(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-502175
(P2024-502175A)
(43)公表日　令和6年1月17日(2024.1.17)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14		4C050
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C063
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C065
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16		4C084
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00		4C085

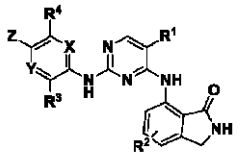
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全192頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-541658(P2023-541658)
(86)(22)出願日　令和4年1月7日(2022.1.7)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月6日(2023.9.6)
(86)国際出願番号　PCT/CA2022/050016
(87)国際公開番号　WO2022/147622
(87)国際公開日　令和4年7月14日(2022.7.14)
(31)優先権主張番号　63/134,747
(32)優先日　令和3年1月7日(2021.1.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518201430
オンタリオ・インスティテュート・フォー・キャンサー・リサーチ（オーアイシーアール）
カナダ国オンタリオ エム５ジー・０エイ３，トロント，ユニバーシティ・アベニュー ６６１，スウィート ５１０
(71)出願人　518417983
ザ ガバニング カウンシル オブ ザ ユニバーシティ オブ トロント
THE GOVERNING COUNCIL OF THE UNIVERSITY OF TORONTO
カナダ オンタリオ エム５ジー １エル５，トロント，カレッジ ストリート １
最終頁に続く

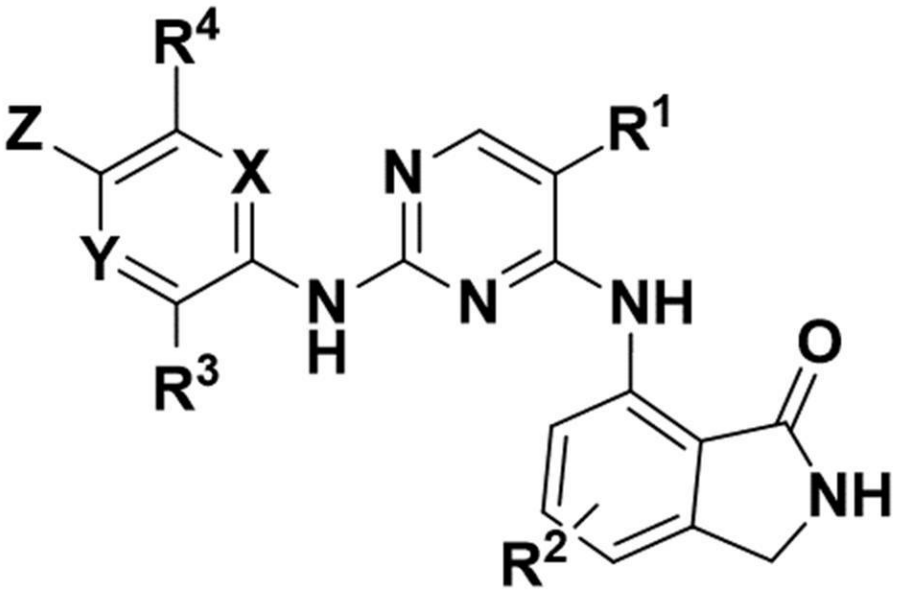
(54)【発明の名称】　ＮＵＡＫキナーゼの阻害剤としてのイソインドリノンアミノピリミジン化合物、その組成物及び使用

(57)【要約】
本願は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグに関し、また、これらの化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグを含む組成物に関し、また、ＮＵＡＫキナーゼの阻害又はブロックにより治療可能である疾患、障害又は病態、例えばがん及び線維症、の治療における様々な使用に関する。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグ。
【化１】



(I)

式中：
R^1は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル及びＯＣ１～４ヒドロキシアルキルから選択され；
R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；
R^3は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；
Ｘは、CR^a及びＮから選択され；
Ｙは、CR^b及びＮから選択され；
R^a及びR^bは、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４ハロアルキルから独立して選択され；
Ｚは、Ｃ１～６アルキレンNR^5R^6、ＯＣ１～６アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～６アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～６アルキレンOR^5及びNR^5R^6から選択され；
R^4は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択されるか；又は
ＺとR^4とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２シクロアルキル及びＣ３～１２ヘテロシクロアルキルから選択される環Ｂを形成し、前記環Ｂは、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキ

ル、ＯＣ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びＳＯ$_2$Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換され、前記環Ｂ上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；

Ｒ^{5}は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～１０シクロアルキル、Ｃ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキルアルキレンＯＲ^{8}及びＣ１～６アルキルアルキレンＮＲ^{8}Ｒ^{9}から選択され、Ｒ^{5}の全てのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基は、ハロ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；

Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから選択されるか；又は

Ｒ^{5}とＲ^{6}とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルは、ＮＲ^{10}、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）及びＳＯ$_2$から選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びＳＯ$_2$Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換されており、Ｒ^{5}及びＲ^{6}によって形成された前記Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；並びに

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから独立して選択される。

【請求項２】

Ｒ^{1}は、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＨ$_2$Ｆ、ＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ及びＣＨ$_2$Ｆから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ｒ^{1}は、Ｃｌ、Ｆ、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_3$及びＯＣＨ$_3$から選択される、請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｆ、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＣＨ$_3$及びＯＣＦ$_3$から選択される、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

Ｒ^{2}は、Ｈである、請求項４に記載の化合物。

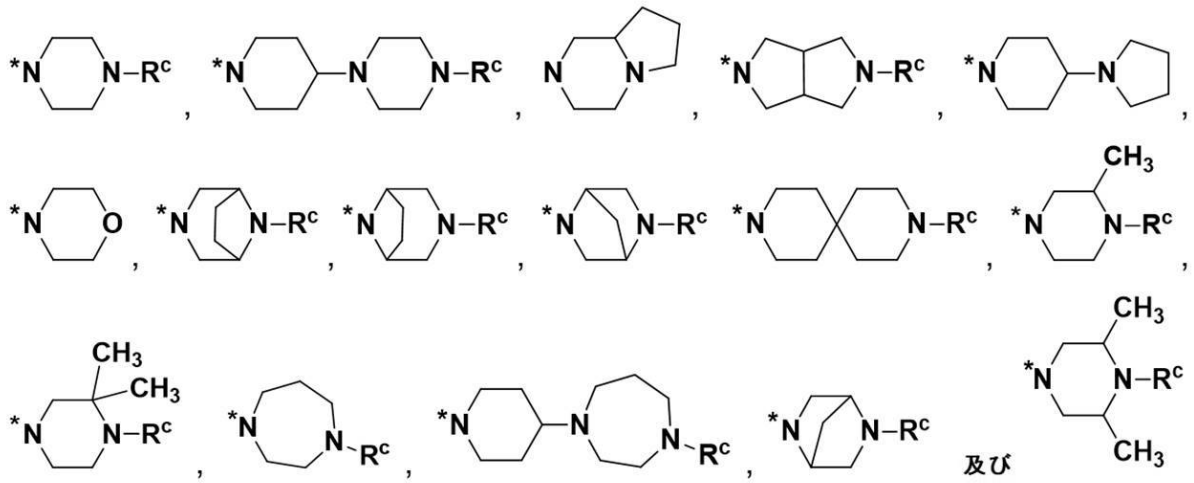
【請求項６】
R^3は、OCH_3、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$及びOCH_2Fから選択される、請求項１～請求項５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
R^3は、$OCHF_2$である、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
Ｘは、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ及びCCH_3から選択される、請求項１～請求項７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
Ｘは、ＣＨである、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｙは、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ及びCCH_3から選択される、請求項１～請求項９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｙは、ＣＨである、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｚは、Ｃ１～４アルキレンNR^5R^6、ＯC_1～４アルキレンNR^5R^6、NR^7C_1～４アルキレンNR^5R^6、NR^7C_1～４アルキレンOR^5及びNR^5R^6から選択され、R^5及びR^6は、Ｈ及びＣ１～６アルキルから独立して選択される、請求項１～請求項１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｚは、Ｃ１～４アルキレンNR^5R^6、ＯC_1～４アルキレンNR^5R^6、NR^7C_1～４アルキレンNR^5R^6、NR^7C_1～４アルキレンOR^5及びNR^5R^6から選択され、R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}、Ｏ及びＳから選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ及びＣ１～６アルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換されている、請求項１～請求項１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｚは、NR^5R^6であり、R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}、Ｏ及びＳから選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2C_1～６アルキルから選択される１つ若しくは２つの置換基によって任意に（optionally）置換されており、R^5及びR^6によって形成された前記Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯC_1～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯC_1～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換されている、請求項１３に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｚは、NR^5R^6であり、R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ５～１１ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ５～１１ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}及びＯから選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、ＮＨ（Ｃ１～４アルキル）及びＮ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）から選択される１つの置換基によって任意に（optionally）置換されており、R^5及びR^6によって形成された前記Ｃ５～１１ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル

基も、フルオロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４フルオロアルキル及びＯＣ１～４フルオロアルキルのうちの１つ～３つによって任意に（optionally）置換されている、請求項１４に記載の化合物。

【請求項１６】

Ｚは：

【化２】



から選択され、式中、Ｒ^{c}は、Ｈ及びＣ１～６アルキルから選択され、＊は、式Ｉの化合物におけるＺについての結合点である、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

Ｒ^{5}は、Ｈ、ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$及び（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$から選択される、請求項１～請求項１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、Ｈ及びＣＨ$_{3}$から独立して選択される、請求項１～請求項１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

ＺとＲ^{4}とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ５～１０シクロアルキル及びＣ５～１０ヘテロシクロアルキルから選択される環Ｂを形成し、前記環Ｂは、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～５アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～４アルキレンアリール、Ｃ１～４アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～４アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキレンＯＣ１～４アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～４アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル、Ｎ（Ｃ１～４アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ１～４アルキル）、Ｎ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）、ＳＣ１～４アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル及びＳＯ$_{2}$Ｃ１～４アルキルから選択される１つ又は複数の置換基によって任意に（optionally）置換され、前記環Ｂ上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４フルオロアルキル及びＯＣ１～４フルオロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換されている、請求項１～請求項１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

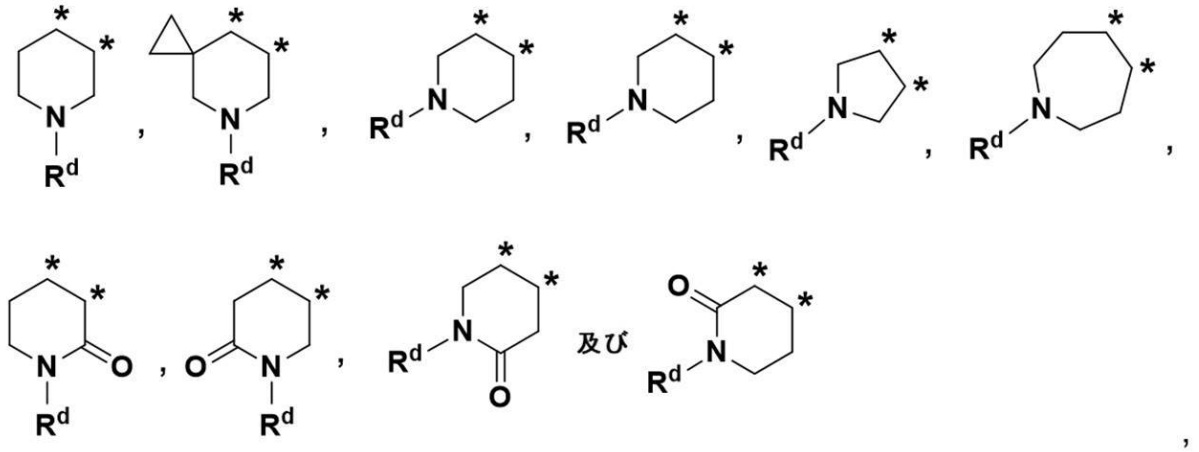
環Ｂは、ハロ、＝Ｏ及びＣ１～４アルキルから選択される１つ又は複数の置換基によっ

て任意に（optionally）置換されたＣ５～７シクロアルキル及びＣ５～８ヘテロシクロアルキルから選択される、請求項１９に記載の化合物。

【請求項２１】

環Ｂは：

【化３】

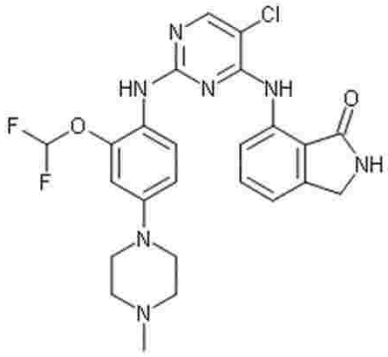
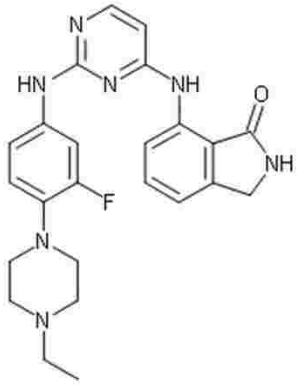
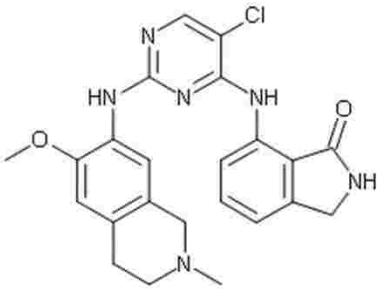


から選択され、式中、R^dは、Ｈ及びＣ１～６アルキルから選択され、＊は、式Ｉの化合物における環Ｂについての結合点である、請求項１９に記載の化合物。

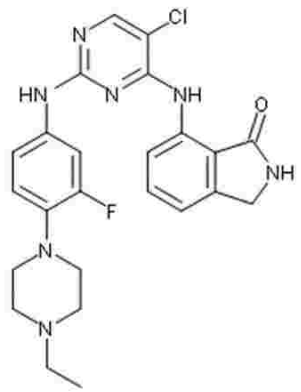
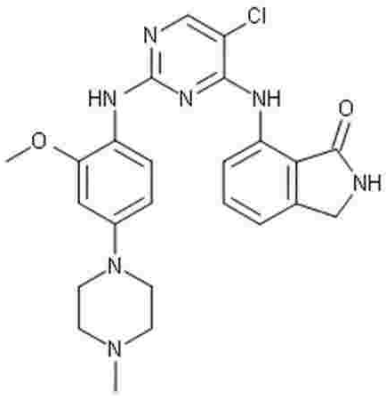
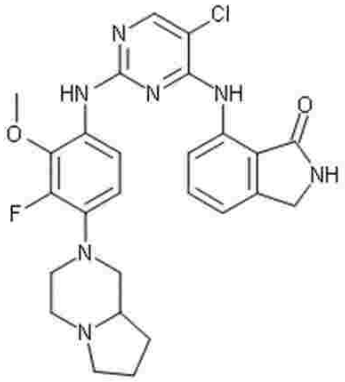
【請求項２２】

前記化合物は：

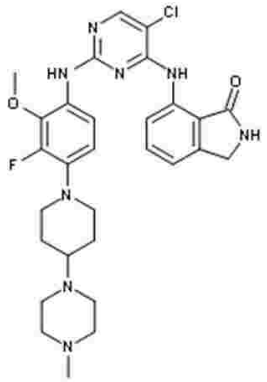
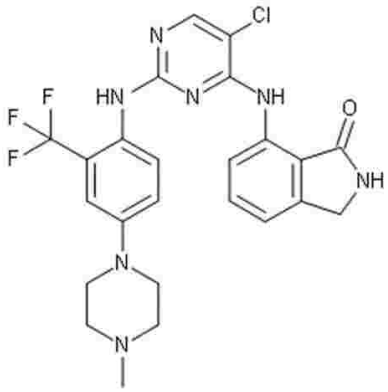
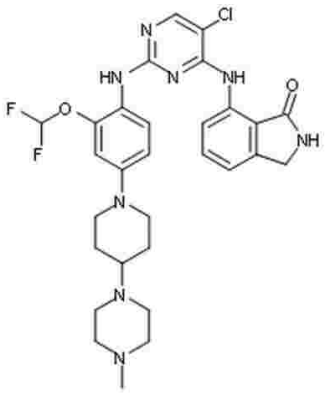
【表１－１】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-1		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-2		7-((2-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-3		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

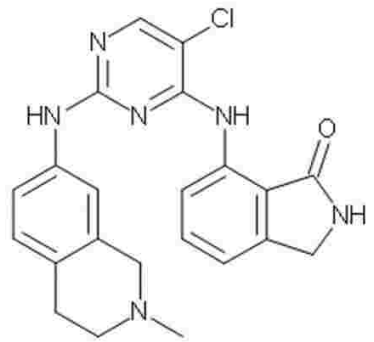
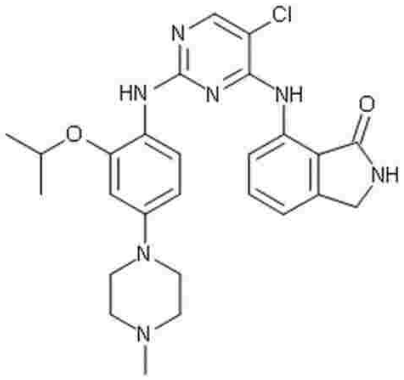
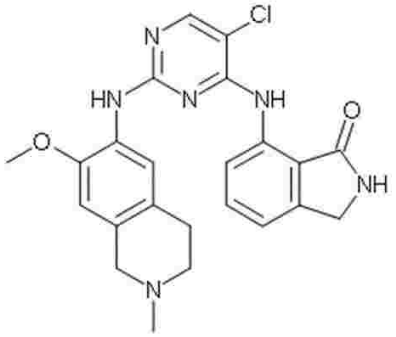
【表１－２】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-4		7-((5-クロロ-2-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-5		7-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-6		7-((5-クロロ-2-((3-フルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

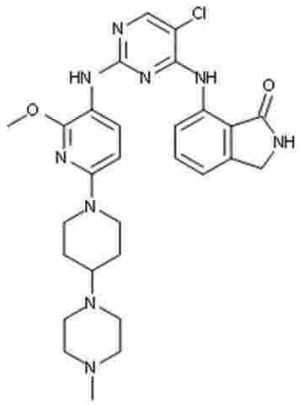
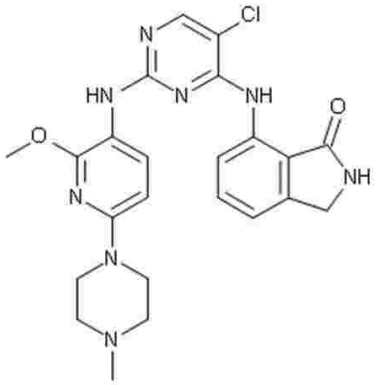
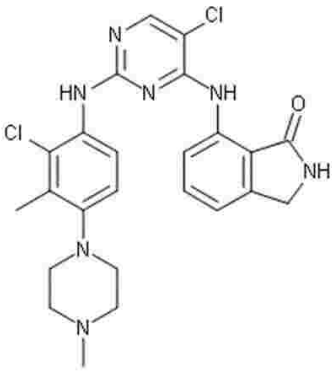
【表１－３】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-7		7-((5-クロロ-2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-8		7-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-9		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

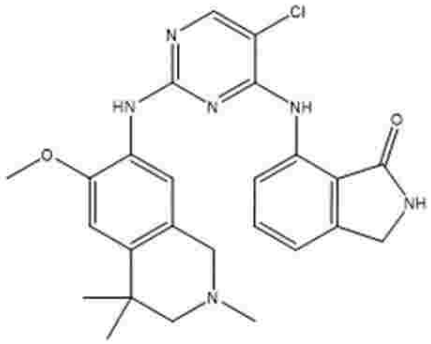
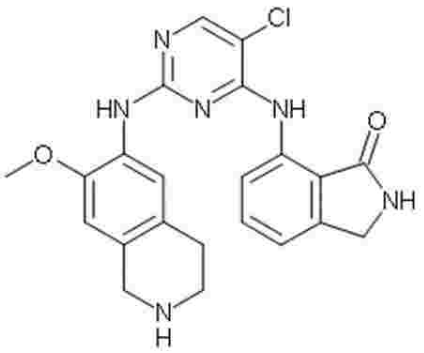
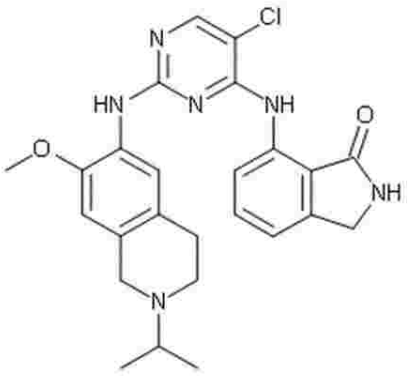
【表１－４】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-10		7-((5-クロロ-2-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-11		7-((5-クロロ-2-((2-イソプロポキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-12		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

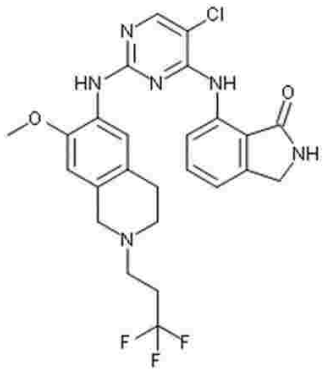
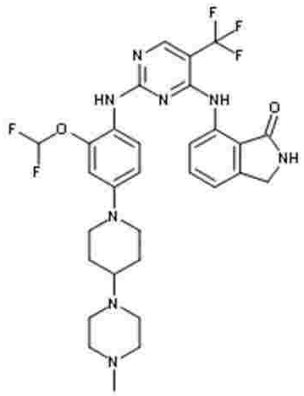
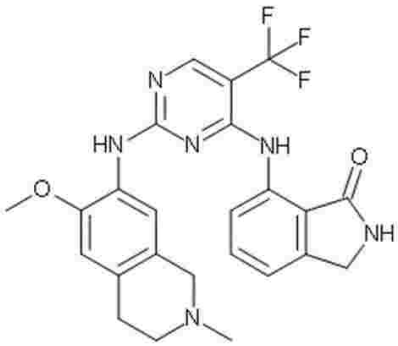
【表１－５】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-13		7-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-14		7-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-15		7-((5-クロロ-2-((2-クロロ-3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

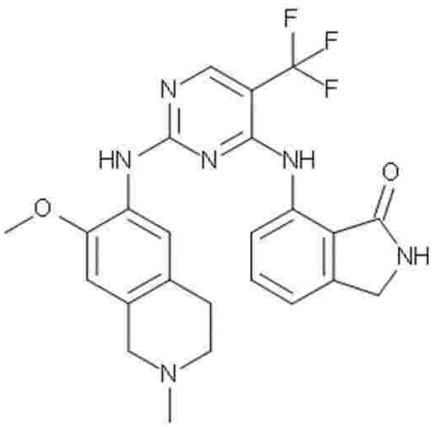
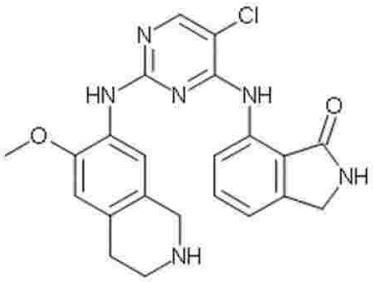
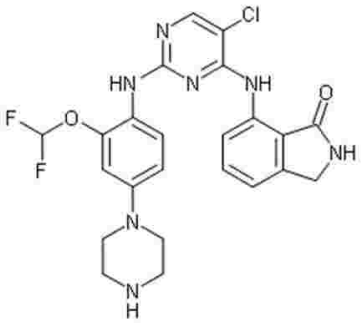
【表１－６】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-16		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-17		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-18		7-((5-クロロ-2-((2-イソプロピル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

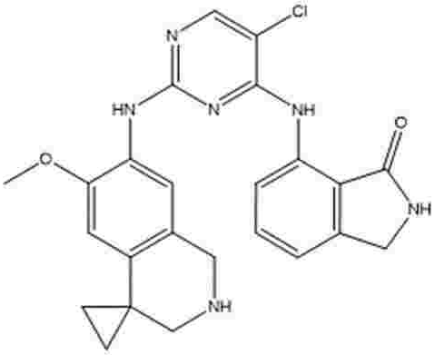
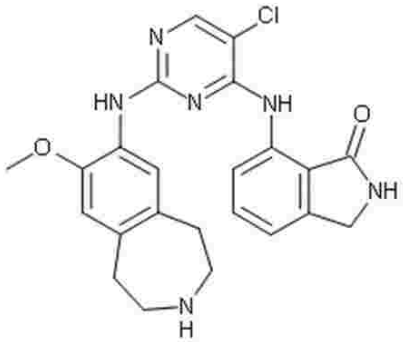
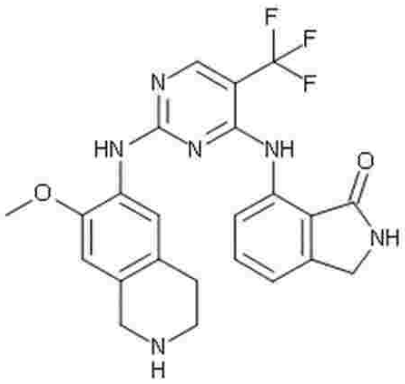
【表１－７】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-19		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-20		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-21		7-((2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

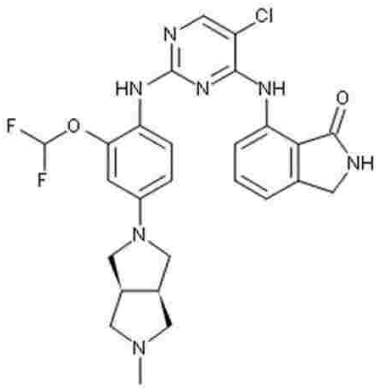
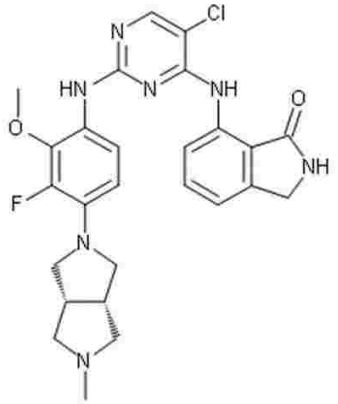
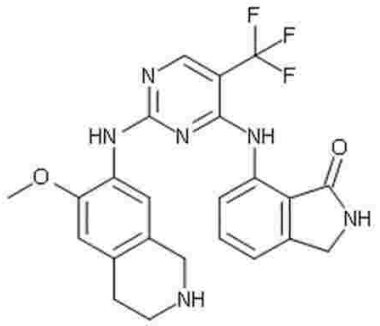
【表１－８】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-22		7-((2-((7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-23		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-24		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

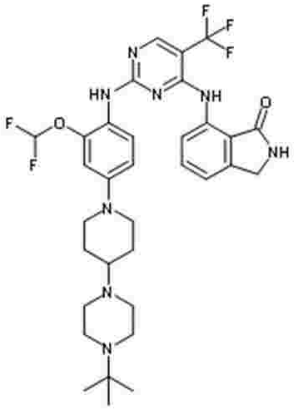
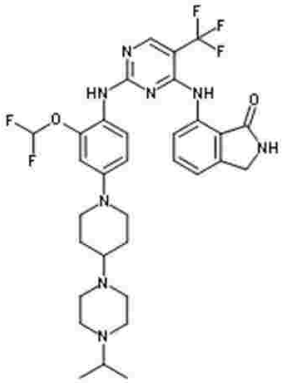
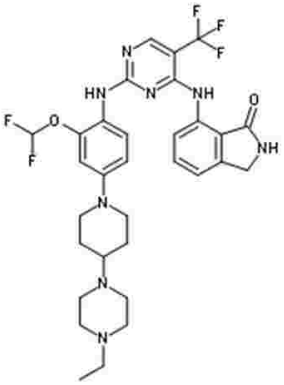
【表１－９】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-25		7-((5-クロロ-2-((6'-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-26		7-((5-クロロ-2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-27		7-((5-クロロ-2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

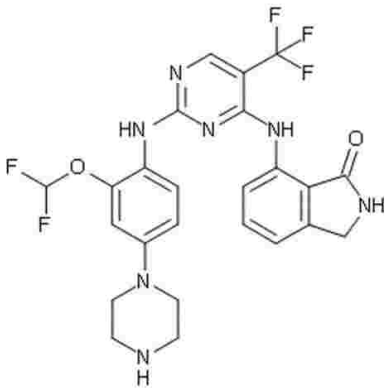
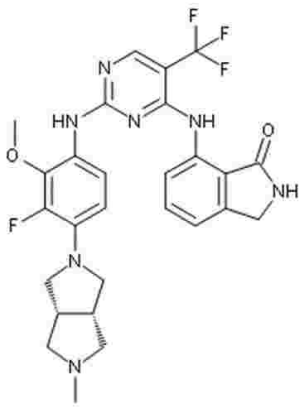
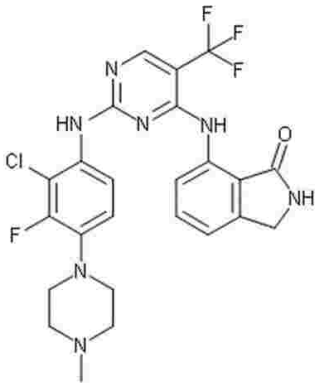
【表１－１０】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-28		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-29		7-((5-クロロ-2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-30		7-((2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

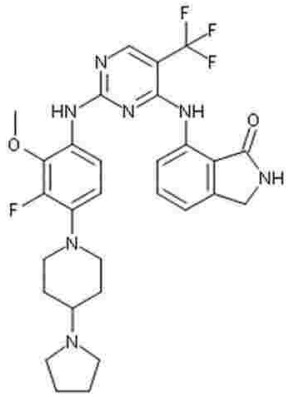
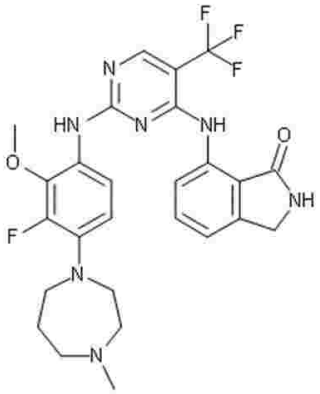
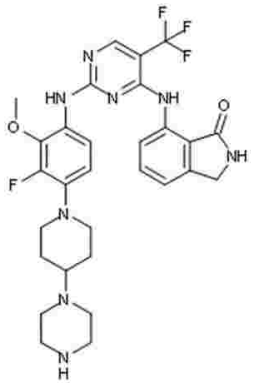
【表１－１１】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-31		7-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-32		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-33		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

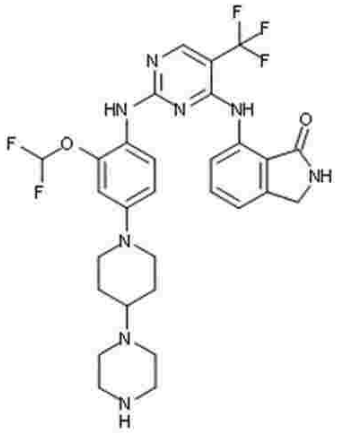
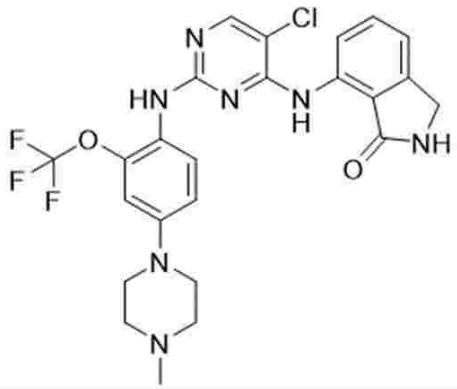
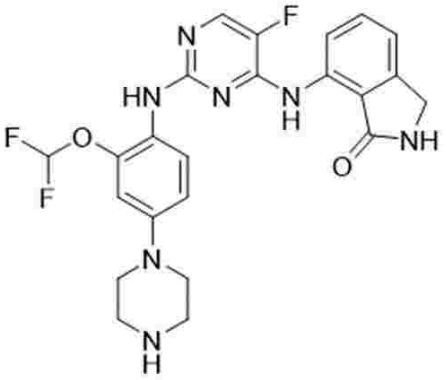
【表１－１２】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-34		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-35		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-36		7-((2-((2-クロロ-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

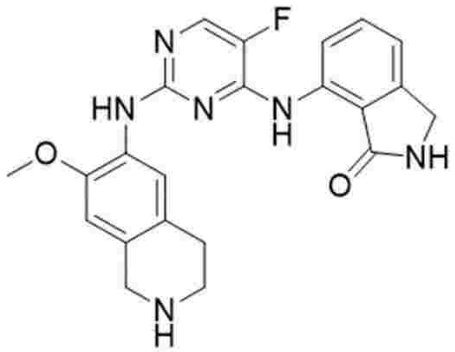
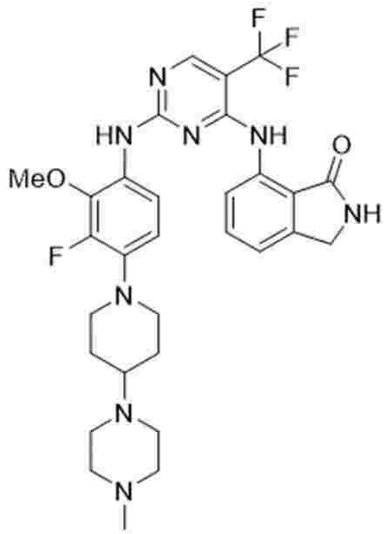
【表１－１３】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-37		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-38		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-39		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

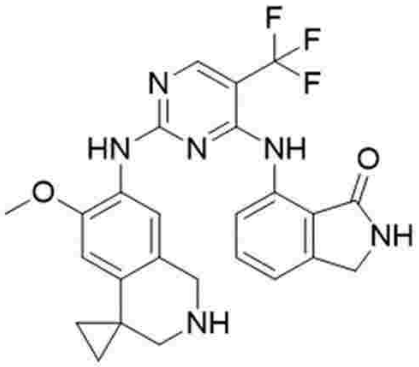
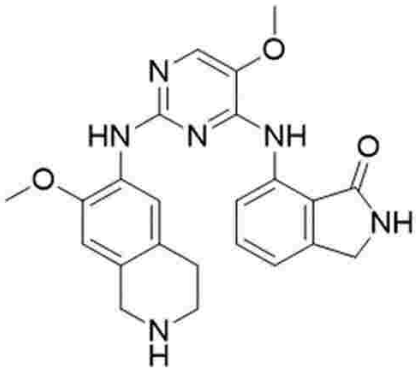
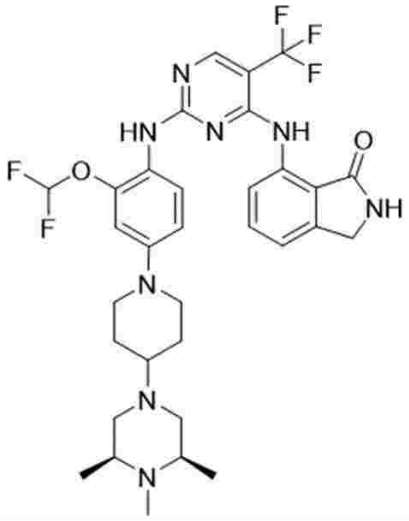
【表１－１４】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-40		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-41		7-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-42		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

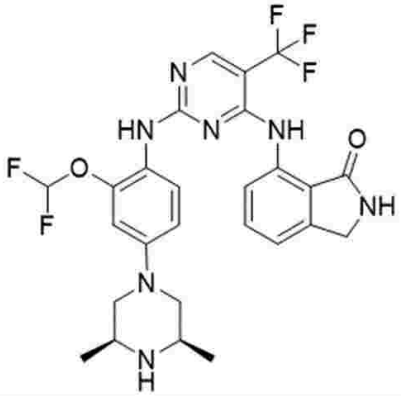
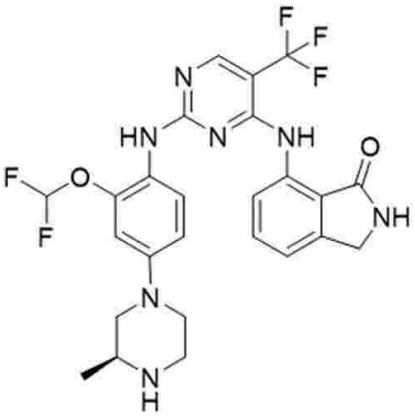
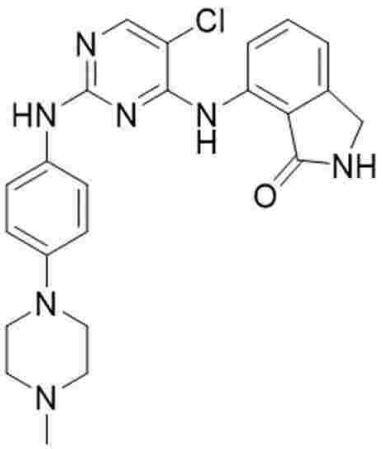
【表１－１５】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-43		7-((5-フルオロ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-44		7-((2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-45		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

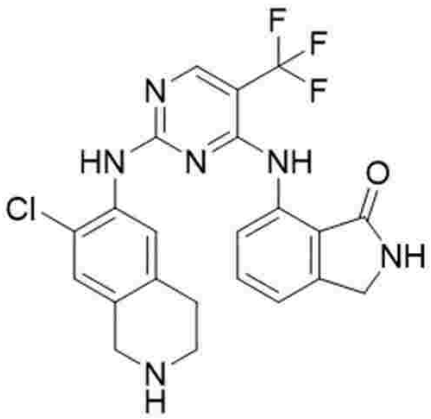
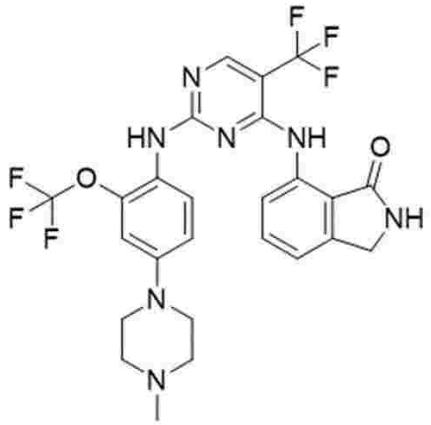
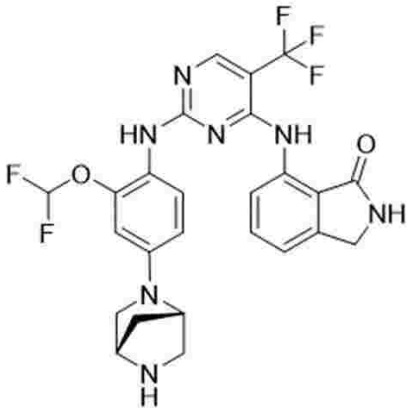
【表１－１６】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-46		7-((2-((6'-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-47		7-((5-メトキシ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-48		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

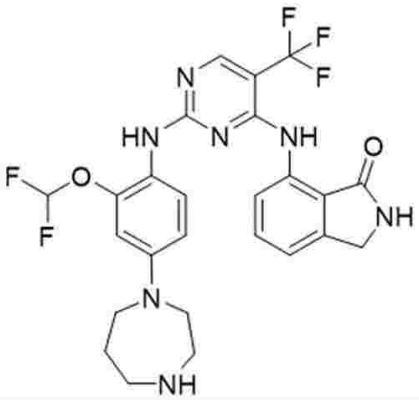
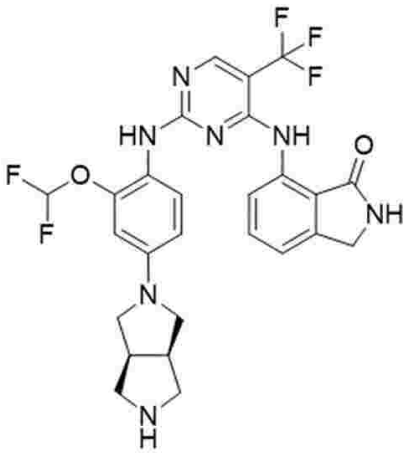
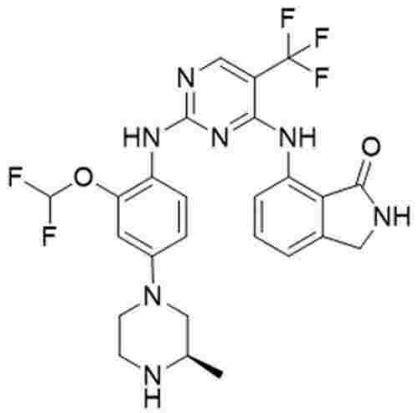
【表１－１７】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-49		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-50		(S)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-51		7-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

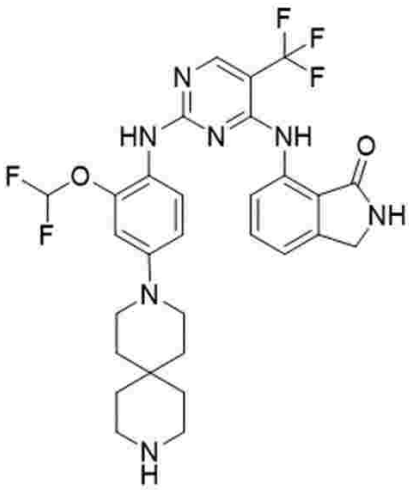
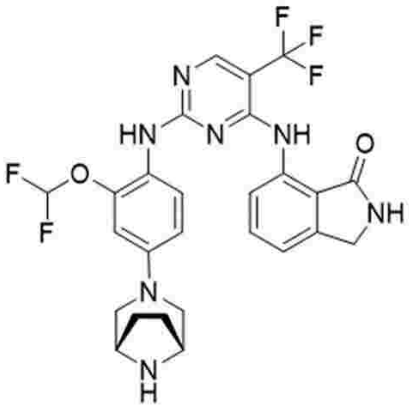
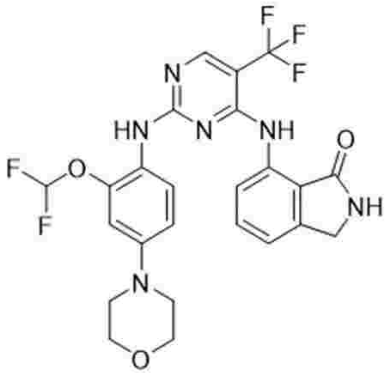
【表１－１８】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-52		7-((2-((7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-53		7-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-54		7-((2-((4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

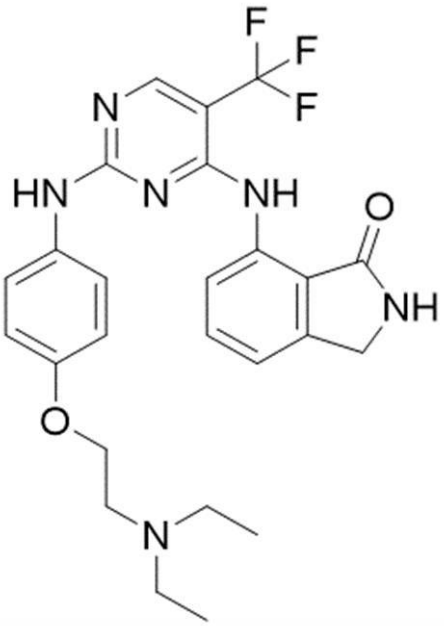
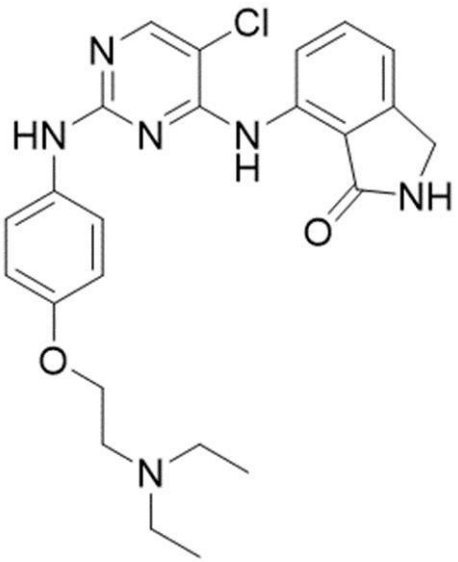
【表１－１９】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-55		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-56		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-57		(R)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

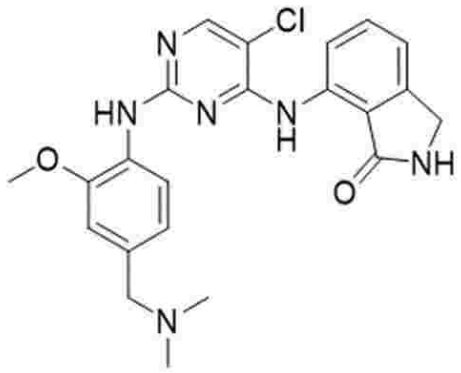
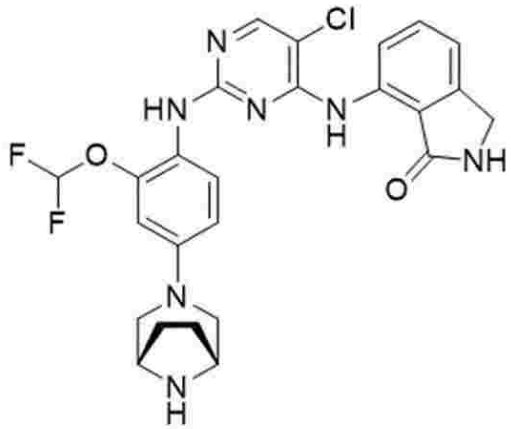
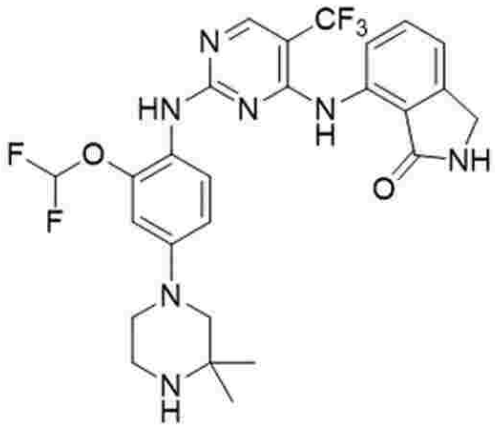
【表１－２０】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-58		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-59		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-60		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-モルホリノフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

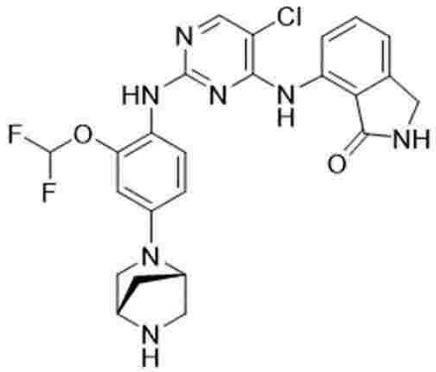
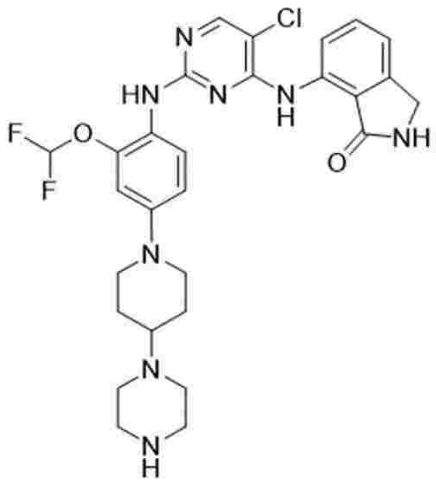
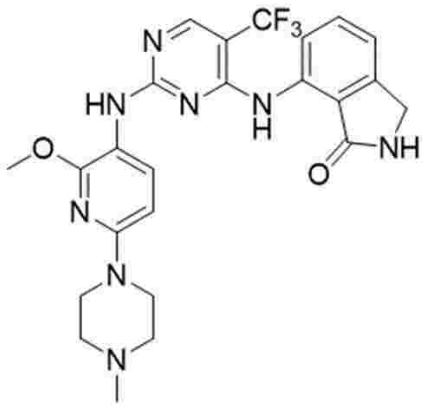
【表１－２１】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-61		7-((2-((4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-62		7-((5-クロロ-2-((4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

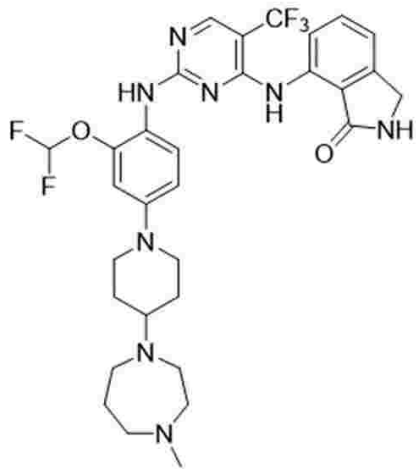
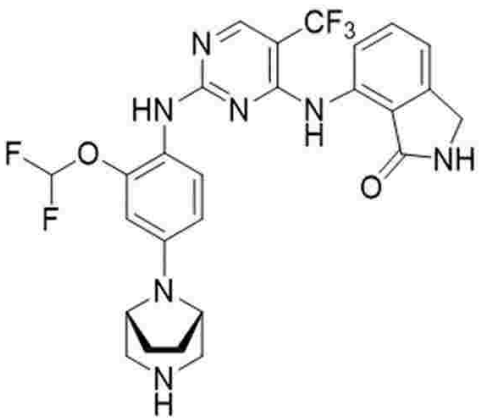
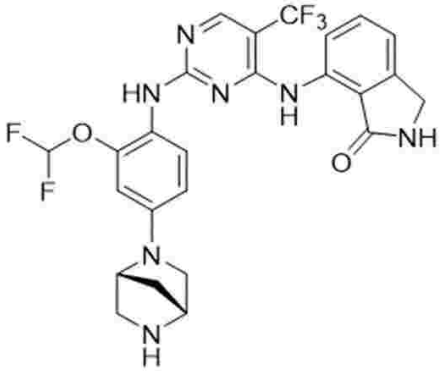
【表１－２２】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-64		7-((5-クロロ-2-((4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-64		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-65		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

