合物、以外である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩。

[請求項 26]

式 (I) の化合物であって、

【化 4】



式 (I)

式中、

R₁ は、

i) アミノ又はフルオロ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、

並びに

ii) 1個以下のヘテロ原子が O 又は S であるように、O、N、及び S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 9~10 員のヘテロアリールであって、前記 ii) のヘテロアリールは独立して、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシ、フルオロ、シアノ、アミノ、オキソ、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される 1つ又は 2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール

からなる群から選択され、

R₂ は、メチル、イソプロピル、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

G₁ が、N 又は C (R₄) であり、

G₂ が、N 又は C (R₃) であり、

いかなる場合にも G₁ 及び G₂ のうちの 1 つのみが N であり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R₄は、

i) メトキシ、

i i) 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-(ジメチルアミノ)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、2H-テトラゾール-5-イル、4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、4-(メトキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、及び4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリアル、

並びに

i i i) メトキシカルボニル

からなる群から選択され、

R₅は、水素、クロロ、又はシアノであり、

R₆は、水素又はメチルであり、

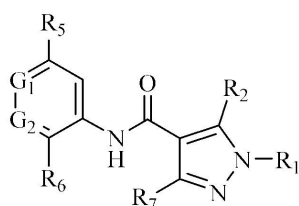
R₇は、水素である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩。

[請求項27]

式(I)の化合物であって、

【化5】



式 (I)

式中、

R₁は独立して、

i) ナフタレン-1-イル、4-アミノ-ナフタレン-1-イル、4-フルオロナフタレン-1-イル、又は5-フルオロナフタレン-1-イル、

並びに

i i) イソキノリン-1-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-8-イル、キノリン-7-イル、シンノリン-4-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル、フタラジン-1-イル、ナフチリジン-5-イル、チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル、フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イル、フロ[2, 3-c]ピリジン-7-イル、キノキサリン-5-イル、1H-インダゾリルフロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-4-イル、1-オキソ-1

, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] チアゾール-7-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル、1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-5-イル、ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル、7- (1-ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イル、1, 7-ナフチリジン-5-イル、ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-アミノカルボニル-イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-4-イル、8-フルオロ-1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、3-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-オキソ-キノリン-4-イル、8-アミノキノリン-5-イル、ベンゾ [d] オキサゾール-4-イル、3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル、1- (ヒドロキシメチル) イソキノリン-4-イル、(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イル) イソキノリン-4-イル、(1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロイソキノリン-4-イル、2- (ジフルオロメチル) キノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1-ヒドロキシイソキノリン-4-イル、1- (テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、7- (ジフルオロメチル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、1- (1-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1-シアノイソキノリン-4-イル、1- (1 (R)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、キナゾリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-7-イル、6-N-オキシド-1H-ピラゾール-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、フロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、イソキノリン-5-イル、ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル、7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、1- (ヒドロキシエチル) キノリン-4-イル、1- (メトキシメチル) イソキノリン-4-イル、1-フルオロイソキノリン-4-イル、1- (ジフルオロメチル) イソキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-4-イル、8-フルオロキノリン-5-イル、1- (テトラヒドロフラン-2 (R)-イル) イソキノリン-4-イル、2-アミノ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、1- (4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、2- (アミノカルボニル) キノリン-4-イル、1H-インダゾール-7-イル、1- (1, 4-ジオキサン-2-イル) イソキノリン-4-イル、2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1-クロロイソキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-4-イル、8-フルオロ-1- (メチルアミノ) イソキノリン-4-イル、ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル、2-アミノベンゾ [d] チアゾール-7-イル、2-フルオロキノリン-5-イル、1, 7-ナフチリジン-4-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル、(N- (メチル) ホルムアミド) メチル) イソキノリン-4-イル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル、1, 5-ナフチリジン-4-イル、5-オキソピロリジン-2-イルイソキノリン-4-イル、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル、8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、1- (テトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、1- (4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) イソキノリン-4-イル、1- (1, 1-ジフルオロエチル) イソキノリン-4-イル、1- (1 (^xS)-ヒドロキシエチル) イソキノリン-4-イル、1- (メチルアミノ) イソキノリン-4-イル、4-フルオロイソキノリン-1-イル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル、5-フルオロキノリン-8-イル、6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、2-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-7-

