

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7562256号
(P7562256)

(45)発行日 令和6年10月7日(2024.10.7)

(24)登録日 令和6年9月27日(2024.9.27)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 3
A 6 1 K 31/4375(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 2
A 6 1 K 31/4418(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 6
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/472(2006.01)	A 6 1 K 31/4418
請求項の数 3 (全222頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2019-508936(P2019-508936)	(73)特許権者	519048883 パデュー リサーチ ファウンデーション アメリカ合衆国 47906 インディア ナ、ウエスト ラファイエット、ニュー マン ロード 1801
(86)(22)出願日	平成29年8月15日(2017.8.15)	(74)代理人	110000855 弁理士法人浅村特許事務所
(65)公表番号	特表2019-527725(P2019-527725 A)	(72)発明者	シンティム、ハーマン オー、 アメリカ合衆国、インディアナ、ウエス ト ラファイエット、グレイブヴァイン コート 15
(43)公表日	令和1年10月3日(2019.10.3)	合議体	
(86)国際出願番号	PCT/US2017/046843	審判長	瀬良 聡機
(87)国際公開番号	WO2018/035072	審判官	小石 真弓
(87)国際公開日	平成30年2月22日(2018.2.22)	審判官	富永 保
審査請求日	令和2年8月3日(2020.8.3)		
審判番号	不服2022-14918(P2022-14918/J 1)		
審判請求日	令和4年9月21日(2022.9.21)		
(31)優先権主張番号	62/375,154		
(32)優先日	平成28年8月15日(2016.8.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関			
	最終頁に続く		最終頁に続く

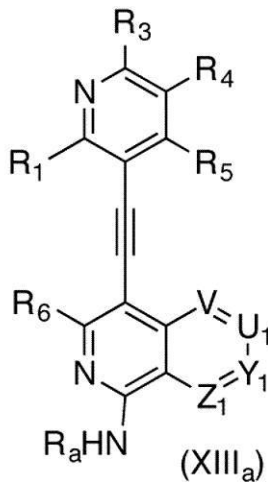
(54)【発明の名称】 4位置換アミノイソキノリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(XIIIa)の化合物:

【化1】



(式中、

V、U₁、およびY₁はCHであり；
 Z₁はNであり；
 R₁は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；
 R₄は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリーールまたはヘテロアリーールであり；
 R₃およびR₅はHであり；
 R₆はHであり；
 R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、

10

H、OH、
 アルキル、-(CH₂)_p-T、-アリーール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-アリーール-T、-ヘテロアリーール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-ヘテロアリーール-Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OR_c、SR_c、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bおよびSO₂NR_aR_bにより任意に置換され；

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cおよび(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

20

Tは、NR_aR_b、OR_c、SR_c、O-(CH₂)_q-NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

式(XIIIa)に直接図示されるR_aはHであり、他のR_a、R_b、R_cおよびR_dはそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、-(CH₂)_q-シクロアルキル、-(CH)_q-ヘテロシクロアルキル、-(CH₂)_q-アリーール、-(CH)_q-ヘテロアリーール、-(CO)-アルキル、-(CO)-シクロアルキルまたは-(CO)-ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OH、O - アルキル、SH、S - アルキル、NH₂、NH(アルキル)およびN(アルキル)₂からなる群により任意に置換され；かつ

30

pおよびqはそれぞれが独立して、0~5である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

【請求項2】

40

R₄が(CO)NR_mR_nであり；

R_mがHであり；

R_nが-アリーール-(CH₂)_p-Tであり；

前記アリーールが3 - トリフルオロメチルフェニルであり；

Tがヘテロシクロアルキルであり；

前記ヘテロシクロアルキルがN' - メチル - ピペラジニルであり；及び

pが1である、

請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

【請求項3】

50

請求項 1 又は 2 に記載される化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体と、医薬的に許容され得るキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、米国仮出願第 62 / 461 , 295 号 (2017 年 2 月 21 日出願) および米国仮出願第 62 / 375 , 154 号 (2016 年 8 月 15 日出願) の利益を主張する (これらの両方がその全体において参照によって本明細書中に組み込まれる) 。

10

【0002】

本発明は、4 位置換されたアミノイソキノリン化合物およびそれらの誘導体、ならびに、癌 (例えば、急性骨髄性白血病) を処置するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒト細胞には、重要なプロセス (例えば、細胞周期調節、増殖、アポトーシスおよび遊走など) を調節する 500 超のキナーゼが存在する。プロテインキナーゼの阻害剤には、プロテインキナーゼの調節不全によって支配される多くの疾患を処置する可能性がある。今までのところ、20 を超えるキナーゼ阻害剤が、様々な疾患を処置するために FDA に よって承認されてきた。

20

【0004】

ポナチニブ (FDA 承認薬物) は 7 - アルキニルイミダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン化合物であり、CML に対して使用されている。しかしながら、ポナチニブは毒性副作用を有しており、ポナチニブを服用する患者の約 40 % が何らかの形態の血栓症を発症した。FDA はこの有害な問題のために 2014 年にポナチニブの販売を一時的に停止させた。そのため、現在、ポナチニブは、ABL (T315I) 変異を有し、かつ、どのような他の治療に対してであっても応答していない CML 患者のための最後の手段の薬物として与えられる (Gainor , J . F . 他、Ponatinib : Accelerated Disapproval、Oncologist、20 (8)、847 ~ 848 (2015) ; Talbert , D . R . 他、Toxicol . Sci、143 (1)、147 ~ 155 (2015)) 。

30

【0005】

数種の疾患関連キナーゼに対するキナーゼ阻害剤を開発しようとする取り組みにおいて、4 位置換されたイソキノリン系化合物が特権的キナーゼ阻害剤であることが発見されている。さらに、これらの 4 位置換されたイソキノリン系化合物の置換パターンが重要な役割をキナーゼ選択性において、したがって癌選択性において果たしている。特に 4 - アルキニル置換アミノイソキノリン系化合物は、並外れた活性が様々なキナーゼに対して示されており、癌の増殖を強力に阻害する。この重要な発見により、4 位置換されたアミノイソキノリン系化合物を、様々な癌を抑制する化合物に仕立てることが容易になっている。加えて、4 - アルキニル置換の 1 - または 3 - アミノイソキノリン系化合物は選択性および毒性について調整することができ、したがって、望ましい薬物様特性を有する新世代のアルキン含有キナーゼ阻害剤を代表している。

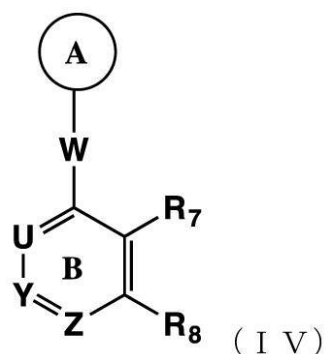
40

【発明の概要】

【0006】

1 つの局面において、本発明は、式 (IV) の化合物 :

【化 1】



10

(式中、

Wは、NR'、アルケン、アルキン、G₁~₈アルキル、1個~8個の炭素原子およびヘテロ原子を含有するヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは任意に、環Aとの縮合アリール基または縮合ヘテロアリール基を形成し；

U、YおよびZはそれぞれがNまたはCR₆であり、ただし、R₆はHまたはNR_aR_bであり；

R₇およびR₈はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

あるいは、R₇およびR₈は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を形成し、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_aR_b、(CO)R_d、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_bおよび-C(CH₃)(=N-NHC(NH)NH₂)からなる群から独立して選択される置換基により任意に置換され；

30

環Aは5員または6員のアリール基またはヘテロアリール基であり、ただし、環Aは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択される置換基により任意に置換され；

R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、-(CH₂)_p-T、-アリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-アリール-T、-ヘテロアリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-ヘテロアリール-Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OR_c、SR_c、NR_aR_b、(CO)R_d、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノにより任意に置換され；

40

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cまたは(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

50

Tは、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R'は、H、アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_q$ -シクロアルキル、 $-(\text{CH})_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_q$ -アリール、 $-(\text{CH})_q$ -ヘテロアリール、 $-(\text{CO})$ -アルキル、 $-(\text{CO})$ -シクロアルキル、 $-(\text{CO})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-(\text{SO}_2)$ -シクロアルキルまたは $-(\text{SO}_2)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OH、O-アルキル、SH、S-アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル)および N (アルキル)₂からなる群により任意に置換され；かつ

pおよびqはそれぞれが独立して、0~8である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体

によって表される化合物を特徴とする。

【0007】

別の局面において、本発明は、本明細書中に記載されるような1つもしくは複数の化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体と、医薬的に許容され得るキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物に関する。

【0008】

さらに別の局面において、本発明は、癌を処置すること、阻害すること、抑制すること、または癌の重篤度を軽減することをその必要性のある対象において行う方法であって、治療効果的な量の本明細書中に記載されるような化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体、あるいは本明細書中に記載されるような1つまたは複数の化合物を含有する医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法に関する。

【0009】

さらに別の局面において、本発明は、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害を処置すること、阻害すること、抑制すること、あるいはそのような疾患または障害の重篤度を軽減することをその必要性のある対象において行う方法であって、治療効果的な量の本明細書中に記載されるような化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体、あるいは本明細書中に記載されるような1つまたは複数の化合物を含有する医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法に関する。

【0010】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細が下記の付随する説明において示される。本発明の他の特徴、目的および利点が、説明および図面から、また、請求項から明らかになるであろう。

他の記載と重複するが、以下に本発明の一態様を示す。

[発明1]

式(IV)の化合物：

[化1]

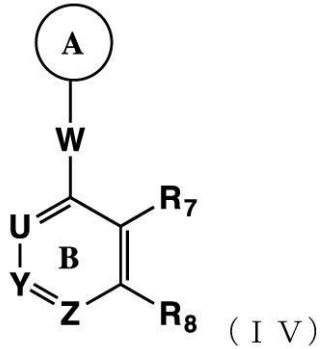
10

20

30

40

50



10

(式中、

Wは、NR'、アルケン、アルキン、C₁~8アルキル、1個~8個の炭素原子およびヘテロ原子を含有するヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは任意に、環Aとの縮合アリール基または縮合ヘテロアリール基を形成し；

U、YおよびZはそれぞれがNまたはCR₆であり、ただし、R₆はHまたはNR_aR_bであり；

R₇およびR₈はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

あるいは、R₇およびR₈は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を形成し、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_aR_b、(CO)R_d、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_bおよび-C(CH₃) (=N-NHC(NH)NH₂)からなる群から独立して選択される置換基により任意に置換され；

30

環Aは5員または6員のアリール基またはヘテロアリール基であり、ただし、環Aは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される置換基により任意に置換され；

R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、-(CH₂)_p-T、-アリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-アリール-T、-ヘテロアリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-ヘテロアリール-Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OR_c、SR_c、NR_aR_b、(CO)R_d、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノにより任意に置換され；

40

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cまたは(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

50

Tは、NR_aR_b、OR_c、SR_c、O-(CH₂)_q-NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R'は、H、アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_a、R_b、R_cおよびR_dはそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_q-シクロアルキル、-(CH)_q-ヘテロシクロアルキル、-(CH₂)_q-アリール、-(CH)_q-ヘテロアリール、-(CO)-アルキル、-(CO)-シクロアルキル、-(CO)-ヘテロシクロアルキル、-(SO₂)-アルキル、-(SO₂)-シクロアルキルまたは-(SO₂)-ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OH、O-アルキル、SH、S-アルキル、NH₂、NH(アルキル)およびN(アルキル)₂からなる群により任意に置換され；かつ

pおよびqはそれぞれが独立して、0~8である）

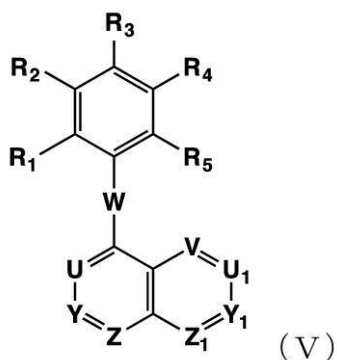
またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体

によって表される化合物。

[発明 2]

式 (I V) の前記化合物が下記の式 (V) の化合物によって表される、発明 1 に記載の化合物；

[化 2]



(式中、

Wは、NR'、-C-C-、または5員環もしくは6員環を含有するヘテロシクロアルキル基であり、ただし、R'はHまたはアルキルであり；

U、YおよびZはそれぞれがNまたはCR₆であり、ただし、R₆はHまたはNR_aR_bであり；

V、U₁、Y₁およびZ₁はそれぞれがNまたはCR₆'であり；

R₁、R₂およびR₆'はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；

R₃、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、

H、OH、

10

20

30

40

50

アルキル、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-アリール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-アリール-T$ 、 $-ヘテロアリール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-ヘテロアリール-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、 OR_c 、 SR_c 、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ および $SO_2NR_aR_b$ により任意に置換され；

あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、 OR_c 、 SR_c 、 COR_d 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、グアニジン基、 $(CO)OR_c$ および $(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

Tは、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、 $O-(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q$ -シクロアルキル、 $-(CH)_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH)_q$ -ヘテロアリール、 $-(CO)$ -アルキル、 $-(CO)$ -シクロアルキルまたは $-(CO)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OH、O-アルキル、SH、S-アルキル、 NH_2 、 $NH(アルキル)$ および $N(アルキル)_2$ からなる群により任意に置換され；かつ

pおよびqはそれぞれが独立して、0~5である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

[発明 3]

R_6 が NR_aR_b である、発明 2 に記載の化合物。

[発明 4]

R_3 、 R_4 および R_5 のうちの1つが、ヘテロシクロアルキル、CN、 NR_mR_n 、 $(CO)R_d$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $SO_2NR_mR_n$ 、 $(CO)NR_mR_n$ 、 $C(NH)NR_mR_n$ または $NH(CO)R_d$ である、発明 2 に記載の化合物。

[発明 5]

R_3 、 R_4 、および R_5 のうちの1つが $(CO)NR_mR_n$ である、発明 2 に記載の化合物。

[発明 6]

R_m がHであり、かつ、 R_n が、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-アリール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-アリール-T$ または $-ヘテロアリール-(CH_2)_p-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロおよび OR_c により任意に置換される、発明 5 に記載の化合物。

[発明 7]

Tが、 NR_aR_b 、 $O-(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである、発明 6 に記載の化合物。

[発明 8]

R_m および R_n が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ および $NH(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成する、発明 5 に記載の化合物。

[発明 9]

10

20

30

40

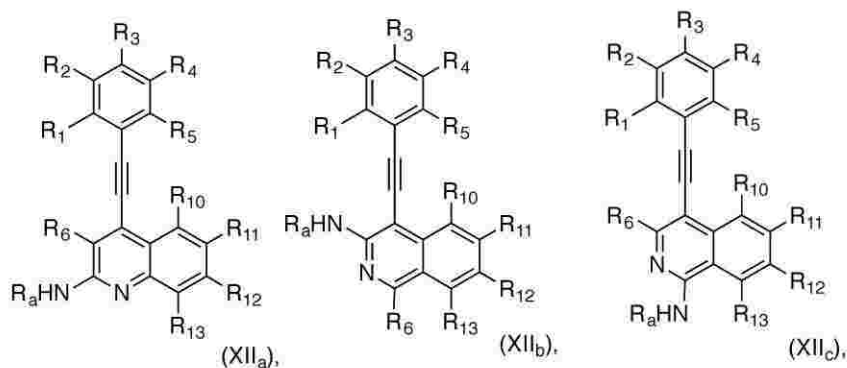
50

R₁ および R₂ が、それぞれが独立して、H、アルキル、ハロ、CN、OR_c、SR_c または NR_aR_b である、発明 2 に記載の化合物。

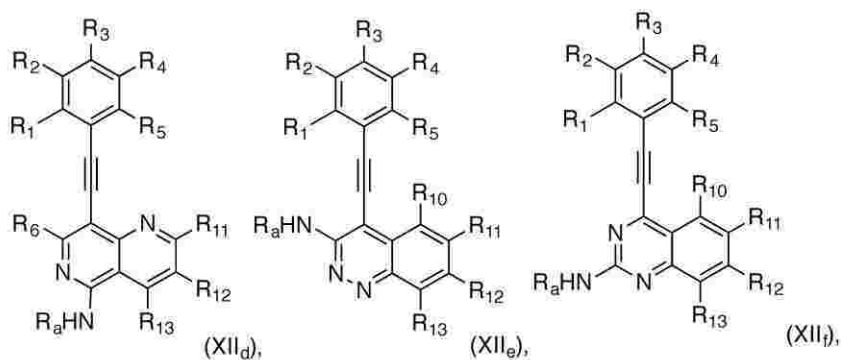
[発明 1 0]

前記化合物が下記式の化合物である、発明 1 に記載の化合物：

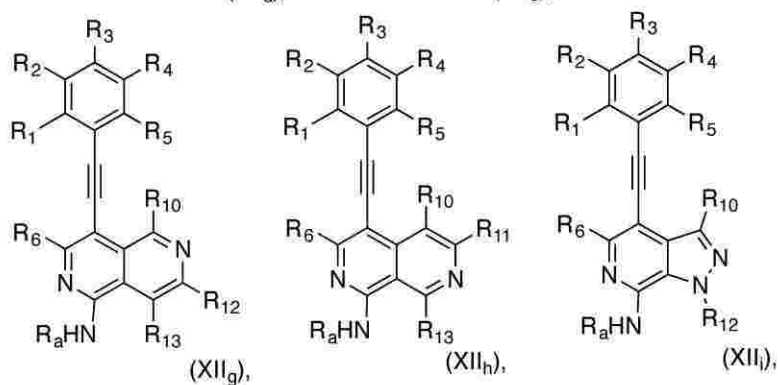
[化 3 - 1]



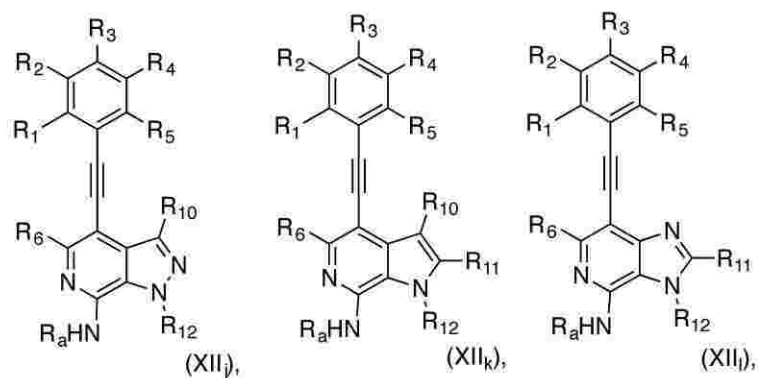
10



20



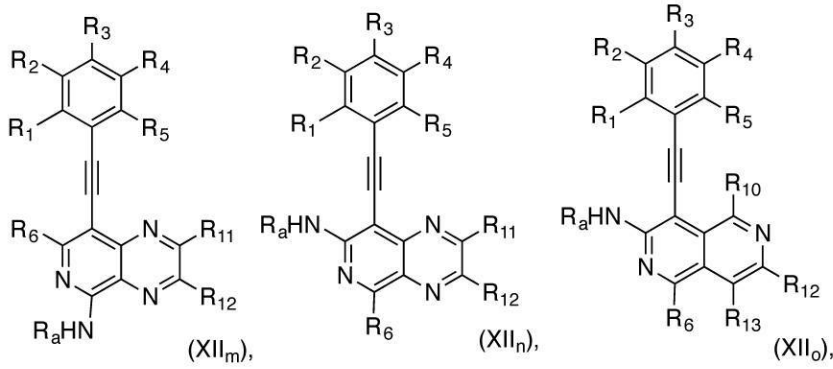
30



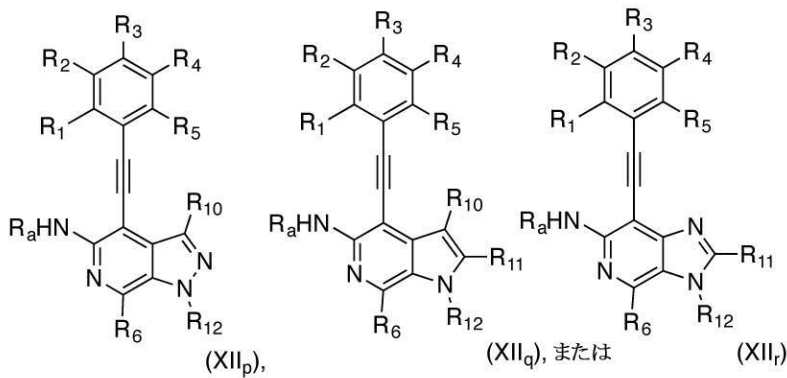
40

[化 3 - 2]

50



10



20

(式中、

R₁、R₂、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；

R₃、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

R₆はHまたはNR_aR_bであり；

R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、-(CH₂)_p-T、-アリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-アリール-T、-ヘテロアリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-ヘテロアリール-Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OR_c、SR_c、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bおよびSO₂NR_aR_bにより任意に置換され；

40

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cおよび(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

Tは、NR_aR_b、OR_c、SR_c、O-(CH₂)_q-NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

50

R_a、R_b、R_cおよびR_dはそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_q-シクロアルキル、-(CH)_q-ヘテロシクロアルキル、-(CH₂)_q-アリール、-(CH)_q-ヘテロアリール、-(CO)-アルキル、-(CO)-シクロアルキルまたは-(CO)-ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OH、O-アルキル、SH、S-アルキル、NH₂、NH(アルキル)およびN(アルキル)₂からなる群により任意に置換され；かつ

10

pおよびqはそれぞれが独立して、0~5である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

[発明11]

前記化合物が下記式の化合物である、発明1に記載の化合物：

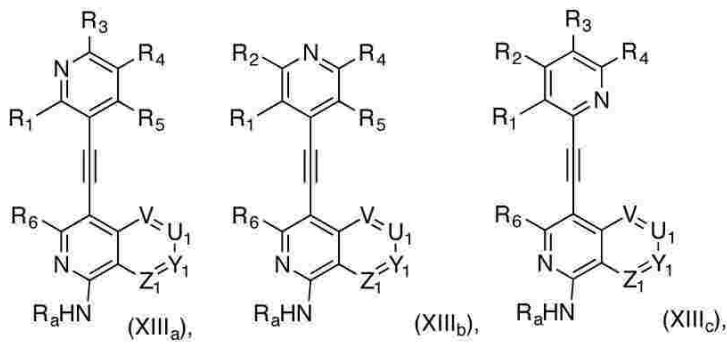
[化4]

20

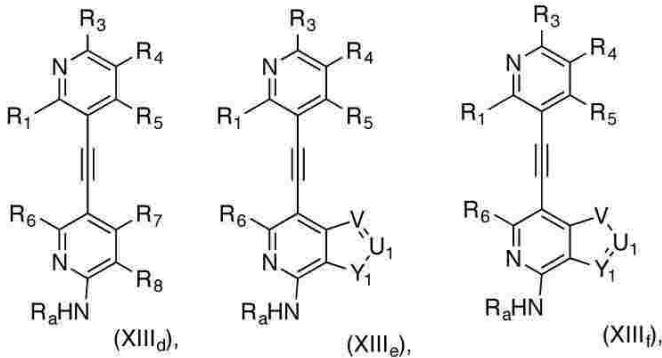
30

40

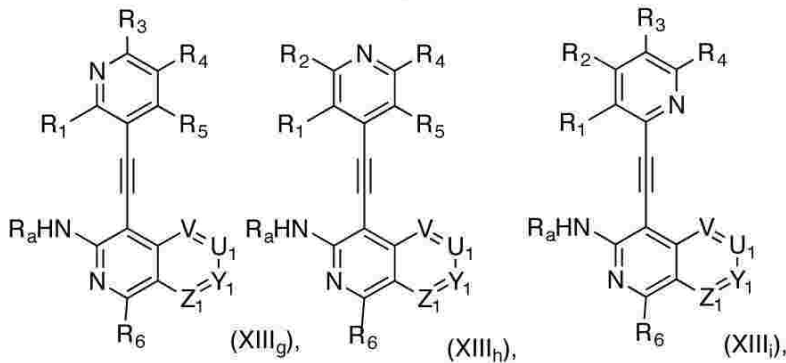
50



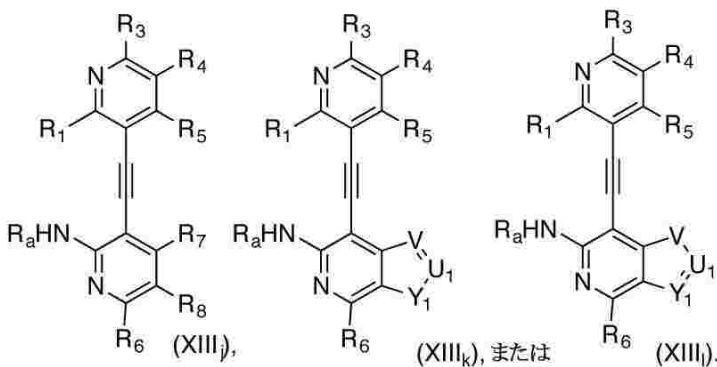
10



20



30



40

(式中、

V、U₁、Y₁およびZ₁はそれぞれがNまたはCR₆'であり；

R₁、R₂およびR₆'はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；

R₃、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n

50

、アリールまたはヘテロアリールであり；

、 R_6 はHまたは NR_aR_b であり；

、 R_7 および R_8 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

、 R_m および R_n はそれぞれが独立して、

、H、OH、

、アルキル、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-アリール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-アリール-T$ 、 $-ヘテロアリール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-ヘテロアリール-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、 OR_c 、 SR_c 、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ および $SO_2NR_aR_b$ により任意に置換され；

、あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、 OR_c 、 SR_c 、 COR_d 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、グアニジン基、 $(CO)OR_c$ および $(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

、 T は、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、 $O-(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

、 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q$ -シクロアルキル、 $-(CH)_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH)_q$ -ヘテロアリール、 $-(CO)$ -アルキル、 $-(CO)$ -シクロアルキルまたは $-(CO)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OH、O-アルキル、SH、S-アルキル、 NH_2 、 $NH(アルキル)$ および $N(アルキル)_2$ からなる群により任意に置換され；かつ

、 p および q はそれぞれが独立して、0~5である）

、またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

[発明 1 2]

、前記化合物が下記式の化合物である、発明 1 に記載の化合物：

[化 5]

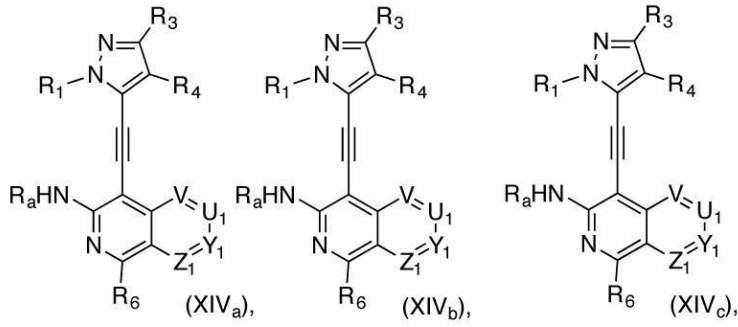
10

20

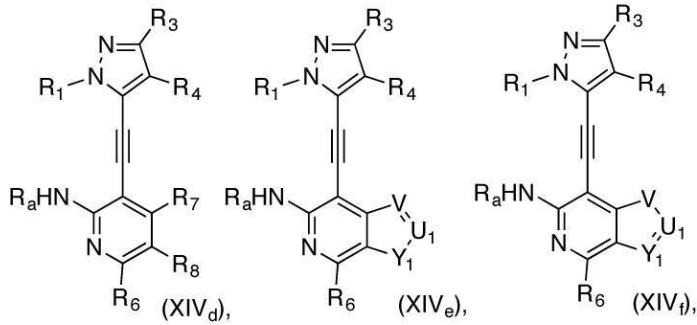
30

40

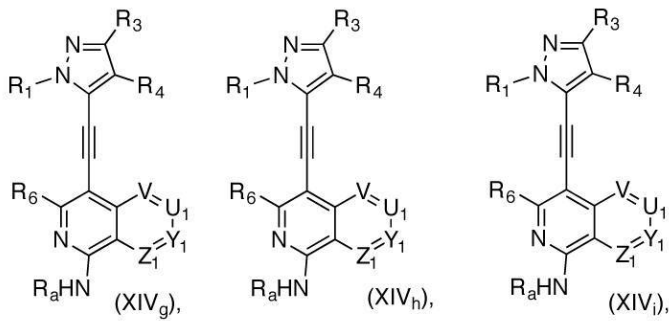
50



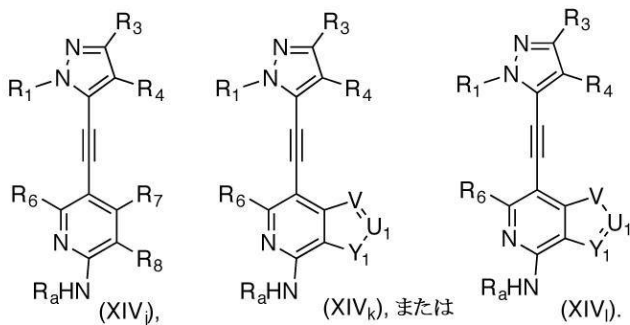
10



20



30



(式中、

V、U₁、Y₁およびZ₁はそれぞれがNまたはCR₆'であり；

40

R₁、R₂およびR₆'はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；

R₃、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₆はHまたはNR_aR_bであり；

R₇およびR₈はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、

50

ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、
H、OH、

アルキル、-(CH₂)_p-T、-アリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-アリール-T、-ヘテロアリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-ヘテロアリール-Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OR_c、SR_c、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bおよびSO₂NR_aR_bにより任意に置換され；

10

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cおよび(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

Tは、NR_aR_b、OR_c、SR_c、O-(CH₂)_q-NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

20

R_a、R_b、R_cおよびR_dはそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_q-シクロアルキル、-(CH)_q-ヘテロシクロアルキル、-(CH₂)_q-アリール、-(CH)_q-ヘテロアリール、-(CO)-アルキル、-(CO)-シクロアルキルまたは-(CO)-ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OH、O - アルキル、SH、S - アルキル、NH₂、NH(アルキル)およびN(アルキル)₂からなる群により任意に置換され；かつ

30

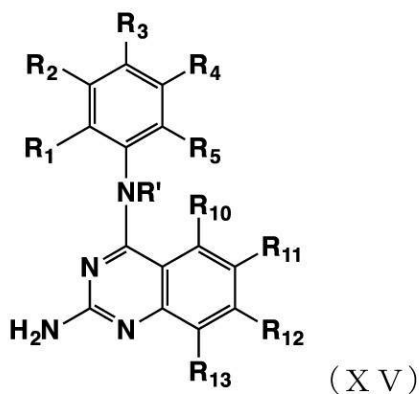
pおよびqはそれぞれが独立して、0 ~ 5である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

[発明 1 3]

前記化合物が下記の式 (XV) の化合物である、発明 1 に記載の化合物：

[化 6]



40

(式中、

50

R' はHまたはアルキルであり；

R₁、R₂、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；

R₃、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、-(CH₂)_p-T、-アリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-アリール-T、-ヘテロアリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-ヘテロアリール-Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OR_c、SR_c、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bおよびSO₂NR_aR_bにより任意に置換され；

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cおよび(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

Tは、NR_aR_b、OR_c、SR_c、O-(CH₂)_q-NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R_a、R_b、R_cおよびR_dはそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_q-シクロアルキル、-(CH)_q-ヘテロシクロアルキル、-(CH₂)_q-アリール、-(CH)_q-ヘテロアリール、-(CO)-アルキル、-(CO)-シクロアルキルまたは-(CO)-ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OH、O - アルキル、SH、S - アルキル、NH₂、NH(アルキル)およびN(アルキル)₂からなる群により任意に置換され；かつ

pおよびqはそれぞれが独立して、0 ~ 5である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

[発明 1 4]

前記化合物が下記の化合物である、発明 1 に記載の化合物；

[化 7 - 1]

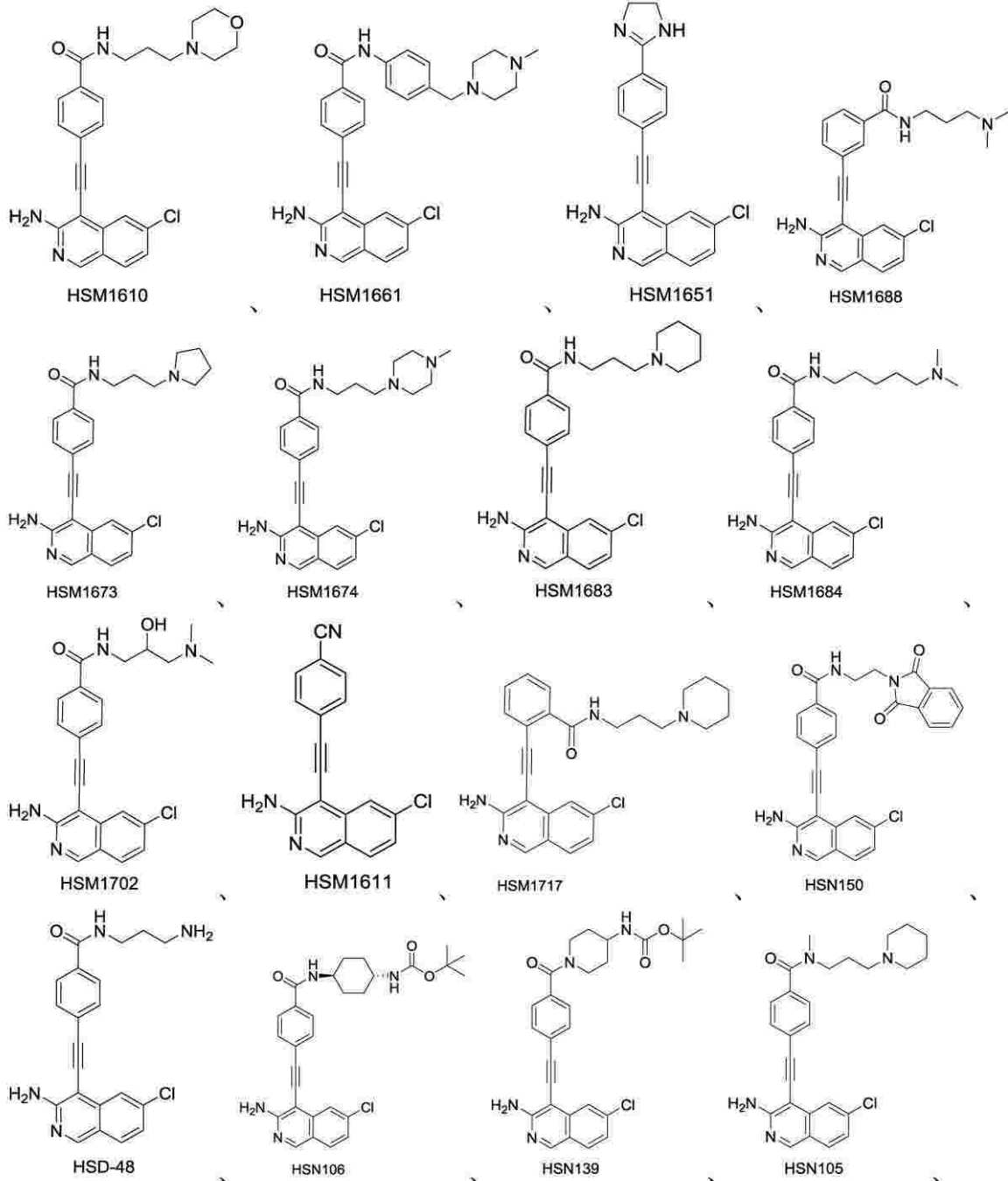
10

20

30

40

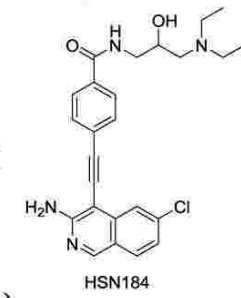
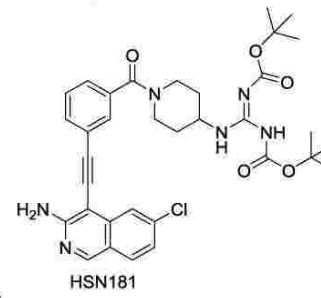
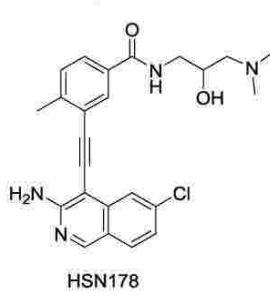
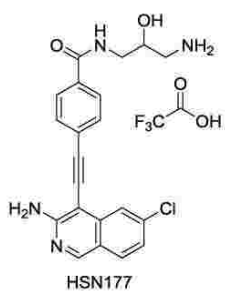
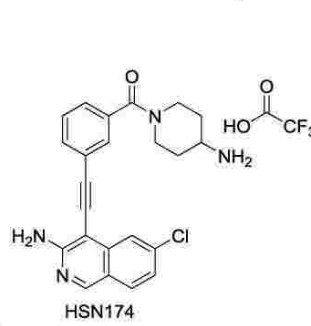
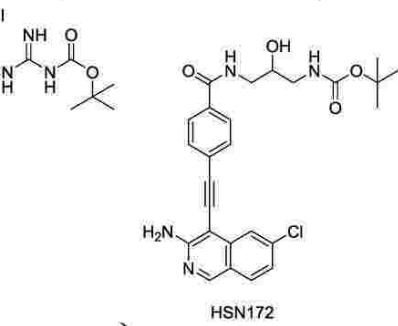
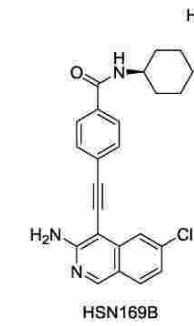
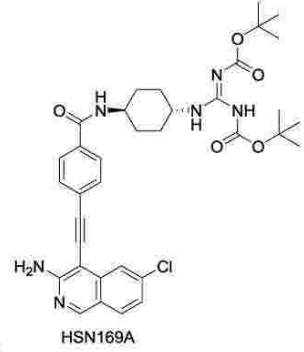
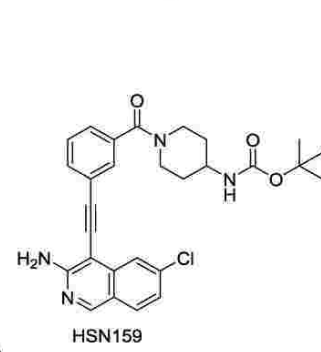
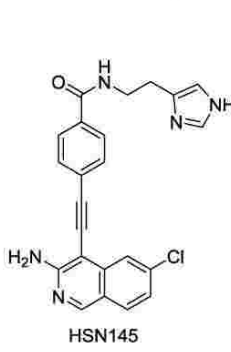
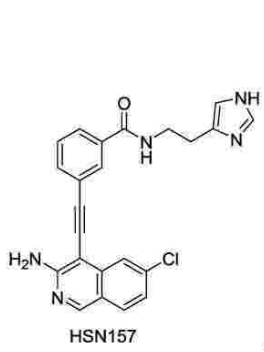
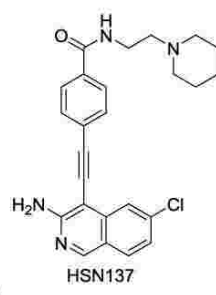
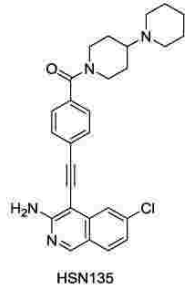
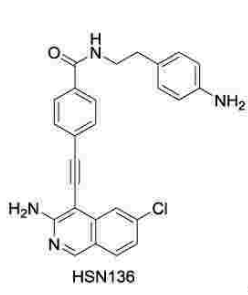
50



[化 7 - 2]

40

50



[化 7 - 3]

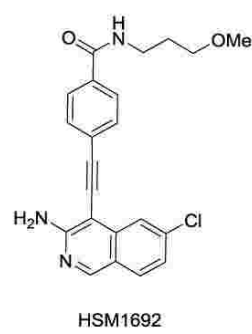
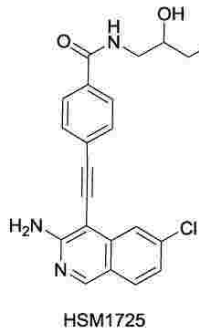
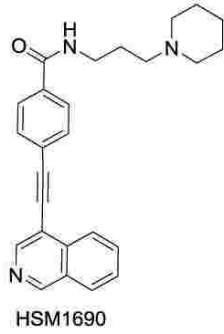
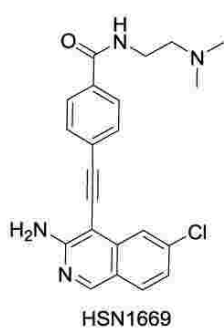
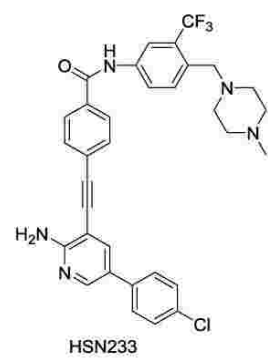
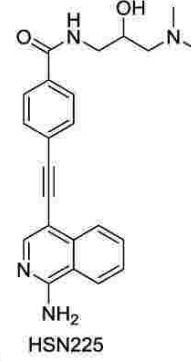
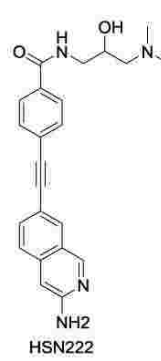
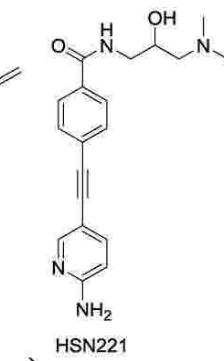
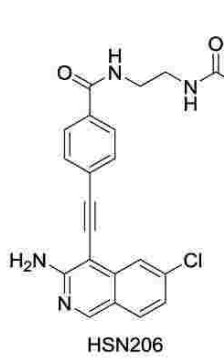
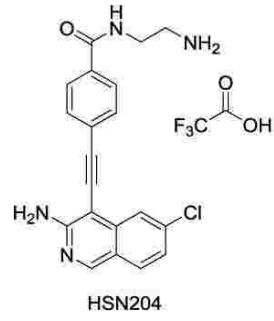
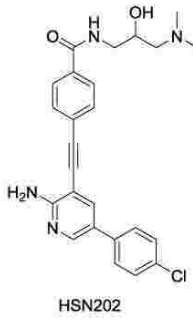
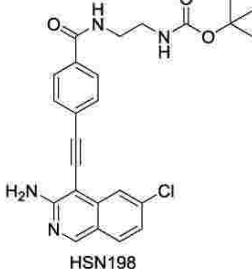
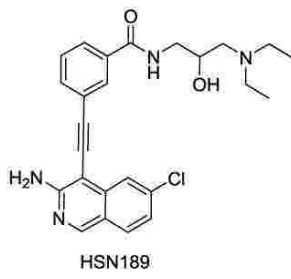
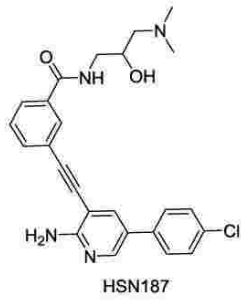
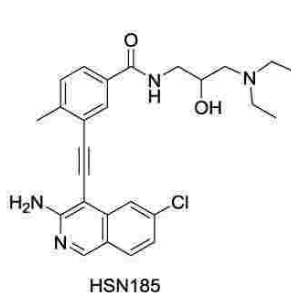
10

20

30

40

50



[化 7 - 4]

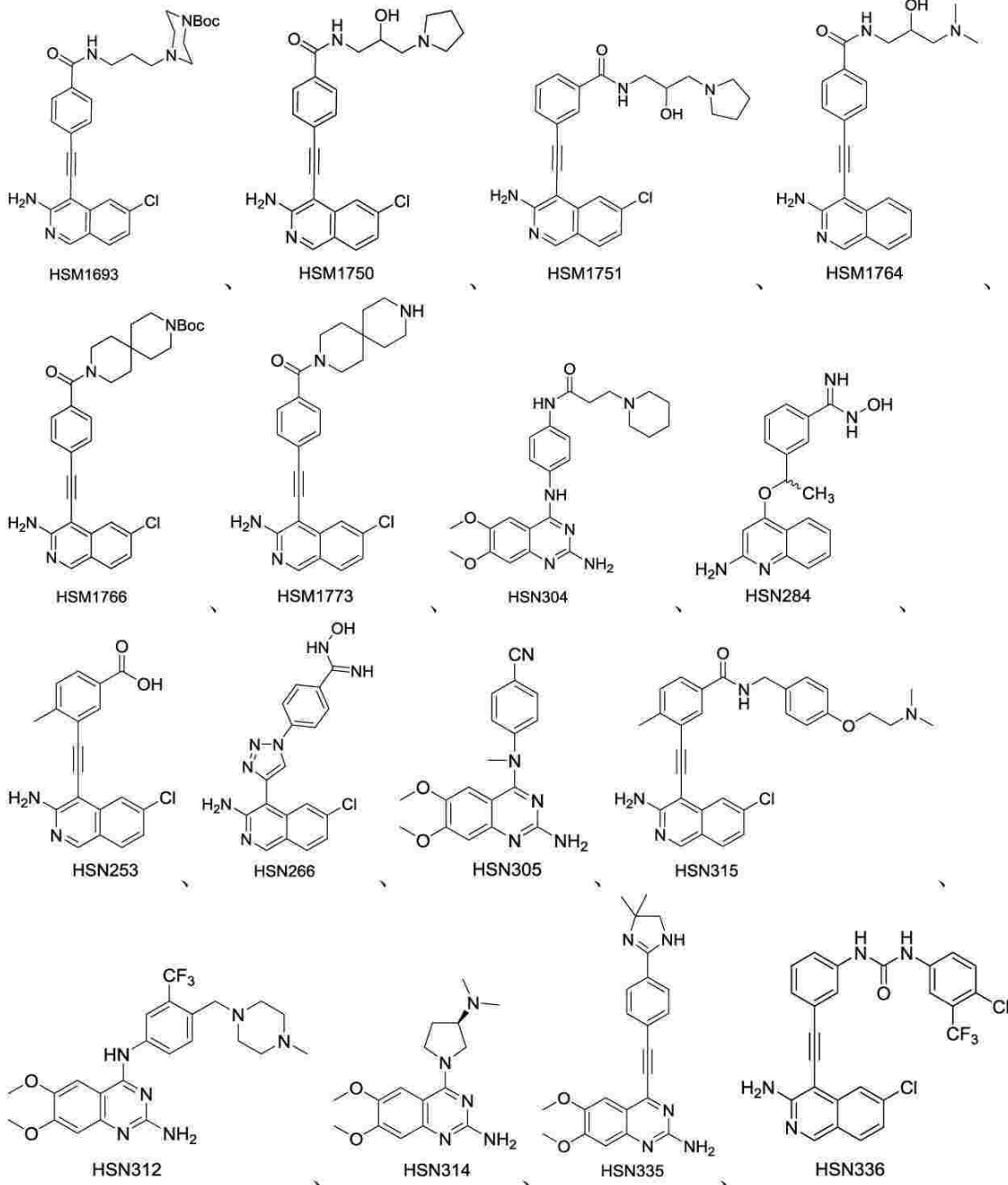
10

20

30

40

50



10

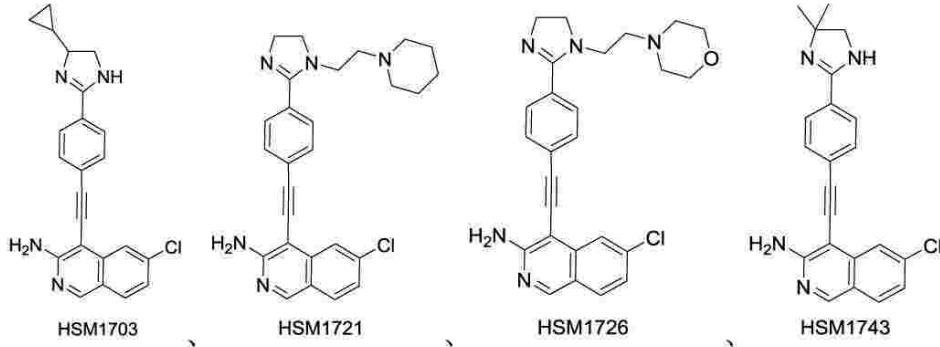
20

30

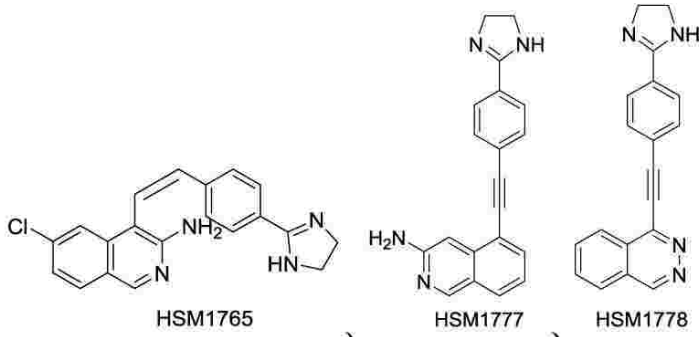
[化 7 - 5]

40

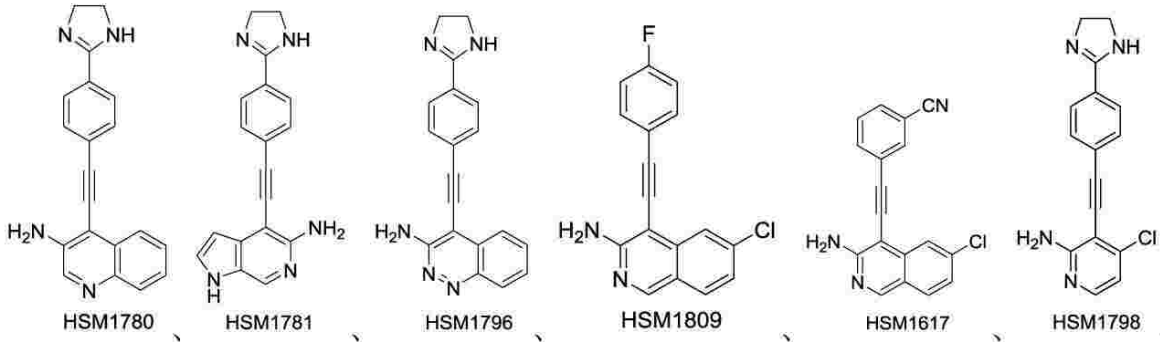
50



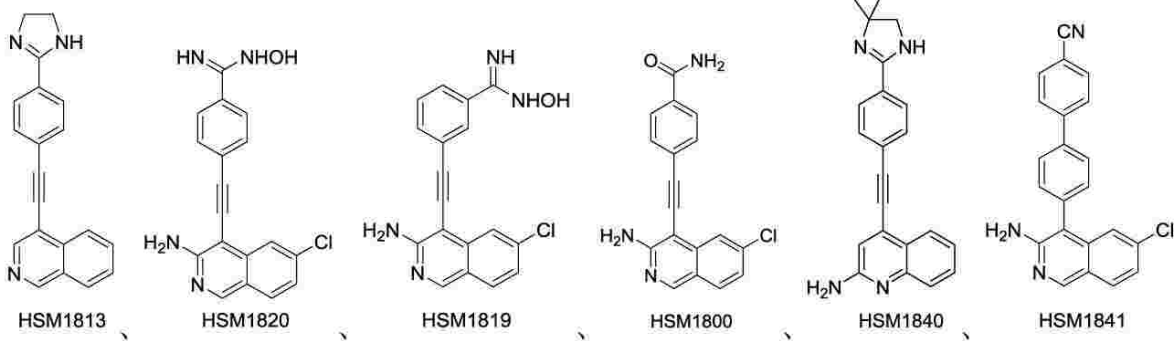
10



20



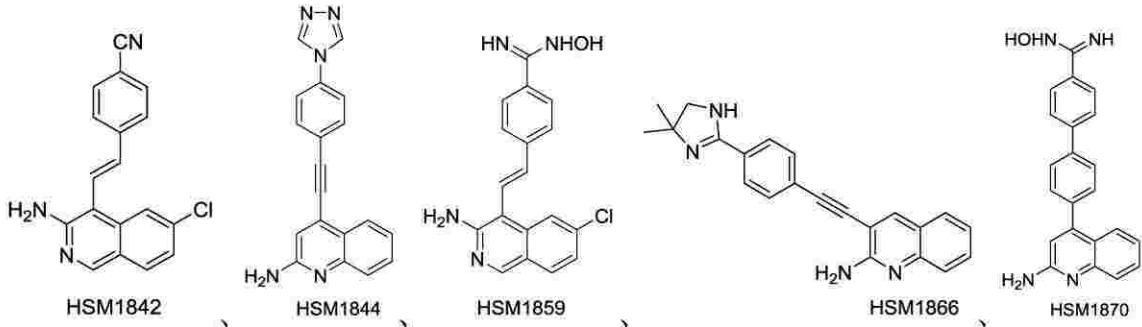
30



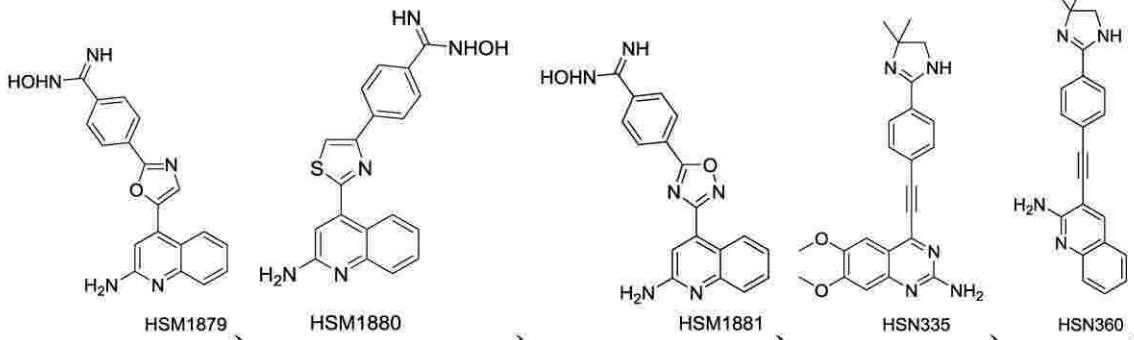
[化 7 - 6]

40

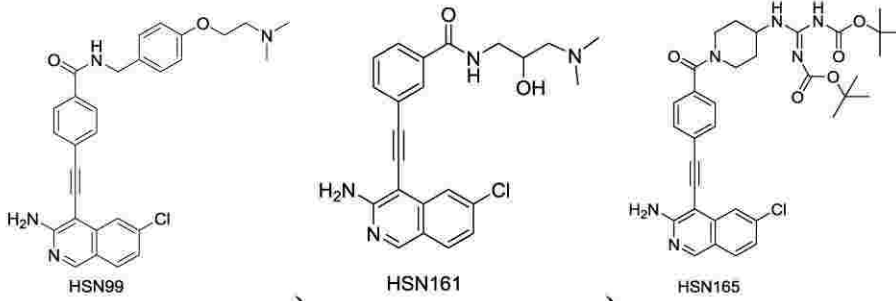
50



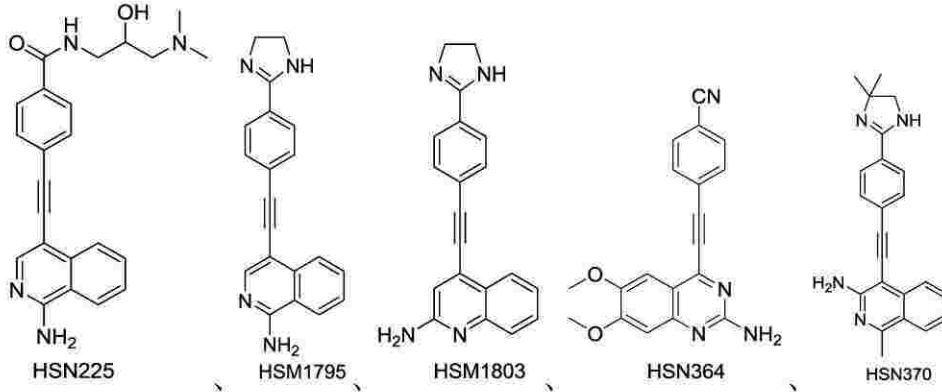
10



20



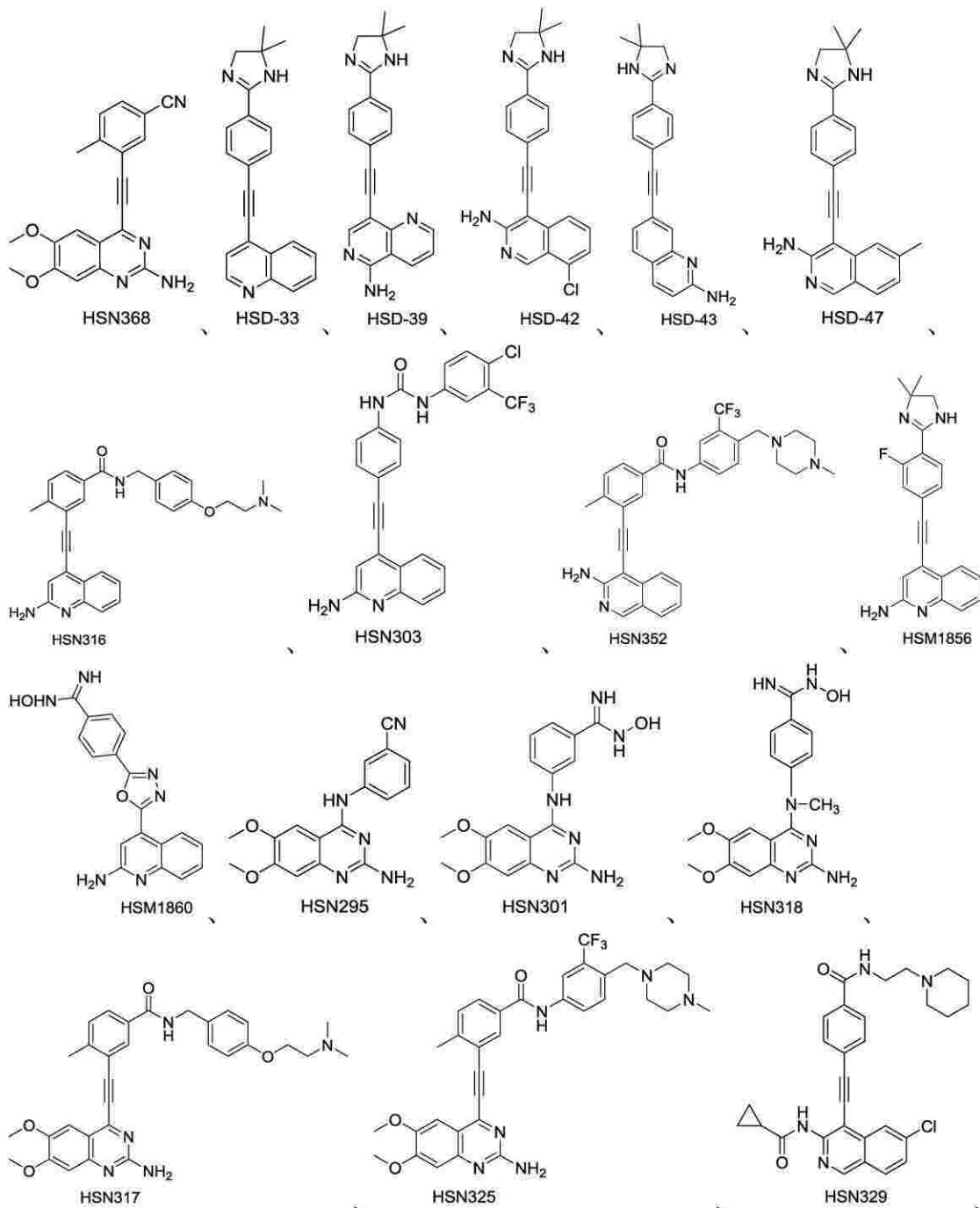
30



[化 7 - 7]

40

50



10

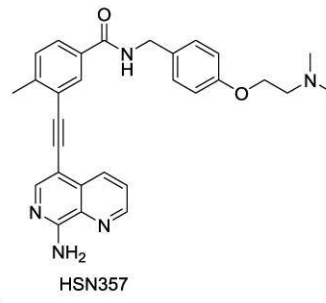
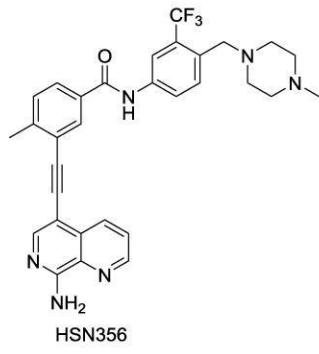
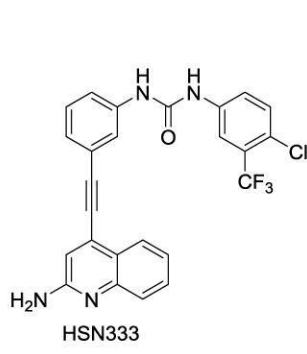
20

30

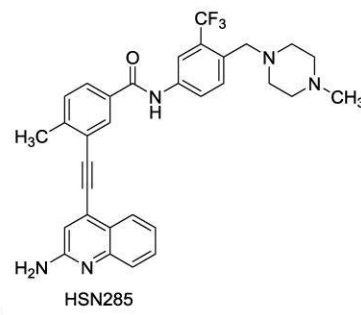
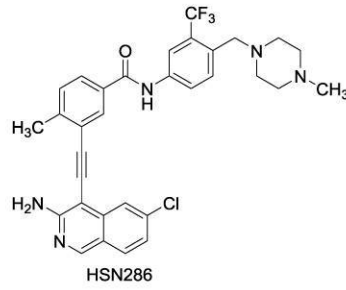
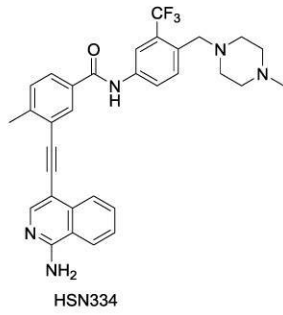
[化 7 - 8]

40

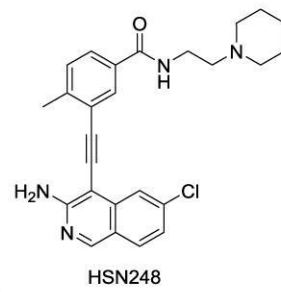
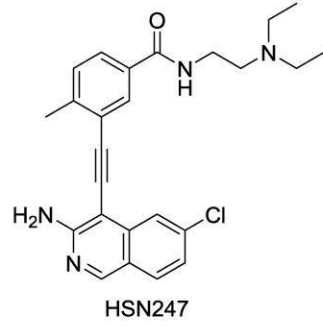
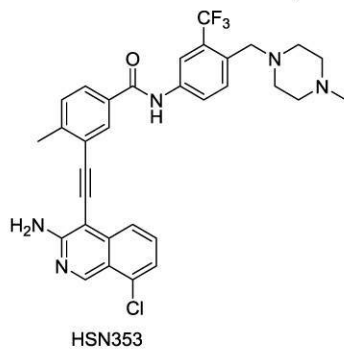
50



10



20

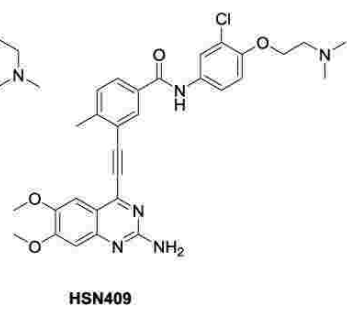
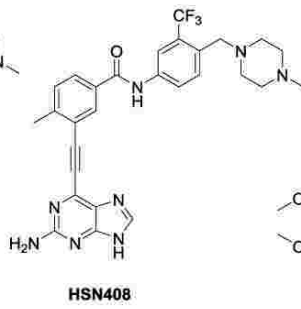
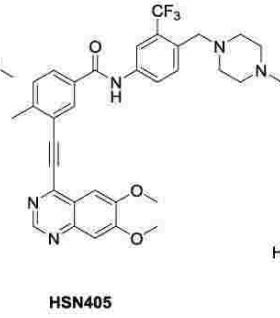
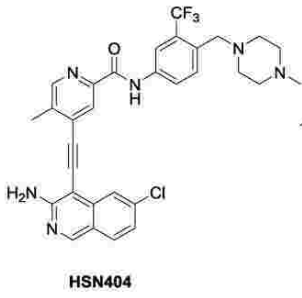
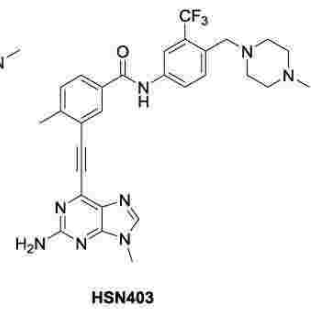
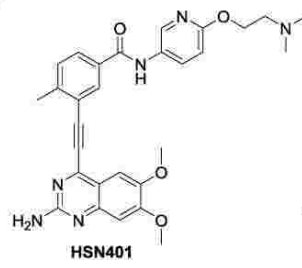
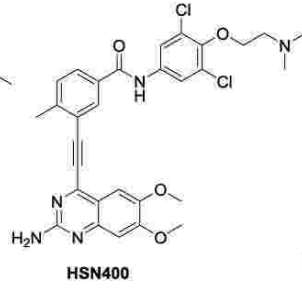
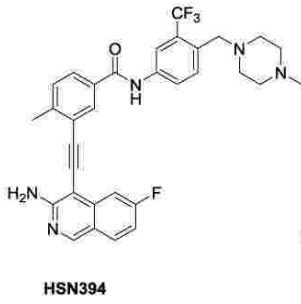
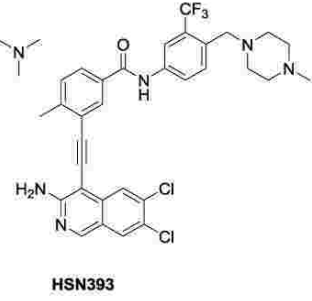
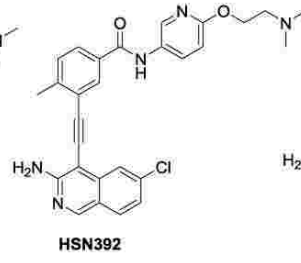
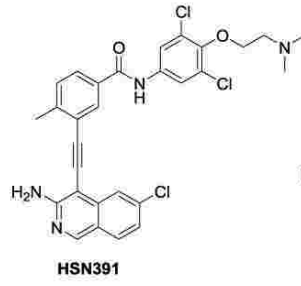
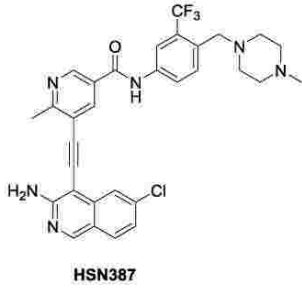
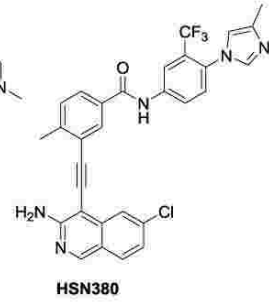
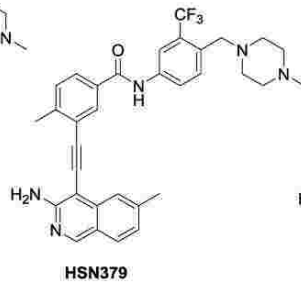
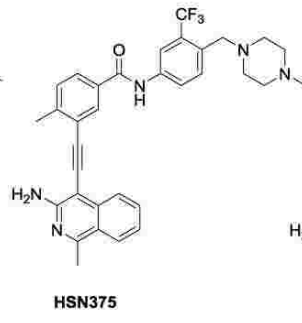
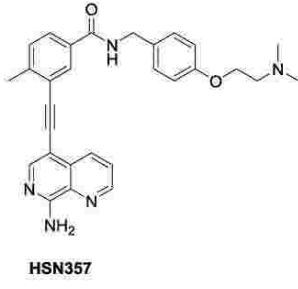


[化 7 - 9]

30

40

50



[化 7 - 1 0]

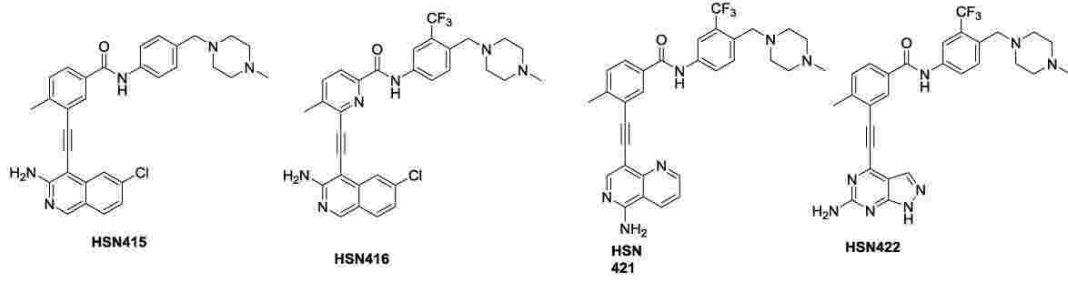
10

20

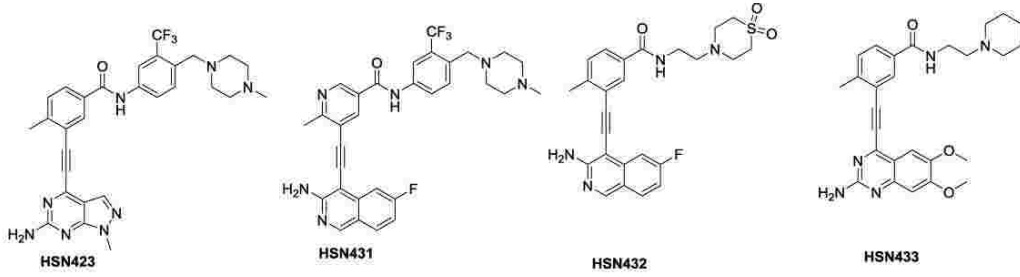
30

40

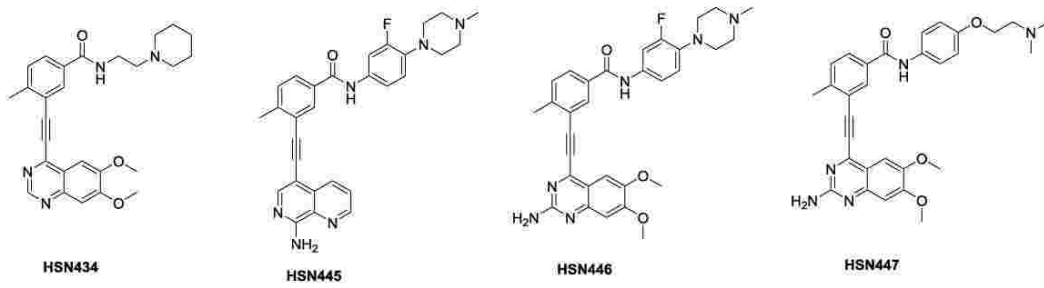
50



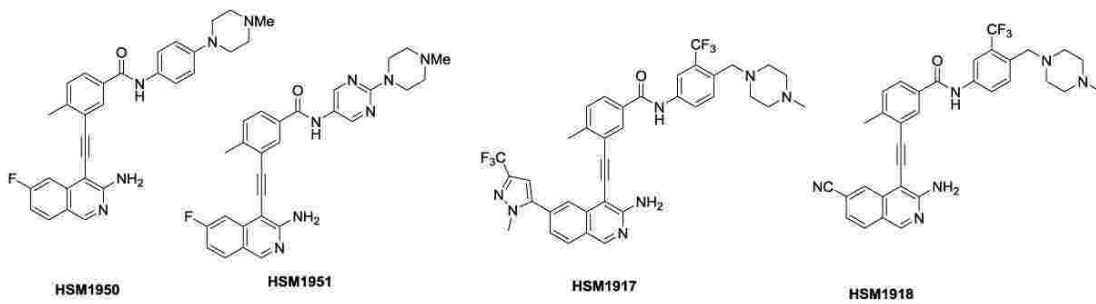
10



20



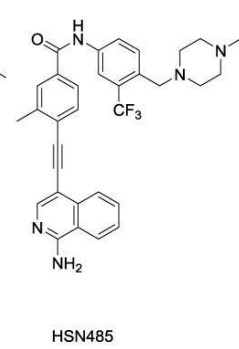
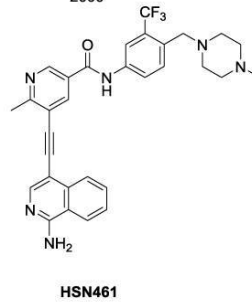
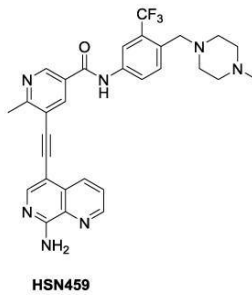
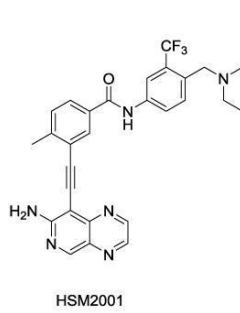
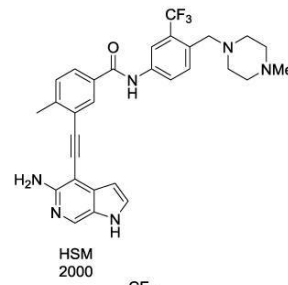
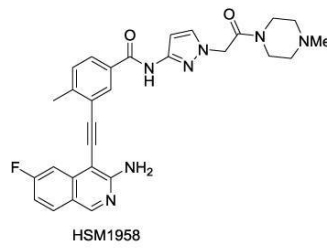
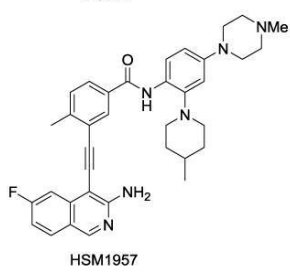
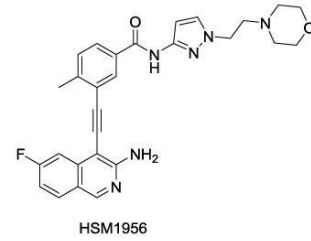
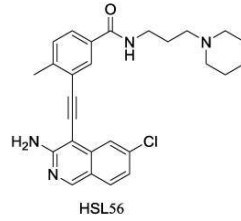
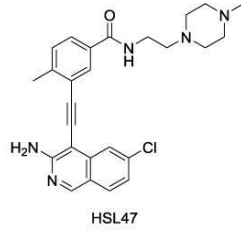
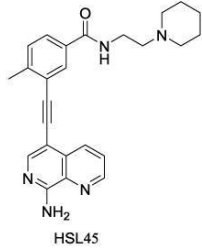
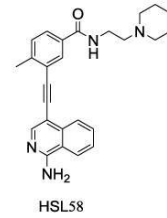
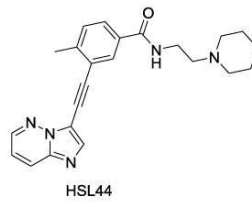
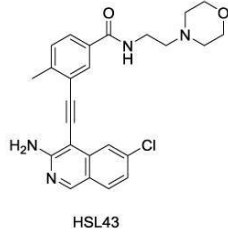
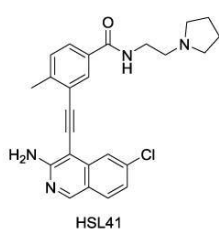
30



