

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7382348号  
(P7382348)

(45)発行日 令和5年11月16日(2023.11.16)

(24)登録日 令和5年11月8日(2023.11.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 Z
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	C S P

請求項の数 31 (全204頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-564046(P2020-564046)  
 (86)(22)出願日 平成31年2月5日(2019.2.5)  
 (65)公表番号 特表2021-512954(P2021-512954 A)  
 (43)公表日 令和3年5月20日(2021.5.20)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/016705  
 (87)国際公開番号 WO2019/156987  
 (87)国際公開日 令和1年8月15日(2019.8.15)  
 審査請求日 令和4年2月4日(2022.2.4)  
 (31)優先権主張番号 62/793,260  
 (32)優先日 平成31年1月16日(2019.1.16)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 62/626,739  
 (32)優先日 平成30年2月6日(2018.2.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 520292006  
 アイディアヤ バイオサイエンシーズ,  
 インコーポレイティド  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4  
 0 8 0, サウス サンフランシスコ, シ  
 ョアライン コート 7 0 0 0, スイート  
 3 5 0  
 (74)代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74)代理人 100123582  
 弁理士 三橋 真二  
 (74)代理人 100117019  
 弁理士 渡辺 陽一  
 (74)代理人 100141977  
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

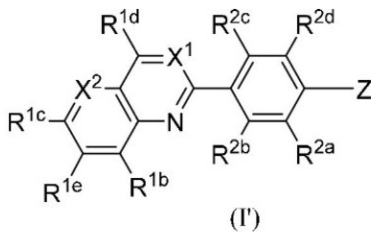
(54)【発明の名称】 A h R モジュレータ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I')

【化1】



10

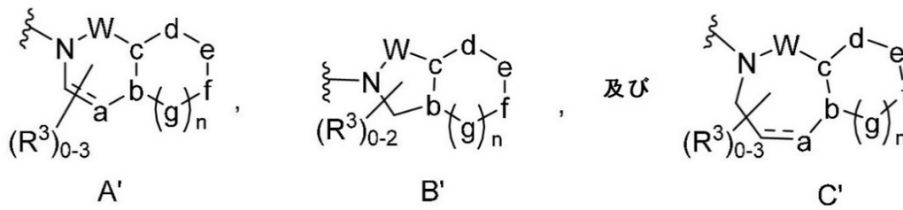
(式中、

環頂点のX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>の各々は、独立してC(R<sup>1a</sup>)及びNからなる群から選択され；

Zは、

20

## 【化2】



10

からなる群から選択され、

ここで、

破線が付された結合は単結合または二重結合であり；

nは0又は1であり；

Wは-C(O)-又は-SO<sub>2</sub>-であり；

環頂点a、b、c、d、e、f、及びgの各々は独立してO、S、N、C(R<sup>4</sup>)及びN(R<sup>4</sup>)からなる群から選択され、かつ環頂点間の結合は独立して単結合または二重結合であり；

各R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>及びR<sup>1e</sup>は、独立して水素、重水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、及び-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>からなる群から選択され；ここで、各R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は独立して水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル及びC<sub>1-8</sub>ハロアルキルから選択されるか、または同じ窒素原子に結合している場合、その窒素原子と結合して環員としてN、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>から選択される0~2個の追加のヘテロ原子を有する4、5または6員環を形成することができ；各R<sup>c</sup>は、独立してC<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>重水素アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、及びC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>の脂肪族および環状部分は、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ及びカルボン酸基で更に置換することができ；

20

各R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>2d</sup>は、独立して水素、重水素、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>重水素アルキル、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>重水素アルコキシ及びC<sub>1-3</sub>ハロアルコキシからなる群から選択され；

30

R<sup>3</sup>は、水素、重水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>重水素アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキレン-OR<sup>d</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレン-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレン-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレン-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレン-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、及びC<sub>1-3</sub>アルキレン-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>からなる群から選択され；

各R<sup>4</sup>は、独立して水素、ハロゲン、-CN、-R<sup>f</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OR<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-CN、-X<sup>a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-OR<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、及び-X<sup>a</sup>-OP(O)(OH)<sub>2</sub>からなる群から選択され；ここで、各X<sup>a</sup>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキレンであり；かつ、

40

各R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>は独立して水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、及びC<sub>1-8</sub>ハロアルキルから選択されるか、または同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と結合して(i) N、O、C(O)、S、SO又はSO<sub>2</sub>から選択される0~3の追加のヘテロ原子を環員として有する4、5、または6員環又は(ii)スピロヘテロシクロアルキル環のいずれかを形成でき；

各R<sup>f</sup>は、独立してC<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>重水素アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5又は6員ヘテロアリアルからなる群から選択され；

ここで、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>の脂肪族および環状部分は、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラゾリル、及びカルボン酸基で更に置換することができる)

50

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は水和物。

【請求項 2】

破線が付された結合は単結合であり；

頂点aは、O、S、N、CH(R<sup>4</sup>)及びN(R<sup>4</sup>)からなる群から選択され、環頂点b、c、d、e、f、及びgの各々は独立してO、S、N、C(R<sup>4</sup>)及びN(R<sup>4</sup>)からなる群から選択され、かつ環頂点間の結合は独立して単結合または二重結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

Zは部分式A'を有する、請求項1又は2に記載の化合物。

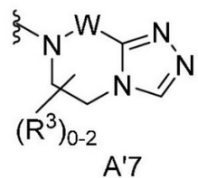
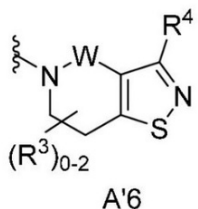
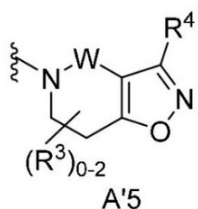
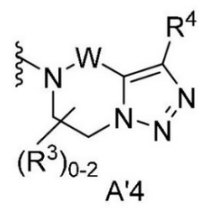
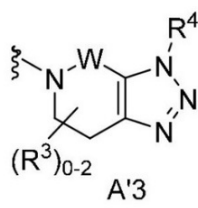
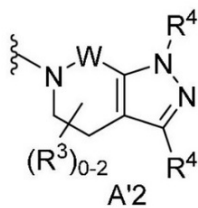
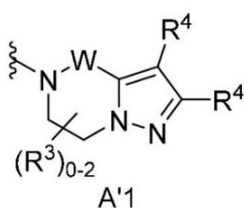
【請求項 4】

Zは部分式C'を有する、請求項1又は2に記載の化合物。

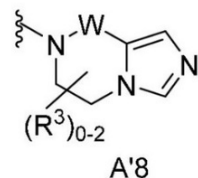
【請求項 5】

Zは、

【化 3】



及び



からなる群から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項 6】

Zは、

10

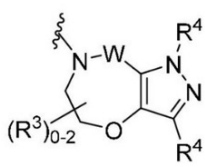
20

30

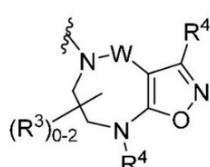
40

50

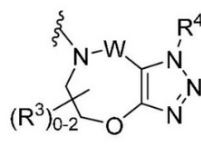
## 【化 4】



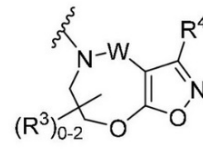
C'1



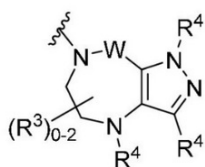
C'2



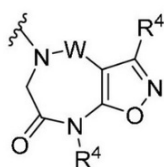
C'3



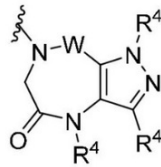
C'4



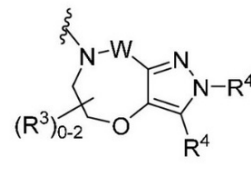
C'5



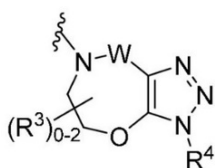
C'6



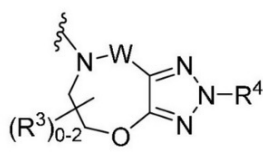
C'7



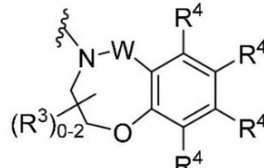
C'8



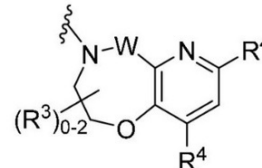
C'9



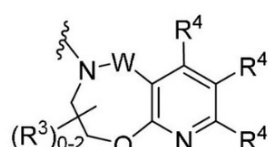
C'10



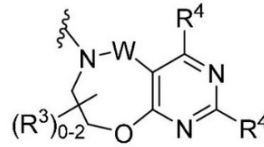
C'11



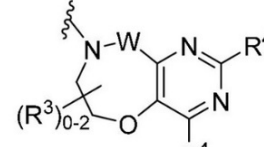
C'12



C'13



C'14



C'15

からなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

## 【請求項 7】

Wは-C(O)-である、請求項6に記載の化合物。

## 【請求項 8】

Wは-SO<sub>2</sub>-である、請求項6に記載の化合物。

## 【請求項 9】

Wは-C(O)-である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

Wは-SO<sub>2</sub>-である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

X<sup>1</sup>はNである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>のいずれもNである、請求項11に記載の化合物。

## 【請求項 13】

R<sup>1b</sup>はH、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、-OC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、及び-OC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 14】

R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>及びR<sup>1e</sup>は、各々独立してH、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロア

10

20

30

40

50



ルキル及びOC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>2d</sup>は、各々独立してH、重水素、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル及びC<sub>1-3</sub>ハロアルキルからなる群から選択される、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R<sup>3</sup>は、水素又はC<sub>1-3</sub>アルキルである、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

各R<sup>4</sup>は、独立してH、ハロゲン、CN、-R<sup>f</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-OR<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CN、-X<sup>a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CONR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-OC(O)NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>及び-X<sup>a</sup>-OR<sup>d</sup>からなる群から選択され；ここで、各X<sup>a</sup>は独立してC<sub>1-4</sub>アルキレンである、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

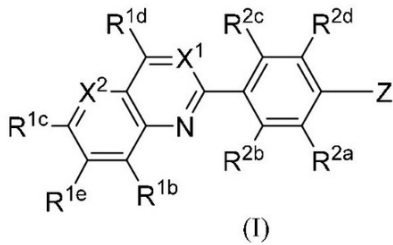
【請求項18】

各R<sup>4</sup>は、独立して水素、ハロゲン、-CN、-R<sup>f</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-OR<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CN、-X<sup>a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、X<sup>a</sup>-NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、及び-X<sup>a</sup>-OR<sup>d</sup>からなる群から選択され、ここで、各X<sup>a</sup>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキレンである、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

式(1)：

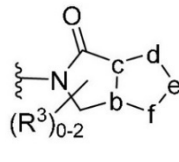
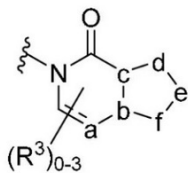
【化5】



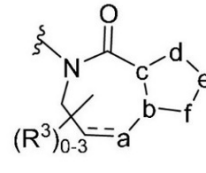
(式中、

Zは、

【化6】



及び



からなる群から選択され；

各R<sup>4</sup>は、独立して水素、ハロゲン、-CN、-R<sup>f</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-OC(O)NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-OR<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-CN、-X<sup>a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CONR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-OC(O)NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>、-X<sup>a</sup>-OR<sup>d</sup>、及び-X<sup>a</sup>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>dR<sup>e</sup></sup>からなる群から選択され；ここで、各X<sup>a</sup>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキレンであり；かつ、

各R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>は独立して水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、及びC<sub>1-8</sub>ハロアルキルから選択されるか、または同じ窒素原子に結合している場合、その窒素原子と結合して環員としてN、O、S

、SO又はSO<sub>2</sub>から選択される0～2個の追加のヘテロ原子を有する4、5または6員環を形成することができる；

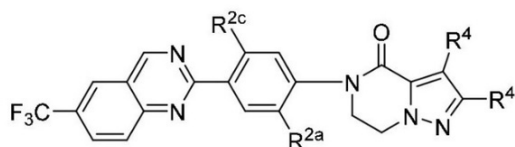
ここで、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>の脂肪族および環状部分は、1～3個のハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ及びカルボン酸基で更に置換することができる)

の構造を有する請求項1に記載の化合物。

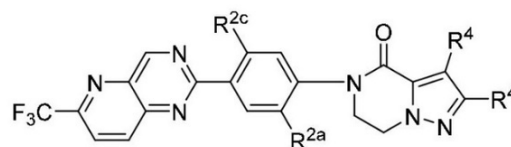
【請求項20】

式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)又は(IIf)：

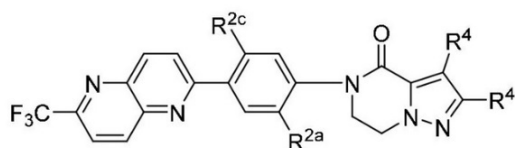
【化7】



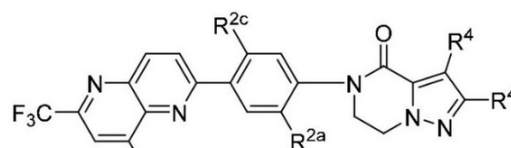
(IIa)



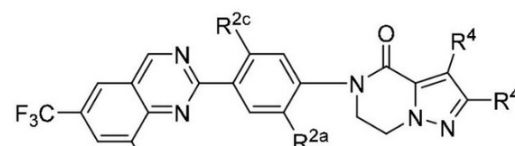
(IIb)



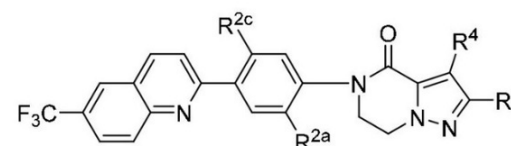
(IIc)



(IId)



(IIe)



(IIf)

を有する請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、又は(IIId)：

10

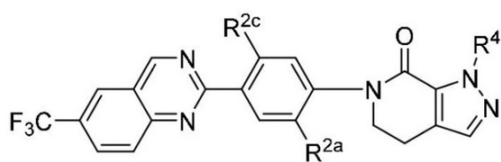
20

30

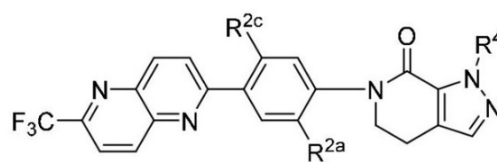
40

50

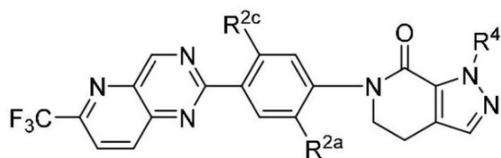
## 【化 8】



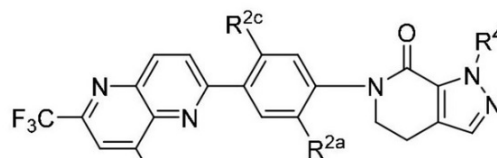
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIIld)

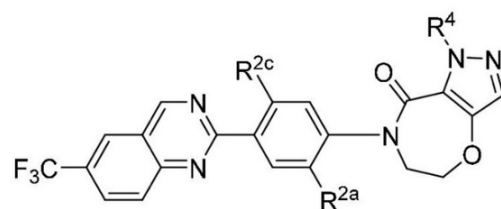
10

を有する請求項19に記載の化合物。

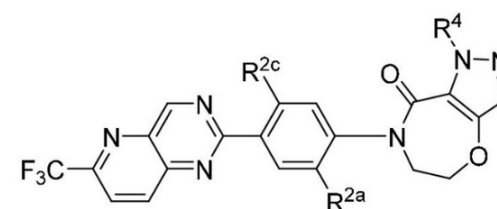
## 【請求項 2 2】

式 (IVa)、(IVb)、(IVc) 又は (IVd) :

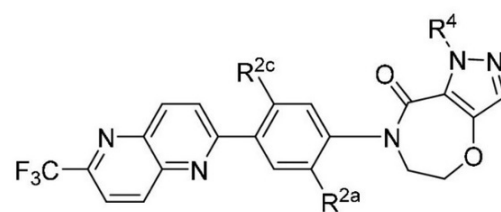
## 【化 9】



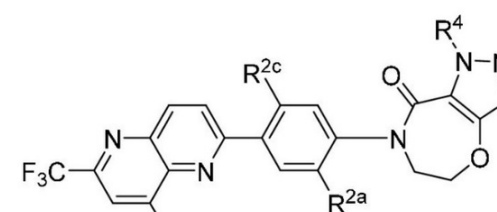
IVa



IVb



IVc



IVd

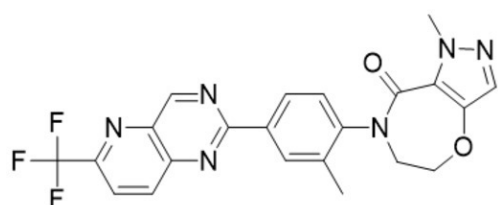
30

を有する請求項19に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

式 :

## 【化 1 0】



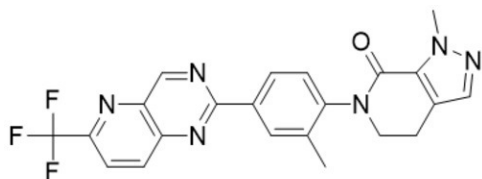
を有する請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

50

【請求項 2 4】

式：

【化 1 1】



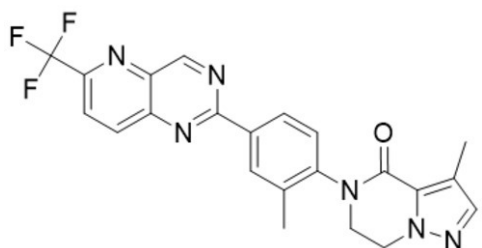
を有する請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

10

【請求項 2 5】

式：

【化 1 2】

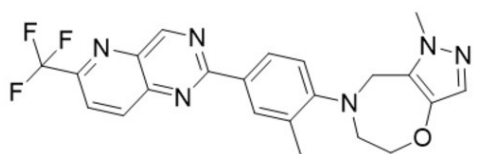


20

を有する請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 6】

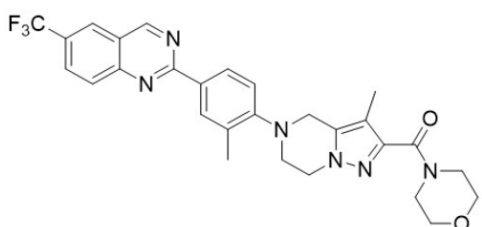
【化 1 3】



及び

30

【化 1 4】



からなる群から選択される化合物。

【請求項 2 7】

40

1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン；

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン；

5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン；

1-メチル-6-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オン；

7-(2,5-ジメチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル

50

- ) フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H)-オン ;
- 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ-[1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 3-メチル-5-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ; 10
- 6-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-7-オン ;
- 6-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-7-オン ;
- 7-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H)-オン ;
- 5-(2-フルオロ-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 1-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-6 (1H)-オン ; 20
- 1-メチル-6-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-7-オン ;
- 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド [3,2-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 3-メチル-5-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ; 30
- 5-(2,5-ジメチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド [3,2-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ; 40
- 5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H)-オン ;
- 1-メチル-6-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-7-オン ;
- 1-メチル-6-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-7-オン ;
- 1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル 50

- ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 1-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -1,5-ナフチリジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 1-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 8-メチル-6- ( トリフルオロメチル ) -1,5-ナフチリジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 7- ( 2,5-ジメチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -1,5-ナフチリジン-2-イル ) フェニル ) -1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 1- ( 2-ヒドロキシエチル ) -7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 2- ( 7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -8-オキソ-5,6 , 7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-2-イル ) アセトニトリル ;
- 2- ( 7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -8-オキソ-5,6 , 7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-1-イル ) アセトニトリル ;
- 2- ( 2-ヒドロキシエチル ) -7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 3,2-d ] ピリミジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -1,5-ナフチリジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-3H- [ 1,2 , 3 ] トリアゾロ [ 4,5-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 7- [ 2-メチル-4- [ 6- ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 3,2-d ] ピリミジン-2-イル ] フェニル ] -1H , 5H , 6H , 7H , 8H- [ 1,2 , 3 ] トリアゾロ [ 4,5-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8-オン ;
- 2-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -1,5-ナフチリジン-2-イル ) -フェニル ) -6,7-ジヒドロ-2H- [ 1,2 , 3 ] トリアゾロ [ 4,5-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 2-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 3,2-d ] ピリミジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-2H- [ 1,2 , 3 ] トリアゾロ [ 4,5-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 2-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-2H- [ 1,2 , 3 ] トリアゾロ [ 4,5-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 6-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 6-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -1,5-ナフチリジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 6-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 3,2-d ] ピリミジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 2-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 3,2-d ] ピリミジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;
- 2-メチル-7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -1,5-ナフチリジン-2-イル ) フ

エニル) -6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;  
 1-メチル-7- ( 4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 3,2-d ] ピリミジン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;  
 7- ( 4- ( 6-フルオロピリド [ 3,2-d ] ピリミジン-2-イル ) -2-メチルフェニル ) -1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;  
 7- ( 4- ( 6-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イル ) -2-メチルフェニル ) -1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;  
 7- ( 4- ( 6-フルオロキナゾリン-2-イル ) -2-メチルフェニル ) -1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;  
 4- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -3,4-ジヒドロピリド [ 2,3-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-5 ( 2H ) -オン ;  
 8- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -7,8-ジヒドロ-ピリミド [ 4,5-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-9 ( 6H ) -オン ;  
 エチル3-メチル-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -4-オキソ-4,5 , 6,7-テトラヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-2-カルボキシレート ;  
 2- ( ヒドロキシメチル ) -3-メチル-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 2- ( 1-ヒドロキシエチル ) -3-メチル-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 2- ( 2-ヒドロキシプロパン-2-イル ) -3-メチル-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 3-メチル-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -4-オキソ-4,5 , 6,7-テトラヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-2-カルボン酸 ;  
 3-メチル-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -2- ( モルホリノメチル ) -6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 2- ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) -3-メチル-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 3-プロモ-5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -4-オキソ-4,5 , 6,7-テトラヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-3-カルボン酸 ;  
 5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -4-オキソ-4,5 , 6,7-テトラヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-3-カルボキサミド ;  
 5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -4-オキソ-4,5 , 6,7-テトラヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-3-カルボニトリル ;  
 5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -3-モルホリノ-6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 4- ( 5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -4-オキソ-4,5 , 6,7-テトラヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-3-イル ) モルホリン-3-オン ;  
 5- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -3- ( モルホリノメチル ) -6,7-ジヒドロピラゾロ [ 1,5-a ] ピラジン-4 ( 5H ) -オン ;  
 7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -1- ( 2-モルホリノエチル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;  
 1- ( 2- ( 4-ヒドロキシペンジン-1-イル ) エチル ) -7- ( 2-メチル-4- ( 6- ( トリフルオロメチル ) -キナゾリン-2-イル ) フェニル ) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [ 3,4-f ] [ 1,4 ] オキサゼピン-8 ( 5H ) -オン ;

10

20

30

40

50

1- (2- (4,4-ジフルオロピペジン-1-イル) エチル) -7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -キナゾリン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H) -オン ;

1- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H) -オン ;

7- [2-メチル-4- [6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル] フェニル] -1- [ (1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル) メチル] -1H, 5H, 6H, 7H, 8H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8-オン ;

2- (7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル) フェニル) -8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-1-イル) 酢酸 ;

10

2- ( (1H-テトラゾール-5-イル) メチル) -7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -キナゾリン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H) -オン ;

2- (7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル) フェニル) -8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-2-イル) 酢酸 ;

3- (ヒドロキシメチル) -5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H) -オン ;

20

(R) -N- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -キナゾリン-2-イル) フェニル) -4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-2-カルボキサミド ;

(S) -3- ( (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) -5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -キナゾリン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H) -オン ;

3- (ヒドロキシメチル) -1-メチル-7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -ピリド- [3,2-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H) -オン ;

3- (1-ヒドロキシエチル) -1-メチル-7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -ピリド [3,2-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H) -オン ;

30

3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1-メチル-7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -ピリド [3,2-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H) -オン ;

3- ( (ジメチルアミノ) メチル) -1-メチル-7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -ピリド- [3,2-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-8 (5H) -オン ;

エチル-1-メチル-7- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) ピリド [3,2-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-3-カルボキシレート ;

40

2- (ヒドロキシメチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -キナゾリン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H) -オン ;

2- (ヒドロキシメチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) -ピリド- [3,2-d] ピリミジン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H) -オン ;

2- (2-ヒドロキシエトキシ) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル) フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4 (5H) -オン ;

7- ( (ベンジルオキシ) メチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル

50



ル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(2-メチルモルホリノ)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

2-(1-ヒドロキシエチル)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

8-メチル-2-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]チアジアジン1,1-ジオキシド;

5-(5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;

(R)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(2-メチルモルホリノ)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

(S)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(2-メチルモルホリノ)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

(3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチルリン酸二水素;

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(4-オキソピペンジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

2-(4-フルオロピペンジン-1-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

2-(4-ヒドロキシピペンジン-1-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

3-メチル-2-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン;

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(4-メチルピペラジンe-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-

10

20

30

40

50

4 (5H) -オン；

2- ( (4,4-ジフルオロピペンジン-1-イル)メチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロ-メチル)キナゾリン-2-イル)フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；

2- ( (6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン-2-イル)メチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル)ピリド [3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；

2- ( (2-オキサ-6-アザスピロ [3.5]ノナン-6-イル)メチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロ-メチル)キナゾリン-2-イル)フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；

2- ( (2-オキサ-6-アザスピロ [3.4]オクタン-6-イル)メチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロ-メチル)キナゾリン-2-イル)フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；

3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル) -2- (1-モルホリノエチル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；

2-アミノ-3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；

7- (ヒドロキシメチル) -3-メチル-5- (2-メチル-4- (6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル) -6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；又は

5- (4- (4-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル) -2-メチルフェニル) -3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4 (5H) -オン；

から選択される、請求項1に記載の化合物あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項 28】

請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物および医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 29】

癌の治療のための、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記癌が、黒色腫、肺癌、多発性骨髄腫、膵臓癌、または神経膠芽腫である、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記医薬組成物が、少なくとも1つの追加の抗癌療法と組み合わせて投与される、請求項29又は30に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連する出願の相互参照

本出願は、2018年2月6日に出願されたアメリカ合衆国仮出願シリアル番号第62/626,739号と、2019年1月16日に出願されたアメリカ合衆国仮出願シリアル番号第62/793,260号について、35 U.S.C. § 119 (e) のもとでの優先権の恩恵を主張するものであり、それぞれの全体が参照によって本明細書に組み込まれている。

【0002】

連邦が資金提供する研究と開発のもとでなされた発明に対する権利に関する宣言

適用なし

【0003】

コンパクトディスクで提出される「配列リスト」、または表、またはコンピュータプログラムリスト添付物の参照

適用なし

【背景技術】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 4 】

アリール炭化水素受容体 (AhR) は、芳香族炭化水素に対する生物学的応答を媒介するヘリックス-ループ-ヘリックスリガンド活性化転写因子である。AhRは細胞質の中に局在しており、その場所で炭化水素をベースとしたリガンドアゴニスト (例えば2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD)) に結合すると、核へと移動してアリール炭化水素受容体核内輸送体 (ARNT) とヘテロ二量体を形成する。このAhR/ARNT複合体の形成により、その後、生体外物質応答エレメント (XRE) とその関連遺伝子への結合と転写が可能になる。AhRは非XREに依存したタンパク質-タンパク質相互作用経路を活性化することもできる。

## 【 0 0 0 5 】

AhRは、そのXREに依存した活性と、XREとは独立な活性を通じ、多数の極めて重要な自然免疫応答と適応免疫応答を調節している。そうした応答のうちの主要なものは、AhRアゴニストが、IL-17産生Tヘルパー細胞 (Th17) と制御性T細胞 (Treg) の発達を促進することである。AhRの活性化によってさらにTh17細胞からTregへの分化転換が誘導され、Tregの抑制活性が増強される。さまざまな研究から、AhR活性化作用により、マクロファージが媒介する自然炎症性応答が抑制されること (例えば減少したLPSに誘導されたIL-1b、IL-6、IL-12、TNF の発現の減少) と、樹状細胞 (DC) が媒介する自然炎症性応答が抑制されること (DCの活性化を抑制し、IL-10の発現を促進すること) も実証されている。

## 【 0 0 0 6 】

有効な抗腫瘍免疫応答を開始させるには、抗原提示細胞 (APC) が、腫瘍細胞を効果的に溶解させるのに協調して作用するヘルパーCD4<sup>+</sup> T細胞 (Th) と細胞傷害性CD8<sup>+</sup> T細胞 (Tc) を処理し、提示し、その帰結として活性化させる必要がある。腫瘍細胞は、免疫を媒介としたThとTcによる溶解を逃れるためいくつかの機構を発達させている。そのような1つの機構は、腫瘍微小環境 (TME) における高濃度のキヌレニンと他の潜在的なAhRリガンドの放出である。高濃度のAhRリガンドはTMEにおいてAhRを活性化させ、その結果としてAPC、Th、Tcを直接抑制するとともに、TregとTh17のリクルート、生成、活性化を引き起こし、ThとTcの活性をさらに抑制する。この機構を通じて腫瘍細胞は抗腫瘍免疫応答を逃れることができる。したがってAhR経路のアнтаゴニストがあれば、悪性細胞が採用しているAhRに依存した免疫回避機構を阻止し、有効な抗腫瘍免疫を回復できると考えられる。

## 【 0 0 0 7 】

腫瘍免疫生物学における最近の知見から、悪性腫瘍は複合した免疫回避機構を採用していることが明らかになっている。治療法の組み合わせ (免疫チェックポイント抑制とワクチンなど) を通じてこれらの機構を阻止または増強すると、臨床前と臨床において、抗腫瘍免疫応答の最適な回復が提供されることが実証されている。単剤療法ではAhR拮抗性が抗腫瘍免疫を回復させることが予想されるが、AhRモジュレータにチェックポイント阻害剤および/またはワクチンを組み合わせると他の治療剤と協調して作用し、免疫治療応答が強化されることが予想される。

## 【 0 0 0 8 】

AhRによって調節される免疫機構は、自己免疫疾患と炎症性疾患 (多発性硬化症、炎症性腸疾患など) にも関係している。したがってアゴニストによるAhRの活性化は自己免疫疾患と炎症性疾患の治療的処置にとって有益である可能性がある。AhRのアゴニストが先行技術に記載されているが、AhRの調節を通じて自己免疫疾患と炎症性疾患の治療を免疫学的に調節するための改良された組成物と方法が相変わらず必要とされている。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 0 9 】

本明細書では、化合物、組成物、並びに、少なくとも部分的にAhRが介在する疾患の治療にその化合物および組成物を使用する方法が提供される。かかる化合物は式 (I) :

10

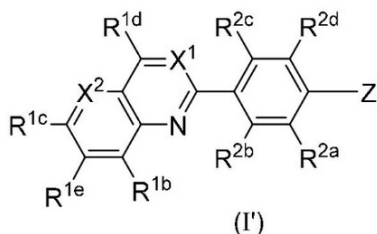
20

30

40

50

## 【化 1】



(式中、文字及び記号 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ は、下記に記載の意味を有する)によって表される。

## 【図面の簡単な説明】

【0010】

適用なし

## 【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明をさらに説明する前に、本発明は、本明細書に記載した個々の実施形態に限定されないことを理解すべきであり、本明細書で使用する用語は個々の実施形態を説明することだけを目的としていること、そして限定する意図はないことも理解すべきである。

【0012】

数値の範囲が与えられているときには、その範囲の上限および下限の間と、記載されているその範囲内に入る他の任意の値の間のそれぞれの値(文脈から明らかに異なることがわかる場合を除き、下限の単位の1/10まで)が、本発明に含まれる。これらのより狭い範囲の上限と下限は、独立に、そのより狭い範囲に含めることができ本発明にも含まれるが、記載されたその範囲内の限界が特別に除外されている場合は別である。記載された範囲に一方または両方の限界が含まれる場合には、含まれるそれら限界の一方または両方を除外した範囲も本発明に含まれる。特に断わらない限り、本明細書で用いるあらゆる科学技術用語は、本発明が属する分野の当業者が一般に理解しているのと同じ意味を持つ。

【0013】

本明細書と添付の請求項では、文脈に明確に異なる記載がなければ単数形の「1つの」と「その」に複数形が含まれることを指摘する必要がある。請求項は、あらゆるオプションの要素を除外して記述できることにさらに注意されたい。そのためこの言明は、請求項の要素の列挙に関連した「だけ」、「のみ」などの排他的用語の使用、すなわち「否定的」な制限の使用に先立つ基礎として役立つことを意図している。

【0014】

本明細書で論じた刊行物は、本出願の出願日より前にそれが開示されていることを示すためだけに提示されている。さらに、提示されている刊行日は実際の刊行日とは異なる可能性があるため、独立に確認する必要があるかもしれない。

## 全般的事項

【0015】

本発明は特に、AhRモジュレータ活性を有する小分子化合物のほか、その組成物と、その化合物および組成物を、本明細書に記載されている疾患、障害、状態の治療と予防に用いる方法に関する。

## 定義

【0016】

特に断わらない限り、下記の用語は下記の意味を持つものとする。他の用語は、本明細書全体の別の箇所に定義してある。

【0017】

「アルキル」という用語は、単独で、または別の置換基の一部として、特に断わらない

10

20

30

40

50

限り、指定された数の炭素原子（すなわちC<sub>1-8</sub>は1～8個の炭素を意味する）を有する飽和した直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。アルキル基の例に含まれるのは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、s-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどである。「デューテロアルキル」という用語は、単独で、または別の置換基の一部として、1～5個の水素原子が重水素で置換されたアルキル基を意味する。「デューテロアルキル」基の一例は-CD<sub>3</sub>である。

【0018】

「アルキレン」という用語は、本明細書に定義されているように2価アルキル基を意味する。アルキレンの例に含まれるのは、メチレン、エチレンなどである。

【0019】

「アルケニル」という用語は、単独で、または別の置換基の一部として、特に断わらない限り、1つまたは2つの二重結合を含んでいて、指定された数の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する（すなわちC<sub>2-6</sub>は2～6個の炭素原子を意味する）。アルケニル基の例に含まれるのは、エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニルなどである。

【0020】

「アルキニル」という用語は、単独で、または別の置換基の一部として、特に断わらない限り、1つの三重結合を含んでいて、指定された数の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する（すなわちC<sub>2-6</sub>は2～6個の炭素原子を意味する）。アルキニル基の例に含まれるのは、エチニル、プロピニルなどである。

【0021】

「シクロアルキル」という用語は、環の原子が指定された個数であり（例えばC<sub>3-6</sub>シクロアルキル）、完全に飽和しているか、環の頂点間に二重結合を1つまでしか持たない炭化水素環を意味する。

【0022】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環の頂点が指定された個数であってN、O、Sから選択した1～5個のヘテロ原子（ただし窒素原子とイオウ原子は場合によっては酸化されており、窒素原子は場合によっては四級化されている）を含有し、そのヘテロ原子が1～5個の炭素の頂点と置き換わっている環（C<sub>3-7</sub>は3～7員の環を意味する）を意味する。より具体的には、下添字は、環頂点の総数を意味し、その中には炭素環とヘテロ原子環の頂点が含まれる。シクロヘテロアルキルは、単環系、二環系、多環系のどれでもよい。シクロヘテロアルキル基の非限定的な例に含まれるのは、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタルイミド、ペペリジン、1,4-ジオキサソラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S,S-オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジンなどである。シクロヘテロアルキル基は、環の炭素またはヘテロ原子を通じて分子の残部に結合させることができる。

【0023】

本明細書では、本明細書に示した任意の化学構造に含まれる単結合、または二重結合、または三重結合と交差する波線

【化2】

「」

は、その単結合、または二重結合、または三重結合が分子の残部に結合する点を表わす。それに加え、環（例えばフェニル環）の中心へと延びる結合は、利用できる環の任意の頂点の位置での結合を示す。当業者は、環に結合していることが示されている多数の置換基が、安定な化合物を提供する環の頂点を占めるであろうこと、そしてそうでない場合には立体的に適合していることを理解するであろう。2価の要素に関しては、表示は、向き（

10

20

30

40

50

順方向または逆方向)を含むことを意味する。例えば基「-C(O)NH-」は、どちらかの向きの結合：-C(O)NH-または-NHC(O)-を含むことを意味し、同様に「-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-」は、-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-と-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-の両方を含むことを意味する。

【0024】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、「アルキルチオ」(またはチオアルコキシ)という用語は通常の意味で用いられ、それぞれ酸素原子、アミノ基、イオウ原子を通じて分子の残部に結合したアルキル基を意味する。「デューテロアルコキシ」という用語は通常の意味で用いられ、酸素原子を通じて分子の残部に結合した本明細書に定義されているデューテロアルキルを意味する。

【0025】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独で、または別の置換基の一部として、特に断わらない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれかを意味する。それに加え、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルとポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば「C<sub>1-4</sub>ハロアルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを含むことを意味する。

【0026】

「アリール」という用語は、特に断わらない限り、多不飽和の典型的には芳香族で、単環であるか、互いに縮合または共有結合した多環(3環まで)の炭化水素基を意味する。アリール基の非限定的な例に含まれるのは、フェニル、ナフチル、ピフェニルである。

【0027】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、Sから選択した1~5個のヘテロ原子(ただし窒素原子とイオウ原子は場合によっては酸化されており、窒素原子は場合によっては四級化されている)を含有する5~10員の芳香族環(または縮合環系)を意味する。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を通じて分子の残部に結合させることができる。ヘテロアリール基の非限定的な例に含まれるのは、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどである。

【0028】

本明細書では、「ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、イオウ(S)、ケイ素(Si)を含むことを意味する。

【0029】

「医薬的に許容される塩」という表現は、本明細書に記載した化合物に見られる具体的な置換基が何であるかに応じ、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含有する場合には、中性形態のそのような化合物を、そのままの状態の、または適切な不活性溶媒の中の十分な量の望む塩基と接触させることによって塩基添加塩を得ることができる。医薬的に許容される無機塩基に由来する塩の例に含まれるのは、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などである。医薬的に許容される有機塩基に由来する塩に含まれるのは、第一級アミンの塩、第二級アミンの塩、第三級アミンの塩であり(そこには置換されたアミン塩、環式アミン塩、天然のアミン塩などが含まれる)、具体的には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエ

10

20

30

40

50

タノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどである。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合には、中性形態のそのような化合物を、そのままの状態の、または適切な不活性溶媒の中の十分な量の望む酸と接触させることによって酸添加塩を得ることができる。医薬的に許容される酸添加塩に含まれるのは、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸など）に由来する塩と、比較的非毒性の有機酸（例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸など）に由来する塩である。アミノ酸の塩（アルギン酸塩など）と有機酸（グルクロン酸やガラクトン酸など）の塩も含まれる（例えばBerge, S.M.他「医薬用塩」、Journal of Pharmaceutical Science、1977年、第66巻、1～19ページを参照されたい）。本開示のいくつかの特別な化合物は塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有しているため、その化合物を塩基添加塩または酸添加塩に変換することができる。

10

**【0030】**

中性形態の化合物は、その塩を塩基または酸と接触させた後、一般的なやり方で親化合物を単離することによって再生させることができる。親形態の化合物は、さまざまな塩形態とはいくつかの物理的特性（例えば極性溶媒への溶解度）が異なっているが、それ以外はその塩形態は、本開示の目的にとって親形態の化合物と同等である。

20

**【0031】**

本発明では、塩の形態に加え、プロドラッグの形態の化合物が提供される。本明細書に記載した化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化して本開示の化合物を提供する化合物である。それに加え、プロドラッグは、生体外環境で化学的方法または生化学的方法によって本開示の化合物に変換することができる。例えばプロドラッグは、適切な酵素または化学的試薬を含む経皮パッチリザーバの中に入れておくことで、ゆっくりと本開示の化合物に変換することができる。

**【0032】**

本発明のいくつかの化合物は、非溶媒和物と溶媒和物（水和物が含まれる）の形態で存在することができる。一般に、溶媒和物の形態は非溶媒和物の形態と同等であり、本開示の範囲に包含されることを想定している。本開示のいくつかの化合物は、多結晶の形態またはアモルファスの形態で存在することができる。一般に、本開示で考える用途に関してはあらゆる物理的形態が同等であり、本開示の範囲に包含されることを想定している。

30

**【0033】**

本発明のいくつかの化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有する。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、個別の異性体（例えば別々の鏡像異性体）はすべて、本開示の範囲に包含されることを想定している。立体化学の図が示されている場合には、異性体のうちの1つが存在していて他の異性体は実質的に存在しない化合物を意味する。別の異性体が「実質的に存在しない」は、2つの異性体が少なくとも80/20の比であること、より好ましくは90/10の比、または95/5超の比であることを示す。いくつかの実施形態では、異性体のうちの1つが少なくとも99%の量で存在することになる。

40

**【0034】**

本発明の化合物は、その化合物を構成する原子の1つ以上について自然に存在しない割合の原子同位体を含有することもできる。ある同位体の自然に存在しない割合は、自然で見いだされる量から、100%が問題の原子からなる量までの範囲と定義される。例えば本発明の化合物は、放射性同位体（例えば三重水素（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素-125（ $^{125}\text{I}$ ）、炭素-14（ $^{14}\text{C}$ ））または非放射性同位体（例えば重水素（ $^2\text{H}$ ）、炭素-13（ $^{13}\text{C}$ ））を組み込む

50

ことができる。そのような同位体バリエーションは、本出願の別の箇所に記載した化合物に追加の用途を提供することができる。例えば本開示の化合物の同位体バリエーションが見いだすことのできる追加の用途の非限定的な例に含まれるのは、診断用および/またはイメージング用試薬、細胞毒性/放射毒性治療剤である。それに加え、本開示の化合物の同位体バリエーションは、変化した薬物動態特性と薬力学特性を持つ可能性があり、それが、治療中の安全性、忍容性、効率の増大に寄与する可能性がある。本開示の化合物のあらゆる同位体バリエーションは、放射性であれ、非放射性であれ、本開示の範囲に包含されることを想定している。

**【0035】**

「患者」または「対象」という用語は交換可能に用いられ、ヒトまたは非ヒト動物（例えば哺乳動物）を意味する。一実施形態では、患者はヒトである。

10

**【0036】**

「スピロヘテロシクロアルキル」という用語は、6～12個の環原子を持ち、環原子の1つが窒素であり、N、O、S(O)<sub>n</sub>（nは0～2の整数である）から選択した1個または2個の追加のヘテロ原子を含むことができ、残りの環原子はCである飽和した二環を意味し、環同士は、単一の原子（スピロ原子とも呼ばれ、第四級炭素（「スピロ炭素」）であることが最も多い）を通じて互いに結合されている。非限定的な代表例に含まれるのは、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.5]-ノナン、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナンなどである。

**【0037】**

「投与」、「投与する」などの用語は、例えば対象、細胞、組織、臓器、体液のいずれかに適用されるときには、例えばAhRモジュレータ、それを含む医薬組成物、診断剤のいずれかをその対象、細胞、組織、臓器、体液のいずれかに接触させることを意味する。細胞の文脈では、投与に、試薬を細胞に（例えばインビトロまたは生体外で）接触させることのほか、試薬を体液に接触させることで、その体液を細胞と接触させることが含まれる。

20

**【0038】**

「治療する」、「治療している」、「治療」などの用語は、疾患、障害、状態のいずれか、またはその症状が診断されたり観察されたりした後に開始されて、対象を苦しめている疾患、障害、状態の根底にある原因の少なくとも1つ、または疾患、障害、状態のいずれかに付随する症状の少なくとも1つを一時的または継続的になくす、または軽減する、または抑制する、または緩和する、または改善する一連の操作（例えばAhRモジュレータまたはそれを含む医薬組成物の投与）を意味する。したがって治療には、進行中の疾患の抑制（例えば疾患、障害、状態や、それに付随する臨床症状の進展またはさらなる進展の停止）が含まれる。

30

**【0039】**

「治療を必要とする」という表現は、本明細書では、医師やそれ以外のケア提供者によってなされて、対象が必要としていたり、対象が治療から利益を得たりする判断を意味する。この判断は、医師やそれ以外のケア提供者の専門知識に属する多彩な因子に基づいてなされる。

**【0040】**

「予防する」、「予防している」、「予防」などの用語は、一般には特定の疾患、障害、状態のいずれかになる傾向がある対象という文脈において、（例えば疾患、障害、状態のいずれか、またはその症状が生じる前に）対象で（例えば臨床症状の不在によって判断される）疾患、障害、状態などが進行するリスクを一時的または継続的に予防する、または抑える、または抑制する、または低減するために、またはその発症を遅延させるために開始する一連の操作（例えばAhRモジュレータまたはそれを含む医薬組成物の投与）を意味する。いくつかの場合には、これらの用語は、疾患、障害、状態のいずれかが進行して有害であったりそれ以外の望ましくない状態になったりすることの遅延、またはその進行の抑制も意味する。

40

**【0041】**

50



「予防を必要とする」という表現は、本明細書では、医師やそれ以外のケア提供者によってなされて、対象が必要としていたり、対象が予防から利益を得たりする判断を意味する。この判断は、医師やそれ以外のケア提供者の専門知識に属する多彩な因子に基づいてなされる。

【0042】

「治療に有効な量」という表現は、薬剤を単独で、または医薬組成物の一部として、単回投与で、または一連の投与の一部として投与したとき、疾患、障害、状態のいずれかの症状、側面、特徴のいずれかに対する何らかの検出可能なプラスの効果をもたらすことのできる量でその薬剤を対象に投与することを意味する。治療に有効な量は、関係する生理学的効果を測定することによって確認でき、投与計画と対象の状態の診断的分析などとの関係で調節することができる。例えば投与後の特定の時点におけるAhRモジュレータ（または例えばその代謝産物）の血清レベルの測定が、治療に有効な量が使用されたかどうかを示している可能性がある。

10

【0043】

「変化させるのに十分な量」という表現は、特定の治療剤を投与する前（例えばベースラインのレベル）と投与した後に測定した指標のレベルの間に検出可能な違いが存在することを意味する。指標には、任意の客観的パラメータ（例えば血清濃度）または主観的パラメータ（例えば健康状態に関する対象の感覚）が含まれる。

【0044】

「阻害剤」と「アンタゴニスト」、または「アクチベータ」と「アゴニスト」という用語は、例えばリガンド、受容体、補因子、遺伝子、細胞、組織、臓器いずれかを活性化させるための抑制性分子または活性化分子をそれぞれ意味する。阻害剤は、例えば遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、細胞のいずれかを減少させたり、阻止したり、妨げたり、遅れて活性化させたり、不活化したり、脱感作したり、下方調節したりする分子である。アクチベータは、例えば遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、細胞のいずれかを増加させたり、活性化したり、促進したり、増強して活性化させたり、感作したり、上方調節したりする分子である。阻害剤は、構成的活性を低下させたり、阻止したり、賦活化したりする分子であると定義することもできる。「アゴニスト」は、標的と相互作用してその標的の活性化増大を促進する分子である。「アンタゴニスト」は、アゴニストの作用に逆らう分子である。アンタゴニストは、アゴニストの活性を阻止したり、低下させたり、抑制したり、中和したりする。アンタゴニストは、同定されているアゴニストが存在しない場合でさえ、標的（例えば標的受容体）の構成的活性を阻止したり、抑制したり、低下させたりすることもできる。

20

【0045】

「調節する」、「調節」などの用語は、ある分子（例えばアクチベータまたは阻害剤）がAhRの機能または活性を直接または間接に上昇または低下させる能力を意味する。モジュレータは、単独で作用すること、または補因子（例えばタンパク質、金属イオン、小分子）を利用することができる。モジュレータの例に含まれるのは、小分子化合物と他の生体有機分子である。

【0046】

分子の「活性」は、リガンドまたは受容体へのその分子の結合；触媒活性；遺伝子発現、細胞シグナル伝達、分化、成熟を促進する能力；抗原活性；他の分子の活性の調節などを記述または意味することができる。「増殖活性」という用語には、例えば正常な細胞分裂のほか、がん、腫瘍、異形成、細胞形質転換、転移、血管新生を促進する活性、またはこれらに必要な活性、またはこれらと特に関係する活性が含まれる。

40

【0047】

「実質的に純粋」は、ある要素が組成物の全含量の約50%超であること、典型的には全含量の約60%超であることを示す。より典型的には、「実質的に純粋な」は、組成物全体の少なくとも75%、または少なくとも85%、または少なくとも90%、またはそれ以上が興味ある成分である組成物を意味する。いくつかの場合には、興味ある成分が組成物の全

50

含量の約90%超、または約95%超を占めることになる。

AhRとその調節

望ましい特徴を有するAhRモジュレータの同定

【0048】

本発明は、一部が、治療に関連する少なくとも1つの特性または特徴を持つAhRモジュレータの同定に関する。候補AhRモジュレータは、例えば先行技術で認められているアッセイまたはモデル（その例は当業者には明らかであろう）を利用して同定することができる。本明細書に記載されている化合物のAhRモジュレータ活性を求めるのに利用するアッセイは、実験の項に記載されている。

【0049】

候補モジュレータは、同定後、それらモジュレータの特徴に関するデータ（例えば薬物動態パラメータ）を提供する技術を利用することによってさらに評価することができる。候補モジュレータを（現在のモジュレータの「最良のクラス」である可能性がある）参照基準と比較することで、そのような候補の潜在的な実現可能性が示される。

【0050】

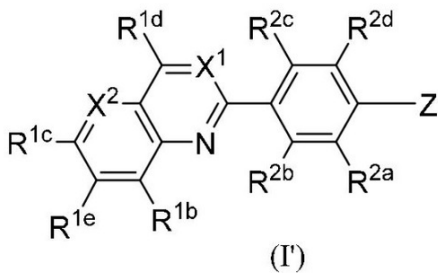
基準化合物またはベンチマーク化合物として機能しうるAhRモジュレータに含まれるのは、CH223191、StemRegenin-1、キヌレニン、ITE、GNF351、CB7993113である。当業者によって今後同定される他の基準化合物も、候補AhRモジュレータの実現可能性を評価するのに用いることができる。

【0051】

化合物

式(I)：

【化3】

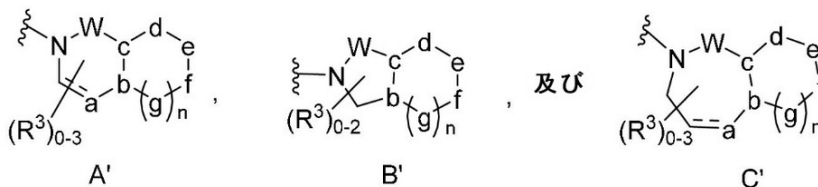


(式中、

環頂点のX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>の各々は、独立してC(R<sup>1a</sup>)及びNからなる群から選択され；

Zは、

【化4】



からなる群から選択され：

ここで、

破線部の結合は単結合または二重結合であり；

nは0又は1であり；

Wは-C(O)-又は-SO<sub>2</sub>-であり；

環頂点a、b、c、d、e、f、及びgの各々は独立してO、S、N、C(R<sup>4</sup>)及びN(R<sup>4</sup>)か

10

20

30

40

50

らなる群から選択され、かつ環頂点間の結合は独立して単結合または二重結合であり；

各 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 及び $R^{1e}$ は、独立して水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^c$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)_2R^c$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、及び $-S(O)_2NR^aR^b$ からなる群から選択され；ここで、各 $R^a$ 及び $R^b$ は独立して水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル及び $C_{1-8}$ ハロアルキルから選択されるか、または同じ窒素原子に結合している場合、その窒素原子と結合して環員として $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 又は $SO_2$ から選択される0~2個の追加のヘテロ原子を有する4、5または6員環を形成することができ；各 $R^c$ は、独立して $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ 重水素アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、及び $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ の脂肪族および環状部分は、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ及びカルボン酸基で更に置換することができ；

10

各 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ は、独立して水素、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ 重水素アルキル、 $C_{1-3}$ ハロアルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{1-3}$ 重水素アルコキシ及び $C_{1-3}$ ハロアルコキシからなる群から選択され；

$R^3$ は、水素、重水素、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ 重水素アルキル、 $C_{1-3}$ アルキレン- $OR^d$ 、 $C_{1-3}$ アルキレン- $CO_2R^d$ 、 $C_{1-3}$ アルキレン- $NR^dR^e$ 、 $C_{1-3}$ アルキレン- $CONR^dR^e$ 、 $C_{1-3}$ アルキレン- $OC(O)NR^dR^e$ 、及び $C_{1-3}$ アルキレン- $NR^eC(O)_2R^f$ からなる群から選択されるか；あるいは、2つの $R^3$ 基が結合してオキソ(=O)を形成し；

各 $R^4$ は、独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^f$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eC(O)_2R^f$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-OR^d$ 、 $-S(O)_2NR^dR^e$ 、 $-X^a-CN$ 、 $-X^a-CO_2R^d$ 、 $-X^a-CONR^dR^e$ 、 $-X^a-C(O)R^d$ 、 $-X^a-OC(O)NR^dR^e$ 、 $-X^a-NR^eC(O)R^d$ 、 $-X^a-NR^eC(O)_2R^f$ 、 $-X^a-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-X^a-NR^dR^e$ 、 $-X^a-OR^d$ 、 $-X^a-S(O)_2NR^dR^e$ 、及び $-X^a-OP(O)(OH)_2$ からなる群から選択され；ここで、各 $X^a$ は独立して $C_{1-6}$ アルキレンであり；かつ、

20

各 $R^d$ 及び $R^e$ は独立して水素、 $C_{1-8}$ アルキル、及び $C_{1-8}$ ハロアルキルから選択されるか、または同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と結合して(i)から選択される0~3の追加のヘテロ原子を環員として有する4、5、または6員環 $N$ 、 $O$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $SO$ 又は $SO_2$ 又は(ii)スピロヘテロシクロアルキル環のいずれかを形成でき；

各 $R^f$ は、独立して $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ 重水素アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5又は6員ヘテロアリアルからなる群から選択され；