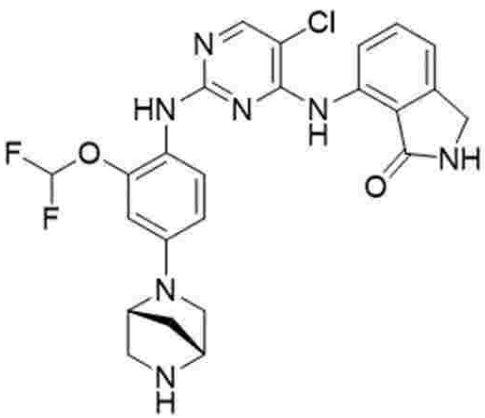
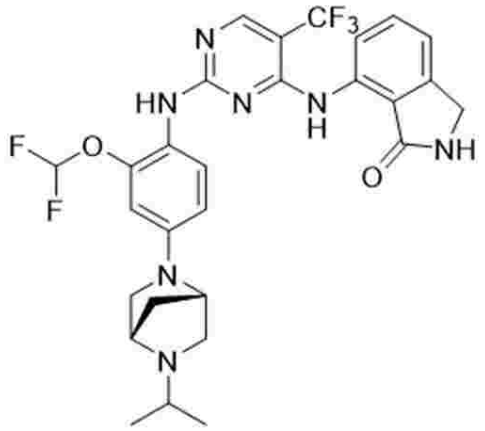
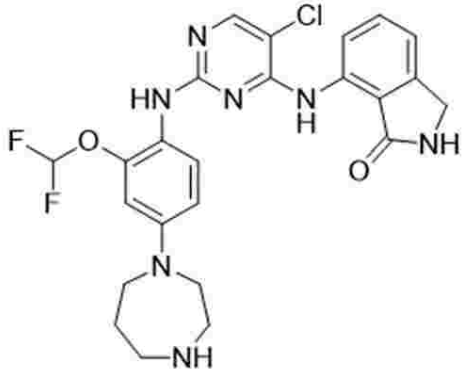
【表１－２３】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-66		7-((2-((4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-67		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-68		7-((2-((2-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

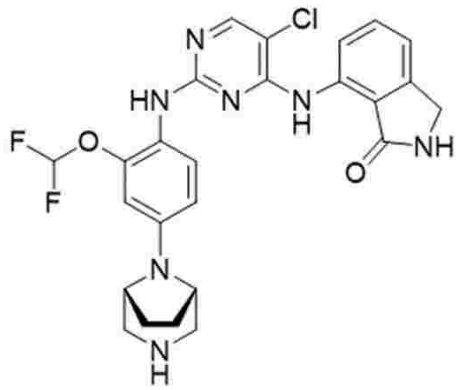
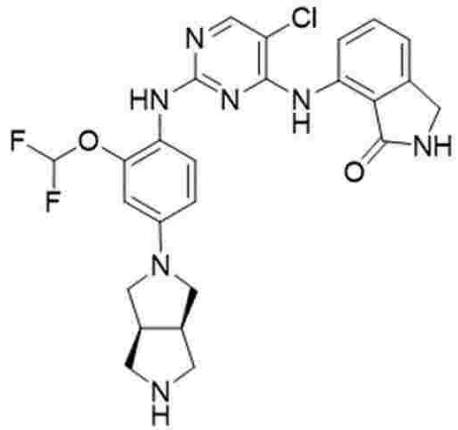
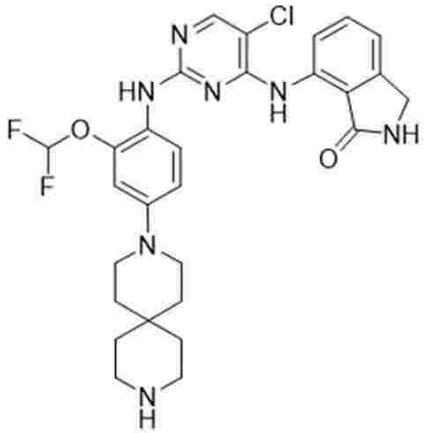
【表１－２４】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-69		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-70		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-71		7-((2-((4-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

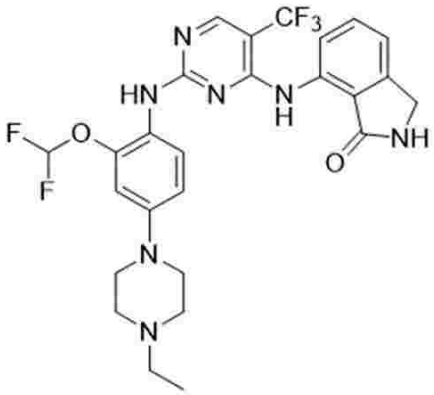
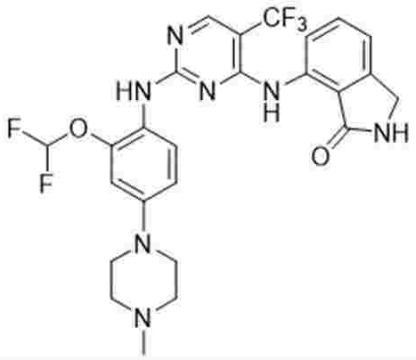
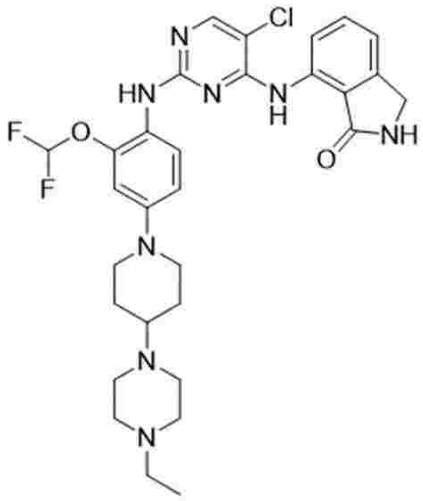
【表１－２５】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-72		7-((2-((4-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-73		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-74		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

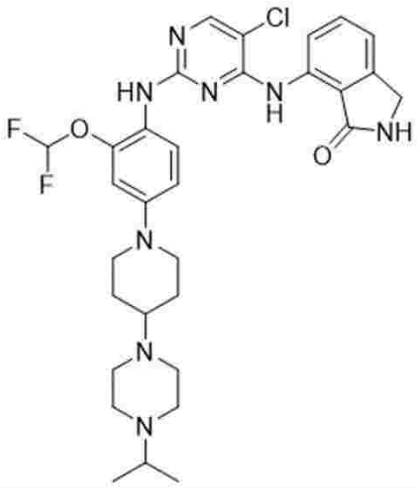
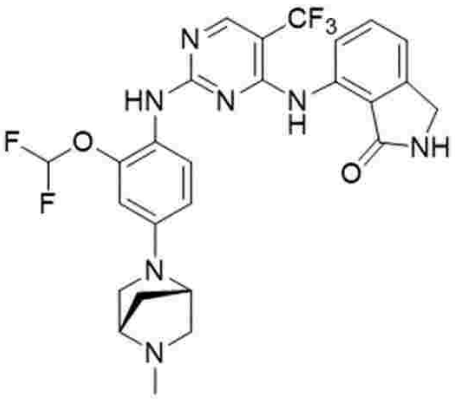
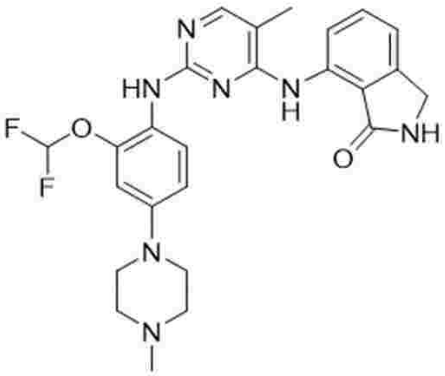
【表１－２６】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-75		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-76		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-77		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

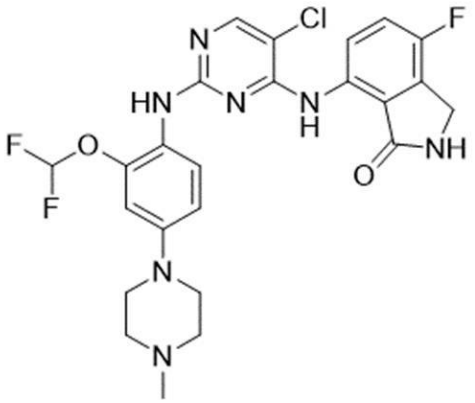
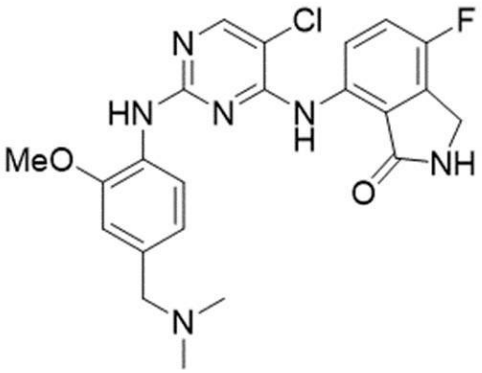
【表１－２７】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-78		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-79		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-80		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－２８】

化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-81		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-82		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-83		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－２９】

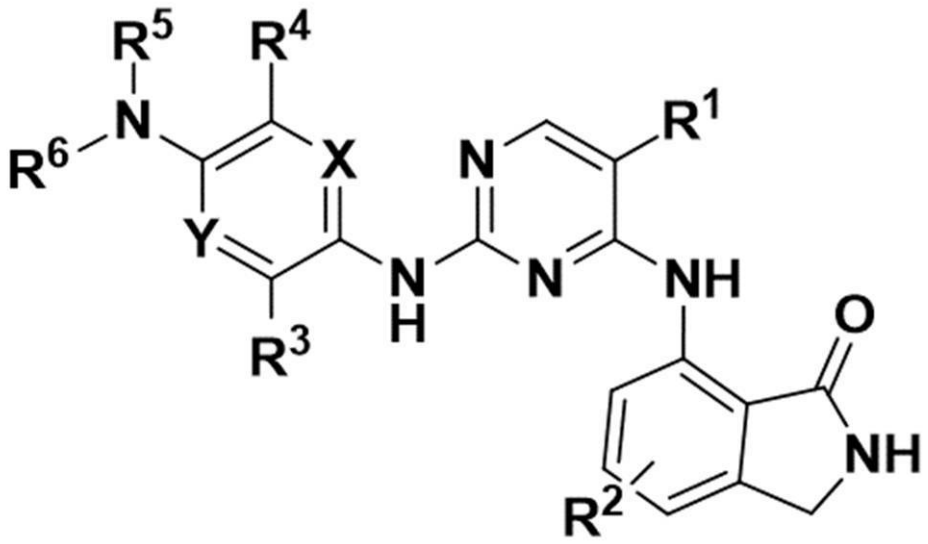
化合物ＩＤ	構造	化合物名
I-84		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロイソインドリン-1-オン 及び
I-85		7-((5-クロロ-2-((4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロイソインドリン-1-オン

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２３】

式Ｉ－Ａの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグ。

【化４】



(I-A)

式中：

R^1は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル及びＯＣ１～４ヒドロキシアルキルから選択され；

R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

R^3は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

Ｘは、CR^a及びＮから選択され；

Ｙは、CR^b及びＮから選択され；

R^a及びR^bは、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４ハロアルキルから独立して選択され；

R^4は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

R^5は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～１０シクロアルキル、Ｃ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキルアルキレンOR^8、及びＣ１～６アルキルアルキレンNR^8R^9から選択され、R^5の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換され；

R^6は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから選択されるか；又は

R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）及びSO_2から選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換され

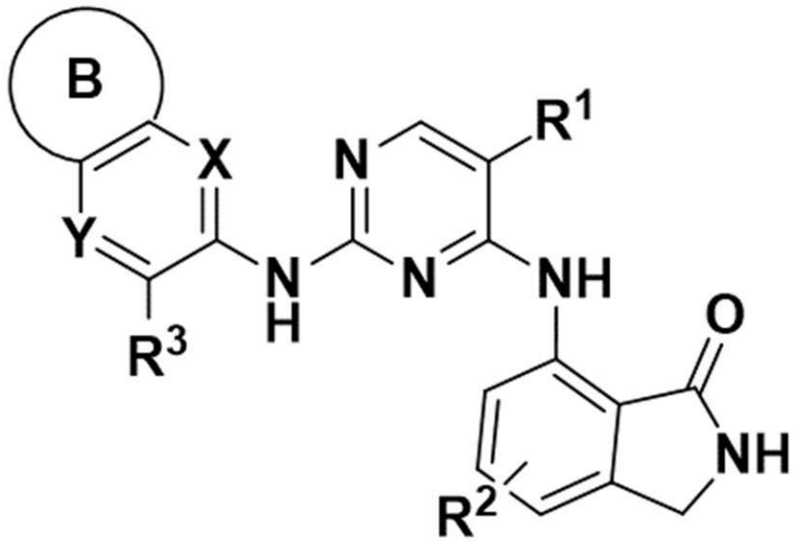
ており、R^5及びR^6によって形成された前記Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換され；並びに

R^8、R^9、及びR^{10}は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから独立して選択される。

【請求項２４】

式Ｉ－Ｂの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグ。

【化５】



(I-B)

式中：

R^1は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル及びＯＣ１～４ヒドロキシアルキルから選択され；

R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

R^3は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

Ｘは、CR^a及びＮから選択され；

Ｙは、CR^b及びＮから選択され；

R^a及びR^bは、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４ハロアルキルから独立して選択され；並びに

環Ｂは、Ｃ３～１２シクロアルキル及びＣ３～１２ヘテロシクロアルキルから選択され、前記環Ｂは、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アル

キル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びＳＯ$_2$Ｃ１～６アルキルから選択される１つ又は複数の置換基によって任意に（optionally）置換され、前記環Ｂ上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換されている。

【請求項２５】

医薬組成物であって、１種若しくは複数種の請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物並びに医薬的に許容可能なキャリア及び／又は希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項２６】

医薬としての使用のための１種又は複数種の請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

有効量の、１種若しくは複数種の請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項２５に記載の組成物を、細胞に投与することを含む、生物サンプル内又は対象内の細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害する方法。

【請求項２８】

治療有効量の、１種若しくは複数種の請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項２５に記載の組成物を、治療を必要としている対象に投与することを含む、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療する方法。

【請求項２９】

ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、腫瘍性障害である、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】

ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんである、請求項２８に記載の方法。

【請求項３１】

前記がんは、細胞がＮＵＡＫ１及び／又はＮＵＡＫ２をコードする遺伝子の増加した発現を示す任意のがんである、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

前記がんは固形腫瘍である、請求項３０に記載の方法。

【請求項３３】

前記がんは、乳がん、結腸がん、膀胱がん、皮膚がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、骨がん及び神経膠芽腫のうちの１つ又は複数から選択される、請求項３０に記載の方法。

【請求項３４】

ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、線維症である、請求項２８に記載の方法。

【請求項３５】

前記線維症は、肝線維症、肺線維症又は腎線維症のうちの１つ又は複数である、請求項３４に記載の方法。

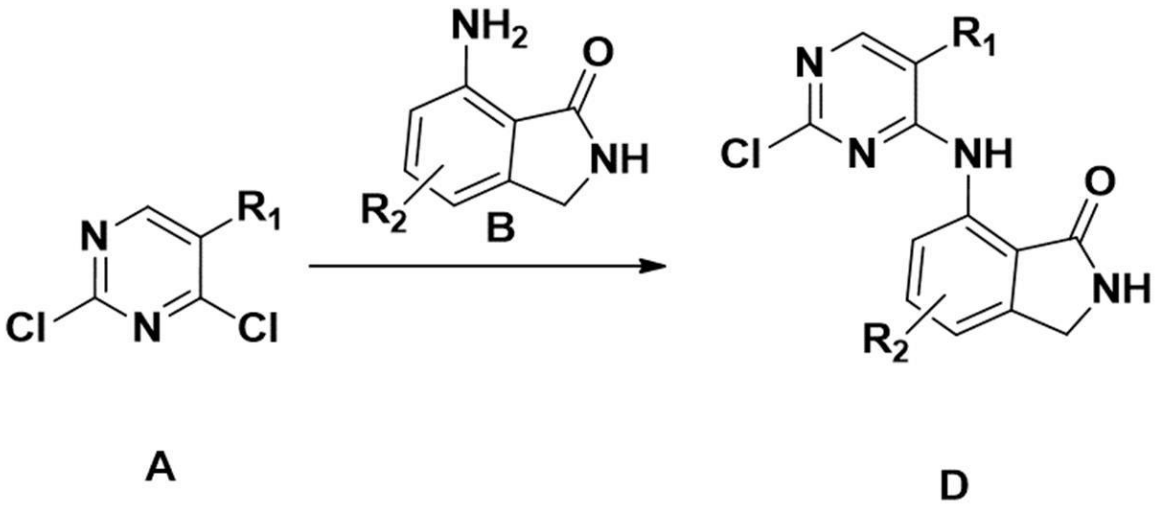
【請求項３６】

治療有効量の１種若しくは複数種の請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項２５に記載の組成物を、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のために有用である他の剤と組み合わせて、治療を必要としている対象に投与することを含む、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療する方法。

【請求項３７】

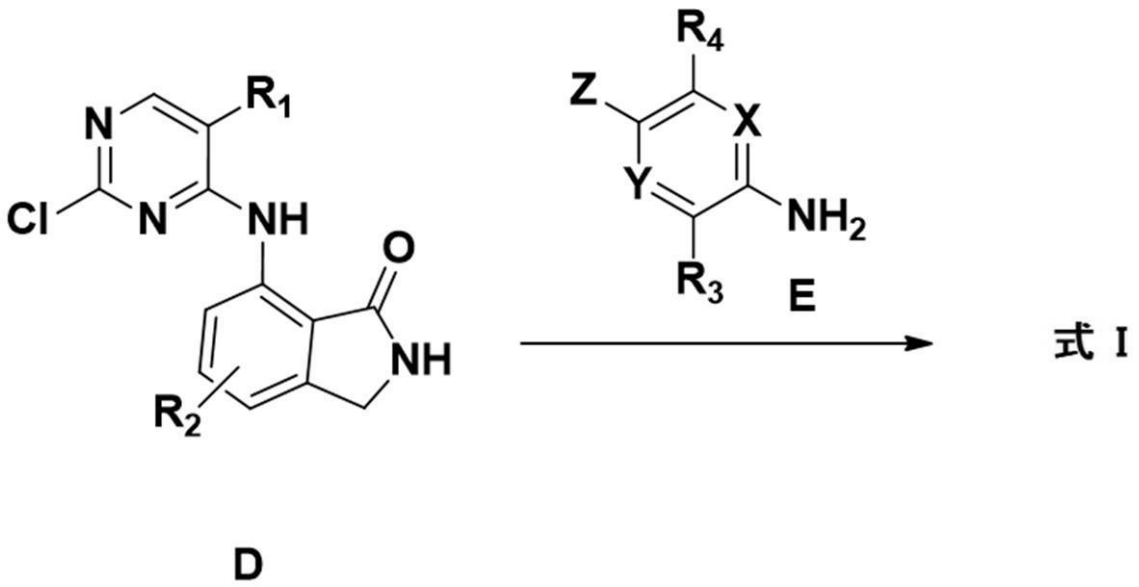
ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がん及び／又は線維症である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんであり、前記１種若しくは複数種の化合物を、１つ若しくは複数の追加のがん治療と組み合わせて投与する、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記追加のがん治療は、放射線療法、化学療法、抗体療法、低分子療法、免疫療法、ホルモン療法及び抗血管新生療法のうちの１つ又は複数から選択される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記抗体療法は、抗ＰＤＩ抗体及び／又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体を用いた治療である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記低分子療法は、チロシンキナーゼ阻害剤を用いた治療である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４２】
有効量の、１種若しくは複数種の請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項２５に記載の組成物を、細胞核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在の阻害を必要としている細胞に投与することを含む、細胞核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害する方法。
【請求項４３】
有効量の、１種若しくは複数種の請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物又は請求項２５に記載の組成物を、治療を必要としている対象に投与することを含む、細胞核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することによって疾患、障害又は病態を治療する方法。
【請求項４４】
細胞核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することにより治療される前記疾患、障害又は病態は、細胞が、ＴＡＺ及び／又はＹＡＰの増加した活性化を示す任意のがん又は線維症である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記がんは、乳がん、膀胱がん、肝臓がん、ヒトメラノーマ、結腸直腸がん、肝細胞がん、胆管細胞がん、中皮腫、骨肉腫及び神経膠芽腫のうちの１つ又は複数から選択される、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記線維症は、肝線維症、肺線維症及び／又は腎線維症である、請求項４４に記載の方法。
【請求項４７】
ＮＵＡＫ２とＮＵＡＫ１の両方が阻害される、請求項２７～請求項４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
ＮＵＡＫ２の阻害は、ＮＵＡＫ１の阻害より大きい、請求項２７～請求項４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１の阻害は、前記対象における１種又は複数種の他のキナーゼの阻害と比べて選択的である、請求項２７～請求項４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記他のキナーゼは、オーロラＡキナーゼである、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記対象は哺乳類である、請求項２７～請求項５０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５２】
前記対象はヒトである、請求項２７～請求項５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
（ａ）Ｒ[1]が式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である式Ａの置換ジクロロピリミジンを、Ｒ[2]が式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である式Ｂの７－アミノシオインドリン－１－オンと塩基性条件下で反応させて、式Ｄの化合物を与えることと：
【化６】



；
（ｂ）式Ｄの化合物を、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｘ、Ｙ及びＺが式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である式Ｅのアニリンと、酸性条件下又は塩基性条件下で反応させて、必要であれば保護基を除去した後に、式Ｉの化合物を与えることと：

【化７】



を含む、請求項１～請求項２４のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本願は、イソインドリノンアミノピリミジン化合物、該イソインドリノンアミノピリミジン化合物を調製する方法、該イソインドリノンアミノピリミジン化合物を含む組成物、及び治療における該イソインドリノンアミノピリミジン化合物の使用に関する。より詳細には、本願は、がん及び線維症など、ＮＵＡＫキナーゼを阻害又はブロックすることにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療において有用なイソインドリノンアミノピリミジン化合物に関する。

【背景技術】

【０００２】

関連出願との相互参照

本願は、２０２１年１月７日に出願された米国特許仮出願第６３／１３４，７４７号の優先権を主張し、該米国特許仮出願の開示はその全体が参照により本明細書に取り込まれる。

【０００３】

Ｓａｌｖａｄｏｒ／Ｗａｒｔｓ／Ｈｉｐｐｏ経路としても知られているＨｉｐｐｏシグナル伝達経路は、細胞増殖及びアポトーシスの調節により動物における器官の大きさを制御する。この経路の名前は、ショウジョウバエにおいて特定されたその主要シグナル伝達成分のうちの１つである、脊椎動物においてＭＳＴ１／２として知られるタンパク質キナーゼＨｉｐｐｏ（Ｈｐｏ）から取られたものである。この遺伝子における変異は、組織の異常成長、又は「カバ」様表現型をもたらす。Ｈｉｐｐｏシグナル伝達経路は、細胞接触及び細胞骨格再構成を含む多様な細胞外刺激（extracellular cues）に応答して組織成長及び器官形成を調節する（Ｃｅｌｌ ２０１５，１６３，８１１；Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２０１６，２９，７８３）。機構的には、転写エフェクターＹＡＰ及びＴＡＺがリン酸化され、それによって、腫瘍抑制キナーゼＭＳＴ及びＬＡＴＳからなるコアカセットにより阻害される。ほとんどの固形腫瘍では、ＹＡＰ／ＴＡＺはＨｉｐｐｏキナーゼカセットから切り離され、したがって構成的に核に存在し、発がん促進転写プログラムをドラ

イブする。ＹＡＰ／ＴＡＺ活性は、がん幹細胞形質の増殖、遊走、浸潤及び維持を促進する（Ｃｅｌｌ ２０１５，１６３，８１１）。活性ＹＡＰ／ＴＡＺは、がんの特徴であるが、経路成分の変異はめったになく、したがって、新たな、標的対象にすることが可能なノードを特定することについての差し迫ったニーズがある。経路活性をｉｎ ｖｉｔｒｏ又はｉｎ ｖｉｖｏで回復させる化合物は、以前に記載されていない。

【０００４】

体系的な物理的及び機能的スクリーニングを用いて、よく研究されていないＡＭＰＫファミリーキナーゼであるが、ＮＵＡＫ１と最も密接に関連しているＮＵＡＫ２（以前はＳＮＡＲＫと呼ばれていた）が、Ｈｉｐｐｏ経路のがん関連ネガティブ調節因子として特定された［Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ．２０１８，９（１）：３５１０；Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ．２０１８，９（１）：４８３４］。ＮＵＡＫアイソフォームは、遍在的に発現され、そして、Ｎ末端キナーゼドメイン（残基５５～３０６、ＮＵＡＫ１）、それに続くＣ末端領域を有するが、Ｃ末端領域はＮＵＡＫ１とＮＵＡＫ２との間で類似しているものの、はっきりとしたドメインあるいは他のタンパク質との相同性を有しない。ＮＵＡＫ１アイソフォーム及びＮＵＡＫ２アイソフォームは両方とも、ＭＹＰＴ１（ミオシンホスファターゼ標的サブユニット１）をＳｅｒ４４５でリン酸化する。いくつかのがん細胞株においてｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ及びＣＲＩＳＰＲを用いたＮＵＡＫ２発現を抑制する又は市販ツール化合物（ＷＺ４００３又はＯＮ１２３３００）を用いてＮＵＡＫ活性を薬理的に阻害することは、（１）手動又は自動免疫蛍光共焦点顕微鏡（ＩＦ）を用いて決定した場合、ＹＡＰ／ＴＡＺ核局在のブロックをもたらし、また、（２）標的遺伝子発現のＰＣＲ解析により測定した場合、転写機能を減衰させる［Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ．２０１８，９（１）：３５１０；Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ．２０１８，９（１）：４８３４］。興味深いことに、ＹＡＰ／ＴＡＺは、ＮＵＡＫ２発現を転写的に活性化することができ、このことは、ＮＵＡＫ２がＹＡＰ／ＴＡＺの発がん促進活性をポジティブに増強するフィードフォワードループを明らかにするものである。したがって、ＮＵＡＫ２を阻害することによってこの発がん促進ループを破壊することは、このため魅力ある治療標的である。

【０００５】

最近、ＭＹＣにドライブされる腫瘍がＮＵＡＫ活性に依存しており、スプライソソームの完全機能が前記腫瘍の生存に関係することも実証された［Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ．２０２０，７７（６）：１３２２－１３３９］。ＭＹＣは、細胞増殖及び細胞分裂に必要な遺伝子発現をドライブし、多くの腫瘍において調節解除される。ＭＹＣそれ自体は、低分子ベースの薬理学的介入では難治性であることが示されており、他の可能性ある標的－具体的には、ＭＹＣ増幅を有する若しくは別の形で調節解除されたＭＹＣを含むがん細胞において生存に寄与するタンパク質又は経路－へと薬物探索努力の焦点の多くを移させる。ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）によるＮＵＡＫ１の枯渇は、アポトーシスを、特にＭＹＣを過剰発現する骨肉腫細胞において誘導した［Ｎａｔｕｒｅ．２０１２，４８３（７３９１）：６０８－１２］。ＮＵＡＫ１活性低下は、ＰＮＵＴＳ－ＰＰ１βの調節解除によって、スプライシングを損ない、スプライシングされていない転写産物の蓄積をもたらすと思われる。これらの結果は、調節解除されたＭＹＣは、転写伸長におけるチェックポイント制御を無効にし、これにより、チェックポイント制御が無効でない場合には伸長停止及び／又は早すぎる終止を引き起こすことになるはずのＮＵＡＫ１機能不全によるスプライシング欠陥が無視され、非産生的（non-productive）伸長複合体におけるＲＮＡＰ ＩＩのトラッピングをもたらすことを示唆している。したがって、がんにおけるｈｉｐｐｏ経路の調節に加えて、ＮＵＡＫ活性の阻害も、ＭＹＣにドライブされる腫瘍の増殖を阻害することにおいて重要な役割を果たし得る。

【０００６】

積み重ねられてきた証拠は、ＹＡＰ／ＴＡＺが他の確立されたシグナル伝達経路と協働的な態様で機能すること、特には、ＴＧＦβ及びＷｎｔシグナル伝達経路とのクロストーク、も示している（Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２０１５，３０９，Ｌ７５６－Ｌ７６７；Ｃｅｌｌ ２０１２，１５１，１４４

３－１４５６）。重要なことに、がん免疫学の文脈では、ＴＧＦβは、抗腫瘍免疫応答を調節することにおいて重要な役割を有し、がん患者における抗ＰＤ－１－ＰＤ－Ｌ１治療に対する抵抗性に寄与することが示されている（ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１８，９，１１１７）。したがって、抗ＰＤ１抗体又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて、ＴＧＦβ経路（ＮＵＡＫ－ＹＡＰ／ＴＡＺ阻害による）を標的とすることは、抵抗性を克服して、より効果的な抗腫瘍応答を得ることを助け得る。

【０００７】

ＮＵＡＫ－ＹＡＰ／ＴＡＺ－ＴＧＦβシグナル伝達軸を阻害することから潜在的に利益を得る可能性がある他の適応症は、線維症である。線維症は、慢性炎症又は化学的及び機械的傷害などの組織傷害又は器官傷害に対する応答である。病的状況では、線維症は、最終的に正常な器官構造を破壊し、器官機能の喪失へとつながる、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）、主にはコラーゲン、の進行性蓄積を特徴とする無制御の過程へと進行する。線維症における重要なステップは、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）を沈着し、この活性化過程をドライブする主因であるＴＧＦβを分泌する活性筋線維芽細胞へと無活動線維芽細胞が変換されることである（Ｓｃｉｅｎｃｅ　２００２，２９６：１６４６－１６４７）。肝臓、肺、及び腎臓などのいくつかの器官に影響を与える線維症は、工業化社会においては高ければ死亡数のうち４５％までの要因である（Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．２００７，１１７，５２４－５２９；Ｆｒｏｎｔ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１７，８，８５５）。現在の治療法は、治癒的療法というよりほとんどが支持療法であり、この疾患に対処する治療能力を有する薬剤を特定する差し迫ったニーズがある。ＹＡＰ／ＴＡＺ及びＴＧＦβシグナル伝達を調節するＮＵＡＫ阻害は、線維症を治療するための新規手法である。

【０００８】

以前に報告されたＮＵＡＫ阻害剤薬は、作用強度及び選択性を欠き、理想的でない。このことは、新たな、強力で選択的なＮＵＡＫ阻害剤薬が必要とされていることを示唆している。ＮＵＡＫなどの特定のキナーゼと結合する化合物を特定しようとする設計努力は、複数のキナーゼ標的の阻害をもたらし得、化合物安全性に対する治療上の影響を有し得る。そのようなオフターゲットキナーゼの１つはオーロラキナーゼＡ（ＡｕｒＡ）であり、これを阻害すると、好中球減少症及び血液毒性などの望ましくない悪影響をもたらす（Ｓｅｍｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０１５，４２（６），８３２－８４８）。したがって、ＮＵＡＫキナーゼに対して作用が強く、ＡｕｒＡに対してよりも選択性が高い化合物を特定することは、副作用が低減されたリガンドを見出す手段である。

【０００９】

例えば、がん及び線維症の治療のための強力なＮＵＡＫキナーゼを提供するニーズがいまだ存在する。さらに、オーロラＡキナーゼなどの他のキナーゼに対してと比べての選択性を有するＮＵＡＫキナーゼ阻害剤を提供するニーズがある。

【発明の概要】

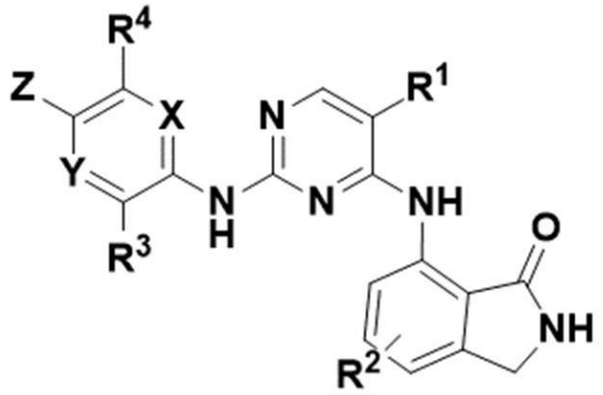
【００１０】

本願は、ＮＵＡＫキナーゼ（ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１）の特定の阻害剤、並びにＨｉｐｐｏ経路の調節によるがん及び線維症の治療のための該阻害剤の使用を記載する。加えて、本願は、オーロラＡ阻害剤と比べて選択的であり、したがって、改善された安全性及び治療可能性を有するＮＵＡＫ阻害剤を記載している。

【００１１】

したがって、本願は、式Ｉの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグを包含する。

【化１】



(I)

式中：

R^1は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル及びＯＣ１～４ヒドロキシアルキルから選択され；

R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

R^3は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

Ｘは、CR^a及びＮから選択され；

Ｙは、CR^b及びＮから選択され；

R^a及びR^bは、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４ハロアルキルから独立して選択され；

Ｚは、Ｃ１～６アルキレンNR^5R^6、ＯＣ１～６アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～６アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～６アルキレンOR^5及びNR^5R^6から選択され；

R^4は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択されるか；又は

ＺとR^4とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２シクロアルキル及びＣ３～１２ヘテロシクロアルキルから選択される環Ｂを形成し、前記環Ｂは、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）NH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、NH_2、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換され、前記環Ｂ上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；

R^5は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～１０シクロアルキル、Ｃ３～１０ヘテロシクロ

アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキルアルキレンＯＲ^{8}、及びＣ１～６アルキルアルキレンＮＲ^{8}Ｒ^{9}から選択され、Ｒ^{5}の全てのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基は、ハロ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；

Ｒ^{6}は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから選択されるか；又は

Ｒ^{5}とＲ^{6}とは結合してこれらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルは、ＮＲ^{10}、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）及びＳＯ$_{2}$から選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びＳＯ$_{2}$Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換されており、Ｒ^{5}及びＲ^{6}によって形成された前記Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；そして

Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから独立して選択される。

【００１２】

本願は、１種又は複数種の本願の化合物並びにキャリア及び／又は希釈剤を含む組成物も包含する。いくつかの実施形態では、前記組成物は、１種又は複数種の本願の化合物並びに医薬的に許容可能なキャリア及び／又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【００１３】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は医薬として使用される。したがって、本願は、医薬としての使用のための１種又は複数種の本願の化合物も包含する。

【００１４】

本願の化合物は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害又はブロックすること（ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１がＹＡＰ／ＴＡＺの細胞質局在を促進することを含む）、並びにＹＡＰ／ＴＡＺ標的遺伝子発現の転写機能を減弱することが示された。したがって、本願の化合物は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１（より特にはＮＵＡＫ２）を阻害するのに有用である。したがって、本願は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することを必要としている細胞又は対象に、有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害する方法も包含する。

【００１５】

本願は、細胞又は対象においてＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害するための、１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、細胞又は対象においてＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することに使用するための１種又は複数種の本願の化合物をさらに包含する。

【００１６】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１（より特にはＮＵＡＫ２）を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療するた

めに有用である。したがって、本願は、治療を必要としている細胞又は対象に、治療有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療方法も包含する。

【００１７】

本願は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療において使用するための１種又は複数種の本願の化合物をさらに包含する。

【００１８】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、腫瘍性障害である。いくつかの実施形態では、前記治療は、治療を必要としている対象において、腫瘍性障害の少なくとも１つの症状を緩和、例えば細胞増殖を減少又は腫瘍量を減少、するのに有効な量の１種又は複数種の本願の化合物の投与又は使用を含む。

【００１９】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは、乳がん、結腸がん、膀胱がん、皮膚がん、頭頸部がん、肝臓がん、骨がん及び神経膠芽腫などの固形がんから選択される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、線維症である。線維症は、慢性炎症又は化学的及び機械的傷害などの組織傷害又は器官傷害に対する応答である。病的状況では、線維症は、最終的に正常な器官構造を破壊し、器官機能の喪失につながる細胞外マトリックス（ＥＣＭ）、主にコラーゲン、の進行性蓄積を特徴とする無制御の過程へと進行する。線維症における重要（relevant）ステップは、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）を沈着し、この活性化過程をドライブする主因であるＴＧＦβを分泌する活性筋線維芽細胞へと無活動線維芽細胞が変換されることである（Ｓｃｉｅｎｃｅ　２００２，２９６：１６４６－１６４７）。線維症は、肝臓、肺、及び腎臓などいくつかの器官に影響を与える。

【００２１】

いくつかの実施形態では、前記線維症は、腎線維症、肺（肺性）線維症及び肝線維症などの線維性疾患から選択される。

【００２２】

いくつかの実施形態では、前記治療は、治療を必要としている対象において、線維症の少なくとも１つの症状を緩和する、例えばコラーゲンなどの細胞外マトリックス（ＥＣＭ）の蓄積を低減する、のに有効な量の１種又は複数種の本願の化合物の投与又は使用を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより直接的又は間接的に影響を受ける、無制御の及び／又は異常な細胞活性に付随する疾患、障害又は病態である。ある他の実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性は、細胞における増殖活性である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、本願は、細胞に、有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、細胞における増殖活性の阻害方法も包含する。

【００２５】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がん及び／又は線維症であり、１種又は複数種の本願の化合物を、１つ若しくは複数の追加のがん治療及び／又は抗線維症治療と組み合わせて、投与する又は使用する。ある他の実施形態では、前記追加の治療は、１つ又は複数の放射線療法、化学療法、抗体療法（抗ＰＤ１抗体及び／又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む）などの標的療法、並びにチロシンキナーゼ阻害剤療法、免疫療法、ホルモン療法及び抗血管新生療法などの低分子療法から選択される。

【００２６】

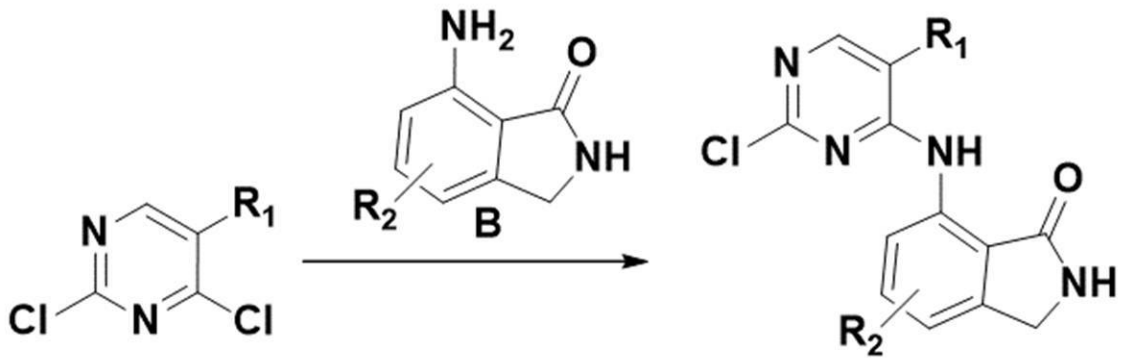
本願は、本願の化合物を調製する方法をさらに包含する。一般的プロセス及び具体的プロセスは、後述の実施例でより詳細に説明される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、本願は：

（ａ）塩基性条件下、式Ａの置換ジクロロピリミジン（式中、R^1は式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）を、式Ｂの７－アミノイソインドリン－１－オン（式中、R^2は式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）と反応させて、式Ｄの化合物を与えることと；

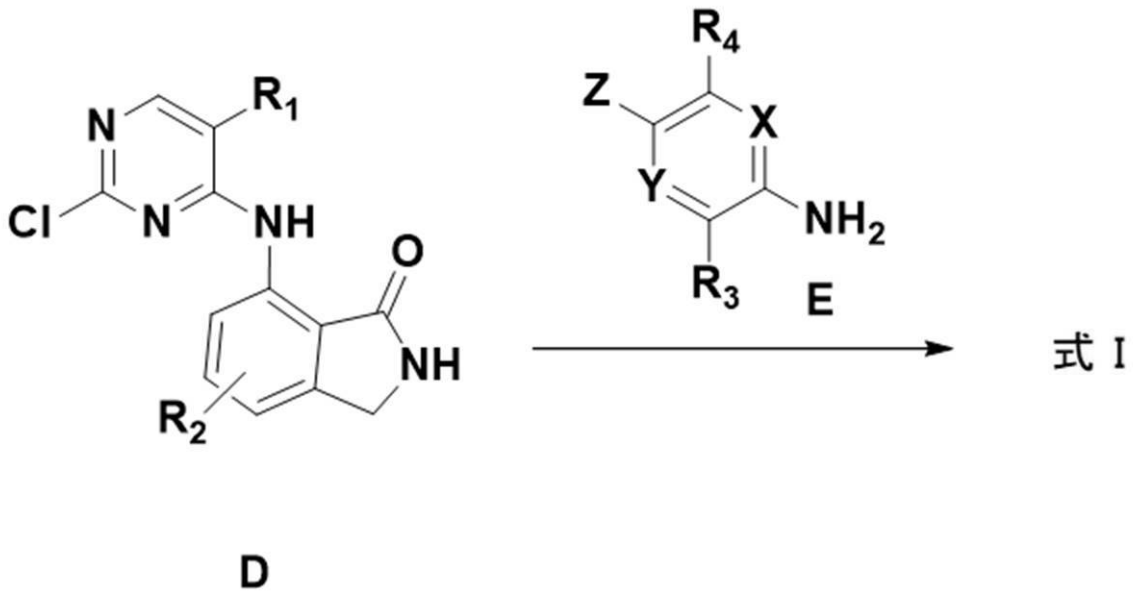
【化２】



；

（ｂ）酸性条件下又は塩基性条件下、式Ｄの化合物を、式Ｅのアニリン（式中、R^3、R^4、Ｘ、Ｙ及びＺは式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）と反応させ、必要なら保護基を除去した後に、式Ｉの化合物を与えることと、

【化３】



D

を含む、本願の化合物を調製する方法を包含する。

【００２８】

本願の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。ただし、詳細な説明及び具体例は、本願の実施形態を示すものではあるが、例示として与えられるだけであって、特許請求の範囲はこれらの実施形態により限定されるべきでなく、明細書全体と整合する最も広い解釈が与えられるべきであることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【００２９】

本願を、添付の図面を参照してより詳細に説明する：

【００３０】

【図１】図１は、例示的化合物Ｉ－３４及びＩ－５６について行われた細胞アッセイにおけるＹＡＰ／ＴＡＺ核局在の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【００３１】

Ｉ．定義

特に断りの無い限り、このセクション及び他のセクションに記載されている定義及び実施形態は、それらが適していることが当業者により理解される、本開示に記載されている本願の全ての実施形態及び態様に適用可能であることが意図されたものである。

【００３２】

本願は、当業者により使用される多くの化学用語及び略語を参照する。とはいえ、明瞭さと一貫性のために、選択された用語の定義を与える。

【００３３】

本開示において用いられる場合、単語「含む」（comprising）（及び、含む（comprising）の任意の語形、例えば「含む」（現在形）（三人称単数に付随するｓ有り又は無し））、「有する」（having）（及び、有する（having）の任意の語形、例えば「有する」（現在形）（三人称単数に付随するｓ有り又は無し））、「含む」（including）（及び、含む（including）の任意の語形、例えば「含む」（現在形）（三人称単数に付随するｓ有り又は無し））、並びに「含む」（containing）（及び、含む（containing）の任意の語形、例えば「含む」（現在形）（三人称単数に付随するｓ有り又は無し））の語は、包含的で開放しており、追加の、記載されていない要素又はプロセス／方法ステップを排除しない。

【００３４】
本開示において用いられる場合、単語「からなる」及びその派生形は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの存在を特定し、また、他の、記載されていない特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの存在を排除する閉じた用語であることが意図されている。
【００３５】
本開示において用いられる場合、用語「～本質的になる」は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップ、並びに、これらの特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの基本的かつ新規の特性（単数又は複数）に実質的に影響しないもの、の存在を特定することを意図している。
【００３６】
本開示において用いられる場合、「実質的に」、「約」及び「おおよそ」などの程度についての用語は、最終結果が大きくは変わらない（not significantly changed）ような被修飾語のずれの合理的な量を意味する。これらの程度についての用語は、ずれが、該用語が修飾する対象の語の意味を否定しないのであれば、修飾対象の語から少なくとも±５％のずれを含むものと解釈されるべきである。
【００３７】
本願で使用されるとき、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、そうではないことを文脈が明らかに指示している場合以外は、複数の対象物も含む。例えば、「ａ　化合物」を含む実施形態は、１種類の化合物を有するある態様、あるいは２種以上の追加的化合物を有するある態様を提示するものと理解すべきである。「追加的」又は「第２の」成分、例えば追加的又は第２の化合物、を含む実施形態においては、本開示でいう第２の成分とは、それ以外の成分あるいは第１の成分とは化学的に異なる。「第３の」成分は、それ以外の第１及び第２の成分とは異なり、さらなる列挙された又は「追加的な」成分は同様に異なる。
【００３８】
本開示において用いられる場合、用語「及び／又は」は、列挙されたものが個別に又は組み合わせで、存在する又は用いられることを意味する。実質的に、この用語は、列挙されたもののうちの「少なくとも１つ」あるいは「１つ又は複数」が用いられる又は存在することを意味する。
【００３９】
本願中で特に断りの無い限り又は当業者が他の意味に理解するものでない限り、本願で使用される命名法は、一般的に、“Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”（Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，１９７９）セクションＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、及びＨに記載されている例及び規則に従う。任意に（optionally）、化合物の名称は、化学命名プログラム：ＡＣＤ／ＣｈｅｍＳｋｅｔｃｈ、バージョン５．０９／２００１年９月（Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｉｎｃ．カナダ国トロント）を用いて生成されてもよい。
【００４０】
本開示において用いられる場合、用語「本願の化合物」及びこれに類する用語は、式Ｉの化合物を表すが、これにはその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグも含まれる。
【００４１】
本開示において用いられる場合、用語「本願の組成物」及びこれに類する用語は、１種又は複数種の本願の化合物及び少なくとも１種の追加の成分を含む組成物を表す。
【００４２】
本開示において用いられる場合、用語「適した」（「好適」）は、特定の化合物又は条件の選択が、行うべき特定の合成操作、及び変換される種（species）が何であるかに依存するが、その選択は、当業者のスキルの十分に範囲内であることを意味している。本開示に記載の全ての化学合成方法ステップは、所望の製品を提供するのに十分な条件の下

で行われるものとする。例えば反応溶媒、反応時間、反応温度、反応圧力、反応物比、反応が無水又は不活性雰囲気で行われるべきであるかどうか等、全ての反応条件は、所望の生成物の収率を最大化するために変動させることができることを、当業者は理解するであろうし、またそれを行うことは当業者のスキルの範囲内である。

【００４３】

本開示に記載されている化合物は、少なくとも１つの不斉中心を有する場合がある。化合物が２つ以上の不斉中心を有する場合、化合物はジアステレオマーとして存在してもよい。全てのそのような異性体及び任意の比率でのそれらの混合物が、本願の範囲内に包含されることが理解されるべきである。化合物の立体化学は、本開示に列挙された所与の化合物において示されている通りであってよいが、該化合物は、代替的な立体化学を有する同じ本願の化合物を特定量（例えば、２０％未満、適切には１０％未満、より適切には５％未満）を含んでもよいこともさらに理解されるべきである。分離された、純粋な、若しくは部分的に純粋化された光学異性体としての任意の光学異性体、又はそれらのラセミ混合物は、本願の範囲内に含まれることが意図される。

【００４４】

本願の化合物は、種々の互変異性形態で存在してもよく、化合物が形成するいかなる互変異性体も、本願の範囲内に含まれることが意図される。

【００４５】

本願の化合物は、種々の多形相で存在することができ、いかなる多形も本願の範囲内に含まれるものとする。

【００４６】

本開示において用いられる場合、用語「保護基」又は「ＰＧ」及びこれに類する用語は、分子の反応性部分を保護又はマスクして、前記分子の異なる部分を操作又は反応させている際に前記分子のそれら反応性部分における副反応を防止する化学的部分を指す。前記操作又は反応か完了した後に、前記分子の残りの部分を破壊あるいは分解しない条件下で保護基は除去される。適切な保護基の選択は、当業者がなすことができる。多くの従来の保護基が当技術分野で知られており、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 and in Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)に記載されている。

【００４７】

本開示において用いられる場合、用語「細胞」は、単一の細胞又は複数の細胞を表し、細胞培養液内における細胞であっても、あるいは対象内における細胞であっても、包含する。

【００４８】

本開示において用いられる場合、用語「対象」は、哺乳類を含め、動物界の全ての構成員を含む。したがって、本願の方法及び使用は、ヒト治療用途及び獣医学用途の両方に適用可能である。

【００４９】

用語「医薬的に許容可能な」は、対象の治療に適合することを意味する。

【００５０】

用語「医薬的に許容可能なキャリア」は、有効成分（例えば、１種又は複数種の本願の化合物）と混合されて医薬組成物、すなわち対象への投与を可能とする剤形、の形成を可能とする、非毒性の溶媒、分散剤、製剤添加剤（excipient）、アジュバント又はその他の材料を意味する。

