

明 細 書

発明の名称：

塩誘導性キナーゼ阻害化合物及びそれを含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、塩誘導性キナーゼ阻害化合物及びそれを含む医薬組成物に関する。

背景技術

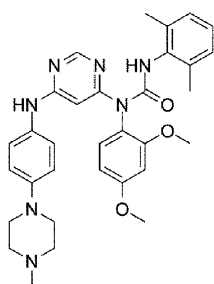
[0002] 塩誘導性キナーゼ (Salt-inducible kinases: S I K) は、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP K) ファミリーに属し、主に糖新生や脂質代謝などのエネルギー応答関連生理過程の制御に関わる機能を有する。S I K ファミリーは、S I K 1、S I K 2、及びS I K 3の3つのアイソフォームからなり、これらはいずれも代謝の伝達物質として作用し得るとされている。S I K は自己リン酸化を示し、高塩分又は副腎皮質刺激ホルモン (A C T H) の刺激下で副腎皮質機能を調節する重要な役割を担っている。

[0003] S I K ファミリーは、S I K 1、S I K 2、及びS I K 3の3種類とも広範囲に発現している。S I K 1 mRNA の発現は、高食塩摂取、A C T H シグナル、グルカゴンシグナル、興奮性細胞の脱分極、概日リズムなどの複数の刺激によって制御される。一方、S I K 2 及びS I K 3 の発現は、これらのキナーゼが発現している組織において構成的である。ヒトでは、S I K 2 及びS I K 3 はユビキタスに発現しており、S I K 2 は脂肪組織で、S I K 3 は脳で、最も高い発現量を示している。また、これらのS I K ファミリーメンバーは、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、肺がんなど、様々ながんで制御異常を起こしており、S I K ががんの発生や進行に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

[0004] S I K は、マクロファージの極性を制御する新しい分子スイッチを制御している。S I K を薬理的に阻害すると、インターロイキン (I L) - 10 などの抗炎症性サイトカインが高レベルで分泌され、腫瘍壊死因子 α などの

炎症性サイトカインが極めて低いレベルで分泌されるという特徴を有するマクロファージ表現型が誘導される。しかしながら、S I K 1、S I K 2、S I K 3の3つのアイソフォームのうち、どれを標的にするのが適切なのかは、わかっていなかった。非特許文献1では、この問題に取り組む研究がされており、マウスマクロファージを用いた検討において、S I K 2のみを不活性化したマクロファージと比較して、S I K 1とS I K 2との両方を不活性化したマクロファージの方が、リポ多糖（L P S）刺激した際の炎症性サイトカイン（TNF- α ，IL-12p40）産生を抑制し、抗炎症性サイトカイン（I L - 1 0）産生を促進したことから、S I K 2単独阻害と比較して、S I K 1及びS I K 2の両阻害が薬効に重要であることが示された。また、S I K 1及びS I K 2の両方を不活性化したマクロファージにS I K 1 / 2 / 3の阻害剤（以下の構造：

[化1]



を有する化合物：H G - 9 - 9 1 - 0 1）を添加し、S I K 1、S I K 2及びS I K 3の全てを阻害したマクロファージにおいては、S I K 1及びS I K 2不活性化マクロファージと比較してTNF- α 、I L - 1 2 p 4 0産生が抑制され、抗炎症性サイトカイン（I L - 1 0）産生を促進したことから、S I K 1、S I K 2、及びS I K 3の全てを阻害することが、マクロファージでの薬効を示すには最も重要であることが示された。

[0005] 特許文献1～5には、一定程度のS I K阻害作用を示す化合物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第2019/105886号
特許文献2：国際公開第2019/238424号
特許文献3：国際公開第2020/239658号
特許文献4：国際公開第2020/239660号
特許文献5：中国特許出願公開第115448881号明細書

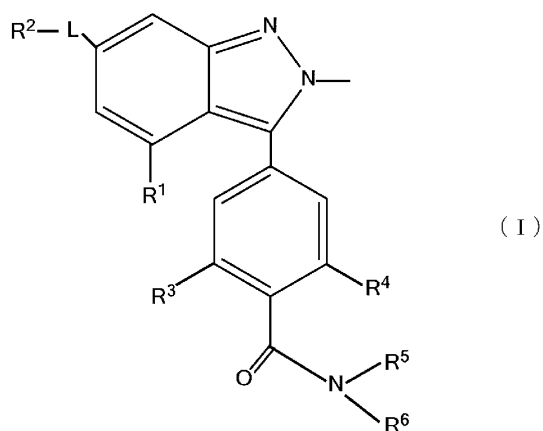
非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Darling NJ, Toth R, Arthur JS, and Clark K. Inhibition of SIK2 and SIK3 during differentiation enhances the anti-inflammatory phenotype of macrophages. *Biochem J.* 2017; 474(4): 521-537

発明の概要

- [0008] 医薬として有用なSIK阻害化合物は、SIK1、SIK2及びSIK3の全てを阻害することが重要であると示唆され、そのようなSIK1、SIK2及びSIK3の全てを有効に阻害することができる化合物の開発が求められる。
- [0009] 本発明は、SIK1、SIK2及びSIK3の全てを有効に阻害することができる新規化合物、及びそれを含む医薬組成物の提供を課題とする。
- [0010] 検討の結果、以下の具体的手段により、課題が解決されることを見出した。
- [0011] 本発明の一実施形態は、下記式(1)：

[化2]



[式中、

R^1 は、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、又は R^{1a} から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

ここで、 R^{1a} は、ハロゲン原子；シアノ基、ハロゲン原子、及び C_{1-4} アルキル基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい5又は6員の単環式芳香族複素環基；4員の単環式脂肪族複素環基；ヒドロキシル基； C_{3-4} シクロアルキル基；及びフェニル基であり、

L は、単結合、 C_{1-4} アルキレン基又は C_{2-4} アルケニレン基であり、

R^2 は、 R^{2a} で置換されていてもよい、5員の単環式芳香族複素環基であり、

ここで、 R^{2a} は、 R^{2b} から独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基、又は5員の単環式脂肪族複素環基であり、

ここで、 R^{2b} は、ヒドロキシル基；ヒドロキシル基で置換されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル基；ハロゲン原子； C_{1-4} アルコキシ基；ハロゲン原子及びオキソ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい4～6員の単環式脂肪族複素環基；オキ

ソ基；1～2個のC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；フェニル基；5員の単環式芳香族複素環基；及びC₁₋₄アルキルスルホニル基であり、

R³は、水素原子、又は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基であり、

R⁴は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基であり、

R⁵は、水素原子であり、

R⁶は、水素原子；ハロシクロプロピル基で置換されているC₁₋₄アルキル基；又は1～2個のハロゲン原子で置換されているシクロプロピル基であるか、あるいは

R⁵とR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環（ここで、該アゼチジン環は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシル基、1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、シアノ基、及びアミノ基からなる群より独立して選択される1～2個の置換基で置換されている）を形成するか、あるいは、

R⁴とR⁶は、R⁴が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環（ここで、該環は、1～2個のC₁₋₄アルキル基で置換されている）を形成する]

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩である。

[0012] 本発明の別の一実施形態は、上記式（I）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物である。この医薬組成物は、塩誘導性キナーゼ（SLK）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される。

[0013] また、本発明の別の一実施形態は、上記式（I）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬である。この医薬は、塩誘導

性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される。

また、本発明の別の一実施形態は、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防剤又は治療剤を製造するための、式（I）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩の使用である。

また、本発明の別の一実施形態は、治療上有効な量の、式（I）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療方法方法である。

また、本発明の別の一実施形態は、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される、式（I）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩である。

[0014] 本発明の一実施形態によれば、S I K 1、S I K 2 及び S I K 3 の全てを有効に阻害することができる新規化合物、及びそれを含む医薬組成物が提供される。

発明を実施するための形態

[0015] [本明細書中で用いられる各基の定義]

以下、本明細書中で用いられる各基の定義について詳述する。特記しない限り各基は以下の定義を有する。なお、本明細書中では、ある基を構成する炭素数を表記する場合、「炭素数 1 ～ 6」との表記に代えて、「C 1 - C 6」と表記する場合がある。また、ある環を構成する原子数を表記する場合、「環の構成原子数 3 ～ 6」との表記に代えて、「3 ～ 6 員」と表記する場合がある。

[0016] 化合物が化合物内に酸性官能基および／または塩基性官能基を有する場合には塩を形成し得るが、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニ

ウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0017] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。ある態様において、ハロゲン原子は、フッ素原子であり得る。

[0018] 本明細書中、「アルキル基」（定義中の「アルキル」部分である場合を含む）としては、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチルが挙げられる。本明細書中、「C₁₋₅アルキル基」は、炭素数1～5のアルキル基である。本明細書中、「C₁₋₄アルキル基」は、炭素数1～4のアルキル基である。

また、アルキル基が置換基を有する場合、置換基は任意の置換可能な位置に存在し得、置換基が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。例えば、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ は、オキソ基；及び2個のメチル基で置換されたアミノ基で置換されたアルキル基に相当する。

[0019] 本明細書中、「アルキレン基」（定義中の「アルキレン」部分である場合を含む）としては、炭素数1～4の直鎖または分岐鎖状のアルキレン基をいい、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ が挙げられる。

[0020] 本明細書中、「アルケニレン基」（定義中の「アルケニレン」部分である場合を含む）としては、炭素数2～4の直鎖または分岐鎖状のアルケニレン基をいい、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ が挙げられ

る。

[0021] 本明細書中、「アルコキシ基」（定義中の「アルコキシ」部分である場合を含む）としては、炭素数1～4の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシが挙げられる。

また、アルコキシ基が置換基を有する場合、置換基は任意の置換可能な位置に存在し得、置換基が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0022] 本明細書中、「シクロアルキル基」（定義中の「シクロアルキル」部分である場合を含む）としては、炭素数3～4の単環のシクロアルキル基をいい、例えば、シクロプロピル、シクロブチルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換可能な任意の位置に結合手を一つ有することができる。

また、シクロアルキル基が置換基を有する場合、置換基は任意の置換可能な位置に存在し得、置換基が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「ハロシクロプロピル基」としては、1～3個のハロゲン原子で置換されているシクロプロピル基をいう。

[0023] 本明細書中、「単環式脂肪族複素環基」（定義中の「単環式脂肪族複素環」部分である場合を含む）とは、環構成原子として炭素原子以外に酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む、飽和又は部分的に不飽和の、4～6員の単環式の脂肪族複素環式基をいう。ここで、「部分的に不飽和」とは、環の一部に二重結合を含んでいることをいう。単環式脂肪族複素環基の例としては、アゼチジニル（アゼチジン環）、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフランニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、

テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルが挙げられる。

単環式脂肪族複素環基は、置換可能な任意の位置に結合手を一つ有することができ、炭素原子上又は窒素原子上のいずれに結合手を有していてもよい。

また、単環式脂肪族複素環基が置換基を有する場合、置換基は任意の置換可能な位置に存在し得、環員としての炭素原子上、窒素原子上、又は硫黄原子上のいずれに存在することができる。置換基が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。例えば、以下：

[化3]



の構造は、2個のオキシ基で置換された単環式脂肪族複素環基に相当する。

[0024] 本明細書中、「単環式芳香族複素環基」（定義中の「単環式芳香族複素環」部分である場合を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なるヘテロ原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、単環の芳香族複素環基が挙げられる。

該「単環式芳香族複素環基」の例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどが挙げられる。

単環式芳香族複素環基は、置換可能な任意の位置に結合手を一つ有することができ、炭素原子上又は窒素原子上のいずれに結合手を有していてもよい。

。

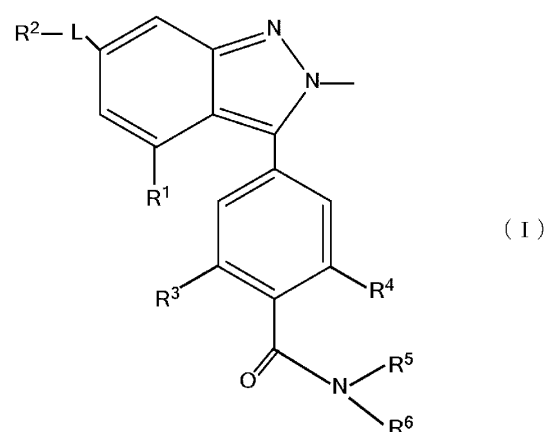
また、単環式芳香族複素環基が置換基を有する場合、置換基は任意の置換可能な位置に存在し得、環員としての炭素原子上又は窒素原子上のいずれに存在することができる。置換基が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0025] [式(1)]で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩]

本発明の一実施形態である式(1)で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、以下の態様を包含する。

[0026] 態様(1)としては、下記式(1)：

[化4]



[式中、

R^1 は、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、又は R^{1a} から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

ここで、 R^{1a} は、ハロゲン原子；シアノ基、ハロゲン原子、及び C_{1-4} アルキル基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい5又は6員の単環式芳香族複素環基；4員の単環式脂肪族複素環基；ヒドロキシ基； C_{3-4} シクロアルキル基；及びフェニル基であり、

L は、単結合、 C_{1-4} アルキレン基又は C_{2-4} アルケニレン基であり、

R^2 は、 R^{2a} で置換されていてもよい、5員の単環式芳香族複素環基であり、

ここで、 R^{2a} は、 R^{2b} から独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基、又は5員の単環式脂肪族複素環基であり、

ここで、 R^{2b} は、ヒドロキシル基；ヒドロキシル基で置換されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル基；ハロゲン原子； C_{1-4} アルコキシ基；ハロゲン原子及びオキソ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい4～6員の単環式脂肪族複素環基；オキソ基；1～2個の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；フェニル基；5員の単環式芳香族複素環基；及び C_{1-4} アルキルスルホニル基であり、

R^3 は、水素原子、又は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

R^4 は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

R^5 は、水素原子であり、

R^6 は、水素原子；ハロシクロプロピル基で置換されている C_{1-4} アルキル基；又は1～2個のハロゲン原子で置換されているシクロプロピル基であるか、あるいは

R^5 と R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環（ここで、該アゼチジン環は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシル基、1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、及びアミノ基からなる群より独立して選択される1～2個の置換基で置換されている）を形成するか、あるいは、

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環（ここで、該環は、1～2個の C_{1-4} アルキル基で

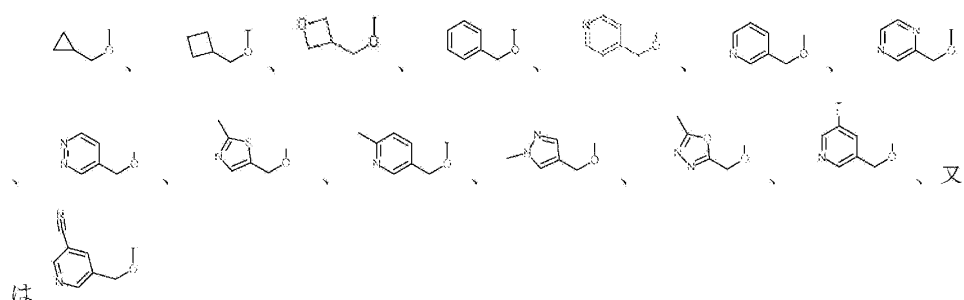
置換されている) を形成する]

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0027] 上記態様(1)において、R¹で示される、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基は、好ましくは、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

上記態様（１）において、 R^1 で示される、 R^{1a} から独立して選択される１～３個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基は、好ましくは、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH(CH_3)OH$ 、

[化5]



である。

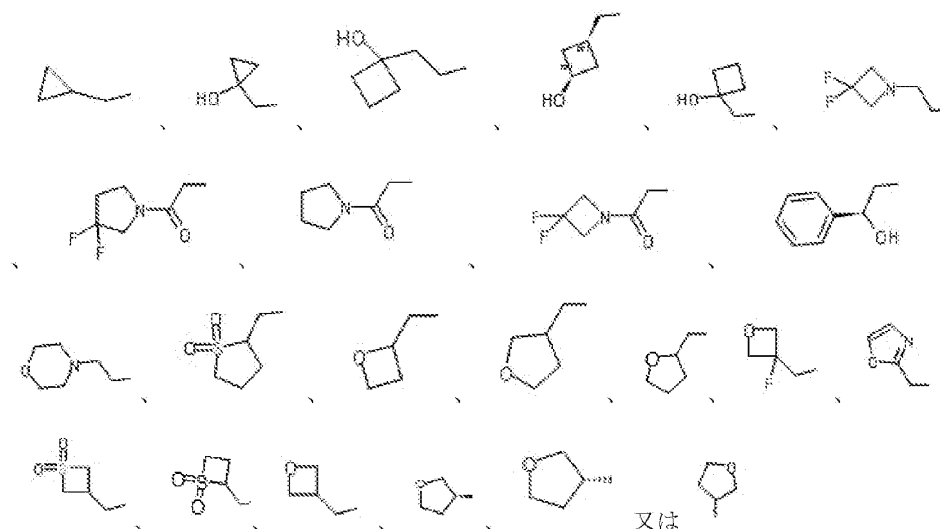
[0028] 上記態様(1)において、Lは、好ましくは、単結合、又は $-CH=CH-$ である。

上記態様（１）において、 R^2 で示される、５員の単環式芳香族複素環基は、好ましくは、ピラゾリル基、トリアゾリル基、又はイソチアゾリル基である。

上記態様（１）において、 R^2 で示される、５員の単環式芳香族複素環基が R^{2a} で置換されている場合、 R^{2a} は、好ましくは、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CF_3$ 、 $-CH_2$

CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CON(CH₃)₂、-CH₂CH₂CON(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂SO₂CH₃、

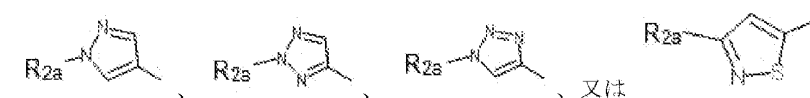
[化6]



である。

上記態様(1)において、R²で示される、5員の単環式芳香族複素環基がR^{2a}で置換されている場合、置換基の位置は、いずれの置換可能な位置であり得るが、好ましくは、Lが結合している環炭素原子より2つ離れた環原子上に存在し、より好ましくは、以下：

[化7]



の位置に存在する。

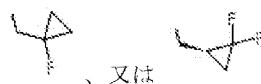
[0029] 上記態様(1)において、R³で示される、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基は、好ましくは、-OCH₃、又は-OCHF₂である。

上記態様(1)において、R⁴で示される、1～3個のハロゲン原子で置換

されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基は、好ましくは、 $-OCH_3$ 、又は $-OCHF_2$ である。

[0030] 上記態様 (1) において、 R^6 で示される、ハロシクロプロピル基で置換されている C_{1-4} アルキル基は、好ましくは、

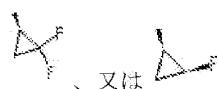
[化8]



である。

上記態様 (1) において、 R^6 で示される、1～2個のハロゲン原子で置換されているシクロプロピル基は、好ましくは、

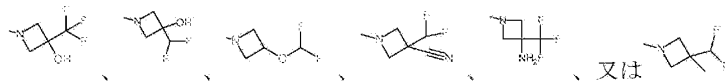
[化9]



である。

[0031] 上記態様 (1) において、 R^5 と R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する、置換されたアゼチジン環は、好ましくは、該環の3位が、メチル基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル基、 $-OCHF_2$ 、シアノ基、及びアミノ基からなる群より独立して選択される1～2個の置換基で置換されており、より好ましくは、

[化10]



である。

[0032] 上記態様 (1) において、 R^4 と R^6 が、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒に形成する、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環は、好ましくは、該環の4位が、1又は2個のメチル基で置換されている。

[0033] 態様 (2) としては、

R^1 が、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4}

アルキル基、又は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基であり、

Lが、単結合であり、

R²が、置換基R^{2b'}で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基であり、当該置換基R^{2b'}は、ヒドロキシル基、1～3個のハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、及びヒドロキシル基置換シクロブチル基からなる群より独立して選択され、

R³が、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基であり、

R⁴が、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基であり、

R⁵が、水素原子であり、

R⁶が、水素原子；ハロシクロプロピル基で置換されているC₁₋₄アルキル基；又は1～2個のハロゲン原子で置換されているシクロプロピル基であるか、あるいは

R⁴とR⁶は、R⁴が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環（ここで、該環の4位は、1～2個のC₁₋₄アルキル基で置換されている）を形成する、

上記態様（1）に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる。

[0034] 態様（3）としては、

R¹が、シアノ基、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₂アルキル基、又は1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₂アルコキシ基であり、

Lが、単結合であり、

R²が、置換基R^{2b''}で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基であり、当該置換基R^{2b''}は、ヒドロキシル基、1～3個のフッ素原子、メトキシ基、及びヒドロキシル基置換シクロブチル

基からなる群より独立して選択され、

R^3 が、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ基であり、

R^4 が、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ基であり、

R^5 が、水素原子であり、

R^6 が、水素原子；フルオロシクロプロピル基で置換されているメチル基；
又は1～2個のフッ素原子で置換されているシクロプロピル基であるか、あ
るいは

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロ
イソキノリン-1-オン環（ここで、該環の4位は、1～2個のメチル基で
置換されている）を形成する、

上記態様（2）に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる
。

[0035] 態様（4）としては、

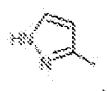
R^1 が、シアノ基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、又は $-\text{OC}_2\text{H}_5$ である、

上記態様（1）～（3）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許
容できる塩が挙げられる。

[0036] 態様（5）としては、

R^2-L が、

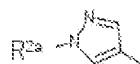
[化11]



[化12]



[化13]



であり、ここで、 R^{2a} が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$

F_3 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、又は3-ヒドロキシシクロブチルメチル基である、

上記態様(1)～(4)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる。

[0037] 上記態様(6)としては、

R^3 が、 $-OCH_3$ 、又は $-OCHF_2$ である、

上記態様(1)～(5)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる。

[0038] 上記態様(7)としては、

R^4 が、 $-OCH_3$ 、又は $-OCHF_2$ であり、

R^5 が、水素原子であり、

R^6 が、水素原子、

[化14]



又は

[化15]



であるか、あるいは

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環(ここで、該環の4位は、1個の $-CH_3$ で置換されている)を形成する、

上記態様(1)～(6)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる。

[0039] 上記態様(8)としては、

R^1 が、シアノ基、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{OCHF}_2$ 、又は $-\text{OC}_2\text{H}_5$ であり、

R^2-L が、

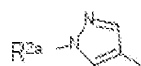
[化16]



[化17]



[化18]



であり、ここで、 R^{2a} が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ 、又は3-ヒドロキシシクロブチルメチル基であり、

R^3 が、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCHF}_2$ であり、

R^4 が、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCHF}_2$ であり、

R^5 が、水素原子であり、

R^6 が、水素原子、

[化19]



又は

[化20]



であるか、あるいは

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロ

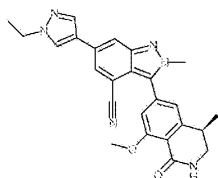
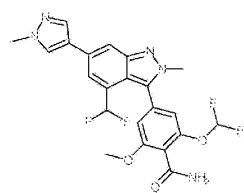
イソキノリン-1-オン環（ここで、該環の4位は、1個の-C H₃で置換されている）を形成する、

上記態様（3）に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる。

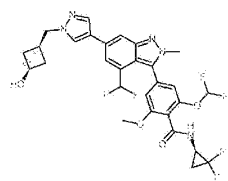
[0040] 態様（9）としては、

以下：

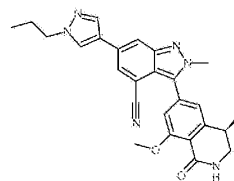
[化21-1]



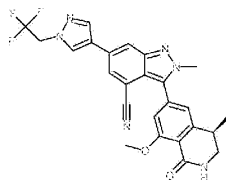
又はそのエナンチオマー、



及びその立体異性体混合物、

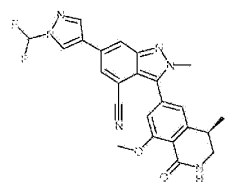


又はそのエ

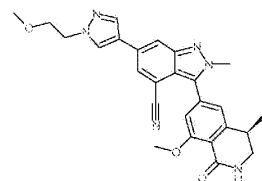
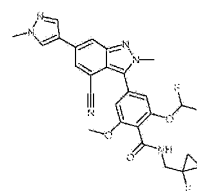
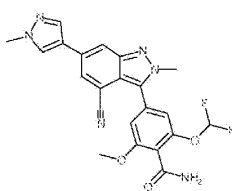
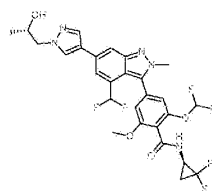
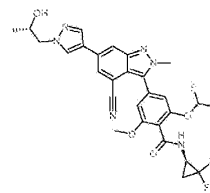


ナンチオマー、

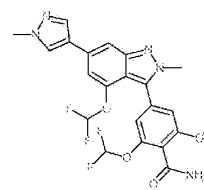
又はそのエナンチオマー、



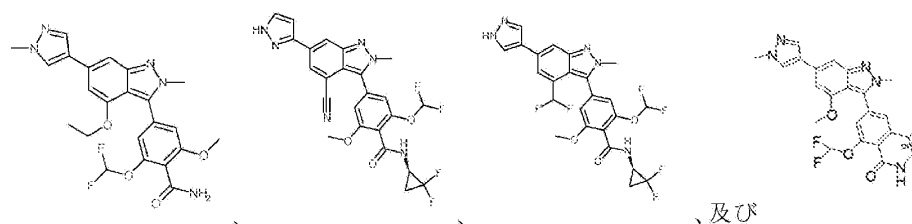
又はそのエナンチオマー、



又はそのエナンチオマー、



[化21-2]

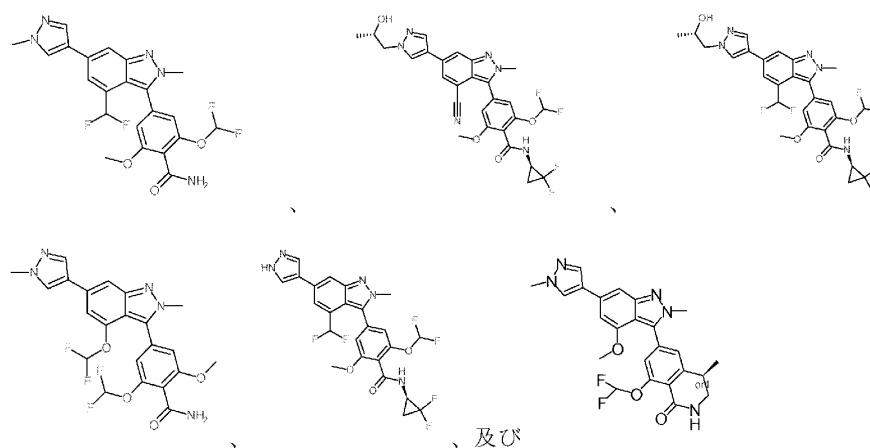


からなる群より選択される化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる。これら特定化合物はいずれも、上記式（１）の化合物に包含される。

[0041] 態様（９－２）としては、

以下：

[化22]



からなる群より選択される化合物又はその薬理的に許容できる塩が挙げられる。これら特定化合物はいずれも、上記式（１）の化合物に包含される。

[0042] 上記式（１）の化合物が、光学異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも式（１）の化合物として含有されるとともに、公知の合成手法、分離手法（例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0043] 上記式（１）の化合物は、適宜プロドラッグに変換してもよく、このような実施態様も本発明の範囲に含まれる。プロドラッグは、広川書店１９９０

年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で上記式(1)の化合物に変化するものであってもよい。

[0044] 式(1)の化合物は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。また、式(1)の化合物は、同位元素(例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography, PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用であり得る。 ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も、式(1)の化合物に包含される。

[0045] 互変異性体も、式(1)の化合物に包含される。

[0046] [化合物の製造方法]

(一般合成アプローチ)

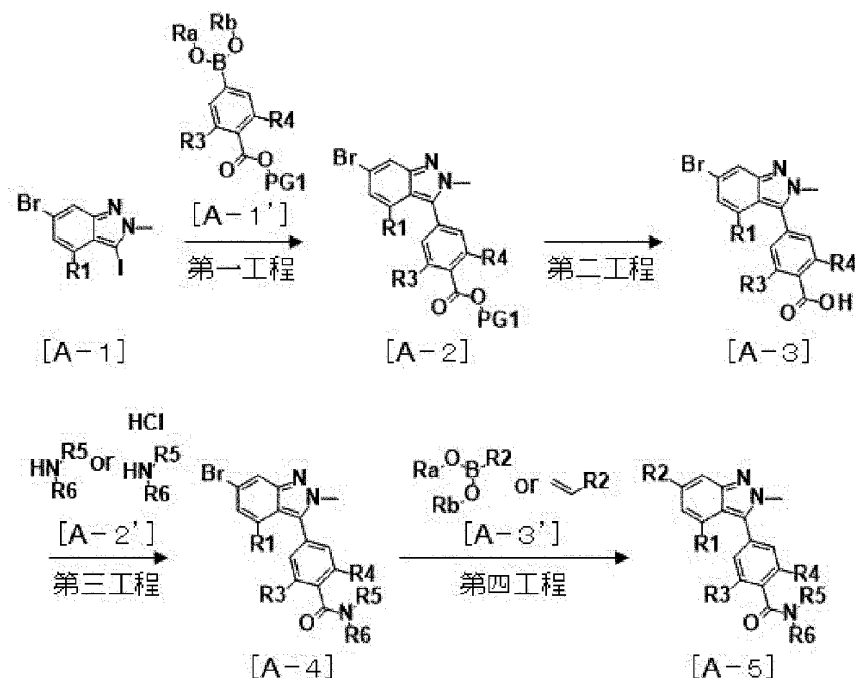
上記式(1)の化合物又はその中間体化合物は、例えば、以下の方法A～Kによって製造することができる。これらの方法や工程は互いに組み合わせても良い。例えば、合成法Dの第一工程及び第二工程後に、合成法Aの第一～第四工程を行う等、方法や工程を組み合わせることができる。化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

[0047] なお、合成法A～Kにおいて、PG1はカルボン酸の保護基を表し、PG2はアミドの保護基を表す。RaおよびRbは、それぞれ独立して、水素原子又はアルキルを示すか、或いは両者が互いに結合してアルキレン基を形成し、Xはハロゲン原子を表し、LGは脱離基を表し、R^{1'}は、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基であり、R²は、R²-Lを包含し、その他の記号は前記と同義である。

[0048] 合成法A～Kに使用される各原料化合物は、後記の参考例又はそれに類似する方法にて製造することができる。あるいは、各原料化合物は、市販のものを使用してもよい。

[0049] 合成法 A

[化23]



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 [A-2']、[A-3']、[A-4] 及び [A-5] において、 R^2 に相当する基、及び/又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0050] 一般式 [A-2] の化合物は、一般式 [A-1] の化合物と一般式 [A-1'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応は、配位子を伴ってまたは伴わずに、パラジウム触媒、塩基存在下、適当な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド、1,1-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドなどが挙げられる。塩基としては

、例えば、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ（オートル）ホスフィン、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル（XPhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル（BrettPhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2, 6-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル（RuPhos）、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル（tBuXPhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', 6'-ジメトキシビフェニル（SPhos）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル（DavePhos）、トリ-オルト-トリルホスフィン、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-1, 1-ビナフチル、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートなどが挙げられる。上記パラジウム触媒と配位子が錯体を形成した試薬でもよい。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどのアミド；またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒が挙げられる。本反応は、室温から150℃、とりわけ40℃から120℃で好適に進行する。

[0051] 一般式〔A-3〕の化合物を得る方法は、例えば以下の2通りの方法のうち、いずれかの手法を用いる。

手法1：一般式〔A-3〕の化合物は、一般式〔A-2〕の化合物の酸による脱保護で得られる。反応は、適切な酸を用いて、適切な溶媒中で実施する

ことができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。酸としては、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル；酢酸エチルなどのエステル；ジクロロメタン、クロロホルムなどの塩素系炭化水素などが挙げられる。本反応は、0℃から60℃、とりわけ室温で好適に進行する。

手法2：一般式[A-3]の化合物は、一般式[A-2]の化合物の加水分解により得られる。反応は、適切な塩基存在下、適切な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属が挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル；水、またはこれらの混合溶媒などが挙げられる。本反応は、0℃から100℃、とりわけ室温から60℃で好適に進行する。

[0052] 一般式[A-4]の化合物を得る方法は、例えば以下の3通りの方法のうち、いずれかの手法を用いる。

手法1：一般式[A-4]の化合物は、一般式[A-3]の化合物と一般式[A-2']の化合物の縮合反応により得られる。反応は、縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC·HCl)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスファート(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド・ハイドレート(DMT-MM)、2-クロロ-1-メチ

ルピリジニウムヨージドなどが挙げられる。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を添加することで反応が促進されることがある。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサンなどのエーテル；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどのアミド；クロロホルム、ジクロロメタンなどの塩素系炭化水素などが挙げられる。本反応は、0℃から100℃、とりわけ室温から60℃で好適に進行する。

手法2：一般式〔A-4〕の化合物は、一般式〔A-3〕の化合物をハロゲン化剤で酸ハライドに変換した後、一般式〔A-2'〕の化合物と反応させることにより得られる。反応は、ハロゲン化剤を用いて、適当な塩基存在下、適切な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、オキサリルクロリド、フェニルホスホニルジクロリドなどが挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサンなどのエーテル；ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロホルムなどの塩素系炭化水素；ピリジンなどのアミンなどが挙げられる。本反応は、0℃から100℃、とりわけ室温から60℃で好適に進行する。

手法3：一般式〔A-4〕の化合物は、一般式〔A-3〕の化合物を混合酸無水物とした後、一般式〔A-2'〕の化合物と反応させることにより得られる。反応は、混合酸無水物を形成させる試薬を用いて、塩基存在下、適切な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。混合酸無水物を形成させる試薬として、例えば、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、塩化イソプロピルチオカルボニル、塩化ピバロイルなどが挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、ピ

リジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどが挙げられる。本反応は、 -20°C から 100°C 、とりわけ 0°C から室温で好適に進行する。

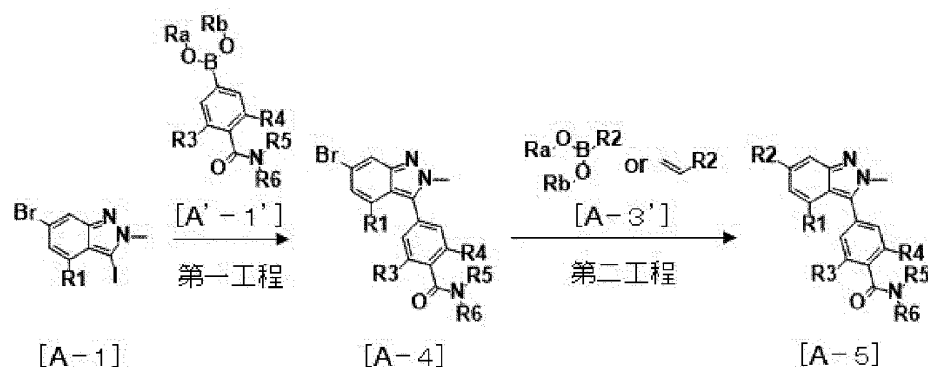
[0053] 一般式 [A-5] の化合物は、一般式 [A-4] の化合物と一般式 [A-3'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、第一工程と同様である。

[0054] 合成法 A において、一般式 [A-2'] 及び／又は [A-3'] の化合物として、 R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式 [A-5] の化合物（式中、 R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

また、 R^2 がアミド結合 ($-\text{CONR}'\text{R}''$) を含む基である一般式 [A-5] の化合物を目的化合物として得る場合、 R^2 に相当する基がエステル結合 ($-\text{COOPG1}$) を含む基である一般式 [A-5] の化合物を脱保護した後、アミド化することにより、当該目的化合物を得ることができる。

[0055] 合成法 A'

[化24]



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 [A' - 1']、[A - 3']、[A - 4] 及び [A - 5] において、R²に相当する基、及び／又は R⁵に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

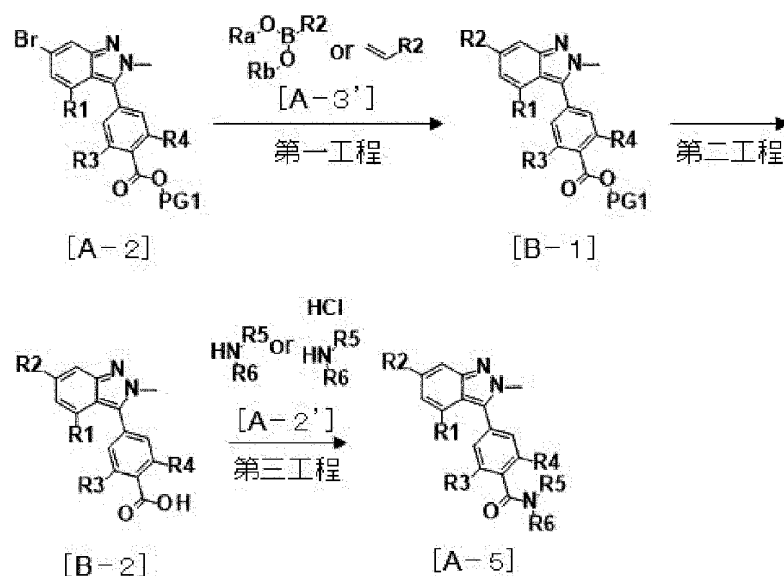
[0056] 一般式 [A - 4] の化合物は、一般式 [A - 1] の化合物と一般式 [A' - 1'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第一工程と同様である。

一般式 [A - 5] の化合物は、一般式 [A - 4] の化合物と一般式 [A - 3'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第一工程と同様である。

[0057] 合成法 A' において、一般式 [A' - 1'] 及び／又は [A - 3'] の化合物として、R²に相当する基、及び／又は R⁵に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式 [A - 5] の化合物（式中、R²に相当する基、及び／又は R⁵に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0058] 合成法 B

[化25]



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 [A-2']、[A-3']、[B-1]、[B-2] 及び [A-5] において、R²に相当する基、及び／又は R⁵に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0059] 一般式 [B-1] の化合物は、合成法 A で得られる一般式 [A-2] の化合物と一般式 [A-3'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第一工程と同様である。

一般式 [B-2] の化合物は、一般式 [B-1] の化合物のカルボン酸の脱保護により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第二工程と同様である。

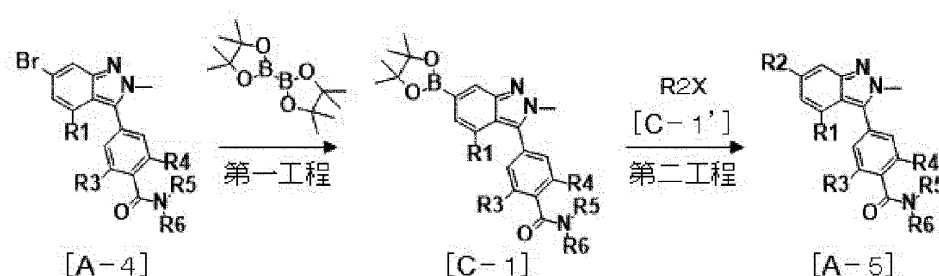
一般式 [A-5] の化合物は、一般式 [B-2] の化合物と一般式 [A-2'] の化合物のアミド化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第三工程と同様である。

[0060] 合成法 B において、一般式 [A-2'] 及び／又は [A-3'] の化合物として、R²に相当する基、及び／又は R⁵に相当する基が、カルボン酸、ア

ミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式〔A-5〕の化合物（式中、 R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0061] 合成法C

[化26]



〔式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式〔C-1'〕、〔C-1〕、〔A-4〕及び〔A-5〕において、 R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。〕

[0062] 一般式〔C-1〕の化合物は、一般式〔A-4〕の化合物とビスピナコレートジボロンとのカップリング反応により得られる。反応は、パラジウム触媒を用いて、塩基存在下、適当な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、塩化パラジウム（II）、トリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリド、1,1-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドなどが挙げられる。塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、酢酸カリウムなどが

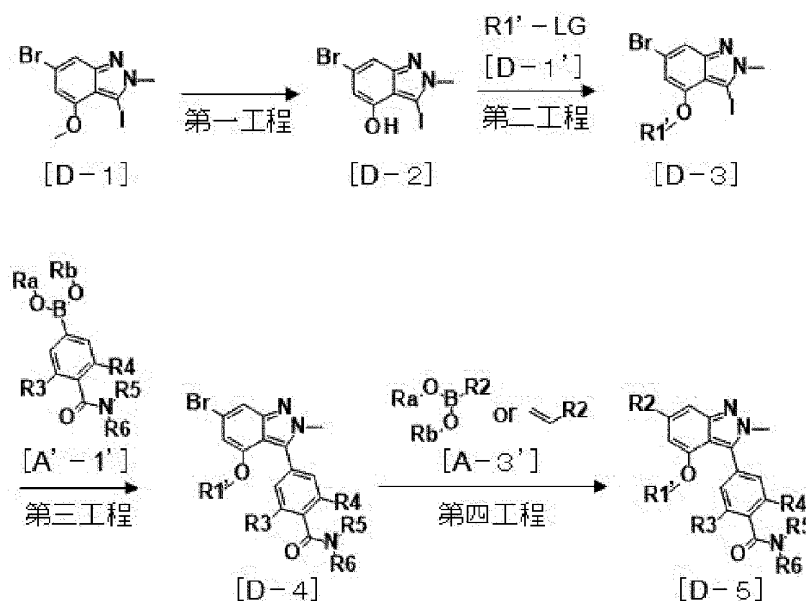
挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどのアミドなどが挙げられる。本反応は、室温から150℃、とりわけ60℃から100℃で好適に進行する。

一般式[A-5]の化合物は、一般式[C-1]の化合物と一般式[C-1']の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

[0063] 合成法Cにおいて、一般式[C-1']及び／又は[A-4]の化合物として、R²に相当する基、及び／又はR⁵に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式[A-5]の化合物（式中、R²に相当する基、及び／又はR⁵に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0064] 合成法D

[化27]



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 $[A'-1']$ 、 $[A-3']$ 、 $[D-1']$ 、 $[D-3]$ 、 $[D-4]$ 及び $[D-5]$ において、 $R1'$ に相当する基、及び／又は $R2$ に相当する基、及び／又は $R5$ に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0065] 一般式 $[D-2]$ の化合物は、一般式 $[D-1]$ の化合物の O -脱メチル化反応により得られる。反応は三臭化ホウ素、塩化アルミニウムなどを用いて、適当な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；アセトニトリル；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどの塩素系炭化水素などが挙げられる。本反応は、 -80°C から 50°C 、とりわけ -20°C から室温で好適に進行する。

一般式 $[D-3]$ の化合物は、一般式 $[D-1']$ の化合物 ($R1' = \text{CH}$)

F_2 の場合、 $CF_2BrPO(OEt)_2$ を使用する)を用いた一般式 [D-2] の化合物のO-アルキル化反応により得られる。塩基存在下、適当な溶媒中で実施することができる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドなどのアルコキシドなどが挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；アセトニトリル；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどのアミド；またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。本反応は $-20^{\circ}C$ から $150^{\circ}C$ 、とりわけ $60^{\circ}C$ から $100^{\circ}C$ で好適に進行する。

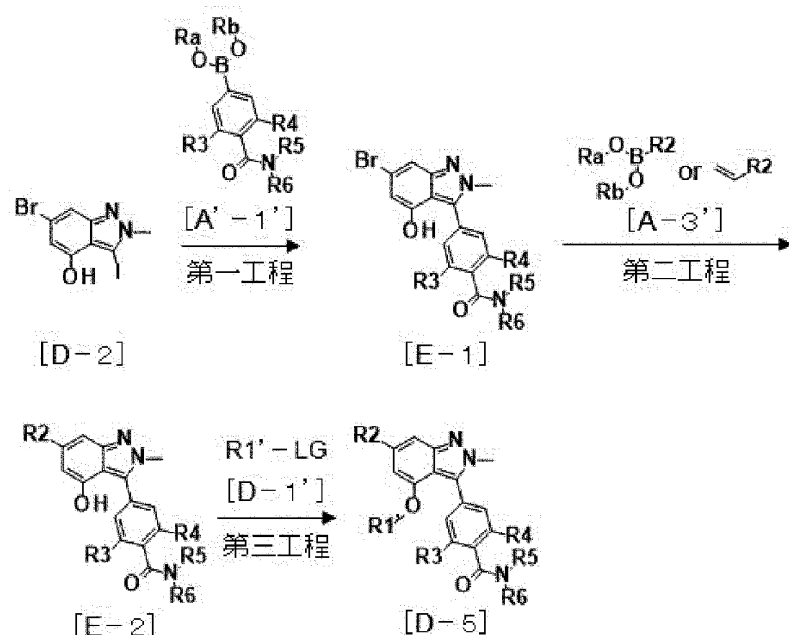
一般式 [D-4] の化合物は、一般式 [D-3] の化合物と一般式 [A'-1'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

一般式 [D-5] の化合物は、一般式 [D-4] の化合物と一般式 [A-3'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

[0066] 合成法Dにおいて、一般式 [A'-1']、及び／又は [A-3']、及び／又は [D-1'] の化合物として、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式 [D-5] の化合物（式中、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0067] 合成法E

[化28]



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 $[A' - 1']$ 、 $[A - 3']$ 、 $[D - 1']$ 、 $[D - 5]$ 、 $[E - 1]$ 及び $[E - 2]$ において、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0068] 一般式 [E-1] の化合物は、一般式 [D-2] の化合物と一般式 [A'-1'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第一工程と同様である。

一般式〔E-2〕の化合物は、一般式〔E-1〕の化合物と一般式〔A-3'〕の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

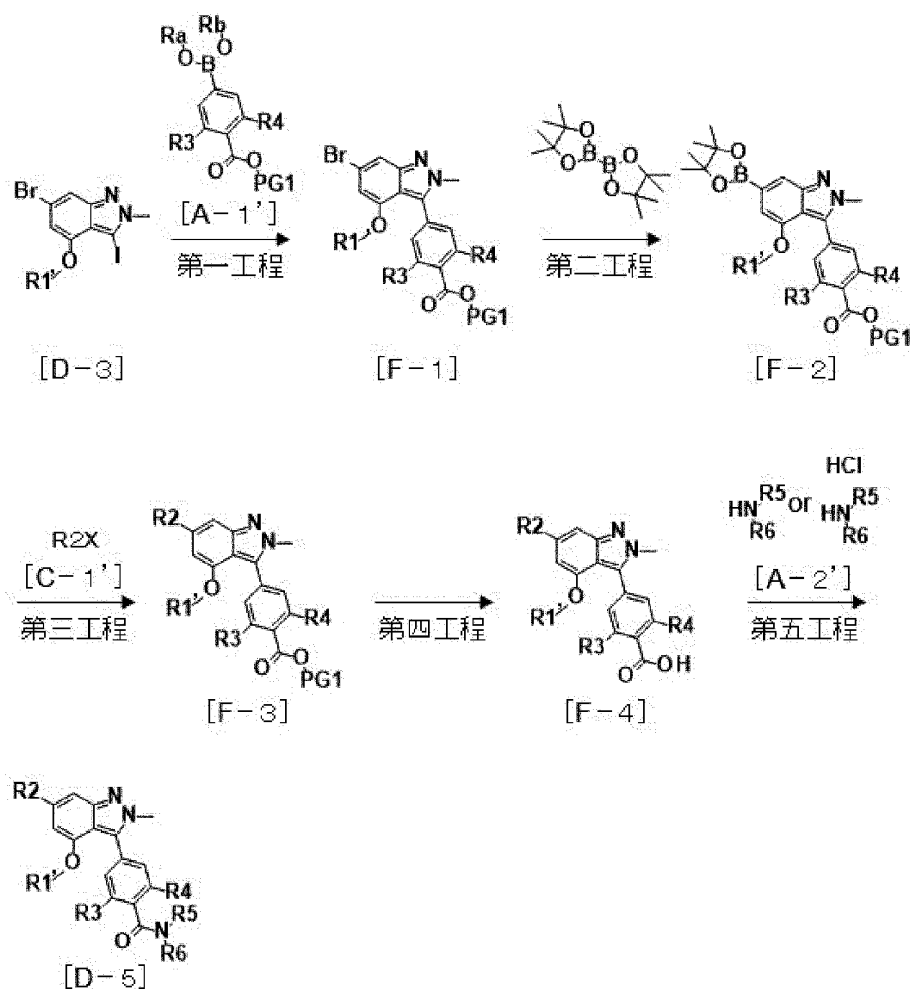
一般式〔D-5〕の化合物は、一般式〔D-1'〕の化合物を用いた一般式〔E-2〕の化合物のO-アルキル化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Dの第二工程と同様である。

[0069] 合成法Eにおいて、一般式 [A' - 1'] 及び／又は [A - 3'] 及び／

又は〔D-1'〕の化合物として、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式〔D-5〕の化合物（式中、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

〔0070〕 合成法F

〔化29〕



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 [A-2']、[C-1']、[D-3]、[D-5]、[F-1]、[F-2]、[F-3] 及び [F-4] において、R^{1'} に相当する基、及び／又は R² に相当する基、及び／又は R⁵ に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0071] 一般式 [F-1] の化合物は、一般式 [D-3] の化合物と一般式 [A-1'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第一工程と同様である。