10

20

30

40

50

イル、8-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、1-(4-オキソテトラヒドロフ
 ラン-2-R-イル)イソキノリン-4-イル、1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-4-
 イル、1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル、2-メチル-
 [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル、2-メトキシキノリン-
 4-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-イル、2-(ジフルオロメチル)チ
 エノ[2,3-c]ピリジン-4-イル、キノリン-5-イル、1-(1-エトキシエチ
 ル)イソキノリン-4-イル、2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-4-イル、2-
 メチルベンゾ[d]チアゾール-7-イル、2-アセチルキノリン-4-イル、1-(メ
 チルチオ)イソキノリン-4-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-メトキシイソ
 キノリン-5-イル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル、1-(ピロリジン
 -2-イル)イソキノリン-4-イル、4-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、
 1-アセチルイソキノリン-5-イル、2-アミノキノリン-5-イル、1-(アゼチジ
 ン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-エトキシイソキノリン-4-イル、1-メ
 チル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル、1-アミノイソキノリン-5-
 イル、1-メチル-1H-インダゾール-4-イル、2-アミノキノリン-4-イル、
 2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル、1-(アゼチジン-3-イル)イソ
 キノリン-4-イル、2-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル、ベンゾ[d]
 [1,2,3]チアジアゾール-4-イル、1-(1(S)-ヒドロキシエチル)イソ
 キノリン-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル、2-メチル-1-オ
 キソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル、2-(テトラヒドロフラン-2-イル
)キノリン-5-イル、1-(1(R)-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル、
 1,6-ナフチリジン-4-イル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル
 、2-アミノカルボニル-キノリン-5-イル、2-クロロキノリン-5-イル、2-ク
 ロロキノリン-4-イル、2-シアノキノリン-5-イル、1-アミノイソキノリン-5-
 イル、2-メトキシキノリン-5-イル、2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-
 イル、2-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル、2-(アゼチジン-2-イル)キ
 ノリン-5-イル、1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-イル、1,5-ビス
 (テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル、1-オキソ-1,2-ジ
 ヒドロイソキノリン-4-イル、2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリ
 ン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、
 8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-4-イル、
 (R)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノリン-4-
 イル、(S)-8-フルオロ-1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)イソキノ
 リン-4-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン
 -4-イル、8-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
 ジン-5-イル、7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]
 ピリジン-4-イル、1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)イソキノリン-5-
 イル、及び1-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-
 イルからなる群から選択されるヘテロアリアル

からなる群から選択され、

R^2 はトリフルオロメチルであり、

G_1 が、N又はC(R_4)であり、

G_2 が、N又はC(R_3)であり、

いかなる場合にも G_1 及び G_2 のうちの1つのみがNであり、

R_3 は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、及びクロロからなる群から選択され、

R_4 は独立して、2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-カルボキシ-2H-
 -1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-
 トリアゾール-2-イル、4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、
 オキサゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル、4-アミノ-2H-1,2,3-
 トリアゾール-2-イル、4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル

10

20

30

40

50

、4-(ヒドロキシメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-メトキシカルボニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、4-アミノカルボニル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、及び1,3,4-オキサジアゾール-2-イルからなる群から選択され、

R₅は、水素、クロロ、ブロモ、又はシアノであり、

R₆は、水素又はメチルであり、

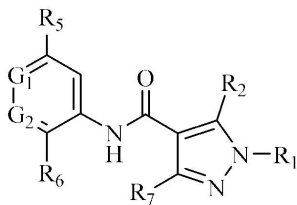
R₇は、水素である、化合物、

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩。

[請求項28]

式(I)の化合物であって、

【化6】



式(I)

N-(2-シアノピリジン-4-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メチルイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキ

10

20

30

40

50

ノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-クロロフェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-イソブチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-エチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1,1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-

10

20

30

40

50

ー 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-メチルイソキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾフラン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1-メトキシエチル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチル-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-シアノ-5-フルオロピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1, 1-ジオキシドイソチアゾリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル 3-クロロ-5-(3-クロロ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリンアミド)ピコリネート、

N-(5-クロロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラ

10

20

30

40

50

ゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(ジフルオロメチル)-1-(イソキノリン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-クロロフェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-シアノ-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-シアノ-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-メチル-1-(キノリン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキ

10

20

30

40

50

サミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - メチルキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メチルイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (6 - フルオロキノリン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - アミノブチル) - 3 - クロロ - 5 - (1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリンアミド、

1 - (イソキノリン - 4 - イル) - N - (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