【００５１】

用語「医薬的に許容可能な塩」は、対象の治療に適した、又は適合する、酸付加塩あるいは塩基付加塩を意味する。

【００５２】

対象の治療に適切な又は適合した（compatible）酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の非毒性の有機酸付加塩又は無機酸付加塩である。酸付加塩を形成する塩基性化合物としては、例えば、アミン基を含む化合物が挙げられる。適切な塩を形成する例示的無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの酸性金属塩が挙げられる。適切な塩を形成する例示的有機酸としては、モノカルボン酸、ジカルボン酸、及びトリカルボン酸が挙げられる。そのような有機酸の例示は、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、２－フェノキシ安息香酸、ｐ－トルエンスルホン酸、並びにメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、及び２－ヒドロキシエタンスルホン酸などその他のスルホン酸である。一酸塩（monoacid salt）が形成されても、あるいは二酸塩（diacid salt）が形成されてもよく、あるいはそのような酸は、水和された形態、溶媒和された形態、又は実質的に無水の形態のいずれで存在してもよい。一般に、酸付加塩は、その遊離塩基の形態と比べて、水及び様々な親水性有機溶媒への可溶性がより高く、一般に、より高い融点を示す。適切な塩の選択基準は、当業者の知るところであろう。他の医薬的に許容可能でない塩、例えばシュウ酸塩であるがこれに限定されない、は、例えば、実験用途のための本願の化合物の単離において使用してもよく、またはその後の医薬的に許容可能な酸付加塩への変換のために使用してよい。

【００５３】

対象の治療に適切な又は適合した（compatible）塩基付加塩は、任意の酸性化合物の任意の非毒性の有機塩基付加塩又は無機塩基付加塩である。塩基付加塩を形成する酸性化合物としては、例えば、カルボン酸基を含む化合物が挙げられる。適切な塩を形成する例示的無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、又は水酸化バリウム、並びにアンモニアが挙げられる。適切な塩を形成する例示的有機塩基としては、イソプロピルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン、ピコリン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ＥＧＦＲａｉｎｅ、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂、などの脂肪族、脂環式、又は芳香族の有機アミン、等々が挙げられる。例示的有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである［例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ　ａＩ．，”Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７７，６６，１－１９参照］。適切な塩の選択が有用でありうるが、これは、化合物の他の部分のエステル官能基がもし存在するならば、該エステル官能基が加水分解されないようにする点で有用でありうる。適切な塩の選択基準は、当業者が知るところであろう。

【００５４】

本願の化合物のプロドラッグは、例えば、利用可能なヒドロキシ基、チオール基、アミノ基又はカルボキシル基と形成された従来のエステルであってよい。プロドラッグとして利用されてきたいくつかの一般的なエステルは、フェニルエステル、脂肪族（Ｃ１～Ｃ２４）エステル、アシルオキシメチルエステル、カルバメート及びアミノ酸エステルである。

【００５５】

本開示において用いられる場合、用語「溶媒和物」は、適切な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれた、化合物又は化合物の塩若しくはプロドラッグを意味する。適切な溶媒は、投与された投薬量では生理学的に許容可能である。適切な溶媒の例は、エタノール、水、

等々である。水が溶媒である場合、分子は「水和物」と呼ばれる。

【００５６】

本開示において用いられる場合、用語「不活性有機溶媒」は、任意の所与の反応において結合される化合物中に存在する官能基と非反応性であると一般的に考えられ、このため所望の合成変換を干渉も阻害もしない溶媒を表す。有機溶媒は、典型的には非極性であり、水溶液に不溶性である化合物を溶解する。

【００５７】

本開示において用いられる場合、用語「アルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、直鎖又は分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。着目するアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「Ｃｎ１～Ｃｎ２」によって表される。例えば、用語「Ｃ１～１０アルキル」は、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個又は１０個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【００５８】

用語「アルキレン」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、直鎖又は分岐鎖の飽和アルキレン基、すなわち、その末端のうち２つに置換基を含む飽和炭素鎖を意味する。着目するアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭語「Ｃｎ１～ｎ２」により示される。例えば、用語「Ｃ１～１０アルキレン」は、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個又は１０個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。全てのアルキル基は、特に断りの無い限り、任意に（ｏｐｔｉｏｎａｌｌｙ）フルオロ置換されている。

【００５９】

本開示において用いられる場合、用語「アルケニル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも１つの二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の不飽和アルキル基を意味する。着目するアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭語「Ｃｎ１～ｎ２」によって表される。したがって、例えば、用語「Ｃ２～６アルケニル」とは、２個、３個、４個、５個、又は６個の炭素原子及び少なくとも１つの二重結合を有するアルケニル基を意味する。

【００６０】

本開示において用いられる場合、用語「アルキニル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも１つの三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の不飽和のアルキニル基を意味する。着目するアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「Ｃｎ１～ｎ２」によって表される。例えば、用語Ｃ２～６アルキニルは、２個、３個、４個、５個、又は６個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。

【００６１】

本開示において用いられる場合、用語「シクロアルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、３～２０個の炭素原子及び１つ又は複数の環を含む飽和炭素環基を意味する。着目するシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「Ｃｎ１～ｎ２」によって表される。例えば、用語Ｃ３～１０シクロアルキルは、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、又は１０個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【００６２】

本開示において用いられる場合、用語「アリール」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも１つの芳香族環を含む炭素環基を指し、６～１０個の炭素原子を含む。

【００６３】

本開示において用いられる場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、３～１０個の原子を含む非芳香族環であって、該原子のうちの１つ又は複数がＯ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がＣである非芳香族環を少なくとも１つ含む環式基を指す。

ヘテロシクロアルキル基は、飽和でも不飽和(つまり、１つ又は複数の二重結合を含む)でもよい。ヘテロシクロアルキル基が接頭語Ｃｎ１～ｎ２を含むときには、この接頭語は、対応する炭素環基中における炭素原子の数を表し、ここで、環原子のうち１つ又は複数、好適には１～５個が、上記で規定されたヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロシクロアルキル基は、任意に(optionally)、ベンゾ縮環している。

【００６４】

本開示において用いられる場合、用語「ヘテロアリール」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、５～１０個の原子を含むヘテロ芳香族環であって、該原子のうちの１つ又は複数がＯ、Ｓ、及びＮから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がＣであるヘテロ芳香族環を少なくとも１つ含む環式基を指す。ヘテロアリール基が接頭語が接頭語Ｃｎ１～ｎ２を含むときには、この接頭語は、対応する炭素環基中における炭素原子の数を表し、ここで、環原子のうち１つ又は複数、好適には１～５個が、上記で規定されたヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロアリール基は、任意に(optionally)、ベンゾ縮環している。

【００６５】

アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基、及びシクロアルキル基を含め、全ての環式基は、１つの環を含む（つまり、単環式）又は複数の環を含む（つまり多環式）。環式基が複数の環を含む場合、それら複数の環は縮環していても、橋架けしていても、又はスピロ縮環していてもよい。

【００６６】

本開示において用いられる場合、用語「ベンゾ縮環」とは、ベンゼン環が他の環と縮環している多環式基を指す。

【００６７】

第１の環が第２の環と「縮環」しているとは、第１の環と第２の環とが互いの間で２つの隣接する原子を共有していることを意味する。

【００６８】

第１の環が第２の環と「橋架け」しているとは、第１の環と第２の環とが互いの間で２つの隣接していない原子を共有していることを意味する。

【００６９】

第１の環が第２の環と「スピロ縮環」しているとは、第１の環と第２の環とが互いの間で１つの原子を共有していることを意味する。

【００７０】

用語「フルオロ置換された」とは、着目する基中の利用可能な水素原子のうち１つ又は複数（全ての場合も含む）がフッ素で置き換えられていることを表す。

【００７１】

用語「ハロ置換された」とは、着目する基中の利用可能な水素原子のうち１つ又は複数（全ての場合も含む）がハロゲンで置き換えられていることを表す。

【００７２】

用語「ヒドロキシ置換」とは、着目する基中の利用可能な水素原子のうち１つ又は複数（全ての場合も含む）がヒドロキシル（ＯＨ）で置き換えられていることを表す。

【００７３】

本開示において用いられる場合、用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、ハロゲン原子を表し、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

【００７４】

「利用可能な水素原子」又は「利用可能な原子」における用語「利用可能な」とは、他の原子又は基によって置き換えることが可能なことが当業者に知られているであろう原子を指す。

【００７５】

本開示において用いられる場合、用語「任意に（optionally）置換された」は、直目

する基が無置換であるか又は置換されていることを意味する。
【００７６】
本開示において用いられる場合、用語「ａｔｍ」は、標準気圧（ａｔｍｏｓｐｈｅｒｅ）を表す。
【００７７】
本開示において用いられる場合、用語「ＭＳ」は、質量分析を表す。
【００７８】
本開示において用いられる場合、用語「ＬＣＭＳ」は、液体クロマトグラフィー質量分析を表す。
【００７９】
本開示において用いられる場合、用語「ＬＲＭＳ」は、低解像度質量分析を表す。
【００８０】
本開示において用いられる場合、用語「ＮＭＲ」は、核磁気共鳴を表す。
【００８１】
本開示において用いられる場合、用語「ａｑ．」は、水性を表す。
【００８２】
本開示において用いられる場合、用語「Ｎ」、例えば「４Ｎ」における用語「Ｎ」は、「当量／Ｌ」を示す規定度の単位記号を表す。
【００８３】
本開示において用いられる場合、用語「Ｍ」、例えば「４Ｍ」における用語「Ｍ」は、「モル／Ｌ」を示すモル濃度の単位記号を表す。
【００８４】
本開示において用いられる場合、用語「ＤＣＭ」は、ジクロロメタンを表す。
【００８５】
本開示において用いられる場合、用語「ＤＩＰＥＡ」は、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを表す。
【００８６】
本開示において用いられる場合、用語「ＤＭＦ」は、ジメチルホルムアミドを表す。
【００８７】
本開示において用いられる場合、用語「ＴＨＦ」は、テトラヒドロフランを表す。
【００８８】
本開示において用いられる場合、用語「ＤＭＳＯ」は、ジメチルスルホキシドを表す。
【００８９】
本開示において用いられる場合、用語「ＥｔＯＡｃ」は、酢酸エチルを表す。
【００９０】
本開示において用いられる場合、用語「ＭｅＯＨ」は、メタノールを表す。
【００９１】
本開示において用いられる場合、用語「ＥｔＯＨ」は、エタノールを表す。
【００９２】
本開示において用いられる場合、用語「ＡｃＯＨ」は、酢酸を表す。
【００９３】
本開示において用いられる場合、用語「ＭｅＣＮ」又は「ＡＣＮ」は、アセトニトリルを表す。
【００９４】
本開示において用いられる場合、用語「ＨＣｌ」は、塩酸を表す。
【００９５】
本開示において用いられる場合、用語「ＴＦＡ」は、トリフルオロ酢酸を表す。
【００９６】
本開示において用いられる場合、用語「ＴＦＡＡ」は、無水トリフルオロ酢酸を表す。
【００９７】

本開示において用いられる場合、用語「Tf_2O」は、無水トリフル酸とも知られている、無水トリフルオロメタンスルホン酸を表す。

【００９８】

本開示において用いられる場合、用語「ＣＶ」は、カラム用量を表す。

【００９９】

本開示において用いられる場合、用語「Ｈｅｘ」は、ヘキサンを表す。

【０１００】

本開示において用いられる場合、用語「ＰＢＳ」は、リン酸系バッファを表す。

【０１０１】

本開示において用いられる場合、用語「ＩＰＡ」は、イソプロピルアルコールを表す。

【０１０２】

本開示において用いられる場合、用語「ＨＡＴＵ」は、ヘキサフルオロリン酸アザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムとしても知られている、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェートを表す。

【０１０３】

本開示において用いられる場合、用語「Ｎ－Ｂｏｃ」は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル保護基を表す。

【０１０４】

本開示において用いられる場合、用語「ｄｂａ」は、ジベンジルデンアセトンを表す。

【０１０５】

本開示において用いられる場合、用語「ｄｐｐｆ」は、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンを表す。

【０１０６】

本開示において用いられる場合、用語「ＲＴ」は、室温を表す。

【０１０７】

本開示において用いられる場合、用語「ＤＣＥ」は、１，２－ジクロロエタンを表す。

【０１０８】

本開示において用いられる場合、用語「ＴＰＰ」は、トリフェニルホスフィンを表す。

【０１０９】

本開示において用いられる場合、用語「ＴＬＣ」は、薄層クロマトグラフィーを表す。

【０１１０】

本開示において用いられる場合、用語「ＨＰＬＣ」は、高速液体クロマトグラフィーを表す。

【０１１１】

本開示において用いられる場合、用語「ＰＰＡ」は、ポリリン酸を表す。

【０１１２】

本開示において用いられる場合、用語「ＴＥＡ」又は「Et_3N」は、トリエチルアミンを表す。

【０１１３】

本開示において用いられる場合、用語「ＤＭＡＰ」は、４－ジメチルアミノピリジンを表す。

【０１１４】

本開示において用いられる場合、用語「ＭＯＰＳ」は、３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸を表す。

【０１１５】

本開示において用いられる場合、用語「ＥＤＴＡ」は、エチレンジアミン四酢酸を表す。

【０１１６】

本開示において用いられる場合、用語「ＮＭＰ」は、Ｎ－メチル－２－ピロリドンを表

す。
【０１１７】
本開示において用いられる場合、用語「ＡＴＰ」は、アデノシン三リン酸を表す。
【０１１８】
本開示において用いられる場合、用語「ＦＢＳ」は、ウシ胎児血清を表す。
【０１１９】
本開示において用いられる場合、用語「ＭＥＭ」は、最少必須培地を表す。
【０１２０】
本開示において用いられる場合、用語「治療する」又は「治療」とは、当技術分野でよく知られているように、臨床結果等の有益な又は所望の結果を得るための手法を意味する。有益又は所望の臨床結果は、１つ又は複数の症状又は病態の軽減又は改善、疾患、障害若しくは病態の程度の低下、疾患、障害若しくは病態の安定化された（つまり、悪化していない）状態、疾患、障害若しくは病態の広がりの防止、疾患、障害若しくは病態の進行の遅延又は速度低下、疾患、障害若しくは病態の状態の改善又は緩和、疾患、障害若しくは病態の再発の減少、及び寛解（部分的であっても完全なものであっても）を含みうるがこれらに限定されず、また、これらは検出可能なものであっても、検出できないものであってもよい。「治療する」及び「治療」は、治療を受けない場合の期待生存時間と比しての延長された生存時間を意味してもよい。本開示において用いられる場合は、「治療する」及び「治療」は、予防的な処置をも包含する。
【０１２１】
疾患、障害、又は病態を「緩和する」（palliating）とは、疾患、障害、又は病態を治療しない場合と比べて、疾患、障害、又は病態の程度及び／又は望ましくない臨床所見が減じられる、及び／又は進行の経時変化（time course）が遅くされる又は長くされることを意味する。
【０１２２】
本開示において用いられる場合、用語本開示で用いられる用語「防止」又は「予防」、又はその同義語は、患者が、ＮＵＡＫ２及び／若しくはＮＵＡＫ１の阻害により治療可能な疾患、障害、若しくは病態で苦しめられるリスク若しくは確率、あるいはＮＵＡＫ２及び／若しくはＮＵＡＫ１の阻害により治療可能な疾患、障害、若しくは病態に付随した症状を呈するリスク若しくは確率の減少を指す。
【０１２３】
本開示において用いられる場合、用語「有効量」又は「治療有効量」は、所望の結果を達成するために必要な投薬量及び期間において有効な、ある本願の化合物又は１種若しくは複数種の本願の化合物の量を意味する。
【０１２４】
本開示において用いられる場合、表現「ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害する」とは、細胞においてＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１のキナーゼ活性又は機能を阻害する、ブロックする及び／又は破壊することを表す。前記阻害する、ブロックする及び／又は破壊することは、前記細胞において治療効果を起こす。
【０１２５】
「阻害すること、ブロックすること及び／又は破壊すること」とは、その化合物が存在していないことを除けばそれ以外同じ条件の場合と比較しての、化合物の存在下における何らかの検出可能な阻害、ブロック及び／又は破壊を意味する。
【０１２６】
本開示において用いられる場合、用語「ＮＵＡＫ」とは、それぞれＡＭＰＫ関連タンパク質キナーゼ５（ＡＲＫ５）又はＳＮＡＲＫとしても知られるＮＵＡＫファミリーＳＮＦ１様キナーゼ１及び２、又はその任意の機能的変異体若しくはアナログを表す。
【０１２７】
本開示において用いられる場合、用語「投与された」とは、治療有効量の、ある本願の化合物又は１種若しくは複数種の本願の化合物、又は本願の組成物を、細胞又は対象に投

与することを意味する。

【０１２８】

本開示において用いられる場合、用語「腫瘍性障害（ｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｄｉｓｏｒｄｅｒ）」とは、自律的に増殖又は複製する能力を有する細胞を特徴とする疾患、障害又は病態、例えば、増殖性細胞成長を特徴とする異常な状態又は病態を表す。本開示において用いられる場合、用語「腫瘍（ｎｅｏｐｌａｓｍ）」とは、腫瘍性障害を有する対象において細胞の異常増殖及び／又は異常分裂から生じた組織塊を表す。腫瘍は、良性（子宮筋腫及び色素性母斑など）、潜在的に悪性（上皮内がん）又は悪性（すなわち、がん）であり得る。

【０１２９】

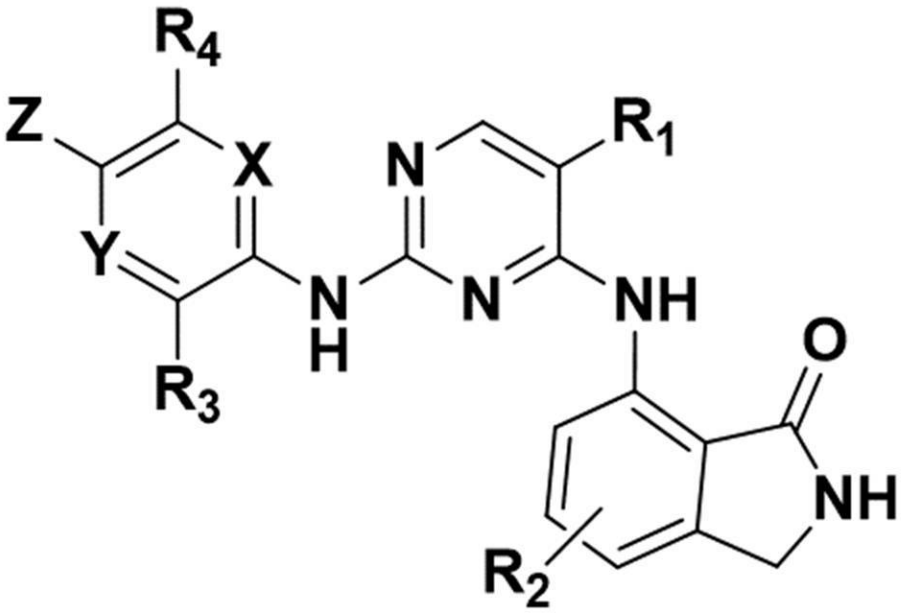
本開示において用いられる場合、用語「線維症」とは、結合組織の肥厚及び瘢痕化である疾患、障害又は病態を表し、これは、通常は傷害により生じる。

【０１３０】

Ｉ．化合物

本願は、式Ｉの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグを包含する。

【化４】



（Ｉ）

式中：

Ｒ[1]は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル及びＯＣ１～４ヒドロキシアルキルから選択され；

Ｒ[2]は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

Ｒ[3]は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

Ｘは、ＣＲ[a]及びＮから選択され；

Ｙは、ＣＲ[b]及びＮから選択され；

R^a及びR^bは、H、ハロ、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４ハロアルキルから独立して選択され；

Ｚは、Ｃ１～６アルキレンNR^5R^6、ＯＣ１～６アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～６アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～６アルキレンOR^5及びNR^5R^6から選択され；

R^4は、H、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択されるか；又は

ＺとR^4とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２シクロアルキル及びＣ３～１２ヘテロシクロアルキルから選択される環Ｂを形成し、前記環Ｂは、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）NH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、NH_2、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換され、前記環Ｂ上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；

R^5は、H、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～１０シクロアルキル、Ｃ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキルアルキレンOR^8、及びＣ１～６アルキルアルキレンNR^8R^9から選択され、R^5の全てのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基は、ハロ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；

R^6は、H、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから選択されるか；又は

R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）及びSO_2から選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）NH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、NH_2、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換されており、R^5及びR^6によって形成された前記Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換され；並びに

R^7、R^8、R^9及びR^{10}は、H、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから

独立して選択される。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、R^1は、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、Ｉ、CH_3、CH_2OH、OCH_3、OCF_3、OCF_2H、OCH_2F、CF_3、CF_2H及びCH_2Fから選択される。いくつかの実施形態では、R^1は、Ｃｌ、Ｆ、CF_3、CH_3、OCF_3及びOCH_3から選択される。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｆ、CH_3、CF_3、OCH_3及びOCF_3から選択される。いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈである。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｃｌ、ｉＰｒ、OCH_3、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$及びOCH_2Fから選択される。いくつかの実施形態では、R^3は、$OCHF_2$である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ及びCCH_3から選択される。いくつかの実施形態では、Ｘは、ＣＨである。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、Ｙは、Ｎ、ＣＨ、ＣＦ及びCCH_3から選択される。いくつかの実施形態では、Ｙは、ＣＨである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、Ｚは、Ｃ１～４アルキレンNR^5R^6、ＯＣ１～４アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～４アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～４アルキレンOR^5及びNR^5R^6から選択され、R^5及びR^6は、Ｈ及びＣ１～６アルキルから独立して選択される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、Ｚは、Ｃ１～４アルキレンNR^5R^6、ＯＣ１～４アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～４アルキレンNR^5R^6、NR^7Ｃ１～４アルキレンOR^5及びNR^5R^6から選択され、R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}、Ｏ及びＳから選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ及びＣ１～６アルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換されている。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、Ｚは、NR^5R^6であり、R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}、Ｏ及びＳから選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2Ｃ１～６アルキルから選択される１つ若しくは２つの置換基によって任意に（optionally）置換されており、R^5及びR^6によって形成された前記Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ若しくは複数によって任意に（optionally）置換されている。

【０１３９】

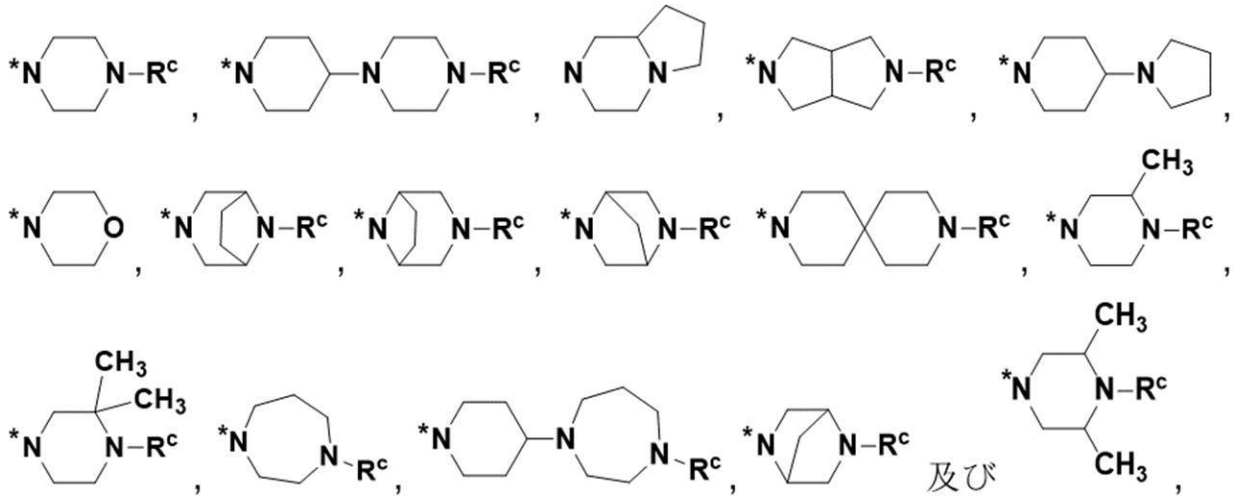
いくつかの実施形態では、Ｚは、NR^5R^6であり、R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ５～１１ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ５～１１ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}及びＯから選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、＝Ｏ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ３～６シクロアルキ

ル、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、ＮＨ（Ｃ１～４アルキル）及びＮ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）から選択される１つの置換基によって任意に（optionally）置換されており、Ｒ^{5}及びＲ^{6}によって形成された前記Ｃ５～１１ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、シクロアルキル基、及びヘテロシクロアルキル基も、フルオロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４フルオロアルキル及びＯＣ１～４フルオロアルキルのうちの１つ～３つによって任意に（optionally）置換されている。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、Ｚは、

【化５】



から選択され、式中、Ｒ^{c}は、Ｈ及びＣ１～６アルキルから選択され、＊は、式Ｉの化合物中におけるＺについての結合点である。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈ、ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$及び（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$から選択される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、Ｈ及びＣＨ$_{3}$から独立して選択される。

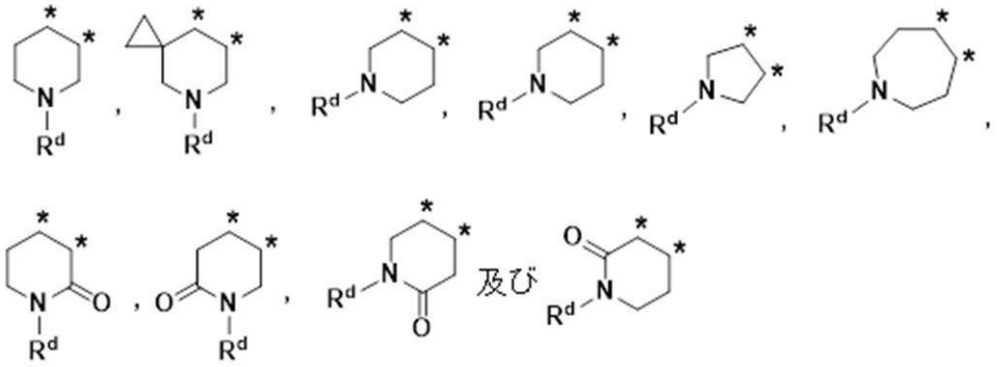
【０１４３】

いくつかの実施形態では、ＺとＲ^{4}とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ５～７シクロアルキル及びＣ５～１０ヘテロシクロアルキルから選択される環Ｂを形成し、前記環Ｂは、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～５アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～４アルキレンアリール、Ｃ１～４アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～４アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキレンＯＣ１～４アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～４アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル、Ｎ（Ｃ１～４アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ１～４アルキル）、Ｎ（Ｃ１～４アルキル）（Ｃ１～４アルキル）、ＳＣ１～４アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル及びＳＯ$_{2}$Ｃ１～４アルキルから選択される１つ又は複数の置換基によって任意に（optionally）置換され、前記環Ｂ上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４フルオロアルキル及びＯＣ１～４フルオロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換されている。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、環Ｂは、ハロ、＝Ｏ及びＣ１～４アルキルから選択される１つ又は複数の置換基によって任意に（optionally）置換されたＣ５～７シクロアルキル及びＣ５～８ヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環Ｂは、

【化６】

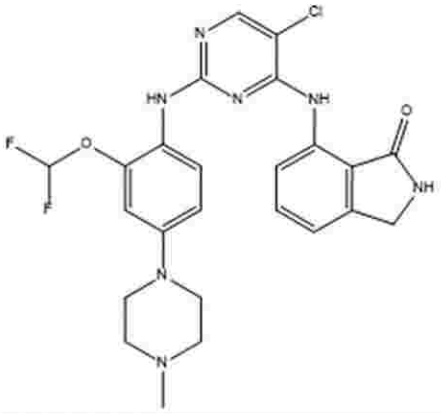
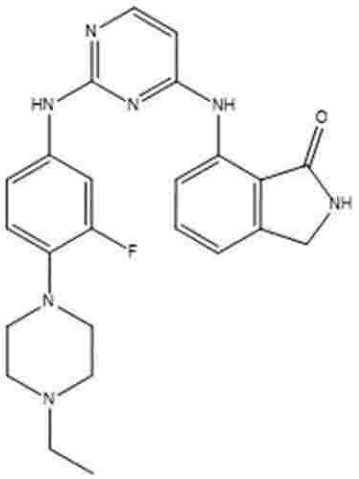
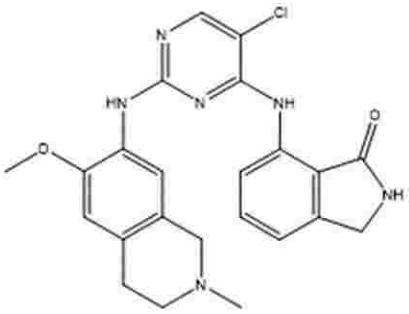


から選択され、式中、R^dは、Ｈ及びＣ１～６アルキルから選択され、＊は、式Ｉの化合物中における環Ｂについての結合点である。

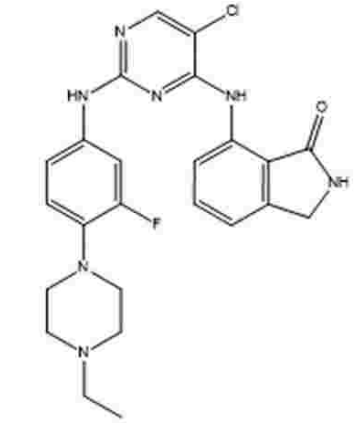
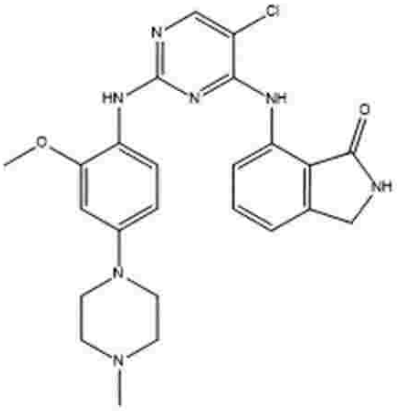
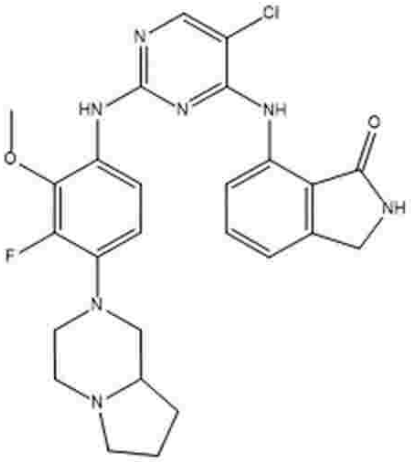
【０１４５】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

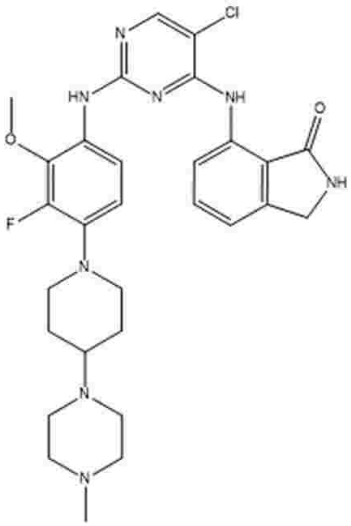
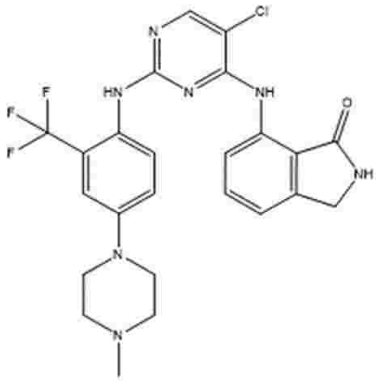
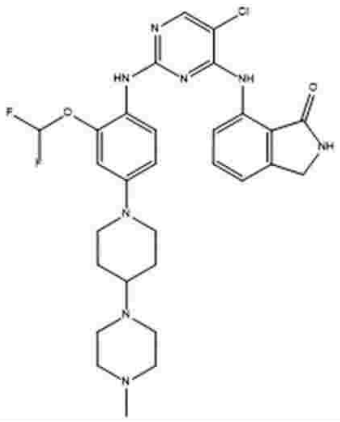
【表１－１】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-1		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-2		7-((2-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-3		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

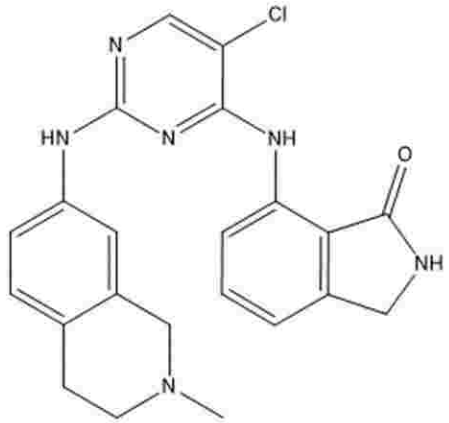
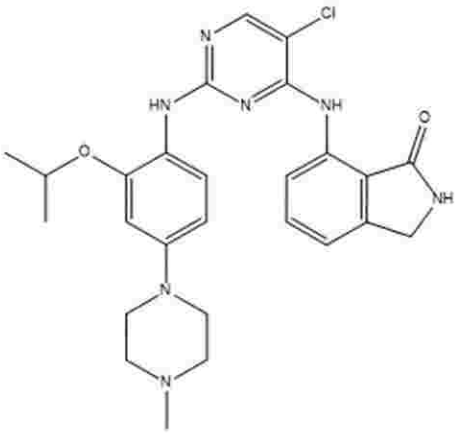
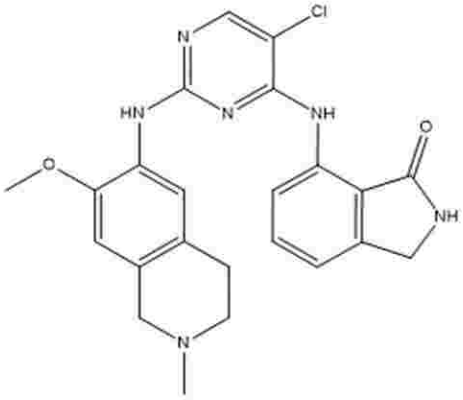
【表１－２】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-4		7-((5-クロロ-2-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-5		7-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-6		7-((5-クロロ-2-((3-フルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

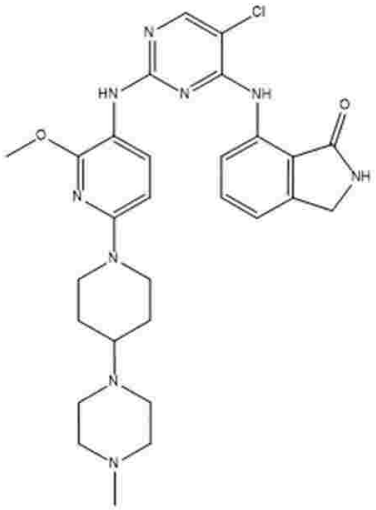
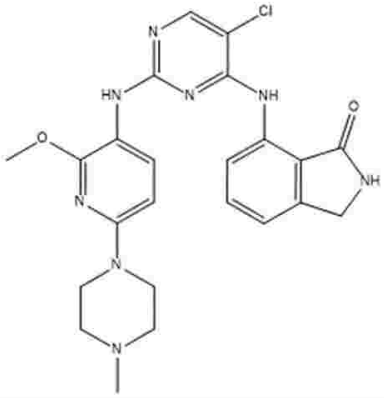
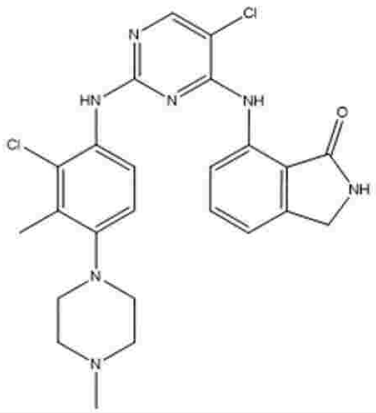
【表１－３】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-7		7-((5-クロロ-2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-8		7-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-9		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

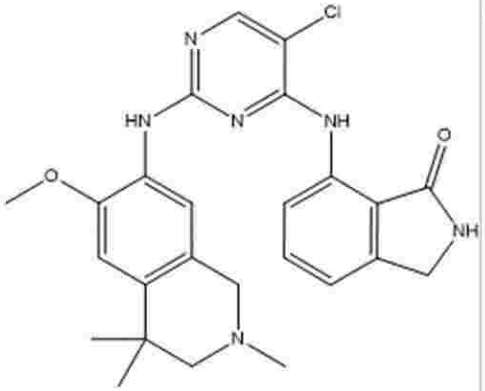
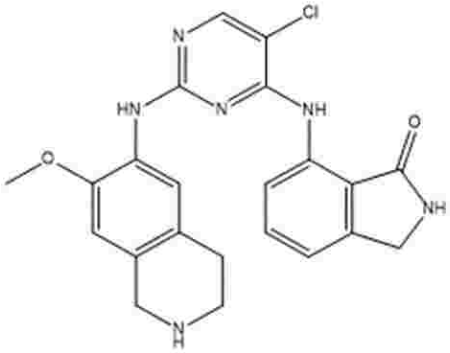
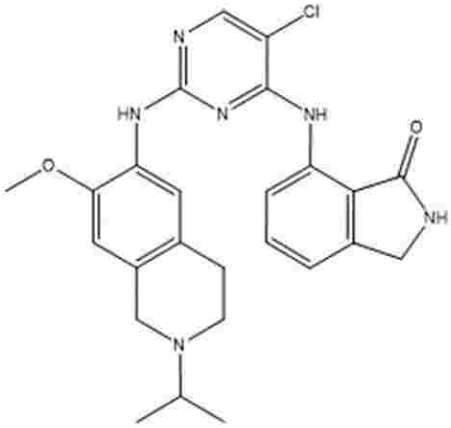
【表１－４】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-10		7-((5-クロロ-2-((2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-11		7-((5-クロロ-2-((2-イソプロポキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-12		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

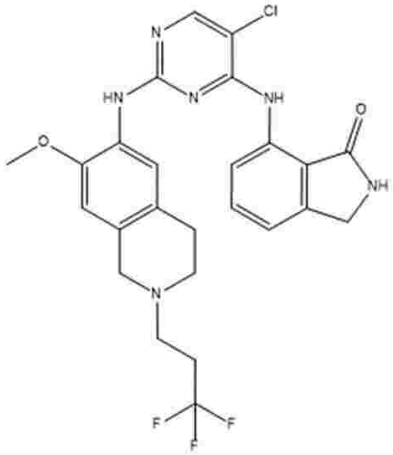
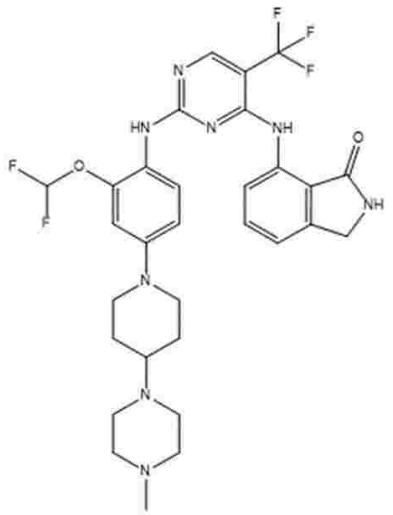
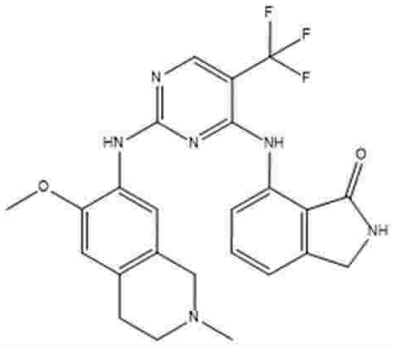
【表１－５】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-13		7-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-14		7-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-15		7-((5-クロロ-2-((2-クロロ-3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

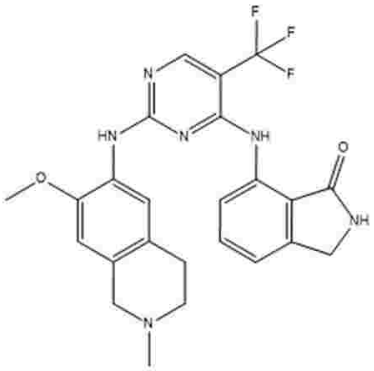
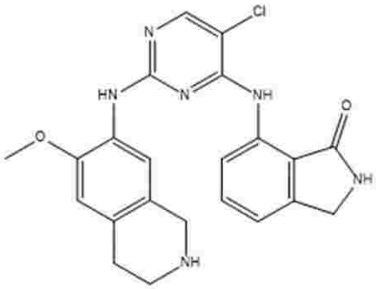
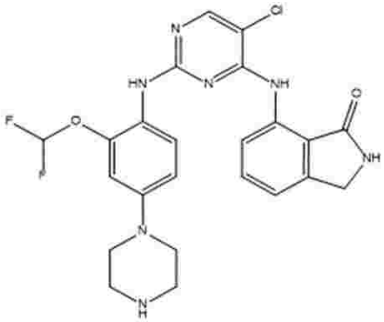
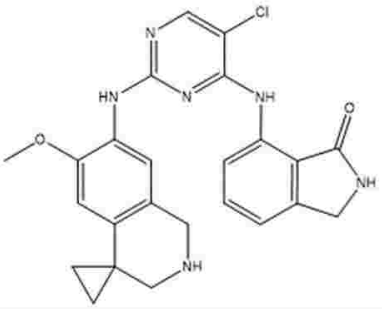
【表１－６】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-16		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-17		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-18		7-((5-クロロ-2-((2-イソプロピル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

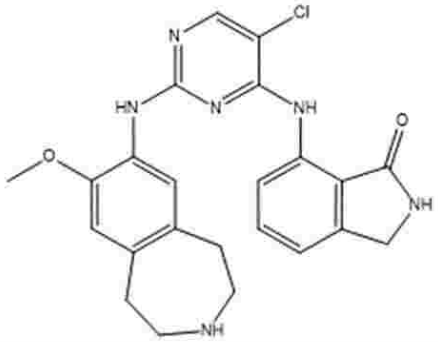
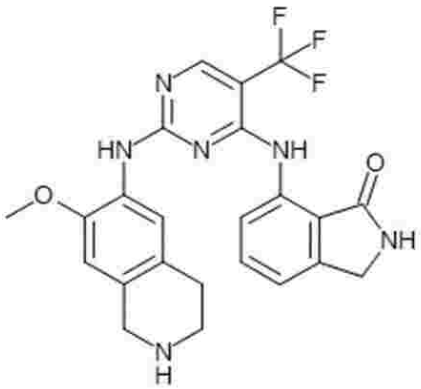
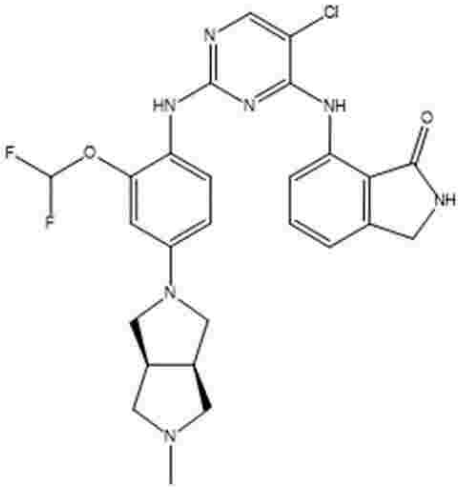
【表１－７】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-19		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-20		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-21		7-((2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

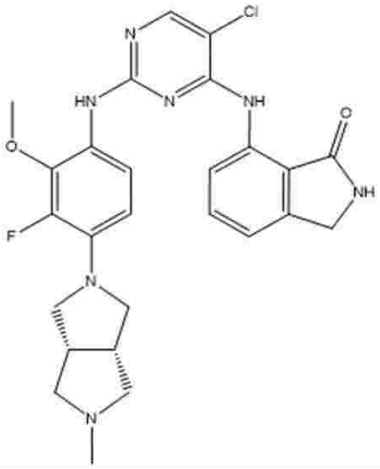
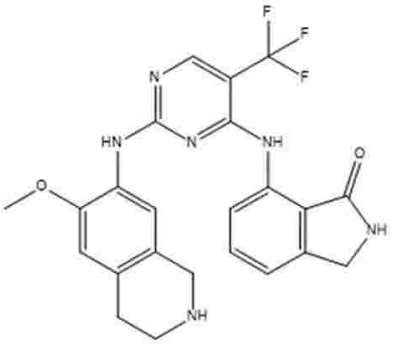
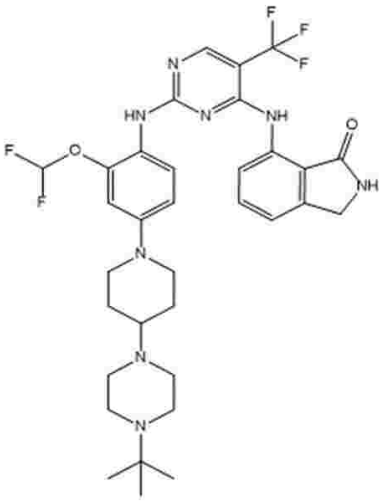
【表１－８】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-22		7-((2-((7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-23		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-24		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-25		7-((5-クロロ-2-((6'-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

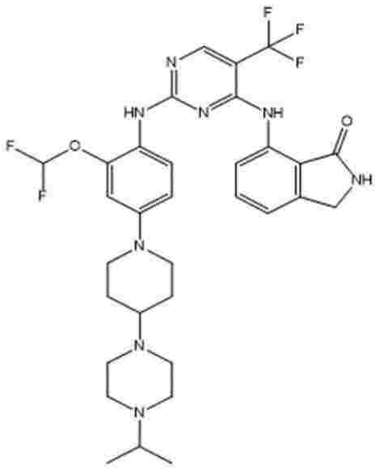
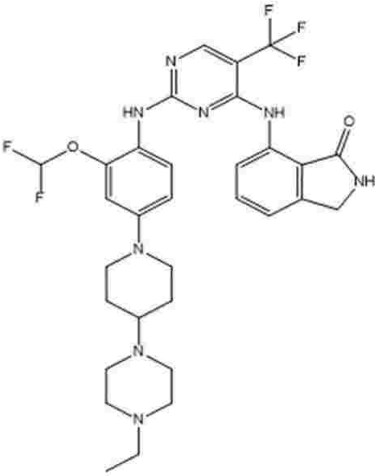
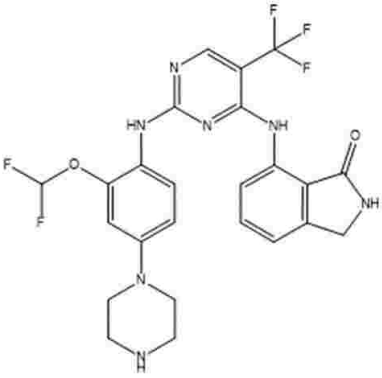
【表１－９】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-26		7-((5-クロロ-2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-27		7-((5-クロロ-2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-28		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

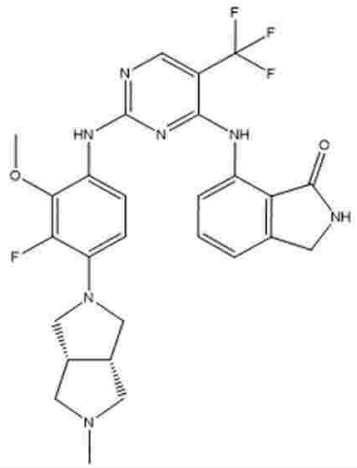
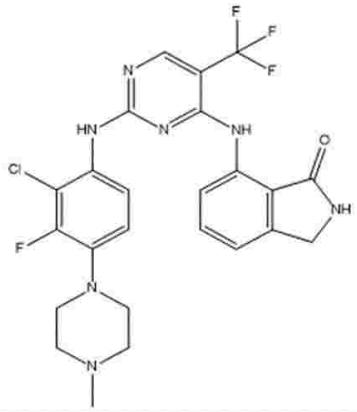
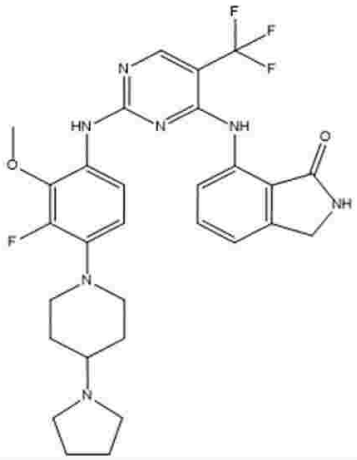
【表１－１０】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-29		7-((5-クロロ-2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-30		7-((2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-31		7-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

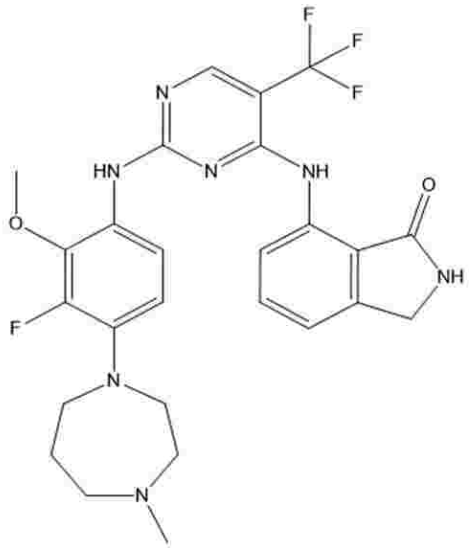
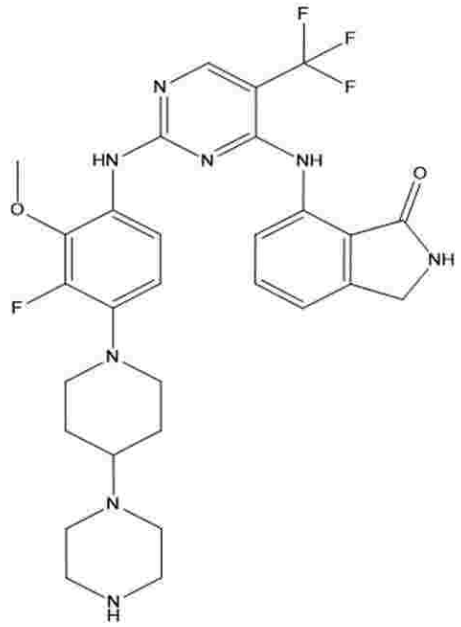
【表１－１１】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-32		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-33		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-34		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