一般式 [F-2] の化合物は、一般式 [F-1] の化合物とビスピナコラートジボロンとのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 C の第一工程と同様である。

一般式 [F-3] の化合物は、一般式 [F-2] の化合物と一般式 [C-1'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第一工程と同様である。

一般式 [F-4] の化合物は、一般式 [F-3] の化合物のカルボン酸の脱保護により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第二工程と同様である。

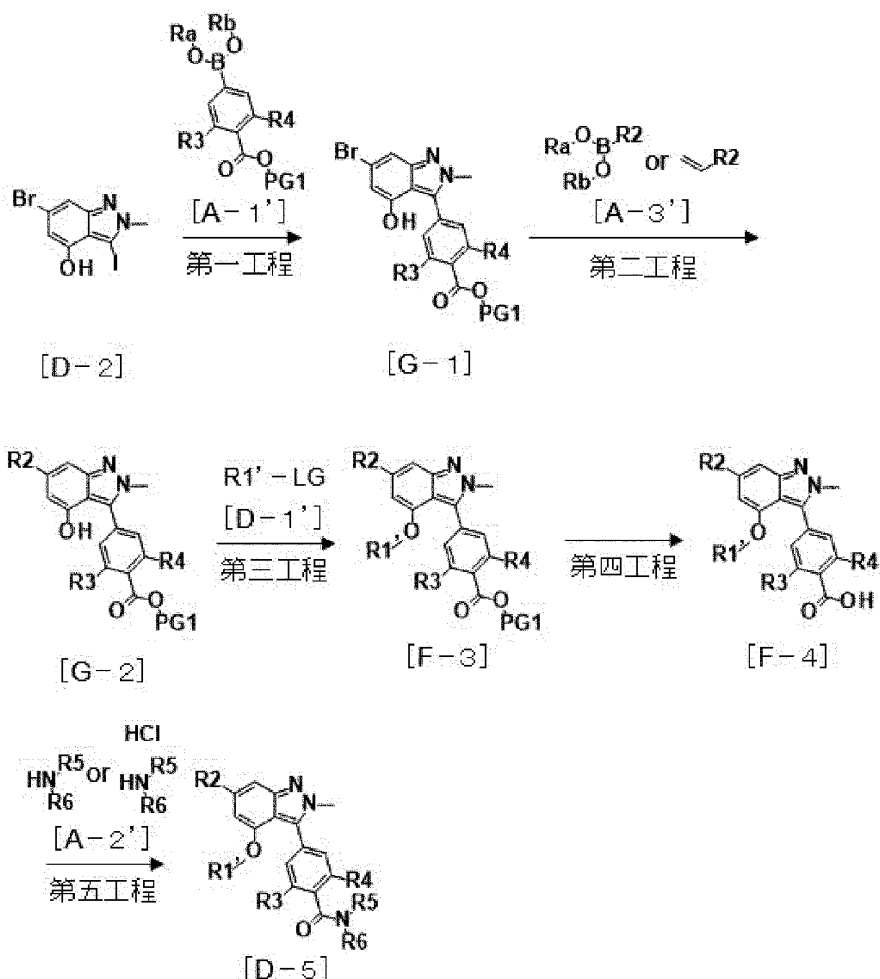
一般式 [D-5] の化合物は、一般式 [F-4] の化合物と一般式 [A-2'] の化合物とのアミド化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第三工程と同様である。

[0072] 合成法 F において、一般式 [A-2']、及び／又は [C-1']、及び／又は [D-3] の化合物として、R^{1'} に相当する基、及び／又は R² に相当する基、及び／又は R⁵ に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式 [D-5] の化合物（式中、R^{1'} に相当する基、及び／又は R² に相当する基、及び／又は R⁵ に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施

することができる。

[0073] 合成法G

[化30]



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 [A-2']、[A-3']、[D-1']、[D-5]、[F-3]、[F-4] 及び [G-2] において、R^{1'} に相当する基、及び／又は R² に相当する基、及び／又は R⁵ に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0074] 一般式 [G-1] の化合物は、一般式 [D-2] の化合物と一般式 [A-1'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並

びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

一般式 [G-2] の化合物は、一般式 [G-1] の化合物と一般式 [A-3'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

一般式 [F-3] の化合物は、一般式 [D-1'] の化合物 ($R^{1'} = CH_2$ の場合、 $CF_2BrPO(OEt)_2$ を使用する) を用いた一般式 [G-2] の化合物のO-アルキル化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Dの第二工程と同様である。

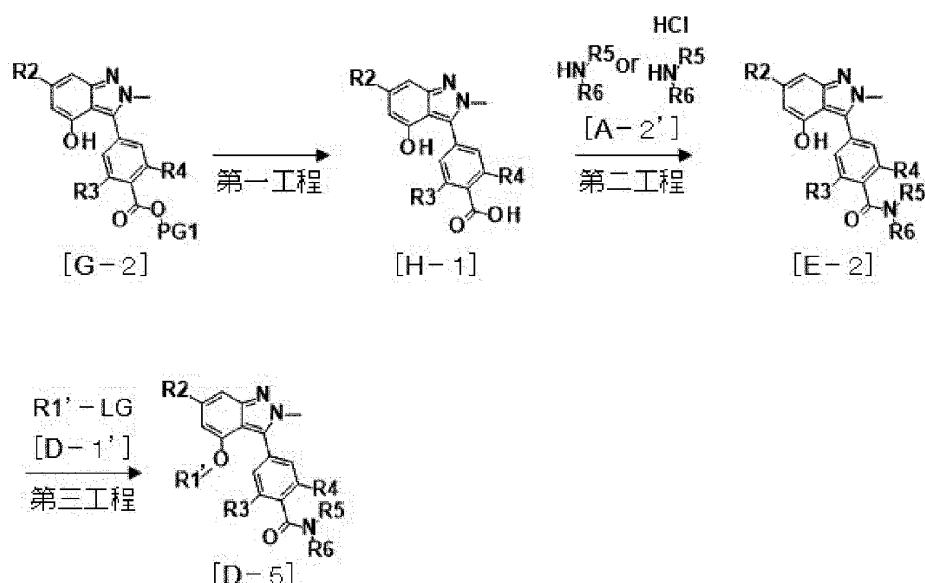
一般式 [F-4] の化合物は、一般式 [F-3] の化合物のカルボン酸の脱保護により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第二工程と同様である。

一般式 [D-5] の化合物は、一般式 [F-4] の化合物と一般式 [A-2'] の化合物とのアミド化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第三工程と同様である。

[0075] 合成法Gにおいて、一般式 [A-2'] 及び／又は [A-3'] 及び／又は [D-1'] の化合物として、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式 [D-5] の化合物 (式中、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む) の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0076] 合成法H

[化31]



[式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式 [A-2']、[D-1']、[D-5]、[E-2]、[G-2]、及び [H-1] において、R^{1'} に相当する基、及び／又は R² に相当する基、及び／又は R⁵ に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0077] 一般式 [H-1] の化合物は、一般式 [G-2] の化合物のカルボン酸の脱保護により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第二工程と同様である。

一般式 [E-2] の化合物は、一般式 [H-1] の化合物と一般式 [A-2'] の化合物とのアミド化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第三工程と同様である。

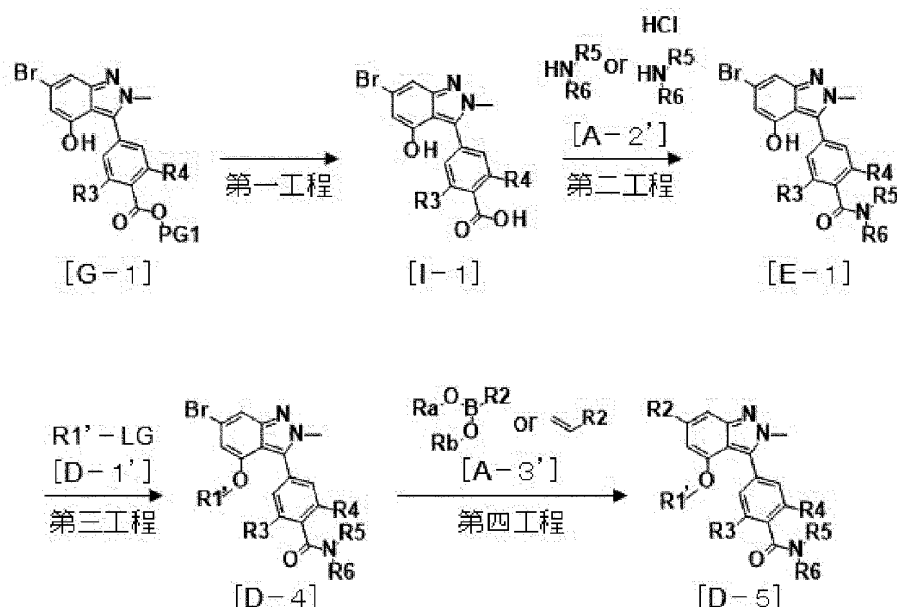
一般式 [D-5] の化合物は、一般式 [D-1'] の化合物 (R^{1'} = CH₂F₂ の場合、CF₂BrPO(OEt)₂ を使用する) を用いた一般式 [E-2] の化合物の O-アルキル化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 D の第二工程と同様である。

[0078] 合成法 H において、一般式 [A-2']、及び／又は [D-1']、及び

／又は〔G-2〕の化合物として、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式〔D-5〕の化合物（式中、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0079] 合成法 I

[化32]



〔式中、各記号は、前記と同義である。但し、一般式〔A-2'〕、〔A-3'〕、〔D-1'〕、〔D-4〕、〔D-5〕及び〔E-1〕において、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。〕

[0080] 一般式〔I-1〕の化合物は、一般式〔G-1〕の化合物のカルボン酸の脱保護により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合

成法 A の第二工程と同様である。

一般式 [E-1] の化合物は、一般式 [I-1] の化合物と一般式 [A-2'] の化合物とのアミド化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第三工程と同様である。

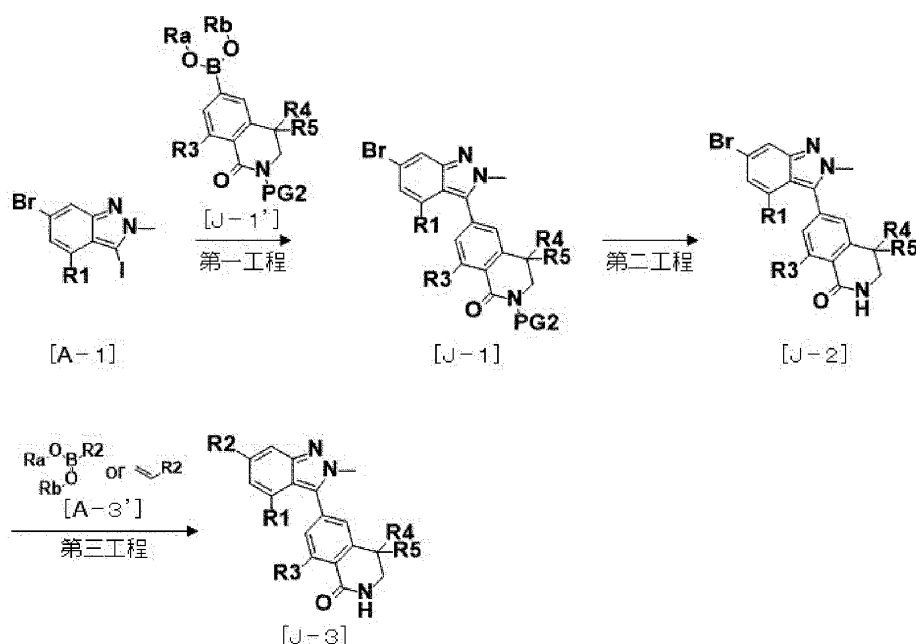
一般式 [D-4] の化合物は、一般式 [D-1'] の化合物 ($R^{1'} = CH_2F_2$ の場合、 $CF_2BrPO(OEt)_2$ を使用する) を用いた一般式 [E-1] の化合物の O-アルキル化反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 D の第二工程と同様である。

一般式 [D-5] の化合物は、一般式 [D-4] の化合物と一般式 [A-3'] の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法 A の第一工程と同様である。

[0081] 合成法 I において、一般式 [A-2']、及び／又は [A-3']、及び／又は [D-1'] の化合物として、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式 [D-5] の化合物 (式中、 $R^{1'}$ に相当する基、及び／又は R^2 に相当する基、及び／又は R^5 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む) の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0082] 合成法 J

[化33]



[式中、PG2はアミドの保護基を表し、その他の記号は上記と同義である。但し、一般式[A-3']及び[J-3]において、R²に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。]

[0083] 一般式[J-1]の化合物は、一般式[A-1]の化合物と一般式[J-1']の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

一般式[J-2]の化合物は、一般式[J-1]の化合物の脱保護により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第二工程と同様である。

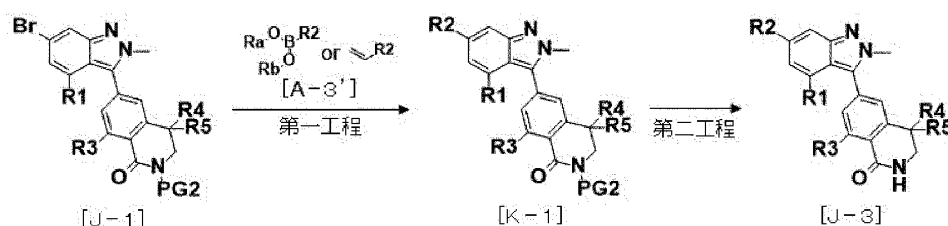
一般式[J-3]の化合物は、一般式[J-2]の化合物と一般式[A-3']の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

[0084] 合成法Jにおいて、一般式[A-3']の化合物として、R²に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使

用する場合がある。この場合、一般式〔J-3〕の化合物（式中、 R^2 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0085] 合成法K

[化34]



〔式中、PG2はアミドの保護基を表し、その他の記号は上記と同義である。但し、一般式〔A-3'〕、〔K-1〕及び〔J-3〕において、 R^2 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む場合を包含する。〕

[0086] 一般式〔K-1〕の化合物は、一般式〔J-1〕の化合物と一般式〔A-3'〕の化合物とのカップリング反応により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第一工程と同様である。

一般式〔J-3〕の化合物は、一般式〔K-1〕の化合物の脱保護により得られる。反応温度や時間、並びに使用する試薬や溶媒は、合成法Aの第二工程と同様である。

[0087] 合成法Kにおいて、一般式〔A-3'〕の化合物として、 R^2 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む化合物を使用する場合がある。この場合、一般式〔J-3〕の化合物（式中、 R^2 に相当する基が、カルボン酸、アミン、ヒドロキシ等の官能基の保護基を含む）の保護基を脱保護することができる。脱保護は、除去される保護基の種類に応じ、還元、加水分解、酸処理などの常法により実施することができる。

[0088] 上記方法における原料化合物は、既知方法及び／又は後記実施例に記載の

方法と同様にして製造できる。

なお、官能基への保護基の導入及び官能基保護基の除去は、既知の方法（PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) 等) を参照して実施することができる。

また、上記方法により製造される本実施形態の化合物、及び中間体化合物は、さらに、後記実施例に記載の方法及び／又は既知方法又はそれらの組合せによって、別の目的化合物、又は中間体に構造変換することができる。

また、上記方法により製造される本実施形態の化合物、及び中間体化合物がラセミ体である場合、キラルカラムクロマトグラフィーを含む標準的な分離技術によって、各エナンチオマーを分離できる。

[0089] 上述した方法により製造される式(1)で示される化合物は、慣用の精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を施すことにより、任意の純度に精製することができる。また、必要に応じて適当な溶媒（水、アルコール、エーテル等）中、酸又は塩基等と処理することで薬理的に許容し得る塩とすることができる。さらに、得られた本発明の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を水、含水溶媒又はその他の溶媒と処理することにより、水和物又は溶媒和物とすることができる。

[0090] 本発明の上記実施形態の化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、ラセミ体、立体異性体、及びこれら化合物の混合物を含み、同位体標識、及び放射能標識化合物を含む。このような異性体は分別結晶及びキラルカラムクロマトグラフィーを含む標準的な分離技術によって単離できる。また、本発明の上記実施形態の化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーを含む。ジアステレオマー混合物は、それらの物理的／化学的相異に基づいて、従来技術において周知の方法で、例えばクロマトグラフィー及び／または分別結晶によって、それらの個々のジアステレオマーに分離できる。エナンチオマーはキラルカラムクロマトグラフィーまたは、エナンチオマー化合物を適切な光学活性化合物と反応させて、ジアステレオマー混合物に変換し、各ジア

ステレオマーを分離した後、個々のジアステレオマーを対応するエナンチオマーに転換することによって分離できる。本発明の上記実施形態の化合物としては、ジアステレオマー、エナンチオマー及びこれらの混合物を含めた任意の異性体の何れでもよい。

[0091] S I K は、マクロファージの極性を制御する新しい分子スイッチを制御している。S I K を薬理的に阻害すると、インターロイキン (I L) - 1 0 などの炎症性サイトカインが高レベルで分泌され、腫瘍壊死因子 α (T N F - α) などの炎症性サイトカインが極めて低いレベルで分泌されるという特徴を有するマクロファージ表現型が誘導される。非特許文献 1 では、S I K 1、S I K 2、及び S I K 3 の全てを阻害することが、マクロファージでの薬効を示すには最も重要であることが示された。上記実施形態の式 (I) の化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、S I K 1、S I K 2、及び S I K 3 の全てを有効に阻害することができる。例えば、上記実施形態の式 (I) の化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、後記実施例に記載の S I K 阻害活性評価系 (実験例 1) において、S I K 1、S I K 2、及び S I K 3 のそれぞれに対しての 5 0 % 阻害濃度 (I C₅₀) が、いずれも 2 0 n M 未満である。S I K 阻害活性評価系としては、複数の方法があり、例えば、下記実施例に記載の評価方法、国際公開第 2 0 1 9 / 1 0 5 8 8 6 号に記載の方法などが挙げられ、当業者であれば、適切な評価系を適宜選択することができる。また、評価系の相違により、5 0 % 阻害濃度 (I C₅₀) の値が変動し得ることを、当業者は理解する。

[0092] 上記実施形態の式 (I) の化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、腫瘍壊死因子 α (T N F - α) などの炎症性サイトカインの産生を抑制することができる。

[0093] 好ましい態様において、上記実施形態の式 (I) の化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、反応性代謝物の産生リスクがないか、あるいは非常に少ない。医薬品など外来異物が体内に取り込まれた後、代謝を受けることにより化学構造が変化し、求電子化合物やフリーラジカルのような反応性の高い

中間体が生成し、毒性が発現・増強することがある。生成した代謝物を反応性代謝物、この一連の過程を代謝的活性化と呼び、これまで多くの研究がなされてきた。反応性代謝物はしばしば生体内高分子（タンパク質や核酸など）と不可逆的に共有結合し、アレルギー、肝毒性、組織壊死、変異原性やがん原性の原因になると考えられてきた。反応性代謝物の回避は、医薬の安全性の観点から非常に重要である。反応代謝物の生成は、例えば、後記の実施例に記載のグルタチオン（GSH）を用いたトラッピング試験にて評価できる。

[0094] 上記実施形態の式（I）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、患者、好ましくは哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、塩誘導性キナーゼ（SIK）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状を予防又は治療するための、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状を予後改善するための医薬として用いることができる。

[0095] [医薬組成物]

本発明の別の一実施形態である医薬組成物は、上記式（I）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する。この医薬組成物は、さらに、薬学的に許容し得る担体を含有し得る。この医薬組成物は、塩誘導性キナーゼ（SIK）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状を予防又は治療するために、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状を予後改善するために用いることができる。

[0096] すなわち、本実施形態の医薬組成物は、以下の態様を含む。

態様（10）として、上記態様（1）～（9）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物が挙げられる。

[0097] 態様（11）として、塩誘導性キナーゼ（SIK）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される、上記態様（10）に記

載の医薬組成物が挙げられる。

[0098] 態様（１２）として、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、TNF- α 、インターフェロン、IL-6、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに異常血管新生関連疾患から選択される疾患の予防又は治療剤である、上記態様（１０）に記載の医薬組成物が挙げられる。

[0099] 態様（１３）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、一型糖尿病、二型糖尿病、膵炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス腎炎、抗リン脂質抗体症候群、慢性腎障害、急性腎障害、サルコイドーシス、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小血管炎、結節性多発動脈炎、川崎病、高安血管炎、巨細胞動脈炎、特発性炎症性筋疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎、封入体筋炎）、IgG4関連疾患、若年性スティル病、骨盤内炎症性疾患、乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、再発性多発軟骨炎、混合性結合組織病、移植片対宿主病、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、骨髄線維症、多発性硬化症、脳梗塞、虚血性脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、発達性てんかん、メニエール病、ナルコレプシー、マクロファージ活性化症候群、敗血症、肺高血圧症、脂質異常症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、骨粗鬆症、骨折、骨肉腫、心不全、肥大性心筋症、アテローム性動脈硬化症、女性妊娠症、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、悪性リンパ腫、白血病、多発骨髄腫、肺がん、環状肉芽腫、食道がん、大腸がん、膵がん、胃がん、肝細胞がん、メラノーマ、及び続発性血球貪食性リンパ組織球症から選択される疾患の予防又は治療剤である、上記態様（１０）に記載の医薬

組成物が挙げられる。

- [0100] 態様（１４）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、乾癬、膿疱性乾癬、ベーチェット病、卵巣がん、及び急性骨髄性白血病から選択される疾患の予防又は治療剤である、上記態様（１０）に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0101] 態様（１５）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、膿疱性乾癬、及びベーチェット病から選択される疾患の予防又は治療剤である、上記態様（１０）に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0102] 本明細書において、「予防」には、疾患（病態の全体、もしくは１つまたは複数の病態）の発症の防止、および当該疾患の発症の遅延が含まれる。「予防上有効な量」とは、かかる目的を達成するに足る式（１）の化合物の用量をいう。
- [0103] 本明細書において、「治療」には、疾患（病態の全体、もしくは１つまたは複数の病態）の治癒、当該疾患の改善、および当該疾患の重篤度の進展の抑制が含まれる。「治療上有効な量」とは、かかる目的を達成するに足る式（１）の化合物の用量をいう。
- [0104] 医薬組成物の形態としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤（例、ボラス）、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレッ

ト、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等が挙げられる。

[0105] 本明細書において、「薬学的に許容し得る担体」としては、製剤技術の分野で慣用されている各種の担体を用いることができる。

[0106] 「薬学的に許容し得る担体」の具体例としては、例えば、固形製剤においては、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイドシリカ等）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）および崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等）、等が挙げられる。

[0107] 液状製剤においては、溶剤（例えば、注射用水、等張食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等）、等張化剤（例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等）、および無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）、等を用いることができる。

[0108] 必要により、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブ

タノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸等)、抗酸化剤(例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等)、着色剤、甘味剤等の製剤添加物をさらに添加してもよい。

[0109] 本実施形態の医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、上記の実施形態の化合物を製剤全量に対して通常0.01~99%(w/w)、好ましくは0.1~85%(w/w)の割合で添加することにより、製造し得る。当該医薬組成物は、その形態に応じて、製剤技術の分野で慣用の方法により製造できる。本実施形態の医薬組成物は、有効成分を含む徐放性製剤に成形してもよい。

[0110] SIKと各種疾患との関係は、例えば、下記の文献に記載されている。

・Darling NJ, Cohen P. Nuts and bolts of the salt-inducible kinases (SIKs). *Biochem J.* 2021 Apr 16;478(7):1377-1397.

・Fu Y, Ma G, Zhang Y, Wang W, Shi T, Zhu J, Zhang J, Huang Z, Chen J. HG-9-91-01 Attenuates Murine Experimental Colitis by Promoting Interleukin-10 Production in Colonic Macrophages Through the SIK/CRTC3 Pathway. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Oct 20;27(11):1821-1831.

・Lombardi MS, Gillieron C, Berkelaar M, Gabay C. Salt-inducible kinases (SIK) inhibition reduces RANKL-induced osteoclastogenesis. *PLoS One.* 2017 Oct 3;12(10):e0185426.

・Taub M. Salt Inducible Kinase Signaling Networks: Implications for Acute Kidney Injury and Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 30;20(13):3219.

・Chen F, Chen L, Qin Q, Sun X. Salt-Inducible Kinase 2: An Oncogenic Signal Transmitter and Potential Target for Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2019 Jan 22;9:18.

・Wein MN, Foretz M, Fisher DE, Xavier RJ, Kronenberg HM. Salt-Inducible Kinases: Physiology, Regulation by cAMP, and Therapeutic Potential. *Trends Endocrinol Metab.* 2018 Oct;29(10):723-735.

・ Sasaki T, Takemori H, Yagita Y, Terasaki Y, Uebi T, Horike N, Takagi H, Susumu T, Teraoka H, Kusano K, Hatano O, Oyama N, Sugiyama Y, Sakoda S, Kitagawa K. SIK2 is a key regulator for neuronal survival after ischemia via TORC1-CREB. *Neuron*. 2011 Jan 13;69(1):106-19.

- [0111] また、本発明の別の一実施形態は、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用するための、式（1）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩であり、以下の態様を含む。
- [0112] 態様（16）として、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される、上記態様（1）～（9）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。
- [0113] 態様（17）として、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、TNF- α 、インターフェロン、IL-6、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに異常血管新生関連疾患から選択される疾患の予防又は治療に使用される、上記態様（1）～（9）のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。
- [0114] 態様（18）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、一型糖尿病、二型糖尿病、膵炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス腎炎、抗リン脂質抗体症候群、慢性腎障害、急性腎障害、サルコイドーシス、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小

血管炎、結節性多発動脈炎、川崎病、高安血管炎、巨細胞動脈炎、特発性炎症性筋疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎、封入体筋炎）、IgG4関連疾患、若年性スティル病、骨盤内炎症性疾患、乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、再発性多発軟骨炎、混合性結合組織病、移植片対宿主病、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、骨髄線維症、多発性硬化症、脳梗塞、虚血性脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、発達性てんかん、メニエール病、ナルコレプシー、マクロファージ活性化症候群、敗血症、肺高血圧症、脂質異常症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、骨粗鬆症、骨折、骨肉腫、心不全、肥大性心筋症、アテローム性動脈硬化症、女性妊娠症、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、悪性リンパ腫、白血病、多発骨髄腫、肺がん、環状肉芽腫、食道がん、大腸がん、膵がん、胃がん、肝細胞がん、メラノーマ、及び続発性血球貪食性リンパ組織球症から選択される疾患の予防又は治療に使用される、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0115] 態様（１９）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、乾癬、膿疱性乾癬、ベーチェット病、卵巣がん、及び急性骨髄性白血病から選択される疾患の予防又は治療に使用される、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0116] 態様（２０）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、膿疱性乾癬、及びベーチェット病から選択される疾患の予防又は治療に使用される、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0117] また、本発明の別の一実施形態は、治療上有効な量の、式（１）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症

状の予防又は治療方法であり、以下の態様を含む。

[0118] 態様（２１）として、治療上有効な量の、上記態様（１）～（９）のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療方法が挙げられる。

[0119] 態様（２２）として、治療上有効な量の、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、TNF- α 、インターフェロン、IL-6、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに異常血管新生関連疾患から選択される疾患の予防又は治療方法が挙げられる。

[0120] 態様（２３）として、治療上有効な量の、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、一型糖尿病、二型糖尿病、膵炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス腎炎、抗リン脂質抗体症候群、慢性腎障害、急性腎障害、サルコイドーシス、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小血管炎、結節性多発動脈炎、川崎病、高安血管炎、巨細胞動脈炎、特発性炎症性筋疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎、封入体筋炎）、IgG4関連疾患、若年性スティル病、骨盤内炎症性疾患、乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、再発性多発軟骨炎、混合性結合組織病、移植片対宿主病、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、骨髓線維症、多発性硬化症、脳梗塞、虚血性脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病

、発達性てんかん、メニエール病、ナルコレプシー、マクロファージ活性化症候群、敗血症、肺高血圧症、脂質異常症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、骨粗鬆症、骨折、骨肉腫、心不全、肥大型心筋症、アテローム性動脈硬化症、女性妊娠症、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、悪性リンパ腫、白血病、多発骨髄腫、肺がん、環状肉芽腫、食道がん、大腸がん、膵がん、胃がん、肝細胞がん、メラノーマ、及び続発性血球貪食性リンパ組織球症から選択される疾患の予防又は治療方法が挙げられる。

[0121] 態様（２４）として、治療上有効な量の、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、乾癬、膿疱性乾癬、ベーチェット病、卵巣がん、及び急性骨髄性白血病から選択される疾患の予防又は治療方法が挙げられる。

[0122] 態様（２５）として、治療上有効な量の、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、膿疱性乾癬、及びベーチェット病から選択される疾患の予防又は治療方法が挙げられる。

[0123] また、本発明の別の一実施形態は、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防剤又は治療剤、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善剤を製造するための、式（１）の化合物又はその薬理的に許容し得る塩の使用であり、以下の態様を含む。

[0124] 態様（２６）として、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防剤又は治療剤、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善剤を製造するための、上記態様（

1) ~ (9) のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩の使用が挙げられる。

[0125] 態様 (27) として、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、TNF- α 、インターフェロン、IL-6、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに異常血管新生関連疾患から選択される疾患の予防剤又は治療剤を製造するための、上記態様 (1) ~ (9) のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩の使用が挙げられる。

[0126] 態様 (28) として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、一型糖尿病、二型糖尿病、膵炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス腎炎、抗リン脂質抗体症候群、慢性腎障害、急性腎障害、サルコイドーシス、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小血管炎、結節性多発動脈炎、川崎病、高安血管炎、巨細胞動脈炎、特発性炎症性筋疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎、封入体筋炎）、IgG4関連疾患、若年性スティル病、骨盤内炎症性疾患、乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、再発性多発軟骨炎、混合性結合組織病、移植片対宿主病、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、骨髓線維症、多発性硬化症、脳梗塞、虚血性脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、発達性てんかん、メニエール病、ナルコレプシー、マクロファージ活性化症候群、敗血症、肺高血圧症、脂質異常症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、骨粗鬆症、骨折、骨肉腫、心不全、肥大性心筋症、アテローム性動脈硬化症、女性妊娠症、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、悪性リンパ腫、白血病、多発骨髄腫、肺がん、環状肉芽腫、食道がん、大腸がん、膵がん、

胃がん、肝細胞がん、メラノーマ、及び続発性血球貪食性リンパ組織球症から選択される疾患の予防剤又は治療剤を製造するための、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩の使用が挙げられる。

[0127] 態様（２９）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、乾癬、膿疱性乾癬、ベーチェット病、卵巣がん、及び急性骨髄性白血病から選択される疾患の予防剤又は治療剤を製造するための、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩の使用が挙げられる。

[0128] 態様（３０）として、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、膿疱性乾癬、及びベーチェット病から選択される疾患の予防剤又は治療剤を製造するための、上記態様（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理に許容し得る塩の使用が挙げられる。

[0129] （投与対象について）

上記実施形態の式（１）の化合物又はそれを含む医薬組成物は、患者に対して、安全に投与し得る。本明細書において、「患者」とは、動物、好ましくは哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）であり、特に、ヒトである。

[0130] （投与経路について）

上記実施形態の式（１）の化合物又はそれを含む医薬組成物は、経口的又は非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内投与、および病巣への投与）に投与し得る。

[0131] （投与量について）

上記実施形態の式（１）の化合物又はそれを含む医薬組成物の投与量は、投与対象、投与経路および投与対象者の年齢や症状によって異なるが、特に

限定されない。例えば、その投与量は有効成分として1回当たり、経口投与する場合、1～1000mg、非経口投与する場合、その投与量は0.1～1000mgである。

[0132] 注射用量レベルは、例えば、約1～約120時間、特に24～96時間の間に、約0.1mg/kg/時～少なくとも10mg/kg/時の範囲である。適正な定常状態レベルを達成するために、約0.1mg/kg～約10mg/kg又はそれを超える量でボラス投与され得る。最大総用量は、40～80kgのヒト患者の場合、約1g/日を超えないと考えられる。

[0133] 退行性状態のような長期間の病態の予防及び/又は治療のための治療用レジメンは、通常、数カ月又は数年にわたり、したがって患者の便宜及び忍容性のために、経口投与が好ましい。経口投与の場合、1日に1～4回の常用量、特に、1日に1～3回の常用量、典型的には、1日に1～2回の常用量、及び最も典型的には、1日に1回の常用量が代表的なレジメンである。或いは、長期持続作用型薬物について、経口投薬の場合、2週間に1回、1週間に1回、及び1日に1回が代表的なレジメンである。具体的には、投薬レジメンは、1～14日ごと、より具体的には1～10日ごと、さらにより具体的には1～7日ごと、及び最も具体的には1～3日ごとであり得る。

[0134] 経皮用量は、通常、注射用量を用いて達成されるのと同様又はそれよりも低い血液レベルを提供するように選択される。

[0135] (プロドラッグとしての使用について)

上記実施形態の式(1)の化合物は、そのプロドラッグの形態で使用することもできる。式(1)の化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式(1)の化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式(1)の化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして式(1)の化合物に変化する化合物をいう。式(1)の化合物のプロドラッグとしては、式(1)の化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、式(1)の化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノ

カルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化された化合物等]；式（Ⅰ）の化合物のヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、式（Ⅰ）の化合物のヒドロキシル基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；式（Ⅰ）の化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物〔例、式（Ⅰ）の化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等〕等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって式（Ⅰ）の化合物から製造することができる。

また、式（Ⅰ）の化合物のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で式（Ⅰ）の化合物に変化するものであってもよい。

[0136] （他剤との併用について）

式（Ⅰ）の化合物は、他の薬剤と組み合わせて、対象疾患の予防または治療に用いることができ、他の薬剤との併用による優れた予防および／または治療効果が期待できる。また、かかる併用療法により他の薬剤の用量を下げ、これらが有する副作用を低減することも期待できる。

このような式（Ⅰ）の化合物と組み合わせて用いられ得る薬剤（以下、併用薬剤と略記する）は、患者の疾患の種類、その症状の重篤度等に鑑みて、適宜併用薬剤を選択することができる。併用薬剤の例としては、
－アザチオプリン、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン又はデキサメタゾン）、シクロホスファミド、シクロスポリン、ボクロスポリン、タクロ

リムス、ミコフェノール酸モフェチル、ムロモナブ-CD3(OKT3、例えば、オルソクローン(登録商標))、ATG、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム等の免疫調節剤；

ーアザチオプリン、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン又はデキサメタゾン)、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ムロモナブ-CD3(OKT3、例えば、オルソクローン(登録商標))、ATG、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ、フィリゴチニブ、トシリズマブ等の、関節炎(例えば、関節リウマチ)の治療剤；

ーメトトレキセート、ロイコボリン、アドリアマイシン、プレドニゾン、ブレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ドキシルビシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗HER2モノクローナル抗体(例えば、ハーセプチン(登録商標))、カペシタビン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤(例えば、イレッサ(登録商標)、タルセバ(登録商標)、エルビタックス(登録商標))、VEGF阻害剤(例えば、アバスチン(登録商標))、プロテアソーム阻害剤(例えば、ベルケイド(登録商標))、グリベック(登録商標)及びhsp90阻害剤(例えば、17-AAG)等の、増殖性障害の治療剤；

ーグルココルチコイド、細胞増殖抑制剤(例えば、プリン類似物)、アルキル化剤(例えば、ナイトロジェン・マスタード(シクロホスファミド)、ニトロソウレア、及びその他)、代謝拮抗剤(例えば、メトトレキセート、アザチオプリン及びメルカプトプリン)、細胞傷害性抗生物質(例えば、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、及びミトラマイシン)、抗体(例えば、抗CD20、抗CD25、又は抗CD3(OKT3)モノクローナル抗体、アトガム(登録商標)及びサイモグロブリン(登録商標))、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン(シロリムス)、インターフェロン(例えば、IF

N- β)、TNF結合タンパク質(例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、又はアダリムマブ)、ミコフェノレート、フィンゴリモド及びミリオシン等の、自己免疫疾患の治療剤；

ーカルシニューリン阻害剤(例えば、シクロスポリン又はタクロリムス(FK506))、mTOR阻害剤(例えば、シロリムス、エベロリムス)、抗増殖剤(例えば、アザチオプリン、ミコフェノール酸)、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン)、抗体(例えば、モノクローナル抗IL-2R α 受容体抗体、バジリキシマブ、ダクリズマブ)、ポリクローナル抗T細胞抗体(例えば、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗リンパ球グロブリン(ALG))等の、移植拒絶反応の治療剤；

ー β 2-アドレナリン受容体作動薬(例えば、サルブタモール、レバルブテロール、テルブタリン及びビトルテロール)、エピネフリン(吸入型又は錠剤)、抗コリン作動薬(例えば、臭化イプラトロピウム)、グルココルチコイド(経口用又は吸入型)、長時間作用型 β 2-作動薬(例えば、サルメテロール、ホルモテロール、バンブテロール、及び持続放出性経口アルブテロール)、吸入ステロイドと長時間作用型気管支拡張薬の組合せ(例えば、フルチカゾン／サルメテロール、ブデソニド／ホルモテロール)、ロイコトリエン拮抗薬及び合成阻害剤(例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト及びジロイトン)、メディエーター放出阻害剤(例えば、クロモグリケート及びケトチフェン)、IgE応答の生体調節因子(例えば、オマリズマブ)、抗ヒスタミン薬(例えば、セチリジン、シンナリジン、フェキソフェナジン)並びに血管収縮薬(例えば、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、ナファゾリン及びトラマゾリン)等の、喘息及び/又は鼻炎及び/又はCOPDの治療剤；

ーグルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ブデソニド)、合成疾患修飾性免疫調整剤(例えば、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、メサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン及びシクロスポリン)、生体疾患修飾性免疫調整剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、リツキシマブ、ウステキヌマブ、グセルクマブ、ミリキズマブ及びアバタセプト)等の、炎

症性腸疾患の治療剤；

ーヒトモノクローナル抗体(ベリムマブ(ベンリスタ)、アニフロルマブ(サフネロー))、抗マラリア薬(例えば、プラケニル、ヒドロキシクロロキン)のような疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、免疫抑制剤(例えば、メトトレキセート及びアザチオプリン)、シクロホスファミド及びミコフェノール酸、シクロスポリン、ボクロスポリン、非ステロイド性抗炎症薬のような免疫抑制薬及び鎮痛薬、オピエート(例えば、デキストロプロポキシフェン及びココダモール)、オピオイド(例えば、ヒドロコドン、オキシコドン、MSコンチン、又はメタドン)並びにフェンタニル・デュラジェシック経皮パッチ等の、全身性エリテマトーデス(SLE)またはループス腎炎(LN)の治療剤；

ーコールタール、ジトラノール(アントラリン)、コルチコステロイド様デスオキシメタゾン(トピコート(商標))、フルオシノニド、ビタミンD3類似体(例えば、カルシポトリオール)、アルガン油、及びレチノイド(エトレチナート、アシトレチン、タザロテン)を含有する浴用液、保湿剤、薬用クリーム及び軟膏剤のような局所治療薬、メトトレキセート、シクロスポリン、レチノイド、チオグアニン、ヒドロキシウレア、スルファサラジン、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、タクロリムス、フマル酸エステルのような全身治療薬、又はアメビブ(商標)、エンブレル(商標)、ヒュミラ(商標)、レミケード(商標)、ラプティバ(商標)、ウステキヌマブ(IL-12及びIL-23シグナル遮断薬)及びセクキヌマブ(IL-17シグナル遮断薬)のような生物製剤等の、乾癬の治療剤；

ー抗ヒスタミン薬(例えば、セチリジン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、レボセチリジン)、グルココルチコイド(例えば、プレドニゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、デキサメタゾン)、エピネフリン、テオフィリン又は抗ロイコトリエン剤(例えば、モンテルカスト又はザフィルルカスト)、抗コリン剤及び充血除去剤等の、アレルギー反応の治療剤
等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0137] 併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、式(1)の化合物と

併用薬剤とが組み合わせられ得る。例えば、(1)式(1)の化合物と併用薬剤とを組み合わせる含有する製剤の投与、(2)式(1)の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時または別々の投与、(3)式(1)の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時または別々の投与、等の形態で用いることができる。好ましい形態は、医療現場の実態に応じて、適宜選択することができる。

[0138] 上記の式(1)の化合物と併用薬剤とを組み合わせる含有する製剤は、先に説明された式(1)の化合物を含有する医薬組成物に準じて、当業者であれば適宜製造することができる。

[0139] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択し得る。また、式(1)の化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象の疾患や症状、投与経路、用いる併用薬剤の種類、等により適宜選択し得る。通常は、用いる併用薬剤の一般的な臨床用量を基準にして医療現場の実態に応じて適宜決定し得る。

実施例

[0140] 以下、本発明を式(1)の化合物の合成に関する参考例および実施例、ならびに式(1)の化合物の活性に関する試験例を用いてより具体的に説明する。ただし、これらはあくまで例示であり、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の参考例および実施例の構造式中、「or 1」および「or 2」の表記は、それが付された炭素原子は単一の立体配置を有することが確認できているがその絶対立体配置は確認できていないことを示し、「波線」の表記は、不斉炭素原子を2つ以上有する化合物において、それが付された炭素原子の立体化学がR体であるものとS体であるものの混合物であることを示し、不斉炭素原子に結合した「実線」の表記は、ラセミ体であることを示す。

[0141] ここで、以下の参考例および実施例の記載中で使用される代表的な略語について説明する。

(略語表)

DMSO : ジメチルスルホキシド

ESI : エレクトロスプレーイオン化

g : グラム

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リン酸塩

HOBt : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

M : モル濃度

mmol : ミリモル

MS : 質量分析

NMR : 核磁気共鳴

p - : パラ

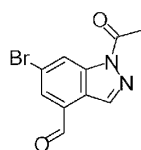
tert - : ターシャリ

TFA : トリフルオロ酢酸

WSC · HCl : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

[0142] 参考例 1 : 1 - アセチル - 6 - ブロモインダゾール - 4 - カルバルデヒドの合成

[化35]

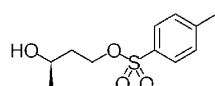


6 - ブロモ - 1 H - インダゾール - 4 - カルバルデヒド (500 mg) をテトラヒドロフラン (11 mL) に溶かし、ピリジン (0.20 mL)、無水酢酸 (0.23 mL)、4 - ジメチルアミノピリジン (27 mg) を加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈して 1 N 塩酸で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加え

てろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（524 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：267.1/269.1 $[M+H]^+$

[0143] 参考例2：4-メチルベンゼンスルホン酸〔（3R）-3-ヒドロキシブチル〕の合成

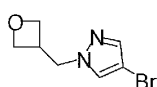
[化36]



氷冷下、（3R）-ブタン-1，3-ジオール（500 mg）のジクロロメタン（10 mL）溶液にp-トルエンスルホンクロリド（1.2 g）、トリエチルアミン（1.2 mL）を加え、窒素雰囲気下室温で19時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。分離した有機層に硫酸ナトリウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10～50：50）にて精製することにより標題化合物（701 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：244.8 $[M+H]^+$

[0144] 参考例3：4-ブロモ-1-（オキシタン-3-イルメチル）ピラゾールの合成

[化37]

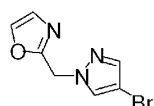


氷冷下、4-ブロモ-1H-ピラゾール（300 mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（5.0 mL）溶液に水素化ナトリウム（60%、流動パラフィンに分散）（90 mg）を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌したのち3-（ブロモメチル）オキシタン（370 mg）を加えさらに3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ

ン：酢酸エチル＝８０：２０～５０：５０）にて精製することにより標題化合物（３５５ｍｇ）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：２１６．９／２１８．９〔M+H〕⁺

[0145] 参考例４：２－〔（４－ブロモピラゾール－１－イル）メチル〕－１，３－オキサゾールの合成

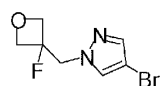
[化38]



４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（３００ｍｇ）、２－（クロロメチル）オキサゾール（２８８ｍｇ）、アセトニトリル（３．０ｍＬ）の混合物に炭酸カリウム（８４６ｍｇ）を加え６０℃で３時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで希釈したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０～５０：５０）にて精製することにより標題化合物（３０３ｍｇ）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：２２７．７／２２９．７〔M+H〕⁺

[0146] 参考例５：４－ブロモ－１－〔（３－フルオロオキセタン－３－イル）メチル〕ピラゾールの合成

[化39]

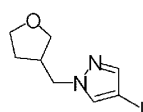


４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ）のN，N－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）溶液に対し、氷冷下で水素化ナトリウム（６０％、流動パラフィンに分散）（３３ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。ｐ－トルエンスルホン酸（３－フルオロオキセタン－３－イル）メチル（１９５ｍｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄してPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10～70：30）にて2回精製することで標題化合物（131mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：234.9/236.9 [M+H]⁺

[0147] 参考例6：4-ヨード-1-（オキシラン-3-イルメチル）ピラゾールの合成

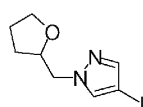
[化40]



4-ヨード-1H-ピラゾール（200mg）、炭酸カリウム（428mg）、3-（ブロモメチル）テトラヒドロフラン（0.15mL）、N-メチル-2-ピロリドン（5.2mL）の混合物を80℃にて4時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。その後、有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムを加え、攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～45：55）にて精製することで標題化合物（175mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：278.8 [M+H]⁺

[0148] 参考例7：4-ヨード-1-（オキシラン-2-イルメチル）ピラゾールの合成

[化41]

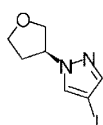


4-ヨード-1H-ピラゾール（200mg）、炭酸カリウム（428mg）、テトラヒドロフルフリルブロミド（0.18mL）、N-メチル-2-ピロリドン（5.2mL）の混合物を80℃にて3時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層に硫酸マグネシウムを加え、攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮することで

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０～５０：５０）にて精製することで標題化合物（２３１ｍｇ）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：２７８．９〔M+H〕⁺

[0149] 参考例８：４－ヨード－１－〔（３Ｓ）－オキソラン－３－イル〕ピラゾールの合成

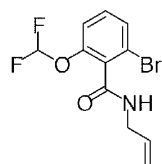
[化42]



４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（３６０ｍｇ）、炭酸セシウム（８０７ｍｇ）、ｐ－トルエンスルホン酸〔（３Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル〕（３００ｍｇ）、N，N－ジメチルホルムアミド（６．２ｍＬ）の混合物を８０℃にて５時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加え、攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮することで得られた残渣をNHシリカゲルカラムとSiシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８５：１５～６０：４０）にて精製することで標題化合物（２９１ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：２６４．８〔M+H〕⁺

[0150] 参考例９：２－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）－N－（２－プロペニル）ベンズアミドの合成

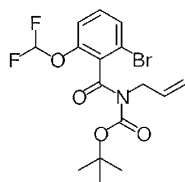
[化43]



２－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）安息香酸（１．５ｇ）をジクロロメタン（９．８ｍＬ）に溶かし、二塩化オキサリル（１．３ｍＬ）とDM

F を 1 滴加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した後、トルエンを用いて共沸処理を 3 回行った。得られた残渣をジクロロメタン (9.8 mL) に溶かし、アリルアミン塩酸塩 (552 mg) を加えて氷冷下攪拌した。トリエチルアミン (3.4 mL) とジクロロメタン (9.8 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えてクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムを加えた。ろ過してろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物 (1.5 g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 306.0 / 308.0 [M+H]⁺

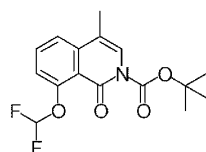
[0151] 参考例 10: N-[2-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-N-(2-プロペニル)カルバミン酸 tert-ブチルの合成
[化44]



参考例 9 に記載の 2-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-プロペニル)ベンズアミド (1.5 g) をジクロロメタン (9.8 mL) に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.1 g)、トリエチルアミン (0.82 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (60 mg) を加えて室温で overnight 攪拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈して飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムを加えた。ろ過してろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物 (2.2 g) を橙色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 350.1 / 352.0 [M-tert Bu+H]⁺

[0152] 参考例 11: 8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-1-オキソイソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルの合成

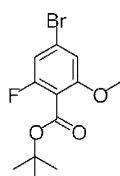
[化45]



参考例 10 に記載の N- [2-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-N-(2-プロペニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.2 g)、酢酸パラジウム (II) (110 mg)、塩化テトラブチルアンモニウム (1.5 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶かし、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.7 mL) を加えて窒素雰囲気下 80℃ で 2 時間攪拌した。酢酸パラジウム (II) (219 mg) を追加し窒素雰囲気下 80℃ で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 の混合溶媒で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムと活性炭を加えて静置した。ろ過してろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物 (1.6 g) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 270.1 [M-*t*Bu+H]⁺

[0153] 参考例 12 : 4-ブロモ-2-フルオロ-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチルの合成

[化46]

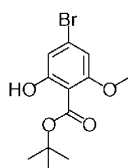


4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ安息香酸 *tert*-ブチル (15 g) のテトラヒドロフラン (110 mL) 溶液に氷冷下、5 M ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (11 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で

分離し、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０～９０：１０）にて精製し、標題化合物（９．０ｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：２４８．７／２５０．７ $[M+H-tBu]^+$

[0154] 参考例１３：４－ブロモ－２－ヒドロキシ－６－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチルの合成

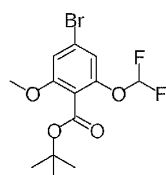
[化47]