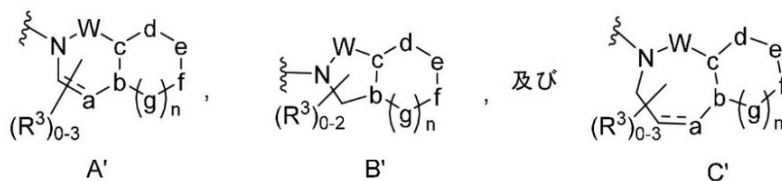
30

ここで、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ の脂肪族および環状部分は、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラゾリル、及びカルボン酸基で更に置換することができる)を有する化合物あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は水和物が提供される。

【0052】

更なる実施形態では、式(1')の化合物において、Zは、

【化5】



40

からなる群から選択され：

ここで、

破線部の結合(つまり、

50

## 【化6】

=====

)は単結合であり；

頂点aはO、S、N、CH(R<sup>4</sup>)及びN(R<sup>4</sup>)からなる群から選択され、環頂点b、c、d、e、f、及びgの各々は独立してO、S、N、C(R<sup>4</sup>)及びN(R<sup>4</sup>)からなる群から選択され、かつ環頂点間の結合は独立して単結合または二重結合である(つまりb、c、d、e、f、及びgは芳香環を形成する)。

## 【0053】

実施形態の1つの群では、式(1')の化合物及び第1の実施形態における式(1')の化合物において、Zは部分式A'(式1'A')を有する。

## 【0054】

実施形態の別の群では、式(1')の化合物及び第1の実施形態における式(1')の化合物において、Zは部分式B'(式1'B')を有する。

## 【0055】

実施形態のさらに別の群では、式(1')の化合物及び第1の実施形態における式(1')の化合物において、Zは部分式C'(式1'C')を有する。

## 【0056】

実施形態のさらに別の群では、式(1')の化合物及び上述の実施形態のいずれかにおける化合物において、nは0である。

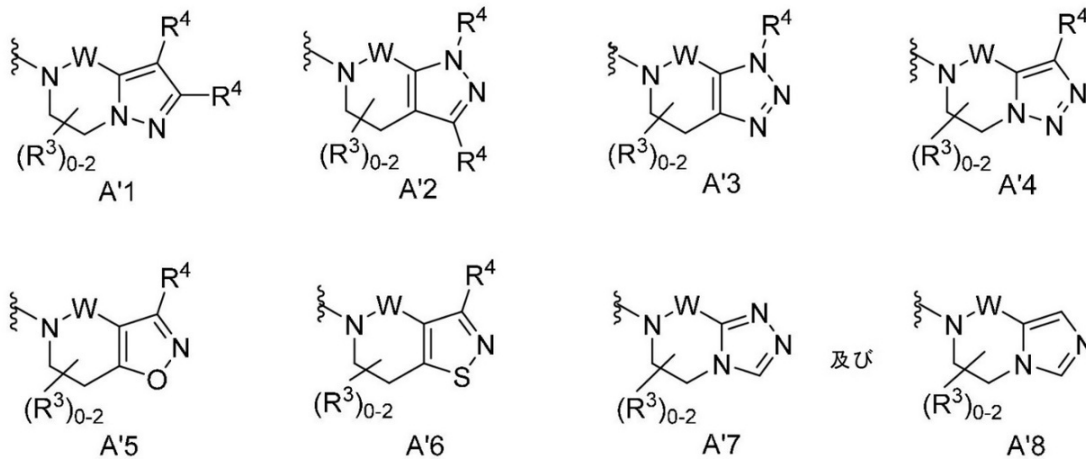
## 【0057】

実施形態のさらに別の群では、式(1')の化合物及び上述の実施形態のいずれかにおける化合物において、nは1である。

## 【0058】

式(1')の化合物、第1の実施形態における式(1')の化合物、及び前述のものが式1'A'とされる実施形態において、選択された実施形態では、Zは、

## 【化7】



からなる群から選択される。

## 【0059】

上述の選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、ZはA'1である。上述の選択された実施形態において、さらに別の選択された実施形態では、ZはA'2である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはA'3である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはA'4である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはA'5である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実

10

20

30

40

50

施形態では、ZはA'6である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはA'7である。上述の選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、ZはA'8である。

【0060】

式(1')の化合物、第1の実施形態における式(1')の化合物、式I'A'とされる実施形態、及び上述の選択されたもしくは更に選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、Wは-C(O)-である。

【0061】

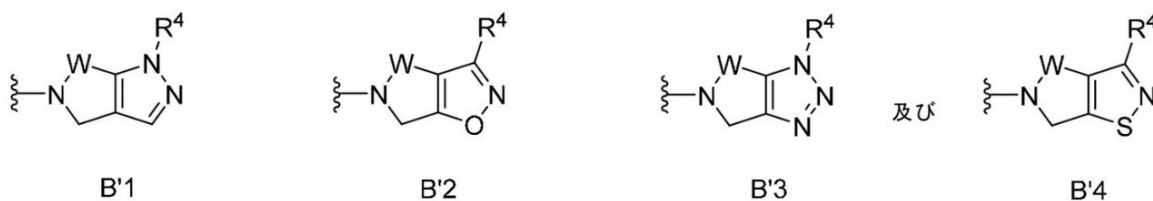
式(1')の化合物式I'A'とされる実施形態、第1の実施形態における式(1')の化合物、及び上述の選択されたもしくは更に選択された実施形態において、さらに別の選択された実施形態では、Wは-SO<sub>2</sub>-である。

10

【0062】

式(1')の化合物、第1の実施形態における式(1')の化合物、及び上述のものが式I'B'とされる実施形態において、選択された実施形態では、Zは、

【化8】



20

からなる群から選択される。

【0063】

上述の選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、ZはB'1である。上述の選択された実施形態において、別のさらに選択された実施形態では、ZはB'2である。上述の選択された実施形態において、別のさらに選択された実施形態では、ZはB'3である。上述の選択された実施形態において、別のさらに選択された実施形態では、ZはB'4である。

30

【0064】

式I'B'とされる実施形態の化合物、及び上述の選択されたもしくは更に選択された実施形態において、更に選択された実施形態では、Wは-C(O)-である。

【0065】

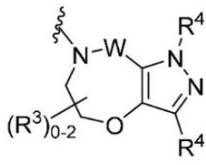
式I'B'とされる実施形態の化合物及び上述の選択されたもしくは更に選択された実施形態において、別の更に選択された実施形態では、Wは-SO<sub>2</sub>-である。

【0066】

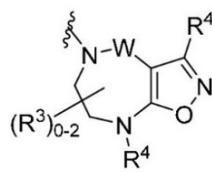
式(1')の化合物、第1の実施形態における式(1')の化合物、及び式I'C'とされる実施形態において、選択された実施形態では、Zは、

40

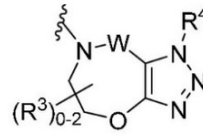
## 【化9】



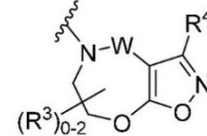
C'1



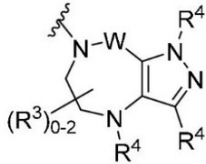
C'2



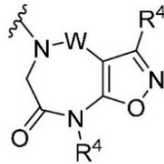
C'3



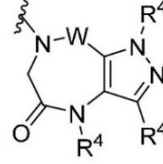
C'4



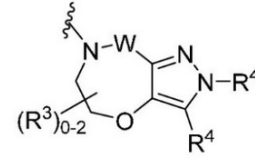
C'5



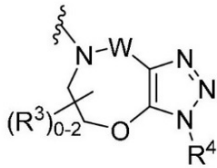
C'6



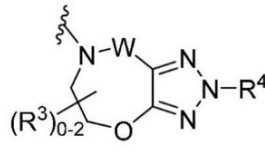
C'7



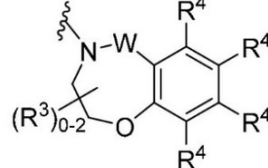
C'8



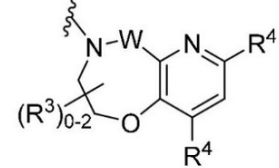
C'9



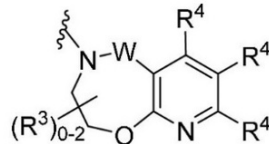
C'10



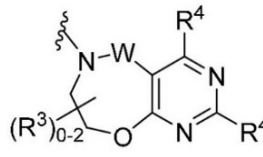
C'11



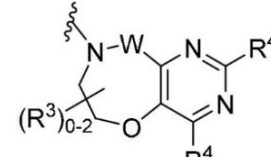
C'12



C'13



C'14



C'15

からなる群から選択される。

## 【0067】

上述の選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、ZはC'1である。上述の選択された実施形態において、さらに別の選択された実施形態では、ZはC'2である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'3である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'4である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'5である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'6である。上述の選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、ZはC'7である。上述の選択された実施形態において、さらに別の選択された実施形態では、ZはC'8である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'9である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'10である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'11である。上述の選択された実施形態において、またさらに別の選択された実施形態では、ZはC'12である。上述の選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、ZはC'13である。上述の選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、ZはC'14である。上述の選択された実施形態

10

20

30

40

50

において、さらに選択された実施形態では、ZはC<sup>15</sup>である。

【0068】

式I'C'とされる実施形態の化合物、及び上述の選択されたもしくは更に選択された実施形態において、更に選択された実施形態では、Wは-C(O)-である。

【0069】

式I'C'とされる実施形態の化合物、及び上述の選択されたもしくは更に選択された実施形態において、別の更に選択された実施形態では、Wは-SO<sub>2</sub>-である。

【0070】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、X<sup>1</sup>はNである。

【0071】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、X<sup>2</sup>はNである。

【0072】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>のいずれもNである。

【0073】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、R<sup>1b</sup>は、H、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、-OC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、及び-OC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、R<sup>1b</sup>は、H、重水素、及びCH<sub>3</sub>からなる群から選択される。

【0074】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、R<sup>1c</sup>は、H、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル及び-OC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、R<sup>1c</sup>は、H、重水素、フルオロ、CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>、及び-OCF<sub>3</sub>からなる群から選択される。また更に選択された実施形態では、R<sup>1c</sup>は、H、フルオロ、重水素、及びCF<sub>3</sub>からなる群から選択される。また別の更に選択された実施形態では、R<sup>1c</sup>は、H、フルオロ、重水素、及びCF<sub>3</sub>からなる群から選択される。また別の更に選択された実施形態では、R<sup>1c</sup>は、フルオロ、重水素、及びCF<sub>3</sub>からなる群から選択される。

【0075】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、R<sup>1d</sup>及びR<sup>1e</sup>は各々独立してH、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル及びOC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、R<sup>1d</sup>及びR<sup>1e</sup>は水素である。

【0076】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、R<sup>2a</sup>は、H、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、R<sup>2a</sup>は、H、重水素、フルオロ、メチル、又はトリフルオロメチルからなる群から選択される。

【0077】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、R<sup>2b</sup>はH、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、R<sup>2b</sup>は、H、重水素、フルオロ、メチル、又はトリフルオロメチルからなる群から選択される。

【0078】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、R<sup>2c</sup>はH、重水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、R<sup>2c</sup>は、H、重水素、フルオロ、メチル、又はトリフルオロメチルからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 9 】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、 $R^{2d}$ はH、重水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、 $R^{2d}$ は、H、重水素、フルオロ、メチル、又はトリフルオロメチルからなる群から選択される。

## 【 0 0 8 0 】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ の各々は独立してH、重水素、フルオロ及び $CH_3$ からなる群から選択され、かつ $R^{1a}$ は水素である。

## 【 0 0 8 1 】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、各 $R^4$ は、独立してH、ハロゲン、CN、 $-R^f$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eC(O)_2R^f$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-OR^d$ 、 $-X^a-CN$ 、 $-X^a-CO_2R^d$ 、 $-X^a-CONR^dR^e$ 、 $-X^a-C(O)R^d$ 、 $-X^a-OC(O)NR^dR^e$ 、 $-X^a-NR^eC(O)R^d$ 、 $-X^a-NR^eC(O)_2R^f$ 、 $-X^a-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-X^a-NR^dR^e$ 及び $-X^a-OR^d$ からなる群から選択され；ここで、各 $X^a$ は独立して $C_{1-4}$ アルキレンである。更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は、独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^f$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-OR^d$ 、 $-X^a-CN$ 、 $-X^a-CO_2R^d$ 、 $X^a-NR^dR^e$ 、及び $-X^a-OR^d$ からなる群から選択され、ここで、各 $X^a$ は独立して $C_{1-6}$ アルキレンである。また更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は、独立してH、ハロゲン、又は $R^f$ である。更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は、独立してH、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ 重水素アルキル、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルである。別の更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロプ-2-イル、シアノメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、モルホリン-4-イルメチル、モルホリン-4-イルエチル、2-メチルモルホリン-4-イルメチル、ピペンジン-1-イルメチル、ピペンジン-1-イルエチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルエチル、4,4-ジフルオロピペンジン-1-イルエチル、4-オキソピペンジン-1-イルメチル、4-フルオロピペンジン-1-イルメチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルメチル、1,1-ジオキソチオモルホリン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルエチル、4-エチルピペラジン-1-イルエチル、3-オキソ-4-メチルピペラジン-1-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イルエチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]-オクタン-6-イルエチル、アミノカルボニル、3-ヒドロキシプロプ-2-イルアミノカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペンジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、アミノ、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、テトラゾリルメチル、テトラゾリルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、3-ヒドロキシプロプ-2-イルアミノ、2-ヒドロキシエチルオキシ、3-ヒドロキシ-プロピルオキシ、又は2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-イルである。

## 【 0 0 8 2 】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、 $X^1$ はNであり、 $X^2$ はCHであり、 $R^{1b}$ はH又は $CH_3$ であり、 $R^{1c}$ は $CF_3$ であり、 $R^{2a}$ はH、F又は $CH_3$ であり、 $R^{2b}$ 及び $R^{2d}$ はHであり、かつ $R^{2c}$ はH又は $CH_3$ である。

## 【 0 0 8 3 】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、 $X^1$ はN、 $X^2$ はNであり、 $R^{1b}$ はH又は $CH_3$ であり、 $R^{1c}$ は $CF_3$ であり、 $R^{2a}$ は

10

20

30

40

50



H、F又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>2b</sup>及びR<sup>2d</sup>はHであり、かつR<sup>2c</sup>はH又はCH<sub>3</sub>である。

【0084】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、X<sup>1</sup>はCHであり、X<sup>2</sup>はNであり、R<sup>1b</sup>はH又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>1c</sup>はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>2a</sup>はH、F又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>2b</sup>及びR<sup>2d</sup>はHであり、かつR<sup>2c</sup>はH又はCH<sub>3</sub>である。

【0085】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、X<sup>1</sup>はCHであり、X<sup>2</sup>はCHであり、R<sup>1b</sup>はH又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>1c</sup>はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>2a</sup>はH、F又はCH<sub>3</sub>であり、R<sup>2b</sup>及びR<sup>2d</sup>はHであり、かつR<sup>2c</sup>はH又はCH<sub>3</sub>である。

【0086】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、各R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1-3</sub>アルキルである。

【0087】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、2個のR<sup>3</sup>は結合してオキソを形成する。

【0088】

幾つかの選択された実施形態では、式I'の化合物及び上述の実施形態のいずれかの化合物において、2個のR<sup>4</sup>が存在する場合、一方のR<sup>4</sup>はH、メチル、又はエチルであり、かつ他方のR<sup>4</sup>はH、プロモ、シアノ、メチル、エチルヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロプ-2-イル、シアノメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、モルホリン-4-イルメチル、モルホリン-4-イルエチル、2-メチルモルホリン-4-イルメチル、ピペンジン-1-イルメチル、ピペンジン-1-イルエチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルエチル、4,4-ジフルオロピペンジン-1-イルエチル、4-オキソピペンジン-1-イルメチル、4-フルオロピペンジン-1-イルメチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルメチル、1,1-ジオキソチオモルホリン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルエチル、4-エチルピペラジン-1-イルエチル、3-オキソ-4-メチルピペラジン-1-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イルエチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルエチル、アミノカルボニル、3-ヒドロキシプロプ-2-イルアミノカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペンジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、アミノ、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、テトラゾリルメチル、テトラゾリルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、3-ヒドロキシプロプ-2-イルアミノ、2-ヒドロキシエチルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシ、又は2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-イルである。

【0089】

更に別の選択された実施形態では、式I'の化合物は、式(II'a)、(II'b)、(II'c)、(II'd)、(II'e)又は(II'f)：

10

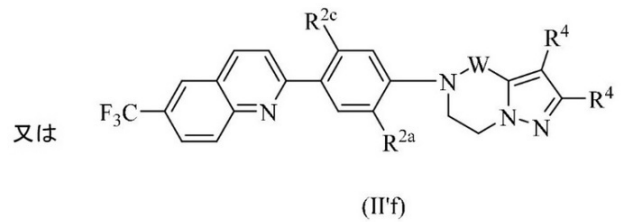
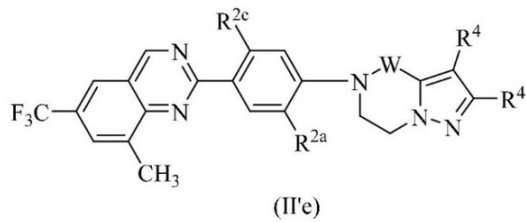
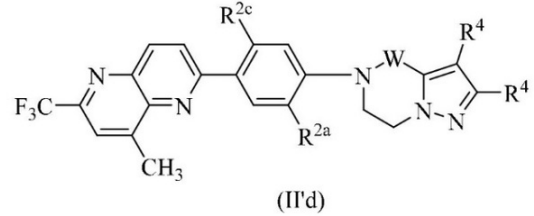
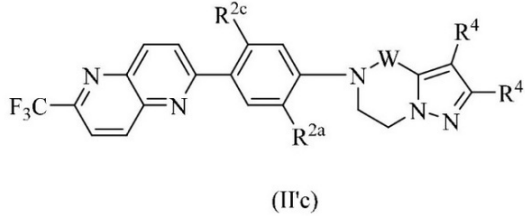
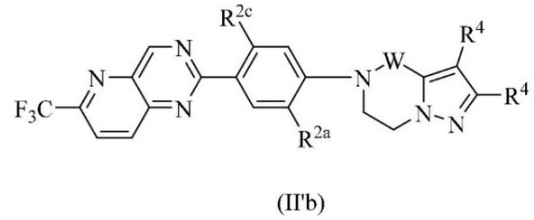
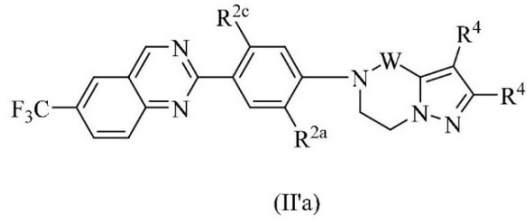
20

30

40

50

## 【化 1 0】



の構造を有する。

## 【0090】

更に選択された実施形態では、化合物は式(II'a)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(II'b)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(II'c)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(II'd)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(II'e)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(II'f)を有する。

## 【0091】

式(II'a)~(II'f)の化合物において、さらに選択された実施形態では、WはC(O)である。

## 【0092】

式(II'a)~(II'f)の化合物において、別の更に選択された実施形態では、WはS(O)<sub>2</sub>である。

## 【0093】

別の選択された実施形態では、式I'の化合物は、式(III'a)、(III'b)、(III'c)、又は(III'd)：

10

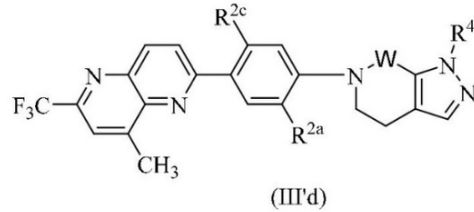
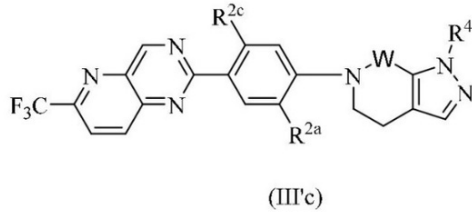
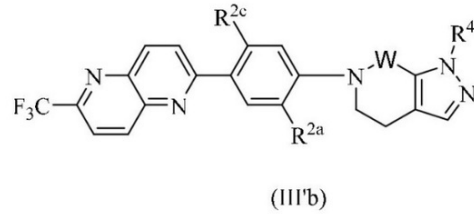
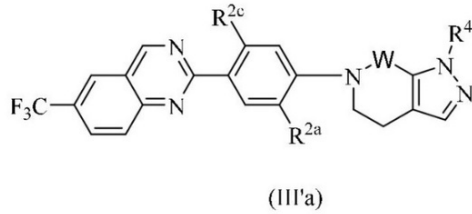
20

30

40

50

## 【化 1 1】



10

の構造を有する。

## 【0094】

更に選択された実施形態では、化合物は式(III'a)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(III'b)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(III'c)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(III'd)を有する。

20

## 【0095】

式(III'a)~(III'd)の化合物において、さらに選択された実施形態では、WはC(O)である。

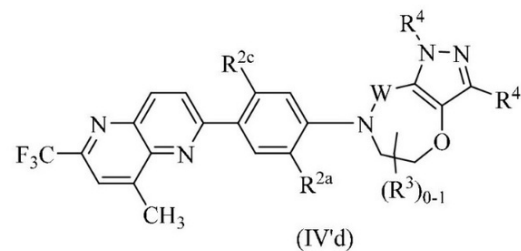
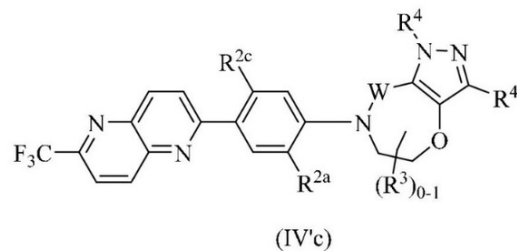
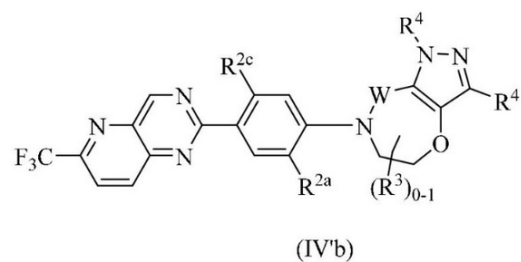
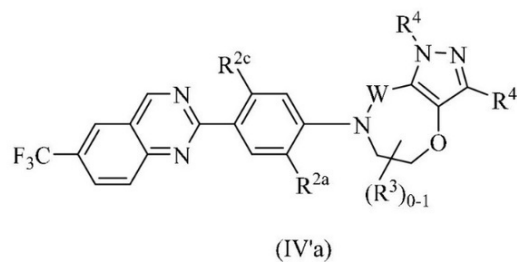
## 【0096】

式(III'a)~(III'd)の化合物において、別の更に選択された実施形態では、WはS(O)<sub>2</sub>である。

## 【0097】

別の選択された実施形態では、式I'の化合物は、式(IV'a)、(IV'b)、(IV'c)又は(IV'd)：

## 【化 1 2】



40

の構造を有する。

## 【0098】

更に選択された実施形態では、化合物は式(IV'a)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(IV'b)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(IV'c)

50

を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (IV'd) を有する。

【0099】

式 (IV'a) ~ (IV'd) の化合物において、さらに選択された実施形態では、WはC(O)である。

【0100】

式 (IV'a) ~ (IV'd) の化合物において、別の更に選択された実施形態では、WはS(O)<sub>2</sub>である。

【0101】

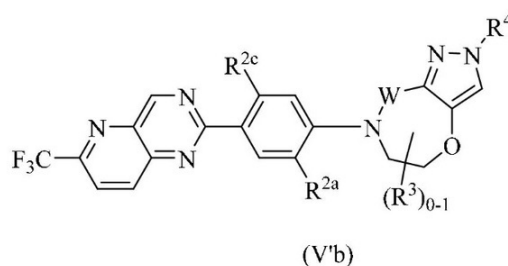
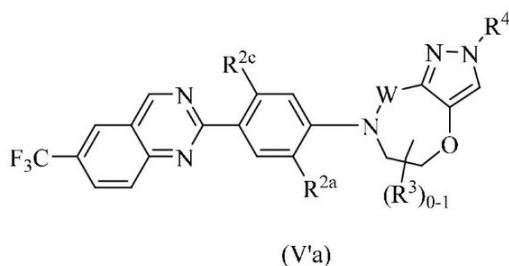
式 (IV'a) ~ (IV'd) の化合物及びその更に選択された実施形態において、またさらに選択された実施形態では、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、好ましくはR<sup>3</sup>は水素又はメチルである。

10

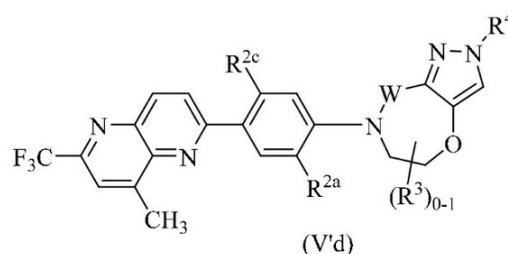
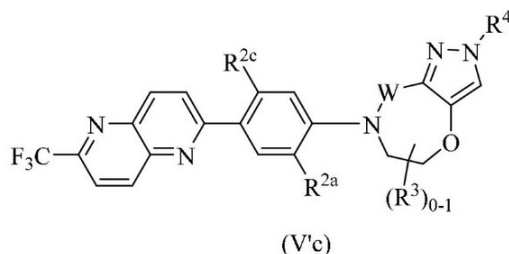
【0102】

別の選択された実施形態では、式I'の化合物は、式 (V'a)、(V'b)、(V'c) 又は (V'd) :

【化13】



20



30

の構造を有する。

【0103】

更に選択された実施形態では、化合物は式 (V'a) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (V'b) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (V'c) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (V'd) を有する。

【0104】

式 (V'a) ~ (V'd) の化合物及びそのさらに選択された実施形態では、WはC(O)である。

40

【0105】

式 (V'a) ~ (V'd) の化合物及びその別のさらに選択された実施形態では、WはS(O)<sub>2</sub>である。

【0106】

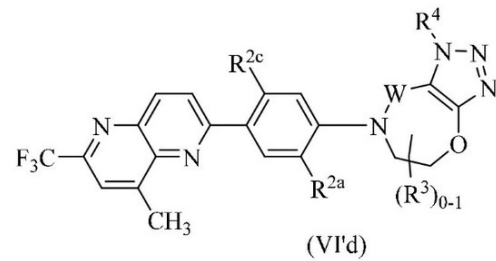
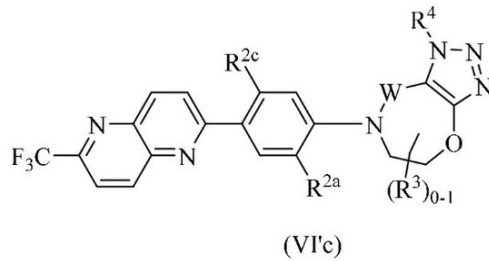
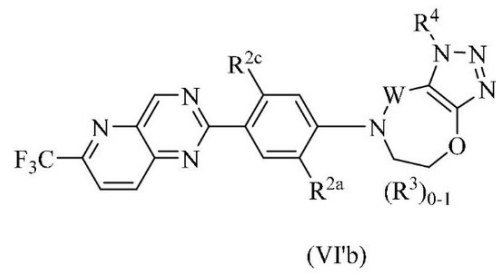
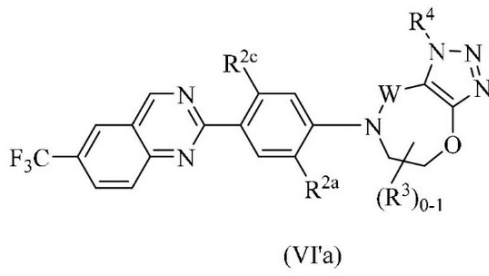
式 (V'a) ~ (V'd) の化合物及びその別のさらに選択された実施形態において、またさらに選択された実施形態では、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、好ましくはR<sup>3</sup>は水素又はメチルである。

【0107】

別の選択された実施形態では、式 (VI'a)、(VI'b)、(VI'c) 又は (VI'd) :

50

## 【化 1 4】



10

を有する化合物が提供される。。

## 【 0 1 0 8】

更に選択された実施形態では、化合物は式 (VI'a) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (VI'b) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (VI'c) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (VI'd) を有する。

20

## 【 0 1 0 9】

式 (VI'a) ~ (VI'd) の化合物及びその更に選択された実施形態において、WはC(O)である。

## 【 0 1 1 0】

式 (VI'a) ~ (VI'd) の化合物及びその更に選択された実施形態において、別の更に選択された実施形態では、WはS(O)<sub>2</sub>である。

## 【 0 1 1 1】

式 (VI'a) ~ (VI'd) の化合物及びその更に選択された実施形態において、またさらに選択された実施形態では、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、好ましくはR<sup>3</sup>は水素又はメチルである。

30

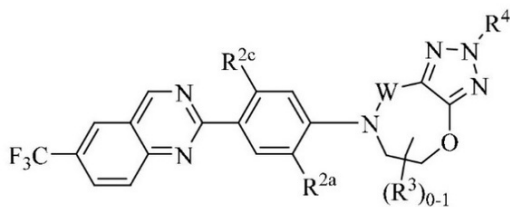
## 【 0 1 1 2】

別の選択された実施形態では、式I'の化合物は、式 (VII'a)、(VII'b)、(VII'c) 又は (VII'd) :

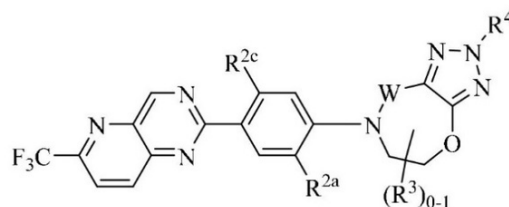
40

50

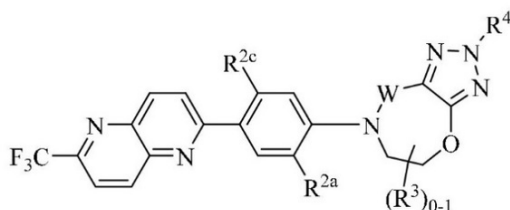
## 【化 1 5】



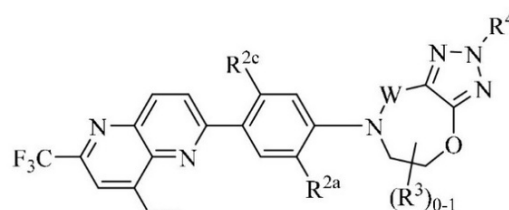
(VII'a)



(VII'b)



(VII'c)



(VII'd)

の構造を有する。

## 【0113】

更に選択された実施形態では、化合物は式 (VII'a) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (VII'b) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (VII'c) を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式 (VII'd) を有する。

## 【0114】

式 (VII'a) ~ (VII'd) の化合物及び更に選択された実施形態において、更に選択された実施形態では、WはC(O)である。

## 【0115】

式 (VII'a) ~ (VII'd) の化合物及び更に選択された実施形態において、別の更に選択された実施形態では、WはS(O)<sub>2</sub>である。

## 【0116】

式 (VII'a) ~ (VII'd) の化合物及び更に選択された実施形態において、またさらに選択された実施形態では、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、好ましくはR<sup>3</sup>は水素又はメチルである。

## 【0117】

別の選択された実施形態では、式I'の化合物は、式 (VIII'a)、(VIII'b)、(VIII'c) 又は (VIII'd) :

10

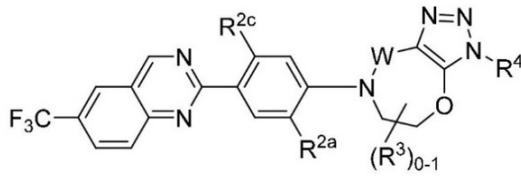
20

30

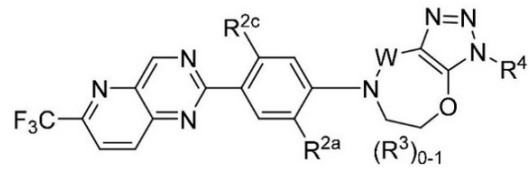
40

50

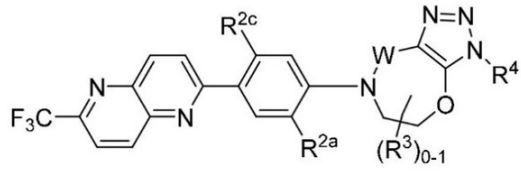
## 【化 1 6】



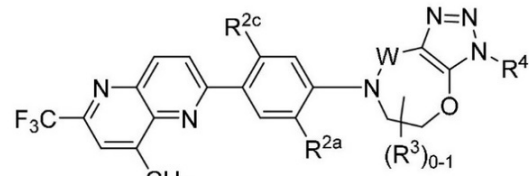
VIII'a



VIII'b



VIII'c



VIII'd

の構造を有する。

## 【0118】

更に選択された実施形態では、化合物は式(VIII'a)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(VIII'b)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(VIII'c)を有する。更に選択された実施形態では、化合物は式(VIII'd)を有する。

## 【0119】

式(VIII'a)~(VIII'd)の化合物及びその更に選択された実施形態において、WはC(O)である。

## 【0120】

式(VIII'a)~(VIII'd)の化合物及びその更に選択された実施形態において、WはS(O)<sub>2</sub>である。

## 【0121】

式(VIII'a)~(VIII'd)の化合物及びその更に選択された実施形態において、またさらに選択された実施形態では、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、好ましくはR<sup>3</sup>は水素又はメチルである。

## 【0122】

式(II'a)~(II'e)、(III'a)~(III'd)、(IV'a)~(IV'd)、(V'a)~(V'd)、(VI'a)~(VI'd)、(VII'a)~(VII'd)、及び(VIII'a)~(VIII'd)の化合物及びその更に選択された実施形態において、さらに選択された実施形態では、各R<sup>4</sup>は、独立してH、ハロゲン、CN、-R<sup>f</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OR<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CN、-X<sup>a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-X<sup>a</sup>-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>及び-X<sup>a</sup>-OR<sup>d</sup>からなる群から選択され；ここで、各X<sup>a</sup>は独立してC<sub>1-4</sub>アルキレンである。更に選択された実施形態では、各R<sup>4</sup>は、独立して水素、ハロゲン、-CN、-R<sup>f</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OR<sup>d</sup>、-X<sup>a</sup>-CN、-X<sup>a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、X<sup>a</sup>-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、及び-X<sup>a</sup>-OR<sup>d</sup>からなる群から選択され、ここで、各X<sup>a</sup>は独立してC<sub>1-6</sub>アルキレンである。更に選択された実施形態では、各R<sup>4</sup>は独立してH、ハロゲン、又はR<sup>f</sup>である。別の更に選択された実施形態では、各R<sup>4</sup>は独立してH、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>重水素アルキル、又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。また別のさらに選択された実施形態では、各R<sup>4</sup>は独立してH、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロプ-2-イル、シアノメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、モルホリン-4-イルメチル、モルホ

10

20

30

40

50

リン-4-イルエチル、2-メチルモルホリン-4-イルメチル、ピペンジン-1-イルメチル、ピペンジン-1-イルエチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルエチル、4,4-ジフルオロピペンジン-1-イルエチル、4-オキソピペンジン-1-イルメチル、4-フルオロピペンジン-1-イルメチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルメチル、1,1-ジオキソチオモルホリン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルエチル、4-エチルピペラジン-1-イルエチル、3-オキソ-4-メチルピペラジン-1-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-7-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-7-イルエチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [ 3.3 ] ヘプタン-2-イルメチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [ 3.3 ] ヘプタン-2-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-6-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.4 ] オクタン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.4 ] オクタン-6-イルエチル、アミノカルボニル、3-ヒドロキシプロブ-2-イルアミノカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペンジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、アミノ、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、テトラゾリルメチル、テトラゾリルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、3-ヒドロキシプロブ-2-イルアミノ、2-ヒドロキシエチルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシ、又は2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-イルである。

10

## 【 0 1 2 3 】

また別のさらに選択された実施形態では、2個のR<sup>4</sup>が存在する化合物において、R<sup>4</sup>の一方はH、メチル、又はエチルであり、R<sup>4</sup>の他方はH、プロモ、シアノ、メチル、エチルヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロブ-2-イル、シアノメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルボキシ、モルホリン-4-イル、3-オキソ-モルホリン-4-イル、モルホリン-4-イルメチル、モルホリン-4-イルエチル、2-メチルモルホリン-4-イルメチル、ピペンジン-1-イルメチル、ピペンジン-1-イルエチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルエチル、4,4-ジフルオロピペンジン-1-イルエチル、4-オキソピペンジン-1-イルメチル、4-フルオロピペンジン-1-イルメチル、4-ヒドロキシピペンジン-1-イルメチル、1,1-ジオキソチオモルホリン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、4-メチルピペラジン-1-イルエチル、4-エチルピペラジン-1-イルエチル、3-オキソ-4-メチルピペラジン-1-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-7-イルメチル、2-オキサ-7-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-7-イルエチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [ 3.3 ] ヘプタン-2-イルメチル、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ [ 3.3 ] ヘプタン-2-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.5 ] ノナン-6-イルエチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.4 ] オクタン-6-イルメチル、2-オキサ-6-アザスピロ [ 3.4 ] オクタン-6-イルエチル、アミノカルボニル、3-ヒドロキシプロブ-2-イルアミノカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペンジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、アミノ、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、テトラゾリルメチル、テトラゾリルエチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、3-ヒドロキシプロブ-2-イルアミノ、2-ヒドロキシエチルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシ、又は2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-イルであり；

20

30

40

R<sup>2a</sup>はH、F又はCH<sub>3</sub>であり；かつ

R<sup>2c</sup>はH又はCH<sub>3</sub>である。

## 【 0 1 2 4 】

また、本明細書では、式 (1) :





、または同じ窒素原子に結合している場合、その窒素原子と結合して環員としてN、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>から選択される0~2個の追加のヘテロ原子を有する4、5または6員環を形成することができ；

各R<sup>f</sup>は、独立してC<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>重水素アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>ヘテロシクロアルキル、フェニル及び5又は6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

ここで、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>の脂肪族および環状部分は、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ及びカルボン酸基で更に置換することができる）

を有する化合物あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は水和物が提供される。

【0125】

実施形態の1つの群では、式(1)の化合物において、Zは部分式A(式IA)を有する。

【0126】

実施形態の別の群では、式(1)の化合物において、Zは部分式B(式IB)を有する。

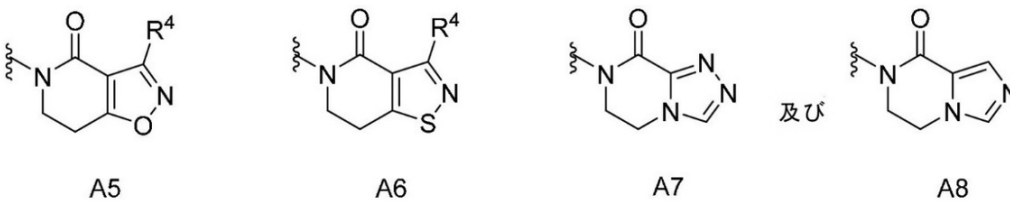
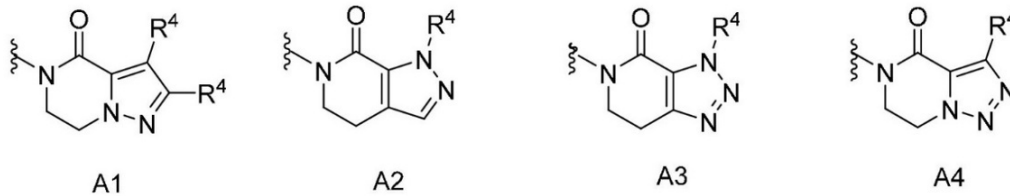
【0127】

実施形態のさらに別の群では、式(1)の化合物において、Zは部分式C(式IC)を有する。

【0128】

本明細書において式IAとされる実施形態において、選択された実施形態では、Zは、

【化19】



からなる群から選択される。

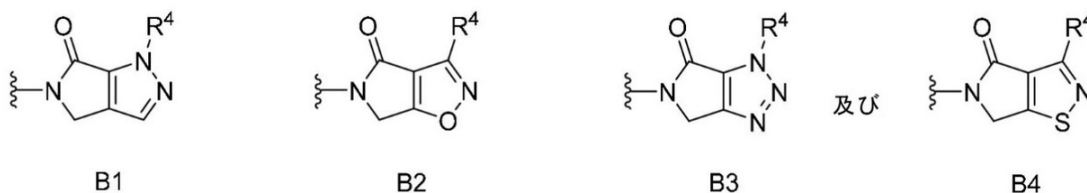
【0129】

更に選択された実施形態では、ZはA1である。更に選択された実施形態では、ZはA2である。更に選択された実施形態では、ZはA5である。

【0130】

本明細書において式IBとされる実施形態において、選択された実施形態では、Zは、

【化20】



10

20

30

40

50

からなる群から選択される。

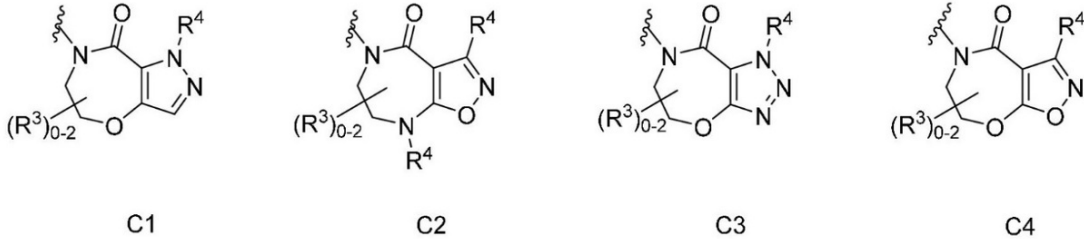
【0131】

更に選択された実施形態では、ZはB1である。更に選択された実施形態では、ZはB2である。

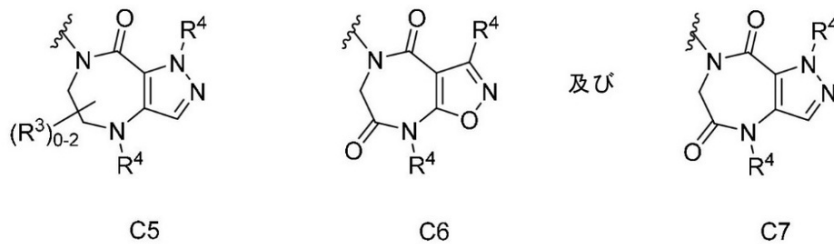
【0132】

本明細書において式ICとされる実施形態において、選択された実施形態では、Zは、

【化21】



10



20

からなる群から選択される。

【0133】

更に選択された実施形態では、ZはC1である。更に選択された実施形態では、ZはC5である。

【0134】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、X<sup>1</sup>はNである。

【0135】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、X<sup>2</sup>はNである。

【0136】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>のいずれもNである。

【0137】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、R<sup>1b</sup>はH、重水素、C<sub>1-4</sub>アルキル及びC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、R<sup>1b</sup>は、H、重水素及びCH<sub>3</sub>からなる群から選択される。

【0138】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のい

50

いずれかを有する提供された化合物において、 $R^{1c}$ はH、重水素、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群から選択される。更に選択された実施形態では、 $R^{1c}$ は、H、重水素及び $CF_3$ からなる群から選択される。

## 【0139】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $R^{1d}$ 及び $R^{1e}$ は各々独立してH、重水素、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群から選択される。

## 【0140】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $R^{2a}$ はH、重水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群から選択される。

10

## 【0141】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $R^{2b}$ はH、重水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群から選択される。

## 【0142】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $R^{2c}$ はH、重水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群から選択される。

20

## 【0143】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $R^{2d}$ はH、重水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル及び $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群から選択される。

## 【0144】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、各 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 及び $R^{2d}$ は独立してH、重水素、フルオロ及び $CH_3$ からなる群から選択される。

30

## 【0145】

幾つかの選択された実施形態では、式ICを有する提供された化合物において、2個の $R^3$ は結合してオキソを形成する。

## 【0146】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、各 $R^4$ は、独立してH、ハロゲン、 $-R^f$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-NR^eC(O)R^d$ 、 $-NR^eC(O)_2R^f$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-OR^d$ 、 $-X^a-CN$ 、 $-X^a-CO_2R^d$ 、 $-X^a-CONR^dR^e$ 、 $-X^a-C(O)R^d$ 、 $-X^a-OC(O)NR^dR^e$ 、 $-X^a-NR^eC(O)R^d$ 、 $-X^a-NR^eC(O)_2R^f$ 、 $-X^a-NR^dC(O)NR^dR^e$ 、 $-X^a-NR^dR^e$ 及び $-X^a-OR^d$ からなる群から選択され；ここで、各 $X^a$ は独立して $C_{1-4}$ アルキレンである。更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、又は $R^f$ である。更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ 重水素アルキル、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルである。

40

## 【0147】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のい

50

いずれかを有する提供された化合物において、 $X^1$ はNであり、 $X^2$ はCHであり、 $R^{1b}$ はH又は $CH_3$ であり、 $R^{1c}$ は $CF_3$ であり、 $R^{2a}$ はH、F又は $CH_3$ であり、 $R^{2b}$ はHであり、かつ $R^{2c}$ はH又は $CH_3$ である。

【0148】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $X^1$ はNであり、 $X^2$ はNであり、 $R^{1b}$ はH又は $CH_3$ であり、 $R^{1c}$ は $CF_3$ であり、 $R^{2a}$ はH、F又は $CH_3$ であり、 $R^{2b}$ はHであり、かつ $R^{2c}$ はH又は $CH_3$ である。

【0149】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $X^1$ はCHであり、 $X^2$ はNであり、 $R^{1b}$ はH又は $CH_3$ であり、 $R^{1c}$ は $CF_3$ であり、 $R^{2a}$ はH、F又は $CH_3$ であり、 $R^{2b}$ はHであり、かつ $R^{2c}$ はH又は $CH_3$ である。

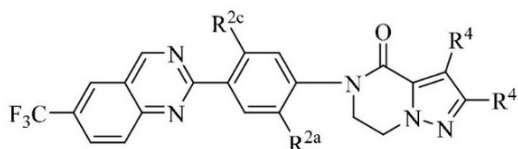
【0150】

幾つかの選択された実施形態では、式IA、IB、IC、IA1、IA2、IA3、IA4、IA5、IA6、IA7、IA8、IB1、IB2、IB3、IB4、IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IC6、又はIC7のいずれかを有する提供された化合物において、 $X^1$ はCHであり、 $X^2$ はCHであり、 $R^{1b}$ はH又は $CH_3$ であり、 $R^{1c}$ は $CF_3$ であり、 $R^{2a}$ はH、F又は $CH_3$ であり、 $R^{2b}$ はHであり、かつ $R^{2c}$ はH又は $CH_3$ である。

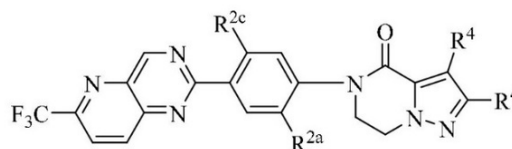
【0151】

更に別の選択された実施形態では、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)又は(IIf)：

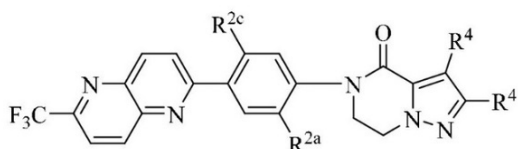
【化22】



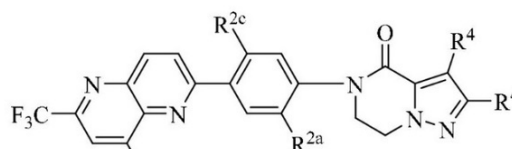
(IIa)



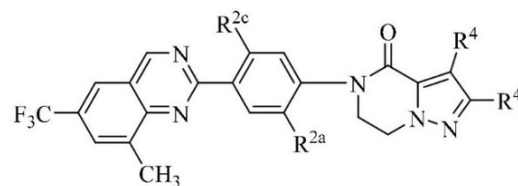
(IIb)



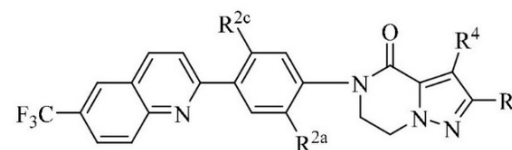
(IIc)



(IId)



(IIe)



(IIf)

が提供される。

【0152】

更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、又は $R^f$ である。更に選択

10

20

30

40

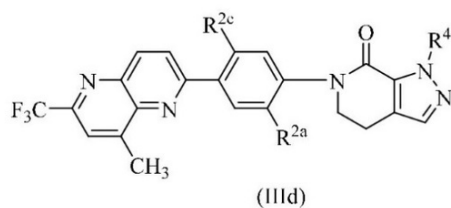
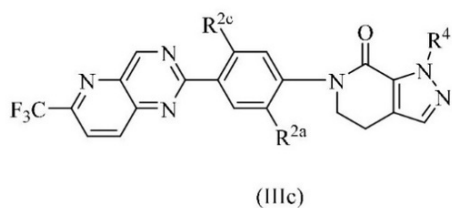
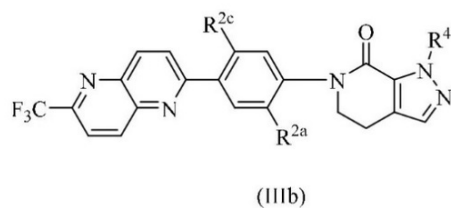
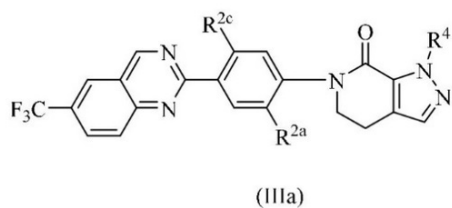
50

された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ 重水素アルキル、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルである。

【0153】

更に別の選択された実施形態では、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)又は(IIId)：

【化23】



10

を有する化合物が提供される。

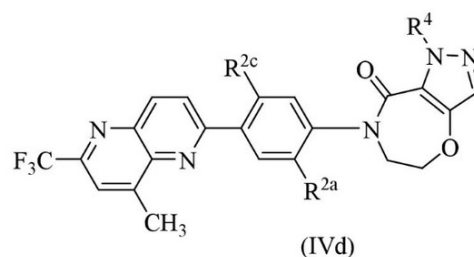
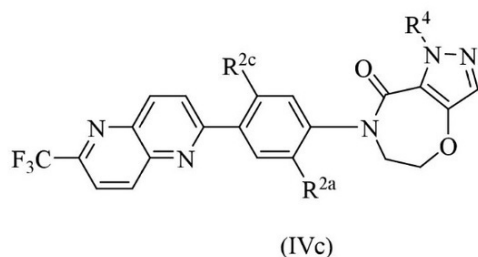
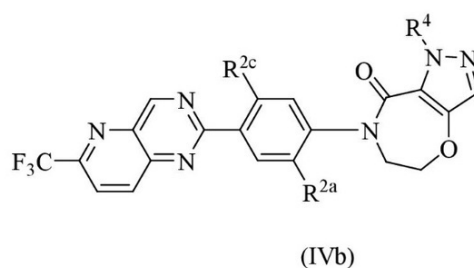
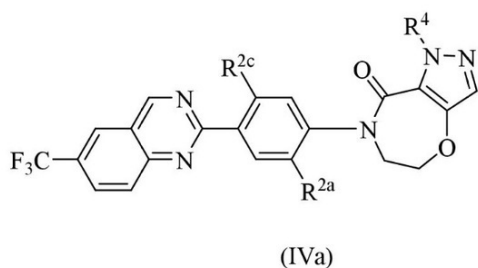
【0154】

更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、又は $R^f$ である。更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ 重水素アルキル、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルである。

【0155】

別の選択された実施形態では、式(IVa)、(IVb)、(IVc)又は(IVd)：

【化24】



30

を有する化合物が提供される。

【0156】

更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、又は $R^f$ である。更に選択された実施形態では、各 $R^4$ は独立してH、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ 重水素アルキル、又は $C_{3-6}$ シクロアルキルである。

【0157】

幾つかの選択された実施形態では、本明細書では、表1における+++又は++++の

50

活性を有する化合物が提供される。

【0158】

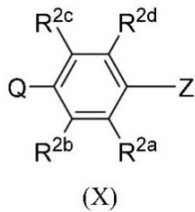
幾つかの選択された実施形態では、化合物は式3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン-6,6,7,7-d4を有する。

【0159】

中間体：

本明細書では、式(X)：

【化25】

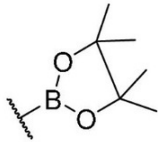


10

(式中、

QはCHO、ハロ、 $-B(OH)_2$ 、又は；

【化26】



20

であり、かつ、

Z、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ 、 $R^{2f}$ は式(1')の化合物及び前述したその実施形態にて定義したとおりである)

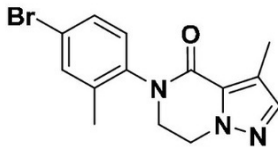
の中間体、あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は水和物が提供される。

【0160】

30

幾つかの実施形態では、式

【化27】



を有する中間体が提供される。

【0161】

40

治療と予防での利用

本発明では、本明細書に記載のAhRモジュレータを、広い範囲の疾患、障害、および/または状態、および/またはその症状の治療または予防に利用することを考える。具体的な利用をこれから詳細に記載するが、本発明がそれらに限定されないことを理解する必要がある。さらに、具体的な疾患、障害、状態の一般的なカテゴリーを下に記すが、それら疾患、障害、状態のいくつかは2つ以上のカテゴリーのメンバーである可能性があり、他のものは、開示されているどのカテゴリーのメンバーでもない可能性がある。

【0162】

腫瘍学関連障害。本発明によれば、AhRモジュレータは増殖性の状態または障害の治療または予防に用いることができ、そのような状態または障害に含まれるのは、がん、例えば