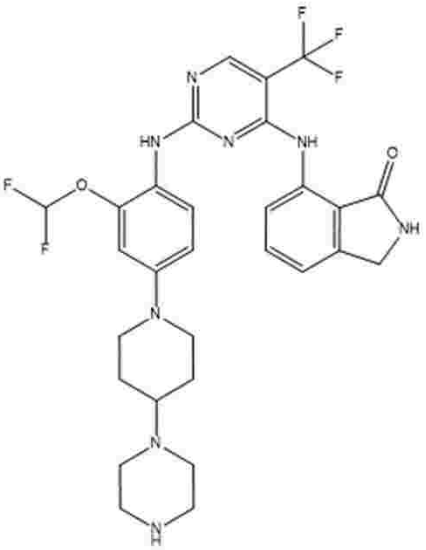
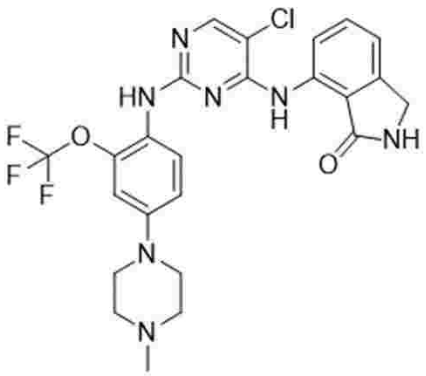
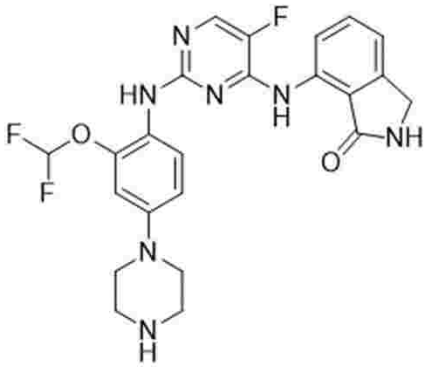
【表１－１２】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-35		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-36		7-((2-((2-クロロ-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-37		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

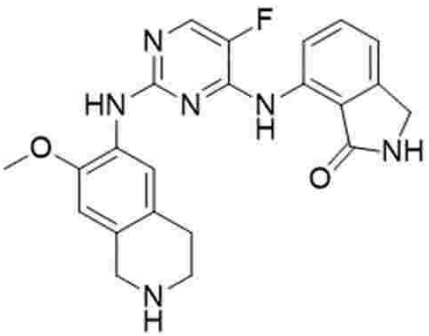
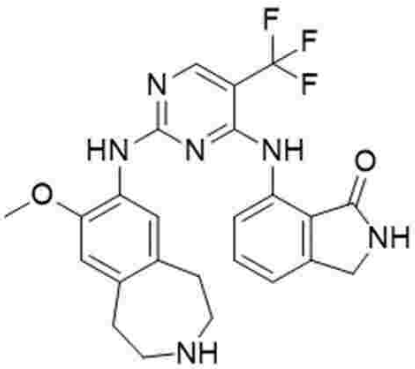
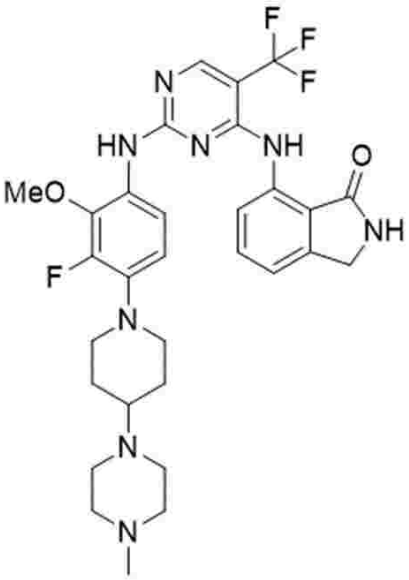
【表１－１３】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-38		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-39		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

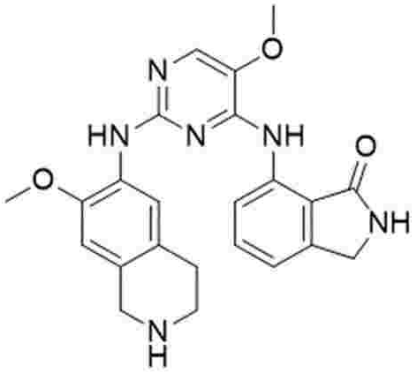
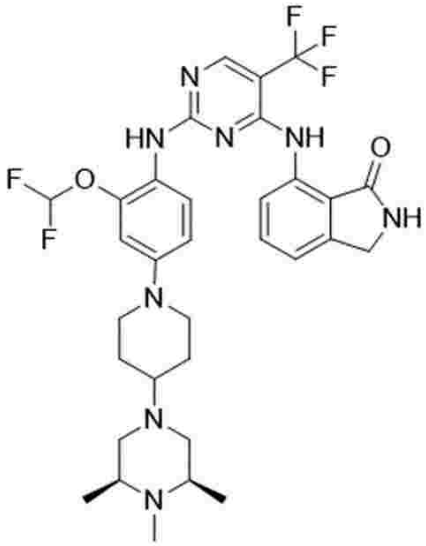
【表１－１４】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-40		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-41		7-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-42		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

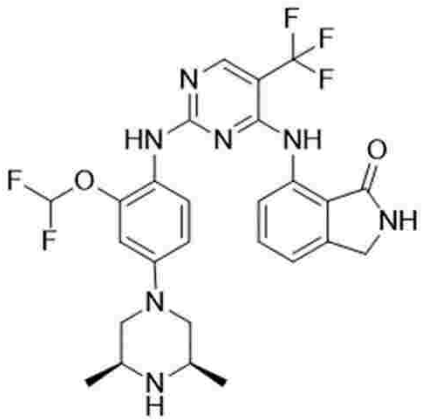
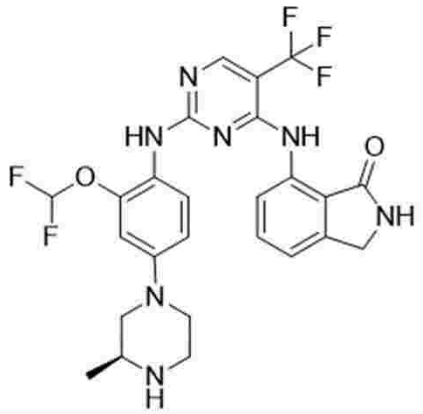
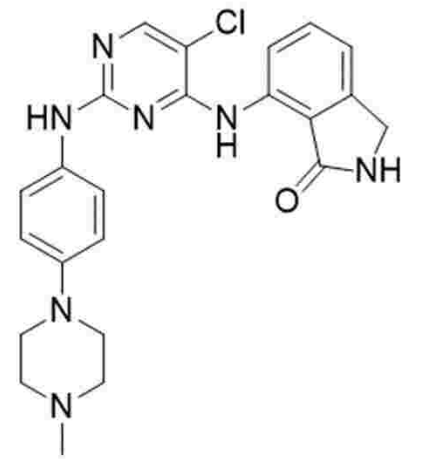
【表１－１５】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-43		7-((5-フルオロ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-44		7-((2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-45		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

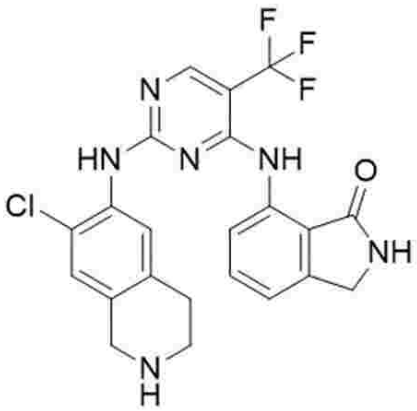
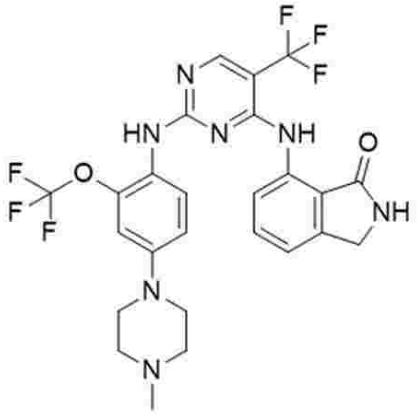
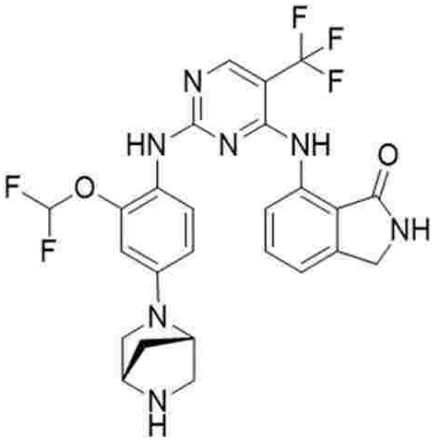
【表１－１６】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-46		7-((2-((6'-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-47		7-((5-メトキシ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-48		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

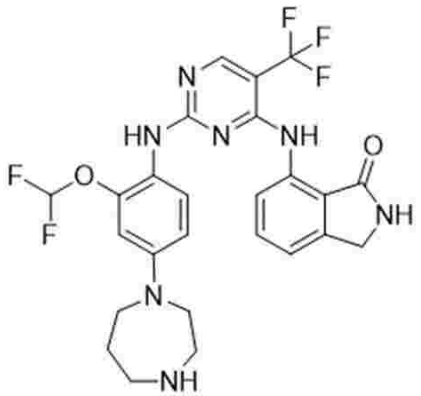
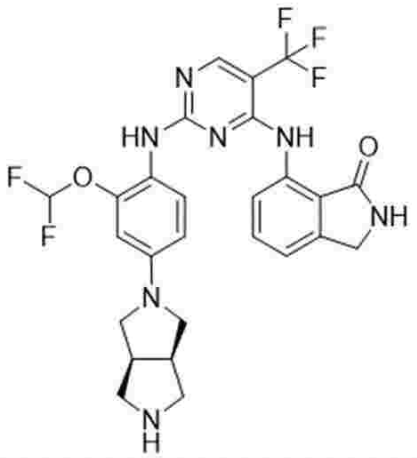
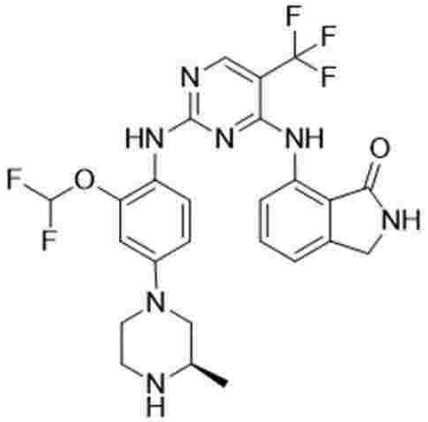
【表１－１７】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-49		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-50		(S)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-51		7-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

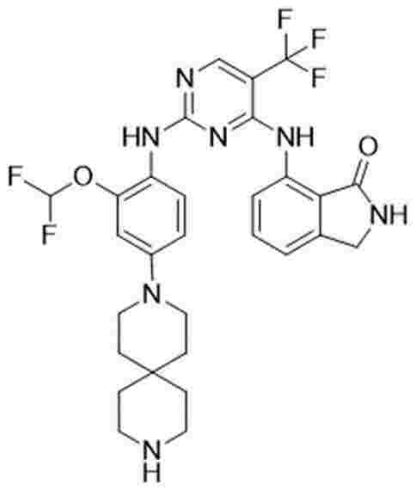
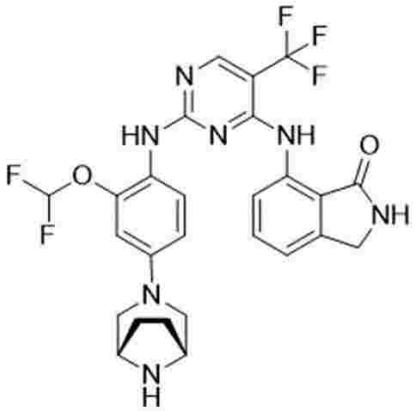
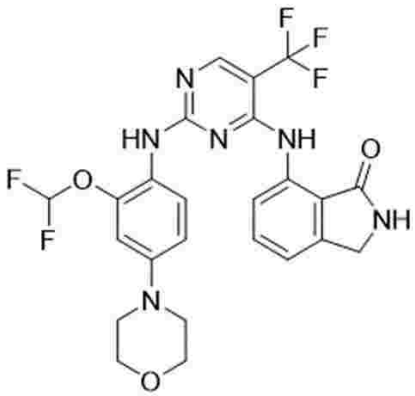
【表１－１８】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-52		7-((2-((7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-53		7-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-54		7-((2-((4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

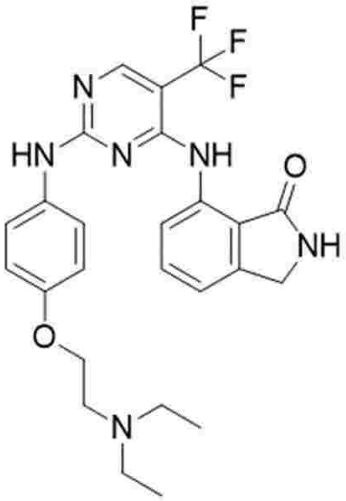
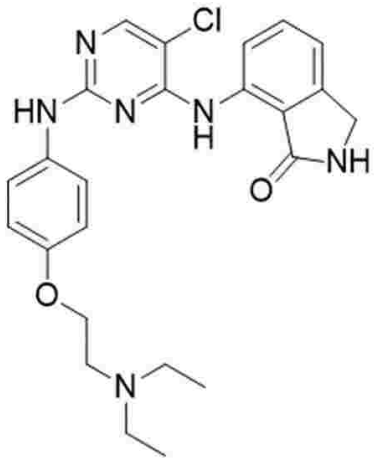
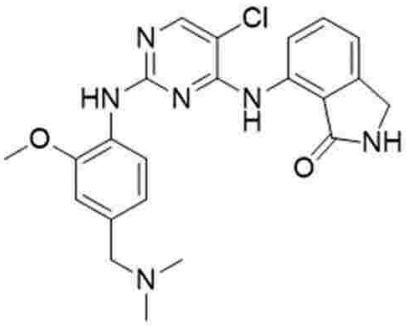
【表１－１９】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-55		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-56		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-57		(R)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

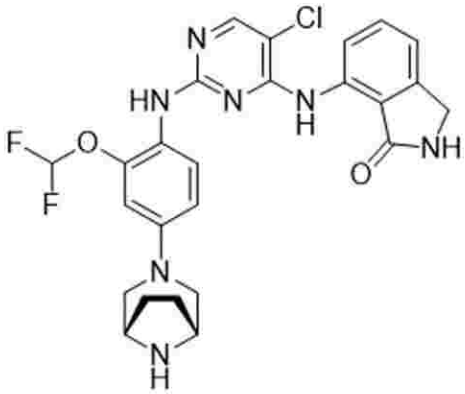
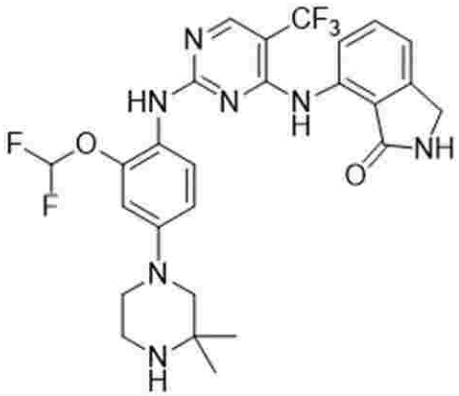
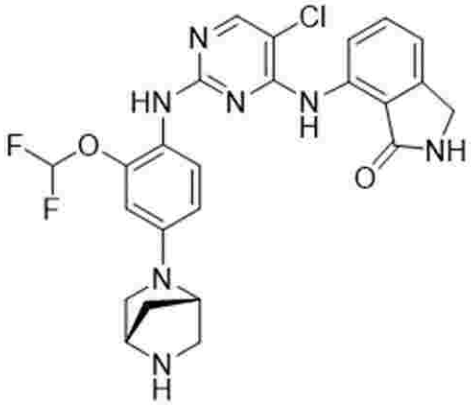
【表１－２０】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-58		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-59		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-60		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-モルホリノフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

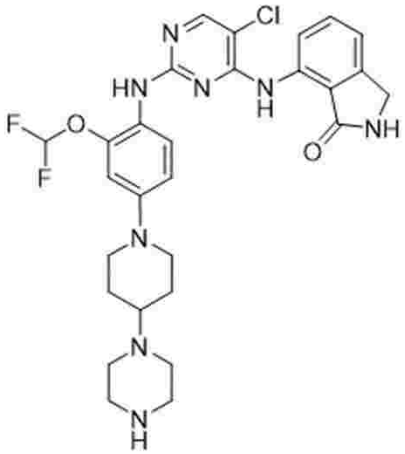
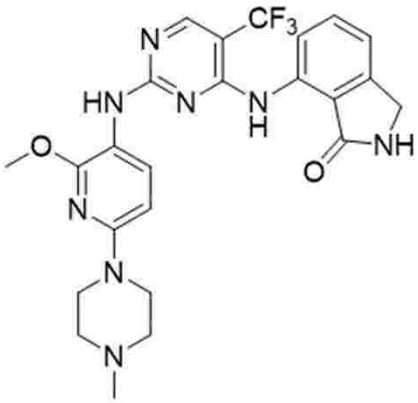
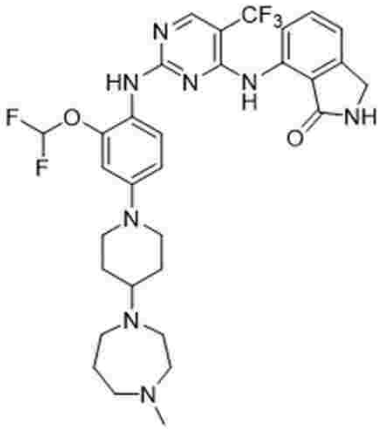
【表１－２１】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-61		7-((2-((4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-62		7-((5-クロロ-2-((4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-63		7-((5-クロロ-2-((4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

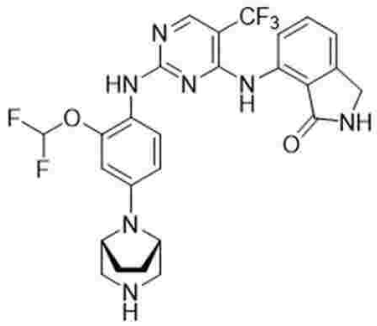
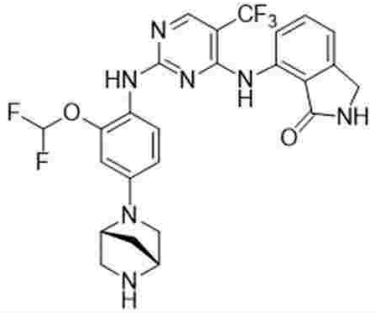
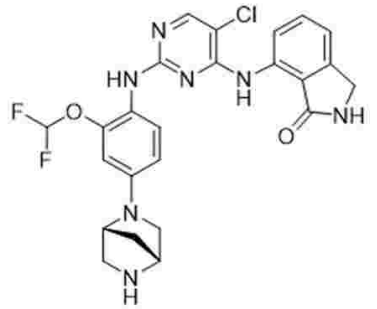
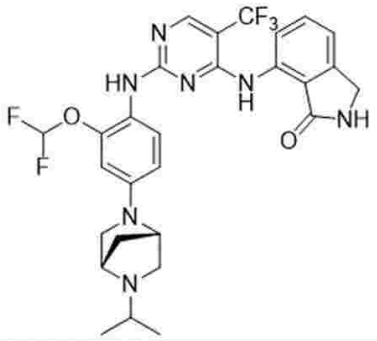
【表１－２２】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-64		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-65		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-66		7-((2-((4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

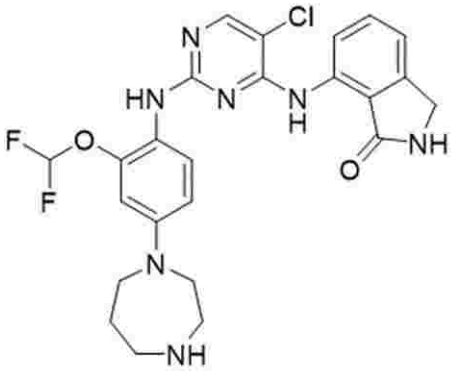
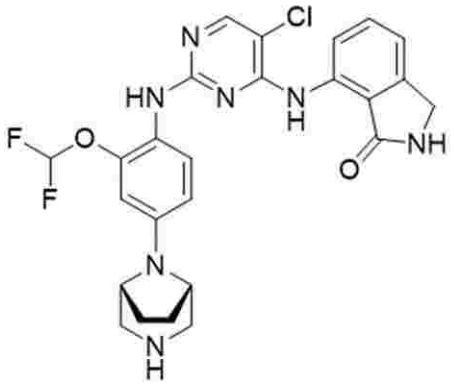
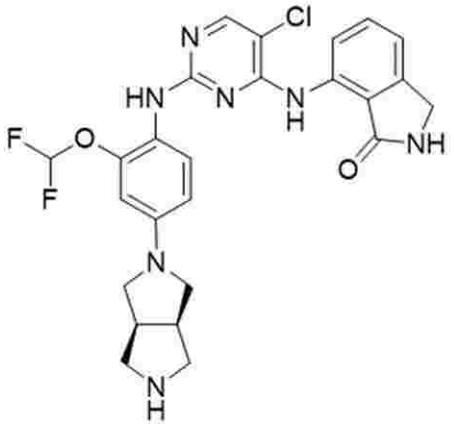
【表１－２３】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-67		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-68		7-((2-((2-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-69		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

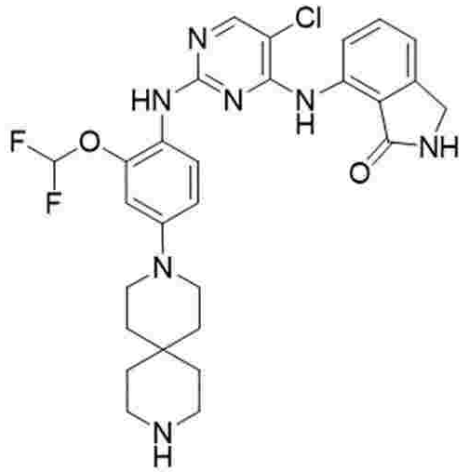
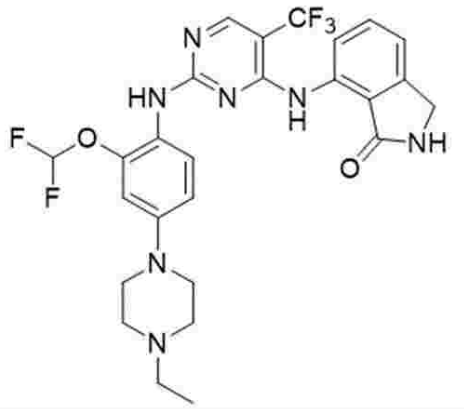
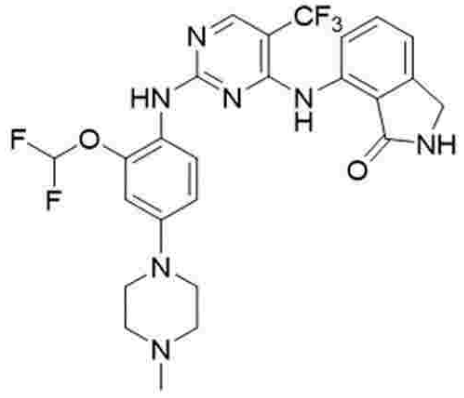
【表１－２４】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-70		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-71		7-((2-((4-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-72		7-((2-((4-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-73		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

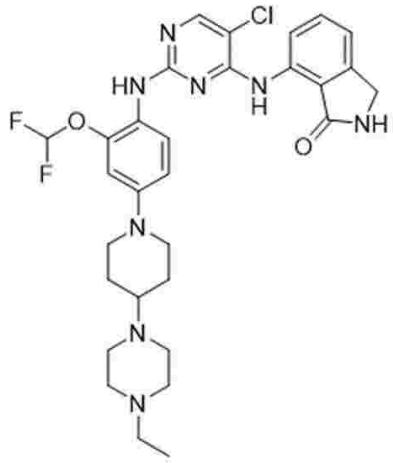
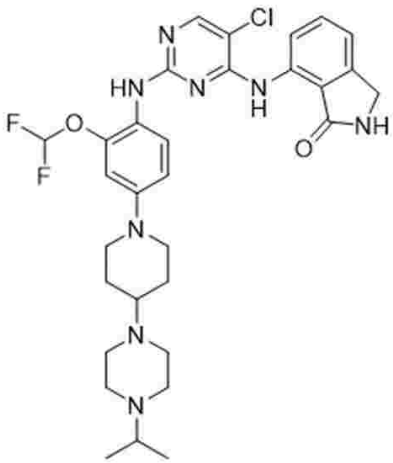
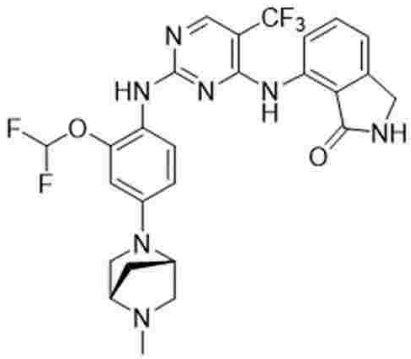
【表１－２５】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-74		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-75		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-76		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

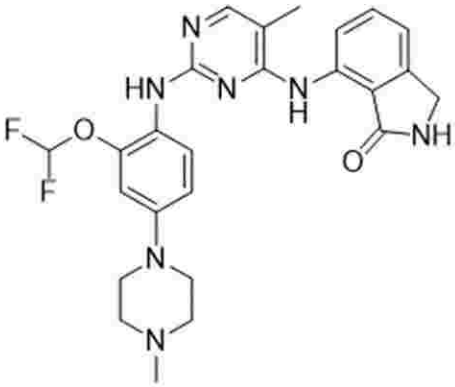
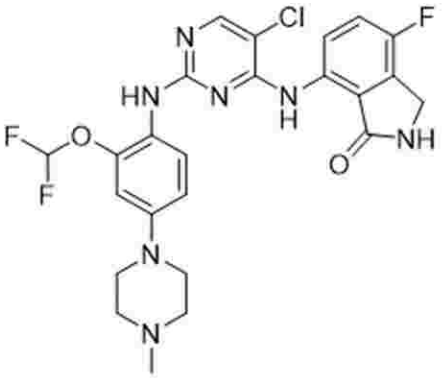
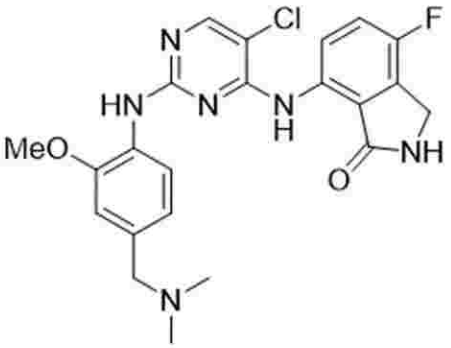
【表１－２６】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-77		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-78		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-79		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－２７】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-80		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-81		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-82		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－２８】

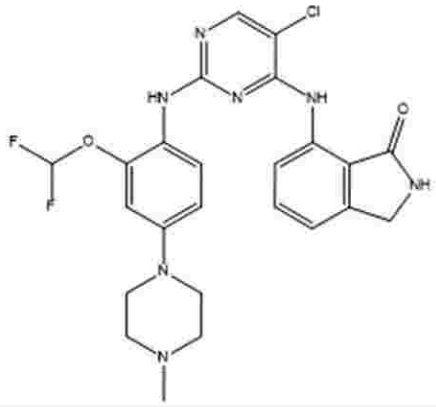
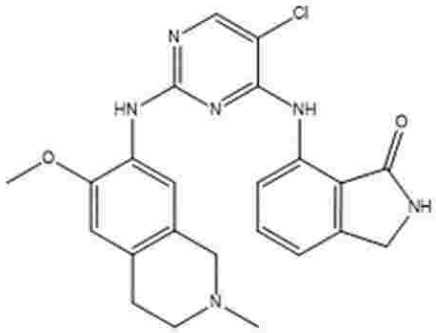
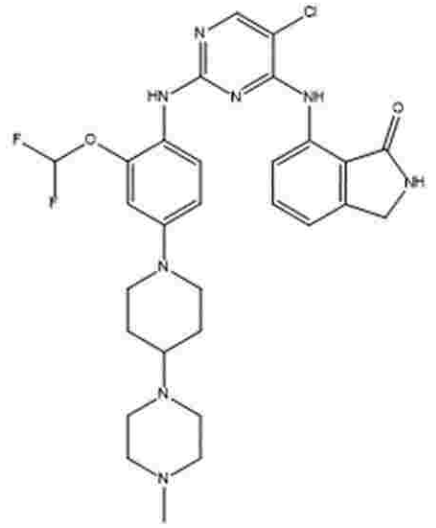
化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-83		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-84		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロイソインドリン-1-オン 及び
I-85		7-((5-クロロ-2-((4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロイソインドリン-1-オン

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される。

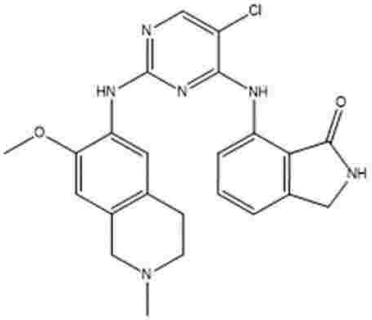
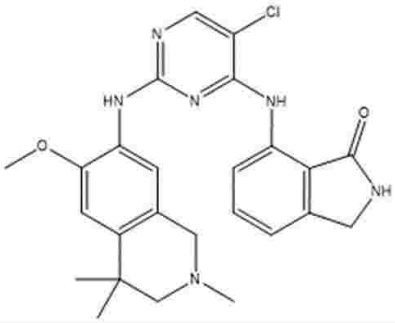
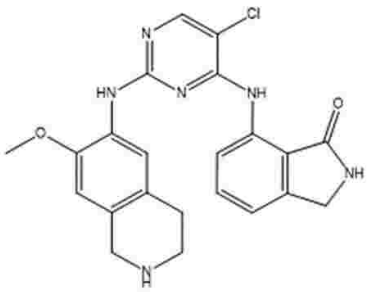
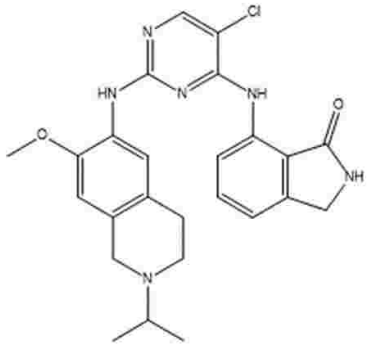
【０１４６】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

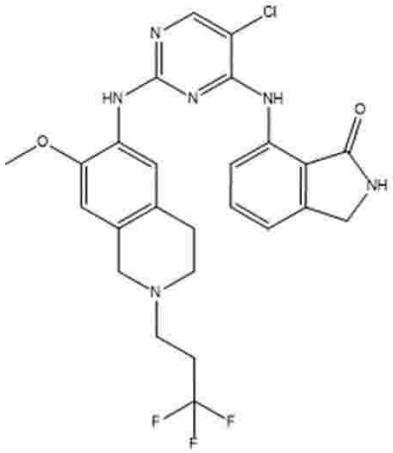
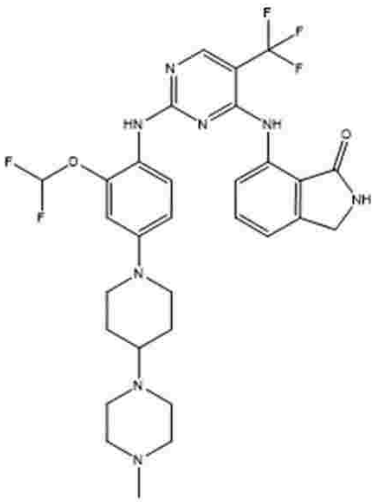
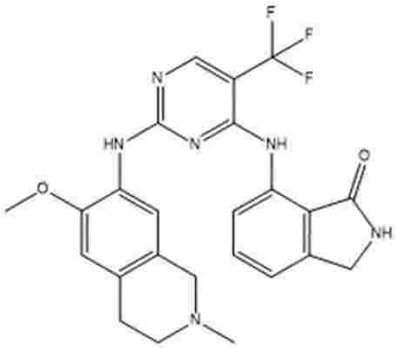
【表１－２９】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-1		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-3		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-9		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

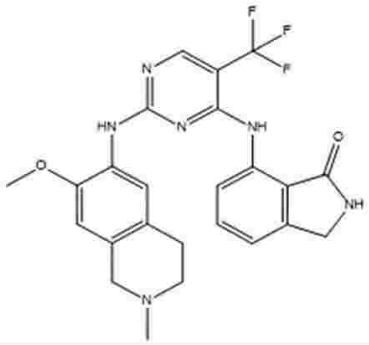
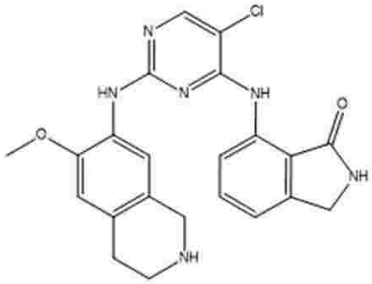
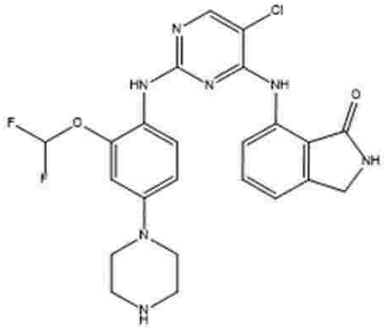
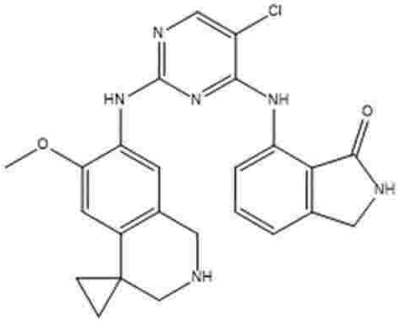
【表１－３０】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-12		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-16		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2,4,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-17		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-18		7-((5-クロロ-2-((2-イソプロピル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

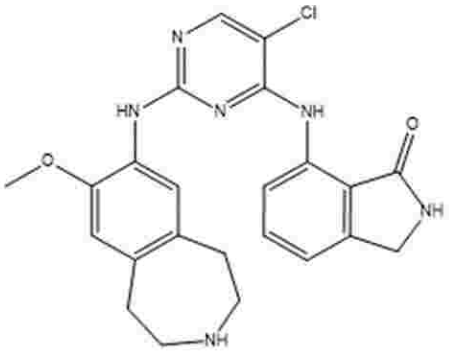
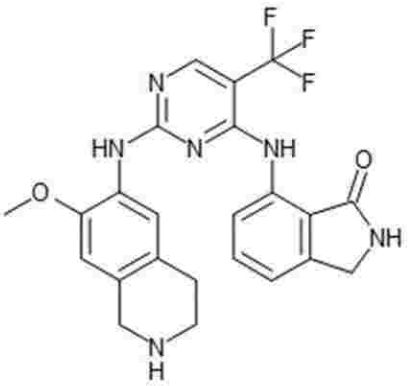
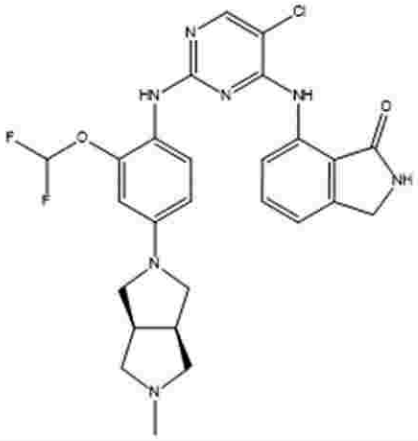
【表１－３１】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-19		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-20		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-21		7-((2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

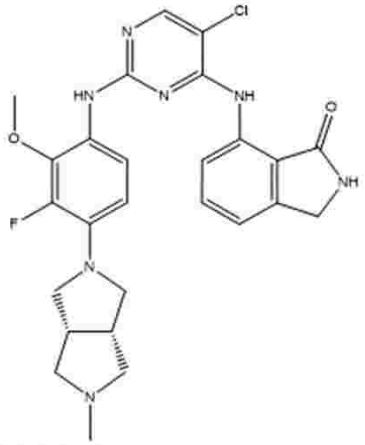
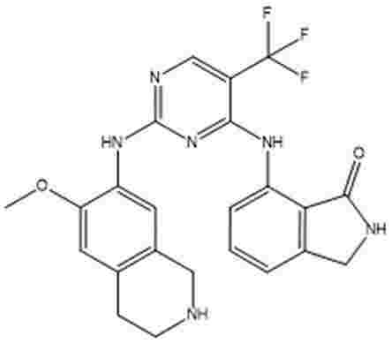
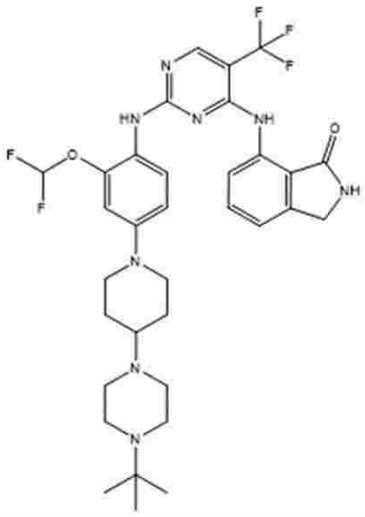
【表１－３２】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-22		7-((2-((7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-23		7-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-24		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-25		7-((5-クロロ-2-((6'-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

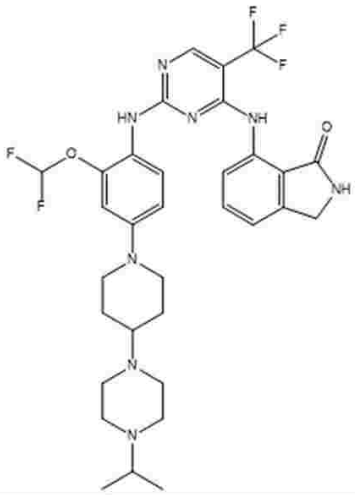
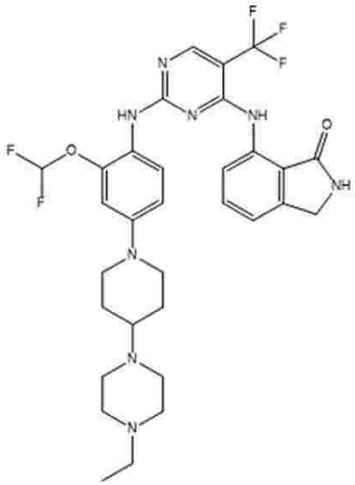
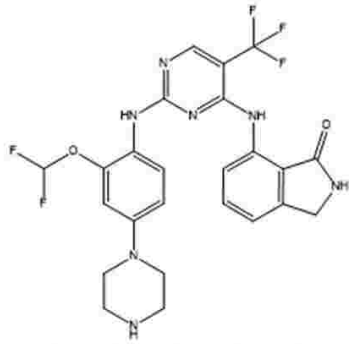
【表１－３３】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-26		7-((5-クロロ-2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-27		7-((5-クロロ-2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-28		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

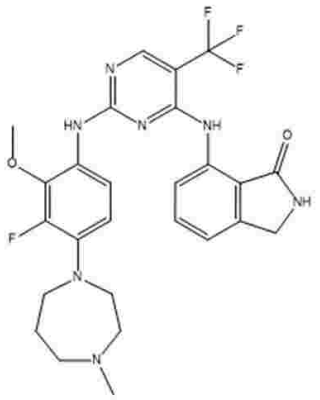
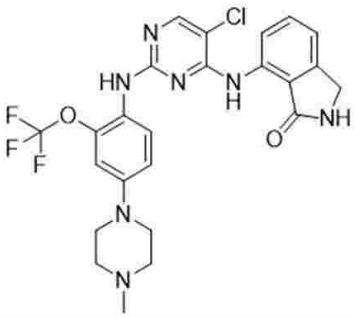
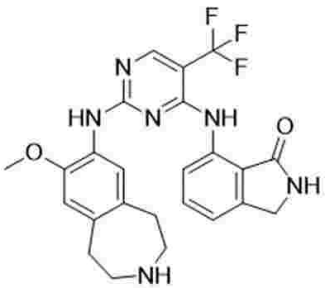
【表１－３４】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-29		7-((5-クロロ-2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-30		7-((2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-31		7-((2-((4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

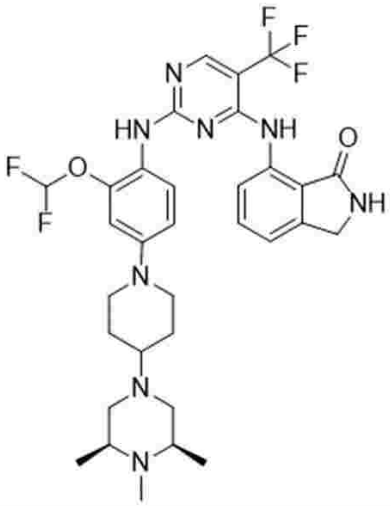
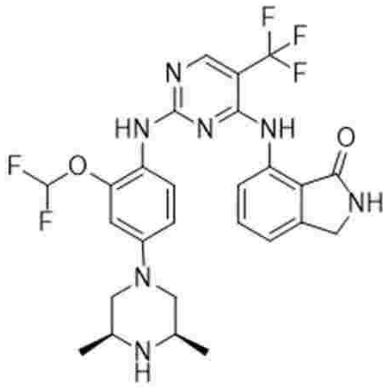
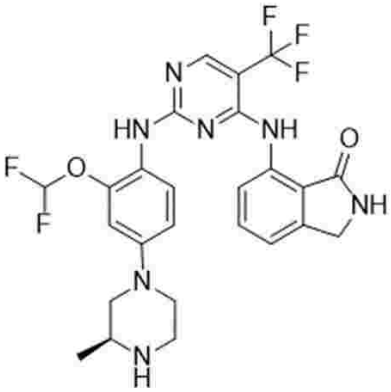
【表１－３５】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-32		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-33		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-34		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

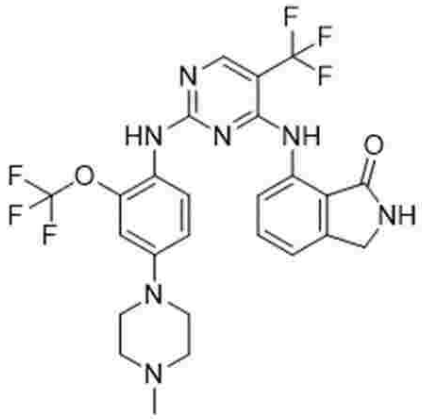
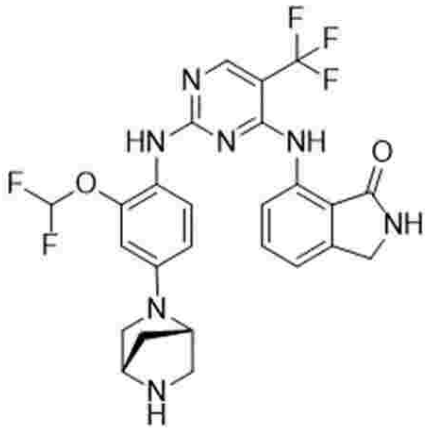
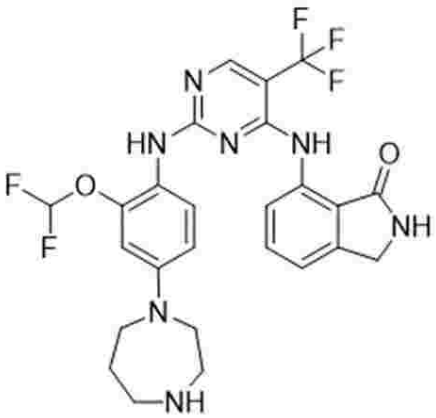
【表１－３６】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-38		7-((2-((3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-41		7-((5-クロロ-2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-44		7-((2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-46		7-((2-((6'-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

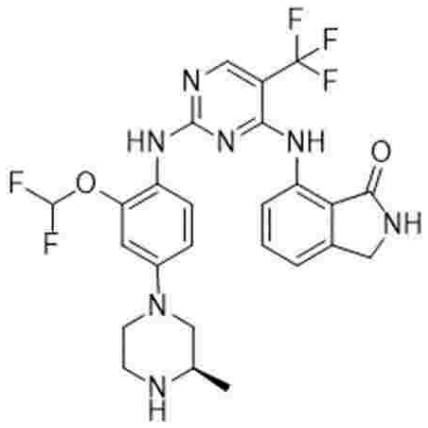
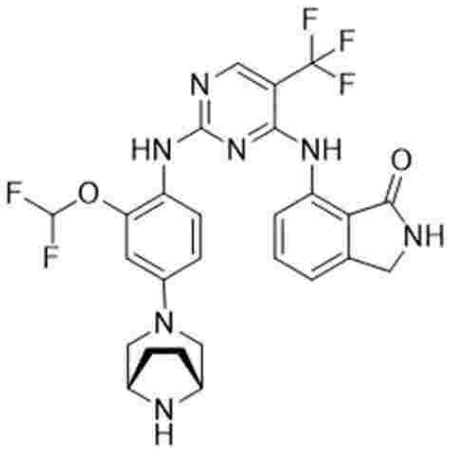
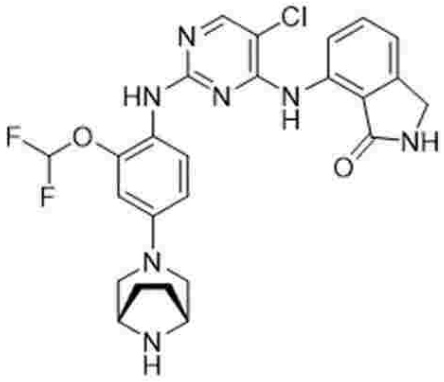
【表１－３７】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-48		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-49		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-50		(S)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

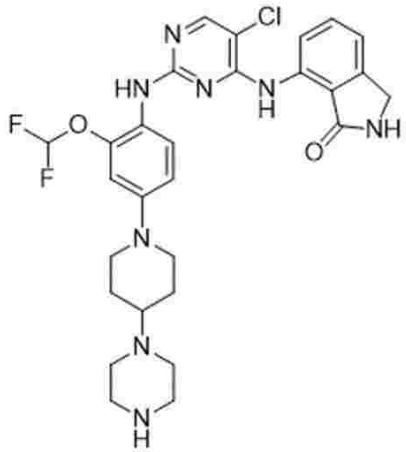
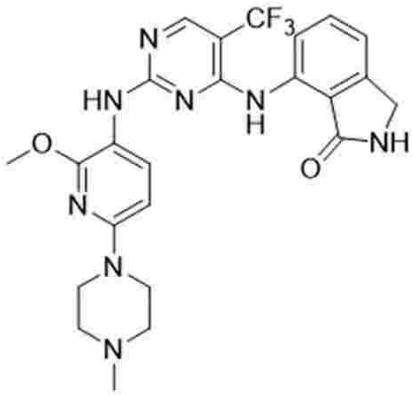
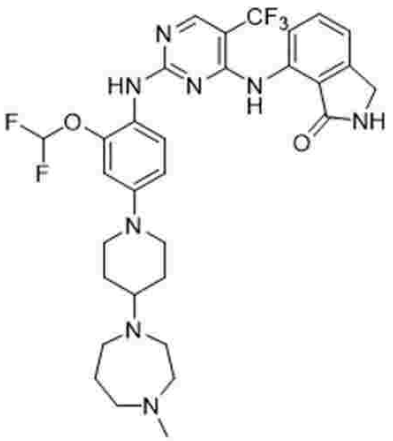
【表１－３８】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-53		7-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-54		7-((2-((4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-55		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

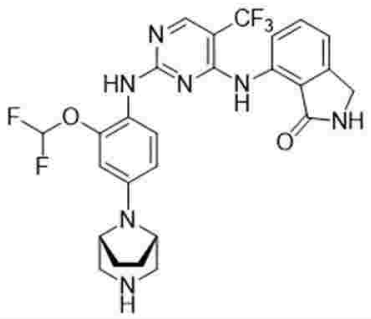
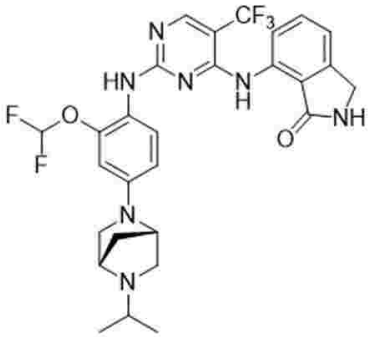
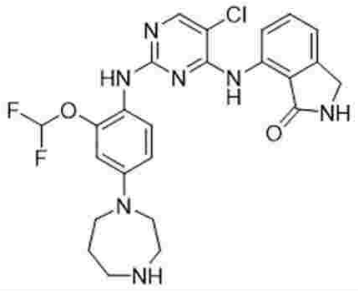
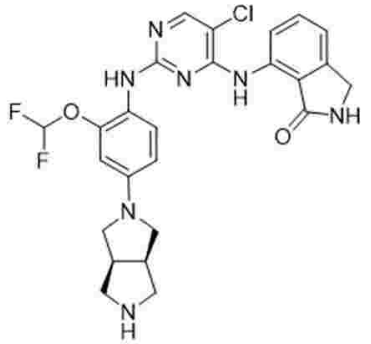
【表１－３９】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-57		(R)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 及び
I-59		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-64		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