２－（メチルスルホニル）エタノール（３．６ｍＬ）の N,N －ジメチルホルムアミド（４９ｍＬ）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（６０％、流動パラフィンに分散）（２．７ｇ）を加えて３０分間攪拌した後、参考例１２に記載の４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチル（９．０ｇ）の N,N －ジメチルホルムアミド（２４ｍＬ）溶液を加えた。反応液を室温で２日間攪拌した後、氷冷下、１ N 塩酸（７０ｍＬ）を加えて酢酸エチルで２回抽出した。有機層を水で２回、飽和食塩水で１回洗浄した後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０～９０：１０）にて２回精製することにより標題化合物（６．１ｇ）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：２４６．７／２４８．７ $[M+H-tBu]^+$

[0155] 参考例１４：４－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチルの合成

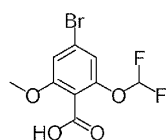
[化48]



参考例 13 に記載の 4-ブロモ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (6.1 g) のアセトニトリル (29 mL)、水 (29 mL) 溶液に氷冷下、水酸化カリウム (11 g) を少しずつ加えて 10 分間攪拌した。氷冷下にて (ジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (7.6 g) を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20) にて精製することにより標題化合物 (5.1 g) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 297.5 / 299.5 [M+H-*t*Bu] +

[0156] 参考例 15 : 4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸の合成

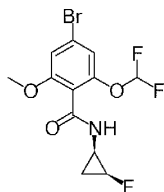
[化49]



参考例 14 に記載の 4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (10 g) のジクロロメタン (94 mL) 溶液に TFA (33 mL) を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣にトルエン (50 mL) を加えて再び減圧濃縮した。濃縮残渣をヘキサンで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (8.0 g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 296.7 / 298.7 [M+H] +

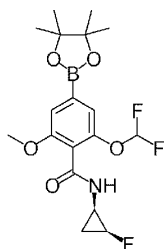
[0157] 参考例 16 : 4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2

S) -2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成
[化50]



参考例 15 に記載の 4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 (8.0 g) のジクロロメタン (90 mL) 懸濁液に氷冷下、二塩化オキサリル (11 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.21 mL) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣のジクロロメタン (90 mL) 溶液にトリエチルアミン (19 mL)、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (4.5 g) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) で精製することで、標題化合物 (6.9 g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 353.8 / 355.8 [M+H]⁺

[0158] 参考例 17 : 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドの合成
[化51]

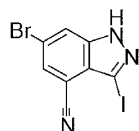


参考例 16 に記載の 4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ安息香酸 (8.0 g) のジクロロメタン (90 mL) 懸濁液に氷冷下、二塩化オキサリル (11 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.21 mL) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣のジクロロメタン (90 mL) 溶液にトリエチルアミン (19 mL)、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (4.5 g) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) で精製することで、標題化合物 (6.9 g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 353.8 / 355.8 [M+H]⁺

1 R, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 6-メトキシベンズアミド (3.0 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (692 mg)、酢酸カリウム (2.5 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2.6 g) の1, 4-ジオキサン (21 mL) 懸濁液を窒素で置換し、100℃で2時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~50:50)にて精製することにより標題化合物(1.9 g)を褐色粘体として得た。
MS (ESI) m/z: 401.9 [M+H]⁺

[0159] 参考例18: 6-ブロモ-3-ヨード-1H-インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化52]

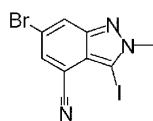


6-ブロモ-1H-インダゾール-4-カルボニトリル (2.0 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶かし、氷冷下で撹拌した。水酸化カリウム (2.5 g)、ヨウ素 (6.9 g) を加え、氷冷下で30分間撹拌した後、室温で88時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に氷冷下でチオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、室温で1時間撹拌した後、水 (150 mL) を加えて室温で1時間撹拌した。固体をろ取して過剰量の水で洗浄することにより、標題化合物 (2.8 g) を淡褐色粉体として得た。

MS (ESI) m/z: 345.9 / 347.9 [M-H]⁻

[0160] 参考例19: 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成

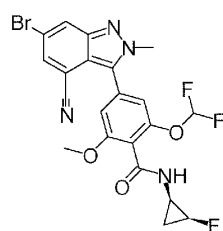
[化53]



参考例 18 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-1H-インダゾール-4-カルボニトリル (2.8 g) を酢酸エチル (82 mL) に懸濁し、氷冷下で攪拌した。テトラフルオロボウ酸トリメチルオキシニウム (1.7 g) を加え、室温で 90 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) と水 (50 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した。固体をろ取して過剰量の水で洗浄することにより、標題化合物 (2.7 g) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 361.7 / 363.7 [M+H]⁺

[0161] 参考例 20: 4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化54]

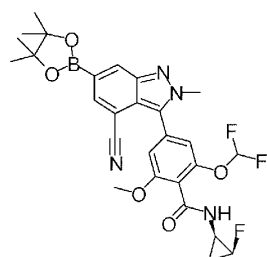


参考例 19 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (129 mg)、参考例 17 に記載の 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド (172 mg)、水 (0.36 mL)、炭酸カリウム (99 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (29 mg)、1, 4-ジオキサン (3.6 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で 4 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した後、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

キサン：酢酸エチル＝70：30～0：100）にて精製することで標題化合物（73mg）を淡黄色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：508.8/510.8 [M+H]⁺

[0162] 参考例21：4-〔4-シアノ-2-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）インダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1R,2S）-2-フルオロシクロプロピル〕-6-メトキシベンズアミドの合成

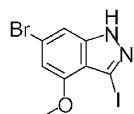
[化55]



参考例20に記載の4-（6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1R,2S）-2-フルオロシクロプロピル〕-6-メトキシベンズアミド（3.5g）、ビス（ピナコラート）ジボロン（2.1g）、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（560mg）、酢酸カリウム（2.0g）を1,4-ジオキサン（17mL）に懸濁し、窒素雰囲気下95℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：70～0：100）にて精製することにより、標題化合物（2.1g）を橙色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：557.4 [M+H]⁺

[0163] 参考例22：6-ブロモ-3-ヨード-4-メトキシ-1H-インダゾールの合成

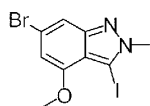
[化56]



6-ブロモ-4-メトキシ-1H-インダゾール（16 g）をN, N-ジメチルホルムアミド（150 mL）に溶かし、氷冷下で攪拌した。水酸化カリウム（14 g）、ヨウ素（35 g）を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷冷下でチオ硫酸ナトリウム水溶液（100 mL）を加え、水（700 mL）を加えて室温で1時間攪拌した。固体をろ取して過剰量の水で洗浄することにより、標題化合物（24 g）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：352.9/354.8 [M+H]⁺

[0164] 参考例23：6-ブロモ-3-ヨード-4-メトキシ-2-メチルインダゾールの合成

[化57]

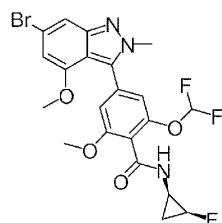


参考例22に記載の6-ブロモ-3-ヨード-4-メトキシ-1H-インダゾール（12 g）を酢酸エチル（161 mL）に懸濁し、テトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム（5.7 g）を加えて室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）と水（50 mL）を加えた。室温で2時間攪拌した後、有機層を分離し、水層からクロロホルム：メタノール＝10：1の混合溶媒で2回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を濃縮して得た残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10～75：25）にて精製した後、ジソプロピルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（9.1 g）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：366.7/368.7 [M+H]⁺

[0165] 参考例24：4-（6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルインダゾール-

3-イル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 6-メトキシベンズアミドの合成

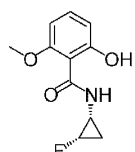
[化58]



参考例23に記載の6-ブロモ-3-ヨード-4-メトキシ-2-メチルインダゾール(100mg)、参考例17に記載の2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(131mg)、水(0.27mL)、炭酸カリウム(75mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(22mg)、1, 4-ジオキサン(2.7mL)の混合物を窒素雰囲気下、100℃で4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出した後、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30~0:100)にて精製することで標題化合物(86mg)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI) m/z: 513.9 / 515.8 [M+H]⁺

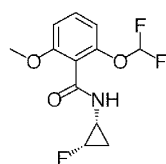
[0166] 参考例25: N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアミドの合成

[化59]



2-ヒドロキシ-6-メトキシ-安息香酸 (5.0 g) のジクロロメタン (30 mL) 懸濁液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (4.8 g) を加えて室温にて 45 分間攪拌した後、反応液に (1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (3.5 g) およびトリエチルアミン (5.0 mL) を加えて室温にて 15 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=85：15～65：35) にて精製することにより、標題化合物 (4.6 g) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 225.9 [M+H]⁺

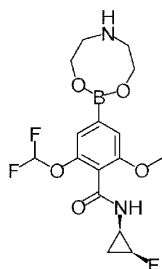
[0167] 参考例 26：2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成
[化60]



参考例 25 に記載の N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-2-ヒドロキシ-6-メトキシベンズアミド (4.6 g) のアセトニトリル (23 mL) および水 (23 mL) 溶液に氷冷下、水酸化カリウム (11 g) を少しずつ加えて、5 分間攪拌した。氷冷下、(ブロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (7.2 mL) を滴下し、室温にて 40 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=0：100) にて精製後、ジイソプロピルエーテルを用いて懸濁洗浄することにより、標題化合物 (4.3 g) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 276.0 [M+H]⁺

[0168] 参考例 27 : 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(1,3,6,2-ジオキサザボロカン-2-イル)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

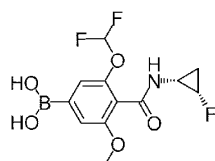
[化61]



参考例 26 に記載の 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド (4.3 g) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 懸濁液にビス(ピナコラート)ジボロン (4.2 g)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジル (84 mg)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ジ-μ-メトキシジイリジウム(I) (104 mg) を加えて、窒素雰囲気および加熱還流下 1.5 時間攪拌した。さらに、反応液にビス(1,5-シクロオクタジエン)ジ-μ-メトキシジイリジウム(I) (208 mg)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジル (169 mg) を追加し加熱還流下、3 時間攪拌した。続いて、室温にて反応液に THF (20 mL) および 2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エタノール (3.3 g) を加え、14 時間攪拌した。反応液をろ過し、THF (約 40 mL) にて洗浄することにより、標題化合物 (5.5 g) を灰色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 319.9 [M+H-C₄H₇N] +

[0169] 参考例 28 : [3-(ジフルオロメトキシ)-4-[[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシフェニル]ボロン酸の合成

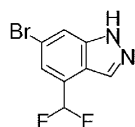
[化62]



参考例 27 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-（1, 3, 6, 2-ジオキサザボロカン-2-イル）-N-〔（1R, 2S）-2-フルオロシクロプロピル〕-6-メトキシベンズアミド（5.5 g）に 1 N 塩酸（30 mL）を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液をろ過し、合計約 50 mL の水にて 2 回洗浄することにより、標題化合物（3.7 g）を灰色粉体として得た。MS（ESI） m/z : 319.9 [M+H]⁺

[0170] 参考例 29 : 6-ブロモ-4-（ジフルオロメチル）-1H-インダゾールの合成

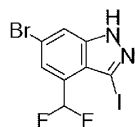
[化63]



参考例 1 に記載の 1-アセチル-6-ブロモインダゾール-4-カルバルデヒド（2.3 g）をジクロロメタン（43 mL）に懸濁し、氷冷下でジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（2.3 mL）を加え、氷冷下で 1 時間、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150 mL）に滴下した後、水（100 mL）を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合わせて濃縮した後、残渣をメタノール（43 mL）とテトラヒドロフラン（43 mL）の混合溶媒に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液（17 mL）を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 N 塩酸（17 mL）を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を Phase separator（登録商標）で分離した後、減圧濃縮することにより、標題化合物（2.6 g）を黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z : 246.7 / 248.7 [M+H]⁺

[0171] 参考例 30 : 6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1H-インダゾールの合成

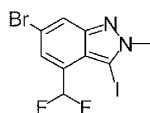
[化64]



参考例 29 に記載の 6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-1H-インダゾール (229 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.1 mL) に溶かし、水酸化カリウム (182 mg)、ヨウ素 (471 mg) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷冷下でチオ硫酸ナトリウム水溶液と過剰量の水を加えて室温で 10 分間攪拌した。固体をろ取して過剰量の水で洗浄することにより、標題化合物 (328 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 373.0 / 375.0 [M+H]⁺

[0172] 参考例 31 : 6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-2-メチルインダゾールの合成

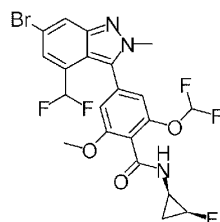
[化65]



参考例 30 に記載の 6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-1H-インダゾール (202 mg) を酢酸エチル (2.6 mL) に溶かし、テトラフルオロボロ酸トリメチルオキシニウム (99 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 75 : 25) にて精製することにより、標題化合物 (148 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 386.8 / 388.8 [M+H]⁺

[0173] 参考例 32 : 4-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルイ

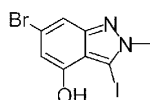
ンダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成
[化66]



参考例 31 に記載の 6-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-2-メチルインダゾール (40 mg)、参考例 28 に記載の [3-(ジフルオロメトキシ)-4-[[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシフェニル] ボロン酸 (33 mg)、水 (0.17 mL)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (8.4 mg)、炭酸カリウム (43 mg)、1, 4-ジオキサン (0.69 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=60:40~20:80) にて精製することで標題化合物 (24 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 534.3/536.3 [M+H]⁺

[0174] 参考例 33: 6-ブromo-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-オール
の合成

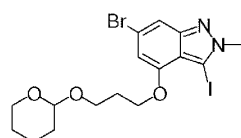
[化67]



参考例 23 に記載の 6-ブromo-3-ヨード-4-メトキシ-2-メチルインダゾール (1.0 g) をジクロロメタン (25 mL) に溶かし、氷冷下

で1 M三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液（14 mL）を20分かけて滴下した後、室温で46時間撹拌した。反応終了後、氷冷下で反応混合物に水を加え、析出物をろ取、水で洗浄することにより、標題化合物（1.2 g）を淡灰色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：353.0/355.0 [M+H]⁺

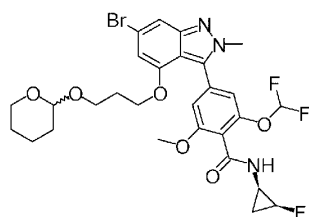
[0175] 参考例34：6-ブロモ-3-ヨード-2-メチル-4-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロポキシ]インダゾールの合成
[化68]



参考例33に記載の6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-オール（100 mg）、炭酸カリウム（117 mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（3.0 mL）に懸濁し、2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロピラン（95 mg）を加えて窒素雰囲気下80℃で45時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層をPhase-separator（登録商標）でろ過し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95：5～80：20）にて精製することにより、標題化合物（129 mg）を無色粘体として得た。MS（ESI） m/z ：495.1/497.2 [M+H]⁺

[0176] 参考例35：4-[6-ブロモ-2-メチル-4-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロポキシ]インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

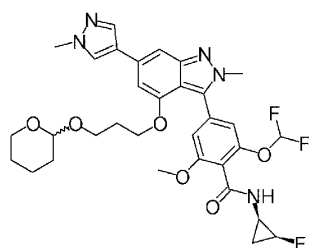
[化69]



参考例34に記載の6-ブromo-3-ヨード-2-メチル-4-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロポキシ]インダゾール(125mg)、参考例28に記載の[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]カルバモイル]-5-メトキシフェニル]ボロン酸(97mg)、炭酸カリウム(70mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(11)ジクロリド ジクロロメタン付加物(21mg)、1, 4-ジオキサン(5.0mL)、水(0.50mL)の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを加えてろ過した。ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加え、不溶物をろ去し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30～30：70)にて精製することで標題化合物(108mg)を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 642.0 / 643.9 [M+H]⁺

[0177] 参考例36：2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロポキシ]インダゾール-3-イル]ベンズアミドの合成

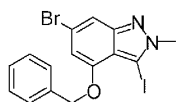
[化70]



参考例 35 に記載の 4-〔6-ブromo-2-メチル-4-〔3-(オキシ-2-イルオキシ)プロポキシ〕インダゾール-3-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-N-〔(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル〕-6-メトキシベンズアミド (104 mg)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (51 mg)、炭酸カリウム (45 mg)、〔1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム (11)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (13 mg)、1, 4-ジオキサン (3.0 mL)、水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) にて精製することにより標題化合物 (80 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 644. 5 [M+H]

[0178] 参考例 37：6-ブロモ-3-ヨード-2-メチル-4-フェニルメトキシ
インダゾールの合成

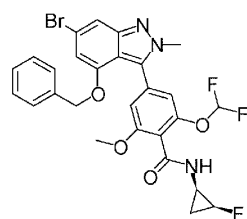
[化71]



参考例 33 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-オール (100 mg)、炭酸カリウム (117 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に懸濁し、ブロモメチルベンゼン (73 mg

）を加えて窒素雰囲気下 80℃で 6 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を Phase-separator（登録商標）でろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝99：1～90：10）にて精製することにより、標題化合物（75 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：443.1/445.1 [M+H]⁺

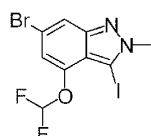
[0179] 参考例 38：4-（6-ブromo-2-メチル-4-フェニルメトキシインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1R, 2S）-2-フルオロシクロプロピル〕-6-メトキシベンズアミドの合成
[化72]



参考例 37 に記載の 6-ブromo-3-ヨード-2-メチル-4-フェニルメトキシインダゾール（72 mg）、参考例 28 に記載の〔3-（ジフルオロメトキシ）-4-〔〔（1R, 2S）-2-フルオロシクロプロピル〕カルバモイル〕-5-メトキシフェニル〕ボロン酸（62 mg）、炭酸カリウム（45 mg）、〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（13 mg）、1, 4-ジオキサン（3.0 mL）、水（0.30 mL）の混合物を窒素雰囲気下、100℃で 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～50：50）にて精製することで標題化合物（55 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：590.3/592.3 [M+H]⁺

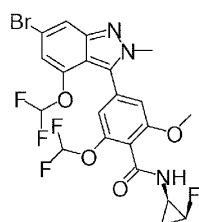
[0180] 参考例 39 : 6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-3-ヨード-2-メチルインダゾールの合成

[化73]



参考例 33 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-オール (1.0 g) をアセトニトリル (10 mL)、水 (5.0 mL) の混合溶媒に溶かし、氷冷下で水酸化カリウム (1.6 g) を加えて氷冷下で 10 分攪拌した。氷冷下でアセトニトリル (5.0 mL)、(ブロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (0.70 mL) を加えて氷冷下で 1 時間 40 分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15 ~ 60 : 40) にて精製することにより、標題化合物 (737 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 402.9 / 404.9 [M+H]⁺

[0181] 参考例 40 : 4-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成
[化74]

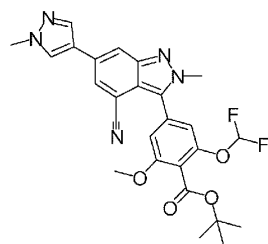


参考例 39 に記載の 6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-3-ヨード-2-メチルインダゾール (65 mg)、参考例 28 に記載の [3-(ジフルオロメトキシ)-4-[[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]

ル] カルバモイル] -5-メトキシフェニル] ボロン酸 (51 mg)、水 (0.27 mL)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (13 mg)、炭酸カリウム (45 mg)、1, 4-ジオキサン (1.1 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50:50~20:80) にて精製することで標題化合物 (41 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 550.2/552.3 [M+H]⁺

[0182] 参考例41: 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチルの合成

[化75]

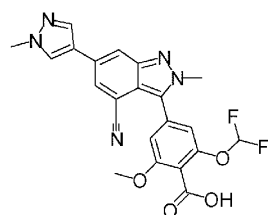


参考例44に記載の4-(6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (4.5 g)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (2.2 g)、炭酸カリウム (2.5 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (725 mg)、1, 4-ジオキサン (59 mL)、水 (15 mL) の混合物を窒素雰囲気下100℃で2.5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機層をPhase separator (登録商標) に通したのち減圧濃縮し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90:10~30:70

）にて精製することにより標題化合物（４．３ｇ）を淡黄色粉体として得た。
MS (ESI) m/z : 510.0 [M+H]⁺

[0183] 参考例４２：４－〔４－シアノ－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシ安息香酸の合成

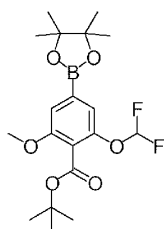
[化76]



参考例４１に記載の４－〔４－シアノ－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル（４．３ｇ）のジクロロメタン（２１ｍＬ）溶液にＴＦＡ（２１ｍＬ）を氷冷下滴下したのち、室温で３時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮したのち、トルエンを用いて共沸処理を行った。得られた残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物（３．４ｇ）を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 454.0 [M+H]⁺

[0184] 参考例４３：２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸 *tert*-ブチルの合成

[化77]

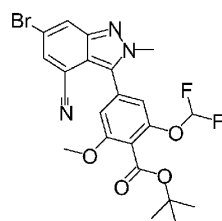


参考例１４に記載の４－ブロモ－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メト

キシ安息香酸 *tert*-ブチル (6.0 g)、ビス (ピナコラート) ジボロン (5.2 g)、酢酸カリウム (5.0 g)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (1.4 g) の 1, 4-ジオキサン (42 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下、100℃にて6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えたのちに不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=80：20～50：50) で精製することで、標題化合物 (7.3 g) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 345.3 $[M+H-tBu]^+$

[0185] 参考例44：4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチルの合成

[化78]

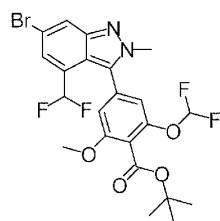


参考例19に記載の6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (5.0 g)、参考例43に記載の2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸 *tert*-ブチル (6.3 g)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (1.1 g)、炭酸カリウム (3.8 g)、水 (12 mL)、1, 4-ジオキサン (46 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間30分加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=90：10～50：50) に

て精製することで標題化合物（4.5 g）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：507.9/509.8 [M+H]⁺

[0186] 参考例45：4-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸tert-ブチルの合成

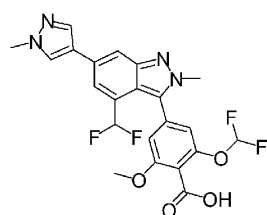
[化79]



参考例31に記載の6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-3-ヨード-2-メチルインダゾール（1.7 g）、参考例43に記載の2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸tert-ブチル（1.9 g）、炭酸カリウム（1.8 g）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物（361 mg）、水（7.4 mL）、1,4-ジオキサン（29 mL）の混合物を窒素雰囲気下、100℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出した後、有機層をPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=90：10～50：50）にて精製することで標題化合物（1.6 g）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：532.8/534.8 [M+H]⁺

[0187] 参考例46：2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸の合成

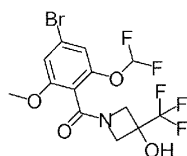
[化80]



参考例45に記載の4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸tert-ブチル(1.6g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(695mg)、炭酸カリウム(1.3g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(248mg)、1,4-ジオキサン(20mL)、水(5.1mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0～95：5)にて精製した。得られた中間生成物をジクロロメタン(19mL)に溶解しTFA(4.6mL)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮したのち、トルエンを用いて共沸処理を2度行った。得られた粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物(1.1g)を淡赤色粉体として得た。MS(ESI)m/z：479.2[M+H]⁺

[0188] 参考例47：[4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

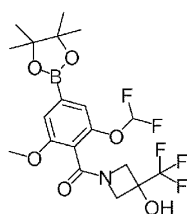
[化81]



参考例 15 に記載の 4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 (2.4 g)、HATU (4.6 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.2 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) の混合物に 3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール塩酸塩 (2.2 g) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=65：35～30：70) にて精製することにより、標題化合物 (3.5 g) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 419.8 / 421.7 [M+H]

[0189] 参考例 48 : [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル] - [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

[化82]

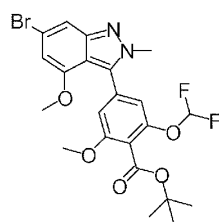


参考例 47 に記載の [4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル] メタノン (1.7 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.3 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラ

ジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (339 mg)、酢酸カリウム (1.2 g) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下、100℃にて155分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えたのちに不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=90：10～34：66) で精製することで、標題化合物 (1.9 g) を褐色粘体として得た。MS (ESI) m/z : 467.8 [M+H]⁺

[0190] 参考例49：4-(6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 tert-ブチルの合成

[化83]

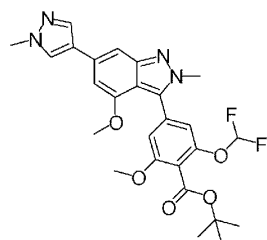


参考例23に記載の6-ブロモ-3-ヨード-4-メトキシ-2-メチルインダゾール (1.8 g)、参考例43に記載の2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸 tert-ブチル (2.2 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (400 mg)、炭酸カリウム (1.4 g)、水 (6.1 mL)、1,4-ジオキサン (25 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加え、攪拌した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をSiシリカゲルカラムとNHシリカゲルカラムが直列したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=75：25～50：50) にて精製することで標題化合物 (1.8 g) を白色粉体として得た。MS (ESI)

1) m/z : 512.9 / 514.8 [M+H]⁺

[0191] 参考例50 : 2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[4-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]安息香酸 *tert*-ブチルの合成

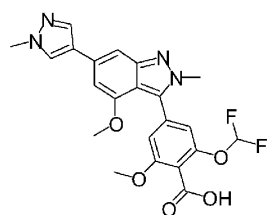
[化84]



参考例49に記載の4-(6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (1.8 g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (732 mg)、炭酸カリウム (884 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (261 mg)、1,4-ジオキササン (16 mL)、水 (4.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで希釈したのち硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。不溶物をろ去したのちろ液を減圧濃縮し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~30:70)にて精製することにより標題化合物(2.1 g)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI) m/z : 515.3 [M+H]⁺

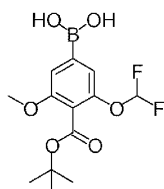
[0192] 参考例51 : 2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[4-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]安息香酸の合成

[化85]



参考例 50 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔4-メトキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕安息香酸 *tert*-ブチル（2.1 g）のジクロロメタン（7.1 mL）溶液に TFA（7.1 mL）を氷冷下加えたのち室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮したのち、トルエンを用いて共沸処理を行った。得られた粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物（1.1 g）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：459.2 [M+H]⁺

[0193] 参考例 52：〔3-（ジフルオロメトキシ）-5-メトキシ-4-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕フェニル〕ボロン酸の合成
[化86]

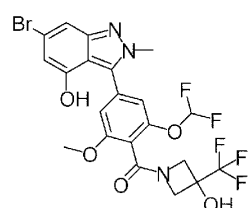


参考例 43 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸 *tert*-ブチル（200 mg）、過ヨウ素酸ナトリウム（802 mg）のアセトン（3.0 mL）懸濁液に 1 M 酢酸アンモニウム水溶液（1.5 mL）を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸（4 mL）を追加して 10 分間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。濃縮残渣をジイソプロピルエーテ

ルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（72 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：263.0 $[M+H-tBu]^+$

[0194] 参考例53：[4-（6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化87]

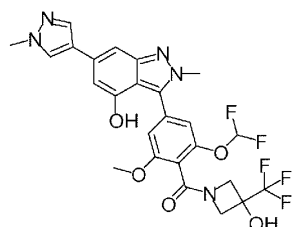


参考例33に記載の6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-オール（2.0 g）、参考例48に記載の[2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル]-[3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル]メタノン（2.9 g）、炭酸カリウム（1.6 g）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（463 mg）、1,4-ジオキサン（50 mL）、水（5.0 mL）の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間30分加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に1N塩酸を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で3回抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～95：5）にて精製することで標題化合物（1.8 g）を褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：565.8/567.8 $[M+H]^+$

[0195] 参考例54：[2-（ジフルオロメトキシ）-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル]

]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

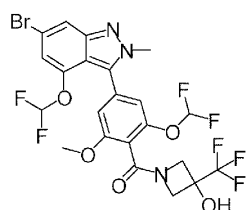
[化88]



参考例53に記載の[4-(6-ブromo-4-ヒドロキシ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン(1.8g)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(976mg)、炭酸カリウム(864mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(255mg)、1,4-ジオキササン(50mL)、水(5.0mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で2.5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に1N塩酸を加えて中和したのちメタノールを加えたクロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層をPhase-separator(登録商標)に通したのち減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)にて精製することにより標題化合物(1.3g)を褐色粉体として得た。MS(ESI)m/z:568.1[M+H]⁺

[0196] 参考例55:[4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

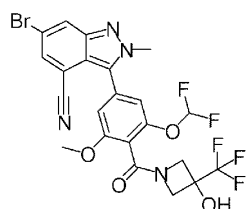
[化89]



参考例 39 に記載の 6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-3-ヨード-2-メチルインダゾール (110 mg)、参考例 48 に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (153 mg)、水 (0.34 mL)、炭酸カリウム (75 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (22 mg)、1,4-ジオキサン (1.4 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：80～0：100)にて精製することで標題化合物 (111 mg) を淡橙色粘体として得た。MS (ESI) m/z : 615.9 / 617.8 [M+H]⁺

[0197] 参考例 56 : 6-ブロモ-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化90]

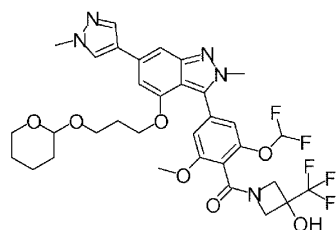


参考例 19 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-

4-カルボニトリル (400 mg)、参考例48に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル] - [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (671 mg)、水 (1.4 mL)、炭酸カリウム (305 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (11)ジクロリドジクロロメタン付加物 (90 mg)、1,4-ジオキサン (5.5 mL)の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:80~0:100)にて精製することで標題化合物 (502 mg)を橙色粘体として得た。MS (ESI) m/z: 575.6/577.7 [M+H]

[0198] 参考例57: [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-[3-(オキサネ-2-イルオキシ)プロポキシ]インダゾール-3-イル]フェニル] - [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化91]

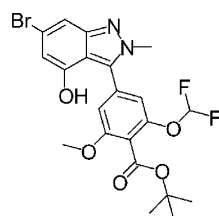


参考例54に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (77 mg)、炭酸カリウム (56 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL)の混合物に2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロピラン (45 mg)を加え窒素雰囲気下80℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、

酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥させたのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）にて精製することにより標題化合物（64 mg）を橙色粘体として得た。MS（ESI） m/z ：710.4 [M+H]⁺

[0199] 参考例58：4-（6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ安息香酸tert-ブチルの合成

[化92]

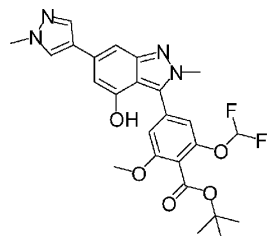


参考例33に記載の6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-オール（3.0 g）、参考例52に記載の[3-（ジフルオロメトキシ）-5-メトキシ-4-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル]フェニル]ボロン酸（3.2 g）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（694 mg）、炭酸カリウム（2.4 g）、1,4-ジオキサン（30 mL）、水（3.0 mL）の混合物を窒素雰囲気下、100℃で1時間30分加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて攪拌した後、不溶物をろ去してろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～95：5）にて精製することで標題化合物（4.2 g）を褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：499.1/501.1 [M+H]⁺

[0200] 参考例59：2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル]

－6－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチルの合成

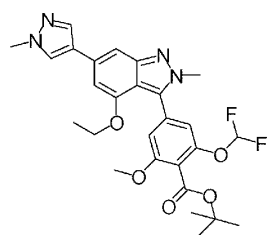
[化93]



参考例58に記載の4－（6－ブロモ－4－ヒドロキシ－2－メチルインダゾール－3－イル）－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチル（4.2 g）、1－メチル－4－（4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル）ピラゾール（2.7 g）、炭酸カリウム（2.4 g）、[1,1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（693 mg）、1,4－ジオキサン（30 mL）、水（3.0 mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、メタノールを加えたクロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加え、ろ過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～95：5）にて精製することにより標題化合物（1.7 g）を褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：501.3 $[M+H]^+$

[0201] 参考例60：2－（ジフルオロメトキシ）－4－[4－エトキシ－2－メチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）インダゾール－3－イル]－6－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチルの合成

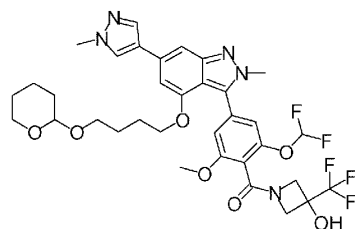
[化94]



参考例 59 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル（165 mg）、炭酸カリウム（137 mg）、N, N-ジメチルホルムアミド（3.3 mL）、ヨードエタン（77 mg）の混合物を 80℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水、飽和食塩水、クロロホルムを加えて数分間攪拌したのち、有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（82 mg）を褐色粉体として得た。MS（ESI）*m/z* : 529.4 [M+H]⁺

[0202] 参考例 61 : 〔2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-4-〔4-（オキサネ-2-イルオキシ）ブトキシ〕インダゾール-3-イル〕フェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノンの合成

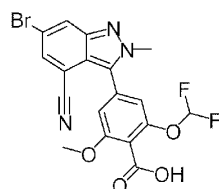
[化95]



参考例 54 に記載の 〔2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシフェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノン（68 mg）、炭酸カリウム（50 mg）、N, N-ジメチルホルムアミド（3.0 mL）の混合物に 2-（4-ブロモブトキシ）テトラヒドロピラン（43 mg）を加え窒素雰囲気下 80℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢

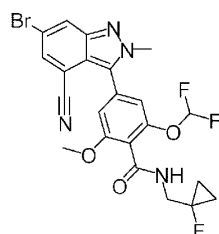
酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Phase separator（登録商標）に通したのち減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）にて精製することにより標題化合物（26mg）を橙色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：724.2 [M+H]⁺

[0203] 参考例62：4-（6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ安息香酸の合成
[化96]



参考例44に記載の4-（6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ安息香酸tert-ブチル（4.5g）、ジクロロメタン（22mL）の混合物に、室温でTFA（22mL）を加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、トルエンを用いて共沸処理を2度行うことで、標題化合物（4.9g）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：451.7/453.7 [M+H]⁺

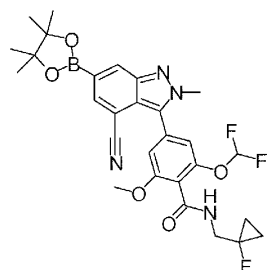
[0204] 参考例63：4-（6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1-フルオロシクロプロピル）メチル〕-6-メトキシベンズアミドの合成
[化97]



参考例 6 2 に記載の 4 - (6 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ安息香酸 (2 . 0 g) 、 (1 - フルオロシクロプロピル) メタンアミン塩酸塩 (5 6 1 m g) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) の混合物に、室温で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 8 m L) 、 H A T U (1 . 7 g) を加えて、同温度にて終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を Phase - separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 0 : 3 0 ~ 0 : 1 0 0) にて精製し、標題化合物 (1 . 7 g) を白色粉体として得た。MS (E S I) m / z : 5 2 2 . 8 / 5 2 4 . 8 [M + H] +

[0205] 参考例 6 4 : 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成

[化98]

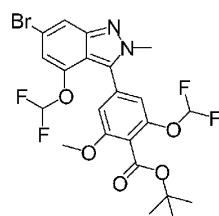


参考例 6 3 に記載の 4 - (6 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミド (1 . 7 g) 、 ビス (ピナコラート) ジボロン (8 4 3 m g) 、 酢酸カリウム (8 8 9 m g) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (2 4 7 m g) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 2 m L) の混合物を窒素雰囲気下、1 0 0 ° C で 1 時間加熱攪拌した。反応

終了後、反応混合物に酢酸エチルを加えてろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝100：0～50：50）にて精製することで標題化合物（1.7 g）を褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：571.0 [M+H]⁺

[0206] 参考例65：4-〔6-ブromo-4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチルインダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ安息香酸tert-ブチルの合成

[化99]

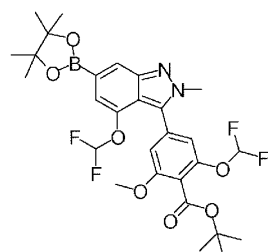


参考例39に記載の6-ブromo-4-（ジフルオロメトキシ）-3-ヨード-2-メチルインダゾール（1.6 g）、参考例52に記載の〔3-（ジフルオロメトキシ）-5-メトキシ-4-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕フェニル〕ボロン酸（1.5 g）、炭酸カリウム（1.1 g）、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（324 mg）、1,4-ジオキサン（20 mL）、水（2.0 mL）の混合物を窒素雰囲気下、100℃で4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加え、攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～70：30）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～70：30）にて精製することで標題化合物（1.3 g）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：549.1/551.0 [M+H]⁺

[0207] 参考例66：2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ

オキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシ安息
香酸 *tert*-ブチルの合成

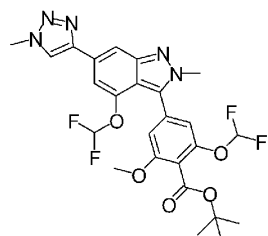
[化100]



参考例65に記載の4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメトキシ)-2-
-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メ
トキシ安息香酸 *tert*-ブチル (1.3 g)、酢酸カリウム (708 mg)
)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(
II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (196 mg)、ビス(ピナコラ
ート)ジボロン (671 mg)、1,4-ジオキサン (20 mL)の混合物
を窒素雰囲気下、100℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物
に酢酸エチルを加えてろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20~50:50)
にて精製することで標題化合物 (1.6 g)を褐色粘体として得た。MS(
ESI) m/z : 597.3 [M+H]⁺

[0208] 参考例67: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)-
2-メチル-6-(1-メチルトリアゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチルの合成

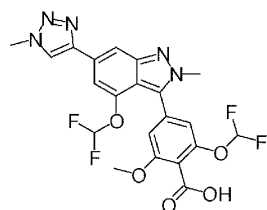
[化101]



参考例 66 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル（250 mg）、4-ブロモ-1-メチルトリアゾール（136 mg）、炭酸カリウム（174 mg）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（48 mg）、1, 4-ジオキサン（2.0 mL）、水（0.50 mL）の混合物をマイクロウェーブ照射下 110℃ で 30 分間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50～0：100）にて精製することにより標題化合物（153 mg）を無色粘体として得た。MS（ESI）*m/z*：552.3 [M+H]⁺

[0209] 参考例 68：2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルトリアゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸の合成

[化102]

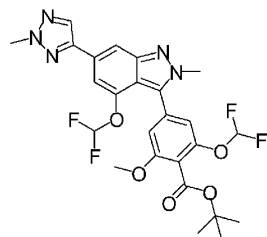


参考例 67 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルトリアゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル（150 mg）のジクロロメタン（2.0 mL）溶液に TFA（1.0 mL）を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮したのち、トルエンを用いて共沸処理を 2 度行った。得られた粗生成物をジエチルエーテルにて懸濁洗浄することにより標題化合物（118 mg）を無色粉体として得

た。MS (ESI) m/z : 496.1 [M+H]⁺

[0210] 参考例69: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-6-(2-メチルトリアゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸tert-ブチルの合成

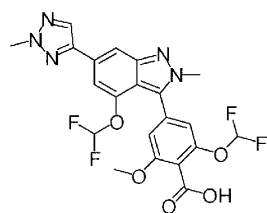
[化103]



参考例66に記載の2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸tert-ブチル(250mg)、4-ブロモ-2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール(136mg)、炭酸カリウム(174mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(48mg)、1,4-ジオキサン(2.0mL)、水(0.50mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下110℃で30分間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20~50:50)にて精製することにより標題化合物(197mg)を無色粘体として得た。MS (ESI) m/z : 552.3 [M+H]⁺

[0211] 参考例70: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-6-(2-メチルトリアゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸の合成

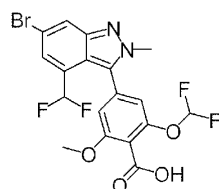
[化104]



参考例 69 に記載の 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-6- (2-メチルトリアゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (193 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に TFA (1.0 mL) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮したのち、トルエンを用いて共沸処理を 2 度行った。得られた粗生成物をジエチルエーテルにて懸濁洗浄することにより標題化合物 (134 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 496.1 [M+H]⁺

[0212] 参考例 71: 4- [6-ブromo-4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ安息香酸の合成

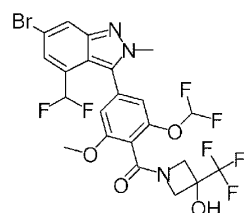
[化105]



参考例 45 に記載の 4- [6-ブromo-4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (1.5 g)、ジクロロメタン (10 mL) の混合物に、室温で TFA (3.0 mL) を加え、13 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (1.1 g) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 476.7 / 478.7 [M+H]⁺

[0213] 参考例 7 2 : [4 - [6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル
 インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシフ
 ェニル] - [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1
 - イル] メタノンの合成

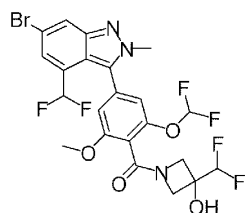
[化106]



参考例 7 1 に記載の 4 - [6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2 -
 メチルインダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メト
 キシ安息香酸 (3 5 1 m g) 、 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3
 - オール塩酸塩 (1 9 6 m g) 、 H A T U (4 1 9 m g) 、 N , N - ジメチ
 ルホルムアミド (5 . 0 m L) の混合物に、室温で N , N - ジイソプロピル
 エチルアミン (2 8 5 m g) を加えて、5 0 ° C で 2 時間 3 0 分攪拌した。反
 応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、水で 2 回洗浄した。有
 機層を Phase - separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮し
 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =
 5 0 : 5 0 ~ 0 : 1 0 0) にて精製し、標題化合物 (3 8 5 m g) を橙色粉
 体として得た。MS (E S I) m / z : 5 9 9 . 8 / 6 0 1 . 8 [M + H]
 +

[0214] 参考例 7 3 : [4 - [6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル
 インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシフ
 ェニル] - [3 - (ジフルオロメチル) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1
 - イル] メタノンの合成

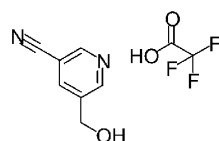
[化107]



参考例 7 1 に記載の 4 - [6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ安息香酸 (3 0 0 m g) 、 H A T U (3 5 9 m g) 、 3 - (ジフルオロメチル) アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (1 6 7 m g) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 0 m L) の混合物に、室温で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 3 m L) を加えて、5 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。有機層を P h a s e - s e p a r a t o r (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロホルム : メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5 ~ 9 0 : 1 0) にて精製し、標題化合物 (3 7 5 m g) を無色粉体として得た。MS (E S I) m / z : 5 8 1 , 8 / 5 8 3 , 7 [M + H] +

[0215] 参考例 74 : 5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩の合成

[化108]

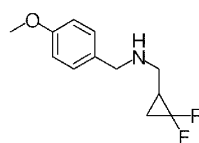


5-シアノピリジン-3-カルボン酸 (300 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (16 μ L) をテトラヒドロフラン (16 mL) に溶解し、氷冷下二塩化オキサリル (0.21 mL) を加え2時間攪拌した。氷冷下、さらに二塩化オキサリル (0.21 mL) を加え1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸を2回行うことにより得た残渣をテトラヒドロフラ

ン（7.8 mL）と1, 2-ジメトキシエタン（7.8 mL）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（268 mg）を加え2時間撹拌した。反応終了後、氷冷下メタノール（2.3 mL）を加え30分撹拌した後、室温で15分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（0.05% TFA水溶液-0.05% TFAアセトリル溶液）で精製することにより標題化合物（60 mg）を黄色粘体として得た。MS（ESI） m/z ：133.0 [M-H]⁻

[0216] 参考例75：N-[(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)メタンアミンの合成

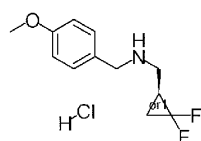
[化109]



（2, 2-ジフルオロシクロプロピル）メタンアミン塩酸塩（1.1 g）、4-メトキシベンズアルデヒド（800 mg）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（1.3 mL）、酢酸（0.34 mL）をメタノール（29 mL）に溶解させ、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.9 g）を加え室温で終夜撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=97：3～88：12）で精製することにより標題化合物（1.1 g）を淡黄色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：227.9 [M+H]⁺

[0217] 参考例76：1-(4-メトキシフェニル)-N-[[rel-(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]メチル]メタンアミンのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出する異性体の塩酸塩の合成

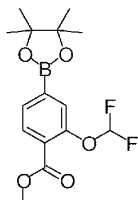
[化110]



参考例 75 に記載の N-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)メタンアミン (700 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標) IG-3 (30*250)、ヘキサン:エタノール:メタノール:ジエチルアミン=80:7.5:7.5:0.1] にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮した残渣をジエチルエーテル (5.0 mL) に溶解し、室温で 4 M 塩酸-ジオキサン (0.77 mL) を滴下した。析出した白色固体をろ取り標題化合物 (370 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 228.0 [M+H]⁺

[0218] 参考例 77: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチルの合成

[化111]

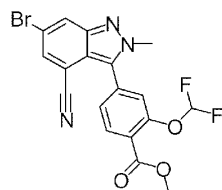


2-(ジフルオロメトキシ)-4-ヨード安息香酸メチル (1.4 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン (1.1 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (333 mg)、酢酸カリウム (1.2 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (14 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下、100℃にて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えたのちに不溶物をろ去し、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=70:30~0:100) にて精製することにより、標題化

合物（1.3 g）を褐色粘体として得た。MS（ESI） m/z ：329.
1 [M+H]⁺

[0219] 参考例 78：4-（6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）安息香酸メチルの合成

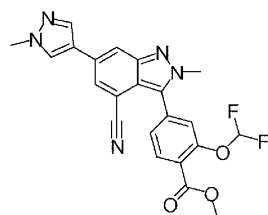
[化112]



参考例 77に記載の2-（ジフルオロメトキシ）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸メチル（377 mg）、参考例 19に記載の6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル（438 mg）、リン酸三カリウム（494 mg）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（76 mg）、水（0.62 mL）、1,4-ジオキサン（6.2 mL）の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加え、ろ過したのち、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムとSiシリカゲルカラムを直列したシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30～40：60）にて精製することで標題化合物（254 mg）を淡黄色粘体として得た。MS（ESI） m/z ：435.8/437.7 [M+H]⁺

[0220] 参考例 79：4-〔4-シアノ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）安息香酸メチルの合成

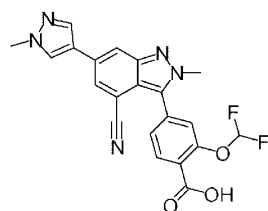
[化113]



参考例 78 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) 安息香酸メチル (250 mg)、1-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (122 mg)、リン酸三カリウム (226 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (44 mg)、1, 4-ジオキサン (3.6 mL)、水 (0.36 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。分離した有機層に硫酸ナトリウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 30 : 70) にて精製することにより標題化合物 (159 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 438.2 [M+H]⁺

[0221] 参考例 80 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) 安息香酸の合成

[化114]



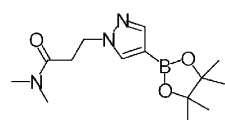
参考例 79 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (1-メチルピ

ラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ)安息香酸メチル(155 mg)、メタノール(2.0 mL)、テトラヒドロフラン(1.0 mL)の混合溶液に4 N水酸化ナトリウム水溶液(0.30 mL)を加え、室温で10分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、析出物が出るまで1 N塩酸を加えた。析出物をろ取し、水で洗浄したのち乾燥することにより標題化合物(111 mg)を白色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 423.9 [M+H]⁺

[0222] 参考例81 : N, N-ジメチル-3-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]プロパンアミドの合成

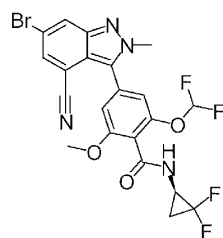
[化115]



3-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-N, N-ジメチルプロパンアミド(800 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.2 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(266 mg)、酢酸カリウム(1.3 g)を1, 4-ジオキサン(10 mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下100℃で2時間攪拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10)で精製することにより標題化合物(342 mg)を褐色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 293.8 [M+H]⁺

[0223] 参考例82 : 4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-N-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

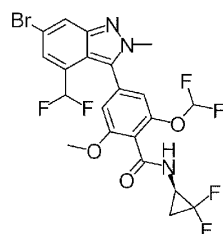
[化116]



参考例 62 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ安息香酸 (150 mg) のテトラヒドロフラン (1.7 mL) 溶液に対し、N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴)、二塩化オキサリル (84 μ L) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを用いて共沸処理を行った。残渣に対して、室温にてジクロロメタン (3.3 mL)、(R)-2, 2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (56 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.29 mL) を順次加え、1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 ~ 30 : 70) にて精製し、標題化合物 (123 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 527.2 / 529.2 [M+H]⁺

[0224] 参考例 83 : 4- [6-ブロモ-4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミドの合成

[化117]