[化 7 - 1 1]

40

50



[化 7 - 1 2]

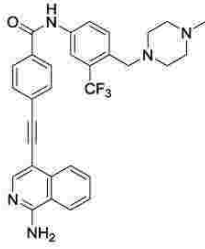
10

20

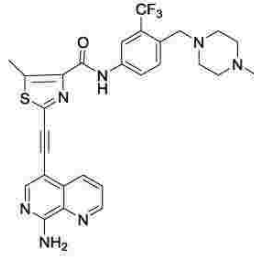
30

40

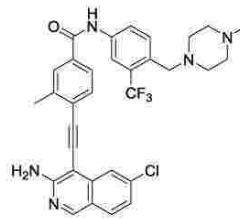
50



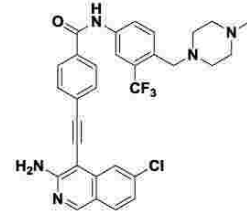
HSN489



HSN482

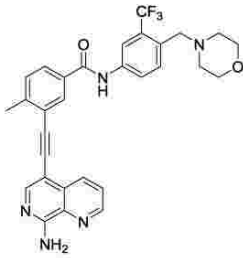


HSN486

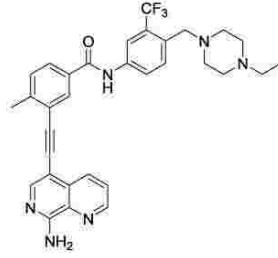


HSN490

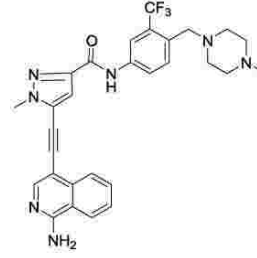
10



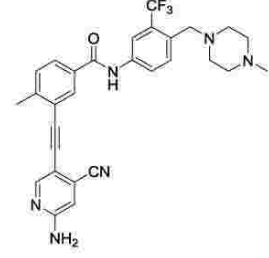
HSN514



HSN515

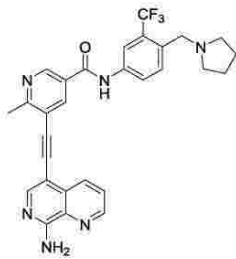


HSN516

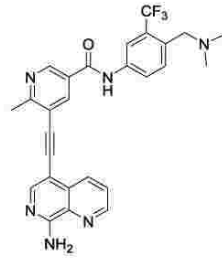


HSN517

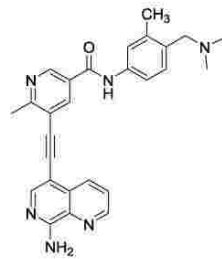
20



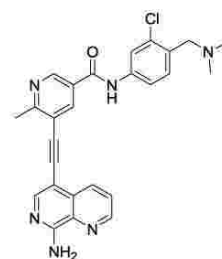
HSN533



HSN534

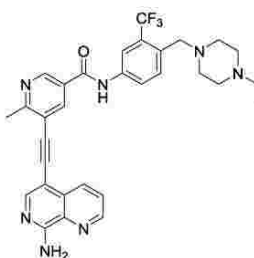


HSN535

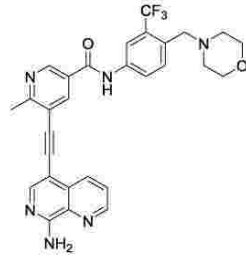


HSN536

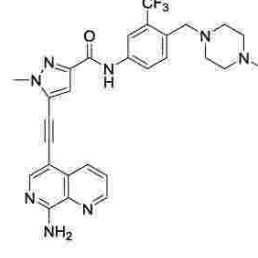
30



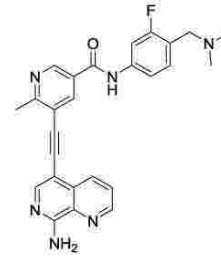
HSN543



HSN544



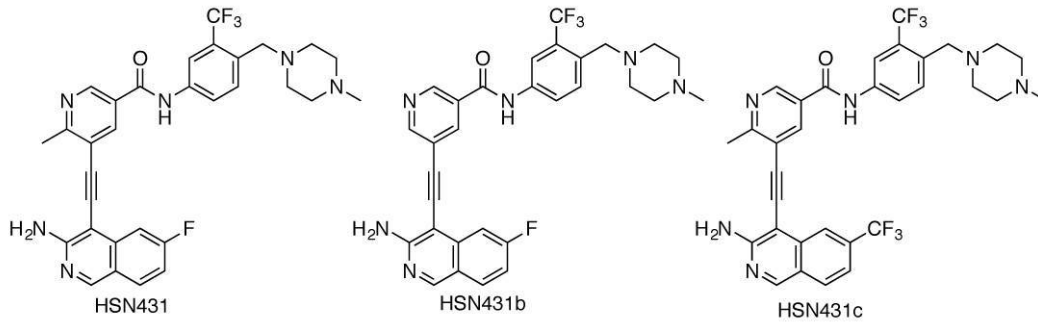
HSN545



HSN548

40

[化 7 - 1 3]



[発明 1 5]

発明 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒、互変異性体もしくは光学異性体と、医薬的に許容され得るキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

[発明 1 6]

癌を処置すること、阻害すること、抑制すること、または癌の重篤度を軽減することをその必要性のある対象において行う方法であって、治療効果的な量の発明 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体、あるいは発明 1 5 に記載に記載される医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

[発明 1 7]

前記癌が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、腎臓癌、肝臓癌および胃癌からなる群から選択される、発明 1 6 に記載の方法。

[発明 1 8]

プロテインキナーゼが関係する疾患または障害を処置すること、阻害すること、抑制すること、あるいはそのような疾患または障害の重篤度を軽減することをその必要性のある対象において行う方法であって、治療効果的な量の発明 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体、あるいは発明 1 5 に記載される医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

[発明 1 9]

前記プロテインキナーゼが、Ab1、Ab12、AFK、ALK、AMPK群、ATM、ATR、オーロラA、オーロラB、Ax1、BCKDK、BLK、BMPR1B、BMX、Brk、BRSK1、BTK、CaM - K Iアルファ、CaM - K I Iアルファ、CaMKK群、CaM - K I V、CaM - K Kアルファ、CaM - K Kベータ、CCDPK、CCRK、CDK1、CDK11、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、CDK群、CDPK、Chak1、CHK1、CHK2、CK1アルファ、CK1デルタ、CK1イプシロン、CK1群、CK2アルファ、CK2ベータ、CK2群、CLK1、CSF1R、Csk、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DAPK群、DCAMKL1、DMPK群、DNA - PK、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、eEF2K、Eg3キナーゼ、EGFR、EIF2AK2、EphA2、EphA3、EphA4、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、ErbB2、FAK、Fer、Fes、FGFR1、FGFR3、FGFR4、FGFR群、Fgr、FLT1、FLT3、FLT4、Fyn、GRK - 1、GRK - 2、GRK - 3、GRK - 4、GRK - 5、GRK - 6、GRK群、GSK - 3アルファ、GSK - 3ベータ、GSK - 3群、HCK、HIPK2、HIPK3、HRI、ICK、IGF1R、IKK - アルファ、IKK - ベータ、IKK - イプシロン、ILK、InsR、IPL1、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JAK群、JNK群、KDR、KIS、Kit、KSR1、Lck、LIMK1、LIMK2、

10

20

30

40

50

L K B 1、L O K、L y n、M A P 2 K 1、M A P 2 K 2、M A P 2 K 3、M A P 2 K 4、M A P 2 K 6、M A P 2 K 7、M A P K 2 群、M A P 3 K 1、M A P 3 K 1 1、M A P 3 K 1 4、M A P 3 K 5、M A P 3 K 7、M A P 3 K 8、M A P K 3 群、M A P 4 K 1、M A P 4 K 2、M A P 4 K 4、M A P K 1、M A P K 1 0、M A P K 1 1、M A P K 1 2、M A P K 1 3、M A P K 1 4、M A P K 3、M A P K 4、M A P K 6、M A P K 7、M A P K 8、M A P K 9、M A P K 群、M A P K A P K 2、M A R K 群、M e r、M e t、M H C K、M L C K 群、M n k 1、M n k 2、M O S、M R C K a、M S T 1、M S T 3、m T O R、N D R 1、N D R 2、N E K 1、N E K 2、N E K 6、N E K 9、N E K 群、N L K、N u a K 1、p 3 7 キナーゼ、p 3 8 群、p 7 0 S 6 K、p 7 0 S 6 K b、P 7 0 S 6 K 群、P A K 1、P A K 2、P A K 3、P A K 5、P A K 6、P A K 群、P A S K、P - C I P 2、P C T A I R E 1、P D G F R アルファ、P D G F R ベータ、P D G F R 群、P D H K 1、P D H K 2、P D H K 3、P D H K 4、P D K - 1、P D K - 2、P D K 群、P H K 群、P I K 3 C A、P I K 3 C B、P I K 3 C D、P I K 3 C G、P i m - 1、P K A アルファ、P k a 群、P K B ベータ、P K B 群、P K C アルファ、P K C ベータ、P K C デルタ、P K C イプシロン、P K C イータ、P K C ガンマ、P K C イオタ、P K C シータ、P K C ゼータ、P K C 群、P K D 1、P K D 2、P K D 3、P K G 1 / c G K - I、P K G 2 / c G K - I I、P K G 2 / c G K 群、P K N 1、P L K 1、P L K 2、P L K 3、P R P 4、P Y K 2、R A F 1、R e t、R O C K 1、R O C K 2、R o n、R P L 1 0、R S K - 1、R S K - 2、R S K - 3、R S K - 5、S D K 1、S G K 群、S I K、S k y、S r c、S r c 群、S T L K 3、S y k、T B K 1、T e c、T E S K 1、T E S K 2、T G F b R 1、T G F b R 2、T i e 1、T i e 2、タイチンキナーゼ、T N K 2、T R K A、T R K B、トロポミオシンキナーゼ、T S S K 3、T X K、T y k 2、T Y K 2、V R K 1、W e e 1、W n k 1、W N K 1、Y e s または Z A P 7 0 である、発明 1 8 に記載の方法。

10

20

[発明 2 0]

前記疾患または障害が、癌、糖尿病、マラリア、ウイルス感染症、心臓血管性および高血圧、C N S および神経変性、骨粗鬆症、肺線維症、網膜炎色素症、滲出型黄斑変性、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、糖尿病性眼疾患、炎症および自己免疫、またはアレルギーである、発明 1 8 に記載の方法。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

【図 1】 アミド頭部基の長さ、置換パターン、およびアルキン部分に対する相対的位置により、M V 4 - 1 1 細胞株 (A M L 細胞株) に対する抗癌活性が著しく影響されることを示す。

【 0 0 1 2 】

【図 2】 化合物 1 7 0 3 が M C F - 7 細胞株に対して強力であることを示す。

【 0 0 1 3 】

【図 3】 化合物 1 7 0 3 が H e L a 細胞株に対して強力であることを示す。

【 0 0 1 4 】

【図 4】 4 位置換されたイソキノリン / キノリン / キナゾリン / プリン化合物を示す。

40

【 0 0 1 5 】

【図 5】 本発明の化合物の一般構造を示す。

【 0 0 1 6 】

【図 6】 本発明の化合物を示す。

【 0 0 1 7 】

【図 7】 本発明の化合物を調製するための、キノロンまたはイソキノリンまたはキナゾリンでのハロゲンの置換を示す。

【 0 0 1 8 】

【図 8 A - C】 は、用量応答曲線およびウエスタンブロット分析を示す。図 8 A : F L T 3 および重要な F L T 3 変異体に対する H S W 1 6 5 1 の用量応答曲線。図 8 B および図

50

8 C : H S M 1 6 5 1 および D M S O ビヒクル (V) コントロールによる処置の後での M V 4 - 1 1 における p - F L T 3 / 総 F L T 3 タンパク質発現のウエスタンブロット分析 (図 8 B) および p - S T A T 5 / S T A T 5 タンパク質発現のウエスタンブロット分析 (図 8 C) 。 スキャン画像を、 i m a g e J ソフトウェアを使用して分析した。

【 0 0 1 9 】

【 図 9 】 合成された化合物の代表例を示す。

【 0 0 2 0 】

【 図 1 0 】 M V 4 - 1 1 細胞株における増殖阻害率を様々な類似体 (1 0 0 n M) に関して示す。表 2 には、 I C ₅₀ 値が、選択された化合物 (D 7、 D 1 5、 D 6、 A 1 5、 D 2 8、 D 3 0) およびミドスタウリンについて示される (化合物が図 9 に記載される) 。

10

【 0 0 2 1 】

【 図 1 1 】 抗癌活性およびキナーゼ阻害に対するキノリン / キナゾリン / イソキノリンコアの影響を調べるために合成された D 3 0 類似体を示す。

【 0 0 2 2 】

【 図 1 2 】 H S N 2 8 6 (D 3 0) の活性を F L T 3 主導型の M V 4 - 1 1 細胞株および M O L M - 1 4 細胞株に対して示しており、しかし、他の癌細胞株および正常な細胞株 (M R C 5) に対しては示していない。

【 0 0 2 3 】

【 図 1 3 】 不活性形態の野生型 F L T 3 に結合するドッキング後のキザルチニブ (A)、および不活性形態の野生型 F L T 3 に結合するドッキング後の H S N 2 8 6 (B) を示す。 P D B # 4 x u f。ドッキングを、 A u t o d o c k V i n a を用いて行った。ドッキング後のキザルチニブは F L T 3 / キザルチニブの結晶構造におけるリガンドと一致した。変異したときには F L T 3 阻害剤の結合を阻止する重要な残基 (D 8 3 5、 Y 8 4 2 および F 6 9 1) が棒として示される。

20

【 0 0 2 4 】

【 図 1 4 】 ドッキング構造におけるキザルチニブの 6 以内にある F L T 3 残基 (A)、およびドッキング構造における H S N 2 8 6 の 6 以内にある F L T 3 残基 (B) を示す。

【 0 0 2 5 】

【 図 1 5 】 キザルチニブおよび本発明の化合物の F L T 3 結合様式の重ね合わせを示す。

【 0 0 2 6 】

【 図 1 6 】 F L T 3 キナーゼ、 F L T 3 I T D キナーゼおよび S r c キナーゼの本発明の化合物による酵素阻害をそれぞれ示す。

30

【 0 0 2 7 】

【 図 1 7 A - B 】 は、 M V 4 - 1 1 を H S N 2 8 6 により処理した後におけるウエスタンブロット分析を示す。図 1 7 A : ホスホ - F L T 3 / F L T 3、ホスホ S R C / S R C およびホスホ - S T A T 3 / S T A T 3。図 1 7 B : ホスホ - S T A T 5 / S T A T 5 およびホスホ - p - 3 8 / p - 3 8。細胞を、 D M S O ビヒクル (V)、 H S N 2 8 6 (9 n M および 4 5 n M) により 6 時間、 2 4 時間および 4 8 時間処理した。抗ウサギ抗体または抗マウス抗体を用いたウエスタンブロット。スキャン画像を、 i m a g e J ソフトウェアを使用して分析した。

40

【 0 0 2 8 】

【 図 1 8 】 異なる置換パターンを有する本発明の化合物を表す。

【 0 0 2 9 】

【 図 1 9 】 異なる置換パターンを有する本発明の化合物を表す。

【 0 0 3 0 】

【 図 2 0 】 A M L 細胞株 M V 4 - 1 1 が注入され、 2 5 m g / k g での様々な化合物により週に 3 回処置される N S G マウスの 6 0 日目での生存率を示す。

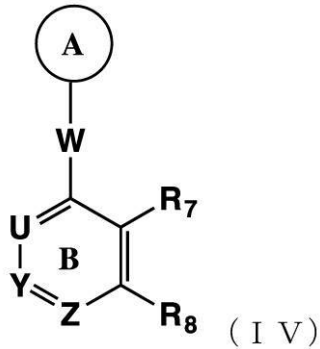
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 1 】

1 つの局面において、本発明は、式 (I V) の化合物 :

50

【化 2】



10

(式中、

Wは、NR'、アルケン、アルキン、G₁~G₈アルキル、1個~8個の炭素原子およびヘテロ原子を含有するヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは任意に、環Aとの縮合アリール基または縮合ヘテロアリール基を形成し；

U、YおよびZはそれぞれがNまたはCR₆であり、ただし、R₆はHまたはNR_aR_bであり；

R₇およびR₈はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

あるいは、R₇およびR₈は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を形成し、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_aR_b、(CO)R_d、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_bおよび-C(CH₃)(=N-NHC(NH)NH₂)からなる群から独立して選択される置換基により任意に置換され；

30

環Aは5員または6員のアリール基またはヘテロアリール基であり、ただし、環Aは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択される置換基により任意に置換され；

R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、-(CH₂)_p-T、-アリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-アリール-T、-ヘテロアリール-(CH₂)_p-T、-(CH₂)_p-ヘテロアリール-Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OR_c、SR_c、NR_aR_b、(CO)R_d、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノにより任意に置換され；

40

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cまたは(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

50

Tは、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R'は、H、アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_q$ -シクロアルキル、 $-(\text{CH})_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_q$ -アリール、 $-(\text{CH})_q$ -ヘテロアリール、 $-(\text{CO})$ -アルキル、 $-(\text{CO})$ -シクロアルキル、 $-(\text{CO})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{SO}_2)$ -アルキル、 $-(\text{SO}_2)$ -シクロアルキルまたは $-(\text{SO}_2)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OH、O-アルキル、SH、S-アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル)および N (アルキル) $_2$ からなる群により任意に置換され；かつ

pおよびqはそれぞれが独立して、0~8である)

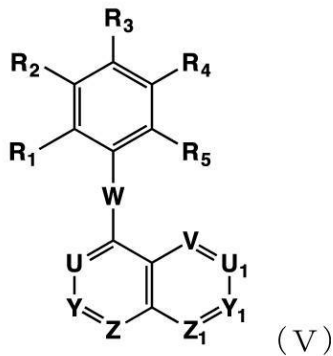
またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体

によって表される化合物を特徴とする。

【0032】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式(V)の化合物：

【化3】



(式中、

Wは、 NR' 、 $-\text{C}-\text{C}-$ 、または5員環もしくは6員環を含有するヘテロシクロアルキル基であり、ただし、R'はHまたはアルキルであり；

U、YおよびZはそれぞれがNまたは CR_6 であり、ただし、 R_6 はHまたは NR_aR_b であり；

V、 U_1 、 Y_1 および Z_1 はそれぞれがNまたは CR_6' であり；

R_1 、 R_2 および R_6' はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキルまたは NR_aR_b であり；

R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、 NR_mR_n 、 $(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_m\text{R}_n$ 、 $(\text{CO})\text{NR}_m\text{R}_n$ 、 $\text{C}(\text{NH})\text{NR}_m\text{R}_n$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_m\text{R}_n$ 、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_m および R_n はそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{T}$ 、 $-\text{アリール}-(\text{CH}_2)_p-\text{T}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{アリ$

ール - T、 - ヘテロアリール - (CH₂)_p - T、 - (CH₂)_p - ヘテロアリール - T であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OR_c、SR_c、(CO)R_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、NHC(NH)NH₂、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bおよびSO₂NR_aR_bにより任意に置換され；

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、CN、OR_c、SR_c、COR_d、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、グアニジン基、(CO)OR_cおよび(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

Tは、NR_aR_b、OR_c、SR_c、O - (CH₂)_q - NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R_a、R_b、R_cおよびR_dはそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (CH₂)_q - シクロアルキル、- (CH)_q - ヘテロシクロアルキル、- (CH₂)_q - アリール、- (CH)_q - ヘテロアリール、- (CO) - アルキル、- (CO) - シクロアルキルまたは- (CO) - ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OH、O - アルキル、SH、S - アルキル、NH₂、NH(アルキル)およびN(アルキル)₂からなる群により任意に置換され；かつ

pおよびqはそれぞれが独立して、0 ~ 5である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体によって表される。

【0033】

いくつかの実施形態において、R₆はNR_aR_bである。

【0034】

いくつかの実施形態において、R₃、R₄およびR₅のうちの1つが、ヘテロシクロアルキル、CN、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_nまたはNH(CO)R_dである。

【0035】

いくつかの実施形態において、R₃、R₄およびR₅のうちの1つが(CO)NR_mR_nである。

【0036】

いくつかの実施形態において、R_mはHであり、かつ、R_nは、- (CH₂)_p - T、- アリール - (CH₂)_p - T、- (CH₂)_p - アリール - Tまたは- ヘテロアリール - (CH₂)_p - Tであり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロおよびOR_cにより任意に置換される。

【0037】

いくつかの実施形態において、Tは、NR_aR_b、O - (CH₂)_q - NR_aR_b、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【0038】

いくつかの実施形態において、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、NR_aR_b、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_cおよびNH(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0039】

10

20

30

40

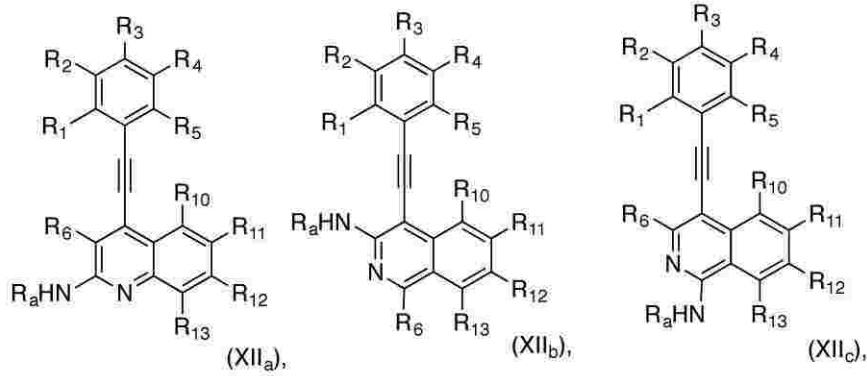
50

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 はそれぞれが独立して、H、アルキル、ハロ、CN、OR_c、SR_c または NR_aR_b である。

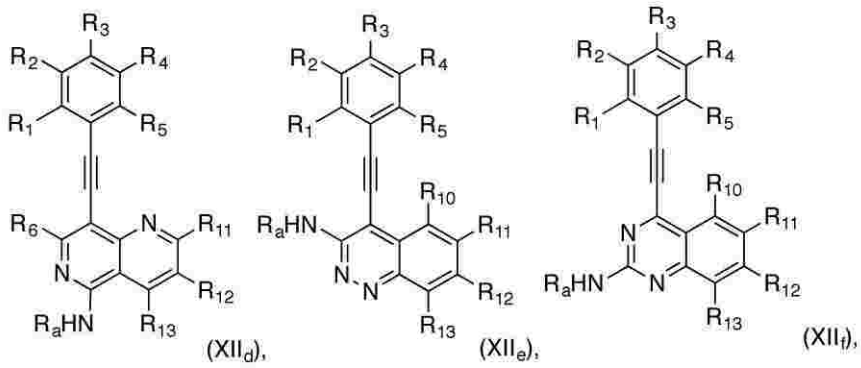
【0040】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、下記式の化合物：

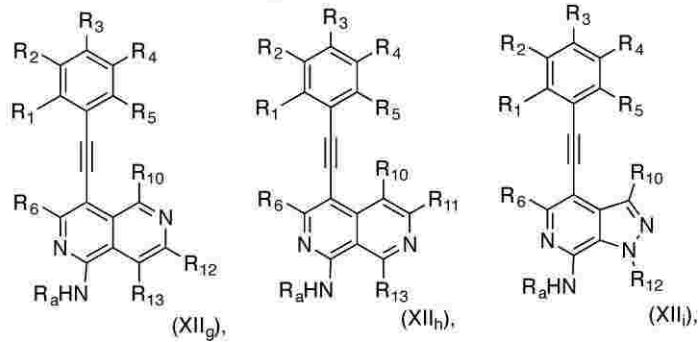
【化4-1】



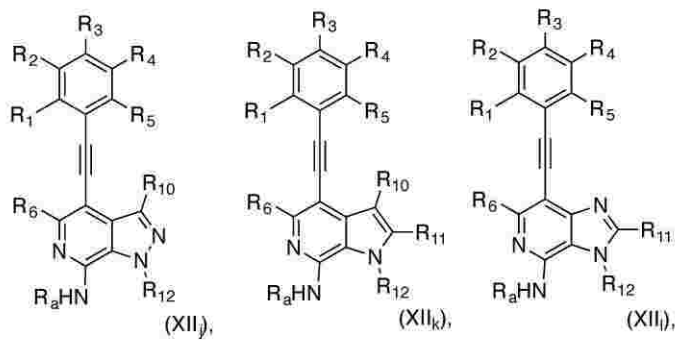
10



20



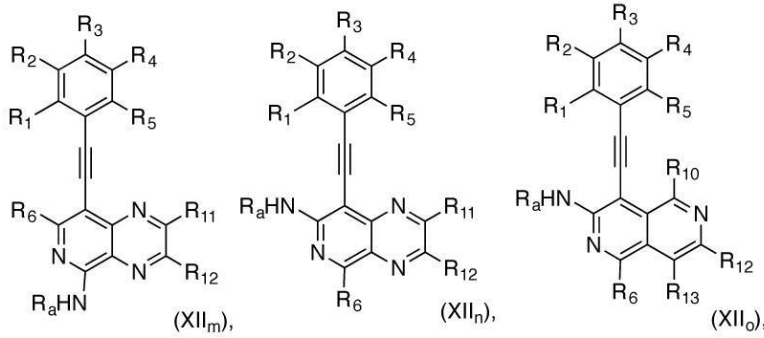
30



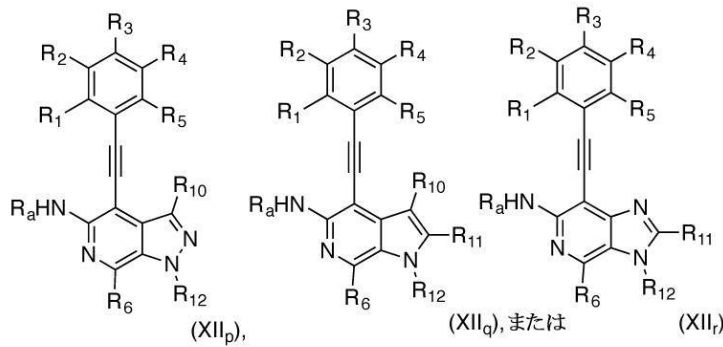
40

50

【化 4 - 2】



10



20

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、 CN 、ハロアルキル、O - ハロアルキルまたは NR_aR_b であり；

R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、 CN 、ハロアルキル、O - ハロアルキル、 NR_mR_n 、 $(CO)R_d$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $SO_2NR_mR_n$ 、 $(CO)NR_mR_n$ 、 $C(NH)NR_mR_n$ 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_mR_n$ 、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

R_6 は H または NR_aR_b であり；

R_m および R_n はそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-$ アリール $-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p$ -アリール $-T$ 、 $-$ ヘテロアリール $-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p$ -ヘテロアリール $-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、 CN 、ハロアルキル、O - ハロアルキル、 OR_c 、 SR_c 、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ および $SO_2NR_aR_b$ により任意に置換され；

40

あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、 CN 、 OR_c 、 SR_c 、 COR_d 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、グアニジン基、 $(CO)OR_c$ および $(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

T は、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、 $O-(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q$ -シクロ

50

アルキル、 $-(CH)_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH)_q$ -ヘテロアリール、 $-(CO)$ -アルキル、 $-(CO)$ -シクロアルキルまたは $-(CO)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、 CN 、ハロアルキル、 O -ハロアルキル、 OH 、 O -アルキル、 SH 、 S -アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル)および N (アルキル) $_2$ からなる群により任意に置換され；かつ

p および q はそれぞれが独立して、 $0 \sim 5$ である)

またはその医薬的に許容され得る塩、 N -オキソ、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体である。

【0041】

いくつかの実施形態において、 R_6 は NR_aR_b である。

【0042】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの1つが、ヘテロシクロアルキル、 CN 、 NR_mR_n 、 $(CO)R_d$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $SO_2NR_mR_n$ 、 $(CO)NR_mR_n$ 、 $C(NH)NR_mR_n$ または $NH(CO)R_d$ である。

【0043】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの1つが $(CO)NR_mR_n$ である。

【0044】

いくつかの実施形態において、 R_m は H であり、かつ、 R_n は、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p$ -アリール- T または $-(CH_2)_p$ -アリール- T であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロおよび OR_c により任意に置換される。

【0045】

いくつかの実施形態において、 T は、 NR_aR_b 、 $O-(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【0046】

いくつかの実施形態において、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ および $NH(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0047】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 はそれぞれが独立して、 H 、アルキル、ハロ、 CN 、 OR_c 、 SR_c または NR_aR_b である。

【0048】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、下記式の化合物：

10

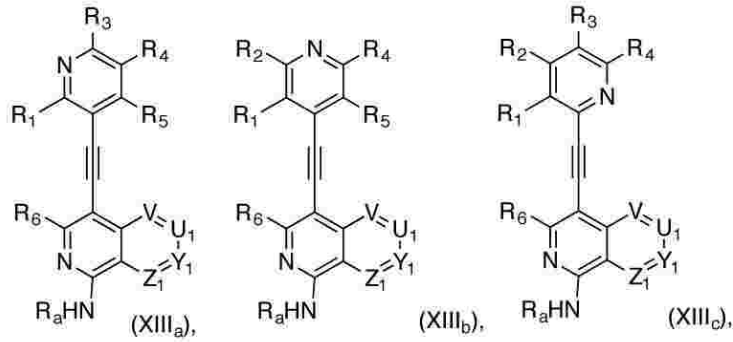
20

30

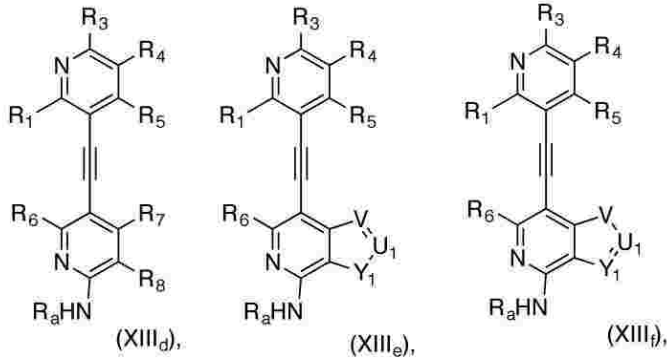
40

50

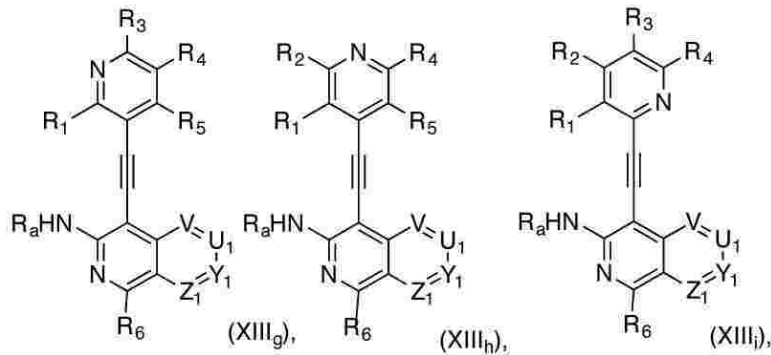
【化5】



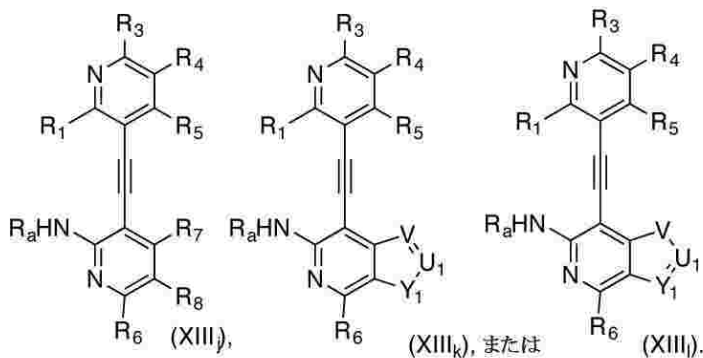
10



20



30



40

(式中、

V、U₁、Y₁およびZ₁はそれぞれがNまたはCR₆'であり；

R₁、R₂およびR₆'はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；

R₃、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリールまたはヘテロアリールであり；

50

R_6 は H または NR_aR_b であり；

R_7 および R_8 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R_m および R_n はそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-アリーール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-アリーール-T$ 、 $-ヘテロアリーール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-ヘテロアリーール-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、 OR_c 、 SR_c 、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ および $SO_2NR_aR_b$ により任意に置換され；

あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ニトロ、CN、 OR_c 、 SR_c 、 COR_d 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、グアニジン基、 $(CO)OR_c$ および $(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

T は、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、O - $(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(CH_2)_q$ -シクロアルキル、 $-(CH)_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(CH_2)_q$ -アリーール、 $-(CH)_q$ -ヘテロアリーール、 $-(CO)$ -アルキル、 $-(CO)$ -シクロアルキルまたは $-(CO)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OH、O - アルキル、SH、S - アルキル、 NH_2 、 $NH(アルキル)$ および $N(アルキル)_2$ からなる群により任意に置換され；かつ

p および q はそれぞれが独立して、0 ~ 5 である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体

である。

【0049】

いくつかの実施形態において、 R_6 は NR_aR_b である。

【0050】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの1つが、ヘテロシクロアルキル、CN、 NR_mR_n 、 $(CO)R_d$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $SO_2NR_mR_n$ 、 $(CO)NR_mR_n$ 、 $C(NH)NR_mR_n$ または $NH(CO)R_d$ である。

【0051】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの1つが $(CO)NR_mR_n$ である。

【0052】

いくつかの実施形態において、 R_m は H であり、かつ、 R_n は、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-アリーール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-アリーール-T$ または $-ヘテロアリーール-(CH_2)_p-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロおよび OR_c により任意に置換される。

10

20

30

40

50

【0053】

いくつかの実施形態において、Tは、 NR_aR_b 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【0054】

いくつかの実施形態において、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 NR_aR_b 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ および $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0055】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 はそれぞれが独立して、H、アルキル、
10 八口、 CN 、 OR_c 、 SR_c または NR_aR_b である。

【0056】

いくつかの実施形態において、化合物は、下記式の化合物：

10

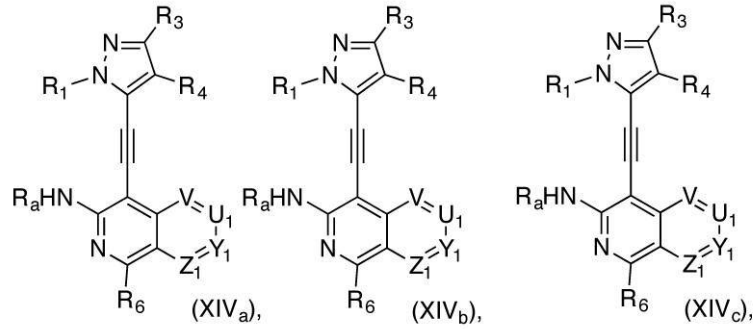
20

30

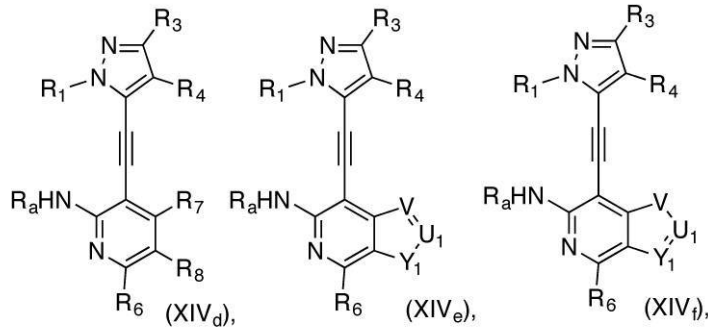
40

50

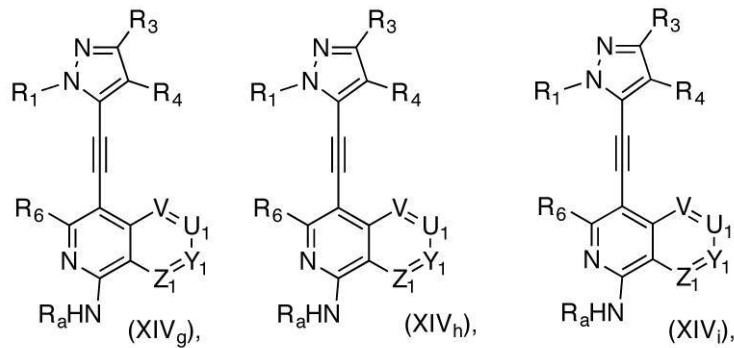
【化6】



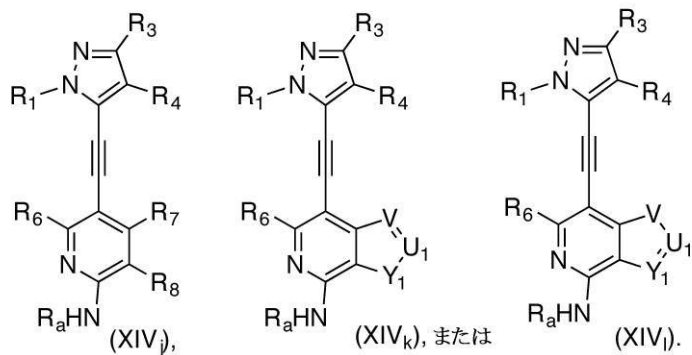
10



20



30



40

(式中

V、U₁、Y₁およびZ₁はそれぞれがNまたはCR₆'であり；R₁、R₂およびR₆'はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキルまたはNR_aR_bであり；R₃、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、OR_c、SR_c、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、NR_mR_n、(CO)R_d、(CO)OR_c、SO₂NR_mR_n、(CO)NR_mR_n、C(NH)NR_mR_n、NH(CO)R_d、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_mR_n、アリールまたはヘテロアリールであり；

50

R_6 は H または NR_aR_b であり；

R_7 および R_8 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R_m および R_n はそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-アリーール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-アリーール-T$ 、 $-ヘテロアリーール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-ヘテロアリーール-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、 OR_c 、 SR_c 、 $(CO)R_d$ 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ および $SO_2NR_aR_b$ により任意に置換され；

あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ニトロ、CN、 OR_c 、 SR_c 、 COR_d 、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、グアニジン基、 $(CO)OR_c$ および $(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

T は、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、O - $(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(CH_2)_q$ -シクロアルキル、 $-(CH)_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(CH_2)_q$ -アリーール、 $-(CH)_q$ -ヘテロアリーール、 $-(CO)$ -アルキル、 $-(CO)$ -シクロアルキルまたは $-(CO)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O - ハロアルキル、OH、O - アルキル、SH、S - アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル) および N (アルキル) $_2$ からなる群により任意に置換され；かつ

p および q はそれぞれが独立して、0 ~ 5 である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体である。

【0057】

いくつかの実施形態において、 R_6 は NR_aR_b である。

【0058】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの 1 つが、ヘテロシクロアルキル、CN、 NR_mR_n 、 $(CO)R_d$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $SO_2NR_mR_n$ 、 $(CO)NR_mR_n$ 、 $C(NH)NR_mR_n$ または $NH(CO)R_d$ である。

【0059】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの 1 つが $(CO)NR_mR_n$ である。

【0060】

いくつかの実施形態において、 R_m は H であり、かつ、 R_n は、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-アリーール-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p-アリーール-T$ または $-ヘテロアリーール-(CH_2)_p-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロおよび OR_c により任意に置換される。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、Tは、 NR_aR_b 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールである。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 NR_aR_b 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ および $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【 0 0 6 3 】

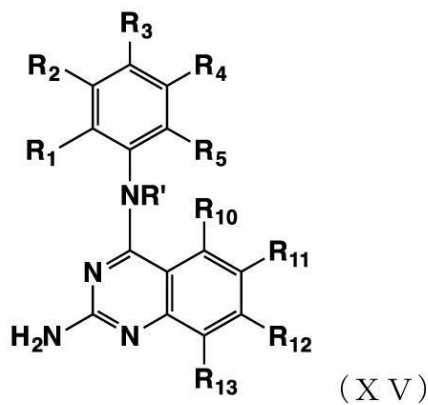
いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 はそれぞれが独立して、H、アルキル、ハロ、 CN 、 OR_c 、 SR_c または NR_aR_b である。

10

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(XV)の化合物：

【化7】



20

(式中、

R' はHまたはアルキルであり；

R_1 、 R_2 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、 CN 、ハロアルキル、 O -ハロアルキルまたは NR_aR_b であり；

30

R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれが独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ニトロ、 OR_c 、 SR_c 、 CN 、ハロアルキル、 O -ハロアルキル、 NR_mR_n 、 $(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_m\text{R}_n$ 、 $(\text{CO})\text{NR}_m\text{R}_n$ 、 $\text{C}(\text{NH})\text{NR}_m\text{R}_n$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_m\text{R}_n$ 、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R_m および R_n はそれぞれが独立して、

H、OH、

アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{T}$ 、 $-\text{アリーール}-(\text{CH}_2)_p-\text{T}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{アリーール}-\text{T}$ 、 $-\text{ヘテロアリーール}-(\text{CH}_2)_p-\text{T}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{ヘテロアリーール}-\text{T}$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ニトロ、 CN 、ハロアルキル、 O -ハロアルキル、 OR_c 、 SR_c 、 $(\text{CO})\text{R}_d$ 、 NR_aR_b 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ および $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ により任意に置換され；

40

あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロ、ニトロ、 CN 、 OR_c 、 SR_c 、 COR_d 、 NR_aR_b 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{R}_d$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、グアニジン基、 $(\text{CO})\text{OR}_c$ および $(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成し；

Tは、 NR_aR_b 、 OR_c 、 SR_c 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、シクロアルキル、

50

ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基であり；

R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q$ -シクロアルキル、 $-(CH)_q$ -ヘテロシクロアルキル、 $-(CH_2)_q$ -アリール、 $-(CH)_q$ -ヘテロアリール、 $-(CO)$ -アルキル、 $-(CO)$ -シクロアルキルまたは $-(CO)$ -ヘテロシクロアルキルであり、あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、ハロアルキル、O-ハロアルキル、OH、O-アルキル、SH、S-アルキル、 NH_2 、 NH (アルキル)および N (アルキル) $_2$ からなる群により任意に置換され；かつ

p および q はそれぞれが独立して、0~5である)

またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物である。

【0065】

いくつかの実施形態において、 R' はHである。

【0066】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの1つが、ヘテロシクロアルキル、CN、 NR_mR_n 、 $(CO)R_d$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $SO_2NR_mR_n$ 、 $(CO)NR_mR_n$ 、 $C(NH)NR_mR_n$ または $NH(CO)R_d$ である。

【0067】

いくつかの実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 のうちの1つが $(CO)NR_mR_n$ である。

【0068】

いくつかの実施形態において、 R_m はHであり、かつ、 R_n は、 $-(CH_2)_p-T$ 、 $-$ アリール $-(CH_2)_p-T$ 、 $-(CH_2)_p$ -アリール $-T$ または $-$ ヘテロアリール $-(CH_2)_p-T$ であり、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、ハロおよび OR_c により任意に置換される。

【0069】

いくつかの実施形態において、 T は、 NR_aR_b 、 $O-(CH_2)_q-NR_aR_b$ 、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【0070】

いくつかの実施形態において、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)R_d$ 、 $NH(CO)OR_c$ および $NH(CO)NR_aR_b$ により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0071】

いくつかの実施形態において、 R_1 および R_2 はそれぞれが独立して、H、アルキル、ハロ、CN、 OR_c 、 SR_c または NR_aR_b である。

【0072】

本発明は、式(I)によって表される化合物：

10

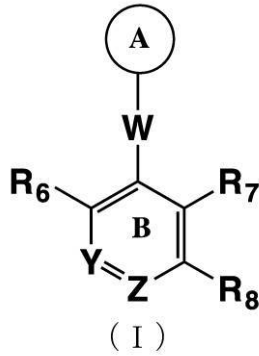
20

30

40

50

【化 8】



10

(式中、

環 A は、任意に置換される 5 員または 6 員のアリール基またはヘテロアリール基であり；
Y および Z はそれぞれが N または C R₉ であり、ただし、R₉ は、H、アルキル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O - アルキル、ハロアルキル、O - ハロアルキル、S - アルキル、(CO) - アルキル、(CO) - アルケニル、NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b または SO₂NR_aR_b であり、式中、R_a、R_b および R_c は H またはアルキルであり；

W は、アゾ、アルケン、アルキン、C₁ ~ 8 アルキル、1 個 ~ 8 個の炭素原子およびヘテロ原子を含有するヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは任意に、環 A との縮合アリール基または縮合ヘテロアリール基を形成し；

20

R₆、R₇ および R₈ はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O - アルキル、ハロアルキル、O - ハロアルキル、S - アルキル、(CO) - アルキル、(CO) - アルケニル、NR_aR_b、NH(CO) - アルキル、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

あるいは、R₇ および R₈ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を形成し、ただし、これらはそれぞれが、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O - アルキル、ハロアルキル、O - ハロアルキル、S - アルキル、(CO) - アルキル、(CO) - アルケニル、NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、-C(CH₃)(=N-NHC(NH)NH₂)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される置換基により任意に置換され、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アミノ、アルキルアミノ、アルキルアミノ、-NH(CO) - アルキルまたは -NH(CO) - アルケニルにより任意に置換され；

40

なお、環 A は、下記の基から独立して選択される置換基により任意に置換される：

アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O - アルキル、ハロアルキル、O - ハロアルキル、S - アルキル、(CO) - アルキル、(CO) - アルケニル、NR_aR_b、NH(CO) - アルキル、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、SO₂NR_aR_b；

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール [ただし、これらはそれぞれが、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル - アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル - アルキルおよびシクロアルキルから独立して選択される置換基により任意に置換される]；ならびに

50

(CO)NR_mR_nまたはC(NH)NR_mR_n [式中、R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、H、アルキル、-(CH₂)_p-T、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、-(CH₂)_p-T、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノにより任意に置換され；

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、-CO-アルキル、-CO-アルケニル、NR_aR_b、(CO)OR_cまたは(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し；

pは0～8であり；ならびに

Tは、NR_aR_b、O-アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基である]

またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体

を提供する。

【0073】

いくつかの実施形態において、YはNである。

【0074】

いくつかの実施形態において、ZはCHである。

【0075】

いくつかの実施形態において、Wは、アゾ、-CH=CH-、-C=C-、フェニル基、または5員もしくは6員のヘテロアリール基である。他の実施形態において、Wはアゾである。ある特定の実施形態において、Wは-C=C-である。

【0076】

いくつかの実施形態において、R₆は(CO)NR_mR_nである。他の実施形態において、この場合、R₆はC(NH)NR_mR_nである。

【0077】

いくつかの実施形態において、R₆はNH₂である。

【0078】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は下記の式によって表される：

10

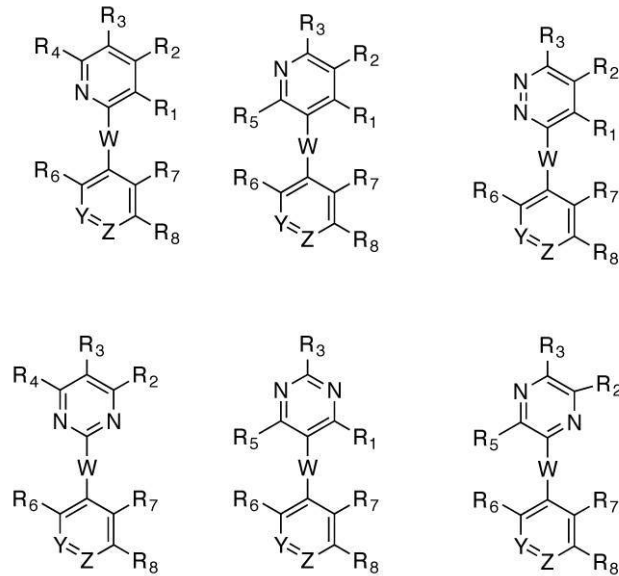
20

30

40

50

【化 9】



10

(式中、

R_1 および R_2 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、NH(CO)-アルキル、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

 R_3 は、

H または CN；

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール [ただし、これらはそれぞれが、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル-アルキルおよびシクロアルキルから独立して選択される置換基により任意に置換される]；ならびに

30

(CO)NR_mR_n または C(NH)NR_mR_n [式中、 R_m および R_n はそれぞれが独立して、H、アルキル、-(CH₂)_p-T、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、-(CH₂)_p-T、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノにより任意に置換され；

あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、-CO-アルキル、-CO-アルケニル、 NR_aR_b 、(CO)OR_c または (CO)NR_aR_b により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し；

40

 p は 0 ~ 8 であり；ならびに

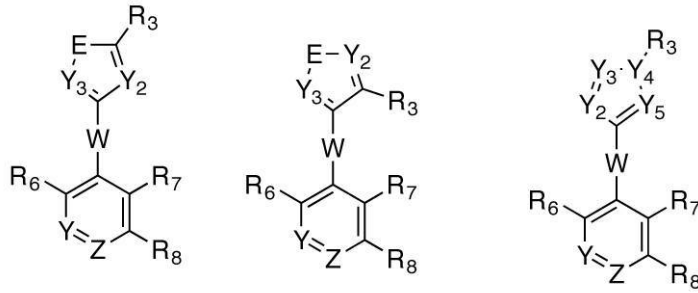
T は、 NR_aR_b 、O-アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基である]である)。

【0079】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は下記式によって表される：

50

【化 1 0】



(式中、

E、Y₂、Y₃、Y₄およびY₅はそれぞれが、O、S、NまたはNR₁₄であり、ただし、R₁₄は、H、アルキル、(CO)-アルキル、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bまたはSO₂NR_aR_bであり；

R₃は、

HまたはCN；

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール〔ただし、これらはそれぞれが、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル-アルキルおよびシクロアルキルから独立して選択される置換基により任意に置換される〕；ならびに

(CO)NR_mR_nまたはC(NH)NR_mR_n〔式中、R_mおよびR_nはそれぞれが独立して、H、アルキル、-(CH₂)_p-T、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、-(CH₂)_p-T、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノにより任意に置換され；

あるいは、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、-CO-アルキル、-CO-アルケニル、NR_aR_b、(CO)OR_cまたは(CO)NR_aR_bにより任意に置換されるヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し；

pは0~8であり；ならびに

Tは、NR_aR_b、O-アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基である〕である)。

【0080】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は下記の式(Ia)によって表される：

10

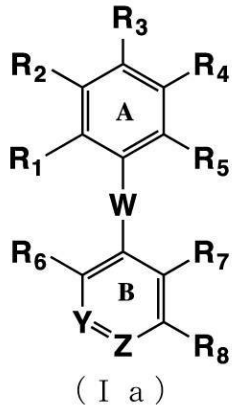
20

30

40

50

【化 1 1】



10

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)$ -アルキル、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

 R_3 は、

HまたはCN；

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール[ただし、これらはそれぞれが、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル-アルキルおよびシクロアルキルから独立して選択される置換基により任意に置換される]；ならびに

(CO) NR_mR_n または $C(NH)NR_mR_n$ [式中、 R_m および R_n はそれぞれが独立して、H、アルキル、 $-(CH_2)_p-T$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、 $-(CH_2)_p-T$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノにより任意に置換され；

30

あるいは、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒に、アルキル、ハロ、ニトロ、CN、OH、SH、O-アルキル、S-アルキル、 $-CO$ -アルキル、 $-CO$ -アルケニル、 NR_aR_b 、(CO) OR_c または(CO) NR_aR_b により任意に置換されるヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し；

 p は0~8であり；ならびに

T は、 NR_aR_b 、O-アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基である]である)。

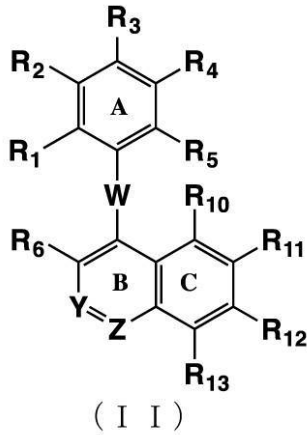
40

【0081】

いくつかの実施形態では、式(I a)の化合物は下記の式(II)の化合物によって表される：

50

【化 1 2】



10

式中、

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、-C(CH₃)(=N-NHC(NH)NH₂)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールであり、ただし、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールはそれぞれが、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NH(CO)-アルキルまたは-NH(CO)-アルケニルにより任意に置換される。

20

【0082】

いくつかの実施形態において、 R_6 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルキニル、ハロ、OH、CN、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである。

【0083】

いくつかの実施形態において、 R_{11} は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは-NH(CO)-アルケニルにより任意に置換されるアルキニルである。他の実施形態において、 R_{11} はハロである。ある特定の実施形態において、 R_{11} はクロロである。

30

【0084】

いくつかの実施形態において、 R_6 はNH₂である。

【0085】

いくつかの実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 はそれぞれがHである。

【0086】

いくつかの実施形態において、 R_3 はCNである。他の実施形態において、 R_3 は、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル-アルキルおよびシクロアルキルにより任意に置換されるヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリーールである。

40

【0087】

いくつかの実施形態において、 R_3 は(CO)NR_mR_nである。他の実施形態において、 R_3 はC(NH)NR_mR_nである。いくつかの実施形態において、 R_m はHであり、かつ、 R_n はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_m はHであり、かつ、 R_n は、アルキル、ハロまたはOHにより任意に置換される(CH₂)_p-Tである。いくつかの実施形態において、pは1~4である。

【0088】

いくつかの実施形態において、TはNR_aR_bまたはO-アルキルである。いくつかの

50

実施形態において、Tは-N(アルキル)₂である。ある特定の実施形態において、TはN(CH₃)₂である。他の実施形態において、TはOCH₃である。いくつかの実施形態において、Tは、ヘテロシクロアルキルアミノ、グアニジン基またはイソニコチンイミドアミド基である。いくつかの実施形態において、Tはヘテロシクロアルキルである。ある特定の実施形態において、Tは5員または6員のヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態において、Tはピペリジンまたはピロリジンである。

【0089】

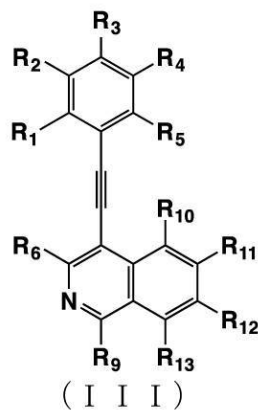
いくつかの実施形態において、R_mはHであり、かつ、R_nはアリールまたはヘテロアリールである。他の実施形態において、R_mおよびR_nは、それらが結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル基を形成する。いくつかの実施形態において、R_mおよびR_nは独立してアルキルである。

10

【0090】

いくつかの実施形態において、式(II)の化合物は下記の式(III)の化合物によって表される：

【化13】



20

【0091】

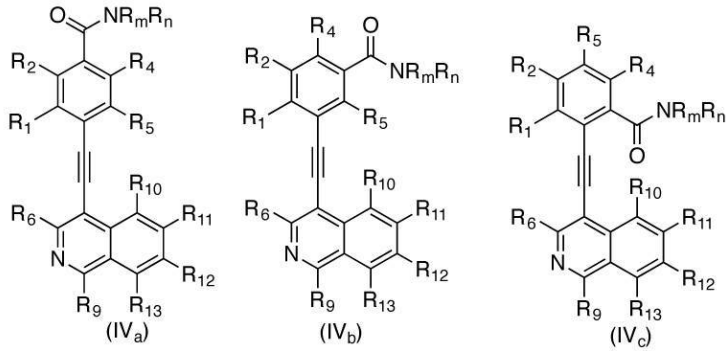
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、下記の式IV_a~式IV_fの化合物によって表される：

30

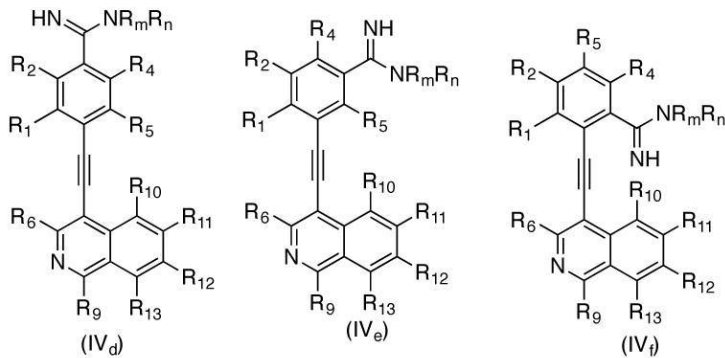
40

50

【化 1 4】



10



20

式中、

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} および R_{13} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)$ -アルキル、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；ならびに

R_{11} および R_{12} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $(CO)OR_c$ 、 $(CO)NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $-C(CH_3)(=N-NHC(NH)NH_2)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、ただし、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CO)$ -アルキルまたは $-NH(CO)$ -アルケニルにより任意に置換される。

30

【0092】

いくつかの実施形態において、 R_m はHであり、かつ、 R_n は、OHにより任意に置換される $(CH_2)_p-T$ である。他の実施形態において、 R_m および R_n は独立してアルキルである。いくつかの実施形態において、 p は1~4である。いくつかの実施形態において、 T は NR_aR_b またはO-アルキルである。ある特定の実施形態において、 T は $N(CH_3)_2$ である。他の実施形態において、 T は OCH_3 である。いくつかの実施形態において、 T はヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 T は5員または6員のヘテロシクロアルキル基である。ある特定の実施形態において、 T はピペリジンまたはピロリジンである。

40

【0093】

いくつかの実施形態において、 R_m および R_n は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5員または6員のヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0094】

50

いくつかの実施形態において、R₆はNH₂である。

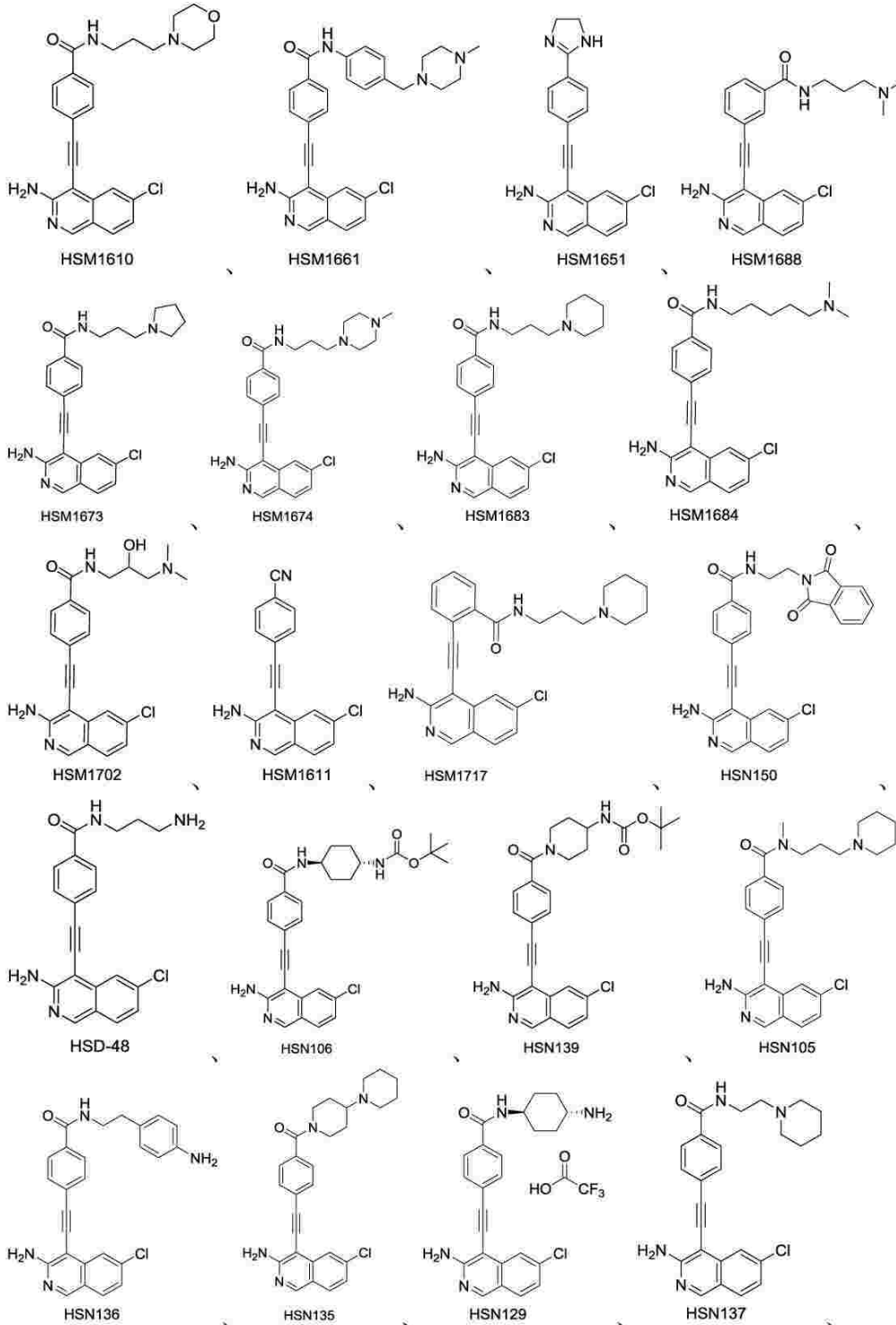
【0095】

いくつかの実施形態において、R₁₁は八口である。ある特定の実施形態において、R₁はク口である。

【0096】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

【化15-1】



10

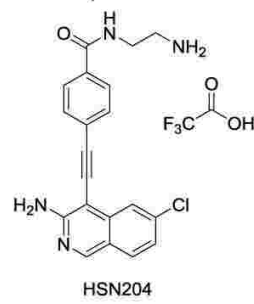
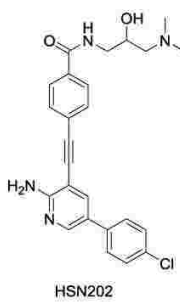
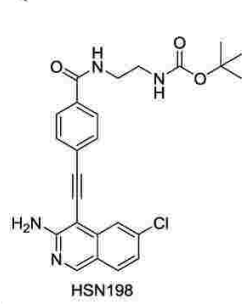
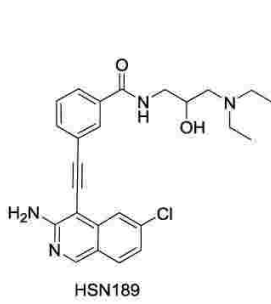
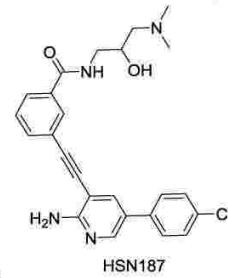
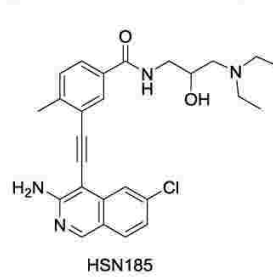
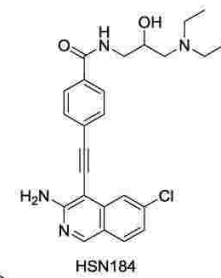
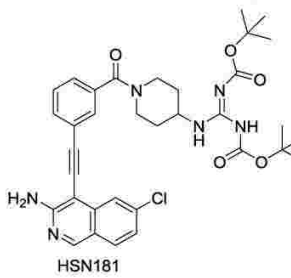
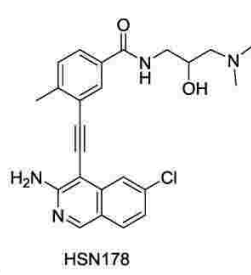
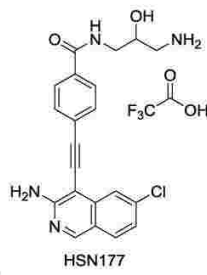
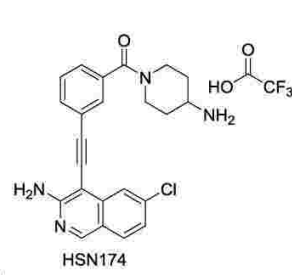
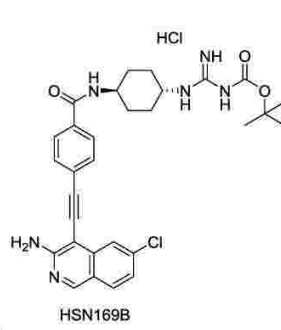
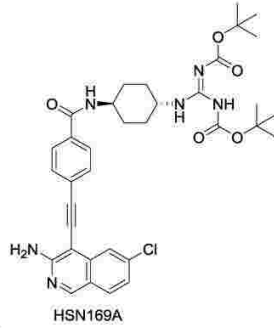
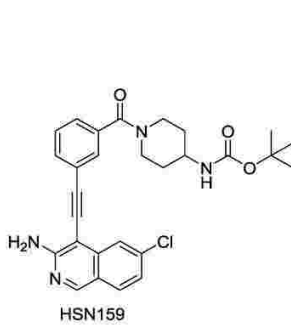
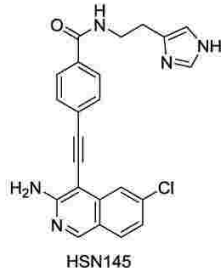
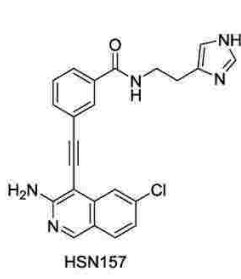
20

30

40

50

【化 1 5 - 2】



10

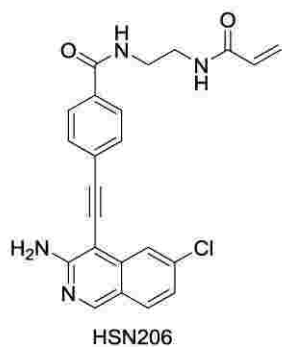
20

30

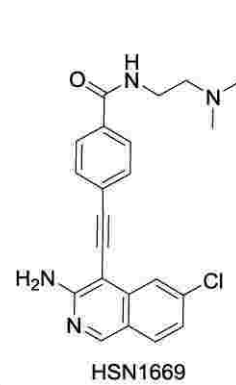
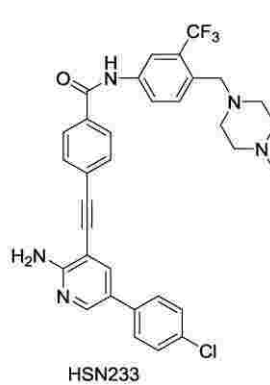
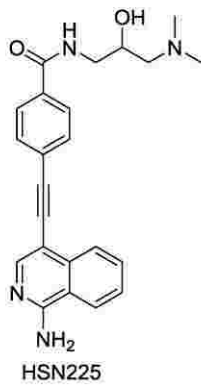
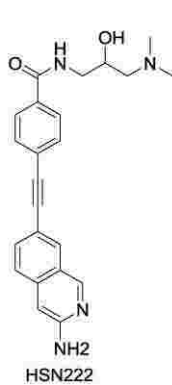
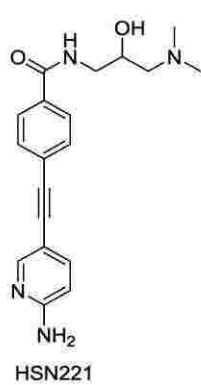
40

50

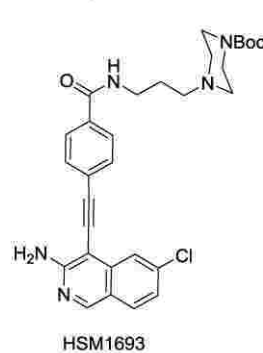
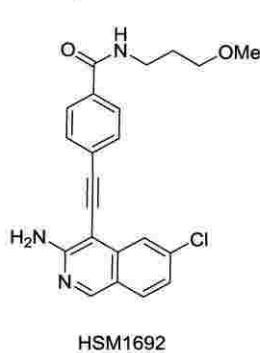
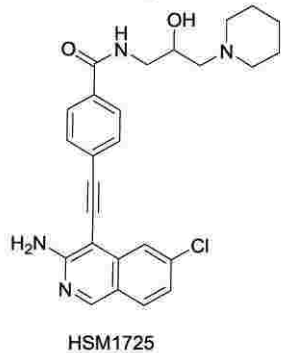
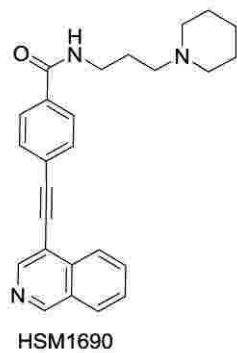
【化 15 - 3】



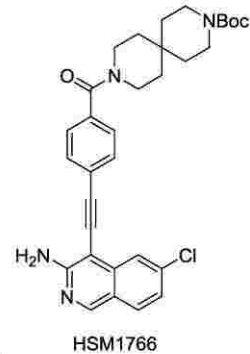
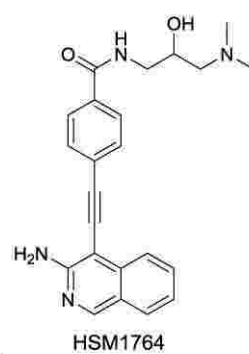
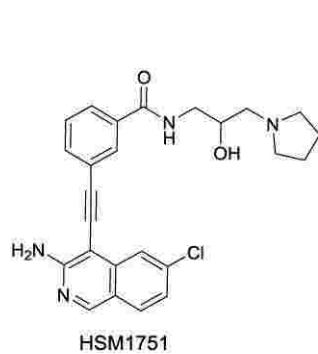
10



20



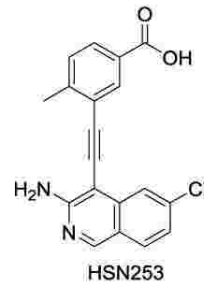
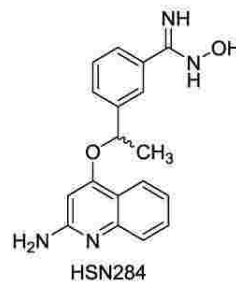
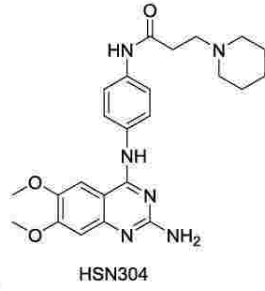
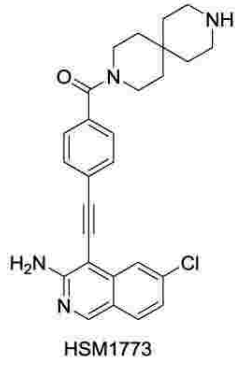
30



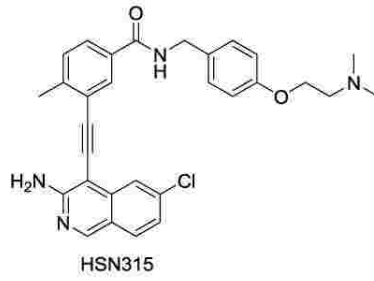
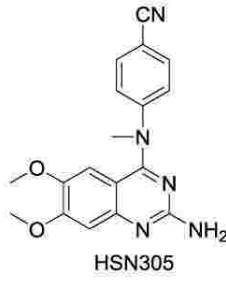
40

50

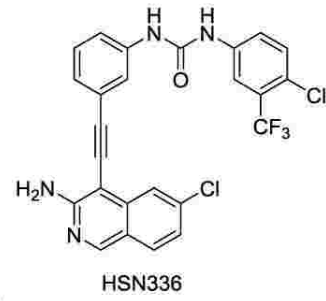
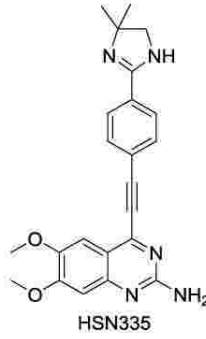
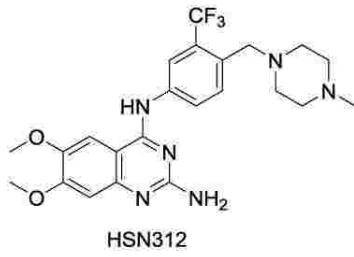
【化 1 5 - 4】