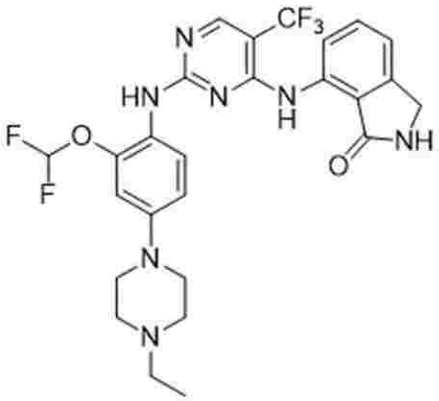
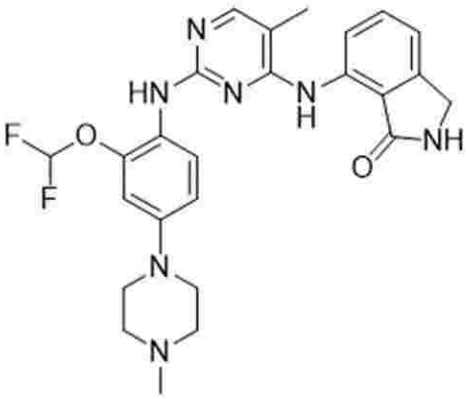
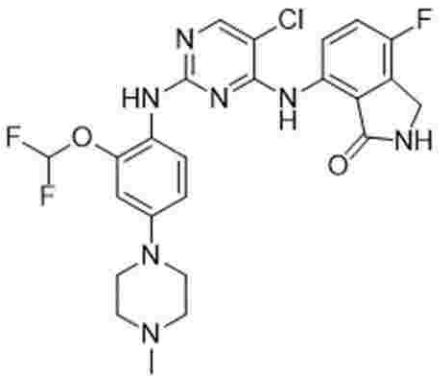
【表１－４０】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-67		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-68		7-((2-((2-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-69		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－４１】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-70		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-73		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-74		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-76		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－４２】

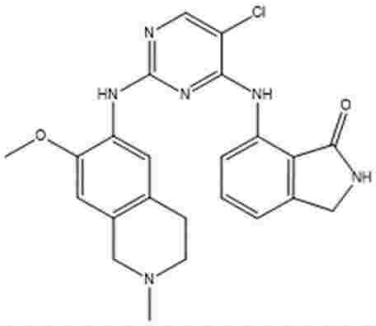
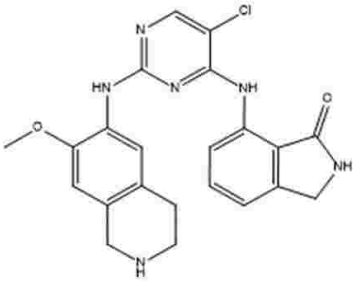
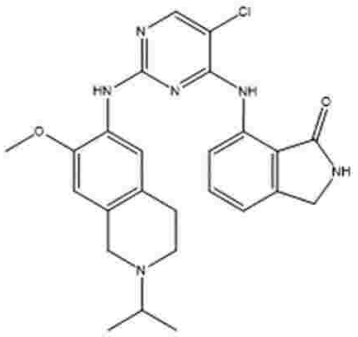
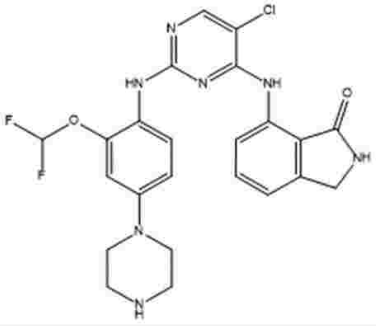
化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-78		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-83		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 及び
I-84		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロイソインドリン-1-オン

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される。

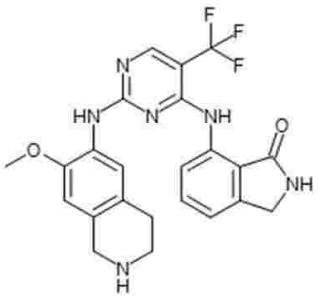
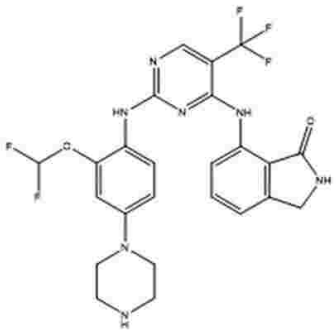
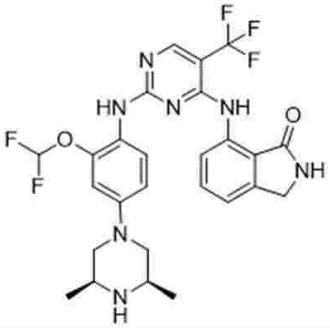
【０１４７】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

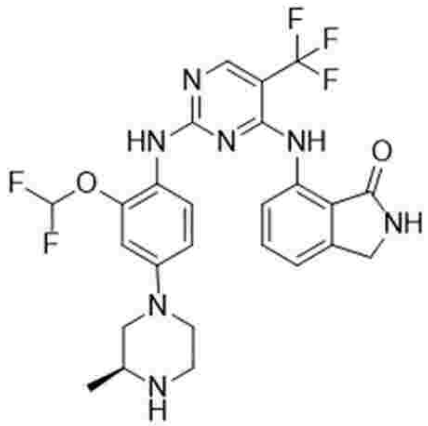
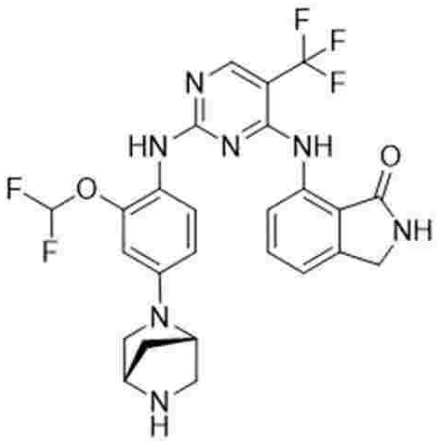
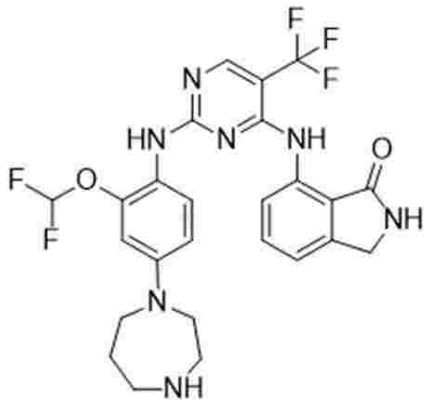
【表１－４３】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-12		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-17		7-((5-クロロ-2-((7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-18		7-((5-クロロ-2-((2-イソプロピル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-24		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

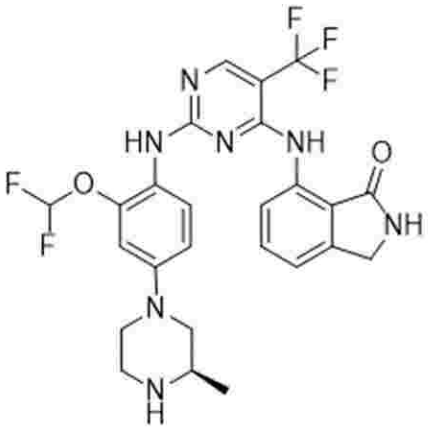
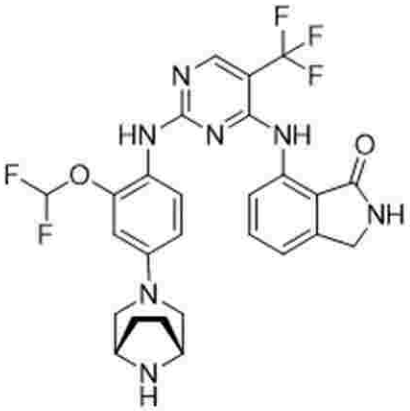
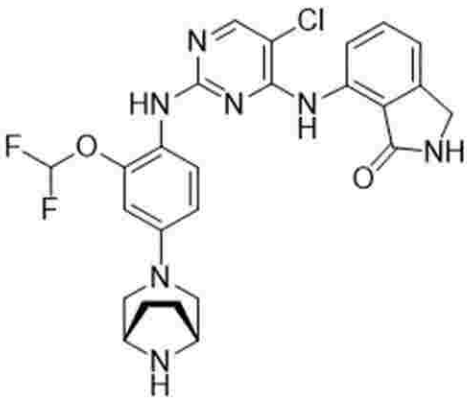
【表１－４４】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-27		7-((5-クロロ-2-((8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-34		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-46		7-((2-((6'-メトキシ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-49		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

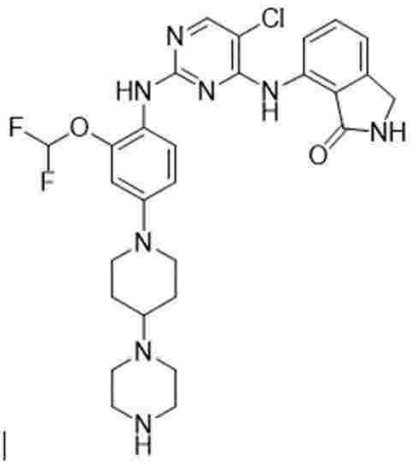
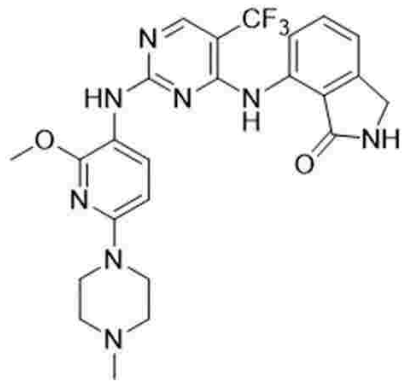
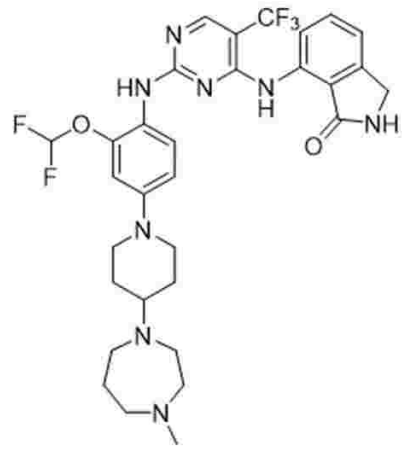
【表１－４５】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-50		(S)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-54		7-((2-((4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-55		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

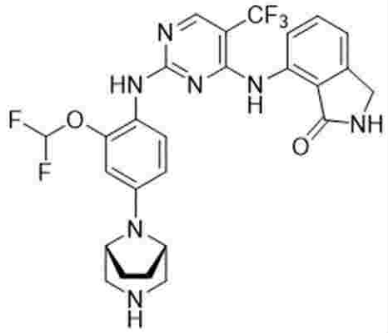
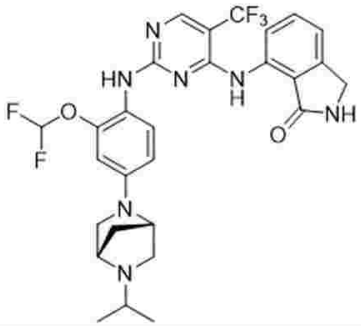
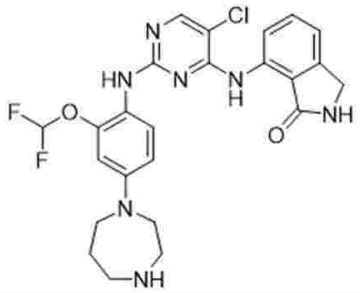
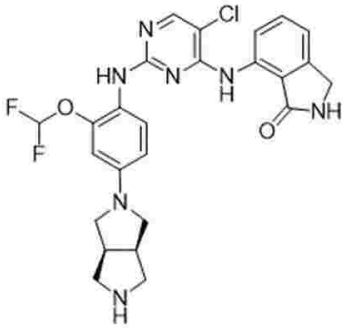
【表１－４６】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-57		(R)-7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 及び
I-59		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-64		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

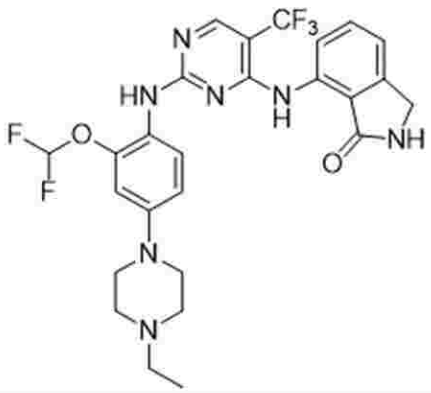
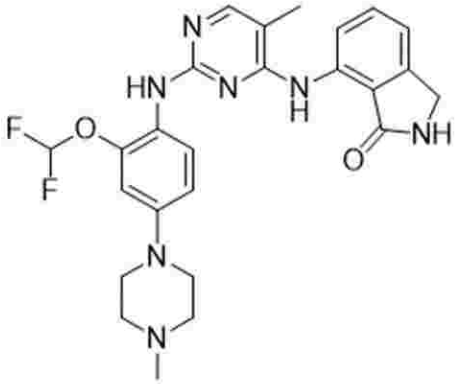
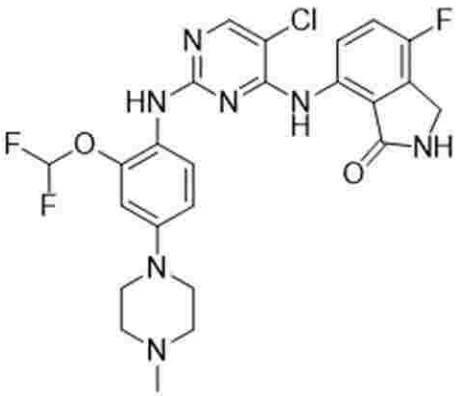
【表１－４７】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-67		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-68		7-((2-((2-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-69		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－４８】

化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-70		7-((2-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-73		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1S,4S)-5-イソプロピル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-74		7-((2-((4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-76		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン

【表１－４９】

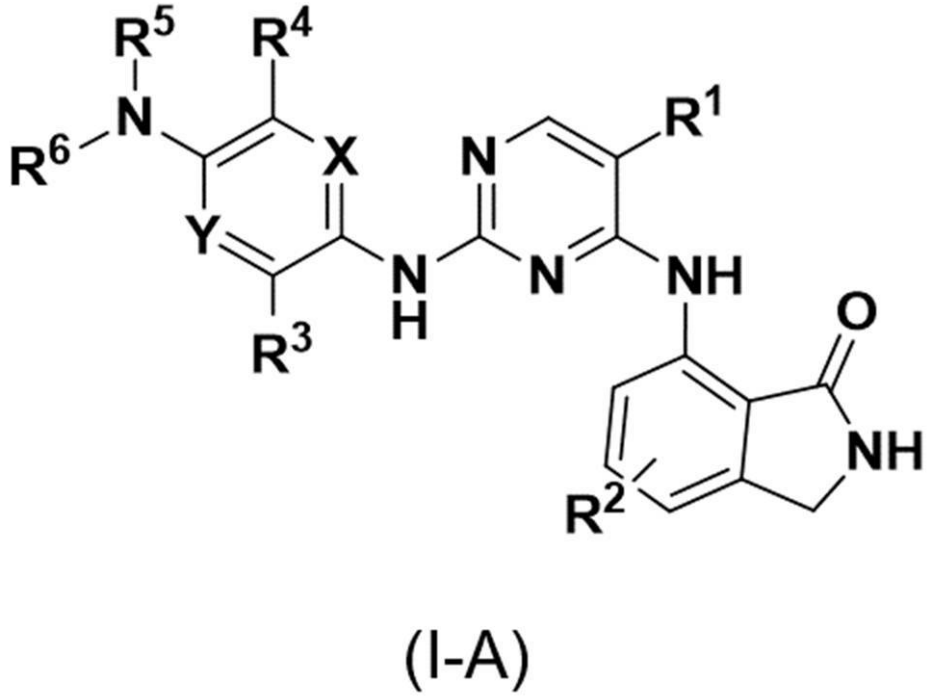
化合物ＩＤ	構造	IUPAC名
I-78		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン
I-83		7-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 及び
I-84		7-((5-クロロ-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロイソインドリン-1-オン

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグから選択される。

【０１４８】

本願は、さらに、式Ｉ－Ａの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグを包含する。

【化７】



(I-A)

式中：

R^1は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル及びＯＣ１～４ヒドロキシアルキルから選択され；

R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

R^3は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

Ｘは、CR^a及びＮから選択され；

Ｙは、CR^b及びＮから選択され；

R^a及びR^bは、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４ハロアルキルから独立して選択され；

R^4は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

R^5は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～１０シクロアルキル、Ｃ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキルアルキレンOR^8、及びＣ１～６アルキルアルキレンNR^8R^9から選択され、R^5の全てのアルキル基、アルキレン基、ヘテロシクロアルキル基及びシクロアルキル基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換され；

R^6は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから選択されるか；又は

R^5とR^6とは結合して、これらの間の原子と一緒になって、Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルを形成し、該Ｃ３～１２ヘテロシクロアルキルは、NR^{10}、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）及びSO_2から選択される１つのさらなるヘテロ部分を任意に（optionally）含み、また、ハロ、ＯＨ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2Ｃ１～

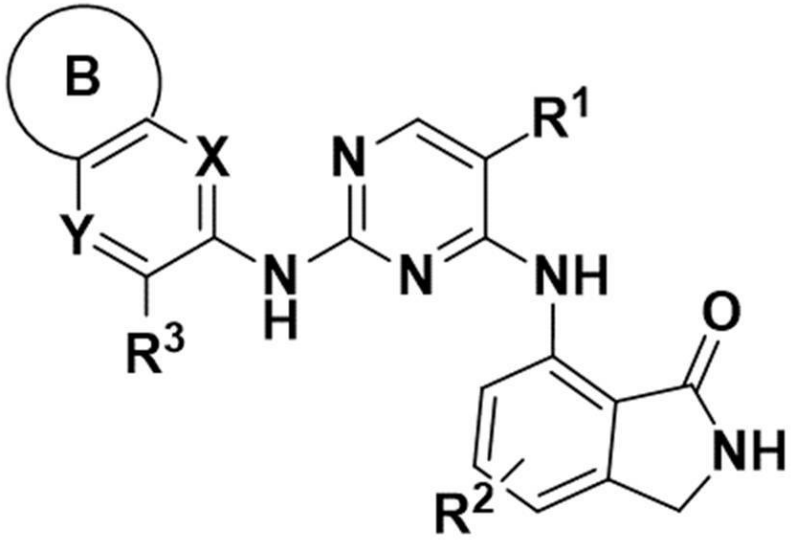
６アルキルから選択される１つ若しくは複数の置換基によって任意に（optionally）置換されており、R^5及びR^6によって形成された前記Ｃ４～１２ヘテロシクロアルキル上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換され；そして

R^8、R^9、及びR^{10}は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル及びＣ１～６ハロアルキルから独立して選択される。

【０１４９】

本願は、式Ｉ－Ｂの化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／若しくはプロドラッグも包含する。

【化８】



(I-B)

式中：

R^1は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、ＣＮ、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル及びＯＣ１～４ヒドロキシアルキルから選択され；

R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４アルキル及びＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

R^3は、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル、ＯＣ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、ＯＣ１～４ハロアルキルから選択され；

Ｘは、CR^a及びＮから選択され；

Ｙは、CR^b及びＮから選択され；

R^a及びR^bは、Ｈ、ハロ、Ｃ１～４アルキル及びＣ１～４ハロアルキルから独立して選択され；そして

環Ｂは、Ｃ３～１２シクロアルキル及びＣ３～１２ヘテロシクロアルキルから選択され、前記環Ｂは、ハロ、＝Ｏ、ＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、アリール、Ｃ５～６ヘテロアリール、Ｃ３～６ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６シクロアルキル、Ｃ１～６アルキレンアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ５～６ヘテロアリール、Ｃ１～６アルキレンＣ３～６ヘテロシクロアルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｏ

Ｃ１～６アルキレンＯＣ１～６アルキル、ＮＨ（Ｃ１～６アルキル）、Ｎ（Ｃ１～６アルキル）（Ｃ１～６アルキル）、ＳＣ１～６アルキル、Ｓ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル及びSO_2Ｃ１～６アルキルから選択される１つ又は複数の置換基によって任意に（optionally）置換され、前記環Ｂ上の前記任意に存在する（optional）置換基の全てのアルキル基、アルキレン基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基及びヘテロアリール基も、ハロ、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル及びＯＣ１～６ハロアルキルのうちの１つ又は複数によって任意に（optionally）置換されている。

【０１５０】

式Ｉの化合物についてのR^1～R^{10}、R^a、R^b、Ｘ、Ｙ及び環Ｂの上記実施形態は、式Ｉ－Ａ及び式Ｉ－Ｂの化合物にも当てはまる。

【０１５１】

本願の化合物は、１種又は複数種のキャリアを用いて従来のやり方で適切に組成物へと調合される。したがって、本願は、１種又は複数種の本願の化合物及びキャリアを含む組成物も包含する。本願の化合物は、インビボでの投与に適した生物学的に適合性の形態の、対象への投与用の医薬組成物へと適切に調合される。したがって、本願はさらに、１種又は複数種の本願の化合物及び医薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物も包含する。

【０１５２】

本願の化合物は、当業者に理解されるとおりの、選択された投与ルートに応じた種々の形態で対象に投与されてよい。例えば、本願の化合物は、例えば、経口、非経口、頬側、舌下、鼻腔、直腸、パッチ、（周期的又は連続的な送達のための）ポンプ又は経皮での投与により投与されてよく、医薬組成物はそれに応じて製剤化されてよい。適切な組成物を選択及び調製するための従来の手順及び原料は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2000 - 20th edition)及び１９９９年に発行されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

【０１５３】

非経口投与としては、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻腔、肺内（例えば、エアロゾルの使用による）、髄腔内、直腸、及び局所（パッチ又はその他の経皮送達デバイスの使用が挙げられる）の投与モードが挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続的な輸液によるものであってもよい。

【０１５４】

本願の化合物は経口投与されてもよく、これは、例えば、不活性の希釈剤又は同化可能な可食キャリアを用いて行われ、あるいはこれは硬質又は軟質シェルゼラチンカプセルに封入され、あるいはこれは錠剤へと圧縮され、あるいは、食餌の食物と共に直接取り込まれる。経口治療投与のために、前記化合物は製剤添加剤（excipient）と共に取り込まれてもよく、経口摂取可能な（ingestible）錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、カプレット、ペレット、顆粒、ロゼンジ、チューイングガム、パウダー、シロップ、エリキシル、ウェハ、水溶液、水性懸濁液、等々の形態で用いられてもよい。錠剤の場合、用いられるキャリアとしては、ラクトース、コーンスターチ、クエン酸ナトリウム、及びリン酸の塩が挙げられる。医薬的に許容可能な製剤添加剤としては、結合剤（例えば、予備ゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、マイクロクリスタリンセルロース、若しくはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、若しくはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン若しくはデンプングリコール酸ナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。錠剤は、当技術分野で周知の方法でコーティングされてもよい。経口投与用の錠剤、カプセル、カプレット、ペレット、又は顆粒の場合、活性成分の放出を制御するように設計されたEudragits（登録商標）等のｐＨ感受性腸溶性コーティングが任意に(optionally)用いられる。経口投薬形態としては、改変放出（modified release）製剤、例えば速放性

製剤及び時限放出（timed-release）製剤、も挙げられる。改変放出製剤の例には、例えば、持続放出（ＳＲ）、長期放出（extended-relase）（ＥＲ、ＸＲ、若しくはＸＬ）、時間放出（time-release）若しくは時限放出（timed-release）、放出制御（ＣＲ）、又は連続放出（continuous-release）（ＣＲ若しくはＣｏｎｔｉｎ）が含まれ、例えば、コーティングされた錠剤、浸透圧送達デバイス、コーティングされたカプセル、マイクロカプセル化されたマイクロスフェア、凝集粒子（例えば、分子篩型粒子の凝集粒子）、又は微細な中空の浸透性繊維束、あるいは、線維性のパケットへと集積若しくは保持されている刻まれた（chopped）中空の浸透性繊維群の形態で用いられる。時限放出組成物は、例えば、リポソームとして、あるいは本願の化合物が（マイクロカプセル化、多層コーティング等により）差示的に分解可能なコーティングにより保護された製剤として、製剤化されてもよい。リポソーム送達系としては、例えば、微小な（small）単層膜（unilamellar）ベシクル、大きな（large）単層膜（unilamellar）ベシクル、及び多層膜（multilamellar）ベシクルが挙げられる。リポソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミン、若しくはホスファチジルコリン、から形成されてもよい。カプセル形態での経口投与のためには、有用なキャリア又は希釈剤として、ラクトース及び乾燥されたコーンスターチが挙げられる。

【０１５５】

経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップ、又は懸濁液の形態を取ってもよく、あるいは、使用前に水若しくはその他の適切な溶媒（vehicle)を用いて構成するための乾燥製品として適切に提示される。水性の懸濁液及び／又は乳化液を経口投与する場合には、本願の化合物は、乳化剤及び／又は懸濁剤と組み合わせられた油相中に好適に懸濁又は溶解される。所望によっては、特定の甘味料及び／又は矯味剤及び／又は着色料を添加してもよい。このような経口投与用の液体調製物は、医薬的に許容可能な添加剤を用いて従来の手法で調製される。医薬的に許容可能な添加剤としては、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、若しくは可食硬化脂肪）；乳化剤（例えば、レシチン若しくはアカシア）；非水性溶媒（vehicle)(例えば、アーモンドオイル、油性エステル、若しくはエチルアルコール)；及び保存料（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸プロピル、又はソルビン酸）がある。有用な希釈剤としては、ラクトース及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１５６】

例えば注入用製品の調製のために、本願の化合物を凍結乾燥させて、得られた凍結乾燥物を用いることも可能である。

【０１５７】

本願の化合物は非経口で投与されてもよい。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混合された、水を溶媒とする（in water）本願の化合物の溶液を調製することができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、ＤＭＳＯ、及びこれらの混合物中（アルコールと共に若しくはアルコールを用いずに）における、及びオイル中における、分散液を調製することもできる。通常の保存及び使用条件の下では、これらの調製物は微生物の増殖を防止するための保存料を含む。当技術分野における当業者は、適切な製剤をどのようにして調製するかを知っている。非経口投与のためには、普通、本願の化合物の無菌溶液を調製し、該溶液のｐＨを適切に調整して緩衝化する。静脈内使用のためには、調製物が等張となるように溶質の総濃度を制御すべきである。眼への投与（ocular administration）のためには、軟膏又は点眼可能な液体を、アプリケーター又はスポイト等の当技術分野で知られた眼への送達システムによって、送達してもよい。このような組成物は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、若しくはポリビニルアルコール等の粘膜疑似物質、ソルビン酸、ＥＤＴＡ、若しくは塩化ベンザルコニウム（benzyl chromium chloride）等の保存料、並びに通常量の希釈剤若しくはキャリアを含んでもよい。肺投与のためには、エアロゾルの形成を可能にするのに適するよう、希釈剤又はキャリアが選択されよう。

【０１５８】

本願の化合物は、注入による非経口投与のために製剤化されてもよく、これには、従来のカテーテル挿入技術又は輸液も含まれる。注入用の製剤は、例えば、添加された保存料と共に単位投薬形態で、例えばアンプル内に又は複数回投与用容器内に、与えられる。組成物は、油性又は水性の溶媒（vehicle)における無菌の懸濁液、溶液、又は乳化液等の形態を取ってもよく、懸濁剤、安定剤、及び／又は分散剤等の製剤化剤を含んでもよい。全ての場合に、当該形態は無菌でなければならず、また、容易に注射が可能である程度に流動性でなければならない。あるいは、本願の化合物は、好適には、例えば発熱物質を含まない無菌水といった適切な溶媒（vehicle)を用いて使用前に再構成するための無菌パウダー形態である。

【０１５９】

鼻腔投与のための組成物は、便利なように、エアロゾル、ドロップ、ゲル、及びパウダーとして製剤化されてもよい。

【０１６０】

鼻腔内投与又は吸入による投与のためには、対象である患者によって絞られ若しくはポンプされるポンプスプレー容器から溶液、乾燥パウダー製剤、若しくは懸濁液の形態で、あるいは加圧された容器又はネブライザーからのエアロゾルスプレーとしての形態で、本願の化合物は便利に送達される。エアロゾル製剤は、典型的には、生理的に許容可能な水性又は非水性の溶媒中における本願の化合物の溶液又は微懸濁液を含み、普通は、封がされた容器中における無菌形態の単回用量又は多数回用量として与えられる。該容器は、噴霧装置と共に用いるためのカートリッジ又は詰め替えの形態を取ってもよい。あるいは、前記の封がされた容器は、単位分配装置、例えば単回用量鼻腔吸入器若しくは使用後に廃棄されることが意図された計量バルブが装着されたエアロゾル分配器であってもよい。投薬形態がエアロゾルディスペンサーを含む場合、それは噴射剤も含むこととなる。噴射剤は、例えば、圧縮空気、又はフルオロクロロ炭化水素等の有機噴射剤等の、圧縮ガスであってよい。好適な噴射剤としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン、二酸化炭素、又はその他の適切なガスが挙げられるが、これらに限定されない。加圧されたエアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を分配するバルブを設けることにより、適切に決定される。加圧された容器又はネブライザーは、活性化合物の溶液又は懸濁液を含んでもよい。吸入器又は送気器に用いるためのカプセル及びカートリッジ（例えばゼラチンからなる）は、例えば、本願の化合物と、ラクトース若しくはデンプン等の適切なパウダーベースとのパウダー混合物を含んで調合されてもよい。エアロゾル投薬形態は、ポンプアトマイザーの形態を取ってもよい。

【０１６１】

頬側又は舌下投与に適した組成物としては、錠剤、ロゼンジ、及びトローチが挙げられ、ここで、本願の化合物は、糖、アカシア、トラガント、又はゼラチン及びグリセリン等のキャリアと共に製剤化される。直腸投与のための組成物は、便利には、ココアバター等の従来の坐薬ベースを含む坐薬の形態である。

【０１６２】

坐薬形態の本願の化合物は、膣、尿道、及び直腸投与に有用である。そのような坐薬は、一般的に、室温では固体であるが体温で溶解する物質混合物で構成されている。そのようなビヒクル（vehicle)を作るのに一般的に用いられる物質としては、カカオ脂（カカオバターとしても知られる）、グリセリン化ゼラチン、その他のグリセリド、植物硬化油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。坐薬投薬形態のさらなる説明については、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533を参照のこと。

【０１６３】

本願の化合物は、標的化可能なドラッグキャリアとしての可溶性ポリマーと結合させられてもよい。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポ

リヒドロキシプロピルメタクリルアミド－フェノール、ポリヒドロキシ－エチルアスパルトアミド－フェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド－ポリリシンが挙げることができる。さらに、本願の化合物は、薬の制御放出を達成するのに有用なクラスの生分解性ポリマーに結合させられてもよく、そのような生分解性ポリマーとしては、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸との共重合体、ポリε－カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロック共重合体がある。

【０１６４】

本願の化合物は、その医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／又はプロドラッグを含め、単独で適切に用いられるが、一般的には、１種又は複数種の本願の化合物（活性成分）が医薬的に許容可能なキャリアを伴った医薬組成物の形態で投与される。投与態様に応じて、医薬組成物は、約０．０５重量％～約９９重量％又は約０．１０重量％～約７０重量％の活性成分（１種又は複数種の本願の化合物）、及び、約１重量％～約９９．９５重量％又は約３０重量％～約９９．９０重量％の医薬的に許容可能なキャリアを含み、ここで、全ての重量パーセント値は、全組成物を基準としている。

【０１６５】

本願の化合物は単独で使用してもよく、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療するのに有用である他の既知の剤と組み合わせて使用してもよい。ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療するために有用である他の剤と組み合わせて使用される場合、本願の化合物をそうした剤と同時に投与することは１つの実施形態である。本開示においては、対象に対する２つの物質の「同時期の投与」とは、それら２つの物質が個体において同時に生物学的に活性であるようにそれら２つの物質のそれぞれを与えることを意味する。投与の正確な詳細は互いの存在下におけるそれら２つの物質の薬物動態に依存するが、薬物動態が適していれば、２つの物質を互いに数時間以内の時間差で投与すること、あるいは一方の物質を他方の物質の投与の２４時間以内に投与することさえ、含みうる。適切な投薬レジメンを設計することは、当業者にとって日常手法的である。ある特定の実施形態では、２つの物質は実質的に同時に、つまり、互いに数分以内の時間差で、あるいは両方の物質を含む単一の組成物中で、投与される。剤の組み合わせが対象に非同時期的に投与されることは、本発明のさらなる実施形態である。いくつかの実施形態では、本願の化合物は、他の治療剤と、別々の単位投薬形態で同時に又は順々に、あるいは単一の単位投薬形態で一緒に、投与される。したがって、本願は、１種又は複数種の本願の化合物（つまり、式Ｉの化合物）、追加的治療剤、及び医薬的に許容可能なキャリアを含む単一の単位投薬形態を提供する。

【０１６６】

本願の化合物の投薬量は多くの因子に依存して変動し、それらとしては例えば、化合物の薬物動態特性、投与態様、服用者（recipient）の年齢、健康、及び体重、症状の性質及び程度、治療の頻度、並びに（もしあるなら）並行する（concurrent）治療の種類、並びに治療を受ける対象内における化合物のクリアランス速度が挙げられる。当業者は、上記の因子に基づいて適切な投薬量を決定することができる。本願の化合物は適切な投薬量で最初に投与されてよく、投薬量は臨床反応に応じて必要に応じ調整されてもよい。投薬量は、一般に、本願の化合物の血清レベルを約０．０１μｇ／ｃｃ～約１０００μｇ／ｃｃ又は約０．１μｇ／ｃｃ～約１００μｇ／ｃｃに維持するように選択される。代表的な例としては、１種又は複数種の本願の化合物の経口投薬量は成人の場合１日あたり約０．０５ｍｇ～１日あたり約１０００ｍｇ、好適には１日あたり約０．１ｍｇ～１日あたり約５００ｍｇ、より好適には１日あたり約１ｍｇ～１日あたり約２００ｍｇの範囲となる。非経口投与の場合、代表的な量は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇが投与される。経口投与の場合、代表的な量は、約０．

００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇである。坐剤形態での投与の場合、代表的な量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ又は約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇである。本願の化合物は、１日１回投与、１週１回投与、又は１月１回の用量で投与されるか、あるいは、１日の全用量が１日２回、１日３回、又は１日４回の用量に分割される。

【０１６７】

明確にしておくと、上記において、用語「化合物」は、１種又は複数種の化合物が指される実施形態も包含する。同様に、用語「本願の化合物」は、１種のみの化合物が指される実施形態も包含する。

【０１６８】

ＩＩＩ．方法及び使用

本願の化合物は、細胞においてＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害又はブロックすることが可能であることが示されている。前記化合物は、腫瘍細胞増殖を阻害し、また、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することも示されている。

【０１６９】

したがって、本願は、有効量の１種又は複数種の本願の化合物を前記細胞に投与することを含む、生物サンプル内あるいは対象内の細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害する方法も包含する。本願は、細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害するための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害するための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することに使用するための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【０１７０】

本願の化合物はＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することが示されたため、本願の化合物は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより疾患、障害若しくは病態を治療するのに有用である。したがって、本願の化合物は、医薬として有用である。したがって、本願は、医薬としての使用のための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【０１７１】

本願は、治療を必要としている対象に、治療有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療する方法も包含する。

【０１７２】

本願は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療において使用するための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【０１７３】

上記したように、「ＮＵＡＫ」は、それぞれＡＭＰＫ関連タンパク質キナーゼ５（ＡＲＫ５）又はＳＮＡＲＫとしても知られているＮＵＡＫファミリーＳＮＦ１様キナーゼ１及び２に属するタンパク質キナーゼである。いくつかの実施形態では、これらのセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼは、ヒトにおいては、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００３，２７８（１）：４８－５３に開示されているアミノ酸配列を含むＮＵＡＫ１（遺伝子ＩＤ：９８９１）及びＮＵＡＫ２（遺伝子ＩＤ：８１７８８）遺伝子によってコードされる酵素である。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療

可能である疾患、障害又は病態は、腫瘍性障害である。したがって、本願は、治療を必要としている対象に、治療有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、腫瘍性障害の治療方法も包含する。本願は、腫瘍性障害の治療のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに腫瘍性障害の治療のための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、腫瘍性障害を治療するのに使用するための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。ある実施形態では、前記治療は、かかる治療を必要としている対象において、腫瘍性障害の少なくとも１つの症状を緩和する、特に例えば細胞増殖を低減する又は腫瘍量を低減する、のに有効な量である。

【０１７５】

本願の化合物は、がん細胞の増殖を阻害することが実証された。したがって、本願のある他の実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんである。したがって、本願は、治療を必要としている対象に、治療有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、がんの治療方法も包含する。本願は、がんの治療のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにがんの治療のための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願はさらに、がんを治療するのに使用するための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。ある実施形態では、前記化合物は、がんの素因を有する対象、例えばがんの素因を有する哺乳類、におけるがんの予防のために投与又は使用される。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、前記がんは、細胞がＮＵＡＫ１及び／又はＮＵＡＫ２をコードする遺伝子の増加した発現を示す任意のがんである。「増加した発現」とは、対応する正常又は健康な細胞におけるＮＵＡＫ１及び／又はＮＵＡＫ２をコードする遺伝子の発現と比較して、前記細胞におけるＮＵＡＫ１及び／又はＮＵＡＫ２をコードする遺伝子の発現の何らかの増加を意味する。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、前記がんは、固形腫瘍、乳がん、結腸がん、膀胱がん、皮膚がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、骨がん及び神経膠芽腫のうちの１つ又は複数から選択される。いくつかの実施形態では、前記がんは乳がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは皮膚がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは頭頸部がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは結腸直腸がん（ＣＲＣ）である。いくつかの実施形態では、前記がんは肺がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは膵臓がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは卵巣がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは前立腺がんである。いくつかの実施形態では、前記がんは神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、前記がんは骨肉腫である。

【０１７８】

上に記載したように、ＭＹＣにドライブされる腫瘍はＮＵＡＫ活性に依存し、スプライソソームの完全機能がその生存のために重要である［Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ．２０２０，７７（６）：１３２２－１３３９］。ＭＹＣは、細胞増殖及び細胞分裂に必要な遺伝子発現をドライブし、多くの腫瘍において調節解除される。したがって、いくつかの実施形態では、１種又は複数種の本願の化合物を用いて治療されるがんは、ＭＹＣファミリーがん遺伝子が増幅又はその他の形で調節解除されているがんである（例えば、Ｓｉｇｎａｌ　Ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｔａｒｇｅｔｔｅｄ　Ｔｈｅｒａｐｙ，２０１８，ｖｏｌ．３，Ａｒｔｉｃｌｅ　５参照）。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、ＹＡＰ／ＴＡＺが細胞の核に局在することを阻害することが分かった。したがって、本願は、有効量の１種又は複数種の本願の化合物を、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在の阻害を必要としている細胞に投与することを含む、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害する方法も包含する。また、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害するための１種又は複数種の本願の化合物の使用、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害する医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合

物の使用、及び細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害するために使用するための１種又は複数種の本願の化合物も包含される。

【０１８０】

本願は、有効量の１種又は複数種の本願の化合物を、治療を必要としている対象に投与することを含む、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することによる疾患、障害又は病態の治療方法も包含する。また、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することにより疾患、障害又は病態を治療するための１種又は複数種の本願の化合物の使用、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することにより疾患、障害又は病態を治療する医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、及び細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することにより疾患、障害又は病態を治療するために使用するための１種又は複数種の本願の化合物も包含される。

【０１８１】

上に記載したように、積み重ねられてきた証拠は、ＹＡＰ／ＴＡＺが他の確立されたシグナル伝達経路と協働的な態様で機能すること、特には、ＴＧＦβ及びＷｎｔシグナル伝達経路とのクロストーク、も示している（Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２０１５，３０９，Ｌ７５６－Ｌ７６７；Ｃｅｌｌ ２０１２，１５１，１４４３－１４５６）。したがって、いくつかの実施形態では、細胞の核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することにより治療される疾患、障害又は病態は、直接的であっても間接的であっても、ＴＧＦβ及びＷｎｔシグナル伝達経路の阻害から利益を得るものである。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、細胞核へのＹＡＰ／ＴＡＺの局在を阻害することにより治療される疾患、障害又は病態は、細胞がＴＡＺ及び／又はＹＡＰの増加した活性化を示している任意のがん又は線維症である。「増加した活性化」とは、対応する正常又は健康な細胞におけるＴＡＺ及び／又はＹＡＰの活性化と比較して、前記細胞におけるＴＡＺ及び／又はＹＡＰの活性化の何らかの増加を意味する。いくつかの実施形態では、前記がんは、乳がん、膀胱がん、肝臓がん、ヒトメラノーマ、結腸直腸がん、肝細胞がん、胆管細胞がん、中皮腫、骨肉腫及び神経膠芽腫のうちの１つ又は複数から選択される。いくつかの実施形態では、前記線維症は、肝線維症、肺線維症及び／又は腎線維症である。

【０１８３】

ＮＵＡＫ－ＹＡＰ／ＴＡＺ－ＴＧＦβシグナル伝達軸を阻害することから潜在的に利益を得うる他の適応症は、線維症である。線維症は、慢性炎症又は化学的及び機械的傷害などの組織傷害又は器官傷害に対する応答である。病的状況では、線維症は、最終的に正常な器官構造を破壊し、器官機能喪失へとつながる細胞外マトリックス（ＥＣＭ）、主にコラーゲン、の進行性蓄積を特徴とする無制御の過程へと進行する。線維症における重要なステップは、細胞外マトリックス（ＥＣＭ）を沈着し、この活性化過程をドライブする主因であるＴＧＦβを分泌する活性筋線維芽細胞へと無活動線維芽細胞が変換されることである（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２００２，２９６：１６４６－１６４７）。肝臓、肺、及び腎臓などのいくつかの器官に影響を与える線維症は、工業化社会における死亡数の高ければ４５％までの要因である（Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．２００７，１１７，５２４－５２９；Ｆｒｏｎｔ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１７，８，８５５）。現在の治療法は、治癒的療法ではなくほとんど支持療法であり、この疾患に対処する治療能力を有する薬剤を特定する差し迫ったニーズがある。ＹＡＰ／ＴＡＺ及びＴＧＦβシグナル伝達を調節するＮＵＡＫ阻害は、線維症を治療するための新規アプローチである。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性に付随する疾患、障害又は病態である。ある他の実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性は

、細胞における増殖活性である。したがって、本願は、細胞に有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、細胞における増殖活性を阻害する方法も包含する。本願は、細胞における増殖活性の阻害のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、細胞における増殖活性の阻害のための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、細胞における増殖活性を阻害することに使用するための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【０１８５】

本願は、細胞に有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与することを含む、生物サンプル内あるいは対象内の細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性を阻害する方法も包含する。本願は、細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性の阻害のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性の阻害のための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、さらに、細胞におけるＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することによって直接的又は間接的に影響を受ける無制御の及び／又は異常な細胞活性を阻害することに使用するための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【０１８６】

本願は、治療有効量の１種又は複数種の本願の化合物を、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のために有用である他の剤と組み合わせて、治療を必要としている対象に投与することを含む、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療する方法も包含する。本願は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療に有用である他の既知の剤と組み合わせての１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療のための医薬の調製のための、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療に有用である他の既知の剤と組み合わせての１種又は複数種の本願の化合物の使用も包含する。本願は、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態を治療することに使用するための、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態の治療に有用である他の既知の剤と組み合わせての１種又は複数種の本願の化合物をさらに包含する。ある実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がん及び／又は線維症である。

【０１８７】

さらなる実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１を阻害することにより治療可能である疾患、障害又は病態は、がんであり、前記１種若しくは複数種の化合物を、１つ若しくは複数の追加のがん治療と組み合わせて投与する。ある他の実施形態では、追加のがん治療は、放射線療法、化学療法、抗体療法などの標的療法、並びにチロシンキナーゼ阻害剤療法、免疫療法、ホルモン療法及び抗血管新生療法などの低分子療法から選択される。

【０１８８】

上に記載したように、積み重ねられてきた証拠は、ＹＡＰ／ＴＡＺが他の確立されたシグナル伝達経路と協働的な態様で機能すること、特には、ＴＧＦβ及びＷｎｔシグナル伝達経路とのクロストーク、も示している（Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｌｕｎｇ Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２０１５，３０９，Ｌ７５６－Ｌ７６７；Ｃｅｌｌ ２０１２，１５１，１４４３－１４５６）。重要なことに、がん免疫学の文脈では、ＴＧＦβは、抗腫瘍免疫応答を調節することにおいて重要な役割を有し、がん患者における抗ＰＤ

－１－ＰＤ－Ｌ１治療に対する抵抗性に寄与することが示されている（ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１８，９，１１１７）。したがって、抗ＰＤ１抗体又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて、ＴＧＦβ経路（ＮＵＡＫ－ＹＡＰ／ＴＡＺ阻害による）を標的とすることは、抵抗性を克服して、より効果的な抗腫瘍応答を得ることを助けうる。したがって、いくつかの実施形態では、１種又は複数種の本願の化合物は、抗ＰＤＩ及び／若しくは抗ＰＤ－Ｌ１抗体を用いた治療と組み合わされて、又は抗ＰＤＩ及び／若しくは抗ＰＤ－Ｌ１抗体の使用と組み合わされて、投与される。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及びＮＵＡＫ１は両方とも、本願の使用及び本願の方法において阻害される。いくつかの実施形態では、本願の使用及び本願の方法において、ＮＵＡＫ２の阻害はＮＵＡＫ１の阻害より大きい。いくつかの実施形態では、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１の阻害は、細胞又は対象における１種若しくは複数種の他のキナーゼの阻害と比べて選択的である。いくつかの実施形態では、他のキナーゼは、オーロラＡキナーゼである。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、対象は、哺乳類である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【０１９１】

本願の治療方法及び使用は、典型的には、本願の医薬組成物中における有効量の１種又は複数種の本願の化合物を投与する又は使用することを含むものであることは、当業者が理解するであろう。例えば、ＮＵＡＫ２及び／又はＮＵＡＫ１の阻害により治療可能な疾患、障害又は病態を治療する文脈では、有効量は、例えば、１種若しくは複数種の化合物を投与しない場合の阻害と比べてＮＵＡＫ２／ＮＵＡＫ１を阻害する量である。有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別及び／又は体重などの因子に応じて変わり得る。有効量に相当することになる所与の化合物の量は、所与の薬物又は化合物、医薬調合、投与ルート、病態、疾患又は障害の種類、治療される対象のアイデンティティ、等、様々な因子に応じて変動することになるが、とはいえ、当業者によって日常的により決定することができる。有効量とは、当該量による処置の後に、疾患、障害又は病態症状の改善又は減少として現れるものである。いくつかの実施形態では、疾患ががんである場合、有効である量は、腫瘍の数、増殖速度、大きさ及び／又は分布の減少を引き起こす。

【０１９２】

治療方法は、治療有効量の１種又は複数種の本願の化合物を対象に投与することを含み、任意に（optionally）、単回投与からなるか又は一連の投与（複数）を含み、任意に（optionally）、１つ又は複数の他の治療薬の同時並行（concurrent）での投与又は使用を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本願の化合物は、週に一度以上投与されてもよい。いくつかの実施形態では、所与の治療について、前記化合物は、２週間若しくは３週間に約１回、又は週に約１回～１日に約１回、対象に投与されてもよい。他の実施形態では、前記化合物は、１日に１回、２回、３回、４回、５回、又は６回投与される。治療期間の長さは様々な因子に依存し、例えば、疾患、障害、若しくは病態の重篤度、対象の年齢、本願の化合物の濃度及び／若しくは活性、及び／又はこれらの組み合わせである。治療に用いられる化合物の有効投薬量は、特定の治療レジメンの過程において増加又は減少してもよいことも理解されよう。投薬量の変更は、当技術分野で既知の標準的な診断アッセイにより生じ、また、明らかなものとなる。いくつかの場合には、慢性投与が必要でありうる。例えば、対象を治療するのに十分な量及び期間、前記化合物は対象に投与される。いくつかの実施形態では、治療は、予防的治療を含む。例えば、早期がんを有する対象を、進行を防ぐために治療することができ、あるいは、寛解中の対象を、再発を防ぐために本願の化合物又は組成物を用いて治療することができる。

【０１９３】

ＩＶ．本願の化合物を調製する方法

本願の化合物は、種々の合成プロセスにより調製できる。特定の構造的特徴及び／又は

置換基の選択は、一つのプロセスを別のプロセスに優先して選択することに影響し得る。所与の式Ｉの化合物を調製する特定のプロセスを選択することは、当業者の作業範囲の範囲内にある。本願の化合物を調製するためのいくつかの出発物質は、商用の化学品供給元から入手可能である。例えば以下に記載するもの等の他の出発物質は、当業者に周知の単純な変換を用いて、入手可能な前駆体から容易に調製される。

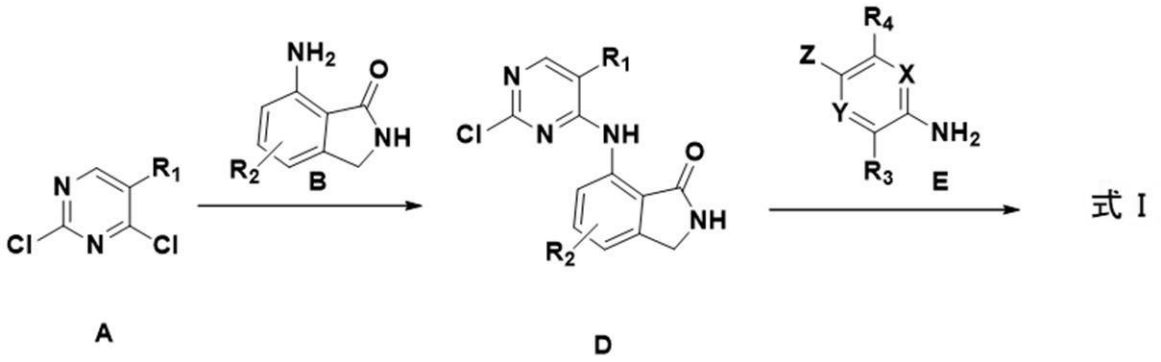
【０１９４】

式Ｉの化合物は、一般に、以下のスキームに示されたプロセスによって調製することができる。以下に示されている構造式では、特に断りの無い限り、記号（variables）は、式Ｉにおいて定義される通りである。当業者は、下記スキームに描かれた反応の多くは、酸素及び水に敏感であることを理解し、必要であれば、無水で不活性な雰囲気下で反応を行うことを知っているであろう。反応温度及び反応時間は、例示目的で示されるだけであり、当業者が理解するように収率を最適化するために変動されてもよい。

