

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7511294号

(P7511294)

(45)発行日 令和6年7月5日(2024.7.5)

(24)登録日 令和6年6月27日(2024.6.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

請求項の数 17 (全97頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-507336(P2023-507336)

(86)(22)出願日 令和3年8月10日(2021.8.10)

(65)公表番号 特表2023-536603(P2023-536603
A)

(43)公表日 令和5年8月28日(2023.8.28)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/111774

(87)国際公開番号 WO2022/033472

(87)国際公開日 令和4年2月17日(2022.2.17)

審査請求日 令和5年2月1日(2023.2.1)

(31)優先権主張番号 202010800657.1

(32)優先日 令和2年8月11日(2020.8.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 521375472

ホーナン メディノ ファーマシューティ
カル テクノロジー カンパニー リミテ
ッドHENAN MEDINNO PHARM
ACEUTICAL TECHNOLO
GY CO., LTD.中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ
ジェンジョウ エコノミック アンド テ
クノロジカル ディベロプメント ゾーン
ナンバー 99 チエンチョン アベニュー
ジェンジョウ インターナショナル ロジ
スティクス イー - コマース ヘッドクォ
ーターズ テンス フロア ルーム 1001
Room 1001, 10th Flo
最終頁に続く

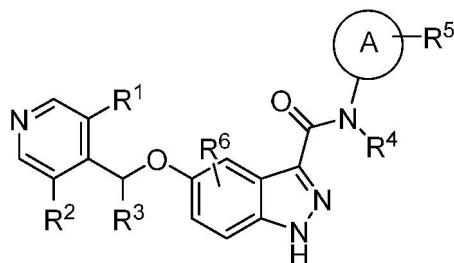
(54)【発明の名称】 F G F R阻害剤化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で表される化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【化1】



(式中、

Aは、C₅-8アリール、C₇-1₁ジシクロアリール、5~7員ヘテロアリール、7~1₁員ジシクロヘテロアリール、C₃-8シクロアルキル及び4~8員ヘテロシクロアルキルから選択され；且つ、R¹及びR²は、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁-3アルキル、C₁-3ハロゲン化アルキル、C₁-3アルコキシ、C₃-6シクロアルキル及び4~6員ヘテロシクロア

ルキルからそれぞれ独立に選択され；且つ、

R^3 及び R^4 は、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択され；且つ、

R^5 の個数は、0、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 個であり、各 R^5 は、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-12} ジシクロアルキル、6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル、 C_{8-15} 員トリシクロアルキル、8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル、 C_{5-8} アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{6-12} ジシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{8-15} 員トリシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル)、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-OR^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-12} ジシクロアルキル、6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル、 C_{8-15} 員トリシクロアルキル、8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル、 C_{5-8} アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{6-12} ジシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{8-15} 員トリシクロアルキル) 及び $-C_{1-4}$ アルキル - (8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル) は、0、1、2、3 又は 4 個の R^{5a} でそれぞれ任意に置換され；

R^{5a} は、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-12} ジシクロアルキル、6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル、 C_{8-15} 員トリシクロアルキル、8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル、 C_{5-8} アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{6-12} ジシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル)、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-OR^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ から独立に選択され、ここで、前記 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-12} ジシクロアルキル、6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル、 C_{8-15} 員トリシクロアルキル、8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル、 C_{5-8} アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、

C₁-4 アルキル - (C₆-1₂ ジシクロアルキル) 及び C₁-4 アルキル - (6 ~ 1₂ 員ジシクロヘテロアルキル) は、0、1、2、3 又は 4 個の R^{5b} でそれぞれ任意に置換され；

R^{5b} は、H、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、-SH、-S-C₁-4 アルキル、オキソ、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロゲン化アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロゲン化アルコキシ、C₃-7 シクロアルキル、3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル、C₆-1₀ アリール、5 ~ 1₀ 員ヘテロアリール、-C₁-4 アルキル - (C₃-7 シクロアルキル)、-C₁-4 アルキル - (3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル)、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-OR⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-N(R⁸)(R⁹))、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-R⁷、-C(=O)-OR⁷、-OC(=O)R⁷、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸) 及び -S(=O)₂-N(R⁷)(R⁸) から独立に選択され、ここで、前記 -S-C₁-4 アルキル、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロゲン化アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロゲン化アルコキシ、C₃-7 シクロアルキル、3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル、C₆-1₀ アリール、5 ~ 1₀ 員ヘテロアリール、-C₁-4 アルキル - (C₃-7 シクロアルキル) 及び -C₁-4 アルキル - (3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル) は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂、-SF₅、-SH、-S-C₁-4 アルキル、オキソ、C₁-4 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-7 シクロアルキル、C₁-4 ヒドロキシアルキル、-S-C₁-4 アルキル、-C(=O)H、-C(=O)-C₁-4 アルキル、-C(=O)-O-C₁-4 アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁-4 アルキル)₂、C₁-4 ハロゲン化アルキル、C₁-4 アルコキシ及び C₁-4 ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2、3 又は 4 個の置換基で任意に置換され；且つ、

R⁶ の個数は、0、1、2 又は 3 個であり、各 R⁶ は、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁-3 アルキル、C₁-3 ハロゲン化アルキル、C₁-3 アルコキシ、C₃-6 シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、且つ、

R⁷、R⁸ 及び R⁹ は、存在するとき、H、C₁-6 アルキル、C₁-4 ハロゲン化アルキル、C₃-7 シクロアルキル、3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル、C₆-1₀ アリール、5 ~ 1₀ 員ヘテロアリール、(C₃-7 シクロアルキル)-C₁-4 アルキル -、(3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル)-C₁-4 アルキル -、(C₆-1₀ アリール)-C₁-4 アルキル - 及び (5 ~ 1₀ 員ヘテロアリール)-C₁-4 アルキル - からそれぞれ独立に選択され、ここで、選択肢となる置換基は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂、-SF₅、-SH、-S-C₁-4 アルキル、オキソ、C₁-4 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-7 シクロアルキル、C₁-4 ヒドロキシアルキル、-S-C₁-4 アルキル、-C(=O)H、-C(=O)-C₁-4 アルキル、-C(=O)-O-C₁-4 アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁-4 アルキル)₂、C₁-4 ハロゲン化アルキル、C₁-4 アルコキシ及び C₁-4 ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2、3 又は 4 個の置換基で任意に置換される；又は

R⁷、R⁸ 及びそれらに結合された原子は共に 3 ~ 1₄ 員環を形成する；又は

R⁸、R⁹ 及びそれらに結合された原子は共に 3 ~ 1₄ 員環を形成する。)

【請求項 2】

R⁵ の個数は、0、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 個であり、各 R⁵ は、H、ハロゲン、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁-4 アルキル、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 ハロゲン化アルコキシ、C₂-8 アルケニル、C₂-8 アルキニル、C₃-7 シクロアルキル、3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル、-C₁-4 アルキル - (C₃-7 シクロアルキル)、-C₁-4 アルキル - (3 ~ 1₀ 員ヘテロシクロアルキル)、C₅-7 アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C₇-1₁ ジシクロアリール、7 ~ 1₁ 員ジシクロヘテロアリール、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-R⁷、-C(=O)-OR⁷、

- O C (= O) R ⁷、- N (R ⁷) (S (= O) ₂ R ⁸)、- S (= O) ₂ - N (R ⁷) (R ⁸)、- S R ⁷ 及び - O R ⁷ からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記 - S - C ₁₋₄ アルキル、C ₁₋₆ アルキル、C ₁₋₆ アルコキシ、C ₁₋₆ ハロゲン化アルコキシ、C ₂₋₈ アルケニル、C ₂₋₈ アルキニル、C ₃₋₇ シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、- C ₁₋₄ アルキル - (C ₃₋₇ シクロアルキル)、- C ₁₋₄ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、C ₅₋₇ アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、C ₇₋₁₁ ジシクロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリールは、ハロゲン、- C N、- O H、C ₁₋₄ アルキル、C ₁₋₄ アルコキシ、C ₁₋₄ ハロゲン化アルキル、C ₁₋₄ ハロゲン化アルコキシ、C ₃₋₆ シクロアルキル、- N (R ⁷) (R ⁸)、- N (R ⁷) (C (= O) R ⁸)、- C (= O) - N (R ⁷) (R ⁸)、- C (= O) - R ⁷、- C (= O) - O R ⁷、- O C (= O) R ⁷、- N (R ⁷) (S (= O) ₂ R ⁸)、- S (= O) ₂ - N (R ⁷) (R ⁸)、- S R ⁷ 及び - O R ⁷ からなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2、3 又は 4 個の置換基でそれぞれ任意に置換され；且つ、

10

R ⁶ の個数は、0、1、2 又は 3 個であり、各 R ⁶ は、H、ハロゲン、- C N、- N O ₂、C ₁₋₃ アルキル、C ₁₋₃ ハロゲン化アルキル、C ₁₋₃ アルコキシ、C ₃₋₆ シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、且つ、

R ⁷ 及び R ⁸ は、存在するとき、H、C ₁₋₆ アルキル、C ₁₋₄ ハロゲン化アルキル、C ₃₋₇ シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、(C ₃₋₇ シクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキル -、(3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキル -、(C ₆₋₁₀ アリール) - C ₁₋₄ アルキル - 及び (5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C ₁₋₄ アルキル - からそれぞれ独立に選択され、ここで、選択肢となる置換基は、ハロゲン、- O H、- N H ₂、- N H (C H ₃)、- N (C H ₃) ₂、- C N、- N O ₂、- S F ₅、- S H、- S - C ₁₋₄ アルキル、オキソ、C ₁₋₄ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆ アルキニル、C ₃₋₇ シクロアルキル、C ₁₋₄ ヒドロキシアルキル、- S - C ₁₋₄ アルキル、- C (= O) H、- C (= O) - C ₁₋₄ アルキル、- C (= O) - O - C ₁₋₄ アルキル、- C (= O) - N H ₂、- C (= O) - N (C ₁₋₄ アルキル) ₂、C ₁₋₄ ハロゲン化アルキル、C ₁₋₄ アルコキシ及び C ₁₋₄ ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2、3 又は 4 個の置換基で任意に置換されるか、又は、R ⁷、R ⁸ 及びそれらに結合された原子は共に 3 ~ 14 員環を形成する、

20

30

請求項 1 に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R ³ は、メチルである、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R ¹ は、C 1 である、

請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

R ² は、C 1 である、

請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

A は、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン及びピラゾールから選択される、

請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

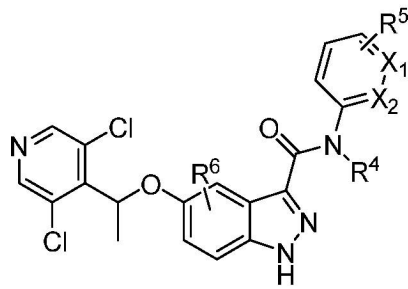
【請求項 7】

式 (I I)、式 (I I I)、式 (I V) 及び式 (V) から選択される化学式で表される化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である、

50

請求項 1 乃至 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

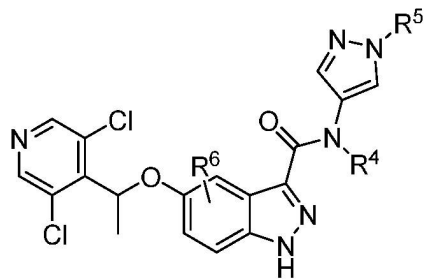
【化 2】



(I I)

10

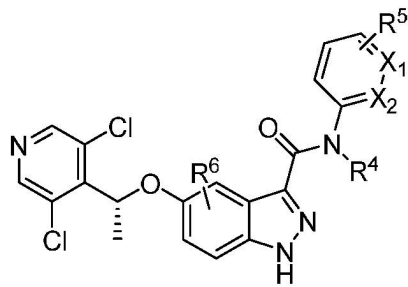
【化 3】



(I I I)

20

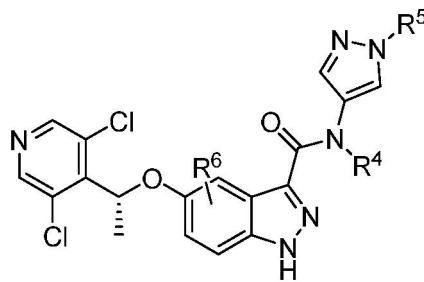
【化 4】



(I V)

30

【化 5】



(V)

40

(式中、

R^4 、 R^5 、 R^6 は、請求項 1 において定義されるものであり、

X_1 及び X_2 は、 $-CH$ 、 N 、及び R^5 に結合された場合の C からそれぞれ独立に選択さ

50

れる。)

【請求項 8】

R⁶ は、H である、

請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R⁴ は、H である、

請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

R⁵ は、ハロゲン、C₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記 C₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-4 アルキル、C₃-6 シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2、3 又は 4 個の置換基でそれぞれ任意に置換される、

請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

同位体標識化合物であり、ここで、H は、存在するとき、D で任意に置換される、

請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

前記化合物は、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (6 - モルホリンピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

N - (1 - (1 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (6 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

10

20

30

40

50

N - (1 - (2 - シアノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、
5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

10

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

20

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

30

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

40

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

N - (1 - シクロブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルム

50

10

20

30

40

50

(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、及び

10

(R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルアゼパン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド

から選択される、請求項 1 乃至 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

請求項 1 乃至 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、

一種又は複数種の薬学的に許容可能な担体、アジュバント又は賦形剤と、

20

を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

F G F R 関連疾患又は症状治療用医薬物の製造における、請求項 1 乃至 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、或いは請求項 13 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 15】

前記 F G F R 関連疾患及び症状は、癌、骨格障害又は軟骨細胞障害、低リン血症障害及び線維化疾患から選択される、

請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

30

前記 F G F R 関連疾患及び症状は、肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黒色腫、間皮腫、肺癌、前立腺癌、膜癌、精巣癌、甲状腺癌、鱗状細胞癌、神経膠芽腫、神経芽腫、子宮癌及び横紋筋肉腫から選択される、

請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

前記 F G F R 関連疾患又は症状は、F G F R におけるゲートキーパー突然変異により、ゲートキーパー突然変異を標的としない F G F R 阻害剤に対して耐性を有する疾患及び症状である、

請求項 14 乃至 16 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本願は、2020年8月11日に提出された中国特許出願第202010800657.1号の優先権を主張し、当該出願の全ての開示内容は引用により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本願は、薬学的活性を有する新規化合物を提供し、前記化合物は線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor、F G F R) を阻害するために用いられる。本願は、さらに、前記化合物を含む組成物、及び F G F R 関連疾患又は症状治療用医薬物の製造における前記化合物及び前記組成物の使用に關す

50

る。

【背景技術】

【0003】

線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) ファミリーは、膜貫通型受容体チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinase、RTK) であり、FGFR1、FGFR2、FGFR3 及び FGFR4 のような4つのメンバーを含む。FGFRは、天然配位子の結合により活性化されることができる。活性化されたFGFRは続いて下流の様々な信号伝達経路 (Ras - MAPK、AKT - PI3K 及びホスホリパーゼC等を含む) を活性化することができる。これらの信号伝達経路は様々な重要な生理学的過程、例えば増殖、分化、細胞遊走及び生存等に関与する。

10

【0004】

FGFRの異常な構成的活性化は、複数種の腫瘍で発見されている。FGFRに対する様々な阻害剤は既に開発され且つ様々な癌の治療に使用されている。臨床前及び早期臨床実験はいずれも、様々なFGFR阻害剤が腫瘍の体積を効果的に減少させることを証明している。

【0005】

しかしながら、FGFR阻害剤が臨床癌治療に用いられる主な障害の一つは、それに対する獲得耐性である。この耐性はFGFRの突然変異又は補体シグナル伝達経路の活性化により取得することができる。ここで、ゲートキーパー (gatekeeper) 残基と呼ばれる突然変異 (ゲートキーパー突然変異と略称) は、最も一般的な耐性獲得経路の一つである。

20

【0006】

臨床前及び臨床の試料はいずれもFGFRにおけるゲートキーパー突然変異による医薬物耐性が報告されている。例えば、FGFR1のV561Mの突然変異は、FIIN-1に対する強い耐性を引き起こし、FGFR2のV564Fの突然変異は、BGJ398に対する強い耐性を引き起こし、FGFR3のV555Mの突然変異は、AZ8010、PD173074 及び AZD4547 に対する耐性を引き起こす。

【0007】

ゲートキーパー突然変異のFGFRに対しても活性阻害を有するFGFR阻害剤を開発して、ゲートキーパー突然変異による獲得耐性を解決することが望まれている。最近の研究は、FGFRのゲートキーパー突然変異に効果的な阻害剤、例えばFIIN2等がいくつか報告されている。

30

【0008】

依然として良好な効果 (例えば、阻害率がより高く、標的のFGFR及びFGFR突然変異の種類がより多く、あるFGFR及びFGFR突然変異に対してより高い選択性を有する等) を有するFGFR阻害剤に対する需要が存在する。

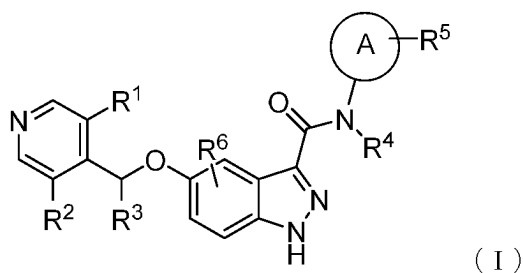
【発明の概要】

【0009】

第1の態様において、本願は、野生型及び突然変異型のFGFRの活性を阻害することができるFGFR阻害剤としての式(I)で表される化合物、又はその同位体標識化合物、又はその光学異性体、幾何異性体、互変異性体若しくは異性体混合物、又はその薬学的に許容可能な塩、そのプロドラッグ、又はその代謝物を提供する。

40

【化 1】



10

【0010】

(式中、

Aは、C₅-8アリール、C₇-11ジシクロアリール、5~7員ヘテロアリール、7~11員ジシクロヘテロアリール、C₃-8シクロアルキル及び4~8員ヘテロシクロアルキルから選択され；且つ、

R¹及びR²は、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁-3アルキル、C₁-3ハロゲン化アルキル、C₁-3アルコキシ、C₃-6シクロアルキル及び4~6員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択され；且つ、

R³及びR⁴は、H、C₁-3アルキル、C₁-3ハロゲン化アルキル、C₁-3アルコキシ、C₃-6シクロアルキル及び4~6員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択され；且つ、

20

R⁵の個数は、0、1、2、3、4、5、6、7又は8個であり、各R⁵は、H、ハロゲン、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁-4アルキル、C₁-6アルキル、C₁-6ハロゲン化アルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ハロゲン化アルコキシ、C₂-8アルケニル、C₂-8アルキニル、C₃-7シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆-12ジシクロアルキル、6~12員ジシクロヘテロアルキル、C₈-15員トリシクロアルキル、8~15員トリシクロヘテロアルキル、C₅-8アリール、5~7員ヘテロアリール、C₇-11ジシクロアリール、7~11員ジシクロヘテロアリール、-C₁-4アルキル-(C₃-7シクロアルキル)、-C₁-4アルキル-(3~10員ヘテロシクロアルキル)、-C₁-4アルキル-(C₆-12ジシクロアルキル)、-C₁-4アルキル-(6~12員ジシクロヘテロアルキル)、-C₁-4アルキル-(C₈-15員トリシクロアルキル)、-C₁-4アルキル-(8~15員トリシクロヘテロアルキル)、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-OR⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-N(R⁸)(R⁹))、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-R⁷、-C(=O)-OR⁷、-OC(=O)R⁷、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)、-S(=O)₂-N(R⁷)(R⁸)、-SR⁷及び-OR⁷からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記-S-C₁-4アルキル、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ハロゲン化アルコキシ、C₂-8アルケニル、C₂-8アルキニル、C₃-7シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆-12ジシクロアルキル、6~12員ジシクロヘテロアルキル、C₈-15員トリシクロアルキル、8~15員トリシクロヘテロアルキル、C₅-8アリール、5~7員ヘテロアリール、C₇-11ジシクロアリール、7~11員ジシクロヘテロアリール、-C₁-4アルキル-(C₃-7シクロアルキル)、-C₁-4アルキル-(3~10員ヘテロシクロアルキル)、-C₁-4アルキル-(C₆-12ジシクロアルキル)、-C₁-4アルキル-(6~12員ジシクロヘテロアルキル)、-C₁-4アルキル-(C₈-15員トリシクロアルキル)及び-C₁-4アルキル-(8~15員トリシクロヘテロアルキル)は、0、1、2、3又は4個のR^{5a}でそれぞれ任意に置換され；

30

40

R^{5a}は、H、ハロゲン、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁-4アルキル、C₁-6アルキル、C₁-6ハロゲン化アルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-

50

6 ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-12} ジシクロアルキル、6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル、 C_{8-15} 員トリシクロアルキル、8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル、 C_{5-8} アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{6-12} ジシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル)、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-OR^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ から独立に選択され、ここで、前記 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-12} ジシクロアルキル、6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル、 C_{8-15} 員トリシクロアルキル、8 ~ 15 員トリシクロヘテロアルキル、 C_{5-8} アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{6-12} ジシクロアルキル) 及び C_{1-4} アルキル - (6 ~ 12 員ジシクロヘテロアルキル) は、0、1、2、3 又は 4 個の R^{5b} でそれぞれ任意に置換され；

R^{5b} は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-OR^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 及び $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ から独立に選択され、ここで、前記 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル - (C_{3-7} シクロアルキル) 及び $-C_{1-4}$ アルキル - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2、3 又は 4 個の置換基で任意に置換され；且つ、

R^6 の個数は、0、1、2 又は 3 個であり、各 R^6 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル及び 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、且つ、

R^7 、 R^8 及び R^9 は、存在するとき、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、(C_{3-7} シクロアルキル) - C_{1-4} アルキル -、(3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C_{1-4} アルキル -、(C_{6-10} アリール) - C_{1-4} アルキル - 及び (5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C_{1-4} アルキル - からそれぞれ独立に選択され、ここで、選択肢となる置換基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$

、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2、3又は4個の置換基で任意に置換される；又は

R^7 、 R^8 及びそれらに結合された原子は共に3～14員環を形成する；又は

R^8 、 R^9 及びそれらに結合された原子は共に3～14員環を形成する。)

【発明を実施するための形態】

【0011】

特に断らない限り、本明細書に記載の「式(I)で表される化合物」、「式(I)の化合物」、「式(II)の化合物」、「式(III)の化合物」、「式(IV)の化合物」、「式(V)の化合物」又は「本願の化合物」等の用語もその任意の光学異性体、幾何異性体、互変異性体又は異性体の混合物を含む。

【0012】

「光学異性体」という用語は、化合物が一つ又は複数のキラル中心を有する場合、各キラル中心にR配置又はS配置が存在することができ、これによって形成される様々な異性体が光学的に異なることを意味する。光学異性体には、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、メソ体、ラセミ体、又はその混合物が含まれる。例えば、光学異性体は、キラルクロマトグラフィーカラム又はキラル合成によって分離することができる。

【0013】

「幾何異性体」という用語は、化合物に二重結合が存在する場合、その化合物にシス異性体、トランス異性体、E異性体、及びZ異性体が存在することを意味する。幾何異性体には、シス異性体、トランス異性体、E異性体、Z異性体又はそれらの混合物が含まれる。

【0014】

「互変異性体」という用語は、分子内の2つの位置でのある原子の急速な移動によって生成される異性体を指す。当業者であれば、互変異性体が互に変換でき、ある状態下で、それらがバランス状態に達して共存できることが理解可能である。

【0015】

特に断らない限り、本明細書に記載の「式(I)で表される化合物」、「式(I)の化合物」、「式(II)の化合物」、「式(III)の化合物」、「式(IV)の化合物」、「式(V)の化合物」又は「本願の化合物」等の用語も当該化合物中の一つ又は複数の原子がその同位体原子で置換された同位体標識化合物を含む。

【0016】

本願の化合物に含まれる同位体に適用する例は、水素の同位体(例えば、 $^2H(D)$ 及び $^3H(T)$)、炭素の同位体(例えば、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C)、塩素の同位体(例えば、 ^{36}Cl)、フッ素の同位体(例えば、 ^{18}F)、ヨウ素の同位体(例えば、 ^{123}I 及び ^{125}I)、窒素の同位体(例えば、 ^{13}N 及び ^{15}N)、酸素の同位体(例えば、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O)、及び硫黄の同位体(例えば、 ^{35}S)を含む。

【0017】

前記同位体標識化合物(例えば、放射性同位体を含む化合物)は、医薬物及び/又は基質組織分布の研究に用いることができる。導入の容易性及び検出手段の利便性を考慮すると、放射性同位元素重水素(即ち、 D)及び炭素-14(即ち、 ^{14}C)は当該目的に対して特に有用である。

【0018】

重水素(即ち、 D)のような比較的重い同位体で置換することによりいくつかの治療上の利点を提供することができるため、ある場合に好ましく、前記治療上の利点は、例えば、より大きな代謝作用の安定性(例えば、増加した体内半減期又は減少した用量要求)によりもたらされる。従って、いくつかの実施形態において、本願の化合物は、同位体標識

10

20

30

40

50

化合物であり、ここで、Hは、存在するとき、Dで任意に置換される。

【0019】

陽電子放射同位体（例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N ）による置換は、陽電子放射受容体画像（Positron Emission Topography（PET））の研究に用いることができ、基質受容体の占有状態を検出することに用いられる。

【0020】

前記同位体標識化合物は一般的に当業者に知られている一般的な技術又は適切な同位体標識試薬を用いて先に使用された非標識試薬に代わって調製することができる。

【0021】

本願の化合物は、その薬学的に許容可能な塩として存在することができる。

10

【0022】

「薬学的に許容可能」という用語は、対応する化合物、担体又は分子がヒトへの投与に適していることを意味する。好ましくは、この用語は、CFDA（中国）、EMA（ヨーロッパ）、FDA（米国）等の規制機関によって認定された哺乳動物（好ましくはヒト）に用いられるものを意味する。

【0023】

前記薬学的に許容可能な塩類は、その酸付加塩及び塩基付加塩を含む。好適な酸付加塩は、無毒性の塩を形成する酸により形成される。その例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキサンアミンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、2-（4-ヒドロキシベンジル）安息香酸塩、水素塩化物／塩化物、水素臭素化合物／臭素化物、水素ヨウ化物／ヨウ化物、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、ナフタレン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、ヘキサデカン酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、グルカレート、ステアレート、サリチル酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トルエンスルホン酸塩及びトリフルオロ酢酸塩を含むが、これらに限定されない。適切な塩基付加塩は、無毒性の塩を形成するアルカリにより形成される。その例は、アルミニウム、アルギニン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、エタノールアミン、カリウム、ナトリウム、トリステアリン及び亜鉛塩を含むが、これらに限定されない。酸及びアルカリの半塩、例えば、硫酸半塩及びカルシウム半塩を形成することができる。適切な塩の説明については、Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)を参照する。本明細書に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩を調製するための方法は当業者に知られている。

20

30

【0024】

また、本願の化合物は非溶媒和形態及び薬学的に許容可能な溶媒例えば水、エタノール等の溶媒和形態で存在することができる。化合物は一種又は複数種の結晶状態で存在してもよく、即ち多結晶型であってもよく、又はそれらは非晶質固体として存在してもよい。これらの全ての形態も本願の範囲に含まれる。