メチル 6 - クロロ - 4 - (1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリネート、

メチル 4 - (1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリネート

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - シクロプロボキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - (6 - (4 - アミノブトキシ) - 5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (8 - クロロ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

N - (5 - シアノ - 6 - シクロプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

20

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (シンノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (フロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

30

N - (8 - クロロ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (8 - クロロ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

N - (5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (フロ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1, 6 - ナフチリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (4 - (4 - アミノブチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 5 - シアノピ

50

リジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノキサリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

tert-ブチル2-(5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソキノリン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、

20

N-(3-(メチルスルホニル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1,5-ビス(テトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

1-(1-(アゼチジン-2-イル)イソキノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-(メチルスルホニル)-4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(2-(アゼチジン-2-イル)キノリン-5-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(2,5-ジメチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-メチル-6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフ

50

ルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (2, 5-ジエチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-メトキシキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (1-アミノイソキノリン-5-イル) - N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-シアノキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (2-クロロキノリン-4-イル) - N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-クロロキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

5 - (4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド、

N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1, 6-ナフチリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N - (5-シアノ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*R) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 1 - (1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1 - (ベンゾ[d]チアゾール-4-イル) - N - (5-シアノ-2-メチル-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*R) - N - (5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)キノリン-5-イル)
)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-(5-クロロ-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-
 1-(イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-
 カルボキサミド、
 N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(キノ
 リン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミ
 ド、
 N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-
 イル)-1-(2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)
 -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-(5-クロロ-6-(5-シアノ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)
 ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1
 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)
 -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-2H-1,2,3-トリアゾー
 ル-4-カルボン酸、
 N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(キノリン-5-イ
 ル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-
 イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-5-(トリフルオロメ
 チル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 (*S)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピ
 リジン-3-イル)-1-(1-(1-ヒドロキシエチル)イソキノリン-5-イル)-
 5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキ
 ノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサ
 ミド、
 1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-4-イル)-N-(5-クロロ-
 6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリ
 フルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-
 イル)-1-(2-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフ
 ルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(1-(アゼチジン-3-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-
 6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリ
 フルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-
 イル)-1-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメ
 チル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)
 -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-
 トリアゾール-4-カルボン酸、
 N-(5-メトキシ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-
 3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾ
 ール-4-カルボキサミド、
 N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-
 イル)-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-5-(トリフル
 オロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-(4-アミノブチル)-3-シアノ-5-(1-(イソキノリン-4-イル)-5

10

20

30

40

50

－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
 ２－シアノ－４－（１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）安息香酸

Ｎ－（４－（４－（アミノメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルフェニル）－１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

１－（２－アミノキノリン－４－イル）－Ｎ－（５－シアノ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－シアノ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

１－（１－アミノイソキノリン－５－イル）－Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－メチル－６－（１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－シアノ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（１－エトキシイソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

１－（１－（アゼチジン－２－イル）イソキノリン－４－イル）－Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

１－（２－アミノキノリン－５－イル）－Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

１－（１－アセチルイソキノリン－５－イル）－Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（４－（ジフルオロメチル）キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（１－（ピロリジン－２－イル）イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－クロロ－６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）－１－（イソキノリン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

１－（１－アミノイソキノリン－４－イル）－Ｎ－（２，５－ジメチル－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（１－メトキシイソキノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）

10

20

30

40

50

ー 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (2-アミノキノリン-5-イル) -N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

2- (2-クロロ-4- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) フェニル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1- (メチルチオ) イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -3-フルオロ-1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-メチルベンゾ [d] チアゾール-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5-シアノ-1- (キノリン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (7-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (2H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (2-アセチルキノリン-4-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-シアノ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (2-メチルベンゾ [d] チアゾール-7-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (6- (5- (アミノメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -5-クロロピリジン-3-イル) -1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1- (2- (アゼチジン-2-イル) キノリン-4-イル) -N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) -1- (1- (1-エトキシエチル) イソキノリン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル 1- (3-クロロ-5- (1- (キノリン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート

1- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N- (5-クロロ-2-エチル-6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -

10

20

30

40

50

ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(ジフルオロメチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-メトキシ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール-7-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(2,5-ジメチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(5-(メトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

3-(3-シアノ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸、

1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル-2-(2-クロロ-4-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)フェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート、

N-(5-シアノ-6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - (3-クロロ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