【０１９５】

したがって、いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物を、スキーム１に示されているように調製する。

【化９】



スキーム１

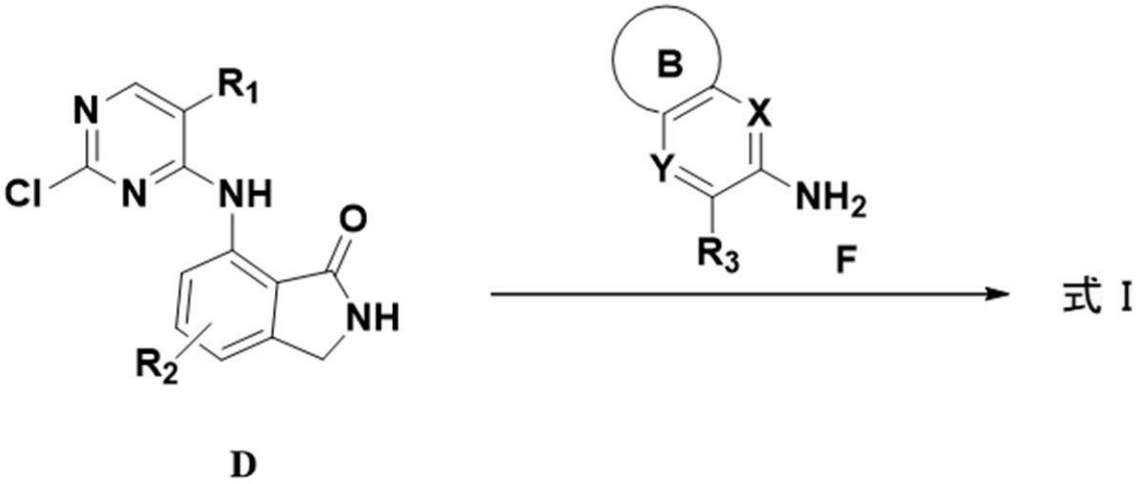
【０１９６】

したがって、いくつかの実施形態では、市販の置換ジクロロピリミジンＡ（ここでＲ^{1}は式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）を、７－アミノイソインドリン－７－オンＢ（ここで、Ｒ^{2}は式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）と塩基性条件下でカップリングして、化合物Ｄを得て、その後これを、酸性又は塩基性条件下で、種々の式Ｅのアニリン（ここで、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｘ、Ｙ及びＺは式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）で処理して、式Ｉの化合物を与える。

【０１９７】

代替的な実施形態では、スキーム２に示されるように、中間体Ｄ（ここで、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）を、種々の式Ｆのアミノ－イソキノリン又はアミノ－アザ－イソキノリン（ここで、Ｒ^{3}及び環Ｂは式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）と、酸性又は塩基性条件下でカップリングして、式Ｉの化合物を与える。

【化１０】



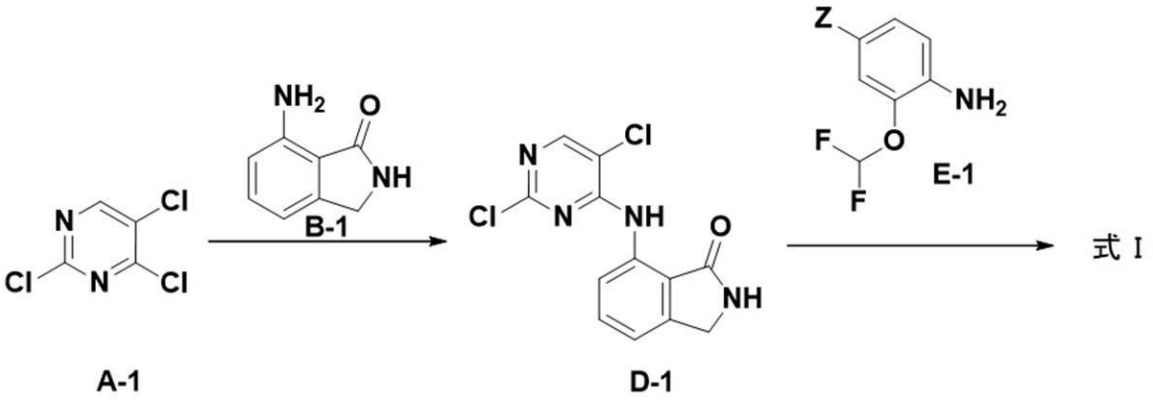
D

スキーム２

【０１９８】

いくつかの実施形態では、Ｘ及びＹが両方とも炭素であり、R_1がＣｌであり、R_2＝Ｈ及びR_3＝ＯＣＦ$_2$Ｈである式Ｉの化合物を、スキーム３に示されているように調製する。

【化１１】



A-1　　D-1

スキーム３

【０１９９】

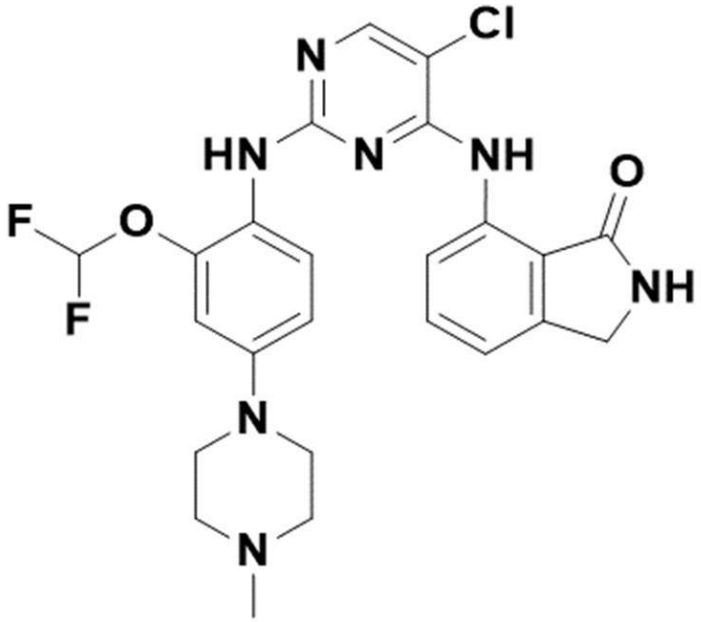
したがって、市販の２，４，５－トリクロロピリミジンＡ－１を、例えば、７－アミノイソインドリン－１－オンＢ－１で処理することにより、中間体Ｄ－１が与えられる。Ｄ－１を、アニリンＥ－１（ここで、Ｚは式Ｉにおいて定義される通りであるか又はそれを保護したもの（protected version thereof）である）とカップリングすることにより、必要なら保護基を除去した後に、式Ｉの化合物が与えられる。

【０２００】

一般には、上記反応は、適切な不活性有機溶媒中で、所望の化合物の収率を最適化する温度及び時間行う。適切な不活性有機溶媒の例としては、２－プロパノール、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、トルエン、等々が挙げられるが、これらに限定されない。

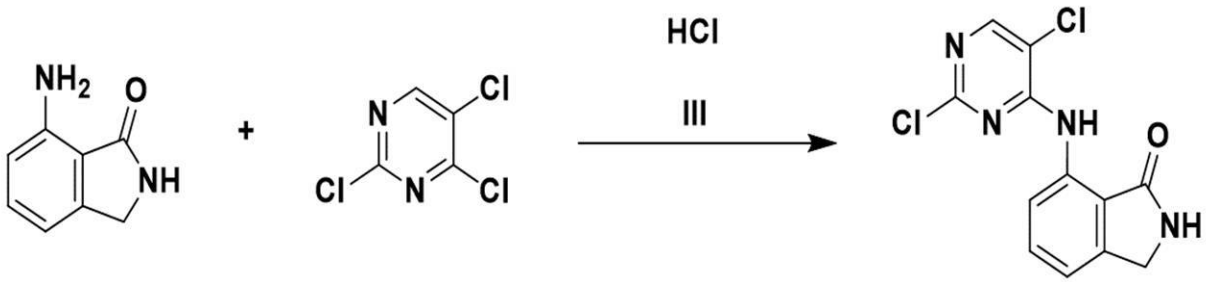
【０２０１】
本願の化合物の塩は、一般には、不活性有機溶媒中に中性化合物を溶解させ、所望の酸又は塩基を添加し、生じた塩をろ過又は他の既知の手段によって単離することにより形成される。
【０２０２】
本願の化合物の溶媒和物の形成は、化合物及び溶媒和物に応じて変動することになる。一般には、溶媒和物は、適切な溶媒中に化合物を溶解させ、冷却によって又は貧溶媒を用いることによって溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は、典型的には、環境条件下で乾燥又は共沸される。特定の溶媒和物を形成するのに適切な条件の選択は、当業者がなすことができる。
【０２０３】
本願の化合物のプロドラッグは、例えば、利用可能なヒドロキシ基、チオール基、アミノ基又はカルボキシル基との間で形成された従来のエステルであってよい。例えば、利用可能なヒドロキシ基又はアミノ基を、塩基の存在下で、活性化された酸を用いて、そして任意には（optionally）は不活性溶媒中で（例えば、ピリジン中の酸塩化物）、アシル化してもよい。
【実施例】
【０２０４】
以下の非限定的実施例は、本願を例示するものである：
【０２０５】
化合物の合成及び特性決定
酸性条件下でのアニリンカップリングのための一般的方法
マイクロ波バイアル中のアニリン（１．１当量～１．５当量）及びクロロピリミジン（１当量）の混合物に、ＩＰＡ（０．０５Ｍ～１Ｍ）及び数滴の濃ＨＣｌ（１滴～１．６滴／ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を、１３０℃～１４０℃で２時間～４時間（ほとんどの場合１４０℃で３時間）マイクロ波装置で照射した。溶媒の蒸発後、残渣をＤＣＭに溶解させ、$NaHCO_3$水溶液で塩基化した。ＤＣＭで抽出後、合わせた抽出物を濃縮し、ＭｅＯＨ又はＥｔＯＡｃを用いてトリチュレーションして所望の生成物を得た。あるいは、粗混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製して所望の生成物を得た。
【０２０６】
アニリンが、より塩基性であるアミンにＮ－Ｂｏｃ部分を有する場合、ワンポット反応として同時に脱Ｂｏｃが起こった。
７－（（５－クロロ－２－（（２－ジフルオロメトキシ）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）イソインドリン－１－オン（化合物Ｉ－１）の合成

【化１２】



ステップ１：７－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）イソインドリン－１－オンの合成

【化１３】

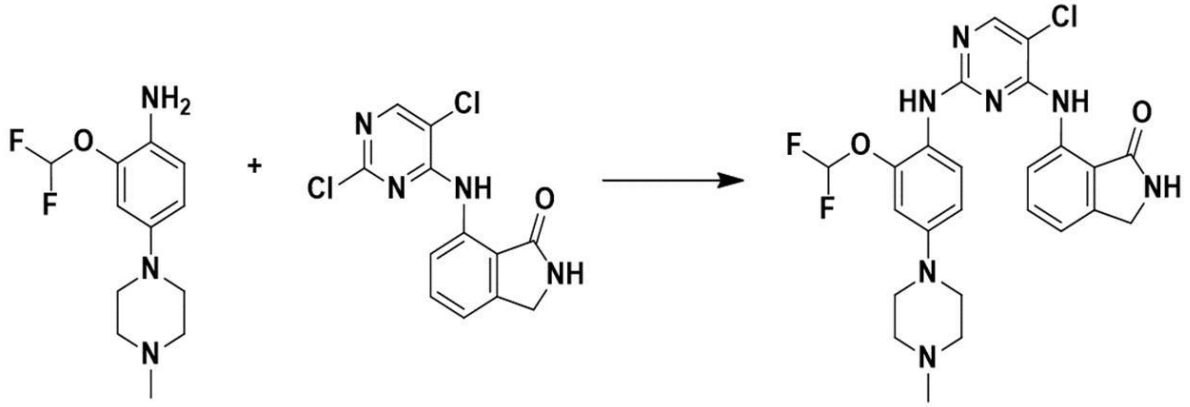


【０２０７】

室温の塩酸（ＨＣｌ）［０．１Ｍ］（２０ｍｌ）中における７－アミノイソインドリン－１－オン（１．００ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（０．７４４ｍｌ、６．７５ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を１２０℃へと３時間加熱し、その後、室温まで冷却した。明らかな沈殿物をろ過により回収し、真空下で３時間乾燥させて、白色粉末を得た。この物質を、さらなる精製無しに次の反応に使用した。（収率＝１．５４ｇ、７７％）；ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］２９５．２２（＋ｖｅ）

ステップ２：３－（（５－クロロ－２－（（２－ジフルオロメトキシ）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）チオフェン－２－カルボキサミドの合成

【化１４】



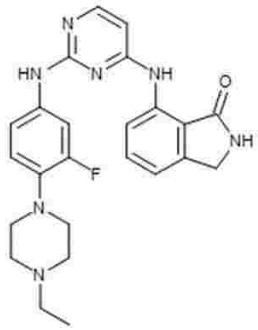
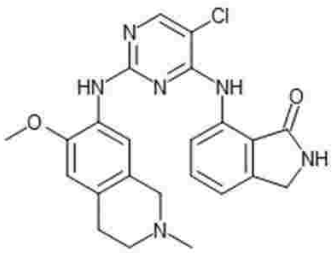
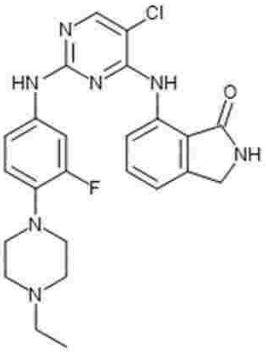
【０２０８】

室温の２－プロパノール（２ｍｌ）中における７－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）イソインドリン－１－オン（０．１００ｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（ジフルオロメトキシ）－４－（４－メチルピペラジン１－イル）アニリン（０．０８７ｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）及び塩酸（０．０２８ｍｌ、０．３３９ｍｍｏｌ）を添加した。生じた溶液を１３０℃へと１６時間加熱し、その後、室温まで冷却し、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（５０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、明褐色固体が生じた。この物質に最小量のＥｔＯＡｃを加え、ヘキサンを用いてトリチュレーションしたところ紫色粉末が得られ、これをろ過により回収して、真空下で２４時間乾燥させた。収率＝０．１０３ｇ，５８％；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ　８．３８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝７４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］５１６．４３（＋ｖｅ）。

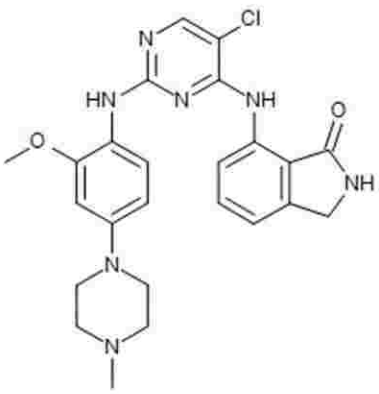
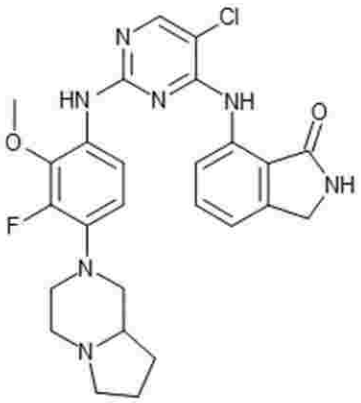
【０２０９】

同様にして、以下の化合物を合成した：

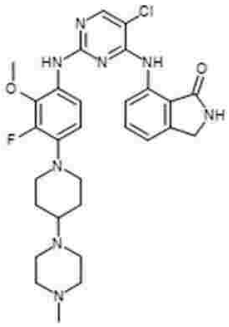
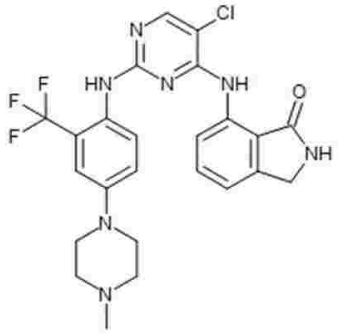
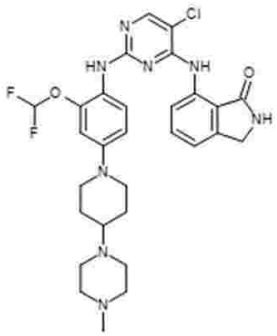
【表１－５０】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-2		22%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 448.6 $[M+H]^+$
I-3		45%	^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.97 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); MS (ESI) m/z 451.4 $[M+H]^+$
I-4		46%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 482.1 $[M+H]^+$

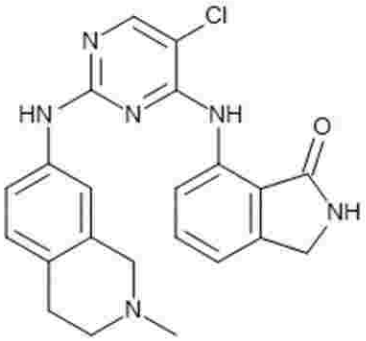
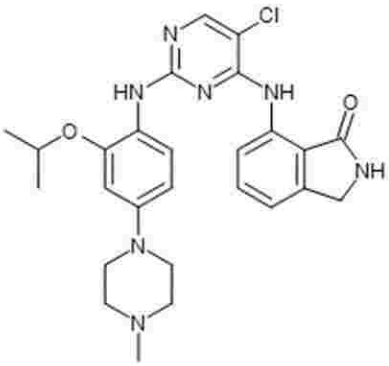
【表１－５１】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-5		49%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 19.5, 11.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.23 – 3.15 (m, 4H), 2.48 (s, 4H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 480.4 [M+H]$^+$
I-6		35%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.85 (td, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.33 (td, *J* = 10.9, 2.7 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 26.2, 13.6, 5.6 Hz, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.37 (ddd, *J* = 21.8, 11.2, 6.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 524.4 [M+H]$^+$

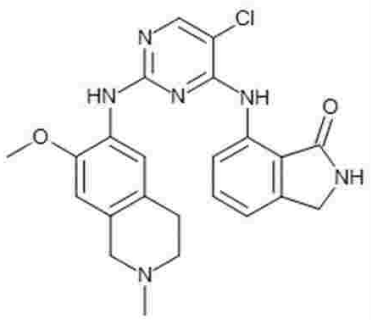
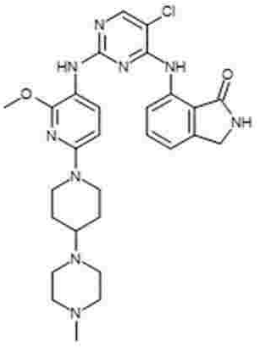
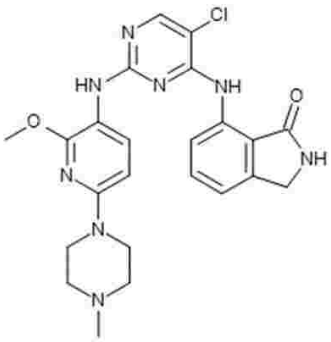
【表１－５２】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-7		37%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.39 – 2.27 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.59 (qd, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 581.4 $[M+H]^+$
I-8		21%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.24 – 8.04 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 17.1, 7.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 518.4 $[M+H]^+$
I-9		10%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (br s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 74.3, 1H), 6.87 (dd, J = 11.7, 9.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.42 – 2.24 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.52 (ddd, *J* =

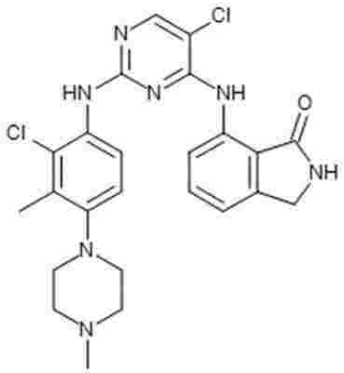
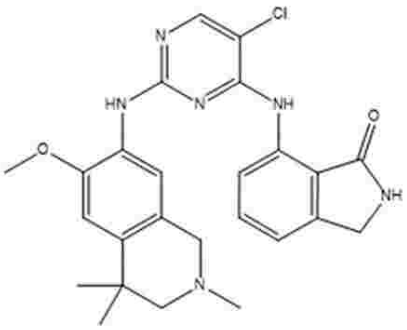
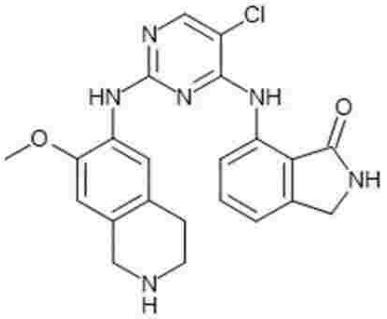
【表１－５３】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
			15.3, 12.4, 3.7 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 599.3 $[M+H]^+$
I-10		72%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 421.5 $[M+H]^+$
I-11		43%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 2.50 – 2.46 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 508.7 $[M+H]^+$

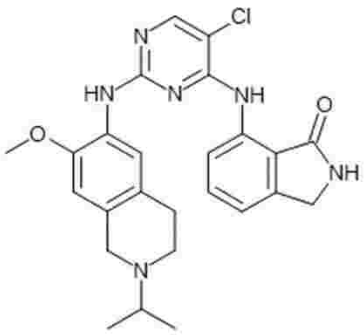
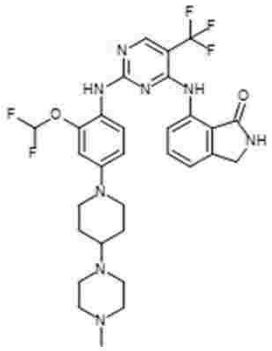
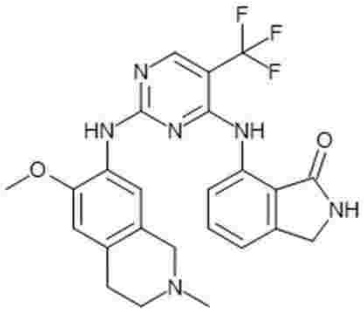
【表１－５４】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-12		38%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 451.6 $[M+H]^+$
I-13		16%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (br d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.47 - 2.24 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.44 (dq, J = 3.4, 11.9 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 564.6 $[M+H]^+$
I-14		8%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 - 8.20 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.57 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.15 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 3H), 3.58 - 3.38 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) m/z 481.5 $[M+H]^+$

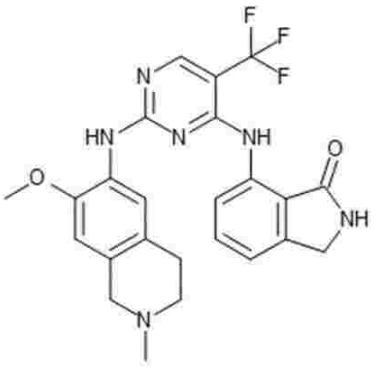
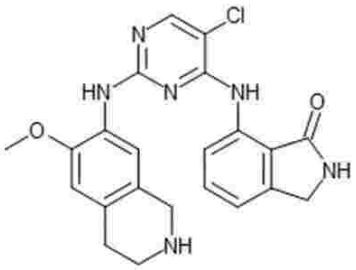
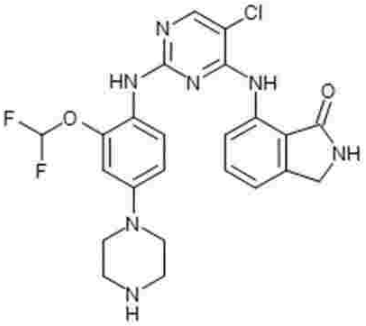
【表１－５５】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-15		3%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.90 (br t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.36 - 2.33 (m, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI) m/z 498.5 $[M+H]^+$
I-16		37%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (s, 5H); MS (ESI) m/z 479.6 $[M+H]^+$
I-17		56%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 437.6 $[M+H]^+$

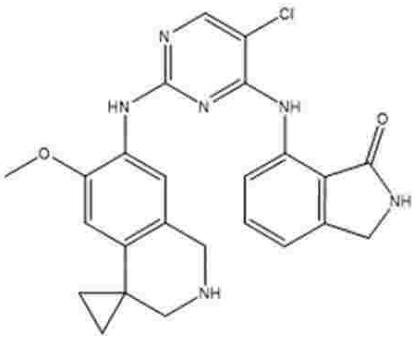
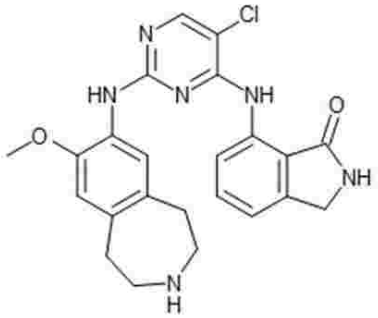
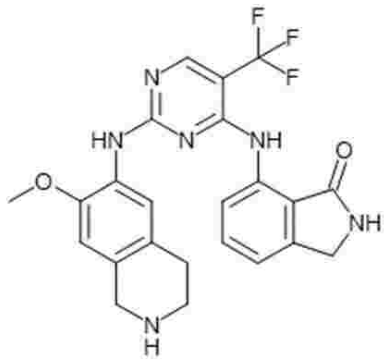
【表１－５６】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-18		43%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.80 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 5H); MS (ESI) *m/z* 479.7 [M+H]$^+$
I-20		23%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.86 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.79 (br d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.77 (br t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.18 (br s, 3H), 1.88 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 633.8 [M+H]$^+$
I-21		36%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 - 7.92 (m, 1H), 7.39 - 7.10 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 2.88 (br s, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 485.5 [M+H]$^+$

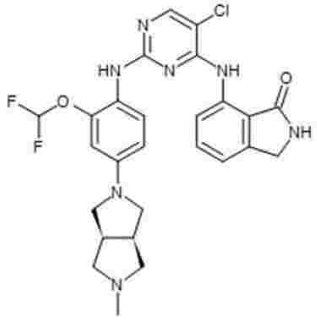
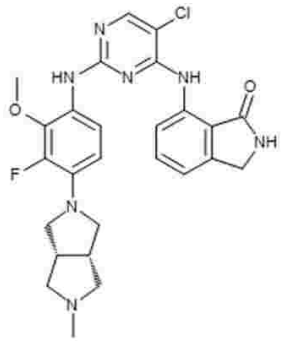
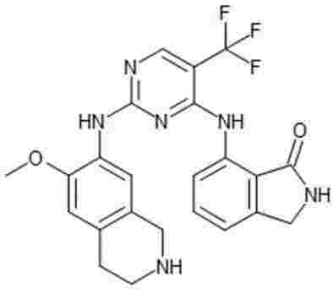
【表１－５７】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-22		26%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 - 7.96 (m, 2H), 7.27 (br s, 2H), 7.17 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.73 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (br t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 485.6 $[M+H]^+$
I-23		11%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 437.4 $[M+H]^+$
I-24		23%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 4H), 2.91 – 2.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 502.5 $[M+H]^+$

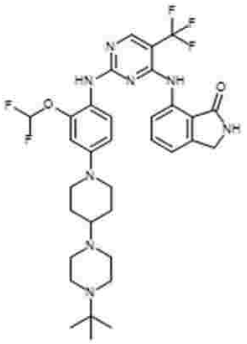
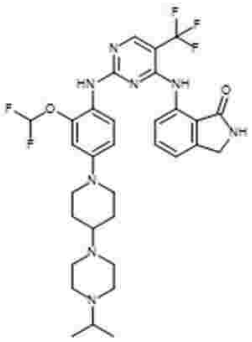
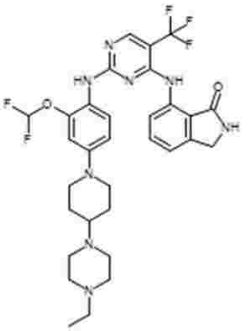
【表１－５８】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-25		35%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 1.01 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 0.82 (q, J = 4.3 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 463.5 $[M+H]^+$
I-26		25%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.86 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 4H); MS (ESI) m/z 451.4 $[M+H]^+$
I-27		50%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 - 7.94 (m, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.97 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471.5 $[M+H]^+$

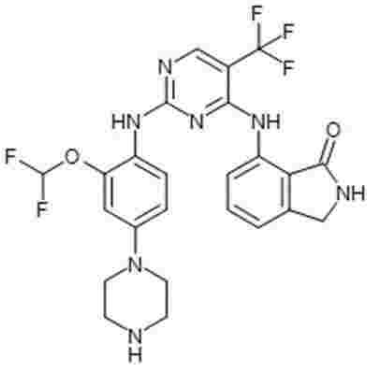
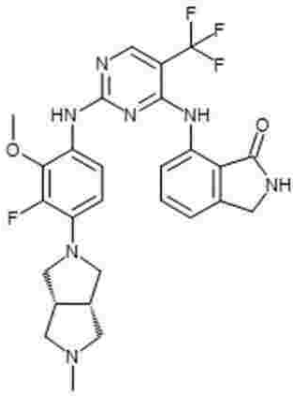
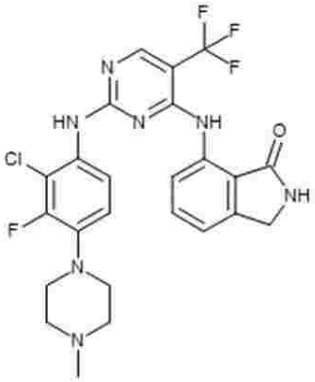
【表１－５９】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-28		46%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 - 8.17 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.32 - 7.20 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 - 6.85 (m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.13 (br dd, *J* = 2.6, 9.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 542.4 $[M+H]^+$
I-29		57%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 - 8.30 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.30 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 524.5 $[M+H]^+$
I-30		42%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 471.5 $[M+H]^+$

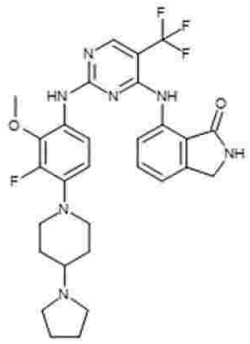
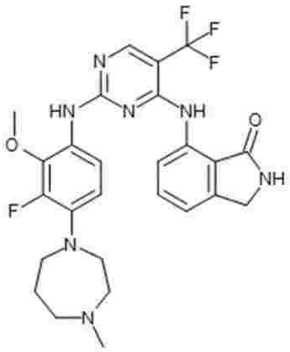
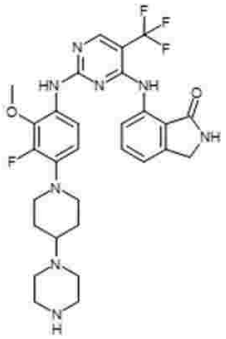
【表１－６０】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-31		22%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 6.85 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.78 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 1.89 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 10.7 Hz, 2H), 1.03 (br s, 9H); MS (ESI) *m/z* 675.7 $[M+H]^+$
I-32		27%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 6.93 (m, 3H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.78 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.76 (br t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 6H), 1.88 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 661.6 $[M+H]^+$
I-33		29%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.12 - 7.78 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.86 (m, 3H), 6.80 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.78 (br d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.77 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.45 - 2.16 (m, 7H), 1.88 (br d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 647.6 $[M+H]^+$

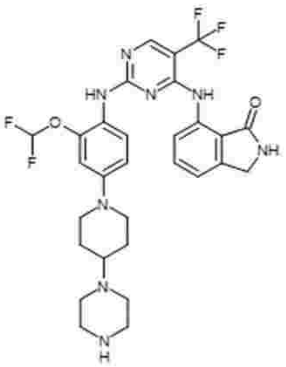
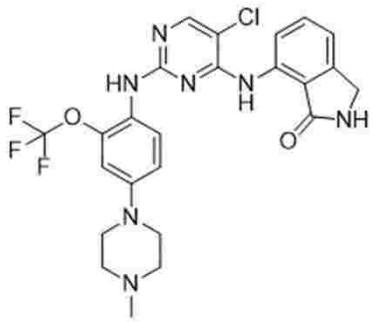
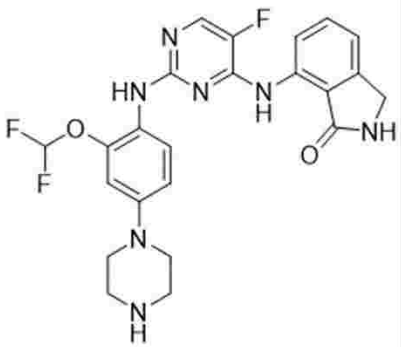
【表１－６１】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-34		54%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.83 (m, 4H), 6.79 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 4H), 2.92 - 2.83 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 536.5 $[M+H]^+$
I-35		49%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.44 - 6.93 (m, 3H), 6.63 (br t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.10 (br d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 558.5 $[M+H]^+$
I-36		15%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (br s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 - 7.83 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.03 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.11 (br s, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 536.4 $[M+H]^+$

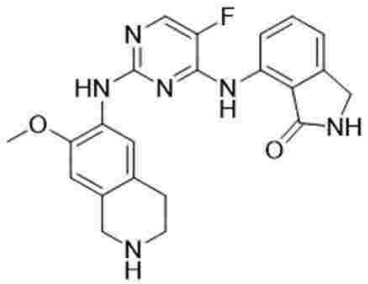
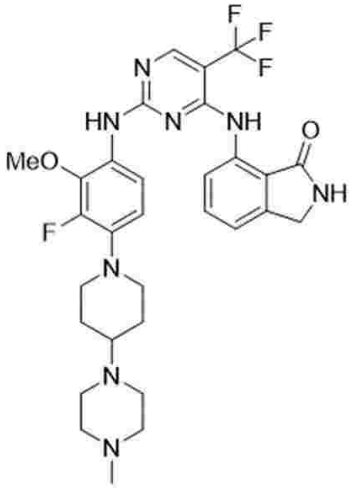
【表１－６２】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-37		31%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 - 7.77 (m, 1H), 7.43 - 7.10 (m, 3H), 6.82 (br t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 2.76 (br t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 2.14 (br s, 1H), 1.98 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.70 (br s, 4H), 1.59 (q, J = 10.3 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 586.7 $[M+H]^+$
I-38		32%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 - 7.75 (m, 1H), 7.35 - 7.10 (m, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.06 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (br t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 4H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (quin, *J* = 5.5 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 546.5 $[M+H]^+$
I-39		15%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 - 7.89 (m, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 3H), 6.82 (br t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 6H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.88 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.61 (dq, *J* = 3.1, 11.7 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 601.4 $[M+H]^+$

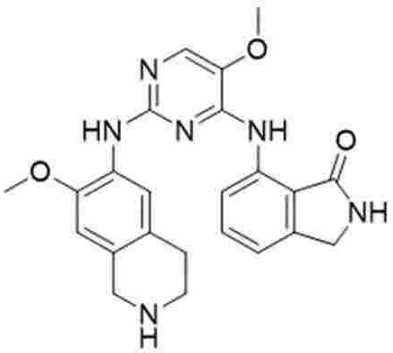
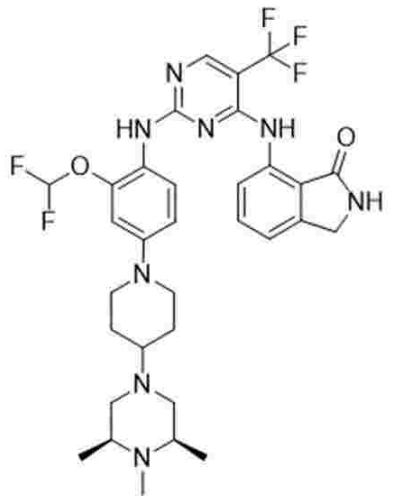
【表１－６３】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-40		14%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.79 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 6H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 1.86 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 619.4 $[M+H]^+$
I-41		16%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 4H), 2.48 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) m/z 534.4 $[M+H]^+$
I-42		4%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 4H), 2.90 – 2.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 486.1 $[M+H]^+$

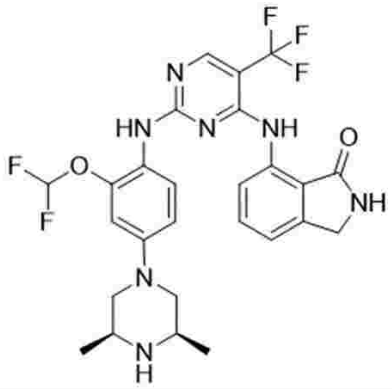
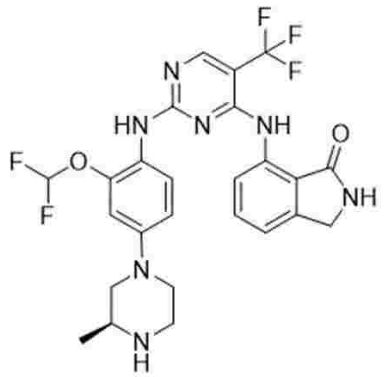
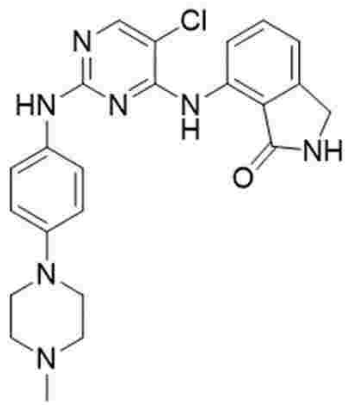
【表１－６４】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-43		4%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (d, J = 49.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 – 2.59 (m, 2H); MS (ESI) m/z 421.2 $[M+H]^+$
I-44		6%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.97 – 2.72 (m, 8H), 1.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 485.1 $[M+H]^+$
I-45		13%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 - 7.92 (m, 1H), 7.39 - 7.08 (m, 3H), 6.82 (br t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.43 - 2.23 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H); MS (ESI) m/z 615.6 $[M+H]^+$

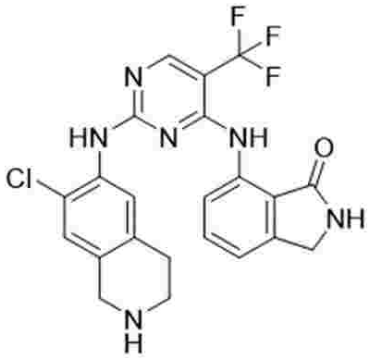
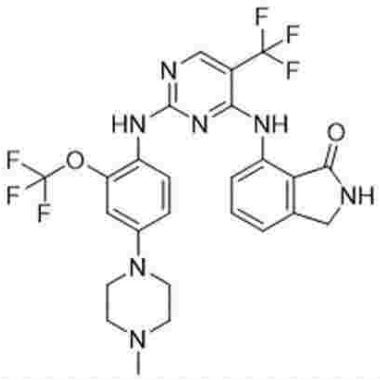
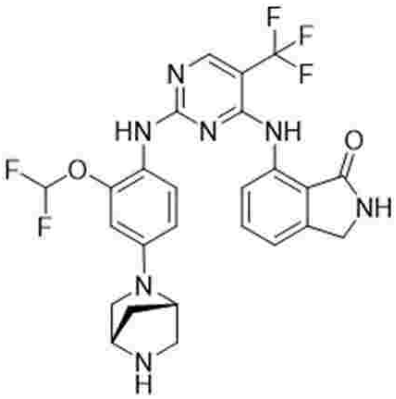
【表１－６５】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-46		25%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 497.2 $[M+H]^+$
I-47		8%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 433.2 $[M+H]^+$
I-48		26%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.18 - 7.74 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 4H), 6.79 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.78 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.77 (br d, *J* = 9.4 Hz, 4H), 2.30 (br t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 5H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 661.5 $[M+H]^+$

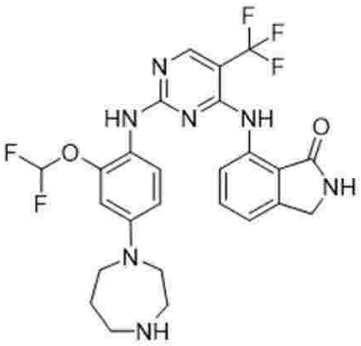
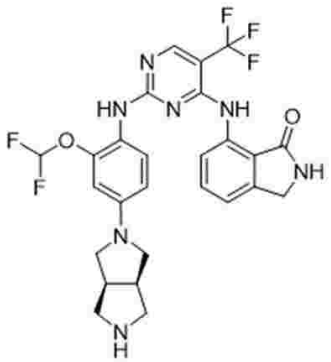
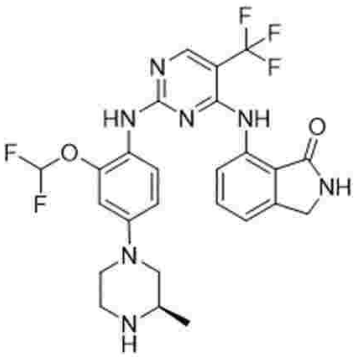
【表１－６６】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-49		17%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.06 - 7.77 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.61 (br d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.20 (br t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 564.3 $[M+H]^+$
I-50		46%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.16 - 7.78 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 6.84 (m, 4H), 6.79 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.58 (br t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.00 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.27 (br t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 550.4 $[M+H]^+$
I-51		16%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 4H), 2.49 – 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 450.5 $[M+H]^+$

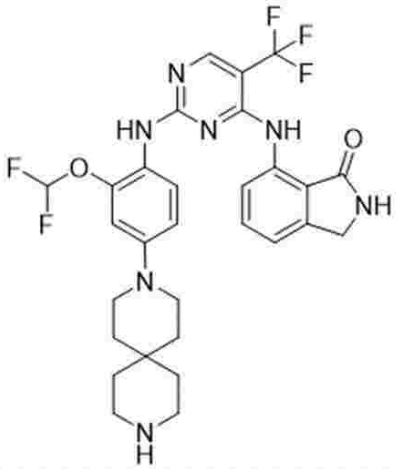
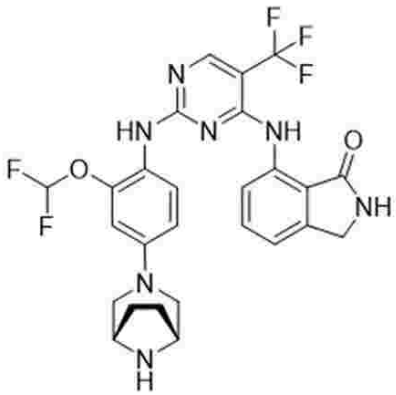
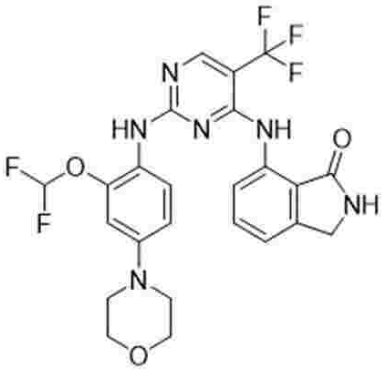
【表１－６７】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-52		20%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.73 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 475.3 $[M+H]^+$
I-53		20%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 27.8 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 568.2 $[M+H]^+$
I-54		42%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 - 10.53 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.11 - 7.89 (m, 1H), 7.69 - 7.42 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 - 6.81 (m, 3H), 6.52 (br s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 3H), 3.68 (br s, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 3H), 1.83 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.69 (br d, J = 9.2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 548.4 $[M+H]^+$

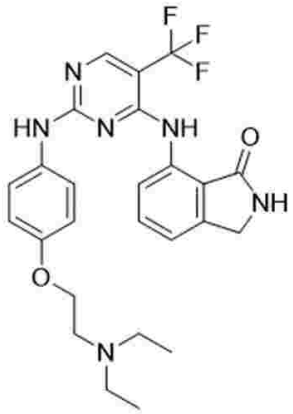
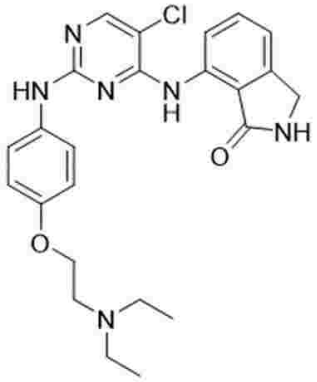
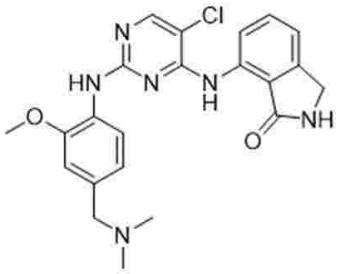
【表１－６８】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-55		38%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.70 - 7.40 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 - 6.84 (m, 3H), 6.65 (br s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.81 (m, 2H), 2.71 (br t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 550.3 $[M+H]^+$
I-56		30%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.07 - 7.80 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 - 6.83 (m, 3H), 6.56 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 562.4 $[M+H]^+$
I-57		28%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.10 - 7.79 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.84 (m, 4H), 6.79 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.00 (br d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.27 (br t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 550.3 $[M+H]^+$

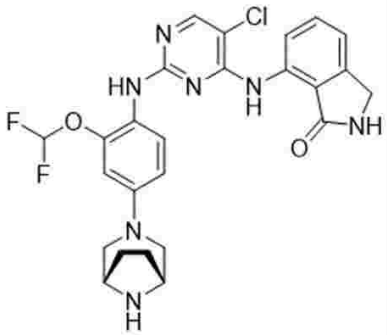
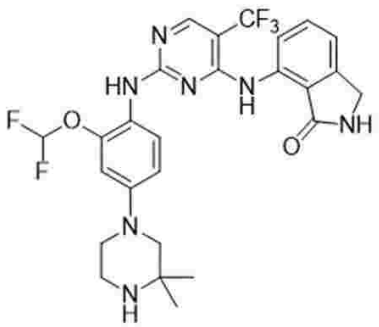
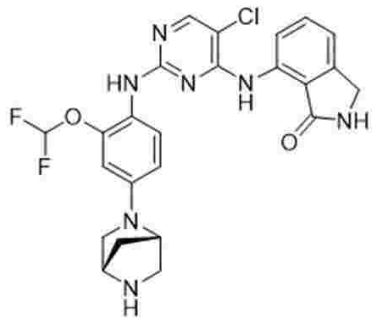
【表１－６９】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-58		7%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.12 - 7.84 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 4H), 6.78 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.80 - 2.69 (m, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 604.4 $[M+H]^+$
I-59		37%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.98 - 7.76 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 - 6.84 (m, 3H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 6.65 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.82 (br d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.72 (s, 4H); MS (ESI) *m/z* 562.4 $[M+H]^+$
I-60		5%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 73.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 4H), 3.19 (s, 4H); MS (ESI) *m/z* 537.0 $[M+H]^+$

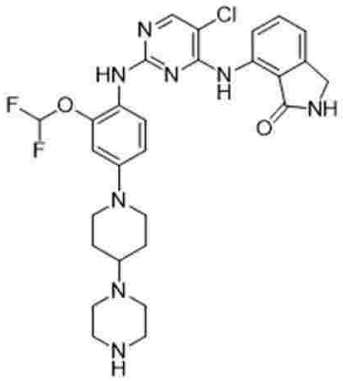
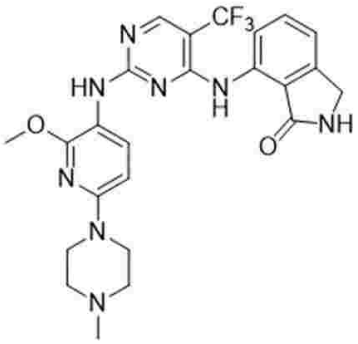
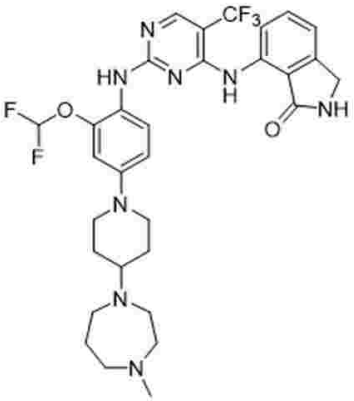
【表１－７０】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-61		7%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 4H), 1.01 (dd, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 501.2 $[M+H]^+$
I-62		9%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 467.2 $[M+H]^+$
I-63		25%	H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.19 (s, 6H) MS (ESI) *m/z* 439.3 $[M+H]^+$

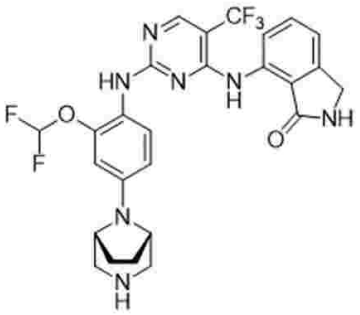
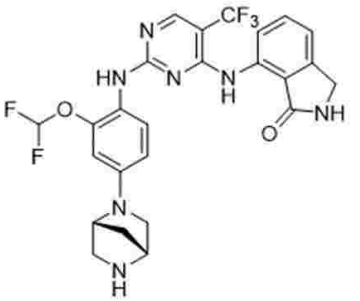
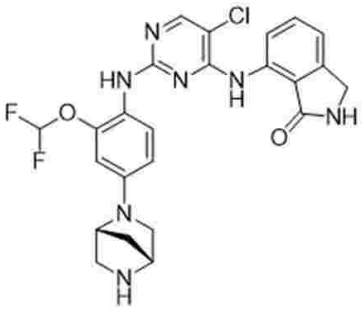
【表１－７１】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-64		34%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 - 8.18 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 - 6.85 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.43 (br d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.81 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.72 (s, 4H); MS (ESI) *m/z* 528.3 $[M+H]^+$
I-65		40%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (br. s., 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.75 (br. s., 1 H,) 8.36 (br. s., 1 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.26 (d, J=8.80 Hz, 1 H,) 6.88 - 7.22 (m, 3 H), 6.86 (d, J=7.09 Hz, 1 H), 6.76 (br. s., 1 H), 4.35 (br. s., 2 H), 3.09 (br. s., 2 H), 2.92 (br. s., 4 H), 1.14 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 564.5 $[M+H]^+$
I-66		11%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 - 8.19 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 6.82 (m, 2H), 6.50 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.37 (br s, 3H), 3.70 (br s, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 3H), 1.83 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.69 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 514.6 $[M+H]^+$