50

、子宮のがん、子宮頸のがん、乳房のがん、前立腺のがん、精巣のがん、胃腸管（例えば食道、咽頭、胃、小腸または大腸、結腸または直腸）のがん、腎臓のがん、腎細胞のがん、膀胱のがん、骨のがん、骨髄のがん、皮膚のがん、頭または首のがん、肝臓のがん、胆嚢のがん、心臓のがん、肺のがん、膵臓のがん、唾液腺のがん、副腎のがん、甲状腺のがん、脳のがん（神経膠腫）、神経節のがん、中枢神経系（CNS）と末梢神経系（PNS）のがん、造血系と免疫系（例えば脾臓や胸腺）のがんである。本発明により、がんに関連した他の疾患、障害、状態（例えば、免疫原性腫瘍、非免疫原性腫瘍、休眠中の腫瘍、ウイルスによって誘導されるがん（例えば上皮細胞がん、内皮細胞がん、扁平細胞癌、パピローマウイルスによって誘導されるがん）、腺癌、リンパ腫、癌腫、黒色腫、白血病、骨髄腫、肉腫、奇形癌、化学的に誘導されるがん、転移、血管新生が含まれる）を治療または予防する方法も提供される。本発明では、例えば制御性T細胞および/またはCD8<sup>+</sup> T細胞の活性を調節することによって腫瘍細胞またはがん細胞抗原に対する寛容性を低下させることを考える（例えばRamirez-Montagut他（2003年）Oncogene第22巻：3180～3187ページ；Sawaya他（2003年）New Engl. J. Med. 第349巻：1501～1509ページを参照されたい）。特別な実施形態では、腫瘍またはがんは、大腸がん、卵巣がん、乳がん、黒色腫、肺がん、神経膠芽腫、白血病のいずれかである。別の特別な一実施形態では、腫瘍またはがんは、黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、多発性骨髄腫である。がんに関連した疾患、障害、状態という用語の使用は、広くがんに直接または間接に関連する状態を意味し、例えば血管新生や前がん状態（異形成など）を含む。

10

## 【0163】

いくつかの実施形態では、がんは転移性であったり、転移するリスクがあったりする可能性や、びまん性組織で発生する可能性があり、そのようながんには血液または骨髄のがん（白血病）が含まれる。さらに別のいくつかの実施形態では、本発明の化合物を用いてT細胞寛容性を克服することができる。

20

## 【0164】

いくつかの実施形態では、本発明により、AhRモジュレータと、少なくとも1つの追加の治療剤または診断剤（その例は本明細書の別の箇所に示してある）とを用いて増殖性の状態、がん、腫瘍、前がん状態のいずれかを治療する方法が提供される。

## 【0165】

免疫関連障害と、炎症性要素を伴う障害。本明細書では、「免疫疾患」、「免疫状態」、「免疫障害」、「炎症性疾患」、「炎症性状態」、「炎症性障害」などの用語は、広く、本明細書に記載したAhRモジュレータによって治療することができて何らかの治療効果が得られるあらゆる免疫関連状態（例えば自己免疫疾患）または炎症性要素を伴う障害を含むことを意味する。そのような状態は、他の疾患、障害、状態と密接に絡み合っていることがしばしばある。例えば「免疫状態」は、増殖性の状態（がん、腫瘍、血管新生など）を意味することができ、その中には、免疫系による根絶に抵抗する感染症（急性と慢性）、腫瘍、がんが含まれる。

30

## 【0166】

本明細書に提示されているAhRモジュレータを用いて免疫応答を増大させたり増強したりすること；免疫化を改善すること（ワクチンの効果増大が含まれる）；炎症を減らすことができる。免疫不全疾患に関連した免疫不全、免疫を抑制する医学的措置、急性および/または慢性の感染症、加齢は、本明細書に開示した化合物を用いて治療することができる。AhRモジュレータを用いると、医原性の免疫抑制に苦しんでいる患者（骨髄移植、化学療法、放射線療法を受けた患者が含まれる）の免疫系を刺激することもできる。

40

## 【0167】

本開示の特別な実施形態では、AhRモジュレータを用いてアジュバント活性を提供することにより抗原に対する免疫応答を増大させたり増強したりする。特別な一実施形態では、少なくとも1つの抗原またはワクチンを本明細書に提示されている少なくとも1つのAhRモジュレータと組み合わせて対象に投与し、その抗原またはワクチンに対する免疫応答を延長させる。少なくとも1つの抗原剤またはワクチン成分（その非限定的な例に含まれる

50



のは、ウイルス、細菌、真菌、またはこれらの一部、タンパク質、ペプチド、腫瘍特異的抗原、核酸ワクチンである)を本明細書に提示されている少なくとも1つのAhRモジュレータと組み合わせて含む治療用組成物も提供される。

【0168】

**微生物関連障害。**本開示では、AhRの免疫抑制活性と抗炎症活性を抑制することにより、本明細書に記載のAhRモジュレータを用いた処置が有効である可能性のあるあらゆるウイルス、細菌、真菌、寄生虫の疾患、障害、状態や、それ以外の感染性の疾患、障害、状態を治療および/または予防することを考える。そのような疾患と障害の例に含まれるのは、HIVとエイズ、ブドウ球菌と連鎖球菌による感染症(それぞれ、例えば黄色ブドウ球菌とストレプトコッカス・サンゲイニス)、リーシュマニア症、トキソプラズマ症、トリコモナス症、ジアルジア症、カンジダ・アルビカンス感染症、炭疽菌感染症、緑膿菌感染症である。本発明の化合物を用いて敗血症を治療すること、細菌の増殖を低下させたり抑制したりすること、炎症性サイトカインを減らしたり抑制したりすることができる。

10

【0169】

**CNS関連障害と神経障害。**AhRの抑制は、中枢神経系がいくらか関係する神経、神経精神、神経変性などの疾患、障害、状態(認知機能と運動機能の損傷に付随する障害が含まれる)を持つ患者にとっても重要な治療戦略である可能性がある。その例に含まれるのは、パーキンソン病、錐体外路症状(EPS)、ジストニア、アカシジア、遅発性ジスキネジア、むずむず脚症候群(RLS)、癲癇、睡眠時周期性四肢運動障害(PLMS)、注意欠陥障害、鬱、不安、認知症、アルツハイマー病、ハンチントン病、多発性硬化症、脳虚血、出血性脳卒中、くも膜下出血、外傷性脳損傷である。

20

【0170】

**他の障害。**本明細書に提示されている実施形態では、本明細書に記載のAhRモジュレータを対象に投与することで、AhRのレベルを少なくともいくらか調節することが有効である可能性のある他の任意の障害を治療または予防することも考える。そのような疾患、障害、状態に含まれるのは、例えば、心血管障害(例えば心筋虚血)、胃腸障害(例えばクローン病)、代謝障害(例えば糖尿病)、肝臓障害(例えば肝線維症、NASH、NAFLD)、肺障害(例えばCOPD、喘息)、眼科障害(例えば糖尿病性網膜症)、腎障害(例えば腎不全)である。

【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書に提示されているAhRモジュレータを用い、スタチン(例えばロバスタチン、プラバスタチン)を摂取している対象でスタチンによって誘導されるアデノシン産生を抑制することや、スタチンによって起こる血糖の増加を低下または減少させることができる可能性がある。

30

医薬組成物

【0172】

本明細書に提示されているAhRモジュレータは、対象への投与に適した組成物の形態にすることができる。一般に、そのような組成物は、AhRモジュレータと、医薬的に許容される1つ以上の希釈剤、基剤、賦形剤のいずれかを含む「医薬組成物」である。いくつかの実施形態では、AhRモジュレータは、治療的に許容できる量で存在する。この医薬組成物を本発明の方法で用いることができる。したがって例えばこの医薬組成物を対象に対して生体外または生体内で投与して本明細書に記載した治療法と予防法と利用を実現することができる。

40

【0173】

本発明の医薬組成物は、想定する投与方法または投与経路に合った製剤にすることができる。投与経路の例を本明細書に記載してある。さらに、医薬組成物を本明細書に記載した他の治療活性な薬剤または化合物と組み合わせて用い、本明細書で考慮する疾患、障害、状態を治療または予防することができる。

【0174】

活性成分(例えばAhR機能のモジュレータ)を含む医薬組成物は、経口での使用に適し

50

た形態、例えば錠剤、カプセル、トローチ、ロゼンジ、水性または油性の懸濁液、分散可能な粉末または顆粒、乳剤、硬カプセルまたは軟カプセル、シロップ、溶液、マイクロビーズ、エリキシルにすることができる。経口用の医薬組成物は、医薬組成物を製造するための既知の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬として見かけがよくて口当たりのよい調製物を提供するため1つ以上の薬剤（例えば甘味剤、香味剤、着色剤、保存剤）を含むことができる。錠剤、カプセルなどは、活性成分を、錠剤の製造に適している医薬的に許容される非毒性の賦形剤との混合物として含有している。そのような賦形剤として、例えば、希釈剤（例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム）；顆粒剤と崩壊剤（例えばコーンスターチ、アルギン酸）；結合剤（例えばデンプン、ゼラチン、アラビアゴム）；潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク）が可能である。

10

## 【0175】

経口投与に適した錠剤、カプセルなどは、被覆されていなくてもよいし、既知の技術で被覆して胃腸管での崩壊と吸収を遅延させることで持続作用を提供してもよい。例えば遅延材料としてモノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルを用いることができる。これらを既知の技術で被覆して制御放出するための浸透性治療用錠剤を形成することもできる。追加の薬剤に含まれるのは、投与される組成物の送達を制御するための生体分解性または生体適合性の粒子またはポリマー物質であり、その例は、ポリエステル、ポリアミン酸、ヒドロゲル、ポリビニルピロリドン、ポリ無水物、ポリグリコール酸、エチレン-酢酸ビニル、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、硫酸プロタミン、ラクチド/グリコリドコポリマー、ポリラクチド/グリコリドコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマーである。例えば経口剤は、コアセルベーション技術によって調製したマイクロカプセルの中、または界面重合によって調製したマイクロカプセルの中、またはヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンのマイクロカプセルを用いるか、ポリ(メチルメタクロレート)マイクロカプセルを用いることによって調製したマイクロカプセルの中に封入することや、コロイド薬送達システムの中に封入することができる。コロイド分散系に含まれるのは、巨大分子複合体、ナノカプセル、マイクロスフェア、マイクロビーズ、脂質に基づく系（水中油型乳剤、ミセル、混合ミセル、リポソームが含まれる）である。上述の製剤を調製する方法は当業者には明らかであろう。

20

## 【0176】

経口用の製剤は、不活性な固体希釈剤（例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース）と混合された活性成分を含む硬ゼラチンカプセルとして提供すること、または水か油媒体（例えばピーナツ油、液体パラフィン、オリーブ油）と混合された活性成分を含む軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

30

## 【0177】

水性懸濁液は、活性材料を、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物として含有している。そのような賦形剤として、懸濁剤（例えば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-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントゴム、アラビアゴム）；分散剤または湿潤剤（例えば天然のホスファチド（例えばレシチン））；アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物（例えばステアリン酸ポリオキシ-エチレン）、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、またはエチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトールに由来する部分エステル縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、またはエチレンオキシドと、脂肪酸と無水ヘキシトールに由来する部分エステル縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルピタン）が可能である。水性懸濁液は、1種類以上の保存剤も含有することができる。

40

## 【0178】

油性懸濁液は、活性成分を植物油（例えばピーナツ油、オリーブ油、ゴマ油、ココナツ油）または鉱物油（例えば液体パラフィン）の中に懸濁させることによって調製できる。油性懸濁液は、増粘剤（例えば蜜蝋、硬パラフィン、セチルアルコール）を含有すること

50

ができる。口当たりのよい経口調製物にするため、上述のような甘味剤と、香味剤を添加することができる。

【0179】

水を添加して水性懸濁液を調製するのに適した分散性の粉末と顆粒は、活性成分を、分散剤または湿潤剤と、懸濁剤と、1種類以上の保存剤との混合物として提供する。適切な分散剤または湿潤剤と懸濁剤は本明細書に例示してある。

【0180】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態にすることもできる。油相として、植物油（例えばオリーブ油、ピーナツ油）、または鉱物油（例えば液体パラフィン）、またはこれらの混合物が可能である。適切な乳化剤として、天然ゴム（例えばアラビアゴム、トラガカントゴム）、天然のホスファチド（例えばダイズのレシチン）、脂肪酸と無水ヘキシトールに由来するエステルまたは部分エステル（例えばモノオレイン酸ソルピタン）、部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルピタン）が可能である。

【0181】

医薬組成物は、典型的には、治療に有効な量の明細書に提示されているAhRモジュレータと、医薬的にも生理学的にも許容される1つ以上の調合剤を含んでいる。医薬的に許容される、または生理学的に許容される適切な希釈剤、基剤、賦形剤の非限定的な例に含まれるのは、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム）、保存剤（例えばベンジルアルコール、メチルパラベン、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル）、乳化剤、懸濁剤、分散剤、溶媒、充填剤、増量剤、洗浄剤、バッファ、ビヒクル、希釈剤、および/またはアジュバントである。例えば適切なビヒクルとして生理食塩水またはクエン酸塩緩衝化生理食塩水が可能であり、それに非経口投与する医薬組成物で一般的な他の材料をおそらく補足することができる。中性の緩衝化生理食塩水、または血清アルブミンを混合した生理食塩水が、さらに別のビヒクルの例である。当業者は、本発明で考慮する医薬組成物と剤形で使用できる多彩なバッファを容易に認識するであろう。典型的なバッファの非限定的な例に含まれるのは、医薬的に許容される弱酸、弱塩基、またはこれらの混合物である。一例として、バッファの成分は、水溶性材料であるリン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、スパラギン酸、グルタミン酸と、これらの塩が可能である。許容できる緩衝剤に含まれるのは、例えば、トリスバッファ、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸) (HEPES)、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES)、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸ナトリウム塩 (MES)、3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸 (MOPS)、N-トリス[ヒドロキシメチル]メチル-3-アミノプロパンスルホン酸 (TAPS) である。

【0182】

医薬組成物を製剤化した後、滅菌バイアルの中に、溶液、懸濁液、ゲル、乳液、固体、脱水した粉末、凍結乾燥させた粉末のいずれかとして保管することができる。このような製剤は、すぐに使用できる形態、使用前に再構成する必要がある凍結乾燥させた形態、使用前に希釈する必要がある液体形態、他の許容できる形態のいずれかで保管することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単回使用の容器（例えば単回使用のバイアル、アンプル、注射器、自己注射器（例えばEpiPen（登録商標）と同様のもの））で提供されるのに対し、多数回使用の容器（例えば多数回使用バイアル）は、別の実施形態で提供される。

【0183】

製剤は、組成物を急速な分解や身体からの除去を防ぐ基剤も含むことができる。それは例えば制御放出製剤であり、リポソーム、ヒドロゲル、プロドラッグ、マイクロカプセル化送達系を含んでいる。例えば遅延材料（モノステアリン酸グリセリルやステアリン酸グリセリルなど）を単独で、または蠟と組み合わせて用いることができる。任意の薬送達装置を用いてAhRモジュレータを送達することができる。そのような装置に含まれるのは、インプラント（例えば移植可能なポンプ）、カテーテル系、ゆっくりと注入するポンプや

10

20

30

40

50

装置であり、これらはすべて当業者に周知である。

【0184】

デポ注射液は、一般に皮下または筋肉内に投与されるものであり、本明細書に開示したAhRモジュレータを決められた時間をかけて放出させるのにも用いることができる。デポ注射液は、通常は、固体または油をベースとしていて一般に本明細書に記載した少なくとも1つの製剤成分を含んでいる。当業者は、可能な製剤とデポ注射液の利用に馴染みがある。

【0185】

医薬組成物は、注射可能な水性または油性の滅菌懸濁液の形態にすることができる。この懸濁液は、本明細書で言及した適切な分散剤または湿潤剤と懸濁剤とを用いて本分野で知られているようにして製剤化することができる。この注射可能な滅菌調整物として、非毒性で非経口が可能な希釈剤または溶媒の中の滅菌された注射可能な溶液または懸濁液（例えば1,3-ブタンジオールの中の溶液）も可能である。使用できる許容可能な希釈剤、溶媒、分散媒体に含まれるのは、水、リンゲル溶液、等張塩化ナトリウム溶液、Cremophor EL（商標）（BASF社、パーシッパニー、ニュージャージー州）またはリン酸塩緩衝化生理食塩水（PBS）、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール）と、これらの適切な混合物である。それに加え、滅菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として通常は用いられる。その目的で、無刺激の任意の不揮発性油（合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが含まれる）を用いることができる。さらに、脂肪酸（オレイン酸など）が注射可能な調製物で使用される。時間をかけて特定の注射可能な製剤を吸収させることは、吸収を遅延させる薬剤（例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチン）を含めることによって実現できる。

【0186】

本発明では、直腸に投与するためAhRモジュレータを座薬の形態で投与することを考える。座薬は、薬を、常温では固体だが直腸温では液体になるために直腸で溶解してその薬を放出することになる適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製できる。そのような材料の非限定的な例にカカオバターとポリエチレングリコールが含まれる。

【0187】

本発明で考慮するAhRモジュレータは、現在知られているか将来開発される任意の他の適切な医薬組成物の形態（例えば鼻用または吸入用のスプレー）にすることができる。

投与経路

【0188】

本発明では、1つ以上のAhRモジュレータとその組成物を適切な任意のやり方で投与することを考える。投与の適切な経路に含まれるのは、経口、非経口（例えば筋肉内、静脈内、皮下（例えば注射またはインプラント））、腹腔内、嚢内、動脈内、脳内（実質組織内）、脳室内）、鼻腔、膺、舌下、眼内、直腸、局所（例えば経皮）、口、吸入である。デポ注射液は一般に皮下または筋肉内に投与されるが、本明細書に開示したAhRモジュレータを決められた時間かけて放出するように用いることもできる。

【0189】

本発明の特別な実施形態では、経口投与を考える。

併用療法

【0190】

本発明では、AhRモジュレータを1つ以上の活性な治療剤（例えば化学療法剤）または他の予防法または治療法（例えば放射線）と組み合わせて用いることを考える。そのような併用療法では、さまざまな活性剤が異なる相補的な作用機構を有することがしばしばある。そのような併用療法は、薬剤のうちの1つ以上の用量を減らし、そのことによって薬剤のうちの1つ以上に付随する副作用を低減または除去できるため特に有利である。さらに、そのような併用療法は、根底にある疾患、障害、状態に対する相乗的な治療効果または予防効果を有する可能性がある。

【0191】

10

20

30

40

50

本発明では、「組み合わせ」は、別々に投与することのできる治療剤、例えば別々に投与するため別々に製剤化することのできる治療剤（例えばキットの中に提供することができる）と、単一の製剤にしてまとめて投与できる治療剤（すなわち「合剤」）を含むことを意味する。

【0192】

いくつかの実施形態では、AhRモジュレータは順番に投与または適用され、例えば1つの薬剤が投与された後に1つ以上の他の薬剤が投与される。別の実施形態では、複数のAhRモジュレータが同時に投与され、例えば2つ以上の薬剤が同時に、またはほぼ同時に投与される。その2つ以上の薬剤は、2つ以上の別々の製剤として存在すること、またはまとめて単一の製剤（すなわち「合剤」）にすることができる。その2つ以上の薬剤は、順番に投与されるか同時に投与されるかに関係なく、本発明の目的では組み合わせで投与されると見なされる。

10

【0193】

本発明のAhRモジュレータは、状況下において適切な任意のやり方で、少なくとも1つの他の（活性な）薬剤と組み合わせで用いることができる。一実施形態では、その少なくとも1つの活性剤と本発明の少なくとも1つのAhRモジュレータを用いた治療が、ある期間にわたって維持される。別の一実施形態では、（例えば対象が安定であるときには）その少なくとも1つの活性剤を用いた治療が減らされるか中断される一方で、本発明のAhRモジュレータを用いた治療は、一定の投薬計画で維持される。さらに別の一実施形態では、（例えば対象が安定であるときには）その少なくとも1つの活性剤を用いた治療が減らされるか中断されるとともに、本発明のAhRモジュレータを用いた治療も減らされる（例えばより少ない用量、またはより少ない頻度の投薬、またはより短期の治療計画）。さらに別の一実施形態では、（例えば対象が安定であるときには）その少なくとも1つの活性剤を用いた治療が増加する（例えばより多い用量、またはより多い頻度の投薬、またはより長期の治療計画）。さらに別の一実施形態では、その少なくとも1つの活性剤を用いた治療が維持される一方で、本発明のAhRモジュレータを用いた治療は減らされるか中断される（例えばより少ない用量、またはより少ない頻度の投薬、またはより短期の治療計画）。さらに別の一実施形態では、その少なくとも1つの活性剤を用いた治療と本発明のAhRモジュレータを用いた治療が減らされるか中断される（例えばより少ない用量、またはより少ない頻度の投薬、またはより短期の治療計画）。

20

30

【0194】

**腫瘍学関連障害。**本発明により、AhRモジュレータと、少なくとも1つの追加の治療剤または診断剤とを用いて増殖性の状態、がん、腫瘍、前がんの疾患、障害、状態を治療および/または予防する方法が提供される。

【0195】

いくつかの実施形態では、本発明により、腫瘍の増殖を抑制する方法として、本明細書に記載したAhRモジュレータをシグナル伝達阻害剤（STI）と組み合わせで投与し、腫瘍の増殖の追加抑制または相乗的抑制を実現することを含む方法が提供される。本明細書では、「シグナル伝達阻害剤」は、シグナル伝達経路の1つ以上の工程を選択的に抑制する薬剤を意味する。本明細書に記載されている方法において有用なシグナル伝達阻害剤（STI）の非限定的な例に含まれるのは、(i) bcr/ablキナーゼ阻害剤（例えばグリベック）；(ii) 上皮増殖因子（EGF）受容体阻害剤（キナーゼ阻害剤と抗体が含まれる）；(iii) her-2/neu受容体阻害剤（例えばハーセプチン）；(iv) AktファミリーキナーゼまたはAkt経路の阻害剤（例えばラパマイシン）；(v) 細胞周期キナーゼ阻害剤（例えばフラボピリドール）；(vi) ホスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤である。免疫調節に關与する薬剤を本明細書に記載した1つ以上のAhRモジュレータと組み合わせで用い、がん患者で腫瘍の増殖を抑制することもできる。

40

【0196】

化学療法剤の非限定的な例に含まれるのは、アルキル化剤（チオテパ、シクロホスファ

50

ミドなど) ;スルホン酸アルキル(ブスルファン、インプロスルファン、ピポスルファンなど) ;アジリジン(ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、ウレドパなど) ;エチレンイミンとメチルメラミン(methylamelamine)(アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド(triethylenethiophosphoramidate)、トリメチロールメラミン(trimethylolomelamine)が含まれる) ;ナイトロジェンマスタード(クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど) ;ニトロソウレア(カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなど) ;抗生物質(アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン(authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラピシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ユベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンなど) ;抗代謝剤(メトトレキサート、5-フルオロウラシル(5-FU)など) ;葉酸類似体(デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなど) ;プリン類似体(フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど) ;ピリミジン類似体(アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン、5-FUなど) ;アンドロゲン(カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど) ;抗副腎(アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど) ;葉酸補充剤(フォリン酸など) ;アセグラトン ;アルドホスファミドグリコシド ;アミノレブリン酸 ;アムサクリン ;ベストラブシル ;ビスアントレン ;エダトレキサート ;デフォファミン ;デメコルシン ;ジアジコン ;エルフォルミチン ;酢酸エリプチニウム ;エトグルシド ;硝酸ガリウム ;ヒドロキシウレア ;レンチナン ;ロニダミン ;ミトグアゾン ;ミトキサントロン ;モピダモール ;ニトラクリン ;ペントスタチン ;フェナメット ;ピラルピシン ;ポドフィリン酸 ;2-エチルヒドラジド ;プロカルバジン ;ラゾキサソ ;シゾフィラン ;スピロゲルマニウム ;テヌアゾン酸 ;トリアジコン ;2,2',2"-トリクロロトリエチルアミン ;ウレタン ;ピンデシン ;ダカルバジン ;マンノムスチン ;ミトプロニトール ;ミトラクトール ;ピポプロマン ;ガシトシン ;アラビノシド(Ara-C) ;シクロホスファミド ;チオテパ ;タキソイド(例えばパクリタキセル、ドキシセタキセル) ;アブラキサソ ;クロラムブシル ;ゲムシタピン ;6-チオグアニン ;メルカプトプリン ;メトトレキサート ;白金と白金配位錯体(シスプラチン、カルボプラチンなど) ;ピンブラスチン ;エトボシド(VP-16) ;イフォスファミド ;マイトマイシンC ;ミトキサントロン ;ピンクリスチン ;ピノレルピン ;ナベルピン ;ノバントロン ;テニボシド ;ダウノマイシン ;アミノプテリン ;ゼローダ ;イバンドロナート ;CPT11 ;トポイソメラーゼ阻害剤 ;ジフルオロメチルオルニチン(DMFO) ;レチノイン酸 ;エスペラミシン ;カペシタピン ;VEGF阻害剤(ベバシズマブなど) ;上述の任意のものの医薬的に許容される塩、酸、誘導体である。

10

20

30

40

【0197】

化学療法剤にやはり含まれるのは、腫瘍に対するホルモン作用を調節または抑制する作用のある抗ホルモン剤(抗エストロゲンなどであり、例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、4(5)-イミダゾールを抑制するアロマターゼ、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、オナプリストン、トレミフェンが含まれる) ;抗アンドロゲン(フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド、酢酸アピラテロン、リュープロリド、ゴセレリンなど) ;上述の任意のものの医薬的に許容される塩、酸、誘導体である。いくつかの実施形態では、併用療法は、ホルモンまたは関連

50

するホルモン剤の投与を含んでいる。

【0198】

AhRモジュレータと組み合わせて使用できる追加の治療法に含まれるのは、放射線療法、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、モノクローナル抗体と毒素の複合体、T細胞アジュバント、骨髄移植、抗原提示細胞（例えば樹状細胞療法）である。

【0199】

免疫チェックポイント阻害剤。本発明では、本明細書に記載したAhR機能のモジュレータを免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて利用することを考える。

【0200】

あらゆるがんの特徴的な莫大な数の遺伝子変化とエピジェネティックな変化が、免疫系が正常な細胞から腫瘍細胞を識別するのに使用できる抗原の多彩な集合を提供する。T細胞の場合には、T細胞受容体（TCR）による抗原の認識を通じて開始される応答の最終的な大きさ（例えばサイトカイン産生または増幅のレベル）と品質（例えば生じる免疫応答のタイプ（サイトカイン産生のパターンなど））を、共刺激シグナルと抑制シグナル（免疫チェックポイント）の間のバランスによって調節する。正常な生理学的条件下では、免疫チェックポイントが、自己免疫を阻止すること（すなわち自己寛容性の維持）と、免疫系が病原体感染に応答しているときに組織を損傷から保護することによって極めて重要である。重要な免疫抵抗機構として、免疫チェックポイントタンパク質の発現が腫瘍によって調節異常になる可能性がある。

【0201】

免疫チェックポイントの非限定的な例に含まれるのは、CTLA-4、PD-1/L1、BTLA、TIM3、LAG3、OX40、41BB、VISTA、CD96、TGF、CD73、CD39、A2AR、A2BR、IDO1、TDO2、アルギナーゼ、B7-H3、B7-H4である。抗がん免疫の細胞に基づくモジュレータも考慮する。そのようなモジュレータの非限定的な例に含まれるのは、キメラ抗原受容体T細胞、腫瘍浸潤T細胞、樹状細胞である。

【0202】

本発明では、本明細書に記載したAhRモジュレータを、上述の免疫チェックポイントの受容体およびリガンドの阻害剤や、未知の免疫チェックポイントの受容体およびリガンドの阻害剤と組み合わせて利用することを考える。免疫チェックポイントのいくつかのモジュレータが現在利用できる一方で、他のものは開発の後期段階である。説明すると、完全ヒト化CTLA4モノクローナル抗体であるイピリムマブ（YERVOY；Bristol-Myers Squibb社）は、2011年に黒色腫の治療に関して認可されたとき、アメリカ合衆国で規制当局の認可を受けた最初の免疫チェックポイント阻害剤になった。CTLA4と抗体を含む融合タンパク質（CTLA4-Ig；アバトセプト（ORENCIA；Bristol-Myers Squibb社））が関節リウマチの治療に用いられてきており、他の融合タンパク質は、エプスタインバーウイルスに感受性のある腎移植患者で有効であることが示されている。PD1/PDL1阻害剤には、ラムプロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブが含まれる。開発中のPD1阻害剤に含まれるのは、ピディリズマブ（Cure Tech社）、AMP-224とAMP-514（GSK社）、PDR001（Novartis社）、セミプリマブ（Regeneron社とSanofi社）であり、開発中の抗PDL1抗体に含まれるのは、BMS-936559（BMS社）、CK-301（Checkpoint Therapeutics社）である。ニボルマブは、黒色腫、肺がん、腎臓がんの患者で有望であることが示されている。

【0203】

本発明には、上述の任意のものの医薬的に許容できる塩、酸、誘導体が含まれる。

【0204】

代謝疾患と心血管疾患。本発明により、心血管および/または代謝に関連するいくつかの疾患、障害、状態のほか、それに伴う障害を、AhRモジュレータと、少なくとも1つの追加の治療剤または診断剤を用いて治療および/または予防する方法が提供される。

【0205】

高コレステロール血症（とアテローム性硬化症）を治療するための併用療法で有用な治

10

20

30

40

50

療剤の例に含まれるのは、酵素によるコレステロール合成を抑制するスタチン（例えばCR ESTOR、LESCOL、LIPITOR、MEVACOR、PRAVACOL、ZOCOR）；コレステロールを封鎖してその吸収を妨げる胆汁酸樹脂（例えばCOLESTID、LO-CHOLEST、PREVALITE、QUESTRAN、WELCHOL）；コレステロールの吸収を阻止するエゼチミブ（ZETIA）；トリグリセリドを減少させる一方で、HDLをわずかに増加させる可能性のあるフィブリン酸（例えばTRICOR）；LDLコレステロールとトリグリセリドをわずかに低下させるナイアシン（例えばNIACOR）；および/または上述のものの組み合わせ（例えばVYTORIN（エゼチミブとシンバスタチン））である。本明細書に記載したAhRモジュレータと組み合わせて使用する候補となる可能性のある代替りのコレステロール治療薬には、さまざまなサプリメントとハーブ（例えばニンニク、ポリコサノール、グッグル）が含まれる。

10

## 【0206】

本発明には、上述の任意のものの医薬的に許容できる塩、酸、誘導体が含まれる。

## 【0207】

免疫関連障害と、炎症性要素を有する障害。本発明により、免疫に関連する疾患、障害、状態と、炎症性要素を有する疾患、障害、状態を、AhRモジュレータと、少なくとも1つの追加の治療剤または診断剤を用いて治療および/または予防するを用いて方法が提供される。

## 【0208】

併用療法で有用な治療剤の例は、根底にある疾患、障害、状態に対して特異的であり、当業者に知られている。

20

## 【0209】

微生物疾患。本発明により、ウイルス、細菌、真菌、寄生虫の疾患、障害、状態のほか、それに伴う障害を、AhRモジュレータと、少なくとも1つの追加の治療剤または診断剤（例えば1つ以上の他の抗ウイルス剤、および/またはウイルス治療とは関係のない1つ以上の薬剤）を用いて治療および/または予防する方法が提供される。

## 【0210】

このような併用療法には、ウイルスのライフサイクルのさまざまな段階を標的としていて異なる作用機構を有する抗ウイルス剤が含まれ、その非限定的な例は以下の通りである：ウイルスの脱殻の阻害剤（例えばアマンタジン、リマンチジン）；逆転写酵素阻害剤（例えばアシクロビル、ジドブジン、ラミブジン）；インテグラーゼを標的とする薬剤；転写因子がウイルスDNAに付着するのを阻止する薬剤；翻訳に影響を与える薬剤（例えばアンチセンス分子）（例えばフォミビルセン）；翻訳/リボザイム機能を調節する薬剤；プロテアーゼ阻害剤；ウイルス組立体モジュレータ（例えばリファンピシン）；抗レトロウイルス（例えばヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤（例えばアジドチミジン（AZT）、ddI、ddC、3TC、d4T）など）；非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（例えばエファビレンツ、ネビラピン）；ヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤；ウイルス粒子の放出を阻止する薬剤（例えばザナミビル、オセルタミビル）。いくつかのウイルス感染症（例えばHIV）の治療および/または予防には一群の抗ウイルス剤（「カクテル」）が必要とされることがしばしばある。

30

## 【0211】

AhRモジュレータと組み合わせて用いることが考えられる他の抗ウイルス剤の非限定的な例に含まれるのは、アバカビル、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビルテット、シドフォビル、コンビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エムトリシタピン、エンフビルチド、エンテカビル、ファミシクロビル、ホスアンブレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタピン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、さまざまなインターフェロン（例えばベグインターフェロン -2a）、ロピナビル、ロピリド、マラビロック、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネキサビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバピリン、リトナビル、ピラミジ

40

50



ン、サキナビル、スタブジン、テラプレビル、テノフォビル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、トルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリピロック、ピダラピン、ピラミジン、ザルシタピンである。

【0212】

本発明では、本明細書に記載したAhRモジュレータを抗寄生物剤と組み合わせて利用することを考える。そのような薬剤の非限定的な例に含まれるのは、チアベンダゾール、パモ酸ピランテル、メベンダゾール、プラジカンテル、ニクロサミド、ピチオノール、オキサムニキン、メトリホネート、イベルメクチン、アルベンダゾール、エフロルニチン、メラルソプロール、ペンタミジン、ペンズニダゾール、ニフルチモックス、ニトロイミダゾールである。当業者は、寄生虫障害の治療に役立つ可能性のある他の薬剤を知っている。

10

【0213】

本発明の実施形態では、本明細書に記載したAhRモジュレータを、細菌障害の治療または予防に有用な薬剤と組み合わせて利用することを考える。抗菌剤はさまざまなやり方で分類することができ、その中には、作用機構、化学構造、活性スペクトルに基づくやり方が含まれる。抗菌剤の例に含まれるのは、細菌の細胞壁を標的とするもの（例えばセファロsporin、ペニシリン）、細胞膜を標的とするもの（例えばポリミキシン）や、細菌の重要な酵素に干渉するもの（例えばスルホンアミド、リファマイシン、キノリン）である。タンパク質合成を標的とするたいていの抗菌剤（例えばテトラサイクリン、マクロライド）は静菌性であるのに対し、アミノグリコシドなどの薬剤は殺菌性である。抗菌剤を分類する別の手段は、標的特異性にに基づいている。「スペクトルの狭い」薬剤は特定のタイプの細菌（例えばグラム陽性細菌である連鎖球菌など）を標的とするのに対し、「スペクトルの広い」薬剤は、より広い範囲の細菌に対する活性を有する。当業者は、特定の細菌感染症で用いるのに適したさまざまなタイプの抗菌剤を知っている。

20

【0214】

本発明の実施形態では、本明細書に記載したAhRモジュレータを、真菌障害の治療または予防に有用な薬剤と組み合わせて利用することを考える。抗真菌剤に含まれるのは、ポリエン（例えばアムホテリシン、ナイスタチン、ピマリシン）；アゾール（例えばフルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール）；アリルアミン（例えばナフチフィン、テルピナフィン）とモルホリン（例えばアモロルフィン）；抗代謝剤（例えば5-フルオロシトシン）である。

30

【0215】

本発明には、上に示した薬剤（と、さまざまなクラスの薬剤のメンバー）の医薬的に許容できる塩、酸、誘導体が含まれる。

用量

【0216】

本明細書に提示されているAhRモジュレータは、例えば、投与の目的（例えば望む解決の程度）；製剤を投与する対象の年齢、体重、性別、健康、体調；投与経路；疾患、障害、状態、またはその症状の性質に応じた量で対象に投与することができる。投与計画では、投与する薬剤に付随するあらゆる副作用の存在、性質、程度も考慮することができる。有効な投与量と投与計画は、例えば安全性試験と用量増量試験、生体内での研究（例えば動物モデル）、当業者に知られている他の方法から容易に決定することができる。

40

【0217】

一般に、投与パラメータは、対象に対して不可逆的に毒性となる可能性のある量（最大耐量（MTD））より少なく、かつ対象に対して測定可能な効果を生じるのに必要な量より少なくないことを要求する。そのような量は、例えば、投与経路とそれ以外の因子を考慮して、ADMEに関連する薬物動態学的パラメータと薬力学的パラメータによって決定される。

【0218】

有効用量（ED）は、薬剤を摂取した対象の一部で治療応答または望ましい効果を生じさせる用量または量である。ある薬剤の「中央値有効用量」またはED<sub>50</sub>は、その薬剤を投与

50

される集団の50%で治療応答または望ましい効果を生じさせる用量または量である。ED<sub>50</sub>は一般に薬剤の効果の合理的な期待値の1つの指標として使用されているが、臨床医があらゆる関連因子を考慮して適切と考える可能性のある用量であるとは限らない。したがっていくつかの状況では、有効量は計算されたED<sub>50</sub>よりも大きく、別の状況では、有効量は計算されたED<sub>50</sub>よりも少なく、さらに別の状況では、有効量は計算されたED<sub>50</sub>と同じである。

【0219】

それに加え、本明細書に提示されているAhRモジュレータの有効用量として、1つ以上の用量で対象に投与するときに健康な対象と比べて望む結果を生じさせる量が可能である。例えば特定の障害を患っている対象にとって、有効な用量は、その障害の診断パラメータ、測定値、マーカーなどの改善が少なくとも約5%、または少なくとも約10%、または少なくとも約20%、または少なくとも約25%、または少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約80%、または少なくとも約90%、または90%超である用量が可能である。ただし100%は、健康な人が示す診断パラメータ、測定値、マーカーなどとして定義される。

10

【0220】

いくつかの実施形態では、本発明で考慮するAhRモジュレータは、望む治療効果を得るために1日に1回以上、1日につき対象の体重1 kg当たり約0.01 mg~約50 mg、または約1 mg~約25 mgの用量レベルで（例えば経口）投与することができる。

20

【0221】

経口剤の投与に関しては、組成物を、活性成分を含有する錠剤やカプセルなどの形態で提供することができ、その中には活性成分が1.0~1000ミリグラム、特に1.0ミリグラム、3.0ミリグラム、5.0ミリグラム、10.0ミリグラム、15.0ミリグラム、20.0ミリグラム、25.0ミリグラム、50.0ミリグラム、75.0ミリグラム、100.0ミリグラム、150.0ミリグラム、200.0ミリグラム、250.0ミリグラム、300.0ミリグラム、400.0ミリグラム、500.0ミリグラム、600.0ミリグラム、750.0ミリグラム、800.0ミリグラム、900.0ミリグラム、1000.0ミリグラム含まれている。

【0222】

いくつかの実施形態では、その用量の望むAhRモジュレータが「単位剤形」の中に含まれている。「単位剤形」という用語は、物理的に離散したユニットを意味し、それぞれのユニットには、望む効果を生じさせるのに十分な所定量のAhRモジュレータが単独で、または1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて含まれている。単位剤形のパラメータは、具体的な薬剤と達成する効果に依存して異なることがわかるであろう。

30

キット

【0223】

本発明では、AhRモジュレータとその医薬組成物を含むキットも考える。キットは一般に、下記のさまざまな要素を収容した物理的構造体の形態であり、例えば上述の方法を実施するのに用いることができる。

【0224】

キットは、本明細書に開示した（例えば滅菌容器に入れて提供される）AhRモジュレータの1つ以上を含むことができ、そのAhRモジュレータは、対象への投与に適した医薬組成物の形態にすることができる。AhRモジュレータは、そのまま使える形態（例えば錠剤またはカプセル）で、または例えば投与前に再構成や希釈が必要な形態（例えば粉末）で提供することができる。AhRモジュレータが利用者による再構成や希釈を必要とする形態になっている場合には、キットは、AhRモジュレータとともに包装するか、AhRモジュレータとは別にした希釈剤（例えば滅菌水）、バッファ、医薬的に許容される賦形剤なども含むことができる。併用療法を考えている場合には、キットはいくつかの薬剤を別々に含むことや、キットの中でそれらの薬剤をすでに組み合わせておくことができる。キットのそれぞれの要素は個別の容器の中に封入することができ、それらのさまざまな容器のすべ

40

50

てを単一のパッケージに収容することができる。本発明のキットは、その中に収容された要素を適切に維持するのに必要な条件（例えば冷蔵または冷凍）を満たすように設計することができる。

【0225】

キットは、その中に含まれている要素を特定するための情報とそれらの要素を使用するための指示（例えば用量パラメータ、活性成分の臨床薬理学（作用機序、薬物動態、薬力学が含まれる）、副作用、禁忌など）を含むラベルまたはパッケージ挿入物を含有することができる。ラベルまたは挿入物には、ロット番号や有効期限などの製造者の情報を含めることができる。ラベルまたはパッケージ挿入物は、例えば諸要素を収容した物理的構造体の中に組み込むことや、物理的構造体の中に別々に収容することや、キットの1つの要素（例えばアンプル、チューブ、バイアル）に固定することができる。

10

【0226】

ラベルまたは挿入物はさらに、コンピュータ可読媒体（例えばディスク（例えばハードディスク、カード、メモリディスク）、光ディスク（CD-ROM/RAM、DVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁気テープなど）、電気的記憶媒体（RAM、ROMなど）、またはこれらのハイブリッド（磁気/光記憶媒体、FLASH媒体、メモリタイプのカード））を含むこと、またはこれらの中に含めることができる。いくつかの実施形態では、実際の指示がキットの中に存在せず、離れた提供元から例えばインターネットを通じて指示を取得する手段が提供される。

【実施例】

20

【0227】

以下の実施例は、当業者に本発明の製造方法と利用方法の完全な開示および説明を提供するために提示されており、本発明者らが自らの発明と見なすものの範囲を限定することは意図しておらず、以下の実験が実施されたことを表わすことや、以下の実験が実行可能なすべての実験であることを示すことも意図していない。現在形で書かれている例示的な説明は必ずしも実行されたわけではなく、その説明を実行するとそこに記載されている性質のデータなどを生成させることができることを理解されたい。用いられている数（例えば量、温度など）に関しては正確を期するために努力したが、いくらかの実験誤差と偏差は許容されるべきである。

【0228】

30

特に断わらない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏（ $^{\circ}\text{C}$ ）であり、圧力は大気圧または大気圧近傍である。標準的な略号が使用されており、その中には下記のものが含まれる： $\mu\text{g}$  = マイクログラム； $\mu\text{l}$  または  $\mu\text{L}$  = マイクロリットル； $\text{mM}$  = ミリモル； $\mu\text{M}$  = マイクロモル； $\text{aa}$  = アミノ酸； $\text{Ac}_2\text{O}$  = 無水酢酸； $\text{AcCl}$  = 塩化アセチル； $\text{ACN}$  = アセトニトリル； $\text{AIBN}$  = 2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)； $\text{BID}$  = 1日に2回； $\text{BINAP}$  = 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル； $\text{Boc}_2\text{O}$  または  $(\text{Boc})_2\text{O}$  = ジカルボン酸ジ-t-ブチル； $\text{bp}$  = 塩基対； $\text{BSA}$  = ウシ血清アルブミン； $\text{BW}$  = 体重； $\text{d}$  = 二重項； $\text{dd}$  = 二重項の二重項； $\text{DEAD}$  = アゾジカルボン酸ジエチル； $\text{DIBAL}$  = 水素化ジイソブチルアンモニウム； $\text{DIEA}$  = N,N-ジイソプロピルエチルアミン； $\text{DIPEA}$  = N,N-ジイソプロピルエチルアミン； $\text{dl}$  または  $\text{dL}$  = デシリットル； $\text{DMA}$  = ジメチルアセトアミド； $\text{DMAP}$  = ジメチルアミノピリジン； $\text{DME}$  = 1,2-ジメトキシエタン； $\text{DMEM}$  = ダルベッコ改変イーグル培地； $\text{DMF}$  = N,N-ジメチルホルムアミド； $\text{DMSO}$  = ジメチルスルホキシド； $\text{dppf}$  = 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン； $\text{DTT}$  = ジチオトレイトール； $\text{EDTA}$  = エチレンジアミン四酢酸； $\text{ES}$  = エレクトロスプレー； $\text{EtOAc}$  = 酢酸エチル； $\text{EtOH}$  = エタノール； $\text{g}$  = グラム； $\text{h}$  または  $\text{hr}$  = 時間； $\text{HATU}$  = ヘキサフルオロリン酸2-(1H-7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム； $\text{HEPES}$  = 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンサルホン酸； $\text{HOAc}$  = 酢酸； $\text{HPLC}$  = 高性能液体クロマトグラフィ； $\text{HPLC}$  = 高圧液体クロマトグラフィ； $\text{i.m.}$  = 筋肉内； $\text{i.p.}$  = 腹腔内； $\text{IHC}$  = 免疫組織化学； $\text{IPA}$  = イソプロピルアルコール； $\text{kb}$  = キロ塩基； $\text{kDa}$  = キロダルトン； $\text{kg}$  = キログラム； $\text{l}$  または  $\text{L}$  = リットル； $\text{LC}$  = 液体クロマトグラフィ； $\text{LCMS}$  = 液体クロマ

40

50

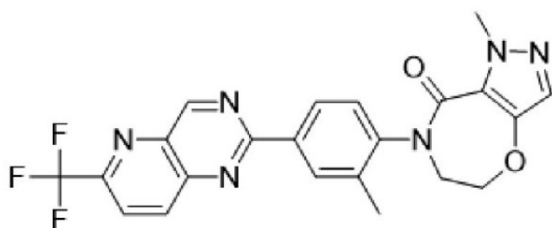
トグラフィと質量分析； $m/z$  = 電荷に対する質量の比；M = モル；m = 多重項；MeCN = アセトニトリル；MeOH = メタノール；MeSO<sub>2</sub>Cl = メタンスルホニルクロリド；mg = ミリグラム；min = 分；mlまたはmL = ミリリットル；mM = ミリモル；MS = 質量分析；MsCl = メタンスルホニルクロリド；N = 正常；NADPH = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸；NBS = N-ブロモスクシンアミド；ng = ナノグラム；nm = ナノメートル；nM = ナノモル；NMP = N-メチルピロリドン；NMR = 核磁気共鳴；ns = 統計的に有意でない；nt = ヌクレオチド；PBS = リン酸塩緩衝化生理食塩水；Pd/C = 炭素上のパラジウム；Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> = トリス(デベンジリデンアクトン)ジパラジウム；Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = 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；PE = 石油エーテル；QD = 毎日；QM = 毎月；QW = 毎週；rac = ラセミ；Rt = 保持時間；s = 一重項；sまたはsec = 秒；sat. = 飽和した；SCまたはSQ = 皮下；t = 三重項；TBAB = テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド；TEA = トリエチルアミン；TFA = トリフルオロ酢酸；THF = テトラヒドロフラン；TLC = 薄層クロマトグラフィ；TMSCl = トリメチルシリルクロリド；TsOH = トルエンスルホン酸；U = 単位；wt = 野生型。

10

### 実施例1

1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

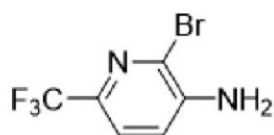
【化28】



20

工程1：2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンの合成

【化29】



30

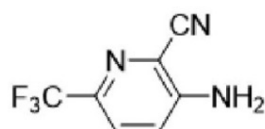
【0229】

15-Lの三首丸底フラスコの中に、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(200 g、1.23モル、1当量)とACN(8 L)を入れ、NBS(219.6 g、1.23モル、1当量)を複数回に分けて添加した。得られた溶液を0 で3時間攪拌した。次いでこの反応混合物を水でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/10)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(146 g、48.99%)。LC-MS: (ES,  $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> 241。

40

工程2：3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピコリノニトリルの合成

【化30】



50

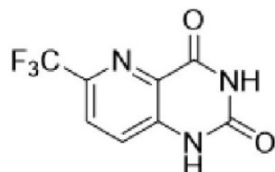
## 【0230】

$N_2$ 雰囲気下にある3-Lの三首丸底フラスコの中に、2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(146 g、605.7ミリモル、1当量)と、CuCN(271 g、3029.5ミリモル、5当量)と、DMSO(1400 mL)を入れた。得られた溶液を120 で2時間攪拌した。次いでこの反応を水でクエンチし、固形物を濾過した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として85 mg得られた。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  187。

工程3: 6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

## 【化31】

10



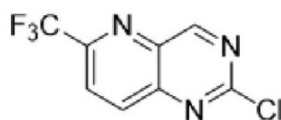
## 【0231】

2-Lの三首丸底フラスコの中に、CO<sub>2</sub>雰囲気下で、3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピコリノニトリル(30 g、160.32ミリモル、1当量)と、DMF(300 mL)と、DBU(73.2 g、480.96ミリモル、3当量)を入れた。得られた溶液を100 で14時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチした。溶液のpH値をHCl(1モル/L)で5に調節した後、固形物を濾過すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(15 g、40.54%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  231。

工程4: 2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジンの合成

## 【化32】

20



30

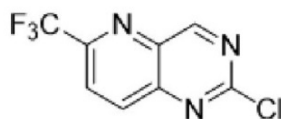
## 【0232】

100 mLの三首丸底フラスコの中に、6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(15 g、64.91ミリモル、1当量)と、POCl<sub>3</sub>(75 mL)と、PCl<sub>5</sub>(67.5g、325.05ミリモル、5当量)を入れた。得られた溶液を105 で6時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、水/氷でクエンチし、MTBEで抽出した。1つにまとめた有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/50)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(9.5 g、54.59%)。

工程5: 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジンの合成

## 【化33】

40



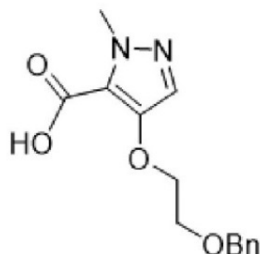
50

## 【0233】

$N_2$ 雰囲気下にある250-mLの三首丸底フラスコの中に、2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(9.5 g、35.58ミリモル、1当量)と、THF(100 mL)と、 $PPh_3$ (13.93 g、53.37ミリモル、1.5当量)と、 $SnBu_3H$ (10.29 g、35.48ミリモル、1.1当量)と、 $Pd(PPh_3)_4$ (4.09 g、3.54ミリモル、0.1当量)を入れた。得られた溶液を0 で2時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した後、シリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/50)を用いて溶離させると、表題の化合物が赤色の固形物として得られた(4.5 g、54.28%)。

工程6：4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成  
【化34】

10



20

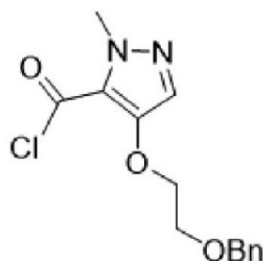
## 【0234】

4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(60 g、292.67ミリモル、1当量)を2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール(300 mL)の中に入れた混合物を撹拌している中に、 $Cs_2CO_3$ (286.1 g、878.00ミリモル、3.00当量)と $CuCl_2$ (3.9 g、29.27ミリモル、0.10当量)を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて130 で一晩撹拌した。反応物を水でクエンチし、 $EtOAc$ で抽出した。水相を濃 $HCl$ で酸性化してpH 2にし、得られた混合物を $EtOAc$ で抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を以下の条件(カラム、C18シリカゲル; 移動相、 $MeCN$ を含む水、25分間かけて0%から35%への勾配; 検出器、UV 254 nm)で逆フラッシュクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(19.2 g、23.74%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  277。

30

工程7：4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの合成

## 【化35】



40

## 【0235】

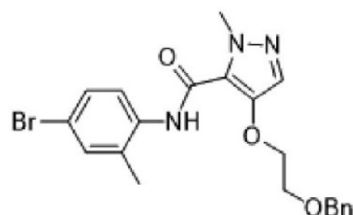
4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(10 g、36.19ミリモル、1当量)とDMF(0.3 g、3.62ミリモル、0.10当量)をDCM(200 mL)に溶かした溶液を撹拌している中に、窒素雰囲気下にて0 で $(COCl)_2$ (6.9 g、54.29ミリモル、1.5当量)を一滴ずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で3時間撹拌した後、真空下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(11.5

50

g、粗生成物)。

工程8：4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化36】



10

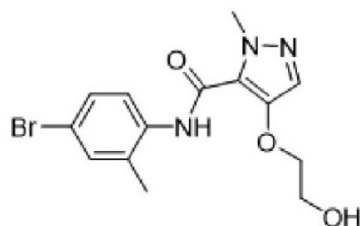
【0236】

4-ブromo-2-メチルアニリン (6.2 g、33.59ミリモル、1.1当量) と Et<sub>3</sub>N (4.6 g、45.80ミリモル、1.5当量) を DCM (200 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド (9 g、30.54ミリモル、1当量) を 0 で複数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物を MeOH (50 mL) から再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (13 g、95.82%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 444、446。

20

工程9：N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化37】



30

【0237】

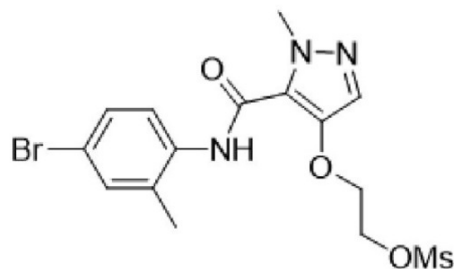
4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (13 g、29.26ミリモル、1当量) を DCM (130 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、BCl<sub>3</sub> (44 mL、561.38ミリモル、19.19当量) を 0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応を NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) (300 mL) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。1つにまとめた有機層を濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として 10.5 g (粗生成物) 得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 354、356。

40

工程10：メタンスルホン酸2-((5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)エチルの合成

50

## 【化 3 8】



10

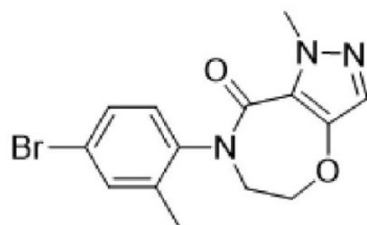
## 【0238】

N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (10.5 g、29.64ミリモル、1当量) と  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.0 g、88.93ミリモル、3当量) を DCM (100 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、 $\text{MsCl}$  (6.8 g、59.29ミリモル、2当量) を 0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で5時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、得られた混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。1つにまとめた有機層を水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (13.4 g、104.57%)。LC-MS: (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432、434。