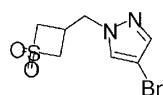


参考例 71 に記載の 4- [6-ブロモ-4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メト

キシ安息香酸（450 mg）のテトラヒドロフラン（4.7 mL）溶液に対し、二塩化オキサリル（0.24 mL）、N, N-ジメチルホルムアミド（1滴）を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを用いて共沸処理を3度行った。残渣に対して、室温にてジクロロメタン（9.4 mL）、（R）-2, 2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩（159 mg）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.82 mL）を順次加え、終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離して減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25～40：60）にて精製し、標題化合物（508 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：551.9/553.9 [M+H]⁺

[0225] 参考例84：3-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチル]チエタン
1, 1-ジオキシドの合成

[化118]

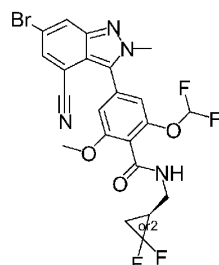


（1, 1-ジオキソチエタン-3-イル）メタノール（145 mg）、4-ブロモ-1H-ピラゾール（172 mg）、トリフェニルホスフィン（419 mg）をテトラヒドロフラン（5.3 mL）に溶解し、氷冷下アゾジカルボン酸ジイソプロピル（40%トルエン溶液）（0.84 mL）を滴下後、そのまま5分間攪拌し、室温でさらに4時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～90：10～80：20）で精製することにより標題化合物（485 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：264.7/266.6 [M+H]⁺

[0226] 参考例85：4-（6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル）-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-N-[rel-

(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル]ベンズアミドの合成

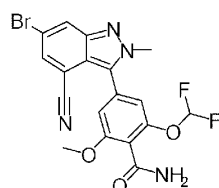
[化119]



参考例62に記載の4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸(450mg)、参考例76に記載の1-(4-メトキシフェニル)-N-[rel-(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル]メタンアミンのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出する異性体の塩酸塩(289mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52mL)、HATU(568mg)を加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加えて室温で1時間攪拌した。析出物をろ取して水で洗浄することで得た残渣をTFA(10mL)に溶かし、60℃で2日攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20~20：80)にて精製することにより、標題化合物(463mg)を淡黄色粉体として得た。MS(ESI)m/z：541.1/543.1[M+H]⁺

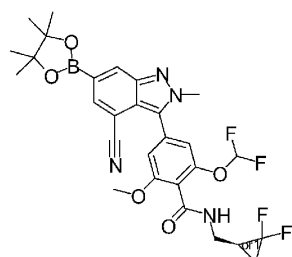
[0227] 参考例86：4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化120]



参考例 62 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ安息香酸 (500 mg)、WSC・HCl (318 mg)、HOBt (224 mg)、塩化アンモニウム (237 mg) とテトラヒドロフラン (11 mL) を混合し、トリエチルアミン (0.93 mL) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過、ろ液を減圧濃縮して得た残渣を酢酸エチル：ジエチルエーテル=1：1の混合溶媒で懸濁洗浄することにより、標題化合物 (178 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 451.1 / 453.1 $[M+H]^+$

[0228] 参考例 87 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-N- [[rel- (1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] メチル] ベンズアミドの合成
[化121]

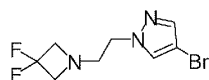


参考例 85 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-N- [[

rel- (1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル]ベンズアミド (230 mg)、ビス (ピナコラート) ジボロン (119 mg)、[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (35 mg)、酢酸カリウム (125 mg) を 1,4-ジオキサン (1.7 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃ で 1.5 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈してろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) にて精製することにより、標題化合物 (229 mg) を褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 589.3 [M+H]⁺

[0229] 参考例 88 : 4-ブロモ-1-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル]ピラゾールの合成

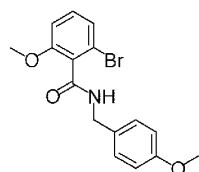
[化122]



Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2018, 18, 1639-1648 に記載の方法にて合成した 4-ブロモ-1-(2-ブロモエチル)ピラゾール (150 mg)、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (191 mg)、アセトニトリル (3.0 mL) の混合物に室温で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL) を加え、60℃ で終夜撹拌した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 40 : 60) で精製することにより標題化合物 (49 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 266.0 / 268.0 [M+H]⁺

[0230] 参考例 89 : 2-ブロモ-6-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ベンズアミドの合成

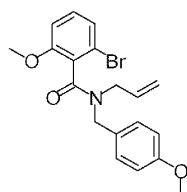
[化123]



2-ブロモ-6-メトキシ安息香酸（1.5 g）とN,N-ジメチルホルムアミド（13 mL）の混合物にHATU（2.7 g）、4-メトキシベンジルアミン（0.92 mL）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.2 mL）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30～30：70）にて精製することにより、標題化合物（1.7 g）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：349.8/351.8 [M+H]⁺

[0231] 参考例90：2-ブロモ-6-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-N-(2-プロペニル)ベンズアミドの合成

[化124]

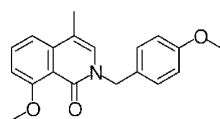


参考例89に記載の2-ブロモ-6-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ベンズアミド（1.0 g）のテトラヒドロフラン（5.7 mL）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（60%、流動パラフィンに分散）（130 mg）を少しずつ加えて1.5時間攪拌後、アリルブロミド（380 mg）を加えて60℃にて1時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25～55：45）にて精製することにより、標題化合物（1.0g）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：390.1/392.0 [M+H]⁺

[0232] 参考例91：8-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチルイソキノリン-1-オンの合成

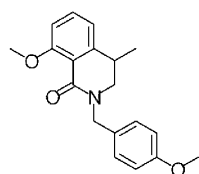
[化125]



参考例90に記載の2-ブロモ-6-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-N-(2-プロペニル)ベンズアミド（700mg）、酢酸パラジウム（II）（18mg）、塩化テトラブチルアンモニウム（490mg）、ギ酸ナトリウム（120mg）、トリエチルアミン（406mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（6.4mL）懸濁液を窒素雰囲気下、80℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50～20：80）にて精製することにより、標題化合物（513mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：310.0 [M+H]⁺

[0233] 参考例92：8-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンの合成

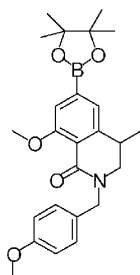
[化126]



参考例91に記載の8-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]

ル]－4－メチルイソキノリン－1－オン（2.7 g）の酢酸（25 mL）溶液に7.5% Pd/C（500 mg）を加えて、水素雰囲気下50℃にて4.5時間、60℃にて3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮した後、濃縮残渣に再び酢酸（25 mL）に溶解させて10% Pd/C（500 mg）を加え、水素雰囲気下50℃にて終夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～95：5）及びNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50～20：80）にて精製することにより、標題化合物（297 mg）を白色粘体として得た。MS（ESI） m/z ：312.2 [M+H]⁺

[0234] 参考例93：8－メトキシ－2－[(4－メトキシフェニル)メチル]－4－メチル－6－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－1－オンの合成
[化127]

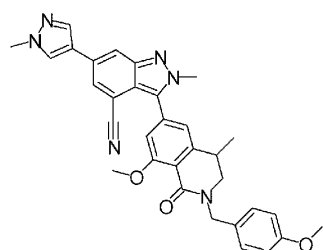


参考例92に記載の8－メトキシ－2－[(4－メトキシフェニル)メチル]－4－メチル－3,4－ジヒドロイソキノリン－1－オン（812 mg）、ビス（ピナコラート）ジボロン（650 mg）、ビス（1,5－シクロオクタジエン）ジ－ μ －メトキシジイリジウム（I）（81 mg）、4,4'－ジ－*tert*－ブチル－2,2'－ビピリジル（65 mg）のテトラヒドロフラン（4.9 mL）懸濁液を窒素雰囲気下、70℃にて終夜攪拌した。反応液に1 N塩酸を加えてクロロホルムで抽出し、有機層をPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９３：７）にて精製し、標題化合物（９８６ｍｇ）を橙色粘体として得た。MS（ESI） m/z ：４３８．４ [M+H]⁺

[0235] 参考例 94：3-〔8-メトキシ-2-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル〕-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化128]

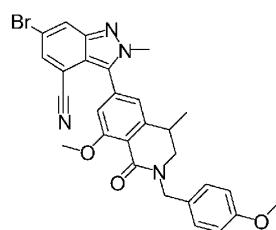


参考例 93 に記載の 8-メトキシ-2-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕-4-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン（215 mg）、参考例 19 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル（167 mg）、炭酸カリウム（98 mg）、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（29 mg）、1,4-ジオキサソ（2.4 mL）、水（0.59 mL）の混合物を窒素雰囲気下 100℃で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50～20：80）にて精製し、得られた残渣を 1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾール（47 mg）、炭酸カリウム（57 mg）、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジク

ロロメタン付加物（１７ｍｇ）、１，４－ジオキサン（１．４ｍＬ）、水（０．３４ｍＬ）と混合し窒素雰囲気下１００℃で１．５時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで希釈したのち硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。不溶物をろ去したのちろ液を減圧濃縮し、ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９０：１０）にて精製することにより標題化合物（１１２ｍｇ）を灰色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：５４７．１ $[M+H]^+$

[0236] 参考例 95：６－ブromo－３－〔８－メトキシ－２－〔（４－メトキシフェニル）メチル〕－４－メチル－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル〕－２－メチルインダゾール－４－カルボニトリルの合成

[化129]

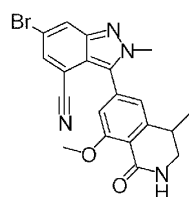


参考例 93 に記載の 8－メトキシ－２－〔（４－メトキシフェニル）メチル〕－４－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン（９８０ｍｇ）、参考例 19 に記載の 6－ブromo－３－ヨード－２－メチルインダゾール－４－カルボニトリル（８０８ｍｇ）、炭酸カリウム（５８８ｍｇ）、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（１１）ジクロリド ジクロロメタン付加物（１７４ｍｇ）、１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）、水（３．５ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下１００℃で２時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加え、有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣を ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～２０：８０）にて精製することにより、標題化合物（４９４ｍｇ

)を橙色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 545.3/547.3
[M+H]⁺

[0237] 参考例 96: 6-ブロモ-3-(8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成

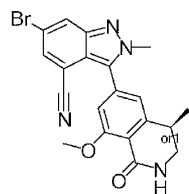
[化130]



参考例 95に記載の6-ブロモ-3-[8-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル]-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル(490mg)をTFA(1.9mL)、アニソール(0.44mL)の混合溶媒に溶かし、マイクロウェーブ照射下100℃で8時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10)にて精製することにより、標題化合物(213mg)を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 424.9/426.9 [M+H]⁺

[0238] 参考例 97: 6-ブロモ-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出する異性体の合成

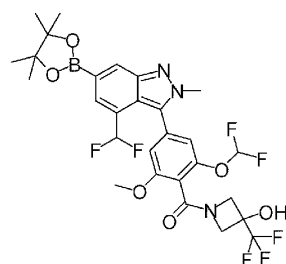
[化131]



参考例 96 に記載の 6-ブロモ-3-(8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (210 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標) IC (30*250)、エタノール：アセトニトリル=80：20] にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮することにより、標題化合物 (91 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 425. 2 / 427. 1 [M+H]⁺

[0239] 参考例 98 : [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化132]

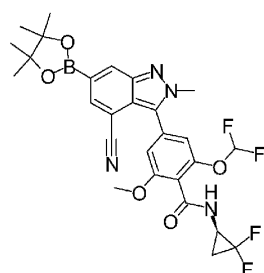


参考例 72 に記載の [4-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (129 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (18 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン (60 mg)、酢酸カリウム (63 mg)、1,4-ジオキサン (3.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加えてろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100)にて精製

することで標題化合物（１０５ｍｇ）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：６４８．２ [M+H]⁺

[0240] 参考例 99：４－[４－シアノ－２－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール－３－イル]－N－[(1R)－２，２－ジフルオロシクロプロピル]－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミドの合成

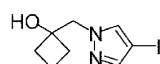
[化133]



参考例 82 に記載の 4－（６－ブromo－４－シアノ－２－メチルインダゾール－３－イル）－N－[(1R)－２，２－ジフルオロシクロプロピル]－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミド（７５ｍｇ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（５４ｍｇ）、[1，1'－ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（９．３ｍｇ）、酢酸カリウム（４２ｍｇ）を１，４－ジオキサソ（２．０ｍＬ）に懸濁し、窒素雰囲気下５０℃で１６時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈してろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝１００：０～４０：６０）にて精製することにより、標題化合物（７８ｍｇ）を褐色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：５７５．１ [M+H]⁺

[0241] 参考例 100：１－[(４－ヨードピラゾール－１－イル)メチル]シクロブタン－１－オール

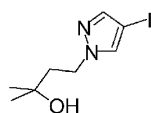
[化134]



1-（ヒドロキシメチル）シクロブタン-1-オール（150 mg）を酢酸エチル（4.9 mL）に溶解し、氷冷下、メタンスルホン酸無水物（307 mg）、トリエチルアミン（0.41 mL）を加え、30分撹拌した。反応終了後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（6.2 mL）に溶解し、室温で4-ヨードピラゾール（240 mg）、炭酸セシウム（806 mg）を加え、90℃で6時間撹拌した。氷冷下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=72：25～50：50）で精製することにより標題化合物（163 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：279.1 [M+H]⁺

[0242] 参考例101：4-（4-ヨードピラゾール-1-イル）-2-メチルブタン-2-オールの合成

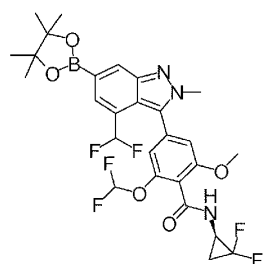
[化135]



メタンスルホン酸（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）（416 mg）、4-ヨードピラゾール（295 mg）、炭酸セシウム（991 mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（7.6 mL）に懸濁させ、90℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応液に水（30 mL）を加え、酢酸エチル（30 mL）で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=75：25～50：50）で精製することにより標題化合物（343 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：281.1 [M+H]⁺

[0243] 参考例102：N-〔（1R）-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕-2

－（ジフルオロメトキシ）－４－〔４－（ジフルオロメチル）－２－メチル
－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－
２－イル）インダゾール－３－イル〕－６－メトキシベンズアミドの合成
〔化136〕

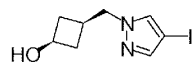


参考例 83 に記載の 4－〔6－ブromo－4－（ジフルオロメチル）－２－
メチルインダゾール－３－イル〕－N－〔（1R）－2，2－ジフルオロシ
クロプロピル〕－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシベンズアミド
（404 mg）、ビス（ピナコラート）ジボロン（212 mg）、〔1，1
’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロ
ロリド ジクロロメタン付加物（57 mg）、酢酸カリウム（273 mg）を
1，4－ジオキサン（3.5 mL）に懸濁し、窒素雰囲気下 45℃で終夜攪
拌した。反応混合物にビス（ピナコラート）ジボロン（53 mg）、〔1，
1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジク
ロリド ジクロロメタン付加物（57 mg）、酢酸カリウム（136 mg）
を加えて窒素雰囲気下 40℃で 4 時間攪拌した。反応混合物に〔1，1’－
ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド
ジクロロメタン付加物（57 mg）を加えて窒素雰囲気下 100℃で 1 時
間攪拌した。反応終了後、反応混合物に硫酸マグネシウムを加えてろ過し、
ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エ
チル：クロロホルム＝100：0～45：55）にて精製することにより、
標題化合物（561 mg）を褐色粘体として得た。MS（ESI）m/z：
600.2〔M+H〕+

〔0244〕 参考例 103：cis-3－〔（4－ヨードピラゾール－1－イル）メチル

] シクロブタン-1-オール合成

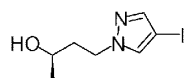
[化137]



氷冷下、cis-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 (517 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を 15 分かけて滴下したのち、室温で攪拌した。13 時間後、反応混合物中の不溶物をスパーテルで粉碎し、さらに 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に氷冷下にてメタノール (5.0 mL) を加え、10 分間攪拌したのち減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:0~90:10) にて精製した。得られた中間生成物をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、氷冷下にて p-トルエンスルホニルクロリド (810 mg)、トリエチルアミン (0.81 mL) を加え室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20~25:75) にて精製した。得られた中間生成物 377 mg のうち 218 mg に 4-ヨード-1H-ピラゾール (150 mg)、炭酸セシウム (504 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (3.9 mL) を加え、90℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 70:30~25:75) で精製することにより標題化合物 (156 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 279.0 [M+H]⁺

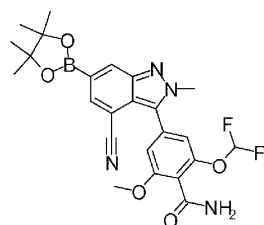
[0245] 参考例 104: (2R)-4-(4-ヨードピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール合成

[化138]



参考例2に記載の4-メチルベンゼンスルホン酸〔(3R)-3-ヒドロキシブチル〕(302mg)、4-ヨード-1H-ピラゾール(200mg)、炭酸セシウム(672mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.2mL)に懸濁させ、90℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)で精製することにより、標題化合物(237mg)を無色油状物として得た。MS(ESI)m/z: 267.0 [M+H]⁺

[0246] 参考例105: 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成
[化139]



参考例86に記載の4-(6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド(275mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン(166mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(45mg)、酢酸カリウム(160mg)を1,4-ジオキサソ(2.7mL)に懸濁し、100℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノー

ル＝１００：０～９０：１０）にて精製することにより、標題化合物（２６５ｍｇ）を褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：４９９．３ [M+H]⁺

[0247] 参考例１０６：２－メチリデンチエタン １，１－ジオキシドの合成

[化140]

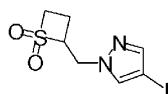


（１，１－ジオキソチエタン－２－イル）メタノール（１２９ｍｇ）、４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（２０２ｍｇ）、トリフェニルホスフィン（３７３ｍｇ）をテトラヒドロフラン（４．７ｍＬ）に溶解し、室温でアゾジカルボン酸ジイソプロピル（４０％トルエン溶液）（０．７５ｍＬ）を加え、４時間撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４０：６０～３０：７０）で精製することにより標題化合物（６９ｍｇ）を無色油状物として得た。

¹H NMR（４００ MHz，CHLOROFORM-*d*） δ ppm ５．９３－５．８９（m，１H），５．５７－５．５３（m，１H），４．０１－３．９５（m，２H），２．８８－２．８１（m，２H）

[0248] 参考例１０７：２－〔（４－ヨードピラゾール－１－イル）メチル〕チエタン １，１－ジオキシドの合成

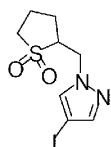
[化141]



参考例１０６に記載の２－メチリデンチエタン １，１－ジオキシド（６２ｍｇ）、４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（１５３ｍｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（５．２ｍＬ）に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム（６０％、流動パラフィンに分散）（２５ｍｇ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応終了後、氷冷下、水（３０ｍＬ）および飽和塩化アンモニウム水溶液（５

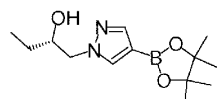
mL)を加え、酢酸エチル(10 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40~35:65)で精製することにより標題化合物(32 mg)を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 313.0 [M+H]⁺

[0249] 参考例108: 2-[(4-ヨードピラゾール-1-イル) メチル] チオラン-1, 1-ジオキシドの合成
[化142]



US 20200079772に記載の方法にて合成したメタンスルホン酸(1, 1-ジオキソチオラン-2-イル) メチル(353 mg)、4-ヨード-1H-ピラゾール(599 mg)をアセトニトリル(7.7 mL)に溶解し、室温で炭酸カリウム(1.1 g)を加え、75℃で20時間攪拌した。反応終了後、水(20 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40~35:65)で精製することにより標題化合物(360 mg)を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 327.0 [M+H]⁺

[0250] 参考例109: (2S)-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール-1-イル] ブタン-2-オール
[化143]

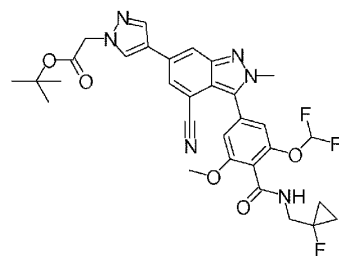


4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-

2-イル) - 1H-ピラゾール (250 mg)、(2S) - 2-エチルオキシラン (0.27 mL)、炭酸セシウム (630 mg) をアセトニトリル (2.6 mL) に懸濁させ、マイクロウェーブ照射下 130℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (10 mL) を加え、室温で 30 分攪拌後、再度ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより標題化合物 (300 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 267.3 [M+H]⁺

[0251] 参考例 110 : 2-[4-[4-シアノ-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[(1-フルオロシクロプロピル)メチルカルバモイル]-5-メトキシフェニル]-2-メチルインダゾール-6-イル]ピラゾール-1-イル]酢酸 tert-ブチルの合成

[化144]

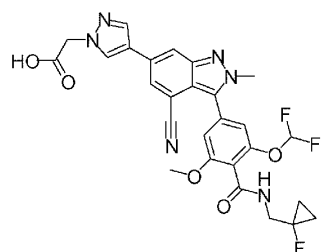


2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]酢酸 tert-ブチル (276 mg)、参考例 63 に記載の 4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド (312 mg)、リン酸三カリウム (253 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (49 mg)、1,4-ジオキサン (6.0 mL)、水 (0.60 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =

90 : 10 ~ 0 : 100) にて精製することにより標題化合物 (392 mg) を淡黄色粘体として得た。MS (ESI) m/z : 625.5 [M+H]⁺

[0252] 参考例 111 : 2- [4- [4-シアノ-3- [3- (ジフルオロメトキシ) -4- [(1-フルオロシクロプロピル) メチルカルバモイル] -5-メトキシフェニル] -2-メチルインダゾール-6-イル] ピラゾール-1-イル] 酢酸の合成

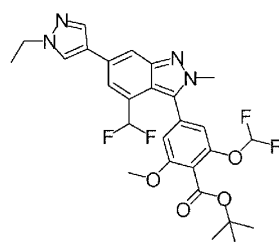
[化145]



参考例 110 に記載の 2- [4- [4-シアノ-3- [3- (ジフルオロメトキシ) -4- [(1-フルオロシクロプロピル) メチルカルバモイル] -5-メトキシフェニル] -2-メチルインダゾール-6-イル] ピラゾール-1-イル] 酢酸 tert-ブチル (385 mg) の 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 溶液に 4 M 塩酸-ジオキサン (4.0 mL)、テトラヒドロフラン (1.0 mL) を加え室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。析出した固体をろ取り、乾燥することにより標題化合物 (354 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 569.1 [M+H]⁺

[0253] 参考例 112 : 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメチル) -6- (1-エチルピラゾール-4-イル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -6-メトキシ安息香酸 tert-ブチルの合成

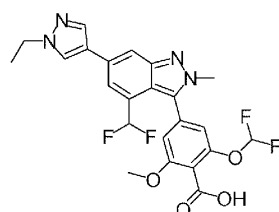
[化146]



参考例 45 に記載の 4- [6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインドゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (303 mg)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (189 mg)、リン酸三カリウム (362 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (46 mg)、1,4-ジオキサン (6.0 mL)、水 (0.60 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5 ~ 40 : 60) にて精製することにより標題化合物 (398 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 549.1 $[M+H]^+$

[0254] 参考例 113 : 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチルインドゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸の合成

[化147]

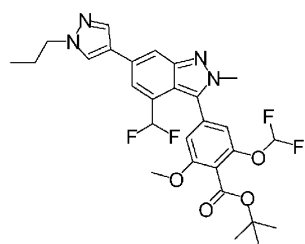


参考例 112 に記載の 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフル

オロメチル)－6－(1－エチルピラゾール－4－イル)－2－メチルインダゾール－3－イル]－6－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチル (354 mg) のジクロロメタン (3.0 mL) 溶液に TFA (3.0 mL) を加えたのち室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮したのち酢酸エチルを加えて室温で2時間攪拌した。析出した固体をろ取り、乾燥することにより標題化合物 (190 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 493.0 $[M+H]^+$

[0255] 参考例 114 : 2－(ジフルオロメトキシ)－4－[4－(ジフルオロメチル)－2－メチル－6－(1－プロピルピラゾール－4－イル)インダゾール－3－イル]－6－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチルの合成

[化148]

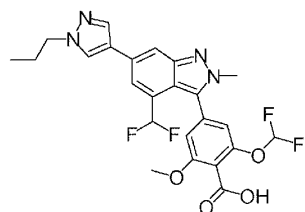


参考例 45 に記載の 4－[6－ブromo－4－(ジフルオロメチル)－2－メチルインダゾール－3－イル]－2－(ジフルオロメトキシ)－6－メトキシ安息香酸 *tert*－ブチル (150 mg)、1－プロピル－4－(4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル)－1H－ピラゾール (100 mg)、リン酸三カリウム (179 mg)、[1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (23 mg)、1, 4－ジオキサン (3.0 mL)、水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～50：50) にて精製することにより標題化合物 (145 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)

) m/z : 563.1 $[M+H]^+$

[0256] 参考例 115 : 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1-プロピルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸の合成

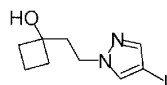
[化149]



参考例 114 に記載の 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1-プロピルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (135 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に TFA (1.0 mL) を加えたのち室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を一度減圧濃縮したのち、酢酸エチルを加えて再度減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、乾燥することにより標題化合物 (96 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 507.0 $[M+H]^+$

[0257] 参考例 116 : 1-[2-(4-ヨードピラゾール-1-イル)エチル]シクロブタン-1-オール

[化150]

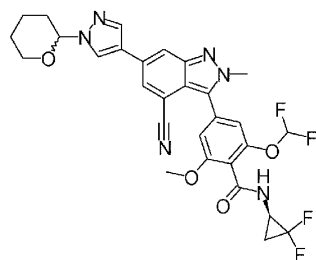


WO 2013144191 に記載の方法にて合成した 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチル (501 mg)、4-ヨードピラゾール (360 mg)、炭酸セシウム (1.8 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (9.0 mL) に懸濁し、60℃で 2 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～75：25～70：30）で精製することにより、標題化合物（545mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：292.8 [M+H]⁺

[0258] 参考例117：4-〔4-シアノ-2-メチル-6-〔1-（オキサン-2-イル）ピラゾール-4-イル〕インダゾール-3-イル〕-N-〔（1R）-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシベンズアミドの合成

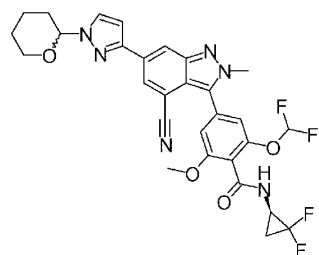
[化151]



参考例82に記載の4-（6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル）-N-〔（1R）-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシベンズアミド（90mg）、1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（57mg）、リン酸三カリウム（72mg）、〔1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（5.6mg）、1,4-ジオキサン（1.5mL）、水（0.15mL）の混合物を窒素雰囲気下50℃で1.5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～15：85）にて精製することにより標題化合物（96mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：599.0 [M+H]⁺

[0259] 参考例 118 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- [1-(オキサン-2-イル) ピラゾール-3-イル] インダゾール-3-イル] -N- [(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化152]



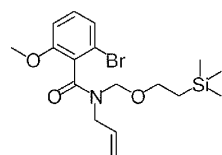
参考例 82 に記載の 4- (6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -N- [(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (96 mg)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (61 mg)、リン酸三カリウム (77 mg)、[1, 1'-ビス(ジーtert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (5.9 mg)、1, 4-ジオキサン (2.0 mL)、水 (0.20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 50℃ で 1.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 0 : 100 ~ 酢酸エチル : メタノール = 97 : 3) にて精製することにより標題化合物 (107 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 599.0 [M+H]⁺

[0260] 参考例 119 : N- [(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2-(ジフルオロメトキシ)-4- [4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6- [1-(オキサン-2-イル) ピラゾール-4-イル] インダゾール-3-イル] -6-メトキシベンズアミドの合成

の混合物に二塩化オキサリル（7.4 mL）、N, N-ジメチルホルムアミド（10 μ L）を順に加えて、窒素雰囲気下60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣にトルエンを加えて再び減圧濃縮した。濃縮残渣にテトラヒドロフラン（87 mL）を加え、氷冷下アリルアミン塩酸塩（4.3 g）、トリエチルアミン（24 mL）を順に加えて、窒素雰囲気下室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に水を加えてろ過し、水で洗浄した。ろ取物を酢酸エチルに溶解した後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。ヘキサン（約30 mL）を用いて懸濁洗浄することにより、標題化合物（10 g）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：269.9/271.8 [M+H]⁺

[0262] 参考例121：2-ブロモ-6-メトキシ-N-(2-プロペニル)-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ベンズアミドの合成

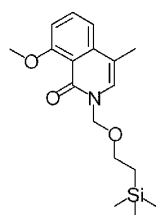
[化155]



参考例120に記載の2-ブロモ-6-メトキシ-N-(2-プロペニル)ベンズアミド（5.1 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（40 mL）溶液に氷冷下水素化ナトリウム（60%、流動パラフィンに分散）（824 mg）を加えて5分間攪拌後、室温にて15分間攪拌した。氷冷下2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン（3.7 g）を加えて、窒素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物（8.6 g）を淡黄色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：399.9/401.9 [M+H]⁺

[0263] 参考例122：8-メトキシ-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オンの合成

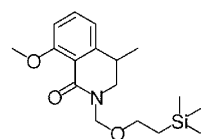
[化156]



参考例 1 2 1 に記載の 2-ブロモ-6-メトキシ-N-(2-プロペニル)-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ベンズアミド (7.5 g)、酢酸パラジウム (I) (210 mg)、トリエチルアミン (6.5 mL)、塩化テトラブチルアンモニウム (5.7 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) の混合物を、窒素雰囲気下 80℃ で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) および酢酸エチル (70 mL) を加えてろ過し、ろ液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣を NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 20 : 80) にて精製することにより、標題化合物 (5.2 g) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 320.0 [M+H]⁺

[0264] 参考例 1 2 3 : 8-メトキシ-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンの合成

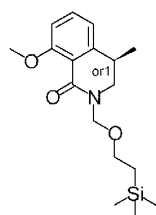
[化157]



参考例 1 2 2 に記載の 8-メトキシ-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イソキノリン-1-オン (5.2 g) のエタノール (140 mL) 溶液に 10% Pd/C (3.7 g) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10 ~ 5

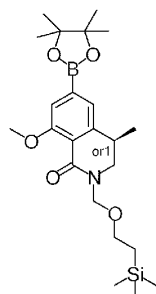
0 : 50) にて精製することにより、標題化合物 (3.7 g) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 322.0 [M+H]⁺

[0265] 参考例 124 : *rel* - (4R) - 8-メトキシ-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体の合成
[化158]



参考例 123 に記載の 8-メトキシ-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン (206 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標) ID (30*250)、ヘキサン : 2-プロパノール = 80 : 20] にて分取した。前に出たフラクションを回収、濃縮し、標題化合物 (72 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 322.0 [M+H]⁺

[0266] 参考例 125 : *rel* - (4R) - 8-メトキシ-4-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンの合成
[化159]

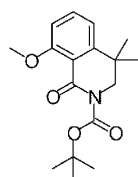


参考例 124 に記載の *rel* - (4R) - 8-メトキシ-4-メチル-2-

ー（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オンのうち実験項に記載のキラルＨＰＬＣ条件で前に溶出する異性体（７０ｍｇ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（６６ｍｇ）、ビス（１，５－シクロオクタジエン）ジ－μ－メトキシジイリジウム（Ⅰ）（４．３ｍｇ）、４，４’－ジ－*tert*－ブチル－２，２’－ビピリジル（３．５ｍｇ）、ヘプタン（０．２２ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下８０℃で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～３０：７０）にて精製することにより、標題化合物（９５ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：４４８．４ $[M+H]^+$

[0267] 参考例１２６：８－メトキシ－４，４－ジメチル－１－オキソ－３Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸 *tert*－ブチルの合成

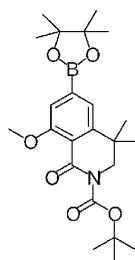
[化160]



参考例１３０に記載のＮ－（２－ブロモ－６－メトキシベンゾイル）－Ｎ－（２－メチル－２－プロペニル）カルバミン酸 *tert*－ブチル（１．３ｇ）、塩化テトラブチルアンモニウム（９０９ｍｇ）、ギ酸ナトリウム（３０３ｍｇ）、トリエチルアミン（１．０ｍＬ）、酢酸パラジウム（Ⅰ）（６７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下、８０℃にて４時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルにて３回抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９３：７）にて精製することにより、標題化合物（５９７ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：２４９．９ $[M+H-tBu]^+$

[0268] 参考例 127 : 8-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-オキソ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3H-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成

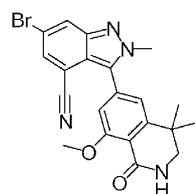
[化161]



参考例 126 に記載の 8-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-オキソ-3H-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (380 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン (379 mg)、4, 4'-ジ-*tert*-ブチル-2, 2'-ビピリジル (20 mg)、ビス(1, 5-シクロオクタジエン)ジ- μ -メトキシジイリジウム(I) (25 mg) にテトラヒドロフラン (1.2 mL) を加え、窒素雰囲気下 70℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 25 : 75) にて精製することにより、標題化合物 (534 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 376.3 [M+H-*t*Bu]⁺

[0269] 参考例 128 : 6-ブロモ-3-(8-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルインドゾール-4-カルボニトリルの合成

[化162]

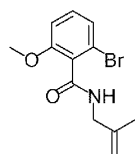


参考例 127 に記載の 8-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-オキソ-6

ー（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸 *tert*－ブチル（９００ｍｇ）、参考例１９に記載の６－ブロモ－３－ヨード－２－メチルインダゾール－４－カルボニトリル（７００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１３ｍＬ）、水（３．２ｍＬ）の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下１００℃で１０分撹拌した。懸濁液を室温まで放冷した後、炭酸カリウム（５３５ｍｇ）、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅰ）ジクロリド ジクロロメタン付加物（１５８ｍｇ）を加えて窒素雰囲気下１００℃で３時間撹拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加え、Phase-separator（登録商標）で分離した有機層を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン（９．７ｍＬ）に溶かし、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）を加えて室温で３０分撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して得た残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えた後、Phase-separator（登録商標）で分離した有機層を減圧濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９３：７）にて精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（５３６ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI）
 m/z ：４３９．２／４４１．２〔M+H〕⁺

[0270] 参考例１２９：２－ブロモ－６－メトキシ－N－（２－メチル－２－プロペニル）ベンズアミドの合成

[化163]

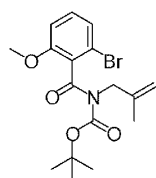


２－ブロモ－６－メトキシ安息香酸（１０ｇ）のジクロロメタン（１４４ｍＬ）溶液に氷冷下、二塩化オキサリル（７．４ｍＬ）を加えて６０℃にて３時間撹拌し、反応液を減圧濃縮した。濃縮残渣にトルエンを加えて再び減圧濃縮する操作を３回繰り返した。濃縮残渣とトリエチルアミン（１８ｍＬ

）のジクロロメタン（１４４ｍＬ）混合液に氷冷下、２－メチルアリルアミン（４．７ｍＬ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液を滴下し、室温で２日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水を加えて抽出した。有機層を１Ｎ塩酸で３回洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で３回洗浄した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣をジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（８．１ｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：２８４．１／２８６．１ $[M+H]^+$

[0271] 参考例１３０：N－（２－ブロモ－６－メトキシベンゾイル）－N－（２－メチル－２－プロペニル）カルバミン酸tert－ブチルの合成

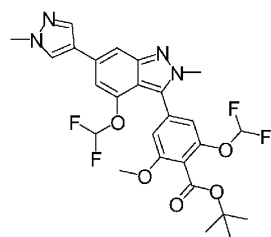
[化164]



参考例１２９に記載の２－ブロモ－６－メトキシ－N－（２－メチル－２－プロペニル）ベンズアミド（１．０ｇ）、トリエチルアミン（０．５０ｍＬ）のジクロロメタン（６．０ｍＬ）溶液に氷冷下、二炭酸ジtert－ブチル（１．３ｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（３７ｍｇ）を順に加えて、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０～５０：５０）にて精製することにより、標題化合物（１．３ｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：３２８．１／３３０．１ $[M+H-tBu]^+$

[0272] 参考例１３１：２－（ジフルオロメトキシ）－４－〔４－（ジフルオロメトキシ）－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕－６－メトキシ安息香酸tert－ブチルの合成

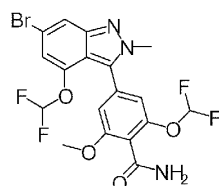
[化165]



参考例 66 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル（200 mg）、4-ヨード-1-メチルピラゾール（84 mg）、炭酸カリウム（139 mg）、〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（11）ジクロリド ジクロロメタン付加物（27 mg）、1, 4-ジオキササン（2.0 mL）、水（0.40 mL）の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で加熱撹拌した。1 時間後、室温まで放冷した反応混合物に〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（11）ジクロリド ジクロロメタン付加物（27 mg）を追加し、窒素雰囲気下 100℃ でさらに一晩加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。不溶物をろ去したのちろ液を減圧濃縮し、分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（41 mg）を灰色粉体として得た。MS（ESI）*m/z* : 551.3 [M+H]⁺

[0273] 参考例 132 : 4-〔6-ブromo-4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチルインダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシベンズアミドの合成

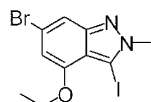
[化166]



参考例 65 に記載の 4-〔6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルインダゾール-3-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (302 mg) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶かし、TFA (1.0 mL) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮してトルエンで 2 回共沸した。残渣と塩化アンモニウム (118 mg)、WSC・HCl (158 mg)、HOBt (111 mg) をテトラヒドロフラン (5.5 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.46 mL) を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5) にて精製することにより、標題化合物 (209 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 492.1 / 494.1 [M+H]⁺

[0274] 参考例 133 : 6-ブロモ-4-エトキシ-3-ヨード-2-メチルインダゾールの合成

[化167]

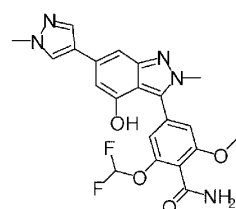


参考例 33 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-オール (356 mg)、ヨードエタン (0.40 mL)、炭酸カリウム (279 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下 80℃ で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え

て酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加え、ろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～75：25）にて精製することにより、標題化合物（363mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：380.7/382.7 [M+H]⁺

[0275] 参考例134：2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシベンズアミドの合成

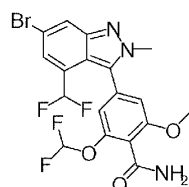
[化168]



参考例59に記載の2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸tert-ブチル（330mg）のジクロロメタン（1.6mL）溶液にTFA（1.6mL）を加え、室温で21時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮したのち、トルエンを用いて共沸処理を3回行った。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（3.3mL）に溶解しHATU（301mg）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.50mL）を加えて室温で10分間攪拌したのち、炭酸アンモニウム（76mg）を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水、1N塩酸を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～80：20）にて精製することにより標題化合物（129mg）を褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：444.3 [M+H]⁺

[0276] 参考例 135 : 4-〔6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチル
 インダゾール-3-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベン
 ズアミドの合成

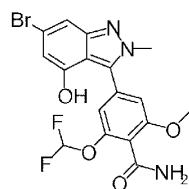
[化169]



参考例 71 に記載の 4-〔6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-
 メチルインダゾール-3-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メト
 キシ安息香酸 (400 mg)、WSC・HCl (241 mg)、HOBt (170 mg)、
 塩化アンモニウム (179 mg) をテトラヒドロフラン (8.4 mL) に溶かし、
 トリエチルアミン (0.70 mL) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、
 反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加えて酢酸エチルで抽出した。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して得た残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、
 標題化合物 (361 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 475.8 / 477.8 [M+H]⁺

[0277] 参考例 136 : 4-(6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化170]

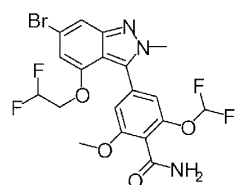


参考例 58 に記載の 4-(6-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチルイン
 ダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香

酸 *tert*-ブチル (680 mg) をジクロロメタン (3.4 mL) に溶かし、TFA (3.4 mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮してトルエンで3回共沸した。残渣と塩化アンモニウム (291 mg)、WSC・HCl (392 mg)、HOBt (276 mg)、テトラヒドロフラン (14 mL) を混合し、トリエチルアミン (1.1 mL) を加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に1 N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～90：10) にて精製することにより、標題化合物 (368 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 441.8 / 443.8 [M+H]⁺

[0278] 参考例137：4-〔6-ブromo-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-メチルインダゾール-3-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化171]

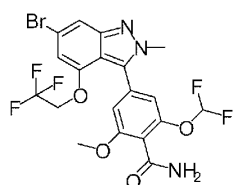


参考例136に記載の4-(6-ブromo-4-ヒドロキシ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (50 mg)、炭酸カリウム (47 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.57 mL) に懸濁し、室温で5分攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル (23 μ L) を加えて80℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加えてPhase-separator (登録商標) で分離し、有機層を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) およびNHシリカゲルカラムとSiシリカゲルカラムを直列したカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）にて精製することにより、標題化合物（３６ｍｇ）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：５０６．１／５０８．１ $[M+H]^+$

[0279] 参考例１３８：４－〔６－ブロモ－２－メチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）インダゾール－３－イル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミドの合成

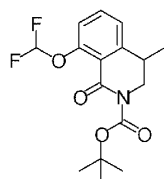
[化172]



参考例１３６に記載の４－（６－ブロモ－４－ヒドロキシ－２－メチルインダゾール－３－イル）－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミド（５０ｍｇ）、炭酸カリウム（４７ｍｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（０．５７ｍＬ）に懸濁し、室温で５分攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル（２５μＬ）を加えて８０℃で１時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加えてPhase-separator（登録商標）で分離し、有機層を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）およびNHシリカゲルカラムとSiシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００～酢酸エチル：メタノール＝９５：５）にて精製することにより、標題化合物（３５ｍｇ）を褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：５２４．１／５２６．１ $[M+H]^+$

[0280] 参考例１３９：８－（ジフルオロメトキシ）－４－メチル－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－カルボン酸tert－ブチルの合成

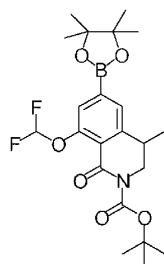
[化173]



参考例 11 に記載の 8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-1-オキソイソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル（324 mg）をテトラヒドロフラン（5.0 mL）に溶かし、窒素雰囲気下で 10% Pd/C（100 mg）を加え、水素雰囲気下室温で 7 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで希釈した後、ろ過し、ろ液を濃縮乾燥することにより、標題化合物（318 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） m/z : 272.1 [M-*t*Bu+H]⁺

[0281] 参考例 140 : 8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-1-オキソ-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成

[化174]

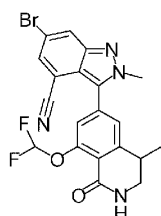


参考例 139 に記載の 8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル（315 mg）、ビス（ピナコラート）ジボロン（285 mg）、4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジル（15 mg）、ビス（1,5-シクロオクタジエン）ジ- μ -メトキシジイリジウム（I）（19 mg）のヘプタン（0.94 mL）懸濁液を窒素雰囲気下、80℃にて 2 時間攪拌

した。反応液を酢酸エチルで希釈し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30～30：70）にて精製することにより、標題化合物（389mg）を橙色油状物として得た。MS（ESI） m/z ：398.2 $[M+H-tBu]^+$

[0282] 参考例141：6-ブromo-3-[8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルー1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化175]

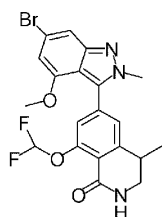


参考例140に記載の8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチルー1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチル（189mg）、参考例19に記載の6-ブromo-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル（125mg）、炭酸カリウム（95mg）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（28mg）、1,4-ジオキサン（2.3mL）、水（0.58mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン（0.86mL）に溶かしてTFA（0.86mL）を加えて室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した後、トルエンを用いて共沸処理を行った。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～94：6）にて

精製した後、ジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（57 mg）を黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：460.9 / 462.8 [M+H]⁺

[0283] 参考例142：6-（6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル）-8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

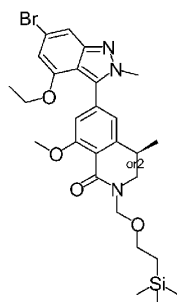
[化176]



出発物に参考例23に記載の6-ブロモ-3-ヨード-4-メトキシ-2-メチルインダゾールを用いて参考例141と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） m/z ：465.9 / 467.8 [M+H]⁺

[0284] 参考例143：rel-(4R)-6-（6-ブロモ-4-エトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル）-8-メトキシ-4-メチル-2-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンの合成

[化177]

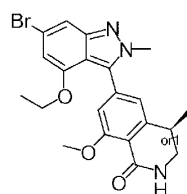


参考例133に記載の6-ブロモ-4-エトキシ-3-ヨード-2-メチルインダゾール（100 mg）、参考例125に記載のrel-(4R)-

8-メトキシ-4-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン (149 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (21 mg)、炭酸カリウム (73 mg)、1,4-ジオキサン (1.6 mL)、水 (0.40 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間 30 分間撹拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、Phase-separator (登録商標) で分離した有機層を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 70:30 ~ 30:70) にて精製することにより、標題化合物 (126 mg) を淡黄色粘体として得た。MS (ESI) m/z : 574.0 / 576.0 [M+H]⁺

[0285] 参考例 144: rel-(4R)-6-(6-ブロモ-4-エトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル)-8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

[化178]

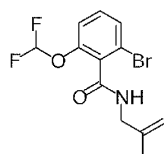


参考例 143 に記載の rel-(4R)-6-(6-ブロモ-4-エトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル)-8-メトキシ-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン (125 mg) をジクロロメタン (0.98 mL) に溶かし、TFA (0.45 mL) を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) に加えて撹拌し、Phase-separator (登録商標) で分離した有機層を減圧濃縮した。残渣をメタノール (2.0 mL) に溶かして炭酸カリウム (81 mg) を加

え、60℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～94：6）にて精製することにより、標題化合物（70mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：444.2/446.2 [M+H]⁺

[0286] 参考例145：2-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-N-（2-メチルアリル）ベンズアミドの合成

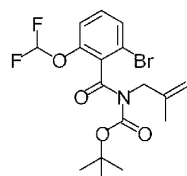
[化179]



2-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（443mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（3.8mL）溶液にN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.39mL）、2-メチルアリルアミン（0.16mL）、HATU（690mg）を順次加えたのち室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルと1N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～60：40）にて精製することで、標題化合物（404mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：320.1/322.1 [M+H]⁺

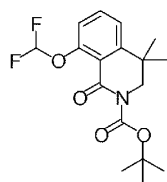
[0287] 参考例146：N-〔2-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル〕-N-（2-メチルアリル）カルバミン酸tert-ブチルの合成

[化180]



参考例 145 に記載の 2-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-N-(2-メチルアリル)ベンズアミド (400 mg) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液に、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (545 mg)、トリエチルアミン (0.21 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (15 mg) を順次加えたのち室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムを加えろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、標題化合物 (544 mg) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 320.1 / 322.1 [M-Boc+H]⁺

[0288] 参考例 147 : 8-(ジフルオロメトキシ)-4,4-ジメチル-1-オキソ-3H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルの合成
[化181]

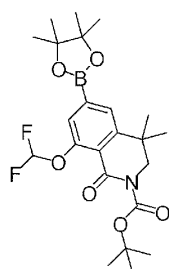


参考例 146 に記載の N-[2-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾイル]-N-(2-メチルアリル)カルバミン酸 tert-ブチル (525 mg)、ギ酸ナトリウム (128 mg)、塩化テトラブチルアンモニウム (382 mg)、酢酸パラジウム (II) (28 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL)、トリエチルアミン (0.44 mL) の混合物を 80℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルと水を加え、ろ過した後、酢酸エチルを用いて 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムを加えろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15 ~ 70 : 30) にて精製することで、標題化合物 (397 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 286.1 [M-tBu+]

H] +

[0289] 参考例 148 : 8-(ジフルオロメトキシ)-4,4-ジメチル-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3H-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成

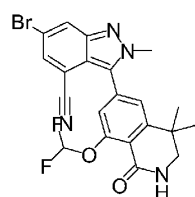
[化182]



参考例 147 に記載の 8-(ジフルオロメトキシ)-4,4-ジメチル-1-オキソ-3H-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (396 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン (343 mg)、4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジル (18 mg)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ジ- μ -メトキシジイリジウム(I) (22 mg)、テトラヒドロフラン (1.1 mL) の混合物を 70℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷冷し、エタノールを少量ずつ発泡しなくなるまで加え、クエンチした。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~25:75)にて精製した後、ヘキサンを用いて懸濁洗浄することで、標題化合物 (392 mg) を白色粉末として得た。MS (ESI) m/z : 412.0 [M-*t*Bu+H] +

[0290] 参考例 149 : *rel*-(4R)-6-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-インダゾール-3-イル]-8-メトキシ-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンの合成

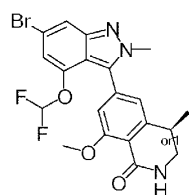
[化184]



参考例 19 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (100 mg)、参考例 148 に記載の 8-(ジフルオロメトキシ)-4,4-ジメチル-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3H-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (190 mg)、炭酸カリウム (76 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (23 mg)、1,4-ジオキサン (1.8 mL)、水 (0.46 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離した後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (0.69 mL) に溶解し TFA (0.69 mL) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮した後、トルエンを用いて共沸処理を行った。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=30:70~0:100) にて精製した後、ジイソプロピルエーテルを用いて懸濁洗浄することで、標題化合物 (30 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 474.9/476.8 [M+H]⁺