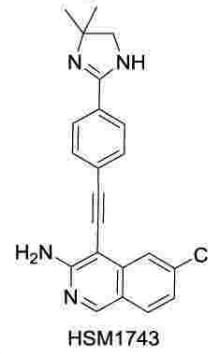
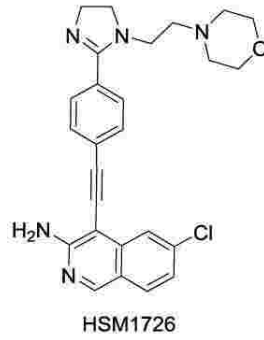
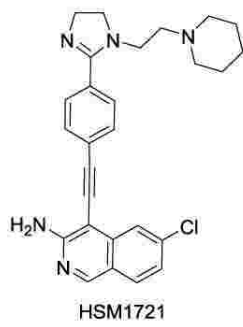
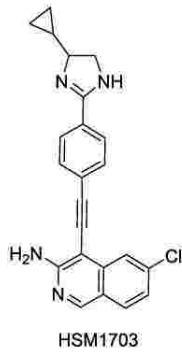
10



20



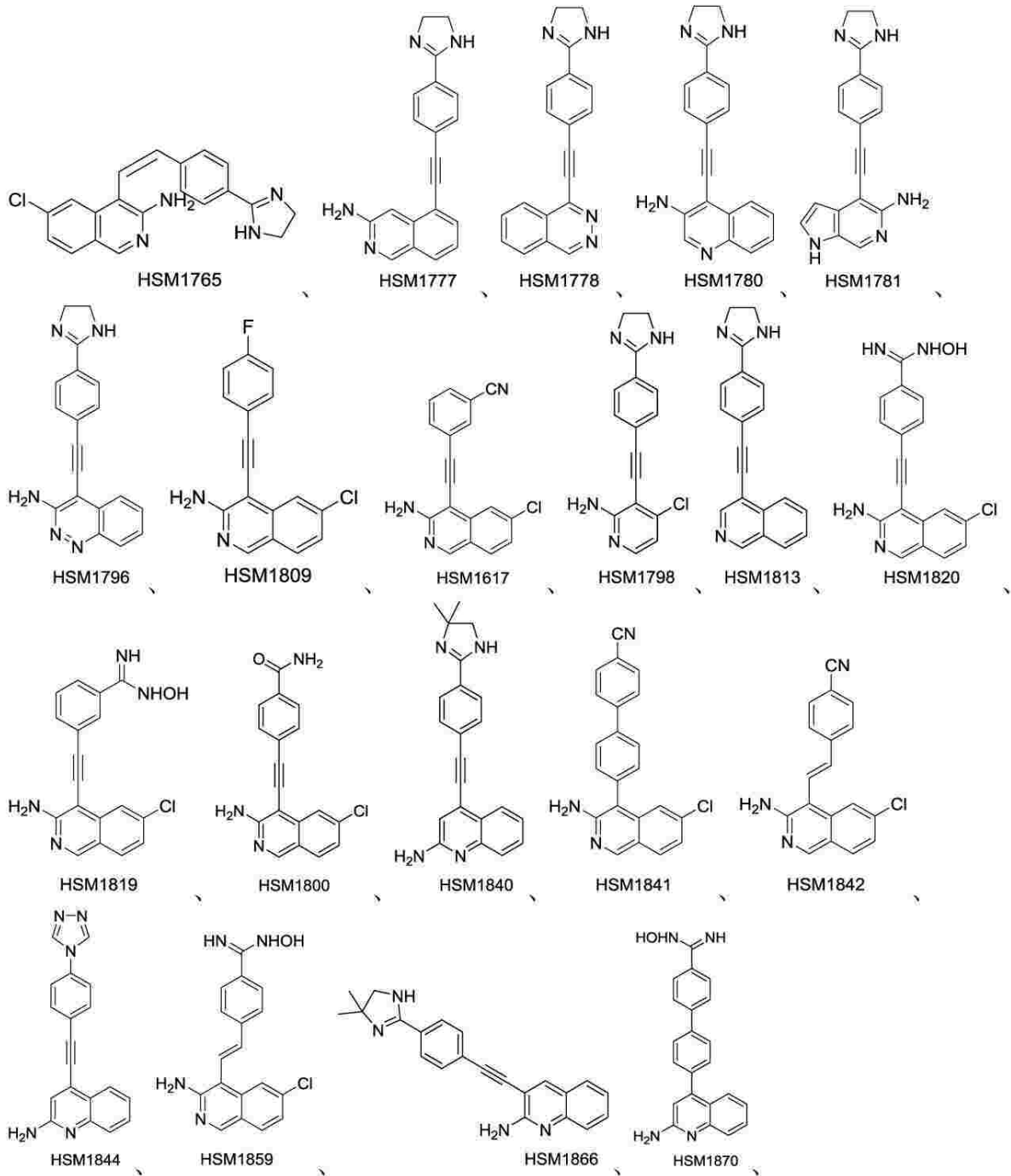
30



40

50

【化 1 5 - 5】



10

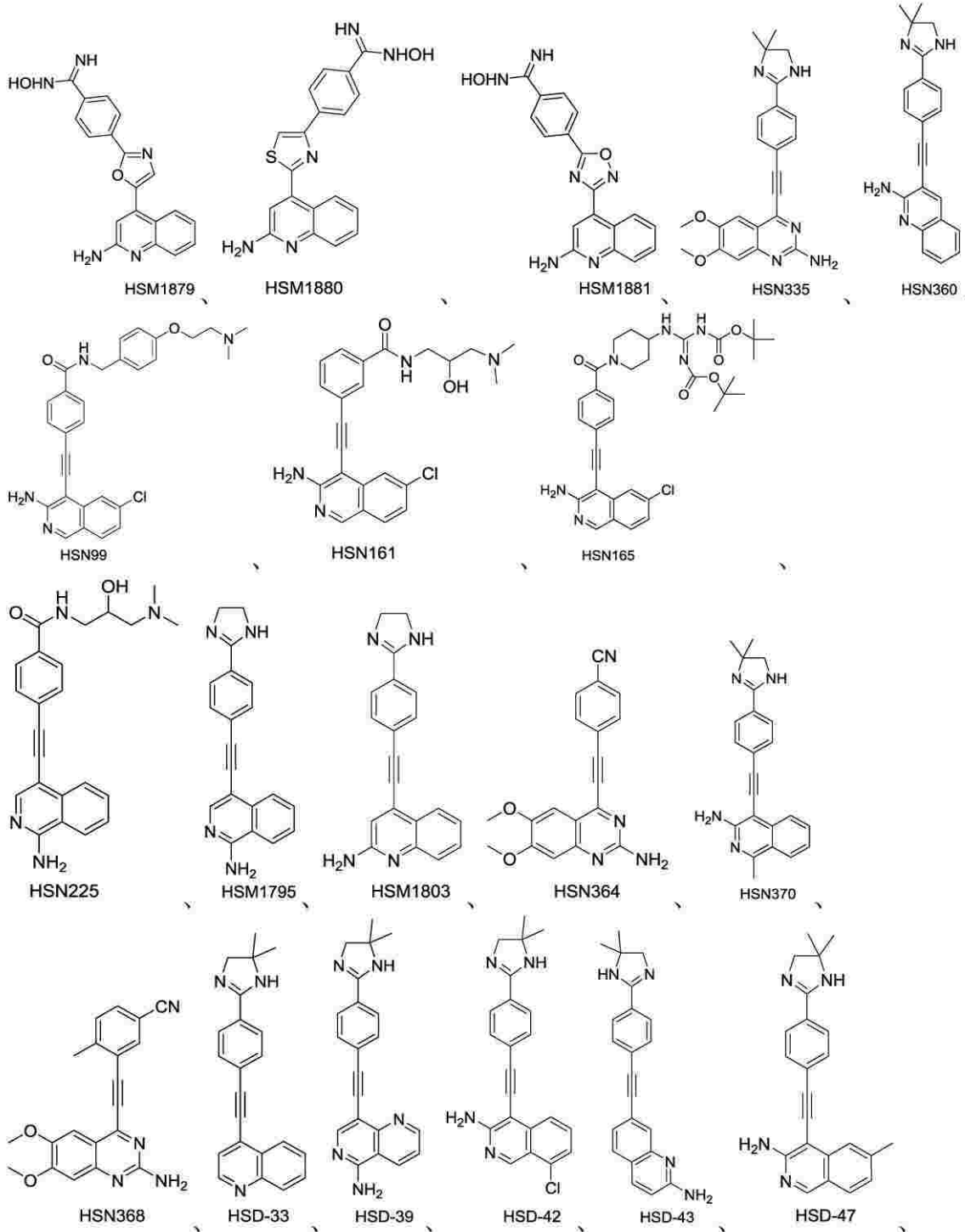
20

30

40

50

【化 1 5 - 6】



10

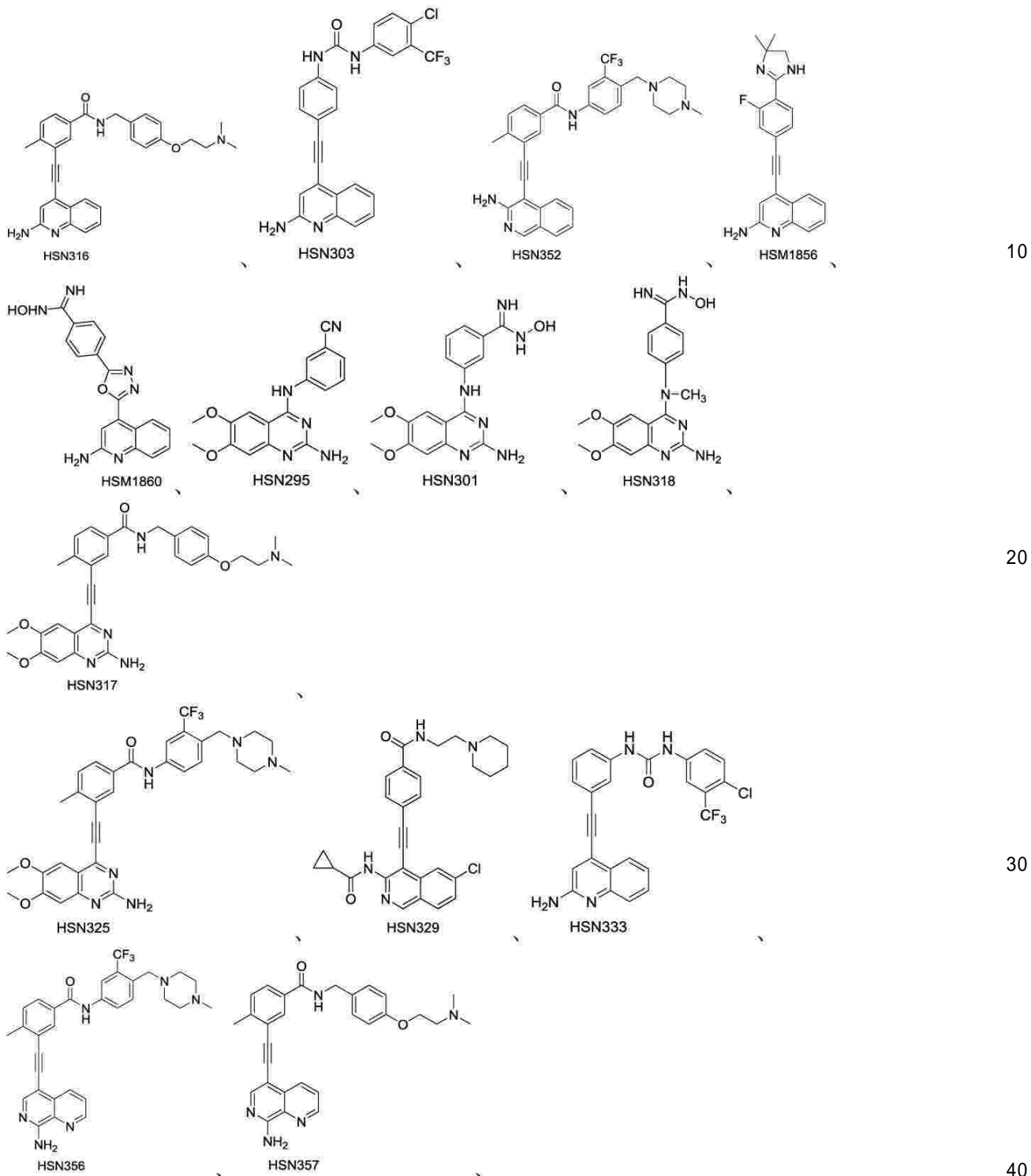
20

30

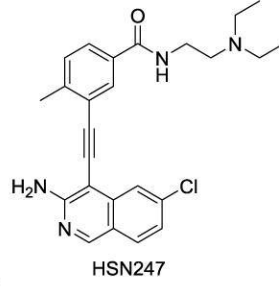
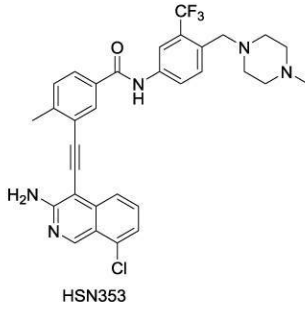
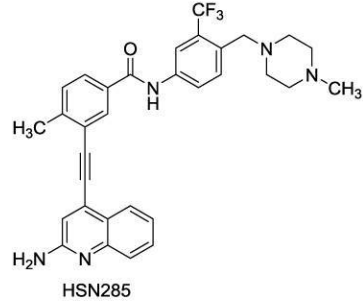
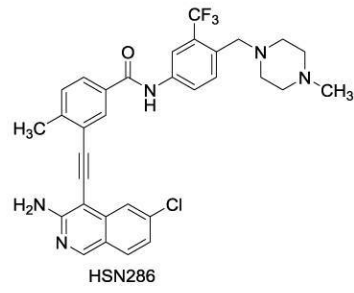
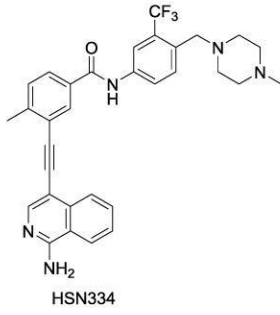
40

50

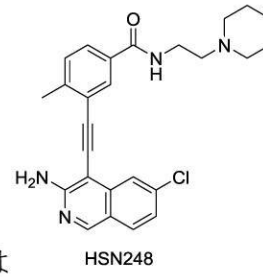
【化 15 - 7】



【化 1 5 - 8】



、または



10

【 0 0 9 7】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

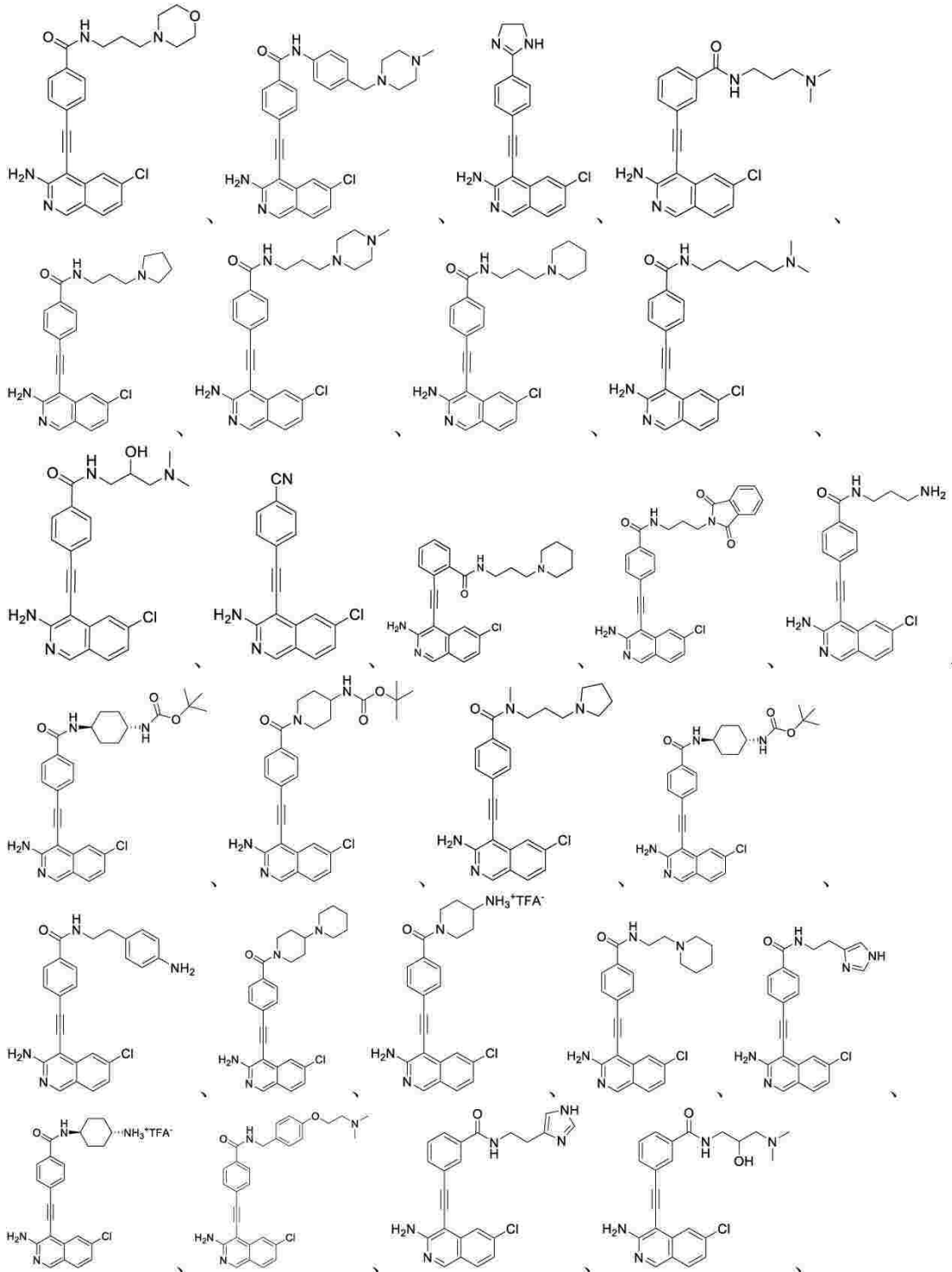
20

30

40

50

【化 1 6 - 1】



10

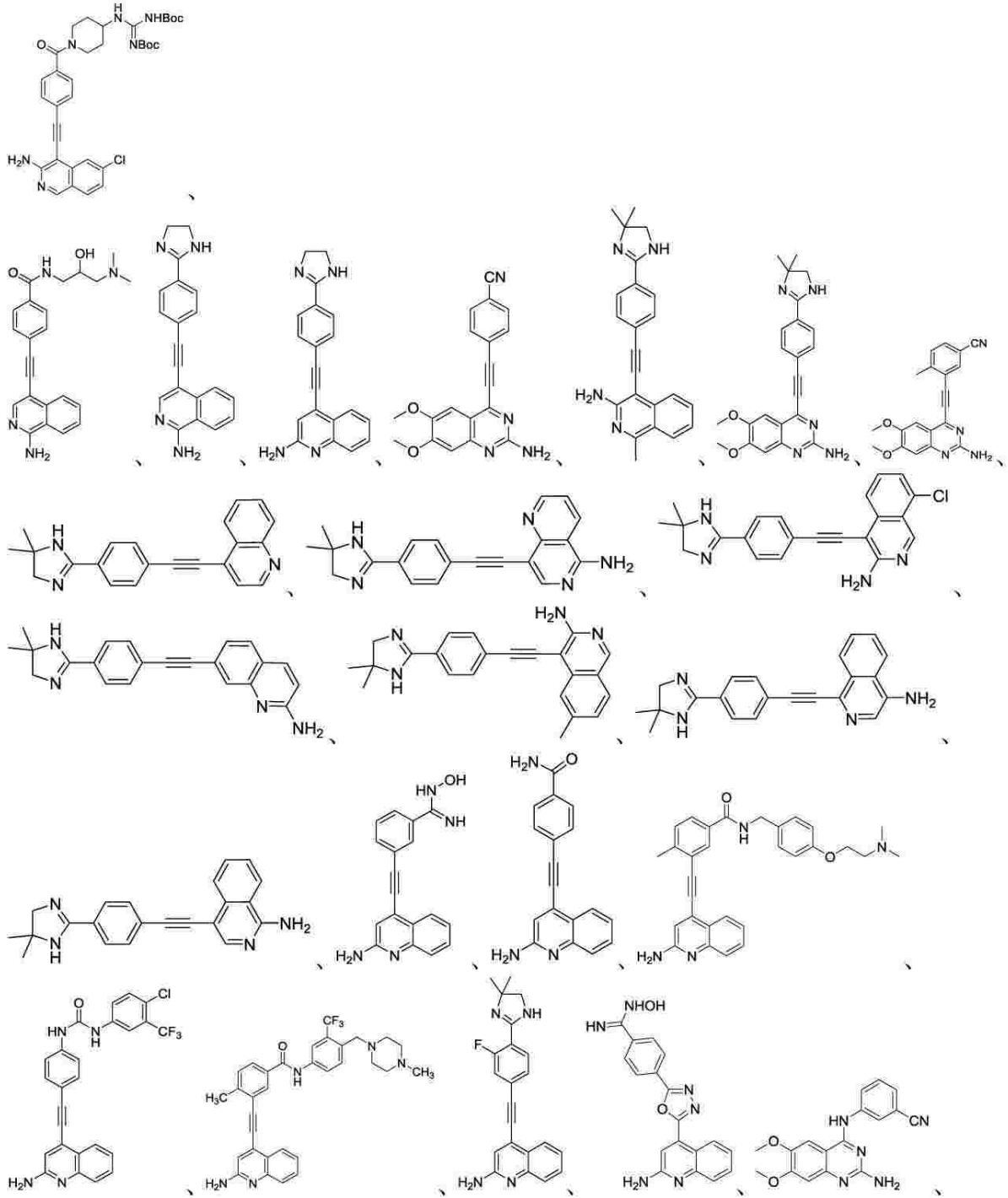
20

30

40

50

【化 1 6 - 2】



10

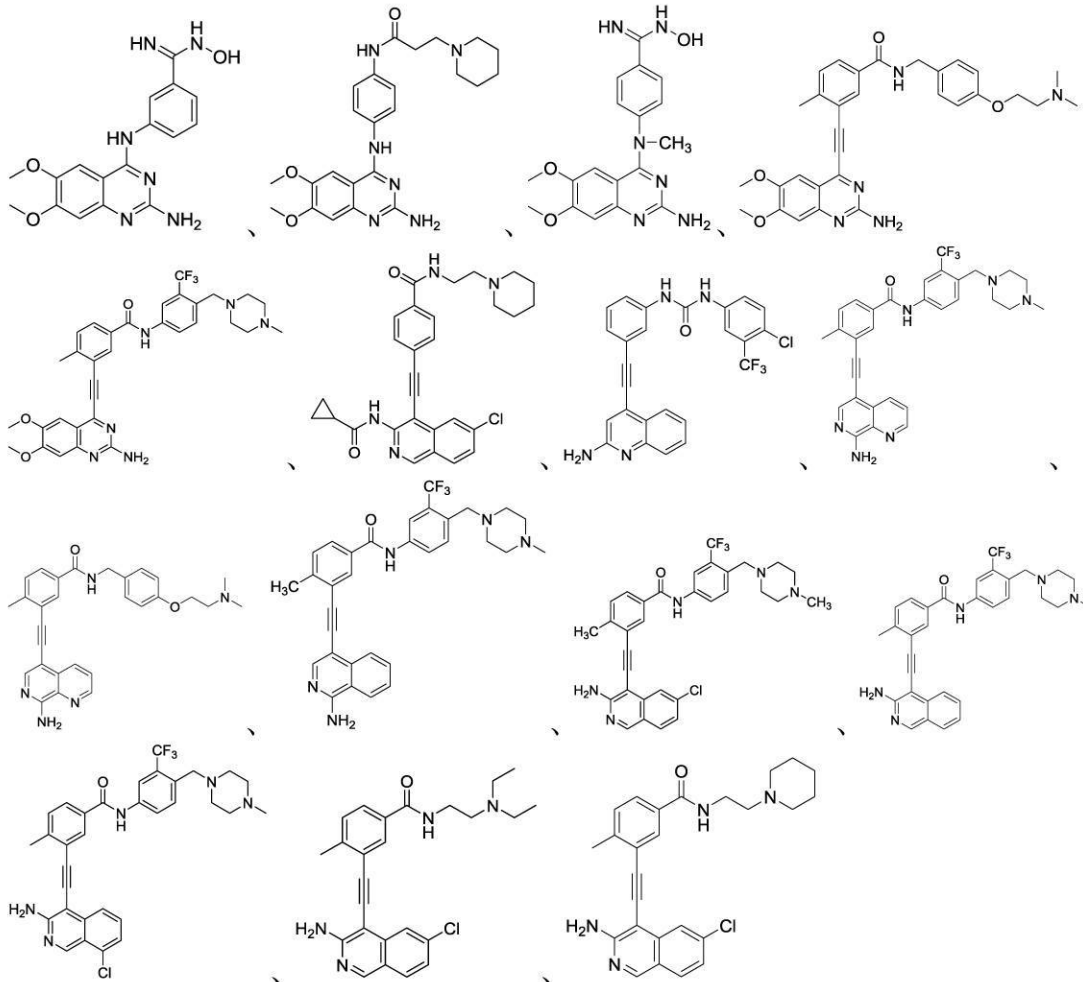
20

30

40

50

【化 1 6 - 3】



10

20

【 0 0 9 8】

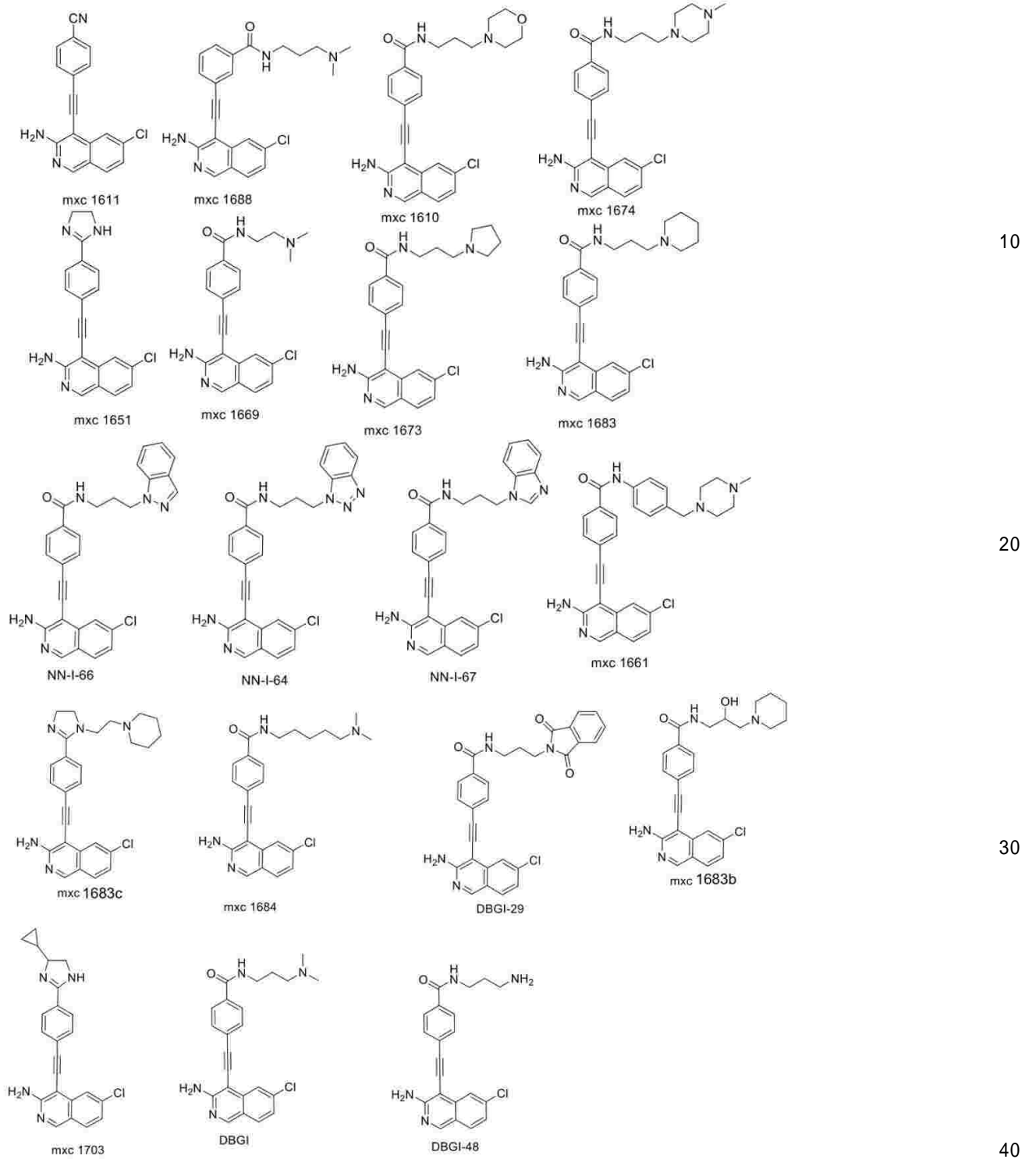
いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

30

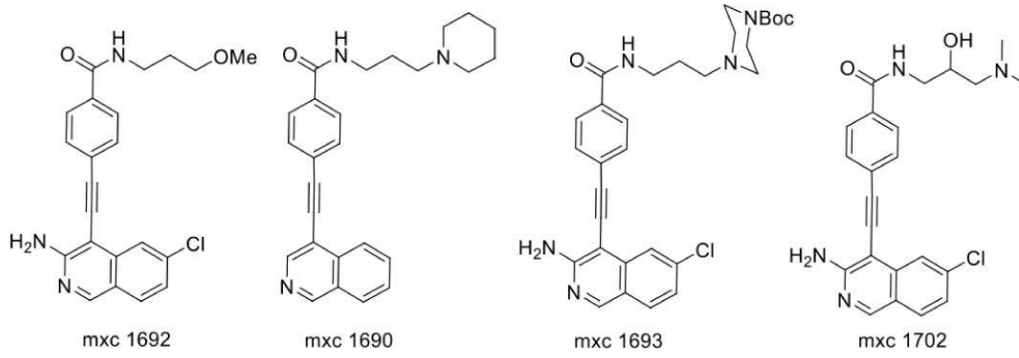
40

50

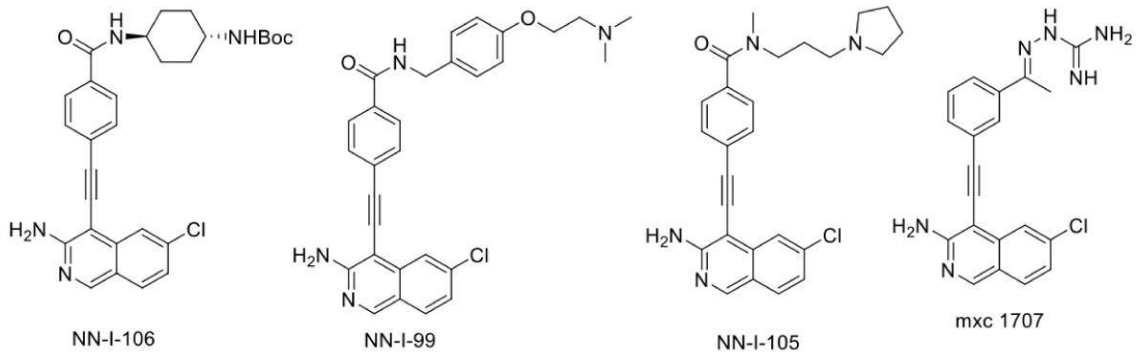
【化 17 - 1】



【化 17 - 2】



10



20

【0099】

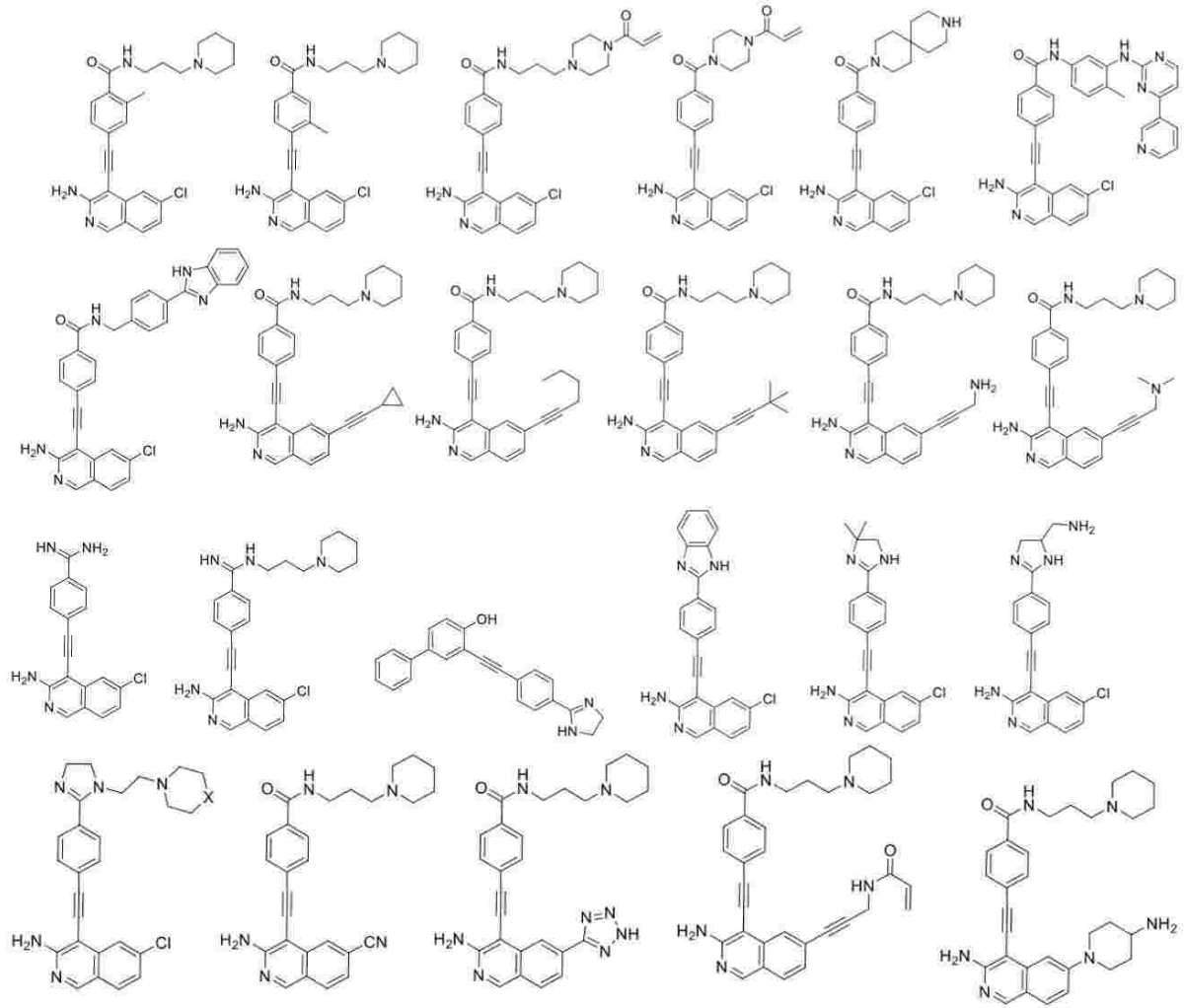
いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

30

40

50

【化 18 - 1】



10

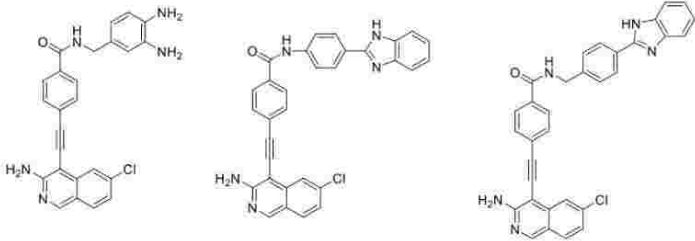
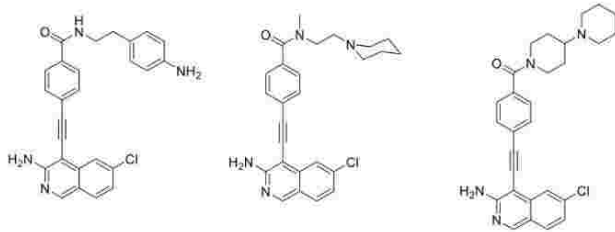
20

30

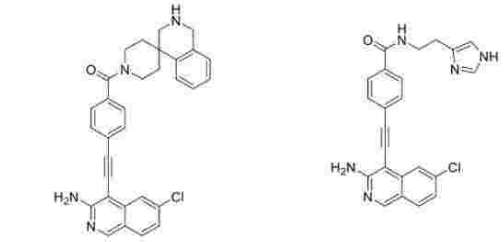
40

50

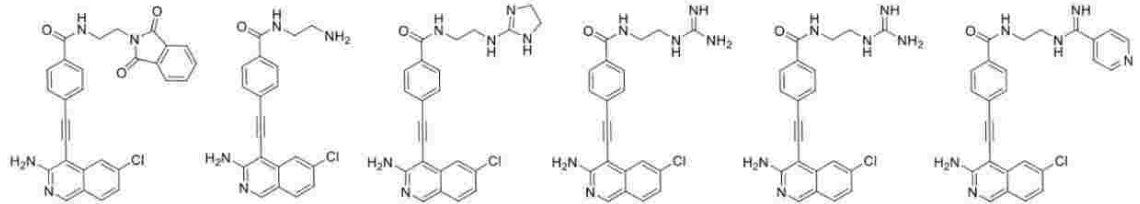
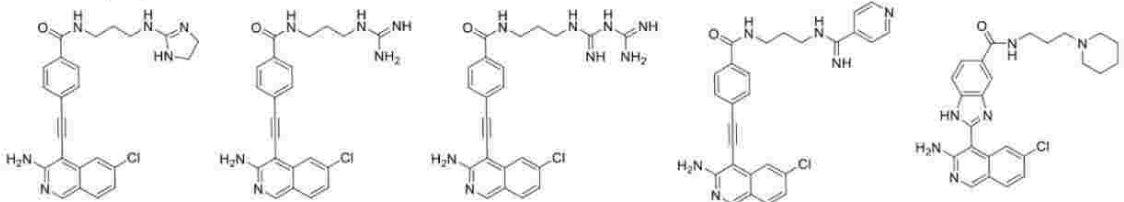
【化 1 8 - 2】



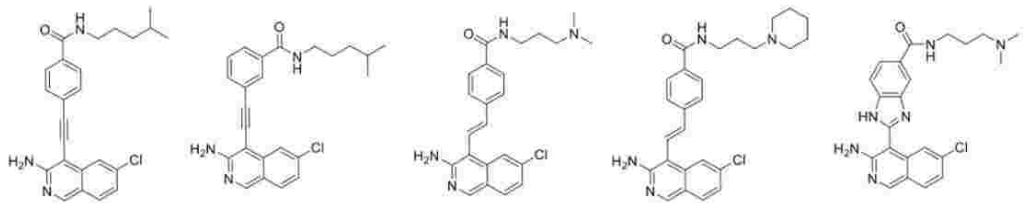
10



20



30

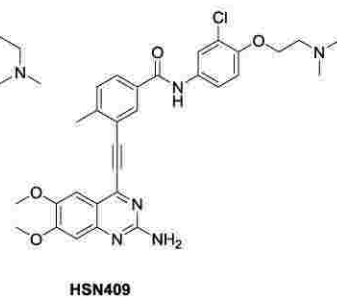
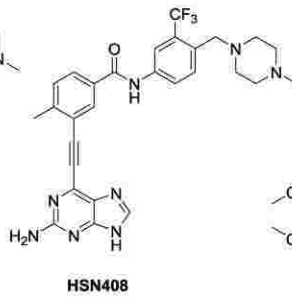
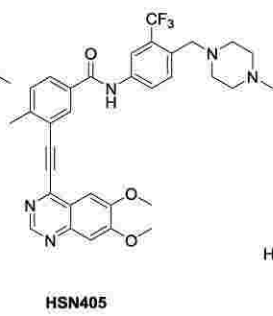
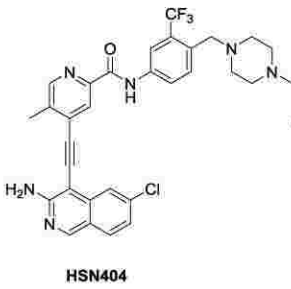
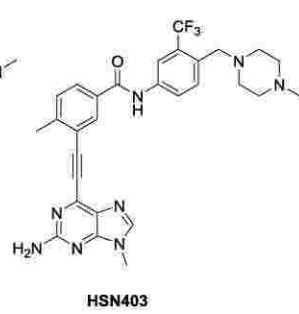
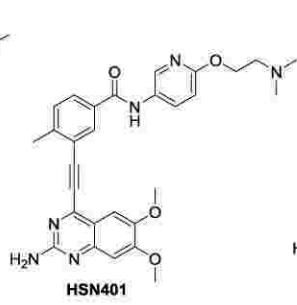
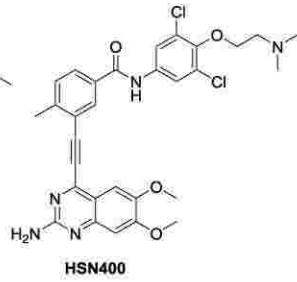
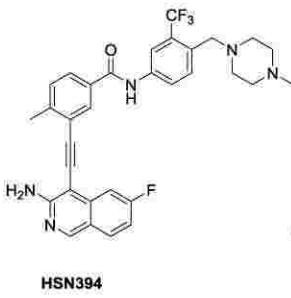
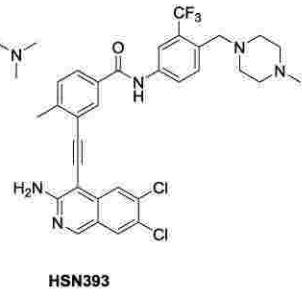
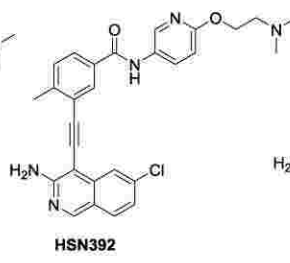
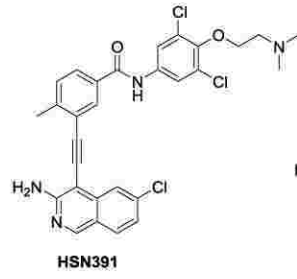
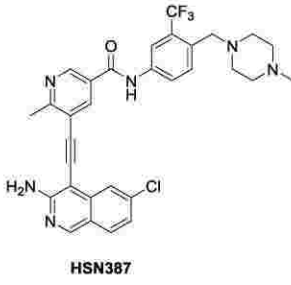
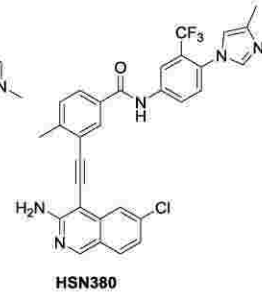
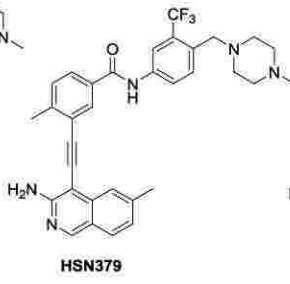
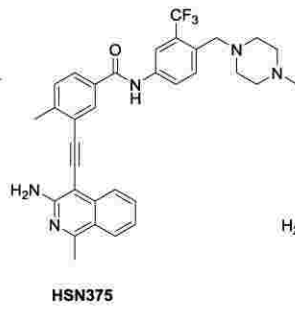
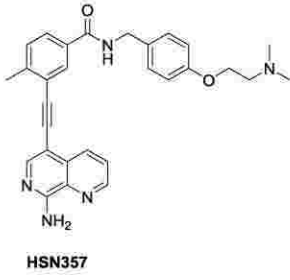


40

【 0 1 0 0】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

【化 19 - 1】



10

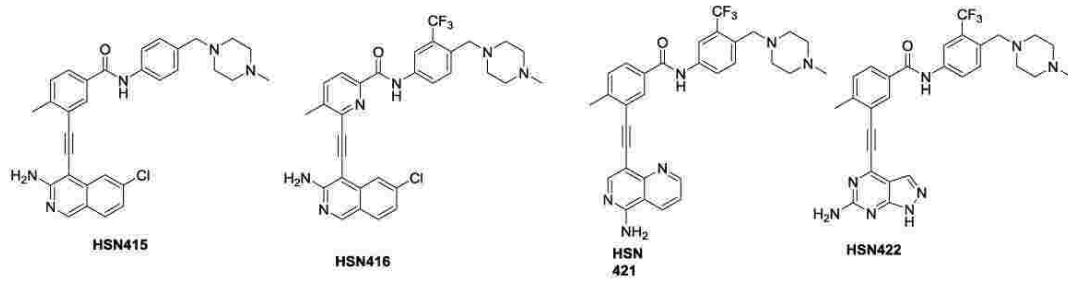
20

30

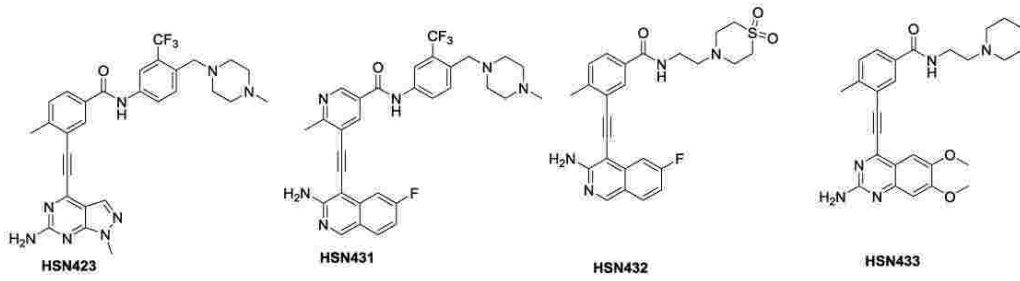
40

50

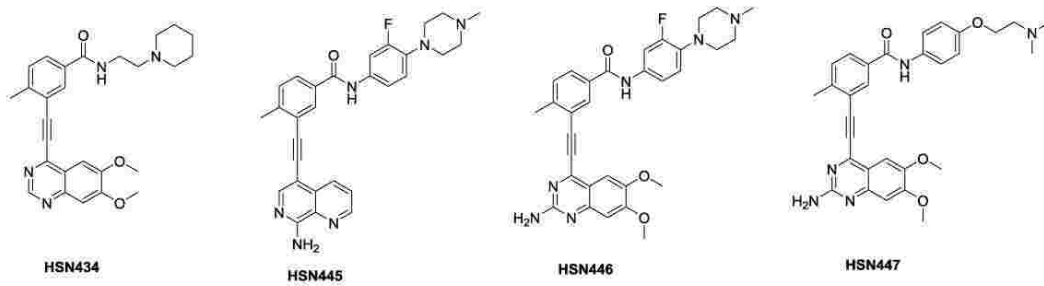
【化 19 - 2】



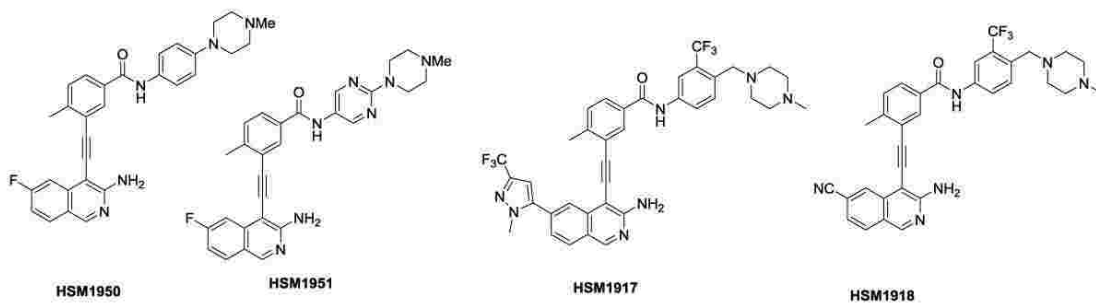
10



20



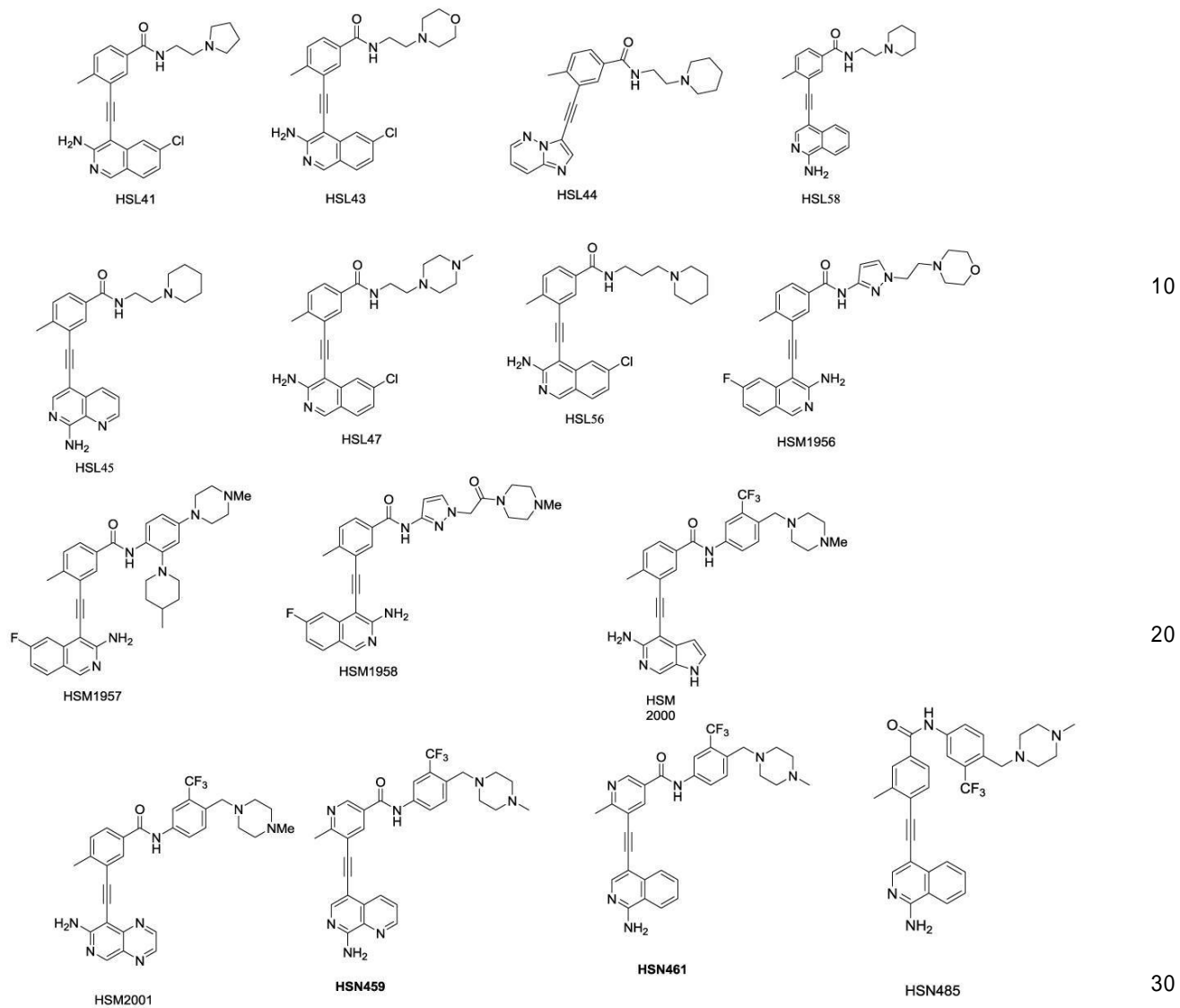
30



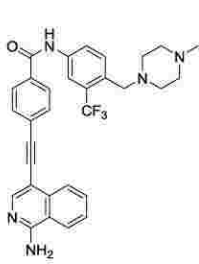
40

50

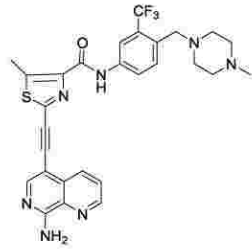
【化 19 - 3】



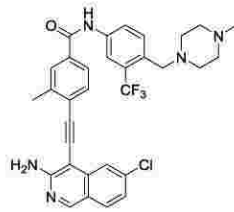
【化 1 9 - 4】



HSN489



HSN482

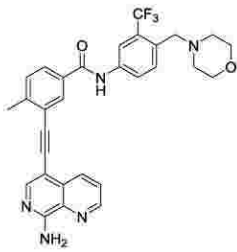


HSN486

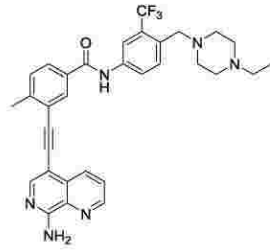


HSN490

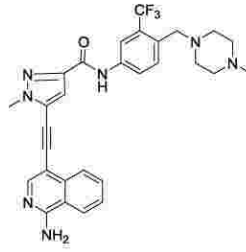
10



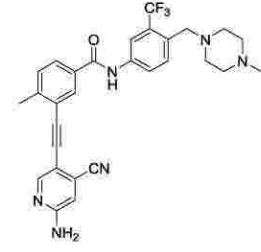
HSN514



HSN515

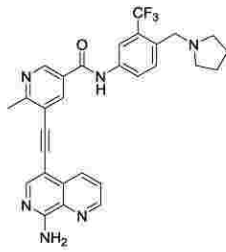


HSN516

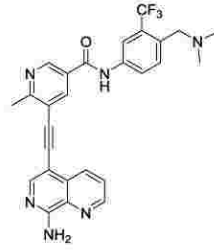


HSN517

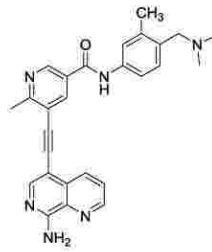
20



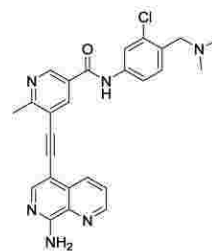
HSN533



HSN534

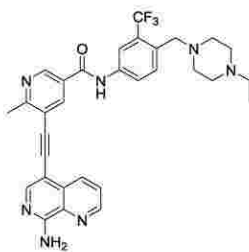


HSN535

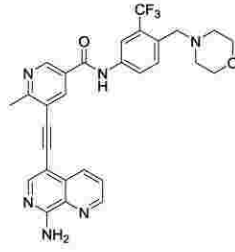


HSN536

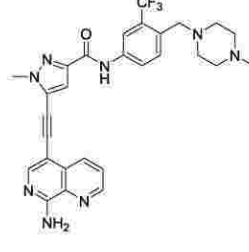
30



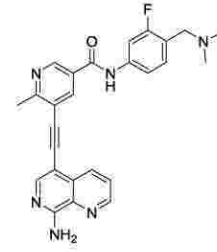
HSN543



HSN544



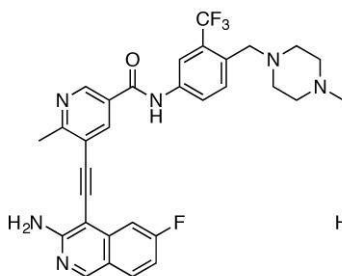
HSN545



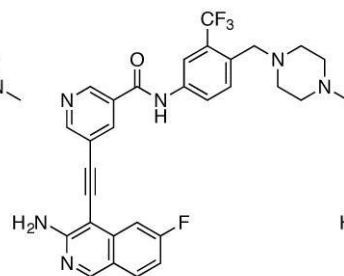
HSN548

40

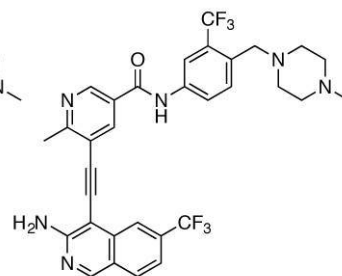
【化 1 9 - 5】



HSN431



HSN431b



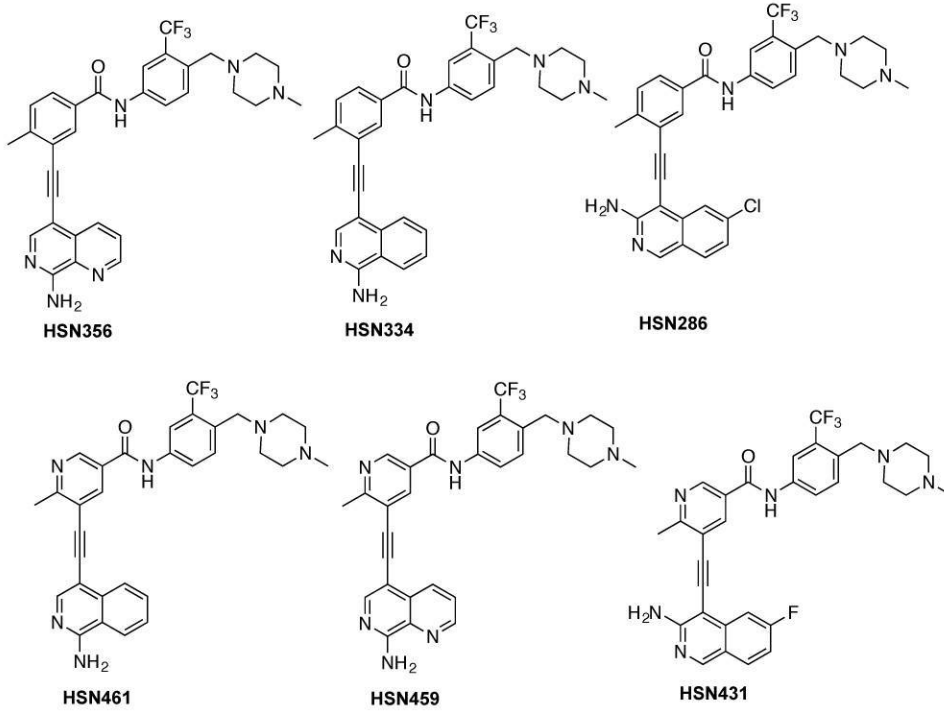
HSN431c

50

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

【 化 2 0 】



10

20

【 0 1 0 2 】

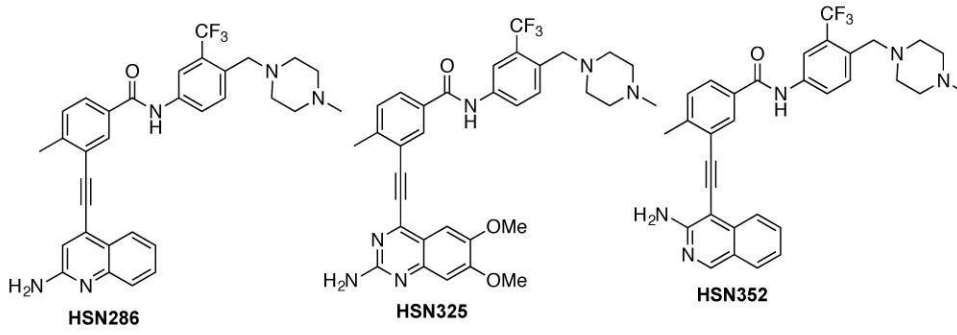
いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

30

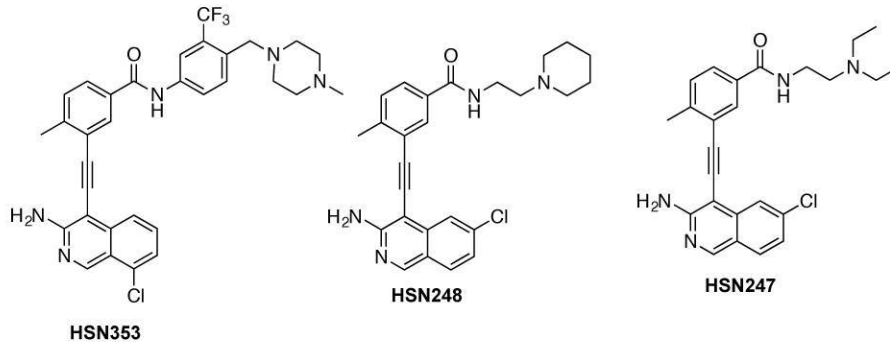
40

50

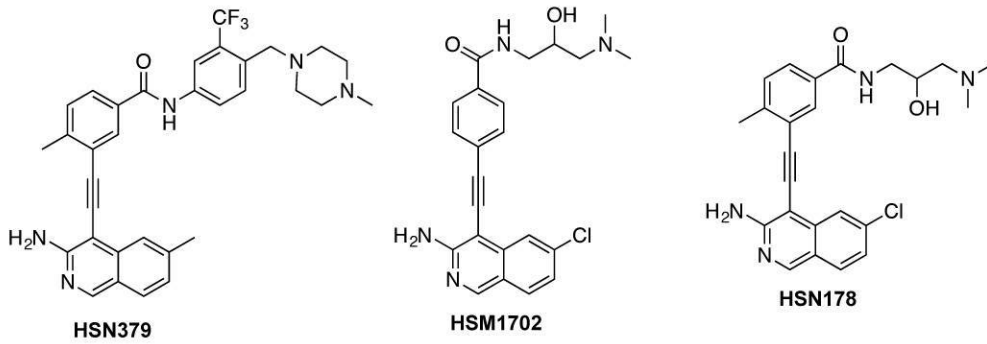
【化 2 1】



10



20



30

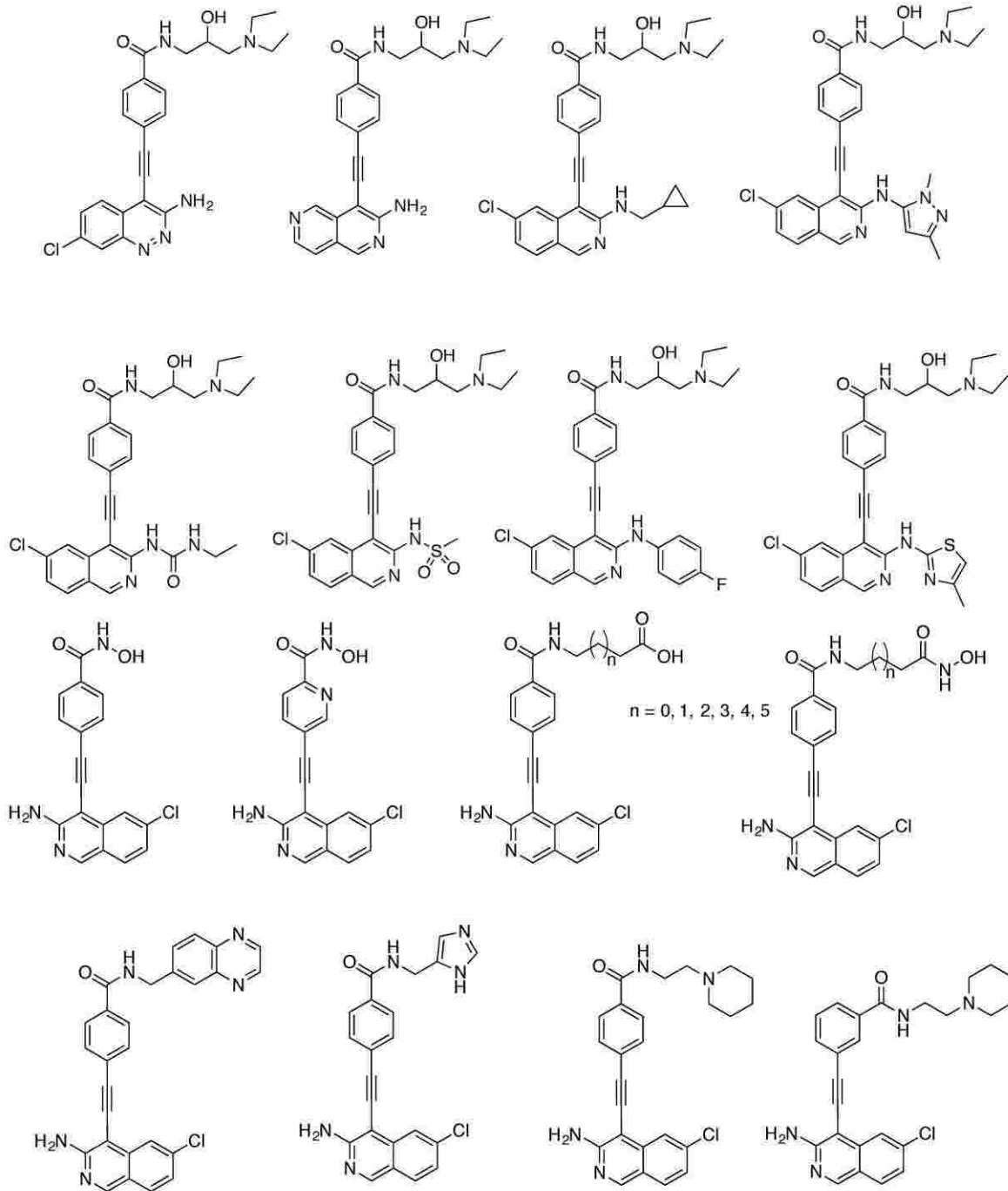
【 0 1 0 3】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