20

工程11：7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化 3 9】



30

## 【0239】

メタンスルホン酸2-((5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-オキシ)エチル (13.4 g、31.00ミリモル、1当量) を DMF (200 mL、2584.35ミリモル、83.37当量) に溶かした溶液を撹拌している中に、 $\text{NaH}$  (1.86 g、77.51ミリモル、2.50当量) を 0 で複数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) でクエンチし、得られた混合物を  $\text{EtOAc}$  で抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液として  $\text{PE}/\text{EtOAc}$  (5/1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (8 g、76.77%)。LC-MS: (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  336、338。

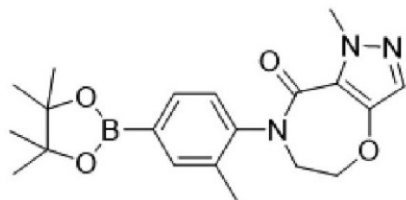
工程12：1-メチル-7-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

40

50



## 【化40】



## 【0240】

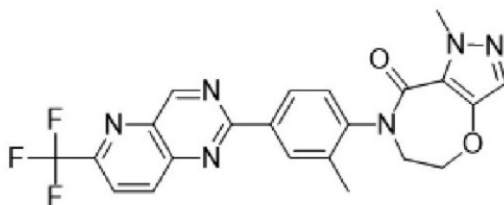
7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f]-[1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (8 g、23.80ミリモル、1当量) と  $B_2Pin_2$  (7.3 g、28.56ミリモル、1.2当量) をジオキサン (160 mL) の中に入れた混合物を攪拌している中に、KOAc (4.7 g、47.59ミリモル、2当量) と  $Pd(dppf)Cl_2$  (1.7 g、2.38ミリモル、0.1当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 で一晩攪拌した後、この混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (3/1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (7.1 g、77.85%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  384。

10

工程13: 1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化41】

20



## 【0241】

1-メチル-7-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (140 mg、0.37ミリモル、1当量) と2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン (140 mg、0.60ミリモル、1.64当量) をt-BuOH (3mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、 $H_2O$  (0.33 mL) と、 $K_2CO_3$  (151.5 mg、1.10ミリモル、3当量) と、AMPhos  $PdCl_2$  (77.4 mg、0.11ミリモル、0.3当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 で一晩攪拌した後、水で希釈した。得られた混合物をEtOAcで抽出し、1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC ( $CH_2Cl_2/MeOH = 50/1$ ) によって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (33.5 mg、20.18%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  455;  $^1H-NMR$ : (300 MHz,  $CD_3Cl$ , ppm): 2.44(s, 3H)、4.00-4.02 (m, 2H)、4.18 (s, 3H)、4.53-4.55 (m, 2H)、7.26-7.36 (m, 2H)、8.14-8.17 (d, 1H)、8.61 (d, 1H)、8.66 (s, 1H)、9.83(s, 1H)。

30

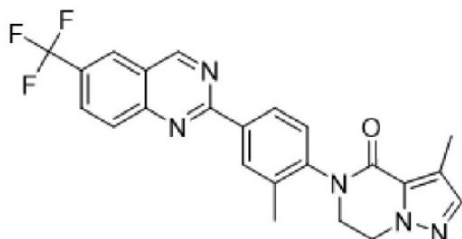
40

## 実施例2

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

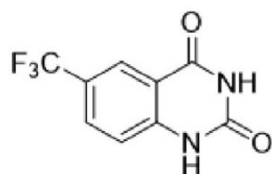
## 【化42】



10

## 工程1：6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

## 【化43】



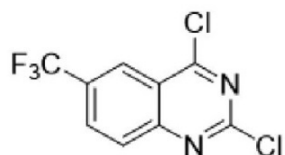
20

## 【0242】

2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (30 g、161.17ミリモル、1当量) をDMF (900 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、DBU (73.6 g、483.46ミリモル、3.00当量) を添加した。得られた混合物を二酸化炭素雰囲気下にて100 で一晩撹拌した後、水で希釈した。この反応混合物をHCl (水溶液) で酸性化してpH 5にし、濾過し、フィルタケーキを水で洗浄した。得られた固形物を炉の中で減圧下にて乾燥させると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (32 g、86.27%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 230。

## 工程2：2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリンの合成

## 【化44】



30

## 【0243】

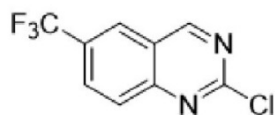
1 Lの三首丸底フラスコの中に、6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン (1:1) (57.8 g、256.36ミリモル、1当量) とPCl<sub>5</sub> (266.9 g、1281.80ミリモル、5.00当量)、POCl<sub>3</sub> (295 mL) を添加した。得られた混合物を120 で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を0 にて水/氷でクエンチし、得られた混合物をMTBEで抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPEを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (50.0 g、74.79%)。GC-MS: (ES, m/z): [M] 266。

40

## 工程3：2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリンの合成

50

## 【化45】



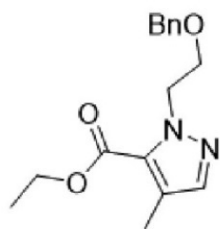
## 【0244】

2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (58 g、218.05ミリモル、1当量) とトリブチルスタンナン (74.7 g、256.64ミリモル、1.10当量) を THF (623 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、Pd(pph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (27.0 g、23.33ミリモル、0.1当量) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (10/1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (28 g、55.36%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 233。

10

工程4: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの合成

## 【化46】



20

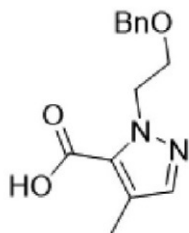
## 【0245】

窒素雰囲気下でパージした50-mLの三首丸底フラスコの中に、4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (2 g、12.97ミリモル、1当量) と、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール (2.0 g、13.14ミリモル、1.01当量) と、DIAD (3.9 g、19.46ミリモル、1.5当量) と、PPh<sub>3</sub> (5.1 g、19.46ミリモル、1.5当量) を含むTHF (20 mL) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1/50) を用いて溶離させると、表題の化合物が無色の油として得られた (3 g、80.20%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 288。

30

工程5: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

## 【化47】



40

## 【0246】

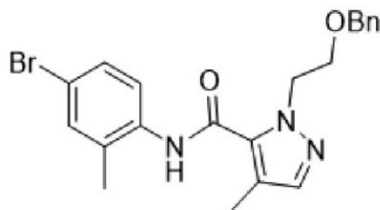
50-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (2.9 g、10.06ミリモル、1当量) と、NaOH (4 M、2当量) と、EtOH (15 mL) を入れた。得られた溶液を50 で2時間攪拌した後、H<sub>2</sub>Oで希釈

50

した。得られた混合物を濃縮してEtOHを除去した。溶液のpH値をHCl(1モル/L)で4に調節した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(2.1g、80.22%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 260。

工程6: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化48】



10

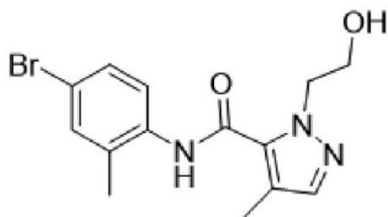
【0247】

50-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2g、4.61ミリモル、1当量)と、4-プロモ-2-メチルアニリン(1.3g、6.99ミリモル、1.52当量)と、HATU(2.6g、6.92ミリモル、1.5当量)と、DIEA(1.2g、9.22ミリモル、2当量)と、DMF(15mL)を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/10)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(1.6g、81.03%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 428、430。

20

工程7: N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化49】



30

【0248】

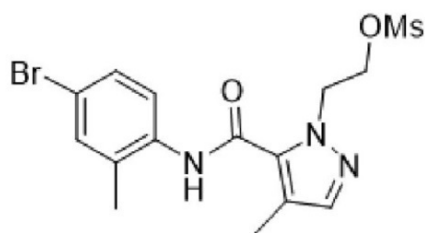
窒素雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1g、1当量)とBCl<sub>3</sub>(1モル/mL、5mL)を0で一滴ずつ添加した。得られた溶液を0で1時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめた。有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(512mg、67.65%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 338、340。

40

工程8: メタンスルホン酸2-(5-((4-プロモ-2-メチルフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチルの合成

50

## 【化50】



10

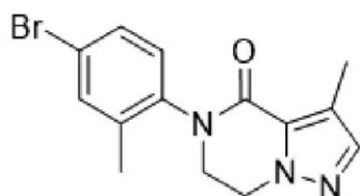
## 【0249】

25-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (312 mg、0.92ミリモル、1当量) とDCM (5 mL) を入れ、MsCl (158.5 mg、1.38ミリモル、1.5当量) を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を1つにまとめた。得られた混合物をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として得られた (416 mg)。LC-MS:(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 416、418。

工程9 : 5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

20

## 【化51】



30

## 【0250】

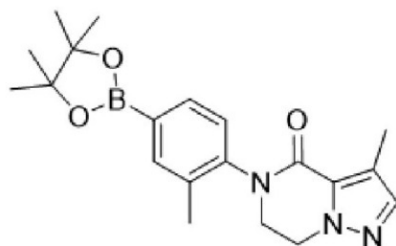
N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル (416 mg、1.00ミリモル、1当量) とDMF (5 mL、64.61ミリモル、64.65当量) を入れ、NaH (360 mg、1.50ミリモル、1.5当量) を0 で複数回に分けて添加した。得られた溶液を0 で1時間攪拌した。次いで20 mLのNH<sub>4</sub>Clを添加することによってこの反応混合物をクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄した後、濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1/5) を用いると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (300 mg、93.76%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 320、322。

工程10 : 3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

40

50

## 【化52】



10

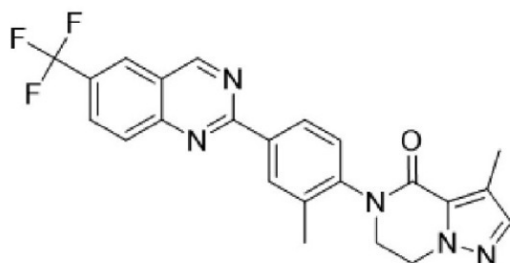
## 【0251】

窒素雰囲気下でパージした8-mLの密封した試験管の中に、5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(280 mg、0.87ミリモル、1当量)と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(333.1 mg、1.31ミリモル、1.5当量)と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(96.0 mg、0.13ミリモル、0.15当量)と、KOAc(171.6 mg、1.75ミリモル、2当量)を含むジオキサン(3 mL)を入れた。得られた溶液を80 °Cで一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/5)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(204 mg、63.52%。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 367。

20

工程11: 2-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化53】



30

## 【0252】

窒素雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(180 mg、0.49ミリモル、1当量)と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン(114.0 mg、0.49ミリモル、1.00当量)と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(85.0 mg、0.07ミリモル、0.15当量)と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(203.2 mg、1.47ミリモル、3.00当量)を含むトルエン(5.4 mL)とEtOH(2.7 mL)を入れた。得られた溶液を80 °Cで一晩撹拌した。得られた溶液をH<sub>2</sub>Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめた。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/2)を用いて溶離させると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた(31.8 mg、14.83%。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 438 ;

40

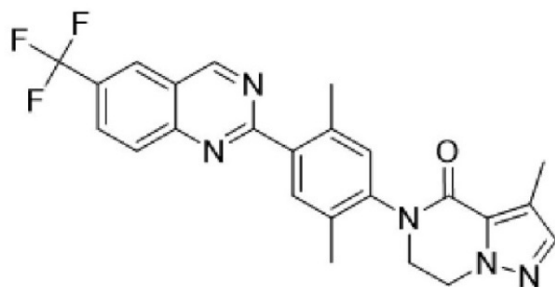
<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.89 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.54 (d, 1H)、8.47 (d, 1H)、8.27 (t, 2H)、7.54 (d, 1H)、7.46 (s, 1H)、4.51 (t, 2H)、4.29 (m, 1H)、3.91 (m, 1H)、2.33 (s, 3H)、2.24 (s, 3H)。

## 実施例3

5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

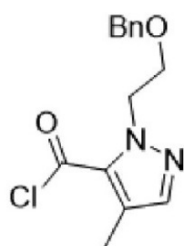
## 【化54】



10

工程1：1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの合成

## 【化55】



20

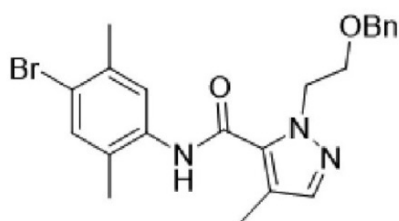
## 【0253】

$N_2$ 雰囲気下にある250-mLの三首丸底フラスコの中に、上述の実施例2に記載されているようにして調製した1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(6.4 g、24.59ミリモル、1当量)と、DCM(60 mL、943.80ミリモル、38.39当量)と、DMF(0.2 g、2.74ミリモル、0.11当量)を入れ、この溶液に $(COCl)_2$ (3.4 g、27.05ミリモル、1.1当量)を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液をRTで1時間撹拌した後、真空下で濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として6.9 g得られた。

30

工程2：1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化56】



40

## 【0254】

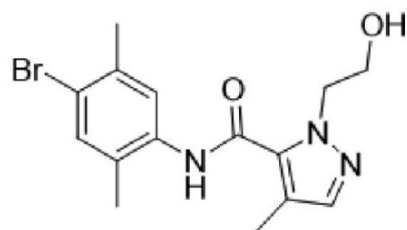
100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-ブromo-2,5-ジメチルアニリン(3.3 g、16.50ミリモル、1当量)と、DCM(50 mL)と、 $Et_3N$ (3.3 g、32.61ミリモル、1.98当量)を添加した。この混合物に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド(4.6 g、16.50ミリモル、1当量)を含む20 mLのDCMを0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温でさらに1時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、水層を $CH_2Cl_2$ で抽出した。1つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をMeOH(50 mL)から再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(5.4 g、73.97%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$

50

442。

工程3：N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化57】



10

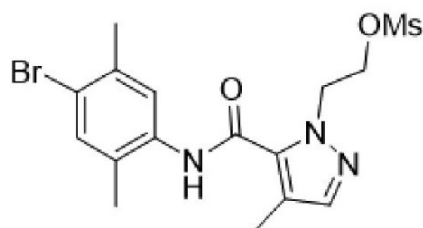
【0255】

窒素雰囲気下にある250-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(5.4 g、1当量)とDCM(50 mL)を入れ、BCl<sub>3</sub>(18.3 mL、DCMの中に1 M、1.5当量)を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチした後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。1つにまとめた有機層をH<sub>2</sub>Oで洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(4.1 g、95.35%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 352。

20

工程4：メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチルの合成

【化58】



30

【0256】

窒素雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(4.1 g、1.64ミリモル、1当量)と、DCM(40 mL)と、Et<sub>3</sub>N(2.4 g、23.72ミリモル、2.04当量)を入れ、この混合物にMsCl(2.0 g、17.46ミリモル、1.50当量)を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌した。次いでこの反応混合物を水でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を1つにまとめた。有機層をH<sub>2</sub>Oで洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が組成物として4.75 g得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 430。

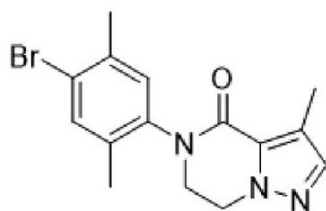
40

工程5：5-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50



## 【化59】



10

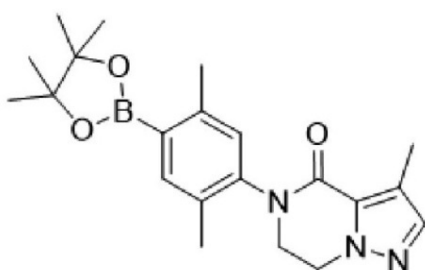
## 【0257】

窒素雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸2-(5-((4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾル-1-イル)エチル(4.75 g、11.04ミリモル、1当量)とDMF(50 mL)を入れ、NaH(0.4 g、16.67ミリモル、1.51当量)を0 で添加した。得られた溶液をRTで1時間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、1つにまとめた有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(3.1 g、84.03%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 334。

20

工程6: 5-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化60】



30

## 【0258】

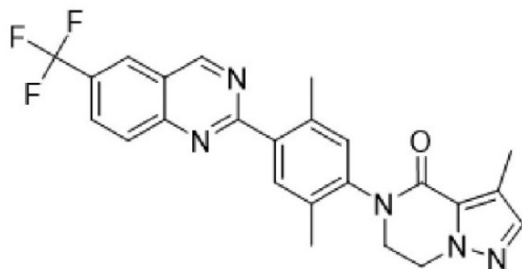
窒素雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、5-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(3.1 g、9.28ミリモル、1当量)と、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(3.54 g、13.92ミリモル、1.5当量)と、ジオキサソ(30 mL)と、KOAc(1.8 g、18.34ミリモル、1.98当量)と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(2.0 g、2.78ミリモル、0.3当量)を入れた。得られた溶液を80 で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(3 g、84.83%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 382。

40

工程7: 5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

## 【化 6 1】



10

## 【 0 2 5 9】

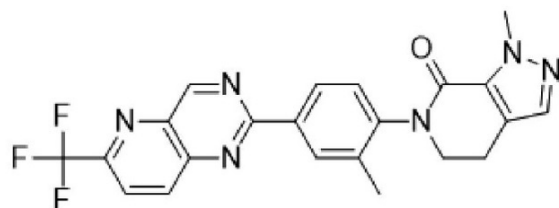
窒素雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、5-(2,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(1 g、2.62ミリモル、1当量)と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン(0.7 g、2.89ミリモル、1.1当量)と、 $K_2CO_3$ (1.1 g、7.87ミリモル、3当量)と、トルエン(14 mL)と、EtOH(7 mL)と、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.5g、0.39ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80 で12時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈して抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(307.1 mg、25.94%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  452;  $^1H$ -NMR: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 9.91 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.31 (d, 1H)、8.26 (d, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.36 (s, 1H)、4.51-4.54 (t, 2H)、4.26-4.32 (m, 1H)、3.90-3.95 (m, 1H)、2.59 (s, 3H)、2.27 (s, 6H)。

20

## 実施例4

1-メチル-6-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

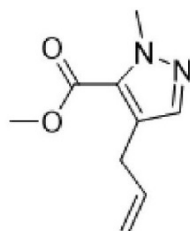
## 【化 6 2】



30

工程1: 4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの合成

## 【化 6 3】



40

## 【 0 2 6 0】

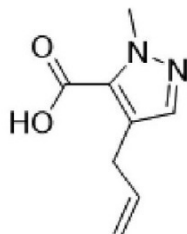
4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(100 g、456.54ミリモル、

50

1当量)とトリブチル(プロブ-2-エン-1-イル)スタナン(166.3 g、502.20ミリモル、1.1当量)をDMF(1000 mL)に溶かした溶液を攪拌している中に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(26.4 g、22.83ミリモル、0.05当量)を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100で一晩攪拌した後、水でクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc(50/1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の油として得られた(80 g、97.24%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 181。

工程2: 4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

【化64】



10

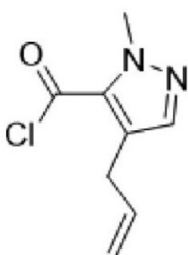
【0261】

2-Lの三首丸底フラスコの中に、4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(84 g、466.13ミリモル、1当量)と、MeOH(840 mL、20747.08ミリモル、44.51当量)と、NaOH(37.3 g、932.57ミリモル、2.00当量)を入れた。得られた溶液を50で2時間攪拌した後、H<sub>2</sub>Oで希釈した。得られた混合物を真空下で濃縮してCH<sub>3</sub>OHを除去した。溶液のpHをHCl(1モル/L)で5に調節した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめ、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(61 g、78.75%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 167。

20

工程3: 4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの合成

【化65】



30

【0262】

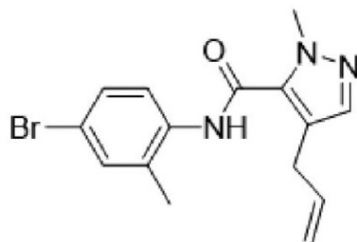
500-mLの三首丸底フラスコの中に、4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(20 g、120.35ミリモル、1当量)を含むDCM(200 mL、3146.01ミリモル、26.14当量)とDMF(0.9 g、12.04ミリモル、0.1当量)を入れた。塩化オキサリル(22.9 g、180.42ミリモル、1.50当量)を0で10分間かけて一滴ずつ添加した。得られた反応混合物を濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として得られた(21 g、94.51%)。

40

工程4: 4-アリル-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

50

## 【化66】



10

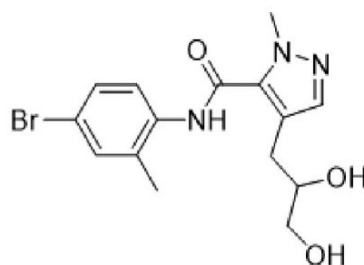
## 【0263】

500-mLの三首丸底フラスコの中に、4-プロモ-2-メチルアニリン（25.4 g、136.52ミリモル、1.20当量）と、Et<sub>3</sub>N（17.3 g、170.62ミリモル、1.5当量）と、DCMを入れた。攪拌しながら4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド（21 g、113.75ミリモル、1当量）を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液をrtで30分間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液をDCMで抽出し、有機層を1つにまとめ、濃縮した。粗生成物をCH<sub>3</sub>OHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた（33 g、86.81%）。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 334。

工程5：N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

20

## 【化67】



30

## 【0264】

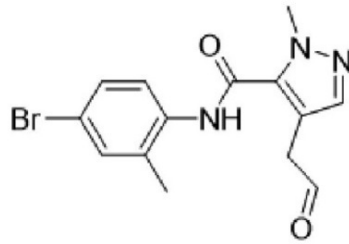
500-mLの三首丸底フラスコの中に、4-アリル-N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド（21 g、62.83ミリモル、1当量）と、NMO（22.1 g、188.50ミリモル、3当量）と、THF（210 mL、2.91ミリモル、0.05当量）と、H<sub>2</sub>O（21 mL、1165.68ミリモル、18.55当量）と、OSO<sub>4</sub>（0.8 g、3.15ミリモル、0.05当量）を入れた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を300 mLのNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルと水で抽出した後、濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として得られた（37g、159.92%。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 368。

工程6：N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

40

50

## 【化68】



10

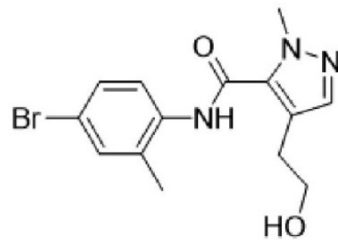
## 【0265】

500-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (37 g、100.48ミリモル、1当量) と、MeOH (370 mL) と、H<sub>2</sub>O (37 mL) と、NaIO<sub>4</sub> (43.0 g、201.04ミリモル、2.00当量) を入れた。得られた溶液を室温で30分間攪拌し、370 mLのH<sub>2</sub>Oで希釈し、得られた混合物を濃縮した。固形物を濾過し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させると、表題の化合物が白色の固形物として35 g (粗生成物) 得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 336。

工程7: N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

20

## 【化69】



30

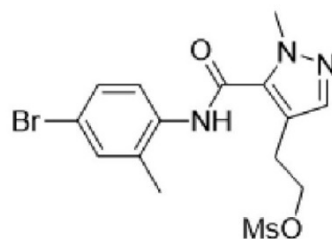
## 【0266】

1 Lの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (35 g、104.11ミリモル、1当量) を含む MeOH (350 mL) を入れた。NaBH<sub>4</sub> (4.7 g、124.23ミリモル、1.19当量) を0 で複数回に分けて添加した。得られた溶液をrtで30分間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl溶液 (350 mL) でクエンチした。得られた混合物を濃縮し、固形物を濾過によって回収し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (30 g、85.20%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 338。

工程8: メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチルの合成

40

## 【化70】



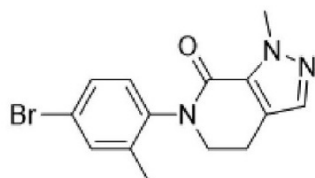
50

## 【0267】

1-Lの丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (30 g、88.70ミリモル、1当量) と、DCM (300 mL) と、Et<sub>3</sub>N (13.5 g、133.41ミリモル、1.50当量) を入れた。0 で攪拌しながら塩化メタンスルホニル (15.2 g、132.69ミリモル、1.50当量) を一滴ずつ添加した。得られた溶液をrtで30分間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (42 g、113.74%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 416。

工程9: 6-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

## 【化71】

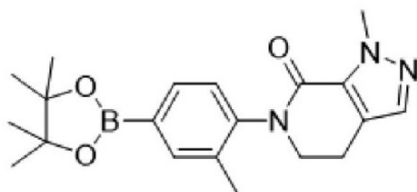


## 【0268】

1 Lの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)エチル (42 g、100.89ミリモル、1当量) とDMF (420 mL、5427.14ミリモル、53.79当量) を入れた。NaH (3.6 g、150.01ミリモル、1.49当量) を0 で複数回に分けて添加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。固形物を濾過によって回収した。粗生成物をPEから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (23 g、71.20%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>。

工程10: 1-メチル-6-(2-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)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

## 【化72】



## 【0269】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある500-mLの四首丸底フラスコの中に、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (23.8 g、93.72ミリモル、1.50当量) と、6-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オン (20 g、62.46ミリモル、1当量) と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2.3 g、3.12ミリモル、0.05当量) と、KOAc (12.3 g、124.93ミリモル、2当量) を含むジオキサン (400 mL) を入れた。得られた溶液を80 で一晩攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1/5) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (13 g、56.67%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 368。

工程11: 1-メチル-6-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

10

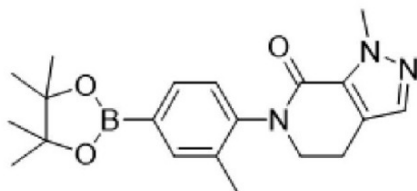
20

30

40

50

## 【化73】

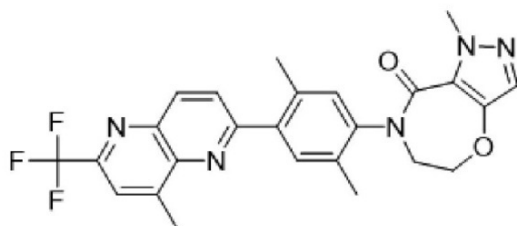


## 【0270】

1-メチル-6-(2-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)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オン (2 g、5.45ミリモル、1当量) と、上述の実施例1に記載したようにして調製した 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド [3,2-d]ピリミジン (1.5 g、6.53ミリモル、1.2当量) をジオキサン (200 mL) の中に入れた混合物を撹拌している中に、H<sub>2</sub>O (40 mL) と、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.3 g、10.89ミリモル、2当量) と、AMPhosPdCl<sub>2</sub> (1.2 g、1.63ミリモル、0.3当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて50 °Cで一晩撹拌した後、水で希釈した。有機物をEtOAcで抽出し、1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (3/1) を用いて溶離させると粗生成物が得られ、それをMeOH (50 mL) から再結晶させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (706.7 mg、29.60%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 439; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.35(s, 3H)、2.90-3.05 (m, 2H)、3.73-3.79 (m, 1H)、4.02-4.14 (m, 4H)、7.49 (s, 1H)、7.53-7.55 (d, 1H)、8.46-8.49 (m, 2H)、8.55 (s, 1H)、8.81 (d, 1H)、9.95 (s, 1H)。

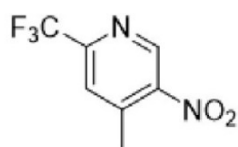
## 実施例5

7-(2,5-ジメチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化74】



## 工程1: 4-メチル-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンの合成

## 【化75】



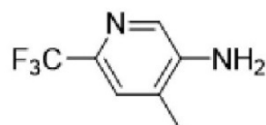
## 【0271】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある2 Lの三首丸底フラスコの中に、2-ブromo-4-メチル-5-ニトロピリジン (100 g、460.79ミリモル、1当量) と、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (177.0 g、921.57ミリモル、2当量) と、CuI (70.2 g、368.60ミリモル、0.800当量) を含むDMF (1 L) 入れた。得られた溶液を120 °Cで14時間撹拌した後、NH<sub>4</sub>Cl (3 L) とNH<sub>4</sub>OH (0.5 L) で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、1つに

まとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、石油エーテルを用いて溶離させると、表題の化合物が赤色の油として得られた（40 g、41.94%）。GC-MS: (ES, m/z): [M]<sup>+</sup> 206。

工程2：4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンの合成

【化76】



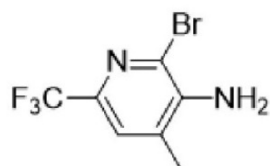
10

【0272】

1 Lの三首丸底フラスコの中に、4-メチル-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン（60 g、291.26ミリモル、1当量）と、Fe（48.9 g、873.79ミリモル、3当量）と、NH<sub>4</sub>Cl（77.2 g、1456.31ミリモル、5当量）と、H<sub>2</sub>O（500 mL）を入れた。得られた混合物を80 で2時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル（1/10）を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた（27 g、60.76%）。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 177。

工程3：2-ブロモ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンの合成

【化77】



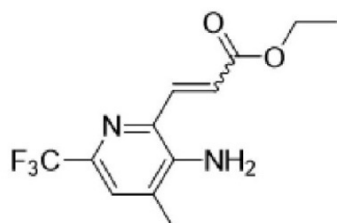
20

【0273】

4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン（27 g、153.41ミリモル、1当量）をDCM（270 mL）に溶かした溶液を撹拌している中に、NBS（27.1 g、153.41ミリモル、1当量）を窒素雰囲気下にて0 で複数回に分けて添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて0 で2時間撹拌した。この反応混合物を室温にて水でクエンチし、得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc（30/1）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が赤色の固形物として得られた（36.4 g、96.45%）。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 255。

工程4：3-(3-アミノ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アクリル酸エチルの合成

【化78】



30

40

50



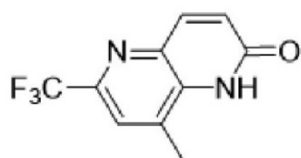
## 【0274】

2-ブロモ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (36 g、141.16ミリモル、1当量) とプロブ-2-イオン酸エチル (28.3 g、282.67ミリモル、2.00当量) をDMF (720 mL) の中に入れた混合物を攪拌している中に、P(o-tol)<sub>3</sub> (8.6 g、28.23ミリモル、0.2当量) と、Et<sub>3</sub>N (42.9 g、423.47ミリモル、3当量) と、Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.2 g、14.12ミリモル、0.1当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100 °で一晩攪拌した。反応物を室温にて水でクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出し、1つにまとめた有機層をNaCl (水溶液) で洗浄した。得られた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (20/1) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (23.9 g、61.74%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 275。

10

工程5: 8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

## 【化79】



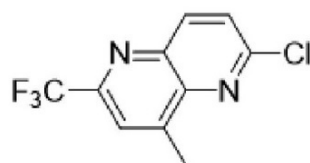
20

## 【0275】

500 mLの三首丸底フラスコの中に、3-(3-アミノ-4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アクリル酸エチル (23.9 g、87.23ミリモル、1当量) と、1,4-ジオキサン (120 mL) と、HCl (6 M) (120 mL) を入れた。得られた溶液を100 °で一晩攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、固形物を濾過によって回収すると、表題の化合物が灰色の固形物として得られた (18.8 g、94.52%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 229。

工程6: 6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの合成

## 【化80】



30

## 【0276】

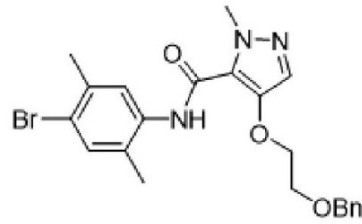
250-mLの三首丸底フラスコの中に、8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン (18.75 g、82.24ミリモル、1当量) と、ベンゼンリンオキシジクロリド (95 mL) を入れた。得られた溶液を加熱して3時間還流させた後、水で希釈した。固形物を濾過によって回収すると、表題の化合物が灰色の固形物として得られた (15.7123 g、77.67%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 247。

40

工程7: 4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

50

## 【化 8 1】



10

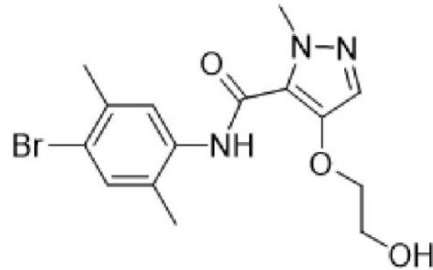
## 【0277】

$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-ブロモ-2,5-ジメチルアニリン(2.5 g、12.72ミリモル、1.5当量)と、 $Et_3N$ (1.3 g、12.72ミリモル、1.5当量)と、DCM(25 mL)を入れた。実施例1に記載されているようにして調製した4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド(2.5 g、8.48ミリモル、1当量)を含む25 mLのDCMを0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液を0 で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をMeOHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(3.78 g、97.23%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  458。

工程8：N-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

20

## 【化 8 2】



30

## 【0278】

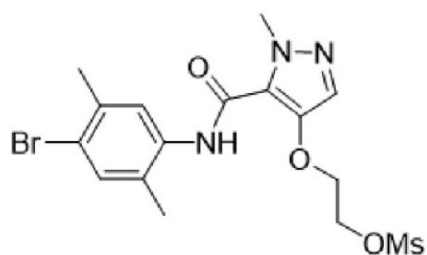
$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-(2-(ベンジルオキシ)-エトキシ)-N-(4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(3.78 g、8.25ミリモル、1当量)とDCM(40 mL)を入れ、 $BCl_3$ (1.4 g、12.07ミリモル、1.46当量)を0 で添加した。得られた溶液を0 で30分間攪拌した後、50 mLのNaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。1つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(3 g、98.79%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  368。

工程9：メタンスルホン酸2-((5-((4-ブロモ-2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)エチルの合成

40

50

## 【化 8 3】



10

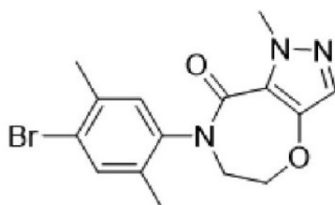
## 【0279】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (3 g、8.15ミリモル、1当量) と、Et<sub>3</sub>N (1.2 g、12.22ミリモル、1.5当量) と、DCM (30 mL) を入れ、MsCl (1.4 g、12.22ミリモル、1.5当量) を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液を0 で1時間撹拌した。次いで反応物を水でクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。1つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (3.5 g、96.25%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 446。

20

工程10：7-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化 8 4】



30

## 【0280】

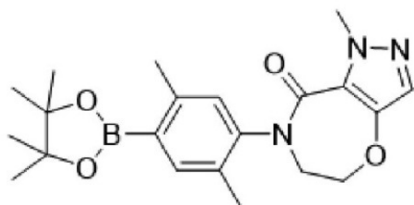
N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸2-((5-((4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)エチル (3.7 g、8.29ミリモル、1当量) とDMF (40 mL) を入れ、NaH (0.3 g、12.50ミリモル、1.51当量) を0 で添加した。得られた溶液を0 で1時間撹拌した後、NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 20) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (2 g、68.89%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 350。

40

工程11：7-(2,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,2,3-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

50

## 【化 8 5】



## 【0281】

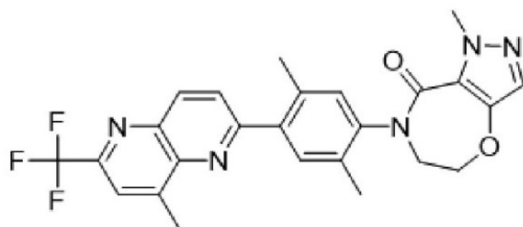
10

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、7-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]-オキサゼピン-8(5H)-オン (2 g、5.71ミリモル、1当量) と、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (2.18 g、8.60ミリモル、1.5当量) と、KOAc (1.7 g、17.13ミリモル、3当量) と、ジオキサン (20 mL) と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.6 g、0.86ミリモル、0.15当量) を入れた。得られた溶液を80 °Cで12時間攪拌した、得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 20) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (2.2 g、96.97%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 398。

工程12: 7-(2,5-ジメチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

20

## 【化 8 6】



30

## 【0282】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (800 mg、2.01ミリモル、1当量) と、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン (595.9 mg、2.42ミリモル、1.2当量) と、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640.3 mg、6.04ミリモル、3当量) と、DME (14 mL) と、H<sub>2</sub>O (3.5 mL) と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3490 mg、0.30ミリモル、0.15当量) を入れた。得られた溶液を80 °Cで12時間攪拌した。次いでこの反応物を水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 50) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (529.9 mg、54.65%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 482。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.65 (d, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.16 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、4.46-4.58 (m, 2H)、3.98-4.02 (m, 5H)、2.89 (s, 3H)、2.51 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)。

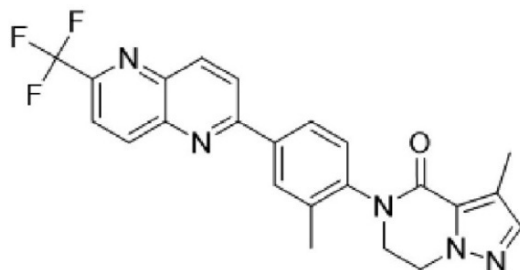
40

## 実施例6

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

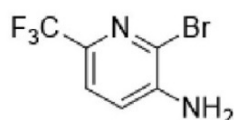
## 【化 8 7】



10

工程 1 : 2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンの合成

## 【化 8 8】



## 【0 2 8 3】

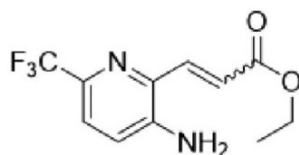
20

6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (5 g、30.84ミリモル、1当量) をアセトニトリル (200 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、NBS (5.49 g、30.84ミリモル、1当量) を窒素雰囲気下にて 0 で複数回に分けて添加した。得られた混合物を 0 で 30分間撹拌した後、水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、EtOAc/PE (1/10) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (3.14g、42.24%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 241。

工程 2 : 3-(3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アクリル酸エチルの合成

## 【化 8 9】

30



## 【0 2 8 4】

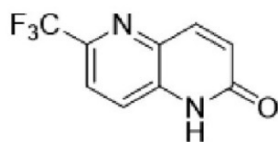
2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (3.14 g、13.03ミリモル、1当量) とプロパ-2-エン酸エチル (2.61 g、26.06ミリモル、2当量) を DMF (60 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、Et<sub>3</sub>N (3.95 g、39.09ミリモル、3当量) と、P(o-tol)<sub>3</sub> (0.40 g、1.30ミリモル、0.1当量) と、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.15 g、0.65ミリモル、0.05当量) を添加した。得られた混合物を窒素下にて 120 で一晩撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、EtOAc/PE (1/5) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (3.3g、97.34%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 261。

40

工程 3 : 6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

50

## 【化90】



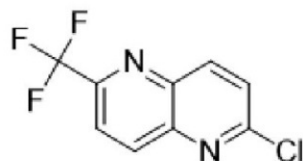
## 【0285】

3-(3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アクリル酸エチル (1.5 g、5.76ミリモル、1当量) を1,4-ジオキサン (15 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、HCl (30 mL) を添加した。得られた混合物を100 で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基化してpH 8にした後、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (1.1g、89.11%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 215。

10

工程4: 2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの合成

## 【化91】



20

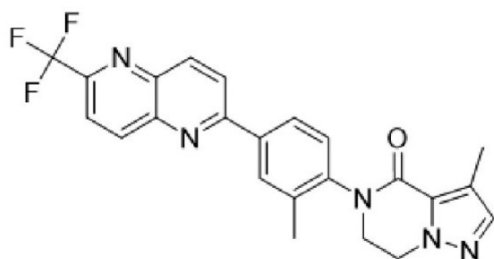
## 【0286】

6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.18 g、5.51ミリモル、1当量) をPOCl<sub>3</sub> (12 mL、128.74ミリモル、23.364当量) に溶かした溶液を120 で30分間攪拌した。この反応混合物を水/氷でクエンチした後、飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基化してpH 8にした。得られた混合物をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が灰色の固形物として得られた (900 mg、70.22%)。

30

工程5: 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチルイル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化92】



40

## 【0287】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン (500 mg、2.15ミリモル、1当量) と、上述の実施例2に記載されているようにして調製した3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (789.5 mg、2.15ミリモル、1.00当量) と、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (683.5 mg、6.45ミリモル、3当量) と、DME (10 mL、103.32ミリモル、48.06当量) と、H<sub>2</sub>O (2.5 mL、138.77ミリモル

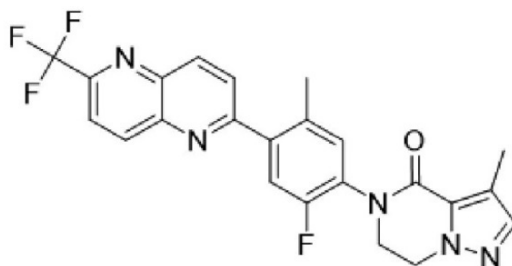
50

、64.55当量)と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (372.6 mg、0.32ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80 で12時間攪拌した。次いでこの反応物を水でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール(20/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(601.5 mg、63.97%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 438; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): 2.27 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、3.90-3.94 (m, 1H)、4.26-4.35 (m, 1H)、4.51-4.55 (t, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.56 (d, 1H)、8.25 (dd, 2H)、8.33 (s, 1H)、8.61 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.79 (d, 1H)。

#### 実施例7

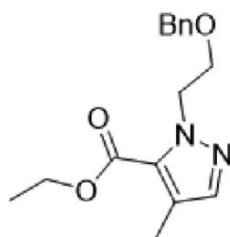
5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

#### 【化93】



工程1: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの合成

#### 【化94】



#### 【0288】

4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル(50 g、324.32ミリモル、1当量)と、DIAD(137.7 g、681.07ミリモル、2.1当量)と、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール(49.4 g、324.59ミリモル、1当量)をTHF(500 mL)に溶かした溶液を攪拌している中に、PPh<sub>3</sub>(221.2 g、843.23ミリモル、2.6当量)を窒素雰囲気下にて0 で複数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc(50/1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の油として得られた(73 g、78.06%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 289。1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルが、上述の実施例2、工程5に記載されている1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸に変換された。

工程2: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの合成

10

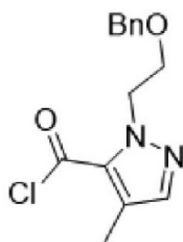
20

30

40

50

## 【化95】



10

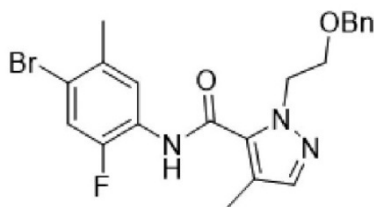
## 【0289】

1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (15 g、57.63 ミリモル、1当量) とDMF (0.4 g、5.76ミリモル、0.1当量) をDCM (300 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、 $(\text{COCl})_2$  (11.0 g、86.44ミリモル、1.5当量) を0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した後、減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (17 g、粗生成物)。

工程3：1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化96】

20



## 【0290】

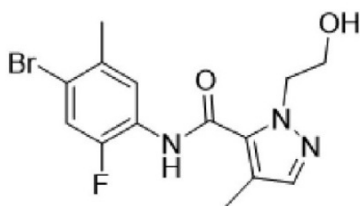
4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルアニリン (18.4 g、90.41ミリモル、1.2当量) と $\text{Et}_3\text{N}$  (15.2 g、150.68ミリモル、2当量) をDCM (200 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド (21 g、75.34ミリモル、1当量) を窒素雰囲気下にて0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にてRTで1時間撹拌した後、水で希釈した。水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出し、有機物を減圧下で濃縮した。粗生成物をMeOHから再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (26 g、77.32%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  446。

30

工程4：N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化97】

40



## 【0291】

上述の実施例3、工程3に記載したのと同様の手続きだが、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサ

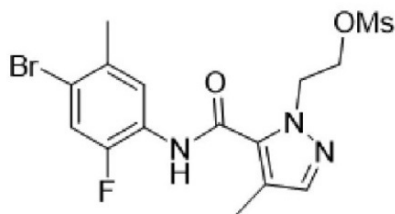
50



ミド (26 g、58.25ミリモル、1当量) を1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (19.1 g、95.82%) の代わりに用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 356。

工程5: メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチルの合成

【化98】



10

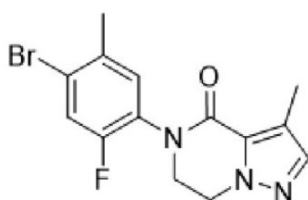
【0292】

N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (19.1 g、53.62ミリモル、1当量) とEt<sub>3</sub>N (10.9 g、107.24ミリモル、2当量) をDCM (190 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、MsCl (9.2 g、80.43ミリモル、1.5当量) を0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、水で希釈した。得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、1つにまとめた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をEAから再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (20.5g、88.03%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 434。

20

工程6: 5-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化99】



30

【0293】

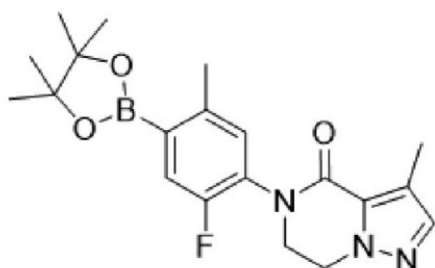
メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル (20.9 g、48.13ミリモル、1当量) をDMF (209 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、NaH (60%) (2.9 g、72.19ミリモル、1.5当量) を窒素雰囲気下にて0 で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて0 で0.5時間攪拌した。室温で飽和NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) (200 mL) を添加することによってこの反応混合物をクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (16.2 g、99.54%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 338。

40

工程7: 5-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

## 【化100】



10

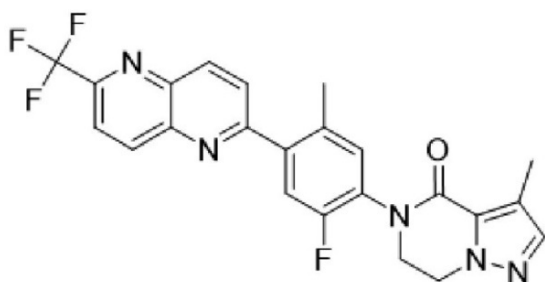
## 【0294】

5-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (16.1 g、47.61ミリモル、1当量) と  $B_2Pin_2$  (18.1 g、71.41ミリモル、1.5当量) をジオキサン (161 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、KOAc (9.3 g、95.22ミリモル、2当量) と  $Pd(dppf)Cl_2$  (3.5 g、4.76ミリモル、0.1当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (5/1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (15.8 g、86.15%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  386。

20

工程8: 5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化101】



30

## 【0295】

2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン (500 mg、2.15ミリモル、1当量) と 5-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (828.2 mg、2.15ミリモル、1当量) をDME (10 mL) と  $H_2O$  (2.5 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、 $Na_2CO_3$  (683.5 mg、6.45ミリモル、3当量) と  $Pd(PPh_3)_4$  (248.4 mg、0.21ミリモル、0.1当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 で一晩撹拌した。この反応混合物を室温にて水で希釈し、得られた混合物をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (1/2) を用いて溶離させると、表題の化合物が灰色の固形物として得られた (701.3 mg、71.63%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  456。 $^1H-NMR$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): (400 MHz, DMSO, ppm): 2.27(s, 3H)、2.43 (s, 3H)、4.18 (t, 2H)、4.52 (t, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.61(d, 1H)、8.21 (d, 1H)、8.29 (d, 1H)、8.72 (d, 1H)、8.79 (d, 1H)。

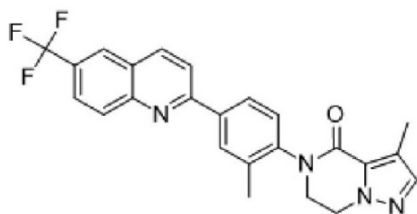
40

## 実施例8

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ-[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

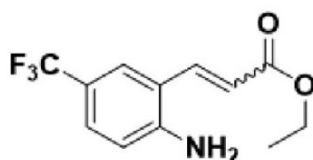
## 【化102】



工程1：3-(2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸エチルの合成

10

## 【化103】



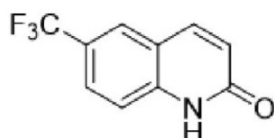
## 【0296】

20

上述の実施例6、工程2に記載したのと同様の手続きだが、2-ブromo-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンの代わりに2-ブromo-4-トリフルオロメチルアニリンを用いることにより、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(34 g、92.27%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 260。

工程2：6-(トリフルオロメチル)キノリン-2(1H)-オンの合成

## 【化104】



30

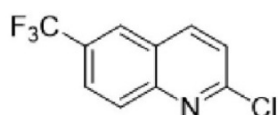
## 【0297】

2 Lの丸底フラスコの中に、3-(2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-アクリル酸エチル(34 g、131.27ミリモル、1.00当量)と、ジオキサン(340 mL)と、HCl(4 M)(340 mL)を入れた。得られた溶液を100 で12時間攪拌した後、H<sub>2</sub>Oでクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をPE/EA(10/1)から再結晶させることによって

40

精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(27 g、96.57%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 214。

## 【化105】



50

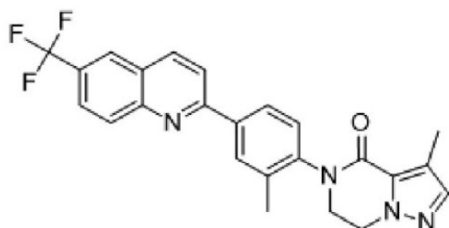
## 【0298】

500-mLの三首丸底フラスコの中に、6-(トリフルオロメチル)キノリン-2(1H)-オン(31 g、145.54ミリモル、1.00当量)とPOCl<sub>3</sub>(155 mL)を入れた。得られた溶液を120 で3時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。次いで残留物を水/氷でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。この混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が褐色の固形物として得られた(28 g、83.28%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 232。

工程4: 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化106】

10



## 【0299】

20

3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(1 g、2.72ミリモル、1当量)と2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キノリン(632 mg、2.72ミリモル、1.00当量)をDME(12.64 mL)の中に入れた混合物を攪拌している中に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(866.5 mg、8.18ミリモル、3.00当量)と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(314.4 mg、0.27ミリモル、0.10当量)と、H<sub>2</sub>O(3.16 mL、175.41ミリモル、64.42当量)を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下にて80 で3時間攪拌した。この反応混合物を50 mLの水で希釈し、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc(5/1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(0.7792 g、65.57%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 437。  
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.26 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、3.90-3.94 (m, 1H)、4.26-4.33 (m, 1H)、4.51-4.54 (t, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.54 (d, 1H)、8.02 (dd, 1H)、8.21 (dd, 1H)、8.27-8.29 (m, 2H)、8.35 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.69 (d, 1H)。

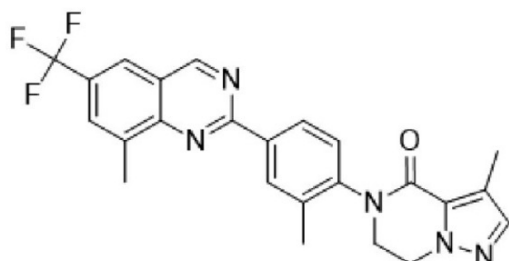
30

## 実施例9

3-メチル-5-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化107】

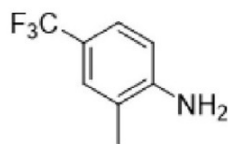
40



工程1: 2-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

50

## 【化108】



## 【0300】

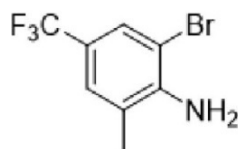
10

2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)アニリン (100 g、416.63ミリモル、1当量) とトリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリアナン (210.2 g、1674.50ミリモル、4.02当量) をDMFの中に入れた混合物を撹拌している中に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24.2 g、20.94ミリモル、0.05当量) とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (144.4 g、1044.82ミリモル、2.51当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100 で一晩撹拌した。この反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (10 : 1) を用いたシリカカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (60 g、81.94%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 176。

工程2 : 2-ブロモ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

20

## 【化109】



## 【0301】

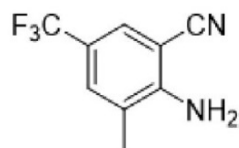
30

2-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリン (60 g、342.86 モル、1当量) をDCM (1200 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、NBS (60.7 g、342.86ミリモル、1当量) を窒素雰囲気下にて0 で複数回に分けて添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて0 で2時間撹拌した。この反応混合物を室温にて水でクエンチした。水層をDCMで抽出し、1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (30/1) を用いたシリカカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の油として得られた (49 g、67.57%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 254。

工程3 : 2-アミノ-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

## 【化110】

40



## 【0302】

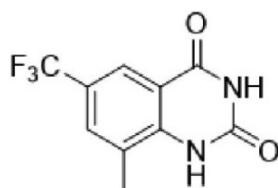
2-ブロモ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリン (49 g、193.68 モル、1当量) とZn(CN)<sub>2</sub> (44.9 g、141.34ミリモル、2.00当量) をDMF (1000 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11.2 g、9.68ミリモル、0.05当量) を窒素雰囲気下

50

にて室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて120 で一晩攪拌した。この反応物を室温にて水でクエンチし、水層をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (10/1) を用いたシリカカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (37.6 g、97.16%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 201。

工程4: 8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

【化111】



10

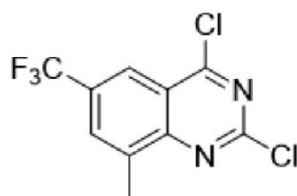
【0303】

2-アミノ-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (37.6 g、188.00ミリモル、1当量) をDMF (1200 mL) の中に入れた混合物を攪拌している中に、DBU (139.3 g、564.00ミリモル、3.00当量) を添加した。得られた混合物をCO<sub>2</sub>雰囲気下にて100 で一晩攪拌した。この反応物を室温にて水でクエンチした。この混合物をHCl (5 M) で酸性化してpH 5にした。沈殿した固形物を濾過によって回収し、水で洗浄した。得られた固形物を赤外光のもとで乾燥させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (40 g、87.20%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 245。