[0292] 参考例 151: *rel*-(4R)-6-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルインダゾール-3-イル]-8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

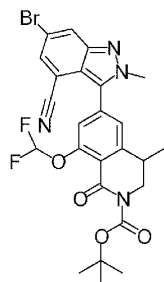
[化185]



参考例 149 に記載の *rel* - (4*R*) - 6 - [6 - ブロモ - 4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メチル - インダゾール - 3 - イル] - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン (141 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に TFA (0.48 mL) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を 4*N* 水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL) に加え、5 分間攪拌した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した後、得られた残渣にメタノール (2.1 mL)、炭酸カリウム (86 mg) を加え 60°C で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加えた後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 0 ~ 90 : 10) にて精製することで、標題化合物 (84 mg) を無色粘体として得た。MS (ESI) *m/z* : 465.8 / 467.8 [*M* + *H*]⁺

[0293] 参考例 152 : *tert* - ブチル 6 - (6 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - メチル - インダゾール - 3 - イル) - 8 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メチル - 1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 - カルボキシラートの合成

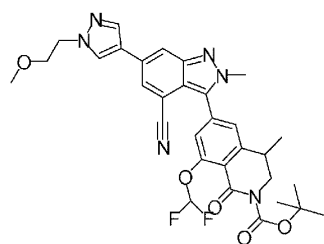
[化186]



参考例 19 に記載の 6-ブロモ-3-ヨード-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (2400 mg)、参考例 140 に記載の 8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-1-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (3156 mg)、リン酸カリウム (2815 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (11)ジクロリド (432 mg)、1,4-ジオキサン (35 mL)、水 (5.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えてクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムを加え、ろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10~40:60) にて精製することにより、標題化合物 (982 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 504.8/506.8 [M+H]⁺

[0294] 参考例 153: tert-ブチル 6-[4-シアノ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボキシラートの合成

[化187]

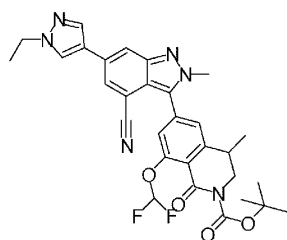


参考例 152 記載の *tert*-ブチル 6- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチル-インダゾール-3-イル) -8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (325 mg)、1- (2-メトキシエチル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (175 mg)、[1, 1'-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (38 mg)、リン酸カリウム (369 mg)、1, 4-ジオキサン (3.0 mL)、水 (0.40 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100°C で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水とクロロホルムを加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離した後、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 70 : 30 ~ 30 : 70) および分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて順次精製することにより、標題化合物 (226 mg) を無色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 507.3 [M-Boc+H]⁺

[0295] 参考例 154 : *tert*-ブチル 6- [4-シアノ-6- (1-エチルピラゾール-4-イル) -2-メチル-インダゾール-3-イル] -8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートの合成

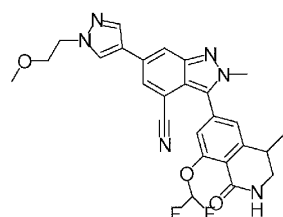
[化188]



参考例 152 記載の *tert*-ブチル 6- (6-ブロモ-4-シアノー
2-メチル-インダゾール-3-イル) -8- (ジフルオロメトキシ) -4
-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボキシラ
ート (325 mg)、1-エチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル
1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (257 mg)、[
1, 1'-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウ
ム (11) ジクロリド (38 mg)、リン酸カリウム (369 mg)、1,
4-ジオキサン (3.0 mL)、水 (0.40 mL) の混合物を窒素雰囲気
下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水とクロロホル
ムを加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離
した後、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン：酢酸エチル = 75 : 25 ~ 40 : 60) および分取 HPLC (1
0 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて順次精製すること
により、標題化合物 (64 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 577.3 [M+H]⁺

[0296] 参考例 155 : 3- [8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] -6- [1- (2
-メトキシエチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチル-インダゾール-
4-カルボニトリルの合成

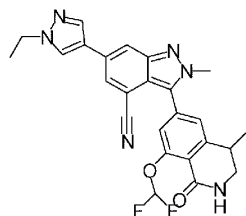
[化189]



参考例 153 に記載の *tert*-ブチル 6-[4-シアノ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-インダゾール-3-イル]-8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボキシラート (223 mg) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶かし、TFA (2.0 mL) を加えて室温で 50 分攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮した後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~98:2~95:5) にて精製することにより、標題化合物 (173 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 507.0 $[M+H]^+$

[0297] 参考例 156: 3-[8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチル-インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化190]

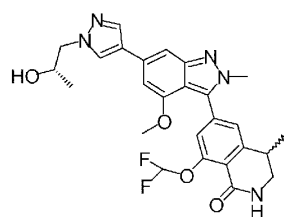


参考例 154 に記載の *tert*-ブチル 6-[4-シアノ-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチル-インダゾール-3-イル]-

8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-カルボキシラート（61 mg）をジクロロメタン（1.0 mL）に溶かし、TFA（1.0 mL）を加えて室温で45分撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～98：2～95：5）にて精製することにより、標題化合物（46 mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：477.0 [M+H]⁺

[0298] 参考例157：8-（ジフルオロメトキシ）-6-〔6-〔1-〔（2S）-2-ヒドロキシプロピル〕ピラゾール-4-イル〕-4-メトキシ-2-メチル-インドゾール-3-イル〕-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

[化191]

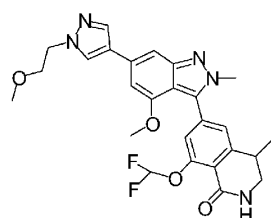


参考例142に記載の6-（6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルインドゾール-3-イル）-8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン（200 mg）、WO2022081627に記載の方法にて合成した（2S）-1-〔4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾール-1-イル〕プロパン-2-オール（130 mg）、〔1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（28 mg）、リン酸カリウム（273 mg）、1,4-ジオキサン（2.1 mL）、水（0.20 mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物に水とクロロホルムを加え、有機層をPhase separator（登録商標）で分離した後、減圧濃縮

した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９０：１０）にて精製することにより、標題化合物（１９８ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：５１２．０ [M+H]⁺

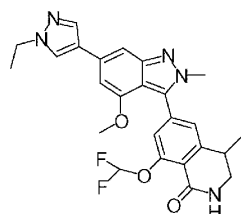
[0299] 参考例１５８：８－（ジフルオロメトキシ）－６－〔４－メトキシ－６－〔１－（２－メトキシエチル）ピラゾール－４－イル〕－２－メチル－インダゾール－３－イル〕－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンの合成

[化192]



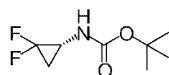
参考例１４２に記載の６－（６－ブロモ－４－メトキシ－２－メチルインダゾール－３－イル）－８－（ジフルオロメトキシ）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（２００ｍｇ）、１－（２－メトキシエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（１３０ｍｇ）、〔１，１’－ビス（ジ－*tert*－ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド（２８ｍｇ）、リン酸カリウム（２７３ｍｇ）、１，４－ジオキサン（２．１ｍＬ）、水（０．２０ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下１００℃で２時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９３：７）にて精製した。得られた粗生成物を酢酸エチルとジエチルエーテルの１：１混合溶媒で懸濁洗浄することにより、標題化合物（１９０ｍｇ）をベージュ色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：５１２．３ [M+H]⁺

[0300] 参考例 159 : 8- (ジフルオロメトキシ) -6- [6- (1-エチルピラゾール-4-イル) -4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル] -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成
[化193]



参考例 142 に記載の 6- (6-ブromo-4-メトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル) -8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン (300 mg)、1-エチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (172 mg)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (42 mg)、リン酸カリウム (410 mg)、1, 4-ジオキサン (2.0 mL)、水 (0.40 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃で 1.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水とクロロホルムを加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した後、NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製した。得られた粗生成物を酢酸エチルとジエチルエーテルの 1 : 1 混合溶媒で懸濁洗浄することにより、標題化合物 (292 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 482.0 [M+H]⁺

[0301] 参考例 160 : tert-ブチル N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] カルバメートの合成
[化193-2]



(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸(30g)、トリエチルアミン(34mL)のtert-ブチルアルコール(360mL)溶液に、75~80℃でジフェニルリン酸アジド(58mL)を2時間かけて滴下し、2.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300mL)および水(1200mL)を加え、2.5時間攪拌した。得られた懸濁液を室温で一晩静置し、析出した固体をろ取して水(150mL)で3回洗浄することにより、標題化合物(32g)を淡黄色粉体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.83 (brs, 1H), 3.16 (brs, 1H), 1.79–1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.41–1.29 (m, 1H)

[0302] 参考例161: (1R)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩の合成

[化193-3]



(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸(20g)のtert-ブチルアルコール(360mL)溶液を約120mLに減圧濃縮し、tert-ブチルアルコール(200mL)を加え、再度溶液を約120mLに減圧濃縮した。得られた溶液に75℃でジフェニルリン酸アジド(47g)を加えた後に、同温でトリエチルアミン(17g)を2時間かけて滴下し、4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム(14g)を水(280mL)に溶解させた水溶液と参考例160に記載のtert-ブチル N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]カルバメートを種晶(10mg)として加え、室温で30分間攪拌した。さらに室温で水(200mL)を30分かけて滴下し、5℃以下で2時間攪拌した。析出した固体をろ取して冷水(140mL)で洗浄し、得られた粉体を酢酸エチル(36mL)に溶解させて10%食塩水(40mL

）で洗浄した。有機層に4 M塩酸-酢酸エチル（98 mL）を20～30℃で40分かけて滴下し、同温で2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチル（60 mL）で3回洗浄することにより、標題化合物（16 g）を無色粉体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ ppm 3.44–3.38（m, 1H）, 2.10–2.00（m, 1H）, 1.87–1.78（m, 1H）, エナンチオマー過剰率 >99.8% ee

[0303] 参考例162：（1R）-2, 2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩のエナンチオマー過剰率測定

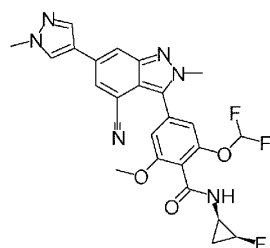
参考例161記載の（1R）-2, 2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩（100 mg）をクロロホルム（2.0 mL）に懸濁させ、室温で塩化ベンゾイル（0.13 mL）、トリエチルアミン（0.28 mL）を加え、同温で終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物に1 N塩酸を加えてクロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ減圧濃縮し、NHシリカゲルカラムとSiシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95：5～60：40～50：50）にて精製することでN-〔（1R）-2, 2-ジフルオロシクロプロピル〕ベンズアミド（86 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：197.9 [M+H]⁺

N-〔（1R）-2, 2-ジフルオロシクロプロピル〕ベンズアミドをキラルカラムクロマトグラフィー〔CHIRALPAK（登録商標）IA-3（4.6×150）、ヘキサン：2-プロパノール=88：12、カラム温度：25℃、注入溶液：2 mg/mLエタノール溶液、注入量：0.7 μ L、流速：0.5 mL/min、検出波長：227 nm、保持時間：9.8 min（1R体）, 11.1 min（1S体）〕にて分析することにより（1R）-2, 2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩のエナンチオマー過剰率を算出した。

[0304] 実施例1：4-〔4-シアノ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-

4-イル) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドの合成

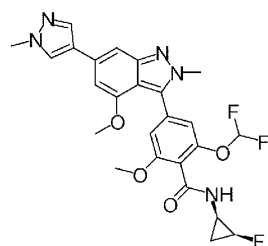
[化194]



参考例20に記載の4-(6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド(70mg)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(43mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(11mg)、炭酸カリウム(38mg)、1,4-ジオキサン(1.4mL)、水(0.14mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層をPhase separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより、標題化合物(48mg)を灰色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 511.0 [M+H]⁺

[0305] 実施例2: 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[4-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]ベンズアミドの合成

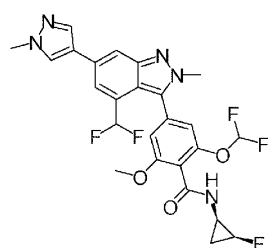
[化195]



参考例 24 に記載の 4- (6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドを用いて実施例 1 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 516.0 [M+H]⁺

[0306] 実施例 3 : 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメチル) -2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -N- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドの合成

[化196]

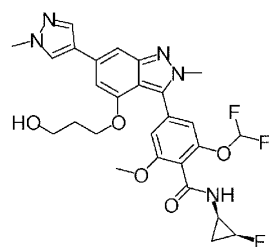


参考例 32 に記載の 4- [6-ブロモ-4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミド (24 mg)、1-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (9.5 mg)、炭酸カリウム (17 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (3.4 mg) を

1, 4-ジオキサン (0.28 mL)、水 (69 μ L) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムとSiシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) にて精製することにより、標題化合物 (18 mg) を淡黄色粉末として得た。MS (ESI) m/z : 536.1 [M+H]⁺

[0307] 実施例4: 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-4-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化197]

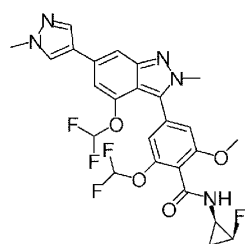


窒素雰囲気下、参考例36に記載の2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-[3-(オキサソ-2-イルオキシ)プロポキシ]インダゾール-3-イル]ベンズアミド (75 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液に1N塩酸 (0.35 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.35 mL) を加えて減圧濃縮した。濃縮残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離して再び減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~97:3~95:5) にて精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物 (45 mg) を淡

黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 560.4 [M+H]⁺

[0308] 実施例5: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化198]

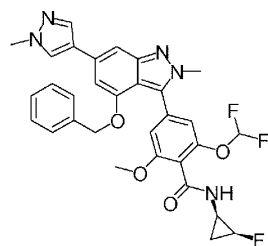


参考例40に記載の4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド (40 mg)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (18 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (6.0 mg)、炭酸カリウム (20 mg) を 1, 4-ジオキサン (0.49 mL)、水 (0.12 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃ で 80 分間加熱攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~85:15) にて精製した。得られた粗生成物を分取HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (31 mg) を灰色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 552.3 [M+H]⁺

[0309] 実施例6: 2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-フェニルメトキシインダゾール-3-イル]

] ベンズアミドの合成

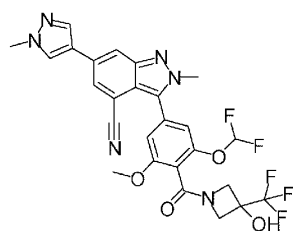
[化199]



参考例 38 に記載の 4 - (6 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - フェニルメトキシインダゾール - 3 - イル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシベンズアミド (52 mg) 、 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾール (27 mg) 、 [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン付加物 (7.2 mg) 、 炭酸カリウム (24 mg) を 1 , 4 - ジオキサン (3.0 mL) 、 水 (0.30 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応液を水およびクロロホルムを加えて抽出し、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離して減圧濃縮した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) にて精製後に再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100 ~ クロロホルム : メタノール = 97 : 3) にて精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物 (29 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 592.4 [M+H] +

[0310] 実施例 7 : 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル] - 5 - メトキシフェニル] - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 4 - カルボニトリルの合成

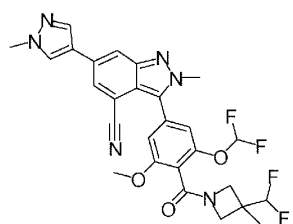
[化200]



参考例 4 2 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ安息香酸 (40 mg)、HATU (49 mg)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (44 μ L) を N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁し、室温で 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (23 mg) を加えて 18 分攪拌した。反応終了後、反応液を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) にて精製し、標題化合物 (49 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 577.1 $[M+H]^+$

[0311] 実施例 8 : 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル] - 5 - メトキシフェニル] - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 4 - カルボニトリルの合成

[化201]

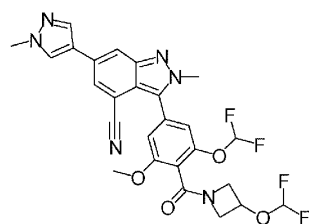


参考例 4 2 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ安息香酸および 3 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチルアゼチジン塩酸塩を用いて実施例 7 と同様の反応、処理を行うことにより、

標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 557.2 [M+H]⁺

[0312] 実施例 9: 3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-4-カルボニトリルの合成

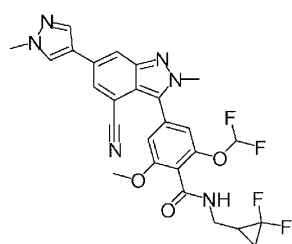
[化202]



参考例 4 2 に記載の 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸および 3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩を用いて実施例 7 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 559.3 [M+H]⁺

[0313] 実施例 10: 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-N-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化203]

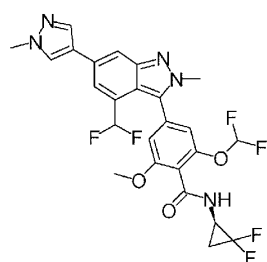


参考例 4 2 に記載の 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸および (2,2-ジフルオロシクロプロピル)

メタナミン塩酸塩を用いて実施例 7 と同様の反応、処理を行うことにより、
 標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 543.3 [M+H]⁺

[0314] 実施例 11: N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化204]

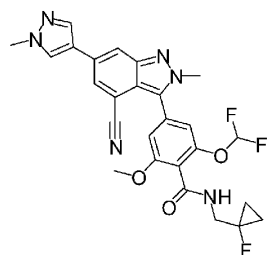


参考例 46 に記載の 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸 (30 mg) のテトラヒドロフラン (0.31 mL) 懸濁液に室温にて二塩化オキサリル (24 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) の順に加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にトルエンを加えて再び減圧濃縮した。残渣にジクロロメタン (1.0 mL)、(R)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (11 mg) の順に加えて懸濁させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (54 μ L) を加えて室温で 10 分間攪拌した。反応液を再び濃縮し、残渣を DMSO に溶かして分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) で精製することで、標題化合物 (27 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 554.4 [M+H]⁺

[0315] 実施例 12: 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド

の合成

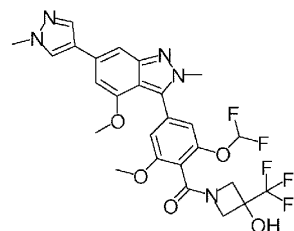
[化205]



参考例 4 2 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ安息香酸 (1 0 0 m g) 、 (1 - フルオロシクロプロピル) メタンアミン塩酸塩 (3 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 2 m L) 溶液に、室温で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 m L) 、 H A T U (9 2 m g) を順に加えて 1 . 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を Phase - separator (登録商標) で分離して減圧濃縮した。濃縮残渣を分取 H P L C (1 0 m M 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) にて精製し、標題化合物 (8 0 m g) を白色粉体として得た。MS (E S I) m / z : 5 2 5 . 1 [M + H] +

[0316] 実施例 1 3 : [2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ - 4 - [4 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] フェニル] - [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] メタノンの合成

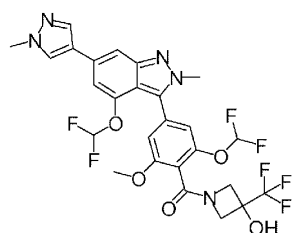
[化206]



参考例 5 1 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔4-メトキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕安息香酸（100 mg）、HATU（100 mg）、3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-3-オール塩酸塩（46 mg）の N,N-ジメチルホルムアミド（1.1 mL）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.11 mL）を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製し、標題化合物（86 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z : 582.3 [M+H]⁺

[0317] 実施例 14 : 〔2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシフェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノンの合成

[化207]



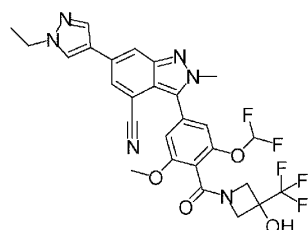
参考例 5 5 に記載の 〔4-〔6-ブromo-4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチルインダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシフェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノン（106 mg）、1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾール（43 mg）、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（14 mg）、炭酸カリウム（48 mg）を 1,4-ジオキサソラン（0.86 mL）、水（0.22 mL）の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃で 95 分間加熱攪拌

した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～８５：１５）にて精製した。得られた粗生成物を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（５３ｍｇ）を淡褐色粉体として得た。

MS（ESI） m/z ：６１８，１ [M+H]⁺

[0318] 実施例１５：３－〔３－（ジフルオロメトキシ）－４－〔３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－カルボニル〕－５－メトキシフェニル〕－６－（１－エチルピラゾール－４－イル）－２－メチルインダゾール－４－カルボニトリルの合成

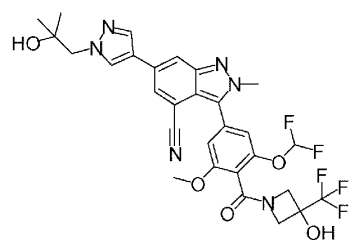
[化208]



参考例５６に記載の６－ブromo－３－〔３－（ジフルオロメトキシ）－４－〔３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－カルボニル〕－５－メトキシフェニル〕－２－メチルインダゾール－４－カルボニトリル（９０ｍｇ）、１－エチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（４２ｍｇ）、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド ジクロロメタン付加物（１３ｍｇ）、炭酸カリウム（４３ｍｇ）を１，４－ジオキササン（０．７８ｍＬ）、水（０．２０ｍＬ）の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下１００℃で１７５分間加熱攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９１：９）にて精製した。得られた粗生成物を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（４４ｍｇ）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：

591.3 [M+H]⁺

[0319] 実施例16：3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-6-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成
[化209]

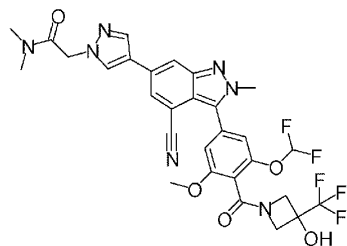


参考例56に記載の6-ブromo-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル(85mg)、2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]プロパン-2-オール(47mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(12mg)、炭酸カリウム(41mg)を1,4-ジオキササン(0.74mL)、水(0.18mL)の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下100℃で70分間加熱攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0～85：15)にて精製した。得られた粗生成物を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより、標題化合物(49mg)を淡褐色粉体として得た。MS(ESI)m/z：635.4 [M+H]⁺

[0320] 実施例17：2-[4-[4-シアノ-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-2-メチルインダゾール-6-イル]

] ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチルアセトアミドの合成

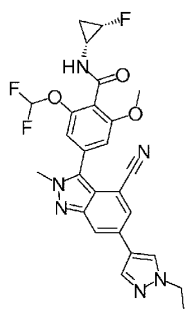
[化210]



参考例56に記載の6-ブロモ-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル(90mg)、N,N-ジメチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]アセトアミド(52mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(13mg)、炭酸カリウム(43mg)を1,4-ジオキサン(0.78mL)、水(0.20mL)の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下100℃で70分間加熱攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0～85：15)にて精製した。得られた粗生成物を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより、標題化合物(54mg)を淡褐色粉体として得た。MS(ESI)m/z：648.4[M+H]⁺

[0321] 実施例18：4-[4-シアノ-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

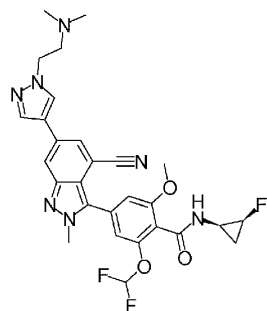
[化211]



参考例 21 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシベンズアミド (50 mg)、1 - エチル - 4 - ヨードピラゾール (24 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液に、炭酸ナトリウム (19 mg) の水 (0.20 mL) 溶液およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10 mg) を加えて、80℃で終夜攪拌した。S i l i a M e t S D M T (登録商標) を加えて 1 時間振とうした後、不溶物をろ去し N, N - ジメチルホルムアミドにて洗浄した。ろ液を分取 H P L C (0.1% T F A 水溶液 - アセトニトリル)、次いで N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) にて精製することにより、標題化合物 (14 mg) を黄色粉体として得た。MS (E S I) m/z : 525.1 [M+H]⁺

[0322] 実施例 19 : 4 - [4 - シアノ - 6 - [1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成

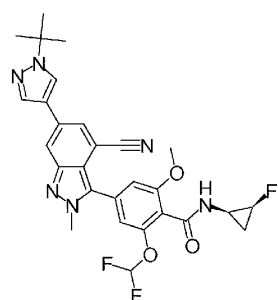
[化212]



参考例 21 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ) -N- [(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドおよび 2-(4-ヨードピラゾール-1-イル) -N, N-ジメチルエタンアミンを用いて実施例 18 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 568.1 [M+H]⁺

[0323] 実施例 20 : 4- [6-(1-tert-ブチルピラゾール-4-イル) -4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ) -N- [(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドの合成

[化213]

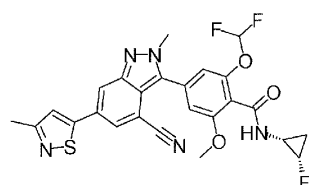


参考例 21 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ) -N- [(1R,2S)-2-

ーフルオロシクロプロピル]－6－メトキシベンズアミドおよび1-tert-ブチル-4-ヨードピラゾールを用いて実施例18と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 553.1 [M+H]⁺

[0324] 実施例21 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (3-メチル-1, 2-チアゾール-5-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドの合成

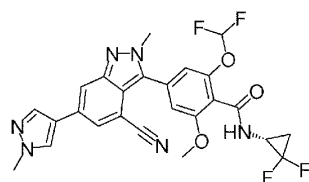
[化214]



参考例21に記載の4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドおよび5-ヨード-3-メチル-1, 2-チアゾールを用いて実施例18と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 528.0 [M+H]⁺

[0325] 実施例22 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- [1- (オキサラン-3-イル) ピラゾール-4-イル] インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル] -6-メトキシベンズアミドの合成

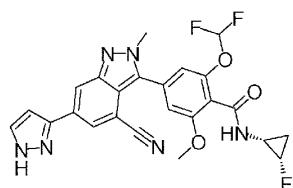
[化216]



参考例 4 2 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ安息香酸 (40 mg) のテトラヒドロフラン (0.44 mL) 溶液に室温にて二塩化オキサリル (34 mg)、N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) の順に加えて室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にトルエンを加えて再び減圧濃縮した。残渣に (1 S) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩 (15 mg)、ジクロロメタン (2.0 mL) を加えて懸濁させ、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (76 μ L) を加えて室温にて終夜攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase - separator (登録商標) で分離した後、硫酸ナトリウムを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10 ~ 80 : 20 ~ 70 : 30) にて順次精製し標題化合物 (29 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 529.3 [M+H]⁺

[0327] 実施例 24 : 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成

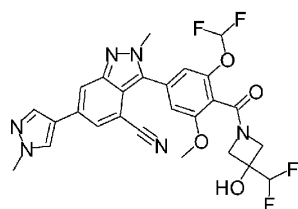
[化217]



参考例 21 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシベンズアミド (50 mg)、3 - ヨード - 1 H - ピラゾール (21 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液に、炭酸ナトリウム (19 mg) の水 (0.20 mL) 溶液およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10 mg) を加えて、100℃で終夜攪拌した。SiliaMetS DMT (登録商標) を加えて 1 時間振とうした後、不溶物をろ去し N, N' - ジメチルホルムアミドにて洗浄した。ろ液を分取 HPLC (0.1% TFA 水溶液 - アセトニトリル) で精製し目的物が含まれる分画を濃縮し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) にて精製することにより、標題化合物 (5.6 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 497.0 [M+H]⁺

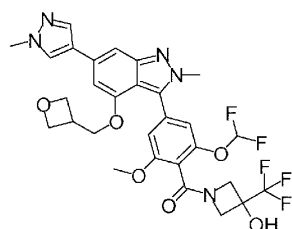
[0328] 実施例 25 : 3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル] - 5 - メトキシフェニル] - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 4 - カルボニトリルの合成

[化218]



3-（ジフルオロメチル）アゼチジン-3-オール塩酸塩（26 mg）に参考例42に記載の4-〔4-シアノ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ安息香酸（50 mg）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（77 μ L）、HATU（63 mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（1.0 mL）溶液を加えて室温で1時間攪拌した。反応液をフィルターでろ過し、ろ液を分取HPLC（0.1% TFA水溶液-アセトニトリル）にて精製した。目的物が含まれる分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、減圧濃縮することにより標題化合物（21 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI）
 m/z : 559.1 [M+H]⁺

[0329] 実施例26：〔2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-4-（オキセタン-3-イルメトキシ）インダゾール-3-イル〕フェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノンの合成
 [化219]

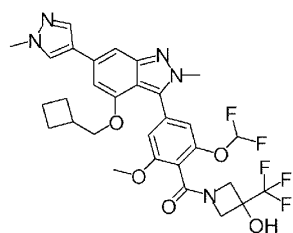


参考例54に記載の〔2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシフェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノン（40 mg）、炭酸カリウム（29 mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（3.0 mL）懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて3-（ブロモメチル）オキセタン（16 mg）を加えて80℃で3時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2度洗浄した後、有機層をPhase-sep

arator (登録商標) で分離して減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)、次いでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100:0~97:3) にて精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物 (13 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 638.3 [M+H]⁺

[0330] 実施例27: [4-[4-(シクロブチルメトキシ)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化220]

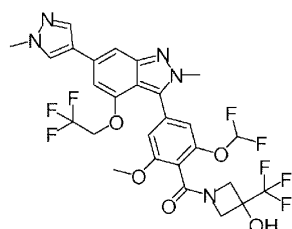


参考例54に記載の[2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンおよびブromoメチルシクロブタンを用いて実施例26と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 636.4 [M+H]⁺

[0331] 実施例28: [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

参考例 54 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4-ヒドロキシ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (40 mg)、炭酸カリウム (29 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に対して、窒素雰囲気下、室温にてブロモメチルシクロプロパン (14 mg) を加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：0～97：3) で精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物 (21 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 622.3 [M+H]⁺

[0333] 実施例 30 : [2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-4- [2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) インダゾール-3-イル] フェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成
[化223]

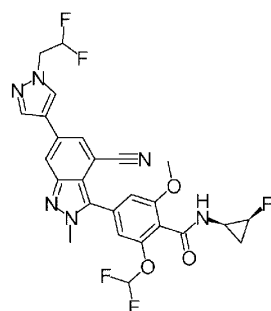


参考例 54 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4-ヒドロキシ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンおよびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチルを用いて実施例 29 と同様の反応

、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 650.3 [M+H]⁺

[0334] 実施例 31 : 4-[4-シアノ-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化224]

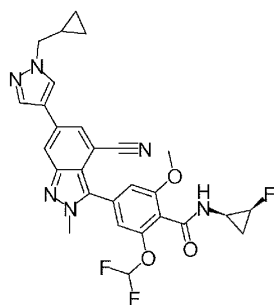


参考例 21 に記載の 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミド (50 mg)、1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-ヨードピラゾール (28 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液に、炭酸ナトリウム (19 mg) の水 (0.20 mL) 溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (10 mg) を加えて、80℃で終夜攪拌した。SiliaMetS DMT (登録商標) を加えて 1 時間振とうした後、不溶物をろ去し N,N-ジメチルホルムアミドにて洗浄した。ろ液を分取 HPLC (0.1% TFA 水溶液-アセトニトリル) で精製し目的物が含まれる分画を濃縮し、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=4:1) にて精製した。粗生成物を再び分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (9.2 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 5

61.0 [M+H]⁺

[0335] 実施例32：4-[4-シアノ-6-[1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化225]

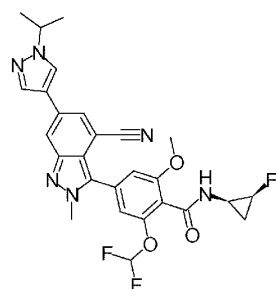


参考例21に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドおよび1-(シクロプロピルメチル)-4-ヨードピラゾールを用いて実施例31と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 5

51.1 [M+H]⁺

[0336] 実施例33：4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-プロパン-2-イルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドの合成

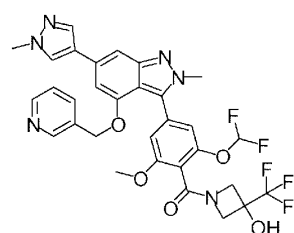
[化226]



参考例 21 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル]-6-メトキシベンズアミドおよび 4-ヨード-1-プロパン-2-イルピラゾールを用いて実施例 31 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 539.1 [M+H]⁺

[0337] 実施例 34: [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-(ピリジン-3-イルメトキシ) インダゾール-3-イル] フェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

[化227]

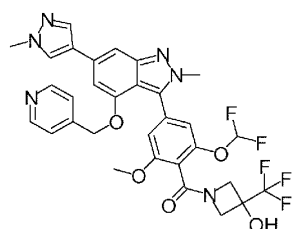


参考例 54 に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (60 mg)、炭酸カリウム (73 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 懸濁液に対し

て、窒素雰囲気下、室温にて 3-（ブロモメチル）ピリジン臭化水素酸塩（32 mg）を加えて、80℃で 1 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC（0.05% TFA 水溶液-0.05% TFA アセトニトリル溶液）にて精製し、目的物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100：0～97：3）にて精製して得た粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄を行うことで標題化合物（10 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：659.4 [M+H]⁺

[0338] 実施例 35：[2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-4-（ピリジン-4-イルメトキシ）インダゾール-3-イル〕フェニル]-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノンの合成

[化228]

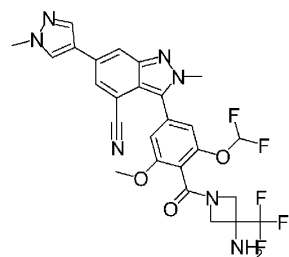


参考例 54 に記載の [2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノン（40 mg）、炭酸カリウム（49 mg）の N, N-ジメチルホルムアミド（3.0 mL）懸濁液に対し、窒素雰囲気下、室温にて 4-（ブロモメチル）ピリジン臭化水素酸塩（

27 mg) を加えて、80℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）及び分取HPLC（0.05% TFA水溶液－0.05% TFAアセトニトリル溶液）にて精製後、目的物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄することで標題化合物（8.7 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：659.4 [M+H]⁺

[0339] 実施例36：3－[4－[3－アミノ－3－（トリフルオロメチル）アゼチジン－1－カルボニル]－3－（ジフルオロメトキシ）－5－メトキシフェニル]－2－メチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）インダゾール－4－カルボニトリルの合成

[化229]

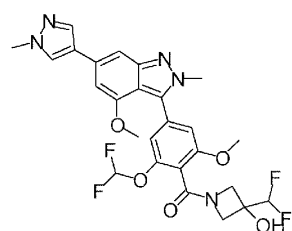


参考例42に記載の4－[4－シアノ－2－メチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）インダゾール－3－イル]－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシ安息香酸（40 mg）、3－（トリフルオロメチル）アゼチジン－3－アミン二塩酸塩（23 mg）、HATU（40 mg）をN，N－ジメチルホルムアミド（1.0 mL）に懸濁し、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（46 μL）を加えて室温で30分攪拌した。反応終了後、反応液を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製し、標題化合物（47 mg）を白色粉体として得た。MS（ES

1) $m/z : 576.3 [M+H]^+$

[0340] 実施例 37 : [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[4-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]フェニル]-[3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]メタノンの合成

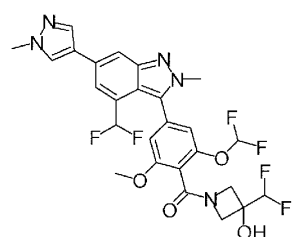
[化230]



参考例 51 に記載の 2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[4-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]安息香酸及び 3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-3-オール塩酸塩を用いて実施例 36 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) $m/z : 564.2 [M+H]^+$

[0341] 実施例 38 : [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化231]

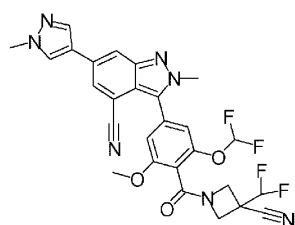


参考例 46 に記載の 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシ安息香酸、3-(ジフルオロメチル)ア

ゼチジン-3-オール塩酸塩を用いて実施例36と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 584.3 [M+H]⁺

[0342] 実施例39: 3-[4-[3-シアノ-3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-3-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシフェニル]-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化232]

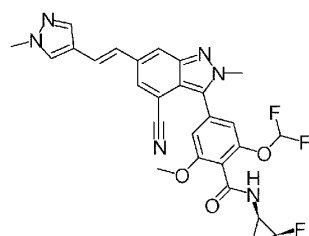


参考例42に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ安息香酸(30mg)、3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩(13mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.50mL)に懸濁し、HATU(29mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(33μL)を順に加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~93:7)及び分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製し、標題化合物(26mg)を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 568.1 [M+H]⁺

[0343] 実施例40: 4-[4-シアノ-2-メチル-6-[(E)-2-(1-メチルピラゾール-4-イル)エテニル]インダゾール-3-イル]-2-(

ジフルオロメトキシ) - N - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成

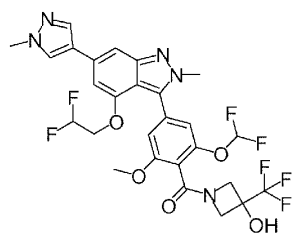
[化233]



参考例 20 に記載の 4 - (6 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシベンズアミド (100 mg) 、酢酸パラジウム (I I) (4 . 4 mg) 、トリ (オートリル) ホスフィン (12 mg) 、トリエチルアミン (0 . 11 mL) 、1 - メチル - 4 - ビニル - ピラゾール (42 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 98 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下 120 °C で 15 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸および飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウムを加え、不溶物をろ去した。有機層を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) および分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) にて精製し、標題化合物 (40 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 537 . 3 [M + H] +

[0344] 実施例 41 : [4 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシフェニル] - [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] メタノンの合成

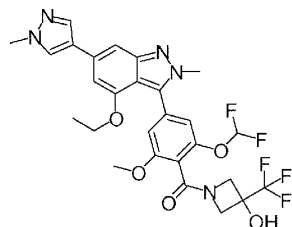
[化234]



参考例54に記載の〔2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシフェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノン（40mg）、炭酸カリウム（29mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（3.0mL）懸濁液に対して、窒素雰囲気下、室温にてトリフルオロメタンスルホン酸2，2-ジフルオロエチル（23mg）を加えて、室温で30分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物（30mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：632.3 $[M+H]^+$

[0345] 実施例42：〔2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-エトキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシフェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノンの合成

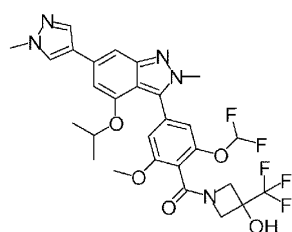
[化235]



参考例 5 4 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4-ヒドロキシ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (40 mg)、炭酸カリウム (29 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 懸濁液に対して、窒素雰囲気下、室温にてヨードエタン (16 mg) を加えて、80℃で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物 (19 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 596.3 [M+H]⁺

[0346] 実施例 4 3 : [2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-4- [2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -4-プロパン-2-イルオキシインダゾール-3-イル] フェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

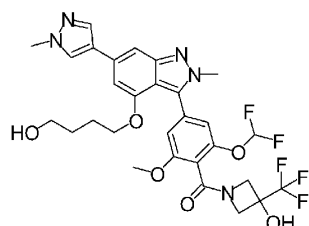
[化236]



参考例 5 4 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4-ヒドロキシ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン及び 2-ヨードプロパンを用いて実施例 4 2 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 610.3 [M+H]⁺

[0347] 実施例 44 : [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(4-ヒドロキシブトキシ)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

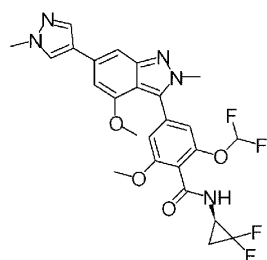
[化237]



参考例 61 に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-[4-(オキサソ-2-イルオキシ)ブトキシ]インダゾール-3-イル]フェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (25 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液に対して、窒素雰囲気下、室温にて 1 N 塩酸 (0.10 mL) を加えて、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 97 : 3) にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄を行うことで標題化合物 (12 mg) を淡橙色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 640.3 [M+H]⁺

[0348] 実施例 45 : N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[4-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]ベンズアミドの合成

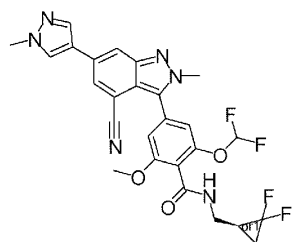
[化238]



参考例 51 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔4-メトキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕安息香酸（100 mg）、テトラヒドロフラン（1.1 mL）の混合物に対して、室温にて二塩化オキサリル（55 μ L）、N,N-ジメチルホルムアミド（20 μ L）を加え、1 時間攪拌した。その後、二塩化オキサリル（55 μ L）、N,N-ジメチルホルムアミド（20 μ L）を室温に加え、同温度にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを用いて共沸処理を 2 度行った。得られた残渣に対し、（R）-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン塩酸塩（37 mg）、ジクロロメタン（1.1 mL）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.19 mL）を順次加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を Phase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製することで標題化合物（70 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z : 534.3 [M+H]⁺

[0349] 実施例 46 : 4-〔4-シアノ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-N-〔〔rel-（1R）-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕メチル〕ベンズアミドのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で後に溶出する異性体の合成

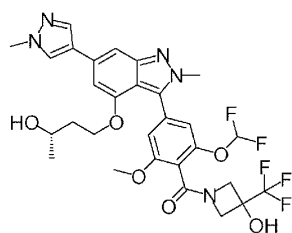
[化239]



実施例10に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-N-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド(27mg)をキラルカラム[CHIRALPAK(登録商標)IB-N-3(30*250)、2-メトキシ-2-メチルプロパン:メタノール:ジエチルアミン=96:4:0.1]にて分取した。後に出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物(13mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:543.1[M+H]⁺

[0350] 実施例47: [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-[(3S)-3-ヒドロキシブトキシ]-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化240]

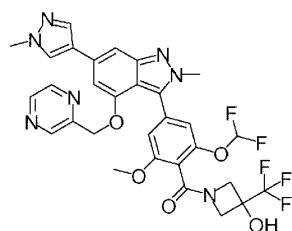


参考例54に記載の[2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン(60mg)、炭酸カリウム(44mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)懸濁液に対し

て、窒素雰囲気下、室温にて4-メチルベンゼンスルホン酸〔(3S)-3-ヒドロキシブチル〕(39 mg)を加えて、80℃で1時間30分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、Phase-separator (登録商標)で分離して減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~97:3)にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物(35 mg)を淡橙色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 640. 1 [M+H]⁺

[0351] 実施例48: [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-(ピラジンを2-イルメトキシ)インダゾール-3-イル]フェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化241]

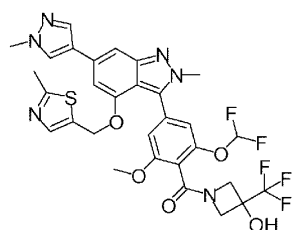


参考例54に記載の[2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン(60 mg)、炭酸カリウム(73 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)懸濁液に対して、窒素雰囲気下、室温にて2-(ブロモメチル)ピラジン臭化水素酸塩(32 mg)を加えて、80℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層をPhase-separator (登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~97:3)にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物(35 mg)を淡橙色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 640. 1 [M+H]⁺

ール＝１００：０～９５：５）及びＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９７：３）にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物（２９ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：６６０．３ [M+H]⁺

[0352] 実施例４９：〔２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシ－４－〔２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－４－〔（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）メトキシ〕インダゾール－３－イル〕フェニル〕－〔３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル〕メタノンの合成

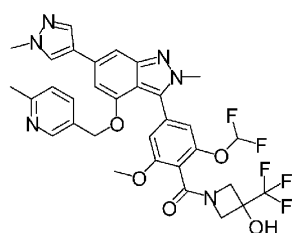
[化242]



参考例５４に記載の〔２－（ジフルオロメトキシ）－４－〔４－ヒドロキシ－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕－６－メトキシフェニル〕－〔３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル〕メタノン（５０ｍｇ）、５－（クロロメチル）－２－メチルチアゾール塩酸塩（１９ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．８８ｍＬ）の混合物に対して、窒素雰囲気下、室温にて炭酸カリウム（３７ｍｇ）を加えて、８０℃で２時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）、及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９０：１０）にて精製することで標題化合物（９．０ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：６７９．１ [M+H]⁺

[0353] 実施例 50 : [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ]インダゾール-3-イル]フェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化243]

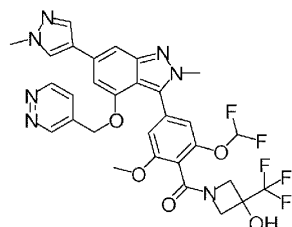


参考例 54 に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (60 mg)、炭酸カリウム (73 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 懸濁液に対して、窒素雰囲気下、室温にて 5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン塩酸塩 (23 mg) を加えて、80℃で 18 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 97 : 3) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物 (12 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 673.3 [M + H]⁺

[0354] 実施例 51 : [2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-(ピリダジン-4-

イルメトキシ) インダゾール-3-イル] フェニル] - [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

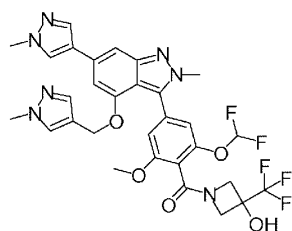
[化244]



参考例 5 4 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4-ヒドロキシ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (50 mg)、4- (クロロメチル) ピリダジン塩酸塩 (20 mg)、炭酸カリウム (37 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.44 mL) の混合物を 80℃で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) 及び NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100:0~85:15) にて精製することで標題化合物 (13 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 660.1 [M+H]⁺

[0355] 実施例 5 2 : [2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ - 4 - [2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 4 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メトキシ] インダゾール - 3 - イル] フェニル] - [3 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル] メタノールの合成

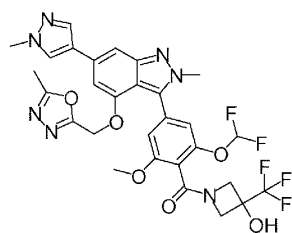
[化245]



参考例 54 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4-ヒドロキシ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (60 mg)、炭酸カリウム (73 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 懸濁液に対して、窒素雰囲気下、室温にて 4- (クロロメチル) -1-メチルピラゾール塩酸塩 (21 mg) を加えて、80℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 97 : 3) にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物 (3.8 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 662.3 [M+H]⁺

[0356] 実施例 53 : [2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-4- [2-メチル-4- [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メトキシ] -6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] フェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

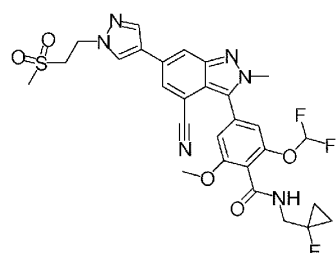
[化246]



参考例54に記載の〔2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシフェニル〕-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕メタノン（60mg）、炭酸カリウム（44mg）のN，N-ジメチルホルムアミド（3.0mL）懸濁液に対して、窒素雰囲気下、室温にて2-（クロロメチル）-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール（17mg）を加えて、80℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～95：5）にて精製後、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物（22mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI）m/z：664.3 [M+H]⁺

[0357] 実施例54：4-〔4-シアノ-2-メチル-6-〔1-（2-メチルスルホニルエチル）ピラゾール-4-イル〕インダゾール-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1-フルオロシクロプロピル）メチル〕-6-メトキシベンズアミドの合成

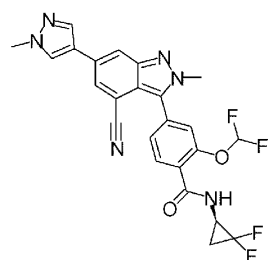
[化247]



参考例 63 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2- (ジフルオロメトキシ)-N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル]-6-メトキシベンズアミド (50 mg)、1- (2-メチルスルホニルエチル)-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (43 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7.8 mg)、炭酸カリウム (26 mg)、1, 4-ジオキサン (2.0 mL)、水 (0.20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：0～95：5) にて精製し、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物 (29 mg) を無色粉末として得た。MS (ESI) m/z : 617.3 [M+H]⁺

[0358] 実施例 55 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル]-N- [(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-2- (ジフルオロメトキシ) ベンズアミドの合成

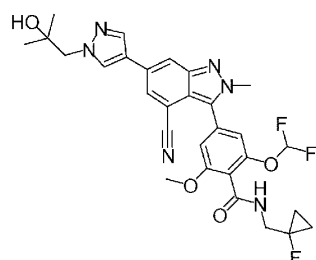
[化248]



参考例 80 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) 安息香酸 (40 mg)、テトラヒドロフラン (0.95 mL) の混合物に対して、室温にて二塩化オキサリル (24 μ L) を加え、室温で攪拌した。その後 N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、同温度にて 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に対して (1 R) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩 (15 mg)、ジクロロメタン (0.95 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (49 μ L) を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) にて精製後、目的物が含まれる分画をクロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えた後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮することで標題化合物 (19 mg) を白色粉末として得た。MS (ESI) m/z : 499.0 [M+H]⁺

[0359] 実施例 56: 4 - [4 - シアノ - 6 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成