メチル3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピコリネート、

N-(6-(1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ジメチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-(ジフルオロメチル)キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

(*R)-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

30

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(ジフルオロメチル)イソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(5-フルオロキノリン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロイソキノリン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

5-(4-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1

50

－イル) イソキノリン－1－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(メチルアミノ)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*S)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(1－ヒドロキシエチル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(1, 1－ジフルオロエチル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

5－クロロ－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(1－アミノイソキノリン－4－イル)－N－(5－クロロ－2－メチル－4－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－メトキシイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*S)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(4－オキソテトラヒドロフラン－2－イル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

(*S)－N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(テトラヒドロフラン－2－イル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－フルオロイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－メチル－1H－ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－2－メチル－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－メチル－1H－インダゾール－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1－(5－オキソピロリジン－2－イル)イソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

メチル3－(3－シアノ－5－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)ピリジン－2－イル)－1－メチル－1H－ピラゾール－5－カルボキシレート、

N－(5－シアノ－6－(1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロキノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1, 5－ナフチリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - (5 - クロロ - 6 - (5 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (6 - (4 - (アミノメチル) - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 2 - メチル - 4 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 7 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

20

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (N - メチルホルムアミド)メチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

30

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

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - アミノベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イソチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

N - (5 - シアノ - 6 - (1H - ピロール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メトキシイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - アミノベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロ

50

メチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロ-1-(メチルアミノ)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

5-ブromo-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-シアノキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-クロロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

1-(1-(1, 4-ジオキサ-2-イル)イソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-インダゾール-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-(4-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(5-(ヒドロキシメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)イソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(2-アミノ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)-

10

20

30

40

50

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 -
イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
(*R) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピ
リジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) イソキノリン - 4 -
イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - ブロモ - 6 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾ
ール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8
- フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4
- カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 -
ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール -
4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (1 - (ジフルオロメチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフル
オロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (1 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (1 - (メトキシメチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオ
ロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル) キノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフル
オロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)
ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル)
- 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 -
(2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)
) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1
, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)
) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (2 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1
H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラ
ゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (フロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチ
ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3
- イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメ
チル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)
ピリジン - 3 - イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (ト
リフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

4 - (4 - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン 6 - オキシド、

1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 7 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キナゾリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (8 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(* R) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (1 - ヒドロキシエチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - シアノイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (1 - ヒドロキシエチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - シアノ - 2 - メチル - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (4 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - メチル - 6 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (ジフルオロメチル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル)

10

20

30

40

50

- 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 -
 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (4 - (メトキシメチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (4 - (4 - (アミノメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - クロロフェニル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - ヒドロキシイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (ジフルオロメチル) キノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (8 - フルオロ - 1 - (メチルアミノ) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 - (8 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 (*R) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (ヒドロキシメチル) イソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - メチルチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1,

10

20

30

40

50

2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル)
 - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-
 -イル) - 1 - (4-フルオロナフタレン-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) -
 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (3-クロロ-4 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル)
 フェニル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾ
 ール-4-カルボキサミド、
 N - (5-シアノ-2-メチル-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)
 ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル) 10
 - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1 - (8-アミノキノリン-5-イル) - N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-
 -トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-
 -ピラゾール-4-カルボキサミド、
 4 - (4 - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリ
 ジン-3-イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1
 -イル) キノリン1-オキシド、
 N - (5-シアノ-6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2H-1, 2, 3-トリアゾ
 ール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオ
 ロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、 20
 メチル2-シアノ-4 - (1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル)
 - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) ベンゾエート、
 N - (6 - (5-アミノ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 5-クロロ
 ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)
 - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-6 - (4-シアノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)
 ピリジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1
 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1 - (1-アミノイソキノリン-4-イル) - N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (
 2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル) - 5 - (トリフルオ
 ロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、 30
 N - (5-シアノ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-
 -イル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメ
 チル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール-7-イル) - N - (5-シアノ-
 2-メチル-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)
 - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3
 -イル) - 1 - (8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、 40
 N - (6 - (5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 5-シアノピ
 リジン-3-イル) - 1 - (キノリン-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-
 -ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-2-メチル-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)
 ピリジン-3-イル) - 1 - (イソキノリン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル)
 - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル)
 ピリジン-3-イル) - 1 - (1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)
 - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N - (5-クロロ-6 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(3－メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