20

工程5: 2,4-ジクロロ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリンの合成

【化112】



30

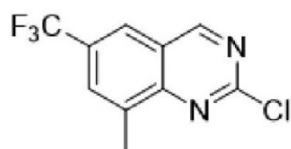
【0304】

8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン (29 g、118.85ミリモル、1当量) をPOCl<sub>3</sub> (150 mL) の中に入れた混合物を攪拌している中に、PCl<sub>5</sub> (123.6 g、594.26ミリモル、5当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて120 で8時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物を室温にて水/氷でクエンチした。水層をMTBEで抽出し、1つにまとめた有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (100/1) を用いたシリカカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (15.5 g、46.57%)。GC-MS: (ES, m/z): [M]<sup>+</sup> 280。

40

工程6: 2-クロロ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリンの合成

【化113】



50

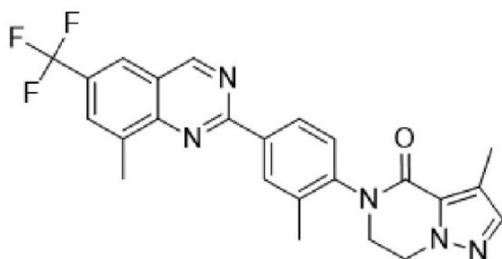
## 【0305】

2,4-ジクロロ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (34.8 g、124.28ミリモル、1当量) を THF (350 mL) の中に入れた混合物を攪拌している中に、 $\text{Bn}_3\text{SnH}$  (39.9 g、136.93ミリモル、1.10当量) を添加した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (14.4 g、12.43ミリモル、0.10当量) を窒素雰囲気下にて0 で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (100/1) を用いて溶離させると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (15.1308 g、49.49%)。GC-MS: (ES, m/z):  $[\text{M}]^+$  246。

工程7: 3-メチル-5-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

10

## 【化114】



20

## 【0306】

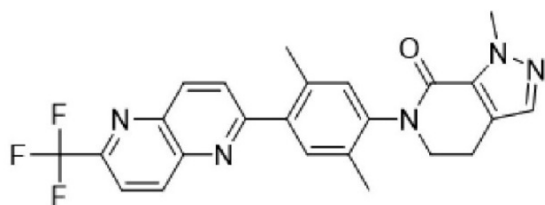
3-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (1.2 g、3.27ミリモル、1当量) と 2-クロロ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (0.8 g、3.27モル、1.00当量) をトルエン (24 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、EtOH (12 mL) と、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.4 g、9.80ミリモル、3当量) と、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.4 g、0.33ミリモル、0.1当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 で一晩攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈して抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (1/1) を用いたシリカカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (661 mg、44.81%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  452。 $^1\text{H-NMR}$ : (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm): 2.21 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.88 (s, 3H)、3.90-3.93 (m, 1H)、4.27-4.33 (m, 1H)、4.53 (t, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.56 (d, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.50-8.60 (m, 3H)、9.86 (s, 1H)。

30

## 実施例10

6-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

## 【化115】

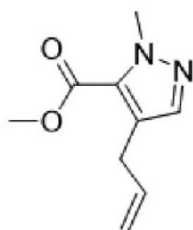


40

工程1: 4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの合成

50

## 【化 1 1 6】



## 【0 3 0 7】

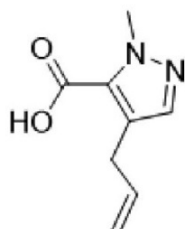
10

2 N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (5 g、22.83ミリモル、1当量) と、トリブチル(プロブ-2-エン-1-イル)スタンナン (8.3 g、25.07ミリモル、1.10当量) と、DMF (50 mL) と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.6 g、2.25ミリモル、0.10当量) を入れた。得られた溶液を100 で一晩攪拌した。次いでこの反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめた。得られた混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 50) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の油として得られた (3.2 g、77.79%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 181。

工程2 : 4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

## 【化 1 1 7】

20



## 【0 3 0 8】

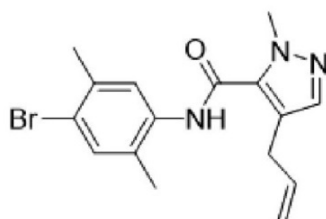
30

50-mLの三首丸底フラスコの中に、4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (3.2 g、17.76ミリモル、1当量) と、THF (15 mL、185.14ミリモル、10.43当量) と、LiOH (0.9 g、37.58ミリモル、2.12当量) を含むH<sub>2</sub>O (7 mL) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、H<sub>2</sub>Oで希釈した。得られた混合物を濃縮し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。水層のpH値を HCl (1 モル/L) で4に調節し、有機物を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (2.1 g、71.16%)。GC-MS: (ES, m/z): [M]<sup>+</sup> 166。

工程3 : 4-アリル-N-(4-プロモ-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化 1 1 8】

40



50



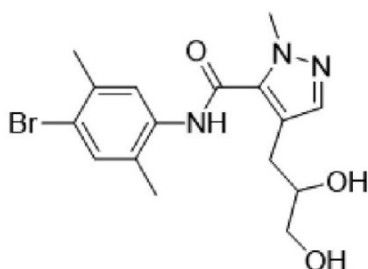
## 【0309】

$N_2$ 雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.843 g、5.07ミリモル、1当量)と、4-ブromo-2,5-ジメチルアニリン(1.0 g、5.00ミリモル、0.99当量)と、HATU(2.9 g、7.63ミリモル、1.50当量)と、DIEA(1.3 g、10.15ミリモル、2当量)と、DMF(10 mL)を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いでこの反応物を水でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として1.2 g(67.93%)得られた。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  348。

工程4: N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

10

## 【化119】



20

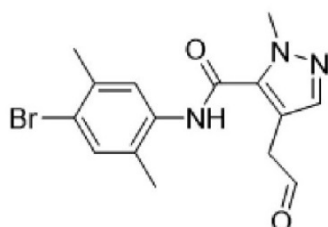
## 【0310】

$N_2$ 雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、4-アリル-N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1.2 g、3.45ミリモル、1当量)と、THF(12 mL、148.12ミリモル、42.98当量)と、NMO(1.2 g、10.24ミリモル、2.97当量)と、 $H_2O$ (6 mL)と、 $OsO_4$ (43.8 mg、0.17ミリモル、0.05当量)を入れた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した後、50 mLの $NaS_2O_8$ (水溶液)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機層を $H_2O$ で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として1.41 g得られた。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  382。

30

工程5: N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化120】



40

## 【0311】

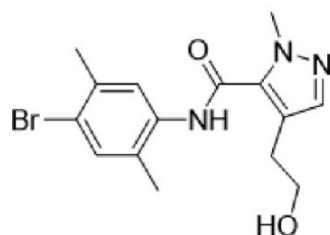
ページした50-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1.41 g、3.69ミリモル、1当量)と、MeOH(15 mL)と、 $H_2O$ (1.5 mL)、 $NaIO_4$ (1.6 g、7.48ミリモル、2.03当量)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、 $H_2O$ でクエンチした。得られた混合物を濃縮してMeOHを除去し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機層を $H_2O$ で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、表題の化合物が固形物として得られた(1.2 g、92.89%)。LC-MS: (ES,

50

m/z): [M+H]<sup>+</sup> 350。

工程6：N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化121】



10

【0312】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-4-(2-オキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1.2 g、3.43ミリモル、1当量)とMeOH(12 mL、296.39ミリモル、86.50当量)を入れた。NaBH<sub>4</sub>(0.2 g、5.29ミリモル、1.54当量)を0 で添加した。得られた溶液をRTで2時間撹拌した後、NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として得られた(1.22 g)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 352。

20

工程7：メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチルの合成

【化122】



30

【0313】

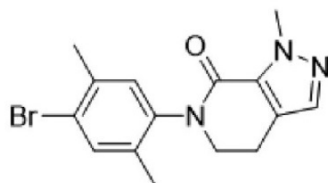
N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1.3 g、3.69ミリモル、1当量)と、DCM(15 mL)と、Et<sub>3</sub>N(0.7 g、6.92ミリモル、1.87当量)を入れた。MsCl(0.6 g、5.24ミリモル、1.42当量)を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。次いでこの反応物を50 mLのNaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめた。得られた混合物をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として1.41 g得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 430。

40

工程8：6-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

50

## 【化 1 2 3】



## 【 0 3 1 4】

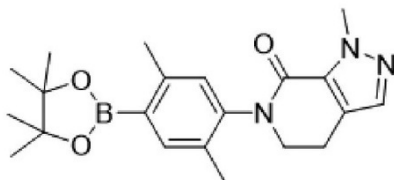
10

$N_2$ 雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)エチル (1.41 g、3.28ミリモル、1当量) とDMF (15 mL) を入れた。NaH (0.1 g、4.17ミリモル、1.27当量) を0 で添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次いで50 mLのNH<sub>4</sub>Cl (水溶液) を添加することによって反応物をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめた。得られた混合物をH<sub>2</sub>Oで洗浄した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (843 mg、76.98%)。LC-MS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 334。

工程9 : 1-メチル-6-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

20

## 【化 1 2 4】



30

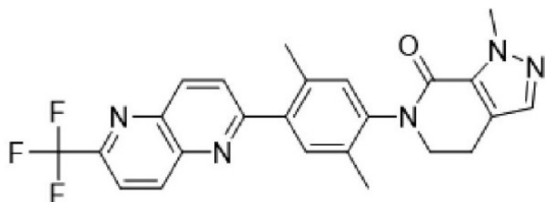
## 【 0 3 1 5】

$N_2$ 雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、6-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オン (843 mg、2.52ミリモル、1当量) と、ジオキササン (10 mL) と、KOAc (742.6 mg、7.57ミリモル、3当量) と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (553.7 mg、0.76ミリモル、0.30当量) を入れた。得られた溶液を80 で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (520 mg、54.07%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 382。

工程10 : 6-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-L5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

40

## 【化 1 2 5】



## 【 0 3 1 6】

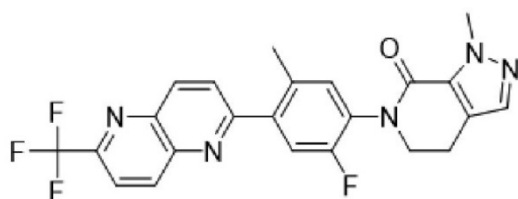
50

上述の実施例7、工程8に記載されているのと同様の手続きだが、5-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに1-メチル-6-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた(300 mg、63.34%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 452; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.77 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.27 (d, 1H)、8.17 (d, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.34 (s, 1H)、4.01-4.09 (m, 4H)、3.71-3.79 (m, 1H)、2.90-3.04 (m, 2H)、2.40 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)。

#### 実施例11

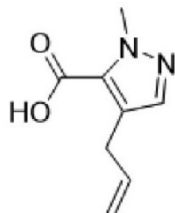
6-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

【化126】



工程1: 4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

【化127】



【0317】

4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(5.5 g、30.52ミリモル、1当量)をCH<sub>3</sub>OH(55 mL)に溶かした溶液を攪拌している中に、NaOH(2.45 g、61.25ミリモル、2.01当量)を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をHCl(水溶液)で酸性化してpH 6にした。得られた混合物を濾過し、フィルタケーキを水で洗浄した。水層をEtOAcで抽出し、1つにまとめた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(4.5 g、88.72%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 167。

【0318】

4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルが、上述の実施例4、工程3に記載されている4-アリル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドに変換された。  
工程2: 4-アリル-N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

10

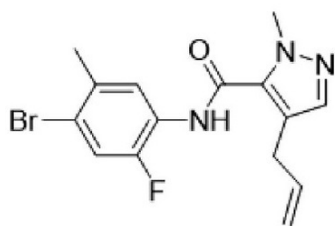
20

30

40

50

## 【化 1 2 8】



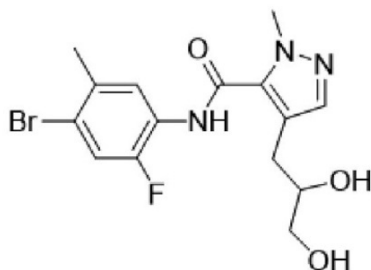
10

## 【0 3 1 9】

上述の実施例4、工程4に記載されているのと同様の手続きだが、4-プロモ-2-メチルアニリン代わりに4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルアニリンを用いることにより、表題の化合物がピンク色の固形物として得られた（68.49%収率）。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 352、354。

工程3：N-(4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化 1 2 9】



20

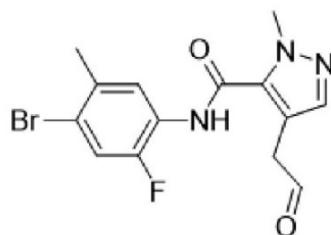
## 【0 3 2 0】

100 mLの三首丸底フラスコの中に、4-アリル-N-(4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド（3.92 g、11.13ミリモル、1当量）と、THF（39.2 mL）と、H<sub>2</sub>O（3.92 mL）と、NMO（3.9 g、33.39ミリモル、3.00当量）と、OsO<sub>4</sub>（0.1 g、0.39ミリモル、0.04当量）を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>（水溶液）でクエンチした。水層をEtOAcで抽出し、得られた混合物を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた（4.5 g、104.69%）。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 386、388。

30

工程4：N-(4-プロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2-オキソエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化 1 3 0】



40

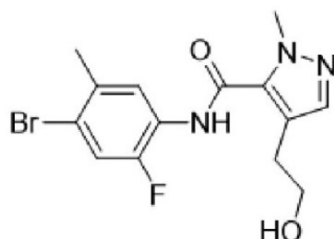
## 【0 3 2 1】

50

100 mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (4.5 g、11.65 ミリモル、1当量) と、MeOH (41 mL) と、H<sub>2</sub>O (41 mL) と、NaIO<sub>4</sub> (5.0 g、23.38 ミリモル、2.01当量) を添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した後、水で希釈した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (2.83 g、68.58%)。この粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 354、356。  
 工程5 : N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化131】

10



20

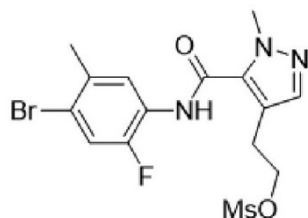
【0322】

50 mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2-オキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (2.83 g、7.99ミリモル、1当量) とMeOH (28.3 mL) を添加し、NaBH<sub>4</sub> (0.4 g、10.57ミリモル、1.32当量) を0 で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で3時間撹拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) (40 mL) を添加することによってこの反応物をクエンチし、得られた混合物を減圧下で濃縮した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (1:1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (1.3 g、45.68%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 356、358。

30

工程6 : メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチルの合成

【化132】



40

【0323】

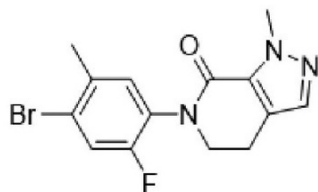
N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (1.3 g、3.65ミリモル、1当量) とDCM (26 mL) を含む50 mLの三首丸底フラスコの中に、Et<sub>3</sub>N (0.6 g、5.47ミリモル、1.50当量) とMsCl (0.6 g、5.24ミリモル、1.44当量) を0 で添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した後、水で希釈した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、有機層を真空下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (1.75 g、110.41%)。粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 434、436。

工程7 : 6-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H

50

-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

【化 1 3 3】



10

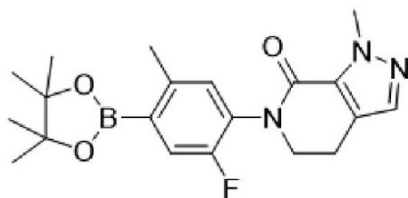
【 0 3 2 4】

実施例4、工程9に記載されている手続きだが、メタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)エチルの代わりにメタンスルホン酸2-(5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)エチルを用いることにより、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた(1.0 g、73.38%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 338、340。

工程8：6-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

【化 1 3 4】

20



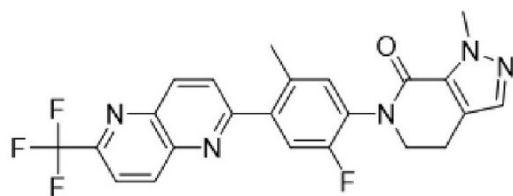
【 0 3 2 5】

上述の実施例4、工程10に記載されている手続きだが、6-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの代わりに6-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンを用いることにより、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた(1.01 g、98.51%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 386。

30

工程9：6-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

【化 1 3 5】



40

【 0 3 2 6】

50 mLの三首丸底フラスコの中に、6-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オン(1 g、2.60ミリモル、1当量)と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン(0.6 g、2.58ミリモル、0.99当量)と、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.8 g、7

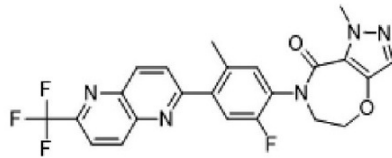
50

.79ミリモル、3当量)と、DME(20 mL)と、H<sub>2</sub>O(5 mL)と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.3 g、0.26ミリモル、0.1当量)を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(596.1 mg、50.43%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 456; <sup>1</sup>H-NMR: (300MHz, DMSO, ppm): 2.5(s, 3H)、2.9(t, 2H)、3.9(t, 2H)、4.09(s, 3H)、7.5(m, 2H)、7.6(m, 1H)、8.2(d, 1H)、8.3(d, 1H)、8.7(d, 1H)、8.8(d, 1H)。

#### 実施例12

7-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化136】

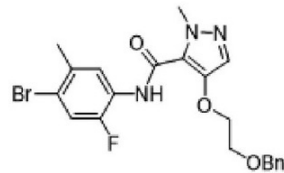
10



工程1: 4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

20

【化137】



【0327】

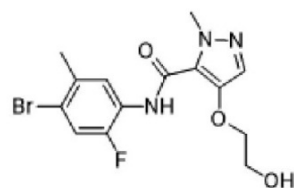
30

4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド(0.9 g、3.05ミリモル、1当量)と4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルアニリン(0.6 g、3.05ミリモル、1当量)をDCMに溶かした溶液を攪拌している中に、Et<sub>3</sub>N(0.5 g、4.58ミリモル、1.5当量)を窒素雰囲気下にて0 で攪拌した。得られた溶液を30分間攪拌した。この反応物を室温にて水でクエンチした。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、有機層を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(1 g、70.84%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 462。

工程2: N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化138】

40



【0328】

4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチ

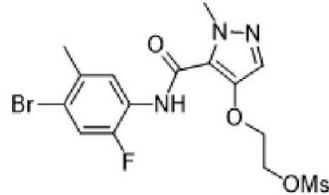
50



ル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (1 g, 2.16ミリモル、1当量) をDCMに溶かした溶液を攪拌している中に、 $\text{BCl}_3$  (0.5 g, 4.27ミリモル、1.98当量) を窒素雰囲気下にて0 で添加した。3時間攪拌した。この反応物を室温にて水でクエンチした。水層をDCMで抽出し、得られた混合物を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (0.8 g, 99.37%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372。

工程3: メタンスルホン酸2-((5-((4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)エチルの合成

【化139】



10

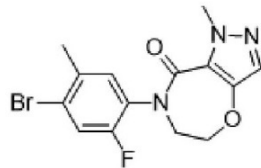
【0329】

N-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (800 mg, 2.15ミリモル、1当量) をDCMに溶かした溶液を攪拌している中に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (327 mg, 3.23ミリモル、1.50当量) とMsCl (369 mg, 3.22ミリモル、1.50当量) を窒素雰囲気下にて0 で添加した。この反応混合物を室温にて水でクエンチした。水層をDCMで抽出し、1つにまとめた有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (950 mg, 98.16%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  450。

20

工程4: 7-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化140】



30

【0330】

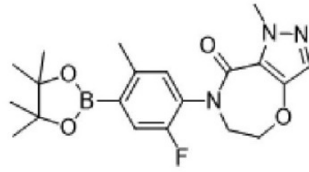
メタンスルホン酸2-((5-((4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)エチル (950 mg, 2.11ミリモル、1当量) をDMF (19 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、NaH (127 mg, 5.29ミリモル、1.5当量) を0 で添加した。この反応物を室温にて $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) でクエンチし、得られた混合物をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (618 mg, 82.70%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  354。

工程5: 1-メチル-7-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

40

50

## 【化 1 4 1】



10

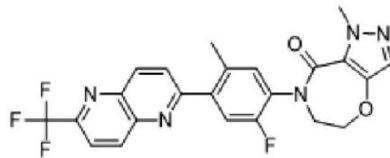
## 【0 3 3 1】

7-(4-ブromo-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (618 mg、1.74ミリモル、1当量) をジオキササンに溶かした溶液を撹拌している中に、KOAc(342 mg、3.48ミリモル、2.00当量) と、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (665 mg、2.62ミリモル、1.50当量) と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (128 mg、0.17ミリモル、0.10当量) を添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 に加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (10:1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (714 mg、101.98%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 402。

工程6: 7-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

20

## 【化 1 4 2】



30

## 【0 3 3 2】

1-メチル-7-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (714 mg、1.78ミリモル、1当量) と2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン (415 mg、1.78ミリモル、1.00当量) をDME (14.3 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (205.8 mg、0.18ミリモル、0.10当量) と、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (566 mg、5.34ミリモル、3.00当量) と、H<sub>2</sub>O (3.6 mL) を窒素雰囲気下にて80 で添加した。室温で水を添加することによってこの反応物をクエンチした。水層をEtOAcで抽出し、1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (5/1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (0.4245 g、50.60%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 472; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 2.43 (s, 3H)、4.00 (t, 2H)、4.16 (s, 3H)、4.51-4.53 (t, 2H)、7.26-7.32 (m, 2H)、7.40-7.44 (d, 1H)、7.87-7.90 (d, 1H)、8.02-8.04 (d, 1H)、8.60-8.65 (m, 2H)。

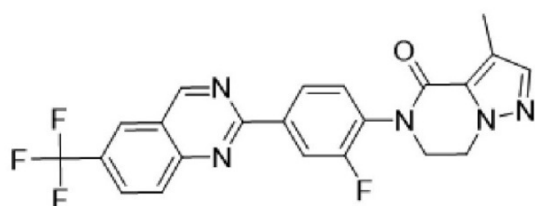
40

## 実施例13

5-(2-フルオロ-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

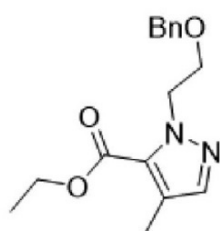
## 【化 1 4 3】



工程 1 : 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの合成

10

## 【化 1 4 4】



20

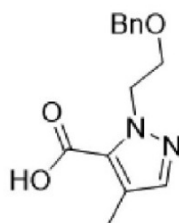
## 【0 3 3 3】

4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (50 g、324.32ミリモル、1当量) と 2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール (49.4 g、324.59ミリモル、1.00当量) を THF (500 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、DIAD (137.7 g、681.07ミリモル、2.1当量) と PPh<sub>3</sub> (221.2 g、843.23ミリモル、2.6当量) を窒素雰囲気下にて 0 °C で複数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を、溶離液として PE/EtOAc (50/1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の油として得られた (73 g、78.06%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 289。

30

工程 2 : 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

## 【化 1 4 5】



40

## 【0 3 3 4】

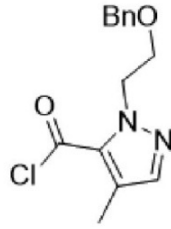
1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (36.7 g、127.28ミリモル、1当量) を EtOH (367 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、NaOH (4 M) (63.64 mL、2当量) を添加した。得られた混合物を 40 °C で 1 時間攪拌した後、室温にて水でクエンチした。この反応混合物を HCl (2 M) (水溶液) で酸性化して pH 4 にし、得られた混合物を EtOAc で抽出した。1 つにまとめた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (30g、90.55%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 261。

工程 3 : 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド

50

## の合成

## 【化146】



10

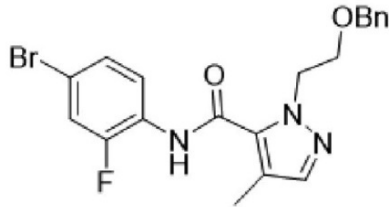
## 【0335】

1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (15 g、57.63 ミリモル、1当量) と DMF (0.4 g、5.76 ミリモル、0.1 当量) を DCM (300 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、 $(\text{COCl})_2$  (11.0 g、86.44 ミリモル、1.5 当量) を 0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した後、減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (17 g、粗生成物)。

工程4：1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(2-フルオロ-4-プロモフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化147】

20



## 【0336】

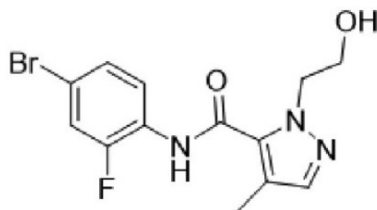
$\text{N}_2$  雰囲気下にある 50-mL の三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド (2 g、7.18 ミリモル、1 当量) と、4-プロモ-2-フルオロアニリン (1.6 g、8.61 ミリモル、1.2 当量) と、 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.1 g、10.76 ミリモル、1.5 当量) と、DCM (20 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 2 時間撹拌した。次いでこの反応物を水でクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を真空下で濃縮した。粗生成物を  $\text{CH}_3\text{OH}$  から再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (2.5 g、80.60%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432、434。

30

工程5：N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化148】

40



## 【0337】

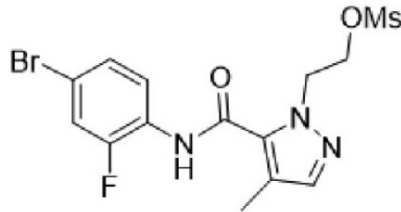
50

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-N-(2-フルオロ-4-ブロモフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(2.5 g、5.78ミリモル、1当量)とDCM(25 mL)を入れ、BCl<sub>3</sub>(1 M)(8.7 mL、1.5当量)を0 で添加した。得られた溶液を0 で1時間撹拌した。次いでこの反応物をNaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(1.8 g、94.85%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 342、344。

工程6: メタンスルホン酸2-(5-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチルの合成

【化149】

10



【0338】

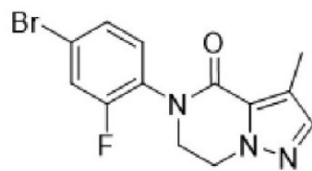
N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(1.8 g、5.26ミリモル、1当量)と、Et<sub>3</sub>N(0.8 g、7.89ミリモル、1.5当量)と、DCM(40 mL)を入れ、MsCl(0.9 g、7.89ミリモル、1.5当量)を0 で添加した。得られた溶液を0 で1時間撹拌した。次いでこの反応混合物を水でクエンチし、得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(2.2 g、99.51%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 420、422。

工程7: 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化150】

20

30



【0339】

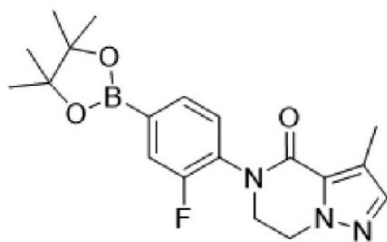
N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸2-(5-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)カルバモイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(2.2 g、5.23ミリモル、1当量)とDMF(45 mL)を入れ、NaH(0.33 g、13.75ミリモル、2.63当量)を0 で添加した。得られた溶液を0 で1時間撹拌した。次いでこの反応物をNH<sub>4</sub>Clでクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール(50/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(1.65 g、97.23%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 324、326。

工程8: 5-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

40

50

## 【化 1 5 1】



10

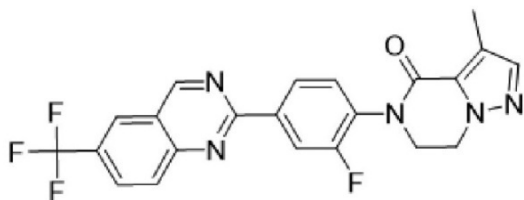
## 【0 3 4 0】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、5-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(1.65 g、5.09ミリモル、1当量)と、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(1.9 g、7.64ミリモル、1.5当量)と、KOAc(1.0 g、10.18ミリモル、2当量)と、ジオキサン(20 mL)と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.6 g、0.76ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80 °Cで12時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/10)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(1.85 g、97.91%)。LC-MS : (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 372。

工程9 : 5-(2-フルオロ-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

20

## 【化 1 5 2】



30

## 【0 3 4 1】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50 mLの三首丸底フラスコの中に、5-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(1 g、2.69ミリモル、1当量)と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン(0.8 g、3.23ミリモル、1.2当量)と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1 g、8.08ミリモル、3当量)と、トルエン(16 mL)と、EtOH(8 mL)と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.5 g、0.40ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80 °Cで12時間攪拌した。次いでこの反応物を水でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/5)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(554.4 mg、46.63%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 442。 <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): 2.27(s, 3H)、4.21-4.25 (dd, 2H)、4.51-4.55(dd, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.75 (t, 1H)、8.27-8.34 (m, 2H)、8.38-8.43 (dd, 1H)、8.49-8.52 (dd, 1H)、8.75(s, 1H)、9.92(s, 1H)。

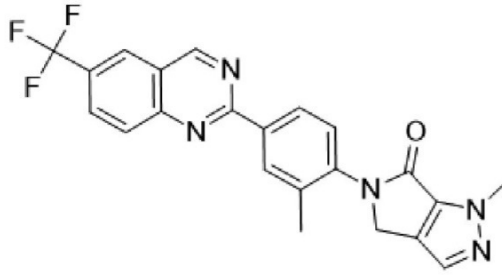
40

## 実施例14

1-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾル-6(1H)-オンの合成

50

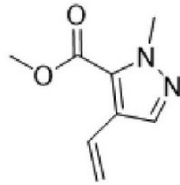
## 【化153】



10

## 工程1：1-メチル-4-ビニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの合成

## 【化154】



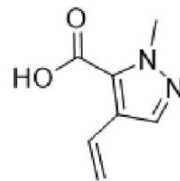
## 【0342】

20

$N_2$ 雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(1 g、4.57ミリモル、1当量)、トリブチル(エテニル)スタナン(1.4 g、4.41ミリモル、0.97当量)とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.5 g、0.43ミリモル、0.09当量)を含むDMF(10 mL)を入れた。得られた溶液を100 で一晩撹拌した。得られた溶液をH<sub>2</sub>Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、EA/PE(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が無色の油として得られた(580 mg、76.45%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 167。

## 工程2：1-メチル-4-ビニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

## 【化155】



30

## 【0343】

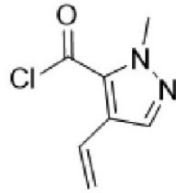
25-mLの丸底フラスコの中に、1-メチル-4-ビニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(560 mg、3.37ミリモル、1当量)と、LiOH(96.8 mg、4.04ミリモル、1.20当量)と、THF(5 mL、61.71ミリモル、18.31当量)と、H<sub>2</sub>O(5 mL、277.54ミリモル、82.36当量)を入れた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した後、H<sub>2</sub>Oで希釈した。得られた混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(380 mg、74.11%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 153。

40

## 工程3：1-メチル-4-ビニル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの合成

50

## 【化 1 5 6】



## 【 0 3 4 4】

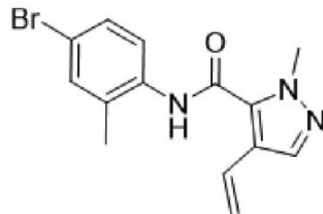
10

100 mLの三首丸底フラスコの中に、1-メチル-4-ビニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (1.92 g、12.62ミリモル、1当量) と、DCM (40 mL) と、DMF (0.1 g、1.26ミリモル、0.1当量) を添加し、(COCl)<sub>2</sub> (2.4 g、18.91ミリモル、1.50当量) を0 で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (2.3 g、106.84%)。粗生成物をさらに精製せずに次の工程でそのまま使用した。

工程4：N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-メチル-4-ビニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化 1 5 7】

20



## 【 0 3 4 5】

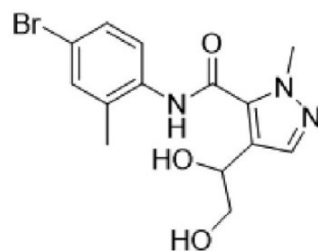
30

100 mLの三首丸底フラスコの中に、4-ブロモ-2-メチルアニリン (2.4 g、12.97ミリモル、1.02当量) と、DCM (40 mL) と、Et<sub>3</sub>N (1.9 g、18.78ミリモル、1.48当量) と、4-エテニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド (2.16 g、12.66ミリモル、1当量) を0 で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、水で希釈した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、有機物を分離し、真空下で濃縮した。粗生成物をMeOH (20 mL) から再結晶させると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (3.8 g、93.73%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 320, 322。

工程5：N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化 1 5 8】

40



## 【 0 3 4 6】

8 mLの密封した試験管の中に、N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-メチル-4-ビニル-1

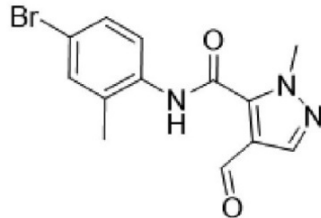
50



H-ピラゾール-5-カルボキサミド (200 mg、0.62ミリモル、1当量) と、NMO (219.5 mg、1.87ミリモル、3.00当量) と、THF (2 mL) と、H<sub>2</sub>O (0.2 mL) と、OsO<sub>4</sub> (7.9 mg、0.03ミリモル、0.05当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で4時間攪拌した。この反応物を室温にてNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (水溶液) でクエンチした。水層をEtOAcで抽出し、得られた混合物を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (208 mg、94.01%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 354、356。

工程6: N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化159】



10

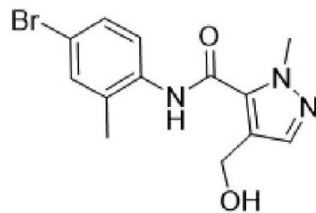
【0347】

8 mLの密封した試験管の中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (208 mg、0.59ミリモル、1当量) と、MeOH (2 mL) と、H<sub>2</sub>O (0.2 mL) と、NaIO<sub>4</sub> (251.2 mg、1.17ミリモル、2.00当量) を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、水で希釈した。水層をEtOAcで抽出し、得られた混合物を真空下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (180 mg、95.15%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 322、324。

20

工程7: N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化160】



30

【0348】

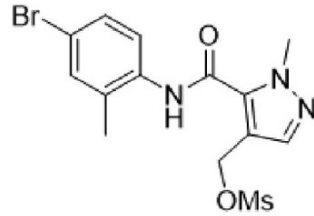
8 mLの密封した試験管の中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (180 mg、0.56ミリモル、1当量) とMeOH (1.8 mL) を添加し、NaBH<sub>4</sub> (25.4 mg、0.67ミリモル、1.20当量) を0 で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で4時間攪拌した。この反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を真空下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (161 mg、88.89%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 324、326。

40

工程8: メタンスルホン酸(5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルの合成

50

## 【化161】



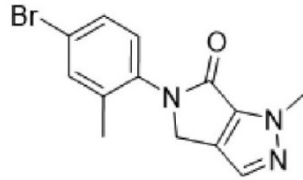
## 【0349】

8 mLの密封した試験管の中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (161 mg、0.50ミリモル、1当量) と、DCM (3.22 mL) と、Et<sub>3</sub>N (75.4 mg、0.74ミリモル、1.50当量) を添加し、MsCl (87.6 mg、0.76ミリモル、1.54当量) を0 で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、水で希釈した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、有機物を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (230 mg、115.13%)。粗生成物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

10

工程9：5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-4,5-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-6(1H)-オンの合成

## 【化162】



20

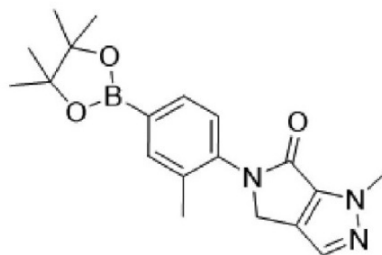
## 【0350】

25 mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸(5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル (220 mg、0.55ミリモル、1当量) とDMF (4.4 mL) を添加し、NaH (19.7 mg、0.82ミリモル、1.50当量) を0 で複数回に分けて添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で2時間攪拌した。この反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。水層をEtOAcで抽出し、有機物を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (PE/EtOAc 2:1) によって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (110 mg、65.69%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 306、308。

30

工程10：1-メチル-5-(2-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)フェニル)-4,5-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-6(1H)-オンの合成

## 【化163】



40

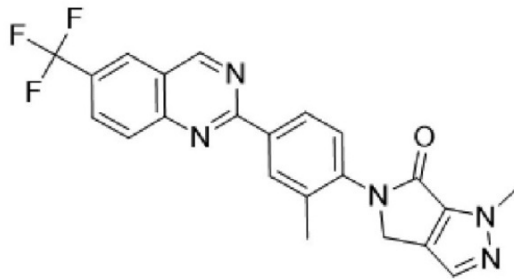
## 【0351】

50

8 mLの密封した試験管の中に、5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-4,5-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾル-6(1H)-オン (110 mg、0.36ミリモル、1当量) と、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (100.4 mg、0.40ミリモル、1.10当量) と、KOAc (70.5 mg、0.72ミリモル、2当量) と、ジオキサン (2.2 mL) と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (26.3 mg、0.04ミリモル、0.1当量) を添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下にて80 °Cで一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (1 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (120 mg、94.55%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 354。

工程11: 1-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾル-6(1H)-オンの合成

【化164】



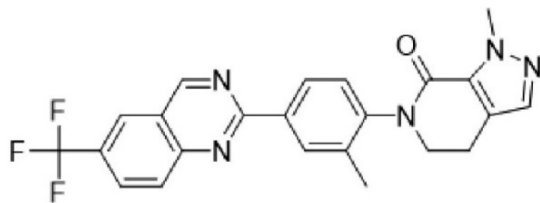
【0352】

8 mLの密封した試験管の中に、1-メチル-5-(2-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)フェニル)-4,5-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾル-6(1H)-オン (110 mg、0.31ミリモル、1当量) と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (72.4 mg、0.31ミリモル、1.00当量) と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129.1 mg、0.93ミリモル、3当量) と、トルエン (2.2 mL) と、EtOH (1.1 mL) と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (36.0 mg、0.03ミリモル、0.1当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 °Cで一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (PE/EtOAc 1 : 1) によって精製すると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (57.8 mg、43.84%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 424 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.35 (s, 3H)、4.01 (s, 3H)、4.73 (s, 2H)、7.59 (s, 1H)、7.62 (d, 1H)、8.28 (m, 2H)、8.49 (dd, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

実施例15

1-メチル-6-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

【化165】



【0353】

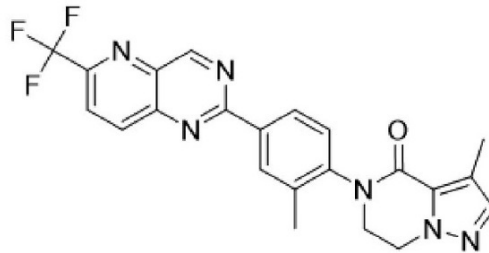
N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、1-メチル-6-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オン (1 g、2.72ミリモル、1当量) と、2-クロロ-6-(トリフ

ルオロメチル)キナゾリン (633.3 mg、2.72ミリモル、1当量) と、 $K_2CO_3$  (1128.9 mg、8.17ミリモル、3.00当量) と、トルエン (10 mL) と、EtOH (5 mL) と、 $Pd(PPh_3)_4$  (314.6 mg、0.27ミリモル、0.1当量) を入れた。得られた溶液を80 °Cで一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、 $H_2O$ で洗浄した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:2) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (516.6 mg、43.37%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  438;  $^1H$ -NMR: (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 9.90 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.54-8.55 (d, 1H)、8.47-8.49 (m, 1H)、8.25-8.30 (m, 2H)、7.48-7.53 (m, 2H)、4.05-4.12 (m, 4H)、3.72-3.78 (m, 1H)、2.91-3.05 (m, 2H)、2.34 (s, 3H)。

#### 実施例16

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化166】



【0354】

2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (1.5 g、6.42ミリモル、1当量) と3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (2.4 g、6.42ミリモル、1当量) を *t*-BuOH (27 mL) と  $H_2O$  (3 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、 $K_2CO_3$  (2.7 g、19.27ミリモル、3当量) と AMPhosPdCl<sub>2</sub> (1.4 g、1.93ミリモル、0.3当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 °Cで一晩攪拌した後、水で希釈した。得られた混合物をEtOAcで抽出し、1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (1/2) を用いて溶離させることにより、粗生成物が得られた。残留物の逆フラッシュクロマトグラフィによる精製を、以下の条件、すなわちカラム、C18ゲル; 移動相、ACNと水 (10ミリモル/LNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)、40分間かけて0%から65%への勾配; 検出器、UV 254 nmという条件で実施すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (535.6 mg、19.02%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  439;  $^1H$ -NMR: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 2.26 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、3.91-3.95 (m, 1H)、4.28-4.36 (m, 1H)、4.51-4.55 (t, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.57-7.60 (d, 1H)、8.46-8.57 (m, 3H)、8.81-8.84 (d, 1H)、9.97 (s, 1H)。

#### 実施例17

3-メチル-5-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

10

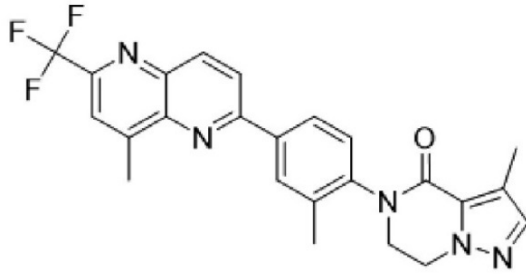
20

30

40

50

## 【化167】



10

## 【0355】

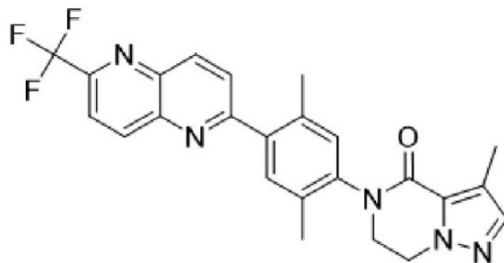
6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン (500 mg、2.03ミリモル、1当量) と3-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (744.6 mg、2.03ミリモル、1.00当量) をDME (10 mL) とH<sub>2</sub>O (2.5 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (429.8 mg、4.05ミリモル、2当量) とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (234.3 mg、0.20ミリモル、0.1当量) を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて80 °Cで一晩攪拌した。この反応混合物を室温にて水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (1 : 2) を用いて溶離させると、粗生成物が得られた。この粗生成物をMeOH (10 mL) から再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (652 mg、71.23%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 452 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.26 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.97 (s, 3H)、3.94-3.98 (m, 1H)、4.28-4.37 (m, 1H)、4.53 (t, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.56 (d, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.26-8.33 (m, 2H)、8.62 (q, 2H)。

20

## 実施例18

5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化168】



30

## 【0356】

上述の実施例5、工程12に記載されている手続きと同様だが、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンを用い、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに5-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として51.79%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 452 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300

40

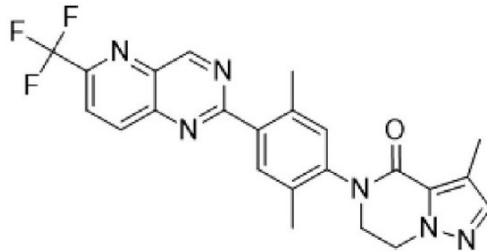
50

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.19 (s, 6H)、2.40 (s, 3H)、3.89-3.94 (m, 1H)、4.22-4.31 (m, 1H)、4.50-4.54 (t, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、8.18 (d, 1H)、8.28 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.77 (d, 1H)。

#### 実施例19

5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化169】



10

【0357】

5-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (3.5 g、9.18ミリモル、1当量) と2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン (2.6 g、11.02ミリモル、1.2当量) をジオキサン (260 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.9 g、18.36ミリモル、2当量) と、H<sub>2</sub>O (50 mL) と、AMPhosPdCl<sub>2</sub> (1.5 g、2.12ミリモル、0.23当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて60 °Cで一晩攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、水層をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (3/1) を用いて溶離させた。粗生成物をMeOHから再結晶させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (501.0 mg、12.06%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 453; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.26 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.62 (s, 3H)、3.91-3.95 (m, 1H)、4.24-4.33 (m, 1H)、4.52 (t, 2H)、7.39 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、8.82 (d, 1H)、9.98 (s, 1H)。

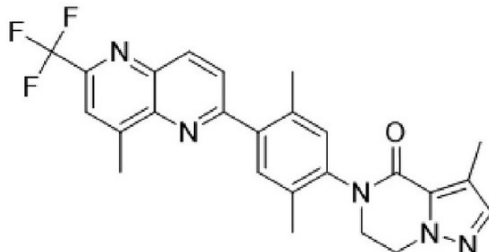
20

30

#### 実施例20

5-(2,5-ジメチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化170】



40

【0358】

上述の実施例5、工程12と同様の手続きだが、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに 5-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、

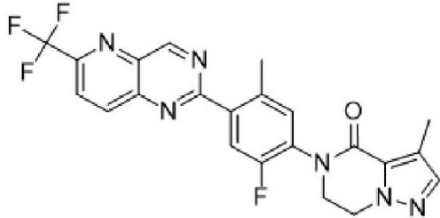
50

表題の化合物が黄色の固形物として53.48%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 466 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.26 (s, 6H)、2.46 (s, 3H)、2.89 (s, 3H)、3.91-3.95 (m, 1H)、4.23-4.31 (m, 1H)、4.51-4.55 (m, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、8.16-8.19 (m, 2H)、8.64 (d, 1H)。

#### 実施例21

5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化171】



10

【0359】

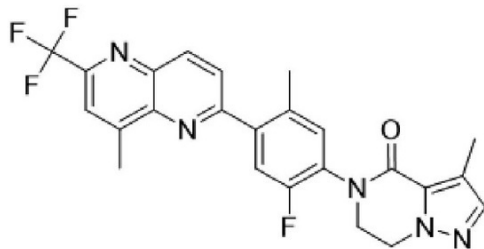
上述の実施例19に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (2 g、5.19ミリモル、1当量) をジオキササン (150 mL) の中で用いると、溶離液としてPE/EtOAc (1:1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製の後に、表題の化合物が黄色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 457 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm) 10.00 (s, 1H)、8.85 (d, 1H)、8.52 (d, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.57 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、4.52 (t, 2H)、4.21 (t, 2H)、2.66 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)。

20

#### 実施例22

5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化172】



40

【0360】

上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに5-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用い、2-クロロ-6-トリフルオロメチル-1,5-ナフチリジンの代わりに6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液としてPE/EtOAc (1:5) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、表題の化合物が黄色の固形物として59.39%の収率で得

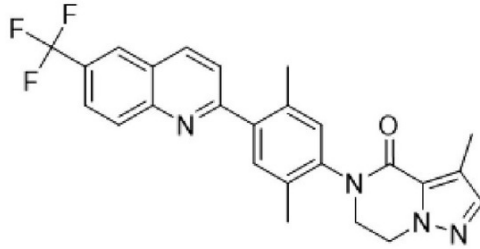
50

られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 470 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.27 (s, 3H)、2.49 (s, 3H)、2.91 (s, 3H)、4.19 (t, 2H)、4.52 (t, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.66 (d, 1H)、8.12-8.23 (m, 2H)、8.67 (d, 1H)。

#### 実施例23

5-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化173】



10

【0361】

上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに5-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用い、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キノリンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した後、メタノールから再結晶させると、表題の化合物が黄色の固形物として63.90%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 451 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): 2.25 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、3.89-3.95 (m, 1H)、4.21-4.30 (m, 1H)、4.52 (t, 2H)、7.35 (s, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.92 (d, 1H)、8.05 (dd, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.68 (d, 1H)。

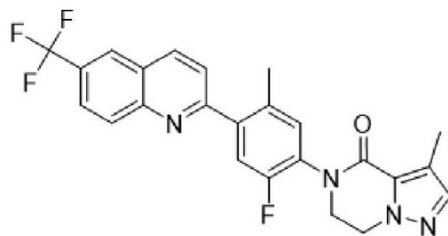
20

30

#### 実施例24

5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化174】



40

【0362】

上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに5-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用い、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キノリンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いたシリカ

50

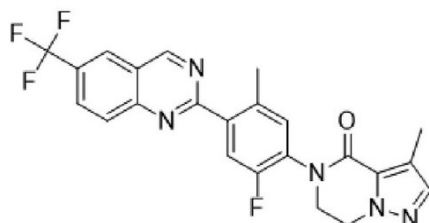


ゲルカラムクロマトグラフィによって精製した後、PE/EtOAcから再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として53.70%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 455 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.27 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、4.18 (t, 2H)、4.52 (t, 2H)、7.49-7.57 (m, 3H)、7.95 (d, 1H)、8.06 (dd, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.71 (d, 1H)。

#### 実施例25

5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化175】



10

【0363】

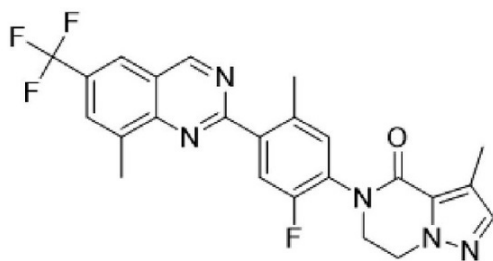
上述の実施例2、工程11に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が得られた。メタノールからの再結晶により、純粋な生成物が白色の固形物として56.68%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 456 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.27 (s, 3H)、2.73 (s, 3H)、4.20 (t, 2H)、4.52 (t, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.94 (d, 1H)、8.27-8.35 (m, 2H)、8.78 (s, 1H)、9.94 (s, 1H)。

20

#### 実施例26

5-(2-フルオロ-5-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化176】



30

【0364】

上述の実施例2、工程11に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに5-(2-フルオロ-5-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)フェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用い、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-キナゾリンの代わりに2-クロロ-8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-キナゾリンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として71.50%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 470 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.27 (s, 3H)、2.71 (s, 3H)、2.82 (s, 3H)、4.20 (t, 2H)、4.52 (t, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.56 (d, 1H)、8.05 (d, 1H)、8.20 (s

40

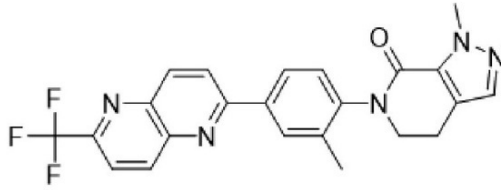
50

1H)、8.56 (s, 1H)、9.88 (s, 1H)。

#### 実施例27

1-メチル-6-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

【化177】



10

【0365】

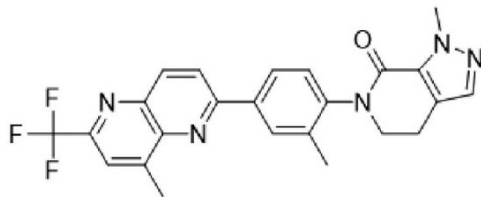
上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに1-メチル-6-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンを用い、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として49%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 438; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO, ppm): 2.34 (s, 3H)、2.91-3.05 (m, 2H)、3.72-3.77 (m, 1H)、4.05-4.12 (m, 4H)、7.49-7.54 (m, 2H)、8.24-8.26 (d, 2H)、8.33 (s, 1H)、8.60-8.62 (d, 1H)、8.68-8.80 (d, 1H)、8.79-8.80 (d, 1H)。

20

#### 実施例28

1-メチル-6-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンの合成

【化178】



30

【0366】

上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに1-メチル-6-(2-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)フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-7H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として72.20%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 452; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.64 (d, 1H)、8.58 (d, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.26 (dd, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.48 (s, 1H)、4.05-4.12 (m, 4H)、3.72-3.78 (m, 1H)、2.90-3.03 (m, 5H)、2.34 (s, 3H)。

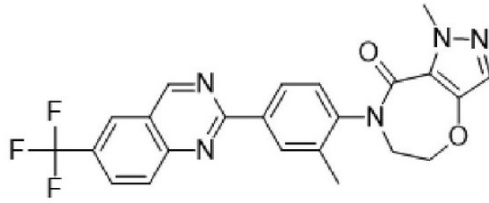
40

#### 実施例29

1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジ

50

ヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化179】



10

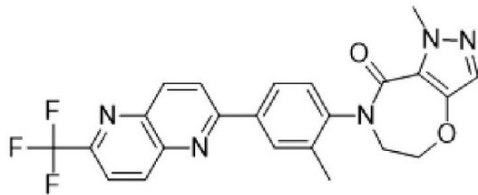
## 【0367】

上述の実施例2、工程11に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに1-メチル-7-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc(3/1)を用いて溶離させ、PE/EtOAc(10/1、50 mL)から再結晶させると、表題の化合物が灰白色の固形物として48.59%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 454; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): 2.34 (s, 3H)、3.97-4.05 (m, 5H)、4.46-4.58 (m, 2H)、7.37 (s, 1H)、7.48 (d, 1H)、8.25 (m, 2H)、8.48 (dd, 1H)、8.55 (d, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.90 (s, 1H)。

20

## 実施例30

1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化180】



30

## 【0368】

上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに1-メチル-7-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用い、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した後、PE/EtOAc(10:1)から再結晶させると、表題の化合物が灰白色の固形物として69.10%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 454; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.34 (s, 3H)、3.99-4.04 (m, 5H)、4.46-4.59 (m, 2H)、7.37 (s, 1H)、7.48 (d, 1H)、8.22-8.26 (m, 2H)、8.32 (d, 1H)、8.61 (d, 1H)、8.70 (d, 1H)、8.79 (d, 1H)。

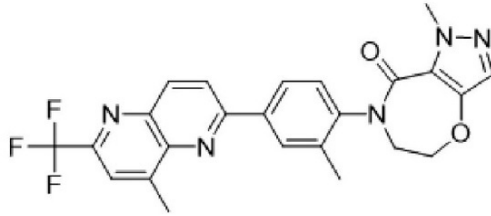
40

## 実施例31

1-メチル-7-(2-メチル-4-(8-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

50

## 【化 1 8 1】



## 【 0 3 6 9】

10

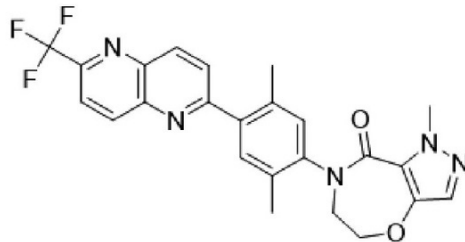
上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに1-メチル-7-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した後、PE/EtOAc(10:1)から再結晶させると、表題の化合物が灰白色の固形物として82%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 468; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.34 (s, 3H)、2.96 (s, 3H)、3.99-4.05 (m, 5H)、4.46-4.59 (m, 2H)、7.37 (s, 1H)、7.48 (d, 1H)、8.15 (d, 2H)、8.25 (dd, 1H)、8.31 (d, 1H)、8.57 (d, 1H)、8.64 (d, 1H)。