40

50

【化 2 2 - 1】



10

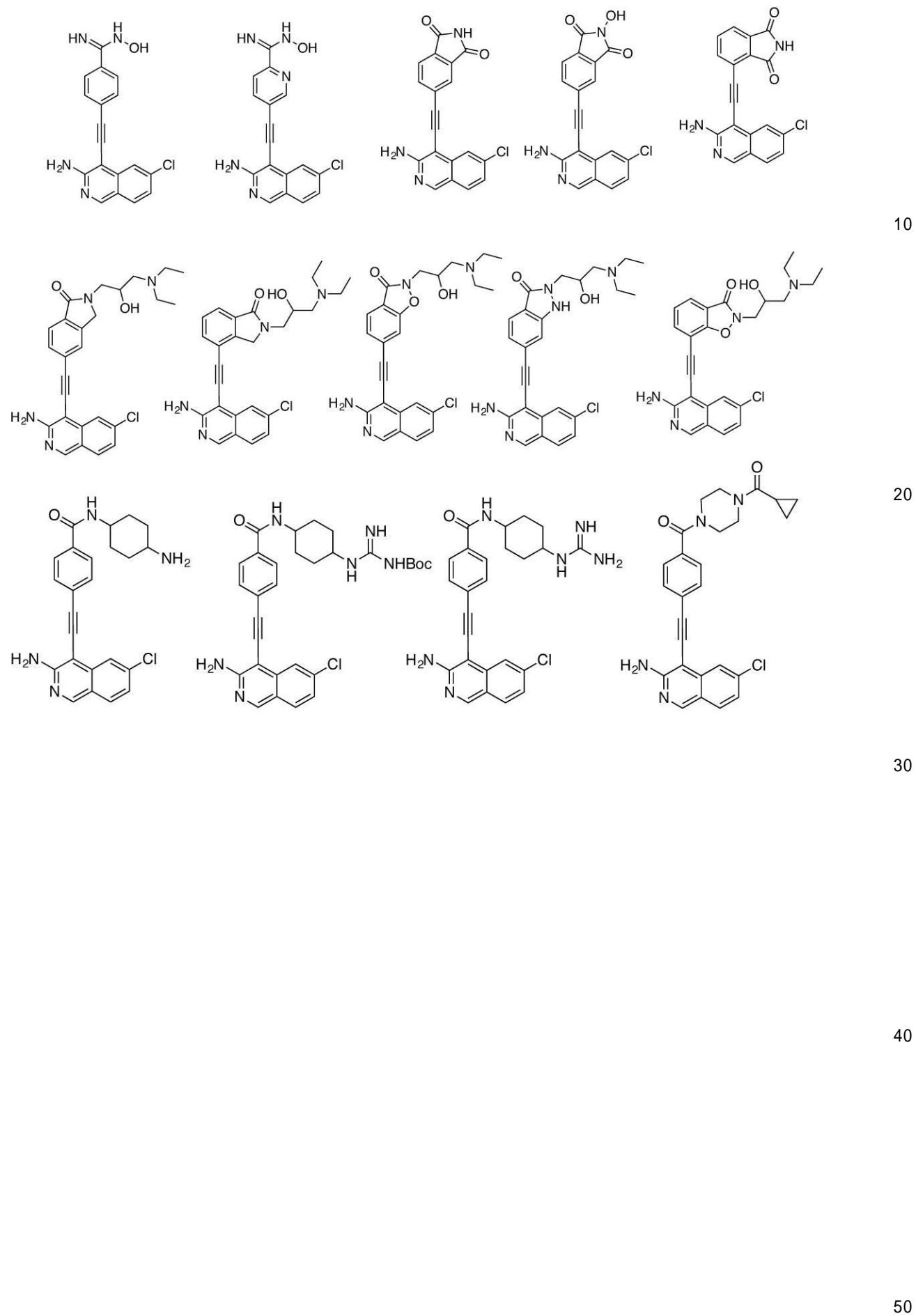
20

30

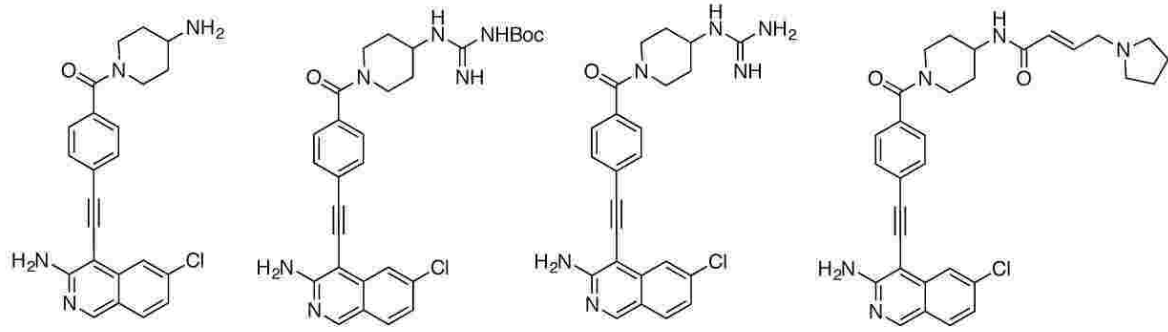
40

50

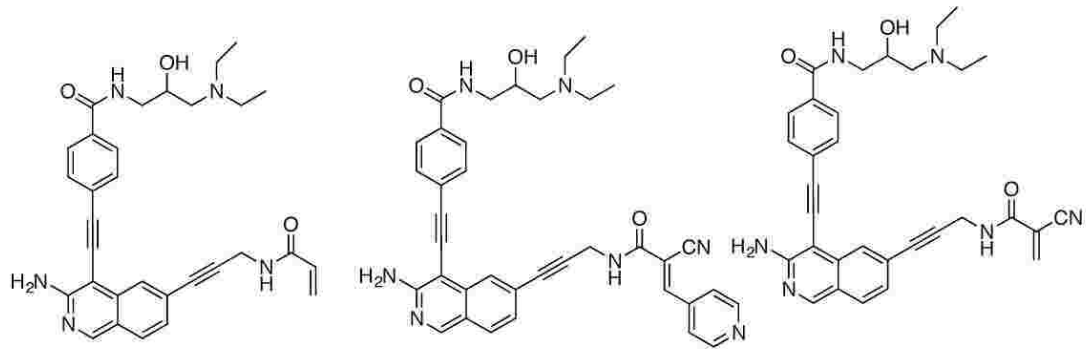
【化 2 2 - 2】



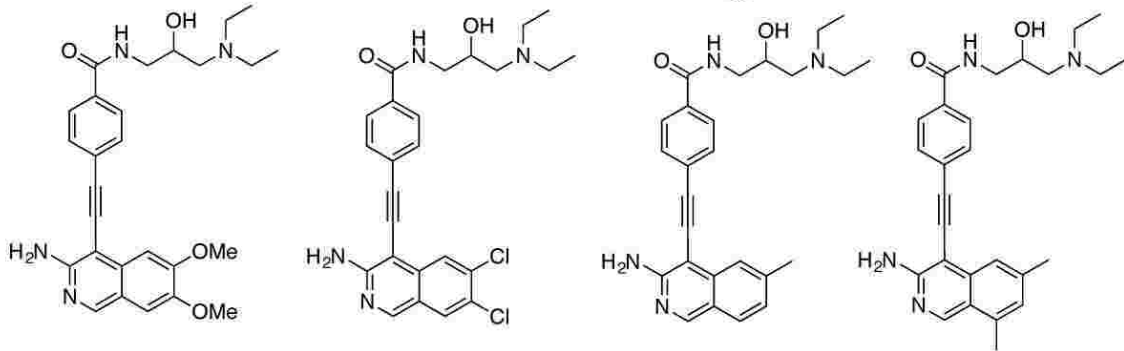
【化 2 2 - 3】



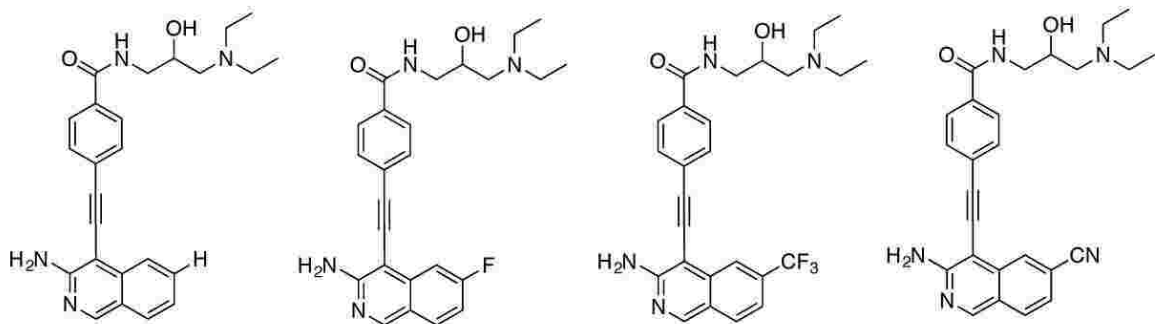
10



20



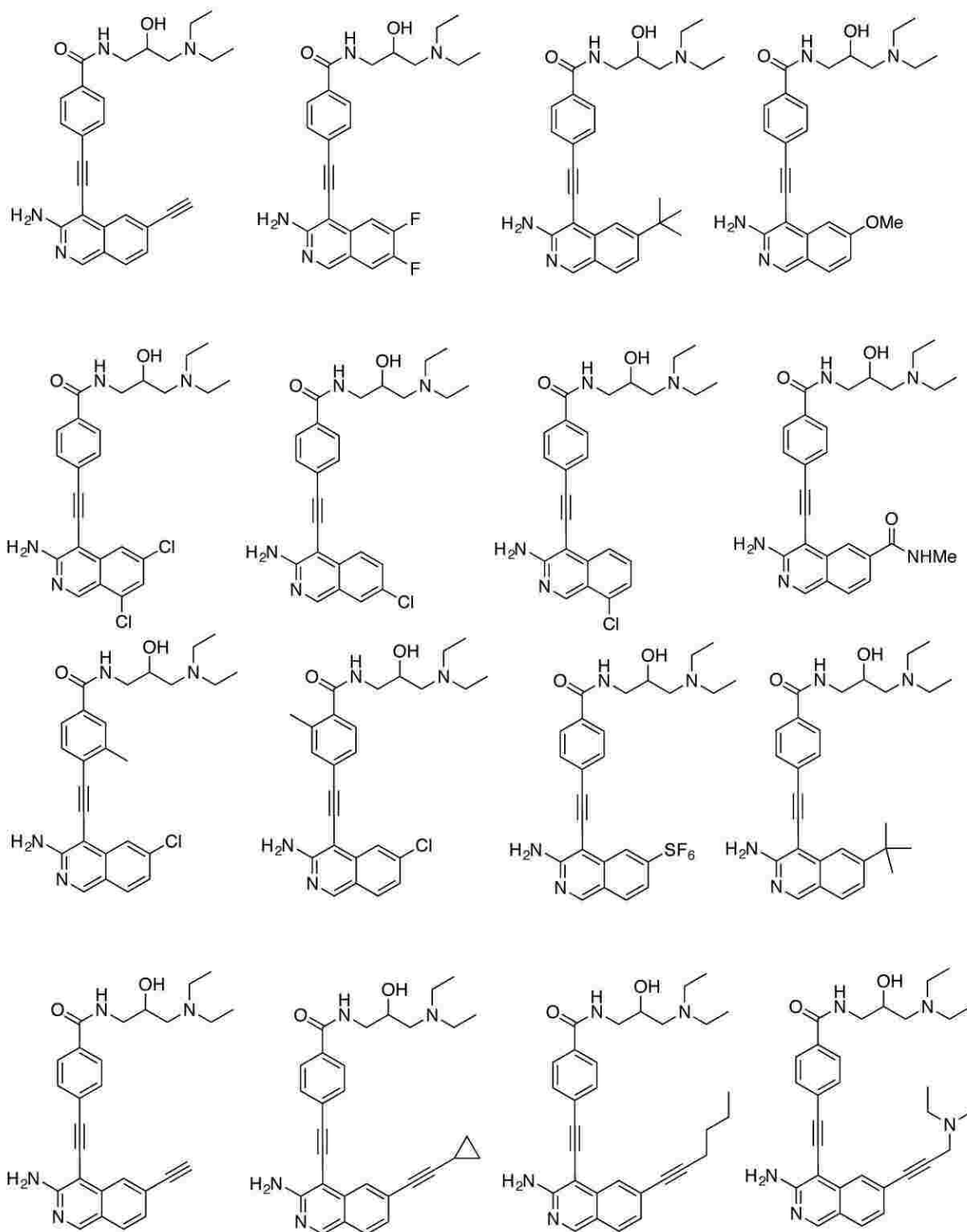
30



40

50

【化 2 2 - 4】



10

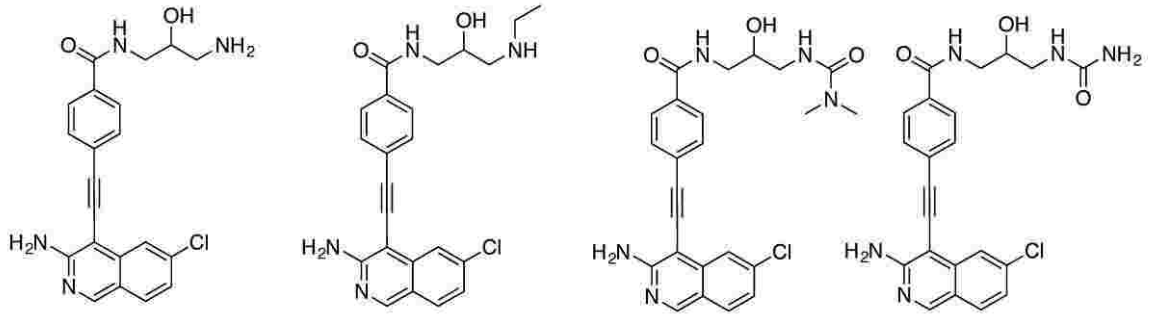
20

30

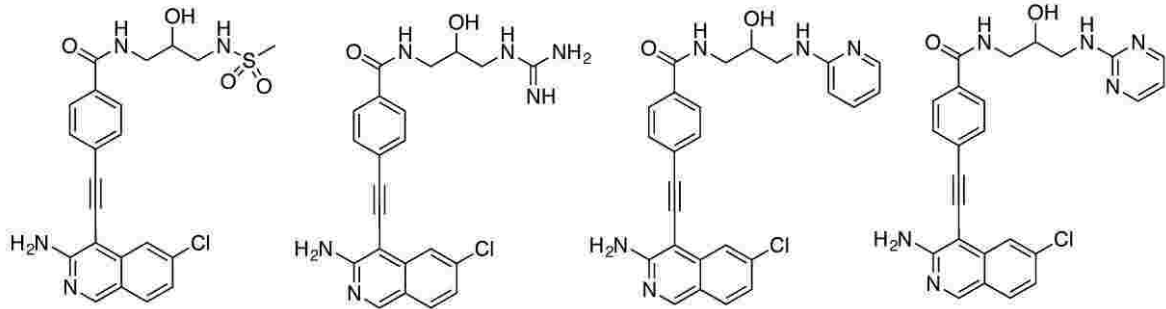
40

50

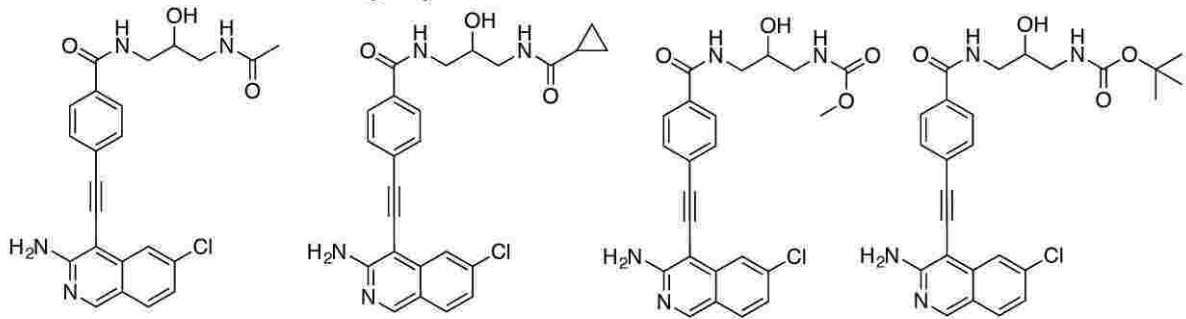
【化 2 2 - 5】



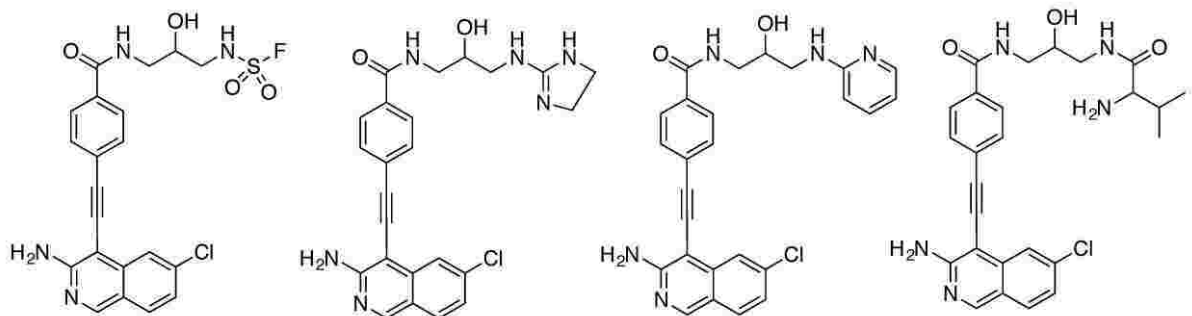
10



20



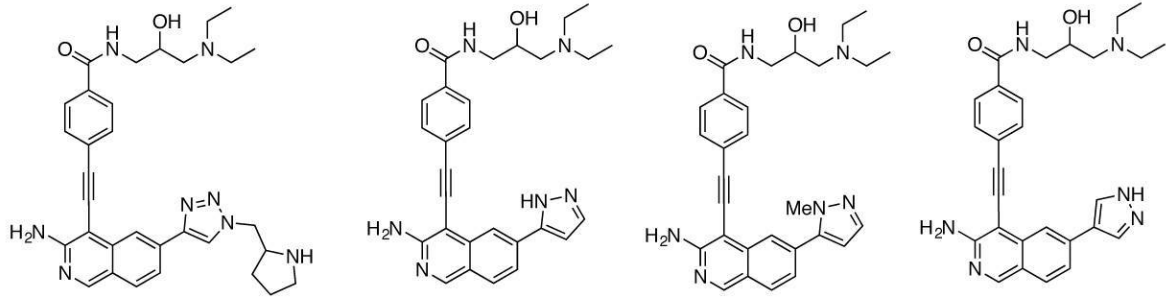
30



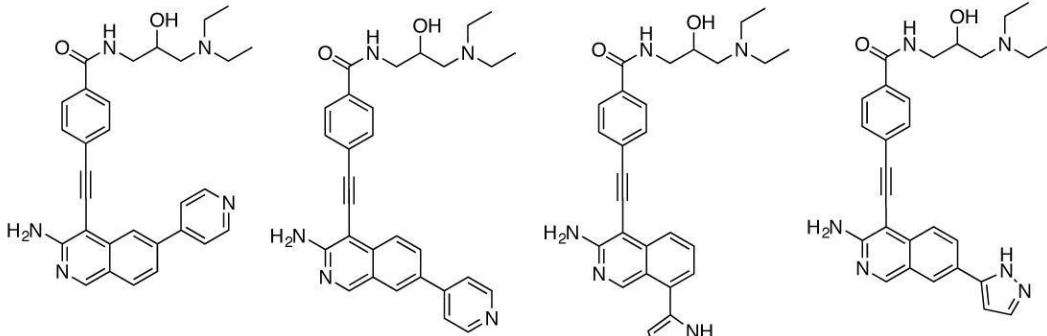
40

50

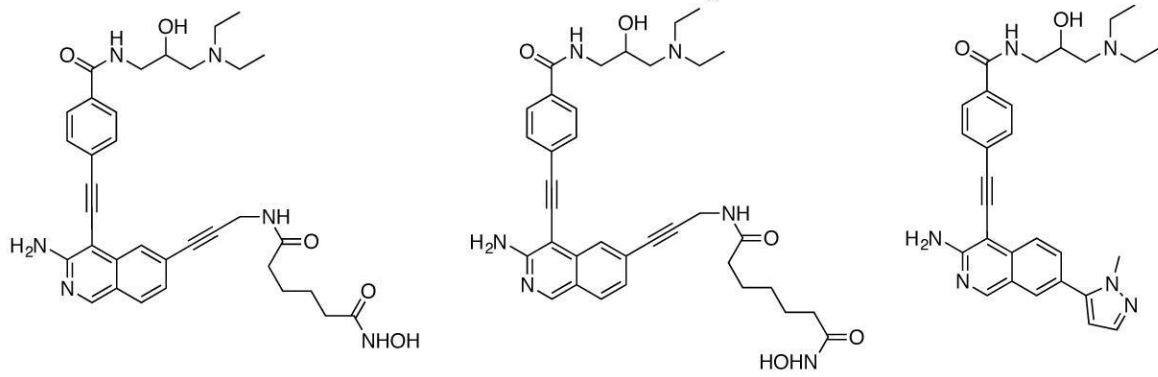
【化 2 2 - 6】



10



20

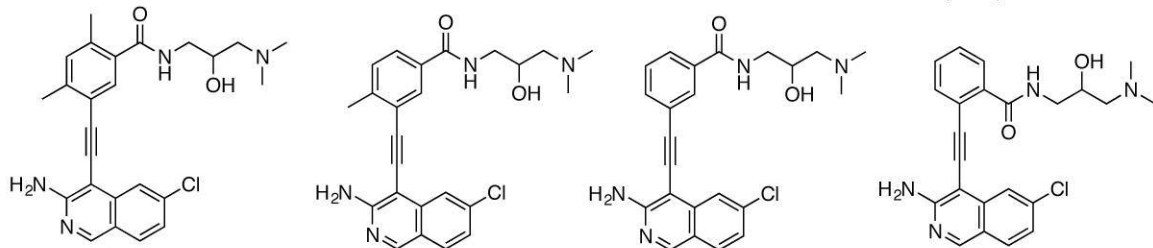
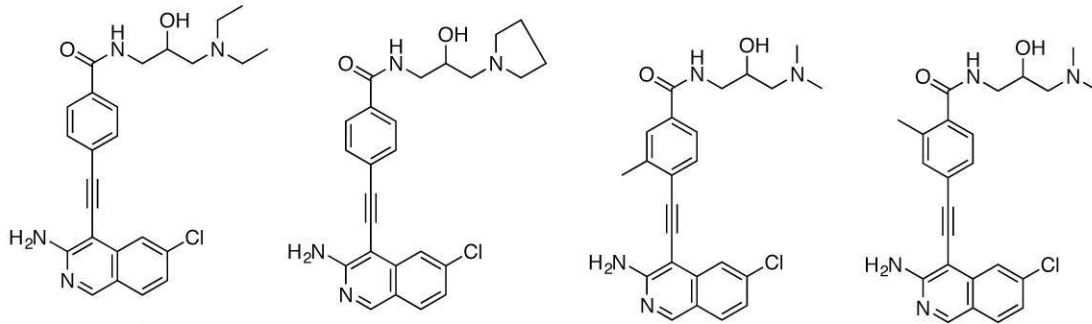
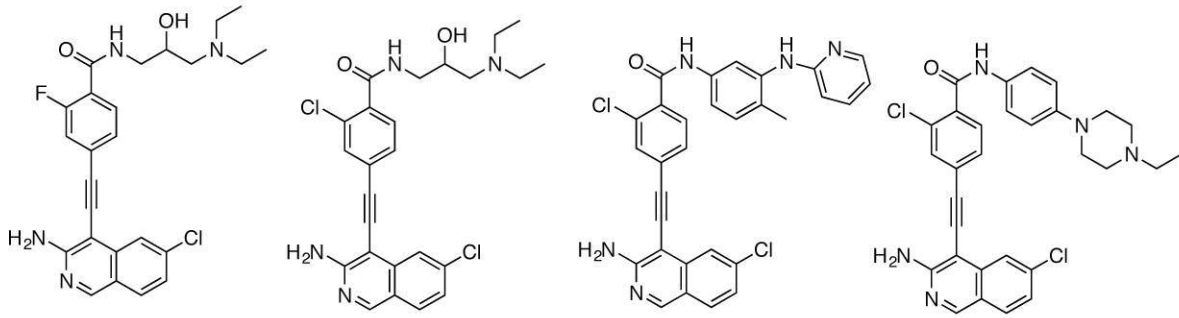


30

40

50

【化 2 2 - 7】

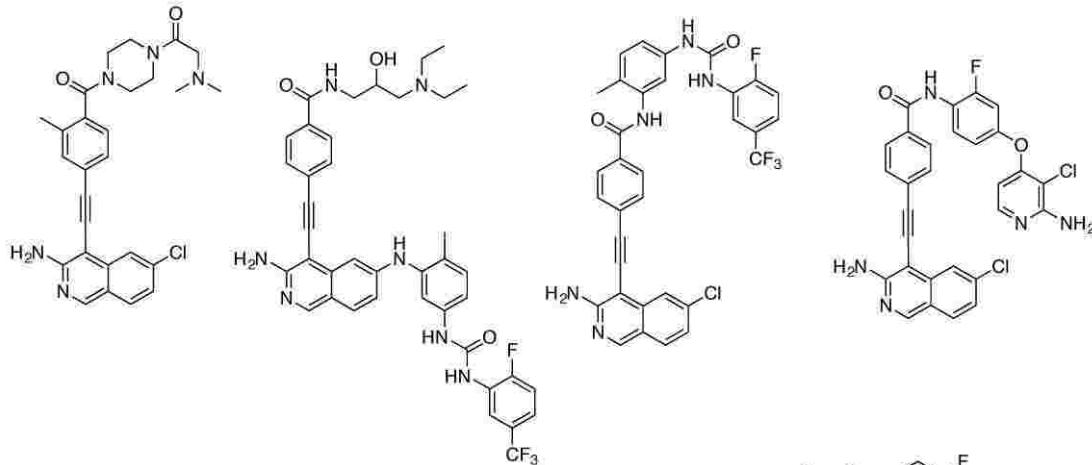


30

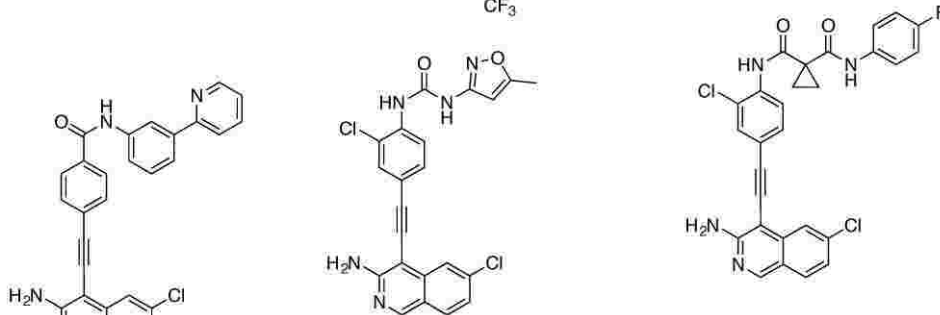
40

50

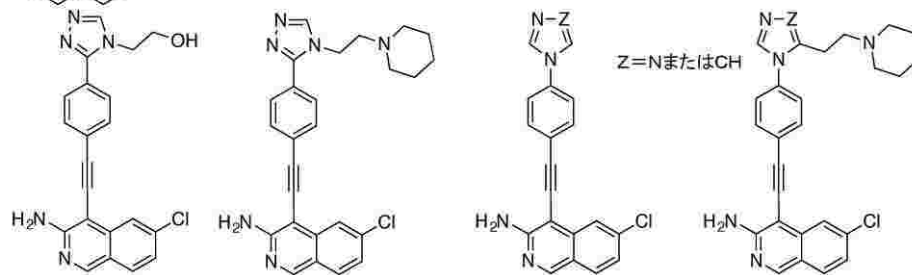
【化 2 2 - 8】



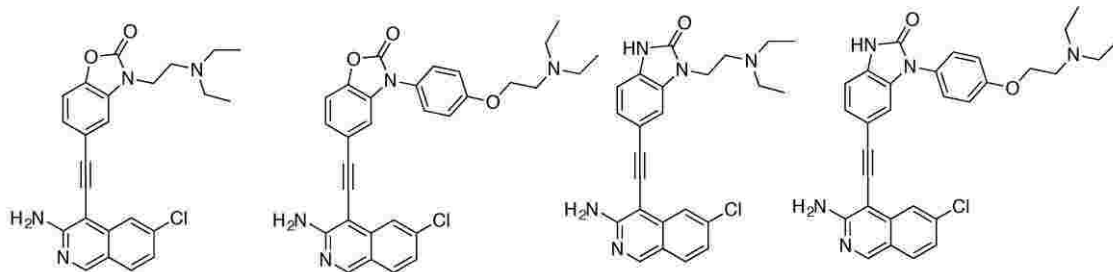
10



20



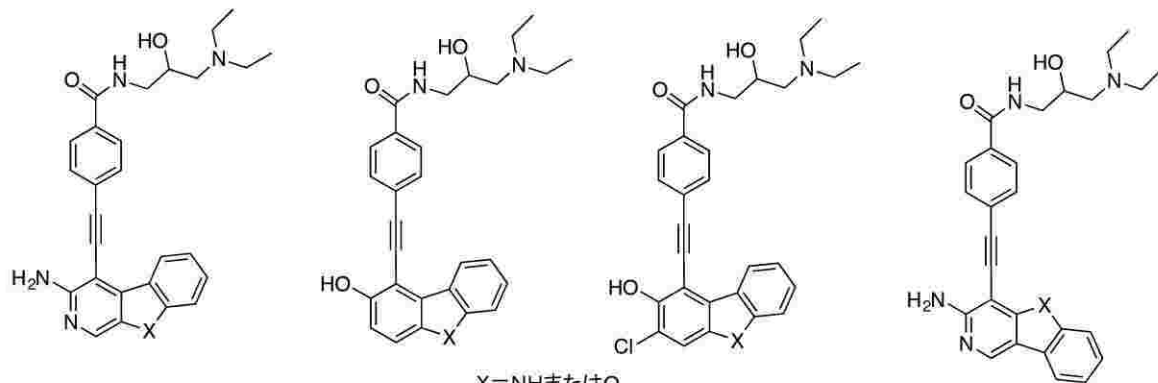
30



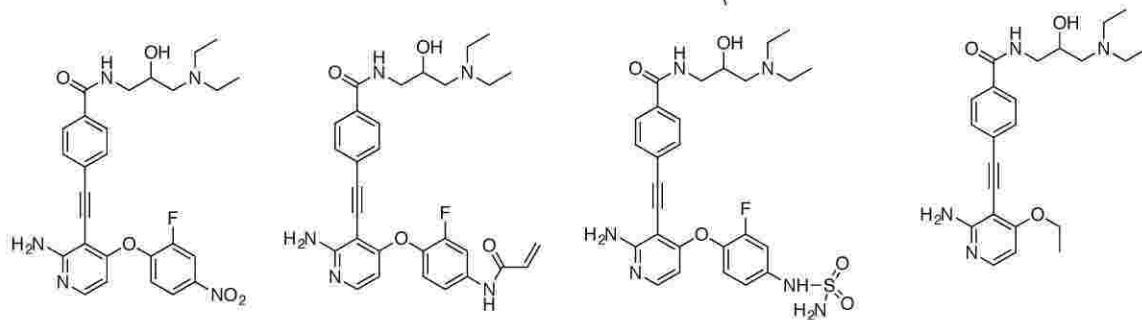
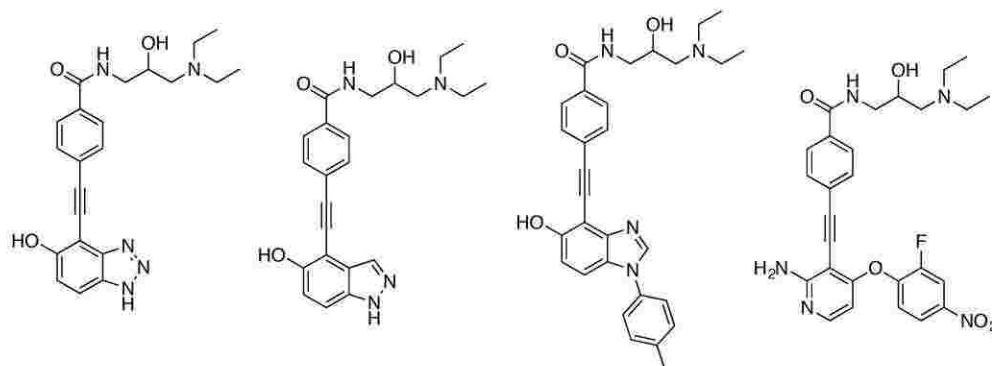
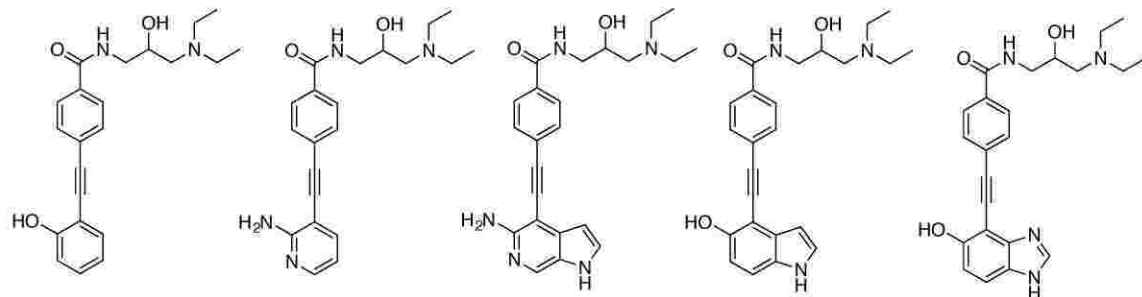
40

50

【化 2 2 - 9】



X=NHまたはO



10

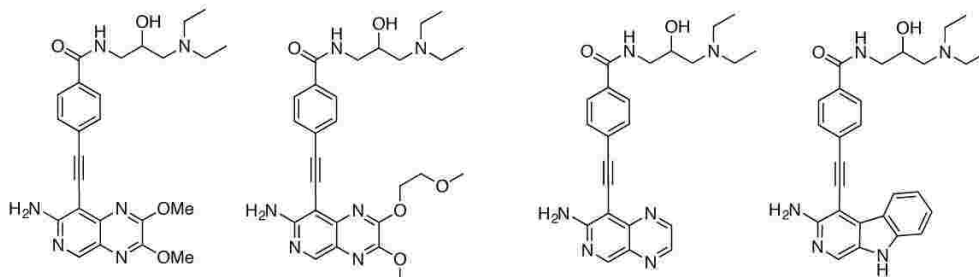
20

30

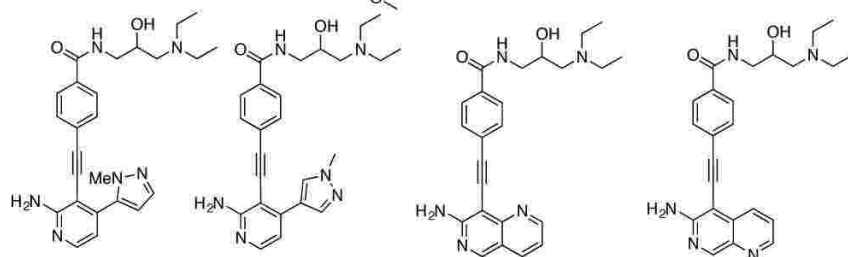
40

50

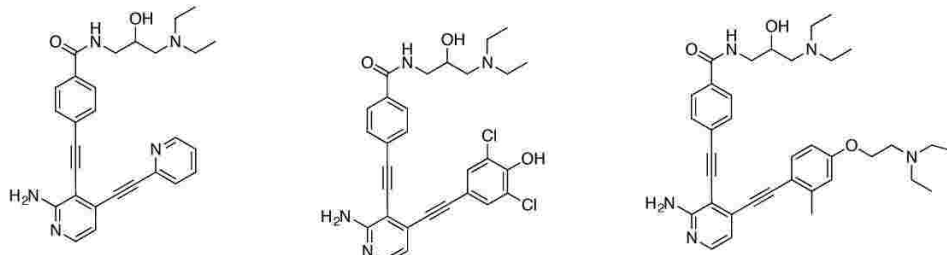
【化 2 2 - 1 0】



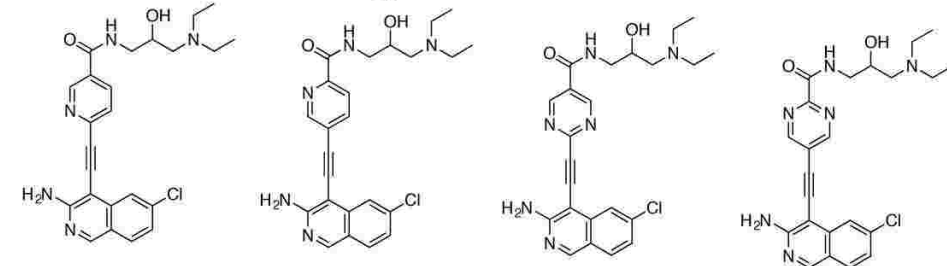
10



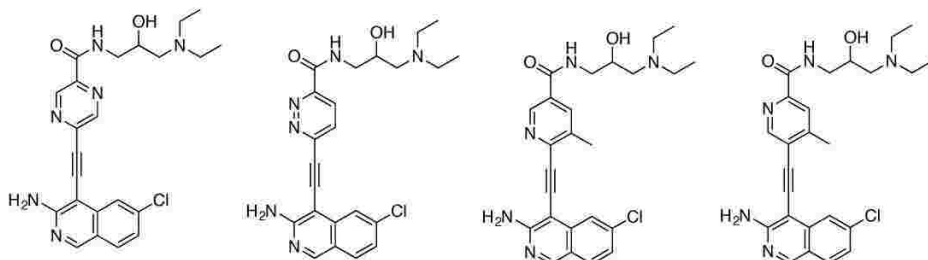
20



30

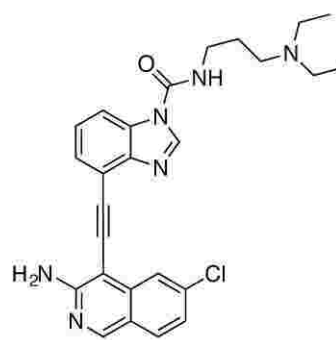
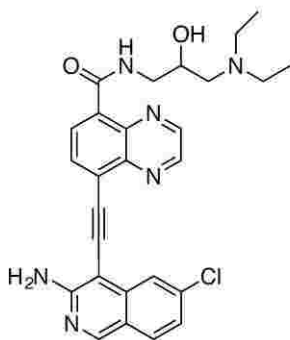
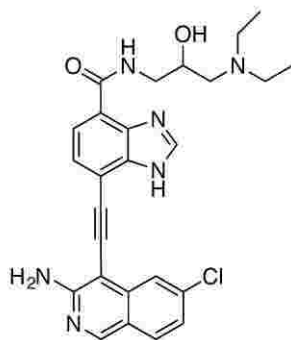


40

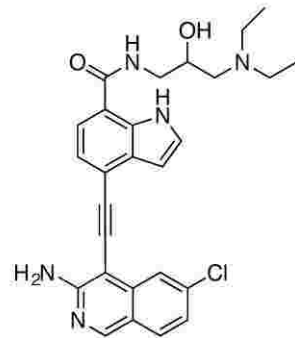
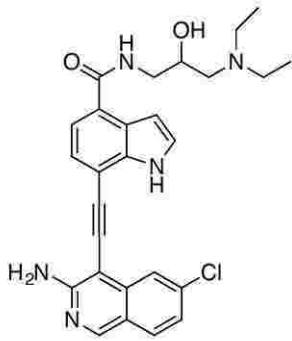
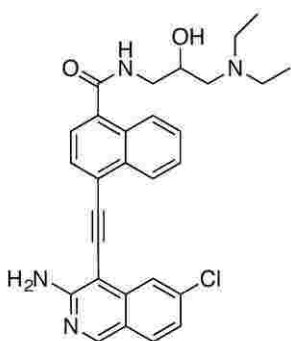


50

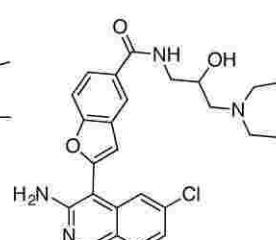
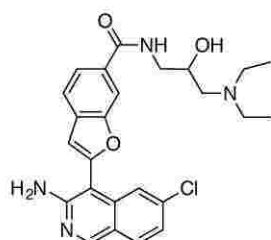
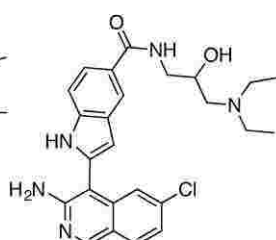
【化 2 2 - 1 1】



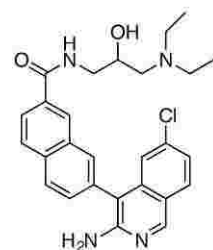
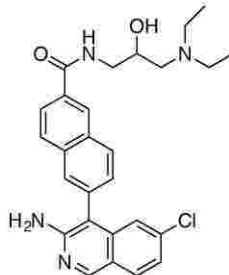
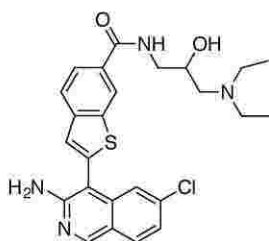
10



20



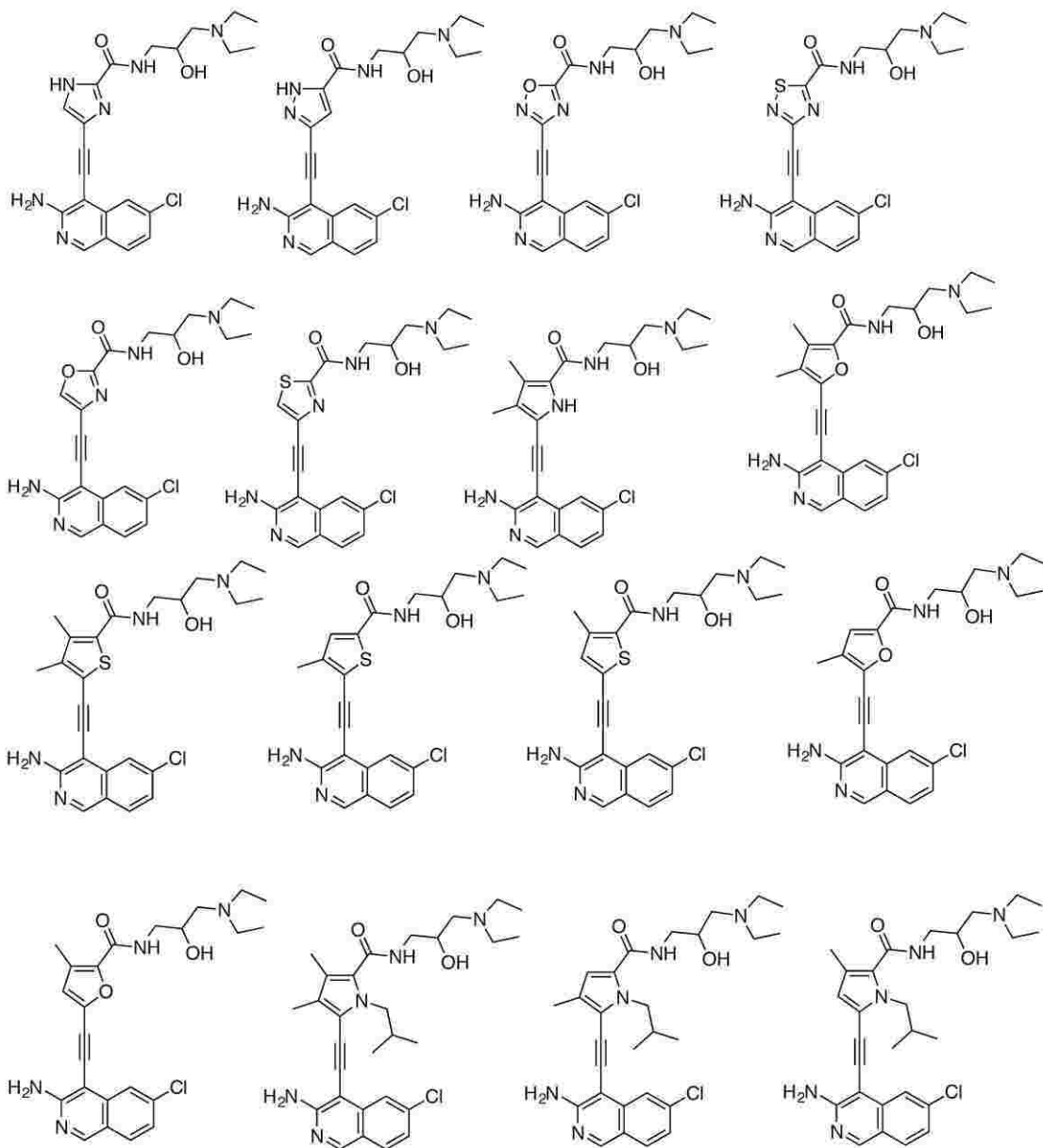
30



40

50

【化 2 2 - 1 2】



10

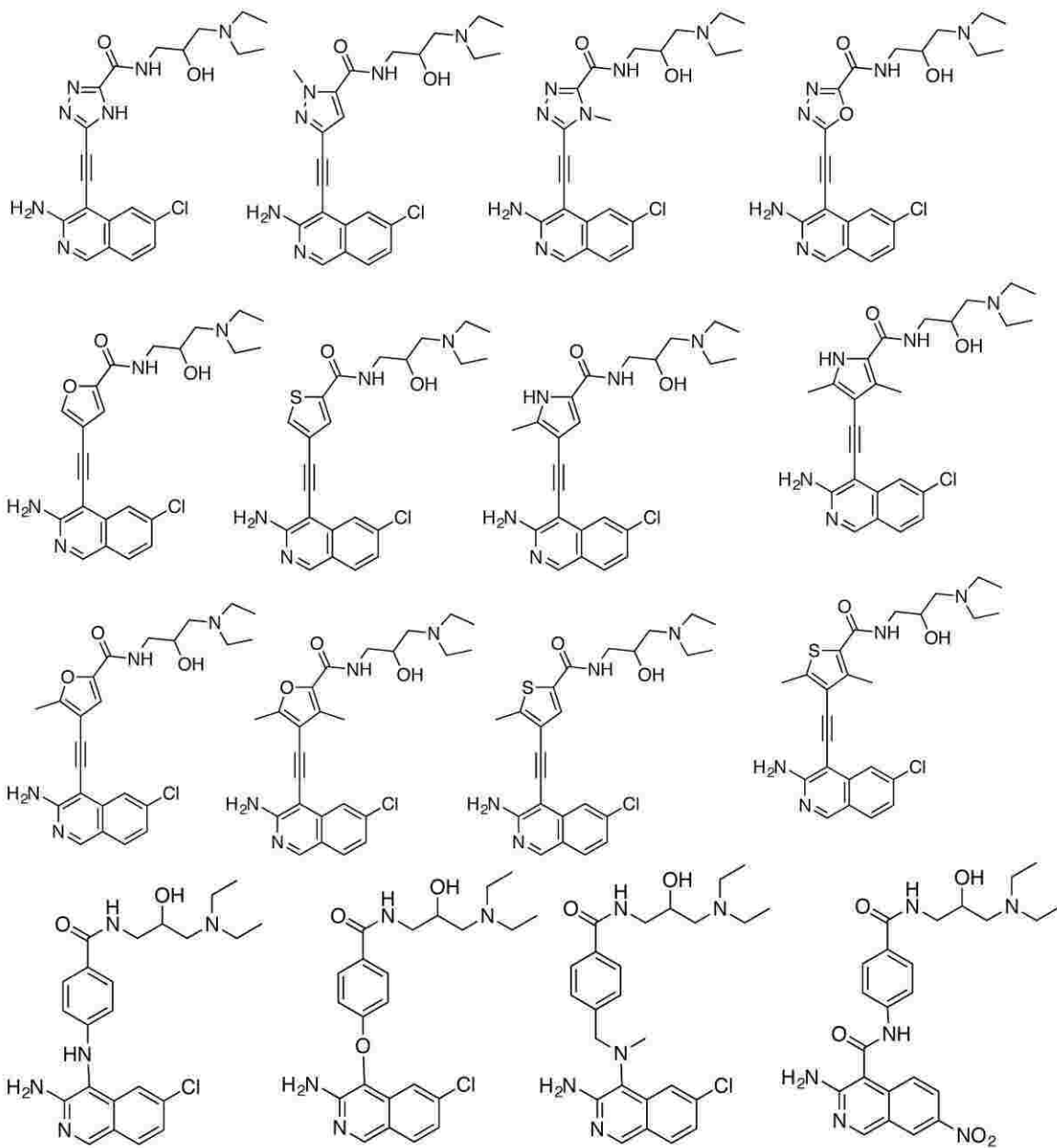
20

30

40

50

【化 2 2 - 1 3】



10

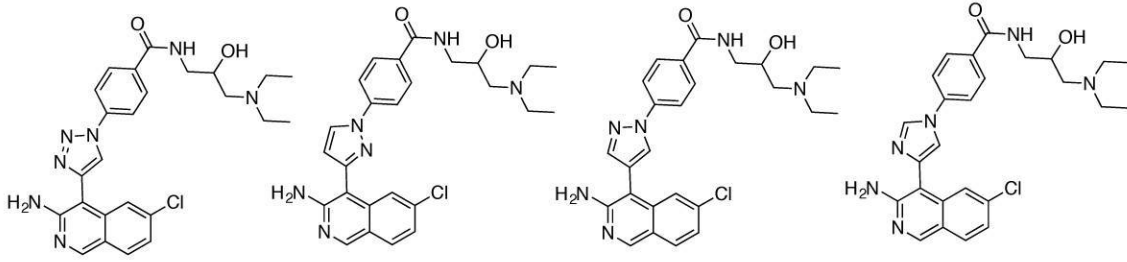
20

30

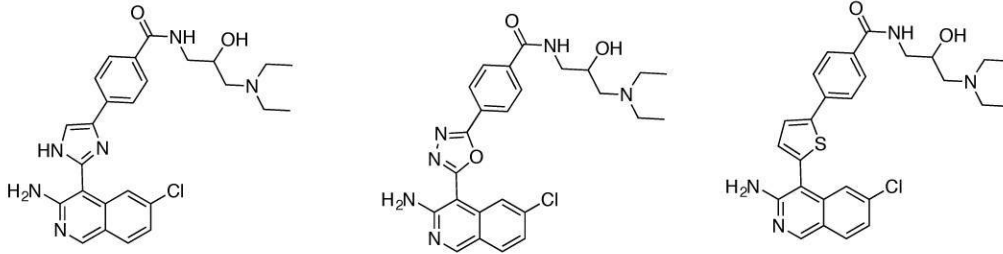
40

50

【化 2 2 - 1 4】



10



【 0 1 0 4】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は下記の化合物である：

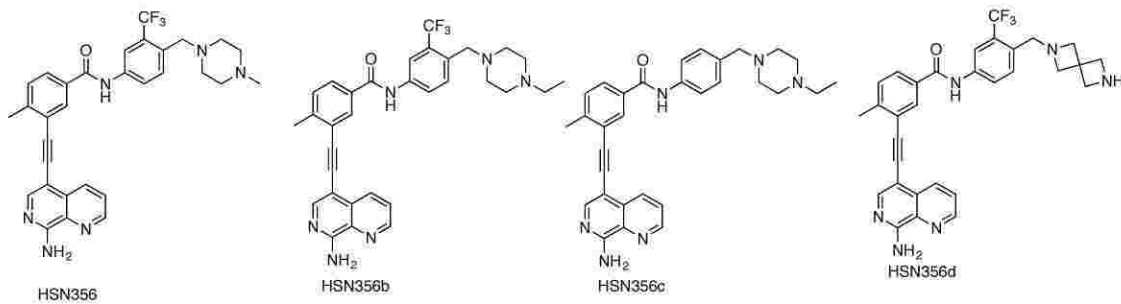
20

30

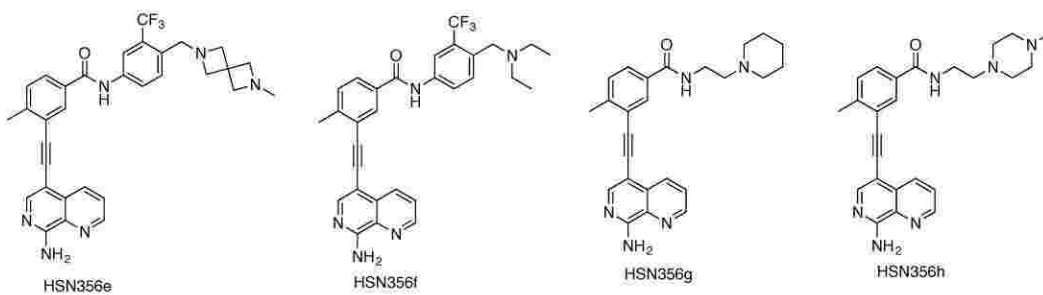
40

50

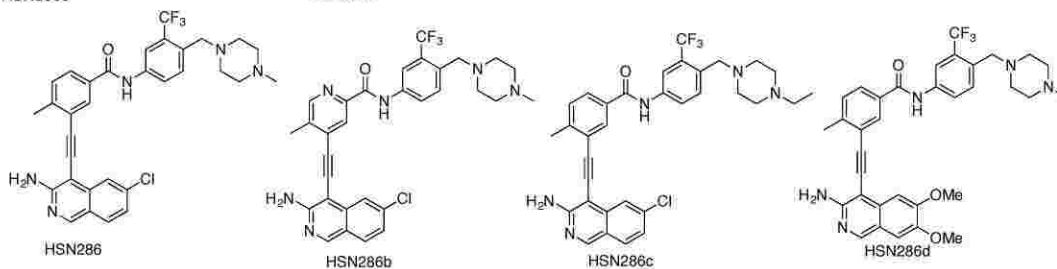
【化 2 3 - 1】



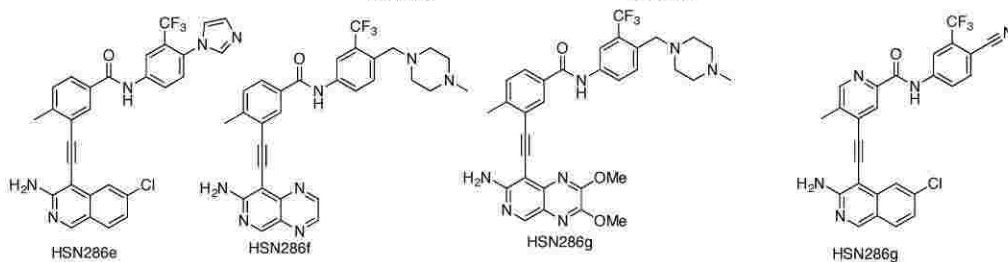
10



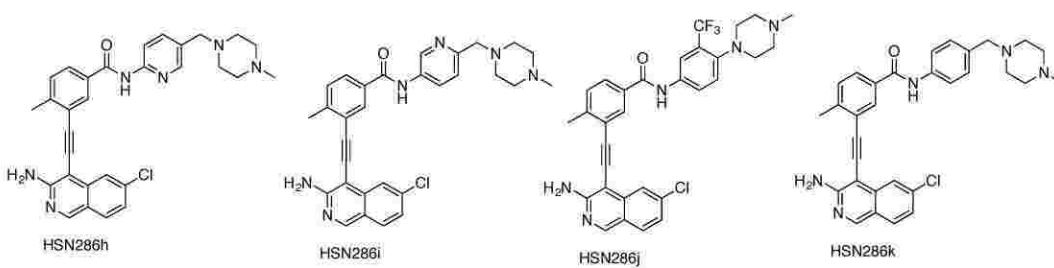
20



30

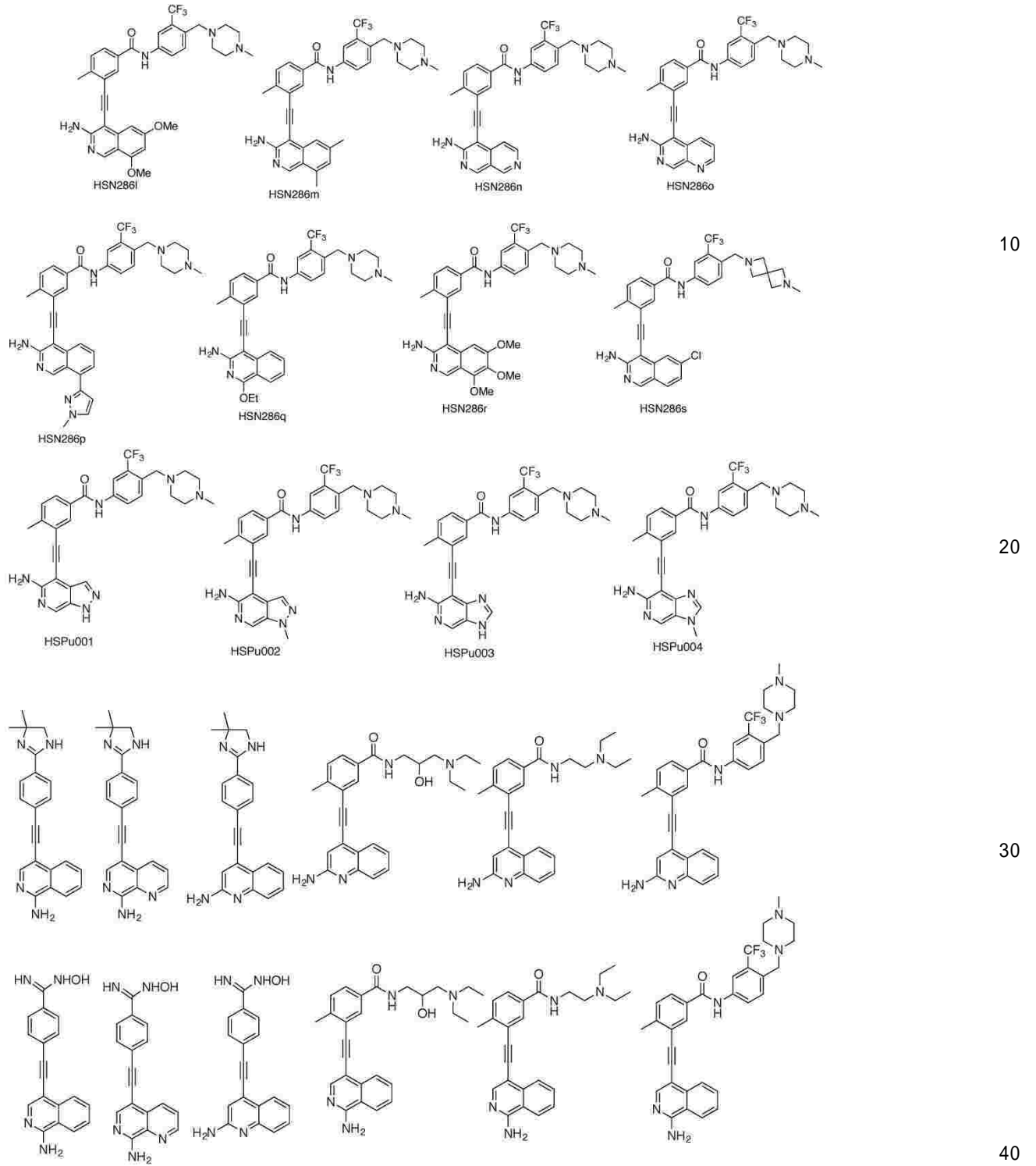


40

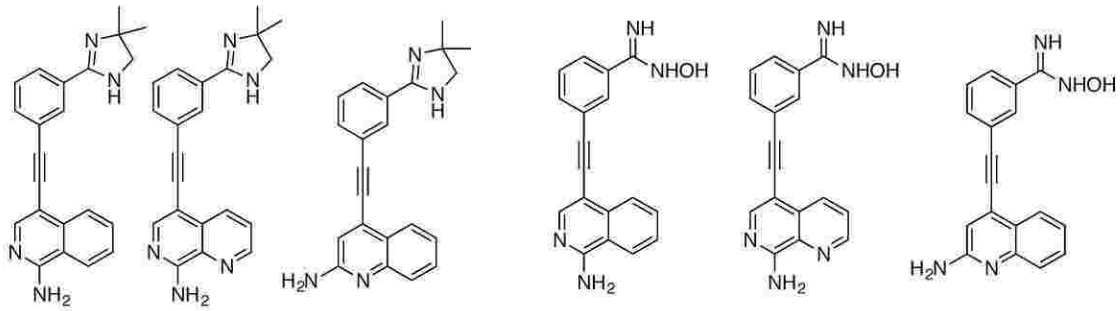


50

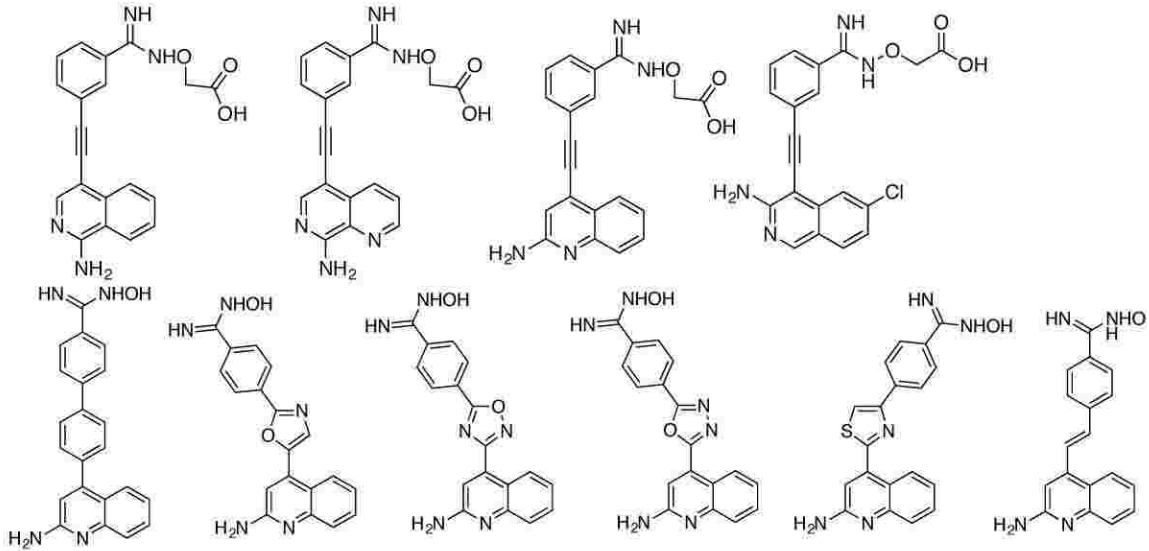
【化 2 3 - 2】



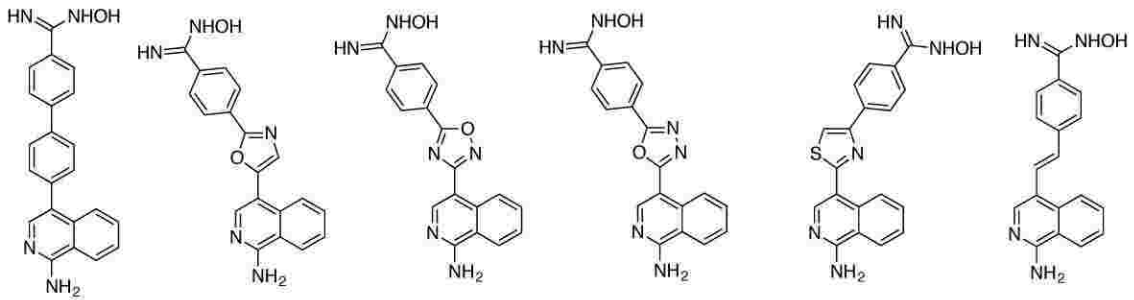
【化 2 3 - 3】



10



20

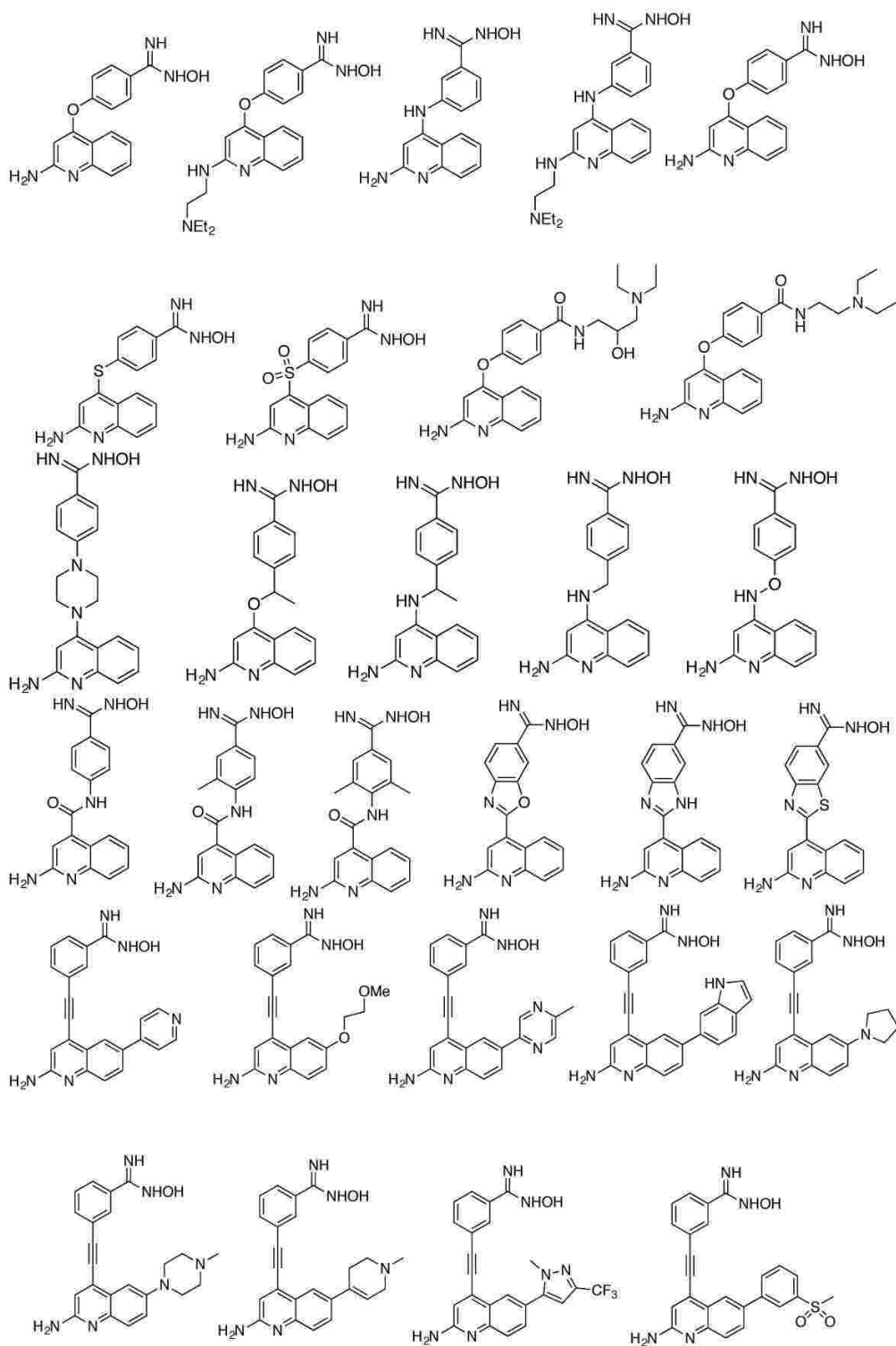


30

40

50

【化 2 3 - 5】



10

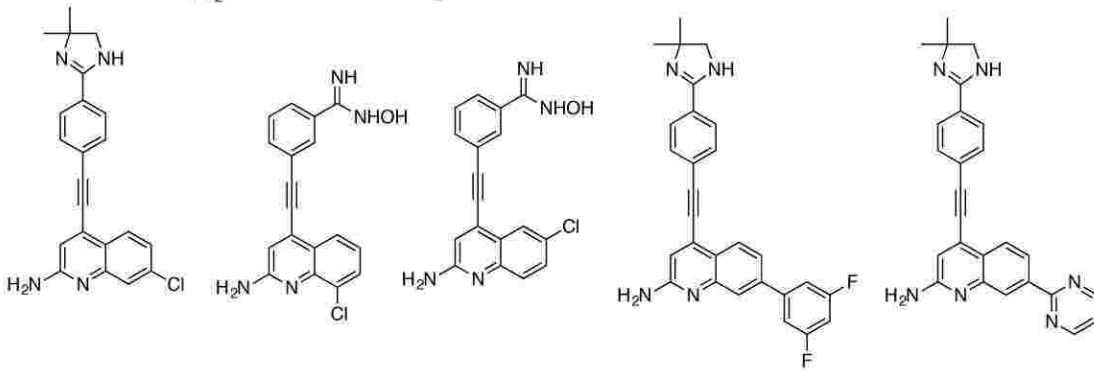
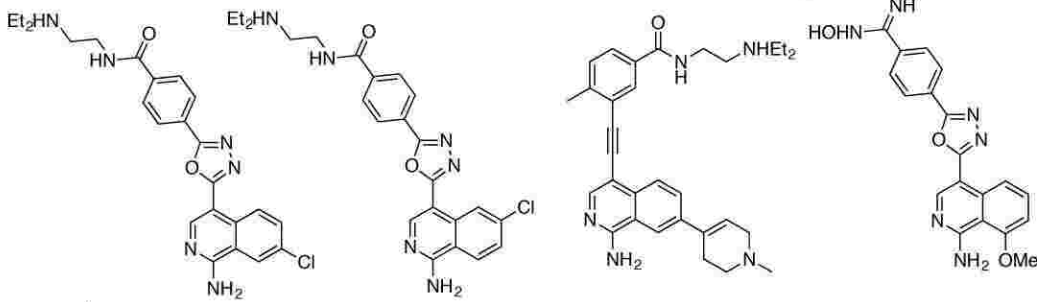
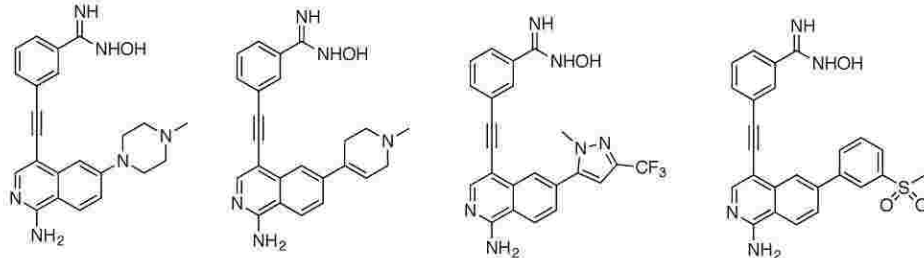
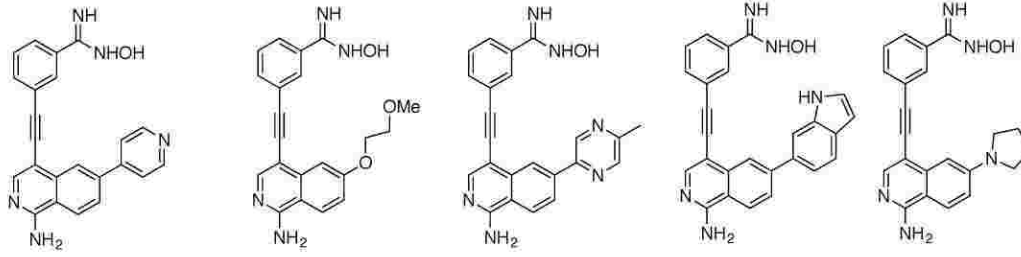
20

30

40

50

【化 2 3 - 6】



10

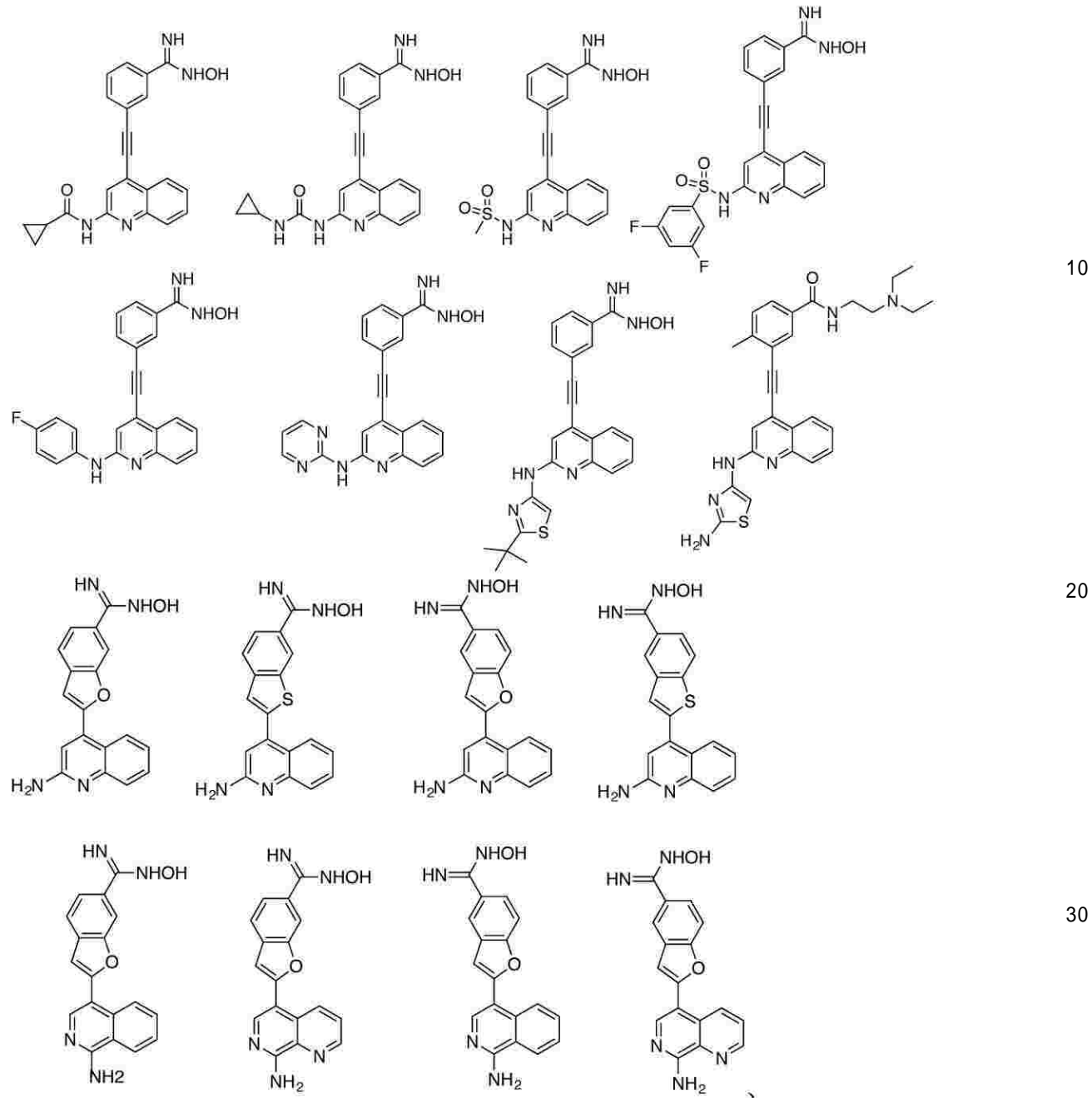
20

30

40

50

【化 2 3 - 7】



10

20

30

またはそれらの医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体。

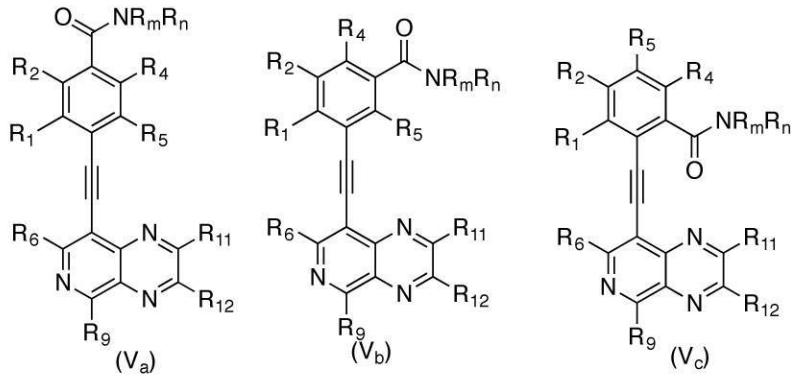
【 0 1 0 5】

40

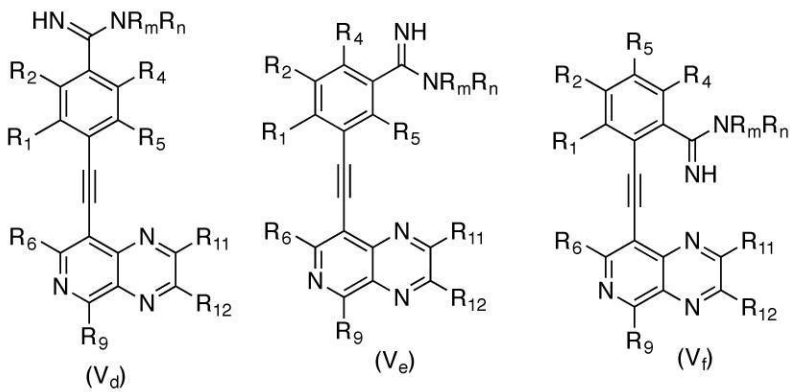
いくつかの実施形態において、本発明の式 (I) の化合物は下記の式 V a ~ 式 V f の化合物によって表される :

50

【化 2 4】



10



20

式中、

R₁、R₂、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、NR_aR_b、NH(CO)-アルキル、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたは

30

はヘテロアリールであり；ならびに R₁₁およびR₁₂はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、-C(CH₃)(=N-NHC(NH)NH₂)、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、ただし、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-NH(CO)-アルキルまたは-NH(CO)-アルケニルにより任意に置換される。

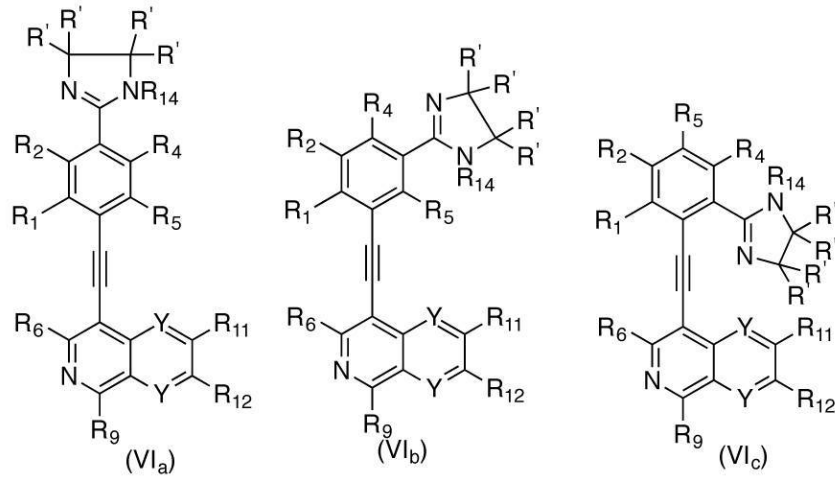
40

【0106】

いくつかの実施形態において、本発明の式(I)の化合物は下記の式VI_a~式VI_cの化合物によって表される：

50

【化 2 5】



10

式中、

R' 、 R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)$ -アルキル、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ただし、それぞれの R' は同じまたは異なる；

20

R_{11} および R_{12} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $-C(CH_3)(=N-NHC(NH)NH_2)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、ただし、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CO)$ -アルキルまたは $-NH(CO)$ -アルケニルにより任意に置換され；ならびに

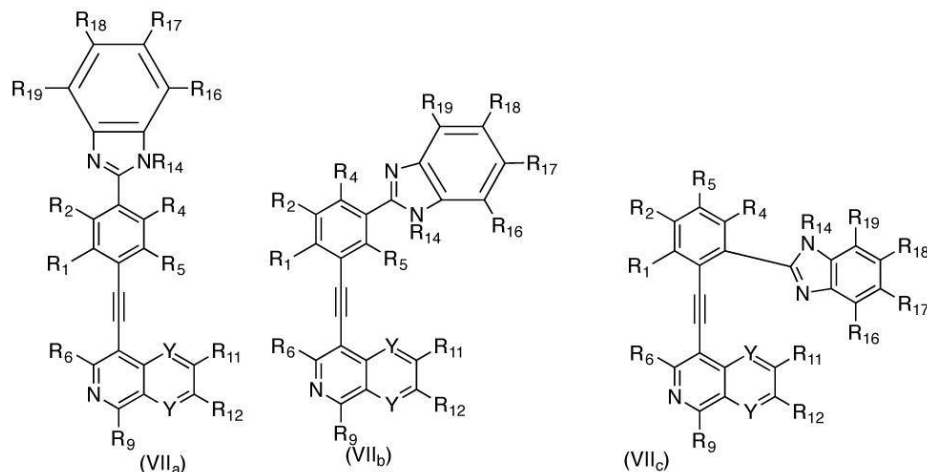
30

R_{14} は、H、アルキル、(CO)-アルキル、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b または $SO_2NR_aR_b$ である。