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

N－(5－シアノ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(チエノ[3,2-d]ピリミジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(8－フルオロ－1－ヒドロキシイソキノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イル)－N－(5－シアノ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(ピロロ[1,2-a]ピラジン－1－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾール－7－イル)－N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

4－(4－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)カルバモイル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－1－イル)イソキノリン－1－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(イミダゾ[1,2-a]ピリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(ピロロ[1,2-a]ピラジン－1－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2－メチル－2H－テトラゾール－5－イル)ピリジン－3－イル)－1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－シアノ－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(1,7－ナフチリジン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

2－(3－クロロ－5－(1－(キノリン－5－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド)ピリジン－2－イル)－2H－1,2,3－トリアゾール－4－カルボキサミド、

N－(5－クロロ－2－メチル－6－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－1－(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン－4－イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (1 - ヒドロキシエチル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
メチル 2 - (3 - クロロ - 5 - (1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 2 - イル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート、
N - (5 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) メチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - ブロモ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (ベンゾ [d] [1, 2, 3] チアジアゾール - 7 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - シアノイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - クロロ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(8-フルオロイソキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(6-(4-アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-クロロピリジン-3-イル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-シアノ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(キノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(4-アミノナフタレン-1-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(1-アミノイソキノリン-4-イル)-N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-Dキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-Dキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-(5-ブromo-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N-(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3

10

20

30

40

50

－イル)－1－(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(8-フルオロイソキノリン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(チエノ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(チエノ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(キノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(8-フルオロイソキノリン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d][1, 2, 3]チアジアゾール-7-イル)－N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(5-フルオロナフタレン-1-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(8-フルオロイソキノリン-4-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(1-ヒドロキシイソキノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)－N－(5-クロロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-クロロ-6-(4-(ヒドロキシメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1－(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)－N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－1－(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1－(1-アミノ-8-フルオロイソキノリン-4-イル)－N－(5-シアノ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

2－(3-クロロ-5-(1-(キノリン-5-イル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)－2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸、

10

20

30

40

50

N - (5 - シアノ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (フロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

4 - (4 - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、

1 - (7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

N - (2 - モルホリノピリジン - 4 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

20

N - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (4 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

30

N - (5 - エチニル - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

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

(*R) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - クロロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

(*S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

50

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - シアノチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

4 - (4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - シクロプロピルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - シアノチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

4 - (4 - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (7 - クロロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - クロロ - N, N - ジメチル - 5 - (1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリンアミド

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

3 - クロロ - N - メチル - 5 - (1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリンアミド、

1 - (1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) - N - (6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 -

10

20

30

40

50

カルボキサミド、

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

1 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (8 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

メチル 3 - クロロ - 5 - (1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド) ピコリネート、

1 - (8 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

(^{*}S) - N - (5 - クロロ - 6 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) キノリン - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 からなる群から選択される、化合物、

又はその医薬的に許容可能な塩形態。

[請求項 29]

請求項 1 ~ 28 に記載の化合物と、医薬的に許容可能な担体、医薬的に許容可能な賦形剤、及び医薬的に許容可能な希釈剤のうちの少なくとも 1 つと、を含む、医薬組成物。

[請求項 30]

前記組成物が、固体の経口投与形態である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

[請求項 31]

前記組成物が、シロップ剤、エリキシル剤、又は懸濁剤である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

[請求項 32]

疾患、症候群、状態、又は障害を処置する方法であって、前記疾患、症候群、状態、又は障害が M A L T 1 の阻害によって影響を受け、処置を必要とする対象に治療有効量の請

10

20

30

40

50

求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

〔請求項 3 3〕

前記疾患、症候群、状態、又は障害が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎（PsA）、乾癬（PsO）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、喘息、並びに慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の方法。

〔請求項 3 4〕

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎（PsA）、乾癬（PsO）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、喘息、並びに慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される疾患、症候群、状態、又は障害を処置する方法であって、処置を必要とする対象に治療有効量の請求項 1 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

〔請求項 3 5〕

処置を必要とする対象における、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎（PsA）、乾癬（PsO）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、喘息、並びに慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される疾患、症候群、状態、又は障害の処置のための医薬を調製するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