20

## 実施例32

7-(2,5-ジメチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化 1 8 2】



30

## 【 0 3 7 0】

上述の実施例5、工程12に記載されている手続きだが、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として77.20%の収率で得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 468; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): 2.24 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、3.97-4.01 (m, 5H)、4.46-4.58 (m, 2H)、7.29 (s, 1H)、7.36 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、8.16 (d, 1H)、8.27 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.77 (d, 1H)。

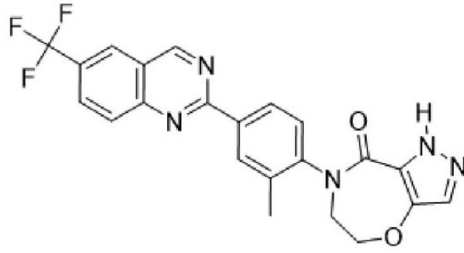
40

## 実施例33

7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

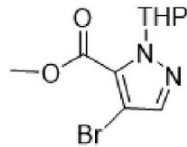
50

## 【化 1 8 3】



工程1：4-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの合成

## 【化 1 8 4】

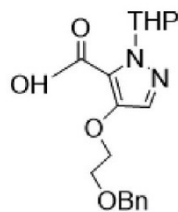


## 【0 3 7 1】

$N_2$ 雰囲気下にある250-mLの三首丸底フラスコの中に、4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(7 g、34.14ミリモル、1当量)と、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(5.7 g、68.29ミリモル、2当量)と、EA(70 mL)と、PTSA(0.9 g、5.12ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80 で12時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の液体として得られた(7.1 g、71.92%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  289。

工程2：4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

## 【化 1 8 5】



## 【0 3 7 2】

$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(7 g、24.21ミリモル、1当量)と、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール(25 mL)と、 $Cs_2CO_3$ (23.7 g、72.63ミリモル、3当量)と、 $CuCl_2$ (0.3 g、2.42ミリモル、0.1当量)を入れた。得られた溶液を130 で12時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、溶液のpH値をHOAcで5に調節した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の液体として得られた(3.1 g、36.97%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  347。

工程3：4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

10

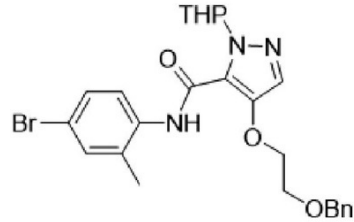
20

30

40

50

## 【化186】



## 【0373】

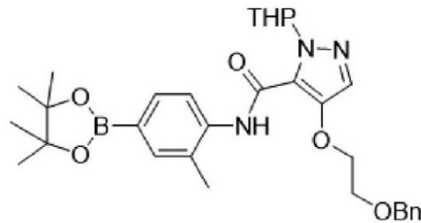
10

$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (3.07 g、8.86ミリモル、1当量) と、4-ブromo-2-メチルアニリン (2.0 g、10.64ミリモル、1.2当量) と、DIEA (2.3 g、17.73ミリモル、2当量) と、DMF (30 mL) と、HATU (5.1 g、13.29ミリモル、1.5当量) を入れた。得られた溶液を25℃で12時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を用いて溶離させた。粗生成物をMeOHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (2.88 g、63.17%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  514。

工程4: 4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

20

## 【化187】



30

## 【0374】

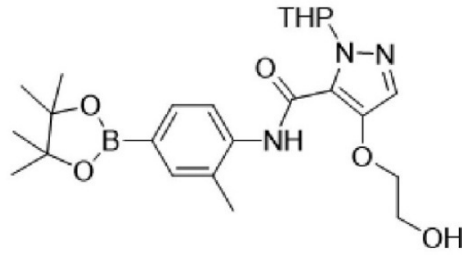
$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (2.88 g、5.60ミリモル、1当量) と、 $B_2Pin_2$  (2.1 g、8.27ミリモル、1.48当量) と、KOAc (1.1 g、11.20ミリモル、2当量) と、ジオキサン (30 mL) と、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.6 g、0.84ミリモル、0.15当量) を入れた。得られた溶液を80℃で12時間攪拌し、得られた混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (2.5 g、81.57%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  562。

40

工程5: 4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

50

## 【化188】



10

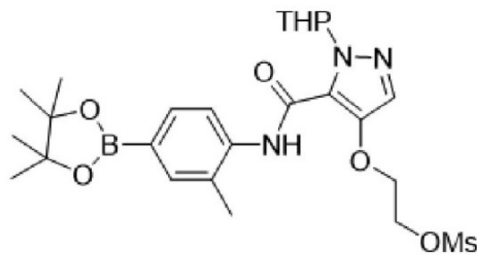
## 【0375】

250-mLの三首丸底フラスコの中に、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(2-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)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (2.46 g、4.49ミリモル、1当量) と、MeOH (100 mL) と、Pd/C (0.5 g) を入れ、この反応混合物にH<sub>2</sub>(g)を通した。得られた溶液をH<sub>2</sub>雰囲気下にて70 で2時間攪拌した。固形物を濾過して除去し、濾液を濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (1.7 g、80.26%)。LC-0575-5: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 472。

工程6: メタンスルホン酸2-((5-((2-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)フェニル)カルバモイル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)エチルの合成

20

## 【化189】



30

## 【0376】

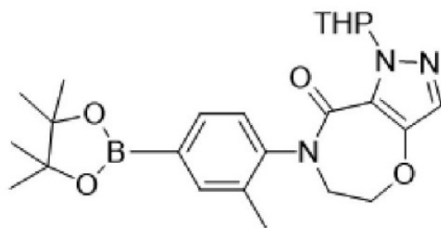
N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (1.68 g、3.56ミリモル、1当量) と、Et<sub>3</sub>N (0.7 g、7.13ミリモル、2当量) と、DCM (40 mL) を入れ、MsCl (0.8 g、7.13ミリモル、2当量) を一滴ずつ添加した。得られた溶液を0 で1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮した。粗生成物をMeOHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (1.85 g、94.47%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 550。

40

工程7: 7-(2-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)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

50

## 【化190】



10

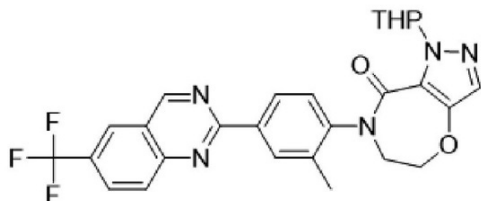
## 【0377】

$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸2-((5-((2-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)フェニル)カルバモイル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)エチル (1.84 g、3.35ミリモル、1当量)とDMF (40 mL)を入れ、NaH (60%) (0.27 g、11.25ミリモル、3.36当量)を0 で添加した。得られた溶液を0 で1時間攪拌した後、 $NH_4Cl$  (水溶液)でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール (50 : 1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (1.45 g、95.51%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 454$ 。

20

工程8 : 7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼニン-8(5H)-オンの合成

## 【化191】



30

## 【0378】

$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、7-(2-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)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (1.42 g、3.13ミリモル、1当量)と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (0.9 g、3.76ミリモル、1.2当量)と、 $K_2CO_3$  (1.3 g、9.40ミリモル、3当量)と、トルエン (20 mL)と、EtOH (10 mL)と、 $Pd(PPh_3)_4$  (0.5 g、0.47ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80 で12時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1)を用いて溶離させた。粗生成物をMeOHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (1.4 g、85.38%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ 524$ 。

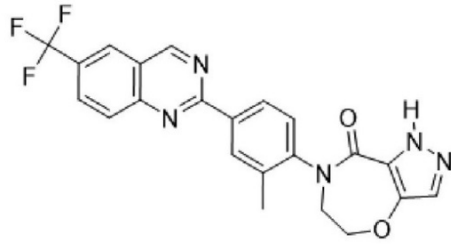
40

工程9 : 7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

50



## 【化 1 9 2】



10

## 【 0 3 7 9】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(1.4 g、2.67ミリモル、1当量)を含むHCl/ジオキサン(10 mL)を入れた。得られた溶液を25 で1時間攪拌した後、20 mLのNaHCO<sub>3</sub>(水溶液)を添加することによってクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(0.8 g、68.08%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 440。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):

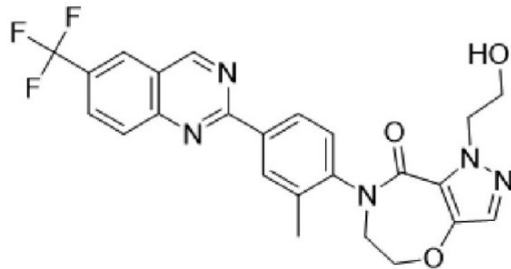
2.27(s, 3H)、3.93-4.09(m, 2H)、4.41-4.61(m, 2H)、7.40(s, 1H)、7.48(d, 1H)、8.28(t, 2H)、8.47(dd, 2H)、8.54(s, 1H)、8.73(s, 1H)、9.90(s, 1H)、13.13-13.20(s, 1H)。

20

## 実施例34

1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

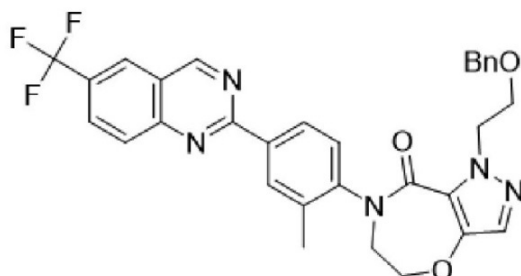
## 【化 1 9 3】



30

工程1: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化 1 9 4】



40

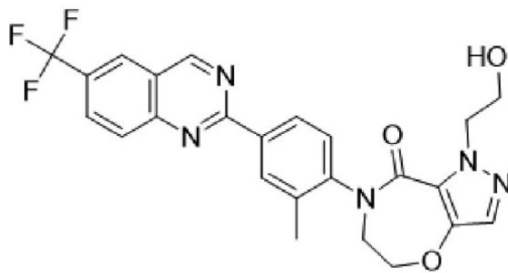
50

## 【0380】

$N_2$ 雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(200 mg、0.46ミリモル、1当量)と、[(2-プロモエトキシ)メチル]ベンゼン(107.7 mg、0.50ミリモル、1.1当量)と、 $K_2CO_3$ (125.8 mg、0.91ミリモル、2当量)を含むDMF(2 mL)を入れた。得られた溶液を80 で12時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(100 mg、38.30%)。LC-MS-PH: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  574。

10

工程2: 1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成【化195】



20

## 【0381】

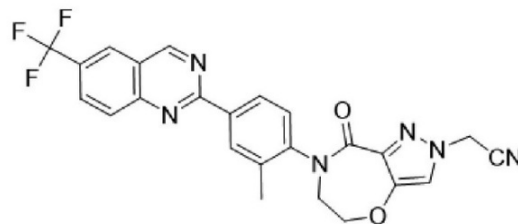
$N_2$ 雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(100 mg、0.17ミリモル、1当量)と、DCM(2 mL)と、 $BCl_3$ (0.26 mL、0.26ミリモル、1.5当量)を入れた。得られた溶液を0 で1時間攪拌した。次いで反応物を20 mLの $NaHCO_3$ でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(48.2 mg、57.19%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  484。 $^1H$ -NMR -PH-IDE-0578-0: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 2.33 (s, 3H)、3.62-3.68 (m, 2H)、3.64 (q, 2H)、4.37-4.44 (m, 1H)、4.46-4.63 (m, 3H)、4.75-4.78 (m, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.47 (d, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.30 (d, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

30

## 実施例35

2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)アセトニトリルの合成【化196】

40



## 【0382】

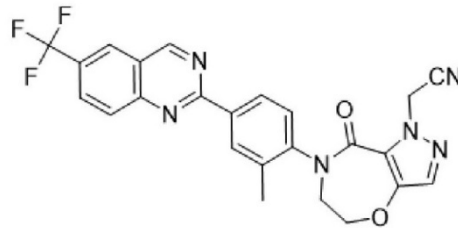
7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(240 mg、0.55ミリモル、1当量)

50

と2-ブロモアセトニトリル(131.0 mg、1.09ミリモル、2当量)をDMF(4.8 mL)の中に入れた混合物を撹拌している中に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(226.5 mg、1.64ミリモル、3当量)を添加した。得られた混合物を油浴の中で80 にて一晚撹拌した。この反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30/1)によって精製すると、表題の化合物が灰色の固形物として得られた(50 mg、19.13%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 479。<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.32 (s, 3H)、3.95-4.06 (m, 2H)、4.44-4.58 (m, 2H)、5.54 (s, 2H)、7.46 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、8.28 (s, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91(s, 1H)。

#### 実施例36

2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)アセトニトリルの合成【化197】

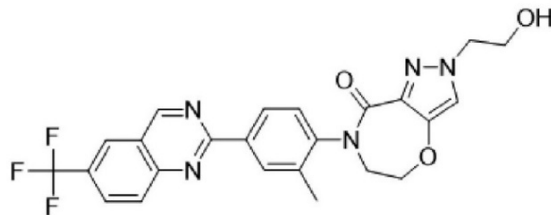


#### 【0383】

7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(240 mg、0.55ミリモル、1当量)と2-ブロモアセトニトリル(131.0 mg、1.09ミリモル、2当量)をDMF(4.8 mL)の中に入れた混合物を撹拌している中に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(226.5 mg、1.64ミリモル、3当量)を添加した。得られた混合物を油浴の中で80 にて一晚撹拌した。この反応物を水でクエンチし、得られた混合物をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30/1)によって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(80 mg、30.61%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 479。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.35 (s, 3H)、4.04-4.10 (m, 2H)、4.53-4.65 (m, 2H)、5.55-5.68 (m, 2H)、7.50 (d, 1H)、7.63 (s, 1H)、8.28 (s, 2H)、8.49 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

#### 実施例37

2-(2-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成【化198】



工程1: 2-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

10

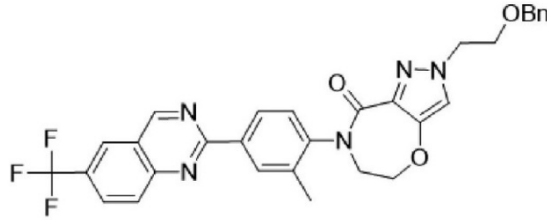
20

30

40

50

## 【化199】



## 【0384】

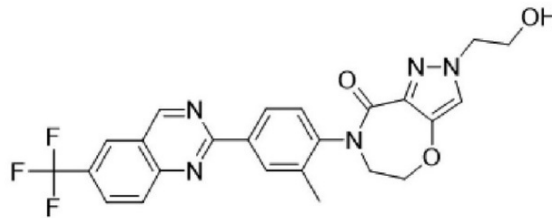
10

$N_2$ 雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(200 mg、0.46ミリモル、1当量)と、[(2-プロモエトキシ)-メチル]ベンゼン(107.7 mg、0.50ミリモル、1.1当量)と、 $K_2CO_3$ (125.8 mg、0.91ミリモル、2当量)を含むDMF(2 mL)を入れた。得られた溶液を80 で12時間撹拌した。次いでこの反応物を水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(100 mg、38.30%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 574。

工程2: 2-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

20

## 【化200】



30

## 【0385】

$N_2$ 雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、2-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(100 mg、0.17ミリモル、1当量)を含むDCM(2 mL)を入れ、 $BCl_3$ (30.3 mg、0.26ミリモル、1.5当量)を添加した。得られた溶液を0 で1時間撹拌した。次いでこの反応混合物を $NaHCO_3$ でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(19.7 mg、23.37%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 484。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 2.35 (s, 3H)、3.66-3.78 (m, 2H)、3.76-3.97 (m, 2H)、4.15-4.25 (m, 2H)、4.43-4.68 (m, 2H)、4.88-5.10 (m, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、8.27 (s, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、9.98 (s, 1H)。

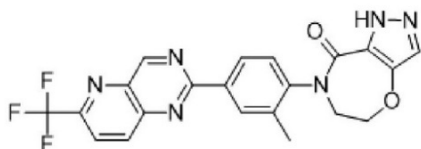
40

## 実施例38

7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

50

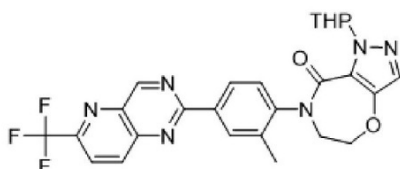
## 【化201】



工程1：7-(2-メチル-4-(6-[トリフルオロメチル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

10

## 【化202】



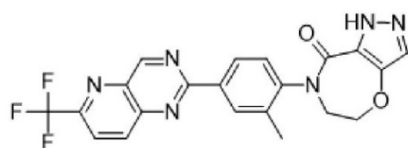
## 【0386】

実施例2、工程11に記載されていると同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに7-[2-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)フェニル]-1-(オキサn-2-イル)-1H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オンを用い、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-キナゾリンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを用いることにより、表題の化合物が赤色の固形物として得られた(650 mg、37.45%)。

20

工程2：7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化203】



30

## 【0387】

8-mLのバイアルに、7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(600 mg、1.14ミリモル、1当量)と、ジオキサn(1 mL)と、HCl(12 M)(1 mL)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次いでNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の溶液を添加することによってこの反応混合物をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール(30:1)を用いた。粗生成物(70 mg)をPrep-HPLCにより、以下の条件(2# SHIMADZU(HPLC-01))：カラム、XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5 μm；移動相、水(0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)とACN(7分間かけて42%相Bから52%まで)；検出器、UV)で精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(13.9 mg、2.76%)。

40

LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 441.2; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 13.24 (s, 1H)、9.95 (s, 1H)、8.80 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.46 (dd, 2H)、7.49 (d, 1

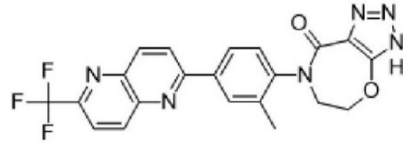
50

H)、7.40 (s, 1H)、4.54 (d, 1H)、4.45 (d, 1H)、3.99 (t, 2H)、2.32 (s, 3H)。

実施例39

7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

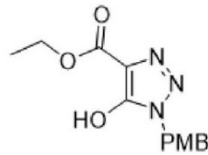
【化204】



10

工程1：5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成

【化205】



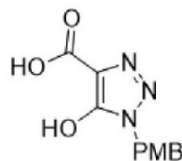
20

【0388】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある500-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(アジドメチル)-4-メトキシベンゼン(20 g、122.56ミリモル、1当量)と、プロパン二酸1,3-ジエチル(29.4 g、183.85ミリモル、1.5当量)と、EA(200 mL)と、PTSA(3.2 g、18.38ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80 で12時間攪拌した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(30 g、88.28%)。

工程2：5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成

【化206】



30

【0389】

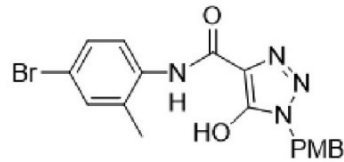
N<sub>2</sub>雰囲気下にある1000-mLの三首丸底フラスコの中に、5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(30 g、108.19ミリモル、1当量)と、NaOH(4.8 g、119.01ミリモル、1.1当量)と、H<sub>2</sub>O(150 mL)と、MeOH(300 mL)を入れた。得られた溶液を25 で3時間攪拌した後、真空下で濃縮した。水を添加した後、溶液のpHをHClで5に調節した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(20 g、74.17%)。

40

工程3：N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成

50

## 【化207】



## 【0390】

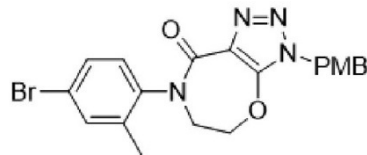
N<sub>2</sub>雰囲気下にある500-mLの三首丸底フラスコの中に、5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(20 g、80.25ミリモル、1当量)と、4-ブromo-2-メチルアニリン(22.4 g、120.37ミリモル、1.5当量)と、T<sub>3</sub>P(38.3 g、120.37ミリモル、1.5当量)と、DIEA(20.7 g、160.50ミリモル、2当量)と、THF(200 mL)を入れた。得られた溶液を60 °Cで12時間撹拌した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:20)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(25 g、74.66%)。

10

工程4：7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化208】

20



## 【0391】

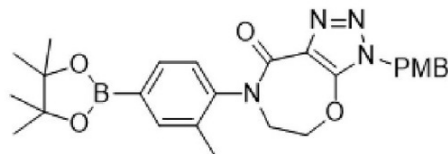
N<sub>2</sub>雰囲気下にある250-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(10 g、23.97ミリモル、1当量)と、DMF(100 mL)と、1,2-ジブromoエタン(5.4 g、28.76ミリモル、1.2当量)と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.6 g、47.93ミリモル、2当量)を入れた。得られた溶液を80 °Cで12時間撹拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール(30:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(4 g、37.65%)。

30

工程5：3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化209】

40



## 【0392】

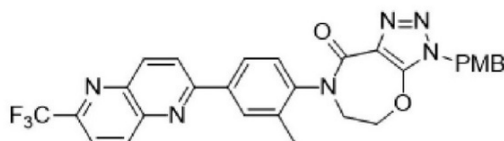
実施例1、工程12に記載されているのと同様の手続きだが、7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f]-[1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物

50

が黄色の固形物として得られた (2.6 g、58.76%)。

工程6：3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化210】



10

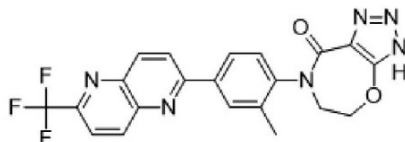
【0393】

実施例5、工程12に記載されていると同様の手続きだが、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンを用い、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ-[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることによって粗生成物が得られ、それをMeOHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (450 mg、65.27%)。

20

工程7：7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化211】



30

【0394】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (400 mg、0.71ミリモル、1当量) とTFA (4 mL) を入れた。得られた溶液を80 で2時間攪拌した後、濃縮した。粗生成物をMeOHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (197.9 mg、62.97%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 441.3H; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.34 (s, 3H)、3.88-3.92 (m, 1H)、4.25-4.28 (m, 1H)、4.61-4.67 (m, 2H)、7.52 (d, 1H)、8.25 (d, 2H)、8.30 (s, 1H)、8.60 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.79 (d, 1H)。

40

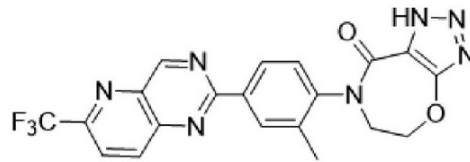
実施例40

7-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1H,5H,6H,7H,8H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8-オンの合成

50



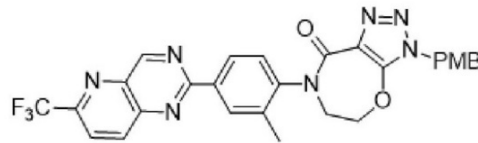
## 【化 2 1 2】



工程1：1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-ピリド-[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1H,5H,6H,7H,8H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8-オンの合成

10

## 【化 2 1 3】



## 【0 3 9 5】

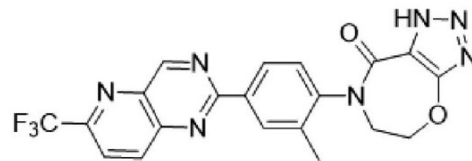
実施例1、工程13に記載されていると同様の手続きだが、1-メチル-7-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いると、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィの後に、表題の化合物が得られた(250 mg、19.94%)。

20

工程2：7-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1H,5H,6H,7H,8H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8-オンの合成

## 【化 2 1 4】

30



## 【0 3 9 6】

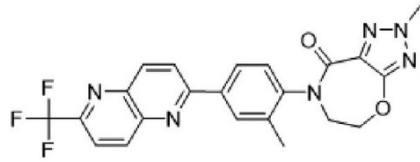
実施例39、工程7に記載されていると同様の手続きだが、3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1H,5H,6H,7H,8H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。Prep-HPLCによる精製を以下の条件(2#SH IMADZU (HPLC-01))：カラム、XBridge Prep OBD C<sub>18</sub>カラム、19×250mm、5 μm；移動相、水(10ミリモル/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O)とACN(8分間で25%B相から37%まで)；検出器、UV)で実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：[M+H]<sup>+</sup> 442.1；<sup>1</sup>H-NMR：(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)：9.96 (s, 1H)、8.81-8.83 (d, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.46-8.49 (m, 2H)、7.55 (d, 1H)、4.83-4.62 (m, 2H)、4.31 (s, 1H)、3.94-3.97 (m, 1H)、2.35 (s, 3H)。

40

50

## 実施例41

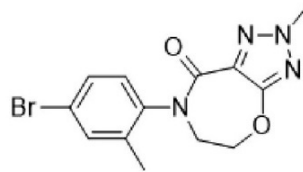
2-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)-フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化215】



10

工程1：7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ-[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化216】



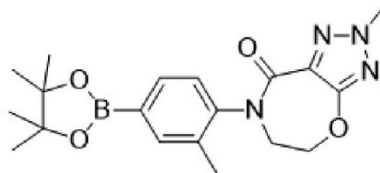
20

【0397】

7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-3H,5H,6H,7H,8H-[1,2,3]トリアゾロ-[4,5-f]-[1,4]オキサゼピン-8-オン (6.2 g、19.19 ミリモル、1 当量) をDMF (120 mL) に溶かした溶液を攪拌している中に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.3 g、38.37 ミリモル、2 当量) とMeI (3.0 g、21.10 ミリモル、1.1 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて50 で一晩攪拌した。この反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (1:1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。  
工程2：2-メチル-7-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

30

【化217】



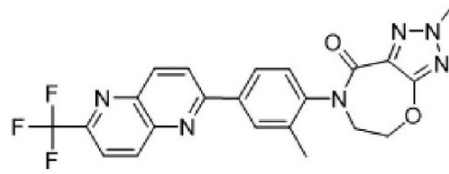
【0398】

実施例1、工程12に記載されていると同様の手続きだが、7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f]-[1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-2-メチル-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ-[4,5-f][1,4]-オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。ジクロロメタン/酢酸エチル (1:2) を用いたシリカゲルカラムによって表題の化合物が白色の固形物として得られた (1.1 g、50.80%)。  
工程3：2-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)-フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

40

50

## 【化 2 1 8】



## 【 0 3 9 9】

10

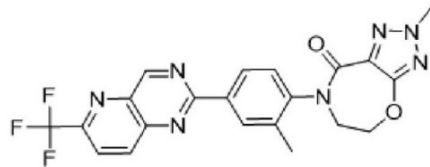
実施例5、工程12に記載されていると同様の手続きだが、7-(2,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに2-メチル-7-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用い、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた(58.3 mg、19.72%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 455.2; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.79 (d, 1H)、8.70 (d, 1H)、8.67 (d, 1H)、8.30 (d, 1H)、8.25 (dd, 2H)、7.51 (d, 1H)、4.72 (t, 2H)、4.29 (d, 1H)、3.97 (s, 1H)、3.61 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)。

20

## 実施例42

2-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化 2 1 9】



30

## 【 0 4 0 0】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、2-メチル-7-[2-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)フェニル]-2H,5H,6H,7H,8H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8-オン(400 mg、1.041ミリモル、1当量)と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(364.74 mg、1.562ミリモル、1.5当量)と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(431.62 mg、3.123ミリモル、3当量)と、t-BuOH(2.7 mL)と、H<sub>2</sub>O(0.3 mL)と、PdAMPHOS(368.56 mg、0.521ミリモル、0.5当量)を入れた。得られた溶液を80℃で12時間撹拌した。次いでこの反応混合物を水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離して濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いて溶離させた。粗生成物をMeOHから再結晶させることによって精製した。その結果として表題の化合物が黄色の固形物として52.7 mg(11.12%)得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 456。 <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.34 (s, 3H)、3.61 (s, 3H)、3.94-3.98 (m, 1H)、4.29-4.32 (m, 1H)、4.69-4.73 (m, 2H)、7.54 (d, 1H)、8.47-8.51 (m, 3H)、8.83 (d, 1H)、9.97 (s, 1H)。

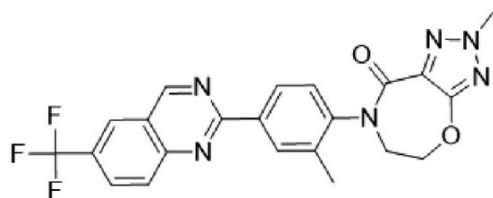
40

## 実施例43

2-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

50

## 【化220】



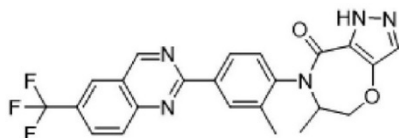
## 【0401】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、2-メチル-7-[2-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)フェニル]-2H,5H,6H,7H,8H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-f][1,4]オキサゼピン-8-オン(400 mg、1.041ミリモル、1当量)と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン(363.19 mg、1.562ミリモル、1.5当量)と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(431.62 mg、3.123ミリモル、3当量)と、トルエン(3 mL)と、EtOH(1.5 mL)と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(180.44 mg、0.156ミリモル、0.15当量)を入れた。得られた溶液を80℃で12時間攪拌した。次いでこの反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層を真空下で濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を用いて溶離させた。粗生成物をMeOHから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(111.8 mg、23.63%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 455。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.33 (s, 3H)、3.61 (s, 3H)、3.89 (m, 1H)、4.20-4.29 (m, 1H)、4.69-4.73 (m, 2H)、7.50 (d, 1H)、8.25 (m, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、9.89 (s, 1H)。

## 実施例44

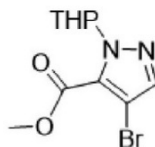
6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化221】



工程1: 4-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの合成

## 【化222】

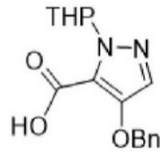


## 【0402】

4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(100 g、487.78ミリモル、1当量)と3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(53.3 g、633.63ミリモル、1.30当量)をDCM(1000 mL)の中に入れた溶液/混合物を攪拌している中に、CF<sub>3</sub>COOH(83.4 g、731.43ミリモル、1.50当量)を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を室温で6時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)でクエンチした。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、得られた混合物をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc(15:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の液体として得られた(137 g、97.14%)。

工程2：4-(ベンジルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

【化223】



10

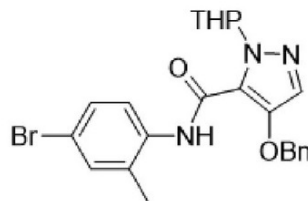
【0403】

$N_2$ 雰囲気下にある500-mLの三首丸底フラスコの中に、4-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(22 g、76.09ミリモル、1当量)と、フェニルメタノール(110 mL)と、 $Cs_2CO_3$ (74.4 g、228.35ミリモル、3.00当量)と、 $CuCl_2$ (1.0 g、7.61ミリモル、0.1当量)を入れた。得られた溶液を130 で一晩攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、水層を1つにまとめた。溶液のpH値を $CH_3COOH$ (2 モル/L)で4に調節し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機物を除去し、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(5.1 g、22.17%)。

20

工程3：4-(ベンジルオキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化224】



30

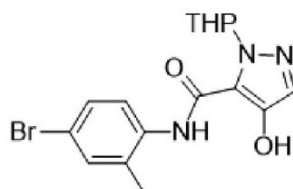
【0404】

$N_2$ 雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、4-(ベンジルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(5.1 g、16.87ミリモル、1当量)と、4-ブromo-2-メチルアニリン(3.1 g、16.87ミリモル、1当量)と、HATU(9.6 g、25.30ミリモル、1.5当量)と、DMF(50.0 mL)と、DIEA(4.4 g、33.74ミリモル、2当量)を入れた。得られた溶液を40 で一晩攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめた後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(5.2 g、65.54%)。

40

工程4：N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

【化225】



50

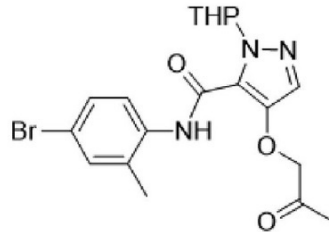
## 【0405】

H<sub>2</sub>雰囲気下でパージしてH<sub>2</sub>雰囲気下に維持した25-mLの三首丸底フラスコの中に、4-(ベンジルオキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(5.2g、10.4ミリモル、1当量)と、THF(100 mL)と、Pd/C(520 mg)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。次いでこの混合物を濾過してPd/Cを除去し、濾液を濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(3.8g、90.48%)。

工程5：N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-オキソプロポキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化226】

10



## 【0406】

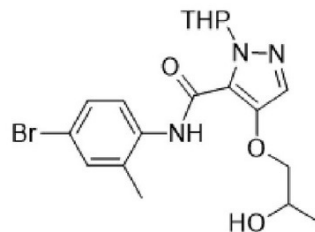
100-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(3.8 g、9.99ミリモル、1当量)と、1-ブromopropan-2-オン(1.4 g、10.2ミリモル、1当量)と、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.2 g、30.19ミリモル、3.02当量)と、DMF(40 mL)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、EA:PE(1:5)を用いて溶離させると、表題の化合物が固形物として得られた(3.3 g、75.68%)。

20

工程6：N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

## 【化227】

30



## 【0407】

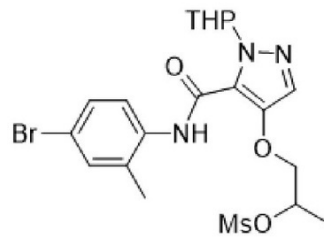
N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-オキソプロポキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(3.1 g、7.11ミリモル、1当量)とMeOH(30 mL、740.97ミリモル、104.29当量)を入れ、NaBH<sub>4</sub>(0.3 g、7.93ミリモル、1.12当量)を0で添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として3.1 g得られた。

40

工程7：メタンスルホン酸1-((5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)プロパン-2-イルの合成

50

## 【化228】



10

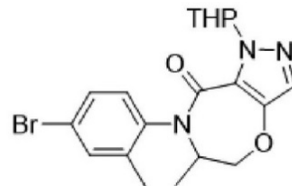
## 【0408】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (3 g、6.84ミリモル、1当量) と、DCM (30 mL、471.90ミリモル、68.95当量) と、Et<sub>3</sub>N (1.0 g、9.88ミリモル、1.44当量) を入れ、MsCl (1.2 g、10.27ミリモル、1.50当量) を0 で一滴ずつ添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が粗生成物として3.7 g得られた。

工程8：7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-6-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

20

## 【化229】



## 【0409】

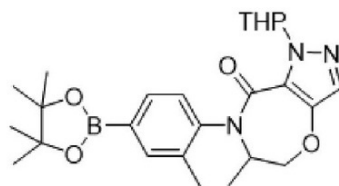
50-mLの三首丸底フラスコの中に、メタンスルホン酸1-((5-((4-ブromo-2-メチルフェニル)カルバモイル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)プロパン-2-イル (3.7 g、7.16ミリモル、1当量) と、EtOH (40 mL) と、t-BuOK (1.6 g、14.26ミリモル、1.99当量) を入れた。得られた溶液を50 で一晩攪拌した。次いでこの反応物をNH<sub>4</sub>Clでクエンチし、得られた混合物を濃縮してEtOHを除去した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめて濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (2.1 g、69.73%)。

30

工程9：6-メチル-7-(2-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)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼニン-8(5H)-オンの合成

40

## 【化230】



## 【0410】

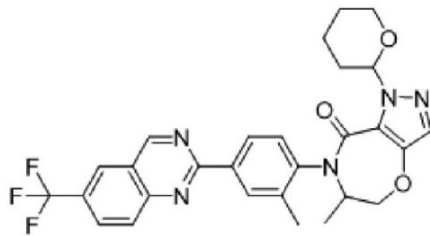
50

実施例5、工程11に記載されている手続きだが、7-(4-ブromo-2,5-ジメチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]-オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-6-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を用いたシリカゲルカラムにより、表題の化合物が灰色の固形物として得られた(1.3 g、55.41%)。

工程10：6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化231】

10



20

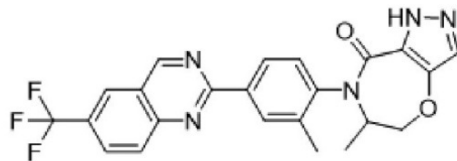
【0411】

実施例2、工程11に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに6-メチル-7-(2-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)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液としてジクロロメタン/メタノール(20:1)を用いた分取TLCによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(212 mg、61.73%)。

工程11：6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼニン-8(5H)-オンの合成

30

【化232】



【0412】

8-mLの密封した試験管の中に、6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン(210 mg、0.39ミリモル、1当量)と、ジオキサソ(2 mL、23.61ミリモル、60.43当量)と、HCl(2 mL、65.82ミリモル、168.49当量)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機物を除去した後、残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(86 mg、48.55%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 454.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.15-13.31 (m, 1H)、9.88 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.45-8.56 (m, 2H)、8.26 (t, 2H)、7.24-7.52 (m, 2H)、4.55-4.60 (m,

40

50

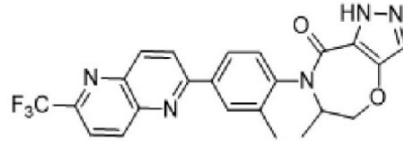


1H)、4.29-4.49 (m, 1H)、4.18-4.25 (m, 1H)、2.29 (s, 3H)、1.29-1.42 (m, 2H)、1.19-1.25 (m, 2H)。

実施例45

6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

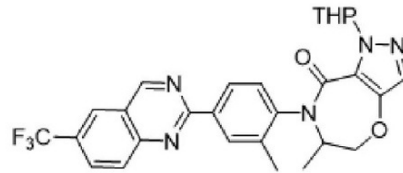
【化233】



10

工程1：6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化234】



20

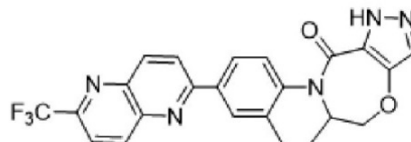
【0413】

実施例2、工程11に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに6-メチル-7-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLCによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(210 mg、91.72%)。

30

工程2：6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化235】



40

【0414】

実施例44、工程11に記載されている手続きだが、6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた(105 mg、59.28%)。LC-M

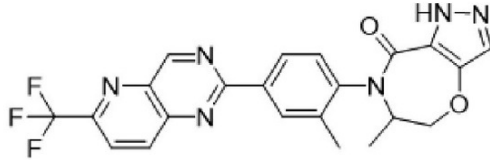
50

S: (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 454.3 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.17 (d, 1H)、8.78 (d, 1H)、8.65 (d, 1H)、8.58-8.59 (m, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.22-8.30 (m, 2H)、7.41-7.53 (m, 2H)、4.55-4.59 (m, 1H)、4.22-4.42 (m, 1H)、3.89-4.19 (m, 1H)、2.28 (d, 3H)、1.32-1.37 (d, 2H)、1.25 (d, 2H)。

実施例46

6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

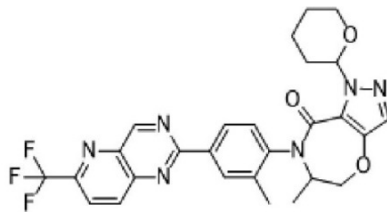
【化236】



10

工程1 : 6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化237】



20

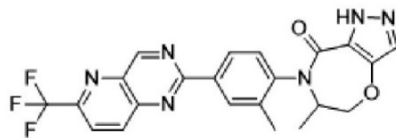
【0415】

実施例2、工程11に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに6-メチル-7-(2-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)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィによる分取TLCによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(110 mg、19.18%)。

30

工程2 : 6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化238】



40

【0416】

実施例44、工程11に記載されている手続きだが、6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフ

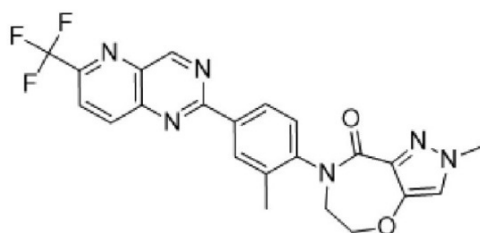
50

ルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに6-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた(22.9 mg、24.67%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+]<sup>+</sup> 455.1; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.18-13.25 (m, 1H)、9.98 (s, 1H)、8.83 (d, 1H)、8.47-8.44 (m, 3H)、7.44-7.58 (m, 2H)、4.61-4.63 (m, 1H)、4.26-4.59 (m, 1H)、3.93-4.23 (m, 1H)、2.32 (d, 3H)、1.22-1.32 (m, 3H)。

#### 実施例47

2-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化239】



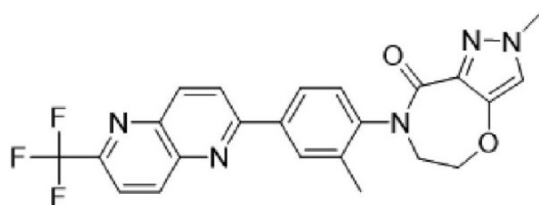
【0417】

実施例1、工程6~13に記載されている手続きだが、4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+]<sup>+</sup> 455.1; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.30 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、3.96 (s, 2H)、4.39-4.50 (m, 2H)、7.46 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、8.45-8.49 (m, 2H)、8.54 (s, 1H)、8.82 (d, 1H)、9.96 (s, 1H)。

#### 実施例48

2-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化240】



【0418】

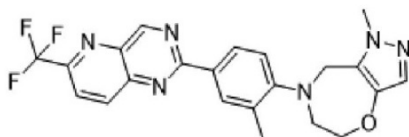
実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに2-メチル-7-[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液としてジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いてシリカゲルカラムによって精製した後、MeOHから再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z):

[M+H]<sup>+</sup> 454.1 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.30 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、3.90-3.97 (m, 2H)、4.39-4.54 (m, 2H)、7.43 (d, 1H)、7.63 (s, 1H)、8.21-8.25 (m, 2H)、8.30 (s, 1H)、8.60 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.79 (d, 1H)。

実施例 49

1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピンの合成

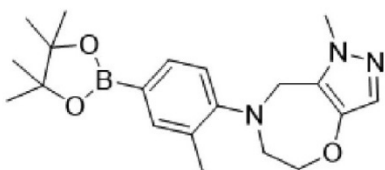
【化 2 4 1】



10

工程 1 : 1-メチル-7-(2-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)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピンの合成

【化 2 4 2】



20

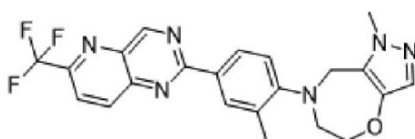
【 0 4 1 9】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、1-メチル-7-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (500 mg、1.305ミリモル、1当量) とTHF (5 mL) を入れた。LiAlH<sub>4</sub> (54.47 mg、1.435ミリモル、1.10当量) を0 で複数回に分けて添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、NaOH (1 M) でクエンチした。溶液のpH値をHCl (1 M) で5に調節し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を1つにまとめ、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (63 mg、13.08%)。

30

工程 2 : 1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピンの合成

【化 2 4 3】



40

【 0 4 2 0】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある8-mLのバイアルの中に、1-メチル-7-(2-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)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン (63 mg、0.171ミリモル、1当量) と、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン (63 mg、0.171ミリモル、1当量) と、2-クロロ-

50

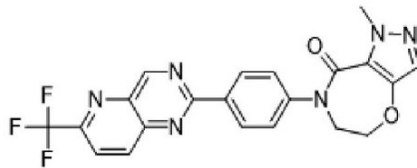
6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン (59.78 mg、0.256ミリモル、1.5当量)と、 $K_3PO_4$  (72.43 mg、0.341ミリモル、2当量)と、ジオキササン (0.5 mL)と、 $H_2O$  (0.1 mL)と、 $Pd(DtBPF)Cl_2$  (11.12 mg、0.017ミリモル、0.1当量)を入れた。得られた溶液を80 で一晩撹拌した後、 $H_2O$ で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (37.6 mg、50.04%)。LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+$  441;  $^1H$ -NMR: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 9.88 (s, 1H)、8.73 (d, 1H)、8.45-8.40 (m, 3H)、7.27 (d, 1H)、7.14 (s, 1H)、4.34 (s, 2H)、4.10-4.07 (m, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.49 (s, 2H)、2.44 (s, 3H)。

10

#### 実施例50

1-メチル-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

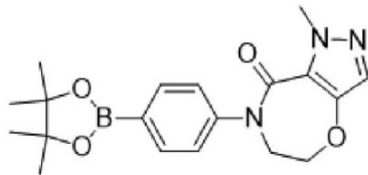
【化244】



20

工程1: 1-メチル-7-(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)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化245】



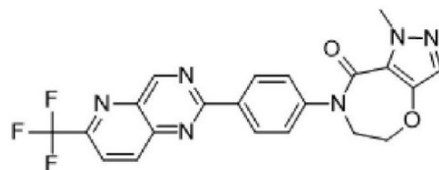
30

【0421】

実施例1、工程6~12に記載されている手続きだが、4-プロモ-2-メチルアニリンの代わりに4-プロモアニリンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程2: 1-メチル-7-(4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化246】



40

【0422】

1-メチル-7-(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)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (300 mg、0.815ミリモル、1当量)と2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン (209.32 mg、0.896ミリモル、1.1当量)をジオキササン (3 mL)の中に入れて溶液/混合物を撹拌し

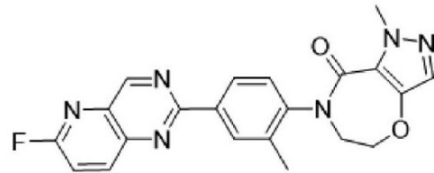
50

ている中に、 $K_3PO_4$  (345.86 mg、1.629ミリモル、2当量)と、 $H_2O$  (0.6 mL)と、 $Pd(DtBPF)Cl_2$  (106.19 mg、0.163ミリモル、0.20当量)を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100 で4時間攪拌した後、水で希釈した。水層をEtOAcで抽出し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を分取TLC ( $CH_2Cl_2/MeOH$  80 : 1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (141.3 mg、39.47%)。LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+$  441 ;  $^1H$ -NMR: (300 MHz,  $DM SO-d_6$ , ppm): 9.96-9.96 (d, 1H)、8.81 (d, 1H)、8.63 -8.67 (m, 2H)、8.47 (d, 1H)、7.59 -7.64 (m, 2H)、7.36 (s, 1H)、4.51-4.53 (m, 2H)、4.14-4.15 (t, 2H)、4.02 (s, 3H)。

#### 実施例51

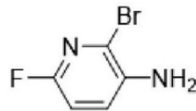
7-(4-(6-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化247】



工程1：2-ブロモ-6-フルオロピリジン-3-アミンの合成

【化248】

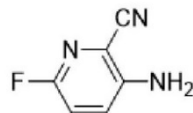


【0423】

$N_2$ 雰囲気下にある2000-mLの三首丸底フラスコの中に、6-フルオロピリジン-3-アミン (24.5 g、218.541ミリモル、1当量)とEA (1200 mL、12258.087ミリモル、56.09当量)を入れ、NBS (40.84 g、229.468ミリモル、1.05当量)を-10 で添加した。得られた溶液を-10 で1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (20 g、47.91%)。

工程2：3-アミノ-6-フルオロピコリノニトリルの合成

【化249】



【0424】

$N_2$ 雰囲気下にある500-mLの三首丸底フラスコの中に、2-ブロモ-6-フルオロピリジン-3-アミン (10 g、52.355ミリモル、1当量)と、 $CuCN$  (14.07 g、157.066ミリモル、3当量)と、DMSO (200 mL)を入れた。得られた溶液を120 で2時間攪拌した後、水でクエンチした。固形物を濾過して除去し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (7 g、97.51%)。

工程3：2-(アミノメチル)-6-フルオロピリジン-3-アミンの合成

10

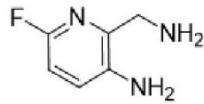
20

30

40

50

## 【化250】



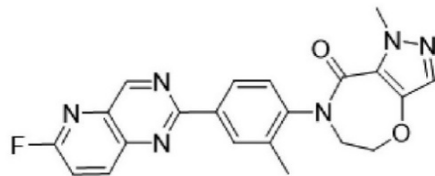
## 【0425】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、3-アミノ-6-フルオロピコリノニトリル (200 mg) と、BH<sub>3</sub>-THF (1 M) (3 ml) と、THF (1 ml) を入れた。得られた溶液を10 で30分間攪拌した後、MeOHでクエンチした。得られた混合物を濃縮し、残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (100 mg)。

10

工程4 : 7-(4-(6-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化251】



20

## 【0426】

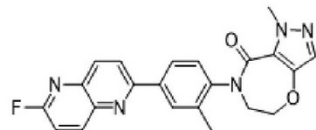
N<sub>2</sub>雰囲気下にある20-mLの密封した試験管の中に、3-メチル-4-[1-メチル-8-オキソ-1H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-7-イル]ベンズアルデヒド (200 mg, 0.701ミリモル、1当量) と、2-(アミノメチル)-6-フルオロピリジン-3-アミン (98.95 mg, 0.701ミリモル、1当量) と、MeOH (7 mL) と、PhI(OAc)<sub>2</sub> (451.45 mg, 1.402ミリモル、2当量) を入れた。得られた溶液を25 で1時間攪拌した後、濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール (30 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (144.8 mg, 51.08%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 405; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.32 (s, 3H)、3.98 (s, 5H)、4.45-4.56 (m, 2H)、7.35 (s, 1H)、7.46 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、8.41 (d, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.68-8.72 (m, 1H)、9.64 (s, 1H)。

30

## 実施例52

7-(4-(6-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化252】

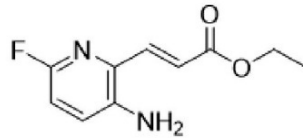


40

工程1 : (E)-3-(3-アミノ-6-フルオロピリジン-2-イル)アクリル酸エチルの合成

50

## 【化253】



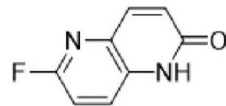
## 【0427】

2-プロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (1.00 g、4.149ミリモル、1.00当量) とプロブ-2-エン酸エチル (0.83 g、8.298ミリモル、2.00当量) をDMF (20.00 mL) に中に入れた混合物を撹拌している中に、P(o-tol)<sub>3</sub> (0.25 g、0.830ミリモル、0.20当量) と、Et<sub>3</sub>N (1.26 g、12.448ミリモル、3.00当量) と、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.09 g、0.415ミリモル、0.10当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100 °Cで一晩撹拌した。この反応混合物を室温にて水でクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出し、1つにまとめた有機層をNaCl (水溶液) で洗浄した後、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてPE/EtOAc (20 : 1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (550 mg、50.94%)。

10

工程2：6-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

## 【化254】



20

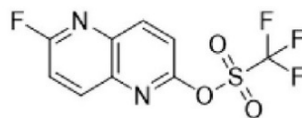
## 【0428】

100-mLの三首丸底フラスコの中に、(E)-3-(3-アミノ-6-フルオロピリジン-2-イル)アクリル酸エチル (550.00 mg、2.114ミリモル、1.00当量) と、ジオキサン (3.00 mL) と、HCl (3.00 mL) を入れた。得られた溶液を100 °Cで一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、固形物を濾過によって回収すると、表題の化合物が灰色の固形物として得られた (400 mg、88.37%)。

30

工程3：トリフルオロメタンスルホン酸6-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルの合成

## 【化255】



## 【0429】

6-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン (350 mg、2.132ミリモル、1当量) とTEA (431.54 mg、4.265ミリモル、2当量) をDCM (17.5 mL) に溶かして氷水浴で冷やした溶液を、トリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメタンスルホニル (721.92 mg、2.559ミリモル、1.20当量) をDCM (4 mL) に溶かした溶液と20分間かけて混合した。次いで得られた混合物を0 °Cで2時間撹拌した。この反応物を室温にて飽和NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) でクエンチし、得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

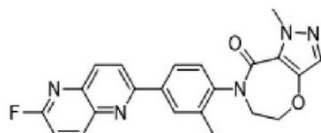
40

工程4：7-(4-(6-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

50



## 【化 2 5 6】



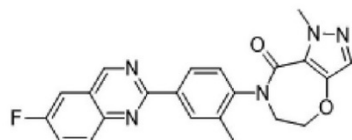
## 【 0 4 3 0】

実施例5、工程12に記載されている手続きだが、7-(2,5-ジメチル-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)フェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに7-[2-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)フェニル]-1H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用い、6-クロロ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジンの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸6-フルオロ-1,5-ナフチリジン-2-イルを用いることにより、粗生成物が得られた。この粗生成物を、溶離液としてPE/EtOAc(2:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した後、分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1)によって精製し、MeOH(3 mL)から再結晶させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z):[M+H]<sup>+</sup> 404; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.67 (t, 1H)、8.34-8.48 (m, 1H)、8.24 (d, 1H)、8.16 (dd, 1H)、7.63-7.67 (m, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.37 (s, 1H)、4.45-4.58 (m, 2H)、4.0 (d, 5H)、2.32 (s, 3H)。

## 実施例53

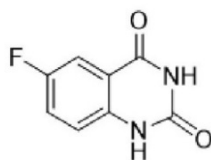
7-(4-(6-フルオロキナゾリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化 2 5 7】



工程1：6-フルオロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

## 【化 2 5 8】



## 【 0 4 3 1】

CO<sub>2</sub>下でパージしてCO<sub>2</sub>下に維持した250-mLの三首丸底フラスコの中に、2-アミノ-5-フルオロベンズニトリル(3 g、22.038ミリモル、1当量)と、DMF(90 mL、1162.958ミリモル、52.77当量)と、DBU(10.06 g、66.081ミリモル、3.00当量)を入れた。得られた溶液を100 で一晩攪拌した後、H<sub>2</sub>Oで希釈した。溶液のpH値をHCl(1 モル/L)で5に調節し、得られた混合物を濾過した。固形物をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(3.6 g、90.68%)。

工程2：2,4-ジクロロ-6-フルオロキナゾリンの合成

10

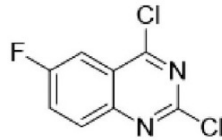
20

30

40

50

## 【化259】

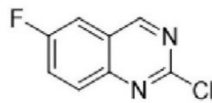


## 【0432】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、6-フルオロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン(3.6 g、19.985ミリモル、1当量)と、POCl<sub>3</sub>(36.01 mL)と、PCl<sub>5</sub>(20.81 g、99.933ミリモル、5.00当量)を入れた。得られた溶液を120 で一晩攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた溶液をH<sub>2</sub>Oで希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を1つにまとめ、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>で洗浄した。この混合物を真空下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(2.6 g、72.22%)。