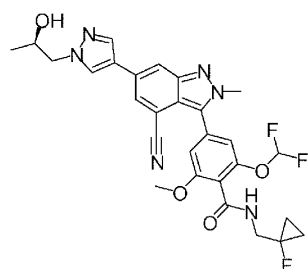
[化249]



参考例 63 に記載の 4- (6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミド (50 mg)、2-メチル-1- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール-1-イル] プロパン-2-オール (28 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7.1 mg)、炭酸カリウム (24 mg)、水 (58 μ L)、1, 4-ジオキサン (0.58 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で1時間30分加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製し、目的物が含まれる分画をクロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えた後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮することで標題化合物 (41 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 583.1 [M+H]⁺

[0360] 実施例 57 : 4- [4-シアノ-6- [1- [(2R)-2-ヒドロキシプロピル] ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミドの合成

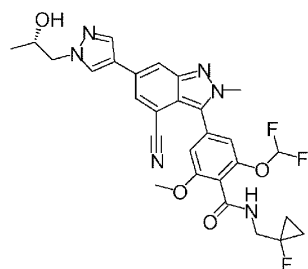
[化250]



WO 2022 081627に記載の方法にて合成した(2R)-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]プロパン-2-オール(72mg)、参考例63に記載の4-(6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド(100mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(16mg)、リン酸三カリウム(81mg)を1,4-ジオキサン(1.3mL)、水(0.32mL)の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~95:5)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1~90:10)にて精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物(59mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:569.1[M+H]⁺

[0361] 実施例58: 4-[4-シアノ-6-[1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成

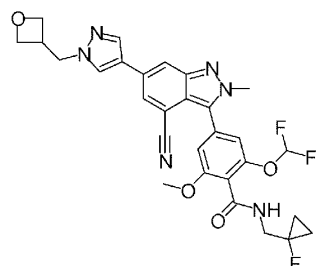
[化251]



参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド(150mg)、(2S)-1-(4-ヨードピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(68mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(18mg)、リン酸三カリウム(96mg)、水(0.38mL)、1,4-ジオキサン(1.5mL)の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層をPhase separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~92:8)及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=98:2~88:12)にて精製することで標題化合物(68mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:569.3[M+H]⁺

[0362] 実施例59: 4-[4-シアノ-2-メチル-6-[1-(オキセタン-3-イルメチル)ピラゾール-4-イル]インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成

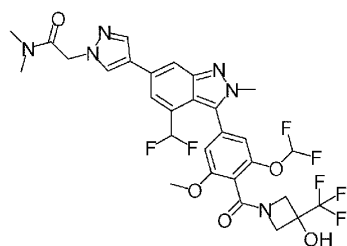
[化252]



参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド(126mg)、参考例3に記載の4-ブromo-1-(オキセタン-3-イルメチル)ピラゾール(62mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(15mg)、リン酸三カリウム(80mg)、水(0.32mL)、1,4-ジオキサン(1.3mL)の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した後、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~95:5)及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10)にて精製することで標題化合物(43mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:581.3[M+H]⁺

[0363] 実施例60: 2-[4-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-6-イル]ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチルアセトアミドの合成

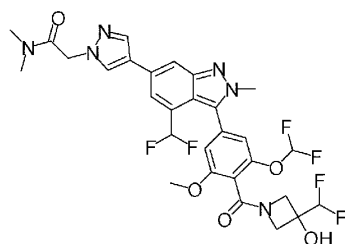
[化253]



参考例 72 に記載の [4- [6-ブromo-4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (75 mg)、N, N-ジメチル-2- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール-1-イル] アセトアミド (42 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (10 mg)、炭酸カリウム (35 mg)、水 (1.0 mL)、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100: 0~95: 5) にて精製し、酢酸エチルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物 (38 mg) を灰色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 673.0 [M+H]⁺

[0364] 実施例 61: 2- [4- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -4- [3- (ジフルオロメチル) -3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル] -5-メトキシフェニル] -4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-6-イル] ピラゾール-1-イル] -N, N-ジメチルアセトアミドの合成

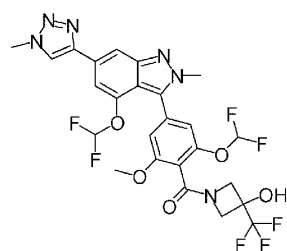
[化254]



参考例 73 に記載の [4- [6-ブロモ-4- (ジフルオロメチル) -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシフェニル] - [3- (ジフルオロメチル) -3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル] メタノン (75 mg)、N, N-ジメチル-2- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール-1-イル] アセトアミド (43 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (11 mg)、炭酸カリウム (36 mg)、水 (1.0 mL)、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で2時間30分加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0~90：10) にて精製し、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物 (43 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 655. 1 [M+H] +

[0365] 実施例 62 : [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-6- (1-メチルトリアゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシー-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

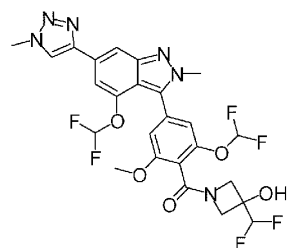
[化255]



参考例 68 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルトリアゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸（55 mg）、3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-3-オール塩酸塩（30 mg）を N,N-ジメチルホルムアミド（2.0 mL）に懸濁し、室温で N,N-ジイソプロピルエチルアミン（77 μ L）、HATU（63 mg）を加えて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 度洗浄し、Phase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3～95：5）にて精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することで標題化合物（55 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：619.2 [M+H]⁺

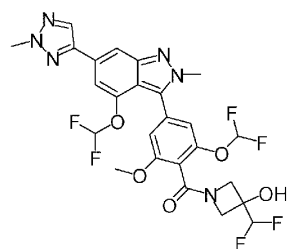
[0366] 実施例 63：〔2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルトリアゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシフェニル〕-〔3-（ジフルオロメチル）-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル〕メタノンの合成

[化256]



参考例 68 に記載の 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-6- (1-メチルトリアゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシ安息香酸 (55 mg)、3- (ジフルオロメチル) アゼチジン-3-オール塩酸塩 (27 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に懸濁し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (77 μ L)、HATU (63 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 2 度洗浄した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) にて精製し、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物 (51 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 601.2 [M+H]⁺

[0367] 実施例 64 : [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-6- (2-メチルトリアゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3- (ジフルオロメチル) -3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル] メタノンの合成
[化257]

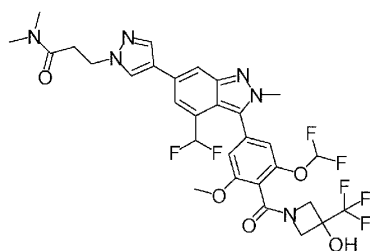


参考例 70 に記載の 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-6- (2-メチルトリアゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシ安息香酸 (60 mg)、3- (ジフルオロメチル) アゼチジン-3-オール塩酸塩 (29 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に懸濁し、室温で N, N-ジイソプロピル

エチルアミン（84 μ L）、HATU（69 mg）を加えて2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で2度洗浄した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～95：5）にて精製し、標題化合物（56 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：601，2 [M+H]⁺

[0368] 実施例 65 : 3-[4-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインドゾール-6-イル]ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチルプロパンアミドの合成

[化258]

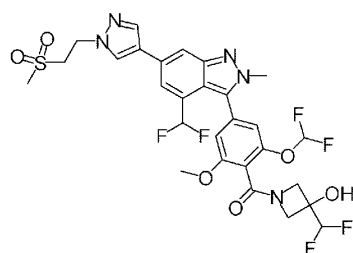


参考例 81 に記載の N, N-ジメチル-3-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]プロパンアミド (35 mg)、参考例 72 に記載の [4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインドゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (65 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (8.8 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、水 (1.0 mL)、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) の混合物

を窒素雰囲気下、 100°C で1時間30分加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層をPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10）にて精製し、ジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで標題化合物（32mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：687.1 [M+H]⁺

[0369] 実施例66：[2-（ジフルオロメトキシ）-4-[4-（ジフルオロメチル）-2-メチル-6-[1-（2-メチルスルホニルエチル）ピラゾール-4-イル]インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-（ジフルオロメチル）-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化259]

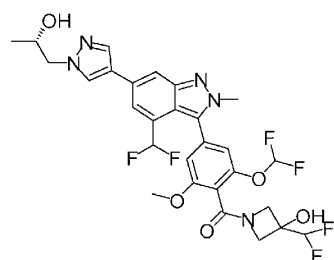


参考例73に記載の[4-[6-ブromo-4-（ジフルオロメチル）-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシフェニル]-[3-（ジフルオロメチル）-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]メタノン（50mg）、1-（2-メチルスルホニルエチル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾール（31mg）、炭酸カリウム（36mg）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（7.0mg）、1,4-ジオキサン（1.0mL）、水（0.20mL）の混合物を窒素雰囲気下 100°C で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌

したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～90：10）にて順次精製することにより標題化合物（48 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：676.3 $[M+H]^+$

[0370] 実施例67：[2－（ジフルオロメトキシ）－4－[4－（ジフルオロメチル）－6－[1－[(2S)－2－ヒドロキシプロピル]ピラゾール－4－イル]－2－メチルインダゾール－3－イル]－6－メトキシフェニル]－[3－（ジフルオロメチル）－3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル]メタノンの合成

[化260]

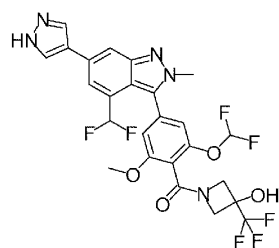


参考例73に記載の[4－[6－ブromo－4－（ジフルオロメチル）－2－メチルインダゾール－3－イル]－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシフェニル]－[3－（ジフルオロメチル）－3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル]メタノン（100 mg）、ビス（ピナコラート）ジボロン（48 mg）、酢酸カリウム（51 mg）、[1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（14 mg）、1, 4－ジオキサン（1.0 mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。室温まで放冷した反応混合物に（2S）－1－（4－ヨードピラゾール－1－イル）プロパン－2－オール（52 mg）、炭酸カリウム（71 mg）、水（0.20 mL）、[1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（14 mg）を加え窒素雰囲気下100℃で再度加熱

攪拌した。2時間後、一旦室温まで放冷した反応混合物に(2S)-1-(4-ヨードピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(52mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(14mg)を追加し窒素雰囲気下100℃でさらに一晩加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)にて順次精製することにより標題化合物(22mg)を無色粉体として得た。MS(ESI)m/z:628.1[M+H]⁺

[0371] 実施例68: [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化261]

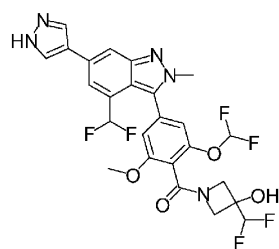


参考例72に記載の[4-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン(100mg)、1-テトラヒドロピラン-2-イル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(70mg)、炭酸カリウム(46mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジ

クロリド ジクロロメタン付加物 (14 mg)、1, 4-ジオキサン (3.0 mL)、水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 ~ 97 : 3) にて精製した。得られた残渣にジクロロメタン (1.0 mL)、TFA (1.0 mL) を加え窒素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを用いて共沸処理を 2 度行った。得られた粗生成物を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製したのちジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することにより標題化合物 (60 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 588.1 [M+H]⁺

[0372] 実施例 69 : [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]メタノンの合成

[化262]

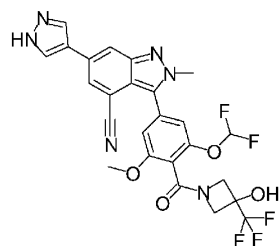


参考例 73 に記載の [4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシフェニル]-[3-(ジフルオロメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]メタノン (100 mg)、1-テトラヒドロピラン-2-イル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (72 mg)、炭酸カリウム (47 mg)、[1,

1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（I）ジクロリド ジクロロメタン付加物（14 mg）、1,4-ジオキサン（3.0 mL）、水（0.30 mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）にて精製した。得られた残渣にジクロロメタン（2.0 mL）、TFA（1.0 mL）を加え窒素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを用いて共沸処理を2度行った。得られた残渣を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製したのちジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄を行った。これにより得た粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～95：5）にて精製したのちジエチルエーテルを用いて再度懸濁洗浄し標題化合物（43 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：570.2 [M+H]⁺

[0373] 実施例70：3-〔3-（ジフルオロメトキシ）-4-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-カルボニル〕-5-メトキシフェニル〕-2-メチル-6-（1H-ピラゾール-4-イル）インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化263]

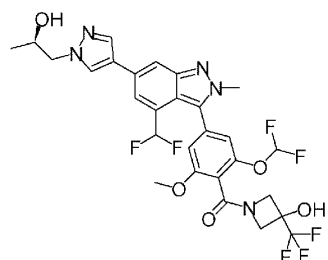


参考例56に記載の6-ブロモ-3-〔3-（ジフルオロメトキシ）-4-〔3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-カルボニル〕-5-メトキシフェニル〕-2-メチルインダゾール-4-カルボニ

トリル (100 mg)、1-テトラヒドロピラン-2-イル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (73 mg)、炭酸カリウム (48 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (14 mg)、1, 4-ジオキサン (3.0 mL)、水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100°C で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:0 ~ 97:3) にて精製し、目的物を含む分画を減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (2.0 mL)、TFA (1.0 mL) を加え窒素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、トルエンを用いて共沸処理を 2 度行った。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製したのちジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄を行った。これにより得た粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:0 ~ 95:5) にて精製したのちジエチルエーテルを用いて再度懸濁洗浄し標題化合物 (35 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 563.2 [M+H]⁺

[0374] 実施例 71: [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-[1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル] ピラゾール-4-イル]-2-メチルインドゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

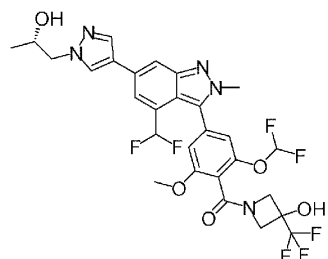
[化264]



参考例 98 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメチル) -2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (50 mg)、(2R)-1- (4-ヨードピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール (23 mg)、炭酸カリウム (21 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (8.9 mg)、1, 4-ジオキサン (3.0 mL)、水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気下マイクロウェーブ照射下 110℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。Phase separator (登録商標) を用いて分離した有機層を減圧濃縮し、得られた粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) にて精製したのちジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することにより標題化合物 (6.7 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 646.3 [M+H]⁺

[0375] 実施例 72 : [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメチル) -6- [1- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノンの合成

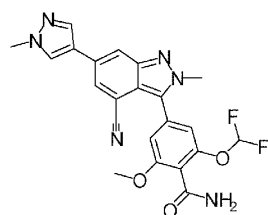
[化265]



参考例 98 に記載の [2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメチル) -2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシフェニル] - [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン (50 mg)、(2S)-1- (4-ヨードピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール (29 mg)、炭酸カリウム (21 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (6.3 mg)、1, 4-ジオキサン (2.0 mL)、水 (0.20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。Phase-separator (登録商標) を用いて分離した有機層を減圧濃縮し、得られた粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) にて精製したのちジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することにより標題化合物 (8.4 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 646.3 [M+H]⁺

[0376] 実施例 73 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミドの合成

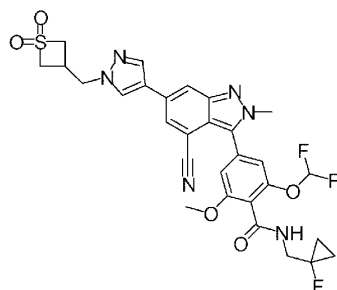
[化266]



参考例 4 2 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ安息香酸 (50 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (1.1 mL) に溶解したのち 0.4 N アンモニアージオキサン溶液 (0.40 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (38 μ L)、HATU (63 mg) を加え室温で攪拌した。4 時間後、0.4 N アンモニアージオキサン溶液 (0.40 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (38 μ L)、HATU (63 mg) を追加しさらに 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を DMSO で希釈したのち分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (39 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 453.2 [M+H]⁺

[0377] 実施例 74 : 4 - [4 - シアノ - 6 - [1 - [(1,1-ジオキソチエタン - 3 - イル) メチル] ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成

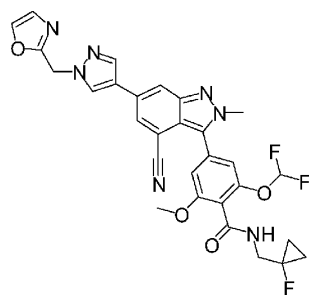
[化267]



参考例 64 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミド (70 mg)、参考例 84 に記載の 3- [(4-ブロモピラゾール-1-イル) メチル] チェタン 1, 1-ジオキシド (144 mg)、炭酸カリウム (58 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (12 mg)、1, 4-ジオキサン (1.0 mL)、水 (0.26 mL) の混合物を窒素雰囲気下マイクロウェーブ照射下 110℃ で 1.5 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100:0~90:10) にて順次精製することにより標題化合物 (11 mg) を白色粉体として得た。
MS (ESI) m/z : 629.1 [M+H]⁺

[0378] 実施例 75 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- [1- (1, 3-オキサゾール-2-イルメチル) ピラゾール-4-イル] インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミドの合成

[化268]

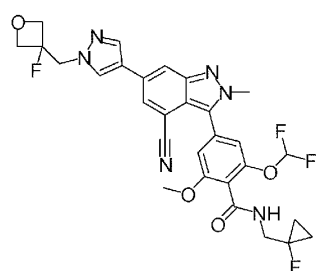


参考例 64 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾー

ル-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド(170mg)、参考例4に記載の2-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチル]-1,3-オキサゾール(87mg)、1,4-ジオキサン(2.5mL)、1Nリン酸三カリウム水溶液(0.51mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(21mg)の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。Phase separator(登録商標)を用いて分離した有機層を減圧濃縮し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20～20：80)および分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて順次精製したのちジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することにより標題化合物(35mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:592.4 [M+H]⁺

[0379] 実施例76: 4-[4-シアノ-6-[1-[(3-フルオロオキサタン-3-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化269]

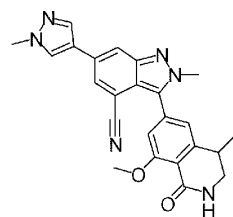


参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド(80mg)、参考例5

に記載の4-ブロモ-1-[(3-フルオロオキセタン-3-イル)メチル]ピラゾール(42mg)、炭酸カリウム(33mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(9.8mg)、1,4-ジオキサン(3.0mL)、水(0.30mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。Phase-separator(登録商標)で分離した有機層を減圧濃縮し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~97:3)にて順次精製したのちジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄した。得られた粗生成物を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製したのちジエチルエーテルを用いて再度懸濁洗浄することにより標題化合物(13mg)を無色粉体として得た。MS(ESI)m/z:599.3[M+H]⁺

[0380] 実施例77: 3-(8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化270]

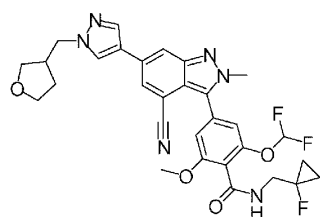


参考例94に記載の3-[8-メトキシ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル]-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-4-カルボニトリル(47mg)をTFA(2.0mL)に溶解しマイクロウェーブ照射下100℃で9時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのちクロロホルムで

抽出した。分離した有機層を減圧濃縮し得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～95：5）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝95：5～85：15）にて順次精製することにより標題化合物（28mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：427.3 [M+H]⁺

[0381] 実施例78：4-[4-シアノ-2-メチル-6-[1-(オキサラン-3-イルメチル)ピラゾール-4-イル]インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成

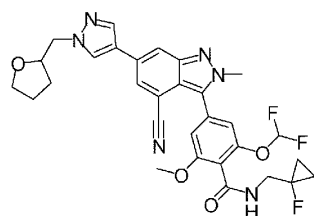
[化271]



参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド（70mg）、参考例6に記載の4-ヨード-1-(オキサラン-3-イルメチル)ピラゾール（41mg）、1,4-ジオキサン（2.0mL）、1Nリン酸三カリウム水溶液（0.25mL）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（10mg）の混合物を窒素雰囲気下100℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）およびNHシリカゲルカラムとシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝

100 : 0 ~ 90 : 10) にて順次精製することにより標題化合物 (25 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 595.2 [M+H]⁺

[0382] 実施例 79 : 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - [1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) ピラゾール - 4 - イル] インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成
[化272]

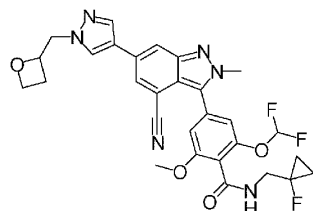


参考例 64 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミド (70 mg)、参考例 7 に記載の 4 - ヨード - 1 - (オキシラン - 2 - イルメチル) ピラゾール (41 mg)、1, 4 - ジオキサン (2.0 mL)、1 N リン酸三カリウム水溶液 (0.25 mL)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (10 mg) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 92 : 8) にて順次精製することにより標題化合物 (23 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 595.2 [M+H]⁺

[0383] 実施例 80 : 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - [1 - (オキセタン - 2

－イルメチル) ピラゾール－4－イル] インダゾール－3－イル] －2－ (ジフルオロメトキシ) －N－ [(1－フルオロシクロプロピル) メチル] －6－メトキシベンズアミドの合成

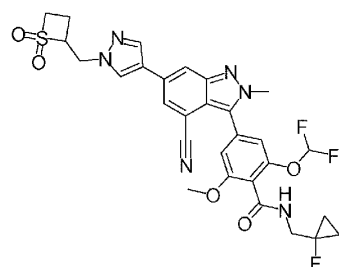
[化273]



参考例 64 に記載の 4－ [4－シアノ－2－メチル－6－ (4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル) インダゾール－3－イル] －2－ (ジフルオロメトキシ) －N－ [(1－フルオロシクロプロピル) メチル] －6－メトキシベンズアミド (70 mg)、4－ヨード－1－ (オキセタン－2－イルメチル) ピラゾール (39 mg)、1, 4－ジオキサン (2.0 mL)、1 N リン酸三カリウム水溶液 (0.25 mL)、[1, 1'－ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (10 mg) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル) および NH シリカゲルカラムとシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10) にて順次精製することにより標題化合物 (22 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z：581.2. [M+H]⁺

[0384] 実施例 81：4－ [4－シアノ－6－ [1－ [(1, 1－ジオキソチエタン－2－イル) メチル] ピラゾール－4－イル] －2－メチルインダゾール－3－イル] －2－ (ジフルオロメトキシ) －N－ [(1－フルオロシクロプロピル) メチル] －6－メトキシベンズアミドの合成

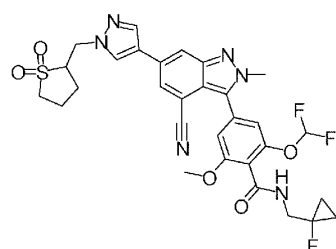
[化274]



参考例 64 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミド (55 mg)、参考例 107 に記載の 2- [(4-ヨードピラゾール-1-イル) メチル] チェタン 1, 1-ジオキシド (30 mg)、1, 4-ジオキサン (0.87 mL)、1 N リン酸三カリウム水溶液 (0.17 mL)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7.1 mg) の混合溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 1.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) および NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100:0 ~ 90:10) にて順次精製することにより標題化合物 (23 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 629.3 [M+H]⁺

[0385] 実施例 82: 4- [4-シアノ-6- [1- [(1, 1-ジオキソチオラン-2-イル) メチル] ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミドの合成

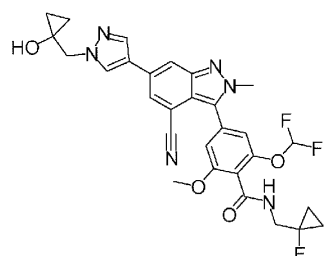
[化275]



参考例 64 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ)-N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミド (60 mg)、参考例 108 に記載の 2- [(4-ヨードピラゾール-1-イル) メチル] チオラン = 1, 1-ジオキシド (37 mg)、1, 4-ジオキサン (0.95 mL)、1N リン酸三カリウム水溶液 (0.19 mL)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7.7 mg) の混合溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 1.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) および NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100:0~95:5) にて順次精製することにより標題化合物 (25 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 643.3 [M+H]⁺

[0386] 実施例 83: 4- [4-シアノ-6- [1- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ)-N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミドの合成

[化276]

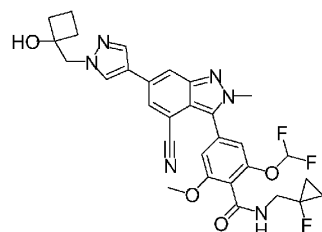


参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド(60mg)、WO2022081626に記載の方法にて合成した1-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチル]シクロプロパン-1-オール(25mg)、1,4-ジオキサン(0.95mL)、1Nリン酸三カリウム水溶液(0.19mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(7.7mg)の混合溶液を窒素雰囲気下100℃で1.5時間加熱攪拌した。その後、反応混合物に1-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチル]シクロプロパン-1-オール(21mg)を追加しマイクロウェーブ照射下120℃で40分間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をNHシリカゲルカラムとシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100~酢酸エチル:メタノール=90:10)にて精製した。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)にて再度精製することにより標題化合物(10mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:581.1[M+H]⁺

[0387] 実施例84: 4-[4-シアノ-6-[1-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]

] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミドの合成

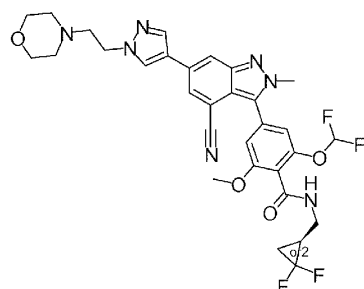
[化277]



参考例 64 に記載の 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロピル) メチル] - 6 - メトキシベンズアミド (70 mg)、1 - [(4 - ヨードピラゾール - 1 - イル) メチル] シクロブタン - 1 - オール (41 mg)、1, 4 - ジオキサン (0.61 mL)、1 N リン酸三カリウム水溶液 (0.37 mL)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (10 mg) の混合溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100 ~ 酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製することにより標題化合物 (33 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 595 . 2 [M+H] +

[0388] 実施例 85 : 4 - [4 - シアノ - 2 - メチル - 6 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピラゾール - 4 - イル] インダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ - N - [[rel - (1R) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] メチル] ベンズアミドの合成

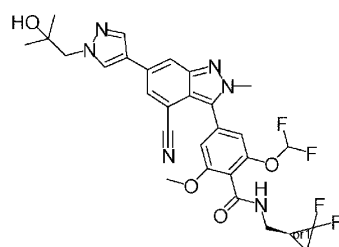
[化278]



参考例 85 に記載の 4- (6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-N- [[*rel*-(1*R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル]ベンズアミド (60 mg)、4- (2- (4- (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -1*H*-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン (41 mg)、1,4-ジオキサン (1.1 mL)、1*N*炭酸カリウム水溶液 (0.33 mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (9.1 mg) の混合溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) および NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) にて順次精製することにより標題化合物 (53 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) *m/z* : 642.3 [M+H]⁺

[0389] 実施例 86 : 4- [4-シアノ-6- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-N- [[*rel*-(1*R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル]ベンズアミドの合成

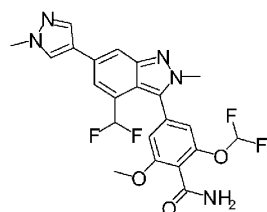
[化279]



参考例 85 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシ-N- [[r e l - (1 R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] メチル] ベンズアミド (50 mg)、2-メチル-1- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール-1-イル] プロパン-2-オール (27 mg)、炭酸カリウム (26 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7. 5 mg)、水 (0. 15 mL)、1, 4-ジオキサン (0. 62 mL) の混合溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) および分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて順次精製することにより標題化合物 (25 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 601. 4 [M+H] +

[0390] 実施例 87 : 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメチル) -2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシベンズアミドの合成

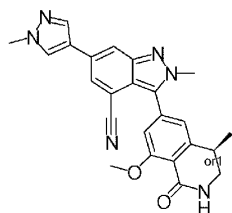
[化280]



参考例 46 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメチル）-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸（50 mg）の N, N-ジメチルホルムアミド（1.0 mL）溶液に 0.4 N アンモニアージオキサン溶液（0.80 mL）、HATU（60 mg）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（72 μ L）を加え室温で攪拌した。7 時間後、反応混合物に 0.4 N アンモニアージオキサン溶液（0.80 mL）、HATU（60 mg）を追加し室温でさらに一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物をジメチルスルホキシドで希釈したのち分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製し、得られた粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物（22 mg）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z : 478.0 [M+H]⁺

[0391] 実施例 88 : 2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-3-〔rel-（4R）-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル〕インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化281]

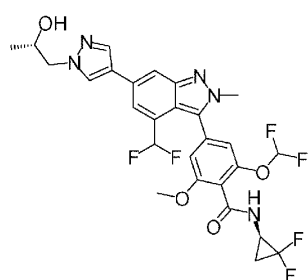


参考例 97 に記載の 6-ブロモ-2-メチル-3-〔rel-（4R）-

8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出する異性体(23mg)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(11mg)、炭酸カリウム(13mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(11)ジクロリドジクロロメタン付加物(3.9mg)、水(80 μ L)、1,4-ジオキササン(0.32mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10)および分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて順次精製することにより標題化合物(17mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:427.3[M+H]⁺

[0392] 実施例89: N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-[1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化282]

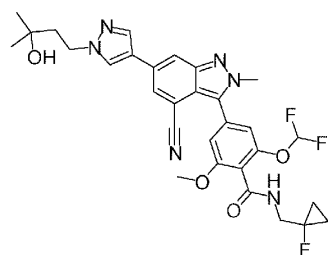


参考例83に記載の4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド(51mg)、WO2022081627に記載の方法にて合成した(2S

)-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]プロパン-2-オール(111 mg)、1,4-ジオキサン(1.1 mL)、1 Nリン酸三カリウム水溶液(0.44 mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(7.2 mg)の混合溶液を窒素雰囲気下40℃で17時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水およびクロロホルムを加え数分間激しく攪拌した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5)にて順次精製することにより標題化合物(34 mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z：598.1 [M+H]⁺

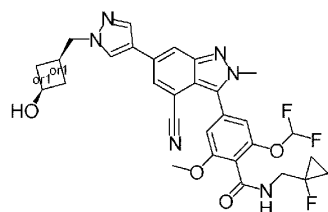
[0393] 実施例90：4-[4-シアノ-6-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化283]



参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド(90 mg)、参考例101に記載の4-(4-ヨードピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン

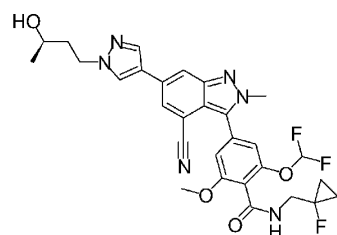
-2-オール (48 mg)、1,4-ジオキサン (1.4 mL)、1 Nリン
 酸三カリウム水溶液 (0.28 mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホス
 フィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加
 物 (12 mg)の混合溶液を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。
 反応終了後、反応混合物に水およびクロロホルムを加え数分間激しく攪拌し
 た。有機層をPhase-separator (登録商標)で分離し、減圧
 濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エ
 チル=30:70~0:100) およびNHシリカゲルカラムとシリカゲル
 カラムを直列したカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=
 100:0~95:5) にて順次精製することにより標題化合物 (34 mg
)を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 597.5 [M+H]⁺
 [0394] 実施例91: 4-[4-シアノ-6-[1-[(cis-3-ヒドロキシシ
 クロブチル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-
 3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロ
 ピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成
 [化284]



参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,
 5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾー
 ル-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシク
 ロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド (90 mg)、参考例1
 03に記載のcis-3-[(4-ヨードピラゾール-1-イル)メチル]
 シクロブタン-1-オール (53 mg)、1,4-ジオキサン (0.79 mL)、1 Nリン酸三カリウム水溶液 (0.47 mL)、[1,1'-ビス(ジ
 フェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジク

ロロメタン付加物（13 mg）の混合溶液を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をNHシリカゲルカラムとシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10）にて順次精製することにより標題化合物（39 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：595.4 [M+H]⁺

[0395] 実施例92：4-[4-シアノ-6-[1-[(3R)-3-ヒドロキシブチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成
[化285]

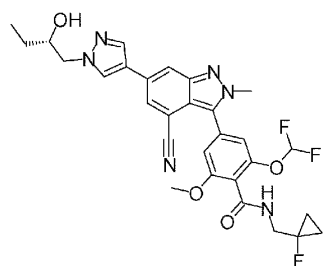


参考例64に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミド（90 mg）、参考例104に記載の(2R)-4-(4-ヨードピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール（50 mg）、1,4-ジオキサン（0.79 mL）、1Nリン酸三カリウム水溶液（0.47 mL）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物（13 mg）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸マグネシウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をNHシリカゲル

カラムとシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９０：１０）にて順次精製することにより標題化合物（３６ｍｇ）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：５８３．４ $[M+H]^+$

[0396] 実施例 93：４－〔４－シアノ－６－〔１－〔（２Ｓ）－２－ヒドロキシブチル〕ピラゾール－４－イル〕－２－メチルインダゾール－３－イル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－Ｎ－〔（１－フルオロシクロプロピル）メチル〕－６－メトキシベンズアミドの合成

[化286]

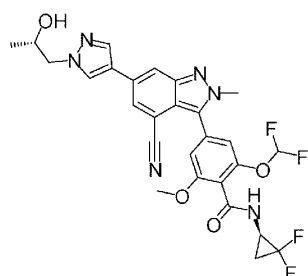


参考例 63 に記載の 4－（6－ブromo－4－シアノ－2－メチルインダゾール－3－イル）－2－（ジフルオロメトキシ）－N－〔（1－フルオロシクロプロピル）メチル〕－6－メトキシベンズアミド（５０ｍｇ）、参考例 109 に記載の（２Ｓ）－1－〔4－（４，４，５，５－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピラゾール－1－イル〕ブタン－2－オール（６４ｍｇ）、1，4－ジオキサン（０．９６ｍＬ）、１N炭酸カリウム水溶液（０．２９ｍＬ）、〔1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（７．８ｍｇ）の混合溶液を窒素雰囲気下１００℃で２時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水およびクロロホルムを加え数分間激しく攪拌した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮したのち分取HPLC（１０mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）およびシリカゲルカラムとNHシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３０：７０～０：１００～酢酸エ

チル：メタノール＝９５：５）にて順次精製することにより標題化合物（４３ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：５８３．２〔M＋H〕＋

[0397] 実施例 94：４－〔４－シアノ－６－〔１－〔（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル〕ピラゾール－４－イル〕－２－メチルインダゾール－３－イル〕－N－〔（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミドの合成

[化287]

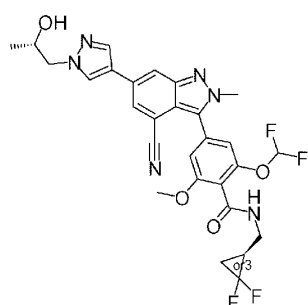


参考例 82 に記載の ４－（６－ブromo－４－シアノ－２－メチルインダゾール－３－イル）－N－〔（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミド（１２０ｍｇ）、WO 2022081627 に記載の方法にて合成した（２Ｓ）－１－〔４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール－１－イル〕プロパン－２－オール（２２２ｍｇ）、１，４－ジオキサン（２．２ｍＬ）、１Ｎリン酸三カリウム水溶液（１．１ｍＬ）、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド ジクロロメタン付加物（１８ｍｇ）の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７０：３０～０：１００）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９０：１０）にて順次精製した。得られた粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄する

ことにより標題化合物（40 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI）
 m/z : 573.1 [M+H]⁺

[0398] 実施例95：4-〔4-シアノ-6-〔1-〔(2S)-2-ヒドロキシプロピル〕ピラゾール-4-イル〕-2-メチルインダゾール-3-イル〕-N-〔〔(1R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕メチル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化288]

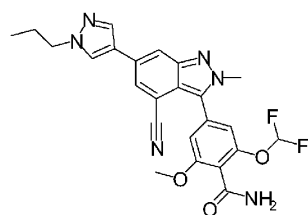


参考例85に記載の4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-〔〔rel-(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕メチル〕ベンズアミド(80 mg)、WO2022081627に記載の方法にて合成した(2S)-1-〔4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル〕プロパン-2-オール(56 mg)、1,4-ジオキサン(1.5 mL)、1Nリン酸三カリウム水溶液(0.30 mL)、〔1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(12 mg)の混合物を窒素雰囲気下100℃で加熱攪拌した。2時間後、反応混合物にWO2022081627に記載の方法にて合成した(2S)-1-〔4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル〕プロパン-2-オール(56 mg)、〔1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(12 mg)を追加し100℃でさらに1時間加

熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮したのちNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30～0：100）および分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて順次精製した。得られた粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物（15mg）を灰色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：587.1 [M+H]⁺

[0399] 実施例96：4－[4－シアノ－2－メチル－6－（1－プロピルピラゾール－4－イル）インダゾール－3－イル]－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシベンズアミドの合成

[化289]

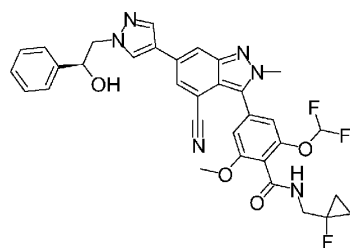


参考例86に記載の4－（6－ブロモ－4－シアノ－2－メチルインダゾール－3－イル）－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシベンズアミド（80mg）、（1－プロピルピラゾール－4－イル）ボロン酸（26mg）、炭酸カリウム（42mg）、[1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（12mg）、水（0.25mL）、1, 4－ジオキサン（1.0mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル、硫酸ナトリウムを加え数分間攪拌したのち不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30～0：100）および分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて順次精製した。得られた粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物（33mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：481.1

[M+H]⁺

[0400] 実施例 97 : 4- [4-シアノ-6- [1- [(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ)-N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミドの合成

[化290]

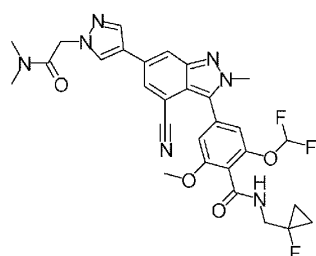


4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (60 mg)、(2S)-2-フェニルオキシラン (93 mg)、炭酸セシウム (151 mg)、アセトニトリル (0.62 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下 130℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をろ過しろ液を減圧濃縮した。濃縮物を塩化メチレンで希釈し 30 分間攪拌したのち再度ろ過、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を参考例 63 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -2-(ジフルオロメトキシ)-N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミド (40 mg)、1, 4-ジオキサン (0.90 mL)、1 N 炭酸カリウム水溶液 (0.29 mL)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (5.9 mg) と混合し窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水およびクロロホルムを加え数分間激しく攪拌した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮したのち NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) および分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて

順次精製した。得られた粗生成物を酢酸エチル：メタノール＝１０：１に溶解し、Inert Sep Slim-J NH₂（登録商標）で処理したのち濃縮、乾燥することにより標題化合物（３７ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI）*m/z*：６３１．２ [M+H]⁺

[0401] 実施例９８：４－[４－シアノ－６－[１－[２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル]ピラゾール－４－イル]－２－メチルインダゾール－３－イル]－２－（ジフルオロメトキシ）－N－[(１－フルオロシクロプロピル)メチル]－６－メトキシベンズアミドの合成

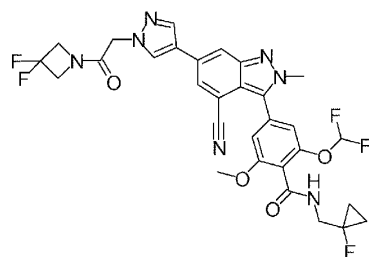
[化291]



参考例１１１に記載の２－[４－[４－シアノ－３－[３－（ジフルオロメトキシ）－４－[(１－フルオロシクロプロピル)メチルカルバモイル]－５－メトキシフェニル]－２－メチルインダゾール－６－イル]ピラゾール－１－イル]酢酸（５０ｍｇ）、ジメチルアミン塩酸塩（１４ｍｇ）、HATU（５０ｍｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）に懸濁し、室温でN，N－ジイソプロピルエチルアミン（６１μＬ）を加えて１時間攪拌した。反応終了後、分取HPLC（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１００：０～９０：１０）にて精製することにより、標題化合物（３７ｍｇ）を無色粉体として得た。MS（ESI）*m/z*：５９６．１ [M+H]⁺

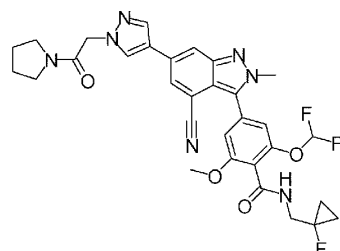
[0402] 実施例９９：４－[４－シアノ－６－[１－[２－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル]ピラゾール－４－イル]－２－メチルインダゾール－３－イル]－２－（ジフルオロメトキシ）－N－[(

1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成
[化292]



参考例 111 に記載の 2-[4-[4-シアノ-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[(1-フルオロシクロプロピル)メチルカルバモイル]-5-メトキシフェニル]-2-メチルインダゾール-6-イル]ピラゾール-1-イル]酢酸 (50 mg)、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (23 mg)、HATU (50 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁し、室温で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (61 μ L) を加えて 1 時間攪拌した。反応終了後、分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて得た粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~97:3) にて精製することにより、標題化合物 (37 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 644.1 [M+H]⁺

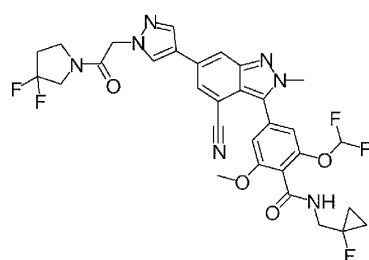
[0403] 実施例 100: 4-[4-シアノ-2-メチル-6-[1-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピラゾール-4-イル]インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1-フルオロシクロプロピル)メチル]-6-メトキシベンズアミドの合成
[化293]



参考例 111 に記載の 2- [4- [4-シアノ-3- [3- (ジフルオロメトキシ) -4- [(1-フルオロシクロプロピル) メチルカルバモイル] -5-メトキシフェニル] -2-メチルインダゾール-6-イル] ピラゾール-1-イル] 酢酸 (50 mg)、HATU (50 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁し、室温で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (30 μ L)、ピロリジン (15 μ L) を加えて 1 時間攪拌した。反応終了後、分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて得た粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=100:0~96:4) にて精製することにより、標題化合物 (36 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 622.2 [M+H]⁺

[0404] 実施例 101: 4- [4-シアノ-6- [1- [2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -2-オキソエチル] ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1-フルオロシクロプロピル) メチル] -6-メトキシベンズアミドの合成

[化294]

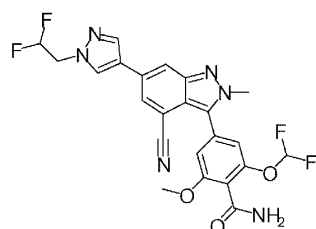


参考例 111 に記載の 2- [4- [4-シアノ-3- [3- (ジフルオロメトキシ) -4- [(1-フルオロシクロプロピル) メチルカルバモイル] -5-メトキシフェニル] -2-メチルインダゾール-6-イル] ピラゾール-1-イル] 酢酸 (50 mg)、3, 3-ジフルオロピロリジン塩酸塩 (25 mg)、HATU (50 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁し、室温で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (61 μ L

）を加えて1時間攪拌した。反応終了後、分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて得た粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～95：5～93：7）にて精製することにより、標題化合物（42mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：658.1 [M+H]⁺

[0405] 実施例102：4－[4－シアノ－6－[1－（2，2－ジフルオロエチル）ピラゾール－4－イル]－2－メチルインダゾール－3－イル]－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシベンズアミドの合成

[化295]

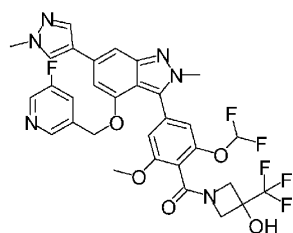


参考例86に記載の4－（6－ブromo－4－シアノ－2－メチルインダゾール－3－イル）－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシベンズアミド（78mg）、1－（2，2－ジフルオロエチル）－4－（テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（42mg）、[1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（12mg）、1，4－ジオキサン（1.5mL）、1Nリン酸三カリウム水溶液（0.45mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間30分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層をPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30～0：100）および分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて順次精製した後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（37mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z

: 503.0 [M+H]⁺

[0406] 実施例103: [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-[(5-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ]-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノールの合成

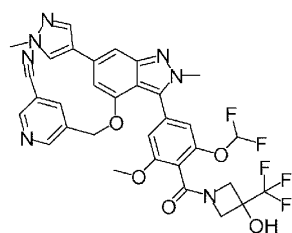
[化296]



(5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール (168 mg) のジクロロメタン (8.8 mL) 溶液に対して、氷冷下、塩化チオニル (0.96 mL) を加えて氷冷下で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮してトルエンで共沸した。得られた残渣241 mgのうち25 mgと、参考例54に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (60 mg)、炭酸カリウム (58 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁し、80℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層をPhase separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) 及び分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて順次精製した後、ジエチルエーテルとヘキサンの混合溶媒で懸濁洗浄することにより、標題化合物 (12 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 677.3 [M+H]⁺

[0407] 実施例 104 : 5-[[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボニル]-5-メトキシフェニル]-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-4-イル]オキシメチル]ピリジン-3-カルボニトリルの合成

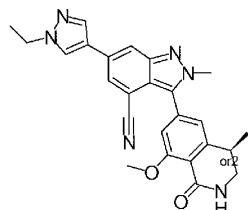
[化297]



参考例 74 に記載の 5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩 (64 mg) のジクロロメタン (1.3 mL) 溶液に対して、氷冷下、塩化チオニル (0.19 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮してトルエン共沸した。得られた残渣 49 mg のうち 20 mg と、参考例 54 に記載の [2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-ヒドロキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシフェニル]-[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン (60 mg)、炭酸カリウム (58 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に懸濁し、80℃で 1.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (0.05% TFA 水溶液-0.05% TFA アセトニトリル溶液)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)、分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて順次精製することにより、標題化合物 (6.3 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 684.1 [M+H]⁺

[0408] 実施例 105 : 6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]インダゾール-4-カルボニトリルの合成

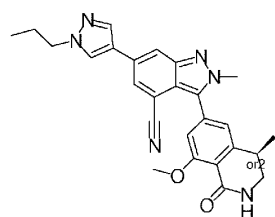
[化298]



参考例 97 に記載の 6-ブロモ-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (20 mg)、(1-エチルピラゾール-4-イル) ボロン酸 (7.2 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (3.8 mg)、炭酸カリウム (13 mg)、1,4-ジオキサン (0.31 mL)、水 (78 μ L) の混合物を窒素雰囲気下 100°C で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製し、得られた粗生成物を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (11 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 441.4 [M+H]⁺

[0409] 実施例 106 : 2-メチル-6-(1-プロピルピラゾール-4-イル)-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]インダゾール-4-カルボニトリルの合成

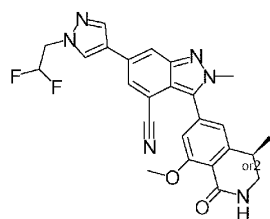
[化299]



参考例 97 に記載の 6-ブromo-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インドゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (20 mg)、(1-プロピルピラゾール-4-イル) ボロン酸 (8.0 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (3.8 mg)、炭酸カリウム (13 mg)、1,4-ジオキサン (0.31 mL)、水 (78 μ L) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) 及び NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 85 : 15) にて順次精製することにより、標題化合物 (13 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 455.4 [M+H]⁺

[0410] 実施例 107 : 6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インドゾール-4-カルボニトリルの合成

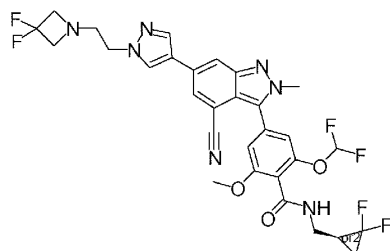
[化300]



参考例 97 に記載の 6-ブロモ-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (20 mg)、1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (13 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (3.8 mg)、炭酸カリウム (13 mg)、1,4-ジオキサン (0.31 mL)、水 (78 μ L) の混合物を窒素雰囲気下 100°C で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) 及び NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100:0 ~ 85:15) にて順次精製することにより、標題化合物 (10 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 477.4 [M+H]⁺

[0411] 実施例 108: 4-[4-シアノ-6-[1-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)エチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-[rel-(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メチル]ベンズアミドの合成

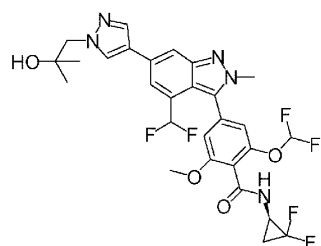
[化301]



参考例 87 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-N-[[r e l - (1 R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] メチル] ベンズアミド (75 mg)、参考例 88 に記載の 4-ブromo-1-[2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) エチル] ピラゾール (40 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (8. 3 mg)、1, 4-ジオキサン (1. 0 mL)、1 N リン酸三カリウム水溶液 (0. 20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 1 時間 30 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 80 : 20 ~ 40 : 60) で精製して得た粗生成物を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (6. 2 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 648. 5 [M+H] +