〔請求項 3 6〕

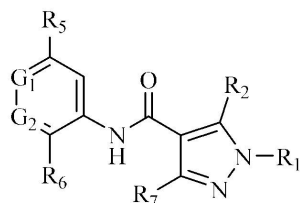
処置を必要とする対象における、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎（PsA）、乾癬（PsO）、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病、全身性エリテマトーデス（SLE）、喘息、並びに慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される障害を処置するための方法における使用のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

〔請求項 3 7〕

疾患、症候群、状態、又は障害を処置する方法であって、前記疾患、症候群、状態、又は障害が MALT1 の阻害によって影響を受け、処置を必要とする対象に、治療有効量の（a）MALT1 阻害剤と、（b）BTK 阻害剤、SYK 阻害剤、PKC 阻害剤、PI3K 経路阻害剤、BCLファミリー阻害剤、JAK 阻害剤、PI3K キナーゼ阻害剤、B 細胞抗原結合抗体、免疫細胞リダイレクション剤、免疫調節剤、抗 PD1 抗体、及び抗 PD-L1 抗体からなる群から選択される医薬品と、を投与することを含み、

前記 MALT1 阻害剤が、式（I）の化合物であって、

〔化 7〕



式（I）

式中、

R₁ は、

i) フルオロ又はアミノ置換基で任意選択で置換されたナフタレン-1-イル、並びに

10

20

30

40

50

i i) 1個以下のヘテロ原子がO又はSであるように、O、N、及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する9～10員のヘテロアリールであって、前記 i i) のヘテロアリールは独立して、重水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、メトキシメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-エトキシエチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルチオ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、4-オキソテトラヒドロフラン-2-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、1, 4-ジオキサニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、オキソ、1-(ϵ -ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-イル、N-(メチル)ホルムアミドメチル、テトラヒドロフラン-2-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、又はアゼチジン-2-イルから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール

10

からなる群から選択され、

R₂は、C₁～₄アルキル、1-メトキシエチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、及びトリフルオロメチルからなる群から選択され、

いずれの場合においてもG₁及びG₂のうちの1つのみがNであるように、G₁が、N又はC(R₄)であり、

G₂が、N又はC(R₃)であり、

R₃は独立して、トリフルオロメチル、シアノ、C₁～₄アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルカルボニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、及びメタンスルホニルからなる群から選択されるか、又は、G₁がNである場合、R₃はC₁～₄アルコキシカルボニルから更に選択され、

20

R₄は、

i) G₂がNである場合、水素、

i i) C₁～₄アルコキシ、

i i i) シアノ、

i v) シクロプロピルオキシ、

v) トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、2-アミノ-ピリミジン-4-イル、2H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、2H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル、1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]ピリジン-1-イルからなる群から選択されるヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールは、オキソ、C₁～₄アルキル、カルボキシ、メトキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(ジメチルアミノ)メチル、アミノ、メトキシメチル、トリフルオロメチル、アミノ(C₂～₄アルキル)アミノ、又はシアノから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択で置換される、ヘテロアリール、

30

v i) 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ、

v i i) 4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル、

v i i i) (4-アミノブチル)アミノカルボニル、

i x) (4-アミノ)ブトキシ、

x) 4-(4-アミノブチル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、

x i) メトキシカルボニル、

x i i) 5-クロロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イルアミノカルボニル、

x i i i) 1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル、

x i v) 3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、

x v) 2-オキソピロリジン-1-イル、

x v i) (E)-(4-アミノブタ-1-エン-1-イル-アミノカルボニル、

40

50

x v i i) ジフルオロメトキシ、

並びに

x v i i i) モルホリン-4-イルカルボニル

からなる群から選択され、

R₅は独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブromo、メトキシ、メチルスルホニル、シアノ、C₁~4アルキル、エチニル、モルホリン-4-イル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルカルボニル、メチルスルフィニル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、3-ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、メチルチオ、及び1, 1-ジフルオロエチルからなる群から選択されるか、

10

又は、R₄及びR₅は、一緒になって、8-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、8-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、2-メチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-イル、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-5-イル、1, 3-ジオキソロ [4, 5] ピリジン-5-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル、2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシノ-6-イル、1-オキソイソインドリン-5-イル、若しくは2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル、1H-インダゾール-5-イルを形成してもよく、

20

R₆は、水素、C₁~4アルキル、フルオロ、2-メトキシ-エトキシ、クロロ、シアノ、又はトリフルオロメチルであり、

R₇は、水素又はフルオロであり、

但し、式 (I) の化合物は、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

30

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が1H-イミダゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルであり、G₂がNであり、R₅が水素である化合物、