工程3：2-クロロ-6-フルオロキナゾリンの合成

## 【化260】

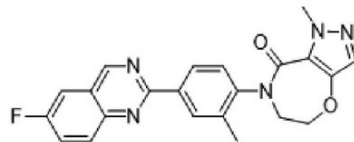


## 【0433】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある50-mLの三首丸底フラスコの中に、2,4-ジクロロ-6-フルオロキナゾリン(2.6 g、11.980ミリモル、1当量)と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.38 g、1.198ミリモル、0.1当量)と、PPh<sub>3</sub>(4.71 g、17.971ミリモル、1.5当量)と、THF(26.00 mL)と、Bu<sub>3</sub>SnH(3.85 g、13.179ミリモル、1.1当量)を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:50)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(1.2 g、54.86%)。

工程4：7-(4-(6-フルオロキナゾリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化261】



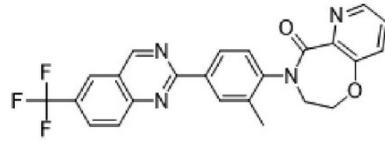
## 【0434】

実施例50、工程2に記載されている手続きだが、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジンの代わりに2-クロロ-6-フルオロキナゾリン(200 mg、1.095ミリモル、1当量)を用い、1-メチル-7-(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)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに1-メチル-7-[2-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)フェニル]-1H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]-オキサゼピン-8-オンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z):[M+H]<sup>+</sup> 404.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.70 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、8.42 (m, 1H)、8.15-8.18 (m, 1H)、7.99-8.01 (m, 2H)、7.36 (s, 2H)、4.46-4.56 (m, 2H)、3.98-4.00 (m, 5H)、2.49-2.51 (m, 3H)。

実施例54

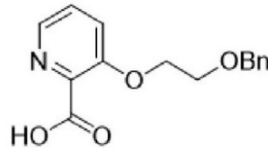
4-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5(2H)-オンの合成

【化262】



工程1：3-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)ピコリン酸の合成

【化263】

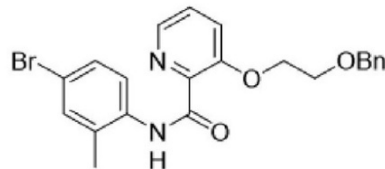


【0435】

3-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチル (9.4 g、43.512ミリモル、1当量) を2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール (50 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、t-BuOLi (17.42 g、217.558ミリモル、5当量) とCu(OAc)<sub>2</sub> (1.58 g、8.702ミリモル、0.2当量) を窒素雰囲気下にて室温で複数回に分けて添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて130 °Cで一晩撹拌した。この混合物を放置して室温まで冷却した後、EtOAcで抽出した。水層を回収し、HCl (水溶液) で酸性化してpH 4にし、EtOAcで抽出した。有機層を回収して濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (5 g、42%)。

工程2：3-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)ピコリンアミドの合成

【化264】



【0436】

3-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)ピコリン酸 (4.4 g、16.100ミリモル、1当量) と4-ブロモ-2-メチルアニリン (3.00 g、16.100ミリモル、1当量) をDCM (44 mL、692.122ミリモル、42.99当量) に溶かした溶液を撹拌している中に、DIEA (4.16 g、32.200ミリモル、2当量) とHATU (9.18 g、24.150ミリモル、1.5当量) を窒素雰囲気下にて室温で複数回に分けて添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した後、EtOAcで抽出した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (4.3 g、61%)。

工程3：4-(2-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)フェニル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5(2H)-オンの合成

10

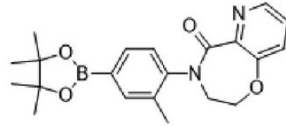
20

30

40

50

## 【化265】



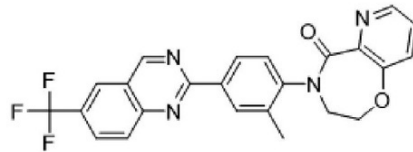
## 【0437】

実施例1、工程9～12に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの代わりに3-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)ピコリンアミドを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

10

工程4：4-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5(2H)-オンの合成

## 【化266】



20

## 【0438】

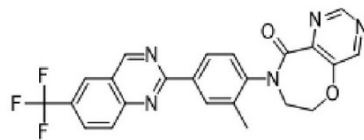
実施例2、工程11に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに4-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5(2H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液としてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(20:1)を用いたTLCによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 451.2; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.92 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.52-8.51(m, 2H)、8.30 (m, 2H)、7.68-7.65 (m, 2H)、7.62 (d, 1H)、4.47-4.45 (m, 2H)、3.94-3.92 (m, 2H)、2.38 (s, 3H)。

30

## 実施例55

8-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-7,8-ジヒドロ-ピリミド[4,5-f][1,4]オキサゼピン-9(6H)-オンの合成

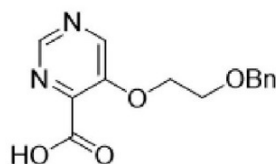
## 【化267】



40

工程1：5-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)ピリミジン-4-カルボン酸の合成

## 【化268】



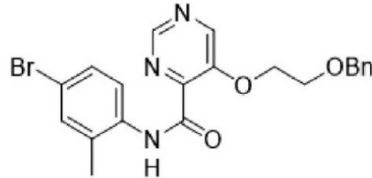
## 【0439】

50

5-ブロモピリミジン-4-カルボン酸 (4.3 g、21.183ミリモル、1当量) と2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール (25 mL) の溶液を攪拌している中に、 $K_2CO_3$  (8.78 g、63.548ミリモル、3当量) と $CuBr_2$  (0.95 g、4.237ミリモル、0.2当量) を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100 で一晩攪拌した。この混合物をHCl (水溶液) で酸性化してpH 5にし、EAで抽出した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、 $CH_2Cl_2/MeOH$  (10 : 1) を用いて溶離させると、PH-1 DE-0637-1が白色の固形物として得られた (1.0 g、17%)。

工程2 : 5-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

【化269】

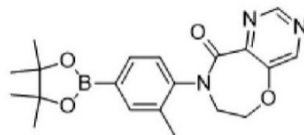


【0440】

実施例54、工程2に記載されているのと同様の手続きだが、3-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)ピコリン酸の代わりに5-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)ピリミジン-4-カルボン酸と4-ブロモ-2-メチルアニリンを用いることにより、粗生成物を得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、 $CH_2Cl_2/MeOH$  (10 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程3 : 8-(2-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)フェニル)-7,8-ジヒドロピリミド[4,5-f][1,4]オキサゼピン-9(6H)-オンの合成

【化270】

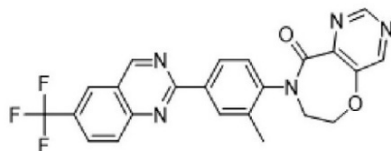


【0441】

実施例1、工程9~12に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの代わりに5-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミドを8-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-7,8-ジヒドロピリミド[4,5-f][1,4]オキサゼピン-9(6H)-オンの攪拌溶液で用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程4 : 8-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-7,8-ジヒドロ-ピリミド[4,5-f][1,4]オキサゼピン-9(6H)-オンの合成

【化271】



【0442】

実施例50、工程2に記載されているのと同様の手続きだが、1-メチル-7-(4-(4,4,5,5-テ

10

20

30

40

50

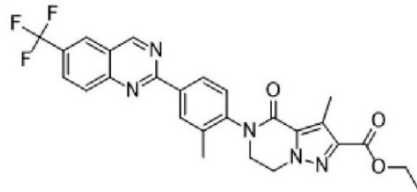
トラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに8-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-7,8-ジヒドロピリミド[4,5-f][1,4]オキサゼピン-9(6H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 452.2; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.92 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.52-8.51 (d, 1H)、8.30 (t, 2H)、7.57 (d, 1H)、4.66-4.62 (m, 2H)、4.08-4.04 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)。

#### 実施例56

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルの合成

10

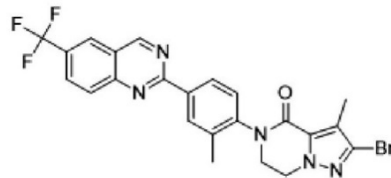
【化272】



工程1: 2-ブロモ-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

20

【化273】



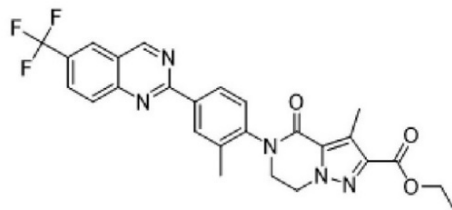
【0443】

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (200 mg、0.457ミリモル、1当量) を AcOH (2 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、Br<sub>2</sub> (511 mg、3.201ミリモル、7当量) を窒素雰囲気下にて0 で一滴ずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて60 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、得られた混合物をEtOAcで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (127 mg、54%)。

30

工程2: 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルの合成

【化274】



40

【0444】

2-ブロモ-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)-フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (3.1 g、6.004ミリモル、1当

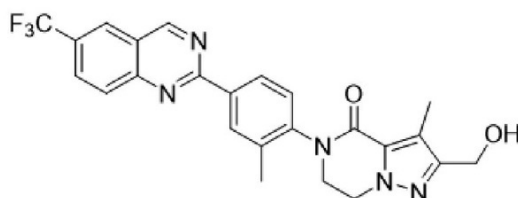
50

量)とPd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.88 g、1.201ミリモル、0.2当量)をEtOH (31 mL)に溶かした溶液を攪拌している中に、TEA (1.82 g、18.012ミリモル、3当量)をCO雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物をCO雰囲気下にて80 ℃で一晩攪拌した後、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EA (1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (1.2 g、39%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 510.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.29 (t, 2H)、7.58-7.56 (d, 1H)、4.65 (t, 2H)、4.34-4.29 (m, 3H)、4.00-3.96 (m, 1H)、2.67 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、1.32 (t, 3H)。

#### 実施例57

2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化275】



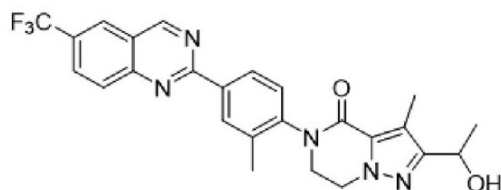
【0445】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸エチル (396 mg、0.78ミリモル、1.00当量)と、オキソラン (8 mg)と、NaBHET<sub>3</sub> (1 M) (3.11 mL、4.00ミリモル)を入れた。得られた溶液を液体窒素浴の中で-78 ℃にて3時間攪拌した後、水/氷でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (12.0 mg)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 468.2; <sup>1</sup>H-NMR -PH-IDE-0645-0: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.29 (s, 2H)、7.54 (d, 1H)、5.02 (t, 1H)、4.44 (m, 4H)、4.25 (m, 1H)、3.89 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)。

#### 実施例58

2-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化276】



工程1: 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-ピニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

10

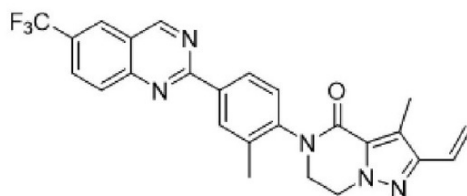
20

30

40

50

## 【化277】



## 【0446】

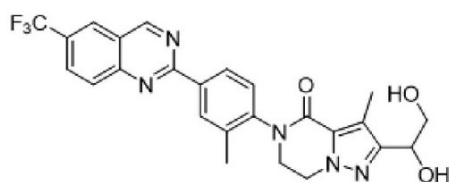
10

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの丸底フラスコの中に、2-ブロモ-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル]フェニル]-3H,3aH,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オン(50 mg、0.10ミリモル、1.00当量)と、トリブチル(エテニル)スタナン(79 mg、0.25ミリモル、2.50当量)と、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム(23 mg、0.02ミリモル、0.20当量)と、トルエン(0.50 mL)を入れた。フラスコをアルミホイルで包み、得られた溶液を油浴の中で110 にて12時間攪拌した。次いで反応物を水でクエンチし、得られた溶液をEAで希釈した。固形物を濾過して除去し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(38 mg)。

20

工程2：2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化278】



30

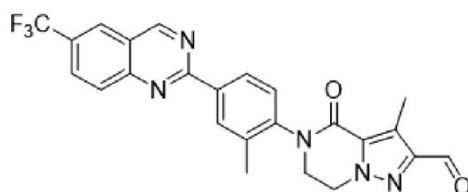
## 【0447】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)-フェニル)-2-ピニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(38.00 mg、0.082ミリモル、1.00当量)と、THF(0.60 mL、1.00当量)と、H<sub>2</sub>O(0.20 mL)と、NMO(38.00 mg、0.330ミリモル、4.00当量)と、OsO<sub>4</sub>(8.00 mg、0.033ミリモル、0.40当量)を0 で入れた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相をプラインで洗浄した。この混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(36 mg、80%)。

工程3：3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの合成

40

## 【化279】



## 【0448】

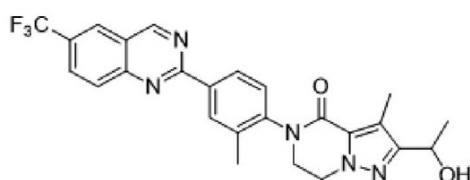
50



N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(38.00 mg、0.082ミリモル、1.00当量)と、ジオキサン(0.40 mL)と、H<sub>2</sub>O(0.20 mL)と、NaIO<sub>4</sub>(35.00 mg、0.164ミリモル、2.0当量)を0 で入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相をブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(28 mg、90%)。

工程4：2-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成  
【化280】

10



【0449】

20

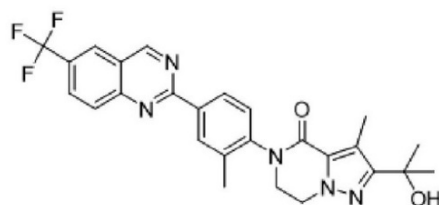
窒素不活性雰囲気下でパージして窒素不活性雰囲気に維持した25-mLの三首丸底フラスコの中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド(50 mg、0.10ミリモル、1.00当量)を入れ、THF(0.5 mL)を0 で添加した。クロロ(メチル)マグネシウム(0.30 mL、0.30ミリモル、3.00当量)を添加し、得られた溶液を水/氷浴の中で0 にて3時間攪拌した。次いでこの反応物を水/氷でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(24.2 mg)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 482 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.55 (d, 1H)、8.49 (dd, 1H)、8.28 (s, 2H)、7.53 (d, 1H)、5.02-4.84 (m, 2H)、4.80 (m, 2H)、4.44 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、1.43 (d, 3H)。

30

実施例59

2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化281】



40

【0450】

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸エチル(200 mg、0.393ミリモル、1当量)をTHF(2 mL)に溶かした溶液を攪拌している中に、TEA(119.17 mg、1.178ミリモル、3当量)を添加した。MeMgCl(0.39 mL、1モル/L、1当量)を-78 で一滴ずつ、攪拌しながら30分間かけて添加した。窒素雰囲気下にて室温で2

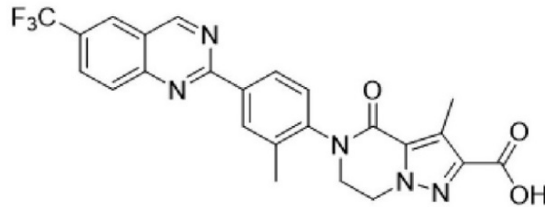
50

時間攪拌した後、得られた混合物をEtOAcで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (54.8 mg、28%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 496.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.89 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.27 (s, 2H)、7.53 (d, 1H)、4.91 (s, 1H)、4.45-4.41 (m, 1H)、4.31-4.24 (m, 2H)、3.89-3.85 (m, 1H)、2.48 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、1.48 (s, 6H)。

#### 実施例60

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸の合成

【化282】



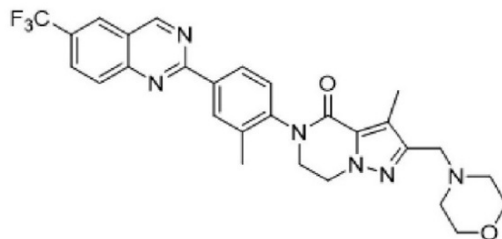
【0451】

アルゴン不活性雰囲気中でパージしてアルゴン不活性雰囲気に維持した8-mlの密封した試験管の中に、3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸エチル (200 mg、0.404ミリモル、1当量) と、MeOH (2 ml) と、H<sub>2</sub>O (0.3 ml) と、NaOH (48.43 mg、1.211ミリモル、3当量) を入れた。得られた溶液を油浴の中で50 °Cにて1時間攪拌した後、真空下で濃縮した。溶液のpH値をHCl (1.0モル/l) で3~4に調節した。粗生成物をEAから再結晶させることによって精製すると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた (140 mg、73.46%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 482.0 ; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): 2.34 (s, 3H)、2.49 (s, 3H)、3.93-3.97 (m, 1H)、4.30-4.34 (m, 1H)、4.60 (t, 2H)、7.55 (d, 1H)、8.28 (t, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、(m, 2H)、8.72 (s, 1H)、9.90 (s, 1H)、12.73 (bs, 1H)。

#### 実施例61

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化283】



【0452】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (50 mg、0.10ミリモル、1.00当量) と、オキソラン (1 mL) と、モルホリン (87 mg、1.00ミリモル、10.00当量) と、酢酸 (3 mg) と、NaBH<sub>3</sub>CN (19 mg、0.30ミリモル、3.00当量) を入れた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、水/氷でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、有機層を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適

10

20

30

40

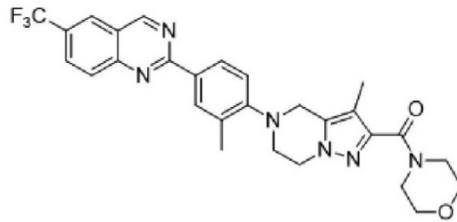
50

用し、酢酸エチル/ヘキサン(1/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(28.2 mg)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 537.2; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.91(s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.47 (d, 1H)、8.26 (s, 2H)、7.54 (d, 1H)、4.47 (m, 2H)、4.27 (m, 1H)、3.89 (m, 1H)、3.55 (m, 4H)、3.47 (s, 2H)、2.39 (d, 4H)、2.34 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)。

#### 実施例62

(3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)(モルホリノ)メタノンの合成

【化284】



10

【0453】

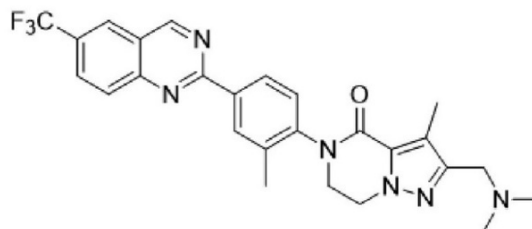
窒素雰囲気下でパージして窒素雰囲気下に維持した8-mlの密封した試験管の中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(70 mg、0.150ミリモル、1当量)と、モルホリン(15.66 mg、0.180ミリモル、1.20当量)と、DMF(1.0 mL)と、DIEA(38.71 mg、0.299ミリモル、2当量)と、HATU(85.41 mg、0.225ミリモル、1.5当量)を入れた。得られた溶液を25℃で12時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめ、真空下で濃縮すると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた(55 mg、68.45%)。LCMS: (ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 551.2; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.30 (s, 6H)、3.58-3.64 (m, 8H)、3.92-3.98 (m, 1H)、4.27-4.37 (m, 1H)、4.55 (d, 2H)、7.54 (d, 1H)、8.28 (t, 2H)、8.49 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.72(s, 1H)、9.90(s, 1H)。

20

#### 実施例63

2-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化285】



40

【0454】

窒素雰囲気下でパージして窒素雰囲気下に維持した25-mLの三首丸底フラスコの中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド(50 mg、0.10ミリモル、1.00当量)と、オキソラン(1.50 mL)と、ジメチルアミン(0.50 mg、10.0ミリモル、10.0当量)と、酢酸(3 mg)と、NaBH<sub>3</sub>CN(19 mg、3.00ミリモル、3.00当量)を入れた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した後、水/氷でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。1つにまとめた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥

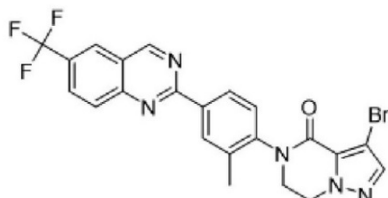
50

させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/ヘキサン(1/1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(39.2 mg)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 495.2; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.29 (s, 2H)、7.54 (d, 1H)、4.47 (t, 2H)、4.27 (m, 1H)、3.92 (m, 1H)、3.40 (s, 2H)、2.35 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.17 (s, 6H)。

#### 実施例64

3-プロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

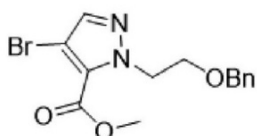
【化286】



10

工程1: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの合成

【化287】



20

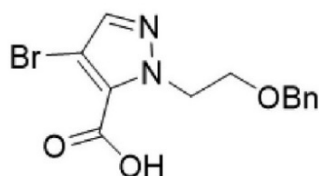
【0455】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある500-mLの三首丸底フラスコの中に、4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(20 g、97.556ミリモル、1当量)と、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール(29.69 g、195.111ミリモル、2当量)と、DIAD(39.45 g、195.111ミリモル、2当量)と、THF(200 mL、2468.598ミリモル、25.30当量)を入れ、PPh<sub>3</sub>(51.17 g、195.111ミリモル、2当量)を0 で添加した。得られた溶液を25 で12時間攪拌した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/石油エーテル(1:10)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(25 g、75.55%)。

30

工程2: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

【化288】



40

【0456】

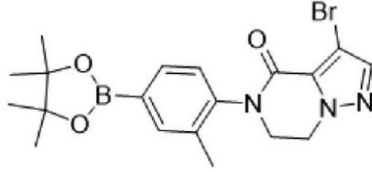
窒素不活性雰囲気中でパージして窒素不活性雰囲気に維持した500-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(25 g、73.705ミリモル、1当量)と、EtOH(200 mL)と、H<sub>2</sub>O(100 mL)と、NaOH(8.84 g、221.116ミリモル、3当量)を入れた。得られた溶液を25 で12時間攪拌した。溶液のpH値をHClで5に調節し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナ

50

トリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた（15 g、62.59%）。

工程3：3-ブromo-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化289】



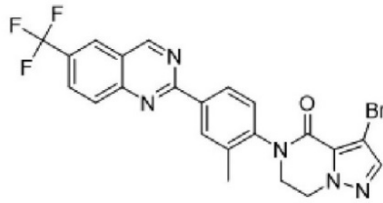
10

【0457】

実施例1、工程6～12に記載されていると同様の手続きだが、4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-ブromo-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程4：3-ブromo-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化290】



20

【0458】

実施例49、工程2に記載されていると同様の手続きだが、1-メチル-7-(2-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)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼパンの代わりに3-ブromo-5-(2-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)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用い、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジンの代わりに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリンを用いることにより、表題の化合物が黄色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 503.9; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO, ppm): 9.90 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.28 (t, 2H)、7.79 (s, 1H)、7.56 (d, 1H)、4.60 (t, 2H)、4.40-4.29 (m, 1H)、3.95 (d, 1H)、2.34 (s, 3H)。

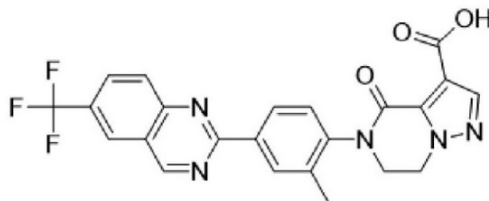
30

実施例65

5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボン酸の合成

40

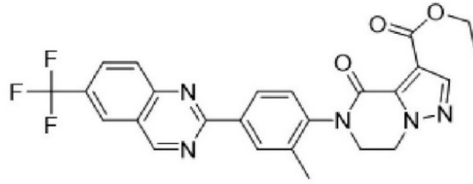
【化291】



50

工程1：5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルの合成

【化292】



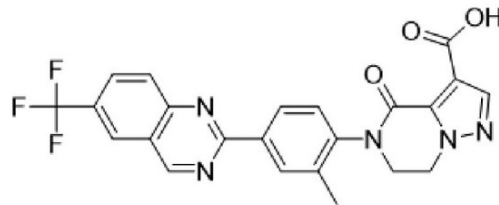
10

【0459】

実施例56、工程2に記載されているのと同様の手続きだが、2-プロモ-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ-[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに3-プロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた。

工程2：5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボン酸の合成

【化293】



20

【0460】

実施例60に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルの代わりに5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボン酸エチルを用いることにより、粗生成物が得られた。この粗生成物を分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 468.0; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 14.00 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.59 (d, 1H)、8.52 (dd, 1H)、8.28 (t, 2H)、8.15 (s, 1H)、7.65 (d, 1H)、4.73 (dd, 2H)、4.45 (dt, 1H)、4.12 (dt, 1H)、2.41 (s, 3H)。

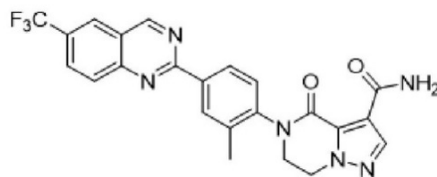
30

実施例66

5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボキサミドの合成

40

【化294】



【0461】

実施例62に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリ

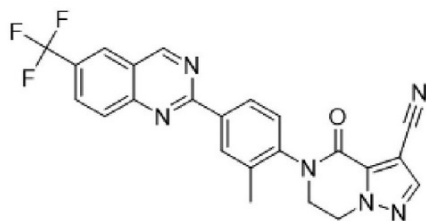
50

フルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸の代わりに5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボン酸を用い、モルホリンの代わりにNH<sub>4</sub>Clを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 12 : 1) によって精製すると、表題の化合物が淡い茶色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 467.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.90 (s, 1H)、9.26 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.28 (s, 2H)、8.01 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.43 (s, 1H)、4.67 (t, 2H)、4.37 (dd, 1H)、4.09-3.97 (m, 1H)、3.04 (q, 1H)、2.37 (s, 3H)。

#### 実施例67

5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボニトリルの合成

【化295】



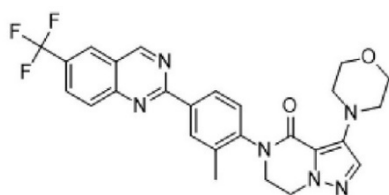
【0462】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、3-プロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ-[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (150 mg、0.299ミリモル、1当量) と、Zn(CN)<sub>2</sub> (70.14 mg、0.597ミリモル、2当量) と、DMF (3 mL) と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (51.76 mg、0.045ミリモル、0.15当量) を入れた。得られた溶液を120 で12時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール (40 : 1) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (69.4 mg、51.83%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 449.3 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.38 (s, 3H)、4.01-4.04 (m, 1H)、4.37-4.44 (m, 1H)、4.68-4.71 (m, 2H)、7.59 (d, 1H)、8.29 (d, 3H)、8.50 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

#### 実施例68

5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-モルホリノ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化296】



【0463】

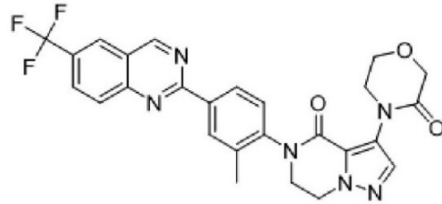
3-プロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (100 mg、0.199ミリモル、1当量) とモルホリン (86.72 mg、0.995ミリモル、5.00当量) をジオキサン (2 mL) の中に入れた溶液/混合物を攪拌している中に、t-BuONa (47.83 mg、0.498ミリモル、2.5当

量)を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を50で一晚撹拌した後、水で希釈した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 80:1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(51.5 mg, 50.87%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 509.2; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.33 (s, 3H)、3.13 (d, 4H)、3.68 (t, 4H)、3.92 (s, 1H)、4.24 (s, 1H)、4.50 (t, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、8.29 (s, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

#### 実施例69

4-(5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)モルホリン-3-オンの合成  
【化297】

10



#### 【0464】

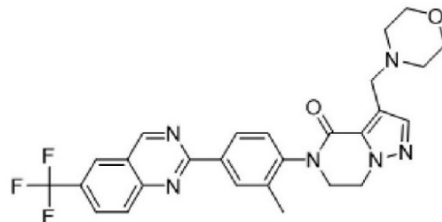
20

25-mLの丸底フラスコの中に、3-プロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(150.00 mg, 0.299ミリモル、1.00当量)と、モルホリン-3-オン(36.23 mg, 0.358ミリモル、1.20当量)と、ジオキサン(2.00 mL)と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(82.54 mg, 0.597ミリモル、2.00当量)と、(1S,2S)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(6.82 mg, 0.060ミリモル、0.20当量)と、CuI(5.69 mg, 0.030ミリモル、0.10当量)を入れた。得られた溶液を110で一晚撹拌した後、水でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(6.2 mg, 3.97%)。LC-MS: (ES, m/z): 523.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.36 (s, 3H)、3.72-3.75 (m, 2H)、3.91-3.94 (m, 3H)、4.17 (s, 2H)、4.33 (s, 1H)、4.60-4.63 (m, 2H)、7.58 (d, 1H)、7.71 (s, 1H)、8.30 (s, 2H)、8.51 (d, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、9.92 (s, 1H)。

30

#### 実施例70

5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3-(モルホリノ-メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成  
【化298】



40

#### 【0465】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの代わりに5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-

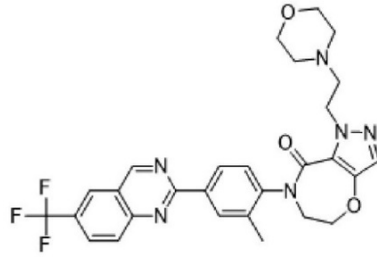
50



カルバルデヒドを用いることにより、粗生成物が得られた。この粗生成物を分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1) によって精製した後、Prep-HPLC による精製を以下の条件 (カラム : XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、5 μm、19 × 150mm ; 移動相A : 水 (0.1% F A)、移動相B : ACN ; 流速 : 20 mL/分 ; 勾配 : 7分間かけて30%Bから37%Bへ ; 254 ; 220 nm ; Rt : 5.08分) で実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M-H]<sup>+</sup> 523.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (DMSO, 400 MHz, ppm): 9.89 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、88.27 (s, 2H)、7.56 (d, 2H)、4.67 (s, 2H)、3.98-4.56(m, 3H)、3.70-3.95 (m, 5H)、2.40 (s, 4H)、2.32 (s, 3H)

実施例71

7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(2-モルホリノエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化299】



10

20

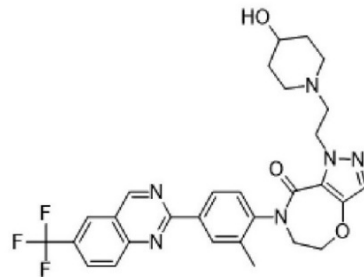
【0466】

実施例64、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの代わりに7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 553.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9.56 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.57 (dd, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.21(d, 2H)、8.09 (dd, 1H)、7.30-7.43 (m, 2H)、4.73 (t, 2H)、4.49-4.53 (m, 2H)、3.99-4.03 (m, 2H)、3.68 (s, 4H)、2.81 (bs, 2H)、2.53 (bs, 4H)、2.41 (s, 3H)。

30

実施例72

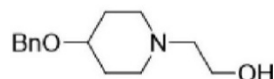
1-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化300】



40

工程1 : 2-(4-(ベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オールの合成

【化301】



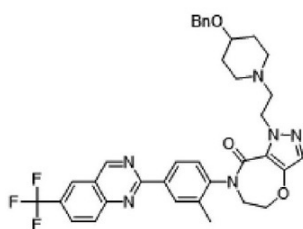
50

## 【0467】

4-(ベンジルオキシ)ピペリジン(500 mg、2.614ミリモル、1当量)と2-プロモエタン-1-オール(392.00 mg、3.137ミリモル、1.20当量)をCH<sub>3</sub>CN(0.4 mL)の中に入れた溶液/混合物を撹拌している中に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1083.83 mg、7.842ミリモル、3.00当量)を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を90 で一晩撹拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)でクエンチした。水層をEtOAcで抽出し、有機層を真空下で濃縮した。残留物の逆フラッシュクロマトグラフィによる精製を以下の条件で実施した：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配；検出器、UV 254 nm。得られた混合物を濃縮し、残留物をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮すると、表題の化合物が黄色の油として得られた(340 mg、55.27%)。

工程2：1-(2-(4-(ベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化302】

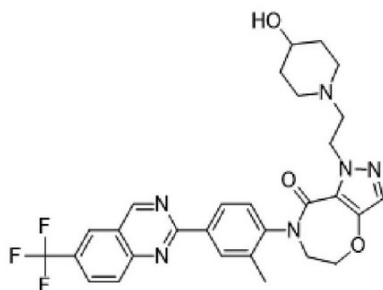


## 【0468】

実施例64、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの代わりに7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用い、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オールの代わりに2-(4-(ベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オールを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100:1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程3：1-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

## 【化303】



## 【0469】

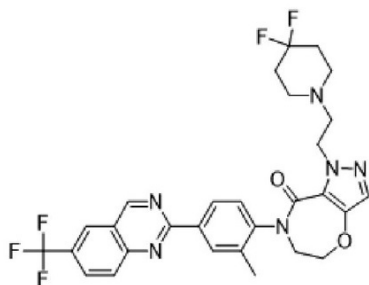
実施例1、工程9に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの代わりに1-(2-(4-(ベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH

50 : 1) によって精製した後、逆フラッシュクロマトグラフィによる精製を以下の条件 (カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配; 検出器、UV 254 nm) で実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z):[M+H]<sup>+</sup> 567.4; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.92 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、8.29 (m, 2H)、7.47-7.49 (d, 1H)、7.40 (s, 1H)、4.53 (s, 5H)、4.00 (s, 2H)、3.41 (s, 1H)、2.59-2.67 (m, 4H)、2.50 (s, 3H)、2.02 (s, 2H)、1.65 (d, 2H)、1.32 (d, 2H)。

#### 実施例73

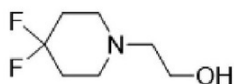
1-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化304】



工程1: 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エタン-1-オールの合成

【化305】

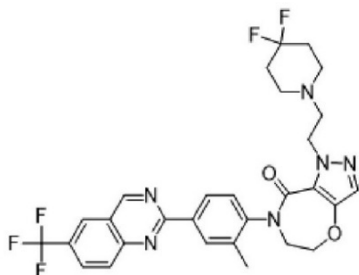


【0470】

実施例72、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、4-(ベンジルオキシ)ピペリジンの代わりに4,4-ジフルオロピペリジンを用いることによって粗生成物が得られ、それをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

工程2: 1-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化306】



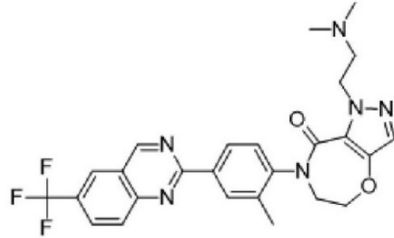
【0471】

実施例64、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オールの代わりに2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エタン-1-オールを用い、4-ブromo-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの代わりに7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピ

ン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 80 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 587.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.48 (dd, 1H)、8.29 (t, 2H)、7.46 (d, 1H)、7.42 (s, 1H)、4.47-4.59 (m, 4H)、4.00 (t, 2H)、2.71 (t, 2H)、2.50-2.51 (t, 4H)、2.34 (s, 3H)、1.85-1.92 (m, 4H)。

#### 実施例74

1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成  
【化307】

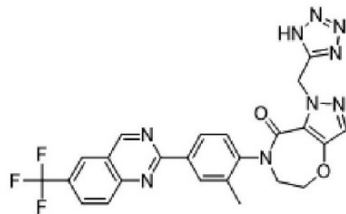


#### 【0472】

実施例64、工程1に記載されていると同様の手続きだが、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オールの代わりに2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オールを用い、4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの代わりに7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 511.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.92 (s, 1H)、8.74 (s, 2H)、8.56 (d, 1H)、8.49 (dd, 1H)、8.30 (t, 2H)、7.49 (d, 1H)、7.40 (s, 1H)、4.47-4.61 (m, 4H)、4.00 (s, 2H)、2.50-2.60 (m, 2H)、2.34 (s, 3H)、2.16 (s, 6H)。

#### 実施例75

7-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-1-[(1H-1,2,3,4-テトラゾル-5-イル)メチル]-1H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オンの合成  
【化308】



工程1 : 2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)アセトアミドの合成

10

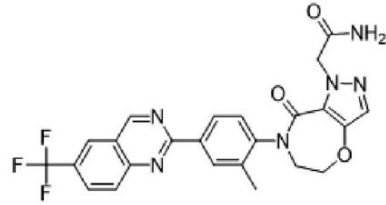
20

30

40

50

## 【化309】



## 【0473】

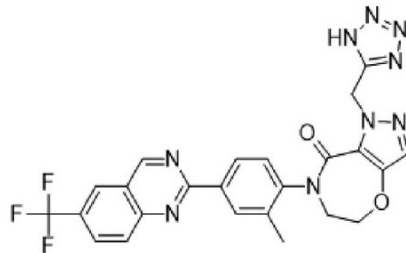
10

2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)酢酸 (350.00 mg、0.704ミリモル、1.00当量) とNH<sub>4</sub>Cl (150.55 mg、2.814ミリモル、4.00当量) をDMF (5.00 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、DIEA (181.87 mg、1.407ミリモル、2.00当量) とHATU (668.83 mg、1.759ミリモル、2.50当量) を窒素雰囲気下にて室温で添加した。得られた混合物を一晩撹拌した後、水で希釈した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を濃縮した。残留物の逆フラッシュクロマトグラフィによる精製を以下の条件 (カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配; 検出器、UV 254 nm) で実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (220 mg、62.98%)。

20

工程2: 7-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-1-[(1H-1,2,3,4-テトラゾル-5-イル)メチル]-1H,5H,6H,7H,8H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オンの合成

## 【化310】



30

## 【0474】

SiCl<sub>4</sub> (102.67 mg、0.604ミリモル、3当量) をジオキサン (2 mL) に溶かした溶液を、窒素雰囲気下にて室温でNaN<sub>3</sub> (39.28 mg、0.604ミリモル、3.00当量) を用いて2時間処理した後、2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)アセトアミド (100 mg、0.201ミリモル、1当量) を添加した。得られた混合物を100 で一晩撹拌した。粗生成物 (100 mg) のPrep-HPLCによる精製を以下の条件 (カラム: X Bridge Prep OBD C18カラム、30 × 150mm 5 μm; 移動相A: 水 (0.05% NH<sub>3</sub>を含むH<sub>2</sub>O)、移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 7分間かけて26%Bから38%Bへ; 254; 220 nm; RT: 5.62分) で実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (46.9 mg、44.65%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522.2; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.90 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.52 (d, 1H)、8.28 (s, 2H)、7.43-7.45 (m, 2H)、5.97 (d, 1H)、5.79 (d, 1H)、4.55 (s, 2H)、3.93-3.99 (m, 2H)、2.22 (s, 3H)。

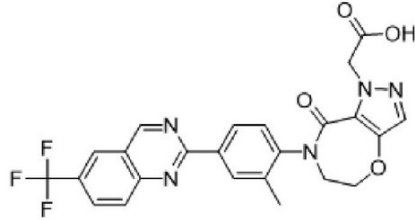
40

## 実施例76

2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)酢酸の合成

50

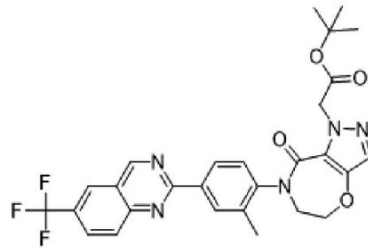
## 【化 3 1 1】



工程1：2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)酢酸t-ブチルの合成

10

## 【化 3 1 2】



20

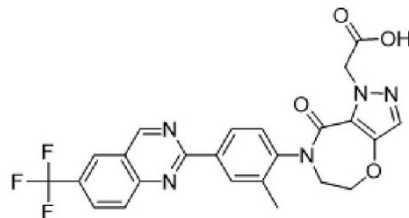
## 【0 4 7 5】

実施例64、工程1に記載されていると同様の手続きだが、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール代わりに2-ヒドロキシ酢酸t-ブチルを用い、4-ブロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの代わりに7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。PE/EtOAc (10 : 1) を用いて溶離させることによるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

30

工程2：2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)酢酸の合成

## 【化 3 1 3】



40

## 【0 4 7 6】

実施例71、工程2に記載されていると同様の手続きだが、7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)酢酸t-ブチルを用いることにより、粗生成物が得られた。逆フラッシュクロマトグラフィによる精製を以下の条件(カラム、C18シリカゲル；移動相、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を含む水、10分間かけて10%から50%への勾配；検出器、UV 254 nm)で実施すると、表題の化合物が得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>

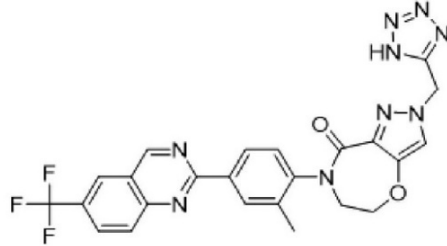
50

498.3 ;  $^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm): 9.90 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.47 (d, 1H)、8.27 (t, 2H)、7.43 (d, 1H)、7.34 (s, 1H)、5.02-5.06 (m, 1H)、4.91 (d, 1H)、4.53 (m, 2H)、3.96 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)。

実施例77

2-((1H-テトラゾル-5-イル)メチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

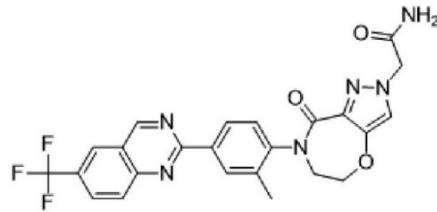
【化314】



10

工程1 : 2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼニン-2-イル)アセトアミドの合成

【化315】



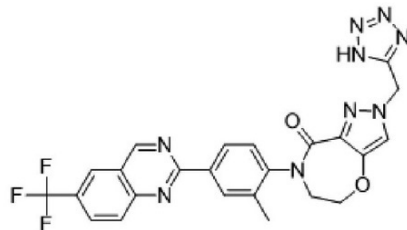
20

【0477】

実施例62、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸の代わりに2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)酢酸を用い、モルホリンの代わりにNH<sub>4</sub>Clを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程2 : 2-((1H-テトラゾル-5-イル)メチル)-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化316】



30

40

【0478】

50

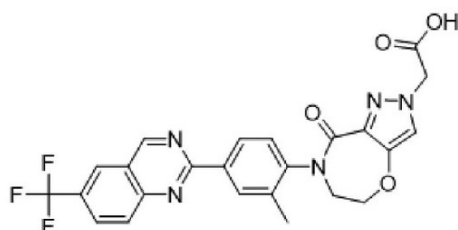
実施例75、工程2に記載されていると同様の手続きだが、2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-1-イル)アセトアミドの代わりに2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)アセトアミドを用いることによって粗生成物が得られ、それを分取HPLCによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522.3 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.47 (d, 1H)、8.29 (t, 2H)、7.57 (s, 1H)、7.44 (d, 1H)、5.44 (s, 2H)、4.52-4.44 (m, 2H)、4.02-3.91 (m, 2H)、2.30 (s, 3H)。

10

#### 実施例78

2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)酢酸の合成

【化317】



20

【0479】

2-(7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)酢酸t-ブチル (770 mg、1.391ミリモル、1当量) に、塩化水素を含む1,4-ジオキサン溶液 (5 ml) を添加し、この溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物の分取HPLCによる精製を以下の条件 (CH<sub>3</sub>CN : NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、40 : 60) で実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (660 mg、95%) 。

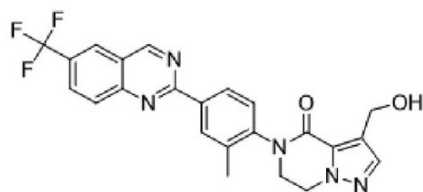
LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 498.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.83 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.43 (d, 1H)、8.25 (s, 2H)、7.56 (s, 1H)、7.41 (d, 1H)、4.71 (s, 2H)、4.50-4.44 (m, 2H)、3.96-3.93 (m, 2H)、2.28 (s, 3H)。

30

#### 実施例79

3-(ヒドロキシメチル)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化318】



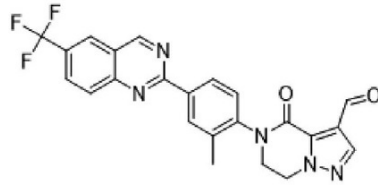
40

工程1 : 5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルバルデヒドの合成

50



## 【化319】



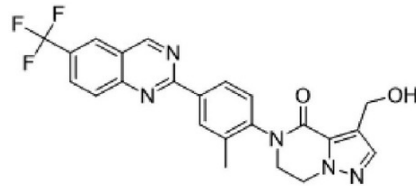
## 【0480】

10

実施例58、工程1～3に記載されているのと同様の手続きだが、2-プロモ-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル]フェニル]-3H,3aH,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オンの代わりに3-プロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が黄色の固形物として得られた。

工程2：3-(ヒドロキシメチル)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化320】



20

## 【0481】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルバルデヒド(100 mg, 0.222ミリモル、1当量)と、THF(2 mL)と、1-ボラニルピロリジンリチウム(19.91 mg, 0.222ミリモル、1当量)を入れた。得られた

30

溶液を-78℃で12時間撹拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(15:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(40.7 mg, 40.52%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 454.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):

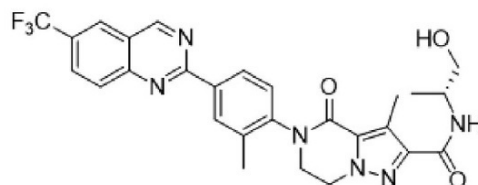
2.35 (s, 3H)、3.93-3.97 (m, 1H)、4.29-4.36 (m, 1H)、4.54-4.57 (m, 4H)、4.65 (s, 1H)、7.56 (d, 2H)、7.62 (s, 1H)、8.27 (t, 2H)、8.40 (d, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

実施例80

(R)-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミドの合成

40

## 【化321】



## 【0482】

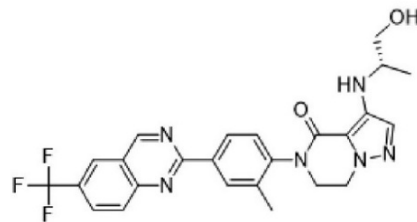
50

窒素雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(40 mg、0.083ミリモル、1当量)と、(2R)-2-アミノプロパン-1-オール(9.36 mg、0.125ミリモル、1.50当量)と、DMF(1.2 mL)と、EDCl(19.11 mg、0.100ミリモル、1.2当量)と、HOBT(13.47 mg、0.100ミリモル、1.2当量)を入れた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめ、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(4.32 mg、9.65%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 539.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.29 (s, 2H)、7.73 (d, 1H)、7.57 (d, 1H)、4.80 (t, 1H)、4.59 (d, 2H)、4.33 (s, 1H)、3.98 (s, 2H)、3.43-3.33 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.13 (d, 3H)。

10

#### 実施例81

(S)-3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成【化322】



20

#### 【0483】

窒素雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、3-プロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(100 mg、0.199ミリモル、1当量)と、(2S)-2-アミノプロパン-1-オール(149.54 mg、1.991ミリモル、10当量)と、ピコリン酸(244.88 mg、1.991ミリモル、10当量)と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(137.57 mg、0.995ミリモル、5当量)と、CuSO<sub>4</sub>(317.76 mg、1.991ミリモル、10当量)と、DMF(2 mL)を入れた。得られた溶液を110℃で12時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(36.1 mg、36.52%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 497.4; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 1.12 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、3.39 (s, 2H)、3.86-3.88 (m, 1H)、4.26 (s, 1H)、4.40 (s, 2H)、4.76 (s, 1H)、4.89 (d, 1H)、7.23 (s, 1H)、7.52 (d, 1H)、8.25 (t, 2H)、8.46 (d, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、9.88 (s, 1H)。

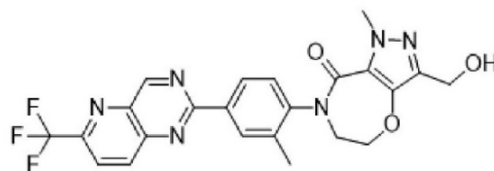
30

#### 実施例82

3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド-[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

40

#### 【化323】

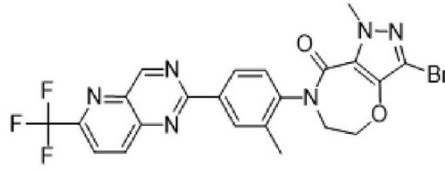


工程1: 3-プロモ-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]-ピリ

50

ミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1 H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-  
オンの合成

【化 3 2 4】



10

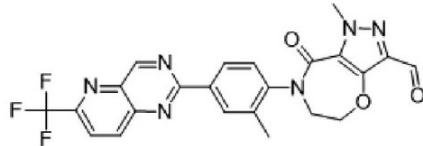
【 0 4 8 4 】

1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オン (2.00 g、4.401ミリモル、1.00当量) をEtOH (40.00 mL) とH<sub>2</sub>O (8.00 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、NaOAc (0.72 g、8.803ミリモル、2当量) とBr<sub>2</sub> (1.41 g、8.823ミリモル、2.00当量) を室温で添加した。得られた混合物を60 °Cで一晩撹拌した後、水で希釈した。得られた混合物を真空下で濃縮し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、PE/EtOAc (5 : 1) 用いて溶離させることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた (1.2 g、51.12%)。

20

工程2 : 1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3-カルバルデヒドの合成

【化 3 2 5】



30

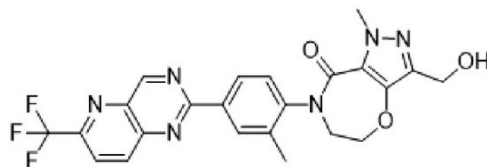
【 0 4 8 5 】

実施例58、工程1～3に記載されているのと同様の手続きだが、2-プロモ-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル]フェニル]-3H,3aH,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オンの代わりに3-プロモ-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程3 : 3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

40

【化 3 2 6】



【 0 4 8 6 】

50

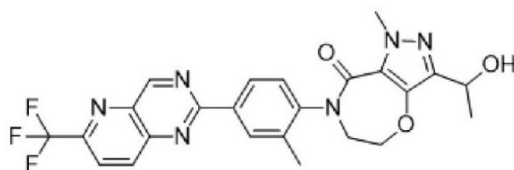
1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3-カルバルデヒド (100 mg、0.207ミリモル、1当量) をTHF (4 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、NaBH<sub>3</sub>CN (39.08 mg、0.622ミリモル、3.00当量) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2日間撹拌した。この反応物を室温にて飽和NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) でクエンチした。水層をEtOAc (4 × 510 mL) で抽出した。残留物を分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (21.9 mg、21.81%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 485.3 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.95 (s, 1H)、8.81 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.44-8.49 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、4.97 (t, 1H)、4.44-4.60 (m, 2H)、4.36 (d, 2H)、3.97-3.99 (m, 5H)、2.32 (s, 3H)。

10

#### 実施例83

3-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化327】



20

【0487】

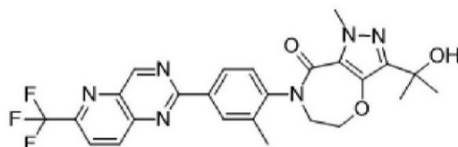
N<sub>2</sub>雰囲気下にある25-mLの三首丸底フラスコの中に、1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3-カルバルデヒド (50 mg、0.11ミリモル、1.00当量) と、オキソラン (0.50 mg) と、クロロ-(メチル)マグネシウム (0.33 mL、0.30ミリモル、3.00当量) を入れた。得られた溶液を室温で3時間撹拌した後、水/水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (21.0 mg)。LC-MS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 499.2 ; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.95 (s, 1H)、8.83 (d, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.45-8.49 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、4.88-5.01 (m, 1H)、4.71-4.82 (m, 1H)、4.43-4.62 (m, 2H)、3.95 (s, 5H)、2.31 (s, 3H)、1.43 (d, 3H)。

30

#### 実施例84

3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化328】



40

【0488】

実施例59、工程1に記載されていると同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルの代わりに1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリ

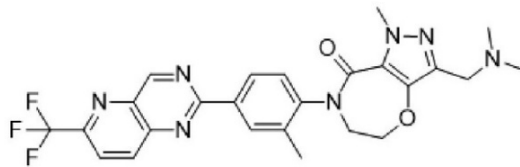
50

フルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸エチルを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (PE/EtOAc 60 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 513.3 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.95 (s, 1H)、8.81 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.45-8.50 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、4.73 (s, 1H)、4.52 (t, 2H)、3.95 (t, 5H)、2.32 (s, 3H)、1.48 (s, 6H)。

#### 実施例85

3-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド-[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの合成

【化329】



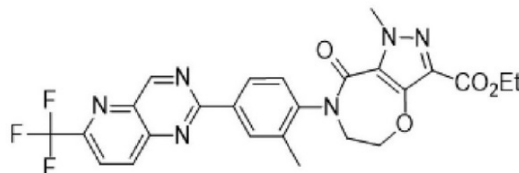
【0489】

実施例63に記載されている手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの代わりに1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3-カルバルデヒドを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 512.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.95 (s, 1H)、8.81 (d, 1H)、8.54-8.54 (d, 1H)、8.44-8.49 (m, 2H)、7.48 (d, 1H)、4.45-4.56 (m, 2H)、3.97 (s, 5H)、3.28-3.33 (t, 2H)、2.32 (s, 3H)、2.14 (s, 6H)。

#### 実施例86

1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸エチルの合成

【化330】



【0490】

実施例56、工程2に記載されている手続きだが、2-ブロモ-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに3-ブロモ-1-メチル-7-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60 : 1) によって精製し、第2の分取HPLCによる精製を以下の条件 (カラム : XBridge Prep OBD C18カラム、19 x 250 mm、5 μm ; 移動相A : 水 (0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O)、移動相B : ACN ; 流速 : 20 mL/分 ; 勾配 : 11.5分間かけて49 Bから49 Bへ ; 254 ; 220