40

【0025】

本願は、本願の化合物のプロドラッグをさらに含む。「プロドラッグ」という用語は、酵素、胃酸等の生理的条件下で生体内に例えばそれぞれ酵素触媒で行われた酸化、還元、加水分解等の反応により本願の化合物の誘導体に転化することを指す。そのため、本願の化合物のある誘導体自体は、非常に少ないか又は薬理学的活性がないが、体内又は体に投与する時に、所望の活性を有する本願化合物に変換することができる。

【0026】

本願は、本願の化合物の代謝物をさらに含む。「代謝物」という用語は、細胞又は有機

50

体、好ましくはヒトにおいて、本願の任意の化合物に由来する全ての分子を指す。

【0027】

本明細書で使用する場合、「置換」という用語は、基中の一つ又は複数（好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個）の水素原子が対応する数の置換基で独立に置換されることを指す。

【0028】

本明細書で使用する場合、「独立」という用語は、置換基の数が一つを超える場合、これらの置換基は同じであっても異なってもよいことを指す。

【0029】

本明細書で使用する場合、「任意」又は「任意に」という用語は、それが記述されたイベントが発生するか又は発生しないことを示す。例えば、一つの基が「任意に置換される」ことは、当該基が置換されていなくてもよく、置換されていてもよいことを表す。

【0030】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、-F、-Cl、-Br、又は-Iを指す。

【0031】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、飽和脂肪族炭化水素を指し、直鎖及び分岐鎖を含む。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1～8個、又は1～6個、又は1～3個の炭素原子を有する。例えば、「C₁₋₈アルキル」という用語は、1～8個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の原子団を指す。「C₁₋₈アルキル」という用語は、その定義において「C₁₋₆アルキル」、「C₁₋₃アルキル」及び「C₁₋₄アルキル」の用語等を含む。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、(R)-2-メチルブチル、(S)-2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,3-ジメチルプロピル、2,3-ジメチルブチル、ヘキシル等を含むが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ又は複数（例えば、1～5個）の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

【0032】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する脂肪族炭化水素を指し、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖及び分岐鎖を含む。いくつかの実施形態において、アルケニルは、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、3～6個の炭素原子、又は2～4個の炭素原子を有する。例えば、「C₂₋₈アルケニル」という用語は、炭素数が2～8個の直鎖又は分岐鎖の不飽和原子団（少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する）を指す。前記二重結合は、他の基との結合部位ではなくてもよいが、他の基との結合部位であってもよい。アルケニルは、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、3-ヘキセニル等を含むが、これらに限定されない。アルケニル基は、一つ又は複数（例えば、1～5個）の適切な置換基で任意に置換されてもよい。式(I)の化合物がアルケニル基を含む場合、当該アルケニル基は、純粋なE形式、純粋なZ形態、又はその任意の混合物で存在することができる。

【0033】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する脂肪族炭化水素を指し、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖及び分岐鎖を含む。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、3～6個の炭素原子、又は2～4個の炭素原子を有する。例えば、「C₂₋₈アルキニル」という用語は、炭素数が2～8個の直鎖又は分岐鎖の不飽和原子団（少なくとも一つの炭素-炭素三結合を有する）を指す。前記三重結合は、他の基との結合部位ではなくてもよいが、他の基との結合部位であってもよい。アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、ブチニル、ペンチニル、3-ヘキシニル等を含むが、これらに限定されない。アルキニル基は、一つ又は複数（例えば、1～5個）の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

【0034】

本明細書で使用する場合、「 C_{3-8} シクロアルキル」という用語は、環を形成する炭素原子を3～8個有するシクロアルキルを指す。「 C_{3-7} シクロアルキル」という用語は、環を形成する炭素原子を3～7個有するシクロアルキルを指す。「 C_{3-6} シクロアルキル」という用語は、環を形成する炭素原子を3～6個有するシクロアルキルを指す。前記シクロアルキルは、単環の環であってもよい。シクロアルキルの定義は、不飽和の非芳香族シクロアルキルも含む。シクロアルキルの例は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロヘキサジエニル、シクロペンテニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルである。シクロアルキルは、一つ又は複数の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

10

【0035】

本明細書で使用する場合、「 C_{6-12} ジシクロアルキル」という用語は、環を形成する炭素原子を6～12個有し、二つの環を有するアルキルを指す。ジシクロアルキルは縮合してもよく、ブリッジ接続を有するジシクロアルキルシステムを含んでもよい。

【0036】

本明細書で使用する場合、「 C_{8-15} 員トリシクロアルキル」という用語は、環を形成する炭素原子を8～15個有し、三つの環を有するアルキルを指す。トリシクロアルキルは縮合してもよく、ブリッジ接続されてもよい。

【0037】

本明細書で使用する場合、「 n 員ヘテロシクロアルキル」という用語は、環を形成する炭素原子を m 個有し、環を形成するヘテロ原子を $(n-m)$ 個有するシクロアルキルを指し、前記ヘテロ原子は、O、S及びNから選択される。例えば、「4～8員ヘテロシクロアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルの置換基が合計4～8個の環原子を含み、そのうちの少なくとも一つがヘテロ原子であることを指す。「4～6員ヘテロシクロアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルの置換基が合計4～6個の環原子を含み、そのうちの少なくとも一つがヘテロ原子であることを指す。「3～10員ヘテロシクロアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルの置換基が合計3～10個の環原子を含み、そのうちの少なくとも一つがヘテロ原子であることを指す。「 n 員ジシクロヘテロアルキル」という用語は、環を形成する炭素原子を m 個有し、環を形成するヘテロ原子を $(n-m)$ 個有するジシクロヘテロアルキルを指す。前記ヘテロ原子は、O、S及びNから選択される。ヘテロシクロアルキルの例は、アゼチジン、チエタン(Thietane)、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロトリアジン、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロピリミジル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンズイミダゾリル、オクタヒドロベンゾチアゾール、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジジン、テトラヒドロオキサゾリル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロジオキサジン、オキサジン、オキサチアジニル、キヌクリジン、クロマニル(chromanyl)、イソクロマニル(isochromanyl)、ジヒドロベンゾジオキサニル(dihydrobenzodioxinyl)、ベンゾジオキサニル(benzodioxolyl)、ベンゾキサジン、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリル、イソクロミル(isochromyl)、ジヒドロ-1H-イソインドリル、2-アザジシクロ[2.2.1]ヘプタノイル、3-アザジシクロ[3.1.0]ヘキシル、3-アザジシクロ[4.1.0]ヘプチル、オキセパン(Oxepan)、チエパン(Thiepan)、アゼパン(Azepan)等を含むが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルは、一つ又は複数の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

20

30

40

【0038】

本明細書で使用する場合、「 C_{5-8} アリール」という用語は、5～8個の炭素原子を含

50

有する芳香環を有するアリールを指し、例えばフェニルである。

【0039】

本明細書で使用する場合、「 n 員ヘテロアリール」という用語は、芳香環を形成する炭素原子を m 個有し、芳香環を形成するヘテロ原子を $(n - m)$ 個有するヘテロアリールであることを指す。前記ヘテロ原子は、O、S及びNから選択される。例えば、5～7員ヘテロアリールは、フリル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリールは、一つ又は複数の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

【0040】

本明細書で使用する場合、「 C_{7-11} ジシクロアリール」という用語は、7～11個の炭素原子を有するジシクロアリールを指す。例えば、ナフチル基、インデニル基等である。ジシクロアリールは一つ又は複数の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

【0041】

本明細書で使用する時に、「 n 員ジシクロヘテロアリール」という用語は、芳香族二環を形成する炭素原子を m 個有し、芳香族二環を形成するヘテロ原子を $(n - m)$ 個有するジシクロヘテロアリールであることを指す。前記ヘテロ原子は、O、S及びNから選択される。例えば、7～11員ジシクロヘテロアリールは、キノリン、イソキノリン、インドリル、プリン、ベンゾチアゾール基等を含むが、これらに限定されない。ジシクロヘテロアリールは、一つ又は複数の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

【0042】

本明細書で使用する場合、「11～15員トリシクロ基」という用語は、アクリジン等を含むが、これらに限定されない。11～15員トリシクロ基は、一つ又は複数の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

【0043】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン化アルキル」という用語は、一つ又は複数のハロゲン置換基を有するアルキル基（多くとも全ハロゲン化アルキルであり、即ち、アルキル基の各水素原子はいずれもハロゲン原子で置換される）を指す。例えば、「 C_{1-6} ハロゲン化アルキル」という用語は、一つ又は複数のハロゲン置換基を有する C_{1-6} アルキル基（多くとも全ハロゲン化アルキルであり、即ち、アルキル基の各水素原子はいずれもハロゲン原子で置換される）を指す。別の例を挙げると、「 C_{1-4} ハロゲン化アルキル」という用語は、一つ又は複数のハロゲン置換基を有する C_{1-4} アルキル基（多くとも全ハロゲン化アルキルであり、即ち、アルキル基の各水素原子は、いずれもハロゲン原子で置換される）を指す。「 C_{1-3} ハロゲン化アルキル」という用語は、一つ又は複数のハロゲン置換基を有する C_{1-3} アルキル基（多くとも全ハロゲン化アルキルであり、即ち、アルキル基の各水素原子は、いずれもハロゲン原子で置換される）を指す。「 C_{1-2} ハロゲン化アルキル」という用語は、一つ又は複数のハロゲン置換基を有する C_{1-2} アルキル基（即ち、メチル又はエチル）（多くとも全ハロゲン化アルキルであり、即ち、アルキル基の各水素原子はいずれもハロゲン原子で置換される）を指す。更なる例を挙げると、「 C_1 ハロゲン化アルキル」という用語は、1、2又は3個のハロゲン置換基を有するメチルを指す。ハロゲン化アルキル基の例は、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 CH_2Cl 等を含む。

【0044】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」という用語は、単結合で酸素原子に結合されたアルキルを指す。アルコキシと分子との結合部位は、酸素原子である。アルコキシとしては、アルキル-O-で表すことができる。「 C_{1-6} アルコキシ」という用語は、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基を指す。「 C_{1-6} アルコキシ」という用語は、その定義において「 C_{1-3} アルコキシ」の用語を含む。アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、一つ又は複数の適切な置換基で任意に置換されてもよい。

10

20

30

40

50

【0045】

本明細書で使用する場合、「3～14員環」という用語は、環を形成する原子を3～14個有する飽和又は不飽和環系を指す。

【0046】

本明細書において、置換基の個数、炭素原子の個数、環原子の個数に関連する数の範囲は当該範囲内の全ての整数を一つずつ列挙することに相当し、範囲は単に簡略化された表記法とする。例えば、「4～6員」は、4、5又は6員を示し、「5～7員」は、5、6又は7員を示し、「7～11員」は、7、8、9、10又は11員を示し、「4～8員」は、4、5、6、7又は8員を示し、「3～10員」は、3、4、5、6、7、8、9又は10員を示し、「C₁₋₃」は、1個の炭素原子(C₁)、2個の炭素原子(C₂)又は3個の炭素原子(C₃)を示し、「C₃₋₆」は、3個の炭素原子(C₃)、4個の炭素原子(C₄)、5個の炭素原子(C₅)又は6個の炭素原子(C₆)を示し、「C₃₋₈」は、3個の炭素原子(C₃)、4個の炭素原子(C₄)、5個の炭素原子(C₅)、6個の炭素原子(C₆)、7個の炭素原子(C₇)又は8個の炭素原子(C₈)を示し、「C₅₋₇」は、5個の炭素原子(C₅)、6個の炭素原子(C₆)又は7個の炭素原子(C₇)を示し、「C₇₋₁₁」は、7個の炭素原子(C₇)、8個の炭素原子(C₈)、9個の炭素原子(C₉)、10個の炭素原子(C₁₀)又は11個の炭素原子(C₁₁)を示す。したがって、置換基の個数、炭素原子の個数、環原子の個数に関連する数の範囲もその任意の一つのサブ範囲を含み、各サブ範囲も本明細書に開示されていると見なす。

【0047】

上記式(I)において、R³は、H、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロゲン化アルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0048】

いくつかの好ましい実施形態において、R³は、Hである。

【0049】

いくつかの実施形態において、R³は、C₁₋₃アルキル又はC₁₋₃ハロゲン化アルキルであり、例えば、R³は、一つ又は複数のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で任意に置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピルから選択される。いくつかの好ましい実施形態において、R³は、メチルである。

【0050】

いくつかの実施形態において、R³は、C₁₋₃アルコキシであり、例えば、R³は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシから選択される。

【0051】

いくつかの実施形態において、R³は、C₃₋₆シクロアルキルであり、例えば、R³は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルから選択される。

【0052】

いくつかの実施形態において、R³は、4～6員ヘテロシクロアルキルであり、例えば、R³は、オキセタニル、チエタン、アゼチジン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルから選択される。

【0053】

理解すべきこととして、任意の上記R³の実施形態は、上記及び後述する任意のR¹、R²、A、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸の実施形態と組み合わせることができる。

【0054】

上記式(I)において、R¹は、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロゲン化アルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0055】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、Hである。

【0056】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、ハロゲンであり、例えば、 R^1 は、F、Cl、Br、Iから選択される。

【0057】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、-CNである。

【0058】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、-NO₂である。

【0059】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、C₁₋₃アルキル又はC₁₋₃ハロゲン化アルキルであり、例えば、 R^1 は、一つ又は複数のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で任意に置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピルから選択される。

10

【0060】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、C₁₋₃アルコキシであり、例えば、 R^1 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシから選択される。

【0061】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、C₃₋₆シクロアルキルであり、例えば、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルから選択される。

【0062】

20

いくつかの実施形態において、 R^1 は、4～6員ヘテロシクロアルキルであり、例えば、 R^1 は、オキセタニル、チエタン、アゼチジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルから選択される。

【0063】

理解すべきことは、任意の上記 R^1 の実施形態は上記及び以下に記載の任意の R^2 、 R^3 、A、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の実施形態と組み合わせることができる。

【0064】

上記式(I)において、 R^2 は、H、ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロゲン化アルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される。

30

【0065】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、Hである。

【0066】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、ハロゲンであり、例えば、 R^2 は、F、Cl、Br、Iから選択される。

【0067】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、-CNである。

【0068】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、-NO₂である。

40

【0069】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、C₁₋₃アルキル又はC₁₋₃ハロゲン化アルキルであり、例えば、 R^2 は、一つ又は複数のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で任意に置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピルから選択される。

【0070】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、C₁₋₃アルコキシであり、例えば、 R^2 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシから選択される。

【0071】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、C₃₋₆シクロアルキルであり、例えば、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル

50

から選択される。

【0072】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、4～6員ヘテロシクロアルキルであり、例えば、 R^1 は、オキセタニル、チエタン、アゼチジン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルから選択される。

【0073】

理解すべきことは、任意の上記 R^2 の実施形態は上記及び以下に記載の任意の R^1 、 R^3 、 A 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の実施形態と組み合わせることができる。

【0074】

いくつかの実施形態において、 R^1 と R^2 は同じであってもよい。例えば、 R^1 及び R^2 はいずれもハロゲンであり、例えばC1であり、さらに例えば、 R^1 及び R^2 はいずれもメチルである。好ましい実施形態において、 R^1 及び R^2 はいずれもC1である。

【0075】

いくつかの別の実施形態において、 R^1 と R^2 は異なってもよい。

【0076】

上記式(1)において、 R^4 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0077】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^4 は、Hである。

【0078】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ハロゲン化アルキルであり、例えば、 R^4 は、一つ又は複数のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で任意に置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピルから選択される。

【0079】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、 C_{1-3} アルコキシであり、例えば、 R^4 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシから選択される。

【0080】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、 C_{3-6} シクロアルキルであり、例えば、 R^4 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルから選択される。

【0081】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、4～6員ヘテロシクロアルキルであり、例えば、 R^4 は、オキセタニル、チエタン、アゼチジン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルから選択される。

【0082】

理解すべきことは、任意の上記 R^4 の実施形態は上記及び以下に記載の任意の R^1 、 R^2 、 A 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の実施形態と組み合わせることができる。

【0083】

上記式(I)において、 R^6 の個数は、0、1、2又は3個であってもよい。複数の R^6 が存在する場合、各 R^6 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択される。

【0084】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^6 は、Hである。

【0085】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、ハロゲンであり、例えば、 R^6 は、F、C1、Br、Iから選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-CN$ である。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、 $-NO_2$ である。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ハロゲン化アルキルであり、例えば、 R^6 は、一つ又は複数のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で任意に置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピルから選択される。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、 C_{1-3} アルコキシであり、例えば、 R^6 は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシから選択される。

10

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、 C_{3-6} シクロアルキルであり、例えば、 R^6 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルから選択される。

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、例えば、 R^6 は、オキセタニル、チエタン、アゼチジン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルから選択される。

20

【 0 0 9 2 】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^6 は、1 個である。

【 0 0 9 3 】

理解すべきことは、任意の上記 R^6 の実施形態は上記及び後述する任意の R^1 、 R^2 、 A 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 及び R^8 の実施形態と組み合わせることができる。

【 0 0 9 4 】

上記式 (I) において、 A は、 C_{5-8} アリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル及び 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、 A は、 C_{5-8} アリールであり、例えば、 A は、フェニルである。

30

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、 A は、 C_{7-11} ジシクロアリールであり、例えば、 A は、ナフチル基、インデニル基から選択される。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態において、 A は、5 ~ 7 員ヘテロアリールであり、例えば、 A は、フリル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラジニルから選択される。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態において、 A は、7 ~ 11 員ジシクロヘテロアリールであり、例えば、 A は、キノリン、イソキノリン、ベンゾチアゾールから選択される。

40

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態において、 A は、 C_{3-8} シクロアルキルであり、例えば、 A は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロペンテニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルから選択される。

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態において、 A は、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、例えば、 A は、オキセタニル基、チオヘテロシクロアルキル基、アゼチジン基、テトラヒドロフラ

50

ニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基から選択される。

【0101】

いくつかの好ましい実施形態において、Aは、フェニルである。

【0102】

いくつかの好ましい実施形態において、Aは、ピリジルである。

【0103】

いくつかの好ましい実施形態において、Aは、ピリダジンである。

【0104】

いくつかの好ましい実施形態において、Aは、ピラゾリルである。

10

【0105】

当業者が理解すべきこととして、本願において、化合物の価数結合規則を満たすために、Aに対して挙げられる様々な置換基又は基はその広義に理解されるべきである（即ち、上記置換基又は基の一価の形態、二価の形態、三価の形態、...を含む）。例えば、 R^5 が存在しない（ R^5 の個数が0である）か又は R^5 の個数が1個であり且つ $R^5 = H$ である場合、Aは、一価の基である。 R^5 の個数が1個であり且つ R^5 がHではない場合、Aは、二価の基である。 R^5 の個数が2個であり且ついずれもHではない場合、Aは、三価の基である。例えば、上記Aに対して挙げられる「フェニル」は、異なる場合に一価のフェニル基又は二価のフェニル基又は三価のフェニル基を表す可能性がある。他の置換基又は基は類似している。

20

【0106】

理解すべきこととして、任意の上記Aの実施形態は上記及び以下に記載の任意の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 の実施形態と組み合わせてもよい。

【0107】

上記式(I)において、 R^5 の個数は、0、1、2、3、4、5、6、7、8個又はその以上であってもよい。複数の R^5 が存在する場合、各 R^5 は、H、ハロゲン、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲン化アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₂ジシクロアルキル、6～12員ジシクロヘテロアルキル、C₈₋₁₅員トリシクロアルキル、8～15員トリシクロヘテロアルキル、C₅₋₈アリール、5～7員ヘテロアリール、C₇₋₁₁ジシクロアリール、7～11員ジシクロヘテロアリール、-C₁₋₄アルキル-(C₃₋₇シクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(3～10員ヘテロシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(C₆₋₁₂ジシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(6～12員ジシクロヘテロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(C₈₋₁₅員トリシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(8～15員トリシクロヘテロアルキル)、-N(R^7)(R^8)、-N(R^7)(C(=O) R^8)、-N(R^7)(C(=O)-OR⁸)、-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))、-C(=O)-N(R^7)(R^8)、-C(=O)- R^7 、-C(=O)-OR⁷、-OC(=O) R^7 、-N(R^7)(S(=O)₂ R^8)、-S(=O)₂-N(R^7)(R^8)、-SR⁷及び-OR⁷からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記-S-C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₂ジシクロアルキル、6～12員ジシクロヘテロアルキル、C₈₋₁₅員トリシクロアルキル、8～15員トリシクロヘテロアルキル、C₅₋₈アリール、5～7員ヘテロアリール、C₇₋₁₁ジシクロアリール、7～11員ジシクロヘテロアリール、-C₁₋₄アルキル-(C₃₋₇シクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(3～10員ヘテロシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(C₆₋₁₂ジシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(6～12員ジシクロヘテロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(C₈₋₁₅員トリシクロアルキル)及び-C₁₋₄アルキル-(8～15員トリシクロヘテロアルキル)は、0、1、2、3又は4個の R^5 でそれ

30

40

50

ぞれ任意に置換され；

R^{5a} は、H、ハロゲン、-OH、-NO₂、-CN、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲン化アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₂ジシクロアルキル、6～12員ジシクロヘテロアルキル、C₈₋₁₅員トリシクロアルキル、8～15員トリシクロヘテロアルキル、C₅₋₈アリール、5～7員ヘテロアリール、C₇₋₁₁ジシクロアリール、7～11員ジシクロヘテロアリール、-C₁₋₄アルキル-(C₃₋₇シクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(3～10員ヘテロシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(C₆₋₁₂ジシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(6～12員ジシクロヘテロアルキル)、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-OR⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-N(R⁸)(R⁹))、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-R⁷、-C(=O)-OR⁷、-OC(=O)R⁷、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)、-S(=O)₂-N(R⁷)(R⁸)、-SR⁷及び-OR⁷から独立に選択され、ここで、前記-S-C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲン化アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₂ジシクロアルキル、6～12員ジシクロヘテロアルキル、C₈₋₁₅員トリシクロアルキル、8～15員トリシクロヘテロアルキル、C₅₋₈アリール、5～7員ヘテロアリール、C₇₋₁₁ジシクロアリール、7～11員ジシクロヘテロアリール、-C₁₋₄アルキル-(C₃₋₇シクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(3～10員ヘテロシクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(C₆₋₁₂ジシクロアルキル)及びC₁₋₄アルキル-(6～12員ジシクロヘテロアルキル)は、0、1、2、3又は4個の R^{5b} でそれぞれ任意に置換され；

R^{5b} は、H、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄アルキル、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲン化アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ、C₃₋₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、-C₁₋₄アルキル-(C₃₋₇シクロアルキル)、-C₁₋₄アルキル-(3～10員ヘテロシクロアルキル)、-N(R⁷)(R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)R⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-OR⁸)、-N(R⁷)(C(=O)-N(R⁸)(R⁹))、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-C(=O)-R⁷、-C(=O)-OR⁷、-OC(=O)R⁷、-N(R⁷)(S(=O)₂R⁸)及び-S(=O)₂-N(R⁷)(R⁸)から独立に選択され、ここで、前記-S-C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲン化アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ、C₃₋₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、-C₁₋₄アルキル-(C₃₋₇シクロアルキル)及び-C₁₋₄アルキル-(3～10員ヘテロシクロアルキル)は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CN、-NO₂、-SF₅、-SH、-S-C₁₋₄アルキル、オキソ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-S-C₁₋₄アルキル、-C(=O)H、-C(=O)-C₁₋₄アルキル、-C(=O)-O-C₁₋₄アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-N(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄ハロゲン化アルキル、C₁₋₄アルコキシ及びC₁₋₄ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2、3又は4個の置換基で任意に置換され；且つ、

R^7 、 R^8 及び R^9 は、存在するとき、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄ハロゲン化アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、(C₃₋₇シクロアルキル)-C₁₋₄アルキル、(3～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁₋₄アルキル、(C₆₋₁₀アリール)-C₁₋₄アルキル及び(5～10員ヘテロアリール)-C₁₋₄アルキルからそれぞれ独立に選択され、ここで、選択肢となる置換基は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NH(CH₃)

、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2、3又は4個の置換基で任意に置換される；又は

R^7 、 R^8 及びそれらに結合された原子は共に3～14員環を形成する；又は

R^8 、 R^9 及びそれらに結合された原子は共に3～14員環を形成する。

【0108】

いくつかの実施形態において、各 R^5 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル- (3～10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{5-7} アリール、5～7員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7～11員ジシクロヘテロアリール、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル- (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル- (3～10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{5-7} アリール、5～7員ヘテロアリール、 C_{7-11} ジシクロアリール、7～11員ジシクロヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} ハロゲン化アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ からなる群からそれぞれ独立に選択される1、2、3、4個又はその以上の置換基でそれぞれ任意に置換される。

【0109】

ここで、 R^7 及び R^8 は、存在するとき、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、(C_{3-7} シクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-、(3～10員ヘテロシクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-、(C_{6-10} アリール)- C_{1-4} アルキル-及び(5～10員ヘテロアリール)- C_{1-4} アルキル-からそれぞれ独立に選択され、ここで、選択肢となる置換基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2、3又は4個の置換基で任意に置換されるか、又は、 R^7 、 R^8 及びそれらに結合された原子は共に3～14員環を形成する。

【0110】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、3～10員ヘテロシクロアルキルであり、例えば、 R^5 は、アゼチジン、チエタン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロトリアジン、テトラヒドロピラゾリ

10

20

30

40

50

ル、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロピリミジン、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンズイミダゾリル、オクタヒドロベンゾチアゾール、イミダゾリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチアジニル、テトラヒドロチアジジン、テトラヒドロオキサゾリル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロジオキサジン、オキサジン、オキサチアジニル、キナ環基、クロマニル、イソクロマニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾキサジン、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリル、イソクロマン、ジヒドロ - 1 H - イソインドリル、オキセパン、チエパン、アゼパンから選択される。前記 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 - CN、 - OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} ハロゲン化アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 個又はその以上の置換基で任意に置換される。ここで、 R^7 及び R^8 は、前述のように定義される。

【0111】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり、例えば、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 $(R)-2$ -メチルブチル、 $(S)-2$ -メチルブチル、3-メチルブチル、2,3-ジメチルプロピル、2,3-ジメチルブチル、ヘキシルから選択される。前記 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、-CN、-OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} ハロゲン化アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 個又はその以上の置換基で任意に置換される。ここで、 R^7 及び R^8 は、前述のように定義される。

【0112】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 C_{3-7} シクロアルキルであり、例えば、 R^5 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘキサジエニル、シクロペンテニル、シクロヘプテニルから選択される。前記 C_{3-7} シクロアルキルは、ハロゲン、-CN、-OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} ハロゲン化アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ からなる群からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 個又はその以上の置換基で任意に置換される。ここで、 R^7 及び R^8 は、前述のように定義される。

【0113】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 は、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼチジンから選択される。前記ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル及びアゼチジンは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH からなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1 又は 2 個の置換基で任意に置換されてもよい。例えば、いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 は、3,5-ジメチルピペラジニル、モルホリニル、3-ヒドロキシピロリジニル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、1-メチルピペリジニル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-メチルアゼチジン-3-イルが

ら選択される。

【0114】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択される。前記メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はシクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1又は2個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、さらに、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OH$ からなる群からそれぞれ独立に選択される0、1又は2個の置換基で任意に置換されてもよい。例えば、いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 は、(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-シアノ-1-シクロペンチルエチル、1-シアノプロパン、2-モルホリノエチル、エチル及び(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルから選択される。

10

【0115】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 は、ハロゲンから選択され、例えば、Fである。

【0116】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 の個数は、1個である。

【0117】

いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 の個数は、2個である。いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 の個数は、2個であり、ここで、一個の R^5 は、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル及びアゼチジンから選択され、前記ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル及びアゼチジンは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OH$ からなる群からそれぞれ独立に選択される0、1又は2個の置換基で任意に置換されてもよく、別の R^5 は、ハロゲンから選択される。いくつかの好ましい実施形態において、 R^5 の個数は、2個であり、ここで、一個の R^5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はシクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1又は2個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OH$ からなる群からそれぞれ独立に選択される0、1又は2個の置換基で任意に置換されてもよく、別の R^5 は、ハロゲンから選択される。

20

30

【0118】

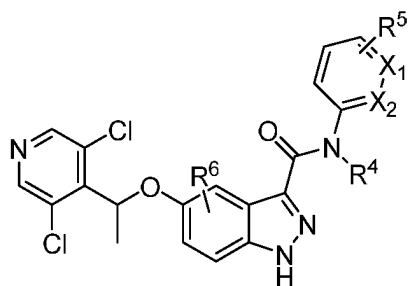
理解すべきこととして、任意の上記 R^5 の実施形態は上記と以下に記載の任意の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、 R^6 、 R^7 及び R^8 の実施形態と組み合わせることができる。

【0119】

いくつかの実施形態において、本願に係る化合物は、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)から選択される化学式で表される化合物、又はその同位体標識化合物、又はその光学異性体、幾何異性体、互変異性体又は異性体の混合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はそのプロドラッグ、又はその代謝物である。

40

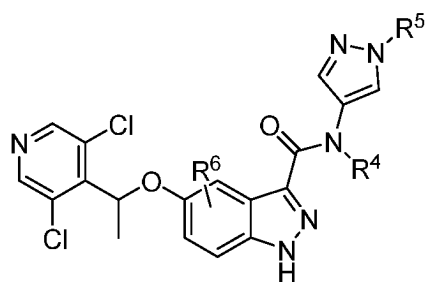
【化 2】



(II)

10

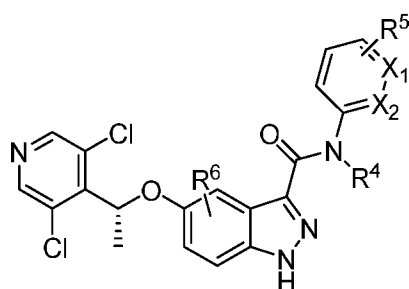
【化 3】



(III)

20

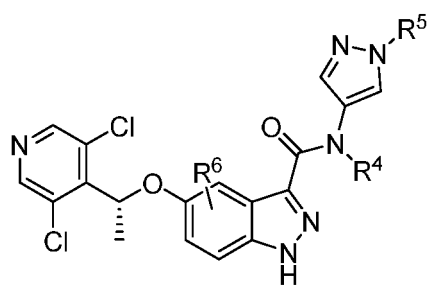
【化 4】



(IV)

30

【化 5】



(V)

40

【0120】

式中、

R⁴ は、H、C₁-₃アルキル、C₁-₃ハロゲン化アルキル、C₁-₃アルコキシ、C₃-₆シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルから選択され；且つ、
R⁵の個数は0、1、2、3、4、5、6、7又は8個であり、各R⁵は、H、ハロゲ

50

ン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_1-4$ アルキル、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロゲン化アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-12 ジシクロアルキル、 $6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル、 C_8-15 員トリシクロアルキル、 $8 \sim 15$ 員トリシクロヘテロアルキル、 C_5-8 アリール、 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール、 C_7-11 ジシクロアリール、 $7 \sim 11$ 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_3-7$ シクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_6-12$ ジシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_8-15$ 員トリシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(8 \sim 15$ 員トリシクロヘテロアルキル)、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-OR^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ からそれぞれ独立に選択され、ここで、前記 $-S-C_1-4$ アルキル、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-12 ジシクロアルキル、 $6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル、 C_8-15 員トリシクロアルキル、 $8 \sim 15$ 員トリシクロヘテロアルキル、 C_5-8 アリール、 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール、 C_7-11 ジシクロアリール、 $7 \sim 11$ 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_3-7$ シクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_6-12$ ジシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_8-15$ 員トリシクロアルキル)及び $-C_1-4$ アルキル $-(8 \sim 15$ 員トリシクロヘテロアルキル)は、 0 、 1 、 2 、 3 又は 4 個の R^{5a} でそれぞれ任意に置換され；

R^{5a} は、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_1-4$ アルキル、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロゲン化アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-12 ジシクロアルキル、 $6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル、 C_8-15 員トリシクロアルキル、 $8 \sim 15$ 員トリシクロヘテロアルキル、 C_5-8 アリール、 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール、 C_7-11 ジシクロアリール、 $7 \sim 11$ 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_3-7$ シクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_6-12$ ジシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル)、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-OR^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2-N(R^7)(R^8)$ 、 $-SR^7$ 及び $-OR^7$ から独立に選択され、ここで前記 $-S-C_1-4$ アルキル、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロゲン化アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ、 C_2-8 アルケニル、 C_2-8 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-12 ジシクロアルキル、 $6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル、 C_8-15 員トリシクロアルキル、 $8 \sim 15$ 員トリシクロヘテロアルキル、 C_5-8 アリール、 $5 \sim 7$ 員ヘテロアリール、 C_7-11 ジシクロアリール、 $7 \sim 11$ 員ジシクロヘテロアリール、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_3-7$ シクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-4$ アルキル $-(C_6-12$ ジシクロアルキル)及び C_1-4 アルキル $-(6 \sim 12$ 員ジシクロヘテロアルキル)は、 0 、 1 、 2 、 3 又は 4 個の R^{5b} でそれぞれ任意に置換され；

R^{5b} は、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_1-4$ アルキル、オキソ、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロゲン化アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロゲン化アルコキシ、 C_3-7 シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキル- (3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-N(R^7)(R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)R^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-OR^8)$ 、 $-N(R^7)(C(=O)-N(R^8)(R^9))$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)(R^8)$ から独立に選択され、ここで、前記 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキル- (C_{3-7} シクロアルキル) 及び $-C_{1-4}$ アルキル- (3～10員ヘテロシクロアルキル) は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2、3又は4個の置換基で任意に置換され；且つ、

R^6 の個数は、0、1、2又は3個であり、各 R^6 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル及び4～6員ヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立に選択され、且つ、

R^7 、 R^8 及び R^9 は、存在するとき、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、(C_{3-7} シクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-、(3～10員ヘテロシクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-、(C_{6-10} アリール)- C_{1-4} アルキル- 及び (5～10員ヘテロアリール)- C_{1-4} アルキル- からそれぞれ独立に選択され、ここで、選択肢となる置換基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} ハロゲン化アルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロゲン化アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2、3又は4個の置換基で任意に置換される；又は

R^7 、 R^8 及びそれらに結合された原子は共に3～14員環を形成する；又は

R^8 、 R^9 及びそれらに結合された原子は共に3～14員環を形成する。

【0121】

X_1 及び X_2 は、 $-CH$ 、N、及び R^5 に結合された場合のCからそれぞれ独立に選択される。

【0122】

上記式(I)で表される R^4 、 R^5 、及び R^6 の実施形態及び好ましい選択は、上記式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)に適する。

【0123】

いくつかの実施形態において、上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はいずれもC1であり； R^3 はメチルであり； R^4 はHであり； R^6 はHであり；Aはベンゼンであり； R^5 の個数は1個であり、且つメチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル

10

20

30

40

50

、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OHからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよい。

【0124】

いくつかの実施形態において、上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はいずれもC1であり； R^3 はメチルであり； R^4 はHであり； R^6 はHであり；Aはピリジンであり； R^5 の個数は1個であり、且つメチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OHからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよい。

10

【0125】

いくつかの実施形態において、上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はいずれもC1であり； R^3 はメチルであり； R^4 はHであり； R^6 はHであり；Aはピリダジンであり； R^5 の個数は1個であり、且つメチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OHからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよい。

20

【0126】

いくつかの実施形態において、上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はいずれもC1であり； R^3 はメチルであり； R^4 はHであり； R^6 はHであり；Aはピラゾールであり； R^5 の個数は1個であり、且つメチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OHからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよい。

30

【0127】

いくつかの実施形態において、上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はいずれもC1であり； R^3 はメチルであり； R^4 はHであり； R^6 はHであり；Aはベンゼンであり； R^5 の個数は2個であり、ここで、一個の R^5 は、メチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OHからなる群からそれぞれ独立に選択される0、1、2個の置換基で任意に置換されてもよく、別の R^5 は、ハロゲンから選択される。

40

【0128】

いくつかの実施形態において、上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はいずれもC1であり； R^3 はメチルであり； R^4 はHであり； R^6 はHであり；Aはピリジンであり； R^5

50

の個数は 2 個であり、ここで、一個の R⁵ は、メチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2 個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH からなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2 個の置換基で任意に置換されてもよく、別の R⁵ は、ハロゲンから選択される。

【0129】

いくつかの実施形態において、上記式 (I) において、R¹ 及び R² はいずれも C1 であり；R³ はメチルであり；R⁴ は H であり；R⁶ は H であり；A はピリダジンであり；R⁵ の個数は 2 個であり、ここで、一個の R⁵ はメチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2 個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH からなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2 個の置換基で任意に置換されてもよく、別の R⁵ は、ハロゲンから選択される。

【0130】

いくつかの実施形態において、上記式 (I) において、R¹ 及び R² はいずれも C1 であり；R³ はメチルであり；R⁴ は H であり；R⁶ は H であり；A はピラゾールであり；R⁵ の個数は 2 個であり、ここで、一個の R⁵ は、メチル、アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルから選択され、前記アゼチジン、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロブチルは、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH、モルホリニル、ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2 個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基は、メチル、エチル、シクロペンチル、シクロプロピル、-CN、-OH からなる群からそれぞれ独立に選択される 0、1、2 個の置換基で任意に置換されてもよく、別の R⁵ は、ハロゲンから選択される。

【0131】

いくつかの実施形態において、本願の化合物は、下記から選択される。

5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (6 - モルホリンピリジン - 3 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

N - (1 - (1 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - ((R) - 1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 -

((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダ
ゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 -
(2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 -
ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (6 - ((3 S
, 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イン
ダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - メ
チルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

10

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - エ
チルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

N - (1 - (2 - シアノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - (3 ,
5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (3 - ヒ
ドロキシシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホ
ルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - ヒ
ドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

20

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メ
チルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3
- ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (1
- ヒドロキシシクロプロピル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダ
ゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (5 - ((3 S
, 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イン
ダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3 S
, 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 1 H -
インダゾール - 3 - ホルムアミド、

30

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (1 - エ
チルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - モ
ルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムア
ミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - エチル -
1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メ
チルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3
- ホルムアミド、

40

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1
- メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - イン
ダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - オ
キソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H -
インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (1
- ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダ
ゾール - 3 - ホルムアミド、

50

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

N - (1 - シクロブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (モルホリニル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - モルホリニルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - エチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

10

20

30

40

50

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) プロボキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド、及び

(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルアゼパン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド。

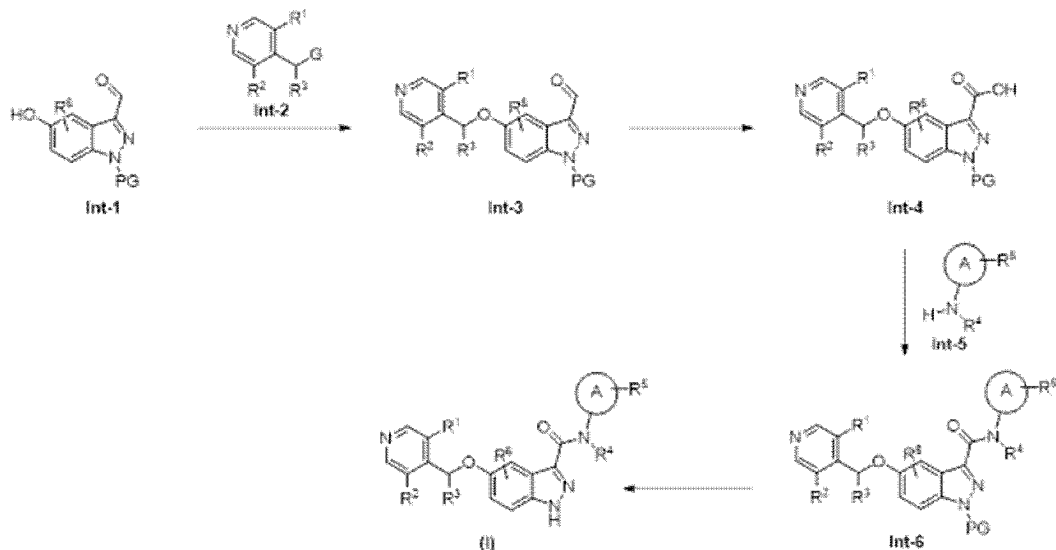
【 0 1 3 2 】

本願の化合物は当業者が化合物の具体的な構造に基づいて一般的な有機合成方法で合成して得ることができる。

【 0 1 3 3 】

合成経路 (I)

【 化 6 】



【 0 1 3 4 】

例えば、式(Ⅰ)の化合物は、上記合成経路(Ⅰ)で示される方法により調製することができる。中間体Int-2におけるGは、ハロゲン、ヒドロキシ、メタンスルホニル(OMs)、p-トルエンスルホニル(OTs)等から選択される。PGは、アミノ保護基であり、例えば、テトラヒドロピラン(THP)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)等である。Gがハロゲン、OMs、又はOTsである場合、中間体Int-1及びInt-2はアルカリ性条件下でのSN2カップリング反応により中間体Int-3を生成することができる。GがOHである場合、中間体Int-3はInt-1とInt-2との間の光延反応により取得することができる。酸化剤(例えば、KMnO₄に限定されない)の作用下で、Int-3におけるアルデヒド基は、カルボン酸に変換されて中間体Int-4を生成する。典型的なアミド生成の反応条件下で(例えばDIPEA/HATUの存在下に限定されない)、Int-4とInt-5が反応してアミドInt-6を生成することができる。適切な脱保護条件下で、Int-6は標的化合物の式(Ⅰ)に変換することができる。また、当業者は本願の具体的な実施例の具体的な化合物の合成経路を参照して反応原料及び反応条件を適切に調整して他の化合物の合成方法を得ることができる。

10

【0135】

本願の化合物は、FGFRの活性を阻害することができる。例えば、本願の化合物は、細胞中又はFGFRを阻害する必要がある個体又は患者におけるFGFR1及び/又はFGFR2及び/又はFGFR3及び/又はFGFR4及び/又はそれらの突然変異体(例えばゲートキーパー突然変異体、例えばFGFR1 V561Mの突然変異体、FGFR2 V564Fの突然変異体、FGFR3 V555Mの突然変異体、FGFR3 K650Eの突然変異体等)の活性を選択的に阻害することに用いられ、これは該細胞、個体又は患者に阻害量の本願の化合物を投与することにより実現される。

20

【0136】

いくつかの実施形態において、本願の化合物は、FGFR1、FGFR2、FGFR3及びそれらのゲートキーパー突然変異体(例えば、FGFRのFGFR1 V561Mの突然変異体、FGFR2 V564Fの突然変異体及びFGFR3 V555Mの突然変異体)に対していずれも優れた活性阻害を有する。

【0137】

本明細書に記載の「ゲートキーパー(gatekeeper)」突然変異は本分野で一般的に知られている意味を有し、それは医薬物結合を防止し、医薬物耐性の発生をもたらすことができる突然変異である。FGFRのゲートキーパー突然変異は、FGFR1 V561M、FGFR2 V564F、FGFR2 V564I、FGFR2 N550K、FGFR2 V565I、FGFR3 V555M、FGFR4 V550L、FGFR4 V550M、FGFR4 V555M、FGFR4 V555L等を含むが、これらに限定されない。

30

【0138】

第2の態様において、本願は、医薬組成物を提供し、それは、前述の本願の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその光学異性体、幾何異性体、互変異性体若しくは異性体混合物、又はその薬学的に許容可能な塩、そのプロドラッグ、又はその代謝物と、一種又は複数種の薬学的に許容可能な担体、アジュバント又は賦形剤と、を含有する。

40

【0139】

本願の医薬組成物は、製薬分野でよく知られている方法で調製することができ、且つ様々な方法で投与することができ、これは所望局所治療又は全身治療に依存し且つ治療対象とする部位に依存する。投与は、局所(眼科の粘膜を含み、鼻内、膣及び直腸投与を含む)であってもよく、肺部で(例えば、粉末又はエアロゾルを吸入するか又は吹き込むことにより(噴霧器を含む)、気管内で、鼻内で、表皮で及び経皮で)、眼部で、経口で又は非経口で投与することを含む。眼部投与のための方法は局所投与(点眼剤)を含むことができ、結膜下、眼周又はガラス体内に注射するか又は手術方法で結膜嚢内に配置されたバルーンカテーテル又は眼科挿入物により導入される。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮

50

下、腹膜内又は筋肉内で注射又は点滴することを含み、又は頭蓋内（例えば、シース内又は脳内）で投与する。非経口投与は、単回の注射用量の形態であってもよく、又は例えば連続輸液ポンプにより行うことができる。局所投与用医薬組成物及び調製物は、経皮パッチ、膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、ドリップ剤、坐剤、噴霧剤、液体及び粉剤を含むことができる。

【0140】

固体担体が使用される場合、当該製剤は、錠剤の形態であるか、粉末又は顆粒の形態の硬質カプセルに入れられるか、又はトローチ又はロゼンジの形態であってもよい。固体担体は、結合剤、充填剤、錠剤化潤滑剤、崩壊剤、湿潤剤等の従来の賦形剤等を含むことができる。必要に応じて、錠剤を従来の技術で膜コーティングすることができる。液体担体を使用する場合、当該製剤は、シロップ、乳濁液、軟膏、ソフトゲルカプセル、注射用滅菌担体、水性又は非水性液体懸濁液の形態であってもよく、又は、使用前に水又は他の適切な担体で復元できる乾燥製品であってもよい。液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、湿潤剤、非水性担体（食用油を含む）、防腐剤及び香味料及び/又は着色剤等の従来の添加剤を含んでもよい。非経口投与の場合、通常、担体は少なくともほとんどが滅菌水を含むが、生理食塩水、グルコース溶液等を使用してもよい。注射可能な懸濁液を使用してもよく、その場合、従来の懸濁剤を使用してもよい。従来の防腐剤、緩衝剤等を非経口剤形に添加してもよい。医薬組成物は、適切な量の活性成分（即ち、本願の化合物）を含む所望の配合物に適した従来の技術によって調製される。

【0141】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容可能な無菌の水性又は非水性の溶液、分散液、懸濁液又は乳濁液、並びに無菌の注射可能な溶液又は分散液用の無菌粉末を含んでもよい。適切な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等）、それらの適切な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を含む。

【0142】

これらの組成物は、さらに、様々な賦形剤、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含んでもよい。微生物の作用を確実に阻害するために、様々な抗菌剤及び抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等）を使用してもよい。さらに、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等を含んでもよい。吸収を遅らせる試薬（例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン）の使用によって、注射可能な医薬剤形の吸収を遅延させることができる。

【0143】

経口投与用固形剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末及び顆粒が含まれる。このような固体投与形態において、活性化合物を、少なくとも一つの不活性賦形剤（又は担体）（例えば、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム）と混合し、それは、さらに、以下のものを含んでもよい。（a）充填剤又は混合剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸）、（b）結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸エステル、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアラビアゴム）、（c）保湿剤（例えば、グリセロール）、（d）崩壊剤（例えば、寒天 - 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカ澱粉、アルギン酸、特定の合成ケイ酸エステル、炭酸ナトリウム）、（e）溶液遮断剤（例えば、パラフィン）、（f）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、（g）湿潤剤（例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート）、（h）吸着剤（例えば、カオリン及びベントナイト）、及び（i）潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）又はそれらの混合物。

【0144】

類似したタイプの固体組成物は、例えば、乳糖及び高分子量ポリエチレングリコール等を賦形剤とする軟質充填及び硬質充填ゲルカプセルの充填剤として使用することができる。

【 0 1 4 5 】

固形剤形（例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒）は、コーティング及びシェル（例えば、腸溶コーティング及び当技術分野の既知の他のもの）で調製することができる。それは遮光剤を含んでもよく、それはさらに、腸管の特定の部位で遅延的に活性化化合物又は様々な活性化化合物を放出する活性化化合物又は様々な活性化化合物の組成物であってもよい。使用可能な被覆組成物の例は、ポリマー及びワックスである。活性成分はさらにマイクロカプセル化された形態であってもよく、適切な場合、一つ又は複数の前述の賦形剤を含んでもよい。

【 0 1 4 6 】

経口投与用液体剤形には、薬学的に許容可能な乳濁液、溶液、分散液、シロップ及びエリクシルが含まれる。活性化化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水又は他の溶媒）、可溶化剤、及び乳化剤（例えば、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、ジメチルホルムアミド）、油（具体的に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフラノール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル又はこれらの物質の混合物等を含んでもよい。

10

【 0 1 4 7 】

これらの不活性希釈剤に加えて、組成物は、さらに、例えば、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、香味剤、調味剤、及び芳香剤を含んでもよい。

20

【 0 1 4 8 】

懸濁液は、活性化化合物以外にも、例えばエトキシ化イソオクタデカノール、ポリオキシ化エチレンソルビトール、ソルビタンエステル、微結晶繊維、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、寒天及び黄耆ゲル又はこれらの物質の混合物等の懸濁剤を含んでもよい。

【 0 1 4 9 】

本願の化合物の局所投与用剤形は、軟膏、粉末、スプレー及び吸入剤を含む。当該活性成分は、無菌の条件下で、生理学的に許容可能な担体及び必要な防腐剤、緩衝液、又は推進剤と混合する。眼科用製剤、眼科用軟膏、粉末及び溶液も、本願の範囲に含まれる。

【 0 1 5 0 】

本願の化合物の医薬組成物及び剤形における量は、当業者が必要に応じて適切に決定することができ、例えば、本願の化合物は、治療有効量で医薬組成物又は剤形中に存在してもよい。

30

【 0 1 5 1 】

第3の態様において、本願は、F G F R関連疾患又は症状治療用医薬物の製造における、本願の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその光学異性体、幾何異性体、互変異性体若しくは異性体混合物、又はその薬学的に許容可能な塩、そのプロドラッグ、又はその代謝物、或いは上記医薬組成物の使用に関する。

【 0 1 5 2 】

本願は、F G F R関連疾患又は症状を治療する方法をさらに提供し、前記方法は、必要な患者に治療有効量の本願の化合物、又はその同位体標識化合物、又はその光学異性体、幾何異性体、互変異性体若しくは異性体混合物、又はその薬学的に許容可能な塩、そのプロドラッグ、又はその代謝物、或いは上記医薬組成物を投与することを含む。ここで、前記患者は、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはヒト患者である。投与経路は、経口、外用（外部塗布、スプレーイング等を含むが、これらに限定されない）、胃腸外（皮下、筋肉、皮質、及び静脈含む）投与、気管支投与、又は経鼻投与等であることができる。

40

【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態において、前記F G F R関連疾患又は症状は癌である。本願の化合物は、例えば、癌細胞の増殖、転移等を阻害するために用いられる。

【 0 1 5 4 】

50

例示的な癌は、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、子宮内膜癌、頭頸部癌（例えば、喉、喉頭、鼻咽頭、口腔咽頭、唇部及び口腔の癌）、腎臓癌、肝癌（例えば、肝細胞癌、胆管細胞癌）、肺癌（例えば、腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌、気管支癌、気管支腺癌、胸膜肺芽腫）、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、子宮癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌（例えば、膵外分泌癌）、甲状腺癌、副甲状腺癌、皮膚癌（例えば、鱗状細胞癌、カポジ肉腫、メルケル（Merkel）細胞皮膚癌）及び脳癌（例えば、星状細胞腫、神経管胚細胞腫瘍、上衣下腫、神経外胚葉腫、松果体腫瘍）を含む。

【0155】

他の例示的な癌は、造血系悪性腫瘍、例えば白血病又はリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性リンパ腫、成人T細胞白血病、B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキン又は非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性腫瘍（例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症及び本態性骨髄線維症）、ワッテストゾンマクログロブリン血症、毛細胞リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、急性リンパ芽球性リンパ腫、AIDS関連のリンパ腫及びパーキットリンパ腫を含む。

【0156】

他の例示的な癌は、眼腫瘍、神経膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫及び骨肉腫を含む。

【0157】

いくつかの好ましい実施形態において、前記FGFR関連疾患又は症状は、肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黒色腫、間皮腫、肺癌、前立腺癌、膜癌、精巣癌、甲状腺癌、鱗状細胞癌、神経膠芽腫、神経芽腫、子宮癌及び横紋筋肉腫から選択される。

【0158】

いくつかの別の実施形態において、前記FGFR関連疾患又は症状は、骨格障害及び軟骨細胞障害から選択される。このような骨格障害及び軟骨細胞障害は軟骨の発育不良、軟骨低形成症、小人症、致死性軟骨形成不全症（TD）（臨床形態TD I及びTD II）、アペール（Aper t）症候群、クルーゾン（Crouzon）症候群、ジャクソン-ワイス（Jackson-Weiss）症候群、ブル-スティーブソン脳回状皮膚症候群（Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome）、ファイファー（Pfeiffer）症候群及び頭蓋縫合早期癒合症を含むが、これらに限定されない。

【0159】

いくつかの別の実施形態において、前記FGFR関連疾患又は症状は、低リン血症障害である。前記低リン血症障害は、例えば、X連鎖性低リン酸塩血性くる病（X-linked hypophosphatemic rickets）、常染色体劣性低リン血症性くる病（autosomal recessive hypophosphatemic rickets）、常染色体優性低リン血症性くる病（autosomal dominant hypophosphatemic rickets）及び腫瘍誘発の骨軟化症（tumor-induced osteomalacia）を含む。

【0160】

いくつかの別の実施形態において、前記FGFR関連疾患又は症状は、線維化疾患から選択される。例示的な線維化疾患は、肝硬変、糸球体腎炎、肺線維症、全身性繊維化、リウマチ性関節炎及び創傷治癒を含む。

【0161】

いくつかの実施形態において、前記FGFR関連疾患又は症状は、FGFRにおけるゲートキーパー突然変異により、ゲートキーパー突然変異を標的としないFGFR阻害剤に対して耐性を有する疾患及び症状である。

【0162】

以下は、具体的な実施例を参照して本願をさらに説明する。

【実施例】

【0163】

10

20

30

40

50

以下、本明細書で説明される実施例は単に説明するために用いられ、本発明の様々な態様及び実施形態を例として説明するために用いられ、いかなる方式で本発明の保護しようとする範囲を限定するものではない。

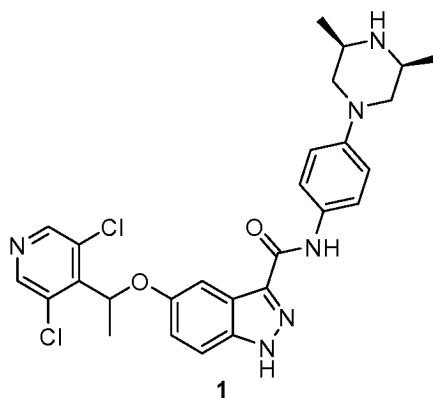
【 0 1 6 4 】

特に断らない限り、全ての反応物はいずれも市販のものである。合成実験及び生成物分析検出に用いられる機器等はいずれも有機合成に一般的に使用される一般的な機器及び装置である。

【 0 1 6 5 】

実施例 1 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (1) の合成

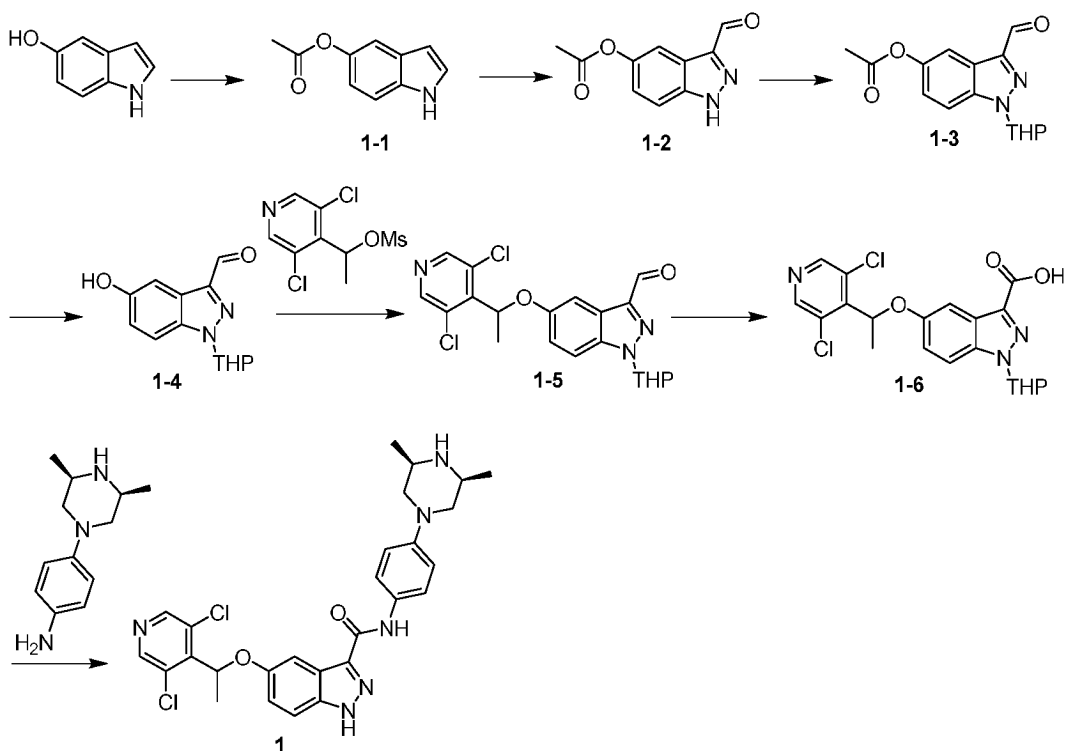
【 化 7 】



【 0 1 6 6 】

化合物 1 の合成経路 :

【 化 8 】



10

20

30

40

50

【0167】

合成方法：

中間体 1-1：1H-インドール-5-酢酸エステルの合成

5-ヒドロキシインドール(240.0mg、1.80mmol)を20mlのピリジンで溶解し、無水酢酸(202.4mg、1.98mmol)を滴下して、室温で16時間撹拌する。反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、276.6mgの粗生成物 中間体 1-1を取得し、収率は87.4%である。

【0168】

中間体 1-2：3-ホルミル-1H-インダゾール-5-酢酸エステルの合成

10

亜硝酸ナトリウム(157.5mg、2.28mmol)を10mlの水で溶解し、10mlのDMFを添加し、0 で3M HCl(0.7ml、2.05mmol)を滴下して、10分間で撹拌し、反応液に1H-インドール-5-酢酸エステル(50.0mg、0.29mmol)のDMF(10ml)溶液を添加して、室温で3時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、37.6mgの中間体 1-2を取得し、収率は63.5%である。

【0169】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 10.25(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.49(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.21(d, J = 9.0Hz, 1H), 2.36(s, 3H)。

20

【0170】

中間体 1-3：3-ホルミル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-酢酸エステルの合成

1-2(190.0mg、0.93mmol)を20mlのDCMで溶解し、p-トルエンスルホン酸(177.0mg、0.93mmol)を添加して、2分間撹拌し、反応液に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(117.4mg、1.40mmol)のDCM(3ml)溶液を添加して、室温で1時間反応させる。反応液に水を添加し、DCMで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、160.2mgの中間体 1-3を取得し、収率は59.6%である。

30

【0171】

中間体 1-4：5-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアルデヒドの合成

1-3(160.2mg、0.56mmol)を20mlのメタノールで溶解し、溶液に炭酸カリウム(115.1mg、0.83mmol)を添加して、室温で30分間反応させる。反応液を濾過し、濾液を濃縮して、130.5mgの粗生成物 中間体 1-4を取得し、収率は95.1%である。

【0172】

中間体 1-5：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアルデヒドの合成

40

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エタン-1-オール(93.6mg、0.49mmol)及びトリエチルアミン(148.6mg、1.47mmol)を20mlのDCMで溶解し、0 で反応液にメタンスルホニルクロリド(57.3mg、0.50mmol)を滴下して、室温で1時間反応させる。反応液に水を添加して反応をクエンチし、ジクロロメタンで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。1-4(100.0mg、0.41mmol)と濃縮物を20mlのDMFで溶解し、炭酸セシウム(264.6mg、0.82mmol)を添加して、60 で16時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有

50

機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、64.3 mg の中間体 1 - 5 を取得し、収率は 37.5 % である。

【0173】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.16 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.11 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 3H)。

【0174】

中間体 1 - 6: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸の合成 1 - 5 (24.0 mg, 0.06 mmol) を 12 ml のアセトニトリル及び 4 ml の水で溶解し、過マンガン酸カリウム (18.1 mg, 0.12 mmol) を添加して、室温で 16 時間反応させる。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を 3 M 塩酸で pH を 3 に調整し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、16.3 mg の中間体 1 - 6 を取得し、収率は 64.2 % である。

【0175】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.46 (s, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.11 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 3H)。

【0176】

化合物 1: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

1 - 6 (20.0 mg, 0.05 mmol) 及び 4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)アニリン (11.3 mg, 0.06 mmol) を 10 ml の DMF で溶解し、溶液に HATU (20.9 mg, 0.06 mmol) 及び DIPEA (17.8 mg, 0.12 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。濃縮物を 6 ml のメタノールで溶解し、3 ml の濃塩酸を添加し、50 °C で 1 時間反応させ、濃縮し、5 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加して、濃縮し、調製プレートで精製して、11.2 mg の最終生成物を取得し、収率は 50.8 % である。

【0177】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.65 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.07 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.27 - 1.23 (m, 6H)。

【0178】

実施例 2: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (2) の合成

10

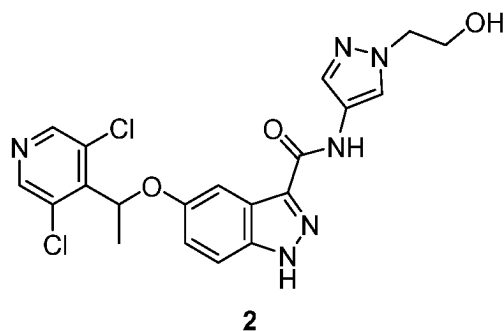
20

30

40

50

【化 9】



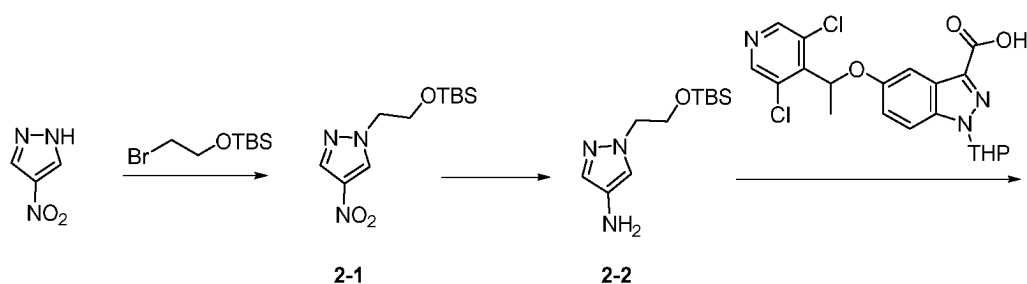
10

【 0 1 7 9 】

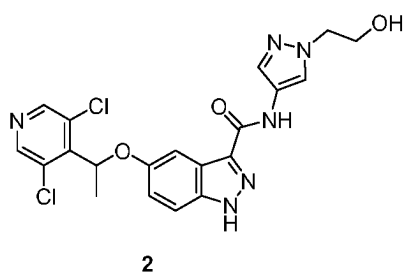
合成方法：

化合物 2 の合成経路：

【化 1 0】



20



30

【 0 1 8 0 】

中間体 2-1：1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾールの合成

4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g 、 1 . 7 7 m m o l) を 2 5 m l のアセトニトリルで溶解し、反応液に炭酸カリウム (7 3 3 m g 、 5 . 3 1 m m o l) 、 (2 - ブロモエトキシ) - t - ブチルジメチルシラン (5 0 8 m g 、 2 . 1 2 m m o l) を添加し、添加後に 8 0 ℃ まで加熱して反応させる。反応後に、系に 5 0 m l の水を添加し、E A で抽出し、分液し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより 4 7 0 m g の中間体 2-1 を取得し、収率は 9 7 . 9 % である。

40

【 0 1 8 1 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (s , 1 H) , 4 . 2 4 (t , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 3 . 9 5 (t , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 0 . 8 3 (s , 9 H) , - 0 . 0 4 (s , 6 H) 。

【 0 1 8 2 】

中間体 2-2：1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -

50

1 H - ピラゾール - 4 - アミンの合成

中間体 2 - 1 (4 5 0 m g 、 1 . 6 6 m m o l) を 1 0 m l のメタノールで溶解し、系に 1 0 % P d / C (4 5 m g) を添加し、系を水素ガスで 3 回置換した後に、室温で反応させる。反応後に系を濾過し、濃縮して、3 9 0 m g の中間体 2 - 2 を取得し、収率は 9 7 . 4 % である。

【 0 1 8 3 】

化合物 2 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体 1 - 6 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) を 4 m l の D M F で溶解し、系に H A T U (2 8 . 8 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l) 、 D I P E A (1 7 . 8 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l) を添加して、室温で 1 時間攪拌し、次に系に中間体 2 - 2 (1 6 . 7 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) を添加し、添加後に室温で反応させる。反応後に系に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残留物を 4 m l のメタノールで溶解させた後に、2 m l の濃塩酸を添加し、5 0 まで加熱して反応させ、反応後に、減圧下で反応液を蒸発し、残留物を 2 m l のメタノールで溶解し、0 . 5 m l のアンモニア水を添加して中和させ、中和後に濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 4 . 0 m g の化合物 2 を取得し、収率は 4 4 . 1 % である。

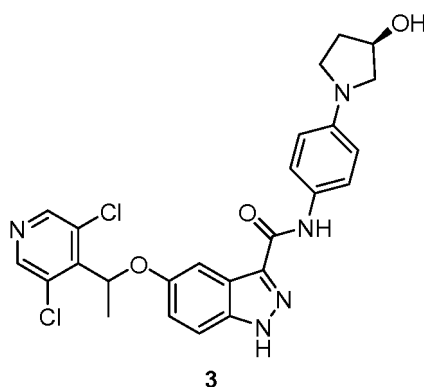
【 0 1 8 4 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 3 . 6 2 (s , 1 H) , 1 0 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 2 H) , 8 . 0 6 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 5 5 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 4 (s , 1 H) , 7 . 1 5 (d d , J = 2 . 3 , 9 . 1 H z , 1 H) , 6 . 0 9 (q , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 4 . 1 2 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 3 . 9 5 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 1 . 7 6 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) 。

【 0 1 8 5 】

実施例 3 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (3) の合成

【 化 1 1 】



【 0 1 8 6 】

化合物 3 の合成経路 :

10

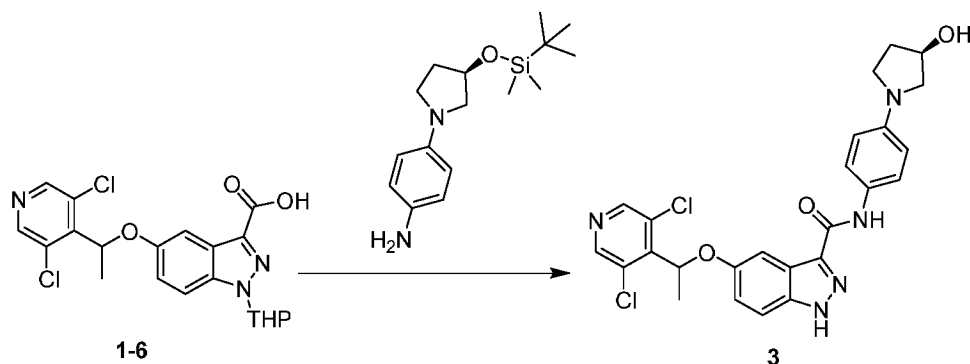
20

30

40

50

【化 1 2】



10

【0187】

合成方法：

化合物 3：5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

1 - 6 (25 . 0 mg、0 . 06 mmol) 及び (R) - 4 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) アニリン (25 . 2 mg、0 . 09 mmol) を 10 ml の DMF で溶解し、溶液に HATU (32 . 7 mg、0 . 09 mmol) 及び DIPEA (22 . 2 mg、0 . 17 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。濃縮物を 6 ml のメタノールで溶解し、3 ml の濃塩酸を添加して、50℃で 1 時間反応させ、濃縮し、5 ml のメタノールで溶解し、0 . 5 ml のアンモニア水を添加して、濃縮し、調製プレートで精製して、11 . 5 mg の最終生成物を取得し、収率は 63 . 8 % である。

20

【0188】

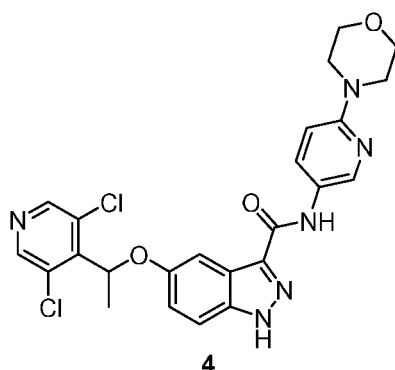
^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) 13 . 57 (s , 1 H) , 9 . 83 (s , 1 H) , 8 . 60 (s , 2 H) , 7 . 62 - 7 . 50 (m , 4 H) , 7 . 15 - 7 . 13 (m , 1 H) , 6 . 51 - 6 . 49 (m , 2 H) , 6 . 07 (q , J = 6 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 41 (s , 1 H) , 3 . 43 - 3 . 23 (m , 3 H) , 3 . 08 - 3 . 05 (m , 1 H) , 2 . 09 - 1 . 95 (m , 1 H) , 1 . 92 - 1 . 86 (m , 1 H) , 1 . 75 (d , J = 6 . 6 Hz , 3 H) 。

30

【0189】

実施例 4：5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (6 - モルホリンピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (4) の合成

【化 1 3】



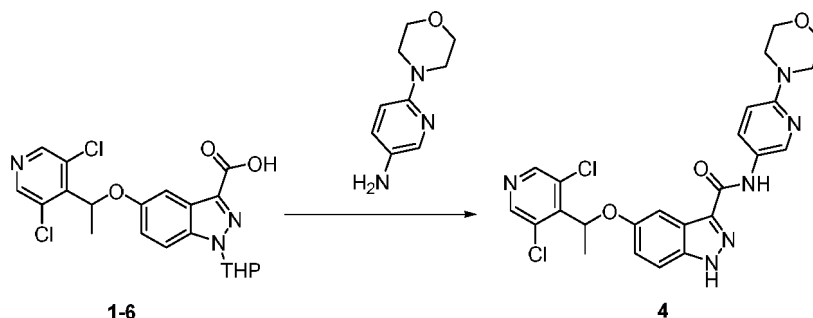
40

50

【 0 1 9 0 】

化合物 4 の合成経路：

【 化 1 4 】



10

【 0 1 9 1 】

合成方法：

化合物 4：5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (6 - モルホリンピリジン - 3 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (20 . 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) 及び 6 - モルホリンピリジン - 3 - アミン (10 . 8 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を 5 m l の D M F で溶解し、溶液に H A T U (20 . 9 m g 、 0 . 0 6 m m o l) 及び D I P E A (17 . 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を添加して、室温で 3 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた固体を 4 m l のメタノールで溶解し、2 m l の濃塩酸を添加して、50 で 1 時間反応させ、濃縮し、5 m l のメタノールで溶解し、0 . 5 m l のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、6 . 4 m g の生成物を取得し、二つのステップの総収率は 19 . 6 % である。

20

【 0 1 9 2 】

^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) 13 . 68 (s , 1 H) , 10 . 18 (s , 1 H) , 8 . 60 (s , 2 H) , 8 . 56 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 01 (dd , J = 4 . 0 Hz , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 58 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 50 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 16 (dd , J = 4 . 0 Hz , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 90 (d , J = 12 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 07 (q , J = 6 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 73 - 3 . 71 (m , 4 H) , 3 . 42 - 3 . 39 (m , 4 H) , 1 . 75 (d , J = 8 . 0 Hz , 3 H) 。

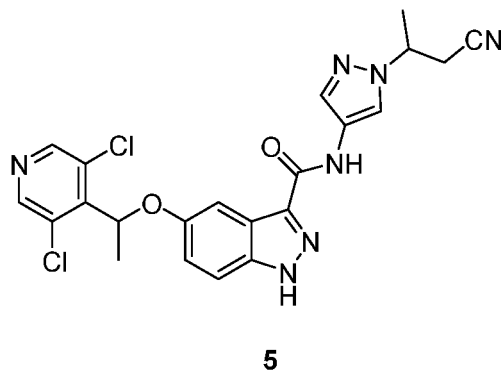
30

【 0 1 9 3 】

実施例 5：N - (1 - (1 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (5) の合成

40

【化 1 5】

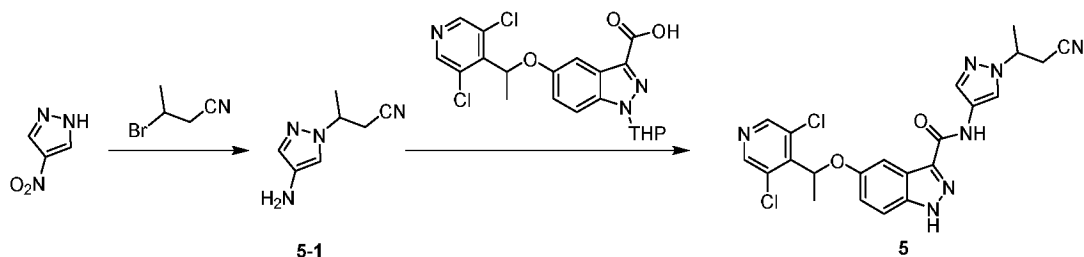


10

【0 1 9 4】

化合物 5 の合成経路：

【化 1 6】



20

【0 1 9 5】

合成方法：

中間体 5-1：3-（4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル）ブチロニトリルの合成
 4-ニトロ-1H-ピラゾール（25 mg、0.22 mmol）及び3-ブロモブチロニトリル（42.5 mg、0.29 mmol）を5 mlのアセトニトリルで溶解し、溶液に炭酸カリウム（92.1 mg、0.66 mmol）を添加して、80℃で3時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物に3 mlのメタノールを添加し、2.5 mgのパラジウム炭素を添加し、水素ガスで置換し、40℃で1時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製して、20 mgの中間体 5-1を取得し、収率は60.24%である。

30

【0 1 9 6】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.66 - 4.71 (m, 1H), 2.99 - 3.01 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 3H)。

40

【0 1 9 7】

化合物 5：N-（1-（1-シアノプロパン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（1-（3,5-ジクロロピリジン-4-イル）エトキシ）-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

中間体 5-1（20 mg、0.13 mmol）と中間体 1-6（52.8 mg、0.12 mmol）をDMF（3 ml）で溶解し、HATU（50.6 mg、0.13 mmol）及びDIPEA（31.2 mg、0.24 mmol）を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄

50

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物を 2 m l のメタノール及び 1 m l の濃塩酸で溶解し、5 0 で 2 時間反応させ、濃縮し、3 m l のメタノールで溶解し、0 . 5 m l のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、9 m g の最終生成物を取得し、収率は 1 5 . 5 % である。

【 0 1 9 8 】

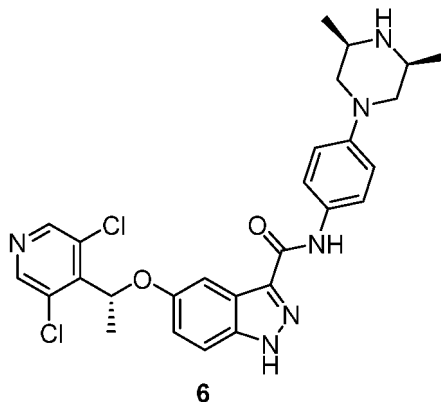
^1H NMR (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 8 . 4 6 (s , 2 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 5 8 (d , J = 4 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 8 H z , 1 H) , 6 . 1 4 - 6 . 1 9 (m , 1 H) , 3 . 6 4 (m , 1 H) , 2 . 9 6 - 3 . 0 2 (m , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 8 2 (d , J = 4 H z , 3 H) , 1 . 5 5 (d , J = 8 H z , 3 H) 。 L C - M S : C ₂₂ H ₂₀ C l ₂ N ₇ O ₂ [M + H] ⁺ m / z 計算値が 4 8 4 . 1 であり、検出値が 4 8 4 . 1 である。

10

【 0 1 9 9 】

実施例 6 : 5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (6) の合成

【 化 1 7 】



20

【 0 2 0 0 】

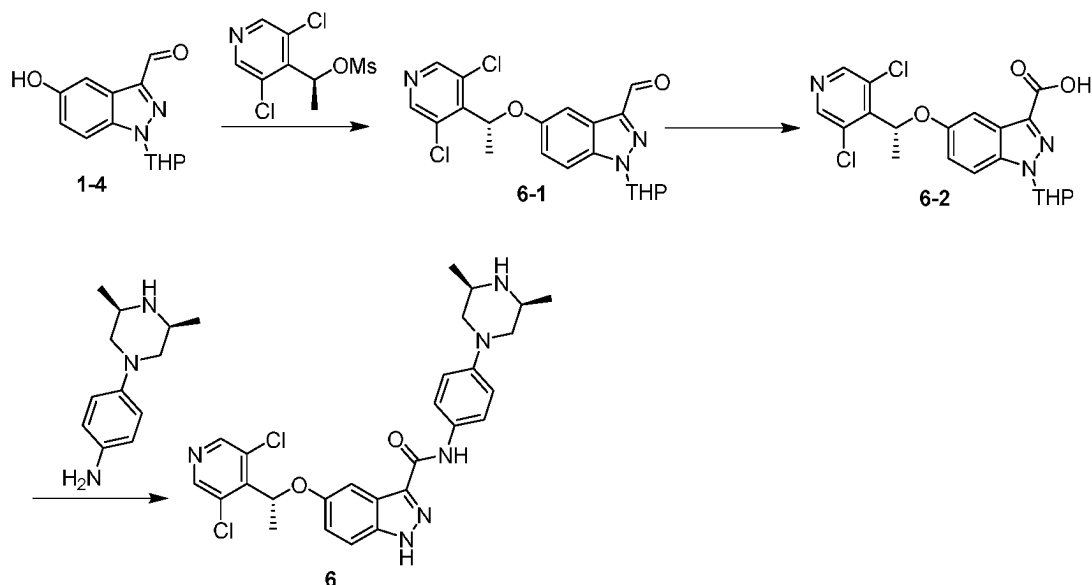
化合物 6 の合成経路 :

30

40

50

【化 18】



10

【0201】

20

合成方法：

中間体 6-1：5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアルデヒドの合成

(S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エチル - 1 - オール (200 . 0 mg、1 . 05 mmol) 及びトリエチルアミン (317 . 6 mg、3 . 14 mmol) を 20 ml の DCM で溶解し、0 で反応液にメタンスルホニルクロリド (131 . 9 mg、1 . 15 mmol) を滴下して、室温で 1 時間反応させる。反応液に水を添加して反応をクエンチし、ジクロロメタンで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。1-4 (270 . 0 mg、1 . 09 mmol) 及び濃縮物を 20 ml の DMF で溶解し、炭酸セシウム (684 . 2 mg、2 . 10 mmol) を添加して、60 で 16 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、289 . 3 mg の中間体 6-1 を取得し、収率は 65 . 5 % である。

30

【0202】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10 . 16 (s, 1 H), 8 . 42 (s, 2 H), 7 . 59 - 7 . 53 (m, 2 H), 7 . 18 - 7 . 15 (m, 1 H), 6 . 11 (q, $J = 6 . 7 \text{ Hz}$, 1 H), 5 . 77 - 5 . 72 (m, 1 H), 4 . 01 - 3 . 94 (m, 1 H), 3 . 77 - 3 . 70 (m, 1 H), 2 . 54 - 2 . 46 (m, 1 H), 2 . 22 - 2 . 06 (m, 2 H), 1 . 81 (d, $J = 6 . 7 \text{ Hz}$, 3 H), 1 . 76 - 1 . 68 (m, 3 H)。

40

【0203】

中間体 6-2：5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸の合成

6-1 (289 . 3 mg、0 . 69 mmol) を 12 ml のアセトニトリル及び 4 ml の水で溶解し、過マンガン酸カリウム (218 . 1 mg、1 . 38 mmol) を添加して、室温で 16 時間反応させる。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を 3 M 塩酸で pH を 3 に調整し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

50

トリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、246.5 mg の中間体 6-2 を取得し、収率は81.8%である。

【0204】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.46 (s, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.11 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 3H)。

【0205】

化合物 6: 5 - ((R) - 1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

6-2 (40.0 mg, 0.09 mmol) 及び 4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (22.5 mg, 0.12 mmol) を 10 ml の DMF で溶解し、溶液に HATU (41.8 mg, 0.12 mmol) 及び DIPEA (35.6 mg, 0.26 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。濃縮物を 6 ml のメタノールで溶解し、3 ml の濃塩酸を添加して、50 で 1 時間反応させ、濃縮し、5 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、37.2 mg の最終生成物を取得し、収率は76.3%である。

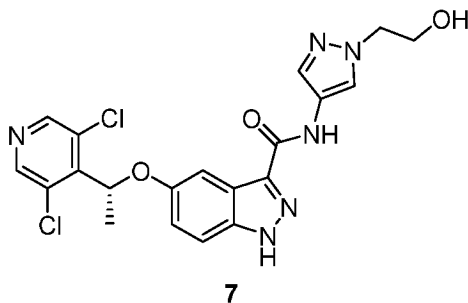
【0206】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.66 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.07 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.26 - 1.23 (m, 6H)。

【0207】

実施例 7: (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (7) の合成

【化 19】



【0208】

化合物 7 の合成経路:

10

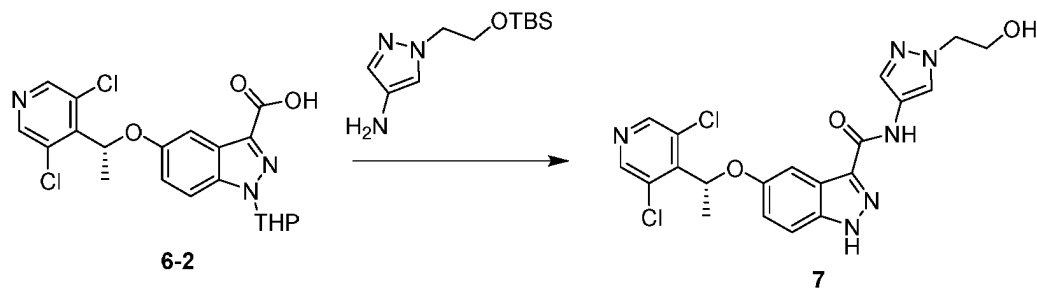
20

30

40

50

【化 2 0】



10

【0209】

合成方法：

化合物 7：(R)-5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

6-2 (40.0 mg、0.09 mmol) 及び 1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-アミン (24.4 mg、0.10 mmol) を 10 ml の DMF で溶解し、溶液に HATU (41.8 mg、0.12 mmol) 及び DIPEA (35.6 mg、0.26 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。濃縮物を 6 ml のメタノールで溶解し、3 ml の濃塩酸を添加して、50℃ で 1 時間反応させ、濃縮し、5 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、17.6 mg の最終生成物を取得し、収率は 42.4% である。

20

【0210】

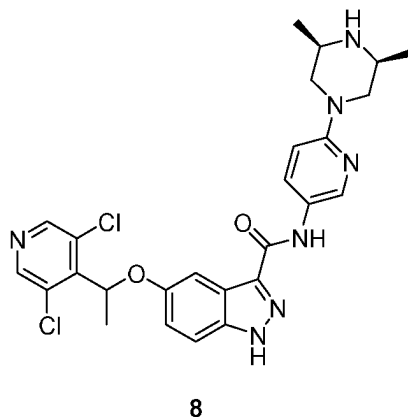
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.60 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (s, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.08 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

30

【0211】

実施例 8：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(6-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド (8) の合成

【化 2 1】



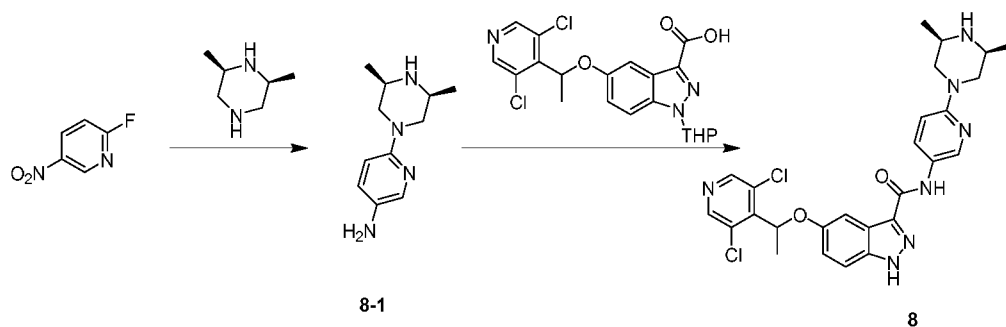
40

50

【 0 2 1 2 】

化合物 8 の合成経路：

【 化 2 2 】



10

【 0 2 1 3 】

合成方法：

中間体 8 - 1：6 - ((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミンの合成

2-フルオロ-5-ニトロピリジン (20 mg, 0.14 mmol) 及び (2S,6R)-2,6-ジメチルピペラジン (24.1 mg, 0.21 mmol) を 3 ml の DMSO で溶解し、溶液に炭酸カリウム (39.1 mg, 0.28 mmol) を添加して、40℃ で 3 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、3 ml のメタノールを添加し、2.5 mg の 10% パラジウム炭素を添加し、水素ガスで 3 回置換し、40℃ で 1 時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製して、20 mg の中間体 8 - 1 を取得し、収率は 68.9% である。

20

【 0 2 1 4 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 2H), 3.08 - 3.18 (m, 2H), 2.51 - 2.62 (m, 2H), 1.29 - 1.35 (m, 6H)。

30

【 0 2 1 5 】

化合物 8：5 - ((1 - ((3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ) - N - ((6 - ((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル) - 1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

【 0 2 1 6 】

中間体 8 - 1 (20 mg, 0.10 mmol) 及び中間体 1 - 6 (38.5 mg, 0.09 mmol) を DMF (3 ml) で溶解し、HATU (33.5 mg, 0.09 mmol) 及び DIPEA (22.74 mg, 0.18 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、得られた生成物を 2 ml のメタノール及び 1 ml の濃塩酸で溶解し、50℃ で 2 時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、8 mg の最終生成物を取得し、収率は 15.3% である。

40

【 0 2 1 7 】

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 8.45 (s, 3H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.12 - 6.17 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.95 - 3.01 (m, 2H), 2.42 - 2.48 (m, 2H), 1.81 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.20

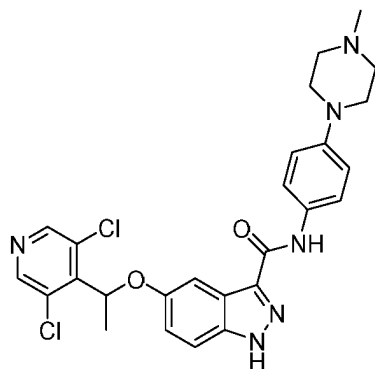
50

(d , J = 4 H z , 6 H) 。

【 0 2 1 8 】

実施例 9 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (9) の合成

【 化 2 3 】

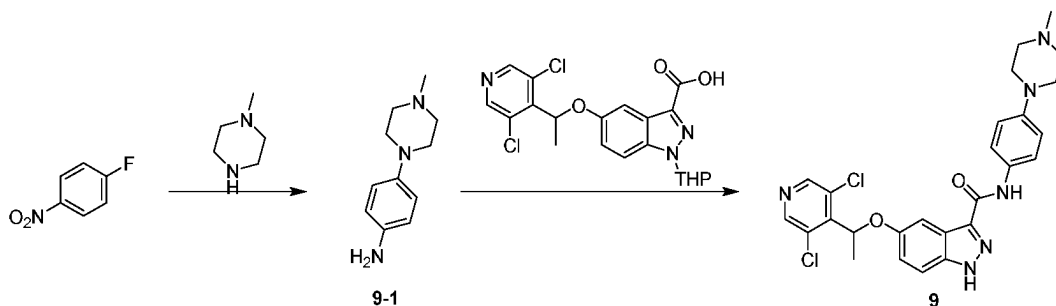


9

【 0 2 1 9 】

化合物 9 の合成経路 :

【 化 2 4 】



【 0 2 2 0 】

合成方法 :

中間体 9 - 1 : 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの合成

4 - ニトロフルオロベンゼン (2 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 及び 1 - メチルピペラジン (2 6 . 6 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を 3 m l の D M S O で溶解し、溶液に炭酸カリウム (4 9 . 3 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を添加して、40 で 3 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、3 m l のメタノールを添加し、2 . 5 m g のパラジウム炭素を添加し、水素ガスで置換し、40 で 1 時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製して、2 0 m g の中間体 9 - 1 を取得し、収率は 7 3 . 8 % である。

【 0 2 2 1 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 6 . 8 2 (d , J = 8 H z , 2 H) , 6 . 6 5 (d , J = 8 H z , 2 H) , 3 . 0 8 - 3 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 6 0 - 2 . 6 3 (m , 4 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) 。

【 0 2 2 2 】

化合物 9 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体 9 - 1 (20 mg、0.10 mmol) 及び中間体 1 - 6 (41.5 mg、0.09 mmol) を DMF (3 ml) で溶解し、HATU (36.1 mg、0.09 mmol) 及び DIPEA (24.5 mg、0.19 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、得られた生成物を 2 ml のメタノール及び 1 ml の濃塩酸で溶解し、50 で 2 時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、10 mg の最終生成物を取得し、収率は 18.2 % である。

10

【0223】

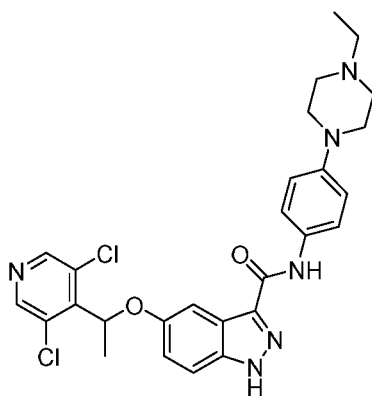
^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 13.60 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6.04 - 6.09 (m, 1 H), 3.10 - 3.13 (m, 4 H), 2.49 - 2.52 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 4 Hz, 3 H).

【0224】

実施例 10 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (10) の合成

20

【化 25】



10

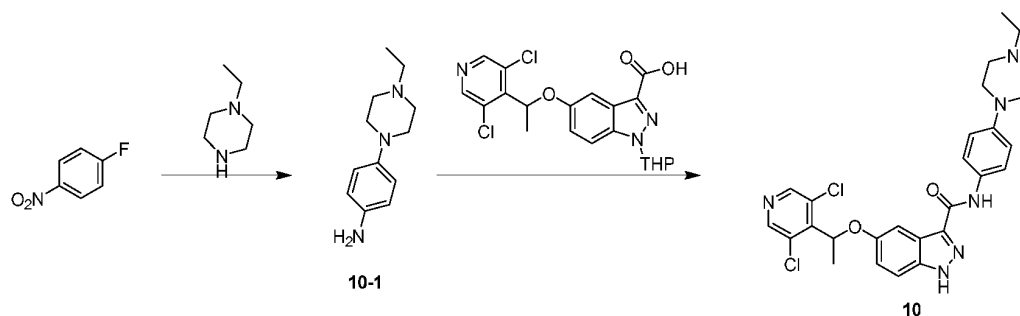
30

【0225】

化合物 10 の合成経路 :

40

【化 2 6】



10

【 0 2 2 6】

合成方法：

中間体 10-1：4-(4-エチルピペラジン-1-イル)アニリンの合成

4-ニトロフルオロベンゼン(25 mg、0.18 mmol)及び1-エチルピペラジン(30.4 mg、0.27 mmol)を3 mlのDMSOで溶解し、溶液に炭酸カリウム(49.3 mg、0.35 mmol)を添加して、40℃で3時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、3 mlのメタノールを添加し、2.5 mgの10%のパラジウム炭素を添加し、水素ガスで3回置換し、40℃で1時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製して、20 mgの中間体 10-1 を取得し、収率は68.7%である。

20

【 0 2 2 7】

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) 6.82(d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 6.65(d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3.09-3.12(m, 4H), 2.64-2.66(m, 4H), 2.48-2.54(m, 2H), 1.15(t, $J = 8\text{ Hz}$, 3H)。

【 0 2 2 8】

化合物 10：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

30

中間体 10-1(20 mg、0.10 mmol)及び中間体 1-6(38.6 mg、0.09 mmol)をDMF(3 ml)で溶解し、HATU(33.7 mg、0.09 mmol)及びDIPEA(22.9 mg、0.18 mmol)を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、得られた生成物を2 mlのメタノール及び1 mlの濃塩酸で溶解し、50℃で2時間反応させ、濃縮し、3 mlのメタノールで溶解し、0.5 mlのアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、12 mgの最終生成物を取得し、収率は22.8%である。

【 0 2 2 9】

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.60(s, 1H), 9.95(s, 1H), 8.59(s, 2H), 7.66(d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 7.55(d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.50(d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H), 7.14(d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.92(d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 6.04-6.09(m, 1H), 3.09-3.14(m, 4H), 2.51-2.55(m, 4H), 2.41-2.44(m, 2H), 1.75(d, $J = 4\text{ Hz}$, 3H), 1.06(t, $J = 4\text{ Hz}$, 3H)。

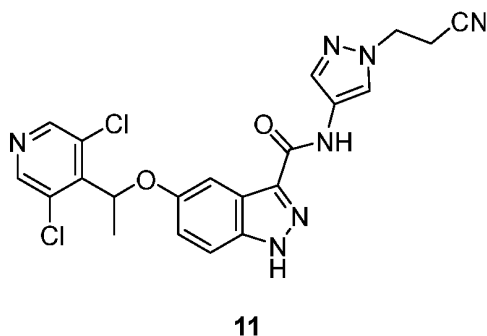
40

【 0 2 3 0】

実施例 11：N-(1-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド(11)の合成

50

【化 2 7】

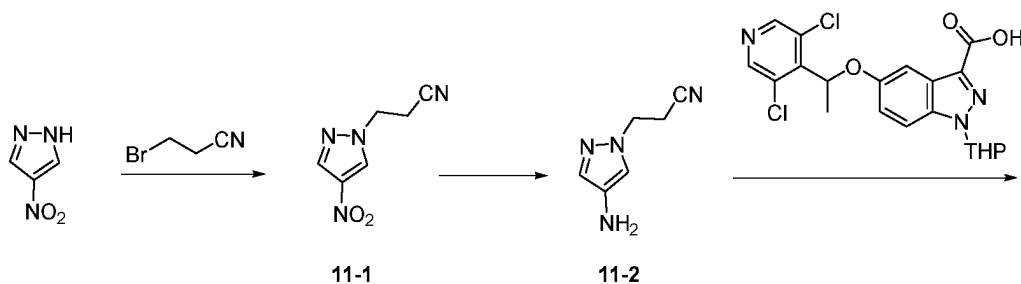


10

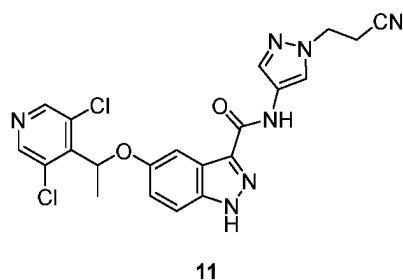
【 0 2 3 1】

化合物 11 の合成経路：

【化 2 8】



20



30

【 0 2 3 2】

合成方法：

中間体 11-1：3 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリルの合成

4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2 0 0 m g 、 1 . 7 7 m m o l) を 2 5 m l のアセトニトリルで溶解し、反応液に炭酸カリウム (7 3 3 m g 、 5 . 3 1 m m o l) 、プロモプロパンニトリル (2 8 4 m g 、 2 . 1 2 m m o l) を添加し、添加後に 8 0 まで加熱して反応させる。反応後に、系に 5 0 m l の水を添加し、E A で抽出し、分液し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより 2 7 0 m g の中間体 11-1 を取得し、収率は 9 1 . 9 % である。

40

【 0 2 3 3】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 2 8 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 4 . 4 4 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 3 . 0 4 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) 。

【 0 2 3 4】

中間体 11-2：3 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリルの合成

中間体 11-1 (2 0 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l) を 1 0 m l のメタノールで溶解し、

50

系に 10% Pd/C (20 mg) を添加し、系を水素ガスで 3 回置換した後に、室温で反応させる。反応後に系を濾過し、濃縮して、156 mg の中間体 11-2 を取得し、収率は 95.4% である。

【0235】

化合物 11: N-(1-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

中間体 5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (30.0 mg、0.069 mmol) を 4 ml の DMF で溶解し、系に HATU (28.8 mg、0.076 mmol)、DIPEA (17.8 mg、0.138 mmol) を添加して、室温で 1 時間攪拌し、次に系に中間体 15-2 (9.37 mg、0.069 mmol) を添加し、添加後に室温で反応させる。反応後に系に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物に 4 ml のメタノールを添加して溶解し、次に 2 ml の濃塩酸を添加し、50℃まで加熱して反応させ、反応後に、減圧下で反応液を蒸発し、残留物を 2 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水で中和させ、中和後に濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、5.3 mg の化合物 11 を取得し、収率は 18.4% である。

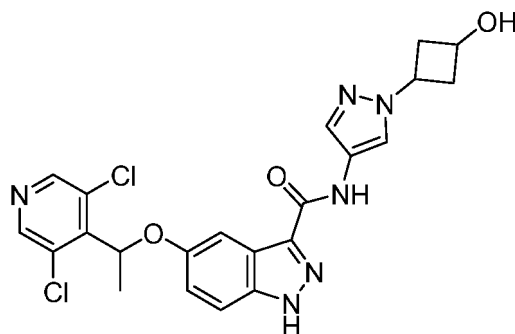
【0236】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 1H), 6.14 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。LC-MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$ [M+H]⁺ m/z 計算値が 470.1 であり、検出値が 470.1 である。

【0237】

実施例 12: 5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド (12) の合成

【化 29】



12

【0238】

化合物 12 の合成経路:

10

20

30

40

50

Chemical synthesis scheme for compound **12**:

1-nitro-1H-1,2,3-triazole reacts with 4-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclobutyl tosylate (TsO-C₄H₇-OTBS) to form intermediate **12-1**, 1-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclobutyl)-1H-1,2,3-triazole.

Intermediate **12-1** is converted to 1-amino-1H-1,2,3-triazole (**12-2**) via reduction of the nitro group.

Intermediate **12-2** is coupled with 2-chloro-3-(2-chloro-4-(2-((4-hydroxycyclobutyl)diazenyl)ethoxy)phenyl)-6-chloropyridine to form the final product **12**.

中間体 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (36 . 0 mg、0 . 082 mmol) を 4 ml の DMF で溶解し、系に H A T U (34 . 4 mg、0

． 0 9 1 m m o l) 、 D I P E A (2 1 . 2 m g 、 0 . 1 6 5 m m o l) を添加して、室温で 1 時間攪拌し、次に系に中間体 1 2 - 2 (2 2 . 0 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) を添加し、添加後に室温で反応させる。反応後に系に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物に 4 m l のメタノールを添加して溶解し、次に 2 m l の濃塩酸を添加し、5 0 まで加熱して反応させ、反応後に、減圧下で反応液を蒸発し、残留物を 2 m l のメタノールで溶解し、0 . 5 m l のアンモニア水で中和させ、中和後に濃縮してカラムクロマトグラフィーで精製して、1 6 . 0 m g の化合物 1 2 を取得し、収率は 4 2 . 3 % である。

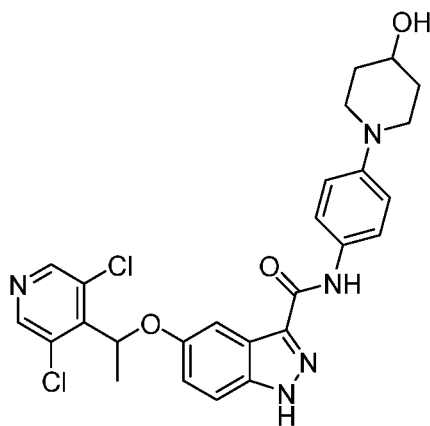
【 0 2 4 3 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 8 . 4 6 (s , 2 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 5 8 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 7 . 1 6 (d d , J = 2 . 3 , 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 1 6 (q , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 5 . 0 2 - 4 . 9 4 (m , 1 H) , 4 . 6 2 - 4 . 5 6 (m , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 5 (m , 2 H) , 2 . 5 4 - 2 . 4 7 (m , 2 H) , 1 . 8 1 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) .

【 0 2 4 4 】

実施例 1 3 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (1 3) の合成

【 化 3 1 】

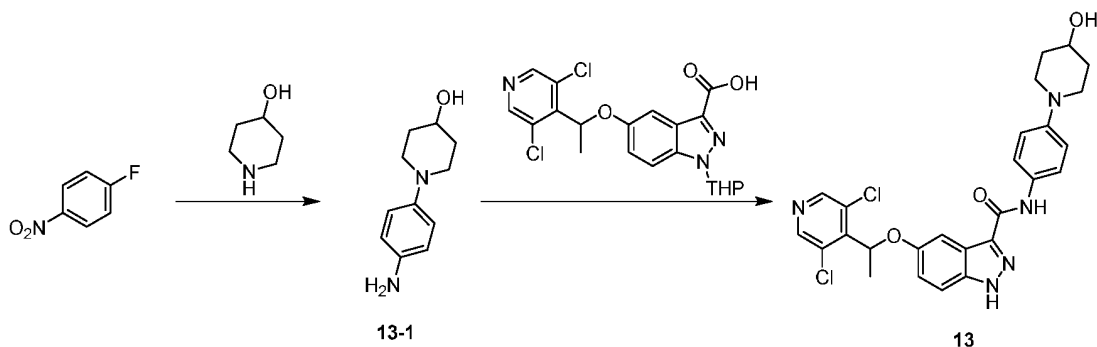


13

【 0 2 4 5 】

化合物 1 3 の合成経路 :

【 化 3 2 】



10

20

30

40

50

【0246】

合成方法：

中間体 13-1：1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-オール¹⁰の合成

4-ニトロフルオロベンゼン(25 mg、0.18 mmol)及びピペリジン-4-オール(26.9 mg、0.27 mmol)を3 mlのDMSOで溶解し、溶液に炭酸カリウム(49.3 mg、0.35 mmol)を添加して、40℃で3時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、3 mlのメタノールを添加し、2.5 mgのパラジウム炭素を添加し、水素ガスで置換し、40℃で1時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製して、20 mgの中間体 13-1 を取得し、収率は73.4%である。

【0247】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 6.85(d, J = 8 Hz, 2H), 6.64(d, J = 8 Hz, 2H), 3.79-3.83(m, 1H), 3.33-3.39(m, 2H), 2.77-2.83(m, 2H), 2.01-2.05(m, 2H), 1.68-1.77(m, 2H)。

【0248】

化合物 13：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド²⁰の合成

中間体 13-1(20 mg、0.10 mmol)及び中間体 1-6(41.3 mg、0.09 mmol)をDMF(3 ml)で溶解し、HATU(35.9 mg、0.09 mmol)及びDIPEA(24.4 mg、0.18 mmol)を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、得られた生成物を2 mlのメタノール及び1 mlの濃塩酸で溶解し、50℃で2時間反応させ、濃縮し、3 mlのメタノールで溶解し、0.5 mlのアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、8 mgの最終生成物を取得し、収率は14.60%である。

【0249】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.58(s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.59(s, 2H), 7.63(d, J = 12 Hz, 2H), 7.55(d, J = 8 Hz, 1H), 7.50(d, J = 4 Hz, 1H), 7.14(d, J = 8 Hz, 1H), 6.90(d, J = 12 Hz, 2H), 6.04-6.09(m, 1H), 4.63-4.65(m, 1H), 3.61-3.63(m, 1H), 3.47-3.50(m, 2H), 2.77-2.83(m, 2H), 1.81-1.84(m, 2H), 1.75(d, J = 4 Hz, 3H), 1.48-1.52(m, 2H)。

【0250】

実施例 14：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド(14)の合成⁴⁰

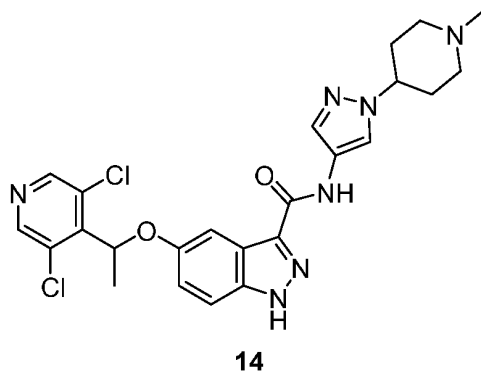
10

20

30

40

【化 3 3】

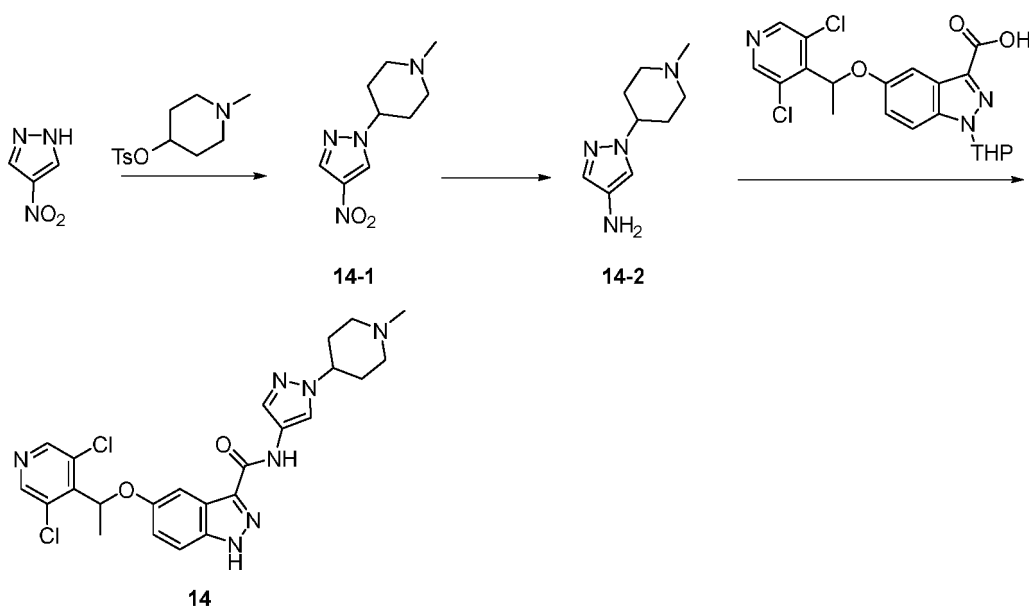


10

【 0 2 5 1】

化合物 14 的合成経路：

【化 3 4】



20

30

【 0 2 5 2】

合成方法：

中間体 14-1：1-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジンの合成

4-ニトロ-1H-ピラゾール(100mg、0.884mmol)を20mlのアセトニトリルで溶解し、反応液にリン酸カリウム(563mg、2.65mmol)、1-メチルピペリジン-4-イル-4-メチルベンゼンスルホン酸エステル(238mg、0.884mmol)を添加し、添加後に80℃まで加熱して反応させる。反応後に、系に50mlの水を添加し、EAで抽出し、分液し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより112mgの中間体 14-1 を取得し、収率は60.1%である。

40

【 0 2 5 3】

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 8.17(s, 1H), 8.08(s, 1H), 4.18-4.10(m, 1H), 3.02-2.98(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.22-2.13(m, 4H), 2.09-1.99(m, 2H)。

【 0 2 5 4】

50

中間体 14-2 : 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの合成

中間体 14-1 (50 . 0 m g 、 0 . 238 m m o l) を 5 m l のメタノールで溶解し、系に 10 % P d / C (5 m g) を添加し、系を水素ガスで 3 回置換した後に、室温で反応させる。反応後に系を濾過し、濃縮して、37 . 0 m g の中間体 14-2 を取得し、収率は 86 . 3 % である。

【 0 2 5 5 】

化合物 14 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (30 . 0 m g 、 0 . 069 m m o l) を 4 m l の DMF で溶解し、系に H A T U (28 . 7 m g 、 0 . 076 m m o l) 、 D I P E A (17 . 8 m g 、 0 . 138 m m o l) を添加して、室温で 1 時間攪拌し、次に系に中間体 14-2 (12 . 4 m g 、 0 . 069 m m o l) を添加し、添加後に室温で反応させる。反応後に系に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物に 4 m l のメタノールを添加して溶解し、次に 2 m l の濃塩酸を添加し、50 °C まで加熱して反応させ、反応後に、減圧下で反応液を蒸発し、残留物を 2 m l のメタノールで溶解し、0 . 5 m l のアンモニア水で中和させ、中和後に濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、14 . 0 m g の化合物 14 を取得し、収率は 39 . 6 % である。

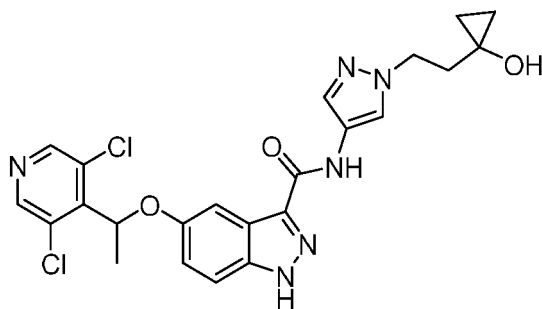
【 0 2 5 6 】

^1H NMR (400 MHz , MeOD - d_4) 8 . 45 (s , 2 H) , 8 . 10 (s , 1 H) , 7 . 70 (s , 1 H) , 7 . 58 (d , $J = 2 . 3$ Hz , 1 H) , 7 . 48 (d , $J = 9 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 16 (dd , $J = 2 . 4$, 9 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 16 (q , $J = 6 . 7$ Hz , 1 H) , 4 . 23 - 4 . 03 (m , 1 H) , 3 . 08 - 2 . 99 (m , 2 H) , 2 . 37 (s , 3 H) , 2 . 33 - 2 . 26 (m , 2 H) , 2 . 19 - 2 . 05 (m , 4 H) , 1 . 81 (d , $J = 6 . 7$ Hz , 3 H) 。

【 0 2 5 7 】

実施例 15 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (15) の合成

【 化 3 5 】

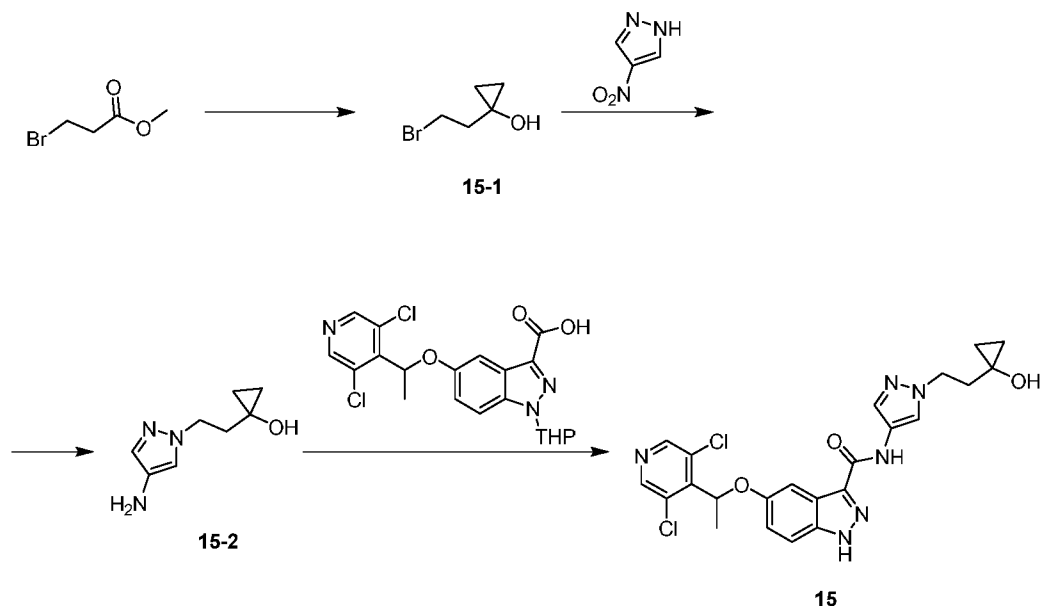


15

【 0 2 5 8 】

化合物 15 の合成経路 :

【化 3 6】



10

20

【0259】

合成方法：

中間体 15-1：1-(2-ブromoethyl)シクロプロパン-1-オール

3-ブromopropion酸メチル(1g、5.99mmol)及びテトライソプロピルチタネート(170.2mg、0.60mmol)を30mlのTHF(dry)で溶解し、窒素ガスで置換し、0℃まで降温し、溶液にエチル臭化マグネシウム(13.2ml、1mol/L)を滴下して、室温で2時間反応させ、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより230mgの中間体 15-1 を取得し、収率は23.3%である。

30

【0260】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3.62 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 2.13 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 0.81 - 0.84 (m, 2H), 0.54 - 0.57 (m, 2H)。

【0261】

中間体 15-2：1-(2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)シクロプロパン-1-オール

4-ニトロ-1H-ピラゾール(100mg、0.88mmol)を15mlのアセトニトリルで溶解し、反応液に炭酸セシウム(864.9mg、2.65mmol)、中間体 15-1 (230mg、1.39mmol)を添加し、添加後に60℃まで加熱して反応させる。3時間反応させ、系に30mlの水を添加し、EAで抽出し、分液し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより得られた100mgの生成物を5mlのメタノールで溶解し、10mgのパラジウム炭素を添加し、水素ガスで置換し、室温で1時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより60mgの中間体 15-2 を取得し、収率は40.6%である。

40

【0262】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 1.95 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 0.67

50

- 0.70 (m, 2H), 0.27 - 0.30 (m, 2H)。

【0263】

化合物 15 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体 1-6 (50 mg、0.11 mmol) を 2 ml のメタノール及び 1 ml の濃塩酸で溶解し、50 で 3 時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールを添加し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた生成物及び中間体 15-2 (14.2 mg、0.08 mmol) を DMF (3 ml) で溶解し、HATU (38.8 mg、0.10 mmol) 及び DIPEA (22.0 mg、0.17 mmol) を添加し、室温で 2 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、2.8 mg の最終生成物を取得し、収率は 7 % である。

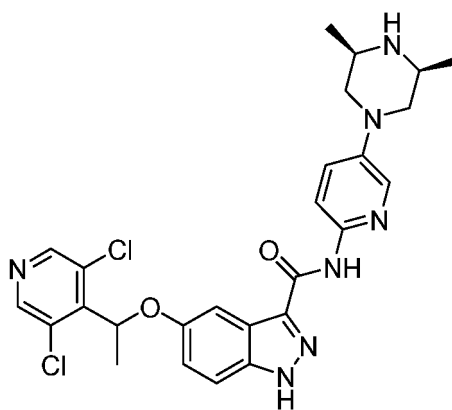
【0264】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.61 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 - 7.56 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.06 - 6.11 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 1.94 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H), 1.76 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 3H), 0.50 - 0.53 (m, 2H), 0.25 - 0.28 (m, 2H)。

【0265】

実施例 16 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (16) の合成

【化37】



16

【0266】

化合物 16 の合成経路：

10

20

30

40

50

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 16. It begins with 2-fluoro-5-nitropyridine, which reacts to form intermediate 16-1, (S)-1-(5-nitro-2-pyridyl)-2-methylpyrrolidine. Intermediate 16-1 is then converted to 16-2, (S)-1-(5-amino-2-pyridyl)-2-methylpyrrolidine. Finally, 16-2 reacts with 2-chloro-4-(2-chloro-1-methyl-1H-indol-5-yloxy)pyridine to yield the final product, 16, which is (S)-1-(5-((2-chloro-4-(2-chloro-1-methyl-1H-indol-5-yloxy)pyridin-2-yl)oxy)-2-pyridyl)-2-methylpyrrolidine.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.45 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.10 (s, 1H), 1.05 (s, 1H), 1.00 (s, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.80 (s, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.70 (s, 1H), 0.65 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.55 (s, 1H), 0.50 (s, 1H), 0.45 (s, 1H), 0.40 (s, 1H), 0.35 (s, 1H), 0.30 (s, 1H), 0.25 (s, 1H), 0.20 (s, 1H), 0.15 (s, 1H), 0.10 (s, 1H), 0.05 (s, 1H), 0.00 (s, 1H).

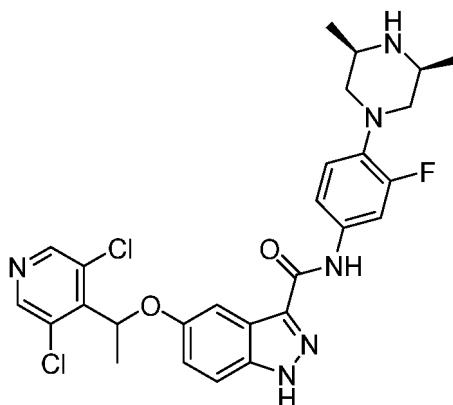
2 H), 8.05 - 8.03 (m, 2 H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.49 - 7.46 (m, 2 H), 7.18 (dd, J = 4 Hz, J = 8 Hz, 1 H), 6.11 - 6.06 (m, 1 H), 3.56 - 3.51 (m, 2 H), 2.90 - 2.85 (m, 2 H), 2.18 - 2.12 (m, 2 H), 1.77 (d, J = 8 Hz, 3 H), 1.04 (d, J = 4 Hz, 6 H)。

【0272】

実施例 17: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (17) の合成

【化39】

10



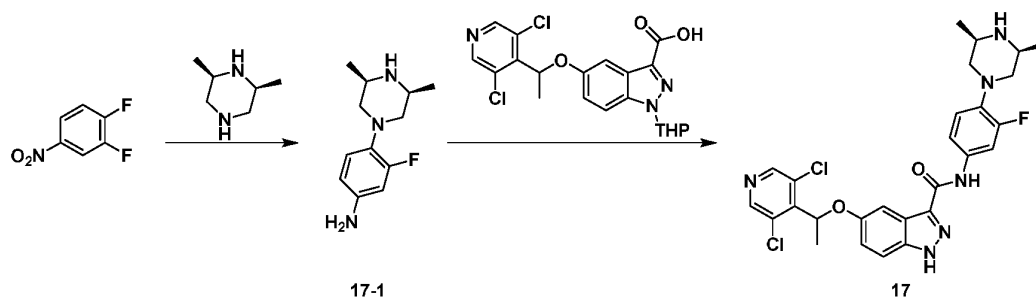
20

17

【0273】

化合物 17 の合成経路:

【化40】



30

【0274】

合成方法:

40

中間体 17 - 1: 4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロアニリンの合成

1, 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン (50 mg, 0.31 mmol) 及び (2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン (39.5 mg, 0.34 mmol) を 5 ml のアセトニトリルで溶解し、溶液に DIPEA (81.1 mg, 0.63 mmol) を添加して、80 で 2 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、3 ml のメタノールを添加し、5 mg の 10 % パラジウム炭素を添加し、水素ガスで置換し、40 で 1 時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製して、44 mg の中間体 17 - 1 を取得し、収率は 62.7 % である。

50

【0275】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.79 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.37 - 6.43 (m, 2H), 3.07 - 3.16 (m, 4H), 2.26 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 2H), 1.10 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 6H)。

【0276】

化合物17: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (4 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体17-1 (18.4 mg, 0.08 mmol) 及び中間体1-6 (30 mg, 0.06 mmol) をDMF (3 ml) で溶解し、HATU (31.4 mg, 0.08 mmol) 及びDIPEA (17.7 mg, 0.14 mmol) を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、得られた生成物を2 ml のメタノール及び1 ml の濃塩酸で溶解し、50 で2時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、10 mg の最終生成物を取得し、収率は26.1%である。

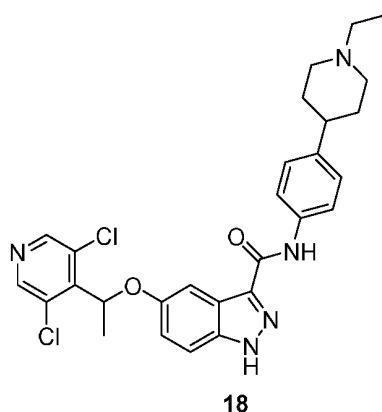
【0277】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.48 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 6.94 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H), 6.13 - 6.18 (m, 1H), 3.28 - 3.31 (m, 2H), 3.16 - 3.20 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 6H)。

【0278】

実施例18: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル)エトキシ) - N - (4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル)フェニル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (18) の合成

【化41】



【0279】

化合物18の合成経路:

10

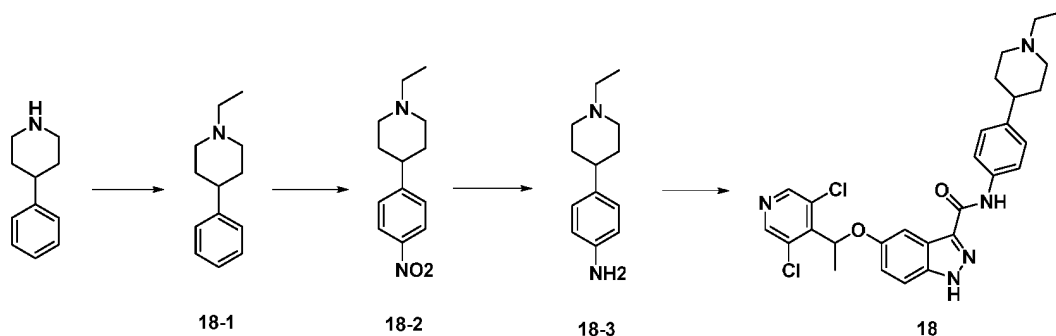
20

30

40

50

【化 4 2】



10

【0280】

合成方法：

中間体 18-1：1-エチル-4-フェニルピペリジンの合成

4-フェニルピペリジン(100mg、0.62mmol)及びトリエチルアミン(188.4mg、1.86mmol)を10mlのジクロロメタンで溶解し、溶液にアセチルクロリド(58.4mg、0.74mmol)を滴下し、室温で1時間反応させる。反応液に水を添加し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた固体を乾燥したTHFで溶解し、0℃まで冷却し、テトラヒドロアルミニウムリチウム(61.7mg、1.62mmol)を添加して、室温で3時間反応させ、少量の水を添加して反応をクエンチし、無水硫酸ナトリウムを加えて20分間攪拌し、濾過し、濃縮して、96mgの中間体 18-1 を取得し、二つのステップの総収率は82.1%である。

20

【0281】

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.32-7.19(m, 5H), 3.11-3.06(m, 2H), 2.50-2.42(m, 3H), 2.05-2.01(m, 2H), 1.99-1.79(m, 4H), 1.11(t, $J=8\text{Hz}$, 3H)。

【0282】

中間体 18-2：1-エチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペリジンの合成

中間体 18-1(96mg、0.51mmol)を196mgの濃硫酸で溶解し、0℃まで冷却し、濃硝酸(56.7mg、0.90mmol)を滴下して、室温で一晩反応させ、水を添加し、水酸化ナトリウム溶液でpH=8に調整し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、83mgの中間体 18-2 を取得し、収率は70.9%である。

30

【0283】

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 8.17(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.39(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.13-3.10(m, 2H), 2.64-2.60(m, 1H), 2.50-2.45(m, 2H), 2.07-2.01(m, 2H), 1.89-1.81(m, 4H), 1.13(t, $J=8\text{Hz}$, 3H)。

40

【0284】

中間体 18-3：4-(1-エチルピペリジン-4-イル)アニリンの合成

中間体 18-2(83mg、0.35mmol)を10mlのメタノールで溶解し、8mgの10%パラジウム炭素を添加し、水素ガスで3回置換し、室温で2時間反応させ、濾過し、濃縮して、49mgの中間体 18-3 を取得し、収率は67.7%である。

【0285】

化合物 18：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

中間体 5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1-(テトラ

50

ヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (30 mg、0.07 mmol) 及び中間体 18-3 (15.5 mg、0.08 mmol) を DMF (1 ml) で溶解し、HATU (31.4 mg、0.08 mmol) 及び DIPEA (17.8 mg、0.14 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物を 2 ml のメタノール及び 1 ml の濃塩酸で溶解し、50 で 2 時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、11 mg の終生成物を取得し、二つのステップの総収率は 29.7% である。

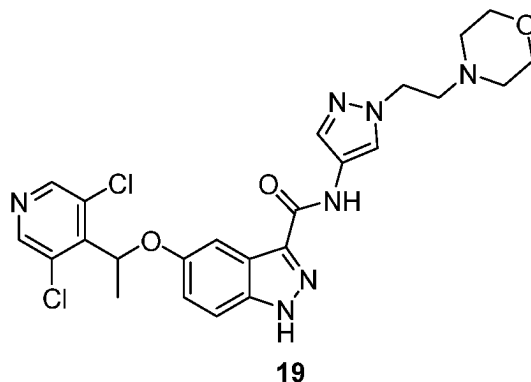
【0286】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.65 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 6.10 - 6.07 (m, 1H), 3.00 - 2.97 (m, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 3H), 1.77 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.68 - 1.63 (m, 3H), 1.04 (t, $J = 8$ Hz, 3H)。

【0287】

実施例 19: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (19) の合成

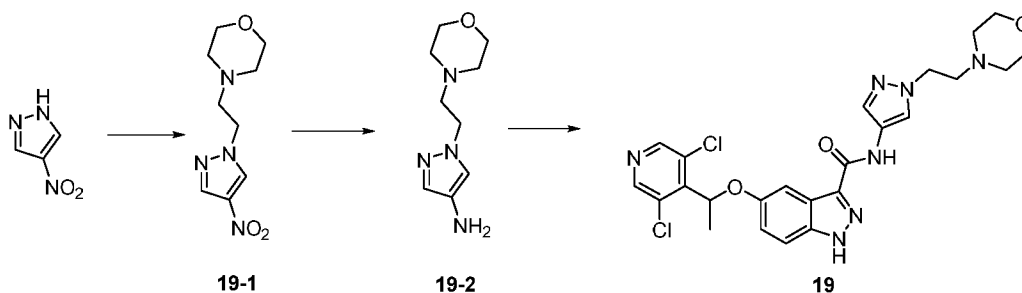
【化 43】



【0288】

化合物 19 の合成経路:

【化 44】



【0289】

合成方法：

中間体 19-1：4-(2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリンの合成

4-ニトロ-1H-ピラゾール(70 mg、0.62 mmol)を10 mlのアセトニトリルで溶解し、反応液に炭酸カリウム(256.7 mg、1.86 mmol)、4-(2-ブromoエチル)モルホリン臭化水素酸塩(187.7 mg、0.68 mmol)を添加し、80℃まで加熱して4時間反応させる。反応後に、系に50 mlの水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより103 mgの中間体 19-1を取得し、収率は73.5%である。

【0290】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.27 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 4H), 2.84 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 4H)。

【0291】

中間体 19-2：1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-アミンの合成

中間体 19-1(103 mg、0.46 mmol)を10 mlのメタノールで溶解し、10 mgの10%パラジウム炭素を添加し、水素ガスで3回置換し、室温で2時間反応させ、濾過し、濃縮して、92 mgの中間体 19-2を取得し、収率は91.8%である。

【0292】

化合物 19：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

中間体 5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸(30 mg、0.07 mmol)及び中間体 19-2(16.2 mg、0.08 mmol)をDMF(1 ml)で溶解し、HATU(31.4 mg、0.08 mmol)及びDIPEA(17.8 mg、0.14 mmol)を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物を2 mlのメタノール及び1 mlの濃塩酸で溶解し、50℃で2時間反応させ、濃縮し、3 mlのメタノールで溶解し、0.5 mlのアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、23 mgの最終生成物を取得し、二つのステップの総収率は63.0%である。

【0293】

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) 8.48 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 4\text{ Hz}$, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 4\text{ Hz}$, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 4H), 2.84 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 1.83 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 3H)。

【0294】

実施例 20：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド(20)の合成

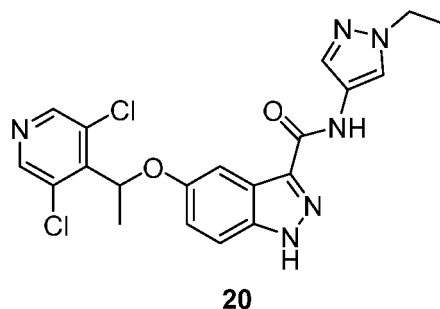
10

20

30

40

【化 4 5】

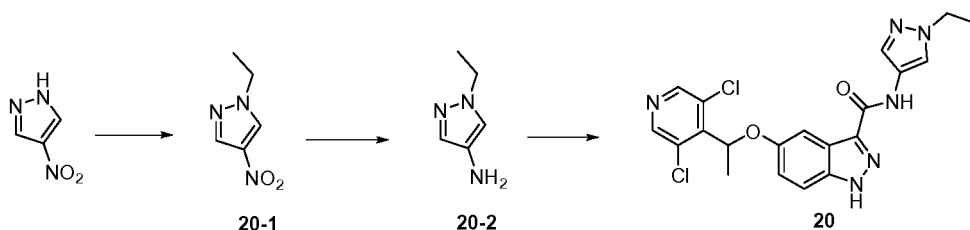


10

【 0 2 9 5】

化合物 20 の合成経路：

【化 4 6】



20

【 0 2 9 6】

合成方法：

中間体 20-1：1-エチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールの合成

4-ニトロ-1H-ピラゾール (100 mg、0.88 mmol) を 15 ml のアセトニトリルで溶解し、反応液に炭酸カリウム (366.7 mg、2.65 mmol)、プロモエタン (217.6 mg、1.77 mmol) を添加し、80℃ まで加熱して反応させる。反応後に、系に 50 ml の水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより 110 mg の中間体 20-1 を取得し、収率は 88.1% である。

30

【 0 2 9 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.27 (dd, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 12\text{ Hz}$, 2H), 1.59 - 1.56 (m, 3H)。

【 0 2 9 8】

中間体 20-2：1-エチル-1H-ピラゾール-4-アミンの合成

中間体 20-1 (110 mg、0.78 mmol) を 10 ml のメタノールで溶解し、20 mg の 10% パラジウム炭素を添加し、水素ガスで 3 回置換し、室温で 2 時間反応させ、濾過し、濃縮して、73 mg の中間体 20-2 を取得し、収率は 84.3% である。

40

【 0 2 9 9】

化合物 20：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

中間体 5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (30 mg、0.07 mmol) 及び中間体 20-2 (8.4 mg、0.08 mmol) を DMF (1

50

ml)で溶解し、HATU (31.4 mg、0.08 mmol) 及び DIPEA (17.8 mg、0.14 mmol) を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物を2 ml のメタノール及び1 ml の濃塩酸で溶解し、50℃で2時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、19 mg の最終生成物を取得し、二つのステップの総収率が62.0%である。

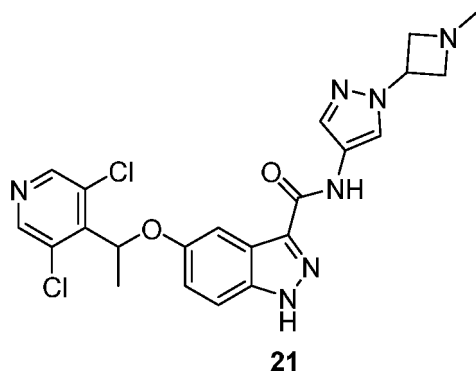
【0300】

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 8.48 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 16$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.52 (t, $J = 8$ Hz, 3H)。

【0301】

実施例 21: 5 - ((1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (21) の合成

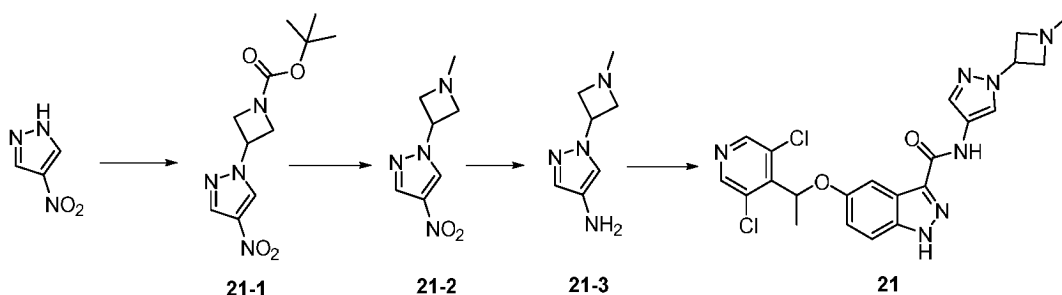
【化 47】



【0302】

化合物 21 の合成経路:

【化 48】



【0303】

合成方法:

中間体 21-1: 3 - (4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルの合成

4 - ニトロ - 1H - ピラゾール (230 mg、2.04 mmol) を 4 ml の DMF で溶解し、反応液に炭酸セシウム (1.33 g、4.08 mmol)、3 - ((メチルスル

ホニル)オキシ)アゼチジン-1-ギ酸t-ブチル(614.4mg、2.45mmol)を添加し、100℃まで加熱して一晚反応させる。反応後に、系に50mlの水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより480mgの中間体21-1を取得し、収率は87.6%である。

【0304】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0305】

中間体21-2: 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-ニトロ-1H-ピラゾールの合成

中間体21-1(460mg、1.72mmol)を10mlのジクロロメタンで溶解し、2.5mlのトリフルオロ酢酸を添加して、室温で0.5時間反応させ、濃縮し、残渣をジクロロメタンで溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH=8に調整し、ジクロロメタンで3回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた生成物(83mg、0.49mmol)にジクロロメタンを添加して溶解し、ホルムアルデヒド水溶液(0.12ml、1.48mmol)を添加して、室温で20分間攪拌し、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (627.9mg、2.96mmol)を添加して、室温で2時間攪拌し、水を添加して抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、42mgの中間体21-2を取得し、二つのステップの総収率は13.5%である。

【0306】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.39 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)。

【0307】

中間体21-3: 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンの合成

中間体21-2(42mg、0.23mmol)を5mlのメタノールで溶解し、5mgの10%パラジウム炭素を添加し、水素ガスで3回置換し、室温で2時間反応させ、濾過し、濃縮して、29mgの中間体21-3を取得し、収率は82.9%である。

【0308】

化合物21: 5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

中間体5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸(30mg、0.07mmol)及び中間体21-3(12.6mg、0.08mmol)をDMF(1ml)で溶解し、HATU(31.4mg、0.08mmol)及びDIPEA(17.8mg、0.14mmol)を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物を2mlのメタノール及び1mlの濃塩酸で溶解し、50℃で2時間反応させ、濃縮し、3mlのメタノールで溶解し、0.5mlのアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、3.6mgの最終生成物を取得し、二つのステップの総収率は10.8%である。

【0309】

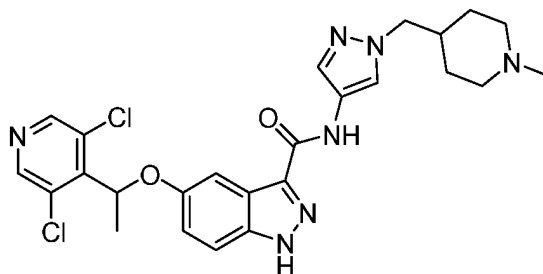
^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) 8.48 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=4\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H)

, 3.68 - 3.65 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.52 (d, J = 4 Hz, 3H)。LC-MS: $C_{22}H_{22}Cl_2N_7O_2$ [M+H]⁺ m/z 計算値が 486.1 であり、検出値が 486.1 である。

【0310】

実施例 22: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド (22) の合成

【化 49】



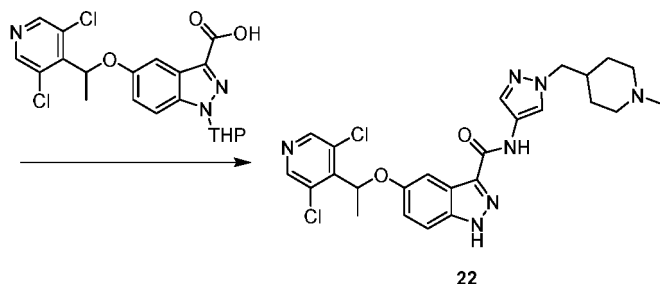
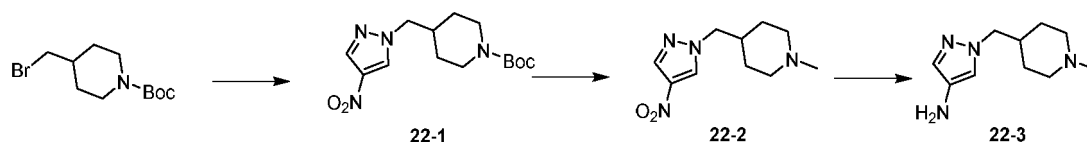
22

10

【0311】

化合物 22 の合成経路:

【化 50】



22

30

【0312】

合成方法:

中間体 22 - 1: 4 - ((4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - ギ酸 t - ブチルの合成

4 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (130.0 mg, 0.47 mmol) 及び 4 - ニトロ - 1H - ピラゾール (48.0 mg, 0.42 mmol) を 20 ml のアセトニトリルで溶解し、反応液に炭酸セシウム (276.8 mg, 0.85 mmol) を添加し、80 °C まで加熱して 2 時間反応させる。反応後に、系に水を添加し、酢酸エチルを加えて抽出し、分液し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより 130.3 mg の中間体 22 - 1 を取得し、収率は 98.6 % である。

【0313】

中間体 22 - 2: 1 - メチル - 4 - ((4 - ニトロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メ

40

50

チル) ピペリジンの合成

中間体 22-1 (130.3 mg、0.41 mmol) を 10 ml のジクロロメタンで溶解し、溶液に 2 ml のトリフルオロ酢酸を添加して、室温で 30 分間反応させ、反応液を濃縮し、濃縮物を 10 ml のジクロロメタンで溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (0.10 ml、1.25 mmol) を添加して、室温で 20 分間攪拌し、 NaBH(OAc)_3 (265.1 mg、1.25 mmol) を添加して、室温で 2 時間攪拌し、水を添加して抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、90.2 mg の中間体 22-2 を取得し、収率は 95.8 % である。

【0314】

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H)。

10

【0315】

化合物 22-3: 1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミンの合成

中間体 22-2 (50.0 mg、0.22 mmol) を 5 ml のメタノールで溶解し、5 mg の 10 % パラジウム炭素を添加し、水素ガスで 3 回置換し、室温で 2 時間反応させ、反応液を濾過し、濾過液を濃縮し、42.9 mg の中間体 22-3 を取得し、収率は 99.2 % である。

20

【0316】

化合物 22: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (30 mg、0.07 mmol) 及び中間体 22-3 (14.7 mg、0.08 mmol) を 5 ml の DMF で溶解し、HATU (31.4 mg、0.08 mmol) 及び DIPEA (17.8 mg、0.14 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物を 2 ml のメタノール及び 1 ml の濃塩酸で溶解し、50 °C で 2 時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、7.6 mg の最終生成物を取得し、二つのステップの総収率は 35.2 % である。

30

【0317】

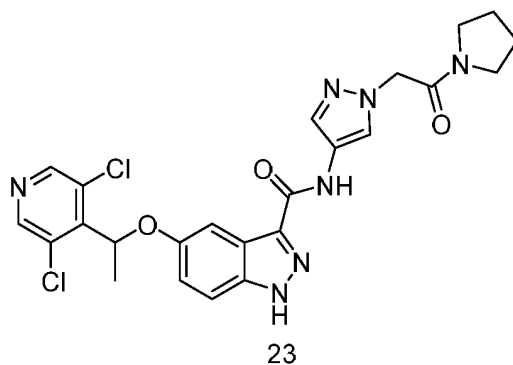
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 8.47 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.1$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.18 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.64 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 2H)。

40

【0318】

実施例 23: 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - ホルムアミド

【化 5 1】

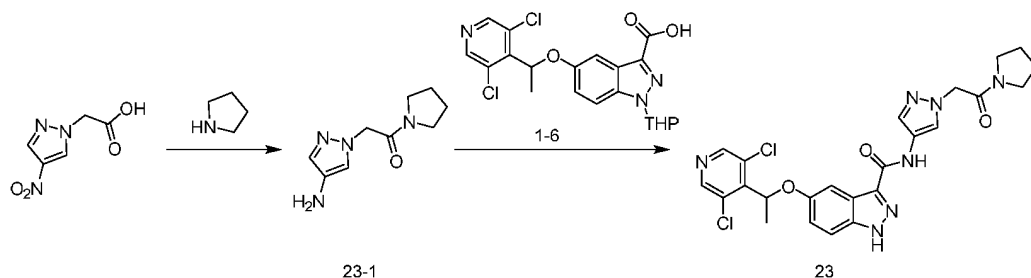


10

【0319】

化合物 23 の合成経路：

【化 5 2】



20

【0320】

合成方法：

中間体 23-1：2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成

30

2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(50mg、0.29mmol)及びピロリジン(24.9mg、0.35mmol)をDMFで溶解し、溶液にHATU(133.3mg、0.35mmol)及びDIPEA(75.4mg、0.58mmol)を添加して、室温で3時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製し、得られた生成物を3mlのメタノールで溶解し、5mgの10%パラジウム炭素を添加し、水素ガスで置換し、40℃で1時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製して、40mgの中間体 23-1 を取得し、収率は70.4%である。

40

【0321】

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.17(d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 4.78(s, 2H), 3.42-3.50(m, 4H), 2.00-1.93(m, 2H), 1.88-1.81(m, 2H)。

【0322】

化合物 23：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミドの合成

中間体 23-1(16.0mg、0.08mmol)及び中間体 1-6(30mg、0.07mmol)をDMF(3ml)で溶解し、HATU(31.3mg、0.08mmol)

50

o 1) 及び D I P E A (17.7 mg、0.14 mmol) を添加して、室温で 3 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、得られた生成物を 2 ml のメタノール及び 1 ml の濃塩酸で溶解し、50 で 2 時間反応させ、濃縮し、3 ml のメタノールで溶解し、0.5 ml のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、6 mg の最終生成物を取得し、収率は 16.5 % である。

【 0323 】

^1H NMR (400 MHz , DMSO) 13.62 (s , 1H) , 10.45 (s , 1H) , 8.60 (s , 2H) , 8.03 (s , 1H) , 7.66 (s , 1H) , 7.57 - 7.54 (m , 2H) , 7.17 - 7.14 (m , 1H) , 6.11 - 6.06 (m , 1H) , 5.01 (s , 2H) , 3.49 (t , J = 8 Hz , 2H) , 3.36 - 3.34 (m , 2H) , 1.96 - 1.89 (m , 2H) , 1.83 - 1.76 (m , 5H) 。

10

【 0324 】

実施例 24 乃至実施例 30

実施例 23 と類似する合成経路及び方法に従って、出発原料を変更することにより下表に示された各実施例の化合物を調製し、 ^1H NMR 又は質量スペクトルデータを測定した。

【 0325 】

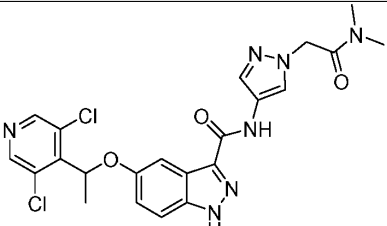
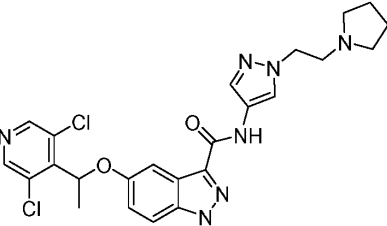
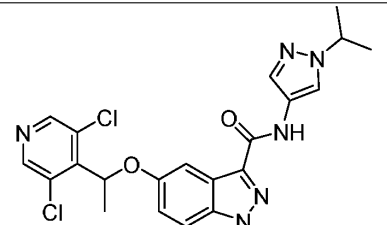
20

30

40

50

【表 1】

実施例の化合物	¹ HNMR (400MHz)	LC-MS 理論計算値 (M+1) ⁺	LC-MS 実測値 (M+1) ⁺
<div></div> <p>24</p> <p>実施例 24 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	(MeOD) δ 8.47 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.83 (d, J=8.0Hz, 3H)。		
<div></div> <p>25</p> <p>実施例 25 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>		514.1	514.1
<div></div> <p>26</p> <p>実施例 26 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>		459.1	459.1

【 0 3 2 6 】

10

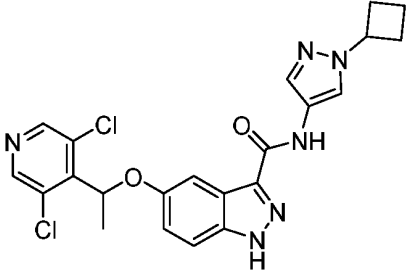
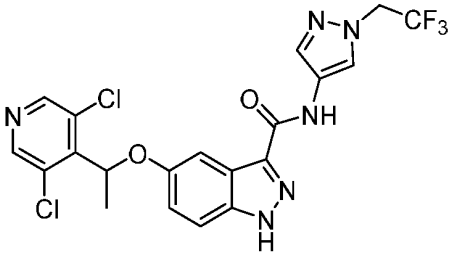
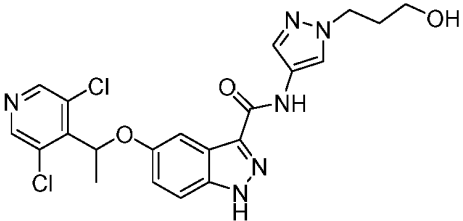
20

30

40

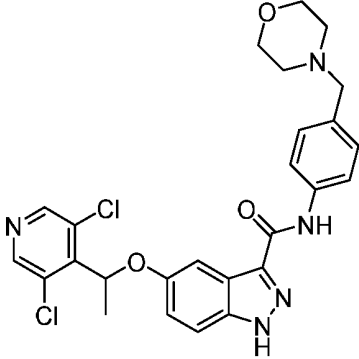
50

【表 2】

 <p>27</p> <p>実施例 27：N－（1－シクロブチル－1H－ピラゾール－4－イル）－5－（1－（3，5－ジクロロピリジン－4－イル）エトキシ）－1H－インダゾール－3－ホルムアミド</p>		4 7 1 . 1	4 7 1 . 1
 <p>28</p> <p>実施例 28：5－（1－（3，5－ジクロロピリジン－4－イル）エトキシ）－N－（1－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1H－ピラゾール－4－イル）－1H－インダゾール－3－ホルムアミド</p>		4 9 9 . 1	4 9 9 . 0
 <p>29</p> <p>実施例 29：5－（1－（3，5－ジクロロピリジン－4－イル）エトキシ）－N－（1－（3－ヒドロキシプロピル）－1H－ピラゾール－4－イル）－1H－インダゾール－3－ホルムアミド</p>		4 7 5 . 1	4 7 5 . 1

【 0 3 2 7 】

【表 3】

 <p style="text-align: center;">30</p> <p>実施例 30 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (4 - (モルホリニルメチル) フェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>		5 2 6 . 1	5 2 6 . 1
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------	-----------

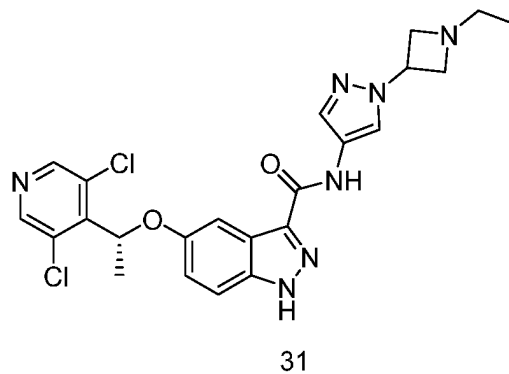
10

【 0 3 2 8 】

実施例 31 : (R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド

20

【化 5 3】

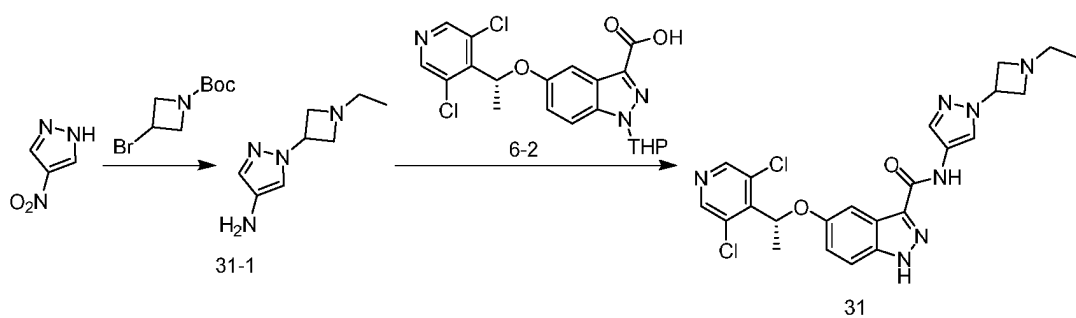


30

【 0 3 2 9 】

化合物 31 の合成経路 :

【化 5 4】



40

【 0 3 3 0 】

50

合成方法：

中間体 3 1 - 1：1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンの合成

4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (5 0 m g、0 . 4 4 m m o l) 及び 3 - プロモアゼチジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (1 1 4 . 8 m g、0 . 4 7 m m o l) を D M F で溶解し、溶液に K_2CO_3 (1 8 4 . 4 m g、1 . 3 3 m m o l) を添加して、8 0 °C で 4 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、水で 2 回洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルプレートで精製し、得られた生成物を 5 m l のジクロロメタンで溶解し、1 m l のトリフルオロ酢酸を添加して、室温で 1 時間反応させ、反応後に、濃縮し、得られた生成物を 5 m l のジクロロメタンで溶解し、溶液にアセトアルデヒド (2 1 . 4 m g、0 . 4 9 m m o l) を添加して、室温で半時間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 8 6 . 5 m g、0 . 8 8 m m o l) を添加して、室温で 1 時間反応させ、反応後に、反応液に水を添加し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、有機相を合わせ、濃縮し、シリカゲルプレートで精製し、得られた生成物を 5 m l のメタノールで溶解し、5 m g のパラジウム炭素を添加し、水素ガスで置換し、室温で 1 時間反応させ、反応後に、濾過し、濃縮して、2 9 m g の中間体 3 1 - 1 を取得し、収率は 3 9 . 5 % である。

【 0 3 3 1 】

1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) 8 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 1 3 (s , 1 H) , 4 . 9 8 - 4 . 9 6 (m , 1 H) , 3 . 8 2 - 3 . 7 9 (m , 2 H) , 3 . 5 3 - 3 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 6 4 - 2 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 0 5 (t , $J = 8$ H z , 3 H) 。

【 0 3 3 2 】

化合物 3 1：(R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体 3 1 - 1 (1 3 . 7 m g、0 . 0 8 m m o l) 及び中間体 6 - 2 (3 0 m g、0 . 0 7 m m o l) を D M F (3 m l) で溶解し、H A T U (3 1 . 3 m g、0 . 0 8 m m o l) 及び D I P E A (1 7 . 7 m g、0 . 1 4 m m o l) を添加して、室温で 3 時間反応させ、反応液に水を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、得られた生成物を 2 m l のメタノール及び 1 m l の濃塩酸で溶解し、5 0 °C で 2 時間反応させ、濃縮し、3 m l のメタノールで溶解し、0 . 5 m l のアンモニア水を添加し、濃縮し、調製プレートで精製して、1 2 m g の最終生成物を取得し、収率は 3 4 . 9 % である。

【 0 3 3 3 】

1H NMR (4 0 0 M H z , $MeOD$) 8 . 4 7 (s , 2 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (d , $J = 8$ H z , 1 H) , 7 . 1 8 (d , $J = 8$ H z , 1 H) , 6 . 2 0 - 6 . 1 5 (m , 1 H) , 5 . 1 3 - 5 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 9 8 - 3 . 9 3 (m , 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 8 0 - 2 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 8 3 (d , $J = 8$ H z , 3 H) , 1 . 0 9 (t , $J = 8$ H z , 3 H) 。

【 0 3 3 4 】

実施例 3 2 ~ 4 5 及び実施例 4 7 ~ 5 1

実施例 3 1 と類似する合成経路及び方法に従って、出発原料を変更することにより下表に示された各実施例の化合物を調製し、 1H NMR 又は質量スペクトルデータを測定した。

【 0 3 3 5 】

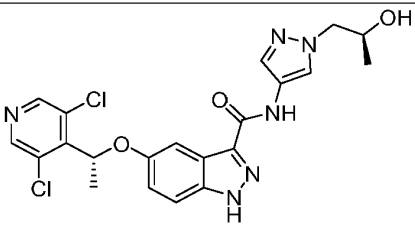
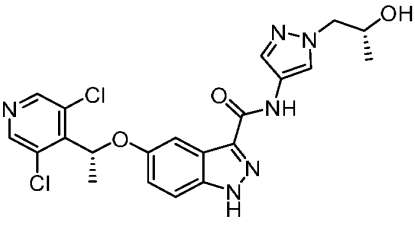
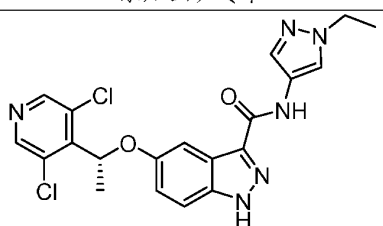
10

20

30

40

【表 4】

実施例の化合物	^1H NMR (400MHz)	LC-MS 理論計算値 (M+1) ⁺	LC-MS実 測値 (M+1) ⁺
 <p>32</p> <p>実施例32：5-(R)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ-N-(1-(S)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド</p>	(MeOD) δ 8.48 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.18 (q, J=4.0Hz, 1H), 4.22-4.04 (m, 3H), 1.83 (d, J=8.0Hz, 3H), 1.20 (d, J=4.0Hz, 3H)。		
 <p>33</p> <p>実施例33：5-(R)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ-N-(1-(R)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド</p>	(MeOD) δ 8.47 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.18 (q, J=8.0Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 3H), 1.83 (d, J=8.0Hz, 3H), 1.20 (d, J=4.0Hz, 3H)。		
 <p>34</p> <p>実施例34：(R)-5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-3-ホルムアミド</p>	(MeOD) δ 8.49 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J=4Hz, 1H), 7.50 (d, J=8Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8, 4Hz, 1H), 6.20-6.17 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 1.83 (d, J=4Hz, 3H), 1.50 (t, J=8Hz, 3H)。		

【0336】

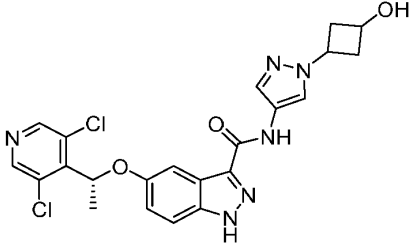
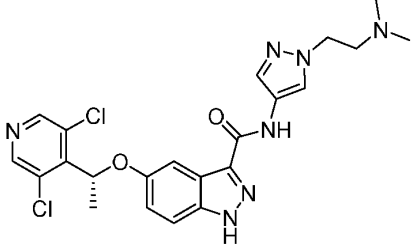
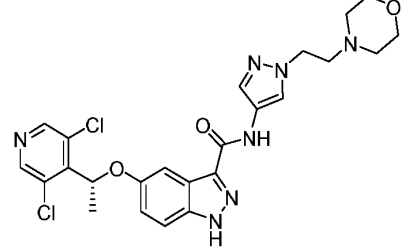
10

20

30

40

【表 5】

 <p style="text-align: center;">35</p> <p>実施例 35 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (3 - ヒドロキシシクロプロチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(DMSO) δ 13.63 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 1H), 6.15-6.03 (m, 1H), 5.21 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 2H), 1.75 (d, J=8.0 Hz, 3H)。</p>		
 <p style="text-align: center;">36</p> <p>実施例 36 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(MeOD) δ 8.47 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.17 (dd, J=9.1 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.30 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.82 (d, J=6.6 Hz, 3H)。</p>		
 <p style="text-align: center;">37</p> <p>実施例 37 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - モルホリニル エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(MeOD) δ 8.48 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.18 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.73-3.71 (m, 4H), 2.85 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.56-2.53 (m, 4H), 1.83 (d, J=6.7 Hz, 3H)。</p>		

【 0 3 3 7 】

10

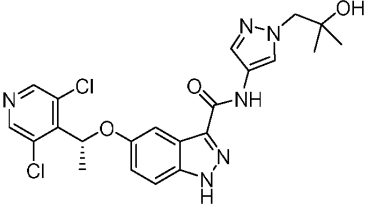
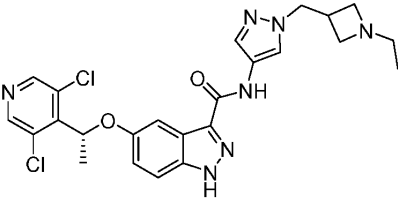
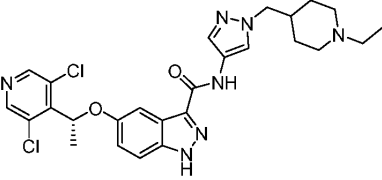
20

30

40

50

【表 6】

 <p>38</p> <p>実施例 38 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(Me OD) δ 8. 48 (s, 2 H), 8. 12 (s, 1 H), 7. 72 (s, 1 H), 7. 59 (d, J = 2. 5 Hz, 1 H), 7. 51 - 7. 49 (m, 1 H), 7. 18 (dd, J = 9. 1 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 6. 18 (q, J = 6. 6 Hz, 1 H), 4. 12 (s, 2 H), 1. 83 (d, J = 6. 6 Hz, 3 H), 1. 22 (s, 6 H)。</p>		
 <p>39</p> <p>実施例 39 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(Me OD) δ 8. 48 (s, 2 H), 8. 10 (s, 1 H), 7. 71 (s, 1 H), 7. 59 (d, J = 2. 4 Hz, 1 H), 7. 51 - 7. 49 (m, 1 H), 7. 18 (dd, J = 9. 1 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 6. 18 (q, J = 6. 7 Hz, 1 H), 4. 34 (d, J = 7. 1 Hz, 2 H), 3. 52 - 3. 48 (m, 2 H), 3. 16 - 3. 12 (m, 2 H), 3. 09 - 3. 00 (m, 1 H), 2. 57 (q, J = 7. 2 Hz, 2 H), 1. 83 (d, J = 6. 7 Hz, 3 H), 1. 00 (t, J = 7. 2 Hz, 3 H)。</p>		
 <p>40</p> <p>実施例 40 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(Me OD) δ 8. 48 (s, 2 H), 8. 08 (s, 1 H), 7. 72 (s, 1 H), 7. 60 (d, J = 2. 3 Hz, 1 H), 7. 51 - 7. 49 (m, 1 H), 7. 18 (dd, J = 9. 1 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 6. 18 (q, J = 6. 7 Hz, 1 H), 4. 06 (d, J = 7. 2 Hz, 2 H), 3. 04 (d, J = 11. 7 Hz, 2 H), 2. 49 (q, J = 7. 2 Hz, 2 H), 2. 07 - 1. 94 (m, 3 H), 1. 83 (d, J = 6. 7 Hz, 3 H), 1. 65 (d, J = 12. 2 Hz, 2 H), 1. 44 - 1. 34 (m, 2 H), 1. 13 (t, J = 7. 2 Hz, 3 H)。</p>		

【 0 3 3 8 】

10

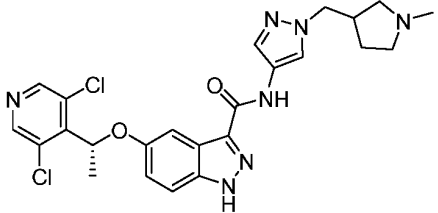
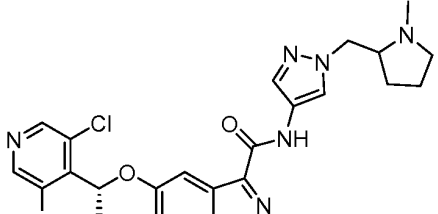
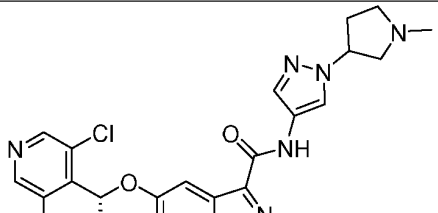
20

30

40

50

【表 7】

<div><p>41</p><p>実施例 4 1 : 5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p></div>		5 1 4 . 1	5 1 4 . 1
<div><p>42</p><p>実施例 4 2 : 5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p></div>		5 1 4 . 1	5 1 4 . 1
<div><p>43</p><p>実施例 4 3 : 5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p></div>		5 0 0 . 1	5 0 0 . 1

【 0 3 3 9 】

10

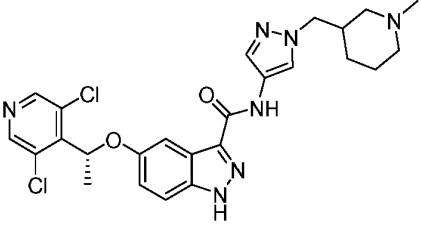
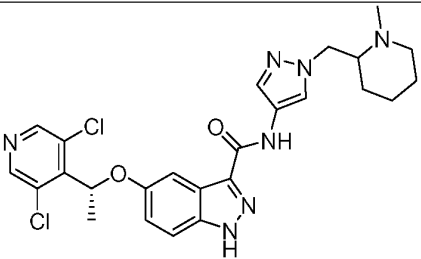
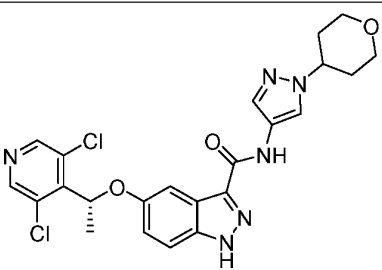
20

30

40

50

【表 8】

 <p style="text-align: center;">44</p> <p>実施例 44 : 5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>		5 2 8 . 1	5 2 8 . 1
 <p style="text-align: center;">45</p> <p>実施例 45 : 5 - ((R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>		5 2 8 . 1	5 2 8 . 1
 <p style="text-align: center;">47</p> <p>実施例 47 : (R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(CDC 13) δ 10 . 56 (s , 1 H) , 8 . 74 (s , 1 H) , 8 . 44 (s , 2 H) , 8 . 17 (s , 1 H) , 7 . 79 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 58 (s , 1 H) , 7 . 41 (d , J = 12 . 0 H z , 1 H) , 7 . 19 (d , J = 10 . 0 H z , 1 H) , 6 . 19 - 6 . 14 (m , 1 H) , 4 . 40 - 4 . 32 (m , 1 H) , 4 . 17 - 4 . 13 (m , 2 H) , 3 . 61 - 3 . 54 (m , 2 H) , 2 . 18 - 2 . 12 (m , 4 H) , 1 . 83 (d , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。</p>		

【 0 3 4 0 】

10

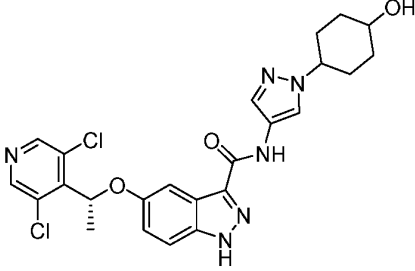
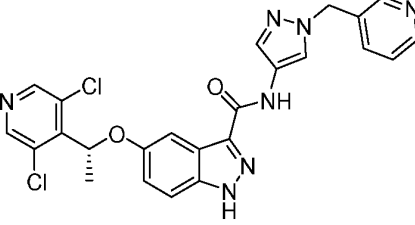
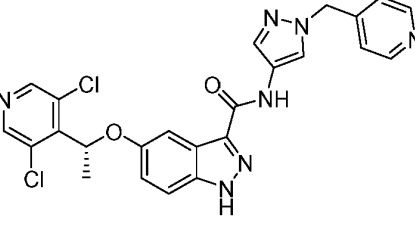
20

30

40

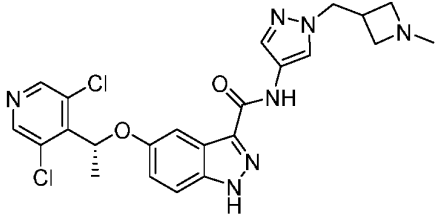
50

【表 9】

 <p style="text-align: center;">48</p> <p>実施例 48 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(MeOD) δ 8. 48 (s, 2 H), 8. 09 (s, 1 H), 7. 70 (s, 1 H), 7. 59 (d, J = 2. 4 Hz, 1 H), 7. 51 - 7. 49 (m, 1 H), 7. 18 (dd, J = 9. 1 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 6. 18 (q, J = 6. 7 Hz, 1 H), 4. 21 - 4. 14 (m, 1 H), 3. 73 - 3. 66 (m, 1 H), 2. 28 - 2. 10 (m, 4 H), 1. 97 - 1. 87 (m, 2 H), 1. 83 (d, J = 6. 7 Hz, 3 H), 1. 55 - 1. 46 (m, 2 H)。</p>		
 <p style="text-align: center;">49</p> <p>実施例 49 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(MeOD) δ 8. 53 - 8. 50 (m, 2 H), 8. 47 (s, 2 H), 8. 24 (s, 1 H), 7. 78 - 7. 76 (m, 2 H), 7. 58 (d, J = 2. 4 Hz, 1 H), 7. 51 - 7. 44 (m, 2 H), 7. 18 (dd, J = 9. 1 Hz, 2. 4 Hz, 1 H), 6. 17 (q, J = 6. 7 Hz, 1 H), 5. 44 (s, 2 H), 1. 83 (d, J = 6. 6 Hz, 3 H)。</p>		
 <p style="text-align: center;">50</p> <p>実施例 50 : (R) - 5 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>	<p>(MeOD) δ 8. 53 - 8. 52 (m, 2 H), 8. 47 (s, 2 H), 8. 26 (s, 1 H), 7. 80 (s, 1 H), 7. 59 (d, J = 2. 5 Hz, 1 H), 7. 51 - 7. 49 (m, 1 H), 7. 24 (d, J = 5. 2 Hz, 2 H), 7. 18 (dd, J = 9. 1 Hz, 2. 5 Hz, 1 H), 6. 17 (q, J = 6. 6 Hz, 1 H), 5. 47 (s, 2 H), 1. 83 (d, J = 6. 5 Hz, 3 H)。</p>		

【 0 3 4 1 】

【表 1 0】

 <p style="text-align: center;">51</p> <p>実施例 5 1 : (R) - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) エトキシ) - N - (1 - ((1 - メチルアゼパン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド</p>		5 0 0 . 1	5 0 0 . 1
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------	-----------

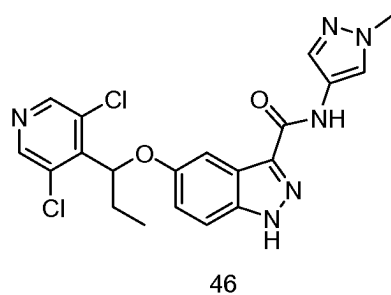
10

【 0 3 4 2】

実施例 4 6 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) プロポキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミド

【化 5 5】

20



【 0 3 4 3】

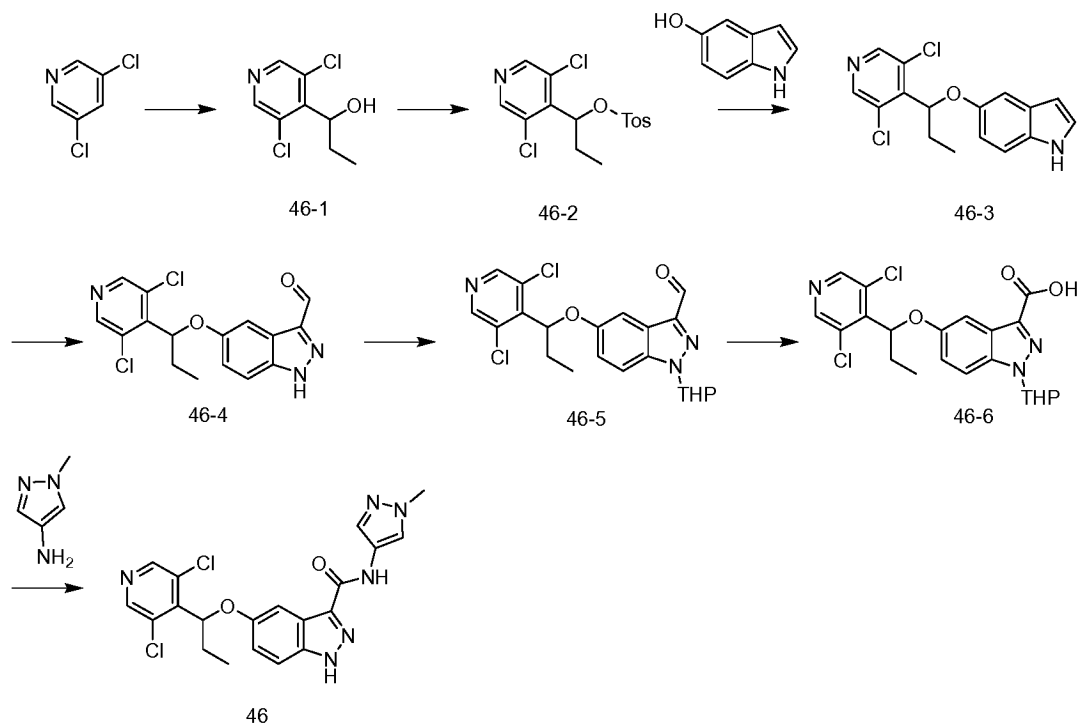
化合物 4 6 の合成経路 :

30

40

50

【化 5 6】



10

20

【0344】

合成方法：

中間体 46-1：1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)プロピル-1-オール
の合成

DIEA (6.35 g、0.049 mol) を 20 ml の THF で溶解し、窒素で置換し、-50 以下まで降温し、n-ブチルリチウム (20 ml、0.049 mol) を滴下して、10 分間反応させる；温度制御 -70 ~ -50 で、THF で溶解された 3,5-ジクロロピリジン (6.0 g、0.041 mol) を滴下して、20 分間反応させ、最後に無水プロピオンアルデヒド (4.7 g、0.082 mol) を滴下して、-50 で 2 時間反応させ、次に室温まで自然に復帰し、LCMS で監視すると、完全に反応している。反応液に 30 ml の塩化アンモニウム溶液を添加し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムで精製し、濃縮して、7.8 g の中間体 46-1 を取得し、収率は 93.9 % である。

30

【0345】

中間体 46-2：4-メチルベンゼンスルホン酸 1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)プロピルエステルの合成

中間体 46-1 (7.8 g、0.038 mol) 及び TEA (11.5 g、0.114 mol) を 20 ml の DCM で溶解し、0 まで降温し、p-トルエンサルホニルクロリド (8.7 g、0.045 mol) 及び DMAP (0.48 g、0.0038 mol) を添加して、室温で一晩反応させる。反応液に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、10.3 g の中間体 46-2 の粗生成物を取得し、収率は 75.7 % である。

40

【0346】

中間体 46-3：5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)プロボキシ)-1H-インドールの合成

中間体 46-2 (10.3 g、0.028 mol) 及び 5-ヒドロキシインドール (4.6 g、0.034 mol) を 20 ml の DMF で溶解し、炭酸セシウム (28.0 g、0.086 mol) を添加して、60 で 2 時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸

50

エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製し、濃縮して、4.51 g の中間体 4 6 - 3 を取得し、収率は49.1%である。LC-MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O$ に対する計算値が322.04であり、測定値が322.04である。

【0347】

中間体 4 6 - 4 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) プロポキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアルデヒドの合成

亜硝酸ナトリウム (8.1 g、0.117 mol) を 20 ml の水で溶解し、20 ml の DMF を添加して、0 まで降温し、3 M HCl (24 ml、0.073 mol) を滴下し、滴下後に降温し、室温で10分間攪拌し、20 ml の DMF で溶解された中間体 4 6 - 3 (4.51 g、0.015 mol) を滴下して、室温で3時間反応させる。反応液に水を添加し、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、4.63 g の粗生成物 中間体 4 6 - 4 を取得し、収率は94.3%である。LC-MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ $C_{15}H_{12}Cl_2N_4O_2$ に対する計算値が351.03であり、測定値が351.03である。

【0348】

中間体 4 6 - 5 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) プロポキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアルデヒドの合成

4 6 - 4 (4.63 g、0.013 mol) を 20 ml の DCM で溶解し、p - トルエンスルホン酸 (2.26 g、0.013 mol) を添加して、2分間攪拌し、反応液に3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (1.32 g、0.015 mol) の DCM (5 ml) 溶液を添加して、室温で2時間反応させる。反応液に水を添加し、DCM で2回抽出し、有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、2.61 g の中間体 4 6 - 5 を取得し、収率は45.6%である。LC-MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}N_4O_3$ に対する計算値が435.09であり、測定値が435.09である。

【0349】

中間体 4 6 - 6 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) プロポキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸の合成

4 6 - 5 (100.0 mg、0.221 mmol) を 24 ml のアセトニトリル及び8 ml の水で溶解し、過マンガン酸カリウム (87.1 mg、0.442 mmol) を添加して、室温で16時間反応させる。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を3 M 塩酸で pH を3に調整し、ジクロロメタンで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、91 mg の中間体 4 6 - 6 を取得し、収率は88.1%である。LC-MS m/z (ESI) $[M+H]^+$ $C_{20}H_{20}N_4O_4$ に対する計算値が451.09であり、測定値が451.09である。

【0350】

化合物 4 6 : 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) プロポキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - ホルムアミドの合成

中間体 4 6 - 6 (40.0 mg、0.088 mmol) を 5 ml の DMF で溶解し、系に HATU (40.5 mg、0.11 mmol)、DIPEA (16.1 mg、0.12 mmol) を添加して、室温で1時間攪拌し、次に系に 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (8.6 mg、0.088 mmol) を添加し、添加後に室温で1 h 反応させる。反応後に系に水を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた残留物を 4 ml のメタノールで溶解し、次に 2 ml の濃塩酸を添加し、50 まで加熱して反応させ、反応後に、減圧下で反応液を蒸発し、残留物を 2 ml のメタノールで溶解し、0.5 m

10

20

30

40

50

1 のアンモニア水を添加して中和させ、中和後に濃縮し、調製プレートで精製して、6 . 0 m g の最終生成物を取得し、収率は 1 5 . 4 % である。LC - MS m / z (E S I) [M + H] ⁺ C ₂₀ H ₁₈ C l ₂ N ₆ O ₂ に対する計算値が 4 4 5 . 0 9 であり、測定値が 4 4 5 . 0 9 である。

【 0 3 5 1 】

実験測定 1 : F G F R 突然変異体に対する活性阻害の測定

1 試薬及び消耗品

【表 1 1 】

材料及び試薬	メーカー	品番
HTRF K i n E A S E - T K キット	C i s b i o	6 2 T K O P E C
FGFR1 V 5 6 1 M	s i g n a l c h e m	F 0 4 - 1 3 G
FGFR2 V 5 6 4 F	s i g n a l c h e m	F 0 5 - 1 2 F G
VEGFR2	C a r n a	0 8 - 1 9 1
FGFR3 V 5 5 5 M	s i g n a l c h e m	F 0 6 - 1 2 G G
MgCl ₂	S i g m a	M 1 0 2 8
ATP	P r o m e g a	V 9 1 0 B
DTT	S i g m a	D 0 6 3 2
DMSO	S i g m a	D 8 4 1 8 - 1 L
インフィグラチニブ (I n f i g r a t i n i b) (N V P - B G J 3 9 8)	M C E	H Y - 1 3 3 1 1
N i n t e d a n i b	M C E	H Y - 5 0 9 0 4
機器及び装置	メーカー	品番又は型番
3 8 4 ウェルプレート, 白色, 低ボリューム, ラウンドボトム	G r e i n e r	S e p t e m b e r 2 0 , 4 0 4 6
9 6 ウェルポリプロピレンプレート	N u n c	A p r i l 2 6 , 2 5 8 4
マイクロプレート低速遠心分離機	湘智	T D 5 B
B i o t e k マイクロプレートリーダー	B i o t e k	S y n e r g y 4

【 0 3 5 2 】

2 実験工程

2 . 1 1 x キナーゼ反応緩衝液の調製

1 倍体積の 5 x キナーゼ反応緩衝液及び 4 倍体積の水、5 m M M g C l ₂、1 m M D T T で 1 x キナーゼ反応緩衝液を調製する。

【 0 3 5 3 】

2 . 2 反応条件

【表 1 2 】

キナーゼ	ATP Km [μ M]	ATP 作動濃度 [μ M]	基質 TK [μ M]
FGFR1 V 5 6 1 M	4 . 2 4	5	1
FGFR2 V 5 6 4 F	1 3 . 8 1	1 0	1
FGFR3 K 6 5 0 E	4 5 . 5 8	5 0	1
FGFR3 V 5 5 5 M	1 8 . 0 2	2 0	1
VEGFR2	5 . 9 2	5	1

【0354】

2.3 化合物の選別：

(1) 希釈プレートにDMSOで化合物を4倍希釈し、化合物の開始濃度は2mMである(ニンテダニブ(Nintedanib)は4mMである)。

(2) 化合物を1Xキナーゼ反応緩衝液に40倍希釈し、シェーカーで20分間振盪する。

(3) 1Xの酵素反応緩衝液で2X FGFR1 V561M / FGFR2 V564F / FGFR3 K650E / VEGFR2を調製する。

(4) 反応プレートに各ウェルに2μlのFGFR1 V561M / FGFR2 V564F / FGFR3 K650E / VEGFR2キナーゼを添加する(工程3で調製)。

(5) 各ウェルに緩衝液で希釈された1μlの化合物を添加し、プレートシーラーでプレートを封止し、1000gで30秒遠心分離し、室温で10分間放置する。

(6) 1Xの酵素反応緩衝液で2.5x TK-基質-ビオチン及びATP混合液を調製し、反応プレートに2μlのK-基質-ビオチン/ATP混合液を添加する。

(7) プレートシーラーでプレートを封止し、1000gで30秒遠心分離し、室温で50分間反応させる。

(8) HTRF検出緩衝液で4X Sa-XL 665(250nM)を調製する。

(9) 各ウェルに5μlのSa-XL 665及び5μlのTK-抗体-クリプタート(Cryptate)を添加し、1000gで30秒間遠心分離し、室温で1時間反応させる。

(10) Biotekで615nm(クリプタート(Cryptate))及び665nm(XL665)での蛍光信号を読み取る。

【0355】

3 データ解析

3.1 各ウェルの比率を計算する。比率を計算すると、665/615nmである。

【0356】

3.2 阻害率の計算は、下記の通りである。

化合物の阻害率(%inh) = 100% - (化合物 - 陽性対照) / (陰性対照 - 陽性対照) × 100%。

陽性対照は、20000nM ニンテダニブ(Nintedanib)又はインフィグラチニブ(Infigratinib)であり、陰性対照は、0.5% DMSOである。

【0357】

3.3 IC50を計算して化合物の阻害曲線を描画する。

以下の非線形フィッティング式を利用して化合物のIC50(半数阻害濃度)を取得し、Graphpad 6.0ソフトウェアを用いてデータ分析を行う。

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) \times \text{HillSlope}))})$$

X: 化合物濃度log値

Y: 阻害率(%inh)

【0358】

3.4 結果の検証

データをEnvisionから導出し、人工的に分析する。比の値を阻害率に変換し、IC50は、阻害率でPrism GraphPad 6.0により計算される。IC50は、比の値を再計算することにより、結果の正確性を検証する。

【0359】

3.5 品質制御

Z因子 > 0.5; S/B > 2。

陽性対照のIC50は、過去の平均値の3倍以内である。

【0360】

4 結果

【表 1 3】

表 1：FGFR突然変異体に対する実施例 1～22 の化合物の阻害作用

化合物	I C ₅₀ (nM)				
	FGFR1 V561M	FGFR 2 V5 64F	FGFR3 K650E	FGFR3 V555M	VEGFR2
インフィグラチニブ	26.6	691	未測定	129	未測定
ニンテダニブ	166.4	19.4	16.7	未測定	1.8
1	6.3	2.3	26.8	8.6	未測定
2	7.0	2.0	30	2.2	176
3	69.7	22.1	未測定	未測定	>10000
4	95.1	9.5	未測定	未測定	1586
5	7.2	2.4	33.4	4.6	未測定
6	2.3	0.66	未測定	0.94	84.1
7	5.2	0.42	未測定	0.73	97.6
8	2.3	4.0	未測定	2.6	224
9	1.0	0.94	未測定	1.1	152
10	1.7	3.2	未測定	2.0	1387
11	5.6	1.1	未測定	1.7	230
12	1.9	0.48	未測定	0.74	208
13	6.8	8.9	未測定	5.9	>10000
14	0.47	0.14	未測定	0.27	24.7
15	2.2	0.84	未測定	2.1	66.2
16	22.8	34.1	未測定	41.7	1209
17	8.6	2.3	未測定	6.9	173
18	1.6	0.63	未測定	1.1	141
19	0.35	0.24	未測定	0.27	63.4
20	9.1	0.82	未測定	0.88	327
21	0.27	0.09	未測定	0.15	39.4
22	0.91	0.6	未測定	0.79	179

【0361】

以上で測定された各実施例の化合物はいずれも良好なFGFR1 V561M / FGFR2 V564F / FGFR3 V555Mの活性阻害を示し、同時にVEGFR2への阻害が弱い。

【0362】

実験測定 2：野生型FGFRに対する活性阻害の測定

1 試薬及び消耗品

10

20

30

40

50

【表 1 4】

材料及び試薬	メーカー	品番
HTRF KinEASE-TK kit	Cisbio	62TK0PEC
FGFR1	Carna	08-133
FGFR2	Carna	08-134
FGFR3	Carna	08-135
MgCl ₂	Sigma	M1028
ATP	Promega	V910B
DTT	Sigma	D0632
DMSO	Sigma	D8418-1L
Nintedanib	MCE	HY-50904
機器及び装置	メーカー	品番又は型番
384ウェルプレート、白色、低ボリウム、ラウンドボトム	Greiner	September 20、4046
96ウェルポリプロピレンプレート	Nunc	April 26、2584
マイクロプレート低速遠心機	湘智	TD5B
Biotekマイクロプレートリーダー	Biotek	Synergy 4

10

20

【0363】

2 実験工程

2.1 1×キナーゼ反応緩衝液の調製

1倍体積の5×キナーゼ反応緩衝液及び4倍体積の水、5mM MgCl₂、1mM DTTで1×キナーゼ反応緩衝液を調製する。

【0364】

2.2 反応条件：

【表 1 5】

キナーゼ	ATP Km. [μM]	ATP作動濃度 [μM]	基質TK [μM]
FGFR1	28.3	50	1
FGFR2	36.47	50	1
FGFR3	67.28	50	1

30

【0365】

2.3 化合物の選別：

(1) 希釈プレートにDMSOで化合物を4倍希釈し、化合物の開始濃度は2mMである(ニンテダニブ(Nintedanib)は4mMである)。

40

(2) 化合物を1×キナーゼ反応緩衝液に40倍希釈し、シェーカーで20分間振盪する。

(3) 1×の酵素反応緩衝液で2×FGFR1/FGFR2/FGFR3を調製する。

(4) 反応プレートに各ウェルに2μlのFGFR1/FGFR2/FGFR3キナーゼを添加する(工程3で調製)。

(5) 各ウェルに緩衝液で希釈された1μlの化合物を添加し、プレートシーラーでプレートを封止して1000gで30秒遠心分離し、室温で10分間放置する。

(6) 1×の酵素反応緩衝液で2.5×TK-基質-ビオチン及びATP混合液を調製し、反応プレートに2μlのK-基質-ビオチン/ATP混合液を添加する。

(7) プレートシーラーでプレートを封止し、1000gで30秒遠心分離し、室温で

50

50分間反応させる。

(8) HTRF検出緩衝液で4X Sa-XL 665(250nM)を調製する。

(9) 各ウェルに5μlのSa-XL 665及び5μlのTK-抗体-クリプタートを添加し、1000gで30秒間遠心分離し、室温で1時間反応させる。

(10) Biotekで615nm(クリプタート(Cryptate))及び665nm(XL665)での蛍光信号を読み取る。

【0366】

3 データ解析

3.1 各ウェルの比率を計算する。比率を計算すると、665/615nmである。

【0367】

3.2 阻害率の計算は、下記の通りである。

化合物の阻害率(%inh)=100%-(化合物-陽性対照)/(陰性対照-陽性対照)×100%。

陽性対照は、20000nM ニンテダニブであり、陰性対照は、0.5% DMSOである。

【0368】

3.3 IC50を計算して化合物の阻害曲線を描画する。

以下の非線形フィッティング式を利用して化合物のIC50(半数阻害濃度)取得し、Graphpad 6.0ソフトウェアを用いてデータ分析を行う。

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log IC50} - X) \times \text{Hill Slope}))}$$

X: 化合物濃度log値

Y: 阻害率(%inh)

【0369】

3.4 結果の検証

データをEnvisionから導出し、人工的に分析する。比の値を阻害率に変換し、IC50は、阻害率でPrism GraphPad 6.0により計算される。IC50は、比の値を再計算することにより、結果の正確性を検証する。

【0370】

3.5 QC

Z因子>0.5; S/B>2。

陽性対照のIC50は、過去の平均値の3倍以内である。

【0371】

4 結果

【表16】

表2: 野生型FGFRに対する実施例の化合物の阻害作用

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	FGFR1	FGFR2	FGFR3
ニンテダニブ	35.2	55.9	130.6
6	27.7	21.3	52.2
7	27.5	7.6	42.6
8	69.7	58.6	106
9	61.0	48.7	102
10	64.5	48	98.8
12	45.1	24.5	42.9
14	11.1	9.5	19.2

【0372】

測定された各実施例の化合物は、野生型FGFR1/FGFR2/FGFR3に対してニンテダニブと類似するか又はより良好な活性阻害を示す。

【 0 3 7 3 】

実験測定 3 : F G F R 突然変異体に対する活性阻害の測定

「実験測定 1 : F G F R 突然変異体に対する活性阻害の測定」に記載の実験過程に従って、同じ測定方法及び装置を用いて、様々な F G F R 突然変異体に対する実施例 2 3 ~ 5 0 の化合物及び対照化合物 インフィグラチニブ (I n f i g r a t i n i b) の活性阻害を測定するが、他の実験者により操作され、測定結果は、下記の表 3 に示す通りである。

【 0 3 7 4 】

【表 1 7】

表 3 : F G F R 突然変異体に対する実施例 2 3 ~ 5 0 の化合物の阻害作用

化合物	I C ₅₀ (nM)			
	F G F R 1 V 5 6 1 M	F G F R 2 V 5 6 4 F	F G F R 3 V 5 5 5 M	V E G F R 2
インフィグラチニブ	6 7 . 5	1 1 2 8	6 9 . 6	7 3
2 3	2 . 2	0 . 4 7	0 . 9 2	1 1 4
2 4	3 . 3	0 . 4 3	1 . 3	2 0 1
2 5	3 . 6	0 . 2 6	0 . 2 1	1 4 5
2 6	1 1 . 4	1 . 8	2 . 9	2 5 5
2 7	2 0	2 . 1	7 . 3	5 8 1
2 8	1 1	2 . 6	3 . 0	6 8
2 9	2 . 3	0 . 9 3	0 . 2 5	1 4 4
3 0	3 6	3 . 7	7 . 6	7 2 9
3 1	0 . 9 3	0 . 1 1	0 . 0 7	5 4
3 2	0 . 3	0 . 3 7	0 . 2 6	8 6
3 3	1 . 0	0 . 3 3	0 . 3 9	9 9
3 4	0 . 2 4	0 . 0 6	0 . 7 5	6 1
3 5	0 . 2 9	0 . 1 6	0 . 2 7	8 9
3 6	0 . 8 8	0 . 0 7	0 . 1 1	4 1
3 7	1 . 6	0 . 4 4	0 . 1 6	7 9
3 8	3 . 7	0 . 4 0	0 . 5 9	6 1
3 9	0 . 3 5	0 . 0 5	0 . 0 5	3 0
4 0	0 . 4 2	1 . 3	0 . 0 2	3 3
4 1	0 . 3 7	0 . 1 8	0 . 2 2	8 4
4 2	1 . 1	0 . 4 3	0 . 4 4	1 6 9
4 3	0 . 3 8	0 . 1 5	0 . 1 4	6 2
4 4	1 . 1	0 . 3 9	0 . 5 5	1 4 5
4 5	0 . 3 4	0 . 1 0	0 . 1 4	6 2
4 6	3 . 4	1 . 0	2 . 1	1 8 4
4 7	2 . 3	1 . 2	2 . 1	1 9 4
4 8	1 . 0	0 . 3 1	0 . 8 2	1 1 5
4 9	0 . 5 1	0 . 5 5	1 . 4	1 1 0
5 0	1 . 7	0 . 3 7	0 . 6 4	1 5 2

【 0 3 7 5 】

上表のデータから分かるように、実施例 2 3 ~ 5 0 の化合物は、いずれも良好な F G F R 1 V 5 6 1 M / F G F R 2 V 5 6 4 F / F G F R 3 V 5 5 5 M の活性阻害を示し、同時に V E G F R 2 に対する阻害が比較的弱い。

【 0 3 7 6 】

本発明の特定の実施形態が例示及び説明されたが、これらの実施形態が本願のすべての

可能な形態を例示及び説明することを意味するものではない。より正確には、本発明の明細書に記載された文字は説明的な単語であり、限定的なものではない。本開示の一般的な範囲から逸脱することなく、他の様々な変更及び修正を行うことができることは当業者には明らかである。従って、添付の特許請求の範囲において、本発明の範囲内にこれらすべての変更及び修正を含めることを意図している。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
		A 6 1 K	31/5377	
		A 6 1 K	31/4545	

or, Zhengzhou Internstional Logistics E-commerce Headquarters, No.99 Qiancheng Avenue, Zhengzhou Economic and Technological Development Zone, Zhengzhou, Henan, China

(74)代理人 110002952

弁理士法人鷺田国際特許事務所

(72)発明者 ルー リャン

中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ ジェンジョウ エコノミック アンド テクノロジカル デイベロップメント ゾーン ナンバー 99 チエンチョン アベニュー ジェンジョウ インターナショナル ロジスティクス イー - コマース ヘッドクォーターズ テンス フロア ルーム 1001

(72)発明者 チャオ サイサイ

中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ ジェンジョウ エコノミック アンド テクノロジカル デイベロップメント ゾーン ナンバー 99 チエンチョン アベニュー ジェンジョウ インターナショナル ロジスティクス イー - コマース ヘッドクォーターズ テンス フロア ルーム 1001

(72)発明者 ジャン ジシュアン

中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ ジェンジョウ エコノミック アンド テクノロジカル デイベロップメント ゾーン ナンバー 99 チエンチョン アベニュー ジェンジョウ インターナショナル ロジスティクス イー - コマース ヘッドクォーターズ テンス フロア ルーム 1001

(72)発明者 ファン ハイ

中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ ジェンジョウ エコノミック アンド テクノロジカル デイベロップメント ゾーン ナンバー 99 チエンチョン アベニュー ジェンジョウ インターナショナル ロジスティクス イー - コマース ヘッドクォーターズ テンス フロア ルーム 1001

(72)発明者 ジャン ロンジェン

中華人民共和国 ホーナン ジェンジョウ ジェンジョウ エコノミック アンド テクノロジカル デイベロップメント ゾーン ナンバー 99 チエンチョン アベニュー ジェンジョウ インターナショナル ロジスティクス イー - コマース ヘッドクォーターズ テンス フロア ルーム 1001

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2018-531218(JP, A)

特表2012-526126(JP, A)

国際公開第2019/109995(WO, A1)

国際公開第2021/138391(WO, A1)

中国特許出願公開第106279119(CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K 31 /

CAplus / REGISTRY (STN)