R₁がイソキノリン-8-イルであり、R₂がトリフルオロメチルであり、G₁がC (R₄) であり、R₄が水素であり、G₂がNであり、R₅がフルオロである化合物、

R₁がキノリン-4-イルであり、R₂が水素であり、G₁がC (R₄) であり、R₄が (2H)-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルであり、G₂がNであり、R₅がクロロである化合物、以外である、化合物

40

又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは医薬的に許容可能な塩である、方法。

[請求項 38]

前記 BTK 阻害剤がイブルチニブである、請求項 37 に記載の方法。

[請求項 39]

前記 B 細胞抗原結合抗体がリツキシマブである、請求項 37 に記載の方法。

[請求項 40]

前記免疫調節剤がダラツムマブである、請求項 37 に記載の方法。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)
C 0 7 D 491/048 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 513/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439(2006.01)
A 6 1 K 31/4709(2006.01)
A 6 1 K 31/4725(2006.01)
A 6 1 K 31/506(2006.01)
A 6 1 K 31/496(2006.01)
A 6 1 K 31/538(2006.01)
A 6 1 K 31/502(2006.01)
A 6 1 K 31/4985(2006.01)
A 6 1 K 31/498(2006.01)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)
A 6 1 K 31/519(2006.01)
A 6 1 K 31/5025(2006.01)
A 6 1 K 31/444(2006.01)
A 6 1 K 31/517(2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 39/395(2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 7/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
C 0 7 D 491/048
C 0 7 D 471/04 1 1 3
C 0 7 D 487/04 1 4 4
C 0 7 D 487/04 1 4 1
C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z
C 0 7 D 487/04 1 4 0
C 0 7 D 471/04 1 0 1
C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
C 0 7 D 487/04 1 4 3
C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
C 0 7 D 471/04 1 0 8 X
C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
C 0 7 D 513/04 3 4 3
C 0 7 D 513/04 3 4 1
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/538
A 6 1 K 31/502
A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5025
A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 39/395 U
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ル, ティアンバオ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, ウェルシュ アンド マッキーン ローズ

(72)発明者 アリソン, ブレット ダグラス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0

(72)発明者 バーベイ, ジョセフ ケント

- アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477, スプリング ハウス, ウェルシュ アンド マッキーン ローズ
- (72)発明者 コンノリー, ピーター ジェイ.
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477, スプリング ハウス, ウェルシュ アンド マッキーン ローズ
- (72)発明者 カミングス, マックスウェル デイビット
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477, スプリング ハウス, ウェルシュ アンド マッキーン ローズ
- (72)発明者 ディールス, ガストン
ベルギー国 ベー. - 2340 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 30
- (72)発明者 エドワーズ, ジェームズ パトリック
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477, スプリング ハウス, ウェルシュ アンド マッキーン ローズ
- (72)発明者 クロイター, ケビン ディー.
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477, スプリング ハウス, ウェルシュ アンド マッキーン ローズ
- (72)発明者 フィリップパー, ウルライク
ベルギー国 ベー. - 2340 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 30
- (72)発明者 シェン, ファン
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477, スプリング ハウス, ウェルシュ アンド マッキーン ローズ
- (72)発明者 スリング, ヨハネス ウィルヘルムス ジョン フィッツゲラルド
ベルギー国 ベー. - 2340 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 30
- (72)発明者 ウ, トンフェイ
ベルギー国 ベー. - 2340 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 30
- (72)発明者 ベルテロット, ディディエ ジャンークロード
フランス国 イッシー-レームリノー 92787 セデックス 9, テエスア 91003, リューカミーユ デスムーラン 1
- 審査官 東 裕子
- (56)参考文献 国際公開第2015/181747 (WO, A1)
国際公開第2004/098518 (WO, A2)
特開2015-096499 (JP, A)
STN International, CAS Registry No. 1907875-04-0, DATABASE REGISTRY [online], Retrieved from STN, Entered STN, 2016年05月11日
STN International, CAS Registry No. 1907028-26-5, DATABASE REGISTRY [online], Retrieved from STN, Entered STN:, 2016年05月10日
STN International, CAS Registry No.1898933-19-1, DATABASE REGISTRY [online], Retrieved from STN, Entered STN:, 2016年04月27日
MAUGER, Christelle, Adv.Synth.Catal., 2005年, 347, 773-782
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
Caplus/REGISTRY (STN)