【0107】

いくつかの実施形態において、本発明の式(I)の化合物は下記の式VIIa~式VIIcの化合物によって表される：

【化 2 6】



40

50

式中、

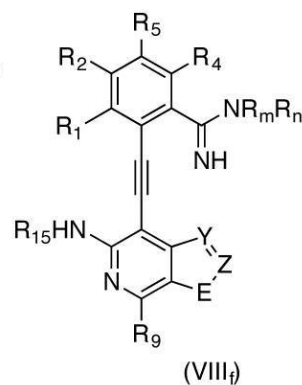
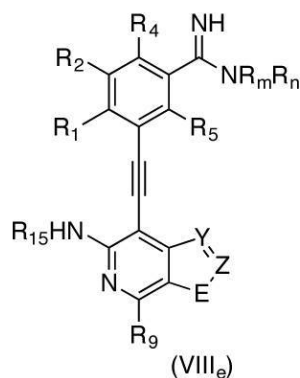
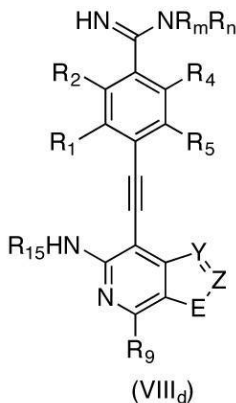
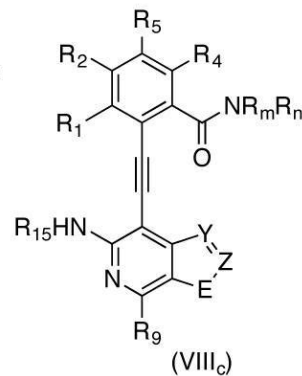
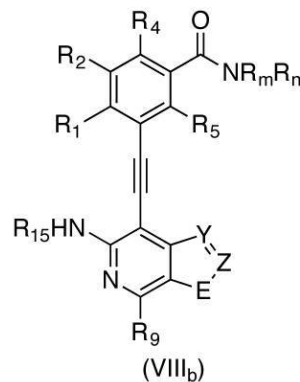
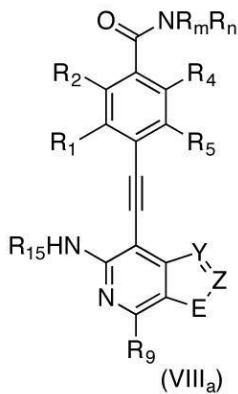
R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} および R_{19} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)$ -アルキル、 $NH(CO)OR_c$ 、 $NH(CO)NR_aR_b$ 、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b 、 $SO_2NR_aR_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R_{11} および R_{12} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $-C(CH_3)(=N-NHC(NH)NH_2)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールであり、ただし、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールはそれぞれが、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-NH(CO)$ -アルキルまたは $-NH(CO)$ -アルケニルにより任意に置換され；ならびに R_{14} は、H、アルキル、(CO)-アルキル、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b または $SO_2NR_aR_b$ である。

【0108】

いくつかの実施形態において、本発明の式(I)の化合物は式VIIIa~式VIIIfの化合物によって表される：

【化27】



式中、

Eは、O、Sまたは NR_{14} であり；

R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $NH(CO)$ -

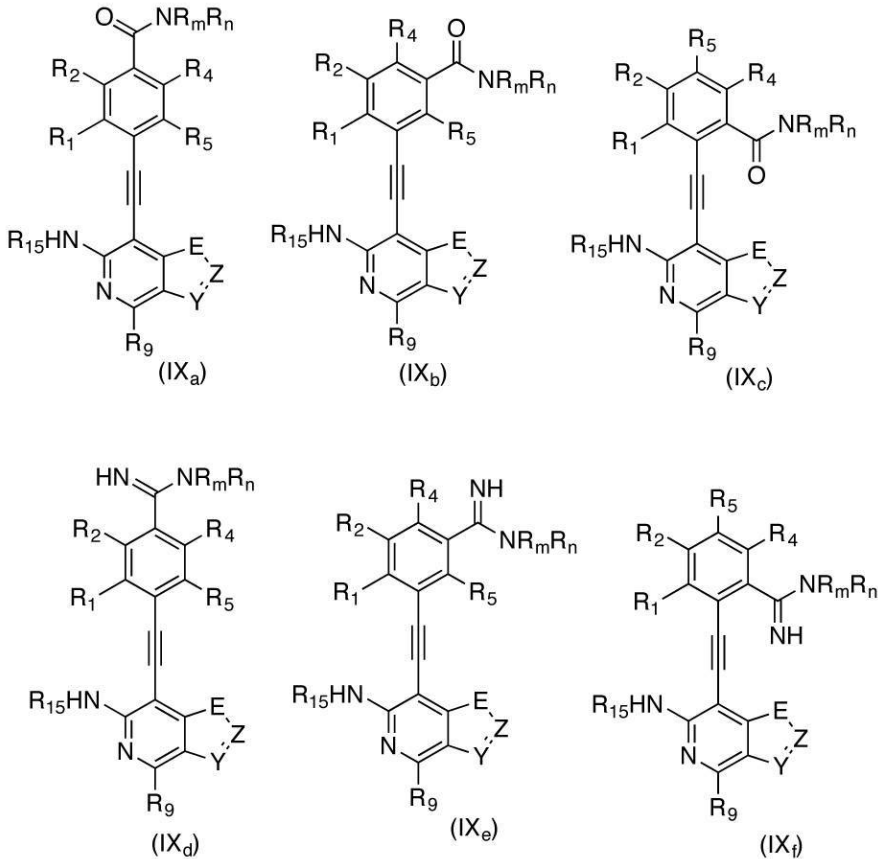
O) - アルキル、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり；ならびに

R₁₄およびR₁₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、(CO)-アルキル、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bまたはSO₂NR_aR_bである。

【0109】

いくつかの実施形態において、本発明の式(I)の化合物は式IX_a~式IX_fの化合物によって表される：

【化28】



式中、

Eは、O、SまたはNR₁₄であり；

R₁、R₂、R₄およびR₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、NR_aR_b、NH(CO)-アルキル、NH(CO)OR_c、NH(CO)NR_aR_b、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、SO₂NR_aR_b、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり；ならびに

R₁₄およびR₁₅はそれぞれが独立して、H、アルキル、(CO)-アルキル、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_bまたはSO₂NR_aR_bである。

【0110】

いくつかの実施形態において、本発明の式(I)の化合物は下記の式X_a~式X_fの化合物によって表される：

10

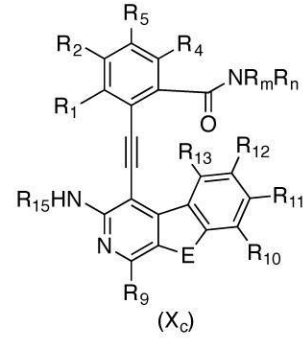
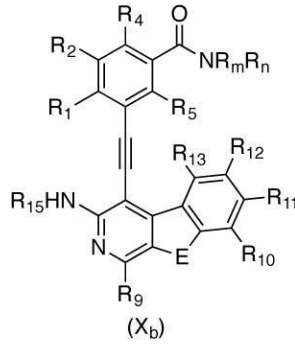
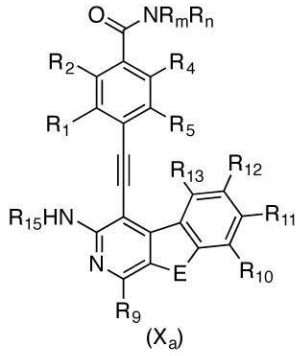
20

30

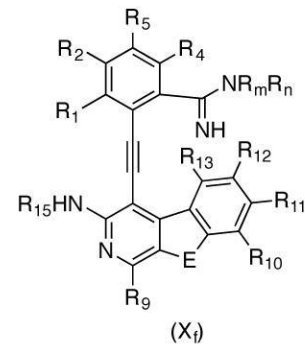
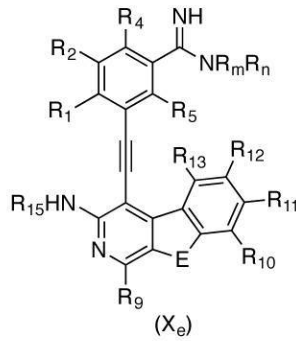
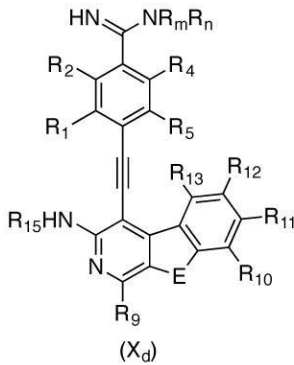
40

50

【化 2 9】



10



20

式中、

E は、O、S または NR_{14} である。

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} および R_{13} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $\text{NH}(\text{CO})$ -アルキル、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

R_{11} および R_{12} はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(=\text{N}-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、ただし、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれが、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-\text{NH}(\text{CO})$ -アルキルまたは $-\text{NH}(\text{CO})$ -アルケニルにより任意に置換され；ならびに

40

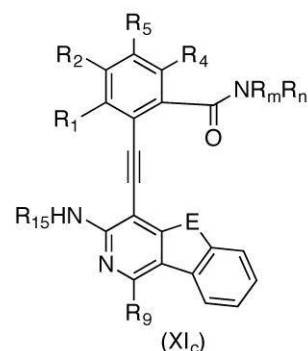
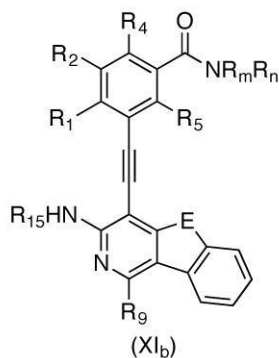
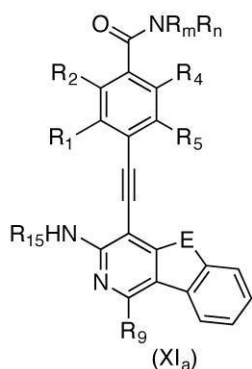
R_{14} および R_{15} はそれぞれが独立して、H、アルキル、(CO)-アルキル、(CO)OR_c、(CO)NR_aR_b または $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ である。

【0111】

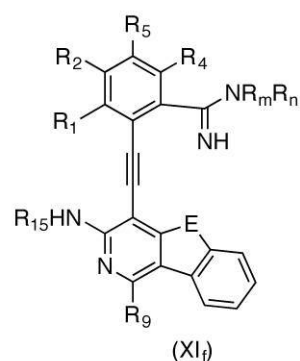
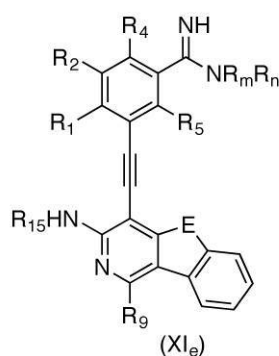
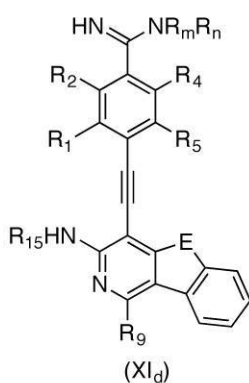
いくつかの実施形態において、本発明の式(I)の化合物は式XI_a~式XI_fの化合物によって表される：

50

【化 3 0】



10



20

式中、

E は、O、S または NR_{14} であり；

R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 はそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、OH、SH、CN、O-アルキル、ハロアルキル、O-ハロアルキル、S-アルキル、(CO)-アルキル、(CO)-アルケニル、 NR_aR_b 、 $\text{NH}(\text{CO})$ -アルキル、 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_c$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b 、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；ならびに

30

R_{14} および R_{15} はそれぞれが独立して、H、アルキル、(CO)-アルキル、(CO) OR_c 、(CO) NR_aR_b または $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ である。

【0112】

本発明の化合物は、この技術分野において知られている方法、ならびに本明細書中に記載されるような反応スキームおよび実験における方法によって調製することができる。

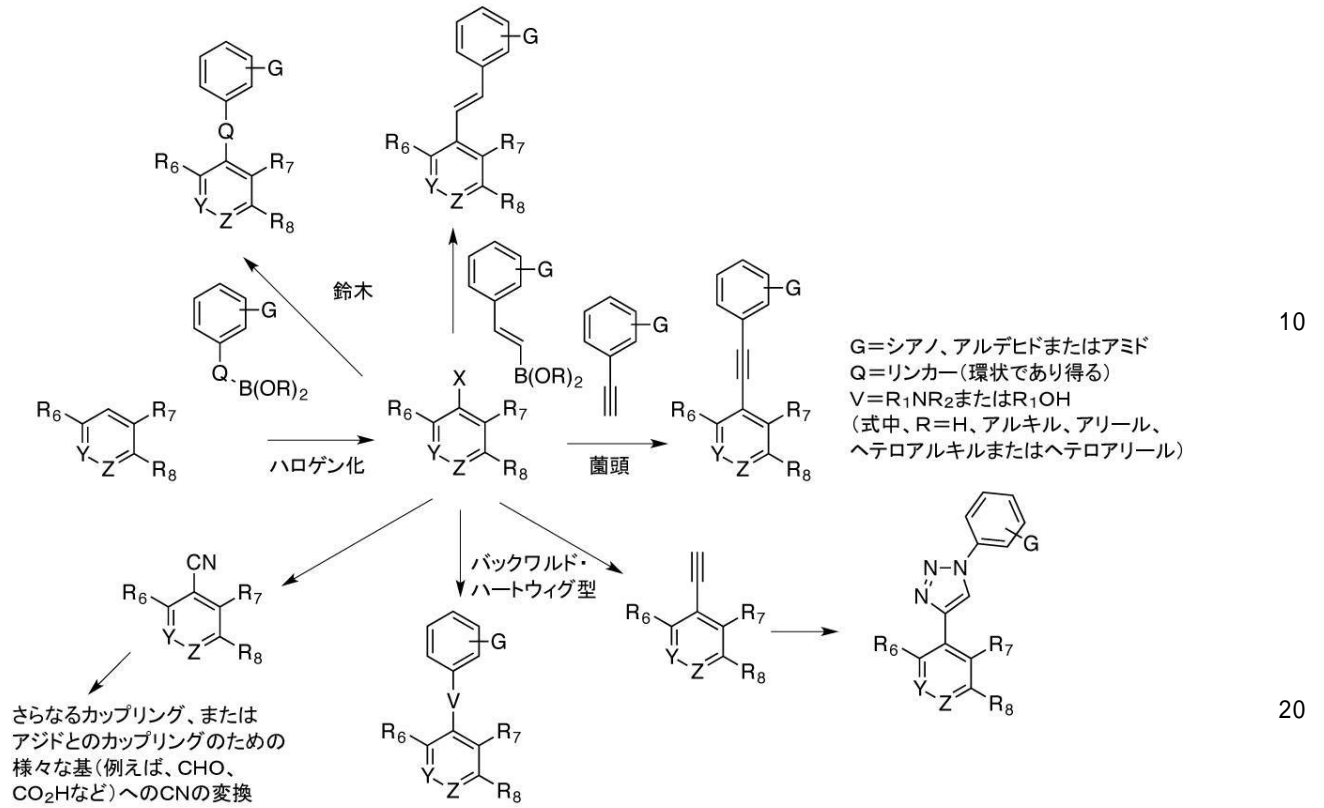
【0113】

スキーム 1 は、ハロゲン化反応、それに続く官能化によって本発明の化合物を調製するための一般的な反応スキームを提供する。

スキーム 1：ハロゲン化、それに続く官能化

40

【化 3 1】

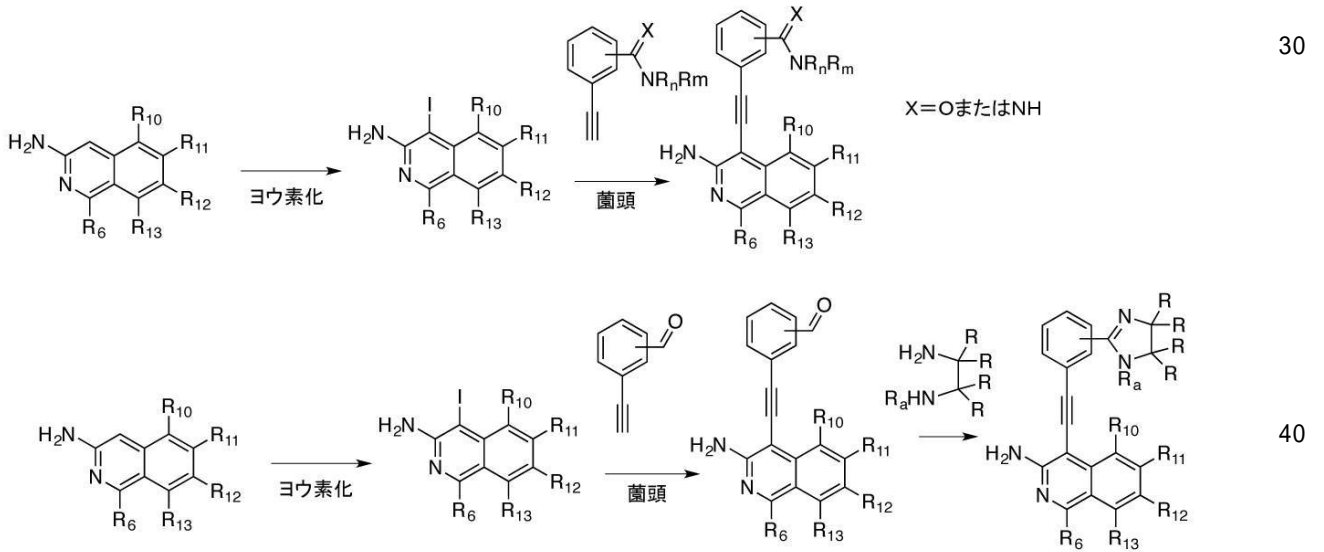


【0 1 1 4】

アルキン含有化合物については、本発明の化合物は、スキーム 2 に記載されるような菌頭方法論により調製することができる。

スキーム 2 : アルキン含有化合物が菌頭方法論により調製される。

【化 3 2】



【0 1 1 5】

スキーム 3 は、鈴木カップリングによる本発明の化合物の調製を記載する。

スキーム 3 : 鈴木カップリングによる合成

10

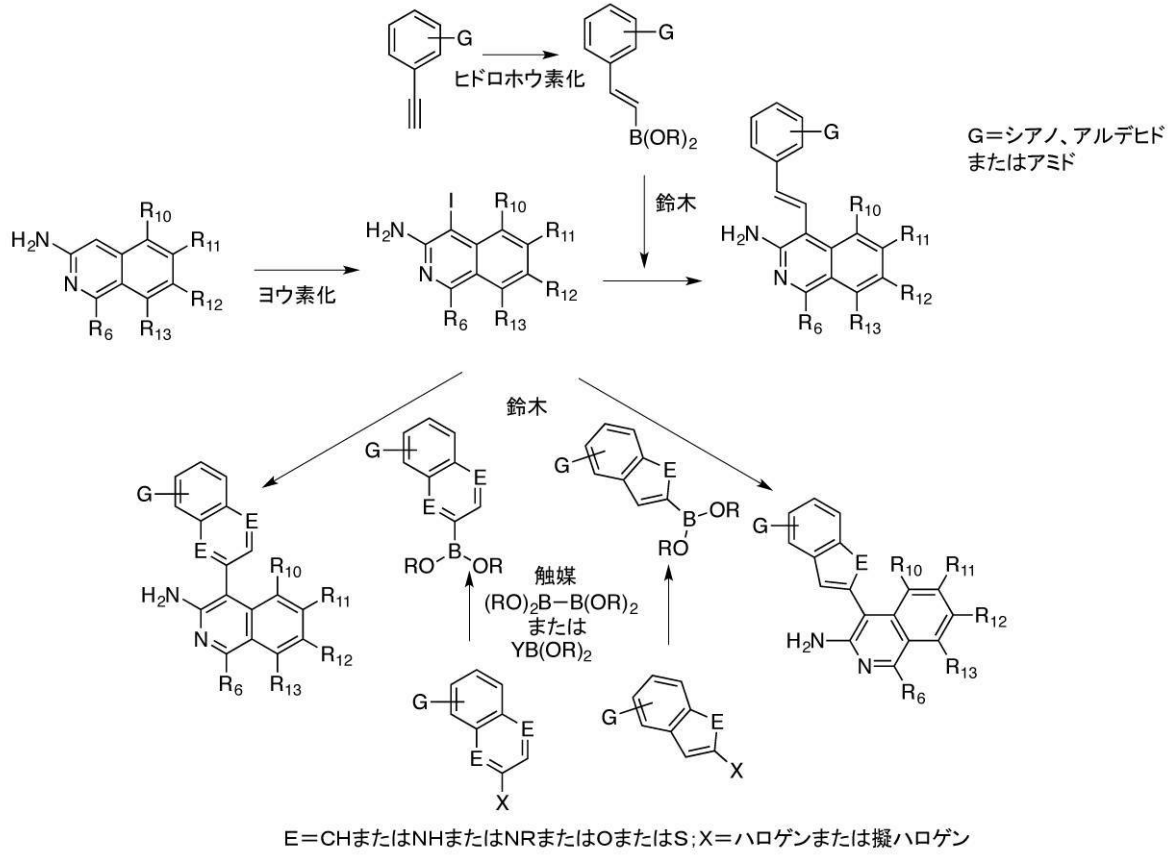
20

30

40

50

【化 3 3】



10

20

【0 1 1 6】

本発明の化合物を、イソキノリンアミンをスキーム 4 に従って官能化することによって調製することができる。

スキーム 4 : イソキノリンアミンの官能化

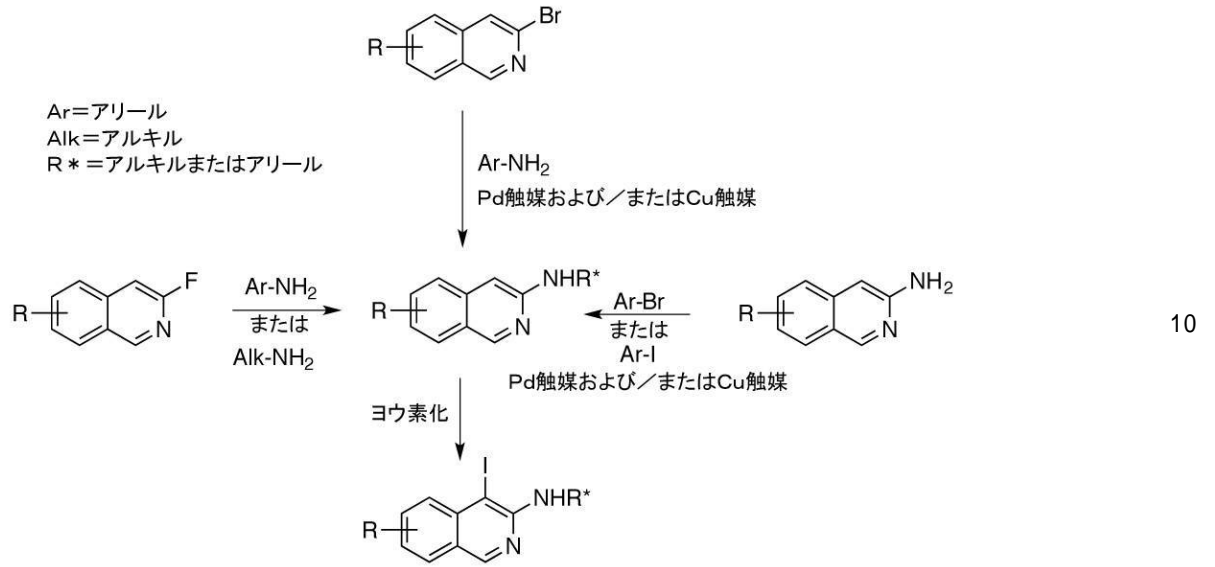
30

40

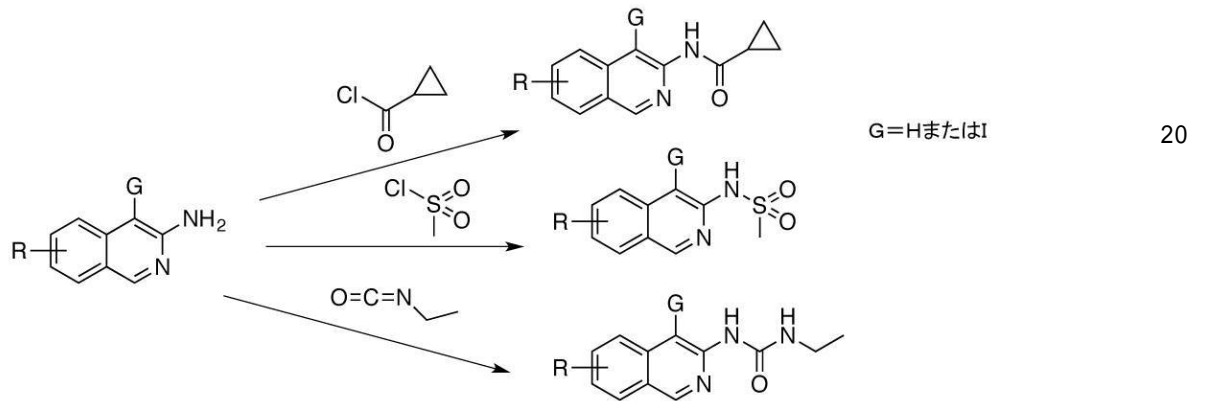
50

【化34】

A)



B)



【0117】

スキーム5は、官能化された1-アミノまたは2-アミノまたは3-アミノのイソキノリン、キノリン/キナゾリンおよびイソキノリン系化合物を、キノリンアミンまたはイソキノリンアミンまたはキナゾリンアミンを求核剤として使用して合成するための一般的な合成戦略を提供する。

スキーム5：官能化された1-アミノまたは2-アミノまたは3-アミノのイソキノリン、キノリン/キナゾリンおよびイソキノリン系化合物の合成

10

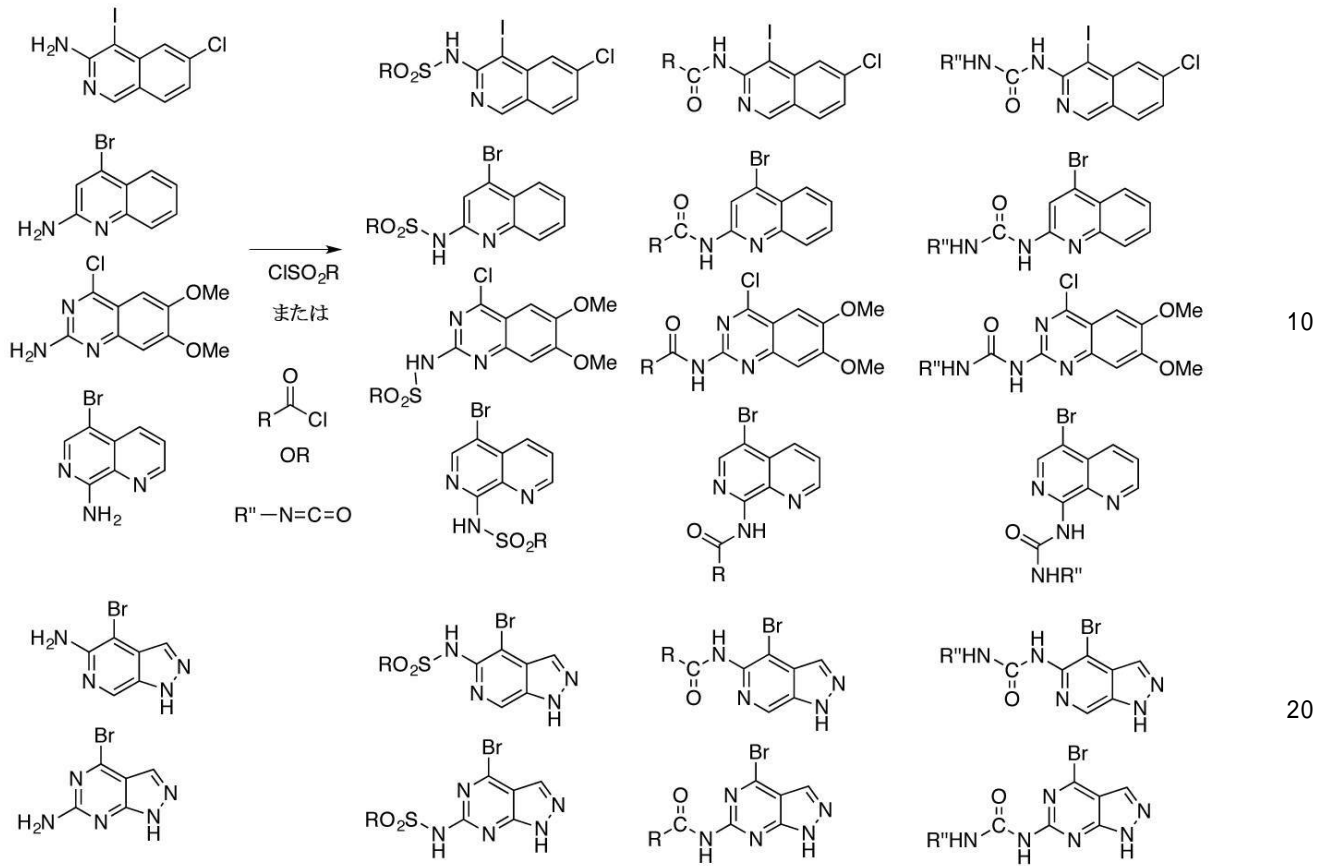
20

30

40

50

【化 3 5】

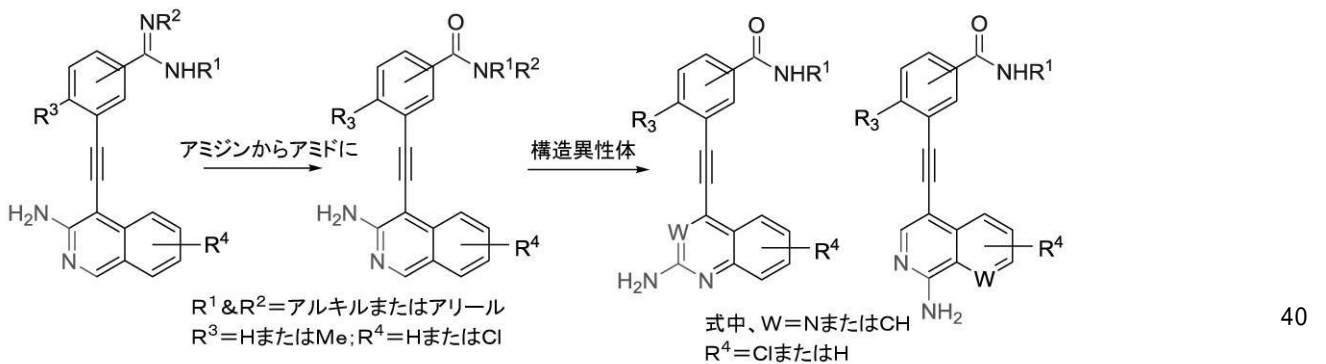


【0 1 1 8】

スキーム 6 は、4 位置換されたイソキノリン系化合物、キノロン系化合物およびキナゾリン系化合物を合成するための一般的な合成戦略を提供する。

スキーム 6：4 位置換されたイソキノリン系化合物、キノロン系化合物およびキナゾリン系化合物の合成

【化 3 6】

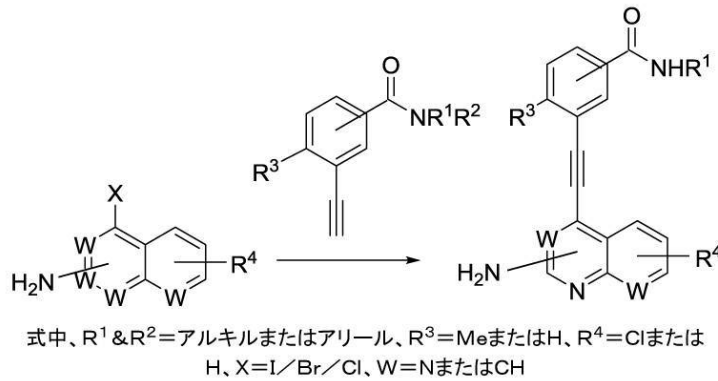


【0 1 1 9】

スキーム 7 は、菌頭カップリングによる目標化合物の合成を提供する。

スキーム 7：菌頭カップリングによる目標化合物の合成。

【化37】



10

条件：Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%)、CuI (5 mol%)、PPh₃ (0.1 当量)、トリエチルアミン (2.2 当量)、50、12 時間。

【0120】

キノリンまたはイソキノリンまたはキナゾリンにおけるハロゲンをも本発明の化合物の調製のために置換するための一般的な合成戦略が図7に記載される。

【0121】

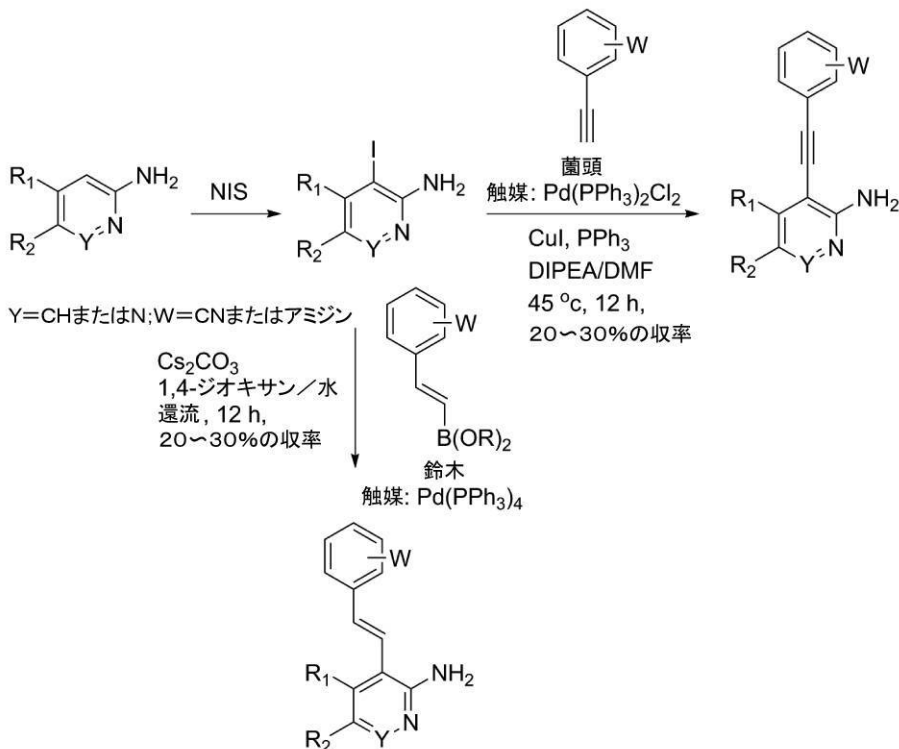
いくつかの実施形態において、本発明の化合物が図4～図6に記載される。

【0122】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、(例えば、表4では) スキーム8において明らかにされるようにPd(PPh₃)₂Cl₂ (菌頭) またはPd(PPh₃)₄ (鈴木) によって触媒されるアルキンまたはアルケンボロナートとのヨードアレーンの菌頭カップリングまたは鈴木カップリングによって容易に調製される。

スキーム8：本発明の化合物のアルキン類似体およびアルケン類似体の合成

【化38】



30

40

NIS (N-ヨードスクシンイミド); DIPEA (ジイソプロピルエチルアミン); DMF (ジメチルホルムアミド)

【0123】

50

本発明の化合物においては、アミド頭部基およびアミジン頭部基における性質および置換パターンにより、化合物の抗癌特性が著しい影響を受ける。アミド官能基およびアミジン官能基を系統的に変化させることによって、S i n t i m他（P C T / U S 2 0 1 5 / 0 4 1 5 5 1）によって以前に報告された化合物よりも約2桁強力である化合物が同定されている。

【0124】

図1に記載されるように、本発明の化合物においては、アミド頭部基の長さ、置換パターン、およびアルキン部分に対する相対的位置により、MV4-11細胞株（AML細胞株）に対する抗癌活性が著しい影響を受ける。例えば、図1に示される分子におけるアミド基の性質が、試験された分子の抗癌活性に対する劇的な影響を有していた。

10

【0125】

例えば、H S M 1 6 6 9、M 7 3 1およびH S M 1 6 8 4の化合物は単純なメチレン基（C H₂）によって互いに異なったにもかかわらず、AMLに対する抗癌活性が、260 nM（H S M 1 6 6 9）、36 nM（H S M 7 3 1）および71 nM（H S M 1 6 8 4）である。抗癌効力がさらなるメチレン基により増大するようであり（H S M 1 6 6 9対M 7 3 1）、しかし、その場合、別のメチレン基が加えられるときには低下するようである（M 7 3 1対H S M 1 6 8 4）。さらに、アミドリンカーの性質に依存して、アルキン部分およびアミド部分の相対的位置は抗癌効力に影響を与えるようである。例えば、M 7 3 1とH S M 1 6 8 8との関係（パラ置換対メタ置換）は、H S D 7 9とH S D 8 2との関係と類似しており、これに対して、M 7 3 1の抗癌活性はH S M 1 6 8 8の抗癌活性よりも大きく（36 nM対250 nM；ほぼ倍の差）、H S D 7 9およびH S D 8 2の抗癌活性は類似している（108 nM対150 nM）。このことは、抗癌活性に対するベンズアミド部の置換パターン（パラ対メタ対オルト）の影響が状況依存的であることを示している。

20

【0126】

パラ類似体のM 7 3 1、H S M 1 6 9 2およびH S D 7 9（4^{*}位において異なる類似体）については、MV4-11に対する抗癌活性（I C₅₀）が、36 nM、450 nMおよび108 nMであり、このことは、窒素基がこの4^{*}位において必須であることを示している。しかしながら、メタ類似体のH S M 1 6 8 8およびH S D 8 2については、I C₅₀値がH S M 1 6 8 8（4^{*}位が窒素）については250 nMであり、H S D 8 2（4^{*}位が炭素）については150 nMである。したがって、ヒドロキシル基を（H S M 1 7 0 2を得るために）M 7 3 1の2位に置くことにより、抗癌特性が著しい影響を受けた（M 7 3 1についての36 nMのI C₅₀をH S M 1 7 0 2についての3 nMに対して比較する；1桁の差）。

30

【0127】

本明細書中で使用される場合、M X Cで始まるすべての化合物は、H S Mと同じであり、N - I = H S N、また、D G B I = H S Dである。

【0128】

本明細書における様々な箇所において、本発明の化合物の置換基が群または範囲で開示される。本発明はそのような群および範囲の構成要素のありとあらゆる個々の部分組合せを含むことが特に意図される。例えば、用語「C₁₋₅アルキル」は具体的には、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキルおよびC₅アルキルを個々に開示することが意図される。

40

【0129】

本発明の化合物は安定であることがさらに意図される。本明細書中で使用される場合、「安定な」は、反応混合物から有用な程度の純度にまでの単離に耐えるために十分に頑強であり、かつ、有効な治療薬剤への配合を好ましくは可能にする化合物を示す。別個の実施形態の状況において明確化のために記載される本発明のある特定の特徴はまた、ただ1つの実施形態において組合せで提供され得ることがさらに理解される。逆に、ただ1つの実施形態の状況において簡潔化のために記載される本発明の様々な特徴はまた、別々に、

50

またはどのような好適な部分組合せでも提供され得る。

【0130】

別途定義される場合を除き、本明細書中で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0131】

いくつかの実施形態において、用語「約」は、値または範囲における変動の程度が、例えば、指定された値または指定された範囲限界の10%以内、5%以内または1%以内であることを見越しておくことができる。

【0132】

いくつかの実施形態において、用語「アルキル」は、直鎖型または分岐型である飽和炭化水素基を示すことが意味される。例としてのアルキル基には、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などが含まれる。アルキル基は、1個~約20個の炭素原子、2個~約20個の炭素原子、1個~約10個の炭素原子、1個~約8個の炭素原子、1個~約6個の炭素原子、1個~約4個の炭素原子、または1個~約3個の炭素原子を含有することができる。

10

【0133】

本明細書中で使用される場合、いくつかの実施形態において、用語「アルケニル」は、任意に分岐していてもよい、少なくとも1つの二重結合を含む炭素原子の不飽和な一価の鎖を示す。アルケニルを含む実施形態において、それらの実施形態の例示的な変形には、低級アルケニル、例えば、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₄アルケニルなどが含まれることが理解される。

20

【0134】

本明細書中で使用される場合、いくつかの実施形態において、用語「アルキニル」は、任意に分岐していてもよい、少なくとも1つの三重結合を含む炭素原子の不飽和な一価の鎖を示す。アルキニルを含む実施形態において、それらの実施形態の例示的な変形には、低級アルキニル、例えば、C₂~C₆アルキニル、C₂~C₄アルキニルなどが含まれることが理解される。

【0135】

いくつかの実施形態において、「シクロアルキル」は、環化したアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む非芳香族の炭素環を示す。シクロアルキル基には、スピロ環を含めて、単環式または多環式(例えば、2個、3個または4個の縮合した環を有する)環系が含まれ得る。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3個~約20個の炭素原子、3個~約14個の炭素原子、3個~約10個の炭素原子、または3個~7個の炭素原子を有することができる。シクロアルキル基はさらに、0個、1個、2個もしくは3個の二重結合および/または0個、1個もしくは2個の三重結合を有することができる。シクロアルキルの定義にはまた、シクロアルキル環に縮合する(すなわち、シクロアルキル環と共通での結合を有する)1つまたは複数の芳香族環を有する部分が含まれ、例えば、シクロペンタン、シクロペンテンおよびシクロヘキサンなどのベンゾ誘導体が含まれる。1つまたは複数の縮合芳香族環を有するシクロアルキル基は、芳香族部分または非芳香族部分のどちらを介してでも結合することができる。シクロアルキル基の1つまたは複数の環形成炭素原子は酸化され、これにより、例えば、オキソ置換基またはスルフィド置換基を有することができる。例としてのシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニルおよびアダマンチルなどが含まれる。

30

40

【0136】

いくつかの実施形態において、「アリール」は、単環式または多環式(例えば、2個、3個または4個の縮合した環を有する)芳香族炭化水素を示し、例えば、フェニル、ナフ

50

チル、アントラセニルおよびフェナントレニルなどを示す。いくつかの実施形態において、アリアル基は6個～約20個の炭素原子を有する。

【0137】

いくつかの実施形態において、「ヘテロアリアル」は、少なくとも1個のヘテロ原子環構成要素（例えば、イオウ、酸素または窒素など）を有する芳香族の複素環を示す。ヘテロアリアル基には、単環系および多環系（例えば、2個、3個または4個の縮合した環を有する）が含まれる。ヘテロアリアル基における環形成N原子はどれもまた酸化されて、N-オキソ部分を形成することができる。ヘテロアリアル基の例には、限定されないが、ピリジル、N-オキソピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル（benzothiazolyl）、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリルおよびインドリニルなどが含まれる。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は1個～約20個の炭素原子を有し、さらなる実施形態においては約3個～約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、3個～約14個の環形成原子、3個～約7個の環形成原子、または5個～6個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、1個～約4個、1個～約3個、または1個～2個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、「ヘテロアリアル」は、水素原子を有することが可能であるいずれか1つまたは複数の位置において任意に置換される場合がある。

【0138】

いくつかの実施形態において、「ヘテロシクロアルキル」は、環形成原子の1つまたは複数ヘテロ原子（例えば、O原子、N原子またはS原子など）である非芳香族の複素環を示す。ヘテロシクロアルキル基は、スピロ環と同様に、単環式または多環式（例えば、2個、3個または4個の縮合した環を有する）環系を含むことができる。例としてのヘテロシクロアルキル基には、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキサソール、ベンゾ-1,4-ジオキサン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニルおよびイミダゾリジニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキルの定義にはまた、非芳香族の複素環式環に縮合する（すなわち、非芳香族の複素環式環と共通での結合を有する）1つまたは複数の芳香族環を有する部分が含まれ、例えば、複素環のフタルイミジル誘導体、ナフタルイミジル誘導体およびベンゾ誘導体が含まれる。1つまたは複数の縮合芳香族環を有するヘテロシクロアルキル基は、芳香族部分または非芳香族部分のどちらを介してでも結合することができる。ヘテロシクロアルキルの定義にはまた、1つまたは複数の環形成原子が1つまたは2つのオキソ基またはスルフィド基によって置換される部分が含まれる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は1個～約20個の炭素原子を有し、さらなる実施形態においては約3個～約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、3個～約20個の環形成原子、3個～約14個の環形成原子、3個～約7個の環形成原子、または5個～6個の環形成原子を含有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、1個～約4個のヘテロ原子、1個～約3個のヘテロ原子、または1個～2個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は0～3個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は0～2個の三重結合を含有する。

【0139】

いくつかの実施形態において、「ハロ」または「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードが含まれる。「ハロゲン置換」または「ハロ」置換は、1つまたは複数の水素原子が、F、Cl、BrまたはIにより置き換えられることを示す。

【0140】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、「ハロアルキル」は、1つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を示す。例としてのハロアルキル基には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 および C_2Cl_5 などが含まれる。

【0141】

アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキレンおよび複素環のそれぞれが、独立して選択された基（例えば、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボン酸およびその誘導体（エステル、アミドおよびニトリルを含む）、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ、アシルアミノ、ならびにチオなど）およびそれらの組合せにより任意に置換されてもよいことが理解される。

10

【0142】

いくつかの実施形態において、用語「置換される（された）」は、分子または基において水素部分が非水素部分により置き換えられることを示す。「置換される（された）」は、「一置換される（された）」または「多置換される（された）」を示すことができる。用語「一置換される（された）」または用語「多置換される（された）」は、置換された基の結合価にまで1つまたは2つ以上の置換基により置換される（された）ことを意味する。例えば、一置換された基は1つの置換基により置換されることができ、多置換された基は、2つ、3つ、4つまたは5つの置換基により置換されることができ、可能な置換基の列挙が示されるとき、これらの置換基はその群から独立して選択することができる。

【0143】

用語「任意に置換される（された）」または用語「必要に応じた置換基」は、本明細書中で使用される場合、問題としている基が非置換であるか、あるいは、指定される置換基の1つまたは複数により置換されるかのどちらかを意味する。問題としている基が2つ以上の置換基により置換されるとき、これらの置換基は同じであってもよく、または異なってもよい。そのような他の官能基には例示として、アミノ、ヒドロキシル、 CN 、ハロ、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ニトロ、スルホン酸およびその誘導体、カルボン酸およびその誘導体などが含まれるが、これらに限定されない。例示的には、アミノ、ヒドロキシル、 CH 、チオール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキルおよび/またはスルホン酸のいずれかが任意に置換される。いくつかの実施形態において、官能基は、変数のいずれか1つについて本明細書中に記載される置換基である。さらに、用語「独立して」、用語「独立して・・・である」および用語「から独立して選択される」を使用するときには、問題としている基が同じであってもよい、または異なってもよいことが意味される。本明細書中で定義された用語のいくつかは構造中に2回以上現れることがあり、そのようなときには、それぞれの用語が互いに独立して定義されるものとする。

20

30

【0144】

前記実施形態のそれぞれおよび下記実施形態のそれぞれにおいて、式にはまた、化合物式のありとあらゆる水和物および/または溶媒和物が含まれることを理解しなければならない。ある特定の官能基（例えば、ヒドロキシ基およびアミノ基など）は化合物の様々な物理的形態において水および/または様々な溶媒との錯体および/または配位化合物を形成することが理解される。したがって、上記式はそれらの様々な水和物および/または溶媒和物を含み、また表すことを理解しなければならない。

40

【0145】

本明細書中に記載される化合物は、（例えば、1つまたは複数の立体中心を有して）非対称であることが可能である。すべての立体異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマーなどが、別途示される場合を除き、意図される。非対称に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は光学活性形態またはラセミ形態で単離することができる。

50

光学活性な形態を光学活性な出発物質からどのようにして調製するかに関する様々な方法がこの技術分野では知られており、例えば、ラセミ混合物の分割による、または立体選択的な合成による方法がこの技術分野では知られている。オレフィンおよびC=N二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書中に記載される化合物には存在する可能性があり、すべてのそのような安定な異性体が本発明において意図される。本発明の化合物のシス幾何異性体およびトランス幾何異性体が記載されており、これらは異性体の混合物として、または分離された異性体形態として単離される場合がある。

【0146】

1つの不斉炭素原子を含有する化合物の場合、本発明は、D型形態、L型形態、およびD、Lの混合物に関し、同様に、2つ以上の不斉炭素原子が存在する場合にはジアステレオマー形態に関する。不斉炭素原子を含有し、かつ、概してラセミ体として生じる本発明のそのような化合物は、知られている様式で、例えば、光学活性な酸を使用して、光学活性な異性体に分離することができる。しかしながら、光学活性な出発物質を最初から使用することもまた可能であり、その場合、対応する光学活性化合物またはジアステレオマー化合物が最終生成物として得られる。

10

【0147】

本発明の化合物にはまた、互変異性形態が含まれる。互変異性形態が、単結合がプロトンの付随する移動と一緒に隣接の二重結合と入れ替わることから生じる。互変異性形態には、同じ実験式および総電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が含まれる。例としてのプロトトロピー互変異性体には、ケトン-エノールの対、アミド-イミド酸の対、ラクタム-ラクチムの対、アミド-イミド酸の対、エナミン-イミンの対、および、プロトンが複素環系の2つ以上の位置を占めることができる環状形態（例えば、1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-および4H-1,2,4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、ならびに1H-および2H-ピラゾール）が含まれる。互変異性形態は平衡状態にあること、または適切な置換によって一方の形態に立体的に固定されることが可能である。

20

【0148】

本発明の化合物はまた、中間体または最終化合物において存在する原子のすべての同位体を含むことができる。同位体には、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体には、トリチウムおよび重水素が含まれる。

30

【0149】

いくつかの実施形態において、用語「化合物」は、本明細書中で使用される場合、示された構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体および同位体を含むことが意味される。

【0150】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は実質的に単離される。「実質的に単離される」によって、化合物が、当該化合物の形成または検出が行われた環境から少なくとも部分的に、または実質的に分離されることが意味される。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物に富む組成物を含むことができる。実質的な分離は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の本発明の化合物またはその塩を含有する組成物を含むことができる。化合物およびその塩を単離するための様々な方法がこの技術分野では日常的である。

40

【0151】

いくつかの実施形態において、本明細書中で使用される場合、用語「治療効果的な量」は、処置されている疾患または障害の症状を軽減することを含めて、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって求められている、組織系、動物またはヒトにおける生物学的応答または医学的応答を誘発する活性な化合物または医薬剤の量を示す。1つの局面において、治療効果的な量は、疾患または疾患の症状をどのような医学的処置に対してでも適用可能である合理的な利益/リスク比で処置し得る、または軽減し得る量である。

50

【0152】

加えて、Freireich, E. J. 他 (Cancer Chemother. Rep.、1966、50(4)、219) (その開示は参照によって本明細書中に組み込まれる) によって記載されるように、(例示的には1平方メートルの体表面積あたりのミリグラムに基づく) ヒトのために決定される投薬量と、試験動物を含めて動物のために決定される投薬量との相互関係があることが理解される。体表面積が患者の身長および体重から近似的に求められる場合がある(例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York、537頁~538頁(1970)を参照のこと)。本明細書中に記載される化合物の治療効果的な量が、悪性細胞または癌細胞の集団の成長を阻害するために(あるいは悪性細胞または癌細胞の集団を殺傷するために) 有用な量としてどのような量であれ定義される場合があり、例えば、そのような癌または悪性腫瘍からの救済を必要としている患者において見出されるような量などとして定義される場合がある。典型的には、そのような効果的な量は、患者の体重あたりの化合物が約5 mg/kg から約500 mg/kg にまで、約5 mg/kg から約250 mg/kg にまで、および/または約5 mg/kg から約150 mg/kg にまで及ぶ。効果的な用量はまた、投与経路、必要に応じた賦形剤使用、ならびに、他の抗腫瘍剤および放射線療法などを含めて他の従来および非従来的な治療的処置とともに当該化合物が同時使用される可能性に依存して変化することがあることが理解される。

10

【0153】

いくつかの実施形態において、表現「医薬的に許容され得る」は、妥当な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、過敏、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症を伴わない、すなわち、合理的な利益/リスク比に相応する、ヒトおよび動物の組織と接触しての使用のために好適であるそのような化合物、材料、組成物および/または投薬形態物を示すために本明細書中では用いられる。

20

【0154】

本発明の化合物にはまた、本明細書中に記載される化合物の「医薬的に許容され得る塩」が含まれる。本明細書中で使用される場合、「医薬的に許容され得る塩」は、親化合物が、存在する酸部分または塩基部分とその塩形態に変換することによって修飾される開示された化合物の誘導体を示す。医薬的に許容され得る塩の例には、塩基性残基(例えば、アミンなど)の無機酸塩または有機酸塩、酸性残基(例えば、カルボン酸など)のアルカリ塩または有機塩、およびその他が含まれるが、これらに限定されない。本発明の化合物の医薬的に許容され得る塩には、親化合物の従来のものである非毒性塩、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来のものである非毒性塩が含まれる。本発明の化合物の医薬的に許容され得る塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から従来の方法によって合成することができる。一般には、そのような塩は、これらの化合物のフリーの酸形態または塩基形態を水において、または有機溶媒において、またはこれら2つの混合物において化学量論的量の適切な塩基または酸と反応することによって調製することができる；一般には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。

30

【0155】

本発明の化合物の医薬的に許容され得る塩は、第三級アミノ基を有する誘導体を、四級化剤を使用してそれ自体は知られている様式で、対応する第四級アンモニウム塩に変換することによって得ることができる。好適な四級化剤の例が、ハロゲン化アルキル、例えば、ヨウ化メチル、臭化エチルおよび塩化n-プロピルなど、同様に、ハロゲン化アリールアルキル、例えば、塩化ベンジルまたは臭化2-フェニルエチルなどである。

40

【0156】

本明細書において使用される「対象」は動物またはヒトを示す。いくつかの実施形態において、用語「対象」はヒトを示す。請求項1に記載される化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体と、医薬的に許容され得るキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物。

50

【0157】

別の局面において、本発明は、本明細書中に記載されるような本発明の化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体と、医薬的に許容され得るキャリアまたは希釈剤とを含む医薬組成物と特徴とする。

【0158】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、癌患者を処置するための治療効果的な量の上記1つまたは複数の化合物を含む。組成物は、他の治療活性な化合物、ならびに/あるいは1つまたは複数の医薬的に許容され得るキャリア、希釈剤および賦形剤など（これらに限定されない）を含めて、他の成分および/または構成要素を含んでもよいことが理解されなければならない。

【0159】

用語「医薬的に許容され得るキャリア」または用語「医薬的に許容され得る希釈剤」はこの技術分野では認識されており、対象となる組成物またはその成分をどのようなものであれ担持すること、または輸送することに関する医薬的に許容され得る材料、組成物またはビヒクル（例えば、液体または固体の増量剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材など）を示す。それぞれのキャリアは、対象となる組成物およびその成分と適合性であり、かつ、患者に対して有害でないという意味で「許容され得る」ものでなければならない。医薬的に許容され得るキャリアとして役立つ材料のいくつかの例には、以下のものが含まれる：（1）糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロースなど；（2）デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど；（3）セルロースおよびその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど；（4）粉末化トラガカント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えば、カカオバターおよび座剤用ワックスなど；（9）オイル、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油など；（10）グリコール、例えば、プロピレングリコールなど；（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなど；（12）エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど；（13）寒天；（14）緩衝化剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど；（15）アルギン酸；（16）発熱物質非含有水；（17）等張性生理食塩水；（18）リンゲル液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸塩緩衝剤溶液；ならびに（21）医薬配合物において用いられる他の非毒性の適合性物質。

【0160】

本発明による化合物の治療効果的な用量が、医薬組成物を製造するための生理学的に許容され得るキャリア、希釈剤および/または補助剤に加えて使用される。活性化化合物の用量は、投与経路、患者の年齢および体重、処置されるべき疾患の性質および重篤度、ならびに同様の要因に依存して異なり得る。1日用量を、一度に投与されることになる単回用量物として与えることができ、または、2つ以上の1日用量物に分割することができ、1日用量は一般に0.001mg ~ 2000mgである。0.1mg ~ 500mg（例えば、0.1mg ~ 100mg）の1日用量を投与することが特に好ましい。

【0161】

好適な投与形態物として、経口用、非経口用、静脈内用、経皮用、局所用、吸入用、鼻腔内用および舌下用の調製物が挙げられる。本発明による化合物の経口用調製物、非経口用（例えば、静脈内用または筋肉内用）調製物、鼻腔内用調製物（例えば、乾燥粉末）または舌下用調製物を使用することが特に好ましい。慣用的なガレノス製剤形態物、例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、分散性散剤、顆粒剤、水溶液、アルコール含有水溶液、水性または油性の懸濁物、シロップ剤、ジュース剤または滴剤などが使用される。

【0162】

固形の医用形態物は、不活性な成分およびキャリア物質、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、デンプン、マンニトール、アルギン酸塩、ゼラチン、グアーガム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、メ

10

20

30

40

50

チルセルロース、タルク、高分散ケイ酸、シリコーン油、より高分子量の脂肪酸（例えば、ステアリン酸など）、ゼラチン、寒天、または植物性もしくは動物性の油脂、または固体の高分子量ポリマー（例えば、ポリエチレングリコールなど）を含有することができる；経口投与のために好適である調製物は、所望されるならば、さらなる香味剤および/または甘味剤を含むことができる。

【0163】

液体の医用形態物は滅菌することができ、および/または、適切な場合には、補助物質、例えば、保存剤、安定剤、湿潤化剤、浸透剤、乳化剤、展着剤、可溶化剤、浸透圧を調節するための、または緩衝化のための塩、糖または糖アルコール、ならびに/あるいは粘度調整剤などを含むことができる。そのような添加剤の例が、酒石酸塩緩衝剤およびクエン酸塩緩衝剤、エタノール、ならびに金属イオン封鎖剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸およびその非毒性塩など）である。高分子量のポリマー、例えば、液状ポリエチレンオキシド、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デキストランまたはゼラチンなどが、粘度を調整するために好適である。固体キャリア物質の例が、デンプン、ラクトース、マンニトール、メチルセルロース、タルク、高分散ケイ酸、高分子量脂肪酸（例えば、ステアリン酸など）、ゼラチン、寒天、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、動物性脂肪および植物性脂肪、ならびに固体高分子量ポリマー（例えば、ポリエチレングリコールなど）である。

10

【0164】

非経口適用または局所適用のための油状懸濁物は、植物性の合成油または半合成油が可能であり、例えば、1個～6個のC原子を有する一価から三価のアルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノールもしくはそれらの異性体、グリコールまたはグリセロールなど）によりエステル化される脂肪酸鎖（例えば、パルミチン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ミリスチン酸、ベヘン酸、ペンタデカン酸、リノール酸、エライジン酸、ブラシジン酸、エルカ酸またはオレイン酸）において8個～22個のC原子をそれぞれの場合に有する液状脂肪酸エステルなどが可能である。そのような脂肪酸エステルの例として、市販の各種ミグリオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、PEG6-カプリン酸、飽和脂肪アルコールのカプリル酸/カプリン酸エステル、ポリオキシエチレングリセロールトリオレート、オレイン酸エチル、ろう状脂肪酸エステル（例えば、人工ダックテール腺脂肪（*duck tail gland fat*））、ココナッツ脂肪酸イソプロピルエステル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、乳酸エチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピル、ポリオール脂肪酸エステルがとりわけ挙げられる。異なる粘度のシリコーン油、または脂肪アルコール（例えば、イソトリデシルアルコール、2-オクチルドデカノール、セチルステアリルアルコールまたはオレイルアルコールなど）、または脂肪酸（例えば、オレイン酸など）もまた好適である。さらには、植物油、例えば、ヒマシ油、アーモンド油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、落花生油またはダイズ油などを使用することが可能である。

20

30

【0165】

好適な溶媒、ゲル化剤および可溶化剤が、水または水混和性溶媒である。好適な物質の例が、アルコール（例えば、エタノールまたはイソプロピルアルコールなど）、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール、ポリエチレングリコール、フタラート、アジパート、プロピレングリコール、グリセロール、ジプロピレングリコールまたはトリプロピレングリコール、ワックス、メチルセロソルブ、セロソルブ、エステル、モルホリン類、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、シクロヘキサノンなどである。

40

【0166】

ゲル化剤および薄膜形成剤の混合物もまた完全に可能である。この場合、特にイオン性高分子が使用され、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸およびそれらの塩、アミロペクチンセミグリコール酸ナトリウム、ナト

50

リウム塩としてのアルギン酸またはプロピレングリコールアルギン酸、アラビアゴム、キサンタンガム、グアーガムまたはカラギーナンなどが使用される。下記のをさらなる配合助剤として使用することができる：グリセロール、異なる粘度のパラフィン、トリエタノールアミン、コラーゲン、アラントインおよびノバンチソール酸 (novantisollic acid)。界面活性剤、乳化剤または湿潤化剤の使用、例えば、ラウリル硫酸Na、脂肪アルコールエーテル硫酸塩、ジ-Na-N-ラウリル- -イミノジプロピオナート、ポリエトキシ化ヒマシ油またはソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート（例えば、Tween）、セチルアルコール、レシチン、グリセロールモノステアレート、ポリオキシエチレンステアレート、アルキルフェノールポリグリコールエーテル、塩化セチルトリメチルアンモニウム、あるいはモノ-ノジアルキルポリグリコールエーテルオルトリン酸モノエタノールアミン塩などの使用もまた、配合のために要求され得る。乳化物を安定化するための安定剤、例えば、モンモリロナイトまたはコロイド状ケイ酸など、あるいは、活性な物質の分解を防止するための安定剤、例えば、酸化防止剤（例えば、トコフェロール類またはブチルヒドロキシアニソールなど）または保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エステルなど）などを、所望の配合物を調製するために同様に使用することができる。

10

【0167】

非経口投与用の調製物が個別の用量単位形態物（例えば、アンプルまたはバイアルなど）において存在することができる。好ましくは、活性化合物の溶液が使用され、好ましくは水溶液が使用され、特に等張性溶液が使用され、懸濁物もまた使用される。これらの注射剤形態物は、すぐに使用できる調製物として利用可能にすることができ、または、他の固体キャリア物質を適する場合には含有する活性化合物（例えば、凍結乾燥物）を所望の溶媒または懸濁化剤と混合することによって使用直前に単に調製することができる。

20

【0168】

鼻腔内用調製物が、水性もしくは油性の溶液として、または水性もしくは油性の懸濁液として存在することができる。鼻腔内用調製物はまた、好適な溶媒または懸濁化剤を使用して使用前に調製される凍結乾燥物として存在することができる。

【0169】

吸入用調製物が、粉末、溶液または懸濁物として存在することができる。好ましくは、吸入用調製物は粉末の形態であり、例えば、好適な配合助剤（例えば、ラクトースなど）との有効成分の混合物としての粉末形態である。

30

【0170】

調製物は、慣用的な抗菌性および無菌性の条件のもとで製造され、等分割され、密封される。

【0171】

上記で示されるように、本発明の化合物は、さらなる活性な薬剤との併用療法として、例えば、癌（例えば、前立腺癌、卵巣癌、肺癌または乳癌）の処置において有用な治療活性化合物との併用療法として投与される場合がある。いくつかの実施形態において、癌は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、腎臓癌、肝臓癌および胃癌である。併用療法のために、有効成分は、数種の有効成分を単回用量形態物において含有する組成物として、および/または個々の有効成分を個別の用量形態物において含有するキットとして配合される場合がある。併用療法において使用される有効成分は同時に投与されてもよく、または別々に投与されてもよい。

40

【0172】

本明細書中に記載されるような本発明の化合物がプロテインキナーゼ阻害剤であることが、本発明の別の局面である。したがって、本発明は、プロテインキナーゼを阻害する方法であって、プロテインキナーゼを効果的な量の本発明の化合物と接触させることを含む方法の特徴とする。いくつかの実施形態において、そのようなプロテインキナーゼには、FLT3およびTrkCが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態にお

50

いて、プロテインキナーゼは、Ab1、Ab12、AFK、ALK、AMPK群、ATM、ATR、オーロラA、オーロラB、Ax1、BCKDK、BLK、BMPR1B、BMX、Brk、BRSK1、BTK、CaM-KIアルファ、CaM-KIIアルファ、CaMKK群、CaM-KIV、CaM-KKアルファ、CaM-KKベータ、CCDPK、CCRK、CDK1、CDK11、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、CDK群、CDPK、Chak1、CHK1、CHK2、CK1アルファ、CK1デルタ、CK1イプシロン、CK1群、CK2アルファ、CK2ベータ、CK2群、CLK1、CSF1R、Csk、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DAPK群、DCAMKL1、DMPK群、DNA-PK、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、eEF2K、Eg3キナーゼ、EGFR、EIF2AK2、EphA2、EphA3、EphA4、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、ErbB2、FAK、Fer、Fes、FGFR1、FGFR3、FGFR4、FGFR群、Fgr、FLT1、FLT3、FLT4、Fyn、GRK-1、GRK-2、GRK-3、GRK-4、GRK-5、GRK-6、GRK群、GSK-3アルファ、GSK-3ベータ、GSK-3群、HCK、HIPK2、HIPK3、HRI、ICK、IGF1R、IKK-アルファ、IKK-ベータ、IKK-イプシロン、ILK、InsR、IPL1、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JAK群、JNK群、KDR、KIS、Kit、KSR1、Lck、LIMK1、LIMK2、LKB1、LOK、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K6、MAP2K7、MAPK2群、MAP3K1、MAP3K11、MAP3K14、MAP3K5、MAP3K7、MAP3K8、MAPK3群、MAP4K1、MAP4K2、MAP4K4、MAPK1、MAPK10、MAPK11、MAPK12、MAPK13、MAPK14、MAPK3、MAPK4、MAPK6、MAPK7、MAPK8、MAPK9、MAPK群、MAPKAPK2、MARK群、Mer、Met、MHCK、MLCK群、Mnk1、Mnk2、MOS、MRCKa、MST1、MST3、mTOR、NDR1、NDR2、NEK1、NEK2、NEK6、NEK9、NEK群、NLK、Nuak1、p37キナーゼ、p38群、p70S6K、p70S6Kb、P70S6K群、PAK1、PAK2、PAK3、PAK5、PAK6、PAK群、PAK群、P-CIP2、PCTAIRE1、PDGFRアルファ、PDGFRベータ、PDGFR群、PDHK1、PDHK2、PDHK3、PDHK4、PDK-1、PDK-2、PDK群、PHK群、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3CG、Pim-1、PKAアルファ、Pka群、PKBベータ、PKB群、PKCアルファ、PKCベータ、PKCデルタ、PKCイプシロン、PKCイータ、PKCガンマ、PKCイオタ、PKCシータ、PKCゼータ、PKC群、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1/cGK-I、PKG2/cGK-II、PKG2/cGK群、PKN1、PLK1、PLK2、PLK3、PRP4、PYK2、RAF1、Ret、ROCK1、ROCK2、Ron、RPL10、RSK-1、RSK-2、RSK-3、RSK-5、SDK1、SGK群、SIK、Sky、Src、Src群、STLK3、Syk、TBK1、Tec、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、Tie1、Tie2、タイチンキナーゼ、TNK2、TRKA、TRKB、トロポミオシンキナーゼ、TSSK3、TXK、Tyk2、TYK2、VRK1、Wee1、Wnk1、WNK1、Yes、ZAP70である。いくつかの実施形態において、それぞれの可能性により、本発明の別個の実施形態が表される。

【0173】

本明細書中に記載されるような本発明の化合物が、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害を処置するために、阻害するために、抑制するために、あるいはそのような疾患または障害の重篤度を軽減するために使用され得ることが、本発明のさらなる局面であり、この場合、この方法は、その必要性のある対象に、治療効果的な量の本発明の化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、プロテインキナー

10

20

30

40

50

ゼは、この技術分野において知られているものである。いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼには、FLT3およびTrkCが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼは、Abl、Abl2、AFK、ALK、AMPK群、ATM、ATR、オーロラA、オーロラB、Ax1、BCKDK、BLK、BMPR1B、BMX、Brk、BRSK1、BTK、CaM-KIアルファ、CaM-KIIアルファ、CaMKK群、CaM-KIV、CaM-KKアルファ、CaM-KKベータ、CCDPK、CCRK、CDK1、CDK11、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、CDK群、CDPK、Chak1、CHK1、CHK2、CK1アルファ、CK1デルタ、CK1イプシロン、CK1群、CK2アルファ、CK2ベータ、CK2群、CLK1、CSF1R、Csk、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DAPK群、DCAMKL1、DMPK群、DNA-PK、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、eEF2K、Eg3キナーゼ、EGFR、EIF2AK2、EphA2、EphA3、EphA4、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、ErbB2、FAK、Fer、Fes、FGFR1、FGFR3、FGFR4、FGFR群、Fgr、FLT1、FLT3、FLT4、Fyn、GRK-1、GRK-2、GRK-3、GRK-4、GRK-5、GRK-6、GRK群、GSK-3アルファ、GSK-3ベータ、GSK-3群、HCK、HIPK2、HIPK3、HRI、ICK、IGF1R、IKK-アルファ、IKK-ベータ、IKK-イプシロン、ILK、InsR、IPL1、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JAK群、JNK群、KDR、KIS、Kit、KSR1、Lck、LIMK1、LIMK2、LKB1、LOK、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K6、MAP2K7、MAPK2群、MAP3K1、MAP3K11、MAP3K14、MAP3K5、MAP3K7、MAP3K8、MAPK3群、MAP4K1、MAP4K2、MAP4K4、MAPK1、MAPK10、MAPK11、MAPK12、MAPK13、MAPK14、MAPK3、MAPK4、MAPK6、MAPK7、MAPK8、MAPK9、MAPK群、MAPKAPK2、MARK群、Mer、Met、MHCK、MLCK群、Mnk1、Mnk2、MOS、MRCKa、MST1、MST3、mTOR、NDR1、NDR2、NEK1、NEK2、NEK6、NEK9、NEK群、NLK、NuaK1、p37キナーゼ、p38群、p70S6K、p70S6Kb、P70S6K群、PAK1、PAK2、PAK3、PAK5、PAK6、PAK群、PASK、P-CIP2、PCTAIRE1、PDGFRアルファ、PDGFRベータ、PDGFR群、PDHK1、PDHK2、PDHK3、PDHK4、PDK-1、PDK-2、PDK群、PHK群、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3CG、Pim-1、PKAアルファ、Pka群、PKBベータ、PKB群、PKCアルファ、PKCベータ、PKCデルタ、PKCイプシロン、PKCイータ、PKCガンマ、PKCイオタ、PKCシータ、PKCゼータ、PKC群、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1/cGK-I、PKG2/cGK-II、PKG2/cGK群、PKN1、PLK1、PLK2、PLK3、PRP4、PYK2、RAF1、Ret、ROCK1、ROCK2、Ron、RPL10、RSK-1、RSK-2、RSK-3、RSK-5、SDK1、SGK群、SIK、Sky、Src、Src群、STLK3、Syk、TBK1、Tec、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、Tie1、Tie2、タイチンキナーゼ、TNK2、TRKA、TRKB、トロポミオシンキナーゼ、TSSK3、TXK、Tyk2、TYK2、VRK1、Wee1、Wnk1、WNK1、Yes、ZAP70である。いくつかの実施形態において、それぞれの可能性により、本発明の別個の実施形態が表される。

【0174】

いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害には、癌、糖尿病、マラリア、ウイルス感染症（例えば、HIVなど）、心臓血管性および高血圧、CNSおよび神経変性（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、躁うつ病、核上性麻痺など）、骨粗鬆症、炎症および自己免疫（例えば、関節リウマチ、骨髄線維症、炎

10

20

30

40

50

症性腸疾患、クローン病、大腸炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、乾性角結膜炎など）、アレルギー（全身性アレルギー疾患、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害は、癌、糖尿病、マラリア、ウイルス感染症、心臓血管性および高血圧、CNSおよび神経変性、骨粗鬆症、肺線維症、網膜炎色素症（retinitis pigmentosa）、滲出型黄斑変性、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、糖尿病性眼疾患、炎症および自己免疫、またはアレルギーである。いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害は癌である。

【0175】

別の局面において、本発明は、癌を処置すること、阻害すること、抑制すること、または癌の重篤度を軽減することをその必要性のある対象において行う方法であって、治療効果的な量の本明細書中に記載されるような化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体、あるいは本明細書中に記載されるような化合物の1つまたは複数を含む含有する医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法に関する。

10

【0176】

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される発明は、異常なキナーゼ活性が関係する癌患者を、前記癌からの救済を必要としている前記患者に治療効果的な量の本明細書中に開示される化合物を投与することによって処置するための方法に関する。本明細書中に記載される化合物は単独で使用され得ること、あるいは、同じまたは異なる作用様式によって治療的に効果的であり得るそのような化合物を含めて、癌を処置するため有用な他の化合物との併用で使用され得ることが本明細書中において理解される。本明細書中に記載される化合物は、癌の他の症状（例えば、悪心、嘔吐、痛みなど）を処置するために投与される他の化合物との併用で使用され得ることが本明細書中において理解される。

20

【0177】

いくつかの実施形態において、癌は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、腎臓癌、肝臓癌および胃癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、癌は急性骨髄性白血病である。

【0178】

本明細書中に記載されるような本発明の化合物が、対象において癌を処置するために、阻害するために、抑制するために、または癌の重篤度を軽減するために使用され得ることが、本発明の別の局面であり、この場合、この方法は、その必要性のある対象に、治療効果的な量の本発明の化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体、あるいは本明細書中に記載されるような化合物の1つまたは複数を含む含有する医薬組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本明細書中のどこにでも記載されるような本発明の化合物によって処置され得る、阻害され得る、抑制され得る、またはその重篤度が軽減され得る癌には、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌および胃癌が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書中のどこにでも記載されるような本発明の化合物によって処置され得る、阻害され得る、抑制され得る、またはその重篤度が軽減され得る癌には、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、腎臓癌、肝臓癌および胃癌が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、癌は乳癌である。他の実施形態において、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態において、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態において、癌は急性骨髄性白血病である。

30

40

【0179】

本明細書中に記載されるような本発明の化合物がプロテインキナーゼ阻害剤であることが、本発明のさらに別の局面である。本発明の化合物は、プロテインキナーゼが関係する

50

疾患または障害を処置するために、阻害するために、抑制するために、あるいはそのような疾患または障害の重篤度を軽減するために使用することができ、この場合、この方法は、その必要性のある対象に、治療効果的な量の本発明の化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体を投与することを含む。いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼは、この技術分野において知られているものである。いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼには、FLT3およびTrkCが含まれるが、これらに限定されない。