[0412] 実施例 109 : N-[(1 R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

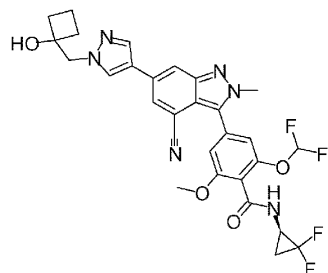
[化302]



参考例 83 に記載の 4- [6-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-N- [(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (83 mg)、2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール (60 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (12 mg)、リン酸三カリウム (64 mg)、1,4-ジオキサン (2.0 mL)、水 (0.20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を減圧濃縮して得た残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=60:40~0:100) にて精製し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~97:3~95:5) にて精製することにより、標題化合物 (70 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 612.1 [M+H]⁺

[0413] 実施例 110: 4- [4-シアノ-6- [1- [(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-N- [(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

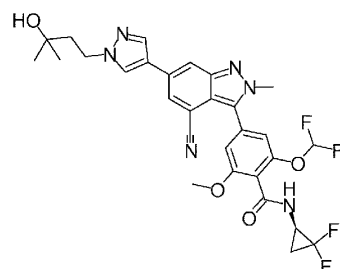
[化303]



参考例 99 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミド (120 mg)、参考例 100 に記載の 1- [(4-ヨードピラゾール-1-イル) メチル] シクロブタン-1-オール (64 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (17 mg)、1, 4-ジオキササン (2.0 mL)、1N リン酸三カリウム水溶液 (0.63 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で終夜加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100) で精製して得た粗生成物を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (41 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 599.4 [M+H]⁺

[0414] 実施例 111 : 4- [4-シアノ-6- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミドの合成

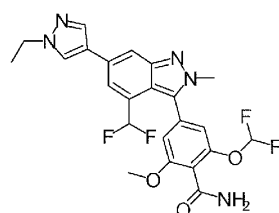
[化304]



参考例 101 に記載の 4-(4-ヨードピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール (76 mg)、参考例 99 に記載の 4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (123 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (17 mg)、1,4-ジオキサン (2.0 mL)、1Nリン酸三カリウム水溶液 (0.64 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5) および NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～90：10) にて順次精製することにより、標題化合物 (26 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 601.5 [M+H] +

[0415] 実施例 112 : 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

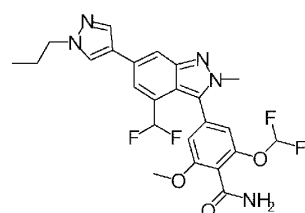
[化305]



参考例 113 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメチル）-6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-2-メチルインダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸（57 mg）、HATU（88 mg）を N,N-ジメチルホルムアミド（1.5 mL）に溶かし、炭酸アンモニウム（22 mg）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（50 μ L）を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～92：8）で精製することにより、標題化合物（42 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：492.0 [M+H]⁺

[0416] 実施例 113：2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメチル）-2-メチル-6-（1-プロピルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシベンズアミドの合成

[化306]

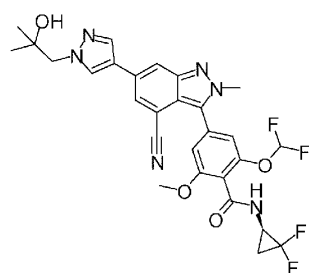


参考例 115 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメチル）-2-メチル-6-（1-プロピルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸（60 mg）、HATU（90 mg）を N,N-ジメチルホルムアミド（1.5 mL）に溶かし、炭酸

アンモニウム (23 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (51 μ L) を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、分取HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100: 0~92: 8) で精製することにより、標題化合物 (49 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 506.0 [M+H]⁺

[0417] 実施例114: 4-[4-シアノ-6-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化307]

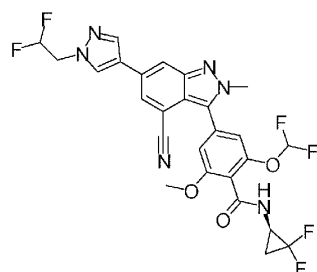


参考例82に記載の4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (70 mg)、2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]プロパン-2-オール (53 mg)、リン酸三カリウム (85 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (8.7 mg)、1,4-ジオキサン (1.3 mL)、水 (0.28 mL) の混合物を窒素雰囲気下40℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムとSiシリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=100: 0~9

0 : 10) にて精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (61 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 587.1 [M+H]⁺

[0418] 実施例 115 : 4- [4-シアノ-6- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミドの合成

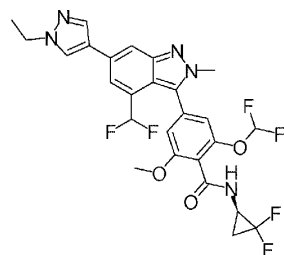
[化308]



参考例 82 に記載の 4- (6-ブromo-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミド (70 mg)、1- (2, 2-ジフルオロエチル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (48 mg)、リン酸三カリウム (85 mg)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (4.3 mg)、1, 4-ジオキサン (1.3 mL)、水 (0.26 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 10 : 90 ~ 0 : 100) にて精製して得た粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (43 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 579.0 [M+H]⁺

[0419] 実施例 116 : N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

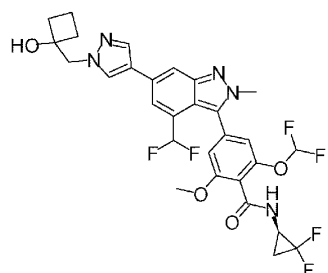
[化309]



参考例 83 に記載の 4-[6-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (70 mg)、(1-エチルピラゾール-4-イル) ボロン酸 (21 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド (8.3 mg)、リン酸三カリウム (81 mg)、1,4-ジオキサン (1.3 mL)、水 (0.24 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で 1 時間 30 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) にて精製することにより、標題化合物 (45 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 568.4 [M+H]⁺

[0420] 実施例 117 : N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-[1-[1-(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

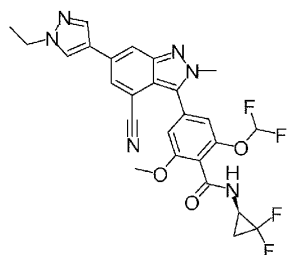
[化310]



参考例 102 に記載の N-〔(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミド (104 mg)、参考例 100 に記載の 1-〔(4-ヨードピラゾール-1-イル)メチル〕シクロブタン-1-オール (58 mg)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (11 mg)、リン酸三カリウム (111 mg)、1, 4-ジオキサン (1.7 mL)、水 (0.34 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) にて精製して得た粗生成物をジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (35 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 624, 4 [M+H] +

[0421] 実施例 1 18 : 4 - [4 - シアノ - 6 - (1 - エチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル] - N - [(1 R) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシベンズアミドの合成

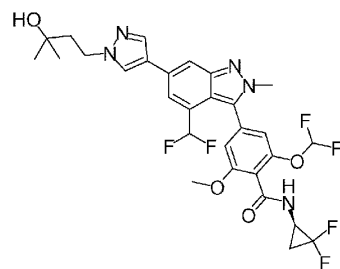
[化311]



参考例 82 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミド (60 mg)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (3.7 mg)、(1-エチルピラゾール-4-イル) ボロン酸 (22 mg)、リン酸三カリウム (72 mg) を 1, 4-ジオキサン (1.2 mL)、水 (0.24 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 40℃ で 1 時間 30 分間加熱攪拌した。[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (3.7 mg) を追加して 40℃ で 2 時間 30 分間加熱攪拌した。反応液をろ過して濃縮して得た残渣と [1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (3.7 mg)、(1-エチルピラゾール-4-イル) ボロン酸 (22 mg)、リン酸三カリウム (72 mg) を 1, 4-ジオキサン (1.2 mL)、水 (0.24 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 50℃ で 1 時間 30 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 100:0 ~ 90:10) 及び分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製順次した後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (37 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 543.4 [M+H]⁺

[0422] 実施例 119 : N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

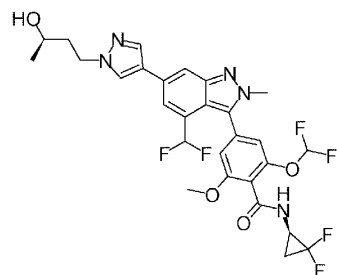
[化312]



参考例 101 に記載の 4-(4-ヨードピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール (60 mg)、参考例 102 に記載の N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミド (107 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (12 mg)、リン酸三カリウム (114 mg)、1,4-ジオキサン (1.8 mL)、水 (0.34 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で 1 時間加熱攪拌した。[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (12 mg)、リン酸三カリウム (38 mg) を追加して 40℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5) 及び NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100) にて順次精製することにより、標題化合物 (34 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 626.4 [M+H]⁺

[0423] 実施例 120 : N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-[1-[(3R)-3-ヒドロキシブチル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化313]

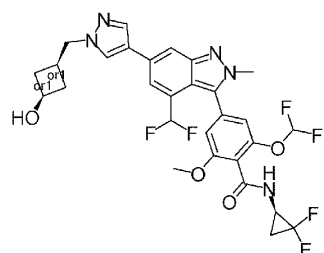


参考例 102 に記載の N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミド (100 mg)、参考例 104 に記載の (2R)-4-(4-ヨードピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール (53 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (11 mg)、リン酸三カリウム (106 mg)、1,4-ジオキサン (1.7 mL)、水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気下 40℃ で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) 及び、NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~95:5) にて順次精製することにより、標題化合物 (36 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 612.4 [M+H]⁺

[0424] 実施例 121 : N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-6-[1-

[(c i s - 3 - ヒドロキシシクロブチル) メチル] ピラゾール - 4 - イル
] - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル] - 6 - メトキシベンズアミドの合
成

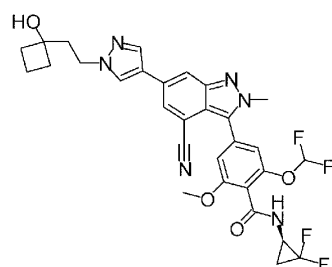
[化314]



参考例 103 に記載の c i s - 3 - [(4 - ヨードピラゾール - 1 - イル)
メチル] シクロブタン - 1 - オール (56 mg) 、 参考例 102 に記載の
N - [(1 R) - 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル] - 2 - (ジフルオロ
メトキシ) - 4 - [4 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 6 - (4 , 4
 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イン
ダゾール - 3 - イル] - 6 - メトキシベンズアミド (100 mg) 、 [1 ,
1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (
I I) ジクロリド (109 mg) 、 リン酸三カリウム (106 mg) 、 1 ,
4 - ジオキサン (1.7 mL) 、 水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気
下 40℃ で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈
し硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣
を分取 H P L C (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) 及び
N H シリカゲルカラムと S i シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグ
ラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) にて順次精製
することにより、標題化合物 (31 mg) を無色粉体として得た。MS (E
S I) m / z : 624.4 [M + H] +

[0425] 実施例 122 : 4 - [4 - シアノ - 6 - [1 - [2 - (1 - ヒドロキシシク
ロブチル) エチル] ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチルインダゾール - 3
 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 - フルオロシクロプロ

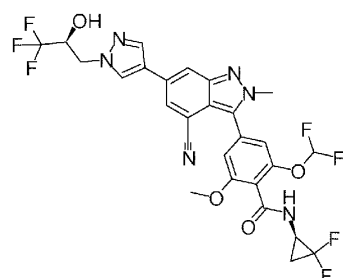
[化316]



参考例 99 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -N- [(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (72 mg)、参考例 116 に記載の 1- [2-(4-ヨードピラゾール-1-イル) エチル] シクロブタン-1-オール (55 mg)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (8.2 mg)、リン酸三カリウム (53 mg)、1, 4-ジオキサン (1.5 mL)、水 (0.15 mL) の混合物を窒素雰囲気下 50℃ で 2 時間 30 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を減圧濃縮した残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 98 : 2)、分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 93 : 7) にて順次精製することにより標題化合物 (28 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 613.1 [M+H]⁺

[0427] 実施例 124 : 4- [4-シアノ-2-メチル-6- [1- [(2S)-3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピラゾール-4-イル] インダゾール-3-イル] -N- [(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

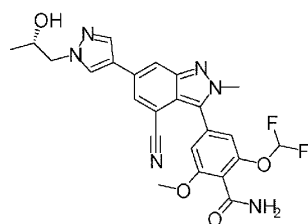
[化317]



US 20160031892に記載の方法にて合成した(2S)-1,1,1-トリフルオロ-3-(4-ヨードピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(64mg)、参考例99に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インダゾール-3-イル]-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド(100mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(11mg)、リン酸三カリウム(111mg)、1,4-ジオキサン(1.2mL)、水(0.20mL)の混合物を窒素雰囲気下40℃で終夜加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)及びNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~20:80)にて順次精製することにより、標題化合物(14mg)を無色粉体として得た。MS(ESI)m/z:627.3[M+H]⁺

[0428] 実施例125: 4-[4-シアノ-6-[1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化318]

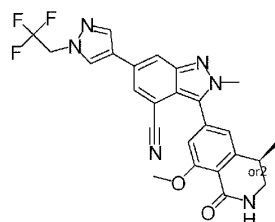


参考例 86 に記載の 4- (6-ブプロモ-4-シアノー-2-メチルインダゾール-3-イル)-2- (ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (80 mg)、ビス (ピナコラート) ジボロン (50 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7.2 mg)、酢酸カリウム (52 mg)、1-メチルピロリジン-2-オン (0.89 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 1.5 時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、(2S)-1-(4-ヨードピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール (47 mg)、リン酸三カリウム (75 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7.2 mg)、水 (0.18 mL) を加え、窒素雰囲気下 80℃ で 1 時間再度加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムと Si シリカゲルカラムを直列したカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=98：2~90：10) にて精製して得た粗生成物を活性炭 (25 mg)、酢酸エチル (5.0 mL) と混合して室温で 30 分静置した。ろ過して減圧濃縮し、ジエチルエーテルと酢酸エチルの 9：1 混合溶媒で懸濁洗浄することにより、標題化合物 (35 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 497.0 [M+H]⁺

[0429] 実施例 126 : 2-メチル-3- [rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]-6-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾール-4-イル]

インダゾール-4-カルボニトリルの合成

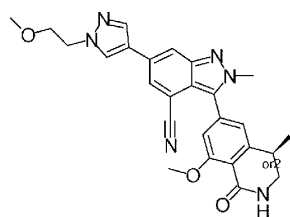
[化319]



参考例 97 に記載の 6-ブロモ-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (30 mg)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピラゾール (23 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (5.8 mg)、炭酸カリウム (20 mg)、1,4-ジオキサン (0.71 mL)、水 (0.18 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 5 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加えた後、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) 及び分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (25 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 495.3 [M+H]⁺

[0430] 実施例 127 : 6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルの合成

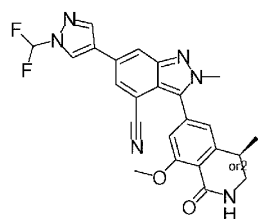
[化320]



参考例 97 に記載の 6-ブromo-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インドゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (30 mg)、1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (17 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (4.6 mg)、炭酸カリウム (16 mg)、1,4-ジオキサン (0.56 mL)、水 (0.14 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルム、硫酸ナトリウム、活性炭を加えた後、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (14 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 471.0 [M+H]⁺

[0431] 実施例 128: 6-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インドゾール-4-カルボニトリルの合成

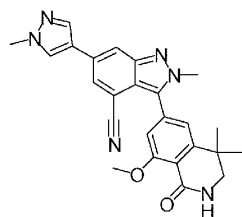
[化321]



参考例 97 に記載の 6-ブロモ-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (30 mg)、1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (21 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (5.8 mg)、炭酸カリウム (20 mg)、1,4-ジオキサソ (0.71 mL)、水 (0.18 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加えた後、有機層を Phase separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) 及び分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて順次精製することにより、標題化合物 (26 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 463.3 [M+H]⁺

[0432] 実施例 129: 3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-4-カルボニトリルの合成

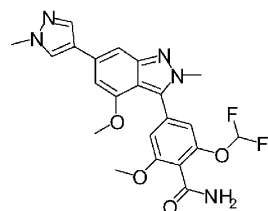
[化322]



参考例 128に記載の 6-ブromo-3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (45 mg)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (26 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (3.3 mg)、炭酸カリウム (28 mg)、1,4-ジオキササン (0.68 mL)、水 (0.17 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を Phase separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) 及び分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて順次精製することにより、標題化合物 (38 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 441.3 [M+H]⁺

[0433] 実施例 130: 2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシ-4-[4-メトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]ベンズアミドの合成

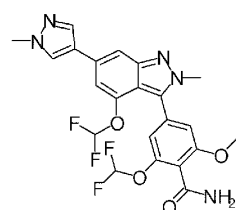
[化323]



参考例 51 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔4-メトキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕安息香酸（40 mg）を N, N-ジメチルホルムアミド（0.87 mL）に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（66 μ L）、HATU（37 mg）を加え、室温で 10 分撹拌した。次に炭酸アンモニウム（9.2 mg）を加えて窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応終了後、水（10 mL）を加え 30 分撹拌後、析出物をろ取した。得られた固体を水およびジエチルエーテルで洗浄することにより、標題化合物（25 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：458.3 [M+H]⁺

[0434] 実施例 131：2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシベンズアミドの合成

[化324]

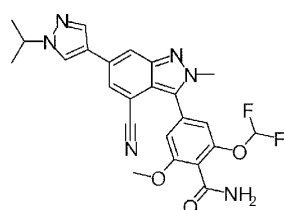


参考例 131 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシ安息香酸 tert-ブチル（39 mg）をジクロロメタン（0.50 mL）に溶解し、TFA（0.50 mL）を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮した後、トルエンを用いて共沸処理を 3 回行った。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド（0.71 mL）に溶解し、HATU（32 mg）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（54 μ L）を加え、室温で 10 分撹拌した。次に炭酸アンモニウム（8.2 mg）を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル

）にて精製した後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（35 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：494.3
[M+H]⁺

[0435] 実施例132：4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1-プロパン-2-イルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

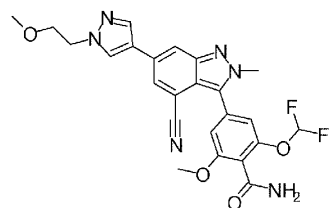
[化325]



参考例86に記載の4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド（55 mg）、1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール（35 mg）、リン酸三カリウム（78 mg）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物（10 mg）、水（0.25 mL）、1,4-ジオキサン（1.0 mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製することにより、標題化合物（53 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：481.4 [M+H]⁺

[0436] 実施例133：4-[4-シアノ-6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

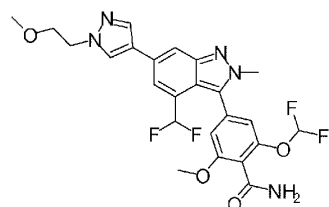
[化326]



参考例 86 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2- (ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (40 mg)、1- (2-メトキシエチル)-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (27 mg)、リン酸三カリウム (56 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (7.2 mg)、水 (0.20 mL)、1, 4-ジオキサン (1.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (40 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 497.3 [M+H]⁺

[0437] 実施例 134: 2- (ジフルオロメトキシ)-4- [4- (ジフルオロメチル)-6- [1- (2-メトキシエチル) ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化327]

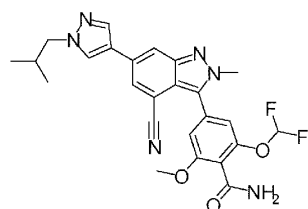


原料に参考例 135 に記載の 4- [6-ブロモ-4- (ジフルオロメチル

)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド、1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールを用いて実施例133と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 522.3 [M+H]⁺

[0438] 実施例135 : 4-[4-シアノ-2-メチル-6-[1-(2-メチルプロピル)ピラゾール-4-イル]インダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

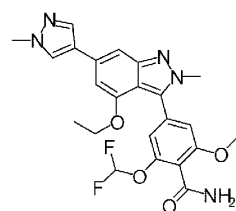
[化328]



参考例86に記載の4-(6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド(55mg)、1-イソブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(37mg)、リン酸三カリウム(78mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(10mg)、水(0.25mL)、1,4-ジオキサン(1.0mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し標題化合物(48mg)を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 495.4 [M+H]⁺

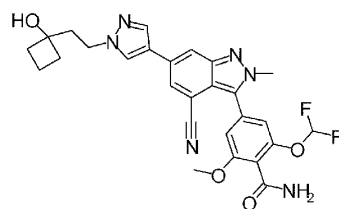
[0439] 実施例136 : 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-エトキシ-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化329]



参考例 60 に記載の 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4-エトキシ-2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-3-イル] -6-メトキシ安息香酸 *tert*-ブチル (79 mg) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、TFA (1.0 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を減圧濃縮した後、トルエンを用いて共沸処理を 3 回行った。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (0.83 mL) に溶解し、HATU (75 mg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL) を加え、室温で 10 分撹拌した。次に炭酸アンモニウム (19 mg) を加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (37 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 472.3 [M+H]⁺

[0440] 実施例 137 : 4- [4-シアノ-6- [1- [2- (1-ヒドロキシシクロブチル) エチル] ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミドの合成
[化330]

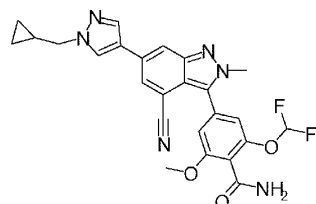


参考例 105 に記載の 4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾ

ールー3-イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシベンズアミド (65 mg)、参考例 116 に記載の 1 - [2 - (4 - ヨードピラゾール - 1 - イル) エチル] シクロブタン - 1 - オール (46 mg)、リン酸三カリウム (83 mg)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (11 mg)、水 (0.25 mL)、1, 4 - ジオキサン (1.0 mL) の混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (31 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 537.4 [M+H] +

[0441] 実施例 138 : 4 - [4 - シアノ - 6 - [1 - (シクロプロピルメチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル] - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシベンズアミドの合成

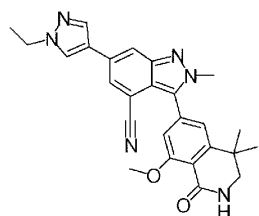
[化331]



参考例 86 に記載の 4 - (6 - ブロモ - 4 - シアノ - 2 - メチルインダゾール - 3 - イル) - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシベンズアミド (40 mg)、1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾール (26 mg)、リン酸三カリウム (56 mg)、[1, 1' - ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (2.9 mg)、1, 4 - ジオキサン (0.75 mL)、水 (0.13 mL) の混合物を窒素雰囲気下 90℃ で 2 時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで

乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10）にて精製することにより標題化合物（34 mg）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：493.4 [M+H]⁺

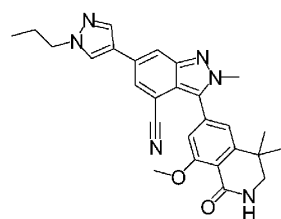
[0442] 実施例139：6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-3-（8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル）-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成
[化332]



参考例128に記載の6-ブロモ-3-（8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル）-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル（45 mg）、（1-エチルピラゾール-4-イル）ボロン酸（17 mg）、炭酸カリウム（28 mg）、[1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（3.3 mg）、1,4-ジオキサン（0.68 mL）、水（0.17 mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間撹拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator（商標登録）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～93：7）にて精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより標題化合物（11 mg）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：455.1 [M+H]⁺

[0443] 実施例140：3-（8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル）-2-メチル-6-（1-プロピルピラゾール-4-イル）インダゾール-4-カルボニトリルの合成

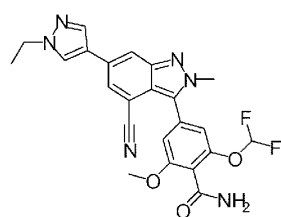
[化333]



原料に（１－プロピルピラゾール－４－イル）ボロン酸を用いて実施例 1 3 9 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ES I） m/z ：469.1 $[M+H]^+$

[0444] 実施例 1 4 1：４－〔４－シアノ－６－（１－エチルピラゾール－４－イル）－２－メチルインダゾール－３－イル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミドの合成

[化334]

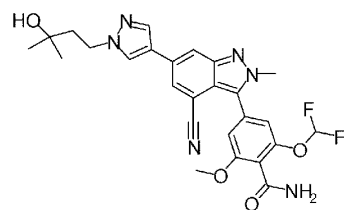


参考例 8 6 に記載の 4－（６－ブロモ－４－シアノ－２－メチルインダゾール－３－イル）－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズアミド（50 mg）、（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（23 mg）、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド ジクロロメタン付加物（9.0 mg）、リン酸三カリウム（71 mg）、１，４－ジオキサン（1.0 mL）、水（0.10 mL）の混合物を窒素雰囲気下 100℃で 3 時間撹拌した。反応液に水を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ減圧濃縮した。得られた残渣と（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（31 mg）、〔１，１’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド（7.2 mg）、リン酸三カリウム（71 mg）

を1, 4-ジオキサン (1. 0 mL)、水 (0. 1 0 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下100℃で1. 5時間攪拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5)、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル) 及びNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5) にて順次精製することにより標題化合物 (32 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 467. 1 $[M+H]^+$

[0445] 実施例142：4- [4-シアノ-6- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミドの合成

[化335]



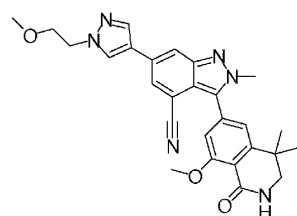
参考例105に記載の4- [4-シアノ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミド (70 mg)、参考例101に記載の4- (4-ヨードピラゾール-1-イル) -2-メチルブタン-2-オール (47 mg)、リン酸三カリウム (89 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (5. 7 mg)、水 (0. 23 mL)、1, 4-ジオキサン (0. 94 mL) の混合物を窒素雰囲気下100℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル) にて精

製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝
100：0～90：10）で精製することにより、標題化合物（18mg）

を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：525.4 [M+H]⁺

[0446] 実施例143：3-（8-メトキシ-4，4-ジメチル-1-オキソ-2，
3-ジヒドロイソキノリン-6-イル）-6-〔1-（2-メトキシエチル）
ピラゾール-4-イル〕-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル
の合成

[化336]

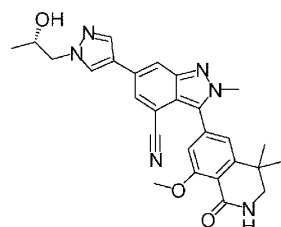


参考例128に記載の6-ブロモ-3-（8-メトキシ-4，4-ジメチ
ル-1-オキソ-2，3-ジヒドロイソキノリン-6-イル）-2-メチル
インダゾール-4-カルボニトリル（50mg）、1-（2-メトキシエチ
ル）-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラ
ン-2-イル）ピラゾール（34mg）、〔1，1'-ビス（ジ-*tert*-
ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（3.7
mg）、炭酸カリウム（31mg）、1，4-ジオキサン（0.76mL）
、水（0.19mL）の混合物を窒素雰囲気下100℃で2時間撹拌した。
反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層をPhase-se
parator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNH
シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：
0～90：10）及び分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液-ア
セトニトリル）にて順次精製することにより標題化合物（43mg）を白色
粉体として得た。MS（ESI） m/z ：485.4 [M+H]⁺

[0447] 実施例144：6-〔1-〔（2*S*）-2-ヒドロキシプロピル〕ピラゾ
ール-4-イル〕-3-（8-メトキシ-4，4-ジメチル-1-オキソ-2

， 3-ジヒドロイソキノリン-6-イル) - 2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成

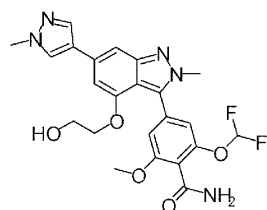
[化337]



参考例128に記載の6-ブromo-3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル(50mg)、WO2022081627に記載の方法にて合成した(2S)-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]プロパン-2-オール(37mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(7.4mg)、炭酸カリウム(31mg)、1,4-ジオキササン(0.76mL)、水(0.19mL)の混合物を窒素雰囲気下100℃で1時間撹拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層をPhase separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10)で精製後、ジエチルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒で懸濁洗浄し、標題化合物(38mg)を淡褐色粉体として得た。MS(ESI)m/z:485.1[M+H]⁺

[0448] 実施例145: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

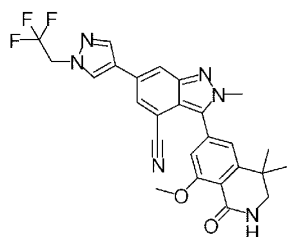
[化338]



参考例 134 に記載の 2-（ジフルオロメトキシ）-4-〔4-ヒドロキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-6-メトキシベンズアミド（60 mg）を N,N-ジメチルホルムアミド（1.0 mL）に溶解し、2-（2-ブromoエトキシ）テトラヒドロピラン（31 μ L）、炭酸カリウム（56 mg）を加え、80℃で1時間撹拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール（2.0 mL）に溶解し、1 N 塩酸（0.41 mL）を加え、室温で2.5時間撹拌した。反応終了後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を Phase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC（10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）で精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、標題化合物（46 mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：488.0 [M+H]⁺

[0449] 実施例 146：3-（8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル）-2-メチル-6-〔1-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピラゾール-4-イル〕インダゾール-4-カルボニトリルの合成

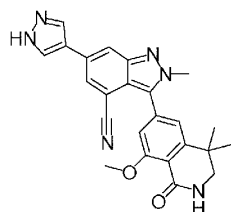
[化339]



参考例 128 に記載の 6-ブロモ-3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (50 mg)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール (41 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (3.7 mg)、リン酸三カリウム (48 mg)、1,4-ジオキサン (1.5 mL)、水 (0.30 mL) の混合物を窒素雰囲気下 95℃ で 45 分間撹拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製し、酢酸エチルで懸濁洗浄することにより標題化合物 (36 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 509.0 [M+H]⁺

[0450] 実施例 147 : 3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化340]

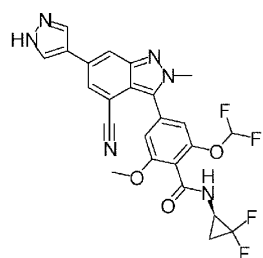


参考例 128 に記載の 6-ブロモ-3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル

ルー１－オキソ－２，３－ジヒドロイソキノリン－６－イル）－２－メチル
 インダゾール－４－カルボニトリル（３０ｍｇ）、１－テトラヒドロピラン
 －２－イル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサ
 ボラン－２－イル）ピラゾール（２３ｍｇ）、〔１，１’－ビス（ジ－*t*
e r t－ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（ⅠⅠ）ジクロリド（
 ２．２ｍｇ）、炭酸カリウム（１９ｍｇ）、１，４－ジオキサン（０．４６
 ｍＬ）、水（０．１１ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下１００℃で３時間加熱
 撹拌した。反応終了後、クロロホルムおよび硫酸ナトリウムを加えろ過し、
 ろ液を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（０．３４ｍＬ）に溶解し、
 ＴＦＡ（０．３４ｍＬ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応終了後、飽
 和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をＮＨシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～
 ９３：７）にて精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、標題化合物（１０
 ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI）*m/z*：４２７．２〔*M*＋*H*〕＋

[0451] 実施例１４８：４－〔４－シアノ－２－メチル－６－（１*H*－ピラゾール－
 ４－イル）インダゾール－３－イル〕－*N*－〔（１*R*）－２，２－ジフルオ
 ロシクロプロピル〕－２－（ジフルオロメトキシ）－６－メトキシベンズア
 ミドの合成

[化341]

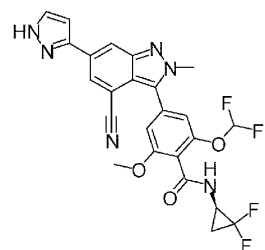


参考例１１７に記載の４－〔４－シアノ－２－メチル－６－〔１－（オキ
 サン－２－イル）ピラゾール－４－イル〕インダゾール－３－イル〕－*N*－

〔(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド(87mg)をメタノール(2.0mL)に溶解し、6N塩酸(73 μ L)を加え室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0～92：8)にて精製後、酢酸エチルで懸濁洗浄し標題化合物(47mg)を無色粉体として得た。MS(ESI)m/z：515.0 [M+H]⁺

[0452] 実施例149：4-[4-シアノ-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル)インダゾール-3-イル]-N-〔(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化342]

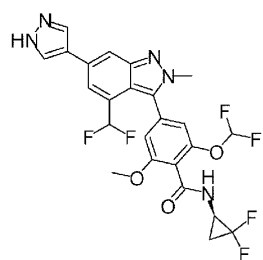


参考例118に記載の4-[4-シアノ-2-メチル-6-[1-(オキサン-2-イル)ピラゾール-3-イル]インダゾール-3-イル]-N-〔(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド(104mg)をメタノール(2.0mL)とテトラヒドロフラン(3.0mL)の混合溶媒に溶解し、6N塩酸(87 μ L)を加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0～92：8)及び分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(59mg)を無色粉体として得た。M

MS (ESI) m/z : 515.3 [M+H]⁺

[0453] 実施例 150: N-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル) インドゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

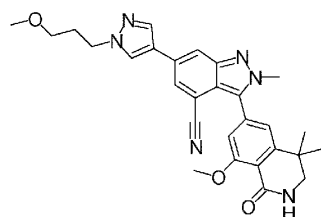
[化343]



参考例 119に記載のN-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-[1-(オキサソ-2-イル)ピラゾール-4-イル] インドゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミド (123 mg) をメタノール (2.0 mL) に溶解し、6 N塩酸 (99 μ L) を加え室温で4.5時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせ減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~93:7) で精製し、ジエチルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒で懸濁洗浄することにより標題化合物 (64 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 540.0 [M+H]⁺

[0454] 実施例 151: 3-(8-メトキシ-4, 4-ジメチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-6-[1-(3-メトキシプロピル)ピラゾール-4-イル]-2-メチルインドゾール-4-カルボニトリルの合成

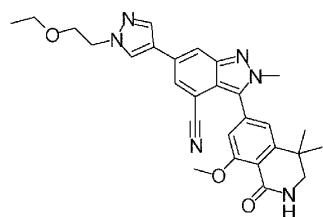
[化344]



参考例 128 に記載の 6-ブロモ-3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (40 mg)、1-(3-メトキシプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (39 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (3.0 mg)、炭酸カリウム (25 mg) を 1,4-ジオキサソ (0.61 mL) と水 (0.15 mL) の混合溶媒に懸濁させ、窒素雰囲気下 100℃ で 1 時間攪拌した。1-(3-メトキシプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (39 mg) を追加し、窒素雰囲気下 100℃ で 30 分攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと硫酸ナトリウムを加え、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~93:7) および分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) で精製し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (19 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 499.4 [M+H]⁺

[0455] 実施例 152 : 6-[1-(2-エトキシエチル)ピラゾール-4-イル]-3-(8-メトキシ-4,4-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリルの合成

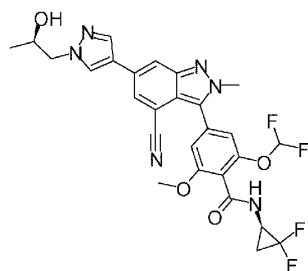
[化345]



参考例 128 に記載の 6-ブロモ-3-(8-メトキシ-4,4-ジメチルー1-オキソ-2,3-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル (40 mg)、1-(2-エトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (36 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (11) ジクロリド (3.0 mg)、炭酸カリウム (25 mg) を 1,4-ジオキサン (0.61 mL) と水 (0.15 mL) の混合溶媒に懸濁させ、窒素雰囲気下 100℃ で 1 時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムと硫酸ナトリウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 ~ 93 : 7) で精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、標題化合物 (23 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 499.4 [M+H]⁺

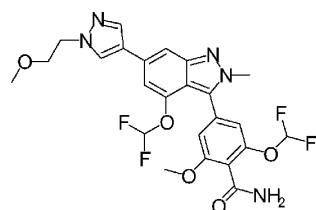
[0456] 実施例 153 : 4-[4-シアノ-6-[1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ピラゾール-4-イル]-2-メチルインダゾール-3-イル]-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミドの合成

[化346]



参考例 82 に記載の 4- (6-ブロモ-4-シアノ-2-メチルインダゾール-3-イル) -N- [(1R) -2, 2-ジフルオロシクロプロピル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミド (113 mg)、WO 2022 081627 に記載の方法にて合成した (2R) -1- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール-1-イル] プロパン-2-オール (76 mg)、リン酸三カリウム (137 mg)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (7.0 mg) を 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) と水 (0.40 mL) の混合溶媒に懸濁させ、窒素雰囲気下 45℃ で 30 分撹拌した。[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (7.0 mg) を追加し、窒素雰囲気下 45℃ で 30 分撹拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～95：5) で精製後、酢酸エチルおよびジエチルエーテルの混合溶媒で懸濁洗浄し標題化合物 (37 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 573.0 [M+H]⁺

[0457] 実施例 154 : 2- (ジフルオロメトキシ) -4- [4- (ジフルオロメトキシ) -6- [1- (2-メトキシエチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチルインダゾール-3-イル] -6-メトキシベンズアミドの合成
[化347]

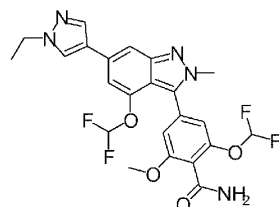


参考例 132 に記載の 4- [6-ブロモ-4- (ジフルオロメトキシ) -2-メチルインダゾール-3-イル] -2- (ジフルオロメトキシ) -6-

メトキシベンズアミド (70 mg)、1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (38 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (8.2 mg)、炭酸カリウム (35 mg) を水 (0.20 mL) と 1,4-ジオキサン (2.0 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (47 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 538.3 [M+H]⁺

[0458] 実施例 155: 2-(ジフルオロメトキシ)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-2-メチルインダゾール-3-イル]-6-メトキシベンズアミドの合成

[化348]

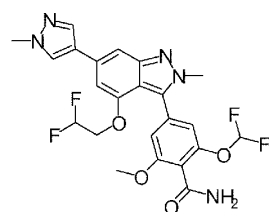


参考例 132 に記載の 4-[6-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルインダゾール-3-イル]-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (70 mg)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (34 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (8.2 mg)、炭酸カリウム (35 mg) を水 (0.20 mL) と 1,4-ジオキサン (0.63 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧

濃縮し、得られた残渣を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）および分取HPLC（0.05% TFA水溶液－0.05% TFAアセトニトリル溶液）にて精製することにより、標題化合物（26 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：508.3 [M+H]⁺

[0459] 実施例156：4－[4－（2，2－ジフルオロエトキシ）－2－メチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）インダゾール－3－イル]－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシベンズアミドの合成

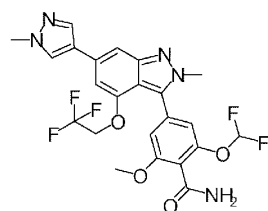
[化349]



参考例137に記載の4－[6－ブロモ－4－（2，2－ジフルオロエトキシ）－2－メチルインダゾール－3－イル]－2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシベンズアミド（33 mg）、1－メチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピラゾール（16 mg）、[1，1'－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド（4.2 mg）、炭酸カリウム（27 mg）を水（0.20 mL）と1，4－ジオキサン（1.0 mL）の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10～85：15）で精製し、ジエチルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒で懸濁洗浄することにより、標題化合物（20 mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：508.0 [M+H]⁺

[0460] 実施例157：2－（ジフルオロメトキシ）－6－メトキシ－4－[2－メチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）－4－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）インダゾール－3－イル]ベンズアミドの合成

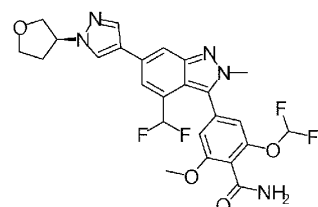
[化350]



参考例 138 に記載の 4- [6-ブromo-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) インダゾール-3-イル] -2-(ジフルオロメトキシ) -6-メトキシベンズアミド (33 mg)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (16 mg)、[1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (4.1 mg)、炭酸カリウム (26 mg) を水 (0.20 mL) と 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルおよび硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物 (20 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 526.0 [M+H]⁺

[0461] 実施例 158 : 2-(ジフルオロメトキシ) -4-[4-(ジフルオロメチル) -2-メチル-6-[1-[(3S)-オキサラン-3-イル] ピラゾール-4-イル] インダゾール-3-イル] -6-メトキシベンズアミドの合成

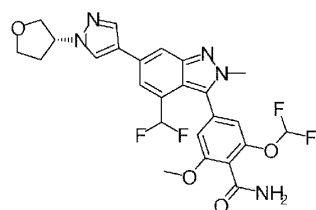
[化351]



参考例 135 に記載の 4-〔6-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-メチルインダゾール-3-イル〕-2-(ジフルオロメトキシ)-6-メトキシベンズアミド (150 mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン (88 mg)、〔1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム (I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (26 mg)、酢酸カリウム (93 mg) を 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下 100℃ で 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣の半量を 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) に溶解し、参考例 8 に記載の 4-ヨード-1-〔(3S)-オキソラン-3-イル〕ピラゾール (50 mg)、リン酸三カリウム (101 mg)、〔1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム (I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (13 mg)、水 (0.20 mL) を加え、窒素雰囲気下、100℃ で 2 時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムと硫酸マグネシウムを加えろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) および分取 HPLC (0.05% TFA 水溶液-0.05% TFA アセトニトリル溶液) にて精製することにより、標題化合物 (27 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 534.0 [M+H]⁺

[0462] 実施例 159 : 2-(ジフルオロメトキシ)-4-〔4-(ジフルオロメチル)-2-メチル-6-〔1-〔(3R)-オキソラン-3-イル〕ピラゾール-4-イル〕インダゾール-3-イル〕-6-メトキシベンズアミドの合成

[化352]

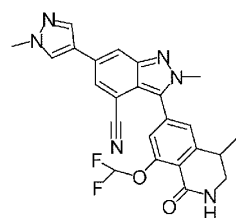


原料に US 20070219218 に記載の方法にて合成した 4-ヨード

－１－〔（３Ｒ）－オキソラン－３－イル〕ピラゾールを用い、実施例１５８と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） m/z ：５３４．０〔M＋H〕＋

[0463] 実施例１６０：３－〔８－（ジフルオロメトキシ）－４－メチル－１－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－６－イル〕－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－４－カルボニトリルの合成

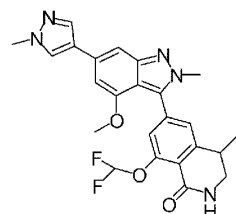
[化353]



参考例１４１に記載の６－ブロモ－３－〔８－（ジフルオロメトキシ）－４－メチル－１－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－６－イル〕－２－メチルインダゾール－４－カルボニトリル（５７ｍｇ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（３９ｍｇ）、〔１，１’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド（３．１ｍｇ）、リン酸三カリウム（４０ｍｇ）を水（０．１６ｍＬ）と１，４－ジオキサン（０．６３ｍＬ）の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下１００℃で１時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、活性炭および硫酸ナトリウムを加えろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製後、ジエチルエーテルで懸濁洗浄することにより、標題化合物（１２ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：４６３．３〔M＋H〕＋

[0464] 実施例１６１：８－（ジフルオロメトキシ）－６－〔４－メトキシ－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕

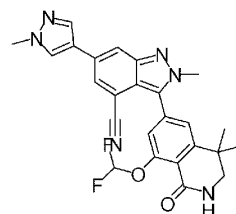
－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンの合成
 [化354]



原料に参考例１４２に記載の６－（６－ブromo－４－メトキシ－２－メチルインダゾール－３－イル）－８－（ジフルオロメトキシ）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンを用い、実施例１６０と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） m/z ：468.3 [M+H]⁺

[0465] 実施例１６２：３－〔８－（ジフルオロメトキシ）－４，４－ジメチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロイソキノリン－６－イル〕－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－４－カルボニトリルの合成

[化355]

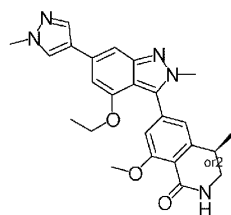


参考例１５０に記載の６－ブromo－３－〔８－（ジフルオロメトキシ）－４，４－ジメチル－１－オキソ－２，３－ジヒドロイソキノリン－６－イル〕－２－メチル－インダゾール－４－カルボニトリル（30mg）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（16mg）、〔１，１’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（2.1mg）、炭酸カリウム（17mg）、１，４－ジオキサソ（0.42mL）

、水（0.11 mL）の混合物を、窒素雰囲気下100℃で1時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮後、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～93：7）、次いで分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することで、標題化合物（17 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：477.0 [M+H]⁺

[0466] 実施例163：rel-（4R）-6-〔4-エトキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

[化356]

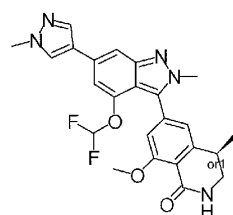


参考例144に記載のrel-（4R）-6-（6-ブロモ-4-エトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル）-8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン（70 mg）、1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾール（39 mg）、リン酸三カリウム（67 mg）、〔1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（10 mg）、1,4-ジオキサン（1.1 mL）、水（0.26 mL）の混合物を、窒素雰囲気下100℃で2時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加え、有機層をPhase separator（登録商標）で分離した後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）に

て精製することで、標題化合物（39mg）を淡褐色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：446.2 [M+H]⁺

[0467] 実施例164：rel-（4R）-6-〔4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

[化357]

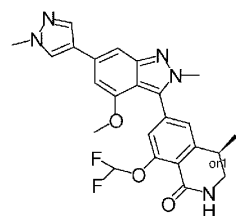


参考例151に記載のrel-（4R）-6-〔6-ブromo-4-（ジフルオロメトキシ）-2-メチル-インダゾール-3-イル〕-8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン（82mg）、1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾール（44mg）、リン酸三カリウム（75mg）、〔1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（11mg）、1,4-ジオキサン（2.0mL）、水（0.40mL）の混合物を、窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルと硫酸マグネシウムを加えた後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=100：0～85：15）及び分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて順次精製することで、標題化合物（41mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：468.3 [M+H]⁺

[0468] 実施例165：rel-（4R）-8-（ジフルオロメトキシ）-6-〔4-メトキシ-2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）インダゾール-3-イル〕-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン

－１－オンのうち実験項に記載のキラルＨＰＬＣ条件で前に溶出する異性体の合成

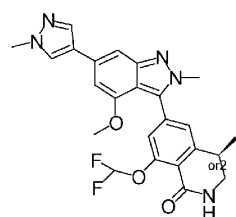
[化358]



実施例１６１に記載の８－（ジフルオロメトキシ）－６－〔４－メトキシ－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（２１ｍｇ）をキラルカラム〔ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＣ（３０＊２５０）、メタノール〕にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物（９．３ｍｇ）を白色粉体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ） m/z ：４６８．０〔Ｍ＋Ｈ〕＋

[0469] 実施例１６６：ｒｅｌ－（４Ｒ）－８－（ジフルオロメトキシ）－６－〔４－メトキシ－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンのうち実験項に記載のキラルＨＰＬＣ条件で後に溶出する異性体の合成

[化359]

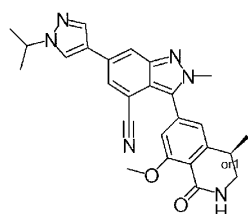


実施例１６１に記載の８－（ジフルオロメトキシ）－６－〔４－メトキシ－２－メチル－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）インダゾール－３－イル〕－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

(21 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標) IC (30 * 250)、メタノール] にて分取した。後ろに出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物 (9.2 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 468.0 [M+H]⁺

[0470] 実施例 167: 6-(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルの合成

[化360]

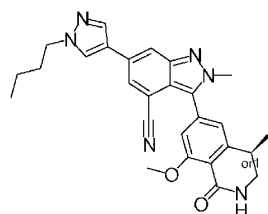


参考例 97 に記載の 6-ブロモ-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (100 mg)、1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (67 mg)、リン酸三カリウム (100 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) ジクロリド (15 mg)、1,4-ジオキササン (2.0 mL)、水 (0.40 mL) の混合物を、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルと硫酸マグネシウムを加えた後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製した後、酢酸エチルとジエチルエーテルを用いて懸濁洗浄することで、標題化合物 (65 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 455.3 [M+H]⁺

[0471] 実施例 168: 6-(1-ブチルピラゾール-4-イル)-2-メチル-3

ー [r e l - (4 R) - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 6 - イル] インダゾール - 4 - カルボニトリルの合成

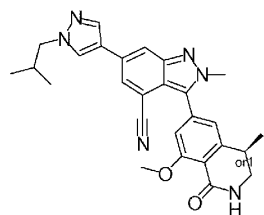
[化361]



参考例 97 に記載の 6 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - [r e l - (4 R) - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 6 - イル] インダゾール - 4 - カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (100 mg)、1 - ブチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾール (71 mg)、[1, 1' - ピス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド (15 mg)、リン酸三カリウム (100 mg)、1, 4 - ジオキササン (2.0 mL)、水 (0.40 mL) の混合物を、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に硫酸マグネシウムと酢酸エチルを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル) および NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製することで、標題化合物 (106 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 469.3 [M + H] +

[0472] 実施例 169 : 6 - (1 - イソブチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - [r e l - (4 R) - 8 - メトキシ - 4 - メチル - 1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 6 - イル] インダゾール - 4 - カルボニトリルの合成