10

20

30

40

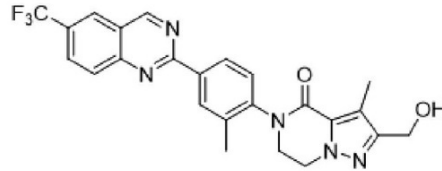
50

nm ; RT : 10.83分) で実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 527.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.95 (s, 1 H)、8.81 (d, 1H)、8.45-8.55 (m, 3H)、7.49 (d, 1H)、4.55-4.63 (m, 2H)、4.23-4.30 (m, 2H)、4.05 (d, 5H)、2.33 (s, 3H)、1.21-1.30 (m, 3H)。

#### 実施例87

2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

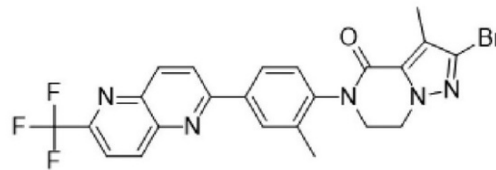
【化331】



10

工程1 : 2-ブromo-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化332】



20

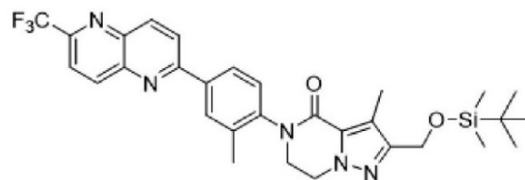
【0491】

実施例56、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物を得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA 5 : 1) によって精製すると、表題の化合物が淡い黄色の固形物として得られた。

30

工程2 : 2-(((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化333】



40

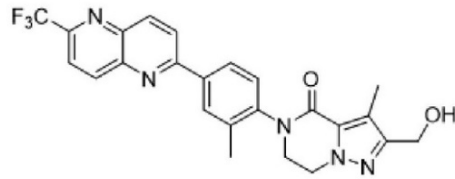
【0492】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、2-ブromo-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (300 mg、0.581ミリモル、1当量) と、Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>3</sub>OTBS (380.00 mg、0.872ミリモル、1.50当量) と、トルエン (3.5 mL、0.038ミリモル、0.07当量) と、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (134.28 mg、0.116ミリモル、0.2当量) を入れた。得られた溶液を油浴の中で110 °Cにて12時間攪拌した。次いでこの反応混合物を水でクエンチし、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を1つにまとめ、減圧下で濃縮した。残留

50

物を分取TLC (PE/EtOAc 1 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (130 mg、38.46%)。

工程3 : 2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成  
【化334】



10

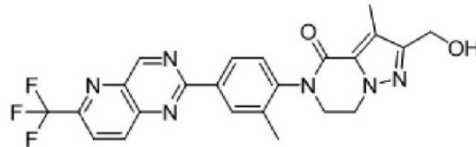
【0493】

8-mLの密封した試験管の中に、2-(((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (130 mg、0.223ミリモル、1当量) と、THF (2.5 mL) と、TBAF (175.29 mg、0.670ミリモル、3.00当量) を入れた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめ、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC (ヘキサン/EtOAc 1 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (51 mg、48.82%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>468.2 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO, ppm): 8.81 (d, 1H)、8.71 (d, 1H)、8.63 (d, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.27 (dd, 2H)、7.57 (d, 1H)、5.00 (t, 1H)、4.48 (dd, 4H)、4.30 (dt, 1H)、3.92-3.98 (m, 1H)、2.35 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)。

20

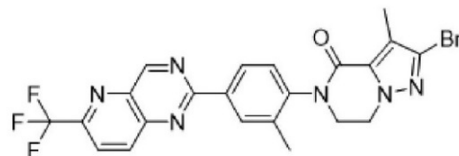
実施例88

2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリド-[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成  
【化335】



30

工程1 : 2-プロモ-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル]-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成  
【化336】



40

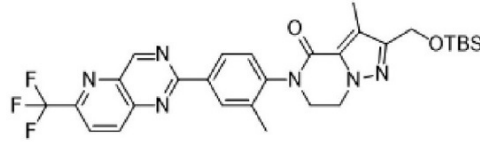
【0494】

実施例56、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物を得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

50

工程2：2-(((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化337】



10

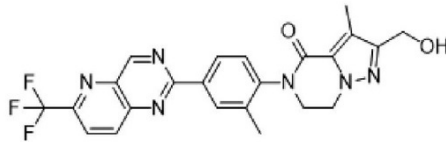
【0495】

実施例87、工程2に記載されているのと同様の手続きだが、2-ブromo-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ-[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに2-ブromo-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

工程3：2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリド-[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

20

【化338】



【0496】

実施例87、工程3に記載されているのと同様の手続きだが、2-(((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの代わりに2-(((t-ブチルジメチル-シリル)オキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が粗生成物として得られた。分取TLC (EtOAc) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 469.2; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9.81 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.57-8.60 (m, 2H)、8.14 (d, 1H)、7.40 (d, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.53 (t, 2H)、4.22-4.29 (m, 1H)、3.91-3.97 (m, 1H)、2.40-2.43 (d, 6H)。

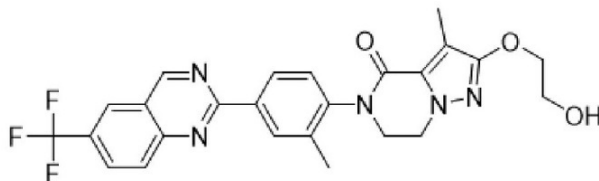
30

実施例89

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

40

【化339】



【0497】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある5-mLの密封した試験管の中に、2-ブromo-3-メチル-5-(2-メチル-4-(

50

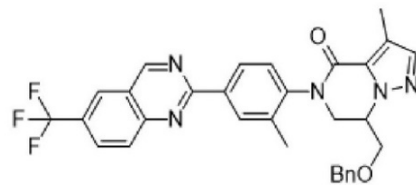


6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (200.00 mg, 0.387ミリモル、1.00当量) と、エタン-1,2-ジオール (3.00 mL) と、t-BuOLi (93.03 mg, 1.162ミリモル、3.00当量) と、Cu(OAc)<sub>2</sub> (14.07 mg, 0.077ミリモル、0.20当量) を入れた。この最終反応混合物に150 でマイクロ波を2時間照射した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめ、濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (41.8 mg, 21.69%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 498.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.11 (s, 3H)、2.34 (s, 3H)、3.70-3.72 (m, 2H)、3.73-3.75 (m, 1H)、4.18-4.35 (m, 5H)、4.83-4.86 (m, 1H)、7.56 (d, 1H)、8.29 (s, 2H)、8.50 (d, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、9.92 (s, 1H)。

10

#### 実施例90

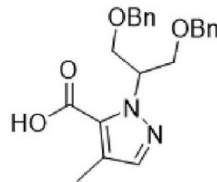
7-((ベンジルオキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成  
【化340】



20

工程1: 1-(1,3-ビス(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の合成

【化341】



30

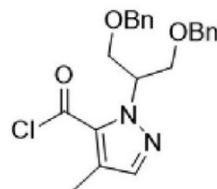
【0498】

実施例64、工程1と2に記載されているのと同様の手続きだが、4-ブromo-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの代わりに4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルを用い、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オールの代わりに1,3-ビス(ベンジルオキシ)プロパン-2-オールを用いることにより、粗生成物が得られた。酢酸エチル/石油エーテル (1:20) を用いてシリカゲルカラムによって精製すると、表題の化合物が淡い茶色の液体として得られた。

工程2: 1-(1,3-ビス(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの合成

40

【化342】

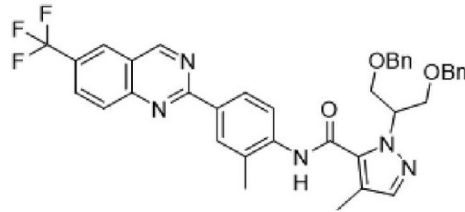


【0499】

50

実施例1、工程7に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに1-(1,3-ビス(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いることにより、表題の化合物が茶色の固形物として得られた。

工程3：1-(1,3-ビス(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)-4-メチル-N-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成【化343】



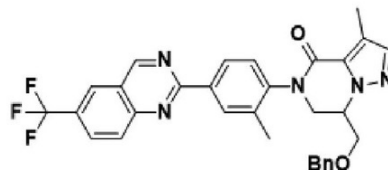
10

#### 【0500】

実施例1、工程8に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドの代わりに1-(1,3-ビス(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリドを用い、4-ブromo-2-メチルアニリンの代わりに2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]アニリンを用いることにより、粗生成物が得られた。この粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を用いて溶離させると、表題の化合物が茶色の固形物として得られた。

20

工程4：7-((ベンジルオキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成【化344】



30

#### 【0501】

実施例1、工程9~11に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの代わりに(1,3-ビス(ベンジルオキシ)プロパン-2-イル)-4-メチル-N-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを用いることにより、粗生成物が得られた。この粗生成物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 558.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.19-2.34 (m, 6H)、3.79-3.89 (m, 2H)、3.95-4.04 (m, 1H)、4.09-4.024 (m, 1H)、4.45-4.63 (m, 3H)、4.82-4.95 (m, 1H)、7.20-7.43 (m, 5H)、7.54 (s, 1H)、7.58 (d, 1H)、8.28 (t, 2H)、8.42-8.60 (m, 2H)、8.55 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

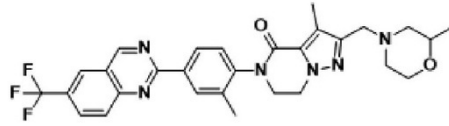
40

実施例91

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-((2-メチルモルホリノ)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

## 【化345】



## 【0502】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに2-メチルモルホリンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) によって精製した後、逆フラッシュクロマトグラフィによる精製 (カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配; 検出器、UV 254 nm) を実施すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 551.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.90 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.27 (m, 2H)、7.54 (d, 1H)、4.46 (d, 2H)、4.25-4.32 (m, 1H)、3.84-3.94 (m, 1H)、3.67-3.77 (m, 1H)、3.45 (s, 4H)、2.57-2.75 (m, 2H)、2.33 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、1.97-2.11 (m, 1H)、1.68-1.81 (m, 1H)、1.02 (d, 3H)。

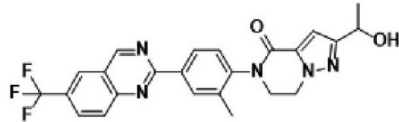
10

## 実施例92

2-(1-ヒドロキシエチル)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

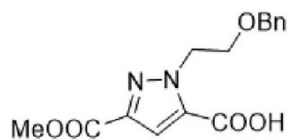
20

## 【化346】



工程1: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジエチルの合成  
【化347】

30



## 【0503】

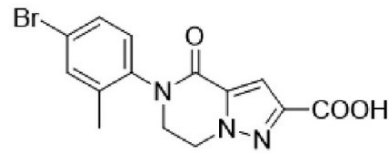
実施例64、工程1と2に記載されているのと同様の手続きだが、4-プロモ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルの代わりに1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジエチルを用いることにより、表題の化合物が黄色の固形物として得られた。

40

工程2: 5-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸の合成

50

## 【化348】



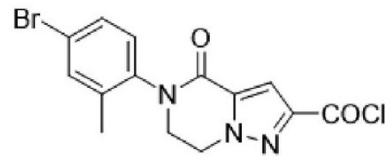
## 【0504】

実施例1、工程7～11に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いることにより、表題の化合物が黄色の固形物として得られた。

10

工程3：5-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボニルクロリドの合成

## 【化349】



20

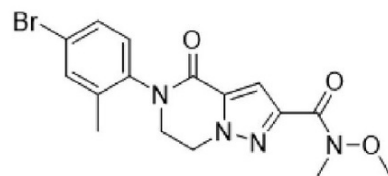
## 【0505】

実施例1、工程7に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに5-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸を用いることにより、表題の化合物が黄色の液体として得られた。

30

工程4：5-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-N-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミドの合成

## 【化350】



40

## 【0506】

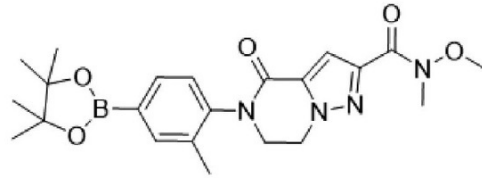
N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、5-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボニルクロリド(2.50 g、6.782ミリモル、1.00当量)と、Et<sub>3</sub>N(1.03 g、10.173ミリモル、1.50当量)と、DCM(50 ml)と、メトキシ(メチル)アミン(0.50 g、8.138ミリモル、1.20当量)を入れた。得られた溶液を0 で1時間攪拌した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール(80:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(1.3 g、48.74%)。

工程5：N-メトキシ-N-メチル-5-(2-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)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カ

50

## ルボキサミドの合成

## 【化351】



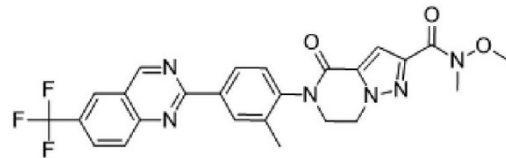
## 【0507】

実施例1、工程12に記載されているのと同様の手続きだが、7-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f]-[1,4]オキサゼピン-8(5H)-オンの代わりに5-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-N-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミドを用いることにより、粗生成物が得られた。酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いてシリカゲルカラムによって精製すると、表題の化合物が黄色の液体として得られた。

10

工程6：N-メトキシ-N-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミドの合成

## 【化352】



20

## 【0508】

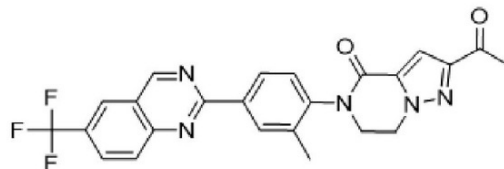
実施例49、工程2に記載されているのと同様の手続きだが、1-メチル-7-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼパンの代わりにN-メトキシ-N-メチル-5-(2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テ

30

トラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミドを用い、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>の代わりにK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いることにより、粗生成物が得られた。溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(2:1)を用いたシリカゲルカラムによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた。

工程7：2-アセチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化353】



40

## 【0509】

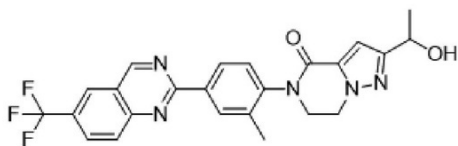
実施例58、工程4に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの代わりにN-メトキシ-N-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミドを用いることにより、粗生成物が得られた。ジクロロメタン/メタノール(30:1)を用いた分取TLCによって精製すると、表題の

50

化合物が黄色の固形物として得られた。

工程8：2-(1-ヒドロキシエチル)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化354】



10

【0510】

実施例79、工程2に記載されていると同様の手続きだが、5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルバルデヒドの代わりに2-アセチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。ジクロロメタン/メタノール(40:1)を用いた分取TLCによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

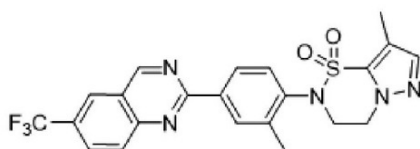
LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 468.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 1.40 (d, 3H)、2.64 (s, 3H)、3.97-3.98 (m, 1H)、4.25-4.35 (m, 1H)、4.51-4.55 (m, 2H)、4.76-4.78 (m, 1H)、5.20 (d, 1H)、6.76 (s, 1H)、7.57 (d, 1H)、8.28 (t, 2H)、8.50 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

20

実施例93

8-メチル-2-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]チアジアジン-1,1-ジオキシドの合成

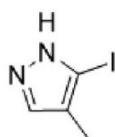
【化355】



30

工程1：5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾールの合成

【化356】



40

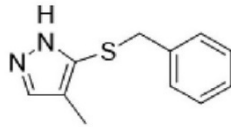
【0511】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある250-mLの三首丸底フラスコの中に、4-メチル-1H-ピラゾール(5.00 g、60.897ミリモル、1.00当量)と、DMF(100.00 mL)と、NIS(14.39 g、63.942ミリモル、1.05当量)を入れた。得られた溶液を25℃で1時間攪拌した後、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(4 g、31.58%)。

工程2：5-(ベンジルチオ)-4-メチル-1H-ピラゾールの合成

50

## 【化357】



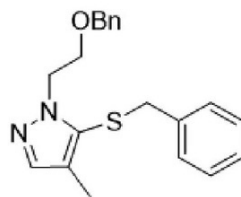
## 【0512】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、5-ヨード-4-メチル-1H-ピラゾール (2.00 g、9.615ミリモル、1.00当量) と、CuSO<sub>4</sub> (3.07 g、19.231ミリモル、2.00当量) と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.66 g、19.231ミリモル、2.00当量) と、DMF (50.00 mL) (2.37 g、19.231ミリモル、2.00当量) と、ピコリン酸 (5.96 g、48.076ミリモル、5.00当量) を入れた。得られた溶液を110 で12時間撹拌した。次いで水の添加によってこの反応物をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離して濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、ジクロロメタン/メタノール (50:1) を用いると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた (2.5 g、127.27%)。

10

工程3: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-5-(ベンジルチオ)-4-メチル-1H-ピラゾールの合成

## 【化358】



20

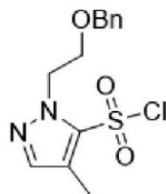
## 【0513】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、5-(ベンジルチオ)-4-メチル-1H-ピラゾール (2.30 g、11.259ミリモル、1.00当量) と、2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール (3.43 g、22.517ミリモル、2.00当量) と、DIAD (4.55 g、22.517ミリモル、2.00当量) と、THF (50.00 mL) と、PPh<sub>3</sub> (5.91 g、22.517ミリモル、2.00当量) を入れた。得られた溶液を0 で1時間撹拌した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:50) を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の液体として得られた (1.2 g、31.49%)。

30

工程4: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリドの合成

## 【化359】



40

## 【0514】

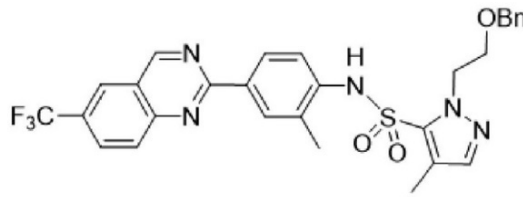
N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-5-(ベンジルチオ)-4-メチル-1H-ピラゾール (1.20 g、3.545ミリモル、1.00当量) と、MeCN (40.00 mL) と、AcOH (0.50 mL) と、H<sub>2</sub>O (1.00 mL) と、DCDMH (1.39 g、7.091ミリモル、2.00当量) を入れた。得られた溶液を25 で12時間撹拌した後、濃縮すると、表題の化合物が黄色の液体として得られた (2.5 g、116.88%)。

工程5: 1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-N-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル

50

## )-キナゾリン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-スルホンアミドの合成

【化360】



【0515】

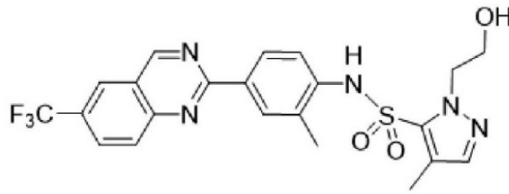
10

N<sub>2</sub>雰囲気下にある100-mLの三首丸底フラスコの中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホンクロリド(2.50 g、7.942ミリモル、1.00当量)と、2-メチル-4-[6-(トリフェニルメチル)キナゾリン-2-イル]アニリン(3.61 g、11.913ミリモル、1.50当量)と、ピリジン(50.00 mL)を入れた。得られた溶液を25 で12時間攪拌した後、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(200 mg、4.33%)。

工程6：1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-スルホンアミドの合成

【化361】

20



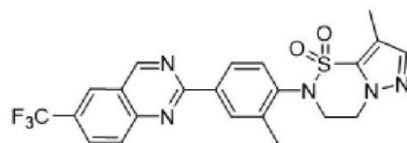
【0516】

窒素雰囲気下でパージして窒素雰囲気下に維持した8-mLの密封した試験管の中に、1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-メチル-N-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-スルホンアミド(190.00 mg、0.327ミリモル、1.00当量)と、DCM(5.00 mL)と、BCl<sub>3</sub>(1 M)(0.33 mL)を入れた。得られた溶液を0 で1時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離して濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた(100 mg、62.28%)。

30

工程7：8-メチル-2-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[1,5-e][1,2,5]チアジアジン-1,1-ジオキシドの合成

【化362】



40

【0517】

窒素雰囲気下にある20-mLの密封した試験管の中に、1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-N-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-スルホンアミド(90.00 mg、0.183ミリモル、1.00当量)と、THF(9.00 mL)と、PPh<sub>3</sub>(96.06 mg、0.366ミリモル、2.00当量)と、DIAD(74.06 mg、0.366ミリモル、2.00当量)を入れた。得られた溶液を0 で1時間攪拌した後、濃縮した。残留物

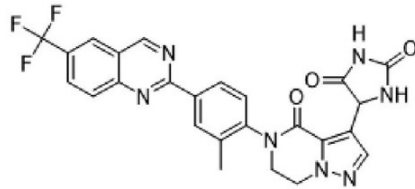
50



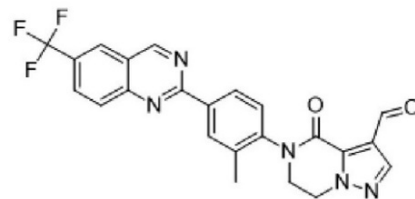
を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(30:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(44.2 mg、50.98%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 474.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.25 (s, 3H)、2.66 (s, 3H)、4.18-4.21 (m, 1H)、4.35-4.50 (m, 3H)、7.24 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、8.27 (t, 1H)、8.42 (d, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、9.90 (s, 1H)。

#### 実施例94

5-(5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成  
【化363】



工程1: 5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルバルデヒドの合成  
【化364】

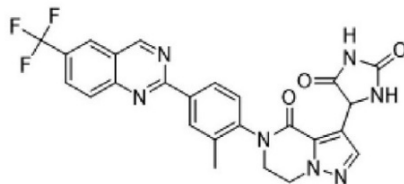


#### 【0518】

実施例58、工程1~3に記載されているのと同様の手続きだが、2-ブロモ-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル]フェニル]-3H,3aH,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オンの代わりに3-ブロモ-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いてシリカゲルカラムによって精製すると、表題の化合物が黄色の固形物として得られた。

工程2: 5-(5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成

#### 【化365】



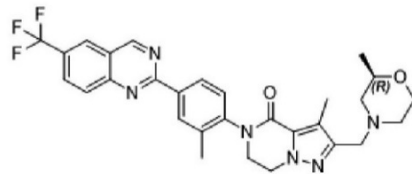
#### 【0519】

N<sub>2</sub>雰囲気下にある8-mLの密封した試験管の中に、5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルバルデヒド(100 mg、0.229ミリモル、1当量)と、KCN(29.78 mg、0.457ミリモル、2当量)と、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(131.81 mg、1.372ミリモル、6当量)と、Et

OH (50%) (2 mL)を入れた。得られた溶液を60 で6時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub>でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、クロロホルム/メタノール(10:1)を用いると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(16.9 mg, 14.18%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.34 (d, 3H)、3.90-4.10 (m, 1H)、4.20-4.40 (m, 1H)、4.53-4.68 (m, 2H)、5.52 (d, 1H)、7.58 (t, 1H)、7.68 (d, 1H)、8.09 (s, 1H)、8.28 (t, 2H)、8.50 (d, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)、10.71 (s, 1H)。

#### 実施例95

(R)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-((2-メチルモルホリノ)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成【化366】

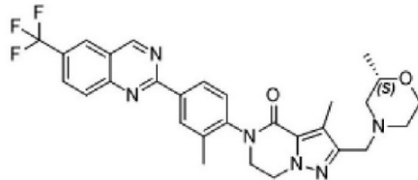


#### 【0520】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに(2R)-2-メチルモルホリンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 551.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.29 (t, 2H)、7.54-7.56 (d, 1H)、4.50 (bs, 2H)、4.26-4.33 (m, 1H)、3.90-3.93 (m, 1H)、3.74 (bs, 1H)、3.48 (bs, 4H)、2.67-2.77 (m, 2H)、2.35 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、1.99-2.07 (bs, 1H)、1.76-1.82 (bs, 1H)、1.05 (d, 3H)。

#### 実施例96

(S)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-((2-メチルモルホリノ)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成【化367】



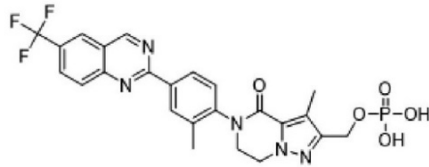
#### 【0521】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに(2S)-2-メチルモルホリンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 551.4; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.90 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.50 (m, 2H)、8.28 (s, 2H)、7.54 (d, 1H)、4.49 (t, 2H)、4.28-4.32 (m, 1H)、3.89-3.93 (m, 1H)、3.74 (d, 1H)、3.46 (s, 4H)、2.68 (d, 2H)、2.35 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、2.06 (t, 1H)、1.76 (t, 1H)、1.04 (d, 3H)。

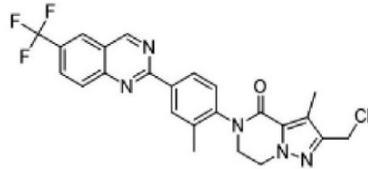
#### 実施例97

リン酸二水素(3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェ

ニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチルの合成  
【化368】



工程1：2-(クロロメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成  
【化369】

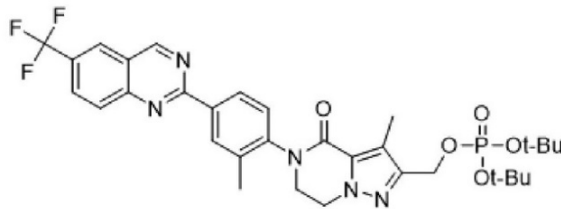


【0522】

8 mLのバイアルの中で2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (170.00 mg、0.364 ミリモル、1.00 当量) とTEA (110.40 mg、1.091 ミリモル、3 eq) をDCM (5 mL) の中に入れた溶液 / 混合物を撹拌している中に、MsCl (124.98 mg、1.091 ミリモル、3.00 当量) を一滴ずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にてRTで一晩撹拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (4 × 20 mL) で抽出した。EA相を真空下で濃縮した。残留物を分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 50 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (50 mg、96.2%)。

工程2：リン酸ジ-t-ブチル((3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル)の合成

【化370】



【0523】

20 mLのバイアルの中で2-(クロロメチル)-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オン (220.00 mg、0.453 ミリモル、1.00 当量) をDMF (8.00 mL) に溶かした溶液を撹拌している中に、リン酸ジ-t-ブチルカリウム (1124.22 mg、4.528 ミリモル、10.00 当量) を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて50 で3日間撹拌した。得られた混合物を水 (30 mL) で希釈した。水層をEtOAc (4 × 30 mL) で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 120 : 1) によって精製すると、リン酸ジ-t-ブチル(3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-4-オキソ-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチ

10

20

30

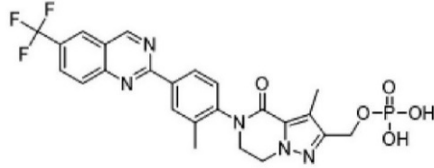
40

50

ルが白色の固形物として得られた (150 mg、50.22%)。

工程3：リン酸二水素(3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチルの合成

【化371】



10

【0524】

8 mLのバイアルの中でリン酸ジ-t-ブチル(3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-4-オキソ-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル(140.00 mg、0.212ミリモル、1当量)をDCM(4.00 mL)に溶かした溶液を攪拌している中に、TFA(2.00 mL)を0 で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)で希釈した後、減圧下で濃縮した。得られた混合物をDMF(4 mL)で希釈した後、減圧下で濃縮した。残留物を逆フラッシュクロマトグラフィにより以下の条件(C18シリカゲル; 移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配; 検出器、UV 254 nm)で精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(31.1 mg)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 548.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.90 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.55 (s, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.28 (t, 1H)、7.55 (d, 1H)、4.85 (d, 2H)、4.52 (t, 2H)、4.27-4.34 (m, 1H)、3.91-3.94 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)。

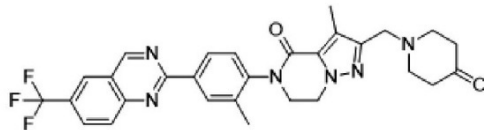
20

実施例98

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-((4-オキソピペリジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

30

【化372】



【0525】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりにピペリジン-4-オンヒドロクロリドを用いることにより、粗生成物が得られた。逆フラッシュクロマトグラフィによって精製すると(条件: カラム、c18シリカゲル; 移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配; 検出器、UV 254 nm)、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

40

LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 549.4; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.90 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.49-8.55 (m, 2H)、8.28 (s, 2H)、7.55 (d, 1H)、4.49 (s, 2H)、4.29 (s, 1H)、3.92 (s, 1H)、3.62 (s, 2H)、2.72 (s, 4H)、2.30-2.50 (m, 10H)。

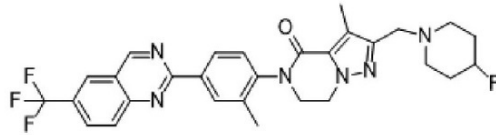
実施例99

2-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

50

の合成

【化 3 7 3】



【 0 5 2 6 】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに4-フルオロピペリジンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 553.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、8.29 (m, 2H)、7.56 (d, 1H)、4.47-4.51 (m, 3H)、4.28-4.32 (m, 1H)、3.89-3.93 (m, 1H)、3.48 (bs, 2H)、2.50-2.51 (s, 2H)、2.26-2.34 (m, 8H)、1.60-1.88 (m, 4H)。

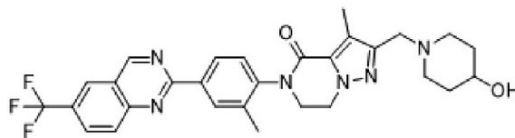
10

実施例100

2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

20

【化 3 7 4】



【 0 5 2 7 】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いることにより、粗生成物が得られた。この粗生成物を逆フラッシュクロマトグラフィ (条件: カラムC18シリカゲル; 移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配; 検出器、UV 254 nm) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。

30

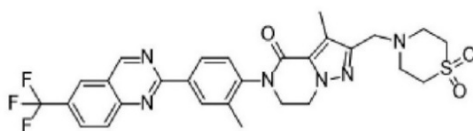
LC-MS:(ES, m/z):[M+H]<sup>+</sup> 551.4; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.48 (d, 1H) (d, 1H)、8.29 (t, 2H)、7.55 (d, 1H)、4.55 (s, 1H)、4.47-4.50 (m, 2H)、4.26-4.33 (m, 1H)、3.90-3.93 (m, 1H)、3.43 (s, 3H)、2.64-2.72 (m, 2H)、2.35 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.05 (s, 2H)、1.71 (d, 2H)、1.36 (d, 2H)。

実施例101

2-((1,1-ジオキソドチオモルホリン)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

40

【化 3 7 5】



【 0 5 2 8 】

50

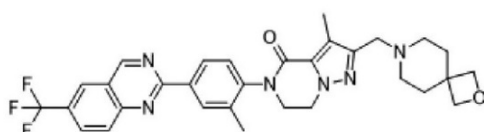
8 mLのバイアルの中に、3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル]フェニル]-4-オキソ-4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (50.00 mg、0.107ミリモル、1.00当量)とTHF (1.00 mL)を室温で添加した。チオモルホリン-1,1-ジオン (72.61 mg、0.537ミリモル、5.00当量)を室温で添加し、得られた混合物を一晩撹拌した。上述の混合物に酢酸 (0.01 mL)を室温で添加し、NaBH<sub>3</sub>CN (13.50 mg、0.215ミリモル、2当量)を0 で添加した。残留物を分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (20.7 mg、16.48%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 585.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.92 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、8.29 (t, 2H)、7.56 (d, 1H)、4.49-4.53 (m, 3H)、4.28-4.32 (m, 1H)、3.89-3.93 (m, 2H)、3.10-3.12 (m, 4H)、2.93 (s, 4H)、2.36 (m, 3H)、2.29 (m, 3H)、2.08 (m, 1H)。

10

#### 実施例102

2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

#### 【化376】



20

#### 【0529】

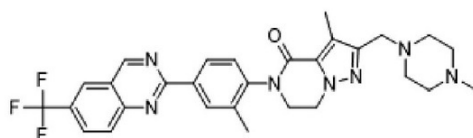
実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンを用いることにより、粗生成物が得られた。逆フラッシュクロマトグラフィ (条件: カラム、C18シリカゲル; 移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配; 検出器、UV 254 nm)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 577.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 9.59 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.58 (d, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.23 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)、4.54 (t, 2H)、4.44 (s, 4H)、4.26 (m, 1H)、3.55 (s, 2H)、2.45 (s, 9H)、1.95 (s, 4H)、1.65 (s, 2H)。

30

#### 実施例103

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-((4-メチル-ピペラジン-1-イル)メチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

#### 【化377】



40

#### 【0530】

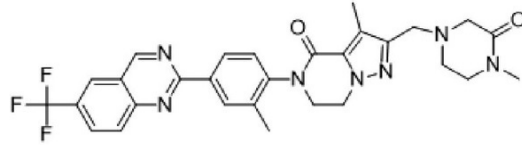
実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに1-メチルピペラジンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 550 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.28 (t, 2H)、7.56 (d, 1H)、4.48 (t, 2H)、4.28-4.32 (m, 1H)、3.88-3.92 (m, 1H)、3.45 (s, 2H)、3.32-3.34 (s, 1H)、2.34 (s, 7H)、2.30 (s, 6H)、2.25 (s, 3H)。

50

## 実施例104

3-メチル-2-((4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化378】



10

【0531】

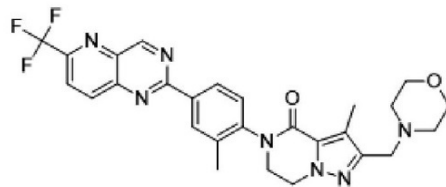
実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに1-メチルピペラジン-2-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 564.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91(s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.29 (t, 2H)、7.56 (d, 1H)、4.50-4.51 (m, 2H)、4.27-4.36 (m, 1H)、3.90-3.94 (m, 1H)、3.58-3.62 (m, 2H)、3.28-3.35 (d, 2H)、3.05 (s, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.82 (s, 1H)、2.50 (s, 1H)、2.35 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)。

20

## 実施例105

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

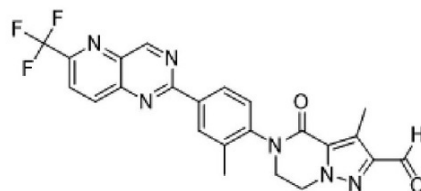
【化379】



30

工程1：3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの合成

【化380】



40

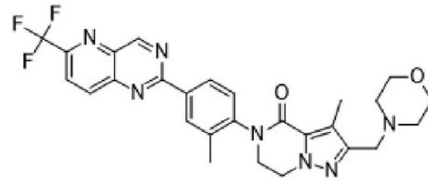
【0532】

実施例58、工程1～3に記載されているのと同様の手続きだが、2-ブromo-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル]フェニル]-3H,3aH,4H,5H,6H,7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オンの代わりに2-ブromo-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 60 : 1) によって精製すると、表題の化合物が固形物として得られた。

50

工程2：3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化381】



10

【0533】

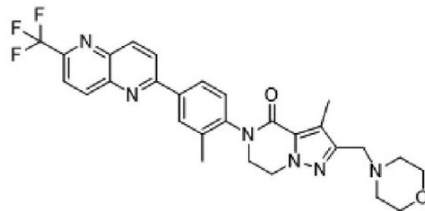
実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの代わりに3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドを用いることにより、粗生成物が得られた。逆フラッシュクロマトグラフィ（条件：カラム、C18シリカゲル；移動相、MeOHを含む水、10分間かけて10%から50%への勾配；検出器、UV 254 nm）によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 538.4; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.97 (s, 1H)、8.82 (d, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.50 (t, 2H)、7.58 (d, 1H)、4.50 (t, 2H)、4.27-4.32 (m, 1H)、3.90-3.93 (m, 1H)、3.56 (t, 4H)、3.34 (s, 2H)、2.31-2.39 (m, 4H)、2.26 (s, 3H)。

20

実施例106

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

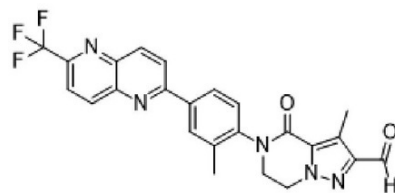
【化382】



30

工程1：3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの合成

【化383】



40

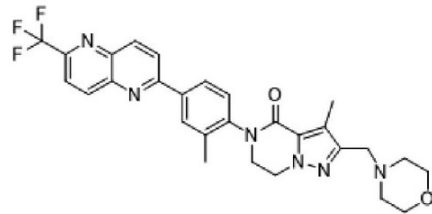
【0534】

実施例58、工程1～3に記載されているのと同様の手続きだが、2-ブロモ-3-メチル-5-[2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル]フェニル]-3H,3aH,4H,5H,6H,

50



7H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-オンの代わりに2-ブromo-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、表題の化合物が白色の固形物として得られた。工程2：3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成【化384】



10

### 【0535】

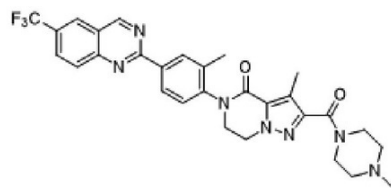
実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドの代わりに3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-1,5-ナフチリジン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒドを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (C H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 537 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.80 (d, 1H)、8.69 (d, 1H)、8.62 (d, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.24-8.27 (m, 2H)、7.55 (s, 1H)、4.47-4.51 (m, 2H)、4.28-4.32 (m, 1H)、3.88-3.92 (m, 1H)、3.31-3.57 (m, 6H)、2.08-2.52 (m, 10H)。

20

### 実施例107

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成【化385】

30



### 【0536】

実施例62、工程1に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりにを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 564.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、8.26 (t, 2H)、7.56 (d, 1H)、4.56-4.59 (m, 2H)、4.31-4.38 (m, 1H)、3.93-3.98 (m, 1H)、3.62-3.65 (m, 4H)、2.45-2.50 (m, 7H)、2.36 (s, 3H)、2.23 (s, 3H)。

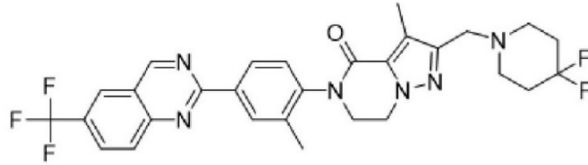
40

### 実施例108

2-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

50

## 【化386】



## 【0537】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに4,4-ジフルオロピペリジンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40 : 1) によって精製すると、表題の化合物が白色の化合物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M-H]<sup>+</sup> 571.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.28 (t, 1H)、7.55 (d, 1H)、4.49 (t, 2H)、4.30-4.34 (m, 1H)、4.25-4.28 (m, 1H)、3.88-3.94 (m, 1H)、3.55 (s, 1H)、3.31-3.33 (s, 4H)、2.35 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、1.90-1.99 (m, 4H)。

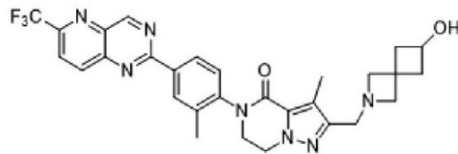
10

## 実施例109

2-((6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

## 【化387】

20



## 【0538】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール (182.35 mg, 1.611ミリモル、5当量) を用いることにより、粗生成物が得られた。分取HPLCによって以下の条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (0.05% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O)、移動相B: ACN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 7分間かけて41%Bから56%Bへ; 254; 220 nm; RT: 6.25分) で精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 563.4 ; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、8.30 (t, 2H)、7.55 (d, 1H)、4.94 (d, 1H)、4.47 (t, 2H)、4.26-4.31 (m, 1H)、3.88-3.94 (m, 2H)、3.46 (s, 2H)、3.11 (s, 2H)、3.07 (s, 2H)、2.28-2.32 (m, 5H)、2.22 (s, 3H)、1.87 (t, 2H)。

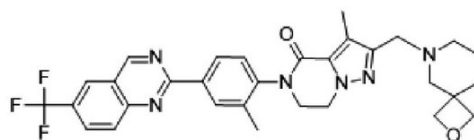
30

## 実施例110

2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

40

## 【化388】



## 【0539】

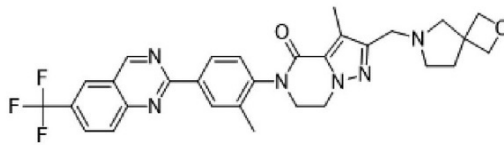
50

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに2-オキサ-6-アザスピロ[3.5]ノナンシュウ酸を用いることにより、粗生成物が得られた。分取HPLC (条件: (2#SHIMADZU (HPLC-01)): カラム、XBridge Prep OBD C18カラム、19×250mm、5 μm; 移動相、(7分間かけて60%相Bから70%まで); 検出器、UV) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 577.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 1.40 (s, 2H)、1.61 (s, 2H)、2.25-2.35 (m, 8H)、2.49 (s, 2H)、3.47 (s, 2H)、3.88-3.92 (m, 1H)、4.16-4.34 (m, 5H)、4.48 (s, 2H)、7.55 (d, 1H)、8.27 (s, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、9.89 (s, 1H)。

#### 実施例111

2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化389】



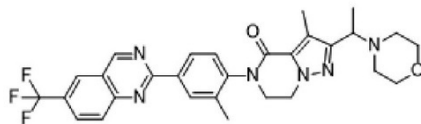
【0540】

実施例61に記載されているのと同様の手続きだが、モルホリンの代わりに2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンを用いることにより、粗生成物が得られた。分取TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1) によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 563.4; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.91 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、8.28 (t, 2H)、7.57 (d, 1H)、4.47-4.65 (m, 6H)、4.29-4.36 (m, 1H)、4.05 (s, 1H)、3.92-3.97 (m, 2H)、3.44-3.47 (s, 2H)、3.16-3.18 (s, 1H)、2.35-2.51 (m, 8H)、1.55 (s, 1H)。

#### 実施例112

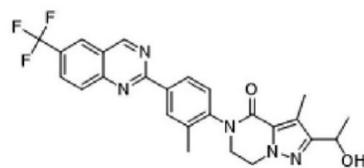
3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(1-モルホリノエチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化390】



工程1: 2-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化391】



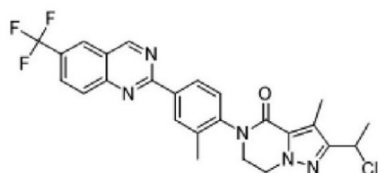
【0541】

N<sub>2</sub>雰囲気下でパージした8-mLのバイアルの中に、3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (100.00 mg、0.215ミリモル、1.00当量) とTHF (1.00 mL、12.343ミリモル、57.45当量) を入れた。CH<sub>3</sub>MgBr (128.10 mg、1.074ミリモル、当量) を0 で添加し、得られた溶液を0 で3時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチした後、生成物をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (60 mg、58.00%)。

工程2: 2-(1-クロロエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

10

【化392】



【0542】

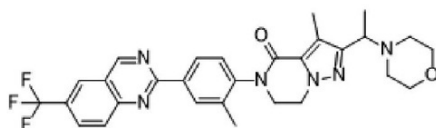
N<sub>2</sub>雰囲気下でパージした8-mLのバイアルの中に、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (60.00 mg、0.125ミリモル、1.00当量) と、DCM (1.00 mL、15.730ミリモル、126.23当量) と、Et<sub>3</sub>N (25.22 mg、0.249ミリモル、2.00当量) を入れた。MsCl (21.41 mg、0.187ミリモル、1.50当量) を0 で添加し、得られた溶液を0 で2時間攪拌した。次いで反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機物を真空中で除去し、残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:2) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (50 mg、80.26%)。

20

工程3: 3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-2-(1-モルホリノエチル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

30

【化393】



【0543】

8-mLのバイアルの中に、2-(1-クロロエチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (50.00 mg、0.100ミリモル、1.00当量) と、モルホリン (13.07 mg、0.150ミリモル、1.50当量) と、アセトン (1.00 mL、13.602ミリモル、136.00当量) と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41.47 mg、0.300ミリモル、3.00当量) と、KI (33.21 mg、0.200ミリモル、2.00当量) を入れた。得られた溶液を25 で攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。残留物を分取TLCに適用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた (6.9 mg、12.53%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 551.4; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):

40

1.25 (s, 3H)、1.41-1.52 (m, 2H)、2.45-2.80 (m, 8H)、3.67-3.98 (m, 6H)、4.23-4.31 (m, 1H)、4.51-4.54 (m, 2H)、7.39 (dd, 1H)、8.09 (d, 1H)、8.22 (d, 1

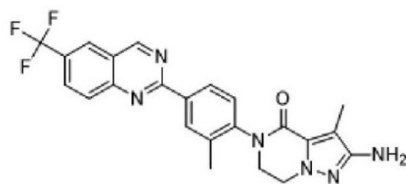
50

H)、8.24 (s, 2H)、8.57 (d, 1H)、8.63 (s, 1H)、9.68 (s, 1H)。

#### 実施例113

2-アミノ-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化394】



10

#### 【0544】

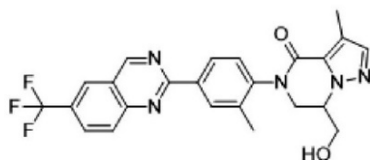
窒素雰囲気下にある50-mLの丸底フラスコの中に、2-ブロモ-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(200.00 mg、0.387ミリモル、1.00当量)と、ジフェニルメタンイミン(210.61 mg、1.162ミリモル、3.00当量)と、トルエン(5.00 mL、46.995ミリモル、121.32当量)と、t-BuONa(74.45 mg、0.775ミリモル、2.00当量)と、Xphos(73.86 mg、0.155ミリモル、0.40当量)と、Pd(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>(80.18 mg、0.077ミリモル、0.20当量)を入れた。得られた溶液を100 で一晚攪拌した。次いでTHF(2 mL)とHOAc(2 mL)を添加し、得られた溶液を25 で一晚攪拌した。水でクエンチした後、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を1つにまとめ、濃縮した。残留物を分取TLCに適用し、ジクロロメタン/メタノール(30:1)を用いて溶離させると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(90 mg、51.35%)。LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 453.3; <sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.08 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、3.82-3.88 (m, 1H)、4.25 (s, 3H)、4.82 (s, 2H)、7.53 (d, 1H)、8.29 (t, 2H)、8.48 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)。

20

#### 実施例114

7-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化395】



30

#### 【0545】

実施例1、工程9に記載されているのと同様の手続きだが、4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの代わりに7-((ベンジルオキシ)メチル)-3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンを用いることにより、粗生成物が得られた。ジクロロメタン/メタノール(50:1)を用いて分取TLCによって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた。LCMS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 468.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.26 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、3.77-3.79 (m, 1H)、3.89-3.93 (m, 1H)、4.15 (s, 1H)、4.37-4.62 (m, 2H)、5.19-5.31 (m, 1H)、7.51-7.59 (m, 2H)、8.27 (t, 2H)、8.49 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、9.87-9.91 (s, 1H)。

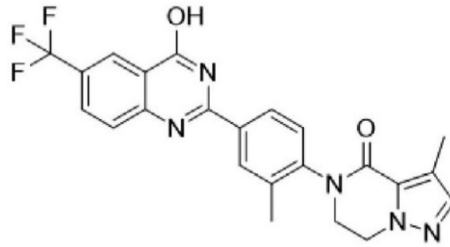
40

#### 実施例115

50

5-(4-(4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-3-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オンの合成

【化396】



10

【0546】

3-メチル-5-(2-メチル-4-(6-(トリフェニルメチル)キナゾリン-2-イル)フェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(100.00 mg、0.230 ミリモル、1.00 当量)をHCl(1 M)(5.00 mL)の中に入れた混合物を攪拌している中に、KMnO<sub>4</sub>(90.00 mg、0.570 ミリモル、2.50 当量)を窒素雰囲気下で複数回に分けて添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて100 で一晩攪拌した。この混合物を放置して室温まで冷却した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)で中和してpH 7にした。得られた混合物をEtOAcで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(PE/EtOAc 5:1)によって精製すると、表題の化合物が白色の固形物として得られた(10 mg)。LC-MS: ES, m/z: [M+H]<sup>+</sup> 454.3; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 2.26 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)、3.87-3.92(m, 1H)、4.28-4.30 (m, 1H)、4.50-4.54 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.96-7.98 (m, 2H)、8.08-8.20 (m, 3H)、8.41 (s, 1H)。

20

生物での実施例

【0547】

HEPG2細胞とHEPA1C1C7細胞を、熱で不活化した10%FBSを補足した、ヌクレオシドなしのMEMと MEMの中にそれぞれ維持した。Signal XREルシフェラーゼレポータ(Qiagen社)レンチウイルス粒子を製造者のプロトコルに従って両方の細胞系に遺伝子導入することにより、安定に組み込まれたDRE-ルシフェラーゼ細胞系を生成させた。両方の細胞系について、安定に組み込まれたレポータ細胞系を2 μg/mLのピューロマイシンの存在下で選択した。安定に組み込まれた細胞系プールを選択した後、96ウエルのプレートの中で限界希釈によってクローン細胞系を単離した。転写アッセイを、HEPG2細胞と HEPA1C1C7 DRE-Luc細胞のそれぞれについて、250,000細胞/mLまたは100,000細胞/mLの密度にした100 μLの細胞を、96ウエルの細胞培養プレートの中の熱で不活化した0.5%のFBSを補足したOptiMEMに播種し、一晩付着させることによって実施した。モジュレータアッセイに関しては、化合物を、D300e Digital Dispenser(Tecan社)を用いて半対数の用量-応答に従って添加した後、ピヒクル(DMSO)で規格化した。化合物を添加した直後に10 μLの2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン(TCDD)を細胞に添加し、HEPG2細胞とHEPA1C1C7 DRE-Luc細胞のそれぞれについて最終濃度を3 nMまたは0.3 nMにした。24時間インキュベートした後、培地を除去し、細胞を25 μLのReporter Lysis Buffer(Promega社)の中で溶解させた。50 μLのルシフェラーゼアッセイ試薬(Promega社)を添加した直後にホタルルシフェラーゼの活性を測定した。各点での最大活性の%は、以下の式:  $(RLU_{\text{sample}} - RLU_{\text{vehicle-TCDD}}) / (RLU_{\text{vehicle+TCDD}} - RLU_{\text{vehicle-TCDD}}) \times 100$ を用いて求めた。各化合物についての相対的IC<sub>50</sub>(個々の用量-応答曲線の頂部プラトーと底部プラトーの間のTCDD誘導応答を半分にするのに必要な化合物の濃度と定義される)は、Prism 7(GraphPad Software社)を用いて求めた。

30

40

50

【表 1】

(+)  $IC_{50} = 10 \mu M \sim 1 \mu M$ ; (++)  $IC_{50} = 1 \mu M \sim 500 \text{ nM}$ ; (+++)  $IC_{50} = 500 \text{ nM} \sim 200 \text{ nM}$ ; (++++)  $IC_{50} < 200 \text{ nM}$

実施例の 番号	$IC_{50}$ hAhR (ア ンタゴニスト モード)	実施例の 番号	$IC_{50}$ hAhR (ア ンタゴニストモ ード)	実施例の 番号	$IC_{50}$ hAhR (ア ンタゴニストモ ード)
001	++++	041		081	++++
002	++++	042	+++	082	++++
003	+++	043	+	083	++++
004	++++	044	++++	084	++++
005	++++	045	++++	085	++++
006	++++	046	++++	086	++++
007	++++	047	++++	087	++++
008	++++	048	++++	088	++++
009	++++	049	++++	089	++++
010	+	050	++++	090	++++
011	++++	051	+++	091	++++
012	++	052	++	092	++++
013	++++	053	+++	093	++++
014	++++	054	+++	094	++++
015	++++	055	+++	095	++++
016	++++	056	++++	096	++++
017	++++	057	++++	097	++++
018	+++	058	++++	098	++++
019	++++	059	++++	099	++++
020	++++	060	+++	100	++++
021	++++	061	++++	101	++++
022	++++	062	++++	102	++++
023	+	063	++++	103	++++
024	++++	064	++++	104	++++
025	++++	065	++	105	++++
026	++++	066	++++	106	++++
027	++++	067	++++	107	++++
028	++++	068	++++	108	++++
029	++++	069		109	++++
030	++++	070	++++	110	++++
031	++++	071	++	111	++++
032	+	072	+	112	++++
033	++++	073	+	113	++++
034	+++	074	+	114	++++
035	++++	075	+	i	
036	++++	076	+		
037	++++	077	+		
038	++++	078	+		
039		079	++++		
040	+	080	++++		

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

		F I	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	C 0 7 D	513/04
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	31/553(2006.01)	A 6 1 K	45/00 1 0 1
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/553
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/4375(2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/4375
A 6 1 K	31/549(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/541(2006.01)	A 6 1 K	31/549
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 K	31/675(2006.01)	A 6 1 K	31/4985
		A 6 1 K	31/675
		C 0 7 D	487/04 1 4 1

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 ムザファル アラム

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ, ショアライン コート  
7 0 0 0 , スイート 3 5 0

(72)発明者 ヒラリー プレイク ベック

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ, ショアライン コート  
7 0 0 0 , スイート 3 5 0

(72)発明者 マイケル パトリック ディロン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ, ショアライン コート  
7 0 0 0 , スイート 3 5 0

(72)発明者 マルコス ゴンザレスーロペス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ, ショアライン コート  
7 0 0 0 , スイート 3 5 0

(72)発明者 ジェイムズ クリフォード サットン, ジュニア

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0 , サウス サンフランシスコ, ショアライン コート  
7 0 0 0 , スイート 3 5 0

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 2 0 5 6 1 ( J P , A )

特表 2 0 1 3 - 5 4 3 5 0 4 ( J P , A )

特表 2 0 1 1 - 5 2 1 9 5 8 ( J P , A )

Neunhoeffler, Otto; Ulrich, Henri , Synthesis and fluorescence of quinoline-substituted 1,3,5  
-triphenylpyrazolines , Chemische Berichte , 1955年 , 88 , 1123-33

REGISTRY ( STN ) [ online ] , 2008年 , CAS 登録番号 : 1052645-43-8

REGISTRY ( STN ) [ online ] , 2018年 , CAS 登録番号 : 1052645-43-8他計 6 5 化合物

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 /

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )