

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-548581

(P2022-548581A)

(43)公表日 令和4年11月21日(2022.11.21)

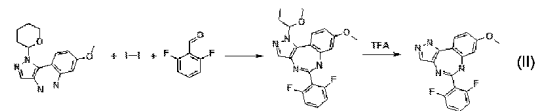
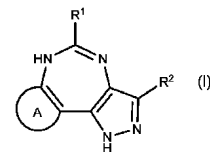
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 5 3	4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	C S P 4 C 0 6 5
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全141頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-516098(P2022-516098)	(71)出願人	513263031
(86)(22)出願日	令和2年9月11日(2020.9.11)		オリゲニス ゲーエムベーハー
(85)翻訳文提出日	令和4年5月6日(2022.5.6)		ORIGENIS GMBH
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/000727		ドイツ連邦共和国 8 2 1 5 2 マルティ
(87)国際公開番号	WO2021/048618		ンスリート アム クロップフェルシュピ
(87)国際公開日	令和3年3月18日(2021.3.18)		ッツ 19アー
(31)優先権主張番号	62/899,912		Am Klopferspitz 19a
(32)優先日	令和1年9月13日(2019.9.13)		, 8 2 1 5 2 Martinsried
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(DE)
(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,A T,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	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
		(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
		(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 例えば自己免疫疾患の処置のための、LRRK2、NUAK1および／またはTYK2キナーゼモジュレータとしての1, 4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3, 4-f][1

(57)【要約】

本発明は、1種または複数種のキナーゼ、特にLRRK2および／もしくはNUAK1および／もしくはTYK2またはその変異体をモジュレートする、例えば阻害するまたは活性化することができる、式(I)の化合物に関する。化合物は、疾患、例えば自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的および神経変性疾患、がん、心血管疾患、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、皮膚障害、眼疾患、感染性疾患、ならびにホルモン関連疾患の処置に有用である。本記載は、例示的な化合物の合成および特徴付け、ならびにその薬理学的データを開示する（例えば、40～146ページ；実施例1～63；化合物1～248；表1～3）。好ましい化合物は、例えば1, 4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3, 4-f][1, 3]ジアゼピン誘導体および関連する化合物である。

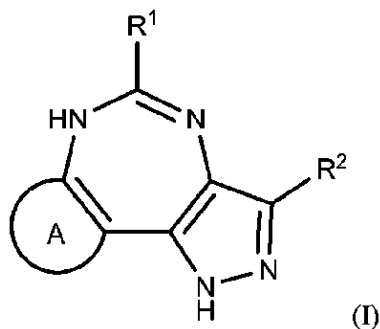


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

【化 78】



10

の化合物、もしくはその互変異性体、またはその薬学的に許容される塩

[式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、そのそれぞれは必要に応じて置換されており、

R^2 は H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

20

A は、アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールのそれぞれは、必要に応じてハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、および $-S(O)_2NRR'$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の部分で置換されており、

30

R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒に $C_1 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する]。

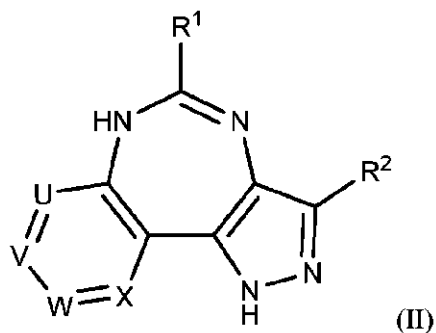
40

【請求項 2】

以下に示される式 (II) :

50

【化 7 9】



10

【式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、そのそれぞれは必要に応じて置換されており、

R^2 は H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキルまたは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、

U は N または CR^3 であり、

V は N または CR^4 であり、

W は N または CR^5 であり、

X は N または CR^6 であり、

20

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2(R)$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、または $-S(O)_2NRR'$ であり、 R 、 R' および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって C_8 ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

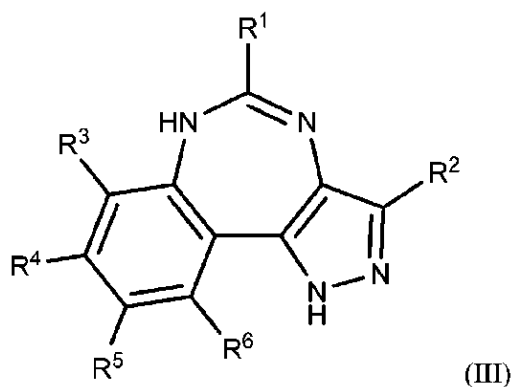
最大で 1 つの N が U、V、W、および X に割り当てられる]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下に示される式 (III) :

【化 8 0】



40

【式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、そのそれぞれは必要に応じて置換されてお

50

り、

R^2 は H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、または $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2(O)$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、もしくは $-S(O)_2NRR'$ であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合する原子と一緒に becoming 5 ~ 10 員を有する環を形成し、

R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒に becoming $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する]

を有する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

U、V、W、および X のうちの 1 つが N である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 がアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が 5 または 6 員ヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、または $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれが独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^3 \sim R^6$ のうちの少なくとも 3 つがそれぞれ H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれが H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれが H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^3 および R^6 のそれぞれが H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 および R^6 のそれぞれが H であり、 R^4 および R^5 のそれぞれが独立して、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれが H であり、 R^5 がハロ、OH、CN、 CF_3 、N

H₂、NO₂、C₁～6アルキル、C₃～8シクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OR、-OC(O)NRR'、-NRR'、または-NRC(O)R'である、請求項3に記載の化合物。

【請求項15】

R³～R⁶のそれぞれが独立して、H、ハロ、CF₃、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'である、請求項8に記載の化合物。

【請求項16】

R³およびR⁶のそれぞれがHであり、R⁴およびR⁵のそれぞれが独立してハロ、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'である、請求項8に記載の化合物。

10

【請求項17】

R⁴およびR⁵のそれぞれが独立して、F、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'であり、RおよびR'のそれぞれが独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、もしくはC₂～8ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項16に記載の化合物。

20

【請求項18】

R³、R⁴、およびR⁶のそれぞれがHであり、R⁵がハロ、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'である、請求項8に記載の化合物。

【請求項19】

R⁵がF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'であり、RおよびR'のそれぞれが独立してH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、もしくはC₂～8ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項18に記載の化合物。

30

【請求項20】

UがNである、請求項4に記載の化合物。

【請求項21】

VがCR⁴であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R⁴、R⁵およびR⁶のそれぞれがHである、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

VがCR⁴であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R⁶がHであり、R⁴およびR⁵のそれぞれが独立してF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'であり、RおよびR'のそれぞれが独立してH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキルもしくはC₂～8ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項20に記載の化合物。

40

【請求項23】

VがCR⁴であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R⁴およびR⁶のそれぞれがHであり、R⁵がF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'であり、RおよびR'のそれぞれが独立してH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、もしくはC₂～8ヘテロシクロアルキル

50

ルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項20に記載の化合物。

【請求項24】

VがNである、請求項4に記載の化合物。

【請求項25】

UがCR³であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R³、R⁵、およびR⁶のそれぞれがHである、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

UがCR³であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R⁶がHであり、R³およびR⁵のそれぞれが独立してF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'であり、RおよびR'のそれぞれが独立してH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、もしくはC₂～8ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項24に記載の化合物。

10

【請求項27】

UがCR³であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R³およびR⁶のそれぞれがHであり、R⁵がF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'であり、RおよびR'のそれぞれが独立してH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、もしくはC₂～8ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項24に記載の化合物。

20

【請求項28】

UがNであり、VがCR⁴であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R⁶がHであり、R⁴およびR⁵のそれぞれが独立してF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、もしくは-C(O)NRR'であるか、または

30

UがCR³であり、VがNであり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R⁶がHであり、R³およびR⁵のそれぞれが独立してF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、または-C(O)NRR'であり、RおよびR'のそれぞれが独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、もしくはC₂～8ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項4に記載の化合物。

【請求項29】

UがNであり、VがCR⁴であり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R⁴およびR⁶のそれぞれがHであり、R⁵がF、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、もしくは-C(O)NRR'であるか、または

40

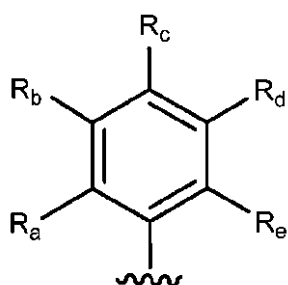
UがCR³であり、VがNであり、WがCR⁵であり、XがCR⁶であり、R³およびR⁶のそれぞれがHであり、R⁵がF、Cl、CF₃、C₁～6アルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、-OR、-C(O)OR、もしくは-C(O)NRR'であり、

RおよびR'のそれぞれが独立してH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₃～8シクロアルキル、もしくはC₂～8ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよびR'が、それらが結合する窒素と一緒にあってC₂～8ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項4に記載の化合物。

【請求項30】

50

R¹ が、
【化 8 1】



10

【式中、R_a～R_eのそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂、NO₂、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₃～8シクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-C(O)NRS(O)₂R'、-C(O)NRS(O)₂NR'R''、-OR、-OC(O)NRR'、-NRR'、-NRC(O)R'、-NRC(O)NR'R''、-NRS(O)₂R'、-NRS(O)₂NR'R''、-S(O)₂R、または-S(O)₂NRR'であり、

R、R'、およびR''のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～8ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、またはRおよびR'、もしくはR'およびR''は、それらが結合する窒素と一緒になってC₈ヘテロシクロアルキルを形成する]

20

を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項31】

R_b、R_cおよびR_dのうちの少なくとも2つがそれぞれHである、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

R_b、R_cおよびR_dのそれぞれがHである、請求項30に記載の化合物。

30

【請求項33】

R_aおよびR_eのそれぞれが独立してハロまたはC₁～6アルキルである、請求項30に記載の化合物。

【請求項34】

R_aおよびR_eのそれぞれがハロである、請求項30に記載の化合物。

【請求項35】

R_aおよびR_eのそれぞれがFまたはClである、請求項34に記載の化合物。

【請求項36】

R_aおよびR_eのそれぞれがFであり、R_b、R_c、およびR_dのそれぞれがHである、請求項34に記載の化合物。

40

【請求項37】

R_aおよびR_eのそれぞれがClであり、R_b、R_c、およびR_dのそれぞれがHである、請求項34に記載の化合物。

【請求項38】

R¹が5員ヘテロアリールである、請求項6に記載の化合物。

【請求項39】

R¹が、少なくとも1つのNを含有する5員ヘテロアリールである、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

R¹が、ピロリル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリルおよびアザインダゾリルか

50

らなる群から選択される 5 員ヘテロアリールである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

R^1 が、O または S を含有する 5 員ヘテロアリールである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 42】

R^1 が、フラニル、チエニル、ベンゾフラニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択される 5 員ヘテロアリールである、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

R^1 が、少なくとも 1 つの N を含有する 6 員ヘテロアリールである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 44】

R^1 が、必要に応じて置換されたピリジンである、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 45】

R^2 が、H、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、またはシクロプロピルである、請求項 7 に記載の化合物。

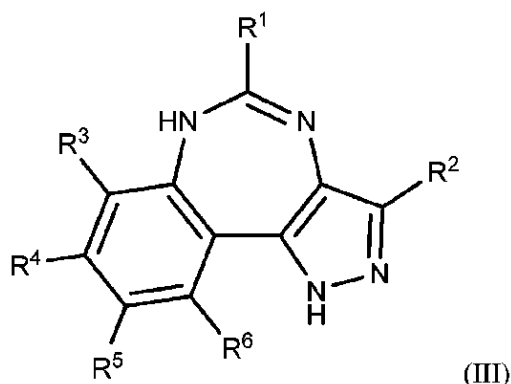
【請求項 46】

R^2 が、H、Cl、 $-CH_3$ 、または $-SCH_3$ である、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 47】

以下に示される式 (III) :

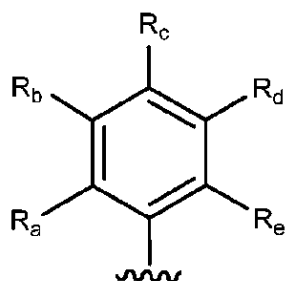
【化 82】



【式中、

R^1 は、

【化 83】



【式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、および R_e のそれぞれは、H、Br、F または Cl であり、

R^2 は、H、Cl、 $-CH_3$ または $-SCH_3$ であり、

R^3 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、ま

10

20

30

40

50

たは $-NRC(O)R'$ であり、 R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する]

を表す]

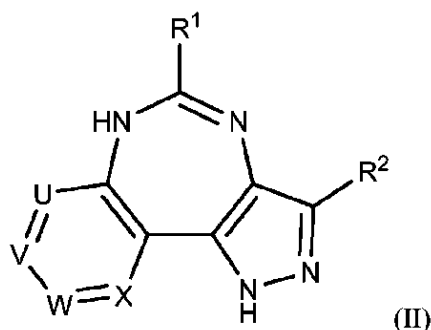
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 48】

以下に示される式 (II) :

【化 84】

10

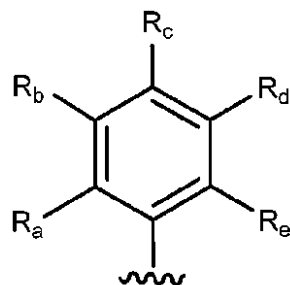


20

【式中、

R^1 は、

【化 85】



30

【式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、および R_e のそれぞれは、 H 、 Br 、 F または Cl であり、

R^2 は、 H 、 Cl 、 $-CH_3$ または $-SCH_3$ であり、

U は N であり、 V は CR^4 であり、 W は CR^5 であり、 X は CR^6 であり、 R^4 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^5 は F 、 Cl 、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって C_8 ヘテロシクロアルキルを形成する]

40

を表す]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 49】

A が、少なくとも 1 つの N を含有する 5 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 50】

A が、ピラゾリル、インダゾリルおよびアザインダゾリルからなる群から選択される 5

50

員ヘテロアリアルである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 52】

キナーゼの過剰発現または過剰活性によって特徴付けられる医学的状态を処置するための医薬の製造に使用するための、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 53】

前記キナーゼが、LRRK2、NUAK1またはTYK2である、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 54】

キナーゼを含有する細胞を、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、キナーゼの活性をモジュレートする方法。

【請求項 55】

前記化合物が前記キナーゼの活性を阻害する、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記キナーゼがLRRK2、NUAK1またはTYK2である、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 57】

キナーゼの過剰発現によって特徴付けられる医学的状态を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 58】

前記キナーゼがLRRK2、NUAK1またはTYK2である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

前記医学的状态が、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的もしくは神経変性疾患、がん、心血管疾患、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、皮膚障害、眼疾患、感染性疾患、またはホルモン関連疾患である、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 60】

ビスアミノ化合物とアルデヒドを反応させて式 (I) の化合物を形成するステップを含む、請求項 1 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】

関連出願の相互参照

本出願は、その内容が参照により組み込まれる、2019年9月13日出願の米国仮特許出願第62／899,912号の利益および優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は一般に、化合物、ならびに状態の処置のための薬理的組成物、および診断的使用のための陽電子放出断層撮影 (PET) における放射性標識トレーサーでのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

数百万人に影響を及ぼす様々な医学的状态は、タンパク質キナーゼの調節されない活性によって引き起こされる、または悪化する。例えば、異常なキナーゼ活性は、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的および神経変性疾患、がん、心血管疾患

10

20

30

40

50

、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、皮膚障害、眼疾患、感染性疾患ならびにホルモン関連疾患に関連する。しかし、多くのそのような障害では、障害またはその症状を引き起こす特定のキナーゼに対する有効な阻害剤または活性化剤は存在しない。結果として、患者は、それらの状態の好適な薬物の不足のため、多くの障害を患い続ける。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

概要

本発明は、状態の処置のための薬理的組成物、および診断的使用のための陽電子放出断層撮影（PET）における放射性標識トレーサーに有用な化合物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、ヒトの疾患、障害および状態に関連するタンパク質キナーゼ活性、例えばロイシンリッチリピートキナーゼ2（LRK2）、（ARK5）としても公知のAMPK関連タンパク質キナーゼ5としても公知のSNF1様キナーゼ1（NUAK1）、および非受容体型チロシン-タンパク質キナーゼ2（TYK2）の活性をモジュレートする、例えば阻害または活性化し、阻害する。化合物は、向上した薬理学的特性、例えば組織送達、特異性、有効性および安定性を示す。例えば、本発明は、血液脳関門を貫通し、高い親和性でキナーゼ標的に結合できる化合物を含む。さらに、本発明の化合物の放射性標識形態は、異常なキナーゼ活性の解剖学的位置を特定するためのPETトレーサーとして有用である。したがって、本発明の化合物は、パーキンソン病および自己免疫疾患などの多種多様な状態の治療および診断剤として有用である。

10

20

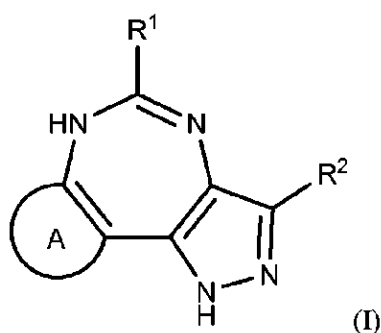
【0005】

したがって、本発明は、薬理的組成物および診断的用途のための組成物を含む、本明細書に記載される化合物を含有する組成物を提供する。本発明はさらに、対象における障害を診断するおよび／または処置するためにそのような組成物を使用する方法を提供する。

【0006】

一態様では、本発明は、式（I）：

【化1】



30

の化合物、もしくはその互変異性体、またはその薬学的に許容される塩

40

（式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 はH、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Aは、アリールまたは5もしくは6員ヘテロアリールであり、

$C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールのそれぞれは、必要に応じてハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 C_2

50

～8ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2(\text{R})$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、および $-S(O)_2NRR'$ からなる群から選択される1つまたは複数の部分で置換されており、

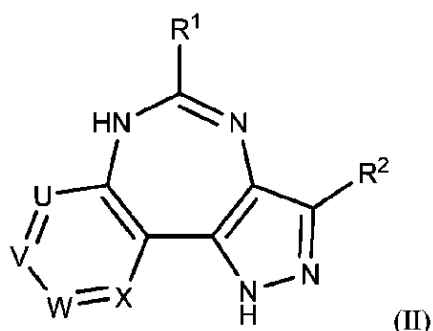
R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する)

を提供する。

【0007】

式(I)の化合物は、式(II)：

【化2】



(式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 は H 、ハロ、 OH 、 CN 、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキルまたは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、

U は N または CR^3 であり、

V は N または CR^4 であり、

W は N または CR^5 であり、

X は N または CR^6 であり、

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、 H 、ハロ、 OH 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2(\text{R})$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、または $-S(O)_2NRR'$ であり、

R 、 R' および R'' のそれぞれは独立して、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか、または

R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって C_8 ヘテロシクロアルキルを形成し、

最大で1つの N が U 、 V 、 W 、および X に割り当てられる)

によって表されてもよい。

【0008】

U、V、W、およびXのうちの1つは、Nであってもよい。

【0009】

UはNであってもよい。Vは CR^4 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^4 、 R^5 、および R^6 のそれぞれはHである。Vは CR^4 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^6 はHであり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキルもしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒にになって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。Vは CR^4 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^4 および R^6 のそれぞれはHであり、 R^5 はF、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒にになって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

10

【0010】

VはNであってもよい。Uは CR^3 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^3 、 R^5 、および R^6 のそれぞれはHである。Uは CR^3 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^6 はHであり、 R^3 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒にになって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。Uは CR^3 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^3 および R^6 のそれぞれはHであり、 R^5 はF、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒にになって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

20

30

【0011】

UはNであってもよく、Vは CR^4 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^6 はHであり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒にになって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

40

【0012】

Uは CR^3 であってもよく、VはNであってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^6 はHであり、 R^3 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒にになって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0013】

50

UはNであってもよく、Vは CR^4 であってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^4 および R^6 のそれぞれはHであり、 R^5 はF、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0014】

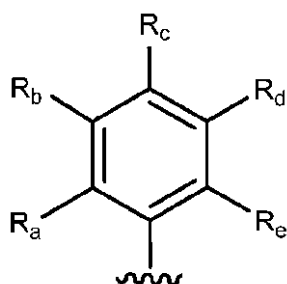
Uは CR^3 であってもよく、VはNであってもよく、Wは CR^5 であってもよく、Xは CR^6 であってもよく、 R^3 および R^6 のそれぞれはHであり、 R^5 はF、Cl、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、Rおよび R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、またはRおよび R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

10

【0015】

R^1 はアリールであってもよい。 R^1 は、

【化3】



20

(式中、 $R_a\sim R_e$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、または $-S(O)_2NRR'$ であり、

30

R、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、またはRおよび R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって C_8 ヘテロシクロアルキルを形成する)

40

であってもよい。

【0016】

R_b 、 R_c および R_d のうちの少なくとも2つは、それぞれHであってもよい。 R_b 、 R_c および R_d のそれぞれはHであってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは独立して、ハロまたは $C_1\sim 6$ アルキルであってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは、ハロであってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは、FまたはClであってもよい。 R_a および R_e のそれぞれはFであってもよく、 R_b 、 R_c 、および R_d のそれぞれはHであってもよい。 R_a および R_e のそれぞれはClであってもよく、 R_b 、 R_c 、および R_d のそれぞれはHであってもよい。

【0017】

50

R^1 は、5 または 6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は 5 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、少なくとも 1 つの N を含有する 5 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、ピロリル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリルおよびアザインダゾリルからなる群から選択される 5 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、O または S を含有する 5 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、フラニル、チエニル、ベンゾフラニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択される 5 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、少なくとも 1 つの N を含有する 6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、必要に応じて置換されたピリジンであってもよい。

【0018】

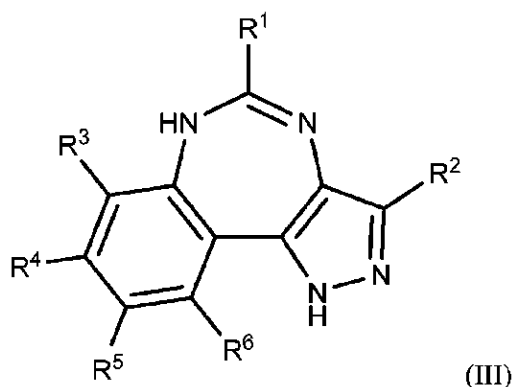
R^2 は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、または $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであってもよい。 R^2 は、H、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、またはシクロプロピルであってもよい。 R^2 は、H、Cl、 $-CH_3$ 、または $-SCH_3$ であってもよい。

10

【0019】

式 (I) の化合物は、式 (III) :

【化 4】



20

(式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 は H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、または $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、

30

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、もしくは $-S(O)_2NRR'$ であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合する原子と一緒になって 5 ~ 10 員を有する環を形成し、

40

R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する)

によって表されてもよい。

【0020】

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR$

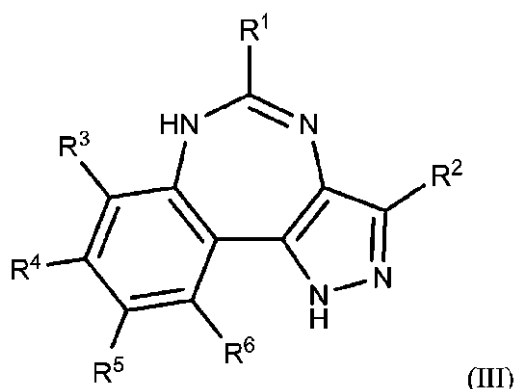
50

、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ であってもよい。 $R^3 \sim R^6$ のうちの少なくとも3つはHであってもよい。 R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれは、Hであってもよい。 $R^3 \sim R^6$ のすべてがHであってもよい。 R^3 および R^6 はそれぞれHであり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ であってもよい。 R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれはHであってもよく、 R^5 は、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ であってもよい。 $R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよい。 R^3 および R^6 のそれぞれはHであってもよく、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよい。 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよく、 R および R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。 R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれはHであってもよく、 R^5 は、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよい。 R^5 は、F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよく、 R および R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0021】

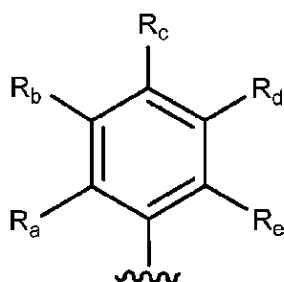
式(I)の化合物は、式(III)：

【化5】



〔式中、
 R^1 は、

【化 6】



10

〔式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、および R_e のそれぞれは、H、Br、F または Cl であり、
 R^2 は、H、Cl、 $-CH_3$ または $-SCH_3$ であり、
 R^3 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、もしくは $-NRC(O)R'$ であるか、または R^5 は、それらが結合する原子と一緒になって 5～10 員を有する環を形成し、 R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する)を表す]

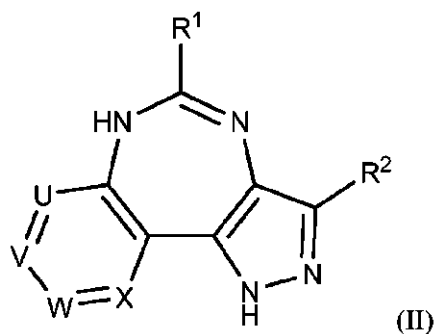
20

によって表されてもよい。

【0022】

式 (I) の化合物は、式 (II) :

【化 7】



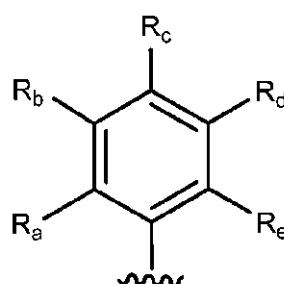
(II)

30

〔式中、

 R^1 は、

【化 8】



40

50

(式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、および R_e のそれぞれは、H、Br、FまたはClであり、
 R^2 は、H、Cl、 $-CH_3$ または $-SCH_3$ であり、
 U はNであり、 V は CR^4 であり、 W は CR^5 であり、 X は CR^6 であり、 R^4 および R^6 のそれぞれはHであり、 R^5 は、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する)を表す]

によって表されてもよい。

【0023】

Aは、少なくとも1つのNを含有する5員ヘテロアリールであってもよい。Aは、ピラゾリル、インダゾリルおよびアザインダゾリルからなる群から選択される5員ヘテロアリールであってもよい。

【0024】

別の態様では、本発明は、上述のもののいずれかなどの化合物、またはそのような化合物の薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0025】

別の態様では、本発明は、キナーゼの異常な活性または発現によって特徴付けられる医学的状态を処置するための医薬の製造に使用するための、上述のもののいずれかなどの化合物を提供する。キナーゼは、過剰発現または過少発現されていてもよい。キナーゼは、増加した活性または減少した活性を有してもよい。キナーゼは、LRK2、NUAK1またはTYK2であってもよい。

【0026】

別の態様では、本発明は、キナーゼを含有する細胞を、上述のもののいずれかなどの化合物またはそのような化合物の薬学的に許容される塩と接触させることにより、キナーゼをモジュレートする方法を提供する。方法は、キナーゼを阻害することを含んでもよい。方法は、キナーゼを活性化することを含んでもよい。キナーゼは、LRK2、NUAK1またはTYK2であってもよい。

【0027】

別の態様では、本発明は、キナーゼの過剰発現によって特徴付けられる医学的状态を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、上述のもののいずれかなどの化合物、またはそのような化合物の薬学的に許容される塩を投与することによる、方法を提供する。キナーゼは、LRK2、NUAK1またはTYK2であってもよい。状態は、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的もしくは神経変性疾患、がん、心血管疾患、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、皮膚障害、眼疾患、感染性疾患、またはホルモン関連疾患であってもよい。

【0028】

別の態様では、本発明は、ビスアミノ化合物とアルデヒドを反応させて化合物を形成することにより、上述のもののいずれかなどの化合物を調製する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0029】

詳細な説明

化学的な定義

シクロアルキルという表現は、1つまたは複数の環を含有し、かつ3個～10個（例えば、3個、4個、5個、6個または7個）の環炭素原子などの3～14個の環炭素原子を

含有する、飽和または部分的に不飽和の（例えば、シクロアルケニル基）環式基を指す。さらに、シクロアルキルという表現は、1つまたは複数の水素原子が、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子、またはOH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、N₃もしくはNO₂基によって置き換えられた基、したがって例えば、例えばシクロヘキサノン、2-シクロヘキセノンまたはシクロペンタノンなどの環式ケトンを指す。シクロアルキル基のさらなる特定の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、スピロ〔4, 5〕デカニル、ノルボルニル（norbornyl）、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、デカリニル、ビシクロ〔4. 3. 0〕ノニル、テトラリン、シクロペンチルシクロヘキシル、フルオロシクロヘキシル、またはシクロヘキサ-2-エニル基である。

10

【0030】

ヘテロシクロアルキルという表現は、1個または複数（例えば、1個、2個または3個）の環炭素原子が、酸素、窒素、ケイ素、セレン、リンもしくは硫黄原子、またはSO基もしくはSO₂基によって置き換えられた、上記で定義されたシクロアルキル基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、3～10個（例えば、3個、4個、5個、6個または7個）の環原子（例えば、C、O、NまたはS）を含有する1個または2個の環を有することが好ましい。さらに、ヘテロシクロアルキルという表現は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子、またはOH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、N₃もしくはNO₂基によって置換された基を指す。例は、ピペリジル、プロリニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ウロトロピニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、または2-ピラゾリニル基、さらにラクタム、ラクトン、環式イミドおよび環式無水物である。

20

【0031】

アルキルシクロアルキルという表現は、上記の定義によるシクロアルキル、さらにアルキル、アルケニルまたはアルキニル基の両方を含有する基、例えばアルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルケニル、アルケニルシクロアルキル、およびアルキニルシクロアルキル基を指す。アルキルシクロアルキル基は、3個～10個（例えば、3個、4個、5個、6個または7個）の環炭素原子を有する1個または2個の環、および1個または2個～6個の炭素原子を有する1個または2個のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を含有するシクロアルキル基を含有することが好ましい。

30

【0032】

ヘテロアルキルシクロアルキルという表現は、1個または複数（例えば、1個、2個または3個）の炭素原子が、酸素、窒素、ケイ素、セレン、リンもしくは硫黄原子、またはSO基もしくはSO₂基によって置き換えられた、上記で定義されたアルキルシクロアルキル基を指す。ヘテロアルキルシクロアルキル基は、3個～10個（例えば、3個、4個、5個、6個または7個）の環原子を有する1個または2個の環、および1個または2個～6個の炭素原子を有する1個または2個のアルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアルキル基を含有することが好ましい。そのような基の例は、アルキルヘテロシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルケニル、アルケニルヘテロシクロアルキル、アルキニルヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルヘテロシクロアルキル、およびヘテロアルキルヘテロシクロアルケニルであり、環式基は、飽和または一、二もしくは三不飽和である。

40

【0033】

アリールという表現は、6個～14個の環炭素原子、例えば6個～10個の環炭素原子を含有する、1個または複数の環を含有する芳香族基を指す。さらに、アリールという表現は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子、またはOH、SH、NH₂、N₃もしくはNO₂基によって置換された基を指す。例は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、2-フルオロフェニル、アニリニル、3-ニトロフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル基である。

【0034】

50

ヘテロアリールという表現は、5個～14個の環原子、例えば5個～10個の環原子を含有する1個または複数の環を含有し、1個または複数（例えば1個、2個、3個または4個）の酸素、窒素、リンまたは硫黄環原子を含有する芳香族基を指す。さらに、ヘテロアリールという表現は、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子、またはOH、SH、N₃、NH₂もしくはNO₂基によって置換された基を指す。例は、ピリジル（例えば、4-ピリジル）、イミダゾリル（例えば2-イミダゾリル）、フェニルピロリル（例えば、3-フェニルピロリル）、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、インダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、インダゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピロリル、プリニル、カルバゾリル、アクリジニル、ピリミジニル、2,3'-ビフリル、ピラゾリル（例えば、3-ピラゾリル）、およびイソキノリニル基である。

10

【0035】

アラルキルという表現は、上記の定義によるアリール、さらにアルキル、アルケニル、アルキニル、および／またはシクロアルキル基の両方を含有する基、例えばアリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アルキルアリールシクロアルキル、およびアルキルアリールシクロアルケニル基などを指す。アラルキルの具体例は、トルエン、キシレン、メシチレン、スチレン、塩化ベンジル、o-フルオロトルエン、1H-インデン、テトラリン、ジヒドロナフタレン、インダノン、フェニルシクロペンチル、クメン、シクロヘキシルフェニル、フルオレン、およびインダンである。アラルキル基は、6個～10個の炭素原子を含有する1個または2個の芳香環系、ならびに1個もしくは2個～6個の炭素原子を含有する1個もしくは2個のアルキル、アルケニル、および／またはアルキニル基、ならびに／あるいは5個もしくは6個の環炭素原子を含有するシクロアルキル基を含有することが好ましい。

20

【0036】

ヘテロアラルキルという表現は、1個または複数（例えば、1個、2個、3個または4個）の炭素原子が、酸素、窒素、ケイ素、セレン、リン、ホウ素または硫黄原子で置き換えられた、上記で定義されたアラルキル基、すなわち、それぞれ上記の定義によるアリールまたはヘテロアリール、さらにアルキル、アルケニル、アルキニルおよび／またはヘテロアルキルおよび／またはシクロアルキルおよび／またはヘテロシクロアルキル基の両方を含有する基を指す。ヘテロアラルキル基は、5個または6個～10個の環炭素原子を含有する1個または2個の芳香環系、および1個もしくは2個～6個の炭素原子を含有する1個もしくは2個のアルキル、アルケニル、および／またはアルキニル基、および／または5個もしくは6個の環炭素原子を含有するシクロアルキル基を含有することが好ましく、これらの炭素原子の1個、2個、3個もしくは4個が酸素、硫黄、もしくは窒素原子によって置き換えられている。

30

【0037】

例は、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルケニル、アリールアルキルヘテロシクロアルキル、アリールアルケニルヘテロシクロアルキル、アリールアルキニルヘテロシクロアルキル、アリールアルキルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールアルキルシクロアルキル、ヘテロアリールアルキルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキルシクロアルケニル、およびヘテロアリールヘテロアルキルヘテロシクロアルキル基であり、環式基は、飽和または一、二、もしくは三不飽和である。具体例は、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾイル、2-または3-エチルインドリル、4-メチルピリ

40

50

ジノ、2-、3-または4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-、3-または4-カルボキシフェニルアルキル基である。

【0038】

上述の通り、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルという表現は、フッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素原子、またはOH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、N₃、もしくはNO₂基によって置換された基も指す。

【0039】

「必要に応じて置換された」という表現は、特にフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素原子、またはOH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、N₃もしくはNO₂基によって必要に応じて置換された基を指す。この表現はさらに、1、2、3もしくはそれよりも多くの非置換C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₁～C₁₀ヘテロアルキル、C₃～C₁₆シクロアルキル、C₂～C₁₇ヘテロシクロアルキル、C₄～C₂₀アルキルシクロアルキル、C₂～C₁₉ヘテロアルキルシクロアルキル、C₆～C₁₈アリール、C₁～C₁₇ヘテロアリール、C₇～C₂₀アラルキルまたはC₂～C₁₉ヘテロアラルキル基によって置換されてもよい基を指す。さらに、この表現は、特に1、2、3もしくはそれよりも多くの非置換C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₂～C₉ヘテロシクロアルキル、C₇～C₁₂アルキルシクロアルキル、C₂～C₁₁ヘテロアルキルシクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、C₁～C₉ヘテロアリール、C₇～C₁₂アラルキルまたはC₂～C₁₁ヘテロアラルキル基によって置換されてもよい基を指す。

10

20

【0040】

例示的な置換基は、F、Cl、Br、OH、SH、=O、NH₂、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、シクロプロピル、SF₅、NOおよびNO₂である。

【0041】

他の例示的な置換基は、F、Cl、Br、OH、SH、=O、NH₂、C₁～C₄アルキル（例えば、メチル、エチル、t-ブチル）、NMe₂、CONH₂、CH₂NMe₂、NH₂SO₂Me、C(CH₃)₂CN、COMe、OMe、SMe、COOMe、COOEt、CH₂COOH、OCH₂COOH、COOH、SOMe、SO₂Me、シクロプロピル、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂CH₂CH₂OH、NHCH₂CH₂OH、CH₂CH₂OCH₃、SF₅、SO₂NMe₂、NO、NO₂、OCF₃、SO₂CF₃、CNまたはCF₃である。

30

【0042】

他の例示的な置換基は、F、Cl、Br、Me、OMe、CNまたはCF₃である。

【0043】

ハロゲンという用語は、好ましくはF、Cl、BrまたはIを指す。

【0044】

ある特定の実施形態によると、本明細書に記載されるすべてのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アラルキルおよびヘテロアラルキル基は、必要に応じて置換されてもよい。

40

【0045】

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキル基が1つより多くの環を含有する場合、これらの環は、単結合もしくは二重結合によって互いに結合されてもよく、またはこれらの環は環付加されてもよい。

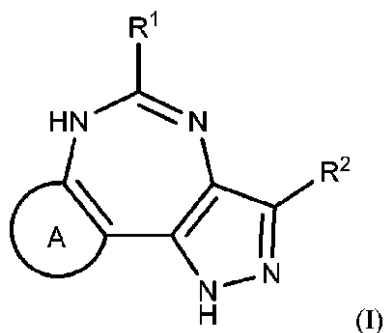
化合物

【0046】

一態様では、本発明は、式(I)：

50

【化 9】



10

の化合物、もしくはその互変異性体、またはその薬学的に許容される塩

(式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 は H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

A は、アリールまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールであり、

$C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールのそれぞれは、必要に応じてハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_7 \sim 12$ アラルキル、 $C_1 \sim 12$ ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、および $-S(O)_2NRR'$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の部分で置換されており、

20

30

R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する)

を提供する。

R^1 は、式 $X^1-L^1-Y^1$ の基または式 $X^1-L^1-Y^1-LA-Z^1$ の基であってもよく、

X^1 は、必要に応じて置換されたフェニル基、または 5 もしくは 6 個の環原子、ならびに O、S および N から選択される 1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を含有する必要に応じて置換されたヘテロアリール基であり、 L^1 は、結合、または式 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-SO_2-NH-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2-NH-$ もしくは $-NH-C(=O)-NH-$ の基であり、

40

Y^1 は、必要に応じて置換されたフェニル基、5 もしくは 6 個の環原子、ならびに O、S および N から選択される 1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を含有する必要に応じて置換されたヘテロアリール基、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、または 3、4、5、6 もしくは 7 個の環原子、ならびに O、S および N から選択される 1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を含有する必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキ

50

ル基であり、

L^2 は、結合、または式 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-SO_2-NH-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-SO_2-NH-$ または $-NH-C(=O)-NH-$ の基であり、

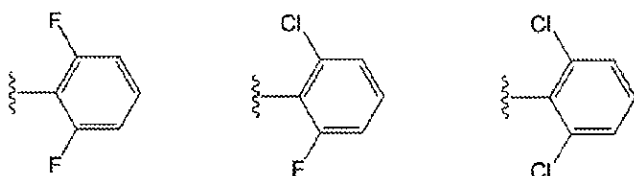
Z^1 は、必要に応じて置換されたフェニル基、5もしくは6個の環原子、ならびにO、SおよびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含有する必要に応じて置換されたヘテロアリール基、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、または3、4、5、6もしくは7個の環原子、ならびにO、SおよびNから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含有する必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基である。

10

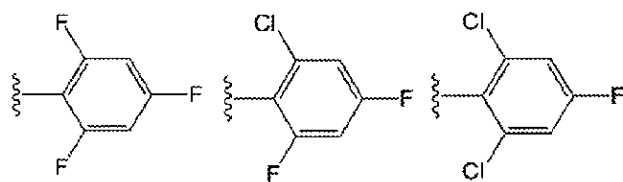
【0047】

R^1 は、以下の基：

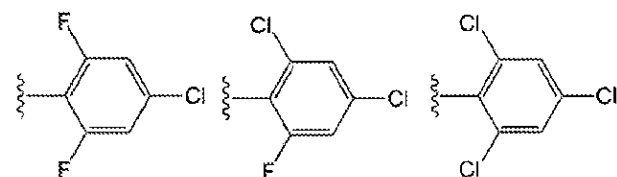
【化10】



20



30

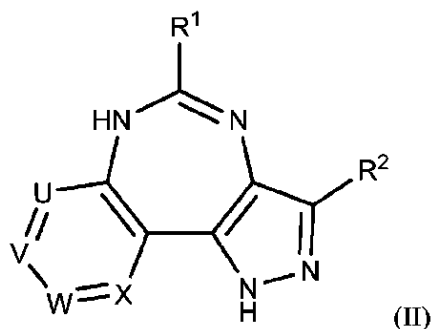


から選択されてもよい。

【0048】

式(I)の化合物は、式(II)：

【化11】



40

(式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、

50

R^2 は H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキルまたは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、
 U は N または CR^3 であり、
 V は N または CR^4 であり、
 W は N または CR^5 であり、
 X は N または CR^6 であり、
 $R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2(R)$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、または $-S(O)_2NRR'$ であり、
 R 、 R' および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであるか、または
 R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって C_8 ヘテロシクロアルキルを形成し、
 最大で 1 つの N が U、V、W、および X に割り当てられる）
 によって表されてもよい。

【0049】

U、V、W、および X のうちの 1 つは、N であってもよい。

【0050】

U は N であってもよい。 V は CR^4 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^4 、 R^5 、および R^6 のそれぞれは H である。 V は CR^4 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^6 は H であり、
 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルもしくは $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。 V は CR^4 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^4 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^5 は F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0051】

V は N であってもよい。 U は CR^3 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^3 、 R^5 、および R^6 のそれぞれは H である。 U は CR^3 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^6 は H であり、
 R^3 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。 U は CR^3 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^3 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^5 は F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニ

ル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0052】

U は N であってもよく、 V は CR^4 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^6 は H であり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、 F 、 Cl 、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

10

【0053】

U は CR^3 であってもよく、 V は N であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^6 は H であり、 R^3 および R^5 のそれぞれは独立して、 F 、 Cl 、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

20

【0054】

U は N であってもよく、 V は CR^4 であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^4 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^5 は F 、 Cl 、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0055】

U は CR^3 であってもよく、 V は N であってもよく、 W は CR^5 であってもよく、 X は CR^6 であってもよく、 R^3 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^5 は F 、 Cl 、 CF_3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R および R' のそれぞれは独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

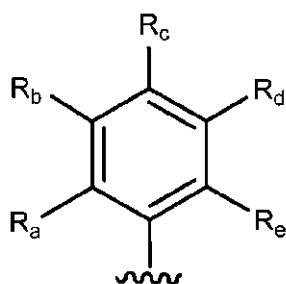
30

【0056】

R^1 はアリールであってもよい。 R^1 は、

【化12】

40



(式中、 $R_a\sim R_e$ のそれぞれは独立して、 H 、ハロ、 OH 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニ

50

ル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS(O)_2R'$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、または $-S(O)_2NRR'$ であり、

R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、 H 、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または
 R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって C_8 ヘテロシクロアルキルを形成する)

であってもよい。

【0057】

R_b 、 R_c および R_d のうちの少なくとも2つは、それぞれ H であってもよい。 R_b 、 R_c および R_d のそれぞれは H であってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは独立して、ハロまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは、ハロであってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは、 F または Cl であってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは F であってもよく、 R_b 、 R_c 、および R_d のそれぞれは H であってもよい。 R_a および R_e のそれぞれは Cl であってもよく、 R_b 、 R_c 、および R_d のそれぞれは H であってもよい。

【0058】

R^1 は、5または6員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は5員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、少なくとも1つの N を含有する5員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、ピロリル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリルおよびアザインダゾリルからなる群から選択される5員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、 O または S を含有する5員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、フラニル、チエニル、ベンゾフラニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択される5員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、少なくとも1つの N を含有する6員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、必要に応じて置換されたピリジンであってもよい。

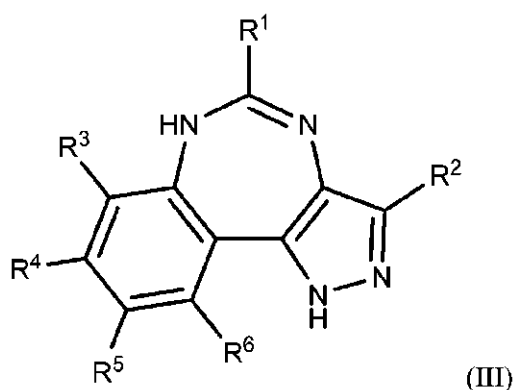
【0059】

R^2 は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、または $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであってもよい。 R^2 は、 H 、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、またはシクロプロピルであってもよい。 R^2 は、 H 、 Cl 、 $-CH_3$ 、または $-SCH_3$ であってもよい。

【0060】

式(I)の化合物は、式(III)：

【化13】



(式中、

R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、

R^2 は H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ チオアルキル、または $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、
 $R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R'$ 、 $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRC(O)R'$ 、 $-NRC(O)NR'R''$ 、 $-NRS_2(O)$ 、 $-NRS(O)_2NR'R''$ 、 $-S(O)_2R$ 、もしくは $-S(O)_2NRR'$ であり、
 R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒にあって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する) 10
 によって表されてもよい。

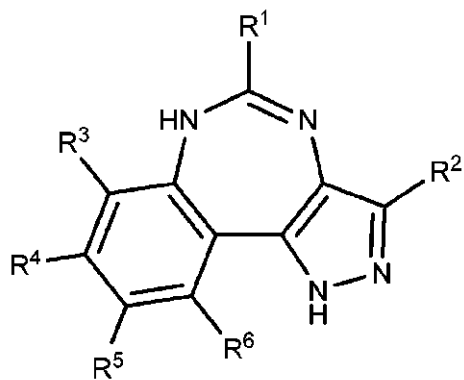
【0061】

$R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ であってもよい。 30
 $R^3 \sim R^6$ のうちの少なくとも3つは、Hであってもよい。 R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれはHであってもよい。 $R^3 \sim R^6$ のすべてがHであってもよい。 R^3 および R^6 はそれぞれHであり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ であってもよい。 R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれはHであってもよく、 R^5 は、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、または $-NRC(O)R'$ であってもよい。 $R^3 \sim R^6$ のそれぞれは独立して、H、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよい。 R^3 および R^6 のそれぞれはHであってもよく、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよい。 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよく、 R および R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒にあって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。 R^3 、 R^4 、および R^6 のそれぞれはHであってもよく、 R^5 は、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよい。 R^5 は、F、Cl、 CF_3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であってもよく、 R および R' のそれぞれは独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、もしくは $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルであるか、または R および R' は、それらが結合する窒素と一緒にあって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する。 40 50

【 0 0 6 2 】

式 (I) の化合物は、式 (I I I) :

【 化 1 4 】

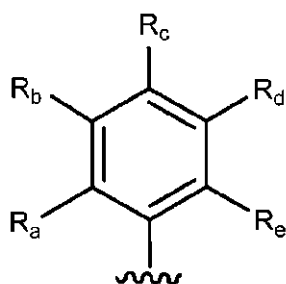


10

〔 式 中 、

 R^1 は、

【 化 1 5 】



20

〔 式 中 、

 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、および R_e のそれぞれは、H、Br、F または Cl であり、 R^2 は、H、Cl、 $-CH_3$ または $-SCH_3$ であり、

R^3 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^4 および R^5 のそれぞれは独立して、ハロ、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NO_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)NRR'$ 、 $-NRR'$ 、もしくは $-NRC(O)R'$ であるか、または R^5 は、それらが結合する原子と一緒に $5 \sim 10$ 員を有する環を形成し、 R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒に $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する)

30

を表す]

40

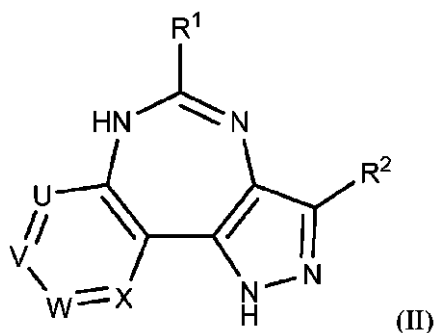
によって表されてもよい。

【 0 0 6 3 】

式 (I) の化合物は、式 (I I) :

50

【化 1 6】

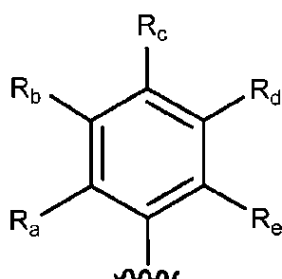


10

【式中、

 R^1 は、

【化 1 7】



20

(式中、

 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、および R_e のそれぞれは、H、Br、F または Cl であり、 R^2 は、H、Cl、 $-CH_3$ または $-SCH_3$ であり、

U は N であり、V は CR^4 であり、W は CR^5 であり、X は CR^6 であり、 R^4 および R^6 のそれぞれは H であり、 R^5 は、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルケニル、 $-OR$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-C(O)NRR'$ であり、 R 、 R' 、および R'' のそれぞれは独立して、H、ハロ、OH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるか、または R および R' 、もしくは R' および R'' は、それらが結合する窒素と一緒になって $C_2 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成する) を表す]

によって表されてもよい。

【0064】

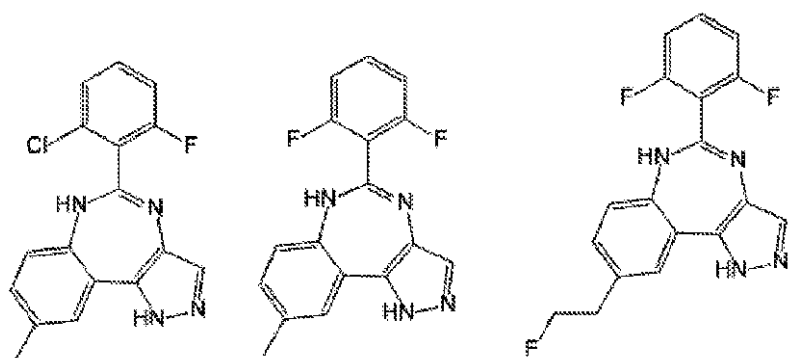
A は、少なくとも 1 つの N を含有する 5 員ヘテロアリールであってもよい。A は、ピラゾリル、インダゾリルおよびアザインダゾリルからなる群から選択される 5 員ヘテロアリールであってもよい。

40

【0065】

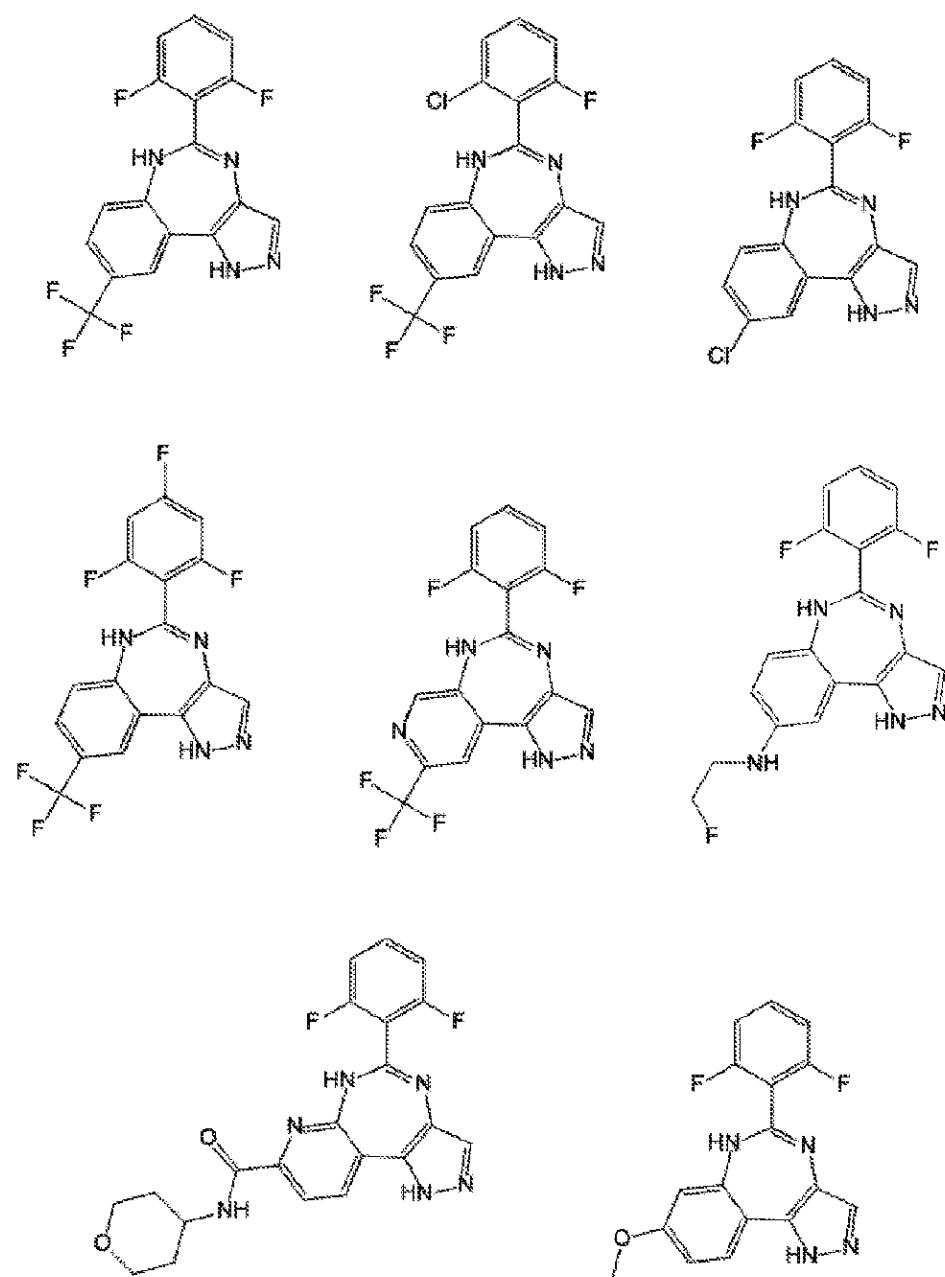
式 (I) の化合物は、以下の構造：

【化 1 8】



10

【化 1 9】



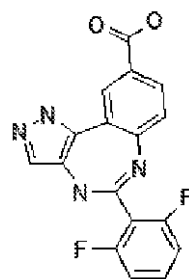
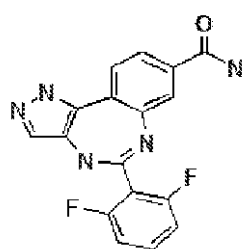
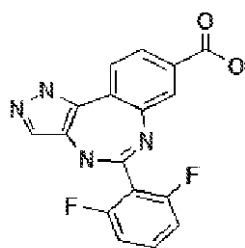
20

30

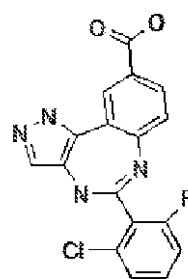
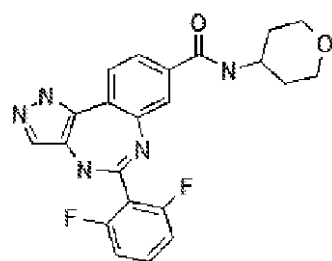
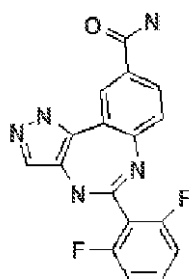
40

50

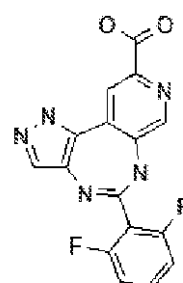
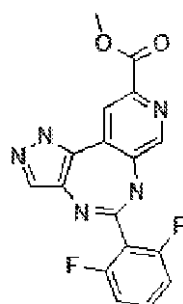
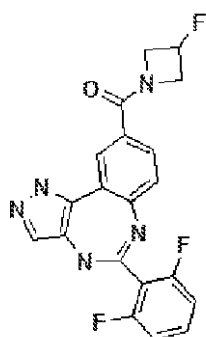
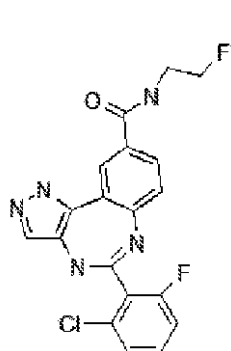
【化 20】



10



20

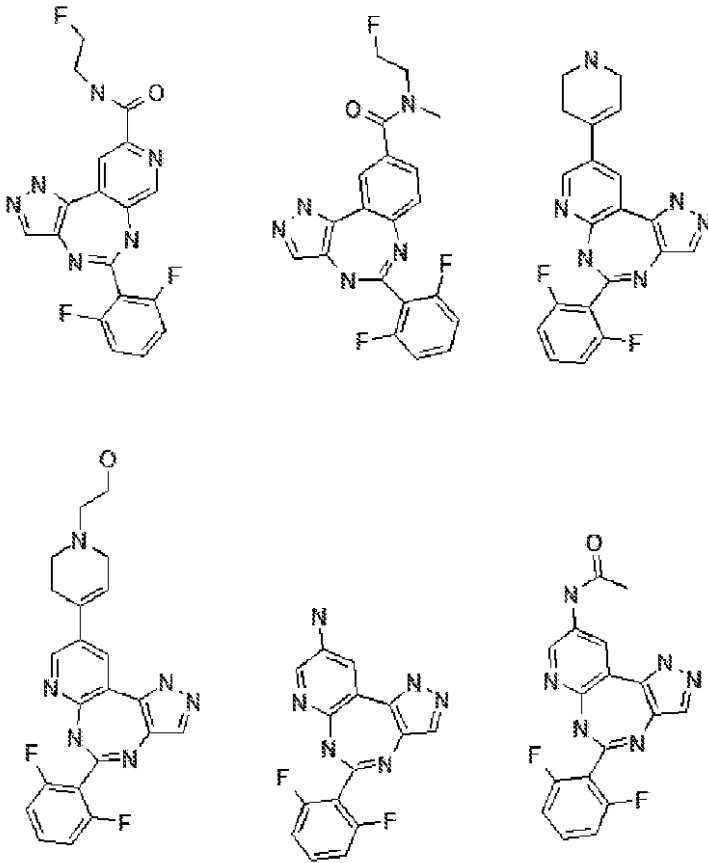


30

40

50

【化 2 1】



10

20

のうちの1つによって表されてもよい。

医薬組成物

【0066】

本発明は、上述の1種もしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容されるエステル、プロドラッグ、水和物、溶媒和物もしくは塩を、薬学的に許容される担体と必要に応じて組み合わせて含む医薬組成物を提供する。本発明はさらに、本明細書で言及される1種または複数種の疾患の処置のための医薬の調製のためのそのような化合物を提供する。

30

【0067】

医薬組成物は、本発明の1種または複数種の化合物を治療有効量で含有してもよい。本発明による化合物の治療有効量は、疾患の症状を予防する、緩和するもしくは改善する、または処置される対象の生存を延長するのに有効な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当分野の技術の範囲内である。

【0068】

本発明による化合物の治療有効量または投薬量は、広い範囲内で異なってもよく、当技術分野で公知の方法で決定されてもよい。そのような投薬量は、投与される特定の化合物、投与経路、処置される状態、および処置される患者を含む、各特定の場合における個々の要件に合わせて調整されてもよい。

40

【0069】

本発明の組成物は、本発明の1種または複数種の化合物の送達のためのビヒクルを含んでもよい。例えば、組成物は、ナノ粒子、微粒子、リポソーム、ミセルおよびウイルス粒子などの粒子を含有してもよい。

【0070】

本発明の十分に塩基性の化合物の薬理的に許容される塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような生理学的に許容される無機酸の塩、またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、乳酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、コハク酸、フマル

50

酸、マレイン酸およびサリチル酸のような有機酸の塩である。さらに、本発明の十分に酸性の化合物は、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウムまたはマグネシウム塩、アンモニウム塩または有機塩基塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、水酸化コリン、メグルミン、ピペリジン、モルホリン、トリス（２－ヒドロキシエチル）アミン、リシンまたはアルギニン塩を形成してもよく、それらのすべてもまた、本発明の塩のさらなる例である。本発明の化合物は、溶媒和、特に水和されてもよい。水和（*hydratization*）／水和（*hydration*）は、生成プロセスの間、または最初には水を含まない本発明の化合物の吸湿性の結果として生じる場合がある。溶媒和物および／または水和物は、例えば固体または液体形態で存在してもよい。

10

【0071】

本発明のある特定の化合物は、以下の説明で１種のみが詳細に言及されるまたは示される場合がある互変異性体形態、様々な幾何異性体（通常、シス／トランス異性体として、またはより一般的には（*E*）および（*Z*）異性体として示される）、または１個もしくは複数のキラル炭素原子の結果としての様々な光学異性体（通常カーン－インゴルド－プレローグまたは*R*／*S*系によって命名される）を有してもよいことを理解されたい。これらの互変異性体形態、幾何または光学異性体（ならびにラセミ体およびジアステレオマー）、および多形形態はすべて、本発明に含まれる。本発明の化合物は非対称*C*原子を含有してもよいため、アキラル化合物、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物として、または光学的に純粋な化合物として存在してもよい。本発明は、純粋なエナンチオマーすべて、および純粋なジアステレオマーすべての両方、ならびに任意の混合比のそれらの混合物も含む。

20

【0072】

本発明のさらなる実施態によると、本発明の化合物の１個または複数の水素原子は、重水素によって置き換えられてもよい。重水素修飾により、薬物の代謝特性は、その固有の薬理作用がほぼまたは全く変化することなく向上する。特定の分子位置における重水素置換は、代謝安定性を向上させ、有毒な代謝産物の形成を低減させるおよび／または所望の活性代謝産物の形成を増加させる。したがって、本発明は、本発明の部分的におよび完全に重水素化された化合物も包含する。水素という用語は、重水素も包含する。

30

【0073】

本発明による化合物、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物および水和物それぞれ、ならびに製剤および医薬組成物の治療的使用も、本発明の範囲内にある。本発明による医薬組成物は、活性成分として本発明の少なくとも１種の化合物、ならびに必要に応じて担体物質および／またはアジュバントを含んでもよい。

【0074】

本発明はまた、本発明の化合物および生理学的条件下で開裂される少なくとも１つの薬理学的に許容される保護基、例えば、本明細書で定義されるアルコキシ、アリールアルキルオキシ、アシル、アシルオキシメチル基（例えば、ピバロイルオキシメチル）、２－アルキル、２－アリールまたは２－アリールアルキルオキシカルボニル－２－アルキリデンエチル基またはアシルオキシ基、例えば、エトキシ、ベンジルオキシ、アセチルもしくはアセチルオキシ、または特にヒドロキシ基（－*OH*）を有する本発明の化合物の場合：スルフェート、ホスフェート（－*OPo₃*もしくは－*OCH₂OPo₃*）、またはアミノ酸のエステルから構成されるプロドラッグに関する。例えば、組成物は、本発明の化合物のヒドロキシ基のプロドラッグを含有してもよい。

40

【0075】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容されるエステルという用語は、特に *in vivo* で加水分解し、人体内で容易に崩壊して親化合物またはその塩を残留させるものを含むエステルを指す。好適なエステル基は、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸に由来するもの

50

を含み、各アルキルまたはアルケニル部分は、有利には6個以下の炭素原子を有する。具体的なエステルの例は、これらに限定されないが、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルを含む。

【0076】

本発明はまた、本発明の化合物のプロドラッグ、生体加水分解性エステル、生体加水分解性アミド、多形、互変異性体、立体異性体、代謝産物、N-オキシド、生体加水分解性カルバメート、生体加水分解性エーテル、生理学的に機能的な誘導体、アトロプ異性体、または*in vivo*で加水分解性の前駆体、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物、化学的に保護された形態、親和性試薬、複合体、キレートおよび立体異性体に関する。

10

【0077】

前述の通り、本発明の化合物、それらの溶媒和物、塩または製剤を含有する治療的に有用な薬剤も、本発明の範囲内に含まれる。一般的に、本発明の化合物は、単独でまたは任意の他の治療剤と組み合わせて、公知かつ当技術分野で公知の許容される様式を使用することによって投与される。

【0078】

経口投与のために、そのような治療的に有用な薬剤は、以下の経路：経口、例えば錠剤、糖衣錠、コーティング錠、丸剤、半固形物、軟もしくは硬カプセル、例えば軟および硬ゼラチンカプセル、水性もしくは油性溶液、エマルジョン、懸濁液もしくはシロップとして、静脈内、筋肉内および皮下注射を含む非経口、例えば、注射可能な溶液もしくは懸濁液として、坐剤として直腸内に、吸入もしくは送気によって、例えば粉末製剤として、微結晶として、もしくはスプレー（例えば、液体エアロゾル）として、経皮、例えば、活性成分を含有する硬膏剤などの経皮送達系（TDS）を介して、または鼻腔内のうちの1つによって投与することができる。このような錠剤、丸剤、半固形物、コーティング錠、糖衣錠および硬、例えばゼラチンカプセルの生成のために、治療的に有用な生成物を、例えばラクトース、スクロース、グルコース、ゼラチン、麦芽、シリカゲル、デンプンもしくはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸もしくはそれらの塩、乾燥スキムミルクなどの薬学的に不活性な無機もしくは有機賦形剤と混合することができる。軟カプセルの生成のために、例えば、植物油、石油、動物油もしくは合成油、ワックス、脂肪、ポリオールのような賦形剤を使用することができる。液体溶液、エマルジョンまたは懸濁液またはシロップの生成のために、賦形剤として、例えば水、アルコール、生理食塩水、水性デキストロース、ポリオール、グリセリン、脂質、リン脂質、シクロデキストリン、植物油、石油、動物油または合成油を使用することができる。特に有用なものは、リン酸緩衝生理食塩水（ $\text{pH} = 7 \sim 8$ 、例えば7.4）中のリン脂質（例えば、天然由来および／または300～350 nmの間の粒径を有する）などの脂質である。坐剤の場合、例えば、植物油、石油、動物油もしくは合成油、ワックス、脂肪およびポリオールのような賦形剤を使用することができる。エアロゾル製剤の場合、例えば、酸素、窒素および二酸化炭素のような、この目的に好適な圧縮ガスを使用することができる。薬学的に有用な薬剤はまた、保存、安定化のための添加剤、例えばUV安定化剤、乳化剤、甘味剤、芳香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、コーティング添加剤および抗酸化剤を含有することができる。

20

30

40

【0079】

一般的に、体重およそ80 kgの成人ヒトへの経口または非経口投与の場合、約10 mg～約10,000 mg、または約20 mg～約1,000 mgの1日投薬量が適切ではなくは指示される場合は上限を超えてもよい。1日投薬量は、単回用量としてもしくは分割用量で投与されてもよく、または非経口投与の場合、連続注入もしくは皮下注射として投与されてもよい。

化合物の作製方法

【0080】

本発明はまた、上述のものなどの本発明の化合物の作製方法を提供する。式（I）の特

50

定の化合物を作製するための合成スキームが、以下の実施例に提供される。

疾患、障害および状態を処置する方法

【0081】

本発明の化合物および組成物は、疾患、障害または状態を診断、処置または予防するために使用されてもよい。本発明はさらに、本発明の化合物または組成物を使用して、疾患、障害もしくは状態を診断または処置する方法を提供する。

【0082】

本発明の組成物および方法を使用して診断および／または処置することができる疾患、障害および状態は、1種または複数種のキナーゼの異常な活性、例えば、活性の増加または活性の減少に関連するものを含む。キナーゼは、セリンスレオニンキナーゼまたはチロシンキナーゼ、例えば、受容体型チロシンキナーゼもしくは非受容体型チロシンキナーゼであってもよい。例えば、かつ限定することなく、キナーゼはロイシンリッチリピートキナーゼ2 (LRRK2)、NUAKファミリーSNF1様キナーゼ1 (NUAK1、AMPK関連タンパク質キナーゼ5もしくはARK5としても公知)、または非受容体型チロシン-タンパク質キナーゼTYK2 (TYK2)であってもよく、前述のキナーゼのいずれかの変異体を含む。

【0083】

疾患、障害または状態は、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、炎症性疾患、ハンセン病、神経変性疾患、非皮膚がん、または家族性パーキンソン病、孤発性パーキンソン病、遅発性パーキンソン病 (PD)、および8型パーキンソン病を含むパーキンソン病など、異常なLRRK2活性に関連してもよい。

【0084】

疾患、障害または状態は、がん、例えば結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、もしくは多発性骨髄腫、糖尿病、線維症、神経変性疾患、または臍帯ヘルニアなど、異常なNUAK1活性に関連してもよい。

【0085】

疾患、障害または状態は、自己免疫障害、クローン病、高免疫グロブリンE症候群、炎症性腸疾患、多発性硬化症 (MS)、多発性硬化症 (MS)、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (SLE)、1型糖尿病 (T1D)、または潰瘍性大腸炎など、異常なTYK2活性に関連してもよい。

【0086】

疾患、障害または状態は、呼吸器／閉塞性気道疾患または障害、例えば鼻漏、気管狭窄、気道収縮、急性アレルギー、萎縮性鼻炎または慢性鼻炎 (例えば、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎)、薬物性鼻炎、膜性鼻炎 (クループ性、線維索性、および偽膜性鼻炎を含む)、腺病性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、季節的鼻炎 (神経性鼻炎 (枯草熱) および血管運動神経性鼻炎を含む)、花粉症、喘息 (例えば、気管支性、アトピー性、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘導性、寒気誘導性、職業性、細菌感染誘導性、および塵埃喘息、特に慢性または難治性喘息 (例えば、遅発型喘息および気道過敏症))、気管支炎 (慢性、急性、アラキジン酸誘導性、カタル性、クループ性、衰弱性、および好酸性気管支炎を含む)、心臓気管支炎、塵肺症、間質性肺疾患 (ILD) などの間質性線維症に至る肺の慢性的な炎症性疾患 (例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチと関連するILD、またはその他の自己免疫状態)、急性肺損傷 (ALI)、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺性、気道または肺疾患 (CORD、COAD、COLDまたはCOPD、例えば不可逆性COPD)、慢性副鼻腔炎、結膜炎 (たとえば、アレルギー性結膜炎)、嚢胞性線維症、外因性アレルギー肺肺炎 (農夫肺および関連疾患)、肺線維症、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、特発性間質性肺炎、鼻閉、鼻ポリープ症、中耳炎および咳 (炎症に関連するまたは医原性の慢性咳)、胸膜炎、肺の鬱血、肺気腫、気管支拡張症、サルコイドーシス、原因不明の線維化性肺肺炎、抗腫瘍療法と合併する線維症を含む肺線維症、結核およびアスペルギルス症ならびに他の真菌感染症を含む慢性感染症、肺血管系の血管炎および血栓性障害、ならびに肺高血圧、風邪を含む急性ウイルス

10

20

30

40

50

感染症、呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを含む）およびアデノウイルスに起因する感染症、アレルギー性気管支肺真菌症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、全身性アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対する）、虫刺されアレルギー、および腸から遠隔的に影響を及ぼすことがある食物関連アレルギー（偏頭痛、鼻炎および湿疹など）、アナフィラキシー性ショック、または血管痙攣であってもよい、または含んでもよい。

【0087】

疾患、障害または状態は、骨および関節に関連する疾患または障害、例えば骨粗鬆症、関節炎（リウマチ性、感染性、自己免疫、慢性、悪性を含む）、血清反応陰性脊椎関節症（硬直性脊椎炎、リウマチ性脊椎炎、乾癬性関節炎、腱附着部炎症、ベーチェット病、マリー・シュトリュンペル関節炎、炎症性腸疾患に伴う関節炎およびライター病など）、全身性硬化症、変形性関節炎、原発性変形性関節症、および例えば先天性股関節異形成に続発する変形性関節症の両方、頸部および腰部の脊椎炎、ならびに腰および首の疼痛、ステイル病、反応性関節炎および未分化脊椎炎、敗血症性関節炎、ならびにポット病およびポンセ症候群を含む結核などの他の感染関連関節症および骨の障害、尿酸塩痛風を含む急性および慢性結晶誘導滑膜炎、ピロリン酸カルシウム沈着症、およびカルシウム・アパタイトに関連する腱、滑液包および滑膜の炎症、原発性および続発性シェーグレン症候群、全身性硬化症および限局型全身性強皮症、混合性結合組織病および未分化結合組織病、リウマチ性多発性筋痛を含む炎症性筋疾患、関節の分布を問わない特発性炎症性関節炎およびこれに伴う症候群を含む若年性関節炎、その他の関節疾患（例えば、椎間板変性または側頭下顎骨変性）、リウマチ熱およびその全身的な合併症、巨細胞動脈炎、高安動脈炎、多発性結節動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎およびウイルス感染に伴う血管炎を含む血管炎、過敏性反応、クリオグロブリン、異常たんぱく血症、腰痛、家族性地中海熱、マックル・ウェルズ症候群および家族性ハイパーニアン熱、菊池病、薬物誘導関節痛、腱炎（tendonitis）、多発性軟骨炎、および筋疾患、骨粗鬆症、骨粗鬆症様骨軟化症、骨減少症、骨形成不全症、骨化石症、骨線維症、骨壊死、骨のパジエット病、低リン酸血症、フェルティ症候群、ステイル病、人工関節インプラントのたるみ、筋肉または関節の捻挫または歪み、腱炎（tendinitis）、筋膜炎、上腕肩甲関節周囲炎、頸肩腕症候群、もしくは腱骨膜炎であってもよい、または含んでもよい。

【0088】

疾患、障害または状態は、皮膚または眼に関連する疾患または障害、例えば緑内障、高眼圧、白内障、網膜剥離、乾癬（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎、乾癬性紅皮症を含む）、掌蹠膿疱症、皮膚乾燥症（xeroderma）、湿疹性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、紫外線照射皮膚炎、接触性皮膚炎および脂漏性皮膚炎）、植物性皮膚炎、光線皮膚炎、皮膚好酸球増加症、慢性皮膚潰瘍、皮膚エリテマトーデス、接触性過敏／アレルギー性接触皮膚炎（ツタウルシ、ウルシ、またはオークに対する過敏性を含む）、ならびに好酸球性嚢胞性毛嚢炎（太藤病）、掻痒症、薬疹、じんましん（急性または慢性、アレルギー性または非アレルギー性）、にきび、紅斑症、疱疹性皮膚炎、硬皮症、白斑、扁平苔せん症、硬化萎縮性苔せん症、壊疽性膿皮症、皮膚肉腫、天疱瘡、眼天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スウィート症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑、感染性および非感染性蜂巣炎、脂肪織炎、皮膚リンパ腫、非メラノーマ皮膚がんおよびその他の形成異常病変、眼瞼炎、虹彩炎、前部および後部ブドウ膜炎、脈絡膜炎、網膜に影響を及ぼす自己免疫性、変性または炎症性障害、交感性眼炎を含む眼炎、サルコイドーシス、ウイルス性、真菌性および細菌性を含む乾燥性感染症、アレルギー性結膜炎、線維症増加、ケロイド、ケロイド形成術傷、手術後の瘢痕、水疱症表皮剥離、ドライアイ、眼炎症、アレルギー性結膜炎、春季カタル、春季角膜カタルおよび巨大乳頭結膜炎、眼の血管形成、角膜損傷および瘢痕、あらゆる形態の黄斑変性、黄斑浮腫、黄斑ジストロフィー、損傷の異常な治癒、強膜炎、上強膜炎、硬皮症、辺縁潰瘍性角膜炎、真菌性角膜炎、ヘルペス性角膜炎、侵襲性アスペルギルス症；円錐角膜、角膜上皮

形成異常、もしくは重度の眼球内炎症であってもよい、または含んでもよい。

【0089】

疾患、障害または状態は、胃腸管および腹部に関連する疾患または障害、例えばセリアック病（例えば、セリアックスプルー）、胆嚢炎、腸炎（感染性、虚血性、放射線、薬物誘導性、および好酸球性胃腸炎を含む）、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、アレルギー誘導性下痢、血清反応陰性関節症に関連する腸疾患、胃炎、自己免疫性萎縮性胃炎、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、大腸炎、Mooren潰瘍、過敏性腸症候群、壊死性腸炎、消化管虚血症、舌炎、歯肉炎、歯周炎、逆流（reflex）を含む食道炎、直腸炎、肝臓の線維症および硬変、膵臓炎、急性および慢性、膵臓線維症、膵臓硬化、膵石症、肝硬変、肝炎（鬱血性、自己免疫性、急性、劇症、慢性、薬物誘導性、アルコール誘発性、狼瘡性、脂肪肝型、および慢性ウイルス性）、脂肪肝、原発性胆管硬化、肝性ポルフィリン症、および胃腸に関連するアレルギー障害、痙攣性結腸、憩室炎、胃腸の出血、ベーチェット病、肝臓部分切除、急性肝臓壊死（例えば、毒素、ウイルス性肝炎、ショックまたは酸欠によって起こる壊死）、もしくは溶血性尿毒症候群であってもよい、または含んでもよい。

10

【0090】

疾患、障害または状態は、血液学的疾患または障害、例えば貧血、凝固、骨髓増殖性障害、出血性障害、白血球減少、好酸球性障害、白血病（例えば、骨髓性、リンパ腫、形質細胞異常増殖症、膵臓の障害、パンチ病、血友病、紫斑病（特発性血小板減少紫斑病を含む）、もしくはウイスコット-アルドリッチ症候群であってもよい、または含んでもよい。

20

【0091】

疾患、障害または状態は、代謝性疾患または障害、例えば肥満、アミロイド症、分枝鎖病のようなアミノおよび酸代謝の異常、アミノ酸過剰血症、アミノ酸過剰尿症、尿素代謝の異常、高アンモニア血、ムコ多糖症、例えばマロトー-ラミー症候群、グリコーゲン蓄積症や脂質蓄積症のような蓄積症、コリ病のようなⅠ型糖原病、腸管炭水化物吸収不良病のような吸収不良病、マルターゼ、ラクターゼ、スクラーゼ不足のようなオリゴ糖欠乏、果糖代謝障害、ガラクトース代謝障害、ガラクトース血症、糖尿病のような糖質利用異常、低血糖症、ビルビン酸代謝異常、脂肪欠乏血症、低リポたんぱく血症、脂質異常症、高リポたんぱく血症、カルニチンまたはカルニチンアシル基転移酵素欠損症、ポルフィリン代謝、ポルフィリンの異常、プリン代謝異常、リソソーム病、ガングリオシドーシス、スフィンゴリピドーシス、スルファチド脂質症、大脳白質萎縮症、もしくはレッシュ-ナイハン症候群などの神経および神経系の代謝性疾患であってもよい、または含んでもよい。

30

【0092】

疾患、障害または状態は、小脳機能障害または脳代謝の異常、例えば認知症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、ピック病、中毒性脳症、炎症性神経障害、ギランバレー症候群のような脱髄性ニューロパシー；メニエール病および神経根障害、ある種のホルモンを分泌する内分泌腺の機能亢進もしくは機能低下に由来する任意の障害およびそれらの任意の組合せなどの、ホルモン欠乏と関連する原発性および続発性代謝障害、シップル症候群、脳下垂体の機能障害および他の内分泌腺、例えば、甲状腺、副腎、卵巣および睾丸に及ぼすその影響、末端肥大症、甲状腺機能の亢進および低下症、甲状腺腫、甲状腺機能正常症候群、甲状腺炎、および甲状腺がん、副腎ステロイドホルモンの生成過剰または生成不足、副腎性器症候群、クッシング症候群、副腎皮質のアジソン病、アジソン悪性貧血症、原発性および続発性アルドステロン病、尿崩症、真性糖尿病、カルチノイド症候群、副甲状腺の機能障害、膵島細胞機能障害、糖尿病によって生じる異常、エストロゲン欠乏、抵抗性卵巣症候群のような女性の内分泌系異常；筋力低下、筋緊張症、デュシェンヌ型およびその他の筋ジストロフィー、シュタイナー型筋緊張性ジストロフィー、筋肉の異化代謝の異常のようなミトコンドリア筋疾患、炭水化物および脂質蓄積性筋疾患、糖原病、ミオグロビン尿症、悪性高熱、リウマチ性多発筋痛、皮膚筋炎、多発性筋炎、原発性心筋疾患、心筋症；外胚葉の障害、神経線維腫瘍、硬皮症および多発性動

40

50

脈炎、ルイスーパール症候群、フォンヒッペルーリンドウ病、スタージーウェーバー症候群、結筋硬化症、アミロイド症、ポルフィリン症；男女の性機能障害；脳下垂体からの抗利尿ホルモンの異常分泌に起因する混乱状態および発作、リドル症候群、バーター症候群、ファンコニⅡ型症候群、もしくは腎臓電解質消耗であってもよい、または含んでもよい。

【0093】

疾患、障害または状態は、移植拒絶反応に関連する状態、例えば固形臓器移植、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺および角膜の移植後の急性および慢性同種移植拒絶反応、慢性移植片対宿主病、皮膚移植片拒絶反応、ならびに骨髄移植拒絶反応、もしくは免疫抑制であってもよい、または含んでもよい。

【0094】

疾患、障害または状態は、泌尿生殖器に関する状態、例えば腎炎（間質性、急性間質性（アレルギー性）、および糸球体腎炎）、ネフローゼ症候群、急性および慢性（間質性）膀胱炎を含む膀胱炎、ならびにハンナー潰瘍、急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎、卵管炎、外陰部炎症、陰門腫カンジダ症、ペロニー病および勃起機能障害、腎臓病、腎臓線維症、腎盂腎炎、続発性萎縮腎、ステロイド依存性および抗ステロイド性ネフローゼ、もしくはグッドパスチャー症候群であってもよい、または含んでもよい。

【0095】

疾患、障害または状態は、CNSに関連する疾患または障害、例えば神経変性疾患、アルツハイマー病、ならびにCJDおよびnvCJDを含む他の認知障害、アミロイド症、ならびに他の脱髄症候群、脳アテローム性動脈硬化および血管炎、側頭動脈炎、重症筋無力症、術後内臓痛、頭痛、片頭痛、神経痛（三叉神経痛を含む）、非定形顔面痛、関節および骨の疼痛を含む急性および慢性疼痛（中枢性であるか末梢性であるかに関わらず、急性、間欠性または持続性）、がんおよび腫瘍浸潤に起因する疼痛、糖尿病性、ヘルペス後遺性およびHIV関連神経障害を含む神経障害痛症候群、神経サルコイドーシス、脳損傷、脳血管疾患に対する、およびそれらの帰結、パーキンソン病、大脳皮質基底変性症、運動ニューロン疾患、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、多発性硬化症、外傷性脳損傷、脳卒中、脳卒中後、外傷性脳損傷後、および脳小血管疾患、認知症、血管性認知症、レヴィー小体認知症、1～17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ピック病を含む前頭側頭型認知症、進行性核上痙攣、大脳皮質基底変性症、ハンチントン病、視床変性、HIV認知症、認知症を伴う統合失調症を含む認知症、およびコルサコフ精神病も、定義の意味の範囲内でCNS障害と考えられる、悪性、感染性または自己免疫プロセスの中枢および末梢神経系合併症、痛覚、脳梗塞、発作、脳虚血、頭部損傷、脊髄損傷、骨髄障害性筋萎縮、シャイードレーガー症候群、ライ症候群、進行性多病巣性白質脳症、正常圧脳水腫、硬化性汎脳炎、前頭葉性認知症、急性灰白髄炎（灰白髄炎）、灰白髄炎性神経症、ウイルス性脳炎、アレルギー性脳脊髄炎、てんかん性脳症、クロイツフェルトーヤコブ病、クールー病、牛海綿状脳症（狂牛病）、スクレイピー、てんかん、脳アミロイド血管症、鬱病、躁病、躁鬱病、遺伝性小脳性運動失調症、末梢神経障害、那須ーハコラ症候群、もしくはマシャドージョゼフ病であってもよい、または含んでもよい。

【0096】

疾患、障害または状態は、炎症性もしくは免疫学的疾患または障害、例えば一般的炎症（眼、鼻、肺および胃腸管の）、肥満細胞症／肥満細胞障害（皮膚、全身性、肥満細胞活性化症候群および小児肥満細胞疾患）、乳腺炎（乳腺）、膣炎、血管炎（例えば、壊死性、皮膚性、および過敏性血管炎）、ウェゲナー肉芽腫、筋炎（多発性筋炎、皮膚筋炎を含む）、好塩基球性白血病および好塩基性白血球増加症を含む好塩基球関連疾患、ならびにチャーグーストラウス症候群、好酸球性肉芽腫などの好酸球関連疾患、エリテマトーデス（例えば、全身性エリテマトーデス、亜急性皮膚エリテマトーデス、および円板状エリテマトーデス）、慢性甲状腺炎、橋本甲状腺炎、グレーブス病、Ⅰ型糖尿病、真性糖尿病に起因する合併症、他の免疫障害、好酸球増加筋膜炎、高IgE症候群、アジソン病、抗リン脂質症候群、免疫不全病、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ハンセン病、セザリー

10

20

30

40

50

症候群、腫瘍随伴性症候群、および多発性筋炎、滑液包炎、エバンス症候群、ロイコトリエン B 4 媒介性疾患、特発性上皮小体機能低下症、ネフローゼ症候群、ループス、もしくは免疫抑制から選択される他の自己免疫障害、発熱、筋炎、神経疾患であってもよい、または含んでもよい。

【0097】

疾患、障害または状態は、心血管疾患または障害、例えば鬱血性心不全、心筋梗塞、虚血性心疾患、あらゆる種類の心房性および心室性不整脈、高血圧、脳外傷、血管閉塞症、脳卒中、脳血管障害、アテローム性動脈硬化、冠状血管および末梢血管循環に影響を及ぼす再狭窄、心膜炎、心筋症、心筋サルコイド、心内膜炎、弁膜炎を含む炎症性および自己免疫性心筋症、ならびに感染性（例えば、梅毒性）を含む大動脈炎、高血圧性血管疾患、末梢血管疾患、ならびにアテローム性動脈硬化、血管炎、静脈炎を含む近位および末梢静脈の障害、ならびに深部静脈血栓を含む血栓症、ならびに静脈瘤、大動脈瘤の合併症、結節性動脈周囲炎、心臓線維症、心筋梗塞後の特発性心筋症、もしくは血管形成であってもよい、または含んでもよい。

10

【0098】

疾患、障害または状態は、腫瘍学的疾患または障害、例えば一般的ながん（前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、腹部、胃（および任意の他の消化器系がん）、肝臓、膵臓、腹膜、内分泌腺（副腎、副甲状腺、下垂体、睾丸、卵巣、胸腺、甲状腺）、眼、頭部、首、神経系（中枢および末梢）、リンパ系、血液、骨盤、皮膚、骨、軟組織、脾臓、胸部、尿生殖器および脳腫瘍）、乳がん、泌尿生殖器がん、肺がん、胃腸がん、類表皮がん、黒色腫、卵巣がん、膵臓がん、神経芽細胞腫、骨髄に影響を及ぼす悪性腫瘍（白血病を含む）、ならびにホジキンおよび非ホジキンリンパ腫などのリンパ球増殖系、B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、転移性疾患および腫瘍再発、ならびに腫瘍随伴性症候群および高ガンマグロブリン血症、リンパ球増殖疾患、障害および／または状態、パラプロテイン血症、紫斑病（特発性血小板減少性紫斑病を含む）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ゴーシェ病、組織球増殖病、網膜芽腫および任意の他の増殖過剰疾患、肉腫、悪液質、腫瘍成長、腫瘍浸潤、転移、AIDS 関連リンパ腫、悪性免疫増殖疾患、多発性骨髄腫および悪性形質細胞腫、リンパ性白血病、急性または慢性骨髄性白血病、急性または慢性リンパ球性白血病、単球性白血病、特定の細胞腫の他の白血病、不特定の細胞腫の白血病、リンパ系、造血細胞および関連組織の他の不特定の悪性腫瘍、例えば、びまん性大細胞型リンパ腫、T細胞リンパ腫もしくは皮膚T細胞リンパ腫）であってもよい、または含んでもよい。骨髄がんは、例えば急性または慢性骨髄性白血病または角膜白血病を含む。

20

30

【0099】

疾患、障害または状態は、他の疾患または障害、例えば疼痛、片頭痛、睡眠障害、発熱、敗血症、特発性血小板減少性紫斑病、術後癒着、顔面紅潮、心臓、脳、手足末梢における虚血性／再灌流損傷、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、血栓症、内毒素ショック、敗血症ショック、発熱を含む温度調節、レイノー病、壊疽、抗凝血治療を要する疾患、鬱血性心不全、粘液分泌障害、肺低血圧症、月経困難症および早期分娩を伴うプロスタノイド誘導性平滑筋収縮、早産、再灌流損傷、火傷、熱傷、出血または外傷性ショック、月経痛、月経痙攣、月経困難症、歯周病、リケッチア感染疾患、原虫症、生殖疾患、歯痛、抜歯後の疼痛、带状疱疹、単純ヘルペス、後腹膜線維症、もしくは種々の放射線損傷であってもよい、または含んでもよい。

40

【0100】

ある特定の実施形態では、疾患は、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性障害、および眼の障害からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、疾患は、掻痒、湿疹、喘息、鼻炎、ドライアイ、眼の炎症、アレルギー性結膜炎、春季カタル、春季角膜カタル、巨大乳頭結膜炎、真菌性角膜炎およびブドウ膜炎からなる群から選択される。

【0101】

方法は、上述のキナーゼのいずれかなど、対象における1種または複数種のキナーゼの

50

活性をモジュレートすることを含んでもよい。方法は、キナーゼを阻害することを含んでもよい。方法は、キナーゼを活性化する、例えば、キナーゼの活性を刺激するまたは増強することを含んでもよい。方法は、単一のキナーゼをモジュレートすること、または特定のキナーゼを他のキナーゼより優先的にモジュレートすることを含んでもよい。方法は、複数のキナーゼをモジュレートすること、または2つのさらに特定のキナーゼを他のキナーゼより優先的にモジュレートすることを含んでもよい。

【0102】

方法は、本発明の化合物を提供することを含んでもよい。方法は、複数の本発明の化合物を提供することを含んでもよい。

【0103】

方法は、キナーゼを含有する細胞を、本発明の1種または複数種の化合物と接触させることを含んでもよい。例えば、かつ限定することなく、細胞と化合物を接触させるステップは、例えば上述のもののいずれかなどの製剤中の化合物に細胞を曝露すること；化合物を細胞中に送達すること；化合物を対象に提供し、対象の細胞を化合物に曝露させることを含んでもよい。接触させるステップは、*in vivo*で実施されても*in vitro*で実施されてもよい。*in vitro*での接触は、対象から単離された細胞または組織の曝露を含んでもよい。方法は、細胞を本発明の単一の化合物と接触させることを含んでもよい。方法は、細胞を本発明の複数の化合物と接触させることを含んでもよい。

【0104】

方法は、対象への組成物の投与を含んでもよい。組成物は、任意の好適な投与経路によって提供されてもよい。例えば、かつ限定することなく、組成物は、頬側、注射、皮膚、経腸、動脈内、静脈内、鼻腔内、例えば吸入、眼内、経口、非経口、肺、直腸、皮下、全身、局所、例えば皮膚もしくは眼に対して、経皮、または埋込型医療デバイス（例えば、ステントもしくは薬物溶出性ステント、またはバルーンと同等のもの）とともに、もしくはそれらの上に投与されてもよい。

【0105】

方法は、本発明の組成物を使用して、対象における疾患、障害または状態を診断することを含んでもよい。例えば、放射性標識形態の化合物を陽電子放出断層撮影（PET）におけるトレーサーとして使用して、異常なキナーゼ活性の解剖学的位置を特定することができる。PETは本技術分野で公知であり、例えばWadsak Wolfgang, Mitterhauser Markus (2010), 「Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT」, European Journal of Radiology, 73 (3):461-469. doi:10.1016/j.ejrad.2009.12.022; Bailey, D.L; D.W. Townsend; P.E.Valk; M.N. Maisey (2005), Positron Emission Tomography: Basic Sciences. Secaucus, NJ: Springer-Verlag, ISBN 1-85233-798-2; および Carlson, Neil (January 22, 2012). Physiology of Behavior. Methods and Strategies of Research, 11th edition, Pearson, p. 151, ISBN 0205239390に記載され、これらのそれぞれの内容は参照によって本明細書に組み込まれる。本発明は、本発明の1種または複数種の組成物を、診断目的と治療目的の両方で投与することを含んでもよい。

【実施例】

【0106】

（実施例1）

以下の方法を、本明細書に記載される化合物の合成に使用した。

【0107】

フラッシュクロマトグラフィー：SNAPシリカカートリッジ、および溶出液として酢酸エチル／シクロヘキサン／メタノールまたはジクロロメタン／メタノール勾配を使用し、Biotage Isolera（登録商標）システムでフラッシュクロマトグラフィーを実施する。

【0108】

マイクロ波条件：マイクロ波条件下での反応は、Biotage initiator

10

20

30

40

50

(登録商標) マイクロ波システムで実施する。

【0109】

SEMIprep 逆相クロマトグラフィー：以下の器具を SEMIprep 逆相クロマトグラフィーに使用した：2x Varian PrepStar SD-1、1x Dionex P580 Pump 1 Channel (MakeUP I)、1x Dionex AXP-MS (MakeUP II)、1x Dionex MSQ、1x Dionex UVD 340V-Prep Flow Cell、および Gilson 215 Liquid Handler。SunFire Prep C18 OBD 5 μ m、19×50mm カラムを使用した。

【0110】

典型的な実験では、カラム流量は 30 mL / 分、溶媒 A は 0.3 % 酢酸を含有するメタノール、溶媒 B は 0.3 % 酢酸を含有する水であった。典型的な時間、ならびに溶媒および溶媒 B の相対的な体積は、以下の通りであった：

【表 4】

時間 (分)	溶媒 A	溶媒 B
0.0	30.00	70.00
10.0	100.00	0.00
14.0	100.00	0.00
14.4	30.00	70.00
16.4	30.00	70.00

UV 254 nm における質量分析検出器 (API-ES、ポジティブ) を検出に使用した。

(実施例 2)

【0111】

実施例で使用される用語および略語を表 1 に示す。

【表 1】

表 1.

Pd dppf - [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II), ジクロロメタンとの錯体 CAS 95464-05-4	
DCM - ジクロロメタン	
THF - テトラヒドロフラン	
MeOH - メタノール	
セライト - 珪藻土、celite (R) CAS 61790-53-2	10
ジボロラン - 4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-[2,2']ビ[[1,3,2]ジオキサボロラン] CAS 73183-34-3	
ピナコールボラン - 4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン CAS 25015-63-8	
o.n. - 一晚	
r.t. - 室温	
eq. - 当量	
ジオキサン - 1,4-ジオキサン	
ブライン - NaCl の飽和水溶液	20
h - 時間	
TFA - トリフルオロ酢酸	
catacxiium - cataCXium® A、ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン、CAS 321921-71-5	
LiHMDS - リチウムビス(トリメチルシリル)アミド CAS 4039-32-1	
Pd(PPh ₃) ₄ - パラジウム-テトラキス(トリフェニルホスフィン) CAS 14221-01-3	
PYBOP - (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート CAS 128625-52-5	
DIPEA - N,N-ジイソプロピルエチルアミン CAS 7087-68-5	30
DMF - N,N-ジメチルホルムアミド CAS 68-12-2	
DBAD - ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート CAS 870-50-8	
PPh ₃ - トリフェニルホスフィン CAS 603-35-0	
HOBT - 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 CAS 123333-53-9	
EDCI - N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 CAS 25952-53-8	
T3P - T3P®2,4,6-トリプロピル 1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド CAS 68957-94-8	40

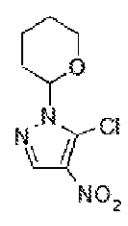
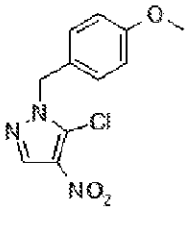
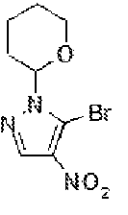
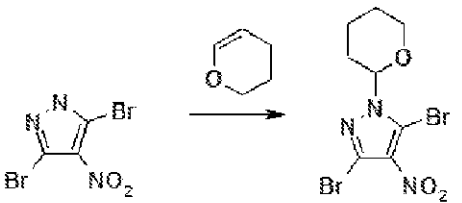
(実施例 3)

【0112】

本明細書に記載される合成スキームで試薬として使用された特定の分子の合成方法は、当技術分野で公知であり、表 2 に示される参考文献に記載される。

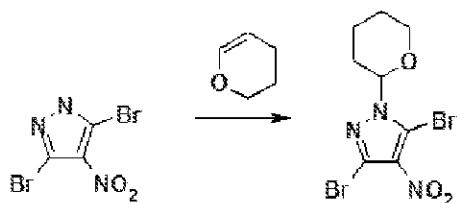
【表 2】

表 2.

化合物	参考文献
	WO2013/164323A1
	US2014/088117A1
	WO2013/164323A1 (1,1,1,2,2,2-ヘキサクロロエタンの代わりに1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラクロロエタンを使用してアナログを合成した)
	J. P. H. Juffermans and Clarisse L. Habraken, The Journal of Organic Chemistry 1986, 51, 24, 4656-4660, Nov. 1, 1986

(実施例 4)

【化 2 2】

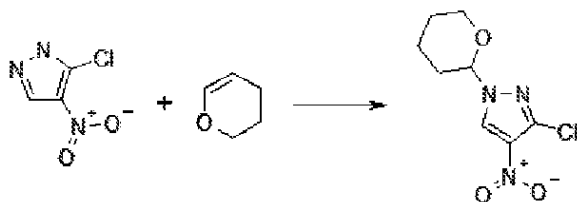


【0113】

中間体 1. 1 当量の 3, 5-ジブromo-4-ニトロピラゾールをジクロロメタンに懸濁し、完全に溶解するまで THF を添加した。次に、1. 3 当量のジヒドロピランおよび触媒量のトルオールスルホン酸一水和物を添加した。混合物を一晩攪拌し、DCM で希釈して、飽和 NaHCO₃ 水溶液および水で洗浄した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で蒸発させ、所望の生成物を白色固形物として得た。生成物をさらに精製することなく使用した。J. P. H. Juffermans and Clarisse L. Habraken, The Journal of Organic Chemistry 1986, 51, 24, 4656-4660, Nov. 1, 1986 を参照されたい。

(実施例 5)

【化 2 3】



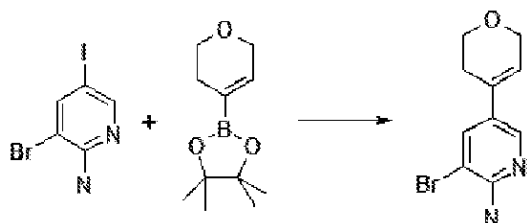
【0114】

中間体 2、3-クロロ-4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール。5-クロロ-4-ニトロ-1H-ピラゾールを DCM に溶解し、0℃に冷却した。1.2 当量の 3,4-ジヒドロ-2H-ピランおよび 0.1 当量のトルオールスルホン酸をゆっくり添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液および水で抽出した。水層を DCM で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

10

(実施例 6)

【化 2 4】



20

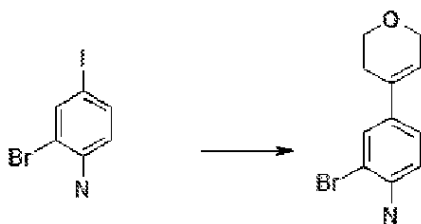
【0115】

中間体 3、3-ブロモ-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン。3-ブロモ-5-ヨードピリジン-2-アミンをジオキサンおよび水に溶解する。1 当量の 2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランおよび 3 当量の Na₂CO₃ を添加した。混合物を N₂ で脱気した後、0.05 当量の Pd(PPh₃)₄ を添加した。混合物を再び脱気し、80℃で一晩攪拌した。さらに 0.02 当量の Pd(PPh₃)₄ を添加し、混合物を 80℃で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトで濾過した。固形物を MeOH および水で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、水で希釈して DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して蒸発した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

30

(実施例 7)

【化 2 5】



40

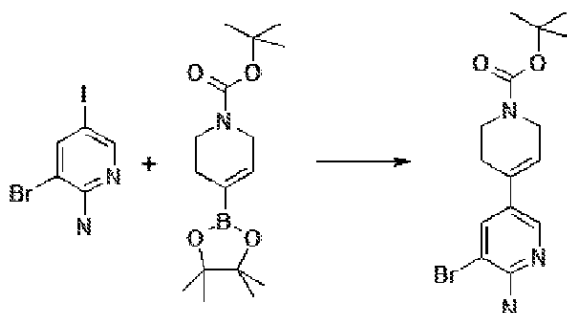
【0116】

中間体 4、2-ブロモ-4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アニリン。2-ブロモ-4-ヨードアニリンを出発材料として使用し、中間体 3 に記載のように合成した。

(実施例 8)

50

【化 2 6】



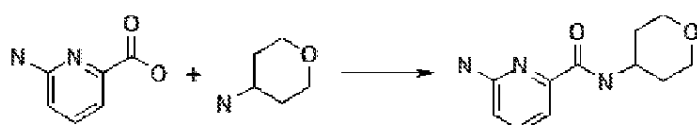
10

【0117】

中間体 5、tert-ブチル 6-アミノ-5-ブロモ-5', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-ジピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート。tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを出発材料として使用し、中間体 3 に記載のように合成した。

(実施例 9)

【化 2 7】



20

【0118】

中間体 6、6-アミノピリジン-2-カルボン酸（テトラヒドロピラン-4-イル）-アミド。1 当量の 6-アミノピリジン-2-カルボン酸およびテトラヒドロピラン-4-イルアミンを乾燥 DMF に溶解した。1.05 当量の PYBOP および 2.1 当量の DIPEA を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および水で洗浄した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

30

(実施例 10)

【化 2 8】



【0119】

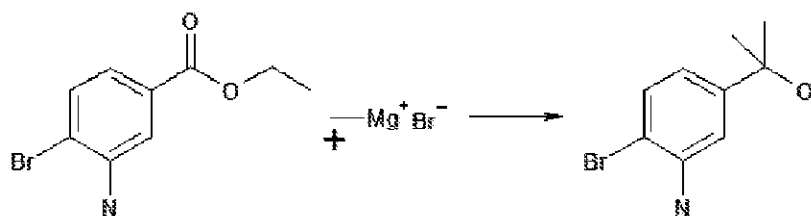
中間体 7、6-アミノピリジン-2-カルボン酸（テトラヒドロピラン-4-イル）-アミドを 3/1 のクロロホルム/DCM に溶解した。混合物を 0 °C に冷却した。1.3 当量の臭素を滴下添加し、混合物を室温で 3 日間攪拌した。混合物を Na₂S₂O₃ の 5% w/v 水溶液でクエンチし、NaOH 水溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

40

(実施例 11)

50

【化 29】

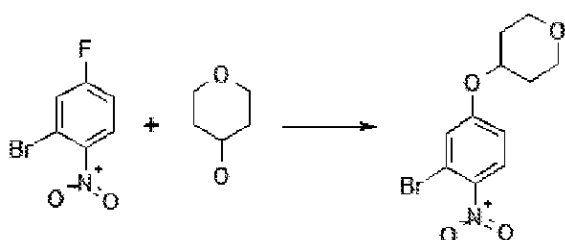


【0120】

中間体 8、2-(3-アミノ-4-ブロモフェニル)プロパン-2-オール。エチル 3-アミノ-4-ブロモベンゾエートを乾燥 THF に溶解し、0℃に冷却した。THF/トルエン(1/3)中 1.4 M 臭化メチルマグネシウム 6 当量を添加し、混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液を添加することによって反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

(実施例 12)

【化 30】



【0121】

中間体 9、4-(3-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン。テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを乾燥 DMF に溶解し、0℃に冷却した。油中 60% NaH 分散液 1.8 当量を添加し、次いで 2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼンを滴下添加した。混合物を 45 分間加熱還流し、室温に冷却し、水を添加することによってクエンチした。濾過によって沈殿物を収集した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄して Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。合わせた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

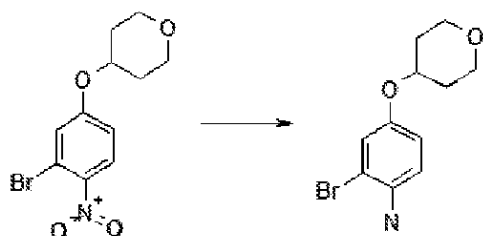
(実施例 13)

【0122】

鉄還元の一般的手順：アリールニトロ化合物を 4/1 のエタノール/水に溶解し、10 当量の鉄および 10 当量の NH₄Cl、および数滴の 2 M HCl を添加する。混合物を 50℃で 1 時間加熱する。混合物をセライトで濾過し、固形物を MeOH および水で洗浄する。濾液を濃縮し、15% w/v の NaOH で塩基性化する。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮する。生成物をさらに精製することなく使用する。

(実施例 14)

【化 31】



10

20

30

40

50

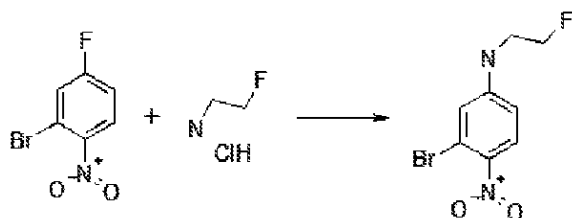
【0123】

中間体10、4-(3-ブロモ-4-アミノフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(鉄還元反応の代表例)。4-(3-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを4/1のエタノール/水に溶解し、10当量の鉄および10当量の NH_4Cl 、および数滴の2M HCl を添加した。混合物を50℃で1時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、固形物を MeOH および水で洗浄した。濾液を濃縮し、15% w/vの NaOH で塩基性化した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。生成物をさらに精製することなく使用した。

(実施例15)

【化32】

10



【0124】

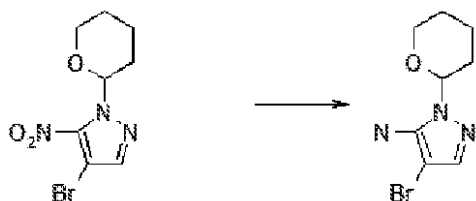
中間体11、3-ブロモ-N-(2-フルオロエチル)-4-ニトロアニリン。2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼンおよび1.5当量の2-フルオロエタン-1-アミン塩酸塩を乾燥DMFに溶解し、次いで2当量の K_2CO_3 を添加した。混合物を120℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

20

(実施例16)

【化33】

30



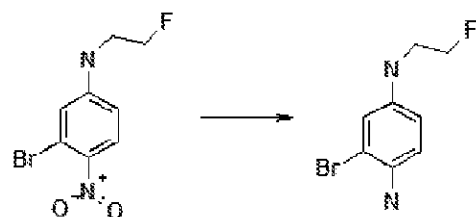
【0125】

中間体12、4-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン。4-ブロモ-5-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾールを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

(実施例17)

【化34】

40



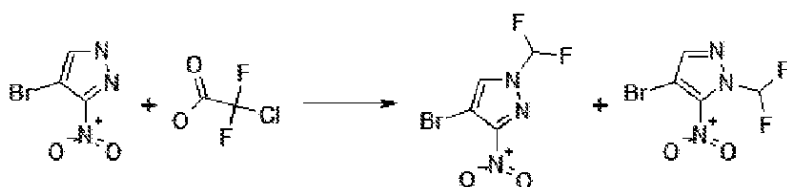
【0126】

中間体13、3-ブロモ-N1-(2-フルオロエチル)ベンゼン-1,4-ジアミン。3-ブロモ-N-(2-フルオロエチル)-4-ニトロアニリンを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

50

(実施例 18)

【化 3 5】

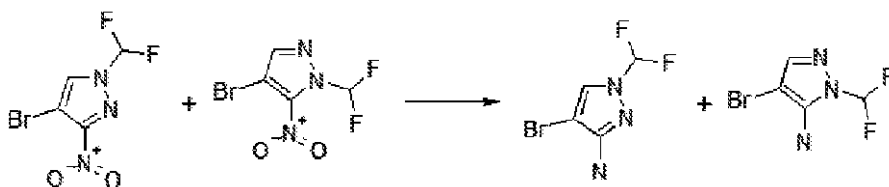


【0127】

中間体 14、4-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾールおよび4-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1H-ピラゾール。4-ブromo-3-ニトロ-1H-ピラゾールをDMFおよび水(4/1 v/v)に溶解した。6当量の K_2CO_3 および1.2当量の2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸を添加した。混合物を120℃で一晩撹拌した。さらに1.2当量の2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸を添加し、混合物を120℃で3日間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を、1MのNaOH水溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。異性体を混合物として次のステップに使用した。

(実施例 19)

【化 3 6】

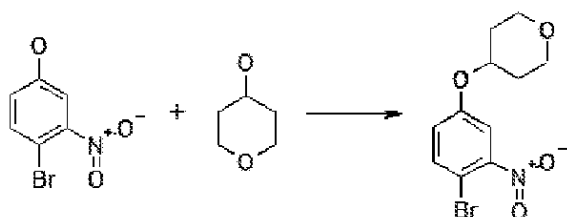


【0128】

中間体 15、4-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミンおよび4-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン。4-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-3-ニトロ-1H-ピラゾールおよび4-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-5-ニトロ-1H-ピラゾールの混合物を出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。材料を異性体混合物として使用した。

(実施例 20)

【化 3 7】



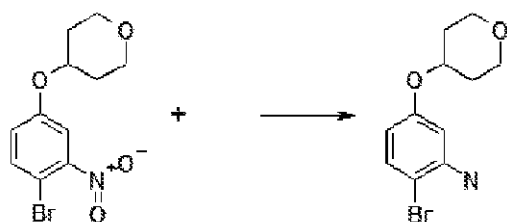
【0129】

中間体 16、4-(4-ブromo-3-ニトロフェキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン。1当量のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(retrahydro-2H-pyran-4-ol)、4-ブromo-3-ニトロフェノールおよび2.6当量の PPh_3 を乾燥THFに溶解した。混合物を0℃に冷却し、乾燥THFに溶解したDBAD 2.3当量をゆっくり添加した。混合物を室温に加温して一晩撹拌した。さらに0.3当量のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール、0.3当量の PPh_3 、およびDBADを添加し、混合物を室温で4時間撹拌した。TFA(20% v/v)を添加し、混合物を水と酢酸エチルに分配した

。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

(実施例 21)

【化 38】



10

【0130】

中間体 17、2-ブromo-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) アニリン。4-(4-ブromo-3-ニトロフェノキシ) テトラヒドロ-2H-ピランを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

(実施例 22)

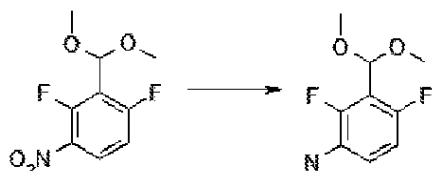
【0131】

$\text{H}_2 / \text{Pd} / \text{C}$ を使用した還元の一般的プロトコール：芳香族ニトロ化合物をエタノールに溶解する。0.05 当量の 10% w/w Pd 炭を添加し、混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌する。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。生成物をさらに精製することなく使用する。

20

(実施例 23)

【化 39】



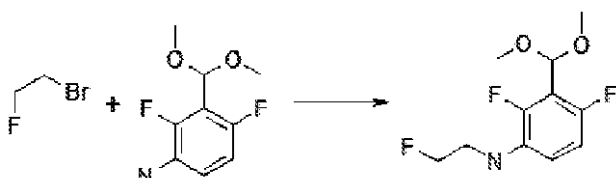
【0132】

中間体 18、3-(ジメトキシメチル)-2,4-ジフルオロアニリン ($\text{H}_2 / \text{Pd} / \text{C}$ 還元反応の代表例)。2-(ジメトキシメチル)-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンをエタノールに溶解し、0.05 当量の Pd / C (10% w/w) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。混合物をさらに精製することなく使用した。

30

(実施例 24)

【化 40】



40

【0133】

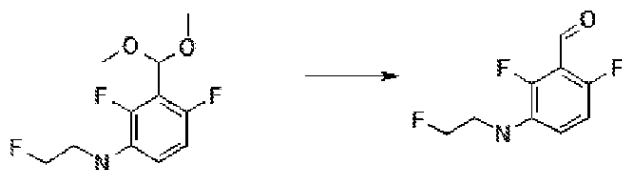
中間体 19、3-(ジメトキシメチル)-2,4-ジフルオロ-N-(2-フルオロエチル)アニリン。3-(ジメトキシメチル)-2,4-ジフルオロアニリン、1.2 当量の 1-ブromo-2-フルオロエタン、2 当量の Cs_2CO_3 、および 1.5 当量の DIPEA を乾燥 DMF に溶解した。混合物を、マイクロ波条件下で 140°C で 30 分間、次いで 160°C で 30 分間加熱し、次に 1 当量の 1-ブromo-2-フルオロエタンを添加した後、再び 160°C で 30 分間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブライン

50

で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

(実施例 25)

【化 4 1】



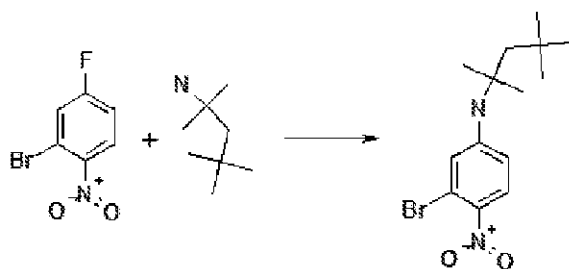
10

【0134】

中間体 20、2,6-ジフルオロ-3-((2-フルオロエチル)アミノ)ベンズアルデヒド。3-(ジメトキシメチル)-2,4-ジフルオロ-N-(2-フルオロエチル)アニリンをTHFに溶解し、10% v/vの6M HClを添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物を6MのNaOH水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

(実施例 26)

【化 4 2】



20

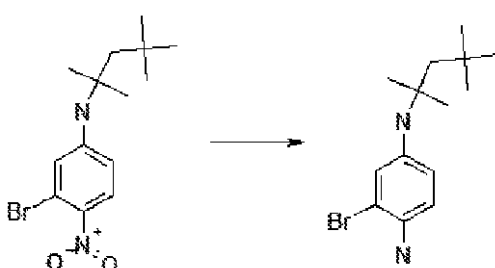
【0135】

中間体 21、3-ブromo-4-ニトロ-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)アニリン。1.5当量の2-ブromo-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン、2,4,4-トリメチルペンタン-2-アミン、および2当量の K_2CO_3 をDMFに溶解する。混合物を120℃で一晩加熱する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮する。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。

30

(実施例 27)

【化 4 3】



40

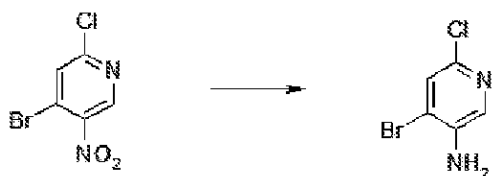
【0136】

中間体 22、3-ブromo-N1-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン。3-ブromo-4-ニトロ-N-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル)アニリンを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

(実施例 28)

50

【化 4 4】



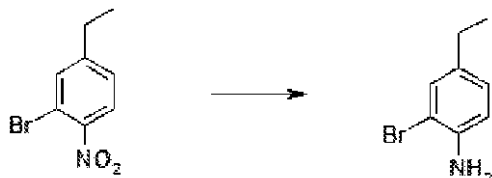
【 0 1 3 7】

中間体 2 3、4-ブロモ-6-クロロピリジン-3-アミン。4-ブロモ-2-クロロ-5-ニトロピリジンを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

10

(実施例 2 9)

【化 4 5】



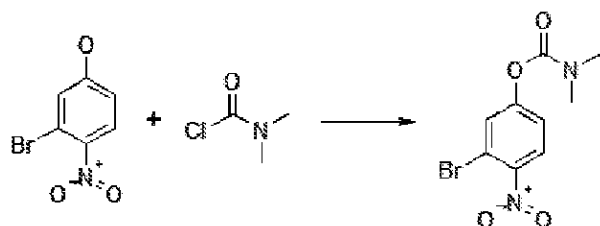
【 0 1 3 8】

中間体 2 4、2-ブロモ-4-エチル-6-フルオロアニリン 1-ブロモ-5-エチル-3-フルオロ-2-ニトロベンゼン。1-ブロモ-5-エチル-3-フルオロ-2-ニトロベンゼンを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

20

(実施例 3 0)

【化 4 6】



30

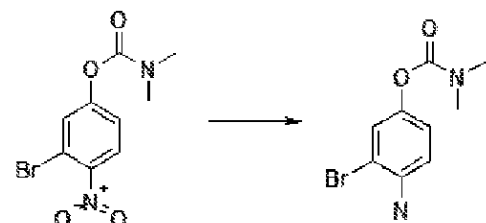
【 0 1 3 9】

中間体 2 5、3-ブロモ-4-ニトロフェニルジメチルカルバメート。3-ブロモ-4-ニトロフェノールを乾燥アセトニトリルに溶解した。1.5 当量の固形 K_2CO_3 および 1.2 当量のジメチルカルバミン酸クロリドを添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後 $100^\circ C$ で 2 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

40

(実施例 3 1)

【化 4 7】



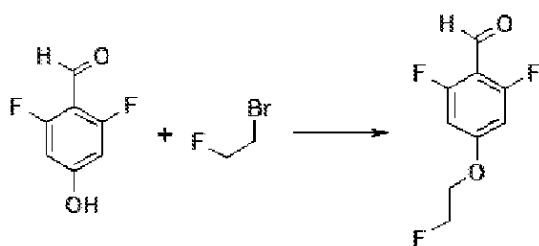
【 0 1 4 0】

50

中間体 26、4-アミノ-3-ブロモフェニルジメチルカルバメート。3-ブロモ-4-ニトロフェニルジメチルカルバメートを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコルに従って表題化合物を合成した。

(実施例 32)

【化 48】



10

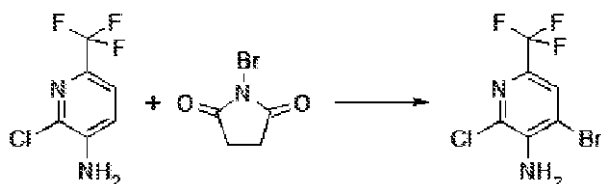
【0141】

中間体 27、2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)ベンズアルデヒド。2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、1.1当量の1-ブロモ-2-フルオロエタンおよび1.5当量の K_2CO_3 を乾燥DMFに溶解した。反応物を、マイクロ波条件下で140℃で5分間加熱した。さらに0.5当量の1-ブロモ-2-フルオロエタンを添加した後、加熱を繰り返した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を2M HClおよび水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

20

(実施例 33)

【化 49】



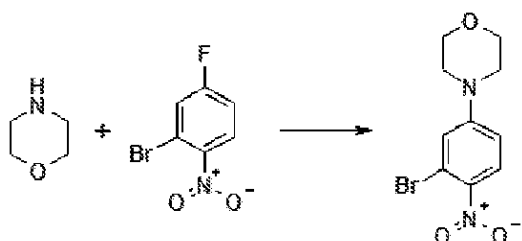
30

【0142】

中間体 28、4-ブロモ-2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミン。2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミンをMeCNに溶解し、1当量のNBSを添加した。混合物を80℃まで2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートした。粗反応混合物を勾配フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

(実施例 34)

【化 50】



40

【0143】

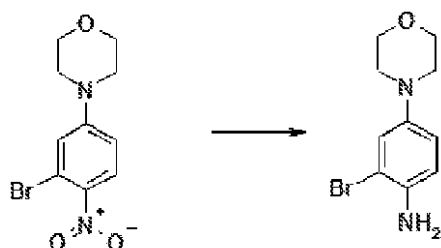
中間体 29、4-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-モルホリン。2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼンをDMFに溶解し、1.3当量のモルホリンおよび2当量の K_2CO_3 を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルおよびDCMで抽出した。合わせた有機物を乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した

50

。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

(実施例 35)

【化 5 1】



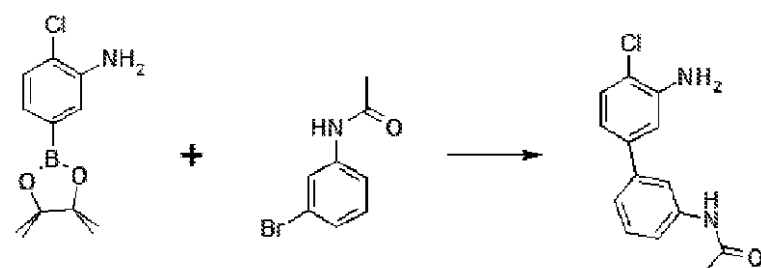
10

【0144】

中間体 30、4-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-モルホリン。4-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-モルホリンを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

(実施例 36)

【化 5 2】



20

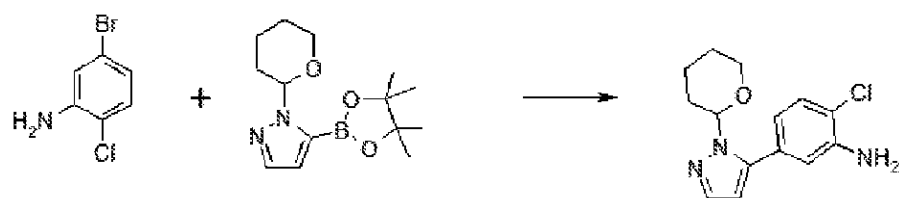
【0145】

中間体 31、N-(3'-アミノ-4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセトアミド。2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンおよび1当量のN-(3-ブロモフェニル)アセトアミドをジオキサンに溶解し、0.1当量のPd dppfおよび水中2M Na₂CO₃ 4当量を添加した。混合物を、マイクロ波条件下で135℃で10分間加熱した。混合物をセライトで濾過し、MeOHおよび水で洗浄し、減圧下で濃縮した。混合物をDCMに再溶解し、水で洗浄してNa₂SO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗材料を勾配フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

30

(実施例 37)

【化 5 3】



40

【0146】

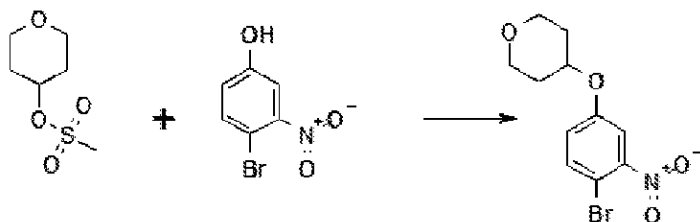
中間体 32、2-クロロ-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アニリン。1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび1当量の5-ブロモ-2-クロロアニリンをジオキサンに溶解し、0.1当量のPd dppfおよび水中2M Na₂CO₃ 4当量を添加した。混合物を、マイクロ波条件下で135℃で10分間加熱した。混合物をセライトで濾過し、MeOHおよび水で洗浄し、減圧下で濃縮した。混合物をDCMに再溶解し、水で洗浄して

50

Na₂SO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗材料を勾配フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

(実施例 38)

【化 5 4】



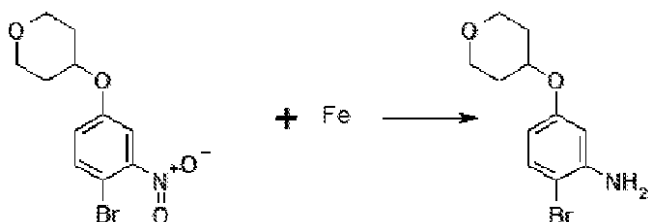
10

【0147】

中間体 33、4-(4-ブromo-3-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン。テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホネートおよび1当量の4-ブromo-3-ニトロフェノールを乾燥DMFに溶解した。1.5当量のK₂CO₃を添加した。混合物を、マイクロ波で刺激しながら150℃で30分間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、2M HCl、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗混合物を勾配フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

(実施例 39)

【化 5 5】



20

【0148】

中間体 34、2-ブromo-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)アニリン。4-(4-ブromo-3-ニトロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを出発材料として使用し、鉄還元の一般的プロトコールに従って表題化合物を合成した。

(実施例 40)

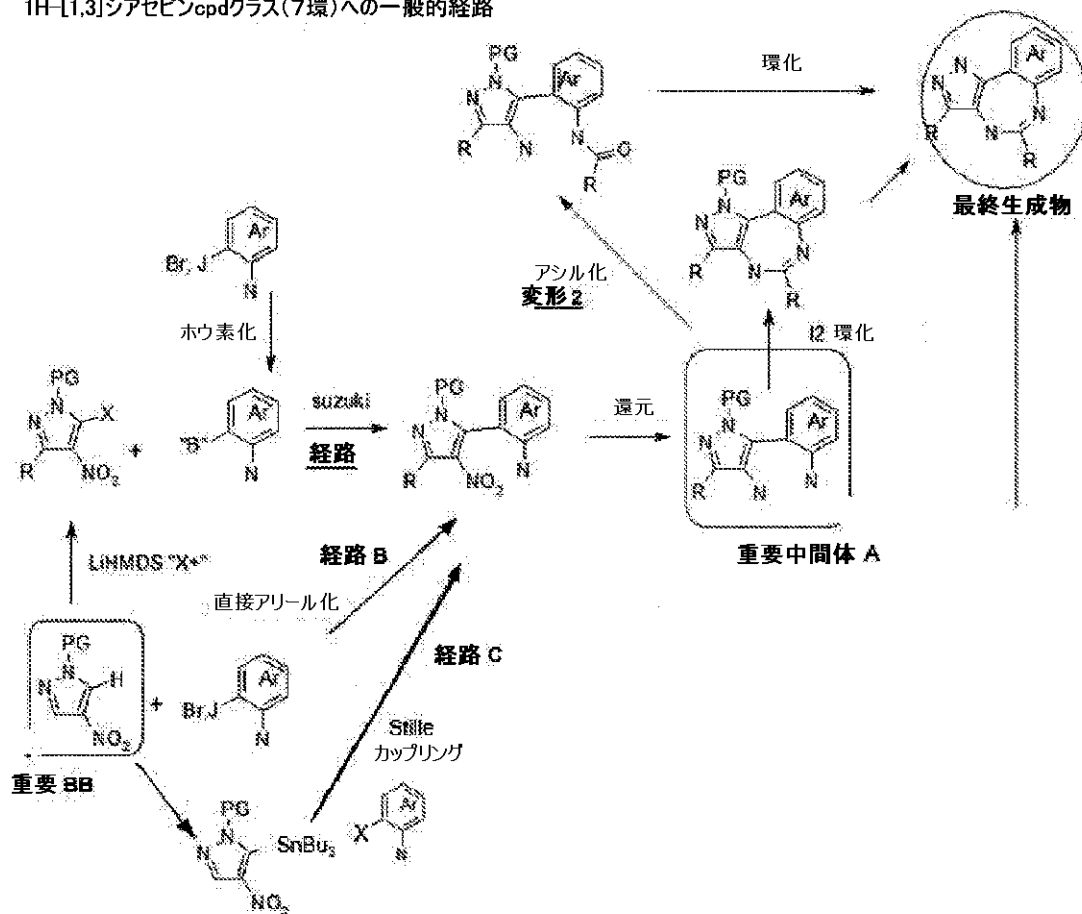
30

40

50

【化 5 6】

1H-[1,3]ジアゼピンcpdクラス(7環)への一般的経路



10

20

【化 5 7】



30

: 必要に応じて置換された 5 または 6 員アリールまたはヘテロアリール

R: H、Hal、Ar、Alk

PG: PMB、2-THP

「B」: B(OH)₂、BpinX+: C₂Cl₆、C₂Cl₂Br₂、I₂、ICl

【0149】

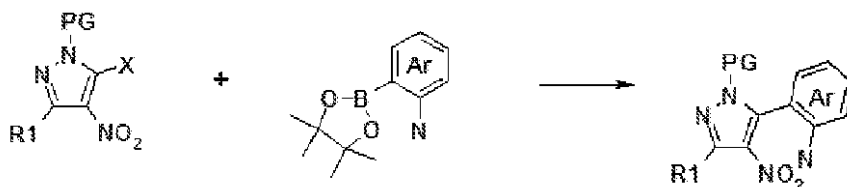
1H-[1,2]ジアゼピン化合物クラスへの一般的経路。

(実施例 41)

経路 A: アリール-アリール結合の形成。

40

【化 5 8】



【0150】

2-[4-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3

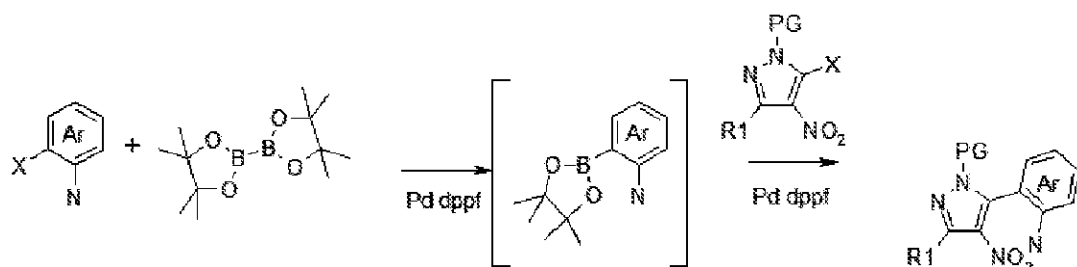
50

ーイル]ーフェニルアミン（経路A：市販のホウ素エステル、または市販のホウ素ピナコールエステルからの酸からの鈴木カップリングの代表例）。1当量の5-クロロ-4-ニトロ-1-（テトラヒドロピラン-2-イル）-1H-ピラゾールをジオキサンに溶解し、次いで1.2当量の2-（4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル）ーフェニルアミン、0.1当量のPd dppfおよび3当量の2M Na₂CO₃を溶解した。混合物をN₂で脱気し、80℃で一晩加熱した。混合物をセライトで濾過し、MeOHで洗浄した。濾液をDCMで抽出した（3回）。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

（実施例42）

経路B：アリール-アリール結合の形成。

【化59】



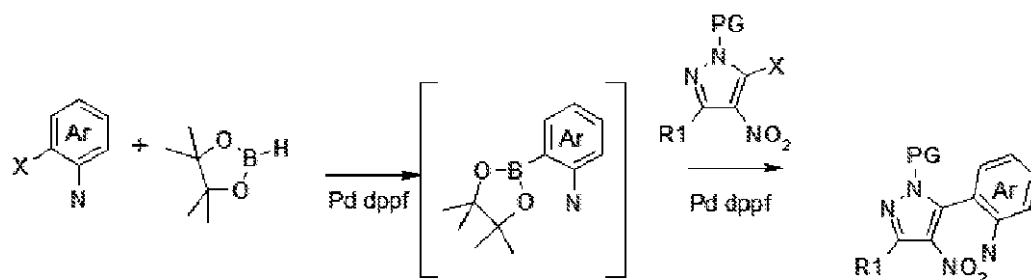
【0151】

2-メトキシ-6-[4-ニトロ-2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-2H-ピラゾール-3-イル]ーフェニルアミン（経路B：4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-[2,2']ビ[[1,3,2]ジオキサボロラニル]を使用した連続ホウ素化／鈴木カップリングの代表例。2つのステップを「2ステップ-1ポット」反応で実施した）。1当量の2-ブロモ-6-メトキシフェニルアミンおよび4当量の酢酸カリウムを乾燥ジオキサンに溶解し、混合物をN₂で脱気した後、0.1当量のPd dppf、N₂でのさらなる脱気後に2当量のジボロランを添加した。この混合物を80℃で一晩加熱した。0.8当量の5-クロロ-4-ニトロ-1-（テトラヒドロピラン-2-イル）-1H-ピラゾールおよび3当量の2M Na₂CO₃をこの混合物に添加した。混合物をN₂で再びフラッシュした後、さらに0.05当量のPd dppfを添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、固形物をMeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

（実施例43）

経路C：アリール-アリール結合の形成。

【化60】



【0152】

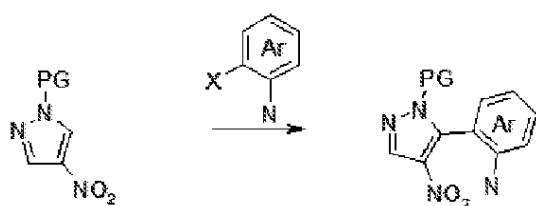
3-メトキシ-2-[4-ニトロ-2-（テトラヒドロピラン-2-イル）-2H-

ピラゾール-3-イル]-フェニルアミン（経路C：4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランを使用したスティルカップリングの代表例）。1当量の2-ブロモ-3-メトキシ-フェニルアミンおよび3当量のトリエチルアミンを乾燥ジオキサンに溶解した。混合物を N_2 でフラッシュした後、0.1当量のPd dppf、および N_2 でのさらなる脱気後に3当量のピナコールボランを添加した。この混合物を、マイクロ波条件下で140℃で2時間加熱した。0.8当量の5-クロロ-4-ニトロ-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび3当量の2M Na_2CO_3 溶液をこの混合物に添加した。混合物を N_2 で再びフラッシュした後、さらに0.1当量のPd dppfを添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、固形物をMeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、水で希釈してDCMで3回抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

（実施例44）

経路D：アリール-アリール結合の形成。

【化61】



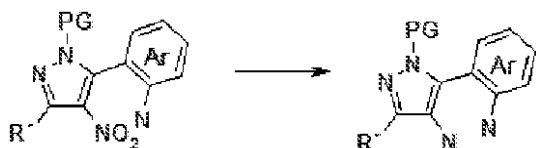
【0153】

6-メトキシ-2-[2-(4-メトキシ-ベンジル)-4-ニトロ-2H-ピラゾール-3-イル]-ピリジン-3-イルアミン（経路D：直接アリール化の代表例）。4-ニトロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピラゾール、1当量の2-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミン (2-bromo-6-methoxy-pyridin-3-ylamine)、0.3当量のピバル酸、および3当量の K_2CO_3 を乾燥DMFに溶解した。混合物を N_2 で脱気した後、0.15当量のcatamount AおよびPd(OAc) $_2$ を添加した。混合物を脱気し、115℃で一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、固形物をメタノールで洗浄した。減圧下で濃縮した後、混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

（実施例45）

経路E：水素化。

【化62】



【0154】

5-(2-アミノ-5-メチル-フェニル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミン（経路E：水素化の代表例）。4-メチル-2-[4-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-フェニルアミンをメタノールに溶解し、0.07当量のPd/C、10% w/wを添加した。混合物を、室温で水素雰囲気（バルーン）下で5時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、固形物をMeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、表題生成物を得た。これをさらに精製することなく使用した。

（実施例46）

経路 F：塩基性水素化。

【0155】

4-(4-アミノ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(経路 F：塩基性水素化の代表例)。2-クロロ-4-(1-(4-メトキシベンジル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンを 32 mL の乾燥 iPrOH に溶解した。系を排気し、N₂ で再充填することを 3 回行った。次に、1.2 当量のトリエチルアミンおよび 1 当量の Pd 炭(10% w)を素早く添加した。混合物を、水素雰囲気(バルーン)下で室温で一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、MeOH で十分に洗浄した。次に、濾液を減圧下で濃縮した。材料をさらに精製することなく使用した。

10

(実施例 47)

経路 G：鉄による還元。

【0156】

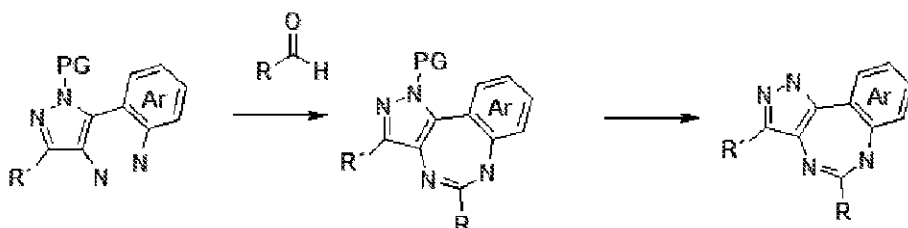
5-(2-アミノ-6-メトキシフェニル)-1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミン(方法 G：鉄による還元の代表例)。3-メトキシ-2-[4-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]フェニルアミンを 10/4 v/v のエタノール/水に溶解し、10 当量の鉄および NH₄Cl および数滴の 2M HCl を添加した。混合物を 50℃ で 1 時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、固形物を MeOH および水で洗浄した。混合物を濃縮し、15% w/v の NaOH 水溶液で pH 10 まで塩基性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

20

(実施例 48)

記載されたアリール-アリールジアミンおよび対応するアルデヒドを使用した環化/脱保護の手順。

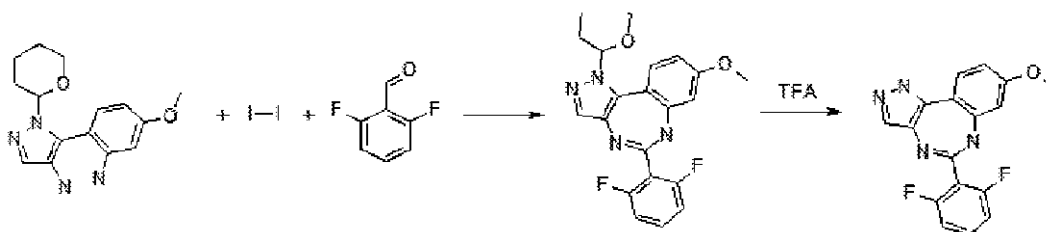
【化 63】



30

(実施例 49)

【化 64】



40

【0157】

5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピンからの 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン。5-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンおよび 1 当量の 2,6-ジフルオロベンズアルデヒドを tert.-ブタノールに溶解した。3 当量のヨウ素および 3 当量の K₂CO₃ を添加した。混合物を室温

50

で一晩攪拌した。5% w/v の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を添加した。30分攪拌した後、溶液を水で希釈してDCMで抽出した。有機層を蒸発させた。生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。上記のステップの生成物をTFAに溶解した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、SEMIprep逆相クロマトグラフィーによって精製した。

(実施例50)

【0158】

以下のHPLC方法を使用した：

方法：HPLC-MS A

カラム：「Waters ACQUITY UPLC HSS T3 50×2.1 1.8 μm PN:186003538」 10

勾配：「2% - 4.0分→95% - 1.0分→95% - 0.1分→2% - 2.9分→2% ; ACN/H₂O + 0.1% HCOOH」

流量：「0.6 mL/分」

ms：「ESIポジティブ&ネガティブ」

方法：HPLC-MS B

カラム：「Waters ACQUITY UPLC CSH C18 50×2.1 1.7 μm PN:186005296」

勾配：「5% - 4.0分→95% - 1.0分→95% - 0.1分→5% - 2.9分→5% ; ACN/H₂O + 0.1% HCOOH」 20

流量：「0.6 mL/分」

ms：「ESIポジティブおよびネガティブ」

方法：HPLC-MS C

カラム：「Waters ACQUITY UPLC CSH C18 50×2.1 1.7 μm PN:186005296」

勾配：「4% - 4.0分→96% - 1.0分→96% - 0.1分→4% - 2.9分→4% ; ACN/H₂O + 1mM NH₄Ac - 緩衝液 pH 9.2」

方法：HPLC-MS D

カラム：「Waters CORTECS UPLC C18+ 50×2.1 1.6 μm PN:186007114」 30

勾配：「5% - 4.0分→95% - 1.0分→95% - 0.1分→5% - 2.9分→5% ; ACN/H₂O + 0.1% HCOOH」

流量：「0.6 mL/分」

ms：「ESIポジティブ&ネガティブ」

方法：HPLC-MS E

カラム：「Waters ACQUITY UPLC CSH C18 50×2.1 1.7 μm PN:186005296」

勾配：「5% - 0.75分→95% - 0.5分→95% - 0.05分→5% - 1.2分→5% ; ACN/H₂O + 0.1% HCOOH」 40

流量：「1.2 mL/分」

ms：「ESIポジティブ」

【0159】

表3に列挙される生成物を、環化/脱保護方法によって合成した。

【表 3 - 1】

表 3.

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 1	5-フェニル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-g][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.52	261.0
化合物 2	5-(ピリジン-2-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-g][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.29	262.0
化合物 3	5-(2-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-g][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.11	291.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 4	5-(フラン-2-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	2.77	251.0
化合物 5	5-(フラン-3-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.36	251.0
化合物 6	5-(チオフェン-2-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.07	267.0
化合物 7	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.23	265.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 8	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.51	297.0
化合物 9	5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.80	329.0
化合物 10	5-フェニル-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.95	262.0
化合物 11	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.62	298.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 12	5-(2-メトキシフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.50	292.0
化合物 13	3-(1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-5-イル)-2,4-ジフルオロベンゾニトリル	HPLC-MS A	2.92	322.0
化合物 14	3-(1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]シアゼピン-5-イル)-2,4-ジフルオロベンゾニトリル	HPLC-MS A	2.89	323.2
化合物 15	2-(1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]シアゼピン-5-イル)安息香酸	HPLC-MS A	2.35	306.1

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 16	5-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.22	329.0
化合物 17	5-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.49	280.1
化合物 18	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.00	331.0
化合物 19	2-(1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)安息香酸	HPLC-MS A	2.39	305.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 20	5-(4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.99	343.0
化合物 21	5-(4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.54	343.0
化合物 22	5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.35	301.2
化合物 23	5-(1H-インダゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.71	301.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 24	5-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	2.72	280.1
化合物 25	9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	3.01	331.0
化合物 26	2-(9-クロロ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-5-イル)安息香酸	HPLC-MS A	2.67	339.0
化合物 27	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.70	313.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 28	3-(1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン	HPLC-MS A	2.33	278.1
化合物 29	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.09	332.0
化合物 30	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.76	314.0
化合物 31	5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.88	316.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 32	5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.80	315.0
化合物 33	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.32	315.0
化合物 34	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.48	331.0
化合物 35	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.50	327.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 36	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	2.38	311.2
化合物 37	9-クロロ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	2.83	348.0
化合物 38	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メトキシ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.72	327.2
化合物 39	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-メトキシ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.80	343.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 40	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(トリフルオロメトキシ)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	3.02	381.0
化合物 41	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-(トリフルオロメトキシ)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	3.18	397.0
化合物 42	9-(ジフルオロメトキシ)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	2.60	363.0
化合物 43	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-(ジフルオロメトキシ)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	2.70	379.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 44	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-エチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.60	325.2
化合物 45	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-エチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.71	341.2
化合物 46	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.16	365.2
化合物 47	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.34	381.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 48	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.24	327.2
化合物 49	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.74	327.0
化合物 50	(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)メタノール	HPLC-MS B	1.82	327.0
化合物 51	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(フルオロメチル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.96	329.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 52	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4,8-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d:3',4'-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.25	300.0
化合物 53	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	1.96	298.0
化合物 54	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-10-メトキシ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.94	327.0
化合物 55	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メトキシ-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[2,3-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.17	328.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 56	(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-イル)(モルホリン)メタノン	HPLC-MS A	2.49	410.2
化合物 57	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリジン[2,3-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.43	298.0
化合物 58	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS A	2.46	314.0
化合物 59	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピル-4,8-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ[3,4-d:3',4'-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.15	392.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 60	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,8-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ[3,4-d:3',4'-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.63	371.0
化合物 61	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.41	312.0
化合物 62	9-メチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.10	276.1
化合物 63	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.48	366.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 64	9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.08	332.0
化合物 65	8-(ジフルオロメチル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,8-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d:3',4'-d']1,3]ジアゼピン アゼピン	HPLC-MS A	2.60	337.0
化合物 66	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d:3',4'-d']1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.04	287.0
化合物 67	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d][1,3]ジアゼピン [3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.74	380.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 68	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-フェニル-6,8-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ[3,4-d:3',4'-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.32	363.0
化合物 69	3-プロモ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.44	374.8
化合物 70	7-(ジフルオロメチル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,7-ジヒドロ-1H-ジピラゾロ[3,4-d:3',4'-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	2.60	337.0
化合物 71	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	2.54	298.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 72	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ジベンゾ[3,4-d:3',4'-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	2.11	287.0
化合物 73	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-8-カルボン酸	HPLC-MS C	2.23	341.0
化合物 74	8-(tert-ブチル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,8-ジヒドロ-1H-ジベンゾ[3,4-d:3',4'-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.10	343.2
化合物 75	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]シアゼピン-9-カルボニトリル	HPLC-MS B	#N/A	323.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 76	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.19	310.8
化合物 77	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.67	357.2
化合物 78	(5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-イル)(モルホリノ)メタノン	HPLC-MS A	2.57	426.2
化合物 79	(5-(2,6-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-イル)(モルホリノ)メタノン	HPLC-MS A	2.64	443.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 80	モルホリノ(5-(3-(トリフルロメチル)ピリジン-2-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-8-イル)メタノン	HPLC-MS A	2.66	443.2
化合物 81	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.37	340.0
化合物 82	(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-9-イル)(モルホリノ)メタノン	HPLC-MS C	2.51	410.2
化合物 83	(5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-9-イル)(モルホリノ)メタノン	HPLC-MS C	2.61	426.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 84	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-4,8-ジヒドロ-1H-ジベンゾ[3,4-d:3',4'-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.69	345.0
化合物 85	N-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)アセトアミド	HPLC-MS B	2.41	355.2
化合物 86	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.60	382.2
化合物 87	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(1H-ピロール-2-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.79	363.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 88	3-ブロモ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピリド[3,2-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	3.35	392.0
化合物 89	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4,9-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピリド[4,3-d][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	0.28	301.1
化合物 90	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(シアルロキソ)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピリド[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS B	2.82	395.0
化合物 91	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピリド[3,4-f][1,3]シアゼピン-9-カルボン酸	HPLC-MS C	2.70	341.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 92	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサン酸	HPLC-MS C	2.81	357.0
化合物 93	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.42	340.2
化合物 94	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.56	356.2
化合物 95	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.66	424.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 96	6-(2,6-ジフルオロフェニル)-7,8-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリド[2,3-f][1,3]ジアゼピン-2(1H)-オン	HPLC-MS A	2.62	314.2
化合物 97	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.81	402.2
化合物 98	2-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-イル)プロパン-2-オール	HPLC-MS C	2.69	355.2
化合物 99	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.85	397.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 100	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-イソプロポキシ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.10	355.2
化合物 101	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.80	386.2
化合物 102	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.02	397.2
化合物 103	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-アミン	HPLC-MS C	3.71	312.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 104	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-アミン	HPLC-MS C	2.54	312.2
化合物 105	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド [3,2-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS A	2.99	425.2
化合物 106	5-(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.71	324.2
化合物 107	5-(2,6-ジフルオロ-3-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.02	342.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 108	5-(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.70	325.2
化合物 109	5-(2,6-ジフルオロ-3-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.59	343.2
化合物 110	(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタン	HPLC-MS C	2.84	398.2
化合物 111	5-(2-フルオロ-6-エトキシフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.81	405.0

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 112	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン[1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.87	387.2
化合物 113	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-N-メチル-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン[1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.85	400.2
化合物 114	5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン[1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.63	309.2
化合物 115	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミジン[1,3]ジアゼピン-9-アミン	HPLC-MS C	2.92	385.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 116	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-アミン	HPLC-MS C	2.25	358.2
化合物 117	4-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)モルホリン	HPLC-MS C	2.93	382.2
化合物 118	4-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-イル)モルホリン	HPLC-MS C	3.29	382.2
化合物 119	5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.46	310.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 120	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリ ド[3,2-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.23	396.2
化合物 121	5-(2,6-ジフルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロ ピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.26	442.2
化合物 122	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.99	311.2
化合物 123	9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリ ド[3,2-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.12	407.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 124	4-(9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)-3,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロエチル)アニリン	HPLC-MS A	2.93	441.2
化合物 125	5-(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	2.44	338.2
化合物 126	3,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロエチル)-4-(9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)アニリン	HPLC-MS D	2.49	372.2
化合物 127	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メトキシ-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.16	328.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 128	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(1-(2-フルオロエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	1.75	425.0
化合物 129	3-(9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)-2,4-ジフルオロ-N-(2-フルオロエチル)アニリン	HPLC-MS A	3.13	441.2
化合物 130	2,4-ジフルオロ-N-(2-フルオロエチル)-3-(9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)アニリン	HPLC-MS A	2.95	372.0
化合物 131	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.32	379.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 132	2-(4-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリジン[1,3]ジアゼピン-9-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オール	HPLC-MS E	0.56	423.0
化合物 133	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- n][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2862	379.2
化合物 134	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メトキシ-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリジン[2,3-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.57	328.2
化合物 135	3-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.36	331.1

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 5】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 136	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イルジメチルカルバマート	HPLC-MS B	2.388	384
化合物 137	3-シクロプロピル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.47	337.2
化合物 138	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.44	329.2
化合物 139	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-イソプロピル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.136	339.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 6】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 140	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]シアゼピン-9-カルボキサミド	HPLC-MS A	2.502	341.2
化合物 141	1-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-9-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン	HPLC-MS A	2.625	395.23
化合物 142	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-10-メトキシ-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.77	328.2
化合物 143	3-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.57	345.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 7】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 144	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-b]ピリジン-9-オール	HPLC-MS C	2.208	314
化合物 145	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-3-(メチルチオ)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f]1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.62	357.2
化合物 146	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-(メチルチオ)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f]1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.43	343.2
化合物 147	9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-b]ピリジン-9-オール	HPLC-MS B	2.62	332

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 8】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 148	7-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	4.058	400.2
化合物 149	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	1.73	380
化合物 150	2-((4-(2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン-5-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)エタン-1-オール	HPLC-MS A	2.515	356.2
化合物 151	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.515	356.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 9】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 152	5-(2,6-ジクロロフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.42	344.2
化合物 153	4-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-q]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン-7-イル)モル ホリン	HPLC-MS B	2.64	383
化合物 154	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.115	389.2
化合物 155	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピ ラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.919	413.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 0】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 156	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-8-カルボン酸	HPLC-MS C	2.04	355.0
化合物 157	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS C	2.74	438.2
化合物 158	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.818	343
化合物 159	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-(1H-ピラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS A	2.628	363.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 1】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 160	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(1H-ピラゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.705	379
化合物 161	5-(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.884	373
化合物 162	N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン-8-イル)フェ ニル)アセトアミド	HPLC-MS B	2.549	430.4
化合物 163	5-(2-フルオロ-6-エーロドフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.501	419

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 2】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 164	メチル_ (5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-イル)カルバマート	HPLC-MS A	2.611	370
化合物 165	メチル_ (5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)カルバマート	HPLC-MS A	2.61	370.3
化合物 166	3-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.67	363
化合物 167	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-エチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.03	343

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 3】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 168	3-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-エチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.91	377
化合物 169	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-フルオロ-8-メトキシ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.976	345
化合物 170	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-7,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.331	333.2
化合物 171	3,9-ジクロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.89	366

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 4】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 172	5-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.371	307.2
化合物 173	5-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.44	341.2
化合物 174	3,5-ジフルオロ-N,N-ジメチル-4-(9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)アニリン	HPLC-MS C	3.43	354.2
化合物 175	9-メチル-5-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	2.843	329

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 5】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 176	5-(4-プロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.077	391
化合物 177	2,4-ジフルオロ-3-(9-メチル-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)アニリン	HPLC-MS C	2.99	326
化合物 178	5-(2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-9-メチル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.43	325
化合物 179	5-(2,6-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-9-メチル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.43	325

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 6】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 180	5-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-9-メチル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.43	325
化合物 181	2,4-ジフルオロ-N,N-ジメチル-3-(9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-5-イル)アニリン	HPLC-MS C	3.29	341.2
化合物 182	9-メチル-5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.36	329.0
化合物 183	5-(3-プロモ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.65	406.9

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 7】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 184	5-(3-プロモ-6-クロロ-2-フルオロフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.67	407
化合物 185	5-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.44	345.0
化合物 186	5-(6-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル)-9-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.46	345.0
化合物 187	4-(5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]シアゼピン-9-イル)モルホリン	HPLC-MS C	3.059	398.01

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 8】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 188	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.32	382
化合物 189	9-(トリフルオロメチル)-5-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.71	383.2
化合物 190	9-クロロ-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS A	3.098	350

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 9】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 191	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(4,4-ジフルオロペリジン-1-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ [3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.52	416.2
化合物 192	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-(4,4-ジフルオロペリジン-1-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ [3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.6	432
化合物 193	9-(4,4-ジフルオロペリジン-1-イル)-5-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ [3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.61	434

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 0】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 194	9-クロロ-5-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.86	349.2
化合物 195	9-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.35	388
化合物 196	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.67	404

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 1】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 197	9-(ジフルオロメトキシ)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジ アゼピン	HPLC-MS B	2.8	364
化合物 198	9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボ ン酸	HPLC-MS D	2.18	375.2
化合物 199	9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾ ロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS A	2.68	458.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 2】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 200	9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-エチル-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS A	2.71	402.2
化合物 201	N-(tert-ブチル)-9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS A	3.22	430.2
化合物 202	9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS A	3.08	456.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 3】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 203	9-フルオロ-5-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.44	333
化合物 204	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-(2-フルオロエチル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.23	343.2
化合物 205	5-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-メチル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	3.125	379

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 4】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 206	5-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-メチル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジ アゼピン	HPLC-MS C	3.60	361.0
化合物 207	ベンジル_(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル) カルバメート	HPLC-MS C	3.77	446.2
化合物 208	2-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)エタン- 1-オール	HPLC-MS C	2.74	341.20

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 5】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 209	9-(2-クロロエチル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.45	359.10
化合物 210	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.45	341
化合物 211	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-エチル-9-フルオロ-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS D	2.57	386.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 6】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 212	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-3,9-ジメチル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-g][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.38	325.2
化合物 213	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミド[5,4-g][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	2.55	299.20
化合物 214	5-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-9-フルオロ-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-g][1,3]シアゼピン	HPLC-MS C	3.76	399

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 7】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 215	5-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-1,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.52	381.2
化合物 216	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-N-(2-フルオロエチル)-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド	HPLC-MS A	2.67	404.2
化合物 217	5-(2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-メチル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.71	379.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 8】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 218	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミド[5,4-f][1,3]ジアゼピン-8-アミン	HPLC-MS C	2.43	314.20
化合物 219	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2,4-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリミド[5,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.54	397.2
化合物 220	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-2,4-ジヒドロピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	2.62	415.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 9】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 221	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-2,4-ジヒドロ ベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	2.74	431.2
化合物 222	5-(2,6-ジクロロフェニル)-9-フルオロ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-2,4-ジヒドロベンゾ [d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.44	447.2
化合物 223	9-フルオロ-5-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキ シ)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.45	465.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 0】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 224	5-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-フルオロ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)- 2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.51	481.2
化合物 225	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-8-(ピリダジン-3-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.96	393.2
化合物 226	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-8-(ピリダジン-4-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	2.9	393.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 1】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 227	5-(2,6-ジクロロフェニル)-9-フルオロ-8-(ピリダジン-3-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.56	425
化合物 228	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-8-(ピリダジン-3-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ [3,4-η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.49	409.2
化合物 229	5-(2,6-ジクロロフェニル)-9-フルオロ-8-(ピリダジン-4-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.55	425

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 2】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 230	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-8-(ピリダジン-4-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ [3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS B	2.48	409.2
化合物 231	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-8-フェニル-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピ ン	HPLC-MS B	3.19	391.2
化合物 232	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-8-(ベンタン-3-イルオキシ)-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾ ロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	4.06	417.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 3】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 233	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-(2-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.75	391.2
化合物 234	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(2-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.83	407.2
化合物 235	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-8-イゾプロポキシ-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.67	389.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 4】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 236	5-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(2-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.9	423.2
化合物 237	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.79	391.2
化合物 238	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.87	407.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 5】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 239	8-(sec-ブトキシ)-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-2,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- η][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.87	403.2
化合物 240	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-8-(3-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジアゼ ピン	HPLC-MS C	3.81	391.2
化合物 241	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(3-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-η][1,3]ジ アゼピン	HPLC-MS C	3.89	407.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 6】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 242	5-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.94	423.2
化合物 243	5-(2,6-ジクロロフェニル)-8-(3-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS C	3.97	423.2
化合物 244	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-8-フェノキシ-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	3.56	423.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 7】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 245	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(シクロペンチルオキシ)-9-フルオロ-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ [3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	3.23	415.2
化合物 246	5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾ ロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	1.80	407.2
化合物 247	(S)-8-(sec-ブトキシ)-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-2,6,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4- f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	3.17	403.2

10

20

30

40

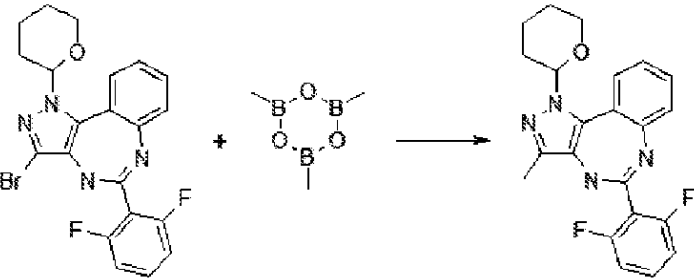
50

【表 3 - 6 8】

化合物番号	IUPAC 名	HPLC-MS 方法	保持時間 (分)	m+H 実測値
化合物 248	(R)-8-(sec-ブトキシ)-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-9-フルオロ-2,6,6-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ [3,4-f][1,3]ジアゼピン	HPLC-MS D	3.17	403.2

表 3 からの以下の化合物を、さらなるステップを用いて合成した。
(実施例 5 2)

【化 6 5】



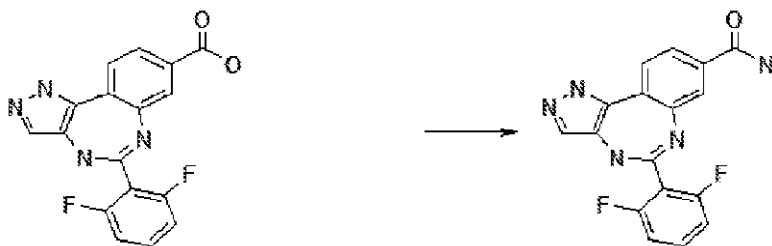
【0160】

中間体35、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン。フラッシュクロマトグラフィーで精製した3-ブromo-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピンをジオキサンに溶解した。1当量の2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリナン、2当量のCs₂CO₃、および0.2当量のPd(PPh₃)₄を添加した。混合物を脱気し、マイクロ波条件下で140℃で20分間加熱した。混合物を濾過し、固形物をMeOHで洗浄した。減圧下で濃縮後、混合物をさらに精製することなく使用した。さらなるステップ、脱保護は、上記の対応する手順に従った。

10

(実施例53)

【化66】



20

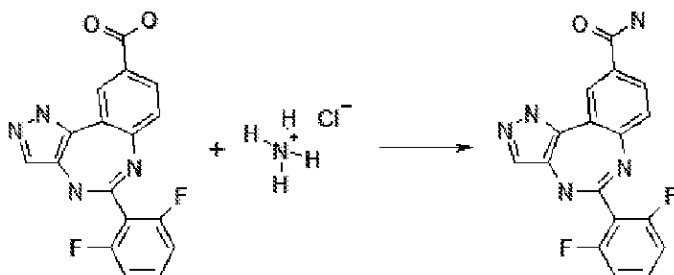
【0161】

化合物81、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド。脱保護後の粗製の5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸を乾燥DMFに溶解した。1.5当量のEDCI、1.8当量のHOBt、2当量のNH₄Clおよび6当量のトリエチルアミンを添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をSEMIprepクロマトグラフィーによって精製した。

30

(実施例54)

【化67】



40

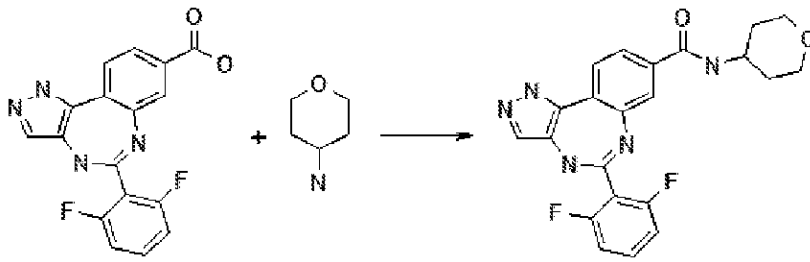
【0162】

化合物93、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド。5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミドを、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボン酸を出発材料として使用して、この手順に従って合成した。

(実施例55)

50

【化 6 8】



【 0 1 6 3】

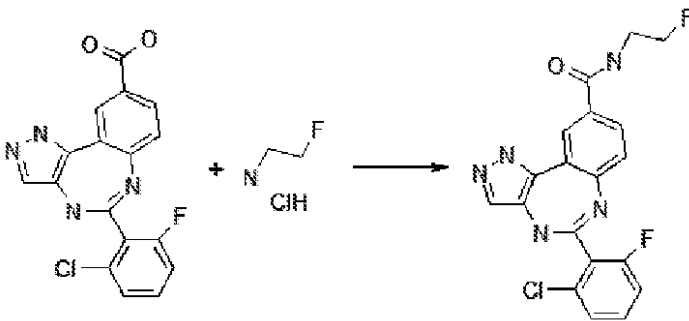
10

化合物 95、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミド。5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボキサミドを、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンおよび5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-8-カルボン酸を出発材料として使用して、この手順に従って合成した。

(実施例 56)

【化 6 9】

20



【 0 1 6 4】

30

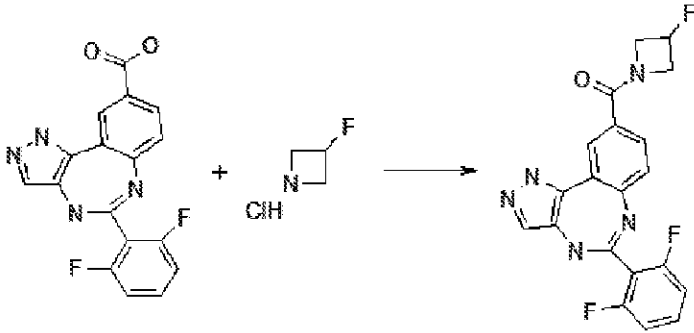
化合物 97、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド。5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミドを、2-フルオロエタン-1-アミン塩酸塩および5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボン酸を出発材料として使用して、この手順に従って合成した。

(実施例 57)

40

50

【化 7 0】



10

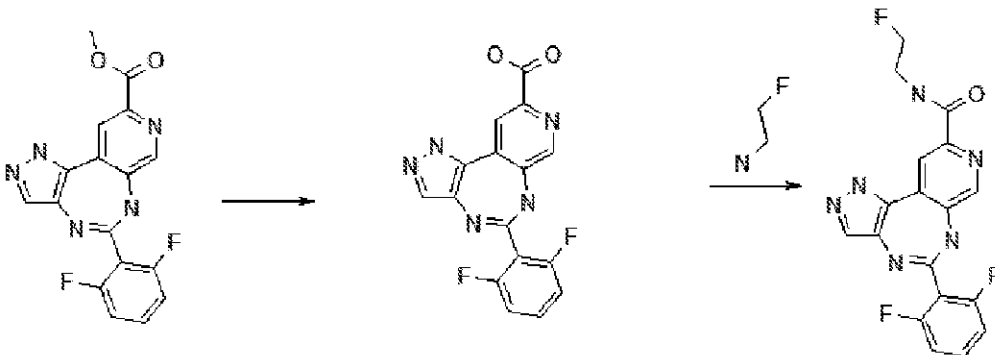
【0165】

化合物 110、(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン。(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン、3-フルオロアゼチジン塩酸塩および5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボン酸を出発材料として使用して、この手順に従って合成した。

(実施例 58)

20

【化 7 1】



30

化合物 112

【0166】

ステップ1: 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボン酸。メチル 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキシレートに THF 飽和水溶液に溶解した。LiOH を添加し、混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合物を酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。生成物をさらに精製することなく使用した。

40

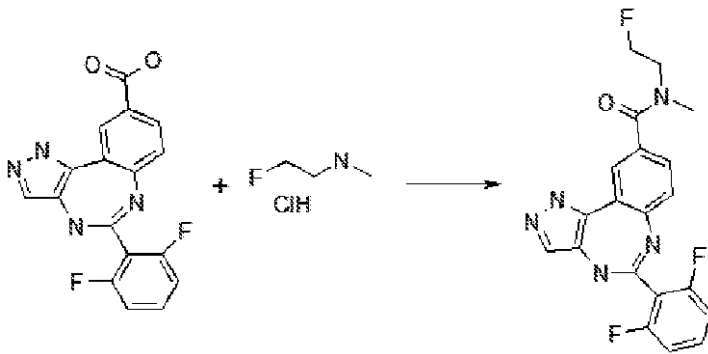
【0167】

ステップ2: 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド。5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミドを、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[4,3-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボン酸および2-フルオロエタン-1-アミンを出発材料として使用して、この手順に従って合成した。

50

(実施例 59)

【化 7 2】



10

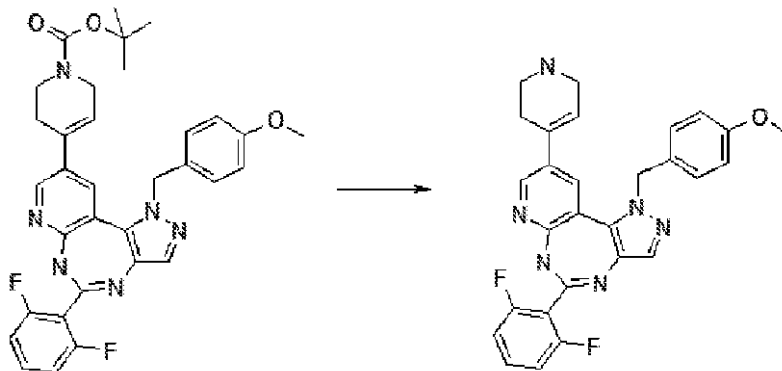
【0168】

化合物 113、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-N-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミド。5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロエチル)-N-メチル-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボキサミドを、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d]ピラゾロ[3,4-f][1,3]ジアゼピン-9-カルボン酸(2-フルオロエチル)-N-メチル-アミン塩酸塩を出発材料として使用して、この手順に従って合成した。

20

(実施例 60)