【0180】

いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼは、Abl、Abl2、AFK、ALK、AMPK群、ATM、ATR、オーロラA、オーロラB、Ax1、BCKDK、BLK、BMPR1B、BMX、Brk、BRK1、BTK、CaM - KIIアルファ、CaM - KIIアルファ、CaMKK群、CaM - KIV、CaM - KKアルファ、CaM - KKベータ、CCDPK、CCRK、CDK1、CDK11、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、CDK群、CDPK、Chak1、CHK1、CHK2、CK1アルファ、CK1デルタ、CK1イプシロン、CK1群、CK2アルファ、CK2ベータ、CK2群、CLK1、CSF1R、Csk、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DAPK群、DCAMKL1、DMPK群、DNA - PK、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、eEF2K、Eg3キナーゼ、EGFR、EIF2AK2、EphA2、EphA3、EphA4、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、ErbB2、FAK、Fer、Fes、FGFR1、FGFR3、FGFR4、FGFR群、Fgr、FLT1、FLT3、FLT4、Fyn、GRK - 1、GRK - 2、GRK - 3、GRK - 4、GRK - 5、GRK - 6、GRK群、GSK - 3アルファ、GSK - 3ベータ、GSK - 3群、HCK、HIPK2、HIPK3、HRI、ICK、IGF1R、IKK - アルファ、IKK - ベータ、IKK - イプシロン、ILK、InsR、IPL1、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JAK群、JNK群、KDR、KIS、Kit、KSR1、Lck、LIMK1、LIMK2、LKB1、LOK、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K6、MAP2K7、MAPK2群、MAP3K1、MAP3K11、MAP3K14、MAP3K5、MAP3K7、MAP3K8、MAPK3群、MAP4K1、MAP4K2、MAP4K4、MAPK1、MAPK10、MAPK11、MAPK12、MAPK13、MAPK14、MAPK3、MAPK4、MAPK6、MAPK7、MAPK8、MAPK9、MAPK群、MAPKAPK2、MARK群、Mer、Met、MHCK、MLCK群、Mnk1、Mnk2、MOS、MRCKa、MST1、MST3、mTOR、NDR1、NDR2、NEK1、NEK2、NEK6、NEK9、NEK群、NLK、Nuak1、p37キナーゼ、p38群、p70S6K、p70S6Kb、P70S6K群、PAK1、PAK2、PAK3、PAK5、PAK6、PAK群、PASK、P - CIP2、PCTAIRE1、PDGFRアルファ、PDGFRベータ、PDGFR群、PDHK1、PDHK2、PDHK3、PDHK4、PDK - 1、PDK - 2、PDK群、PHK群、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3CG、Pim - 1、PKAアルファ、Pka群、PKBベータ、PKB群、PKCアルファ、PKCベータ、PKCデルタ、PKCイプシロン、PKCイータ、PKCガンマ、PKCイオタ、PKCシータ、PKCゼータ、PKC群、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1 / cGK - I、PKG2 / cGK - II、PKG2 / cGK群、PKN1、PLK1、PLK2、PLK3、PRP4、PYK2、RAF1、Ret、ROCK1、ROCK2、Ron、RPL10、RSK - 1、RSK - 2、RSK - 3、RSK - 5、SDK1、SGK群、SIK、Sky、Src、Src群、STLK3、Syk、TBK1、Tec、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、Tie1、Tie2、タイチンキナーゼ、TNK2、TRKA、TRKB、トロポミオシンキナーゼ、TSSK3、TXK、Tyk2、TYK2、VRK1、Wee1、Wnk1、WNK1、Yes、ZAP70である。いくつかの実施形態において、それぞれの可能性によ

10

20

30

40

50

り、本発明の別個の実施形態が表される。

【0181】

いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害には、この技術分野において知られている疾患および障害が含まれる。ある特定の実施形態において、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害は、癌、糖尿病、マラリア、ウイルス感染症（例えば、HIVなど）、心臓血管性および高血圧、CNSおよび神経変性（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、躁うつ病、核上性麻痺など）、骨粗鬆症、炎症および自己免疫（例えば、関節リウマチ、骨髄線維症、炎症性腸疾患、クローン病、大腸炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、乾性角結膜炎など）、アレルギー（全身性アレルギー疾患、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎）である。いくつかの実施形態において、それぞれの可能性により、本発明の別個の実施形態が表される。他の実施形態において、本発明の化合物は、細菌感染症を処置するために使用することができる。いくつかの実施形態において、プロテインキナーゼが関係する疾患または障害は、癌、糖尿病、マラリア、ウイルス感染症、心臓血管性および高血圧、CNSおよび神経変性、骨粗鬆症、肺線維症、網膜炎色素症、滲出型黄斑変性、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、糖尿病性眼疾患、炎症および自己免疫、またはアレルギーである。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、癌を処置するために、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、腎臓癌、肝臓癌および胃癌を処置するために使用することができる。いくつかの実施形態において、癌は乳癌である。他の実施形態において、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態において、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態において、癌は急性骨髄性白血病である。

10

20

【0182】

本発明の化合物が、対象において急性骨髄性白血病を処置するために、阻害するために、抑制するために、またはその重篤度を軽減するために使用され得ることが、本発明の別の局面であり、この場合、この方法は、前記対象に、治療効果的な量の本発明の化合物またはその医薬的に許容され得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは光学異性体を投与することを含む。

【0183】

本発明の化合物が、低いナノモル濃度のIC50値を臨床移行のために望まれるその抗癌特性についての試験において示すことが、本発明のさらなる局面である。本発明の化合物はキナーゼ（とりわけ、FLT3、c-KitおよびTrk）の阻害剤である。例えば、本発明の化合物は、様々なキナーゼを、例えば、FLT3、TrkCおよびc-Kitなどをタンパク質レベルで阻害する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、強力な抗癌活性（低いナノモル濃度のIC50値）を急性骨髄性白血病に対して示す。いくつかの実施形態において、本発明の化合物はまた、他の癌細胞株に対して、例えば、膵臓癌、乳癌および卵巣癌などに対して活性である。いくつかの実施形態において、癌は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、腎臓癌、肝臓癌および胃癌である。いくつかの実施形態において、癌は乳癌である。他の実施形態において、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態において、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態において、癌は急性骨髄性白血病である。

30

40

【0184】

FLT-3を標的とすることに加えて、本発明の化合物はまた、他のプロテインキナーゼTrkCをc-MyCおよびRasの発癌性タンパク質と同様に阻害する。発癌性ドライバーの多重標的化のために、本発明の化合物は、変異型FLT-3を伴うAMLに対する成績が、この技術分野において知られているものよりも優れている。さらに、その多重標的化性のために、本発明の化合物はまた、他の癌細胞株に対して、例えば、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌および胃癌に対して効果的である。いくつかの実施形態において、癌は乳癌である。い

50

くつかの実施形態において、本明細書中のどこにでも記載されるような本発明の化合物によって処置され得る、阻害され得る、抑制され得る、またはその重篤度が軽減され得る癌には、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、乳癌、脳癌、皮膚癌、肺癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病、結腸癌、頭部癌、頸部癌、甲状腺癌、腎臓癌、肝臓癌および胃癌が含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態において、癌は卵巣癌である。いくつかの実施形態において、癌は前立腺癌である。いくつかの実施形態において、癌は急性骨髄性白血病である。

【0185】

本発明の化合物は数種の癌細胞株の増殖をナノモル濃度の濃度で阻害する。さらに、本発明の化合物はプロテインキナーゼFLT-3のリン酸化を阻害し、同様に、FLT-3 10
主導型癌（例えば、MV4-11（急性骨髄性白血病）など）の増殖を低い（例えば、1桁のナノモル濃度の）IC50値により阻害する。強力なキナーゼ阻害剤としての本発明の化合物は、癌、マラリア、関節炎、免疫系に関連する疾患、およびキナーゼが疾患の確立または進行において重要な役割を果たす他の疾患状態を処置するために使用することができる。

【0186】

本発明は、本明細書中上記において具体的に示され、また、記載されているものによって限定されないことが、当業者によって理解されるであろう。むしろ、本発明の範囲には、本明細書中上記において記載される様々な特徴の組合せおよび部分組合せと、同様にまた、本明細書を読んで理解したときに当業者には想起されるであろう、かつ、先行技術にはない変化形および改変との両方が含まれる。 20

【0187】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細が下記の付随する説明において示される。本発明の他の特徴、目的および利点が、説明および図面から、また、請求項から明らかになるであろう。

【0188】

例

材料および方法

溶媒および試薬を市販業者から購入し、さらに精製することなく使用した。¹H NMR 30
スペクトルを、CryoProbeを備えるBruker Avance 500分光計を使用して500MHzで記録した。

【0189】

ESI-MS実験を、Bindley Bioscience Center Metabolomics Facility（パデュー大学）においてAgilent MSD/TOF 質量分析計を使用して実施した。装置を、適切なポリプロピレングリコール標準物を使用してピーク間において10%の谷で10000の分解能に校正した。

【0190】

分析用薄層クロマトグラフィーを、シリカゲル60 F254のプラスチック裏打ちTLCプレートで行った。化合物を、別途明記される場合を除き、短波長および長波長のUV光と、ヨウ素/シリカゲル染色との両方により可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、Teledyne Isco社のCombi-Flash Rf+をRediSep Rfシリカゲル使い捨て型フラッシュカラム（40~60ミクロン；カタログ#692203304）とともに使用して実施した。HPLCによって推定される純度については、主ピークが、別途明記される場合を除き、UV検出器によって254nmでモニターされるとき合計総ピーク面積の95%以上を占めた。すべての収率が単離化合物に言及する。 40

【0191】

キザルチニブ（99.5%超の純度）およびクレノラニブ（99.5%超の純度）をChemietek.comから購入した。別途記される場合を除き、すべての材料を商業的供給者から入手し、入手時のまま使用した。溶媒をSigmaから購入し、精製するこ 50

となくそのまま使用した。NMRスペクトルを、Bruker社の400MHz、500MHzまたは600MHzの分光計で周囲温度において記録した。化学シフトが100万分の1単位()で報告され、残留する非重水素化溶媒を内部標準物として使用して校正される。1H NMRスペクトルについてのデータが以下のように報告される：化学シフト(ppm) (多重度、結合定数(Hz)、積分)。多重度は以下のように報告される：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、br = 広い、またはこれらの組合せ。

【0192】

インビトロキナーゼアッセイ

Reaction Biology Corporation (www.reactionbiology.com, Malvern, PA) 社のHotSpotアッセイプラットフォームを使用して、キナーゼ/阻害剤の相互作用を正確には以前に記載されるように測定した。キナーゼおよび基質を、20mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02mg/mL BSA、0.1mM Na₃VO₄、2mM DTT、および1% DMSOを含有する緩衝液において混合した。その後、単一用量の化合物(500nM)をそれぞれの反応混合物に加えた。20分のインキュベーションの後、ATP (Sigma) および[³³P]ATP (Perkin Elmer) を室温でさらに2時間にわたって100μMの最終総濃度で加え、続いて、P81イオン交換セルロースクロマトグラフィー紙(Whatman, Inc.) にスポットした。ろ紙を0.75%のリン酸において洗浄して、取り込まれなかったATPを除いた。ビヒクル(DMSO)含有キナーゼ反応液のパーセント残存キナーゼ活性を、Prism 5 (GraphPad) を使用してそれぞれのキナーゼ/阻害剤対について計算した。

【0193】

FLT3についてのドッキング方法

ドッキングパッケージCANDOCK¹を使用して、FLT3キナーゼの結合部位におけるHSW630-1のドッキングポーズを特定した。FLT3の構造をタンパク質データバンク(PDB # 4XUF) から得た。タンパク質全体を柔軟であるとみなした。結合部位がCANDOCKに提供されず、この部位の位置がプログラムによって自動的に決定された。CANDOCKでは、10の最大反復とともに対話型柔軟性を有する既定値パラメーターを使用し、上位シード値の上位2%のみが、完全なリガンドを生成させるために使用された。

【0194】

細胞株および培養

Molm-14細胞はジョーンズ・ホプキンス大学のMark Lewis博士からの譲渡物であった。THP-1細胞、MV4-11細胞、K-562細胞およびMRC-5A細胞をATCC(ATCC, Manassas, VA) から購入した。すべての細胞株を、熱不活化された10%(V/V)のウシ胎児血清が補充されるRPMI 1640 (Life technologies, Carlsbad, CA) を用いて5%CO₂ 雰囲気とともに37 で成長させた。細胞株をATCCの推奨法に従って成長させ、維持した。

【0195】

IC₅₀増殖アッセイ

細胞株を処理前の午後に96ウエルプレートに播種した。およそ18時間後、化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)と、次いで成長培地とにおいて半連続希釈し、細胞に加えた。プレートを72時間インキュベーションし、その後、Alamar Blue (Life Technologies, Carlsbad, CA) を加えた。37 でのさらなる4時間のインキュベーションの後、プレートを、Bio-Tek Synergy HTプレートリーダー(Bio-Tek, Winooski, VT) を使用して読み取った。データを、GraphPad Prismソフトウェア(GraphPad, La Jolla, CA) を使用して分析し、グラフ化した。

10

20

30

40

50

【0196】

100 nMまたは1 mMの阻害剤濃度における増殖阻害

100 nMまたは1 mMにおける阻害を求めるために、96 ウエルプレートに処理前の午後に播種した。次いで、プレートを翌日に72時間、ジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈される化合物、ならびにDMSOコントロールにより処理した。その後、プレートを次いで、10 μ LのCell Titer - Blue細胞生存性アッセイ(Promega、Madison、WI)により4時間処理した。その後、プレートをプレートリーダー(Bio-Tek、Winooski、VT)で読み取った。データをDMSOビヒクルのパーセントとしてエクセルで分析した。

【0197】

IC₅₀決定(増殖アッセイ)

ミドスタウリン水和物(コントロール化合物)をSigma-Aldrich(St. Louis、MO)から購入し(98%超のHPLC純度)、さらに精製することなく使用した。細胞株を処理前の午後に96 ウエルプレートに播種した。およそ18時間後、化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈し、細胞に加えた。プレートを72時間インキュベーションし、細胞生存性をCell Titer - Blue細胞生存性アッセイ(Promega、Madison、WI)により求めた。プレートを37 $^{\circ}$ Cでのさらなる4時間のインキュベーションの後で、プレートリーダー(Bio-Tek、Winooski、VT)を使用して読み取った。データを、GraphPad Prismソフトウェア(Graphpad、La Jolla、CA)を使用して分析し、グラフ化した。

【0198】

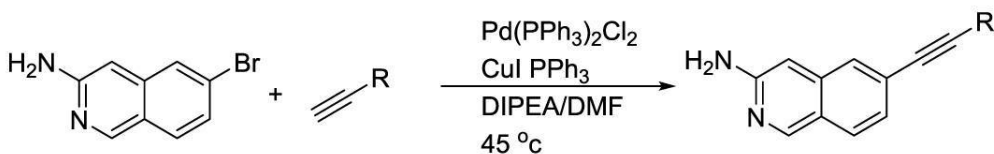
ウエスタンブロッティング

HSW630-1のタンパク質発現に対する影響をMV4-11白血病細胞株において調べた。総タンパク質抽出物を、Complete Mini(商標)プロテアーゼ阻害剤およびPHOSstop(商標)ホスファターゼ阻害剤(Roche)が補充されるRIPA緩衝液(SIGMA)を使用して調製した。等しい量のタンパク質(25 μ gまで)を1 \times MOPS緩衝液または1 \times MES緩衝液(Invitrogen)における4~12% NuPAGEゲルで分離し、PVDFメンブラン(Millipore)に転写した。メンブランを1 \times TBST/0.1% Tween 20(TBST)における5%粉乳により室温で少なくとも1時間ブロッッキング処理し、ヒト特異的の一次抗体(FLT3、ホスホ-FLT3、c-Myc(Cell Signaling Technologies)、KRAS(Santa Cruz))またはマウス抗-アクチン(SIGMA)と4で一晩インキュベーションした。メンブランをTBSTにおいて3回洗浄し、西洋ワサビペルオキシダーゼとコンジュゲート化された抗ウサギ抗体または抗マウス抗体(Cell Signaling Technologies)と室温で1時間インキュベーションした。プロットを再び洗浄し、シグナルをSuperSignal West Femto化学発光基質(Pierce)により検出し、HyBlot CL(登録商標)オートラジオグラフィフィルム(Denville)に対して感光させた。

【0199】

例1

【化39】



50 mlの丸底フラスコにおいて、50 mgの6-ブロモ-イソキノリン-3-アミン、10 mol%のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、10 mol%のトリフェニルホスフィンを加え、窒素パージを3回行い、その後、5 mlの無水DMFを加えた。45 $^{\circ}$ Cで攪拌し、さらに5分間攪拌し、その後、対応するアルキンを

10

20

30

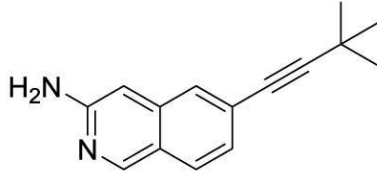
40

50

、シリンジを介して1mlの無水DMFに2分間で加えた。2mlのDIPEAを加え、一晩攪拌した。TCLにより、反応が完了していることが示された後で、等体積の蒸留水を加え、DCMにより3回抽出し(50ml、3回)、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。純粋な生成物を、100%DCM 35%MeOHを使用してCombi-flashによって得た。

【0200】

例1A：6-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)イソキノリン-3-アミン
【化40】

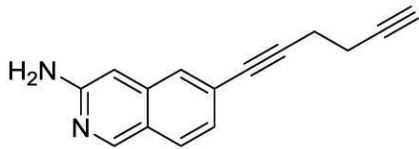


10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) 8.78 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (ddd, $J = 9.7, 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 62.4$ Hz, 2H), 1.28 (s, 9H). LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 225.1、実測値: 225.3。

【0201】

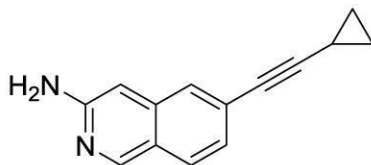
例1B：6-(ヘキサ-1,5-ジイン-1-イル)イソキノリン-3-アミン
【化41】



LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 221.1、実測値: 221.1。

【0202】

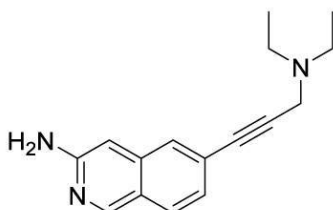
例1C：6-(シクロプロピルエチニル)イソキノリン-3-アミン
【化42】



LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 209.1、実測値: 209.1。

【0203】

例1D：6-(3-(ジエチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル)イソキノリン-3-アミン
【化43】



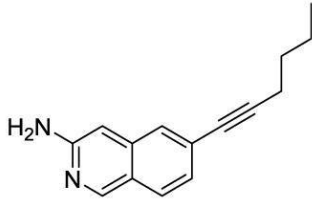
50

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 254.2、実測値: 254.2.

【0204】

例1E: 6-(ヘキサ-1-イン-1-イル)イソキノリン-3-アミン

【化44】



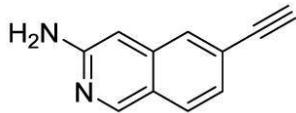
10

LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 225.1、実測値: 225.6。

【0205】

例1F: 6-エチニルイソキノリン-3-アミン

【化45】



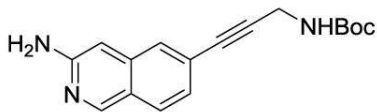
20

LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 169.1、実測値: 169.5。

【0206】

例1G: (3-(3-アミノイソキノリン-6-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化46】



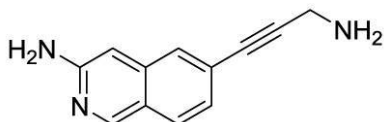
30

^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.72 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 - 7.45 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 157.45, 155.76, 151.79, 138.47, 128.62, 127.88, 124.22, 124.08, 121.69, 97.05, 89.51, 82.19, 78.78, 30.65, 28.66. LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 298.1、実測値: 298.4。

【0207】

例1H: 6-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)イソキノリン-3-アミン

【化47】



40

LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 198.1

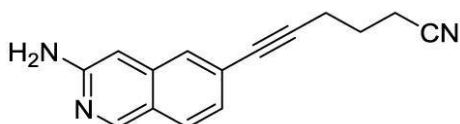
50

0、実測値：198.6。

【0208】

例1 I：6-(3-アミノイソキノリン-6-イル)ヘキサ-5-インニトリル

【化48】



LR-MS (ESI) m/z 計算値 (C₁₅H₁₃N₃ ([M+H]⁺)) : 236 .

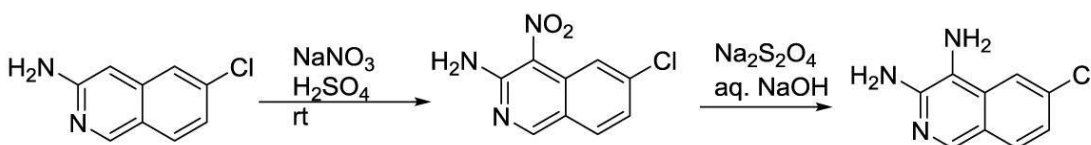
10

1、実測値：236.6。

【0209】

例2

【化49】



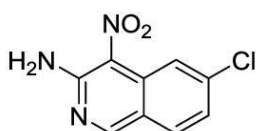
50 ml の丸底フラスコに、1当量の6-クロロ-イソキノリン-3-アミンを室温で濃硫酸に溶解し、混合物を5分間攪拌した後、硝酸ナトリウムを一度に加え、混合物を一晩攪拌した。TLCにより、反応が完了していることが示された後で、100 ml の冷水を加え、DCMにより3回抽出し(50 ml、3回)、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。粗生成物をそのまま100 ml の水酸化ナトリウム水溶液により処理し、5当量の亜ジチオン酸ナトリウムを加え、混合物を一晩攪拌した。TLCにより、反応が完了していることが示された後で、等体積の蒸留水を加え、DCMにより3回抽出し(50 ml、3回)、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。純粋な生成物を、100% DCM 35% MeOH を使用してCombi-flashによって得た。

20

【0210】

例2 A：6-クロロ-4-ニトロイソキノリン-3-アミン

【化50】



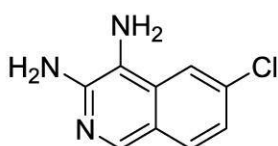
LR-MS (ESI) m/z 計算値 (C₉H₆ClN₃O₂ ([M+H]⁺)) : 224 .

4.1、実測値：224.4。

【0211】

例2 B：6-クロロイソキノリン-3,4-ジアミン

【化51】



LR-MS (ESI) m/z 計算値 (C₉H₈ClN₃ ([M+H]⁺)) : 194 .

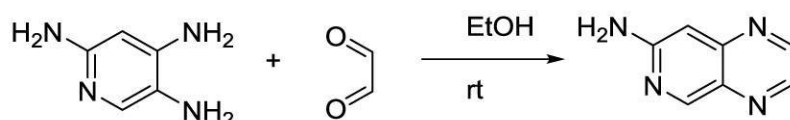
0、実測値：194.2。

【0212】

50

例 3 : ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 7 - アミン

【化 5 2】

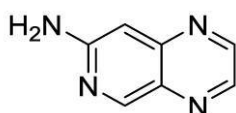


50 ml の丸底フラスコに、1 当量のピリジン - 2 , 4 , 5 - トリアミンを無水エタノールに室温で溶解し、混合物を 5 分間攪拌した後、オキサルアルデヒドを一度に加え、混合物を一晩攪拌した。TLC により、反応が完了していることが示された後で、100 ml の冷水を加え、DCM により 3 回抽出し (50 ml、3 回)、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。純粋な生成物を、100% DCM 35% MeOH を使用して Combi-flash によって得た。

10

【0 2 1 3】

【化 5 3】



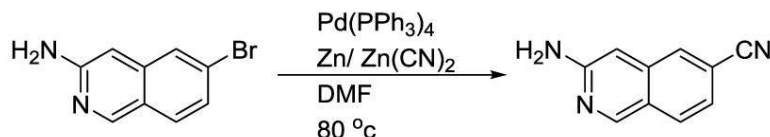
LR-MS (ESI) m/z 計算値 (C₇H₆N₄ ([M+H]⁺)) : 147.0、実測値 : 147.1。

20

【0 2 1 4】

例 4 : 3 - アミノイソキノリン - 6 - カルボニトリル

【化 5 4】

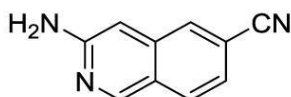


50 ml の丸底フラスコにおいて、50 mg の 6 - ブロモ - イソキノリン - 3 - アミン、10 mol% のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、1 mol% の亜鉛、1.5 当量のシアン化亜鉛を加え、窒素パージを 3 回行い、その後、5 ml の無水 DMF を加えた。80 で一晩攪拌した。TCL により、反応が完了していることが示される後で、等体積の蒸留水を加え、DCM により 3 回抽出し (50 ml、3 回)、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。純粋な生成物を、100% DCM 35% MeOH を使用して Combi-flash によって得た。

30

【0 2 1 5】

【化 5 5】



40

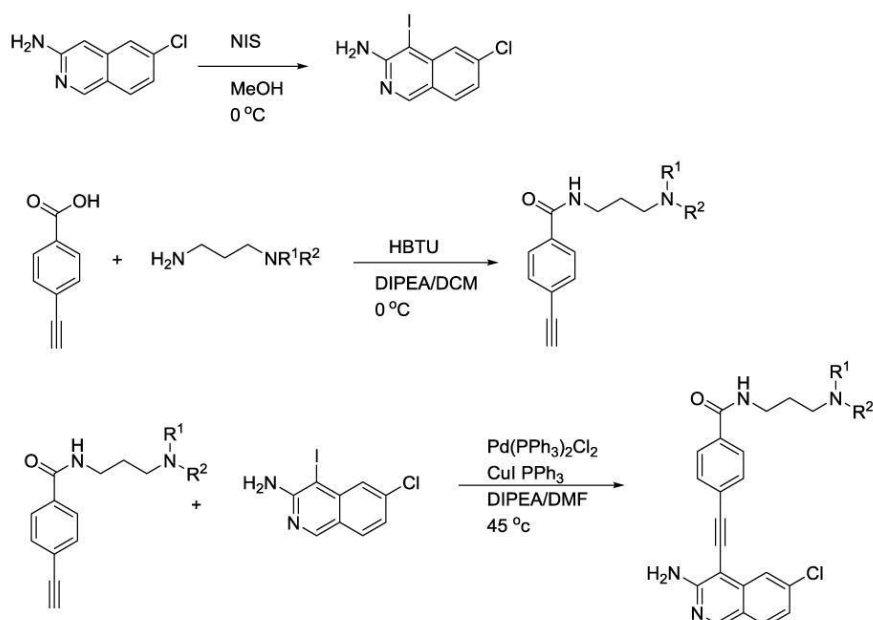
¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.95 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.32 (s, 2H); LR-MS (ESI) m/z 計算値 (C₁₀H₇N₃ ([M+H]⁺)) : 170.1、実測値 : 170.6。

【0 2 1 6】

例 5

50

【化56】



10

250 mlの丸底フラスコにおいて、579 mg (1当量)の6-クロロイソキノリン-3-アミンを150 mlの無水MeOHに0 で溶解し、5分間攪拌し、その後、675 mgのNISを少量ずつゆっくり10分間で加えた。TLCにより、反応が完了していることが示されたとき(通常的には15分以内)、反応を、すべての溶媒を除くことによって停止させる。420 mgの6-クロロ-4-ヨードイソキノリン-3-アミンを、100%ヘキサン-100%酢酸エチルを使用してフラッシュカラムまたはCombi-flashのどちらかによって得た。

20

【0217】

100 mlの丸底フラスコにおいて、290 mg (1当量)の4-エチニル安息香酸を50 mlの無水DCMに0 で溶解し、800 mgのHBTUを加え、さらに10分間攪拌し、その後、1.1当量の対応するアミンを加えた。30秒後、1当量のDIPEAを加え、混合物を一晩攪拌した。TLCにより、反応が完了していることが示された後で、反応を、等体積の蒸留水を加えることによって停止させる。DCMにより3回抽出し(50 ml、3回)、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。純粋なベンズアミドを、100%DCM 20%MeOHを使用してCombi-flashによって得た。

30

【0218】

50 mlの丸底フラスコにおいて、50 mgの6-クロロ-4-イソキノリン-3-アミン、10 mol%のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、10 mol%のトリフェニルホスフィンを加え、窒素パージを3回行い、その後、5 mlの無水DMFを加えた。45 でさらに5分間攪拌し、その後、対応するベンズアミドを、シリンジを介して1 mlの無水DMFに2分間で加えた。2 mlのDIPEAを加え、一晩攪拌した。TCLにより、反応が完了していることが示される後で、等体積の蒸留水を加え、DCMにより3回抽出し(50 ml、3回)、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。純粋な生成物を、100%DCM 35%MeOHを使用してCombi-flashによって得た。

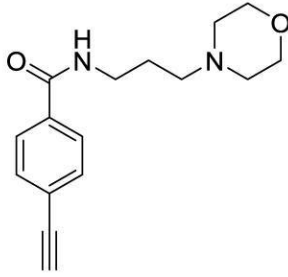
40

【0219】

例5A: 4-エチニル-N-(3-モルホリノプロピル)ベンズアミド

50

【化57】



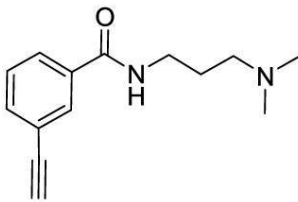
10

LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{16}H_{20}N_2O_2$ ($[M+H]^+$)) : 273.2、実測値 : 273.8。

【0220】

例5B : N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチニルベンズアミド

【化58】



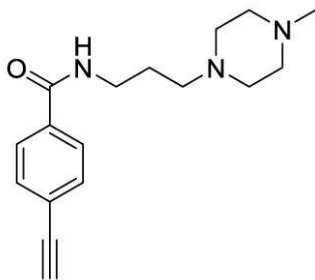
20

LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{14}H_{18}N_2O$ ($[M+H]^+$)) : 231.1、実測値 : 231.6。

【0221】

例5C : 4-エチニル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド

【化59】



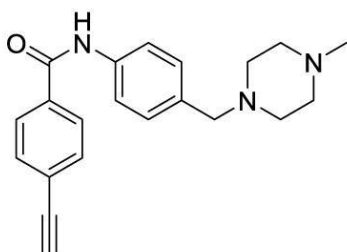
30

LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{17}H_{23}N_3O$ ($[M+H]^+$)) : 286.1、実測値 : 286.4。

【0222】

例5D : 4-エチニル-N-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ベンズアミド

【化60】



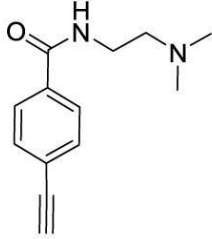
50

LR - MS (ESI) m/z 計算値 (C₂₁H₂₃N₃O ([M+H]⁺)) : 334
 . 2、実測値 : 334 . 4。

【0223】

例5E : N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 4 - エチニルベンズアミド

【化61】



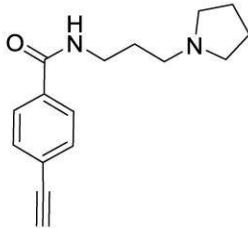
10

LR - MS (ESI) m/z 計算値 (C₁₃H₁₆N₂O ([M+H]⁺)) : 217
 . 1、実測値 : 217 . 2。

【0224】

例5F : 4 - エチニル - N - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロピル)ベンズアミド

【化62】



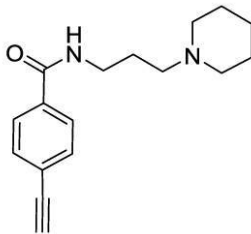
20

LR - MS (ESI) m/z 計算値 (C₁₆H₂₀N₂O ([M+H]⁺)) : 257
 . 1、実測値 : 257 . 3。

【0225】

例5G : 4 - エチニル - N - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロピル)ベンズアミド

【化63】



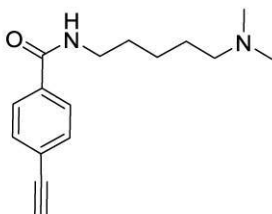
30

LR - MS (ESI) m/z 計算値 (C₁₇H₂₂N₂O ([M+H]⁺)) : 271
 . 2、実測値 : 271 . 6。

【0226】

例5H : N - (5 - (ジメチルアミノ)ペンチル) - 4 - エチニルベンズアミド

【化64】



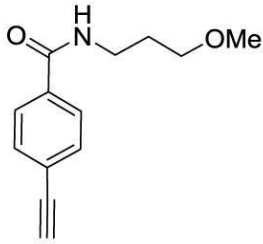
50

LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{16}H_{22}N_2O$ ($[M+H]^+$)) : 259
 . 2、実測値 : 259 . 6。

【0227】

例5I : 4 - エチニル - N - (3 - メトキシプロピル) ベンズアミド

【化65】



10

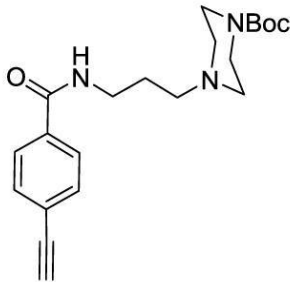
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),
 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 4H), 3.39 (s,
 3H), 1.90 (dd, $J = 6.5, 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126
 MHz, $CDCl_3$) 166.40, 134.78, 132.22, 126.82,
 125.06, 82.61, 79.31, 72.19, 58.99, 39.01, 28.
 58. LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{13}H_{15}NO_2$ ($[M+H]^+$)) : 2
 18 . 1、実測値 : 218 . 3。

20

【0228】

例5J : 4 - (3 - (4 - エチニルベンズアミド) プロピル) ピペラジン - 1 - カルボ
 ン酸 tert - ブチル

【化66】



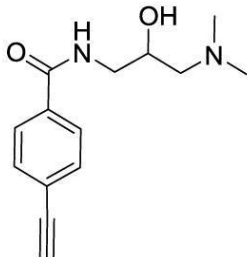
30

LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{21}H_{29}N_3O_3$ ($[M+H]^+$)) : 21
 7 . 1、実測値 : 271 . 3。

【0229】

例5K : N - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - エチニルベ
 ンズアミド

【化67】



40

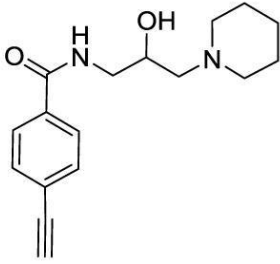
LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{14}H_{18}N_2O_2$ ($[M+H]^+$)) : 21
 7 . 1、実測値 : 217 . 5。

【0230】

50

例 5 L : 4 - エチニル - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) ベンズアミド

【化 6 8】



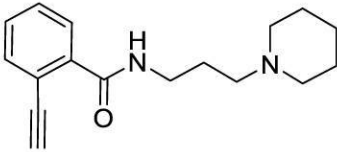
10

LR - MS (ESI) m/z 計算値 (C₁₇H₂₂N₂O₂ ([M+H]⁺)) : 287.2、実測値 : 287.4。

【0231】

例 5 M : 2 - エチニル - N - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) ベンズアミド

【化 6 9】



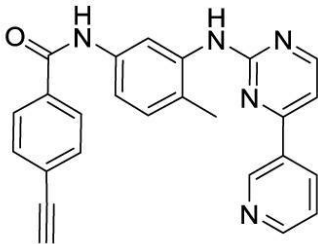
20

LR - MS (ESI) m/z 計算値 (C₁₇H₂₂N₂O ([M+H]⁺)) : 271.1、実測値 : 270.2。

【0232】

例 5 N : 4 - エチニル - N - (4 - メチル - 3 - ((4 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ベンズアミド

【化 7 0】



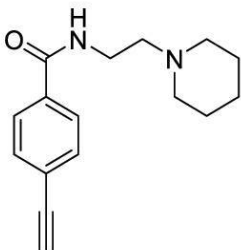
30

LR - MS (ESI) m/z 計算値 (C₂₅H₁₉N₅O ([M+H]⁺)) : 406.2、実測値 : 406.4。

【0233】

例 5 O : 4 - エチニル - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド

【化 7 1】



40

¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) 7.74 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.53 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.13 (s、1 H)、3.52 (q、

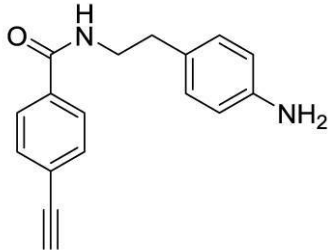
50

$J = 5.7 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 3.18 (s, 1 H) 、 $2.56 \text{ (t, } J = 6.0 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 2.45 (s, 4 H) 、 $1.59 \text{ (p, } J = 5.6 \text{ Hz, } 4 \text{ H)}$ 、 $1.46 \text{ (t, } J = 6.0 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ ； $^{13}\text{C NMR (126 MHz, CDCl}_3)$ 166.53 、 134.67 、 132.24 、 126.97 、 125.14 、 82.87 、 79.34 、 56.94 、 54.24 、 36.38 、 25.89 、 24.22 。

【0234】

例5P：N-(4-アミノフェニル)-4-エチルベンズアミド

【化72】



10

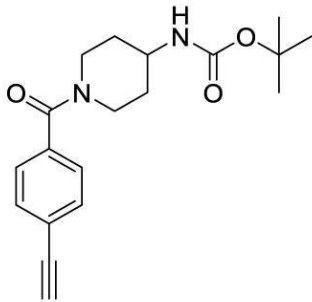
$^1\text{H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)}$ $7.64 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $7.51 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $7.01 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $6.66 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 6.11 (s, 1 H) 、 $3.65 \text{ (q, } J = 6.6 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 3.18 (s, 1 H) 、 $2.81 \text{ (t, } J = 6.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ ； $^{13}\text{C NMR (126 MHz, CDCl}_3)$ 166.57 、 145.01 、 134.71 、 132.29 、 129.66 、 128.54 、 126.80 、 125.22 、 115.50 、 82.78 、 79.40 、 41.37 、 34.72 。

20

【0235】

例5Q：(1-(4-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化73】



30

$^1\text{H NMR (500 MHz, クロロホルム-d)}$ $7.51 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $7.33 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $4.57 \sim 4.59 \text{ (2 H)}$ 、 3.69 (s, 2 H) 、 3.14 (s, 1 H) 、 3.08 (s, 1 H) 、 2.95 (s, 1 H) 、 $1.99 \text{ (d, } J = 47.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $1.44 \sim 1.25 \text{ (11 H)}$ ； $^{13}\text{C NMR (126 MHz, CDCl}_3)$ 169.60 、 155.05 、 136.10 、 132.26 、 126.91 、 123.63 、 82.81 、 79.67 、 78.71 、 47.88 、 33.11 、 32.15 、 28.39 。

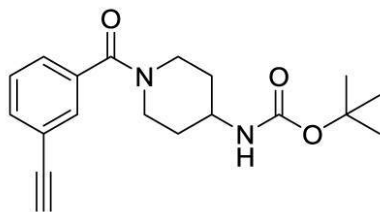
40

【0236】

例5R：(1-(3-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

50

【化74】



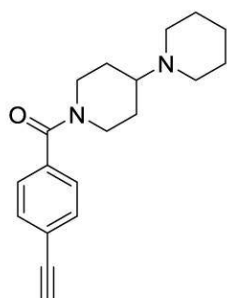
^1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) 7.52 (dd、 $J = 6.0$ 、 2.3 Hz、1H)、7.49 (s、1H)、7.40~7.32 (m、2H)、4.59~4.49 (NH&NH-CH、2H)、3.69 (s、2H)、3.11 (s、C-C-H&N-CH_aH_b、2H)、2.96 (s、N-CH_aH_b、1H)、2.05~1.94 (2H)、1.45~1.28 (- (CH₃)₃&CH₂、11H); ^{13}C NMR (126 MHz、CDCl₃) 169.33、155.04、136.23、133.24、130.38、128.67、127.16、122.62、82.71、79.67、78.23、47.89、38.63、32.15、28.39。

10

【0237】

例5S: [1,4'-ピペリジン]-1'-イル(4-エチニルフェニル)メタノン

【化75】



20

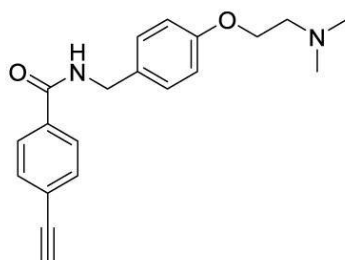
^1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) 7.50 (d、 $J = 7.8$ Hz、2H)、7.34 (d、 $J = 8.1$ Hz、2H)、4.72 (s、1H)、3.73 (s、1H)、3.13 (s、1H)、2.98 (s、1H)、2.74 (s、1H)、2.53 (s、5H)、1.93 (s、1H)、1.77 (s、1H)、1.63~1.40 (m、7H); ^{13}C NMR (126 MHz、CDCl₃) 169.41、136.33、132.23、126.90、123.49、82.85、78.62、62.54、50.29、26.18、24.55。

30

【0238】

例5T: N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ベンジル)-4-エチニルベンズアミド

【化76】



40

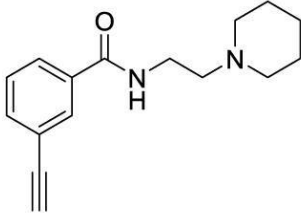
^1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) 7.73 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、7.51 (d、 $J = 8.3$ Hz、2H)、7.24 (d、 $J = 8.5$ Hz、2H)、6.87 (d、 $J = 8.5$ Hz、2H)、6.53 (t、 $J = 5.7$ Hz、1H)、4

50

. 54 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 166.46, 158.31, 134.42, 132.27, 130.28, 129.31, 126.98, 125.34, 114.85, 82.76, 79.52, 65.83, 58.17, 45.76, 43.69.

【0239】

例5U: 3-エチニル-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ベンズアミド
【化77】



10

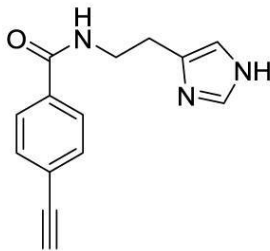
^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.85 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 3.08 (bs, 5H), 1.97 (s, 4H), 1.61 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 166.99, 135.09, 133.60, 131.58, 128.62, 127.79, 122.51, 82.82, 78.10, 57.71, 54.32, 34.83, 22.86, 22.08.

20

【0240】

例5V: N-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-4-エチニルベンズアミド

【化78】



30

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 165.73, 135.16, 135.12, 132.11, 127.89, 124.76, 117.11, 83.38, 83.27, 27.29.

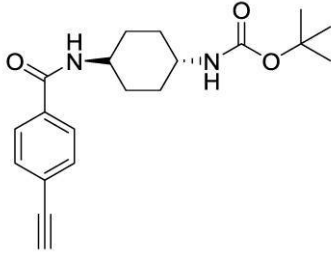
40

【0241】

例5W: tert-ブチル-4-(4-エチニルベンズアミド)シクロヘキシル)カルバマート

50

【化79】



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 4H), 1.36 (m, 11H), 1.26 - 1.14 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) 165.07, 155.33, 135.19, 132.00, 128.02, 124.69, 83.40, 83.23, 77.87, 49.04, 48.30, 31.91, 31.44, 28.74.

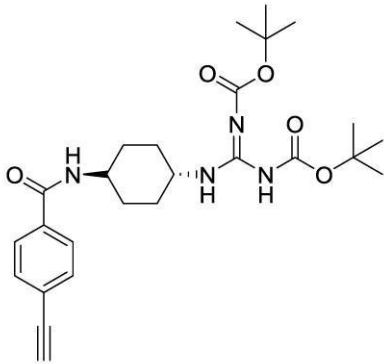
10

【0242】

例5X: ビス - Boc - 4 - エチニル - N - (4 - グアニジノシクロヘキシル) ベンズ
アミド

20

【化80】



¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) 11.53 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 45.1 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.15 ~ 2.10 (m, 4H), 1.50 (d, J = 4.7 Hz, 18H), 1.38 (q, J = 5.2, 4.6 Hz, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 165.99, 163.78, 155.58, 153.30, 134.70, 132.29, 126.86, 125.29, 83.15, 82.77, 79.45, 79.25, 48.23, 48.14, 31.54, 31.50, 28.32, 28.12.

30

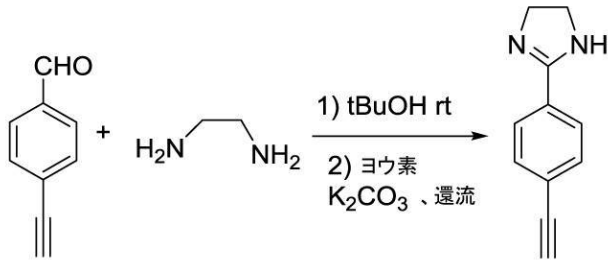
40

【0243】

例6

50

【化 8 1】



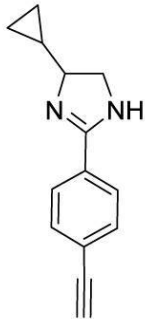
50 ml の丸底に、1 当量の 4 - エチニルベンズアルデヒドを t B u O H に溶解し、1 当量の対応するジアミンを一度に加え、室温で 1 時間攪拌した。1 . 1 当量のヨウ素および 3 当量の炭酸カリウムを加え、混合物を一晩還流した。T C L により、反応が完了していることが示される後で、等体積の蒸留水を加え、D C M により 3 回抽出し (5 0 m l 、 3 回) 、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を除いた。純粋な生成物を、1 0 0 % D C M 3 5 % M e O H を使用して C o m b i - f l a s h によって得た。

10

【 0 2 4 4 】

例 7 : 4 - シクロプロピル - 2 - (4 - エチニルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール

【化 8 2】



20

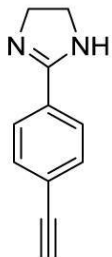
L R - M S (E S I) m / z 計算値 (C ₁₄ H ₁₄ N ₂ ([M + H] ⁺)) : 2 1 1 .
1、実測値 : 2 1 1 . 3。

30

【 0 2 4 5 】

例 8 : 2 - (4 - エチニルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール

【化 8 3】



40

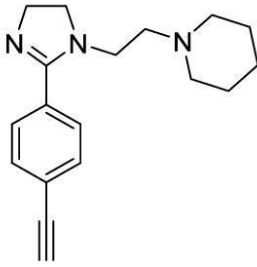
L R - M S (E S I) m / z 計算値 (C ₁₁ H ₁₀ N ₂ ([M + H] ⁺)) : 1 7 1 .
1、実測値 : 1 7 1 . 3。

【 0 2 4 6 】

例 9 : 1 - (2 - (2 - (4 - エチニルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル) ピペリジン

50

【化 8 4】



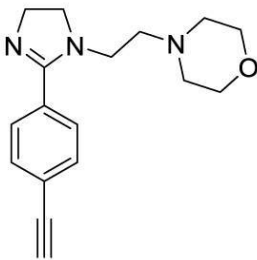
LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{18}H_{23}N_3$ ($[M+H]^+$)) : 282 .
2、実測値 : 282 . 4。

10

【0 2 4 7】

例 10 : 4 - (2 - (2 - (4 - エチニルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル) モルホリン

【化 8 5】



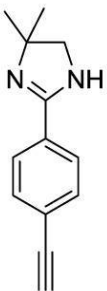
LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{17}H_{21}N_3O$ ($[M+H]^+$)) : 211 .
1、実測値 : 211 . 3。

20

【0 2 4 8】

例 11 : 2 - (4 - エチニルフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール

【化 8 6】



LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{13}H_{14}N_2$ ($[M+H]^+$)) : 199 .
1、実測値 : 199 . 2。

30

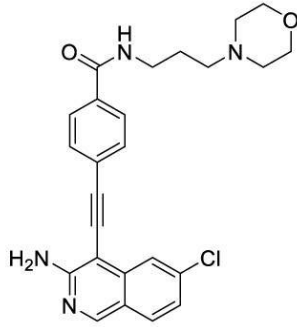
40

【0 2 4 9】

例 12 : 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - モルホリノプロピル) ベンズアミド

50

【化 8 7】



10

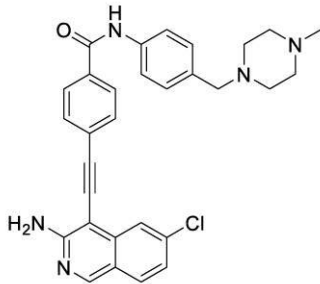
^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.79 (s, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 4H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.6$, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 6H), 1.93 - 1.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) 167.91, 157.55, 151.88, 138.75, 138.03, 133.81, 131.01, 130.33, 127.09, 126.33, 123.67, 121.30, 120.77, 99.21, 90.21, 84.49, 66.25, 56.38, 53.35, 38.16, 25.52; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 449.2、実測値: 449.3。

20

【0250】

例 13: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド

【化 8 8】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 10.34 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.63 - 2.31 (m, 8H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) 165.16, 158.79, 153.44, 138.78, 138.45, 137.47, 134.50, 131.64, 129.62, 128.32, 126.51, 123.54, 121.35, 120.76, 120.63, 99.58, 88.35, 86.33, 61.88, 54.71, 52.25, 45.47; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 510.2、実測値: 510.5。

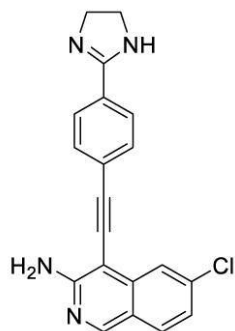
40

【0251】

例 14: 6 - クロロ - 4 - ((4 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) エチニル) イソキノリン - 3 - アミン

50

【化 8 9】



10

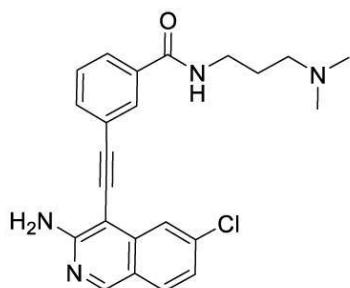
^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.92 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 5H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.68 (s, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) 163.73, 158.70, 153.30, 138.73, 137.42, 131.64, 131.56, 129.45, 127.78, 125.60, 123.52, 121.33, 120.61, 99.69, 88.45, 85.91, 49.51; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 347.1、実測値: 347.4。

【0252】

20

例 15: 3 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) ベンズアミド

【化 9 0】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.90 (s, 1H), 8.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 18.9, 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.30 (dd, $J = 12.8, 6.7$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.73 - 1.60 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) 165.99, 158.69, 153.15, 138.77, 137.37, 135.51, 134.23, 131.58, 130.35, 129.09, 127.53, 123.49, 123.45, 121.30, 120.63, 99.47, 88.53, 84.37, 57.13, 45.32, 38.16, 27.21; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 407.2、実測値: 407.2。

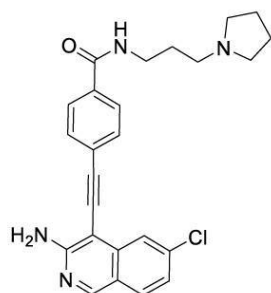
40

【0253】

例 16: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) ベンズアミド

50

【化 9 1】



^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.80 (s, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.77 (dd, $J = 5.8, 4.1$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 4H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 1.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) 168.08, 157.58, 151.92, 138.76, 138.05, 133.59, 131.02, 130.36, 127.13, 126.43, 123.68, 121.30, 120.79, 99.19, 90.18, 84.55, 53.68, 53.37, 37.58, 27.33, 22.74; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 433.2、実測値: 433.4。

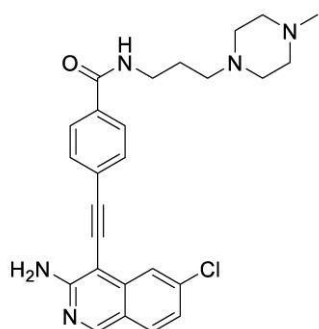
10

20

【0254】

例 17: 4-((3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド。

【化 9 2】



^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.76 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.77 - 2.37 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 1.83 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) 167.90, 157.57, 151.90, 138.77, 138.05, 133.85, 131.03, 130.36, 127.13, 126.34, 123.68, 121.32, 120.79, 99.23, 90.21, 84.51, 55.88, 54.24, 52.27, 44.56, 38.25, 25.80; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)): 462.2、実測値: 462.2。

30

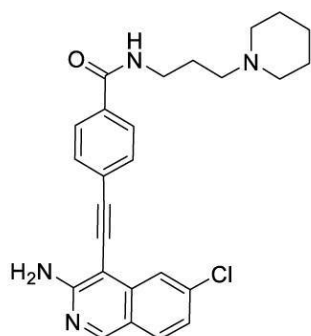
40

【0255】

例 18: 4-((3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド。

50

【化 9 3】



10

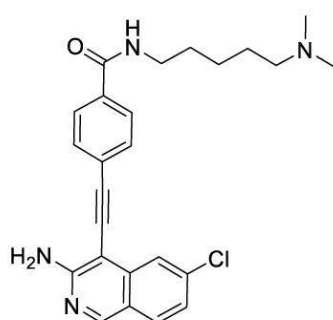
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) 8.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 6H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 1.91 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) 168.53, 157.63, 152.01, 137.98, 133.10, 131.06, 130.41, 127.33, 125.30, 123.70, 121.29, 117.28, 110.55, 99.15, 90.11, 86.23, 84.74, 54.45, 52.95, 36.48, 24.18, 22.99, 21.36; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 447.2、実測値: 447.3.

20

【0256】

例 19: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (5 - (ジメチルアミノ) ペンチル) ベンズアミド。

【化 9 4】



30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.82 (dt, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.49 (dt, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) 167.99, 157.58, 151.86, 138.75, 138.05, 133.79, 131.02, 130.40, 127.16, 126.31, 125.93, 124.96, 123.70, 121.29, 99.25, 84.50, 57.52, 44.62, 42.04, 39.07, 28.53, 23.85, 23.35; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 435.2、実測値: 435.3.

40

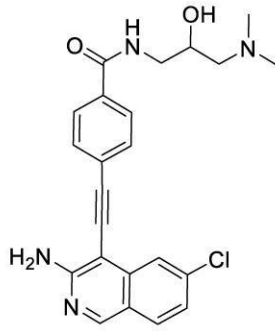
【0257】

例 20: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N -

50

(3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド。

【化95】



10

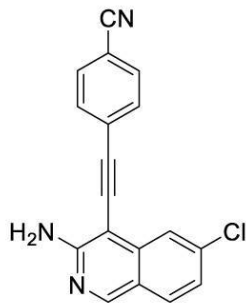
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) 8.79 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.6, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 13.6, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) 168.24, 157.56, 151.88, 138.76, 138.05, 133.69, 131.00, 130.34, 127.18, 126.38, 123.67, 121.30, 120.78, 99.22, 90.21, 84.49, 67.43, 63.23, 44.75, 44.70; LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 423.2、実測値: 423.3。

20

【0258】

例21: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) ベンゾニトリル。

【化96】



30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) 8.84 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 1.9\text{ Hz}$, 1H); LR-MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 304.1、実測値: 304.1。

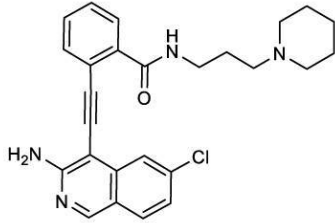
40

【0259】

例22: 2 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) ベンズアミド

50

【化 9 7】



^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.90 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 2.51 (dt, $J = 3.6, 1.8$ Hz, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.16 (s, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 4H), 1.27 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 168.30, 159.29, 153.12, 138.80, 138.68, 137.32, 132.81, 131.37, 130.23, 128.44, 127.80, 123.43, 121.69, 121.39, 120.54, 98.53, 88.83, 87.85, 56.93, 54.41, 39.65, 39.48, 38.55, 26.68, 26.00, 24.55.

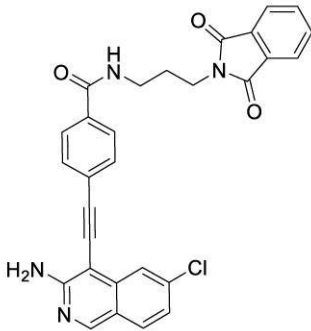
10

20

【0260】

例 23: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) プロピル) ベンズアミド

【化 9 8】



^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 8H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.89 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); LR - MS (ESI) m/z 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_3$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$)): 509.1、実測値: 509.4。

30

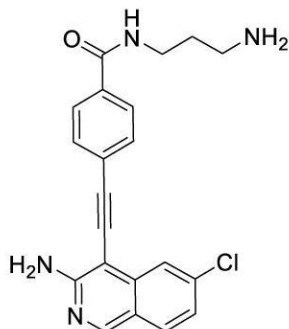
40

【0261】

例 24: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - アミノプロピル) ベンズアミド

50

【化 9 9】



10

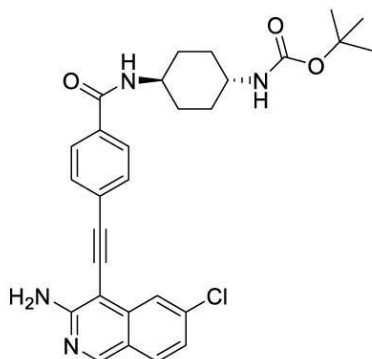
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) 8.71 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 3.45 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD) 168.26, 157.20, 151.91, 139.19, 138.80, 134.19, 131.71, 130.49, 127.61, 126.43, 124.90, 122.52, 121.36, 100.08, 91.97, 85.03, 37.61, 33.97, 29.93, 25.19; LR-MS (ESI) m/z 計算値 (C₂₁H₁₉ClN₄O Na): 378.12、実測値: 401.30。

20

【0262】

例 25: ((1*r*, 4*r*)-4-(4-(3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)ベンズアミド)シクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 100】



30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 8.77 (s, 1H)、7.91 ~ 7.86 (m, 3H)、7.83 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H)、7.73 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H)、7.33 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H)、7.23 (dd, $J = 8.6, 2.0\text{ Hz}$, 1H)、6.97 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H)、4.53 (s, 2H)、4.29 ~ 4.16 (m, 2H)、3.23 (t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 2H)、2.70 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) 167.81、157.59、157.41、151.93、138.77、138.06、133.75、131.87、131.04、130.38、128.70、127.21、126.40、123.69、121.31、120.80、114.31、99.24、90.21、84.52、63.25、56.96、43.32、42.63。

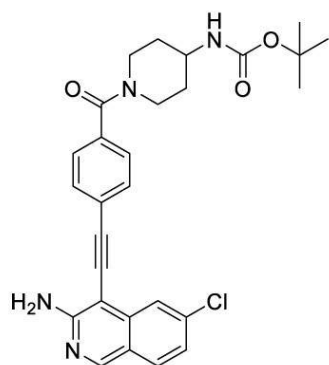
40

【0263】

例 26: (1-(4-(3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

50

【化101】



10

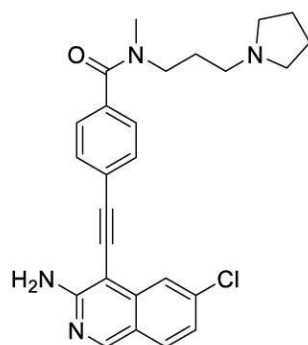
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 8.90 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 1.75 (d, $J = 41.7$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 11H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 168.85, 158.68, 155.29, 153.24, 138.78, 137.40, 136.17, 133.07, 131.82, 127.42, 124.44, 123.50, 121.32, 120.62, 99.47, 88.47, 85.12, 78.13, 55.38, 47.59, 40.50, 40.43, 40.33, 40.16, 40.00, 39.83, 39.66, 39.50, 28.72.

20

【0264】

例27: 4-((3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-N-メチル-N-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド

【化102】



30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 8.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.78~7.74 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.87~2.71 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.06~1.96 (m, 1H), 1.85~1.67 (m, 3H), 1.65~1.50 (m, 3H), 1.45 (s, 1H), 1.27 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) 171.93, 157.57, 151.87, 138.80, 138.04, 135.93, 135.54, 131.28, 131.14, 130.39, 127.00, 126.68, 124.89, 123.68, 121.31, 120.81, 99.13, 90.22, 83.82, 55.35, 53.78, 53.65, 48.12, 47.94, 47.77, 47.60, 47.44, 47.27, 47.09, 45.

40

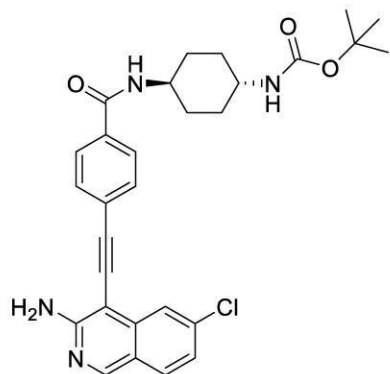
50

25、36.78、31.99、29.36、24.83、24.30、23.39、22.82、22.67。

【0265】

例28：((1*r*, 4*r*)-4-(4-(3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)ベンズアミド)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

【化103】



10

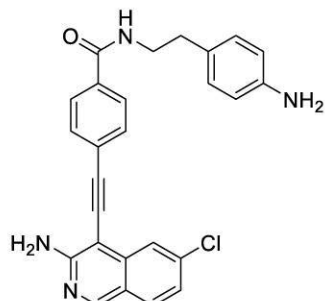
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 8.90 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (dt, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.25 (dd, $J = 23.9, 12.4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.22, 158.74, 155.35, 153.34, 138.76, 137.43, 134.36, 131.51, 127.88, 125.95, 123.53, 121.34, 120.63, 99.62, 88.41, 85.90, 77.87, 49.10, 48.33, 40.50, 40.33, 40.16, 40.00, 39.83, 39.66, 39.50, 31.96, 31.51, 28.75.

20

【0266】

例29：4-(3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-N-(4-アミノフェネチル)ベンズアミド

【化104】



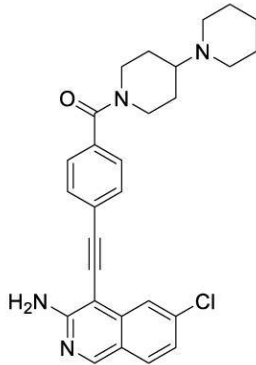
40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 8.90 (s, 1H), 8.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 5H), 7.26 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.93 - 6.78 (m, 4H), 6.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.82, 158.74, 153.34, 147.29, 138.77, 137.44, 134.38, 132.91, 131.61, 129.49, 127.75, 126.79, 125.97, 123.53, 121.35, 120.

50

63, 114.48, 99.60, 88.43, 85.90, 41.99, 34.92.
【0267】

例30：[1,4'-ピペリジン]-1'-イル(4-(3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)フェニル)メタノン
【化105】



10

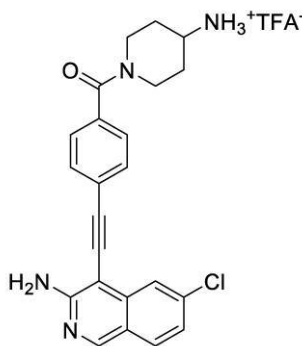
^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.88~7.81 (m, 1H), 7.78~7.72 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.82 (d, $J = 33.4$ Hz, 6H), 2.07 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.72~1.53 (m, 8H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 170.27, 157.59, 151.86, 138.83, 138.07, 135.31, 131.20, 130.31, 126.91, 124.93, 123.74, 121.37, 120.93, 99.16, 90.41, 83.88, 62.58, 49.95, 48.11, 47.94, 47.77, 47.60, 47.43, 47.26, 47.09, 24.78, 23.31。

20

【0268】

例31：(4-(3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)フェニル(4-アミノピペリジン-1-イル)メタノン
【化106】

30



40

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.90 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.47 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 169.10, 158.67, 153.30, 138.78, 137.43, 135.77, 131.85, 131.62, 127.45, 124.63, 123.52, 121.29, 120.60, 99.44, 88.41, 85.23, 47.82

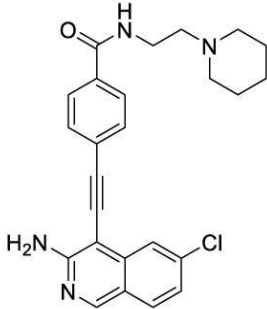
50

, 40.40, 40.33, 40.23, 40.07, 39.90, 39.73, 39.57, 39.40

【0269】

例32：4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド

【化107】



10

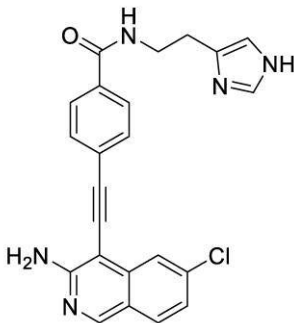
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.59 (s, 4H), 1.56 (s, 4H), 1.41 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 166.08, 158.73, 153.28, 138.80, 137.45, 134.28, 131.59, 131.53, 127.82, 126.09, 123.57, 121.38, 120.73, 99.62, 88.62, 85.96, 57.62, 54.17, 25.44, 23.93.

20

【0270】

例33：N - (2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) - 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) ベンズアミド

【化108】



30

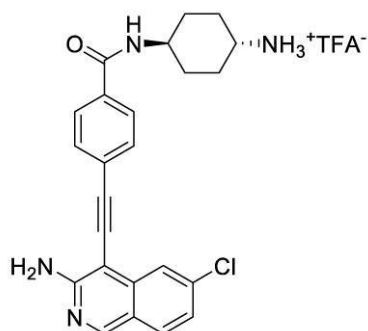
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 8.90 (s, 1H), 8.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.89, 158.75, 153.37, 138.76, 137.44, 135.09, 134.77, 134.22, 131.62, 127.76, 126.05, 123.53, 121.34, 120.60, 117.03, 99.59, 88.35, 85.96, 27.18.

40

【0271】

50

例 34 : 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N -
 ((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル) ベンズアミド
 【化 109】



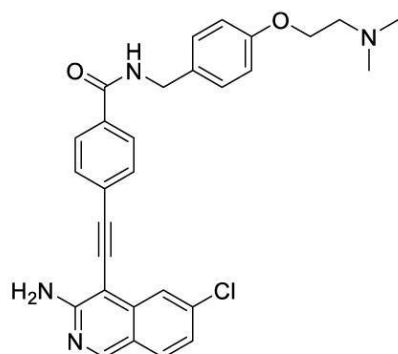
10

^1H NMR (500 MHz , DMSO - d_6) 8 . 90 (s , 1 H) , 8 . 38 (d , $J = 7 . 7$ Hz , 1 H) , 8 . 02 - 7 . 92 (m , 4 H) , 7 . 91 - 7 . 81 (m , 5 H) , 7 . 27 (dd , $J = 8 . 7$, 1 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 84 (s , 2 H) , 3 . 72 (s , 1 H) , 2 . 99 (s , 1 H) , 1 . 94 (d , $J = 34 . 4$ Hz , 4 H) , 1 . 42 (q , $J = 9 . 1$, 8 . 4 Hz , 4 H) ; ^{13}C NMR (126 MHz , DMSO) 165 . 37 , 153 . 37 , 138 . 76 , 137 . 43 , 134 . 24 , 131 . 52 , 127 . 91 , 126 . 03 , 123 . 53 , 121 . 32 , 120 . 63 , 118 . 96 , 116 . 57 , 99 . 60 , 88 . 38 , 85 . 96 , 49 . 13 , 47 . 87 , 30 . 33 , 29 . 72 .

20

【 0272】

例 35 : 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N -
 (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) ベンジル) ベンズアミド
 【化 110】



30

^1H NMR (500 MHz , メタノール - d_4) 8 . 77 (s , 1 H) , 7 . 91 ~ 7 . 86 (m , 3 H) , 7 . 83 (d , $J = 8 . 6$ Hz , 1 H) , 7 . 73 (d , $J = 8 . 3$ Hz , 2 H) , 7 . 33 (d , $J = 8 . 8$ Hz , 2 H) , 7 . 23 (dd , $J = 8 . 6$, 2 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 97 (d , $J = 8 . 7$ Hz , 1 H) , 4 . 53 (s , 2 H) , 4 . 29 ~ 4 . 16 (m , 2 H) , 3 . 23 (t , $J = 5 . 3$ Hz , 2 H) , 2 . 70 (s , 6 H) ; ^{13}C NMR (126 MHz , MeOD) 167 . 81 , 157 . 59 , 157 . 41 , 151 . 93 , 138 . 77 , 138 . 06 , 133 . 75 , 131 . 87 , 131 . 04 , 130 . 38 , 128 . 70 , 127 . 21 , 126 . 40 , 123 . 69 , 121 . 31 , 120 . 80 , 114 . 31 , 99 . 24 , 90 . 21 , 84 . 52 , 63 . 25 , 56 . 96 , 43 . 32 , 42 . 63 .

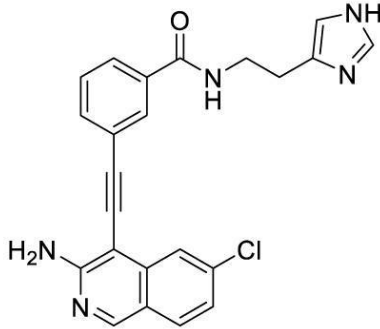
40

【 0273】

例 36 : N - (2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) - 3 - ((3 - アミノ -
 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) ベンズアミド

50

【化 1 1 1】



10

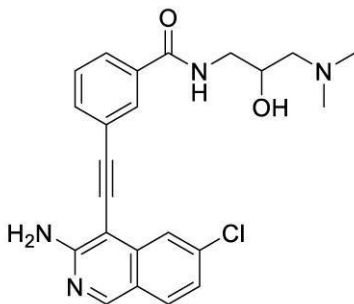
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.90 (s, 1H), 8.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 4H), 7.53 (dd, $J = 16.1, 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 3.50 (td, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 166.01, 158.68, 153.15, 138.77, 137.40, 135.50, 135.15, 134.26, 131.58, 130.39, 129.10, 127.53, 123.51, 123.45, 121.31, 120.63, 99.47, 88.54, 84.38, 40.47, 40.30, 40.14, 40.05, 39.97, 39.80, 39.64, 39.47, 27.35.

20

【0 2 7 4】

例 37: 3 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド

【化 1 1 2】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.90 (s, 1H), 8.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 4H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.42 (dt, $J = 13.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 12.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 166.28, 158.70, 153.17, 138.76, 137.38, 135.32, 134.31, 131.60, 130.51, 129.08, 127.68, 123.51, 123.42, 121.30, 120.63, 99.47, 88.53, 84.38, 66.77, 63.21, 45.55, 45.00.

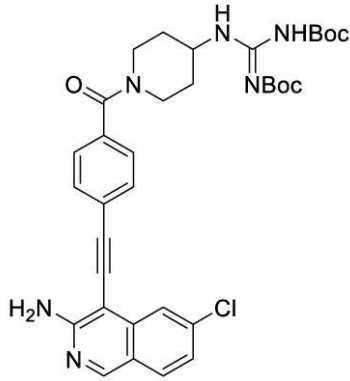
40

【0 2 7 5】

例 38: ビスBoc - 1 - (1 - (4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) グアニジン

50

【化 1 1 3】



10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz、メタノール- d_4) 8.73 (s、1H)、7.85 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、7.78 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.71 (d、 $J = 8.3$ Hz、2H)、7.45 (d、 $J = 8.1$ Hz、2H)、7.19 (dd、 $J = 8.6$ 、 2.1 Hz、1H)、4.50 (s、1H)、4.18 (q、 $J = 4.1$ Hz、1H)、3.70 (s、1H)、3.24 (s、1H)、3.08 (s、1H)、2.08 (s、1H)、1.96 (s、1H)、1.49 (d、 $J = 25.7$ Hz、20H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz、MeOD) 170.34、163.15、157.51、155.43、152.89、151.81、138.72、137.98、135.23、131.22、130.31、126.90、124.85、123.66、121.34、120.74、99.19、90.27、83.89、83.30、79.08、48.13、47.96、47.80、47.63、47.45、47.37、47.28、47.11、31.72、30.94、27.20、26.86。

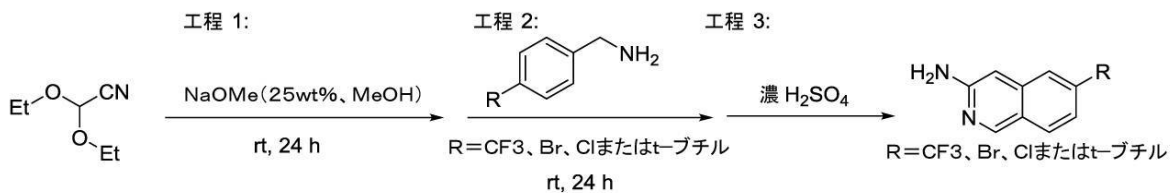
20

【0 2 7 6】

例 39：一般的なイソキノリン合成

使用されるイソキノリン系化合物の大部分は市販されており、しかし、これらもまた、下記のスキームに従って合成することができる。

【化 1 1 4】



30

【0 2 7 7】

イソキノリン系化合物を合成するための一般的な手順：

ジエトキシアセトニトリル (15.5 mmol、1当量) をメタノールにおけるナトリウムメトキシド溶液 (25% w/t) に加え、rt で 24 時間攪拌した。対応するアミン (0.9当量) を加え、rt でさらに 24 時間攪拌した。その後、反応混合物を真空下で濃縮した。その後、フラスコを氷上に置き、続いて濃硫酸を加えて、最終濃度を 1 M とし得た。反応液をさらに 48 時間攪拌し、その後、4 M 水酸化カリウム溶液によって約 7 の pH に中和した。生じた沈殿物を集め、 CH_2Cl_2 により 3 回抽出した。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製に供した。

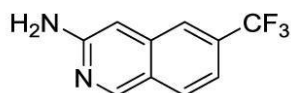
40

【0 2 7 8】

例 39 A：6 - (トリフルオロメチル) イソキノリン - 3 - アミン

50

【化 1 1 5】



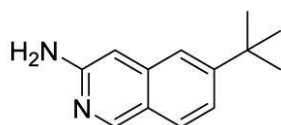
記載された一般の手順に従って、褐色固体を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.84 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) 158.36, 152.70, 139.69, 133.63, 133.32, 133.00, 132.68, 130.74, 126.98, 124.99, 124.28, 123.63, 123.58, 118.73, 118.70, 100.92. LRMS (ESI⁺) [M+H]: 計算値 (C₁₀H₈F₃N₂): 213.1、実測値: 213.4.

10

【0 2 7 9】

例 3 9 B: 6-(tert-ブチル)イソキノリン-3-アミン

【化 1 1 6】



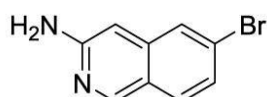
記載された一般の手順に従って、褐色固体 (370 mg、13%の収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.67 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 1.37 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 157.62, 155.86, 151.94, 141.81, 130.20, 129.78, 129.36, 124.15, 121.35, 102.05, 124.28, 36.86, 32.10. LRMS (ESI⁺) [M+H]: 計算値 (C₁₃H₁₇N₂): 201.1、実測値: 201.2.

20

【0 2 8 0】

例 3 9 C: 6-ブロモイソキノリン-3-アミン

【化 1 1 7】



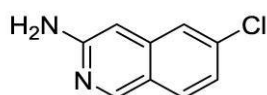
記載された一般の手順に従って、褐色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, D⁶-DMSO) 8.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.10 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 157.62, 152.25, 140.12, 130.54, 126.41, 124.95, 124.69, 121.13, 96.35.

40

【0 2 8 1】

例 3 9 D: 6-クロロイソキノリン-3-アミン

【化 1 1 8】

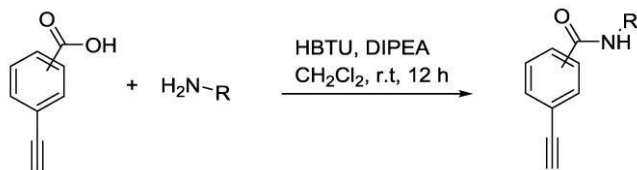


記載された一般の手順に従って、褐色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, D⁶-

50

DMSO) 8.80 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.10 (s, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) 157.68, 152.13, 139.71, 135.50, 130.58, 123.11, 122.47, 121.02, 96.56.

【化119】



10

【0282】

例40：アミドカップリングのための一般的手順

エチニル安息香酸 (200 mg、1.37 mmol、1当量) の 0 での CH₂Cl₂ (10 mL) における溶液に、HBTU (623 mg、1.64 mmol、1.2当量)、アミン (1.64 mmol、1.2当量) および DIPEA (0.67 mL、4.11 mmol、3当量) を加えた。反応液を室温に移し、12時間攪拌した。続いて、反応混合物を CH₂Cl₂ (40 mL) により希釈し、水により洗浄した (2回、40 mL)。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗化合物を得た。化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。

20

【0283】

例41：菌頭カップリングのための一般的手順

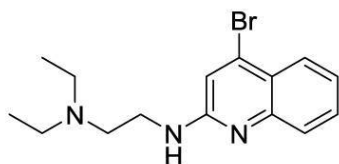
ヨード化合物、プロモ化合物またはクロロ化合物 (100 mg、0.33 mmol、1当量)、Pd触媒 (5 mol%)、CuI (5 mol%) およびトリフェニルホスフィン (10 mg、0.04 mmol、0.1当量) のトリエチルアミン (1 mL、7.2 mmol、2.2当量) における溶液を、アルゴンガスのスチームを使用して脱酸素した。アルキン (0.49 mmol、1.5当量) の DMF (3 mL) における脱酸素化溶液を 15 分の期間にわたってゆっくり前記溶液に加え、反応温度を 70 に上げ、12時間攪拌した。反応を、NH₄Cl (5 mL) を室温で加えることによって停止させた。粗化合物を、EtOAc を使用して抽出した (3回、40 mL)。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。純粋な生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって得た。

30

【0284】

例42：N¹ - (4 - プロモキノリン - 2 - イル) - N², N² - ジエチルエタン - 1, 2 - ジアミン

【化120】



40

2,4 - ジプロモキノリン (550 mg)、N², N² - ジエチルエタン - 1, 2 - ジアミン (240 mg)、Cs₂CO₃ (650 mg) および DMSO (4 mL) を丸ビンに入れ、混合物を 150 に 12時間加熱した。混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.49 (td, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.29 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.8

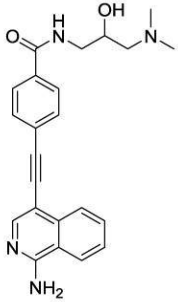
50

7 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (m, 6H), 1.14 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 151.10, 148.16, 143.39, 129.85, 128.80, 125.00, 119.99, 118.15, 101.86, 50.29, 46.41, 40.90, 11.96.

【0285】

例43：化合物HSN225

【化121】



10

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.42 (dt, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.4, 5.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 166.08, 158.20, 147.78, 136.41, 134.02, 131.56, 131.16, 128.03, 126.78, 126.29, 124.93, 116.72, 102.89, 93.24, 89.28, 67.52, 64.33, 46.35, 45.28; HRMS (ESI⁺): 計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ (MH⁺)): 389.1978、実測値: 389.2018。

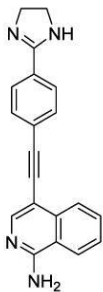
20

30

【0286】

例44：4 - ((4 - (4,5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)フェニル)エチニル)イソキノリン - 1 - アミン (HSM1795)

【化122】



40

^1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.34 (s, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 163.54, 158.16, 147.64, 136.44, 131.55, 131.16, 130.38, 127.82, 126.78, 125.34, 124.94, 116.75, 103.03, 93.4

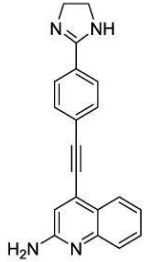
50

2, 88.87, 55.48, 44.89; HR-MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{20}H_{17}N_4$ ($[M+H]^+$)): 313.1453、実測値: 313.1455。

【0287】

例45: 4-(4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)キノリン-2-アミン (HSM1803)

【化123】



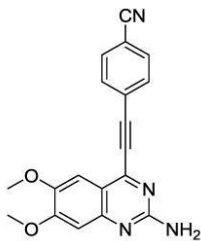
10

1H NMR (500 MHz, DMSO) 8.03 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.62 (s, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 163.40, 158.16, 148.49, 132.19, 131.72, 130.37, 129.10, 127.95, 126.24, 125.64, 123.57, 122.52, 122.00, 115.50, 96.07, 86.97; HR-MS (ESI) m/z 計算値 ($C_{20}H_{17}N_4$ ($[M+H]^+$)): 313.1453、実測値: 313.1487。

20

例46: 4-(2-アミノ-6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)エチニル)ベンゾニトリル (HSN364)

【化124】



30

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.96 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 160.53, 156.96, 150.97, 148.83, 147.55, 133.48, 133.27, 125.91, 118.74, 115.15, 112.82, 104.86, 103.86, 93.27, 89.06, 56.41, 56.07.

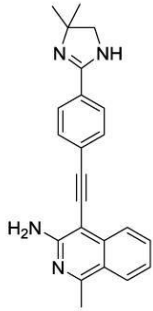
40

【0288】

例47: 4-(4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-1-メチルイソキノリン-3-アミン (HSN370)

50

【化 1 2 5】



10

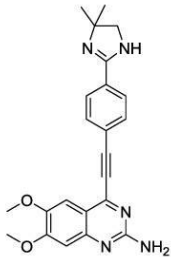
^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.33 ~ 7.28 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 1.38 (s, 6 H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 159.31, 155.78, 138.09, 132.19, 131.08, 130.90, 127.89, 127.26, 126.88, 126.16, 123.20, 122.87, 121.33, 98.53, 89.81, 85.93, 62.63, 60.86, 27.24, 20.69.

【0 2 8 9】

20

例 48: 4 - ((4 - (4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 2 - アミン (H S N 3 3 5)

【化 1 2 6】



30

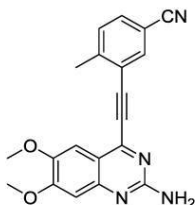
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.03 (d, $J = 9.9$ Hz, 3 H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 3.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 6 H), 3.77 (s, 2 H), 1.46 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 162.00, 160.54, 156.99, 150.99, 148.86, 147.57, 133.71, 133.39, 129.33, 126.80, 126.12, 115.15, 104.90, 93.45, 89.08, 62.12, 57.30, 56.45, 56.15, 27.94.

40

【0 2 9 0】

例 49: 3 - ((2 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンゾニトリル (H S N 3 6 8)

【化 1 2 7】



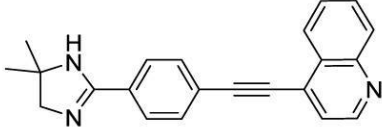
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 2.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 160.55, 156.88, 150.90, 149.12, 147.52, 146.97, 136.34, 133.89, 131.60, 122.56, 118.50, 115.11, 110.06, 104.88, 103.93, 91.52, 91.36, 56.05, 46.02, 21.44.

【0291】

例50：化合物HSG33

【化128】

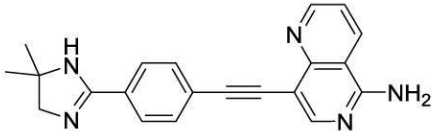


^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.03~7.93 (m, 4H), 7.88 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.80~7.76 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.58 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, メタノール- d_4) 164.44, 150.83, 148.75, 133.95, 131.87, 129.97, 129.69, 129.25, 128.76, 126.90, 125.44, 124.58, 97.95, 89.29, 63.32, 58.53, 27.92.

【0292】

例51：化合物HSG39

【化129】

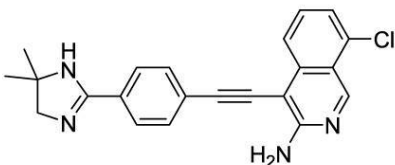


^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 9.02 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (q, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.46 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, メタノール- d_4) 164.13, 161.49, 159.71, 155.45, 152.66, 151.48, 134.89, 132.41, 130.64, 128.36, 127.87, 122.96, 114.17, 107.49, 94.02, 88.07, 49.85, 28.75; HRMS (M+H): 計算値: 342.1640、実測値: 342.1715.

【0293】

例52：化合物HSG42

【化130】



10

20

30

40

50

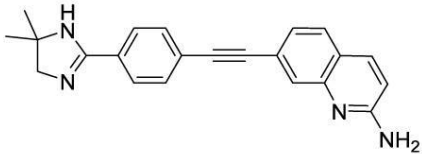
^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 9.24~8.97 (m、1H)、7.91 (dt、 $J=8.5$ 、 0.9 Hz、1H)、7.86~7.76 (m、2H)、7.77~7.66 (m、2H)、7.52 (dd、 $J=8.5$ 、 7.4 Hz、1H)、7.29 (dd、 $J=7.4$ 、 0.9 Hz、1H)、3.52 (s、2H)、1.35 (s、6H)； ^{13}C NMR (126 MHz、MeOD) 163.98、158.77、149.57、140.95、134.17、132.71、132.40、130.81、128.54、127.13、124.58、123.58、120.72、100.91、92.85、85.89、64.15、62.96、28.73。

【0294】

例53：化合物HSG43

10

【化131】



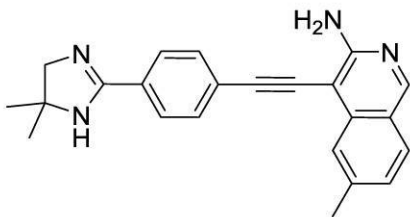
^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 7.92 (d、 $J=8.9$ Hz、1H)、7.85 (d、 $J=1.9$ Hz、1H)、7.82~7.77 (m、2H)、7.63 (dd、 $J=8.6$ 、 1.9 Hz、1H)、7.61~7.56 (m、2H)、7.51 (d、 $J=8.7$ Hz、1H)、6.86 (d、 $J=8.9$ Hz、1H)、3.51 (s、2H)、1.34 (s、6H)； ^{13}C NMR (126 MHz、MeOD) 164.02、161.48、160.37、148.44、139.04、133.44、132.41、132.35、131.00、128.47、127.32、125.80、124.28、117.56、114.36、92.45、89.03、28.75；HRMS (M+H)：計算値：341.1688、実測値：341.1769。

20

【0295】

例54：化合物HSG47

【化132】



30

^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.77~8.53 (m、1H)、7.86~7.78 (m、2H)、7.74 (dt、 $J=1.7$ 、 0.9 Hz、1H)、7.72~7.64 (m、3H)、7.12 (dd、 $J=8.3$ 、 1.6 Hz、1H)、3.52 (s、2H)、2.51 (d、 $J=1.0$ Hz、3H)、1.35 (s、6H)； ^{13}C NMR (126 MHz、MeOD) 163.57、157.57、152.04、143.52、139.34、132.07、130.30、129.16、128.21、126.93、126.67、122.82、122.27、100.25、92.73、86.20、78.93、78.86、78.67、78.41、63.84、62.72、30.43、28.72、22.56；HRMS (M+H)：計算値：355.1844、実測値：355.1916。

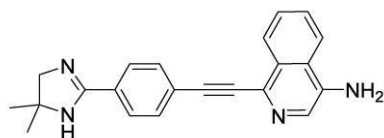
40

【0296】

例55：化合物HSG74

50

【化 1 3 3】



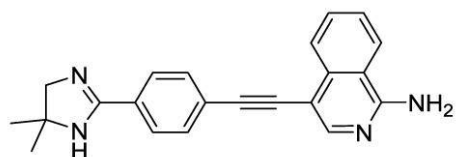
^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.36~8.24 (m、1H)、8.06~7.98 (m、1H)、7.84 (s、1H)、7.78~7.73 (m、2H)、7.65~7.59 (m、4H)、3.45 (s、2H)、1.28 (s、6H)； ^{13}C NMR (126 MHz、MeOD) 163.89、142.29、132.54、131.14、131.06、130.87、130.11、129.52、128.56、127.66、127.45、126.74、126.16、122.66、92.31、90.05、64.17、63.00。

10

【0 2 9 7】

例 5 6：化合物 H S G 0 0 1

【化 1 3 4】



20

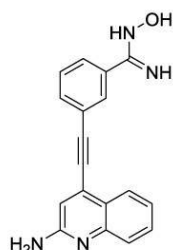
^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.23~8.14 (m、2H)、8.08 (s、1H)、7.87~7.78 (m、3H)、7.70~7.64 (m、2H)、7.60 (ddd、 $J=8.3$ 、 6.9 、 1.2 Hz、1H)、5.49 (s、2H)、3.57 (s、2H)、1.38 (s、6H)； ^{13}C NMR (126 MHz、MeOD) 164.54、159.39、147.42、137.83、134.32、132.91、132.66、131.63、129.47、128.04、125.99、125.24、122.89、118.25、111.11、105.33、93.32、91.86、63.17、58.59、27.93。

30

【0 2 9 8】

例 5 7：化合物 H S G 8 2

【化 1 3 5】



40

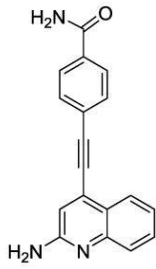
^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.79 (s、1H)、8.05 (dd、 $J=8.1$ 、 1.4 Hz、1H)、7.99 (d、 $J=1.8$ Hz、1H)、7.81 (dt、 $J=7.9$ 、 1.4 Hz、1H)、7.72 (dt、 $J=7.7$ 、 1.3 Hz、1H)、7.60~7.46 (m、3H)、7.29 (ddd、 $J=8.1$ 、 6.7 、 1.4 Hz、1H)、7.01 (s、1H)、6.60 (s、2H)、5.97 (s、2H)； ^{13}C NMR (126 MHz、DMSO) 157.63、149.91、147.89、133.96、132.08、129.91、128.82、128.77、128.57、126.52、125.69、125.12、122.07、121.55、121.32、114.96、95.87、85.10、54.92。

50

【 0 2 9 9 】

例 5 8 : 化合物 H S G 8 3

【 化 1 3 6 】



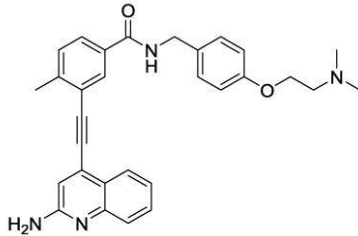
10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.28 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.60 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 166.98, 157.65, 147.98, 134.78, 131.73, 129.92, 128.52, 127.92, 125.75, 125.16, 124.13, 122.08, 121.49, 115.12, 109.23, 95.34, 86.75.

【 0 3 0 0 】

例 5 9 : 3 - ((2 - アミノキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) ベンジル) - 4 - メチルベンズアミド (H S N 3 1 6)

【 化 1 3 7 】



30

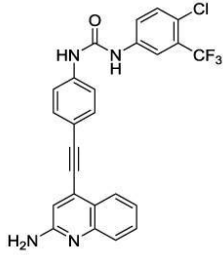
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 9.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.28 (ddd, $J = 8.1, 6.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.59 (s, 5H), 2.18 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.40, 158.17, 157.90, 148.52, 143.70, 132.80, 131.97, 131.21, 130.43, 130.34, 129.23, 129.14, 128.96, 126.28, 125.47, 122.53, 121.92, 121.84, 115.57, 114.74, 94.59, 89.81, 66.22, 58.13, 45.98, 42.62, 20.93.

40

例 6 0 : 化合物 H S N 3 0 3

50

【化 1 3 8】



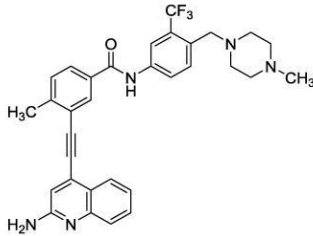
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 9.25 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 6H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.53 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 158.16, 152.64, 148.49, 141.06, 139.56, 133.74, 133.20, 132.51, 130.23, 129.63, 127.31, 127.07, 126.22, 125.66, 123.74, 123.06, 122.38, 122.18, 118.90, 117.44, 115.11, 97.07, 84.72; HRMS (ESI $^+$): 計算値 (C $_{25}$ H $_{17}$ ClF $_3$ N $_4$ O (MH $^+$)): 481.1043、実測値: 481.1034.

10

【0301】

例 6 1 : 化合物 HSN 2 8 5

【化 1 3 9】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.56 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.29 (ddd, $J = 8.1, 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.06, 158.17, 148.54, 144.50, 138.60, 132.83, 132.59, 131.69, 131.59, 130.59, 130.36, 129.40, 129.19, 127.74, 126.30, 125.50, 124.00, 122.55, 121.99, 121.92, 117.76, 115.63, 94.42, 90.11, 57.92, 55.19, 53.15, 49.06, 46.17, 21.04; HRMS (ESI $^+$): 計算値 (C $_{32}$ H $_{31}$ F $_3$ N $_5$ O (MH $^+$)): 558.2481、実測値: 558.2479.

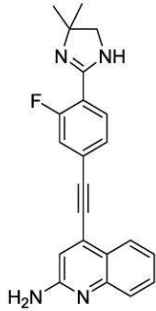
30

40

【0302】

例 6 2 : 4 - ((4 - (4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 3 - フルオロフェニル) エチニル) キノリン - 2 - アミン (HSM 1 8 5 6)

【化 1 4 0】



10

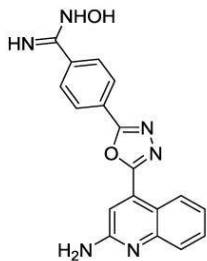
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.38 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 160.58, 157.18, 147.84, 140.91, 131.91, 131.34, 130.86, 128.05, 127.64, 125.57, 124.22, 122.68, 122.44, 105.95, 94.97, 87.12, 29.08.

【0303】

20

例 63: 4 - (5 - (2 - アミノキノリン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - N - ヒドロキシベンズイミドアミド (HSM1860)

【化 1 4 1】



30

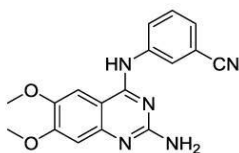
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) 9.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 17.4, 8.5$ Hz, 1H), 8.23 - 8.05 (m, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 6.10 - 5.90 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 164.26, 163.24, 158.07, 150.41, 149.43, 137.22, 130.31, 128.79, 127.17, 126.73, 126.57, 126.02, 123.66, 123.12, 118.17, 113.60.

【0304】

40

例 64: 3 - ((2 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル) アミノ) ベンズニトリル (HSN295)

【化 1 4 2】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.79 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.75 - 7.53 (m,

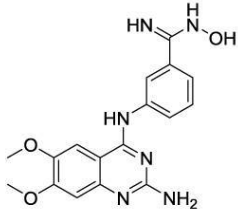
50

2 H), 7.00 (s, 1H), 3.92 (s, 6H); HRMS (ESI⁺): 計算値 (C₁₇H₁₆N₅O₂ (MH⁺)): 322.1304、実測値: 322.1314.

【0305】

例65: 3-((2-アミノ-6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)アミノ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (HSN301)

【化143】



10

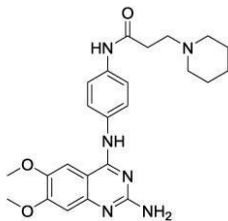
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.81 (d, J = 28.2 Hz, 3H), 5.79 (s, 2H), 3.87 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) 158.43, 157.29, 155.27, 151.25, 146.28, 139.16, 134.27, 128.75, 124.18, 121.69, 120.61, 104.28, 103.53, 102.56, 56.70, 56.20; HRMS (ESI⁺): 計算値 (C₁₇H₁₉N₆O₃ (MH⁺)): 355.1519、実測値: 355.1515.

20

【0306】

例66: N-(4-((2-アミノ-6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド (HSN304)

【化144】



30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.57 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (q, J = 8.7 Hz, 6H), 6.96 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.32 (t, J = 5.1 Hz, 6H), 3.22 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) 168.38, 158.76, 155.79, 154.43, 147.14, 136.86, 133.30, 125.16, 119.70, 105.48, 103.00, 99.20, 74.35, 60.46, 58.49, 57.06, 56.53, 52.63, 31.05, 22.92, 21.87; HRMS (ESI⁺): 計算値 (C₂₄H₃₁N₆O₃ (MH⁺)): 451.2458、実測値: 451.2452.

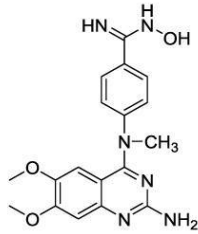
40

【0307】

例67: 4-((2-アミノ-6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)(メチル)アミノ)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド (HSN318)

50

【化 1 4 5】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 9.60 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 162.04, 159.86, 154.14, 151.52, 150.71, 149.48, 144.06, 130.25, 127.08, 124.86, 106.11, 105.37, 105.15, 55.84, 54.91, 41.42.

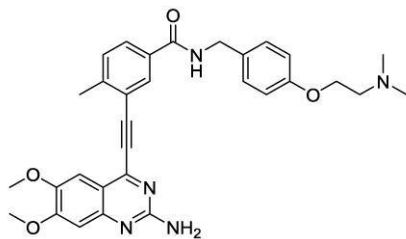
10

【0308】

例 68 : 3 - ((2 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキノザリン - 4 - イル) エチニル) - N - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) ベンジル) - 4 - メチルベンズアミド (H S N 3 1 7)

20

【化 1 4 6】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 9.08 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94 - 6.82 (m, 3H), 6.57 (s, 2H), 4.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.27, 160.60, 157.92, 156.78, 150.80, 149.56, 147.42, 144.21, 132.93, 131.91, 131.79, 130.59, 129.58, 129.14, 121.11, 115.01, 114.74, 104.91, 103.96, 93.55, 90.21, 66.24, 58.14, 56.39, 55.91, 46.00, 42.63, 20.97.

30

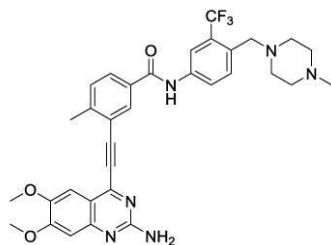
40

【0309】

例 69 : 化合物 H S N 3 2 5

50

【化 1 4 7】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.58 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.56 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.42 (s, 8H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 164.87, 160.60, 156.81, 150.83, 149.49, 147.45, 145.04, 138.64, 132.83, 132.46, 132.10, 131.75, 130.75, 130.05, 123.94, 121.26, 117.71, 115.03, 104.91, 103.95, 93.31, 90.47, 57.80, 56.40, 55.94, 54.94, 52.74, 45.72, 21.08.

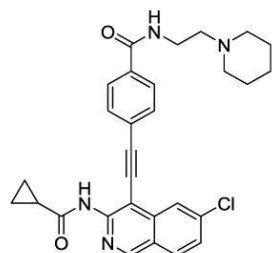
10

20

【0310】

例70: 4 - ((6 - クロロ - 3 - (シクロプロパンカルボキサミド) イソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド (HSN329)

【化 1 4 8】



^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) 8.80 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.46 ~ 2.33 (bs, 4H), 1.43 ~ 1.33 (m, 6H), 1.24 ~ 1.22 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl $_3$) 177.24, 173.16, 157.02, 152.12, 138.68, 138.29, 136.20, 131.63, 131.29, 130.06, 129.42, 126.83, 124.68, 122.36, 121.32, 99.58, 85.80, 57.62, 54.47, 29.71, 25.70, 24.19, 18.50, 11.76, 9.43.

30

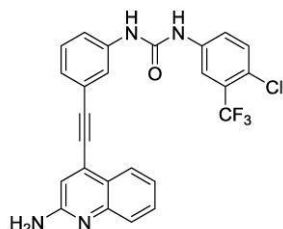
40

【0311】

例71: 1 - (3 - ((2 - アミノキノリン - 4 - イル) エチニル) フェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (HSN333)

50

【化 1 4 9】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.25 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.58 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 158.13, 152.89, 148.48, 140.17, 139.66, 132.48, 130.31, 129.96, 129.21, 127.30, 127.06, 126.30, 126.18, 125.52, 124.36, 123.72, 122.98, 122.49, 122.26, 122.19, 121.82, 120.46, 117.40, 96.54, 85.25.

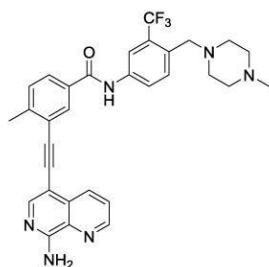
10

20

【0312】

例 72: 3 - ((8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (HSN356)

【化 1 5 0】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.57 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 3H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (bs, DMSOと重なる, 8H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 165.32, 158.56, 149.70, 148.18, 143.41, 138.78, 133.14, 132.64, 132.52, 132.21, 131.73, 131.36, 130.82, 130.33, 128.05, 127.99, 127.75, 127.06, 124.00, 123.42, 117.76, 102.11, 91.74, 90.52, 57.69, 54.64, 52.27, 45.89, 21.19.

30

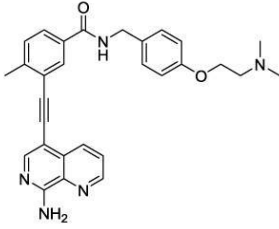
40

【0313】

例 73: 3 - ((8 - アミノ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) エチニル) - N - ((4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) ベンジル) - 4 - メチルベンズアミド (HSN357)

50

【化 1 5 1】

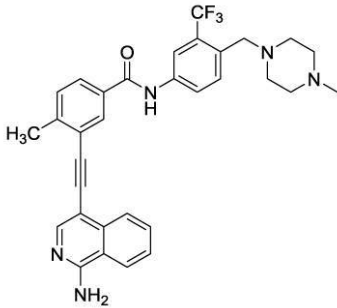


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 9.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.64, 158.51, 157.85, 149.68, 148.09, 142.60, 133.08, 132.67, 132.52, 132.08, 131.34, 130.43, 130.16, 129.13, 127.58, 127.04, 123.25, 114.73, 102.18, 91.86, 90.14, 66.09, 58.05, 45.89, 42.58, 21.08.

【0314】

例 74: 3-((1-アミノイソキノリン-4-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (HSN334)

【化 1 5 2】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.52 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (s, 7H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.34, 158.17, 147.70, 143.30, 138.67, 136.38, 132.66, 132.52, 131.68, 131.60, 130.62, 130.33, 127.87, 126.77, 125.00, 124.78, 123.99, 123.69, 117.74, 116.76, 103.16, 91.94, 91.71, 57.93, 55.20, 53.18, 46.20, 21.20.

【0315】

10

20

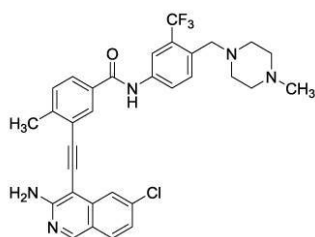
30

40

50

例 75 : 化合物 HSN286

【化153】

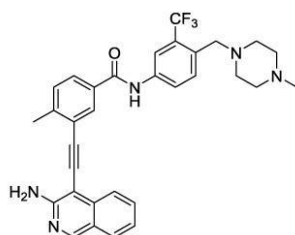


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.54 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 7H), 2.16 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.55, 158.55, 153.20, 143.27, 138.74, 138.69, 137.39, 132.82, 132.47, 131.70, 131.64, 131.49, 130.20, 128.05, 127.74, 125.90, 123.93, 123.48, 121.34, 120.68, 117.69, 98.17, 88.78, 88.59, 57.89, 55.14, 53.07, 46.08, 21.28; HRMS (ESI⁺): 計算値 (C₃₂H₃₀F₃N₅O (MH⁺)): 592.2091、実測値: 592.2091。

【0316】

例 76 : 3 - ((3 - アミノイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (HSN352)

【化154】

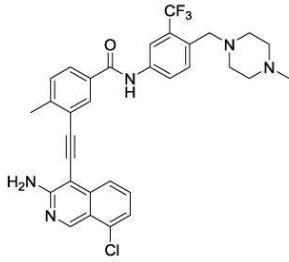


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.54 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (bs, 7H), 2.17 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.57, 158.02, 153.10, 143.26, 138.70, 137.86, 132.79, 132.46, 132.20, 131.72, 131.37, 130.19, 129.16, 127.93, 127.75, 123.95, 123.66, 123.15, 122.71, 122.45, 97.88, 89.69, 89.38, 57.88, 55.11, 53.02, 46.02, 21.37.

【0317】

例 77 : 3 - ((3 - アミノ - 8 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - 4 -
メチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル) ベンズアミド (H S N 3 5 3)

【化 1 5 5】



10

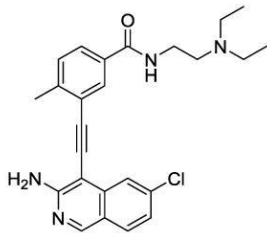
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz , DMSO - d_6) 10.53 (s , 1 H) , 9.10 (s , 1 H) , 8.37 (d , $J = 2.0$ Hz , 1 H) , 8.20 (d , $J = 2.2$ Hz , 1 H) , 8.05 (dd , $J = 8.5$, 2.2 Hz , 1 H) , 7.94 (d , $J = 8.5$ Hz , 1 H) , 7.88 (dd , $J = 8.0$, 2.0 Hz , 1 H) , 7.70 (d , $J = 8.5$ Hz , 1 H) , 7.63 (dd , $J = 8.5$, 7.4 Hz , 1 H) , 7.51 (d , $J = 8.0$ Hz , 1 H) , 7.38 (dd , $J = 7.4$, 0.9 Hz , 1 H) , 6.82 (s , 2 H) , 3.56 (s , 2 H) , 2.63 (s , 3 H) , 2.39 (s , 8 H) , 2.18 (s , 3 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz , DMSO) 165.53 , 158.44 , 148.96 , 143.46 , 139.61 , 138.69 , 132.79 , 132.62 , 132.44 , 132.38 , 131.72 , 131.57 , 130.20 , 128.14 , 125.89 , 123.94 , 123.45 , 123.38 , 122.60 , 118.91 , 117.70 , 117.65 , 98.37 , 90.06 , 88.65 , 57.86 , 55.07 , 52.96 , 45.96 , 21.37 .

20

【 0 3 1 8 】

例 78 : 化合物 H S N 2 4 7

【化 1 5 6】



30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz 、メタノール - d_4) 8.73 (s 、 1 H) 、 8.05 (d 、 $J = 2.0$ Hz 、 1 H) 、 7.88 (d 、 $J = 1.9$ Hz 、 1 H) 、 7.79 (d 、 $J = 8.7$ Hz 、 1 H) 、 7.71 (dd 、 $J = 7.9$ 、 2.0 Hz 、 1 H) 、 7.37 (d 、 $J = 8.0$ Hz 、 1 H) 、 7.20 (dd 、 $J = 8.7$ 、 2.0 Hz 、 1 H) 、 3.54 (t 、 $J = 7.0$ Hz 、 2 H) 、 2.86 ~ 2.78 (m 、 2 H) 、 2.74 (q 、 $J = 7.2$ Hz 、 4 H) 、 2.60 (s 、 3 H) 、 1.13 (t 、 $J = 7.2$ Hz 、 6 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz 、 MeOD) 167.88 、 157.31 、 151.62 、 142.91 、 138.56 、 137.95 、 131.86 、 130.31 、 130.09 、 129.53 、 126.86 、 123.66 、 123.18 、 121.37 、 120.81 、 98.11 、 90.75 、 87.08 、 51.21 、 46.89 、 36.67 、 19.97 、 9.87 ; HRMS (ESI⁺) : 計算値 (C₂₅H₂₈ClN₄O (MH⁺)) : 435.1952 、 実測値 : 435.1952 .

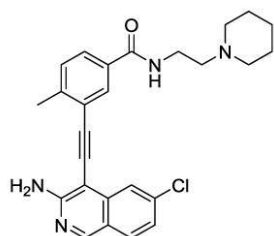
40

【 0 3 1 9 】

例 79 : 化合物 H S N 2 4 8

50

【化 1 5 7】

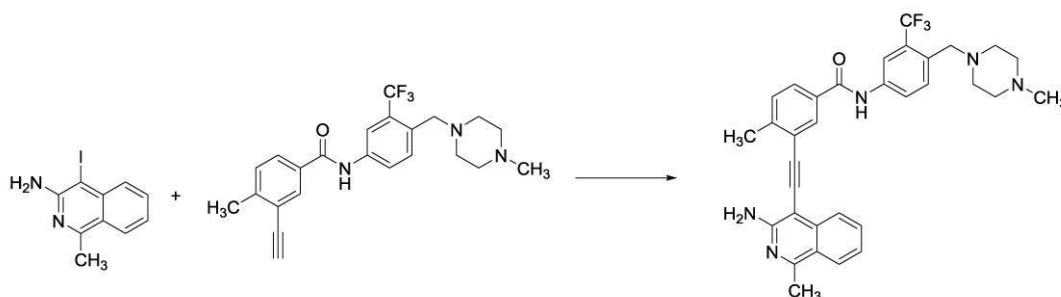


^1H NMR (500 MHz、メタノール- d_4) 8.67 (s、1H)、8.00 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、7.81 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、7.72 (d、 $J=8.6$ Hz、1H)、7.67 (dd、 $J=7.9$ 、 2.0 Hz、1H)、7.30 (d、 $J=8.0$ Hz、1H)、7.14 (dd、 $J=8.6$ 、 1.9 Hz、1H)、3.54 (t、 $J=6.9$ Hz、2H)、2.62 (t、 $J=6.9$ Hz、2H)、2.55 (bs、7H)、1.63 (p、 $J=5.6$ Hz、4H)、1.48 (s、2H); ^{13}C NMR (126 MHz、MeOD) 167.67、157.22、151.52、142.74、138.47、137.87、131.86、130.23、130.03、129.45、126.84、123.62、123.11、121.39、120.76、98.20、90.85、87.12、57.54、54.11、36.37、25.05、23.61、20.02; HRMS (ESI $^+$): 計算値 (C₂₆H₂₈ClN₄O (MH $^+$)): 447.1952、実測値: 447.1946。

【0320】

例80: 3-(3-アミノ-1-メチルイソキノリン-4-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (HSN375)

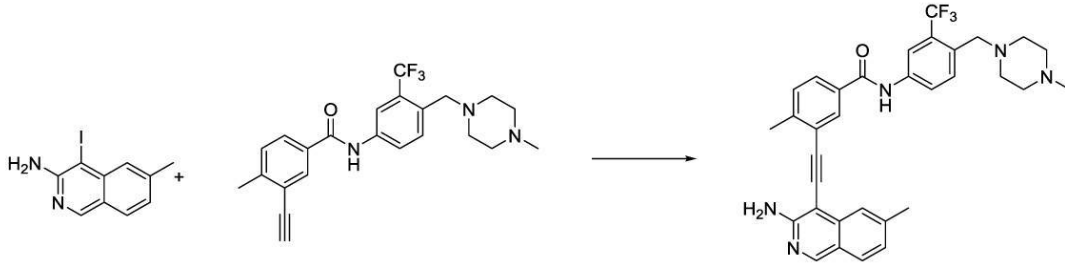
【化 1 5 8】



^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 10.53 (s、1H)、8.34 (d、 $J=1.9$ Hz、1H)、8.21 (d、 $J=2.2$ Hz、1H)、8.06 (d、 $J=7.9$ Hz、1H)、8.02 (d、 $J=8.3$ Hz、1H)、7.97 (d、 $J=8.4$ Hz、1H)、7.85 (dd、 $J=7.9$ 、 2.0 Hz、1H)、7.70 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.66 (t、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.50 (d、 $J=8.1$ Hz、1H)、7.28 (ddd、 $J=8.2$ 、 6.8 、 1.2 Hz、1H)、6.44 (s、2H)、3.58 (s、2H)、2.77 (s、3H)、2.63 (s、3H)、2.57-2.37 (bs、8H、溶媒と重なる)、2.29 (s、3H); ^{13}C NMR (126 MHz、DMSO) 165.60、159.76、156.89、143.08、138.78、138.07、132.75、132.23、131.77、131.73、131.19、130.17、127.73、127.17、123.95、123.85、123.29、122.93、121.10、117.68、97.47、89.85、88.16、57.72、54.77、52.44、49.07、22.52、21.39。

【0321】

例 8 1 : 3 - ((3 - アミノ - 6 - メチルイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - 4 -
 メチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオ
 ロメチル) フェニル) ベンズアミド (H S N 3 7 9)
 【 化 1 5 9 】



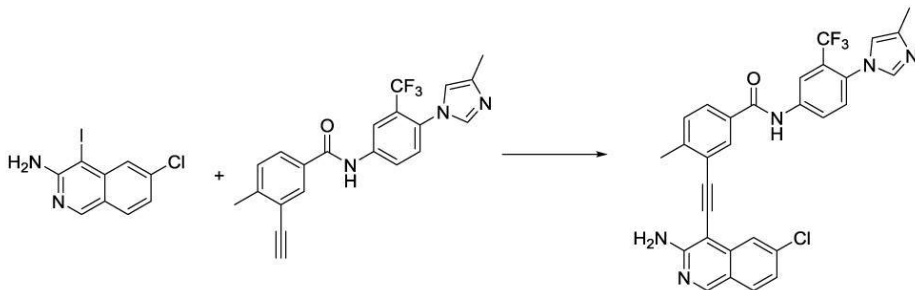
10

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 8 1 (d , $J = 0 . 7$ H z , 1 H) , 8 . 3 5 (d , $J = 2 . 0$ H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , $J = 2 . 2$ H z , 1 H) , 8 . 0 5 (d d , $J = 8 . 5$, 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (d d , $J = 8 . 0$, 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d , $J = 8 . 3$ H z , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 7 0 (d , $J = 8 . 6$ H z , 1 H) , 7 . 5 1 (d , $J = 8 . 1$ H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d d , $J = 8 . 3$, 1 . 5 H z , 1 H) , 6 . 4 8 (s , 2 H) , 3 . 5 6 (s , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 2 . 4 7 (s , 3 H) , 2 . 3 7 (b s , 8 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (1 2 6 M H z , D M S O) 1 6 5 . 5 8 , 1 5 8 . 0 9 , 1 5 2 . 6 0 , 1 4 3 . 2 4 , 1 4 2 . 2 2 , 1 3 8 . 7 0 , 1 3 8 . 1 6 , 1 3 2 . 7 9 , 1 3 2 . 5 0 , 1 3 1 . 7 2 , 1 3 1 . 3 3 , 1 3 0 . 2 1 , 1 2 9 . 0 1 , 1 2 7 . 8 8 , 1 2 5 . 9 1 , 1 2 5 . 3 4 , 1 2 3 . 9 4 , 1 2 3 . 7 4 , 1 2 1 . 7 3 , 1 2 0 . 9 6 , 1 1 7 . 6 9 , 9 7 . 8 0 , 8 9 . 5 7 , 8 9 . 3 2 , 5 7 . 9 2 , 5 5 . 2 0 , 5 3 . 1 6 , 4 6 . 1 9 , 2 2 . 5 0 , 2 1 . 3 3 .

20

【 0 3 2 2 】

例 8 2 : 3 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - 4 -
 メチル - N - (4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオ
 ロメチル) フェニル) ベンズアミド (H S N 3 8 0)
 【 化 1 6 0 】



30

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 7 3 (s , 1 H) , 8 . 9 3 (s , 1 H) , 8 . 4 0 (d , $J = 2 . 0$ H z , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 9 6 (d , $J = 8 . 6$ H z , 1 H) , 7 . 8 9 (q , $J = 1 . 3$, 0 . 7 H z , 2 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (d , $J = 8 . 1$ H z , 1 H) , 7 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 2 8 (d d , $J = 8 . 6$, 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (d , $J = 2 2 . 1$ H z , 1 H) , 6 . 7 9 (s , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (1 2 6 M H z , D M S O) 1 6 5 . 8 2 , 1 6 2 . 7 6 , 1 5 8 . 5 7 , 1 5 3 . 2 6 , 1 5 1 . 2 9 , 1 4 3 . 6 6 , 1 4 1 . 7 4 , 1 3 8 . 7 5 , 1 3 8 . 4 3 , 1 3 7 . 4 1 , 1 3 2 . 4 6 , 1 3 1 . 6 6 , 1 3 1 . 5 0 , 1 3 1 . 2 0 , 1 3 0 . 3 4 , 1 2 8 . 0 7 , 1 2 5 . 1 9 , 1 2 3 . 5 9 , 1 2 3 . 5 1

40

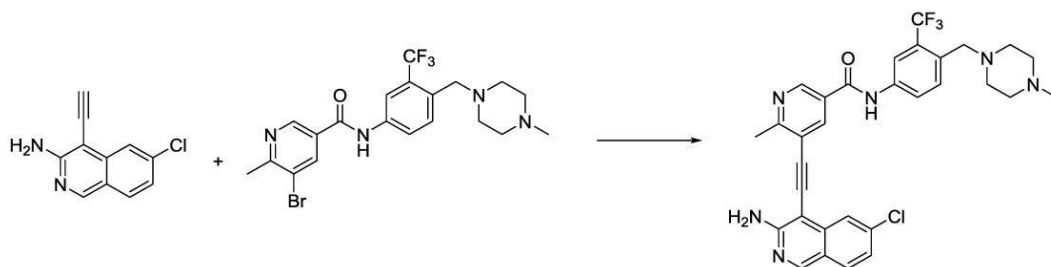
50

, 121.32, 120.68, 115.35, 114.71, 112.14, 108.27, 103.70, 98.06, 88.71, 21.31, 14.07.

【0323】

例83：5-((3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-6-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ニコチンアミド(HSN387)

【化161】



10

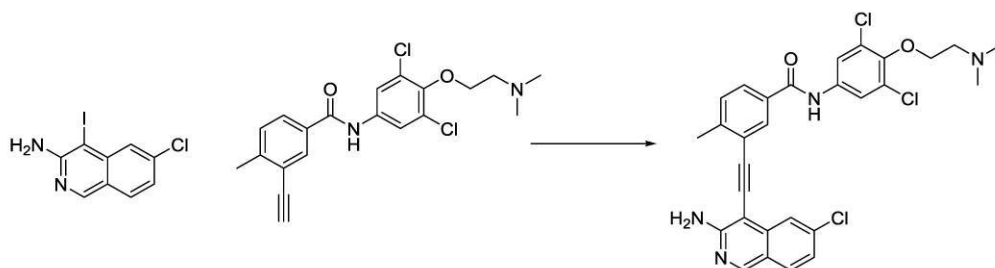
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.71 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.38 (s, 8H), 2.17 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 164.32, 162.10, 158.88, 153.71, 147.25, 138.80, 138.65, 138.39, 137.55, 132.83, 131.81, 131.70, 128.17, 127.81, 125.85, 123.97, 123.55, 121.28, 120.62, 119.14, 117.69, 96.27, 90.91, 88.11, 57.88, 55.13, 53.06, 46.07, 24.37.

20

【0324】

例84：3-((3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-N-(3,5-ジクロロ-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-4-メチルベンズアミド(HSN391)

【化162】



40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.47 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.52, 158.57, 153.24, 147.01, 146.90, 143.45, 138.75, 137.40, 136.77, 132.60, 131.66, 131.46, 130.27, 128.63, 128.50, 128.02, 123.52, 121.33, 1

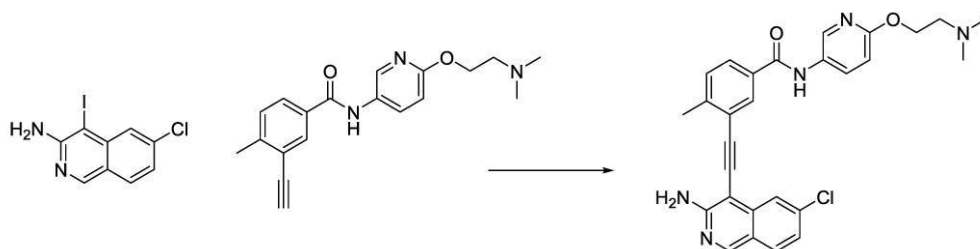
50

20.70, 113.72, 98.09, 88.73, 72.09, 58.71, 45.95, 21.29.

【0325】

例85：3-((3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-N-(6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-イル)-4-メチルベンズアミド(HSN392)

【化163】



10

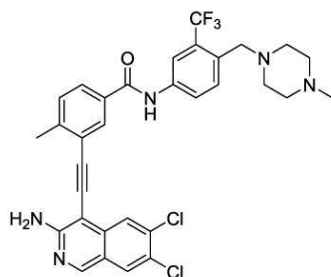
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.32 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.30 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.24, 159.98, 158.55, 153.20, 143.06, 139.32, 138.75, 137.39, 133.09, 132.85, 131.66, 131.42, 130.36, 130.18, 127.96, 123.50, 121.34, 120.68, 110.71, 98.21, 88.80, 88.55, 63.90, 58.13, 45.98, 21.27.

20

【0326】

例86：3-((3-アミノ-6,7-ジクロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(HSN393)

【化164】



40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 8H), 2.15 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.55, 158.60, 152.47, 143.36, 138.68, 137.06, 135.39, 132.84, 132.50, 131.7

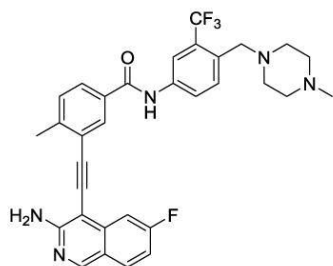
50

2, 131.59, 130.67, 130.21, 128.14, 127.75, 124.96, 124.01, 123.94, 123.34, 121.29, 117.68, 98.38, 88.45, 88.16, 57.91, 55.17, 53.11, 46.13, 21.27.

【0327】

例87: 3 - ((3 - アミノ - 6 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (HSN394)

【化165】

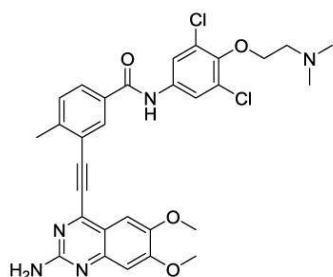


^1H NMR (500 MHz, メタノール - d_4) 8.93 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 ~ 8.02 (m, 2H), 7.95 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 10.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.56 (s, 8H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 165.94, 163.90, 157.90, 152.39, 143.40, 139.79, 138.30, 132.68, 132.55, 132.45, 132.37, 131.40, 130.88, 129.95, 127.77, 123.71, 123.45, 117.68, 113.24, 113.04, 109.71, 106.14, 105.96, 98.05, 88.03, 57.65, 54.78, 52.42, 44.91, 20.48.

【0328】

例87: 3 - ((2 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキノザリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (HSN400)

【化166】



^1H NMR (500 MHz, DMSO - d_6) 10.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H), 2.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.24 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 164.81, 160.60, 156.82, 150.85, 149.47, 147.46, 147.0

10

20

30

40

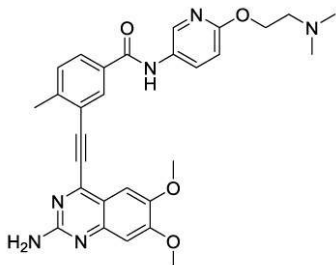
50

6, 145.21, 136.68, 132.59, 132.09, 130.80, 130.00, 128.50, 121.33, 120.74, 115.04, 104.91, 103.95, 93.22, 90.54, 71.98, 58.65, 56.41, 55.95, 45.88, 21.10.

【0329】

例88：3-((2-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)エチニル)-N-(6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-イル)-4-メチルベンズアミド(HSN401)

【化167】

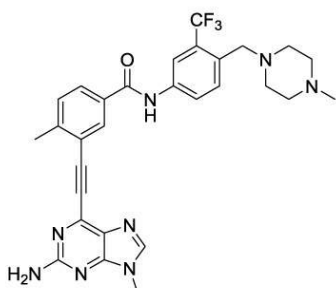


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.37 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.31 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.20 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 164.54, 160.61, 160.02, 156.82, 150.84, 149.52, 147.46, 144.83, 139.33, 133.08, 132.86, 132.03, 130.73, 130.29, 129.97, 121.24, 115.04, 110.71, 104.92, 103.96, 93.38, 90.46, 63.86, 58.09, 56.41, 55.96, 45.94, 21.08.

【0330】

例89：3-((2-アミノ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(HSN403)

【化168】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.73~2.43 (11H), 2.34 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) 165.96, 160.53, 145.12, 140.63, 137.87, 132.48, 132.25, 131.53, 131.14, 129.77, 128.84, 128.53, 127.15,

10

20

30

40

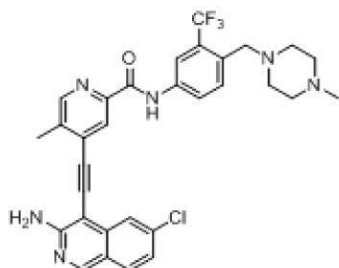
50

1 2 5 . 4 2、1 2 3 . 5 3、1 2 1 . 3 0、1 1 7 . 6 7、1 1 7 . 6 2、9 4 . 1 4
、8 7 . 9 0、5 7 . 4 4、5 4 . 5 2、5 2 . 0 7、4 4 . 3 8、2 8 . 4 0、1 9 .
5 4。

【0331】

例90：4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - 5 -
メチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオ
ロメチル) フェニル) ピコリンアミド (H S N 4 0 4)

【化169】



10

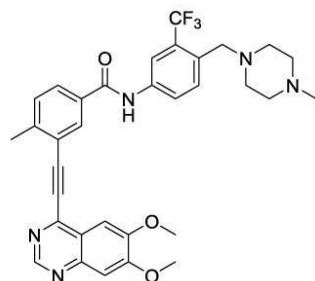
$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (s , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (d d , J = 8 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (s , 2 H) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 2 . 3 8 (s , 8 H) , 2 . 1 6 (s , 3 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (1 2 6 M H z , D M S O) 1 6 3 . 2 7 , 1 5 9 . 2 5 , 1 5 4 . 5 4 , 1 4 9 . 3 8 , 1 4 8 . 1 1 , 1 3 9 . 0 1 , 1 3 8 . 0 2 , 1 3 7 . 7 4 , 1 3 7 . 1 2 , 1 3 2 . 9 4 , 1 3 2 . 7 3 , 1 3 1 . 7 8 , 1 3 1 . 6 0 , 1 2 4 . 3 5 , 1 2 4 . 1 7 , 1 2 3 . 5 7 , 1 2 1 . 2 6 , 1 2 0 . 5 9 , 1 1 7 . 9 9 , 9 6 . 1 8 , 9 4 . 1 3 , 8 7 . 3 2 , 5 7 . 9 0 , 5 5 . 1 7 , 5 3 . 1 1 , 4 6 . 1 2 , 1 8 . 1 9 .

20

【0332】

例91：3 - ((6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) エチニル) - 4 - メチル
- N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチ
ル) フェニル) ベンズアミド (H S N 4 0 5)

【化170】



40

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 5 6 (s , 1 H) , 9 . 0 9 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d d , J = 1 6 . 2 , 8 . 2 H z , 2 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 4 0 (s , 1 H) , 4 . 0 2 (s , 3 H) , 4 . 0 0 (s , 3 H) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 2 . 7 1 (s , 3 H) , 2 . 3 9 (b s , 8 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (1 2 6 M H z , D M S O) 1 6 4 . 8 2 , 1 5 6 . 9 2 , 1 5 3 . 8 7 , 1 5 1 . 6 9 , 1 4 8 . 2 8 , 1 4 7 . 8 1 , 1 4 5 . 2 3 , 1 3 8 . 5 8 , 1 3 2 . 8 6 , 1 3 2 . 6 1 , 1 3 2 . 2 3 , 1 3 1

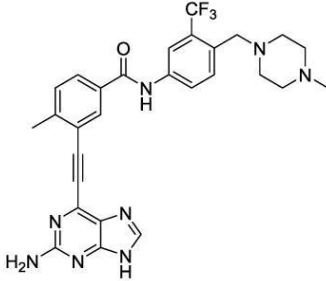
50

. 73 , 130 . 80 , 130 . 29 , 123 . 96 , 121 . 18 , 121 . 07 , 1
17 . 70 , 107 . 19 , 103 . 15 , 95 . 41 , 90 . 31 , 57 . 90 , 56
. 40 , 55 . 16 , 53 . 10 , 46 . 12 , 21 . 12 .

【0333】

例92：3 - ((2 - アミノ - 9 H - プリン - 6 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N
- (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル)
フェニル) ベンズアミド (H S N 4 0 8)

【化171】



10

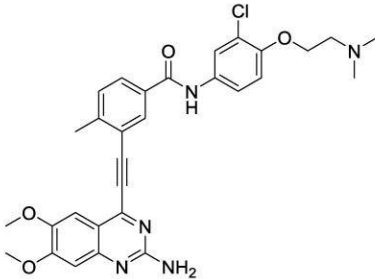
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz , DMSO - d_6) 10 . 58 (s , 1 H) , 8 . 25 (s , 1 H) , 8 . 21 (d , $J = 2 . 2$ Hz , 1 H) , 8 . 11 (s , 1 H) , 8 . 06 (d , $J = 8 . 5$ Hz , 1 H) , 7 . 98 (dd , $J = 8 . 0$, 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 70 (d , $J = 8 . 5$ Hz , 1 H) , 7 . 55 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 6 . 52 (s , 2 H) , 3 . 56 (s , 2 H) , 2 . 60 (s , 3 H) , 2 . 38 (s , 8 H) , 2 . 17 (s , 3 H) . $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz , DMSO) 164 . 93 , 160 . 92 , 155 . 15 , 145 . 09 , 142 . 20 , 140 . 44 , 138 . 62 , 132 . 73 , 132 . 55 , 131 . 71 , 131 . 57 , 130 . 64 , 129 . 74 , 128 . 07 , 127 . 74 , 125 . 89 , 124 . 01 , 121 . 53 , 117 . 74 , 92 . 44 , 90 . 21 , 57 . 88 , 55 . 12 , 53 . 03 , 46 . 04 , 20 . 84 .

20

【0334】

例93：3 - ((2 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) エチニル)
- N - (3 - クロロ - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - 4 - メチル
ベンズアミド (H S N 4 0 9)

【化172】



40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz , DMSO - d_6) 10 . 32 (s , 1 H) , 8 . 29 (d , $J = 2 . 0$ Hz , 1 H) , 7 . 98 (dd , $J = 8 . 0$, 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 94 (d , $J = 2 . 5$ Hz , 1 H) , 7 . 66 (dd , $J = 9 . 0$, 2 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 56 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 34 (s , 1 H) , 7 . 17 (d , $J = 9 . 0$ Hz , 1 H) , 6 . 88 (s , 1 H) , 6 . 59 (s , 2 H) , 4 . 12 (t , $J = 5 . 7$ Hz , 2 H) , 3 . 90 (s , 3 H) , 3 . 89 (s , 3 H) , 2 . 67 (s , 5 H) , 2 . 25 (s , 6 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz , DMSO) 164 . 36 , 160 . 60 , 156 . 81 , 150 . 83 , 150 . 60 , 149 . 52 , 14

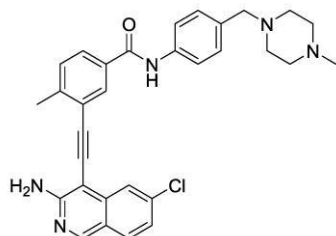
50

7.45, 144.77, 133.25, 133.06, 132.02, 130.69, 129.94, 122.36, 121.30, 121.22, 120.59, 115.04, 114.40, 104.91, 103.96, 93.40, 90.44, 67.84, 57.93, 56.40, 55.95, 46.10, 21.07.

【0335】

例93：3 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル)エチニル) - 4 - メチル - N - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ベンズアミド (HSN415)

【化173】



10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 10.26 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (bs, 8H), 2.23 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 165.21, 158.53, 153.18, 142.89, 138.75, 138.46, 137.38, 133.34, 131.66, 131.44, 130.12, 129.62, 128.01, 123.50, 123.37, 121.34, 120.68, 120.63, 98.27, 88.83, 88.49, 61.93, 54.85, 52.42, 45.44, 21.25.

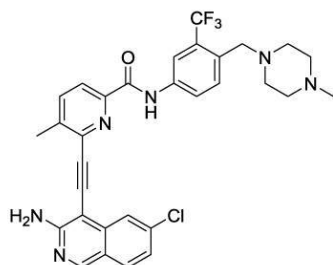
20

【0336】

例94：6 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル)エチニル) - 5 - メチル - N - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピコリンアミド (HSN416)

30

【化174】



40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 10.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (s, 8H), 2.16 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 163.02, 159.17, 154.17, 148.08, 141.92, 139.53, 139.39, 138.90, 137.89, 137.71, 132.82, 131.75, 131.67, 124.16, 123.76, 121.94

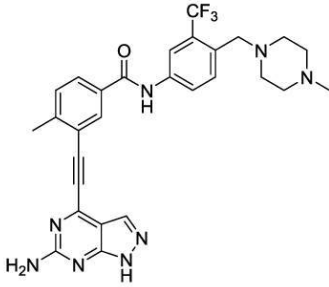
50

, 121.42, 120.71, 117.96, 97.81, 88.52, 87.59, 57.90, 55.13, 53.07, 46.07, 19.94.

【0337】

例95：3-((6-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル))-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(HSN422)

【化175】



10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.55 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 8H), 2.15 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 164.93, 162.69, 157.33, 145.26, 138.57, 133.48, 132.88, 132.64, 132.14, 131.73, 130.69, 130.15, 125.89, 124.00, 120.96, 109.69, 108.67, 92.11, 90.25, 57.92, 55.19, 53.15, 46.17, 20.90.

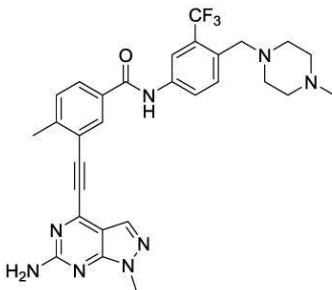
20

【0338】

例96：3-((6-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル))-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(HSN423)

30

【化176】



40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.57 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 8H), 2.20 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 164.92, 162.68, 155.49, 145.39, 145.30, 138.61, 132.87, 132.58, 132.23, 131.74, 130.69, 130.21, 127.76, 125.88, 124.0

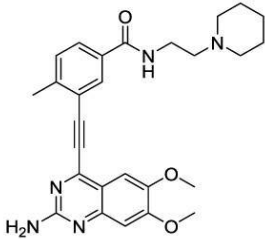
50

0, 120.86, 117.74, 109.03, 92.39, 90.05, 57.83, 55.00, 52.83, 45.83, 33.58, 20.90.

【0339】

例97: 3 - ((2 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキノゾリン - 4 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド (HSN432)

【化177】



10

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) 8.79 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 10.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.25 (bs, 2H), 3.61 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.18 ~ 3.03 (m, 8H), 2.81 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 166.75, 156.68, 151.74, 143.25, 132.13, 131.61, 131.53, 130.30, 130.06, 126.71, 123.56, 120.38, 114.22, 114.01, 107.15, 106.96, 98.35, 87.81, 55.53, 50.81, 37.01, 29.71, 21.30.

20

【0340】

例98: 3 - ((2 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシキノゾリン - 4 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド (HSN433)

30

^1H NMR (500 MHz, DMSO - d_6) 8.50 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.36 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (bs, 4H), 1.47 (p, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.36 (bs, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 165.27, 160.60, 156.79, 150.80, 149.57, 147.43, 144.10, 133.07, 131.65, 130.54, 129.48, 121.07, 115.01, 104.91, 103.96, 93.56, 90.21, 58.14, 56.40, 55.93, 54.57, 37.52, 26.07, 24.52, 20.97.

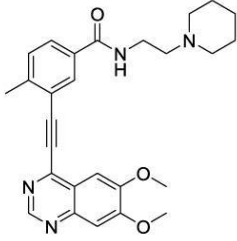
40

【0341】

例99: 3 - ((6, 7 - ジメトキシキノゾリン - 4 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド (HSN434)

50

【化178】

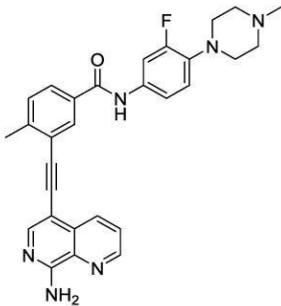


^1H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) 9.14 (s、1H)、8.16 (d、 $J = 1.9$ Hz、1H)、7.81 (dd、 $J = 8.0$ 、 1.9 Hz、1H)、7.57 (s、1H)、7.38 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.33 (s、1H)、7.25 (s、1H)、4.08 (s、3H)、4.08 (s、3H)、3.59 (q、 $J = 5.4$ Hz、2H)、2.70 (s、3H)、2.65 (t、 $J = 5.9$ Hz、2H)、2.54 (s、4H)、1.67 ~ 1.63 (m、4H)、1.48 (bs、2H) ; ^{13}C NMR (126 MHz、 CDCl_3) 166.27、156.49、153.78、151.27、148.58、148.39、144.26、132.64、131.68、130.08、128.56、121.63、121.53、106.82、103.20、95.62、89.89、57.22、56.58、56.37、54.35、36.31、25.54、24.04、21.09。

【0342】

例100 : 3 - ((8 - アミノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) エチニル) - N - (3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (HSN 4 4 5)

【化179】

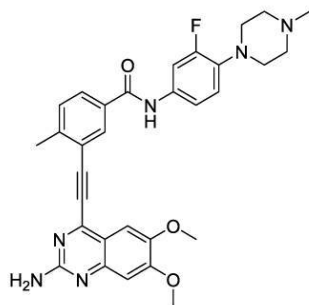


^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 10.29 (s、1H)、8.88 (dd、 $J = 4.2$ 、 1.6 Hz、1H)、8.46 (dd、 $J = 8.4$ 、 1.6 Hz、1H)、8.24 (s、1H)、8.16 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、7.88 - 7.82 (m、2H)、7.69 (dd、 $J = 15.1$ 、 2.4 Hz、1H)、7.52 (s、2H)、7.50 - 7.45 (m、2H)、7.06 - 6.99 (m、1H)、2.98 (s、4H)、2.59 (s、3H)、2.48 (s、4H、DMSOピークと重なる)、2.23 (s、3H) ; ^{13}C NMR (126 MHz、DMSO) 164.82、158.56、153.76、149.71、148.18、143.13、136.19、134.41、133.14、132.97、132.53、131.37、130.69、130.28、127.94、127.07、123.37、119.55、116.79、109.07、102.13、91.80、90.46、55.12、50.58、46.15、21.17。

【0343】

例101 : 3 - ((2 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) エチニル) - N - (3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (HSN 4 4 6)

【化180】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.34 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 15.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.97 (s, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 2.21 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 164.36, 160.61, 156.81, 153.74, 150.83, 149.52, 147.46, 144.75, 136.25, 133.13, 132.01, 130.70, 129.97, 121.20, 119.57, 116.74, 115.04, 109.03, 108.82, 104.92, 103.97, 93.41, 90.43, 56.41, 55.96, 55.18, 50.66, 46.26, 21.07.

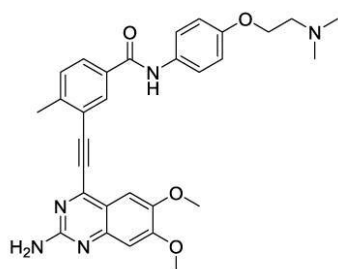
10

20

【0344】

例102: 3 - ((2-アミノ-6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イル)エチニル) - N - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (HSN447)

【化181】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.21 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.20 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) 164.16, 160.61, 156.81, 155.32, 150.83, 149.56, 147.45, 144.50, 133.44, 132.55, 132.00, 130.64, 129.92, 122.38, 121.15, 115.04, 114.84, 104.92, 103.98, 93.52, 90.37, 66.42, 58.22, 56.41, 55.96, 46.06, 21.04.

30

40

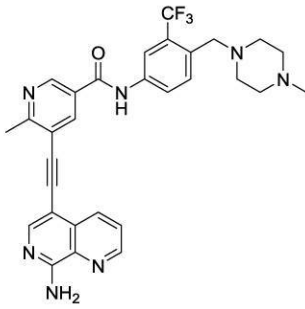
【0345】

例103: 5 - ((8-アミノ-1,7-ナフチリジン-5-イル)エチニル) - 6 - メチル - N - (4 - ((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル) - 3 - (トリフルオ

50

ロメチル)フェニル)ニコチンアミド(HSN459)

【化182】



10

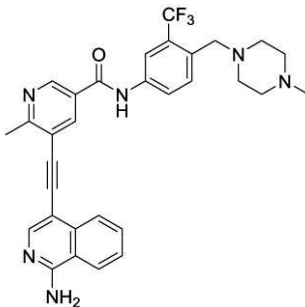
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.68 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.39 (s, 8H), 2.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 164.07, 162.31, 158.81, 149.79, 148.63, 147.41, 138.39, 137.88, 133.13, 132.79, 132.48, 131.80, 131.35, 127.97, 127.14, 124.00, 118.93, 117.74, 101.58, 92.83, 90.00, 57.84, 55.05, 52.93, 45.94, 24.30.

20

【0346】

例104: 5-((1-アミノイソキノリン-4-イル)エチニル)-6-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ニコチンアミド(HSN461)

【化183】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.66 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.37 (s, 8H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 164.08, 162.21, 158.42, 148.15, 147.27, 138.36, 137.64, 136.33, 132.87, 131.78, 131.71, 127.95, 126.86, 125.03, 124.74, 124.00, 119.15, 117.74, 116.71, 102.62, 94.26, 89.98, 57.91, 55.20, 53.18, 46.21, 24.30.

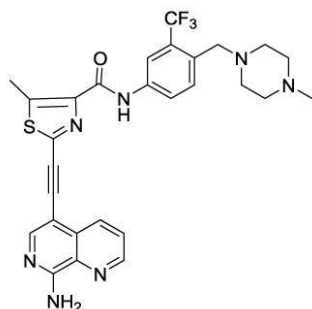
40

50

【0347】

例105：2-((8-アミノ-1,7-ナフチリジン-5-イル)エチニル)-5-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド(HSN482)

【化184】



10

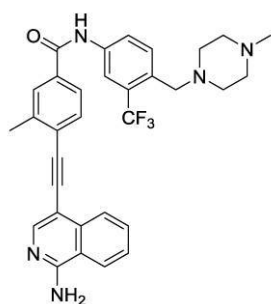
^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.85 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.54 (s, 8H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 160.63, 158.73, 149.46, 147.71, 143.98, 143.00, 137.35, 132.56, 132.43, 131.13, 128.57, 126.49, 123.10, 117.26, 101.20, 90.03, 85.49, 57.45, 54.54, 52.12, 44.43, 11.54.

20

【0348】

例106：4-((1-アミノイソキノリン-4-イル)エチニル)-3-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(HSN485)

【化185】



30

^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) 8.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 21.9$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 8H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 166.84, 157.63, 145.29, 139.48, 137.88, 136.44, 133.42, 132.59, 131.24, 131.15, 131.10, 128.31, 127.22, 126.52, 124.78, 124.69, 123.78, 123.57, 117.71, 116.91, 104.82, 92.18, 91.36, 57.51, 54.59, 52.29, 44.58, 19.87.

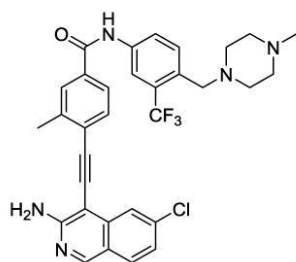
40

【0349】

50

例 107 : 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - 3 -
 - メチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフル
 オロメチル) フェニル) ベンズアミド (H S N 4 8 6)

【化 1 8 6】



10

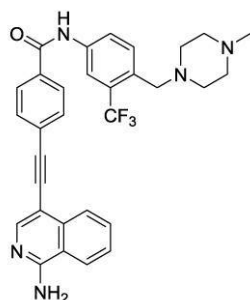
^1H NMR (500 MHz、メタノール - d_4) 8.79 (s、1 H)、8.14 (s、
 1 H)、7.95 (m、2 H)、7.90 (s、1 H)、7.85 (d、 $J = 8.7$ Hz、1 H)、7.81 (dd、 $J = 8.0$ 、 1.8 Hz、1 H)、7.76 (m、2 H)、
 7.25 (dd、 $J = 8.7$ 、 2.0 Hz、1 H)、3.67 (s、2 H)、2.69 (s、3 H)、2.61 (bs、8 H)、2.40 (s、3 H) ; ^{13}C NMR (126
 MHz、MeOD) 166.72、157.47、151.95、139.46、138.68、138.09、137.94、133.86、132.42、131.49、
 131.19、130.41、128.39、126.61、124.88、123.71、123.59、121.38、120.85、117.78、98.24、90.49、
 88.94、57.39、54.44、51.86、44.17、20.04。

20

【 0 3 5 0】

例 108 : 4 - ((1 - アミノイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - (4 - ((4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベ
 ンズアミド (H S N 4 8 9)

【化 1 8 7】



30

^1H NMR (500 MHz、メタノール - d_4) 8.18 (t、 $J = 9.3$ Hz、2 H)、8.13 (d、 $J = 2.3$ Hz、1 H)、8.08 (s、1 H)、7.98 (d、 $J = 8.6$ Hz、2 H)、
 7.94 (dd、 $J = 8.4$ 、 2.3 Hz、1 H)、7.81 (ddd、 $J = 8.2$ 、 6.9 、 1.2 Hz、1 H)、7.76 (d、 $J = 8.5$ Hz、1 H)、
 7.71 (d、 $J = 8.6$ Hz、2 H)、7.60 (ddd、 $J = 8.3$ 、 7.0 、 1.3 Hz、1 H)、3.65 (s、2 H)、2.52 (s、8 H)、2.30 (s、3 H) ; ^{13}C NMR (126 MHz、MeOD) 166.67、157.66、145.36、
 137.86、136.51、133.47、132.65、131.18、131.12、130.88、128.83、127.54、126.53、124.72、123.75、123.61、117.76、116.90、104.56、92.42、
 88.07、57.50、54.58、52.27、44.56。

40

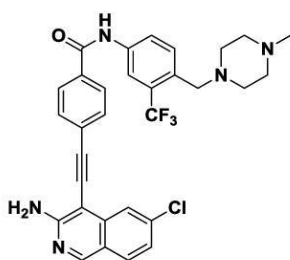
【 0 3 5 1】

例 109 : 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N -
 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル)

50

フェニル) ベンズアミド (H S N 4 9 0)

【化 1 8 8】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.56 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.38 (s, 8H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 165.49, 158.82, 153.50, 138.78, 138.64, 137.48, 133.93, 132.55, 131.71, 131.61, 128.35, 126.85, 124.05, 123.56, 121.34, 120.62, 117.77, 99.50, 88.25, 86.55, 57.88, 55.11, 53.02, 46.03.

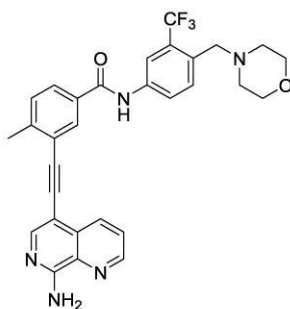
10

20

【0352】

例 110 : 3 - ((8 - アミノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (4 - (モルホリノメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (H S N 5 1 4)

【化 1 8 9】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.53 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 165.33, 158.56, 149.71, 148.19, 143.43, 138.75, 133.12, 132.67, 132.52, 132.00, 131.83, 131.35, 130.78, 130.34, 128.04, 127.84, 127.06, 125.88, 123.94, 123.42, 117.74, 102.10, 91.74, 90.53, 66.69, 58.33, 53.76, 21.19.

30

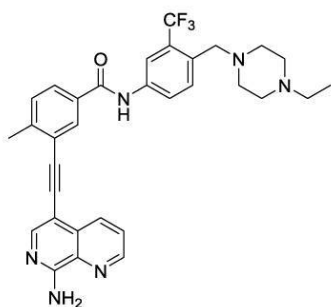
40

【0353】

例 111 : 3 - ((8 - アミノ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) エチニル) - N - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (H S N 5 1 5)

50

【化190】

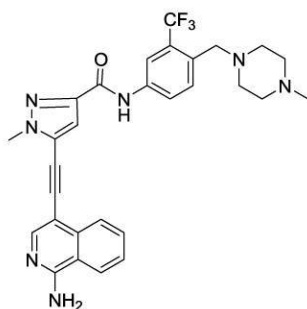


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.52 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 4.0, 2.1$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 12.6, 8.1, 3.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 - 2.23 (bs, 10H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 165.32, 158.57, 149.71, 148.19, 143.42, 138.65, 133.12, 132.69, 132.52, 131.67, 131.36, 130.79, 130.34, 128.03, 127.71, 127.07, 123.98, 123.72, 123.42, 117.73, 102.10, 91.74, 90.53, 57.93, 53.27, 52.82, 52.03, 21.19, 12.45.