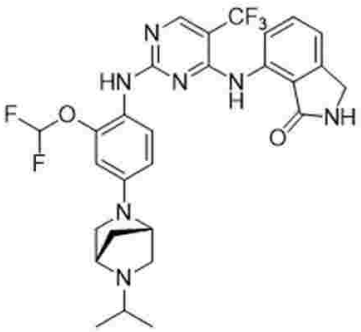
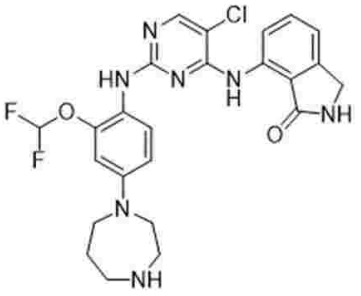
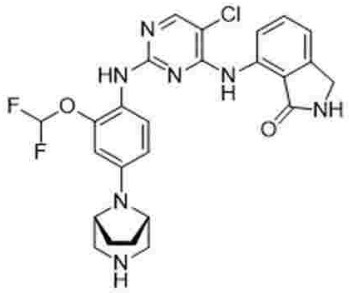
【表１－７２】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
I-67		15%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 - 8.29 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35 - 7.04 (m, 4H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 6H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 585.4 $[M+H]^+$
I-68		52%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (br. s., 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.75 (br. s., 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.13 (br. s., 2 H), 6.41 (br. s., 1 H), 4.39 - 4.46 (m, 1 H), 4.36 (t, J=5.01 Hz, 2 H), 3.69 - 3.87 (m, 3 H), 3.47 - 3.60 (m, 4 H), 2.38 - 2.47 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 515.5 $[M+H]^+$
I-69		16%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (br. s., 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.27 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 6.83 - 7.21 (m, 4 H), 6.78 (br. s., 1 H), 4.36 (br. s., 2 H), 3.79 (d, J=10.15 Hz, 2 H), 3.44 (m, J=6.90, 3.60 Hz, 1 H), 2.68 - 2.80 (m, 6 H), 2.61 - 2.67 (m, 1 H), 2.55 - 2.60 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.79 (d, J=11.86 Hz, 2 H), 1.67 - 1.75 (m, 2 H), 1.49 - 1.60 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 647.6

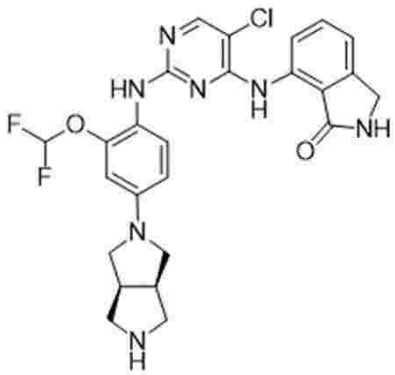
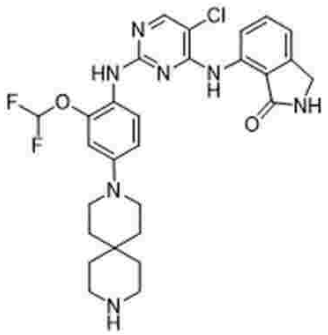
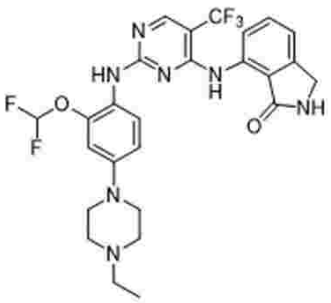
【表１－７３】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
			$[M+H]^+$
I-70		31%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (br. s., 1 H), 9.17 (br. s., 1 H), 8.76 (br. s., 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.24 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 6.86 - 7.22 (m, 3 H), 6.75 (br. s., 1 H), 6.66 (br. s., 1 H), 4.29 - 4.45 (m, 2 H), 4.09 - 4.24 (m, 2 H), 3.03 (m, J=12.00 Hz, 2 H), 1.88 - 2.02 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 562.5 $[M+H]^+$
I-71		34%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (br. s., 1 H), 9.16 (br. s., 1 H), 8.75 (br. s., 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.21 (d, J=8.49 Hz, 1 H), 6.85 - 7.19 (m, 3 H), 6.52 (br. s., 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 4.29 - 4.49 (m, 3 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.53 (d, J=7.70 Hz, 1 H), 2.96 (dd, J=16.44, 9.23 Hz, 2 H), 2.84 - 2.90 (m, 1 H), 1.85 (m, J=8.40 Hz, 1 H), 1.71 (m, J=9.20 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 548.5 $[M+H]^+$
I-72		24%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 10.62 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 - 8.17 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 7.16 - 6.83 (m, 2H), 6.50 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.37 (br s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 3H), 1.82

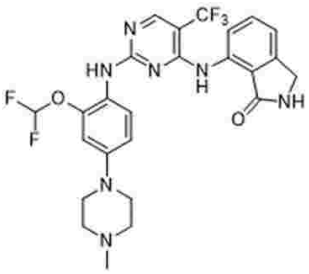
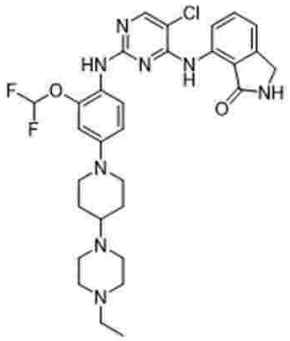
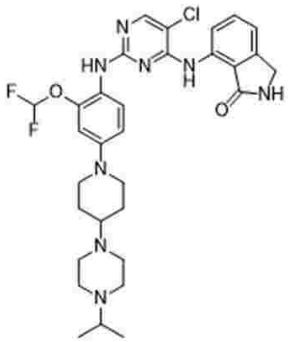
【表１－７４】

化合物ＩＤ	構造	（全体）収率	NMR & MS
			(br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.68 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 514.5 $[M+H]^+$
I-73		21%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.23 - 6.84 (m, 4H), 6.53 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 4.35 (br s, 3H), 3.77 (br s, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.85 (br s, 2H), 1.08 - 0.94 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 590.6 $[M+H]^+$
I-74		37%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.40 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 6.83 (m, 2H), 6.63 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 516.4 $[M+H]^+$
I-75		31%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 6.84 (m, 2H), 6.72 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.02 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 528.5

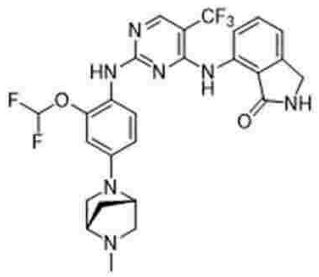
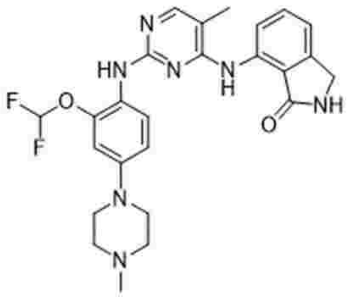
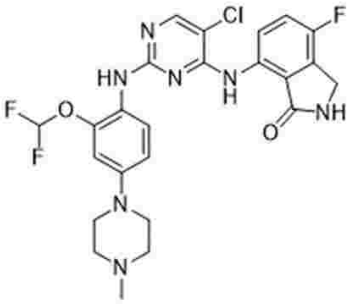
【表１－７５】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
			$[M+H]^+$
I-76		34%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.27 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 - 6.84 (m, 2H), 6.55 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.10 (br d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 528.5 $[M+H]^+$
I-77		16%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 6.84 (m, 3H), 6.76 (br s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 4H), 2.77 - 2.68 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.38 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 570.6 $[M+H]^+$
I-78		37%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.12 - 7.79 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 - 6.86 (m, 4H), 6.81 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.22 (br s, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 564.5 $[M+H]^+$

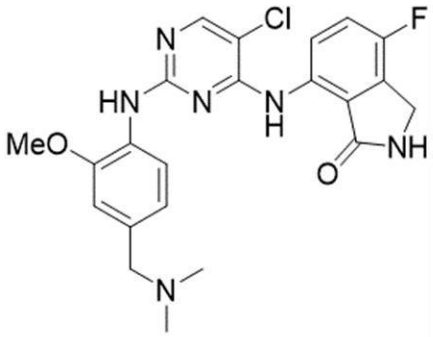
【表１－７６】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-79		29%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.10 - 7.76 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 6.86 (m, 4H), 6.81 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 550.6 $[M+H]^+$
I-80		36%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 - 8.28 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 6.89 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 2.74 (br t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 6H), 1.88 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 613.6 $[M+H]^+$
I-81		30%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 - 8.26 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 6.89 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.75 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.73 (br t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.59 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 2.33 (br s, 1H), 1.87 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) *m/z* 627.7 $[M+H]^+$

【表１－７７】

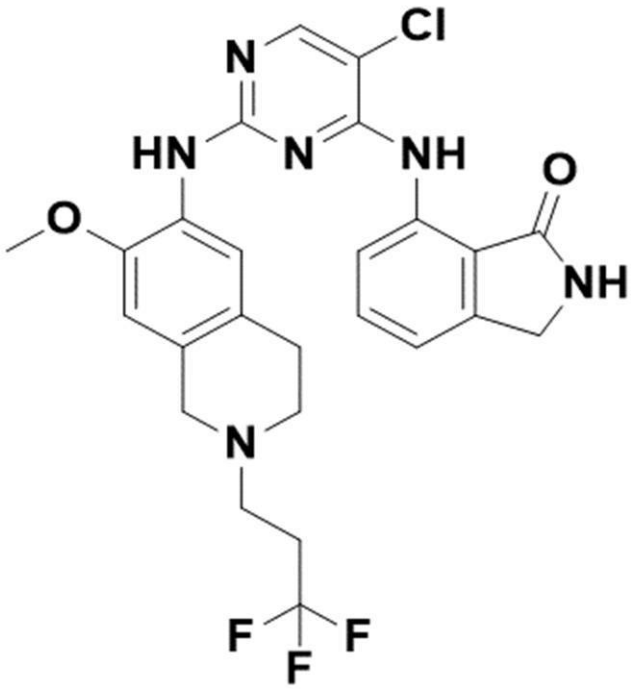
化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-82		39%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.29 - 6.83 (m, 4H), 6.54 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 4.35 (br s, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.80 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (br s, 3H), 1.91 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.80 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 562.5 $[M+H]^+$
I-83		28%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 4H), 2.49 - 2.46 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 496.6 $[M+H]^+$
I-84		38%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 74.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 4H), 2.50 – 2.46 (m, 4H), 2.25 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 534.6 $[M+H]^+$

【表１－７８】

化合物ＩＤ	構造	(全体)収率	NMR & MS
I-85		17%	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 457.6 $[M+H]^+$

７－（（５－クロロ－２－（（７－メトキシ－２－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）イソインドリン－１－オン（化合物Ｉ－１９）の合成

【化１５】



【０２１０】

メタノール（ＭｅＯＨ）（２ｍｌ）中における７－（（５－クロロ－２－（（７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）イソインドリン－１－オン（０．０４５ｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、化合物Ｉ－１７）の懸濁液に、氷浴中で、３，３，３，－トリフルオロプロパナール（０．２３１ｇ、２．０６０ｍｍｏｌ）及び９９．８％氷酢酸（０．０１２ｍｌ、０．２０６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を５分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．４３７ｇ、２．０６０ｍｍｏｌ）を分割添加した。２１℃に温めて２時間撹拌した後、反応産物を水（２０ｍｌ）で希釈し、水層をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で

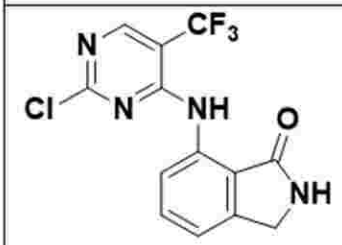
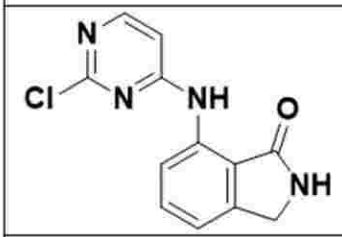
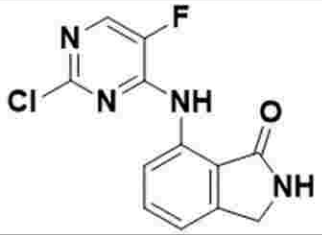
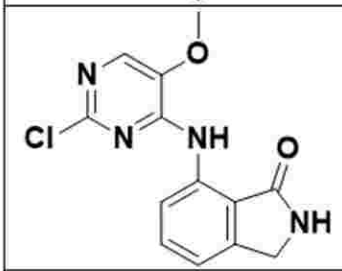
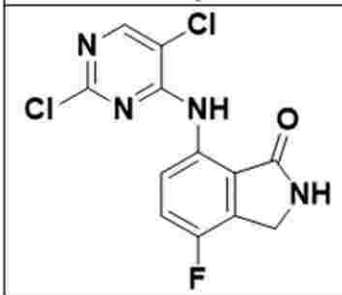
抽出処理した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して黄色固体を得た。この物質にＥｔＯＡｃを加え、ヘキサンを用いてトリチュレーションして見出しに記載した化合物実施例１９（０．０１１ｇ、１８％）を明黄色粉末として得て、これをろ過により回収し、真空下で２４時間乾燥させた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．６７（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，２Ｈ），２．７３（ｓ，４Ｈ），２．６６－２．５３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５３３．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１１】

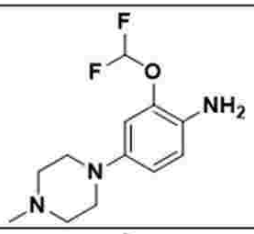
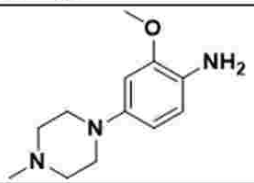
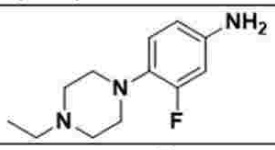
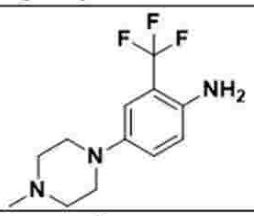
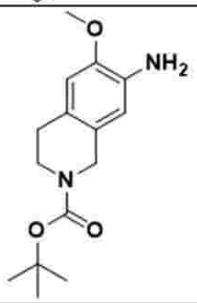
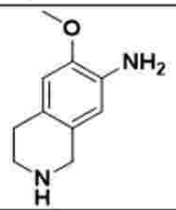
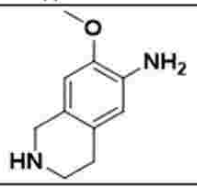
中間体の調製

上記ステップ１と同様の方法で、以下の中間体化合物を合成した：

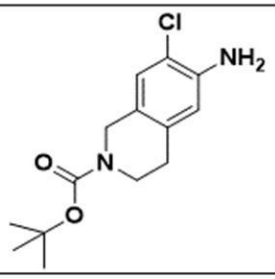
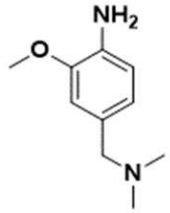
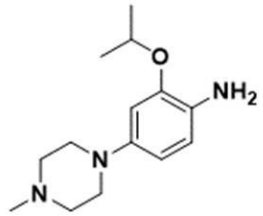
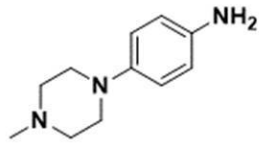
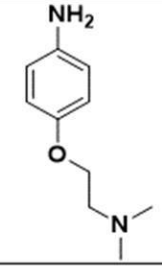
【表１－７９】

中間体	名称	収率及び質量
	7-((2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 精密質量（Exact Mas）：328.03	収率33% LCMS [M]$^{+}$ 329
	7-((2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 精密質量: 260.05	収率76% LCMS [M]$^{+}$ 261
	7-((2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 精密質量: 278.04	収率93% LCMS [M]$^{+}$ 279
	7-((2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)アミノ)イソインドリン-1-オン 精密質量: 290.06	収率52% LCMS [M]$^{+}$ 291
	7-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-4-フルオロイソインドリン-1-オン (2) 精密質量: 313.3	収率>80% [M]$^{+}$ 315

【０２１２】
化合物の合成における試薬としての市販のアニリン
以下は、上記方法においてピリミジンコアとカップリングされた市販アニリンのリストである。
【表１－８０】

アニリン	名称
	2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン
	2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン
	4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロアニリン
	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)アニリン
	tert-ブチル 7-アミノ-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート
	6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン
	7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミン

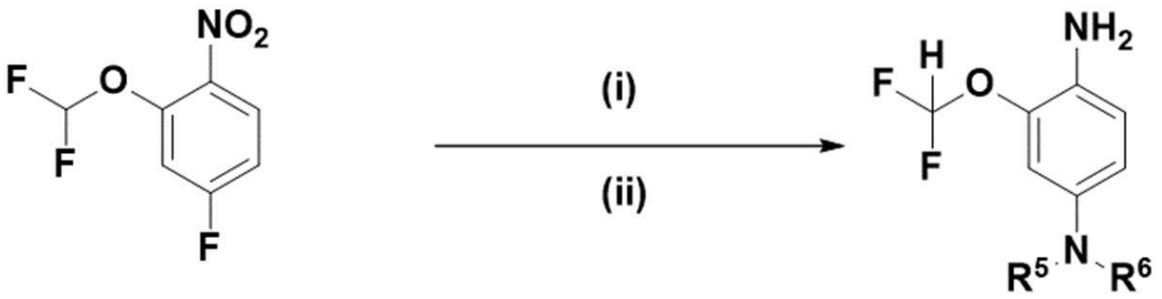
【表１－８１】

	tert-ブチル 6-アミノ-7-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート
	4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メトキシアニリン
	2-イソプロポキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン
	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン
	4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アニリン

化合物の合成における試薬としてのアニリンの調製

方法Ａ：

【化１６】



ｉ）ＨＮＲ^{5}Ｒ^{6}、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＤＭＦ、６０℃

ｉｉ）ヒドラジン（ａｑ）、ラネーニッケル、メタノール、５０℃

スキーム４

【０２１３】

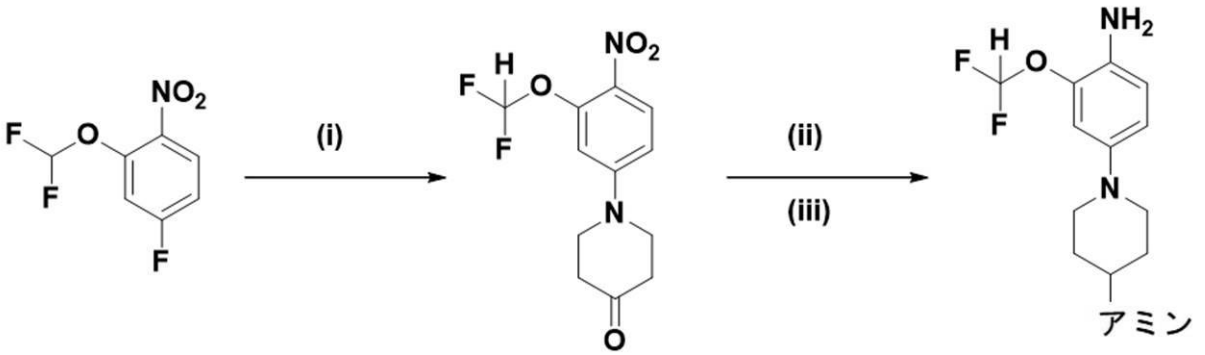
２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロ－１－ニトロベンゼン（４１４ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１当量）及びｃｉｓ－１，２，６－トリメチルピペラジン（２８２ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を入れた３０ｍＬバイアルに、ＤＭＦ（５ｍＬ）及びK_2CO_3（４１５ｍｇ、３ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を、６０℃で３０分間撹拌した。H_2O（２５ｍＬ）を反応混合物にゆっくりと添加し、生じた黄色沈殿物を吸引ろ過により回収し、H_2Oで洗浄し、空気乾燥させて黄色固体を得た。ＬＣ－ＭＳ計算値［$C_{14}H_{19}F_2N_3O_3$＋Ｈ］$^+$３１６．１；実測値３１６．４

【０２１４】

上記黄色固体を、ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）に再溶解させた。ヒドラジン一水和物（０．３９ｍＬ、８ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、次いで、ラネーニッケル２８００（１３７ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、０．７当量）を添加した。得られた混合物を、５０℃で２０分間加熱した。ヒドラジン一水和物（０．１９ｍＬ、４ｍｍｏｌ、２当量）をさらに添加し、次いで、ラネーニッケル２８００（６９ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、５０℃で１５分間加熱した。混合物をろ過し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）でリンスし、ろ液を濃縮し、乾燥させて、暗紫色油状物（１４．７６２－１４．２２３ｇ＝５３９ｍｇ、２ステップを通して収率９４％）を得た。［$C_{14}H_{21}F_2N_3O$＋Ｈ］$^+$についてＬＣ－ＭＳ計算値２８６．１７；実測値２８６．３６。

方法Ｂ（還元的アミノ化法、次いで還元）

【化１７】



ｉ）ピペリジノン．ＨＣｌ、K_2CO_3、ＤＭＦ、６０℃

ｉｉ）アミン、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ＤＣＥ、５０℃

（ｉｉｉ）ヒドラジン（ａｑ）、ラネーニッケル、メタノール、５０℃

スキーム５

【０２１５】

２－（ジフルオロメトキシ）－４－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１．４１ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）及びピペリジン－４－オンＨＣｌ（１．４２４ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を入れた５０ｍＬバイアルに、ＤＭＦ（２０ｍＬ）及びK_2CO_3（２．９０ｇ、２１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、６０℃で１時間撹拌した。撹拌しながらH_2O（１００ｍＬ）で反応停止（quench）させ、生じた沈殿物をろ過により回収し、H_2O（２０ｍＬ）でリンスし、空気乾燥及び乾燥させて、１－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－オン（黄色固体、２．７８４ｇ、９５％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　２８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１６】

１－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－オン（８５９ｍｇ、３ｍｍｏｌ）及びアミン（例えば、１－エチルピペラジン；３６０ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を投入された５０ｍＬバイアルに、ＤＣＥ（１０ｍＬ）及びトリアセトキ

シ水素化ホウ素ナトリウム（９５４ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで２滴のＨＯＡｃを添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。ＤＣＭを用いて水性後処理（aqueous workup）を行って、黄色油状物を得た。

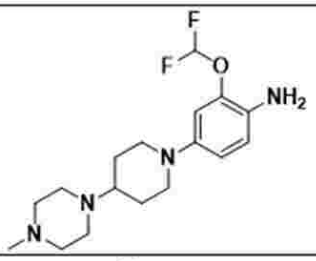
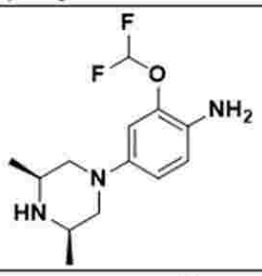
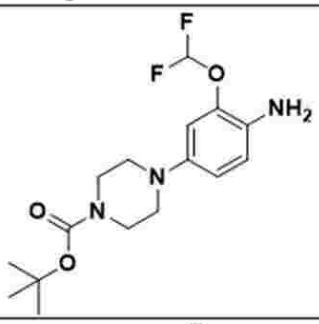
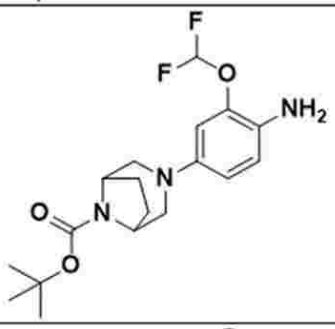
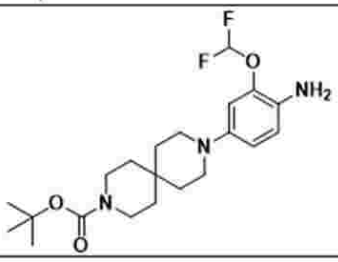
【０２１７】

上記黄色油状物を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に再溶解させた。ヒドラジン一水和物（０．５８ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ラネーニッケル２８００（１２９ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で１時間撹拌した。ラネーニッケル２８００（１２９ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）をさらに添加し、得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、ろ過し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）でリンスした。ろ液を濃縮し、乾燥させて、２－（ジフルオロメトキシ）－４－（４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）アニリン（褐色結晶固体、９３４ｍｇ、２ステップを通して８０％、純度９１．３２％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　３５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

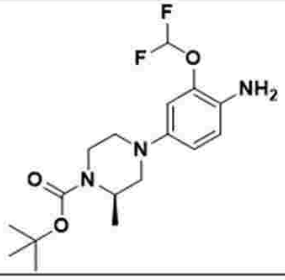
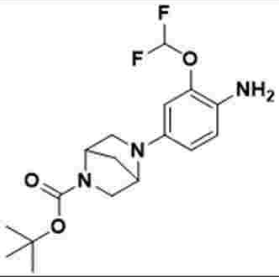
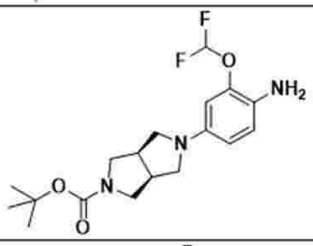
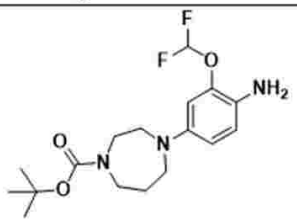
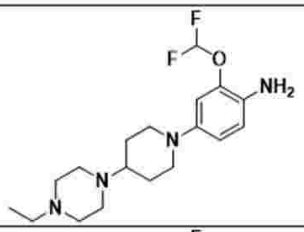
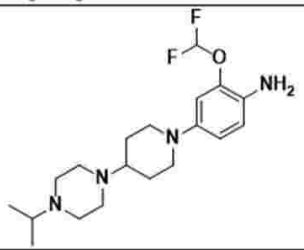
【０２１８】

同様にして以下の中間体化合物を調製した：

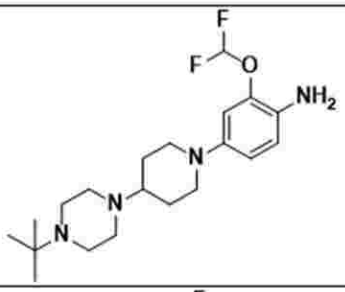
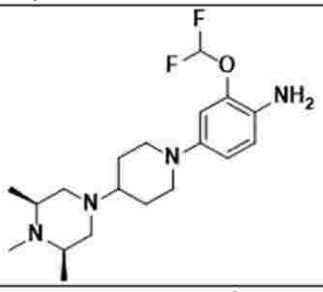
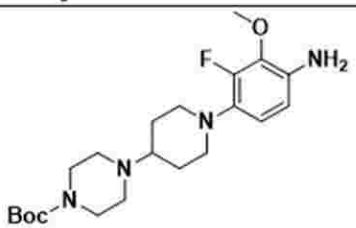
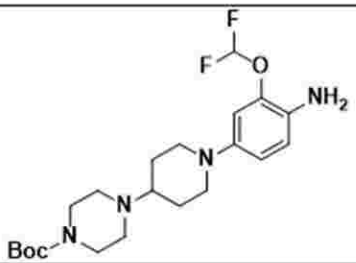
【表１－８２】

方法	アニリン	名称	収率及び質量
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 340.21	収率94%, LCMS $[M]^+$ 341
A		2-(ジフルオロメトキシ)-4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 271.15	収率86%, LCMS $[M]^+$ 272
A		tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 精密質量: 343.17	収率99%, LCMS $[M]^+$344
A		tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 精密質量: 369.19	収率90%, LCMS $[M]^+$ 370
A		tert-ブチル 9-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボキシレート 精密質量: 411.23	収率99%, LCMS $[M]^+$ 412

【表１－８３】

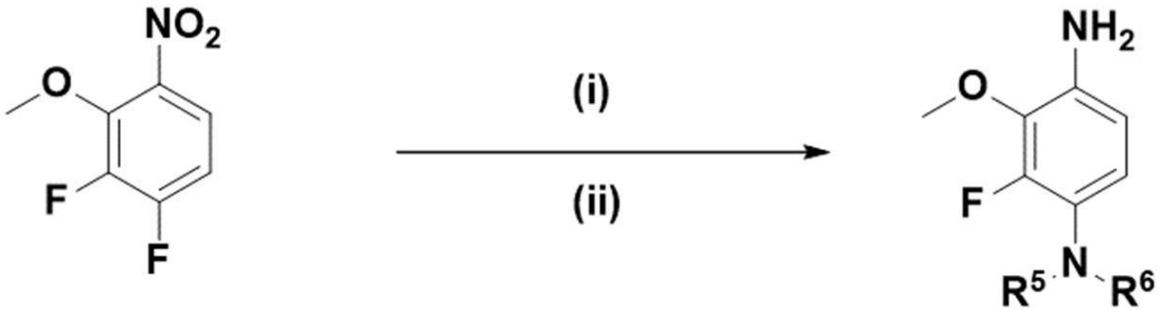
A		tert-ブチル (R)-4-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 精密質量: 357.19	収率92%, LCMS [M]$^+$ 358
A		tert-ブチル 5-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート 精密質量: 355.17	収率96%, LCMS [M]$^+$ 356
A		tert-ブチル (3aR,6aS)-5-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート 精密質量: 369.19	収率94%, LCMS [M]$^+$ 370
A		tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート 精密質量: 357.19	収率96%, LCMS [M]$^+$ 358
B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 354.22	収率80%, LCMS [M]$^+$ 355
B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 368.24	収率79%, LCMS [M]$^+$ 369

【表１－８４】

B		4-(4-(4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン 精密質量: 382.25	収率96%, LCMS $[M]^+$ 383
B		2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 368.24	収率79%, LCMS $[M]^+$ 369
B		tert-ブチル 4-(1-(4-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 精密質量: 408.25	２ステップを通じて収率89%, LCMS $[M+H]^+$ 409
B		tert-ブチル 4-(1-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 精密質量: 426.24	収率91%, LCMS $[M]^+$ 427

方法Ｃ：アニリンの合成（アミン置換、次いでニトロ還元）

【化１８】



Ｉ）ＨＮＲ^{5}Ｒ^6、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＦ、６０℃

ＩＩ）ヒドラジン（ａｑ）、ラネーニッケル、メタノール、５０℃

スキーム６

【０２１９】

ＤＭＦ（０．４Ｍ）中におけるフルオロ－ニトロベンゼン／ピリジン（１当量）及び置換ピペラジン又はそのＨＣｌ塩若しくはジＨＣｌ塩（１当量～１．１当量）の混合物に、

K_2CO_3（遊離塩基に対して３当量；ＨＣｌ塩、ジＨＣｌ塩に対して３．５当量～４当量）を添加した。得られた混合物を、６０℃～７０℃で３０分間～１時間撹拌した。室温まで冷却後、H_2O（２５ｍＬ）を反応混合物にゆっくりと添加し、生じた沈殿物を吸引ろ過により回収し、H_2Oで洗浄し、空気乾燥させてニトロ中間体を固体として得た。沈殿が生成されない場合、ＥｔＯＡｃ抽出による通常の水性後処理（aqueous workup）を行い、ニトロ中間体を油状物又は固体として得た。

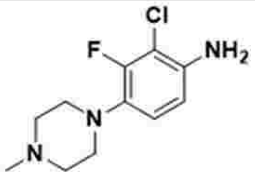
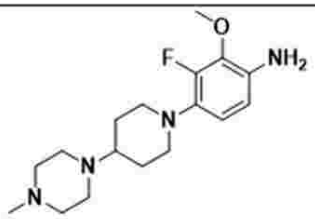
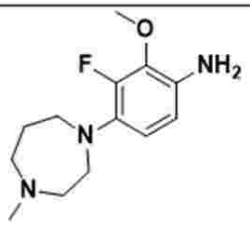
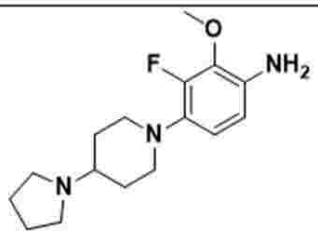
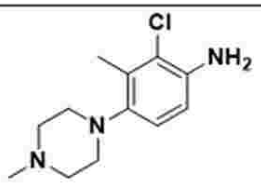
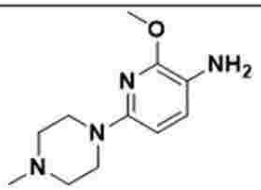
【０２２０】

ＭｅＯＨ（０．２～０．５Ｍ）中における上記ニトロ中間体の溶液又は懸濁液を、ヒドラジン一水和物（４当量）及びラネーニッケル２８００（０．５当量～０．８当量）で処理した。得られた混合物を、１５分間～１時間、室温で撹拌するか又は５０℃で加熱した。完了しない場合、追加のヒドラジン一水和物（１当量～２当量）及びラネーニッケル２８００（０．１当量～０．４当量）を添加し、得られた混合物を５０℃で１５～３０分間加熱した。ろ過及びＭｅＯＨでリンスした後、ろ液を濃縮し、乾燥させて、所望のアニリンを固体又は油状物として得た。

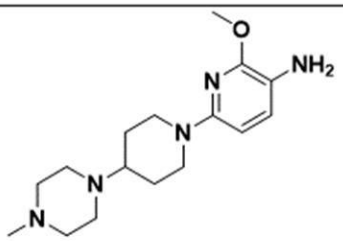
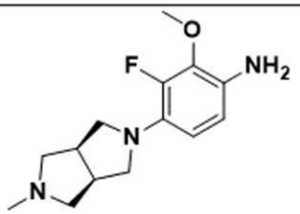
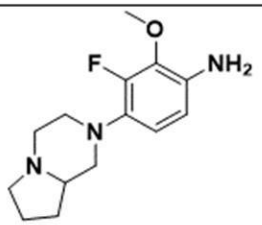
【０２２１】

方法Ｃを用いて以下のアニリンが調製された：

【表１－８５】

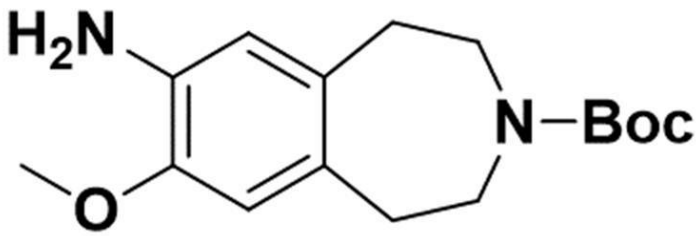
方法	アニリン	名称	収率及び質量
C		2-クロロ-3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 243.09	２ステップを通じて収率98%, LCMS $[M+H]^+$ 244
C		3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 322.22	２ステップを通じて収率90%, LCMS $[M+H]^+$ 323
C		3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)アニリン 精密質量: 253.16	２ステップを通じて収率93%, LCMS $[M+H]^+$ 254
C		3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン 精密質量: 293.19	２ステップを通じて収率80%, LCMS $[M+H]^+$ 294
C		2-クロロ-3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン 精密質量: 239.12	２ステップを通じて収率100 %, LCMS $[M+H]^+$ 240
C		2-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン 精密質量: 222.15	２ステップを通じて収率76 %, LCMS $[M+H]^+$ 223

【表１－８６】

C		2-メトキシ-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン 精密質量: 305.22	２ステップを通じて収率54%, LCMS $[M+H]^+$ 306
C		3-フルオロ-2-メトキシ-4-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)アニリン 精密質量: 265.16	２ステップを通じて収率99%, LCMS $[M+H]^+$ 266
C		3-フルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-メトキシアニリン 精密質量: 265.16	２ステップを通じて収率99% 収率, LCMS $[M+H]^+$ 266

７－アミノ－８－メトキシ－１，２，４，５－テトラヒドロ－３Ｈ－ベンゾ［ｄ］アゼピン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１９】



【０２２２】

ステップ１：７－メトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－３－ベンザゼピン塩酸塩（１．００ｇ、４．６８ｍｍｏｌ、エナミン）及び硫酸（１０ｍｌ）の０℃の混合物に、該混合物を撹拌しながら、硝酸グアニジン（０．５７１ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃から室温まで１時間にわたって撹拌し、それから氷で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で塩基化した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、黄色油状物／半固体（０．８２９ｇ、収率８０％）を得た。この物質を、さらなる精製無しに次の反応で使用した。

【０２２３】

ステップ２：ジクロロメタン（ＤＣＭ）（５０ｍｌ）中における７－メトキシ－８－ニトロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］アゼピン（０．８２９ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．３００ｍｌ、９．３３ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．９７７ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、２１℃で１６時間撹拌した後、水（１００ｍｌ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥さ

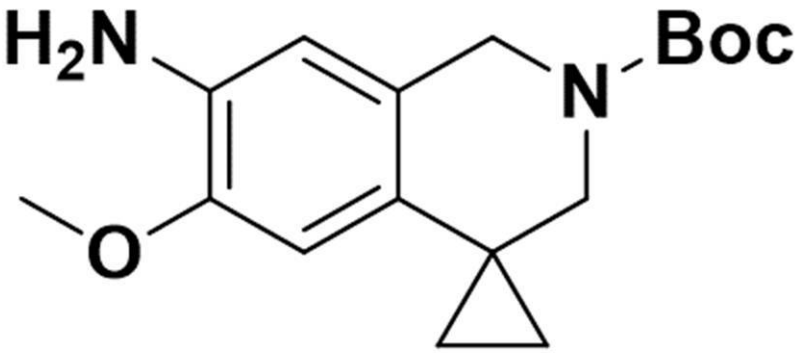
せ、ろ過し、減圧下濃縮して、明褐色油状物（１．１ｇ、収率９２％）を得た。この物質を、さらなる精製無しに次の反応で使用した。

【０２２４】

ステップ３：室温のメタノール（ＭｅＯＨ）（５０ｍｌ）中における７－メトキシ－８－ニトロ－１，２，４，５－テトラヒドロ－３Ｈ－ベンゾ［ｄ］アゼピン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１１ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン一水和物（１．０２８ｍｌ、１３．７７ｍｍｏｌ）及びラネーニッケル２８００（０．２３６ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温において１時間撹拌した（発熱的）。ＬＣＭＳにより反応が完了したとみなされた後、反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（商標）パッドを通してろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。次いで、明赤色残渣油状物／半固体をさらに真空下で乾燥させ、さらなる精製無しにその後の反応において使用した。単離生成物（７２０ｍｇ、収率７２％；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９３）

７’－アミノ－６’－メトキシ－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソキノリン］－２’（３’Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化２０】



【０２２５】

ステップ１：６’－メトキシ－２’，３’－ジヒドロ－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソキノリン］塩酸塩（１．００ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）及び硫酸（１０ｍｌ）の０℃の混合物に、該混合物を撹拌しながら、硝酸グアニジン（０．５４１ｇ、４．４３ｍｍｏｌ、エナミン）を添加した。得られた混合物を０℃から室温まで１時間にわたって撹拌し、それから氷で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で塩基化した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、黄色油状物／半固体（１．０４ｇ、収率９０％）を得た。この物質を、さらなる精製無しに次の反応で使用した。

【０２２６】

ステップ２：ジクロロメタン（ＤＣＭ）（７５ｍｌ）中における６’－メトキシ－７’－ニトロ－２’，３’－ジヒドロ－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソキノリン］（１．０４ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．５４７ｍｌ、１１．１０ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．１６３ｇ、５．３３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、２１℃で１６時間撹拌した後、水（１００ｍｌ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、明褐色油状物（１．３３ｇ、収率９０％）を得た。この物質を、さらなる精製無しに次の反応で使用した。

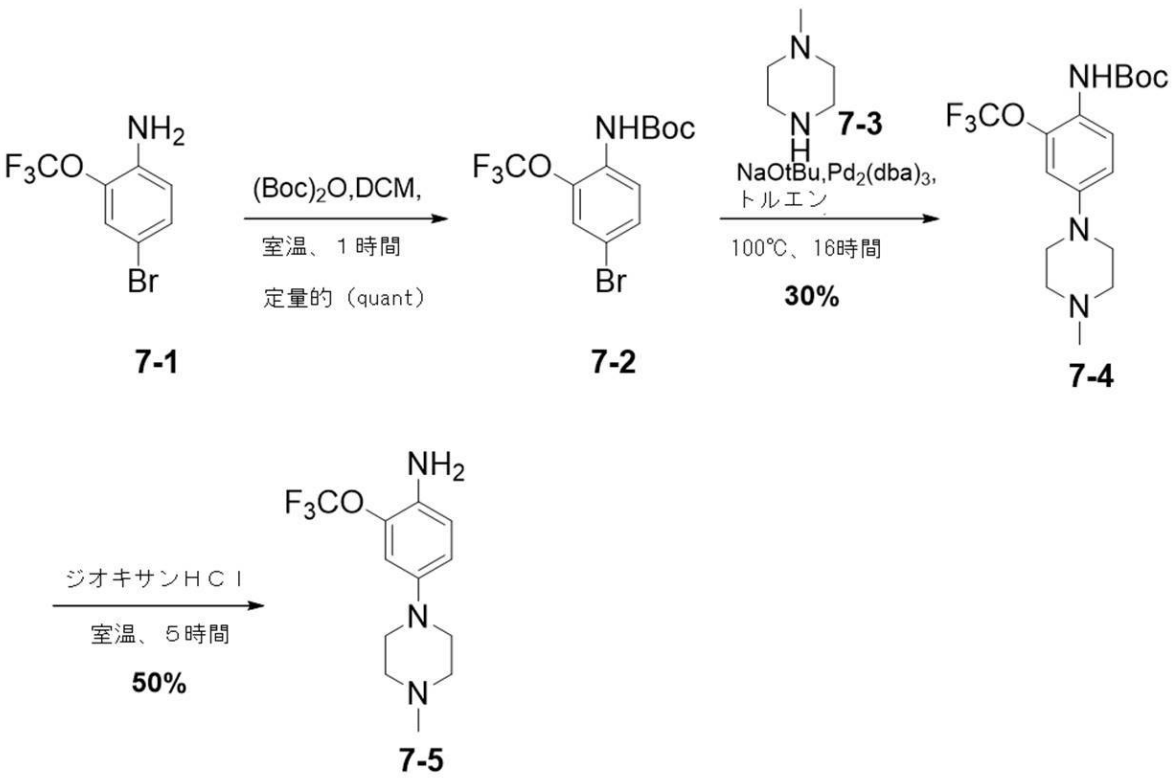
【０２２７】

ステップ３：室温のメタノール（ＭｅＯＨ）（５０ｍｌ）中における６’－メトキシ－７’－ニトロ－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソキノリン］－２’（３’Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３３ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン一水和物（１．１８７ｍｌ、１５．９１ｍｍｏｌ）及びラネーニッケル２８００（０．２

７３ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温において１時間撹拌した（発熱的）。ＬＣＭＳにより反応が完了したとみなされた後、反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。次いで、明黄色残渣油状物／半固体を、さらに真空下で乾燥させた後、さらなる精製無しにその後の反応において使用した。単離生成物（１．０２ｇ、収率８４％；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋３０５）。

４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（トリフルオロメトキシ）アニリン（７－５）の合成

【化２１】



スキーム７

【０２２８】

ステップ１：（４－ブロモ－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７－２）の合成：

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中における化合物７－１（６ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）の溶液を、該溶液を撹拌しながら、ＴＥＡ（４．８ｍＬ、３５．１ｍｍｏｌ）を二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７．６ｍＬ、３５．１ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、ＤＭＡＰ（０．５７２ｇ、３５．１ｍｍｏｌ）で、０℃から室温まで１時間処理した。反応混合物を氷水（１×２００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１×２００ｍＬ）で抽出処理した。分離された有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物７－２（７ｇ、定量的）をオフホワイトの固体として得た；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５６．２。

【０２２９】

ステップ２：（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７－４）の合成：

トルエン（７０ｍＬ）中における化合物７－２（７ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）の溶液を、該溶液を撹拌しながら、、化合物７－３（３．５ｍＬ、３１．６ｍｍｏｌ）、ＮａＯ－ｔ－Ｂｕ（２．３ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、Ｄａｖｅｐｈｏｓ（０．７５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）で処理し、１５分間脱気し、次いで、$Pd_2(dba)_3$（０．３６５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、１２０℃へと１６時間加熱した後、室温まで冷却した。次いで、反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ床を通してろ過し、これをＤ

ＣＭ（３００ｍＬ）中の５％メタノールで洗浄した。次いで、合わせたろ液を減圧下濃縮して、粗残渣を得て：これを、１００％石油エーテルを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して、化合物７－４（４ｇ（ＬＣＭＳにより純度３３％）、３０％）を褐色液体として得た；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７６．４。

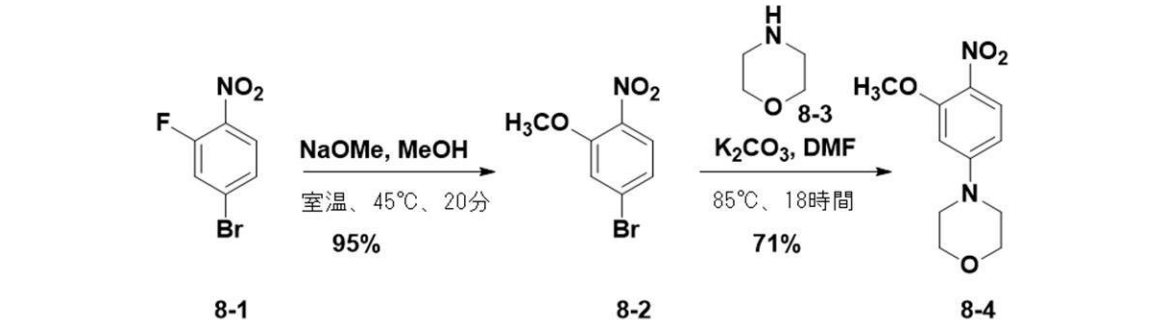
【０２３０】

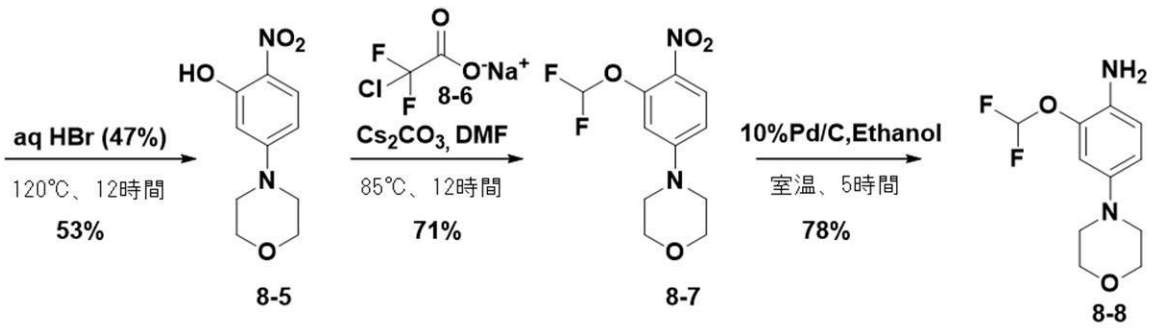
ステップ３：４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（トリフルオロメトキシ）アニリン（７－５）の合成

４Ｍジオキサン・ＨＣｌ（２０ｍＬ）中における化合物７－４（４ｇ（ＬＣＭＳにより純度３３％）、４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、５時間室温へと放置した。溶媒を減圧下濃縮し、反応混合物を氷水（１×１００ｍＬ）に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基化し、ＤＣＭ（１×２００ｍＬ）で抽出処理した。分離された有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗残渣を得て：これを、分取ＨＰＬＣによって精製して、４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（トリフルオロメトキシ）アニリン（０．５ｇ、５０％）を褐色ゴム状液体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７６．１。

２－（ジフルオロメトキシ）－４－モルホリノアニリン（８－８）の合成

【化２２】





スキーム８

【０２３１】

ステップ１：４－ブロモ－２－メトキシ－１－ニトロベンゼン（８－２）の合成

メタノール（１５０ｍＬ）中における化合物８－１（１５ｇ、６８．５ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、ＭｅＯＨ（１８．５ｍＬ）中の３０％ＮａＯＭｅを室温で添加し、４０℃で２０分間撹拌した。次いで、反応混合物を、氷水（５００ｍＬ）で希釈し；生じた沈殿物をろ過し、水（１００ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗化合物８－２（１５ｇ、９５％）を淡黄色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに次ステップ用とした；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２３２．１。

【０２３２】

ステップ２：４－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）モルホリン（８－４）の合成

ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中における化合物８－３（１５ｇ、６５ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、炭酸カリウム（３５．８４ｇ、２６０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、化合物３（１６．８ｍＬ、１９５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８５℃で１８時間撹拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水（３００ｍＬ）で希釈し；得られた沈殿物をろ過し、水（２００ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物８－４（１１ｇ、７１％）を淡黄色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに次ステップ用とした；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２３９。

【０２３３】

ステップ３：５－モルホリノ－２－ニトロフェノール（８－５）の合成

撹拌された４７％ＨＢｒ水溶液（３０ｍＬ）中における化合物８－４（３ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、反応混合物を１２０℃で１２時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水に注ぎ、$NaHCO_3$で塩基化し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物８－５（１．５ｇ、５３％）を緑色固体として得た。粗化合物を、さらなる精製無しに次ステップ用とした。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２２５。