【化 7 3】



30

化合物 128

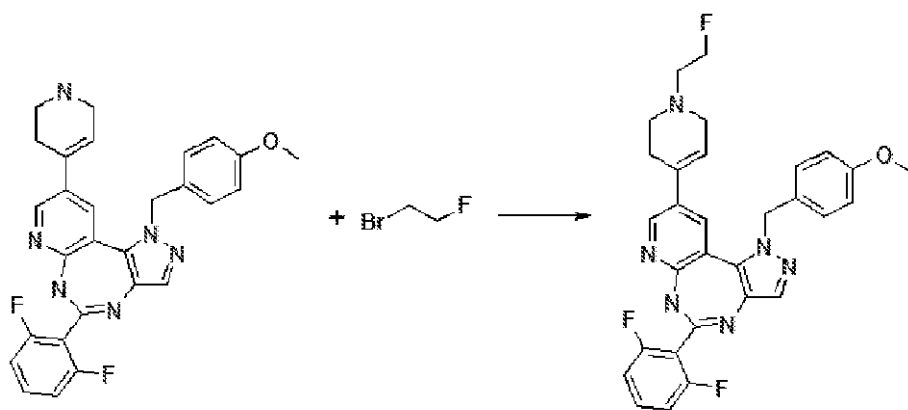
【0169】

ステップ 1: 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-9-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン。tert-ブチル 4-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート、ジオキサン中の 4M HCl に溶解した。混合物を室温で一晩攪拌した。固形物を濾過によって収集し、さらに精製することなく使用した。

40

50

【化 7 4】



10

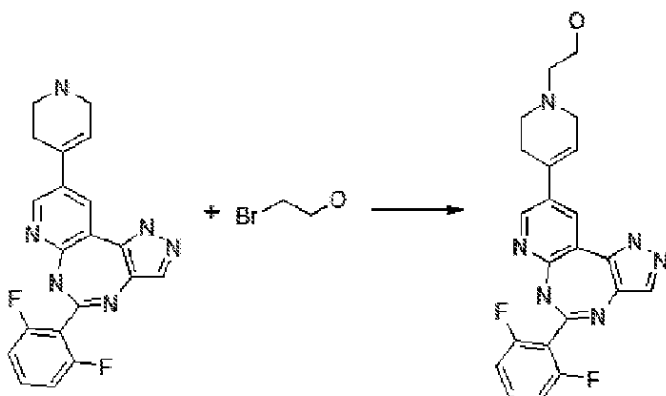
【0170】

ステップ 2：5-（2，6-ジフルオロフェニル）-9-（1-（2-フルオロエチル）-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1-（4-メトキシベンジル）-1，6-ジヒドロピラゾロ[4，3-d]ピリド[3，2-f][1，3]ジアゼピン。1-ブロモ-2-フルオロエタンおよび塩化水素、ならびに塩化水素および5-（2，6-ジフルオロフェニル）-1-（4-メトキシベンジル）-9-（1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1，6-ジヒドロピラゾロ[4，3-d]ピリド[3，2-f][1，3]ジアゼピンを乾燥 DMF に溶解し、2 当量の 1-ブロモ-2-フルオロエタンおよび 4 当量の DIPEA を添加した。混合物を、マイクロ波条件下で 120℃ で 15 分間攪拌した。2 当量の 1-ブロモ-2-フルオロエタンを添加した後、加熱を繰り返した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を、上述の脱保護のためにさらに精製することなく使用した。

20

（実施例 61）

【化 7 5】



30

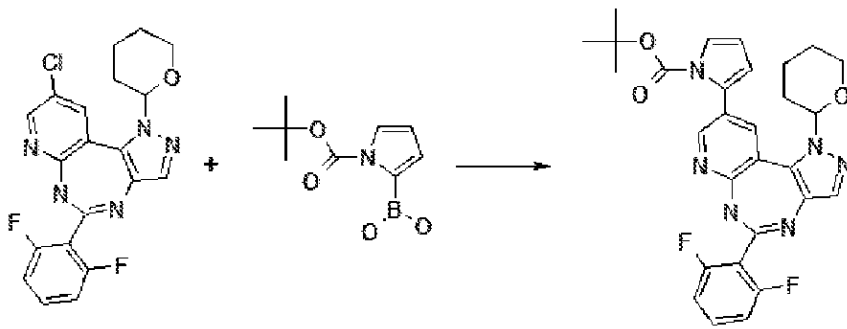
【0171】

化合物 132、2-（4-（5-（2，6-ジフルオロフェニル）-1，6-ジヒドロピラゾロ[4，3-d]ピリド[3，2-f][1，3]ジアゼピン-9-イル）-5，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）エタン-1-オール。5-（2，6-ジフルオロフェニル）-9-（1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1，6-ジヒドロピラゾロ[4，3-d]ピリド[3，2-f][1，3]ジアゼピンを乾燥 DMF に溶解した。4 当量の DIPEA および 1 当量の 2-ブロモエタン-1-オールを添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。さらに 3 当量の DIPEA および 2 当量の 2-ブロモエタン-1-オールを添加し、混合物を室温で再び一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製した。

40

(実施例 6 2)

【化 7 6】



10

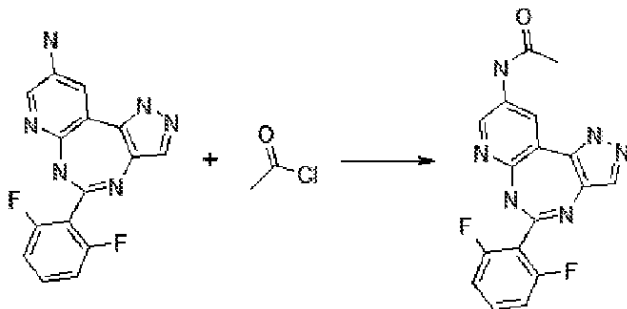
【0172】

中間体 36、tert-ブチル 2-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート。9-クロロ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピンをジオキサンに溶解した。1.5当量の(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル)ボロン酸、1.2当量の2M Na₂CO₃溶液を添加した。混合物をN₂で脱気した後、0.2当量のPd dppfを添加した。混合物を、マイクロ波条件下で140℃で30分間加熱した。さらに1.5当量の(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル)ボロン酸および0.2当量のPd dppf 0.2当量を添加し、混合物をマイクロ波条件下で140℃で30分間再び加熱した。この添加および加熱を2回繰り返した。混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。次のステップ、脱保護を、上記の条件下で行った。

20

(実施例 6 3)

【化 7 7】



30

【0173】

化合物 90、N-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)アセトアミドおよびN-(1-アセチル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-9-イル)アセトアミド。5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピリド[3,2-f][1,3]ジアゼピン-9-アミンをDCMに溶解し、4当量の塩化アセチルおよび2当量のトリエチルアミンを添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をメタノールおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した後、固形NaOHで塩基性化し、40℃で12時間攪拌した。混合物を2M HClで中和し、減圧下で濃縮して、SEMIPrepクロマトグラフィーによって精製した。

40

(実施例 6 4)

【0174】

50

表 3 の化合物を、以下の手順に従って一連のキナーゼに対するそれらの阻害作用について試験した。

生化学アッセイ：

【0175】

TR-FRET LanthasScreen Eu Kinase Binding Assay 阻害剤試験の基本的プロトコールを以下の通り実施した。阻害剤を評価するための LanthasScreen Kinase Binding Assay (ThermoFisher/米国) を、対応する DMSO 希釈液/5 μ l のキナーゼ/抗体混合物中 5 μ l の試験化合物、5 μ l のトレーサーを 384 ウェル小容量プレートに添加することによって実施した。室温で 1 時間インキュベーションした後、プレートを読み取った。発光比のデータ分析は、LanthasScreen Eu Kinase Binding Assay プロトコールに従った。

10

【0176】

キナーゼおよびアッセイ構成要素を、キットのプロトコールによる最終濃度に調整した。LRRK2 の場合：5 nM wt ヒト LRRK2、触媒部位、または G2019S ヒト LRRK2、触媒部位 (ThermoFisher/米国)、2 nM Eu-Anti-GST Antibody、1X Kinase Buffer A 中 10 nM Kinase Tracer 236。NUAK1 の場合：8 nM wt ヒト NUAK1、全長 (ThermoFisher/米国)、2 nM Eu-Anti-His Antibody、1X Kinase Buffer A 中 5 nM Kinase Tracer 236。

20

HTRF KinEASE アッセイ (Cisbio/フランス) 阻害剤試験の基本的プロトコールは、2 つのステップを含んだ：

【0177】

酵素ステップ：対応する DMSO 希釈液、4 μ l のキナーゼ/基質混合物中 4 μ l の試験化合物、2 μ l の ATP を 384 ウェル小容量プレートに添加する。室温で少なくとも 30 分間インキュベーションする。

【0178】

検出ステップ：5 μ l の抗体および 5 μ l のストレプトアビジン-XL665 を添加し、60 分後にプレートを読み取る。発光比のデータ分析は、KinEASE アッセイのプロトコールに従う。

30

【0179】

キナーゼおよびアッセイ構成要素を、キットのプロトコールによる最終濃度に調整した。TYK2 の場合：2 nM wt ヒト TYK2、触媒部位 (SignalChem/カナダ)、1 μ M HTRF KinEASE-TK 基質-ビオチン、1X Kinase Buffer 中 1 μ M ATP

生化学試験の結果は以下の通りであった：

LRRK2 (wt) および LRRK2 (G2019) に対する阻害活性

【0180】

以下の化合物は、10 nM 未満の IC₅₀ を有した：化合物 93；化合物 200；化合物 248；化合物 143；化合物 247；化合物 35；化合物 183；化合物 135；化合物 97；化合物 101；化合物 67；化合物 187；化合物 36；化合物 117；化合物 94；化合物 202；化合物 103；化合物 138；化合物 171；化合物 147；化合物 211；化合物 95；化合物 162；化合物 71；化合物 207；化合物 81；化合物 201；化合物 197；化合物 225；化合物 141；化合物 69；化合物 73；化合物 166；化合物 64；化合物 61；化合物 226；化合物 88；化合物 167；化合物 152；化合物 50；化合物 76；化合物 190；化合物 25；化合物 102；化合物 165；化合物 72；化合物 220；化合物 182；化合物 128；化合物 168；化合物 161；化合物 184；化合物 53；化合物 120；化合物 209；化合物 231；化合物 49；化合物 188；化合物 127；化合物 196；化合物 178；化合物 169；化

40

50

合物 7 9 ; 化合物 1 4 9 ; 化合物 1 5 1 ; 化合物 4 5 ; 化合物 1 3 3 ; 化合物 1 1 5 ; 化合物 4 4 ; 化合物 1 5 7 ; 化合物 2 1 0 ; 化合物 1 2 6 ; 化合物 1 5 6 ; 化合物 1 2 5 ; 化合物 3 3 ; 化合物 5 1 ; 化合物 1 6 4 ; 化合物 4 0 ; 化合物 1 4 0 ; 化合物 7 8 ; 化合物 1 9 5 ; 化合物 2 4 2 ; 化合物 2 7 ; 化合物 1 3 2 ; 化合物 4 7 ; 化合物 2 3 7 ; 化合物 1 7 3 ; 化合物 2 1 8 ; 化合物 1 4 5 ; 化合物 1 8 0 ; 化合物 4 6 ; 化合物 4 2 ; 化合物 3 8 ; 化合物 1 5 8 ; 化合物 8 6 ; 化合物 7 7 ; 化合物 2 1 6 ; 化合物 2 0 6 ; 化合物 2 3 6 ; 化合物 6 8 ; 化合物 2 1 7 ; 化合物 4 3 ; 化合物 1 3 9 ; 化合物 9 0 ; 化合物 4 1 ; 化合物 2 3 9 ; 化合物 1 9 4 ; 化合物 2 3 8 ; 化合物 3 4 ; 化合物 1 1 2 ; 化合物 1 7 5 ; 化合物 6 3 ; 化合物 1 8 ; 化合物 9 8 ; 化合物 1 3 6 ; 化合物 1 4 6 ; 化合物 8 ; 化合物 1 7 2 ; 化合物 1 7 6 ; 化合物 1 7 9 ; 化合物 2 0 5 ; 化合物 2 4 1 ; 化合物 2 4 0 ; 化合物 2 2 2 ; 化合物 8 7 ; 化合物 2 0 4 ; 化合物 1 2 3 ; 化合物 1 9 1 ; 化合物 5 2 ; 化合物 1 9 2 ; 化合物 1 6 3 ; 化合物 1 5 9 ; 化合物 2 1 2 ; 化合物 3 9 ; 化合物 2 1 5 ; 化合物 2 2 3 ; 化合物 2 2 8 ; 化合物 3 7 ; 化合物 1 8 6 ; および化合物 1 9 8 。

10

【 0 1 8 1 】

以下の化合物は、10 nM ~ 100 nM の間の IC₅₀ を有した：化合物 2 3 4 ; 化合物 1 5 0 ; 化合物 1 2 4 ; 化合物 3 2 ; 化合物 9 9 ; 化合物 1 6 0 ; 化合物 2 1 9 ; 化合物 1 7 7 ; 化合物 1 8 5 ; 化合物 2 2 1 ; 化合物 1 3 1 ; 化合物 1 8 9 ; 化合物 1 0 5 ; 化合物 1 1 0 ; 化合物 1 0 0 ; 化合物 1 3 0 ; 化合物 1 3 7 ; 化合物 2 3 0 ; 化合物 2 3 2 ; 化合物 2 3 3 ; 化合物 2 0 8 ; 化合物 2 3 5 ; 化合物 2 0 3 ; 化合物 2 4 3 ; 化合物 2 4 5 ; 化合物 1 1 ; 化合物 1 9 9 ; 化合物 3 0 ; 化合物 2 1 4 ; 化合物 1 4 8 ; 化合物 1 3 ; 化合物 2 4 4 ; 化合物 1 9 3 ; 化合物 2 2 9 ; 化合物 2 2 4 ; 化合物 1 1 3 ; 化合物 1 0 7 ; 化合物 1 7 0 ; 化合物 1 4 2 ; 化合物 2 1 3 ; 化合物 1 8 1 ; 化合物 1 1 1 ; 化合物 1 2 2 ; 化合物 3 1 ; 化合物 1 2 9 ; 化合物 8 2 ; 化合物 1 5 5 ; 化合物 1 4 ; 化合物 8 4 ; 化合物 2 9 ; 化合物 1 0 4 ; 化合物 8 3 ; 化合物 2 2 7 ; および化合物 6 6 。

20

【 0 1 8 2 】

以下の化合物は、100 nM ~ 1000 nM の間の IC₅₀ を有した：化合物 5 6 ; 化合物 1 0 8 ; 化合物 1 1 4 ; 化合物 7 5 ; 化合物 1 4 4 ; 化合物 1 1 9 ; 化合物 5 9 ; 化合物 5 7 ; 化合物 1 1 8 ; 化合物 4 8 ; 化合物 6 0 ; 化合物 6 2 ; 化合物 1 ; 化合物 1 3 4 ; 化合物 1 7 4 ; 化合物 1 0 6 ; 化合物 3 ; 化合物 2 1 ; 化合物 8 9 ; 化合物 2 4 ; 化合物 1 7 ; 化合物 9 1 ; 化合物 9 2 ; 化合物 8 0 ; 化合物 1 1 6 ; 化合物 1 2 ; および化合物 9 。

30

TYK2 に対する阻害活性

【 0 1 8 3 】

以下の化合物は、10 nM 未満の IC₅₀ を有した：化合物 7 3 ; 化合物 2 4 2 ; 化合物 2 2 6 ; 化合物 2 2 9 ; 化合物 9 5 ; 化合物 2 3 0 ; 化合物 1 6 2 ; 化合物 2 2 2 ; 化合物 2 4 1 ; 化合物 1 5 7 ; 化合物 2 3 6 ; 化合物 8 1 ; 化合物 2 2 8 ; および化合物 2 2 1 。

【 0 1 8 4 】

以下の化合物は、10 nM ~ 100 nM の間の IC₅₀ を有した：化合物 2 2 5 ; 化合物 1 5 6 ; 化合物 2 4 7 ; 化合物 2 3 1 ; 化合物 2 1 6 ; 化合物 7 2 ; 化合物 2 3 7 ; 化合物 1 6 0 ; 化合物 8 8 ; 化合物 2 3 9 ; 化合物 1 5 5 ; 化合物 1 0 5 ; 化合物 2 2 0 ; 化合物 2 2 7 ; 化合物 2 4 3 ; 化合物 1 5 9 ; 化合物 1 9 8 ; 化合物 2 1 1 ; 化合物 2 3 5 ; 化合物 7 1 ; 化合物 2 2 4 ; 化合物 4 9 ; 化合物 5 2 ; 化合物 1 9 7 ; 化合物 2 4 8 ; 化合物 2 3 2 ; 化合物 2 3 8 ; 化合物 2 4 5 ; 化合物 2 2 3 ; 化合物 2 4 0 ; 化合物 9 8 ; 化合物 6 9 ; 化合物 2 1 8 ; 化合物 1 2 7 ; 化合物 3 4 ; 化合物 1 6 4 ; 化合物 1 3 5 ; 化合物 1 5 8 ; 化合物 9 9 ; 化合物 2 0 0 ; 化合物 7 6 ; 化合物 1 9 0 ; 化合物 2 7 ; 化合物 1 7 1 ; 化合物 2 1 9 ; 化合物 6 8 ; 化合物 8 ; 化合物 6 6 ; 化合物 3 0 ; 化合物 1 4 7 ; 化合物 1 6 9 ; 化合物 3 3 ; 化合物 2 0 1 ; 化合物 2 1 0 ; 化合物 5 3 ; 化合物 2 3 4 ; 化合物 2 3 3 ; 化合物 2 0 2 ; および化合物 8 9 。

40

【 0 1 8 5 】

50

以下の化合物は、100 nM～1000 nMの間のIC₅₀を有した：化合物42；化合物11；化合物90；化合物64；化合物43；化合物143；化合物152；化合物111；化合物35；化合物25；化合物39；化合物32；化合物79；化合物61；化合物165；化合物78；化合物37；化合物203；化合物119；化合物18；化合物161；化合物215；化合物36；化合物94；化合物114；化合物50；化合物125；化合物103；化合物107；化合物150；化合物108；化合物146；化合物194；化合物93；化合物199；化合物183；化合物172；化合物163；化合物184；化合物166；化合物244；化合物217；化合物186；化合物38；化合物56；化合物182；化合物45；化合物115；化合物170；化合物138；化合物126；化合物214；化合物106；化合物60；および化合物168。

10

【0186】

NUAK1に対する阻害活性

以下の化合物は、10 nM未満のIC₅₀を有した：化合物71；化合物165；化合物234；化合物237；および化合物226

【0187】

以下の化合物は、10 nM～100 nMの間のIC₅₀を有した：化合物72；化合物36；化合物143；化合物53；化合物225；化合物171；化合物155；化合物164；化合物233；化合物127；化合物35；化合物135；化合物168；化合物126；化合物175；化合物231；化合物241；化合物211；化合物160；化合物228；化合物68；化合物218；化合物166；化合物69；化合物73；化合物125；化合物202；化合物115；化合物44；化合物76；化合物216；化合物235；化合物99；化合物42；化合物183；化合物27；化合物93；化合物158；化合物215；化合物162；化合物230；化合物194；化合物200；化合物147；化合物88；化合物207；化合物103；化合物238；化合物61；化合物159；化合物180；化合物186；化合物182；化合物34；化合物33；化合物184；化合物25；化合物64；化合物173；化合物138；化合物203；化合物197；化合物95；化合物98；化合物179；化合物240；化合物169；化合物210；化合物247；化合物94；化合物161；化合物209；化合物43；化合物178；化合物46；化合物190；化合物50；化合物11；および化合物242

20

【0188】

以下の化合物は、100 nM～1000 nMの間のIC₅₀を有した：化合物150；化合物32；化合物188；化合物201；化合物167；化合物8；化合物105；化合物78；化合物204；化合物157；化合物37；化合物219；化合物146；化合物221；化合物177；化合物217；化合物18；化合物172；化合物220；化合物208；化合物163；化合物214；化合物206；化合物176；化合物45；化合物152；化合物156；化合物100；化合物87；化合物51；化合物151；化合物243；化合物39；化合物40；化合物212；化合物47；化合物59；化合物222；化合物229；化合物198；化合物239；化合物49；化合物38；化合物145；化合物102；化合物236；化合物90；化合物245；化合物185；化合物41；化合物223；化合物136；化合物227；化合物137；化合物114；化合物140；および化合物205。

30

40

参照による組込み

【0189】

特許、特許出願、特許出願公開、ジャーナル、書籍、論文、ウェブコンテンツなどの他の文献への参照および引用が、本開示を通してなされた。すべてのそのような文献は、あらゆる目的でその全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。

均等物

【0190】

本明細書に示し、記載したものに加え、本発明およびその多くのさらなる実施形態の様々な改変が、本明細書で引用した科学文献および特許文献への参照を含め、本文献の全内

50

容から当業者に明らかとなる。本明細書の主題は、本発明の様々な実施形態およびその均等物における本発明の実施に適応可能な重要な情報、例示、および指針を含む。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/000727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 C07D471/14 A61K31/551 A61K31/4162 A61K31/437
A61K31/4375 A61P3/00 A61P5/00 A61P9/00 A61P17/00
A61P19/00 A61P19/08 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28

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)

C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/143143 A1 (ORIGENIS GMBH [DE]) 26 October 2012 (2012-10-26) claims 1, 4, 7 -----	1-60

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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

"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

"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

"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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2020

Date of mailing of the international search report

05/11/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés Suárez, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/000727

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2012143143 A1	26-10-2012	AU 2012244549 A1	31-10-2013
		CA 2831680 A1	26-10-2012
		CL 2013003052 A1	23-05-2014
		CN 103717597 A	09-04-2014
		CO 6831983 A2	10-01-2014
		CR 20130537 A	13-03-2014
		CU 20130144 A7	28-02-2014
		EA 201301183 A1	30-04-2014
		EC SP13012984 A	30-09-2014
		EP 2699572 A1	26-02-2014
		GT 201300259 A	07-07-2016
		HK 1192247 A1	15-08-2014
		IL 228967 A	28-06-2018
		JP 6278406 B2	14-02-2018
		JP 2014511884 A	19-05-2014
		KR 20140009495 A	22-01-2014
		MA 35123 B1	02-05-2014
		MX 365784 B	28-05-2019
		PE 20140927 A1	24-08-2014
		SG 194216 A1	29-11-2013
		TN 2013000422 A1	30-03-2015
		TW 201247666 A	01-12-2012
		US 2012329785 A1	27-12-2012
		WO 2012143143 A1	26-10-2012

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 K 31/5517(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
	C 0 7 D 471/14	1 0 2

(54)【発明の名称】 , 3] ジアゼピン誘導体および関連する化合物

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,N
E,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,K
E,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,N
G,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

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ケストラー, ローラント

ドイツ国 8 2 1 5 2 マルティンスリート, ベネフィツィアートーバッハ シュトラーセ 5

(72)発明者 タッセル, ジャン

ドイツ国 8 6 1 5 6 アウクスブルク, ローゼーエーミヒェンヴェーク 1 8

(72)発明者 トールマン, ミヒャエル

ドイツ国 8 2 1 5 2 プラネック, ゲオルゲンシュトラーセ 1 ベー

(72)発明者 ヤヒア, ナサー

ドイツ国 8 1 4 7 5 ミュンヘン, ツーガー シュトラーセ 2

(72)発明者 トレムル, アンドレーアス

ドイツ国 9 4 2 4 9 ボーデンマイス, ベルクマイスターシュテルツルシュトラーセ 1 1

(72)発明者 アルムシュテッター, ミヒャエル

ドイツ国 8 5 6 3 0 グラスブルン, ヴィンクラリング 2 9

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC11 EE04 FF05 GG03 HH02 HH03 HH04

4C065 AA04 AA05 BB05 CC08 DD05 EE03 HH08 JJ07 KK02 LL01

PP03 PP12 QQ02

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB11 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14

ZA02 ZA16 ZA33 ZA96 ZB26 ZB32 ZC03 ZC20 ZC21

【要約の続き】