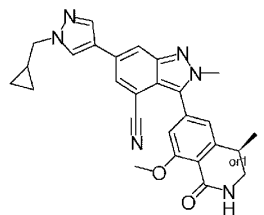
[化362]



1-イソブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールを用いて実施例168と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 469.3 [M+H]⁺

[0473] 実施例170: 6-[1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]インダゾール-4-カルボニトリルの合成

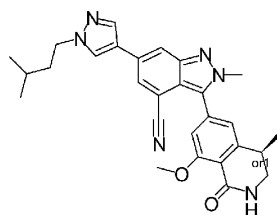
[化363]



1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールを用いて実施例168と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 467.3 [M+H]⁺

[0474] 実施例171: 6-(1-イソペンチルピラゾール-4-イル)-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]インダゾール-4-カルボニトリルの合成

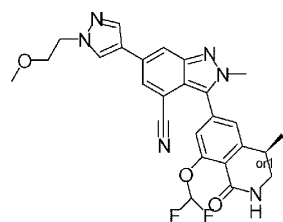
[化364]



参考例 97 に記載の 6-ブロモ-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-メトキシ-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インドゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体 (100 mg)、1-イソペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (75 mg)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (11) ジクロリド (15 mg)、リン酸三カリウム (100 mg)、1,4-ジオキサン (2.0 mL)、水 (0.50 mL) の混合物を、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に硫酸マグネシウムと酢酸エチルを加えてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) および分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物 (77 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 483.4 [M+H]⁺

[0475] 実施例 172 : 6-[1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-イル]-2-メチル-3-[rel-(4R)-8-(ジフルオロメトキシ)-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インドゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体の合成

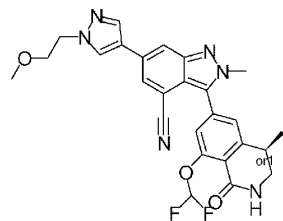
[化365]



参考例 155 に記載の 3- [8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] -6- [1- (2-メトキシエチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチル-インダゾール-4-カルボニトリル (165 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標) IE (30*250)、エタノール：アセトニトリル = 88 : 12] にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、濃縮することにより標題化合物 (75 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 507.0 [M+H]⁺

[0476] 実施例 173 : 6- [1- (2-メトキシエチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチル-3- [rel- (4R) -8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で後に溶出する異性体の合成

[化366]

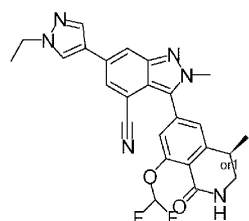


参考例 155 に記載の 3- [8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] -6- [1- (2-メトキシエチル) ピラゾール-4-イル] -2-メチル-インダゾール-4-カルボニトリル (165 mg) をキラルカラム [CHIRAL

PAK（登録商標） IE（30＊250）、エタノール：アセトニトリル＝88：12]にて分取した。後ろに出たフラクションを回収濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、濃縮することにより標題化合物（71mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：507.0 [M+H]⁺

[0477] 実施例174：6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-2-メチル-3-[rel-（4R）-8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で後に溶出する異性体の合成

[化367]

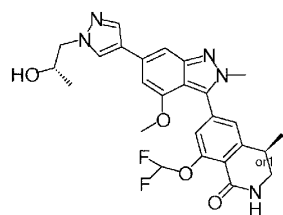


参考例156に記載の3-[8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル]-6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-2-メチルインダゾール-4-カルボニトリル（45mg）をキラルカラム[CHIRALPAK（登録商標）

IE（20＊250）、エタノール：アセトニトリル＝98：2]にて分取した。後ろに出たフラクションを回収濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、濃縮することにより標題化合物（19mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：477.0 [M+H]⁺

[0478] 実施例175：rel-（4R）-8-（ジフルオロメトキシ）-6-[6-[1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピラゾール-4-イル]-4-メトキシ-2-メチルインダゾール-3-イル]-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出する異性体の合成

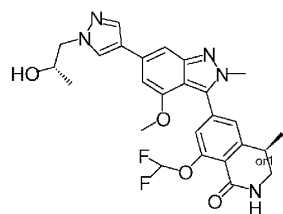
[化368]



参考例 157 に記載の 8-（ジフルオロメトキシ）-6-〔6-〔1-〔（2S）-2-ヒドロキシプロピル〕ピラゾール-4-イル〕-4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル〕-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン（190mg）をキラルカラム〔CHIRALPAK（登録商標）IK（30*250）、ヘキサン：エタノール＝30：70〕にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え濃縮することにより標題化合物（84mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：512.1〔M+H〕⁺

[0479] 実施例 176：rel-（4R）-8-（ジフルオロメトキシ）-6-〔6-〔1-〔（2S）-2-ヒドロキシプロピル〕ピラゾール-4-イル〕-4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル〕-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で後に溶出する異性体の合成

[化369]

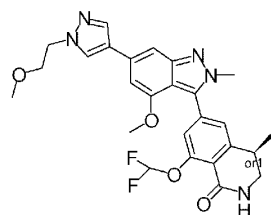


参考例 157 に記載の 8-（ジフルオロメトキシ）-6-〔6-〔1-〔（2S）-2-ヒドロキシプロピル〕ピラゾール-4-イル〕-4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル〕-4-メチル-3,4-ジヒド

ロー2H-イソキノリン-1-オン (190 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標) IC (30*250)、ヘキサン：エタノール = 30：70] にて分取した。後ろに出たフラクションを回収濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え濃縮することにより標題化合物 (85 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 512.1 [M+H]⁺

[0480] 実施例177 : rel - (4R) - 8 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - [4 - メトキシ - 6 - [1 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチル - インダゾール - 3 - イル] - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オンのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出する異性体の合成

[化370]

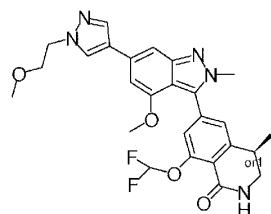


参考例158に記載の8 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - [4 - メトキシ - 6 - [1 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチル - インダゾール - 3 - イル] - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オン (184 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標) IC (30*250)、メタノール：アセトニトリル = 98：2] にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物 (58 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 512.3 [M+H]⁺

[0481] 実施例178 : rel - (4R) - 8 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - [4 - メトキシ - 6 - [1 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチル - インダゾール - 3 - イル] - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オンのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で

後に溶出する異性体の合成

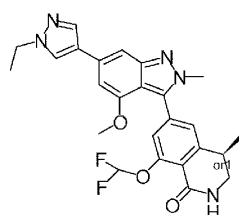
[化371]



参考例 158 に記載の 8-（ジフルオロメトキシ）-6-[4-メトキシ-6-[1-（2-メトキシエチル）ピラゾール-4-イル]-2-メチル-インダゾール-3-イル]-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン（184 mg）をキラルカラム [CHIRALPAK（登録商標） IC（30*250）、メタノール：アセトニトリル=98：2] にて分取した。後ろに出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物（80 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） m/z ：512.3 [M+H]⁺

[0482] 実施例 179：rel-(4R)-8-（ジフルオロメトキシ）-6-[6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル]-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で前に溶出する異性体の合成

[化372]

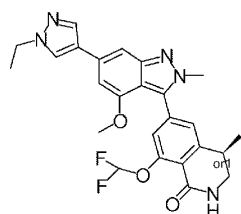


参考例 159 に記載の 8-（ジフルオロメトキシ）-6-[6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル]-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オ

ン（159mg）をキラルカラム〔CHIRALPAK（登録商標） IC（30＊250）、メタノール〕にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物（67mg）を無色粉体として得た。MS（ESI）
 m/z : 482.3 [M+H]⁺

[0483] 実施例180：rel-（4R）-8-（ジフルオロメトキシ）-6-〔6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル〕-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で後に溶出する異性体の合成

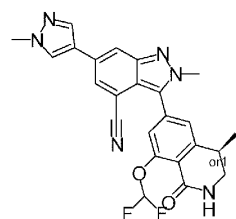
[化373]



参考例159に記載の8-（ジフルオロメトキシ）-6-〔6-（1-エチルピラゾール-4-イル）-4-メトキシ-2-メチル-インダゾール-3-イル〕-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン（159mg）をキラルカラム〔CHIRALPAK（登録商標） IC（30＊250）、メタノール〕にて分取した。後ろに出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物（65mg）を無色粉体として得た。MS（ESI）
 m/z : 482.3 [M+H]⁺

[0484] 実施例181：2-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-3-〔rel-（4R）-8-（ジフルオロメトキシ）-4-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル〕インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出する異性体の合成

[化374]

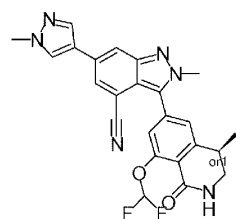


実施例 160 に記載の 3- [8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] -2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-4-カルボニトリル (123 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標)

IE (30*250)、メタノール：アセトニトリル=95：5] にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、濃縮することにより標題化合物 (53 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 463.3 [M+H]⁺

[0485] 実施例 182 : 2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3- [rel- (4R) -8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] インダゾール-4-カルボニトリルのうち実験項に記載のキラル HPLC 条件で後に溶出する異性体の合成

[化375]



実施例 160 に記載の 3- [8- (ジフルオロメトキシ) -4-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-6-イル] -2-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) インダゾール-4-カルボニトリル (123 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK (登録商標)

IE (30*250)、メタノール：アセトニトリル=95：5]にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、濃縮することにより標題化合物(53mg)を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 463.3 [M+H]⁺

[0486] 実験例1 SIK1、SIK2、SIK3 阻害試験

<実験方法>

試験化合物：

上記実施例に記載の化合物を、SIK1、SIK2、SIK3 阻害試験に用いた。また、比較化合物として、以下の化合物を同一試験に用いた。

比較例1：特許文献1（国際公開第2019/105886号）の化合物番号53（N-シクロプロピル-2-（ジフルオロメトキシ）-6-メトキシ-4-〔5-（1-メチルピラゾール-4-イル）ベンズイミダゾール-1-イル〕ベンズアミド）

比較例2：特許文献1（国際公開第2019/105886号）の化合物番号78（N-（2,2-ジフルオロエチル）-2,6-ジメトキシ-4-〔5-（1-メチルピラゾール-4-イル）ベンズイミダゾール-1-イル〕ベンズアミド）

比較例3：特許文献1（国際公開第2019/105886号）の化合物番号262（2-シクロプロピル-8-メトキシ-6-〔7-（1-メチルピラゾール-4-イル）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル〕-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン）

比較例4：特許文献2（国際公開第2019/238424号）の化合物番号88の二塩酸塩（8-メトキシ-6-〔7-（2-モルホリノエトキシ）イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル〕-2-（2,2,2-トリフルオロエチル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン二塩酸塩）

比較例5：特許文献3（国際公開第2020/239658号）の化合物番号219（4-〔6-〔（1-シアノ-1-メチル-エチル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-イル〕-2-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（

1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 6 - メトキシーベンズアミド

比較例 6 : 特許文献 4 (国際公開第 2020/239660 号) の化合物番号 1 (8 - メトキシー - 6 - [6 - (2 - モルホリノエトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン)

比較例 7 : 特許文献 5 (中国特許出願公開第 115448881 号明細書) の実施例 1 の化合物 (N - シクロプロピル - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 6 - (2 - モルホリノエトキシ) - 2 H - インダゾール - 3 - イル) ベンズアミド)

比較例 8 : 特許文献 5 (中国特許出願公開第 115448881 号明細書) の実施例 3 の化合物 (8 - メトキシ - 6 - (2 - メチル - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 H - インダゾール - 3 - イル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン)

方法 :

化合物の S I K 1、S I K 2、S I K 3 酵素阻害活性は、酵素反応の生成物である A D P 量を、A D P - G l oTM M a x A s s a y (P r o m e g a 社製) で測定することにより評価した。酵素である G S T タグ付加 S I K 1 (カルナバイオサイエンス社製)、G S T タグ付加 S I K 2 (カルナバイオサイエンス社製)、G S T タグ付加 S I K 3 (S i g n a l C h e m 社製) を終濃度 20 nM、3 nM、100 nM となるように反応バッファー (15 mM トリス塩酸バッファー (pH 7.5)、0.001% T r i t o n X - 100、0.01% B S A) に調製し、酵素液とした。基質である A M A R A P e p t i d e (S i g n a l C h e m 社製) を終濃度 200 μM (S I K 1、2) もしくは 100 μM (S I K 3)、A T P (P r o m e g a 社製) を終濃度 1 mM、塩化マグネシウムを終濃度 5 mM となるように反応バッファーで調製し、基質液とした。酵素液、基質液および D M S O に

溶解した各濃度の試験化合物を混和して、室温で2時間反応させた。反応後、ADP-Glo™ Reagent (Promega社製)を添加し、室温で30分間反応させた後、ADP-Glo™ Max Detection Reagent (Promega社製)を添加し、室温で30分間反応させた。PHERAstar FSX (BMG LABTECH社製)を用いてルシフェラーゼ反応による発光を測定した。

阻害率(%)は、 $\% \text{Inhibition} = \{1 - (\text{サンプルの発光値} - \text{ブランク(酵素液なし)の発光値}) / (\text{コントロール(DMSOのみ)の発光値} - \text{ブランクの発光値})\} \times 100$ により算出した。IC₅₀値は16点での濃度反応性試験から算出した。結果を、下記表1及び表2に示す。

[0487] <実験結果>

[表1-1]

実施例番号	S I K 1 I C ₅₀ (nM)	S I K 2 I C ₅₀ (nM)	S I K 3 I C ₅₀ (nM)
実施例 1	5 . 9	2 . 1	2 . 2
実施例 2	1 9 . 8	8 . 3	7 . 8
実施例 3	7 . 6	4 . 5	2 . 3
実施例 4	5 . 0	8 . 9	1 1 . 5
実施例 5	1 0 . 8	5 . 0	7 . 6
実施例 6	2 . 8	7 . 1	8 . 4
実施例 7	1 7 . 1	1 6 . 2	1 2 . 4
実施例 8	7 . 2	9 . 7	5 . 8
実施例 9	1 6 . 2	1 2 . 2	1 0 . 0
実施例 1 0	1 3 . 8	7 . 3	6 . 3
実施例 1 1	9 . 8	1 2 . 3	2 . 4
実施例 1 2	1 2 . 4	7 . 0	7 . 0
実施例 1 3	4 . 6	7 . 2	3 . 8
実施例 1 4	3 . 6	8 . 8	2 . 4
実施例 1 5	9 . 2	1 0 . 3	1 . 4
実施例 1 6	8 . 7	1 3 . 8	3 . 2
実施例 1 7	5 . 4	8 . 5	7 . 1
実施例 1 8	1 . 4	3 . 1	7 . 0
実施例 1 9	2 . 5	1 . 3	8 . 7
実施例 2 0	4 . 4	5 . 8	1 3 . 7
実施例 2 1	1 6 . 9	5 . 6	4 . 0
実施例 2 2	2 . 0	3 . 2	7 . 7
実施例 2 3	2 . 1	2 . 5	5 . 0
実施例 2 4	6 . 6	6 . 5	1 1 . 8
実施例 2 5	9 . 6	1 0 . 5	1 2 . 8
実施例 2 6	7 . 1	4 . 3	1 1 . 2
実施例 2 7	1 3 . 7	1 2 . 7	1 6 . 0
実施例 2 8	7 . 3	4 . 7	1 3 . 6
実施例 2 9	8 . 6	1 0 . 3	1 3 . 2
実施例 3 0	5 . 1	6 . 6	3 . 6
実施例 3 1	3 . 7	3 . 3	7 . 8
実施例 3 2	5 . 0	4 . 5	8 . 9
実施例 3 3	4 . 6	2 . 6	8 . 5
実施例 3 4	0 . 4	1 . 0	2 . 9
実施例 3 5	1 . 9	3 . 0	1 2 . 9

[表1-2]

実施例番号	S I K 1 I C 5 0 (nM)	S I K 2 I C 5 0 (nM)	S I K 3 I C 5 0 (nM)
実施例 3 6	1 2 . 5	1 5 . 4	1 0 . 2
実施例 3 7	7 . 9	8 . 3	1 2 . 9
実施例 3 8	1 6 . 8	1 3 . 8	1 0 . 1
実施例 3 9	1 6 . 2	1 8 . 2	9 . 4
実施例 4 0	4 . 9	3 . 7	2 . 1
実施例 4 1	1 . 3	7 . 6	5 . 3
実施例 4 2	2 . 0	1 2 . 8	1 0 . 5
実施例 4 3	2 . 4	1 9 . 7	2 0 . 0
実施例 4 4	6 . 7	8 . 4	1 5 . 5
実施例 4 5	1 8 . 9	8 . 6	9 . 4
実施例 4 6	1 4 . 7	5 . 3	7 . 2
実施例 4 7	9 . 0	1 6 . 2	1 9 . 2
実施例 4 8	3 . 5	1 0 . 6	1 1 . 2
実施例 4 9	3 . 9	1 1 . 2	9 . 7
実施例 5 0	6 . 8	5 . 0	1 7 . 1
実施例 5 1	8 . 6	8 . 9	1 4 . 1
実施例 5 2	6 . 2	6 . 0	9 . 2
実施例 5 3	9 . 1	7 . 3	1 3 . 6
実施例 5 4	1 0 . 1	3 . 2	5 . 1
実施例 5 5	1 0 . 4	3 . 5	2 . 4
実施例 5 6	2 0 . 0	1 6 . 1	1 1 . 8
実施例 5 7	1 6 . 0	1 0 . 0	9 . 2
実施例 5 8	1 3 . 7	6 . 7	6 . 3
実施例 5 9	1 4 . 1	3 . 8	6 . 6
実施例 6 0	6 . 9	4 . 8	4 . 9
実施例 6 1	4 . 7	7 . 4	7 . 4
実施例 6 2	7 . 9	3 . 9	1 0 . 4
実施例 6 3	7 . 5	4 . 3	9 . 7
実施例 6 4	8 . 6	9 . 0	1 5 . 8
実施例 6 5	9 . 6	5 . 6	3 . 0
実施例 6 6	1 1 . 4	1 4 . 1	5 . 7
実施例 6 7	8 . 5	1 2 . 7	4 . 8
実施例 6 8	9 . 4	1 4 . 2	2 . 5
実施例 6 9	8 . 3	1 0 . 9	2 . 0
実施例 7 0	1 5 . 3	1 1 . 2	3 . 7
実施例 7 1	3 . 0	6 . 1	6 . 8

[表1-3]

実施例番号	S I K 1 I C 5 0 (nM)	S I K 2 I C 5 0 (nM)	S I K 3 I C 5 0 (nM)
実施例 7 2	3 . 9	5 . 6	5 . 6
実施例 7 3	1 7 . 4	3 . 8	6 . 5
実施例 7 4	8 . 4	2 . 6	6 . 1
実施例 7 5	1 4 . 8	2 . 7	1 3 . 3
実施例 7 6	1 7 . 6	5 . 3	1 1 . 7
実施例 7 7	1 1 . 8	5 . 2	1 0 . 1
実施例 7 8	1 2 . 6	5 . 4	6 . 7
実施例 7 9	1 2 . 5	6 . 8	8 . 1
実施例 8 0	1 6 . 5	8 . 7	1 0 . 1
実施例 8 1	1 3 . 3	7 . 3	1 0 . 6
実施例 8 2	1 6 . 0	7 . 5	1 6 . 7
実施例 8 3	1 0 . 5	8 . 1	1 0 . 2
実施例 8 4	1 3 . 6	1 1 . 0	1 2 . 5
実施例 8 5	9 . 9	7 . 1	8 . 6
実施例 8 6	1 3 . 7	1 3 . 1	1 9 . 4
実施例 8 7	1 8 . 5	1 4 . 6	4 . 3
実施例 8 8	7 . 4	4 . 5	5 . 3
実施例 8 9	1 1 . 0	1 2 . 0	2 . 3
実施例 9 0	1 7 . 8	1 0 . 4	7 . 9
実施例 9 1	1 7 . 5	1 0 . 1	7 . 3
実施例 9 2	1 7 . 0	1 0 . 9	1 0 . 2
実施例 9 3	1 9 . 8	1 3 . 5	5 . 9
実施例 9 4	6 . 7	5 . 0	2 . 3
実施例 9 5	1 6 . 0	1 3 . 3	5 . 7
実施例 9 6	1 4 . 0	3 . 9	5 . 0
実施例 9 7	1 5 . 3	7 . 4	6 . 1
実施例 9 8	1 7 . 9	1 0 . 5	1 0 . 3
実施例 9 9	1 9 . 2	5 . 0	4 . 9
実施例 1 0 0	1 5 . 5	7 . 3	5 . 7
実施例 1 0 1	1 5 . 0	5 . 8	1 2 . 0
実施例 1 0 2	1 9 . 2	5 . 3	5 . 1
実施例 1 0 3	4 . 4	1 . 6	4 . 8
実施例 1 0 4	6 . 4	1 . 8	4 . 8
実施例 1 0 5	1 0 . 0	3 . 4	8 . 1
実施例 1 0 6	8 . 0	3 . 1	6 . 8
実施例 1 0 7	8 . 3	4 . 0	8 . 0

[表1-4]

実施例番号	S I K 1 I C ₅₀ (nM)	S I K 2 I C ₅₀ (nM)	S I K 3 I C ₅₀ (nM)
実施例 1 0 8	1 6 . 8	6 . 5	2 . 4
実施例 1 0 9	1 8 . 0	1 8 . 1	2 . 3
実施例 1 1 0	6 . 5	3 . 2	1 . 7
実施例 1 1 1	6 . 2	1 . 7	1 . 7
実施例 1 1 2	1 6 . 6	1 3 . 7	3 . 0
実施例 1 1 3	1 9 . 7	1 5 . 6	2 . 7
実施例 1 1 4	1 2 . 6	4 . 1	0 . 7
実施例 1 1 5	9 . 4	2 . 4	< 0 . 6
実施例 1 1 6	1 6 . 1	5 . 8	1 . 1
実施例 1 1 7	1 2 . 5	9 . 3	1 . 0
実施例 1 1 8	5 . 3	1 . 0	0 . 6
実施例 1 1 9	3 . 9	2 . 6	0 . 7
実施例 1 2 0	7 . 8	3 . 5	0 . 7
実施例 1 2 1	9 . 5	4 . 8	1 . 1
実施例 1 2 2	1 5 . 8	7 . 9	4 . 4
実施例 1 2 3	4 . 4	1 . 7	0 . 6
実施例 1 2 4	8 . 0	1 . 1	1 . 6
実施例 1 2 5	1 1 . 5	1 . 8	2 . 9
実施例 1 2 6	7 . 3	1 . 5	5 . 1
実施例 1 2 7	6 . 9	1 . 3	7 . 6
実施例 1 2 8	8 . 2	1 . 0	6 . 6
実施例 1 2 9	5 . 1	0 . 9	6 . 6
実施例 1 3 0	1 6 . 9	2 . 1	1 6 . 8
実施例 1 3 1	1 2 . 2	4 . 5	1 6 . 3
実施例 1 3 2	1 6 . 1	4 . 0	5 . 8
実施例 1 3 3	1 3 . 6	2 . 1	4 . 9
実施例 1 3 4	1 3 . 6	3 . 3	5 . 7
実施例 1 3 5	1 7 . 2	6 . 2	5 . 9
実施例 1 3 6	7 . 6	3 . 4	1 3 . 4
実施例 1 3 7	1 1 . 6	5 . 8	4 . 7
実施例 1 3 8	1 6 . 9	7 . 2	6 . 6
実施例 1 3 9	9 . 0	8 . 6	1 2 . 8
実施例 1 4 0	7 . 8	1 2 . 3	1 0 . 3
実施例 1 4 1	1 7 . 6	2 . 0	2 . 7
実施例 1 4 2	1 6 . 2	1 . 9	2 . 7
実施例 1 4 3	1 0 . 5	2 . 2	8 . 6

[表1-5]

実施例番号	S I K 1 I C ₅₀ (nM)	S I K 2 I C ₅₀ (nM)	S I K 3 I C ₅₀ (nM)
実施例 1 4 4	1 0 . 1	3 . 7	7 . 8
実施例 1 4 5	1 0 . 3	1 . 8	1 9 . 1
実施例 1 4 6	1 2 . 6	3 . 6	7 . 8
実施例 1 4 7	6 . 3	3 . 2	1 3 . 4
実施例 1 4 8	6 . 0	1 . 3	1 . 1
実施例 1 4 9	1 0 . 4	1 . 3	1 . 6
実施例 1 5 0	1 0 . 2	2 . 4	1 . 3
実施例 1 5 1	9 . 8	3 . 5	1 4 . 2
実施例 1 5 2	7 . 2	3 . 4	1 4 . 4
実施例 1 5 3	8 . 5	1 . 8	2 . 7
実施例 1 5 4	7 . 6	1 . 2	9 . 5
実施例 1 5 5	7 . 4	1 . 5	5 . 5
実施例 1 5 6	4 . 3	0 . 7	2 . 6
実施例 1 5 7	5 . 1	1 . 0	7 . 9
実施例 1 5 8	1 1 . 7	2 . 2	3 . 6
実施例 1 5 9	1 3 . 8	2 . 8	4 . 6
実施例 1 6 0	7 . 5	1 . 0	3 . 0
実施例 1 6 1	5 . 6	1 . 3	1 0 . 0
実施例 1 6 2	8 . 1	2 . 5	3 . 2
実施例 1 6 3	5 . 1	1 . 4	1 1 . 6
実施例 1 6 4	7 . 1	2 . 0	1 9 . 7
実施例 1 6 5	5 . 2	1 . 5	6 . 8
実施例 1 6 6	1 1 . 9	3 . 1	9 . 6
実施例 1 6 7	8 . 5	1 . 7	4 . 1
実施例 1 6 8	6 . 8	1 . 4	2 . 7
実施例 1 6 9	8 . 1	1 . 9	3 . 4
実施例 1 7 0	8 . 5	1 . 7	4 . 3
実施例 1 7 1	9 . 1	2 . 3	4 . 7

[表1-6]

実施例番号	S I K 1 I C ₅₀ (nM)	S I K 2 I C ₅₀ (nM)	S I K 3 I C ₅₀ (nM)
実施例 1 7 2	1 9 . 5	7 . 8	7 . 0
実施例 1 7 3	7 . 5	2 . 1	3 . 5
実施例 1 7 4	8 . 6	2 . 3	2 . 6
実施例 1 7 5	7 . 5	2 . 9	7 . 2
実施例 1 7 6	1 1 . 0	5 . 9	1 1 . 9
実施例 1 7 7	5 . 4	3 . 1	1 0 . 1
実施例 1 7 8	1 0 . 1	4 . 7	1 5 . 6
実施例 1 7 9	5 . 7	2 . 0	6 . 1
実施例 1 8 0	1 3 . 2	5 . 1	1 2 . 4
実施例 1 8 1	1 9 . 4	6 . 1	3 . 5
実施例 1 8 2	6 . 4	2 . 5	2 . 0

[0488] [表2]

比較例番号	S I K 1 I C ₅₀ (nM)	S I K 2 I C ₅₀ (nM)	S I K 3 I C ₅₀ (nM)
比較例 1	1 4 5 . 7	1 0 . 8	5 . 5
比較例 2	1 0 0 3 . 7	8 6 . 4	3 9 . 7
比較例 3	3 9 8 . 0	2 2 . 7	6 . 5
比較例 4	7 9 1 4 . 1	2 8 7 . 3	7 5 . 0
比較例 5	> 1 0 0 0 0 . 0	5 4 8 2 . 5	5 2 . 2
比較例 6	5 2 2 4 . 3	1 0 2 . 5	4 2 . 0
比較例 7	7 6 0 0 . 8	3 6 9 . 1	1 9 7 . 5
比較例 8	> 1 0 0 0 0 . 0	6 8 3 . 4	8 8 6 . 8

[0489] 実験例 2 L P S 刺激したヒト単球における T N F - α 産生阻害試験

<実験方法>

(1) ヒト末梢血由来単核球由来単球の単離

実施例 1 0 6 の化合物を試験化合物として用いた。

ヒト単球は、凍結保存したヒト末梢血由来単核球（ロンザ社製）を 3 7 °C で融解し、C D 1 4 M i c r o B e a d s （ミルテニーバイオテック社製）を用いて単離した。単離したヒト単球を培養培地（R P M I 1 6 4 0、1

0% FBS、ペニシリン、ストレプトマイシン) に混和し、DMSO に溶解した各濃度の試験化合物を添加して 37℃、30 分間培養した。培養後、リポポリサッカライド (LPS ; シグマオールドリッチ社製) を終濃度 100 ng/mL となるように添加し、37℃、4 時間培養した。培養後、上清を回収し -80℃ で凍結保存した。上清中 TNF-α 産生量は、凍結保存した上清を融解し、CBA Human TNF Flex Set (BD Bioscience 社製) を用いて測定した。

阻害率 (%) は、 $\% Inhibition = \{1 - (\text{サンプルの TNF-}\alpha \text{ 産生量} - \text{無刺激 (DMSO 添加、LPS 刺激なし) の TNF-}\alpha \text{ 産生量}) / (\text{コントロール (DMSO 添加、LPS 刺激あり) の TNF-}\alpha \text{ 産生量} - \text{無刺激 (DMSO 添加、LPS 刺激なし) の TNF-}\alpha \text{ 産生量})\} \times 100$ により算出した。IC50 値は 4 点での濃度反応性試験から算出した。結果を、下記表 3 に示す。

[0490] [表3]

実施例	IC50 (μM)
106	0.019

[0491] 実験例 3 LPS 刺激したマウス血清における TNF-α 上昇阻害試験

<実験方法>

実施例 106 の化合物を試験化合物として用いた。

6 週齢の雄性 BALB/c マウスに 0.5% メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した各濃度の試験化合物 (10 mL/kg) を経口投与した。30 分後に LPS (シグマオールドリッチ社製) 20 μg を腹腔内投与し、1.5 時間後に下大静脈より採血を行い、血清を得た。血清中 TNF-α 産生量は、CBA Human TNF Flex Set (BD Bioscience 社製) を用いて測定した。

阻害率 (%) は、 $\% Inhibition = \{1 - (\text{サンプルの TNF-}\alpha \text{ 産生量} - \text{無刺激 (MC 投与、LPS 刺激なし) の TNF-}\alpha \text{ 産生量}) / (\text{コントロール (MC 投与、LPS 刺激あり) の TNF-}\alpha \text{ 産生量} - \text{無刺激 (MC 投与、LPS 刺激なし) の TNF-}\alpha \text{ 産生量})\} \times 100$ により算出した。

）／（コントロール（MC投与、LPS刺激あり）のTNF- α 産生量平均値－無刺激（MC投与、LPS刺激なし）のTNF- α 産生量平均値））}
×100により算出した。結果を、下記表4に示す。

[0492] ＜実験結果＞

上記の結果、投与量1mg/kgにおいて、実施例の化合物は下表4に示す血清中TNF- α 上昇阻害率を示した。

[0493] [表4]

実施例	TNF- α 上昇阻害率 (1mg/kg; %)
106	47.2**

** ; p < 0.01 対 LPS投与群

[0494] 実験例4 ダンシルグルタチオンとの結合試験

＜評価方法＞

上記実施例の化合物を被験化合物として用いた。

ヒト肝ミクロソーム溶液と被験化合物、酸化代謝酵素の補酵素である還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、及び求核捕捉剤グルタチオンに蛍光官能基を結合したダンシルグルタチオン（dGSH）を混合し、37℃で一定時間反応させた。反応液を前処理精製し、蛍光検出器を接続した液体クロマトグラフ装置に注入し、被験化合物及びその代謝物とダンシルグルタチオンの結合体を検出した。

[0495] ＜評価結果＞

被験化合物及びその代謝物とダンシルグルタチオンの結合量の総和を求めた。結果（pmol/h/mg）を表5に示す。なお表中、N.D.は不検出であることを示す。

[0496]

[表5-1]

表 5 : d G S H の結果

実施例番号	d G S H	実施例番号	d G S H
実施例 1	2 1 3 8	実施例 7	N. D.
実施例 9	N. D.	実施例 1 0	1 1 2
実施例 1 1	N. D.	実施例 1 2	1 6 1
実施例 1 3	N. D.	実施例 1 5	N. D.
実施例 1 7	N. D.	実施例 2 1	1 0 5 2
実施例 2 3	8 5	実施例 2 5	N. D.
実施例 2 8	N. D.	実施例 3 4	N. D.
実施例 5 2	N. D.	実施例 5 4	N. D.
実施例 5 5	7 1 5	実施例 5 6	4 6
実施例 5 7	8 2	実施例 5 8	1 1 3
実施例 5 9	3 8 1 1	実施例 6 3	N. D.
実施例 6 4	N. D.	実施例 7 3	N. D.
実施例 7 5	1 3 1 9	実施例 7 6	5 2
実施例 8 4	5 9	実施例 8 5	4 1
実施例 8 7	N. D.	実施例 8 8	8 0
実施例 8 9	2 4	実施例 9 1	N. D.
実施例 9 2	7 1 6	実施例 9 4	2 2 7
実施例 9 5	1 5 6	実施例 9 6	N. D.
実施例 9 7	N. D.	実施例 1 0 2	N. D.
実施例 1 0 5	1 2 2	実施例 1 0 6	3 8
実施例 1 0 9	N. D.	実施例 1 1 0	4 6
実施例 1 1 1	2 0 8	実施例 1 1 2	N. D.
実施例 1 1 3	N. D.	実施例 1 1 4	1 8 1
実施例 1 1 5	9 0	実施例 1 1 6	N. D.
実施例 1 1 7	5 1	実施例 1 1 7	5 1
実施例 1 1 8	1 2 7	実施例 1 2 0	N. D.
実施例 1 2 2	N. D.	実施例 1 2 3	3 9 5
実施例 1 2 4	2 1 3	実施例 1 2 5	N. D.
実施例 1 2 6	1 6 5	実施例 1 2 7	1 4 6
実施例 1 2 8	6 3	実施例 1 2 9	1 9 0 0 2
実施例 1 3 0	N. D.	実施例 1 3 1	N. D.
実施例 1 3 2	N. D.	実施例 1 3 3	N. D.
実施例 1 3 4	N. D.	実施例 1 3 5	N. D.
実施例 1 3 6	N. D.	実施例 1 3 7	N. D.

[表5-2]

実施例番号	d G S H	実施例番号	d G S H
実施例 1 3 8	N. D.	実施例 1 3 9	1 7 2 2 2
実施例 1 4 0	1 3 7 4 4	実施例 1 4 1	N. D.
実施例 1 4 2	N. D.	実施例 1 4 3	1 6 5 0 0
実施例 1 4 5	2 6 5	実施例 1 4 8	N. D.
実施例 1 4 9	N. D.	実施例 1 5 0	N. D.
実施例 1 5 3	5 3 6	実施例 1 5 4	N. D.
実施例 1 5 5	N. D.	実施例 1 5 6	4 7 8
実施例 1 5 7	6 7 9	実施例 1 5 8	N. D.
実施例 1 5 9	N. D.	実施例 1 6 2	6 0 9 9
実施例 1 6 3	2 3 1 ~ 3 6 7	実施例 1 6 4	1 1 8 0
実施例 1 6 5	N. D.	実施例 1 6 6	1 3 2
実施例 1 6 7	1 1 0	実施例 1 6 9	6 9
実施例 1 7 0	4 2 2	実施例 1 7 2	N. D.
実施例 1 7 3	N. D.	実施例 1 7 4	N. D.
実施例 1 7 5	N. D.	実施例 1 7 6	N. D.
実施例 1 7 7	N. D.	実施例 1 7 9	N. D.
実施例 1 8 1	6 5	実施例 1 8 2	N. D.

[0497] 反応性代謝物の生成が知られている対照化合物（トログリタゾン）の測定結果を表 6 に示す。

[0498] [表6]

表 6 : d G S Hの結果

化合物名	d G S H (pmol/h/mg)
トログリタゾン	2 9 3 5 ~ 3 9 5 2

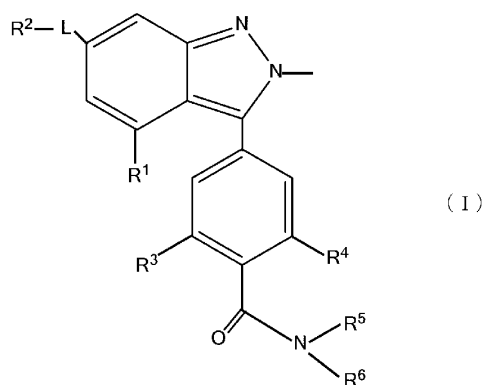
[0499] 日本国特許出願 2 0 2 3 - 0 8 5 5 8 5 号（出願日：2 0 2 3 年 5 月 2 4 日）の開示はその全体が参照により本明細書に取り込まれる。

本明細書に記載された全ての文献、特許出願、および技術規格は、個々の文献、特許出願、および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書に参照により取り込まれる。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) :

[化376]



[式中、

R^1 は、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、又は R^{1a} から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

ここで、 R^{1a} は、ハロゲン原子；シアノ基、ハロゲン原子、及び C_{1-4} アルキル基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい5又は6員の単環式芳香族複素環基；4員の単環式脂肪族複素環基；ヒドロキシル基； C_{3-4} シクロアルキル基；及びフェニル基であり、

L は、単結合、 C_{1-4} アルキレン基又は C_{2-4} アルケニレン基であり、

R^2 は、 R^{2a} で置換されていてもよい、5員の単環式芳香族複素環基であり、

ここで、 R^{2a} は、 R^{2b} から独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基、又は5員の単環式脂肪族複素環基であり、

ここで、 R^{2b} は、ヒドロキシル基；ヒドロキシル基で置換されていてもよい C_{3-4} シクロアルキル基；ハロゲン原子； C_{1-}

R^4 アルコキシ基；ハロゲン原子及びオキソ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい4～6員の単環式脂肪族複素環基；オキソ基；1～2個の C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；フェニル基；5員の単環式芳香族複素環基；及び C_{1-4} アルキルスルホニル基であり、

R^3 は、水素原子、又は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

R^4 は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

R^5 は、水素原子であり、

R^6 は、水素原子；ハロシクロプロピル基で置換されている C_{1-4} アルキル基；又は1～2個のハロゲン原子で置換されているシクロプロピル基であるか、あるいは

R^5 と R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環（ここで、該アゼチジン環は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシル基、1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、及びアミノ基からなる群より独立して選択される1～2個の置換基で置換されている）を形成するか、あるいは、

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環（ここで、該環は、1～2個の C_{1-4} アルキル基で置換されている）を形成する]

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項2]

R^1 が、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、又は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

L が、単結合であり、

R^2 が、置換基 $R^{2b'}$ で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基であり、当該置換基 $R^{2b'}$ は、ヒドロキシル基、1～3個のハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、及びヒドロキシル基置換シクロブチル基からなる群より独立して選択され、

R^3 が、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

R^4 が、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基であり、

R^5 が、水素原子であり、

R^6 が、水素原子；ハロシクロプロピル基で置換されている C_{1-4} アルキル基；又は1～2個のハロゲン原子で置換されているシクロプロピル基であるか、あるいは

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒に、テトラヒドロイソキノリンー1-オン環（ここで、該環の4位は、1～2個の C_{1-4} アルキル基で置換されている）を形成する、

請求項1に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項3]

R^1 が、シアノ基、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-2} アルキル基、又は1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-2} アルコキシ基であり、

Lが、単結合であり、

R^2 が、置換基 $R^{2b''}$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基であり、当該置換基 $R^{2b''}$ は、ヒドロキシル基、1～3個のフッ素原子、メトキシ基、及びヒドロキシル基置換シクロブチル基からなる群より独立して選択され、

R^3 が、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ基であり、

R^4 が、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいメトキシ基であり、

R^5 が、水素原子であり、

R^6 が、水素原子；フルオロシクロプロピル基で置換されているメチル基；又は1～2個のフッ素原子で置換されているシクロプロピル基であるか、あるいは

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロイソキノリンー1-オン環（ここで、該環の4位は、1～2個のメチル基で置換されている）を形成する、

請求項2に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項4]

R^1 が、シアノ基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、又は $-\text{OC}_2\text{H}_5$ である、

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項5]

R^2-L が、

[化377]

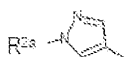


[化378]



、又は

[化379]



であり、ここで、 R^{2a} が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、又は3-ヒドロキシシクロブチルメチル基である、

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項6]

R^3 が、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCHF}_2$ である、

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項7] R^4 が、 $-OCH_3$ 、又は $-OCHF_2$ であり、
 R^5 が、水素原子であり、
 R^6 が、水素原子、

[化380]



又は

[化381]



であるか、あるいは

R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒に、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環（ここで、該環の 4 位は、1 個の $-CH_3$ で置換されている）を形成する、

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項8] R^1 が、シアノ基、 $-CHF_2$ 、又は $-OCHF_2$ 、又は $-OC_2H_5$ であり、

R^2-L が、

[化382]

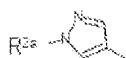


[化383]



、又は

[化384]



であり、ここで、 R^{2a} が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、又は3-ヒドロキシシクロブチルメチル基であり、

R^3 が、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCHF}_2$ であり、

R^4 が、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCHF}_2$ であり、

R^5 が、水素原子であり、

R^6 が、水素原子、

[化385]



又は

[化386]



であるか、あるいは

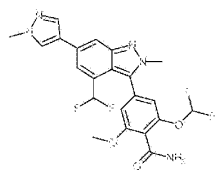
R^4 と R^6 は、 R^4 が結合しているベンゼン環と一緒にあって、テトラヒドロイソキノリン-1-オン環（ここで、該環の4位は、1個の $-\text{CH}_3$ で置換されている）を形成する、

請求項3に記載の化合物又はその薬理的に許容できる塩。

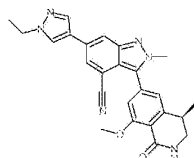
[請求項9]

以下：

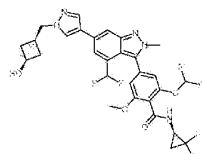
[化387-1]



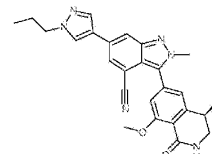
、



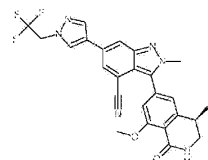
又はそのエナンチオマー、



及びその立体異性体混合物、

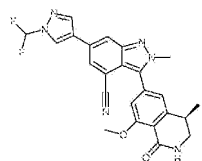


又はそのエ

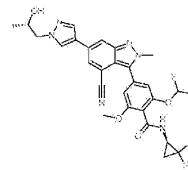


ナンチオマー、

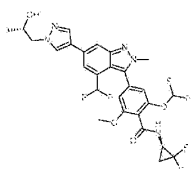
又はそのエナンチオマー、



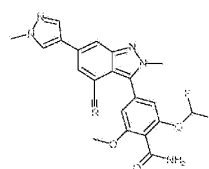
又はそのエナンチオマー、



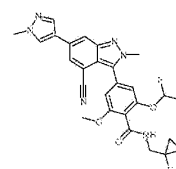
、



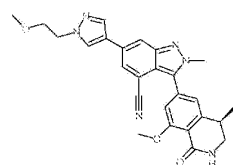
、



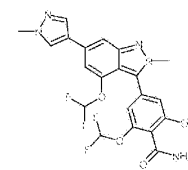
、



、

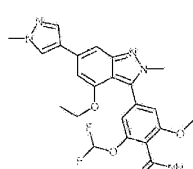


又はそのエナンチオマー、

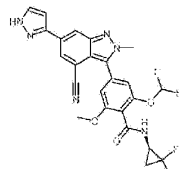


、

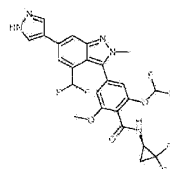
[化387-2]



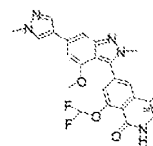
、



、



、及び



からなる群より選択される化合物又はその薬理的に許容できる塩。

[請求項10] 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

[請求項11] 塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項12] 炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、TNF- α 、インターフェロン、IL-6、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに異常血管新生関連疾患から選択される疾患の予防又は治療剤である、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項13] 関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、一型糖尿病、二型糖尿病、膵炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス腎炎、抗リン脂質抗体症候群、慢性腎障害、急性腎障害、サルコイドーシス、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小血管炎、結節性多発動脈炎、川崎病、高安血管炎、巨細胞動脈炎、特発性炎症性筋疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎、封入体筋炎）、IgG4関連疾患、若年性スティル病、骨盤内炎症性疾患、乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、再発性多発軟骨炎、混合性結合組織病、移植片対宿主病、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、骨髄線維症、多発性硬化症、脳梗塞、虚血性脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、

うつ病、発達性てんかん、メニエール病、ナルコレプシー、マクロファージ活性化症候群、敗血症、肺高血圧症、脂質異常症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、骨粗鬆症、骨折、骨肉腫、心不全、肥大性心筋症、アテローム性動脈硬化症、女性妊娠症、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、悪性リンパ腫、白血病、多発骨髄腫、肺がん、環状肉芽腫、食道がん、大腸がん、膵がん、胃がん、肝細胞がん、メラノーマ、及び続発性血球貪食性リンパ組織球症から選択される疾患の予防又は治療剤である、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項14] 関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、乾癬、膿疱性乾癬、ベーチェット病、卵巣がん、及び急性骨髄性白血病から選択される疾患の予防又は治療剤である、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項15] 関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、膿疱性乾癬、及びベーチェット病から選択される疾患の予防又は治療剤である、請求項10に記載の医薬組成物。

[請求項16] 塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、あるいはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項17] 炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、TNF- α 、インターフェロン、IL-6、IL-12、及び/もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び/もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに異常血管新生関連疾患から選択される疾患の予防又は治療に使用

される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項18]

関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、一型糖尿病、二型糖尿病、膵炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス腎炎、抗リン脂質抗体症候群、慢性腎障害、急性腎障害、サルコイドーシス、全身性強皮症、限局性強皮症、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小血管炎、結節性多発動脈炎、川崎病、高安血管炎、巨細胞動脈炎、特発性炎症性筋疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎、封入体筋炎）、IgG4関連疾患、若年性ステイル病、骨盤内炎症性疾患、乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、再発性多発軟骨炎、混合性結合組織病、移植片対宿主病、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、骨髓線維症、多発性硬化症、脳梗塞、虚血性脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、発達性てんかん、メニエール病、ナルコレプシー、マクロファージ活性化症候群、敗血症、肺高血圧症、脂質異常症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、骨粗鬆症、骨折、骨肉腫、心不全、肥大性心筋症、アテローム性動脈硬化症、女性妊娠症、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、悪性リンパ腫、白血病、多発骨髄腫、肺がん、環状肉芽腫、食道がん、大腸がん、膵がん、胃がん、肝細胞がん、メラノーマ、及び続発性血球貪食性リンパ組織球症から選択される疾患の予防又は治療に使用される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項19]

関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、乾癬、膿疱

性乾癬、ベーチェット病、卵巣がん、及び急性骨髄性白血病から選択される疾患の予防又は治療に使用される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項20] 関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、膿疱性乾癬、及びベーチェット病から選択される疾患の予防又は治療に使用される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項21] 治療上有効な量の、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、塩誘導性キナーゼ（S I K）阻害により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療方法。

[請求項22] 治療上有効な量の、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、線維性疾患、移植拒絶反応、軟骨代謝回転の障害を伴う疾患、先天性軟骨奇形、骨代謝回転の障害を伴う疾患、TNF- α 、インターフェロン、IL-6、IL-12、及び／もしくはIL-23の過剰分泌に関連する疾患、呼吸器疾患、内分泌及び／もしくは代謝性疾患、心血管系疾患、皮膚疾患、並びに異常血管新生関連疾患から選択される疾患の予防又は治療方法。

[請求項23] 治療上有効な量の、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、一型糖尿病、二型糖尿病、膵炎、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス腎炎、抗リン脂質抗体症候群、慢性腎障害、急性腎障害、サルコイドーシス、全

身性強皮症、限局性強皮症、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎、免疫複合体性小血管炎、結節性多発動脈炎、川崎病、高安血管炎、巨細胞動脈炎、特発性炎症性筋疾患（多発性筋炎・皮膚筋炎、封入体筋炎）、IgG4関連疾患、若年性スティル病、骨盤内炎症性疾患、乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、再発性多発軟骨炎、混合性結合組織病、移植片対宿主病、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、骨髄線維症、多発性硬化症、脳梗塞、虚血性脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、発達性てんかん、メニエール病、ナルコレプシー、マクロファージ活性化症候群、敗血症、肺高血圧症、脂質異常症、ベーチェット病、ブドウ膜炎、骨粗鬆症、骨折、骨肉腫、心不全、肥大性心筋症、アテローム性動脈硬化症、女性妊娠症、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、悪性リンパ腫、白血病、多発骨髄腫、肺がん、環状肉芽腫、食道がん、大腸がん、膵がん、胃がん、肝細胞がん、メラノーマ、及び続発性血球貪食性リンパ組織球症から選択される疾患の予防又は治療方法。

[請求項24] 治療上有効な量の、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、乾癬、膿疱性乾癬、ベーチェット病、卵巣がん、及び急性骨髄性白血病から選択される疾患の予防又は治療方法。

[請求項25] 治療上有効な量の、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することを含む、関節リウマチ、変形性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、膿疱性乾癬、及びベーチェット病から選択される疾患の予防又は治療方法。