【０２３４】

ステップ４：４－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－ニトロフェニル）モルホリン（８－７）の合成

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中における化合物８－５（１．５ｇ、６．７ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、、炭酸セシウム（６．５２ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、化合物８－６（１．１１ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を、９０℃で３時間撹拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を、氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を、冷やした水（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗化合物を得た。粗生成物をｎ－ペンタン（５０ｍＬ）中の１０％ジエチルエーテルでトリチュレーションし、生じた沈殿物をろ過し、真空乾燥させて、化合物８－７（１．３ｇ、７１％）を緑色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７５。

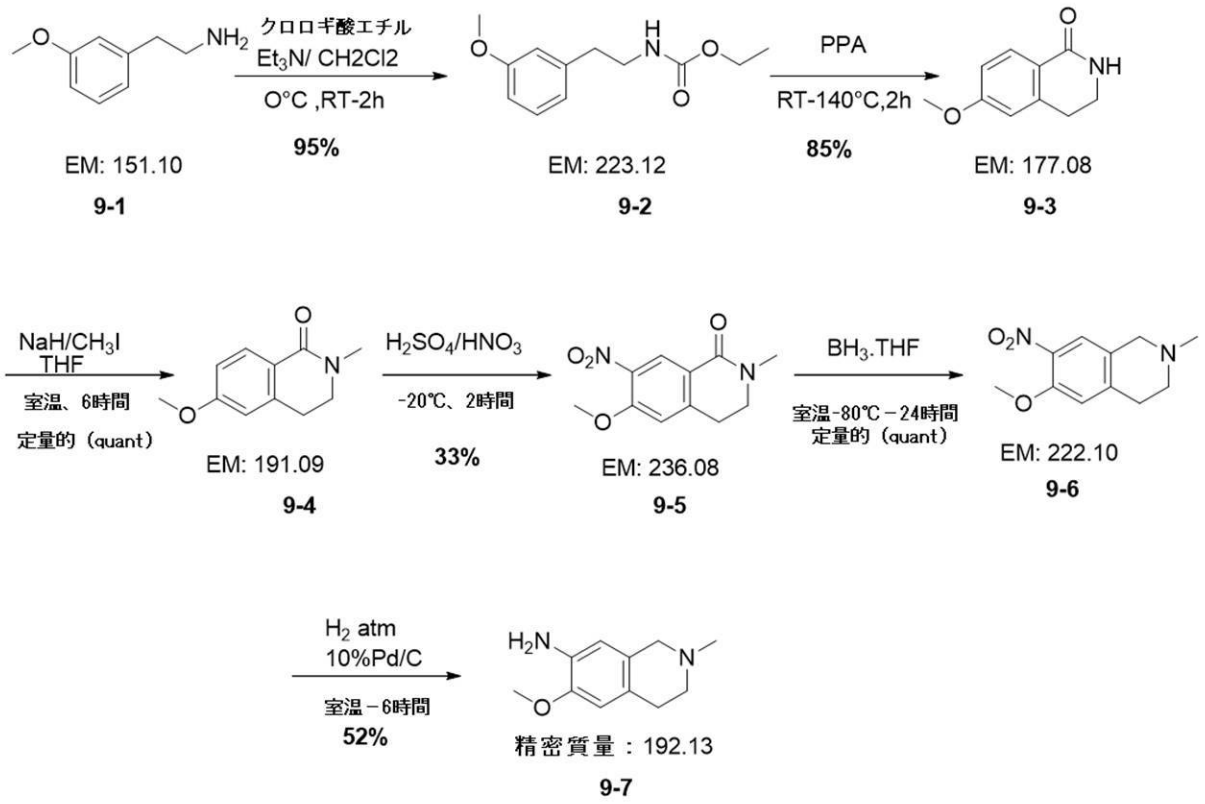
【０２３５】

ステップ５：２－（ジフルオロメトキシ）－４－モルホリノアニリン（８－８）の合成

エタノール（３０ｍＬ）中における化合物８－７（１．３ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．７ｇ）を、室温において水素風船圧下で５時間添加した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅパッドを通してろ過し、メタノール（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を真空下濃縮して粗化合物を得て、これを溶離液として石油エーテル中の１０％～２０％ＥｔＯＡｃを用いたカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して、２－（ジフルオロメトキシ）－４－モルホリノアニリン（０．９ｇ、収率７８％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２４５。

６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（９－７）の合成

【化２３】



スキーム９

【０２３６】

ステップ１：（３－メトキシフェネチル）カルバミン酸エチル（９－２）の合成

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中における化合物９－１（５ｇ、３３．１ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、トリエチルアミン（６．９１ｍＬ、４９．６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、クロロギ酸エチル（３．７８ｍＬ、３９．７ｍｍｏｌ）を０℃で５分間添加し、同温度に２時間維持した。次いで、混合物を氷冷水（２００ｍＬ）で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出処理し、合わせた有機層を水及び塩水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して粗化合物９－２（７ｇ（粗）、９５％）を褐色液体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２２４．３（Ｍ＋Ｈ）；

【０２３７】

ステップ２：６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（９－３）の合成

ポリリン酸（３０ｇ）中における化合物９－２（６ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で撹拌した。次いで、反応混合物を、１４０℃へと１時間加熱した後、室温まで冷却した。次いで、混合物を氷水（１００ｍＬ）で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、６Ｎ　ＮａＯＨ溶液でｐＨ９～ｐＨ１０まで塩基化し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を水及び塩水溶液で洗浄し、分離された有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して粗残渣を得て、これを、溶離液としてＤＣＭ中の１％～５％ＭｅＯＨを用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ）によって精製して、化合物９－３（４ｇ、８５％）を褐色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１７８．２。

【０２３８】

ステップ３：６－メトキシ－２－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（９－４）の合成：

ＴＨＦ（８０ｍＬ）中における化合物９－３（４ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、該

溶液を撹拌しながら、ＮａＨ（１．０８ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）を室温において分割添加し、３０分間撹拌した。CH_3I（１．６８ｍＬ、２７．１ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に５分間添加し、反応混合物を室温で６時間撹拌した。次いで、反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出処理し、合わせた有機層を水及び塩水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して粗化合物９－４（５ｇ、定量的）を褐色液体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ １９２．１（Ｍ＋Ｈ）；

【０２３９】

ステップ４：６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（９－５）の合成

濃H_2SO_4（２５ｍＬ）中における化合物９－４（５ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、HNO_3（１．３１ｍＬ、３１．４ｍｍｏｌ）を－２０℃で５分間添加し、同温度を２時間維持した。反応混合物を氷水（２００ｍＬ）で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、固体が生成し、これをろ過し、冷やした水（２００ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥させて粗生成物を得て、これを、溶離液として石油エーテル中の７０％～８０％ＥｔＯＡｃを用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ）によって精製して化合物９－５（２．１ｇ、３３％）を淡黄色固体として得た；ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ２３７．３（$[M+H]^+$）。

【０２４０】

ステップ５：６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（９－６）の合成

【０２４１】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中における化合物９－５（２ｇ、８．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中の１Ｍボラン（４２ｍＬ、４２．３ｍｍｏｌ）を室温において添加し、反応混合物をゆっくり８０℃へと２０時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物をメタノール（２０ｍＬ）の添加によって反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、得られた混合物を減圧下濃縮し、粗残渣を２Ｎ ＨＣｌ（３０ｍＬ）と共に８０℃で３時間加熱した後、室温まで冷却した。次いで、反応混合物を、NH_3水溶液でｐＨ８～ｐＨ９まで塩基化し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出処理し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して粗化合物６（１．８ｇ、定量的）を褐色液体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２２３．４（Ｍ＋Ｈ）。

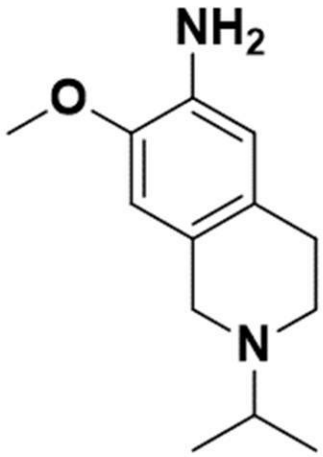
【０２４２】

ステップ６：２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）アニリン（９－７）の合成

メタノール（４０ｍＬ）中における化合物９－６（１．８ｇ、８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１．５ｇ、１０％重量／重量）をアルゴン雰囲気下で添加し、次いで、H_2雰囲気（風船圧）下で室温で６時間撹拌した。次いで、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ床を通してろ過し、これをＭｅＯＨ（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ液を減圧下濃縮して粗残渣を得て、これをｎ－ペンタン（５０ｍＬ）中の２０％ジエチルエーテルでトリチュレーションし、ろ過し、ｎ－ペンタンで洗浄し、真空乾燥させて６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（０．８１ｇ、５２％）を淡黄色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ６．５１（ｓ，１Ｈ），δ ６．３７（ｓ，１Ｈ），δ ３．８１（ｓ，３Ｈ），δ ３．６３（ｓ，２Ｈ），δ ３．４４（ｓ，２Ｈ），δ ２．８１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），δ ２．６４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ ｓ），δ ２．４３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ １９３．３（Ｍ＋Ｈ）。

２－イソプロピル－７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミンの合成

【化２４】



【０２４３】

７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１６３ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びアセトニトリル（１０ｍＬ）を入れたバイアルに、無水トリフルオロ酢酸（０．７１ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を添加した。生じた淡黄色溶液（少し発熱的）を室温で１０分間撹拌し、次いで、０℃へと冷却した。硝酸カリウム（１０６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（３ｍＬ、３ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で処理した。得られた混合物を、６５℃で３０分間加熱した。

【０２４４】

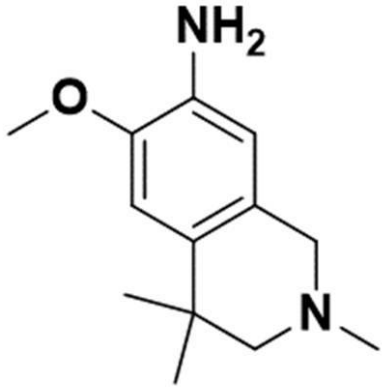
溶媒の除去及び水性後処理（aqueous workup）後、残渣をＤＣＥ（１５ｍＬ）に再溶解させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３１８ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、アセトン（０．１５ｍＬ、２ｍｍｏｌ）及び２滴のＨＯＡｃを添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。水性後処理（aqueous workup）後、クロマトグラフィー（ＫＰ　ＳＮＡＰ２５ｇカラム、勾配：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　０～１００％、次いでＭｅＯＨ／ＤＣＭ　０～２０％）によって精製して２－イソプロピル－７－メトキシ－６－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（黄色油状物、６４ｍｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　２５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４５】

上記油状物をＭｅＯＨ（８ｍＬ）に再溶解させ、ヒドラジン一水和物（０．１ｍＬ、２ｍｍｏｌ）で処理した。ラネーニッケル２８００（３４ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の添加後、得られた混合物を室温で４５分間撹拌し、ろ過し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）でリンスし、ろ液を濃縮し、乾燥させて２－イソプロピル－７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミン（黄色結晶固体、６０ｍｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　２２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

６－メトキシ－２，４，４－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンの合成

【化２５】



【０２４６】

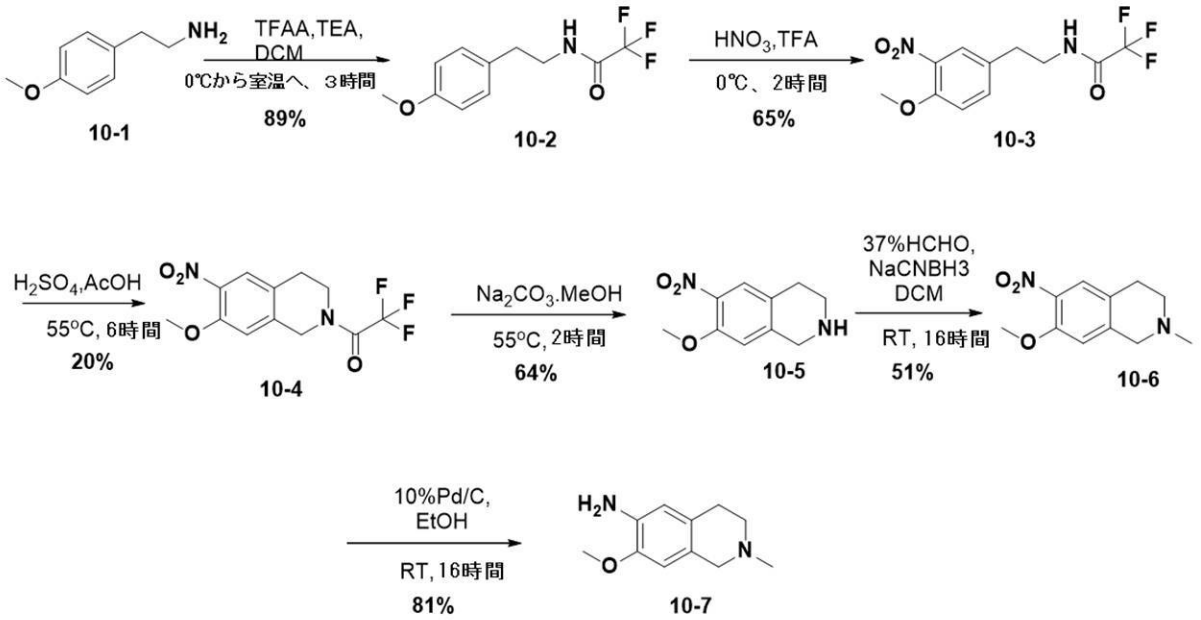
０℃の６－メトキシ－２，４，４－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．９５５ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）及び硫酸（１４ｍｌ）の混合物に、該混合物を撹拌しながら、硝酸グアニジン（０．５６８ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃で４５分間撹拌した後、氷で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で塩基化した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出処理し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下濃縮して、６－メトキシ－２，４，４－トリメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（６６０ｍｇ、収率５１．６％）を黄色油状物として得た。この物質を、さらなる精製無しに次の反応で使用した。ＬＲＭＳ：２５１．０８（＋ｖｅ）

【０２４７】

室温のメタノール（ＭｅＯＨ）（９ｍｌ）中における６－メトキシ－２，４，４－トリメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．４２０ｇ、１．６７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン一水和物（０．５０１ｍｌ、６．７１ｍｍｏｌ）及びラネーニッケル２８００（０．１１５ｇ、１．３４２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温において１時間撹拌した（発熱的）。ＬＣＭＳにより反応が完了したとみなされた後、反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。次いで、明黄色残渣をさらに真空乾燥させて６－メトキシ－２，４，４－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１８５ｍｇ、収率４７％）を得て、これを、さらなる精製無しに後の反応において使用した。ＬＲＭＳ：２２１．２９（＋ｖｅ）

６－メトキシ－２，４，４－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１０－７）の合成

【化２６】



スキーム１０

【０２４８】

ステップ１：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（４－メトキシフェネチル）アセトアミド（１０－２）の合成：

無水ＤＣＭ（２４０ｍＬ）中における化合物１０－１（２４ｇ、１５８．９ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、トリエチルアミン（５２ｍＬ、３８１．３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（２６．５ｍＬ、１９０．６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を、室温で３時間撹拌したままにした。次いで、反応混合物を水（３００ｍＬ）で反応停止（ｑｕｅｎｃｈ）させ、ＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗残渣を得た。粗化合物を、溶離液として石油エーテル中の０～３０％ＥｔＯＡｃを用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ）によって精製して化合物１０－２（３５ｇ、８９％）をオフホワイトの固体として得た。

【０２４９】

ステップ２：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（４－メトキシ－３－ニトロフェネチル）アセトアミド（１０－３）の合成：

ＴＦＡ（３９０ｍＬ）中における化合物１０－２（３８．５ｇ、１５５．８ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、６５％　HNO_3（１２．５ｍＬ）を０℃で２時間添加した。次いで、溶媒を減圧下濃縮して粗残渣を得た。残渣を水（４００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４００ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を、溶離液として石油エーテル中の０～４０％ＥｔＯＡｃを用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ）によって精製して化合物１０－３（３０ｇ、６５％）を淡黄色固体として得た。

【０２５０】

ステップ３：２，２，２－トリフルオロ－１－（７－メトキシ－６－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エタン－１－オン（１０－４）の合成

【０２５１】

ＡｃＯＨ（２６０ｍＬ）中の４０％　H_2SO_4の混合物に、化合物１０－３（２６ｇ、８９ｍｍｏｌ）、次いで、パラホルムアルデヒド（１４．６ｇ、４８９．５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、反応混合物を、５５℃へと６時間加熱した後、室温まで冷却

した。反応混合物を、氷冷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して粗残渣を得た。粗化合物を、溶離液として石油エーテル中の０～４０％ＥｔＯＡｃを用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ）によって精製して化合物１０－４（５．５ｇ、２０％）を淡黄色固体として得た。

【０２５２】

ステップ４：７－メトキシ－６－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１０－５）の合成：

ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中における化合物１０－４（６．２ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、Na_2CO_3飽和溶液（６０ｍＬ）をアルゴン雰囲気下で室温で添加した。次いで、反応混合物を、５５℃へと２時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を減圧下濃縮して粗残渣を得た。残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗残渣を得た。粗化合物を、溶離液としてＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨを用いたカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製して化合物１０－５（２．７ｇ、６４％）を淡黄色固体として得た。

【０２５３】

ステップ５：７－メトキシ－２－メチル－６－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１０－６）の合成：

ＤＣＭ：ＡｃＯＨ（２７ｍＬ：１０ｍＬ）中における化合物１０－５（２．７ｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液に、該溶液を撹拌しながら、３７％ホルムアルデヒド（４．２ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）及び$NaCNBH_3$（１．６ｇ、２６ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で室温で添加した。次いで、反応混合物を、室温において１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して残渣を得た。残渣を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出処理した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗残渣を得た。粗化合物を、溶離液としてＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨを用いたカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２３０～４００メッシュ）によって精製して化合物１０－６（１．５ｇ、５１％）を淡黄色固体として得た。

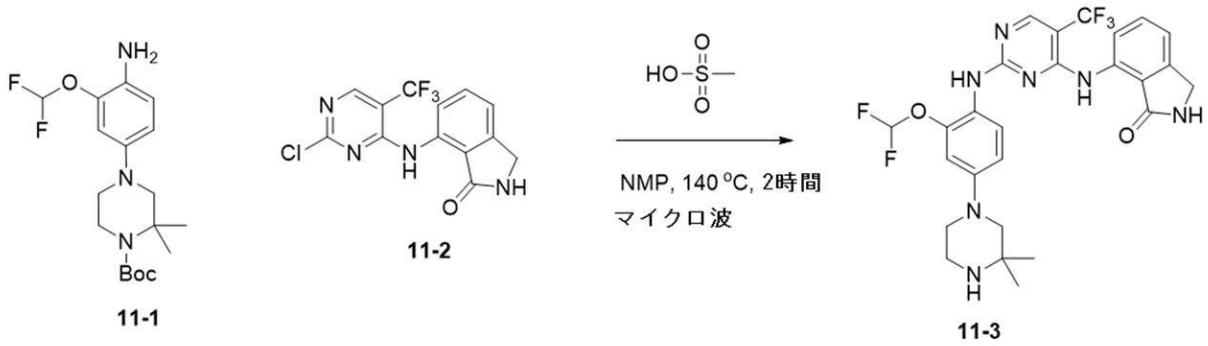
【０２５４】

ステップ６：７－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミン（１０－７）の合成

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中における化合物１０－６（１．５ｇ、６．７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、該懸濁液を撹拌しながら、１０％Ｐｄ／Ｃ（４００ｍｇ）を添加し、H_2風船雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ床を通してろ過し、ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）で洗浄した。合わせた溶媒を減圧下濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をジエチルエーテルでトリチュレーションして、７－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミン（１．０５ｇ、収率８１％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　６．４３（ｓ，１Ｈ），δ　６．３３（ｓ，１Ｈ），δ　４．４５（ｓ，２Ｈ）δ　３．６９（ｓ，３Ｈ），δ　３．３２（ｓ，２Ｈ），δ　２．６０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），δ　２．５４－２．４７（ｍ，２Ｈ），δ　２．２９（ｓ，３Ｈ）．；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１９３．２１（［Ｍ＋Ｈ］$^+$）。

７－（（２－（（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）イソキノリン－１－オン（１１－３）の合成

【化２７】



スキーム１１

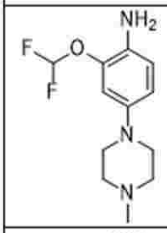
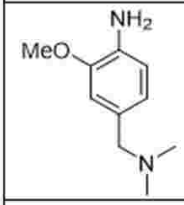
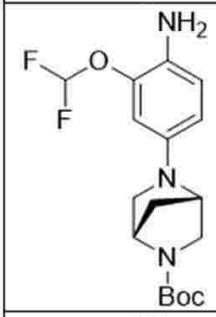
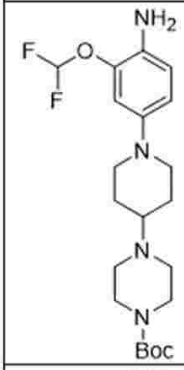
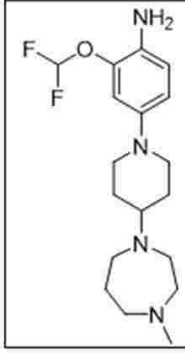
【０２５５】

４－（４－アミノ－３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル　１１－１（１５６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及び７－（（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）イソインドリン－１－オン　１１－２（２０４ｍｇ、純度４８．４２％に基づいて０．３ｍｍｏｌ）を入れたバイアルに、ＮＭＰ（２ｍＬ）及びメタンスルホン酸（５８μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をマイクロ波装置で１４０℃で２時間加熱し、次いで、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）／ＴＦＡ（０．２ｍＬ）で希釈し、ろ過し、分取ＨＰＬＣによって精製して明褐色固体１１－３（４．９６９１－４．９００５ｇ＝６８．６ｍｇ、収率４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．６２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，）８．３６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．９０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ，）６．８８－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），４．３５（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），３．０９（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），２．９２（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ），１．１４（ｓ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

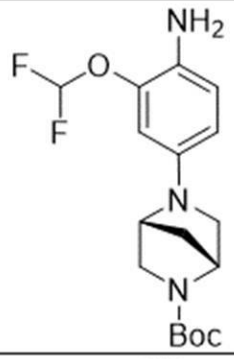
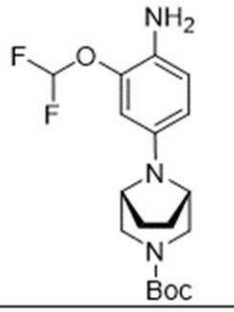
【０２５６】

同様にして、以下の中間体を使用した：

【表１－８７】

アニリン	名称
	2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン
	4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メトキシアニリン
	tert-ブチル-(1S,4S)-5-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート
	tert-ブチル-4-(1-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート
	2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アニリン

【表１－８８】

	tert-ブチル-(1R,4R)-5-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート
	tert-ブチル (1R,5S)-8-(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

【０２５７】

生物アッセイ

ＮＵＡＫ２酵素アッセイ

低分子ＮＵＡＫ阻害剤を特定するため、生化学的ＮＵＡＫ２酵素アッセイを、Ｅｕｒｏｆｉｎｓに外注した。このアッセイは、完全長組み換え酵素を用いて放射分析により行った。ＮＵＡＫ２（ｈ）を、８ｍＭ ＭＯＰＳ ｐＨ７．０、０．２ｍＭ ＥＤＴＡ、３００μＭ ＫＫＫＶＳＲＳＧＬＹＲＳＰＳＭＰＥＮＬＮＲＰＲ、１０ｍＭ酢酸マグネシウム及び［９－３３Ｐ］－ＡＴＰ（必要に応じた比活性及び濃度）と共にインキュベートした。反応を、Ｍｇ／ＡＴＰ混合物の添加により開始した。室温における４０分間のインキュベーション後、リン酸を０．５％の濃度まで添加することによって反応停止させた。次いで、１０μＬの反応産物を、Ｐ３０フィルターマット上にスポットし、０．４２５％リン酸で４分間４回及びメタノールで１回洗浄した後、乾燥及びシンチレーション測定した。オーロラＡ及びＮＵＡＫ１に対して、化合物をルーチン的にカウンタースクリーニングした。結果は表１に示されるが、表中でＩＣ$_{50}$は、以下の範囲において報告される：

式Ｉ）の化合物に関して、Ａ：０．１ｎＭ～１０ｎＭ；Ｂ：１１ｎＭ～１００ｎＭ；Ｃ：１０１ｎＭ～１０００ｎＭ；Ｄ：＞１０００ｎＭ。

表１：ＮＵＡＫ２、ＮＵＡＫ１及びオーロラＡの阻害についての本願の代表的化合物のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）

【表１－８９】

化合物ＩＤ	NUAK2 (IC_{50}, nM)	NUAK1 (IC_{50}, nM)	オーロラ-A (IC_{50}, nM)
I-1	A	B	C
I-2	B	A	A
I-3	B	C	C
I-4	A	B	A
I-5	A	B	B
I-6	B	B	C
I-7	B	B	C
I-8	B	C	C
I-9	A	B	C
I-10	A	A	A
I-11	C	D	D
I-12	A	B	D
I-13	A	B	B
I-14	B	A	B
I-15	B	B	C
I-16	B	B	D
I-17	B	B	D
I-18	A	B	D
I-19	B	C	D
I-20	A	B	C
I-21	B	B	C
I-22	A	B	C
I-23	B	B	C
I-24	A	B	D
I-25	B	B	D
I-26	B	B	D
I-27	B	B	D
I-28	A	B	D
I-29	B	B	C
I-30	A	A	C
I-31	A	B	C
I-32	B	B	C
I-33	B	B	C
I-34	B	B	D
I-35	B	B	C

【表１－９０】

化合物ＩＤ	NUAK2 (IC_{50}, nM)	NUAK1 (IC_{50}, nM)	オーロラ-A (IC_{50}, nM)
I-36	B	A	B
I-37	A	B	B
I-38	A	B	C
I-39	B	B	B
I-40	A	B	C
I-41	B	C	C
I-42	B	C	C
I-43	B	C	C
I-44	A	C	C
I-45	B	B	B
I-46	A	B	D
I-47	B	C	D
I-48	A	B	C
I-49	A	B	D
I-50	A	B	D
I-51	A	A	A
I-52	B	B	B
I-53	B	C	D
I-54	A	B	D
I-55	A	B	D
I-56	B	B	C
I-57	A	B	D
I-58	B	B	C
I-59	A	B	C
I-60	B	B	C
I-61	B	B	C
I-62	A	A	B
I-63	A	B	C
I-64	A	B	D
I-65	A	C	C
I-66	A	B	C
I-67	A	B	C
I-68	A	B	C
I-69	A	B	C
I-70	A	B	C

【表１－９１】

化合物ＩＤ	NUAK2 (IC_{50}, nM)	NUAK1 (IC_{50}, nM)	オーロラ-A (IC_{50}, nM)
I-71	A	B	C
I-72	A	B	C
I-73	A	A	C
I-74	A	B	C
I-75	A	A	A
I-76	A	B	C
I-77	B	B	C
I-78	A	B	C
I-79	A	B	C
I-80	B	B	C
I-81	B	B	C
I-82	A	B	C
I-83	A	B	D
I-84	A	N/A	D
I-85	B	N/A	D

【０２５８】

細胞ベースＹＡＰ／ＴＡＺ局在アッセイ

本願の化合物を、ＹＡＰ／ＴＡＺが細胞の核に局在することを阻害する上でのそれら化合物の能力について、Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，２０１８，９：３５１０に概説されているアッセイを用いて試験した。クローバーＹＡＰを発現するＭＤＡ－ＭＢ－２３１の生細胞イメージングを、×４０でＮＡが１．２のＰｌａｎ　Ａｐｏｃｈｒｏｍａｔ（Ｃａｒｌ　Ｚｅｉｓｓ）対物レンズを備えたＡｘｉｏＯｂｓｅｒｖｅｒ　Ｚ１倒立顕微鏡（Ｃａｒｌ　Ｚｅｉｓｓ）上で、改良された横河電機ＣＳＵ－Ｘ１スキャンヘッドと共にカスタムＷＡＶＥ－ＦＸ－Ｘ１スピンディスク共焦点システム（Ｑｕｏｒｕｍ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて行った。細胞を３５ｍｍガラス底皿（Ｍａｔ－Ｔｅｋ、Ｐ３５Ｇ－１．５－１４－Ｃ）にプレーティングし、イメージングの間、３７℃及び５％CO_2のステージトップインキュベーター内に維持した。細胞を、５％ＦＢＳを含むフェノールレッドフリーＲＰＭＩ培地（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、１１８３５０３０）中で培養し、２００ｎＭ　ＳｉＲ－ＤＮＡ（Ｓｐｉｒｏｃｈｒｏｍ、ＳＣ００７）をイメージング１時間前に添加して核を可視化した。クローバーＹＡＰの局在を、１０分毎に２時間モニターした。Ｖｅｌｏｃｉｔｙソフトウェアを、画像取得及び画像処理のために使用した。代表的ＮＵＡＫ阻害剤（例えば、化合物Ｉ－３４及び化合物Ｉ－５６）は、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１乳がん細胞株においてＹＡＰ／ＴＡＺの核局在を強力に阻害する（図１）。

【０２５９】

細胞ベースのホスホ－ＭＹＰＴ１アッセイ：

生化学ＮＵＡＫアッセイにおいて充分な活性を有する化合物を、それら化合物の標的化活性を確認するために細胞ベースのアッセイで評価することができる。ＮＵＡＫ基質であるＭＹＰＴ１に対する抗体は、内因性ＭＹＰＴ１タンパク質中のリン酸化Ｓｅｒ４４５エ

ピトープを特異的に認識するものであり、細胞においてＮＵＡＫ阻害剤によるターゲット・エンゲージメントを直接的に評価することを可能とするため、この抗体を利用することとする（Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｊ．２０１４　４５７（Ｐｔ１）：２１５－２２５；Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｊ．２０１　４６１（Ｐｔ２）：２３３－２４５）。

【０２６０】

ＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞を、（選択された濃度の）代表的化合物の非存在下（ＤＭＳＯ）又は存在下で１時間インキュベートする。次いで、細胞を、プロテアーゼ阻害剤及びホスファターゼ阻害剤を含むＲＩＰＡバッファ（５０ｍＭトリス－ＨＣｌ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．１％ＳＤＳ、１％ＮＰ－４０、０．５％デオキシコール酸ナトリウム）中で４℃で３０分間溶解する。サンプルを、ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）によって分離し、ニトロセルロースに転写し、ｐＳｅｒ^{445}ＭＹＰＴ１又はＡＣＴＩＮの検出のために免疫ブロッティングした。

【０２６１】

腫瘍細胞増殖阻害アッセイ

ＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞を、３８４ウェルプレートに、５０μｌの培地（１０％ＦＢＳ、１００ｍｇ／ｍｌのＮｏｒｍｏｃｉｎ（Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ社）及び５０ｍｇ／ｍｌのゲンタマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社））を含むアルファ－ＭＥＭ）中に１，０００細胞／ウェルで播種した。次いで、細胞が接着するように、プレートを一晩インキュベートした。ＨＰ　Ｄ３００デジタルディスペンサーを使用して、濃度範囲１６点（高用量１０μＭ～低用量５ｎＭ）にわたってＤＭＳＯ又は試験化合物を細胞に投与した。プレートを、加湿された５％CO_2インキュベーター内で３７℃においてインキュベートした。５日後、プレートをインキュベーターから取り出し、室温に平衡させた。次いで、同体積のＡＴＰｌｉｔｅアッセイ試薬を各ウェルに添加し、サンプルをメーカーによる使用説明（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）に従って処理した。次いで、発光シグナルを、超高感度（ＵＳ）発光検出器を備えたＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーを用いて測定した。本願の代表的化合物に関する結果を表２に示す。

【０２６２】

【表２】

表２：乳腺腫瘍細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－２３１における本願の化合物についての代表的ＮＵＡＫ阻害剤の抗増殖

実施例番号	腫瘍成長阻害(IC_{50}, uM)
I-27	0.036
I-33	0.038
I-34	0.032
I-54	0.048
I-56	0.043
I-59	0.054
I-63	0.398

【０２６３】

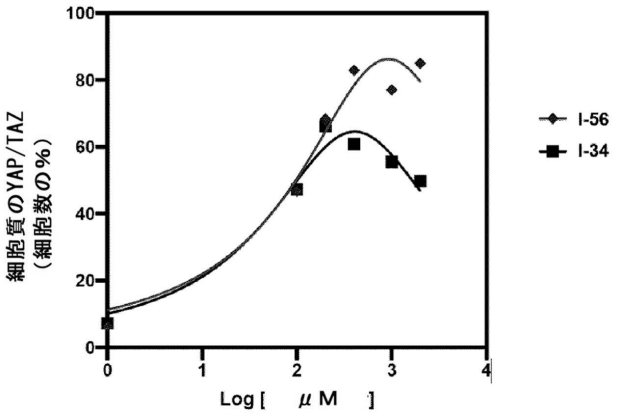
本願を、現時点で好ましい例であると考えられているものを参照して説明したが、本願は、開示された例には限定されないことが理解されるべきである。反対に、本願は、添付の特許請求の範囲の精神及び範囲内に含まれる様々な変更及び均等な構成を包含することが意図されている。

【０２６４】

全ての刊行物、特許及び特許出願は、それぞれの刊行物、特許又は特許出願が参照によりその全体が取り込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同程度にその全体が参照により本開示に取り込まれる。本願における用語が参照により本開示に取り込まれた文献と異なる定義となっていることが分かった場合、本開示に与えられている定義が前記用語の定義となるものとする。

【図面】

【図１】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: ***C07D 401/14*** (2006.01), ***A61K 31/55*** (2006.01), ***A61K 31/506*** (2006.01), ***A61K 31/551*** (2006.01), ***A61P 19/04*** (2006.01), ***A61P 35/00*** (2006.01) (more IPCs on the last page)

CPC: **C07D 401/14** (2020.01), A61P 19/04 (2020.01), A61P 35/00 (2020.01), C07D 403/12 (2020.01), C07D 403/14 (2020.01), C07D 471/10 (2020.01) (more CPCs on the last page)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC (2006.01): C07D 401/14, A61K 31/55, A61K 31/506, A61K 31/551, A61P 19/04, A61P 35/00, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 471/10, C07D 487/04 and C07D 487/08; CPC (2020.01): C07D 401/14, A61P 19/04, A61P 35/00, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 471/10, C07D 487/04 and C07D 487/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Databases: STN (Registry, CAPlus), ACS Publications, PUBMED, SCOPUS, Questel ORBIT and Canadian Patent Database
Keywords: NUAK, HIPPO, Salvador, Warts, YAP, TAZ, SNARK, isoindol and pyrimidin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X P,A	WO2021239133A1 (MA, C. et al.) 02 December 2021 (02-12-2021) Reaction scheme on page 52 and first compound in row 2 (page 30)	1-5, 8-11, 19, 24-26 and 53 6, 7, 12-18, 20-23 and 27-52
X A	CA2573371A1 (STADTMUELLER, H. et al.) 02 March 2006 (02-03-2006) Whole document	53 1-52
A	YANG, H. et al., "*Optimization of WZ4003 as NUAK Inhibitors Against Human Colorectal Cancer*". European Journal of Medicinal Chemistry, 4 December 2020 (04-12-2020), Vol. 210, pp. 113080 Whole document	1-53

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"D" document cited by the applicant in the international application	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&" document member of the same patent family
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 23 February 2022 (23-02-2022)	Date of mailing of the international search report 07 April 2022 (07-04-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Diane Burke-Terreau (819) 639-8622

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050016

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CA2749837A1 (SINGH, R. et al.) 12 August 2010 (12-08-2010) Whole document	1-53
A	CA2810900A1 (DALGARNO, D.C. et al.) 19 April 2012 (19-04-2012) Whole document	1-53
A	CA3050239A1 (HAM, Y.J. et al.) 2 August 2018 (02-08-2018) Whole document	1-53
A	CA2788450A1 (ASHWELL, M.A. et al.) 7 July 2011 (07-07-2011) Whole document	1-53
A	WO2020/180770A1 (CREGG, J.J. et al.) 10 September 2020 (10-09-2020) Whole document	1-53
A	CA2715658A1 (BHAMIDIPATI, S. et al.) 20 August 2009 (20-08-2009) Whole document	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050016

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2021239133A1	02 December 2021 (02-12-2021)	None	
CA2573371A1	02 March 2006 (02-03-2006)	CA2573371C	19 February 2013 (19-02-2013)
		AR051195A1	27 December 2006 (27-12-2006)
		AU2005276500A1	02 March 2006 (02-03-2006)
		AU2005276500B2	10 May 2012 (10-05-2012)
		BRPI0514371A	10 June 2008 (10-06-2008)
		CN101044137A	26 September 2007 (26-09-2007)
		DK1781640T3	20 April 2015 (20-04-2015)
		EP1781640A1	09 May 2007 (09-05-2007)
		EP1781640B1	07 January 2015 (07-01-2015)
		ES2532611T3	30 March 2015 (30-03-2015)
		HUE025285T2	29 March 2016 (29-03-2016)
		IL181421D0	04 July 2007 (04-07-2007)
		IL181421A	31 May 2015 (31-05-2015)
		JP2008510691A	10 April 2008 (10-04-2008)
		JP5060294B2	31 October 2012 (31-10-2012)
		KR20070048757A	09 May 2007 (09-05-2007)
		KR101277506B1	25 June 2013 (25-06-2013)
		MX2007002055A	29 March 2007 (29-03-2007)
		NZ553632A	24 December 2010 (24-12-2010)
		PL1781640T3	30 June 2015 (30-06-2015)
		RU2007109870A	10 November 2008 (10-11-2008)
		RU2404979C2	27 November 2010 (27-11-2010)
		TW200619218A	16 June 2006 (16-06-2006)
		TWI421248B	01 January 2014 (01-01-2014)
		US2006148800A1	06 July 2006 (06-07-2006)
		US7521457B2	21 April 2009 (21-04-2009)
		US2009149438A1	11 June 2009 (11-06-2009)
		US2009163465A1	25 June 2009 (25-06-2009)
		US2011086842A1	14 April 2011 (14-04-2011)
		WO2006021544A1	02 March 2006 (02-03-2006)
		ZA200700084B	27 February 2008 (27-02-2008)
CA2749837A1	12 August 2010 (12-08-2010)	CA2749837C	11 July 2017 (11-07-2017)
		EP2389373A1	30 November 2011 (30-11-2011)
		EP2389373B1	17 May 2017 (17-05-2017)
		ES2635504T3	04 October 2017 (04-10-2017)
		JP2012515724A	12 July 2012 (12-07-2012)
		JP5781943B2	24 September 2015 (24-09-2015)
		JP2015110629A	18 June 2015 (18-06-2015)
		US2010204208A1	12 August 2010 (12-08-2010)
		US8377924B2	19 February 2013 (19-02-2013)
		US2013210810A1	15 August 2013 (15-08-2013)
		US9149475B2	06 October 2015 (06-10-2015)
		WO2010090875A1	12 August 2010 (12-08-2010)
CA2810900A1	19 April 2012 (19-04-2012)	AU2011315831A1	28 March 2013 (28-03-2013)
		AU2011315831B2	22 January 2015 (22-01-2015)
		BR112013008816A2	28 June 2016 (28-06-2016)
		CN103153064A	12 June 2013 (12-06-2013)
		CN103153064B	22 April 2015 (22-04-2015)
		CN104814970A	05 August 2015 (05-08-2015)
		EA201390550A1	30 August 2013 (30-08-2013)
		EP2627179A1	21 August 2013 (21-08-2013)
		EP2627179A4	02 April 2014 (02-04-2014)
		IL225351D0	27 June 2013 (27-06-2013)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050016

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		JP2013539795A	28 October 2013 (28-10-2013)
		KR20130139999A	23 December 2013 (23-12-2013)
		MX2013004086A	05 July 2013 (05-07-2013)
		US2014024620A1	23 January 2014 (23-01-2014)
		WO2012051587A1	19 April 2012 (19-04-2012)
CA3050239A1	02 August 2018 (02-08-2018)	AR110778A1	02 May 2019 (02-05-2019)
		AU2018211880A1	13 September 2018 (13-09-2018)
		AU2018211880B2	11 April 2019 (11-04-2019)
		BR112019015256A2	14 April 2020 (14-04-2020)
		CN110214138A	06 September 2019 (06-09-2019)
		DK3514153T3	27 September 2021 (27-09-2021)
		EA201991580A1	03 February 2020 (03-02-2020)
		EP3514153A1	24 July 2019 (24-07-2019)
		EP3514153A4	29 April 2020 (29-04-2020)
		EP3514153B1	07 July 2021 (07-07-2021)
		EP3789386A1	10 March 2021 (10-03-2021)
		ES2890668T3	21 January 2022 (21-01-2022)
		IL268010D0	26 September 2019 (26-09-2019)
		JP2019531315A	31 October 2019 (31-10-2019)
		JP6608565B2	20 November 2019 (20-11-2019)
		JP2020023554A	13 February 2020 (13-02-2020)
		KR20180088317A	03 August 2018 (03-08-2018)
		KR101954369B1	05 March 2019 (05-03-2019)
		MX2019008808A	16 September 2019 (16-09-2019)
		PH12019501690A1	09 March 2020 (09-03-2020)
		PL3514153T3	17 January 2022 (17-01-2022)
		PT3514153T	22 September 2021 (22-09-2021)
		SG11201906435SA	27 August 2019 (27-08-2019)
		TW201829396A	16 August 2018 (16-08-2018)
		US2019031643A1	31 January 2019 (31-01-2019)
		US10280154B2	07 May 2019 (07-05-2019)
		US2019127353A1	02 May 2019 (02-05-2019)
		US10519141B2	31 December 2019 (31-12-2019)
		WO2018139903A1	02 August 2018 (02-08-2018)
		ZA201905020B	23 December 2020 (23-12-2020)
CA2788450A1	07 July 2011 (07-07-2011)	AU2010339531A1	23 August 2012 (23-08-2012)
		CN102822169A	12 December 2012 (12-12-2012)
		EP2519519A2	07 November 2012 (07-11-2012)
		EP2519519A4	24 April 2013 (24-04-2013)
		KR20130005263A	15 January 2013 (15-01-2013)
		NZ601508A	26 July 2013 (26-07-2013)
		TW201139410A	16 November 2011 (16-11-2011)
		US2011166137A1	07 July 2011 (07-07-2011)
		US8173808B2	08 May 2012 (08-05-2012)
		WO2011082268A2	07 July 2011 (07-07-2011)
		WO2011082268A3	20 October 2011 (20-10-2011)
		ZA201205726B	25 September 2013 (25-09-2013)
WO2020180770A1	10 September 2020 (10-09-2020)	AR118225A1	22 September 2021 (22-09-2021)
		AU2020232616A1	09 September 2021 (09-09-2021)
		CA3130083A1	10 September 2020 (10-09-2020)
		CN113727758A	30 November 2021 (30-11-2021)
		EP3930845A1	05 January 2022 (05-01-2022)
		IL285820D0	31 October 2021 (31-10-2021)
		KR20210146288A	03 December 2021 (03-12-2021)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050016

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		SG11202109422WA	29 September 2021 (29-09-2021)
CA2715658A1	20 August 2009 (20-08-2009)	CA2715658C	19 July 2016 (19-07-2016)
		AU2009214440A1	20 August 2009 (20-08-2009)
		AU2009214440B2	25 September 2014 (25-09-2014)
		CN102007124A	06 April 2011 (06-04-2011)
		CN102007124B	18 June 2014 (18-06-2014)
		CY1118969T1	10 January 2018 (10-01-2018)
		DK2265607T3	13 March 2017 (13-03-2017)
		EP2265607A1	29 December 2010 (29-12-2010)
		EP2265607B1	14 December 2016 (14-12-2016)
		ES2617622T3	19 June 2017 (19-06-2017)
		HRP20170317T1	21 April 2017 (21-04-2017)
		HUE030912T2	28 June 2017 (28-06-2017)
		IL207609D0	30 December 2010 (30-12-2010)
		IL207609A	31 August 2015 (31-08-2015)
		JP2011512361A	21 April 2011 (21-04-2011)
		JP5711537B2	07 May 2015 (07-05-2015)
		JP2015061846A	02 April 2015 (02-04-2015)
		KR20100124292A	26 November 2010 (26-11-2010)
		KR101700454B1	26 January 2017 (26-01-2017)
		LT2265607T	27 March 2017 (27-03-2017)
		MX2010008926A	23 February 2011 (23-02-2011)
		NZ587589A	26 October 2012 (26-10-2012)
		PL2265607T3	31 July 2017 (31-07-2017)
		PT2265607T	08 March 2017 (08-03-2017)
		SI2265607T1	30 June 2017 (30-06-2017)
		US2009258864A1	15 October 2009 (15-10-2009)
		US8309566B2	13 November 2012 (13-11-2012)
		US2013018041A1	17 January 2013 (17-01-2013)
		US8735418B2	27 May 2014 (27-05-2014)
		US2014213585A1	31 July 2014 (31-07-2014)
		US9624229B2	18 April 2017 (18-04-2017)
		WO2009103032A1	20 August 2009 (20-08-2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050016

IPC:
C07D 403/12 (2006.01), ***C07D 403/14*** (2006.01), ***C07D 471/10*** (2006.01), ***C07D 487/04*** (2006.01), ***C07D 487/08*** (2006.01)

CPC:
C07D 487/04 (2020.01), C07D 487/08 (2020.01)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
A61P 13/12 (2006.01)	A61P	13/12		4C086
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	45/00		
A61K 39/395 (2006.01)	A61K	39/395	D	
C07D 403/12 (2006.01)	A61K	39/395	N	
A61K 31/506 (2006.01)	C07D	403/12	CSP	
C07D 487/04 (2006.01)	A61K	31/506		
C07D 403/14 (2006.01)	C07D	487/04	140	
A61K 31/55 (2006.01)	C07D	403/14		
A61K 31/551 (2006.01)	A61K	31/55		
C07D 487/08 (2006.01)	C07D	487/04	137	
C07D 471/10 (2006.01)	A61K	31/551		
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D	487/08		
	C07D	471/10	101	
	A61K	31/5377		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

００，スイート ４１３，バンティング インスティテュート
Ｂａｎｔｉｎｇ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，１００ Ｃｏｌｌｅｇｅ Ｓｔｒｅｅｔ，Ｓｕｉｔｅ ４１３，Ｔｏｒｏｎｔｏ，Ｏｎｔａｒｉｏ Ｍ５Ｇ １Ｌ５，Ｃａｎａｄａ

(71)出願人 517304738
シナイ ヘルス システム
カナダ国，オンタリオ州 エム５ジー １エックス５，トロント，６００ ユニバーシティ アベニュー

(74)代理人 110001519
弁理士法人太陽国際特許事務所

(72)発明者 アルーアワル、リマ
カナダ国 Ｍ５Ｓ ２Ｘ８ オンタリオ トロント、ベイ ストリート １１６６、スイート ２２０１

(72)発明者 アッティサーノ、リリアーナ
カナダ国 Ｍ５Ｐ １Ｖ４ オンタリオ トロント、アードモア ロード ７

(72)発明者 イサーク、メトヴィン
カナダ国 Ｌ６Ｐ ２Ｃ１ オンタリオ ブランプトン、レイノルズ アベニュー １７

(72)発明者 リウ、ヨン
カナダ国 Ｌ６Ｈ ３Ｋ５ オンタリオ オークヴィル、ハークロフト コート １０６６

(72)発明者 スマイル、デイヴィッド
カナダ国 Ｍ４Ｖ ３Ｂ９ オンタリオ トロント、バルモラル アベニュー １、スイート ２０７

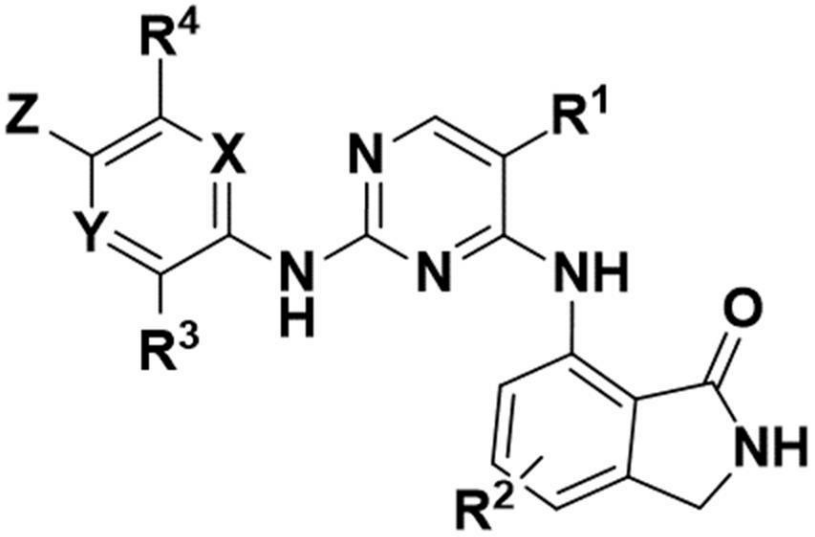
(72)発明者 ユーリン、デイヴィッド
カナダ国 Ｍ５Ｍ ４Ｎ３ オンタリオ トロント、リドリー ブールバード ２６８、スイート ８０９

(72)発明者 ウラナ、ジェフ
カナダ国 Ｍ５Ｐ １Ｖ４ オンタリオ トロント、アードモア ロード ７

Ｆターム（参考） 4C050 AA01 AA03 BB04 CC04 CC08 EE02 FF01 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB09 CC29 CC34 DD07 DD10 DD29 EE01
4C065 AA16 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 KK09 LL01 PP03 PP14 PP18
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA59 ZA75 ZA81 ZB26 ZC20
4C085 AA13 AA14 EE01 EE03
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 BC50 BC54 BC73 CB03 CB05

Fターム（参考） CB09 GA07 GA08 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA59
ZA75 ZA81 ZB26 ZC20

【要約の続き】



(I)