【0354】

例112: 5 - ((1-アミノイソキノリン-4-イル)エチニル) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (HSN516)

【化191】



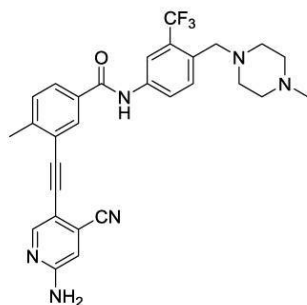
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.50 (s, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.39 (bs, 8H), 2.19 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) 160.11, 158.62, 148.44, 145.71, 138.34, 136.18, 132.29, 131.82, 131.59, 128.01, 126.93, 125.04, 124.68, 123.96, 117.70, 116.61, 110.76, 101.63, 95.36, 80.85, 57.85, 55.06, 52.93, 45.94, 38.36.

【0355】

例113: 3 - ((6 - アミノ - 4 - シアノピリジン - 3 - イル)エチニル) - 4 - メ

チル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロ
メチル) フェニル) ベンズアミド (H S N 5 1 7)

【化 1 9 2】



^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 5 3 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , $J = 0 . 7$ H z , 1 H) , 8 . 1 9 (d , $J = 2 . 3$ H z , 1 H) , 8 . 0 9 (d , $J = 2 . 0$ H z , 1 H) , 8 . 0 4 (d d , $J = 8 . 5$, 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (d d , $J = 8 . 0$, 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (d , $J = 8 . 5$ H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d , $J = 8 . 1$ H z , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 2 H) , 6 . 8 4 (d , $J = 0 . 8$ H z , 1 H) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 2 . 5 4 (s , 3 H) , 2 . 3 8 (s , 8 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) ; ^{13}C NMR (1 2 6 M H z , D M S O) 1 6 5 . 1 8 , 1 5 9 . 5 1 , 1 5 3 . 1 3 , 1 4 3 . 9 4 , 1 3 8 . 6 3 , 1 3 2 . 7 0 , 1 3 2 . 4 9 , 1 3 1 . 7 1 , 1 3 0 . 8 3 , 1 3 0 . 4 3 , 1 2 8 . 5 4 , 1 2 7 . 7 4 , 1 2 3 . 9 8 , 1 2 2 . 5 2 , 1 2 2 . 2 9 , 1 1 7 . 6 9 , 1 1 6 . 6 4 , 1 1 1 . 0 1 , 1 0 6 . 7 4 , 9 2 . 1 0 , 8 9 . 3 7 , 5 7 . 8 6 , 5 5 . 0 9 , 5 2 . 9 9 , 4 6 . 0 0 , 2 0 . 9 3 .

【 0 3 5 6】

例 1 1 4 : 表 4 における化合物を調製するための一般的手順

6 - クロロイソキノリン - 3 - アミン (3 . 2 m m o l) を N - ヨードスクシンイミド (6 7 5 m g) によってヨウ素化し、フラッシュカラムによって精製した (生成物 1) 。 4 - エチニルベンズアルデヒド (1 当量) を t e r t - ブチルアルコールに溶解し、対応するジアミン (1 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。 1 . 1 当量のヨウ素および 3 当量の炭酸カリウムを加え、混合物を一晩還流した。粗生成物をカラム精製に供した (生成物 2) 。 純粋な生成物 1 (5 0 m g) 、 1 0 m o l % のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド、 1 0 m o l % のトリフェニルホスフィンを加え、窒素パージを 3 回行い、その後、無水 DMF (5 m L) を加えた。反応混合物を 4 5 ° でさらに 5 分間攪拌し、その後、対応する純粋な生成物 2 (1 . 1 当量) を、シリンジを介して 1 m l の無水 DMF に 2 分間で加えた。続いて D I P E A (2 m L) を加え、一晩攪拌した。粗生成物をカラム精製に供した。

【 0 3 5 7】

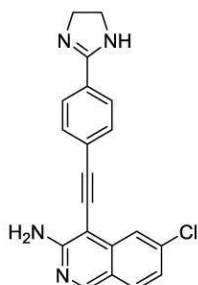
例 1 1 5 : H S M 1 8 5 9 のための合成手順

上記と同じ手順に従って、6 - クロロイソキノリン - 3 - アミン (3 . 2 m m o l) を N - ヨードスクシンイミド (6 7 5 m g) によってヨウ素化し、フラッシュカラムによって精製した。ヨード化合物 (1 当量) 、 P d (P P h $_3$) $_4$ (2 0 m o l %) および炭酸セシウム (1 当量) の 1 , 4 - ジオキサン / 水 (1 m L) における溶液を、アルゴンガスのスチームを使用して脱酸素した。4 - ビニルベンズニトリル (0 . 4 9 m m o l 、 1 . 5 当量) の DMF (3 m L) における脱酸素化溶液を 1 5 分の期間にわたってゆっくり前記溶液に加え、反応温度を 7 0 ° に上げ、 1 2 時間攪拌した。反応を、水 (5 m L) を室温で加えることによって停止させ、反応液をフラッシュカラム精製に供した。精製後、精製物を 2 m L の無水エタノールに溶解し、 1 m L のヒドロキシルアミン溶液を加え、 6 時間にわたって還流した。T L C により、出発物質の完全な消費が示された後で、エタノールを真空中で除き、純粋な生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって得た。

【0358】

例116：6-クロロ-4-((4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イソキノリン-3-アミン(HSM1651)

【化193】



HSM1651

10

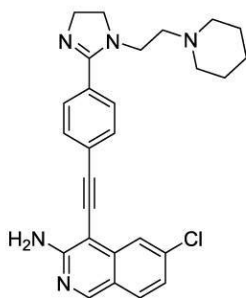
記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.92 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 5H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 3.68 (s, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) 163.73, 158.70, 153.30, 138.73, 137.42, 131.64, 131.56, 129.45, 127.78, 125.60, 123.52, 121.33, 120.61, 99.69, 88.45, 85.91, 49.51; HRMS (ESI $^+$) [M+H]: 計算値(C $_{20}$ H $_{16}$ ClN $_4$): 347.1063、実測値: 347.1057。

20

【0359】

例117：6-クロロ-4-((4-(1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イソキノリン-3-アミン

【化194】



HSM1721

30

記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.93 (s, 1H), 7.99 - 7.78 (m, 6H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.38 (dd, $J = 24.1, 22.3$ Hz, 6H), 1.55 - 1.47 (m, 4H), 1.39 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) 206.36, 166.05, 158.59, 157.55, 153.58, 138.92, 137.12, 133.90, 131.37, 128.40, 126.15, 123.15, 121.23, 120.71, 99.32, 88.09, 86.12, 72.35, 67.21, 60.93, 54.76, 45.46, 32.08, 26.11, 23.84; HRMS (ESI $^+$) [M+H]: 計算値(C $_{27}$ H $_{29}$ ClN $_5$): 458.2111、実測値: 458.2110。

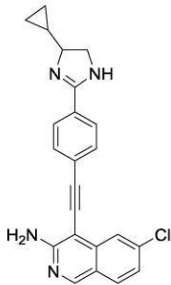
40

50

【0360】

例118：6-クロロ-4-((4-(4-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イソキノリン-3-アミン

【化195】



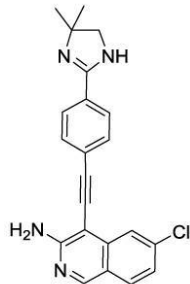
HSM1703

記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.83 (s, 1H), 7.88 (ddd, $J = 62.4, 45.2, 5.0$ Hz, 6H), 7.29 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 18.2, 7.9$ Hz, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 1H), 0.66 - 0.29 (m, 4H). HRMS (ESI⁺) [M+H]: 計算値 (C₂₃H₂₀ClN₄): 387.1376、実測値: 387.1。

【0361】

例119：6-クロロ-4-((4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イソキノリン-3-アミン

【化196】



HSM1743

記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.75 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 162.62, 157.51, 151.80, 138.75, 138.02, 131.01, 130.32, 129.49, 127.18, 125.73, 123.67, 121.34, 120.78, 99.38, 90.34, 84.27, 62.77, 61.61, 27.34; HRMS (ESI⁺) [M+H]: 計算値 (C₂₂H₂₀ClN₄): 350.1376、実測値: 375.1368。

【0362】

例120：4-((4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン

10

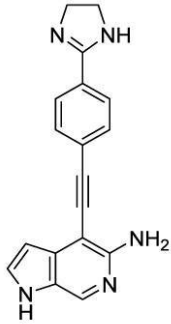
20

30

40

50

【化 1 9 7】



HSM1781

10

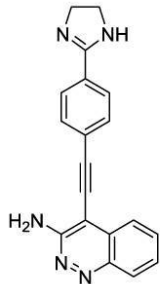
記載された一般の手順 I V に従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H), 3.96 (s, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) 165.52, 153.08, 143.40, 136.88, 133.96, 132.14, 131.63, 131.27, 128.33, 128.20, 127.85, 99.54, 96.35, 87.85, 41.16; HRMS (ESI⁺) [M+H]: 計算値 (C₁₈H₁₆N₅): 302.1406、実測値: 302.1399.

20

【0363】

例 121: 4 - ((4 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) エチニル) シンノリン - 3 - アミン

【化 1 9 8】



HSM1796

30

記載された一般の手順 I V に従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 3H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 17.1$ Hz, 3H), 3.62 (s, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) 163.46, 157.83, 145.17, 132.88, 132.59, 132.25, 131.49, 130.35, 127.69, 127.32, 126.36, 125.17, 124.06, 123.77, 103.13, 94.50, 83.62, 41.23; HRMS (ESI⁺) [M+H]: 計算値 (C₁₉H₁₆N₅): 314.1406、実測値: 314.1396。

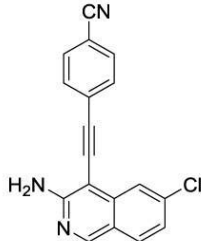
40

【0364】

例 122: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) ベンゾニトリル

50

【化 1 9 9】



HSM1611

10

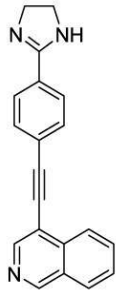
記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.91 (s, 1H), 7.91 (ddd, $J = 12.4, 9.9, 5.0$ Hz, 6H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) 159.04, 153.96, 138.83, 137.63, 132.78, 132.41, 131.61, 128.36, 123.61, 121.33, 120.58, 119.18, 110.60, 98.86, 88.51, 87.73; HRMS (ESI $^+$) [M+H]: 計算値 (C $_{18}$ H $_{11}$ ClN $_3$): 304.0642、実測値: 304.1411。

【0365】

例123: 4-((4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イソキノリン

20

【化 2 0 0】



HSM1813

30

記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 19.4, 7.8$ Hz, 3H), 7.81 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 3H), 3.65 (s, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) 163.43, 153.15, 146.66, 134.95, 132.48, 131.96, 131.31, 128.96, 128.85, 127.93, 127.85, 124.84, 124.02, 115.01, 96.65, 86.36, 50.06. HRMS (ESI $^+$) [M+H]: 計算値 (C $_{20}$ H $_{16}$ N $_3$): 298.1344、実測値: 298.1341。

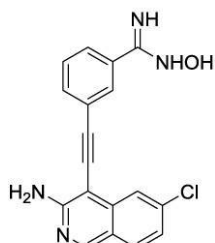
40

【0366】

例124: 3-((3-アミノ-6-クロロイソキノリン-4-イル)エチニル)-N-ヒドロキシベンズイミドアミド

50

【化201】



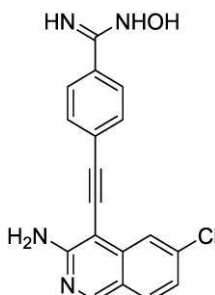
HSM1819

記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.93 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) 158.57, 153.00, 150.66, 138.73, 137.33, 134.15, 132.13, 131.55, 128.89, 128.65, 125.84, 123.48, 123.22, 121.31, 120.63, 99.88, 88.73, 83.91. HRMS (ESI $^+$) [M+H]: 計算値 (C $_{18}$ H $_{14}$ ClN $_4$ O): 337.0856、実測値: 337.0873。

【0367】

例125: 4 - ((3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) エチニル) - N - ヒドロキシベンズイミドアミド

【化202】



HSM1820

記載された一般の手順IVに従って、黄色固体を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.79 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 4H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.90 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) 158.53, 153.00, 150.71, 138.69, 137.32, 133.41, 131.53, 125.81, 123.66, 123.47, 121.35, 120.62, 99.94, 88.76, 84.85. HRMS (ESI $^+$) [M+H]: 計算値 (C $_{18}$ H $_{14}$ ClN $_4$ O): 337.0856、実測値: 337.0865。

【0368】

例126: (E) - 4 - (2 - (3 - アミノ - 6 - クロロイソキノリン - 4 - イル) ビニル) - N - ヒドロキシベンズイミドアミド

10

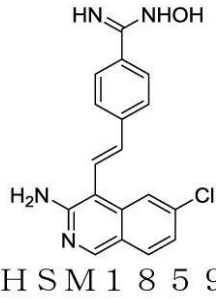
20

30

40

50

【化 2 0 3】



記載された合成手順Vに従って、黄色固体を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 9.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.88 - 8.75 (m, 1H), 7.89 (dt, $J = 17.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 4H), 7.33 (t, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) 154.75, 151.48, 151.00, 138.28, 136.75, 136.24, 134.02, 132.80, 131.32, 126.82, 125.88, 122.80, 122.59, 121.50, 121.20, 104.46, HRMS (ESI $^+$) [M+H]: 計算値 (C $_{18}$ H $_{16}$ ClN $_4$ O): 339.1013、実測値: 339.1010。

【0369】

例127: AML細胞株(MV4-11)に対する活性研究

細胞を接着性系統についてはウエルあたり2000細胞で、懸濁系統についてはウエルあたり4000細胞で96ウエルプレートに加え、インキュベーターに一晩保った。翌日、プレートを、100 μM 、10 μM 、5 μM 、1 μM 、500 nM、100 nM、10 nM、10 pMの最終濃度になるように化合物により処理した。その後、プレートをインキュベーターに72時間保管した。3日目に、細胞をウエルあたり20 μL のCellTiter-Blue細胞生存性アッセイによりアッセイし、4時間インキュベーションした。4時間後、蛍光強度をプレートリーダーで測定した: 励起: 560 / 10、放射: 590 / 10。IC $_{50}$ 分析をGraphPad Prism 7で行った。

10

20

30

40

50

【表 1】

表1: AML細胞株(MV4-11)に対する選択されたIC50

化合物	IC50(対MV4-11)/ μ M
HSM1661	0.016
HSM1611	0.840
HSM1617	0.770
HSM1651	0.008
HSM1688	0.250
HSM1669	0.260
M731	0.036
HSM1674	0.110
HSM1673	0.011
HSM1692	0.450
HSM1693	0.030
HSM1702	0.003
HSM1683	0.003
HSM1684	0.071
HSM1690	3.090
HSM1717	0.050
HSM1721	0.015
HSM1725	0.008
HSN105	0.061
HSN122	0.009
HSN129	0.008
HSN135	0.033
HSN136	0.095
HSN137	0.006
HSD48	0.028

10

20

30

【表 2】

表2: MV4-11 (AML細胞株)に対するIC50

化合物	IC50 (nM)
HSM1683	42.1 \pm 1.3
HSM1693	14.8 \pm 1.4
HSM1702	5.5 \pm 1.3
HSM1662	6.2 \pm 1.3
HSM1673	25.0 \pm 1.4

40

【0370】

例128: インビトロキナーゼアッセイ

Reaction Biology Corporation (www.reactionbiology.com)

50

nbiology.com、Malvern、PA)社のHotSpotアッセイプラットフォームを使用して、キナーゼ/阻害剤の相互作用を正確には以前に記載されるように測定した。キナーゼおよび基質を、20mM HEPES (pH7.5)、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02% Brij35、0.02mg/mL BSA、0.1mM Na₃VO₄、2mM DTT、および1% DMSOを含有する緩衝液において混合した。その後、単一用量の化合物(500nM)をそれぞれの反応混合物に加えた。20分のインキュベーションの後、ATP (Sigma)および[^{-33P}]ATP (Perkin Elmer)を室温でさらに2時間にわたって100μMの最終総濃度に加え、続いて、P81イオン交換セルロースクロマトグラフィー紙(Whatman, Inc.)にスポットした。ろ紙を0.75%のリン酸において洗浄して、取り込まれなかったATPを除いた。ビヒクル(DMSO)含有キナーゼ反応液のパーセント残存キナーゼ活性を、Prism 5 (GraphPad)を使用してそれぞれのキナーゼ/阻害剤対について計算した。500nMの濃度において、HSM1856はBTK(ブルトンチロシンキナーゼ)活性の70%を阻害し、HSN325はRET活性の96%を阻止する。

【0371】

IC₅₀増殖アッセイ - 細胞株および初代細胞を処理前の午後に96ウエルプレートに播種した。およそ18時間後、化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)と、次いで成長培地とにおいて半連続希釈し、細胞に加えた。プレートを72時間インキュベーションし、その後、Alamar Blue (Life Technologies, Carlsbad, CA)を加えた。37°Cでのさらなる4時間のインキュベーションの後、プレートを、Bio-Tek Synergy HTプレートリーダー(Bio-Tek, Winooski, VT)を使用して読み取った。データを、GraphPad Prismソフトウェア(Graphpad, La Jolla, CA)を使用して分析し、グラフ化した。実験結果が表3にまとめられる。

【表3】

表3: 選択された化合物の抗腫瘍活性

化合物	細胞株-MV4-11	細胞株-K562
HSN248	0.225 μM	0.007 μM
HSN178	0.171 μM	1.443 μM
HSN247	0.154 μM	0.025 μM
HSM1702	0.071 μM	5.057 μM
HSN315	0.54 μM	0.203 μM
HSN316	0.759 μM	0.759 μM
HSN317	n/a*	1.483 μM
HSN285	0.722 μM	1.102 μM
HSN286	0.0004 μM	n/a
HSN325	0.135 μM	0.444 μM
HSN334	0.001 μM	0.006 μM
HSN353	0.003 μM	0.005 μM
HSN352	0.003 μM	0.002 μM
HSN356	0.0004 μM	0.002 μM
HSM1795	0.1 μM	n/a
HSM1856	0.025 μM	n/a

*n/a: 決定されず。

10

20

30

40

50

白血病細胞株のMV4-11およびK562に対するIC50（増殖阻害）。HSM1856はまた、MiaPaca-2およびHLY-1を0.4 μMおよび0.08 μMのIC50でそれぞれ阻害した。MiaPaca-2（膵臓細胞株）、HLY-1（リンパ腫細胞株）、MV4-11（AML細胞株）およびK562（CML細胞株）。

【0372】

例129：FLT3、FLT3 ITDおよびFLT3 D835Yの阻害

本発明の化合物はμFLT3阻害剤である（表4は0.5 μMの化合物での酵素阻害率についてである）。HSM1651の1つの詳細な特徴づけでは、FLT3、FLT3 ITDおよびFLT3 D835Yが、40 nM、100 nMおよび56 nMのIC50値でそれぞれ阻害されたことを明らかにされた（図8A）。

10

20

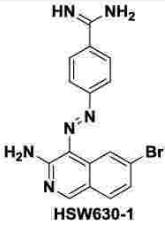
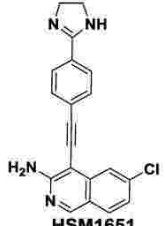
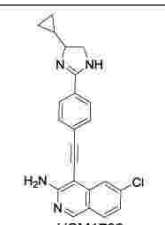
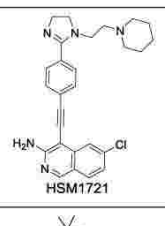
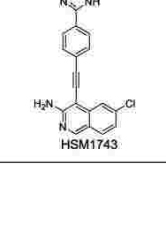
30

40

50

【表 4 - 1】

表4:異なる白血病ガン細胞株に対する本発明の化合物のFLT3阻害プロファイルおよび抗増殖活性。

エントリー	構造	500nMにおける キナーゼFLT3 の%阻害	白血病パネルにおける 抗増殖作用 (μ M) MV4-11 ^a MOLM14 ^b THP-1 ^c K-562 ^d HL60 ^e
1	 HSW630-1	92	0.15 \pm 0.01 ^a 0.15 \pm 0.01 ^b 1.20 \pm 0.20 ^c 3.00 \pm 0.96 ^d
2	 HSM1651	60	0.05 \pm 0.01 ^a 0.11 \pm 0.02 ^b 1.85 \pm 0.92 ^c 1.39 \pm 0.01 ^d 3.05 \pm 0.07 ^e
3	 HSM1703	43	0.30 \pm 0.20 ^a 0.10 \pm 0.02 ^b
4	 HSM1721	51	0.08 \pm 0.02 ^a 0.30 \pm 0.08 ^b
5	 HSM1743	56	0.07 \pm 0.02 ^a 0.30 \pm 0.01 ^b

10

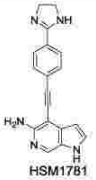
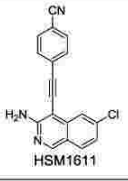
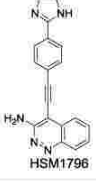
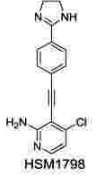
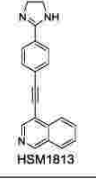
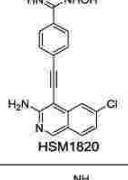
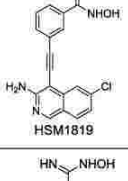
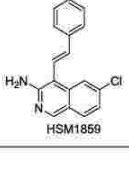
20

30

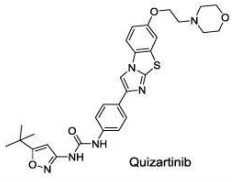
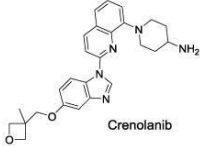
40

50

【表 4 - 2】

6	 HSM1781	1	$> 5^a$ $> 5^b$	
7	 HSM1611	34	$> 5^a$ $> 5^b$	10
8	 HSM1796	6	$> 5^a$ $> 5^b$	
9	 HSM1798	21	$> 5^a$ $> 5^b$	20
10	 HSM1813	36	$> 5^a$ $> 5^b$	
11*	 HSM1820	61	0.04 ± 0.01^a 0.05 ± 0.03^b	30
12*	 HSM1819	54	0.02 ± 0.01^a 0.06 ± 0.01^b	
13*	 HSM1859	41	0.35 ± 1.17^a	40

【表 4 - 3】

14	 Quizartinib	98	0.001 ± 0.001^a 0.001 ± 0.001^b
15	 Crenolanib	99	0.005 ± 0.001^a 0.004 ± 0.001^b

a~e:これらは、試験された細胞株をそれぞれのIC₅₀と相関させる。

*ヒドロキシアミジンはこれらの細胞アッセイにおいてアミジンのプロドラッグとして作用している場合がある。

【0373】

例130: c-Kit酵素およびTrkC酵素の阻害

本発明の化合物はc-Kit酵素およびTrkC酵素を阻害した。表5は、100 μMの放射能標識ATPの存在下における、500 nMの濃度での安定なリンカーを有する化合物によるTrkC/c-Kit活性の%阻害を示す。

【表 5】

表5: Trkc/C-Kit活性の%阻害

エントリー	化合物名	500nMでのTrkCの %阻害	500nMでのc-Kitの %阻害
1	HSW630-1	99%	68%
2	HSM1651	64%	83%
3	HSM1703	49%	60%
4	HSM1721	52%	80%
5	HSM1743	44%	78%
7	HSM1611	16%	63%
8	HSM1796	7%	3%
9	HSM1798	11%	15%
10	HSM1813	17%	39%
11	HSM1820	74%	86%
12	HSM1819	80%	82%
13	HSM1859	42%	62%

【0374】

本発明の化合物はまた、AML細胞株を強力に阻害することができた(表5)。HSM1651により処理された場合のMV4-11のウエスタン分析では、FLT3のリン酸化、ならびに下流側のSTAT5のリン酸化がHSM1651の存在下で低下したことが明らかにされた(図8Bおよび図8C)。少数のアルキン類似体が、かなりの抗増殖特性を有する(HSM1819はIC₅₀値が20 nMであり、この値は、臨床試験に進んだクレノラニブの強さの4分の1にすぎない(IC₅₀ = 5 nM))。アルキン/アルケン

類似体の構造活性相関研究に関して、イソキノリン環に対する修飾がキナーゼ阻害および抗増殖活性の両方に大きく影響したように思われる。アルキン系列について、HSM1813（これはHが3位に存在し、さらにClを6位において欠く）はMV4-11増殖の強力な阻害剤ではなかった（表5、エントリー10）。HSM1651（これはアミノが3位に、Clが6位に存在する）はMV4-11およびMOLM-14の良好な増殖阻害剤であり、これに対して、HSM1781、1798および1796の化合物は、イソキノリン部分がHSM1651とは異なっており、AML細胞株において効果のない抗増殖剤である。アミジン基もまた、抗増殖活性のために重要であると思われる。シアノ類似体HSM1611はMV4-11およびMOLM-14に対して効果がなく、これに対して、HSM1611に由来するヒドロキシアミジン類似体のHSM1819はAML細胞株における非常に強力な抗増殖剤である。ヒドロキシアミジンHSM1819は、FLT3およびFLT3 ITDをインピトロにおいて217 nMおよび240 nMのIC50でそれぞれ阻害する。別のヒドロキシアミジン類似体であるHSM1820は、FLT3およびFLT3 ITDをインピトロにおいて359 nMおよび350 nMのIC50でそれぞれ阻害する。

10

【0375】**例131：抗増殖活性研究**

AML細胞株のMV4-11（FLT3主導型細胞株）と、3つの他の固形腫瘍（MCF7（乳房）、HCT116（結腸）およびHela）とに対する抗増殖活性が調べられている（表6Aおよび表6Bならびに図10）。

20

30

40

50

【表 6 B】

表6B:化合物(1 μ M)の存在下におけるガン細胞株増殖のパーセント阻害

化合物	HSM 1692	HSN 136	HSN 129	HSN 99	HSM 1661	HSM 1688	HSM 161	HSN 189	HSM 1751	HSN 157	HSN 174	HSM 1717	HSN 247	HSN 248	HSN 178	HSN 185	HSN 315	HSN 286
コード	A25	A26	A27	A28	A29	B8	B15	B16	B17	B20	B22	C10	D6	D7	D15	D16	D28	D30
MV-4-11	81	86	99	97	90	74	97	95	91	96	85	82	58	98	98	97	83	99
HCT116	29	38	29	20	0	43	18	7	32	12	28	33	54	76	97	67	66	100
HeLa	0	0	22	6	1	64	70	18	23	33	10	2	100	100	100	99	100	100
MCF-7	22	33	37	42	96	33	91	49	47	21	40	76	100	100	100	100	100	100

10

20

30

40

【 0 3 7 6 】

これらの細胞増殖研究から、MV 4 - 1 1 は、化合物に対する感受性が他の細胞株よりも大きいようであった（表 6 A）。1 μ Mにおいて、化合物のほとんどがMV 4 - 1 1 を有意に阻害することができた。癌細胞の増殖を強力に阻害する一群の化合物を特定するために、より低い濃度の化合物（1 0 0 n M）を使用して、MV 4 - 1 1 に対してスクリーニングした（図 1 0）。これらの実験から、強力なアミド化合物（A 7、A 1 0、A 1 5、A 1 6、A 1 8、A 2 0、B 1 5 および D 3 0）（図 1 0、*** によって示されるような化合物）を選択した。1 0 0 n Mにおいて、これらの選択された化合物は、ミドスタウリン（第 I I I 相臨床試験を最近終えている汎キナーゼ阻害剤）と類似するレベルでMV

50

4 - 1 1 を阻害した (図 1 0) 。典型的には、塩基性アミンを含有するアミドが、水溶性を改善するために化合物ライブラリーには含まれ、しかし、塩基性アミンが化合物の側鎖に存在することもまた、MV 4 - 1 1 増殖を実際に阻害することを促進したようである。例えば、塩基性アミン側鎖を有しなかった化合物である A 1、A 2、A 2 1 および A 2 5 は、MV 4 - 1 1 に対して不活性であり、これに対して、塩基性アミン鎖を含有する他の化合物の多くが MV 4 - 1 1 に対して活性であった。マウス肝臓ミクロソームの存在下における活性化合物の安定性から、D 型置換パターンを有する化合物 (例えば、D 3 0 など) が、他の類似体と比較して、はるかに良好な成績を肝臓ミクロソーム安定性アッセイにおいて示すことが明らかにされた。

【 0 3 7 7 】

例 1 3 2 : MV 4 - 1 1 および MOLM - 1 4 に対する増殖阻害 (IC₅₀)

化合物 D 3 0 は、ポナチニブを含めて多くのキナーゼ阻害剤に見出される 1 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン基を含有する。ポナチニブは、イマチニブ耐性 CML を処置するために使用されるものであり、FLT 3 主導型 AML を阻害することが示されている。残念なことに、ポナチニブは、有害な心臓血管影響を引き起こしており (Gainor, J. F. 他、Oncologist, 20 (8)、8 4 7 ~ 8 4 8 (2 0 1 5))、現在では黒枠警告文とともに、かつ、CML に対する最後の手段の薬物として与えられる (Talbert, D. R. 他、Toxicol. Sci, 1 4 3 (1)、1 4 7 ~ 1 5 5 (2 0 1 5))。2 0 1 4 年に、ポナチニブは、血液凝固および心臓血管有害作用のために米国市場から回収されたため、AML 処置のために (とりわけ高齢患者について) 進めるための理想的な薬物であるとは言えないかもしれない。したがって、D 3 0 のさらなる類似体を、1 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン基を含有する化合物のキナーゼ選択性がイソキノリンコアにおける適切な置換またはイソキノリン異性体の使用により調節され得るであろう場合に調べた。HSN 3 5 2、HSN 3 5 3、HSN 3 3 4、HSN 3 5 6、HSN 2 8 5 および HSN 3 2 5 の化合物 (これらは、3 - アミノイソキノリン、1 - アミノイソキノリン、2 - アミノキノリンおよび 2 - アミノキナゾリンを含有する ; 図 1 1) を菌頭カップリングにより調製した。MV 4 - 1 1 および MOLM - 1 4 (FLT 3 主導型 AML 細胞株) に対するこれらの化合物の増殖阻害 (IC₅₀) を求めた (表 6 B)。

【 0 3 7 8 】

HSN 2 8 6 は、MV - 4 - 1 1 および MOLM - 1 4 について、0 . 5 nM および 0 . 7 nM の IC₅₀ をそれぞれ有した (表 7)。1 - アミノイソキノリン類似体の HSN 3 3 4 および HSN 3 5 6 もまた、MV 4 - 1 1 および MOLM - 1 4 の強力な増殖阻害剤であった。イソキノリン化合物による AML 増殖阻害の程度はミドスタウリンと類似していた (またはそれどころか、ミドスタウリンよりもわずかに良好であった) (表 7)。一般には、良好な相関が、FLT 3 酵素反応の阻害率 (5 0 0 nM の化合物での阻害率として得られる ; Reaction Biology) と、AML 細胞株 (MV 4 - 1 1 および MOLM - 1 4) の増殖の阻害との間に認められた。アミノキノリン化合物の必ずしもすべてが AML 細胞株の増殖の強力な阻害剤ではなかった。例えば、2 - アミノキノリンコアを同様に含有する HSN 2 4 8、HSN 1 7 8、HSN 2 4 7、MXC 1 7 0 2 および HSN 3 1 5 は、AML 増殖または FLT 3 酵素活性の中程度の阻害剤にすぎなかった。しかしながら、1 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン部分 (図 1 1) は FLT 3 阻害の唯一の決定基ではない。2 - アミノキノリン類およびキナゾリン類似体の HSN 2 8 5 および HSN 3 2 5 は両方とも、この部分を含有しており、しかし、これらは FLT 3 の強力な阻害剤でなく、また、MV 4 - 1 1 細胞株または MOLM - 1 4 細胞株に対して活性でなかった。したがって、これらの化合物の効力は、(ポナチニブにおいて見出される) 1 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン部分と、アミノイソキノリン部分との組合せ効果または相乗効果によるものと思われる。

10

20

30

40

50

【表 7】

表7:IC₅₀(増殖)およびFMS様チロセインキナーゼ3阻害活性

化合物	FLT3活性の%阻害 (500nM)	IC ₅₀ (nM)	
		MV4-11	MOLM14
HSN248(D7)	73%	181±6.5	180±7.8
HSN178(D15)	66%	144±2.6	187±5.5
HSN247(D6)	74%	154±7.1	129±8.2
HSM1702(A15)	66%	71±1.1	102±11
HSN315(D28)	32%	549±7.4	523±6.4
HSN285	28%	721±5.8	415±6.9
HSN286(D30)	97%	0.49±0.02	0.72±0.02
HSN325	33%	135±5.87	456±15
HSN334	99%	1.38±0.1	1.61±0.02
HSN353	94%	3.45±0.04	1.97±0.1
HSN352	93%	3.09±0.1	3.01±0.1
HSN356	98%	0.42±0.02	0.62±0.02
ミドスタウリン	98% ^a	18.5±2.5	7.37±0.1

^a-412nMにおける%FLT3阻害。

【0379】

例133：選択性

選択性について試験するために、HSN286を、正常な細胞株(MRC5、肺線維芽細胞株)と同様に、他の様々な癌系統に対して試験した(図12)。Kasumi-1(非FLT3型AML系統)に対して試験したとき、HSN286のIC₅₀が10000nM超であることが明らかにされた。HL60(急性前骨髄球性白血病細胞株)およびTHP1(別のFLT3非主導型AML系統)に対する化合物HSN286のIC₅₀値がそれぞれ、2156nMおよび2315nMであった(すなわち、これらの細胞株に対する活性が、FLT3主導型細胞株のMV4-11またはMOLM-14と比較したとき、1/2000未満であった)。加えて、MRC5に対する化合物HSN286のIC₅₀が1266nMである(MV4-11またはMOLM-14についてのIC₅₀と比較して1/1000未満である)。したがって、HSN286はFLT3主導型白血病について(少なくとも試験された細胞株の中では)選択的であるようである。

【0380】

例134：不活性コンフォーマター(conformer)に対するドッキング

HSN286、HSN334、HSN356およびHSN248の、FLT3の不活性な配座異性体に対するドッキング[25](強力なFLT3阻害剤(キザルチニブ)の結晶構造がFLT3との複合体で解明された;PDB%4xuf)により、これらの化合物がATP結合部位および隣接部位の両方に結合することが明らかにされた(図13)。これらの化合物の結合は一部がキザルチニブ結合部位と重なっており、しかし、いくつかの違いが結合様式において認められる(図14および図15)。

【0381】

例135：FLT3の二次変異体との結合

市販されている、または臨床試験段階にある現在の薬物は、AML白血病細胞を殺すことにおいて比較的成功的であるにもかかわらず、現時点では、TKI処置後に生じる二次変異体(例えば、FLT3(D385V)など)に対処することができない。HSN286、HSN336、HSN334、HSN248およびHSN247の、いくつかのFLT3二次変異体(表8)との結合を調べた。興味深いことに、HSN356はFLT3(D835V)に結合することができ、K_dが19nMであり、これに対して、類似化合物のHSN334はFLT3(D835V)の不良な結合剤であり、K_dが120nMであ

った(表8)。

【表8】

表8: DiscoverX K_d Electサービスにより求められる、FLT3、FLT3-ITDおよびFLT3(D835V)に対するイソキノリン類似体結合についての K_d

	HSN286	HSN356	HSN334	HSN178	HSN248
FLT3	6.5nM	1.3nM	5.1nM	53nM	47nM
FLT3(IDT)	27.6nM	6.7nM	19nM	450nM	330nM
FLT3(D835V)	120nM	19nM	120nM	ND	ND

10

【0382】

例136: Srcファミリーキナーゼの阻害

臨床的成功が見出されているほとんどのキナーゼ阻害剤はこれまでマルチキナーゼ阻害剤である。例えば、ソラフェニブが、腎臓癌、肝細胞癌および放射性ヨウ素耐性甲状腺癌を処置するために使用されており、ソラフェニブもまた、数種のキナーゼ(例えば、RAF、MEK、ERK、VEGFR、PDGFR、FLT3、c-KIT、FGFR-1、DDR2)を阻害する。別のマルチキナーゼ阻害剤であるダサチニブは、CMLおよび $P h^+ A L L$ のための第一選択の処置であり、多数のキナーゼを阻害する。これには、BCR-ABL、YES、EPHA8、c-KIT、SRC、LCK、DDR2、FRK、FYN、ARG、BTK、HCKが含まれる。これらのマルチキナーゼ阻害剤の入り交じった状態にもかかわらず、安全かつ許容可能な用量が癌処置のために見出されている。これらのマルチキナーゼ阻害剤の成功は部分的には、異なるキナーゼ軸の同時阻害に由来し得る。

20

【0383】

さらに、HSN286およびその類似体もまた他の癌関連キナーゼを阻害するかどうかを調べた。FLT3に加えて、Srcファミリーキナーゼ(例えば、BLK、FGR、FYN、HCK、LYN、SRCおよびYESなど)が、非常に重要な役割を白血病において果たすことが示されている。Lopez他は最近、FTL3-ITD陽性AMLにおけるCDK6過剰発現がSrcファミリーキナーゼのHCKを介して達成されることを明らかにした(Lopez, S.他、Oncotarget, 7(23)、51163~51173(2016))。HCKが、ヒト初代白血病幹細胞において、ヒトの正常な造血幹細胞よりも多く発現される。ある研究では、HCKが小分子により標的化されるとき、薬物耐性が軽減されることが示された(Ishikawa, F.他、Sci. Transl. Med., 5(181)、181(2013))。他のプロテインキナーゼ(例えば、SYK、BRAF、p38(p38MAPK)、PDGFR / 、FGFR1、RET、FLT4、Tie2など)もまた、白血病に関連づけられている。すべてのこのデータが、白血病は不均一な疾患であり、そのため、前述の複数のキナーゼ経路を標的とすれば、より良い結果がもたらされ得るであろうというこの分野での共通認識をさらに強化している。したがって、HSN286およびその類似体もまた、非常に重要な役割をAMLにおいて果たすキナーゼを標的としているかどうかを調べた。キナーゼスクリーニングサービスである、Reaction Biologyと、DiscoverXとを使用して、キナーゼ活性の阻害(500nMの化合物の存在下における酵素活性)を特徴づけた。HSN286および類似体により、FLT3およびSrcファミリーのキナーゼが強力に阻害され、しかし、他のキナーゼ(例えば、オーロラA、CDK6またはPIK3Caなど)は阻害されない。(表9)。Srcキナーゼファミリーの阻害は、これらのキナーゼはFLT3の下流にあるので、臨床的に重要であり得るであろう。FLT3変異の場合には、Srcファミリーのキナーゼの阻害により、増殖阻害が依然としてもたらされ得るであろう。

30

40

50

【表 9】

表9: DiscoverX K_d Electサービスにより決定されるK_d (nM)

キナーゼ	HSN286	HSN356
AURKA	>30000	5100
BLK	3.9	1.2
CDK6	28000	ND
CDK9	2300	ND
FAK	5100	4700
FGR	7	7.9
FLT3	7.2	1.3
FYN	28	38
HCK	3.6	2.5
KIT	42	7.2
LYN	11	5.4
PIK3CA	26000	>30000
PIM1	11000	19000
PLK1	>30000	9600
SRC	16	15

10

20

30

【0384】

例137: ミドスタウリンによるFLT3キナーゼ酵素活性の阻害

結合アッセイ(表9)に加えて、ミドスタウリン、HSN286、HSN334およびHSN356によるFLT3キナーゼ酵素活性の阻害についてのIC₅₀値を求めた。これら4つの化合物のすべてがFLT3を低いナノモル濃度の値により阻害することができ、だが、ミドスタウリンおよびHSN356はHSN286およびHSN334よりも良好であった(図16)。ミドスタウリンおよびHSN356は、FLT3と、FLT3ITDとを1桁のIC₅₀値により阻害した。しかしながら、Srcキナーゼの場合、HSN286が最も強力であった(4.5nMのIC₅₀)。HSN356はまた、IC₅₀が14.9nMであるSrcキナーゼの有効な阻害剤である。

40

【0385】

例138: FLT3およびSRCキナーゼのリン酸化

FLT3、SRCキナーゼおよび下流側のエフェクターまたはキナーゼ(例えば、STAT3[44]、STAT5[45]およびp-38[46]など)のリン酸化が化合物によって影響され得るかどうかを明らかにするために、ウエスタンブロット分析を、化合物がFLT3および随伴したシグナル伝達軸を細胞において実際に標的とし得ることを確認するようにFLT3/リン酸化FLT3、STAT5/リン酸化STAT5、STAT3/リン酸化STAT3、同様にまた、SRCキナーゼ/リン酸化SRCおよびp-38/リン酸化p-38についてHSN286により処理されるMV4-11から得られる総タンパク質に対して行った(標的の関与または確認、図17)。インビトロでのキナーゼ

50

阻害データと一致して、FLT3、STAT5、STAT3およびp-38のリン酸化がHSN286によって阻害されることが可能であった(図17)。SRCキナーゼのレベルが時間とともに増大した(48時間の時点での量が6時間および24時間の時点での量よりも多い)。残念ながら、より明確なバンドを得るための繰り返された試みにもかかわらず、リン酸化SRCキナーゼについてのバンドはぼやけている。ホスホ-SRCのウエスタンに関するこの技術的問題にもかかわらず、48時間の時点において、非リン酸化SRCキナーゼのレベルが、化合物HSN286が加えられるつれ増大すると結論づけられる(図17においてビヒクルに対応するバンドを9nMおよび45nMのHSN286に対して比較する)。上記ウエスタン分析から、MV4-11の増殖阻害がFLT3シグナル伝達軸の阻害のためであることが確認される。

10

【0386】

本発明の化合物は、問題のあるD835二次変異体を阻害することができる新規なFLT3阻害剤である。関連するキノリン系化合物ではなく、4-アルキン置換アミノイソキノリン化合物(これらは菌頭カップリングにより容易に得られた)は、FLT3およびSRCキナーゼの強力な阻害剤であった。広範囲の構造活性相関(SAR)研究により、FLT3主導型癌細胞株のMV4-11およびMOLM-14に対するFLT3阻害プロファイルおよび抗増殖活性がベンズアミドの置換パターンおよび性質によって決定されることが明らかにされた。SAR研究では、3-アミノイソキノリンベンズアミドおよび1-アミノイソキノリンベンズアミドである化合物D30(HSN286)、化合物HSN334および化合物HSN356が、強力なFLT3キナーゼ阻害剤として特定されることがもたらされている。これらの新規なキナーゼ阻害剤のいくつかはまた、FLT3主導型AML細胞株の増殖を500pMもの低い濃度で阻害する。FLT3に加えて、SrcファミリーキナーゼおよびFGFRキナーゼもまた阻害する化合物が特定された。1-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン基(キナーゼ阻害剤における特権的部分)を有する異なるイソキノリン系化合物が組み合わせて、異なるキナーゼ選択性を有する類似体を開発することができるであろうこともまた示されている(一種の「プラグ・アンド・プレイ」戦略)。このことは、臨床移行のための大きい可能性を有する新しいクラスのアミノイソキノリンベンズアミド系キナーゼ阻害剤を明らかにしている。

20

【0387】

例139:本発明の化合物の結合定数

30

アミノイソキノリン系化合物の置換パターンは、重要な役割をキナーゼ結合、化合物のインビトロ効力およびインビボ効力において果たしている(図18)。表10には、FLT3、ABL1、および薬剤耐性をもたらす臨床的に関連した変異体に対する化合物の結合定数 K_d (DiscoverX KdElect)が示される。

【表10】

表10:本発明の化合物の結合定数(K_d 単位=nM)

化合物	FLT3 (ITD)	FLT3 (ITD, F691L)	ABL1 リン酸化型	ABL1 非リン酸化型	ABL1 (T315I) 非リン酸化型
HSN356	6.7	28	1.2	2.5	2.4
HSN334	19	nd	12	4.4	nd
HSN286	26	110	7.9	7.2	29
HSN461	7.9	91	nd	nd	nd
HSN459	5.6	17	nd	nd	nd
HSN431	4.8	57	nd	nd	nd
HSN248	330	100	2.2	0.29	520

40

【0388】

K_d の表10におけるデータから、請求項記載の化合物の活性を特定のキナーゼまたは薬剤耐性変異体に対して調整することが可能であることが明らかである。したがって、こ

50

これらの化合物は、薬物耐性のAML（例えば、FLT3（ITD、F691L）変異を有するAMLなど）またはCML（T315I変異を有するもの）に対して開発することができる。

【0389】

例140：キナーゼ阻害率データ

請求項記載の化合物が支持され得るかどうかをさらに例示するために、数種のキナーゼの酵素活性の阻害を、置換パターンが異なる化合物によって評価した（図19および表11～表16）（500nMの化合物を使用した（Reaction Biology, Malvern, PA））。

【表11-1】

表11:キナーゼ阻害率データ:HSN286、HSN325およびHSM1702

	HSN286	HSN325	HSM1702
AKT1	0	0	13
AKT2	3	0	18
ALK	0	2	7
オーロラA	0	0	19
AXL	3	3	0
BLK	100	30	10
BRAF	97	38	3
BRK	92	0	18
BTK	41	4	5
c-MER	0	0	6
c-Met	20	15	4
c-Src	99	30	9
CDK1/サイクリンE	0	0	13
CDK2/サイクリンA	0	0	18
CDK4/サイクリンD1	0	0	16
CDK6/サイクリンD3	7	0	50
CDK9/サイクリンK	24	7	53
CDK9/サイクリンT1	0	0	41
CDK9/サイクリンT2	0	0	65
CSK	93	0	1
CTK/MATK	0	5	0
DDR2	77	81	0
DNA-PK	0	0	ND
EGFR	44	0	0
EPHA3	96	6	0
EPHA5	96	30	4
EPHB2	96	3	5
ERBB2/HER2	25	4	0
ERBB4/HER4	71	7	0
ERK1	0	0	5
FAK/PTK2	0	0	6
FER	0	12	0
FGFR1	98	58	11
FGR	100	39	6
FLT1/VEGFR1	86	42	0
FLT3	97	34	66
FLT4/VEGFR3	98	42	10
FMS	99	93	35

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

FRK/PTK5	95	49	0
FYN	100	10	16
HCK	95	18	2
HIPK1	0	0	42
IGF1R	0	0	3
IKKa/CHUK	36	6	0
IR	16	9	9
IRR/INSRR	0	0	10
ITK	0	1	0
JAK2	67	0	0
JNK1	7	0	0
KDR/VEGFR2	95	90	9
KSR1	0	0	0
LRRK2	6	0	40
LYN	98	69	6
LYN B	95	35	0
MEK1	0	2	0
MEKK1	6	4	4
MELK	27	0	12
MKK7	0	6	0
MST4	0	0	0
MUSK	13	0	35
P38a/MAPK14	81	5	0
PAK1	0	0	1
PDGFRa	93	53	48
PDK1/PDHK1	0	1	0
PIM1	0	0	34
PKCa	5	5	3
PKD2/PRKD2	7	0	6
RAF1	94	92	5
RET	100	96	15
ROCK1	0	3	0
RON/MST1R	0	0	0
ROS/ROS1	10	0	15
RSK2	0	0	7
SYK	0	0	4
TAOK1	0	0	12
TGFBR2	15	0	0
TIE2/TEK	97	47	8

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

TRKB	79	0	40
TRKC	91	4	81
TYK2	0	0	2
YES/YES1	100	41	13
ZAP70	0	0	0

【 0 3 9 0 】

50

他のキナーゼ阻害率データ：HSN286、HSN325およびHSM1702
 HSN286 c-kit(61)、DAPK1(9)、FGFR2(96)、FGFR3(88)、FGFR4(82)、MEKK2(52)、PDGFRb(96)、RIPK2(25)、RIPK3(96)、RIPK4(32)；HSM1702 c-kit(83)

【表12】

表12: HSN334、HSN356およびHSN285に関するキナーゼ阻害率データ

	HSN334	HSN356	HSN285
AKT1	0	0	0
ALK	0	0	1
AXL	5	4	0
BRAF	96	100	64
BTK	46	65	0
c-kit	73	87	31
c-MER	0	0	3
c-Met	14	15	23
EGFR	61	59	0
EPHA5	97	96	0
EPHB2	98	100	3
ERBB2/HER2	31	64	0
FGFR1	96	96	0
FGR	100	99	0
FLT1/VEGFR1	79	94	3
FLT3	100	99	28
FLT4/VEGFR3	79	94	6
KDR/VEGFR2	94	97	15
PDGFRa	86	92	30
PKCa	0	0	6
RAF1	96	100	90
ROS/ROS1	0	0	0
TIE2/TEK	99	100	0
TRKB	41	75	0
TRKC	ND	59	0
YES/YES1	100	100	0

【0391】

他のキナーゼ阻害率データ：HSN334、HSN356およびHSN285
 HSN334 RET(100)；
 HSN356 RET(100)；
 HSN285 c-Src(0)、DAPK(14)、FGFR2(0)、FGFR3(0)、FGFR4(0)、MEKK2(0)、PDGFRb(46)、RIPK2(0)、RIPK3(0)、RIPK4(25)。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表13:キナーゼ阻害率データ:HSN248

	HSN248
c-kit	93
c-Src	23
FGFR1	9
FLT3	73
RET	52
TRKC	83

10

【表 1 4】

表14:キナーゼ阻害率データ:HSN178

	HSN178
c-Src	1
FGFR1	3
FLT3	67
RET	0

20

【表 1 5】

表15:キナーゼ阻害率データ:HSN247

	HSN247
c-kit	86
c-Src	3
FGFR1	6
FLT3	75
RET	3
TRKC	77

30

【表 1 6】

表16:キナーゼ阻害率データ:HSN353およびHSN352

	HSN353	HSN352
c-kit	82	78
c-Src	98	100
FGFR1	93	100
FLT3	94	93

40

【0 3 9 2】

例 1 4 1 : インビボ効力研究

HSN356、HSN334、HSN286、HSN461およびHSN431のAML細胞株MV4-11に対するインビボ効力は類似しており(すべてがMV4-11に対して1nM未満のIC50を有する)、それにもかかわらず、これらの化合物は異なる効力をインビボにおいて有する。例えば、HSN286およびHSN286はともに3-アミノイソキノリン系化合物であり、しかし、HSN286はインビボにおいて効果がなく、これに対して、HSN431は効果がある(図20)。同様に、HSN334、窒素に対する炭素によりHSN356およびHSN461と異なるだけであり、しかし、MV4-11細胞株が注射されたマウスのHSN334についての生存率が、HSN356お

50

よび H S N 4 6 1 の両方とは異なっている。

【 0 3 9 3 】

方法：6週齢のメスNSGマウスに、ルシフェラーゼを発現する 1×10^6 個の対数増殖期のMV4-11細胞(MV4-11)を静脈内注射した。ルシフェラーゼを発現する白血病細胞を、IVIS Xenogenシステム(Perkin Elmer、Waltham、MA)を使用して画像化した。画像化の当日に、マウスに150mg/kgのルシフェリン(Perkin Elmer、Waltham、MA)を腹腔内注射し、麻酔をし、その後、マウスを画像化チャンバーに入れる。最大発光を記録し、その後、それぞれの処置群の中で平均する。細胞注射の10日後、マウスを画像化し、その後、選別して群に分けて、白血病負荷が類似しているようにし、投薬を開始した。マウスには、ビヒクル(10% DMSO / 10% Tween 20 / 80% 生理食塩水)または25mg/kgの化合物のどちらかを実験期間中にわたって週あたり3回与えた。マウスの体重測定および観察を週あたり5日間行い、画像化を週あたり1回行った。

10

【 0 3 9 4 】

例 1 4 2 : 肺癌に対する活性

AMLに加えて、本発明の化合物はまた、数種他の癌に対して活性である。例えば、請求項記載の化合物は肺癌に対して活性である(表17)。これらの化合物は、特定の腫瘍を促進させる種々のキナーゼを阻害するために調整することができるので、これは予想されることである(表11~表16)。

【表17】

20

表17: NCI H1703(NSCLC)に対するIC50/nM

化合物	NCI H1703(NSCLC)に対するIC50/nM
HSN356	88
HSN379	13
HSN334	98
HSN286	50
HSN459	38
HSN461	157
HSN431	247

30

【 0 3 9 5 】

例 1 4 3 : K 5 6 2 細胞株 (C M L) の増殖の阻害

本発明の化合物はK562細胞株(CML)の増殖を強力に阻害する(表18)。

40

50

【表 18】

表18:K562細胞株(CML)の増殖の阻害

HSL41	30.1±0.19nM
HSL45	25.3±0.1nM
HSL58	94.5±0.1nM
HSN178	1443±0.21nM
HSN285	1102±0.08nM
HSN316	913±0.1nM
HSN334	6.1±0.1nM
HSN356	1.8±0.03nM
HSL43	10.1±0.1nM
HSL47	161.1±0.11nM
HSL64	1932±0.41nM
HSN247	25.7±0.31nM
HSN286	3.5±0.02nM
HSN317	1483±0.1nM
HSN352	2.4±0.06nM
HSN375	8.8±0.4nM
HSL44	43.5±0.14nM
HSL56	95.4±0.23nM
HSM1702	5057±0.45nM
HSN248	7.0±0.1nM
HSN315	203±0.1nM
HSN325	44±0.1nM
HSN353	5.2±0.02nM
HSN393	7.3±0.04nM

10

20

【0396】

本発明が図面および上記説明において例示され、詳しく説明されているが、ある特定の実施形態のみが示され、説明されていること、そして、本発明の精神の範囲内であるすべての変化および改変が望まれることが理解されるので、図面および上記説明は特徴において限定的ではなく、例示的であるとみなされなければならない。

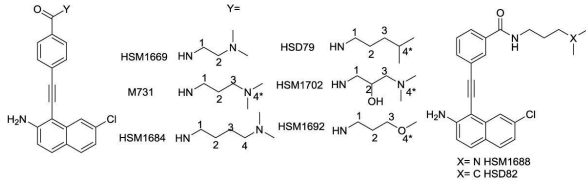
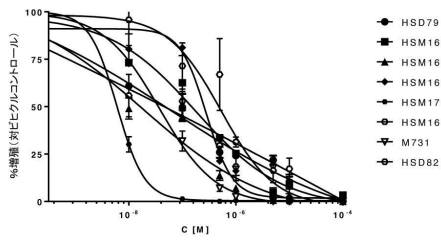
30

40

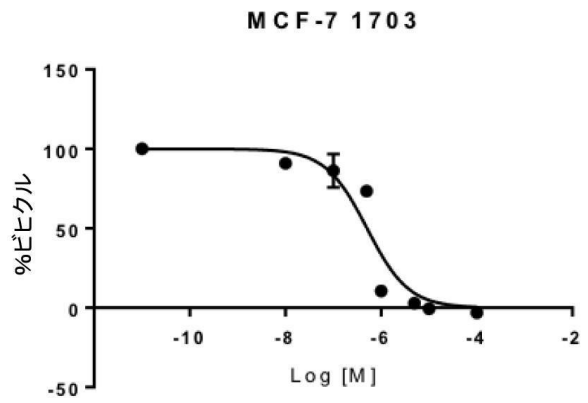
50

【図面】

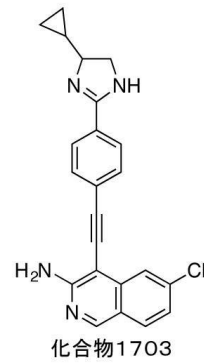
【図 1】



【図 2】

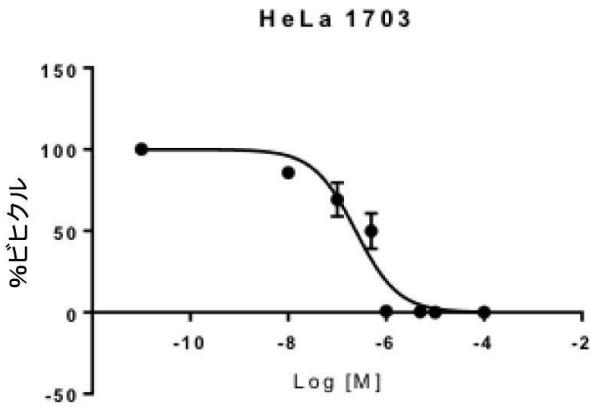


10

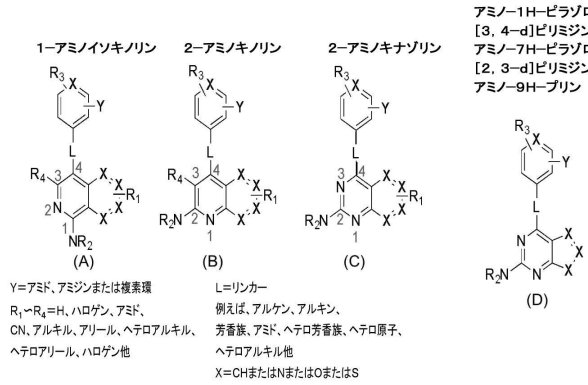


20

【図 3】



【図 4】

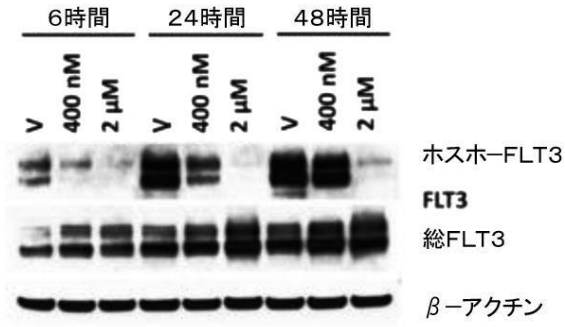


30

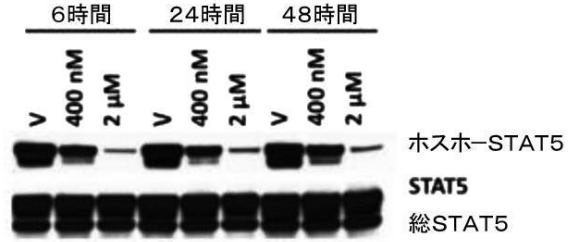
40

50

【 図 8 B 】

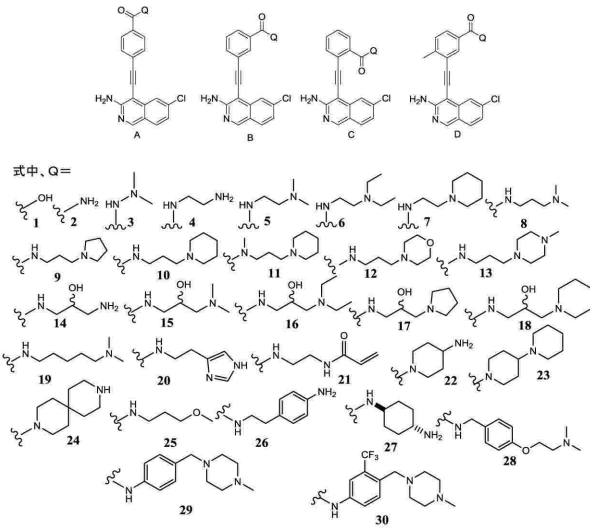


【 図 8 C 】

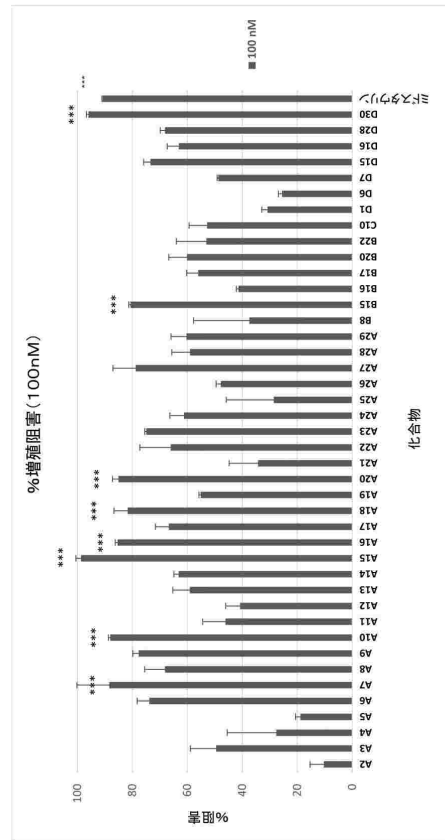


10

【 図 9 】



【 図 10 】



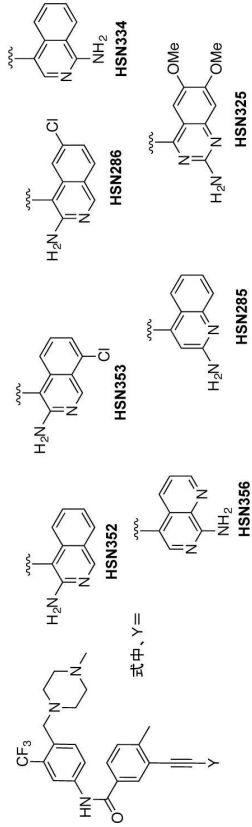
20

30

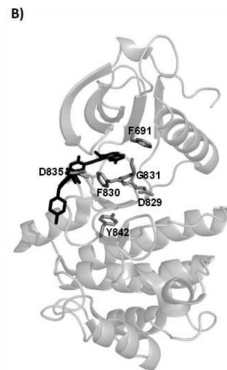
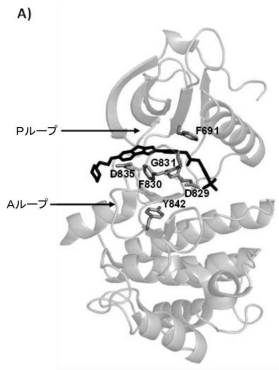
40

50

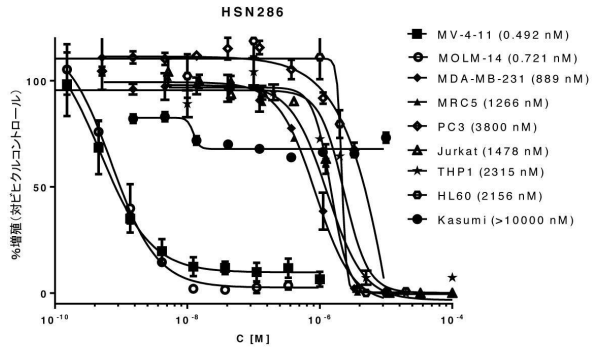
【 図 1 1 】



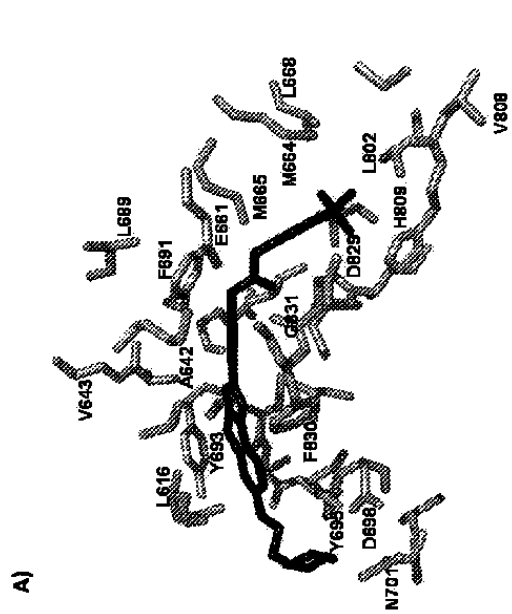
【 図 1 3 】



【 図 1 2 】



【 図 1 4 A) 】



10

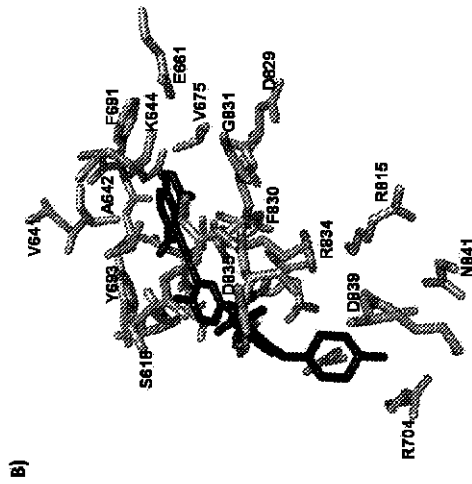
20

30

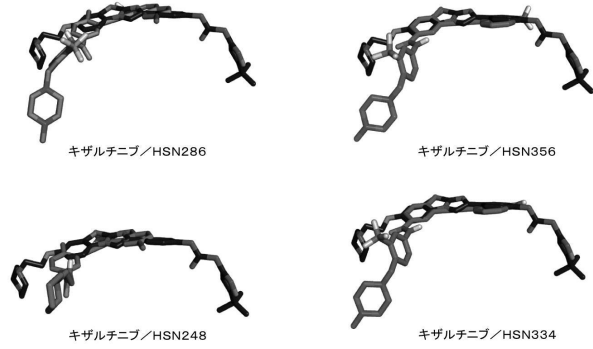
40

50

【 図 1 4 B) 】

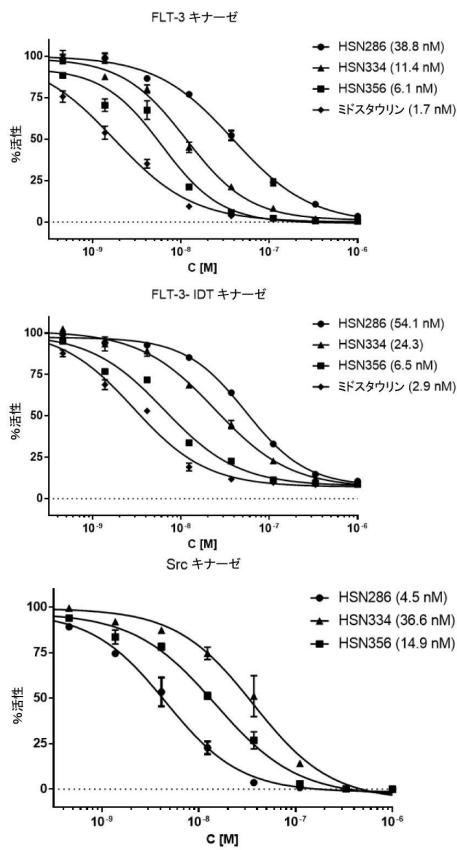


【 図 1 5 】

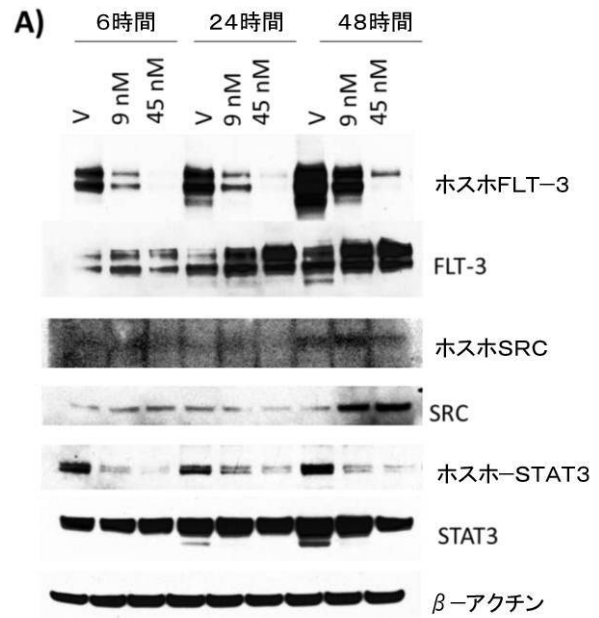


10

【 図 1 6 】



【 図 1 7 A 】



20

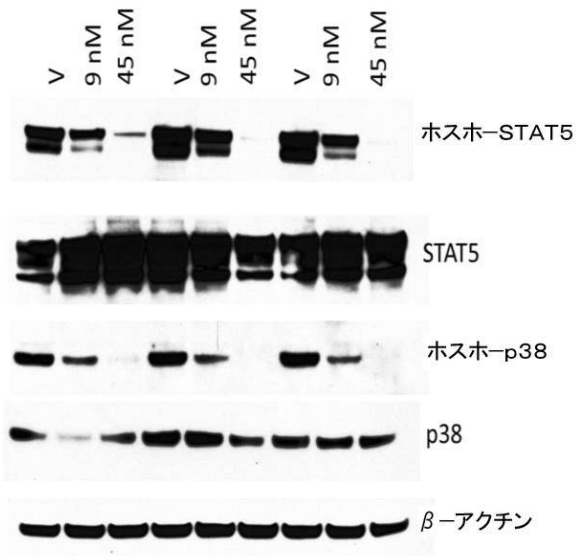
30

40

50

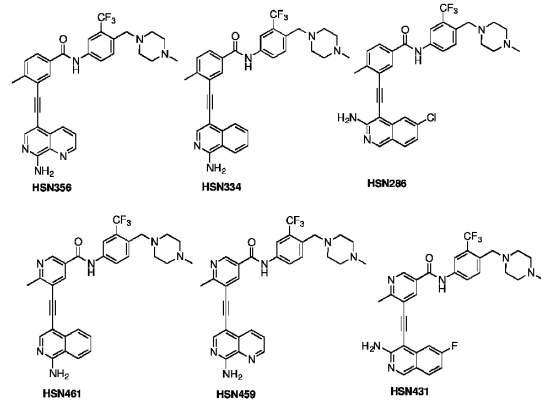
【 図 17 B 】

B) 6時間 24時間 48時間



【 図 18 】

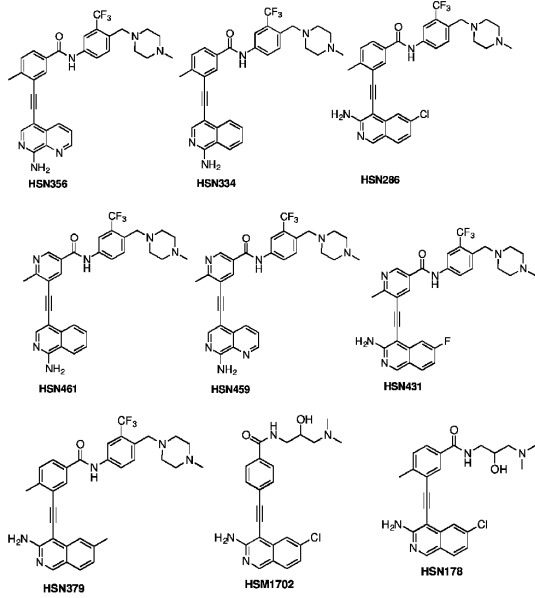
Figure 18



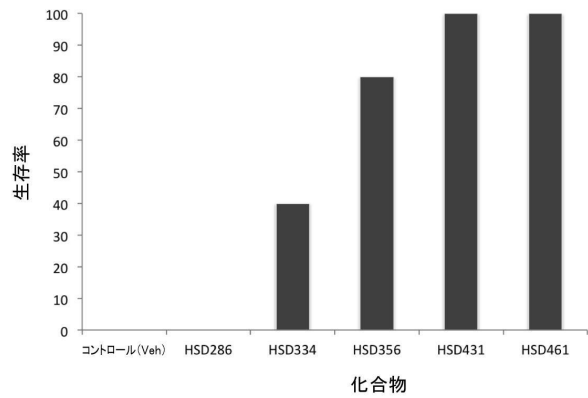
10

【 図 19 】

Figure 19



【 図 20 】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/4725(2006.01)
 A 6 1 K 31/497(2006.01)
 A 6 1 K 31/502(2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 A 6 1 K 31/517(2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 33/06 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 213/73 (2006.01)
 C 0 7 D 215/38 (2006.01)
 C 0 7 D 217/22 (2006.01)
 C 0 7 D 237/08 (2006.01)
 C 0 7 D 239/42 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/10 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/10 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/10 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/502
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 33/06
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 D 213/73
 C 0 7 D 215/38
 C 0 7 D 217/22
 C 0 7 D 237/08
 C 0 7 D 239/42
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 401/10
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 403/10
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 487/04
 C 0 7 D 487/04
 C 0 7 D 487/10

1 1 1

C S P

1 4 3

1 4 4

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/461,295

(32)優先日 平成29年2月21日(2017.2.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 1 9 4 6 6 7 (W O , A 1)
 国際公開第 0 3 / 0 2 4 9 3 1 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 6 / 0 1 4 6 7 4 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 5 / 1 0 8 4 9 0 (W O , A 2)
 国際公開第 9 1 / 0 0 5 7 8 4 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 3 / 0 5 3 2 7 3 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 9 0 7 8 (W O , A 2)
 国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 4 8 2 3 (W O , A 2)
 特表 2 0 1 1 - 5 2 6 9 1 2 (J P , A)

特表2013-506691(JP,A)

特表2012-524750(JP,A)

特表2012-504632(JP,A)

特表2007-524637(JP,A)

特表2008-540547(JP,A)

特表2011-510004(JP,A)

特表2013-529652(JP,A)

Tetrahedron, 2012年, Vol. 68, No. 18, p3560-3565

Journal of Medicinal Chemistry, 2013年, Vol. 56, No. 7, p3033-3047

Journal of Medicinal Chemistry, 1996年, Vol. 39, No. 1, p267-276

Journal of Medicinal Chemistry, 1995年, Vol. 38, No. 14, p2763-2773

Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2014年, Vol. 22, No. 21, p6256-6269

Tetrahedron, 2007年, Vol. 63, No. 50, p12465-12470

Journal of Combinatorial Chemistry, 2007年, Vol. 9, No. 6, p916-919

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

IPC C07D

DB名 CAplus(STN)、REGISTRY(STN)