

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6355648号
(P6355648)

(45) 発行日 平成30年7月11日(2018.7.11)

(24) 登録日 平成30年6月22日(2018.6.22)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

C07D 401/14 C S P
A61K 31/4439
A61P 35/00
A61P 11/00
A61P 19/00

請求項の数 6 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-551853 (P2015-551853)
(86) (22) 出願日 平成26年1月8日(2014.1.8)
(65) 公表番号 特表2016-504387 (P2016-504387A)
(43) 公表日 平成28年2月12日(2016.2.12)
(86) 國際出願番号 PCT/US2014/010607
(87) 國際公開番号 WO2014/110086
(87) 國際公開日 平成26年7月17日(2014.7.17)
審査請求日 平成29年1月6日(2017.1.6)
(31) 優先権主張番号 61/750,221
(32) 優先日 平成25年1月8日(2013.1.8)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 512265331
サミュメッド リミテッド ライアビリティ カンパニー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ ジュディシャル ドライブ 9
381 スイート 160
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

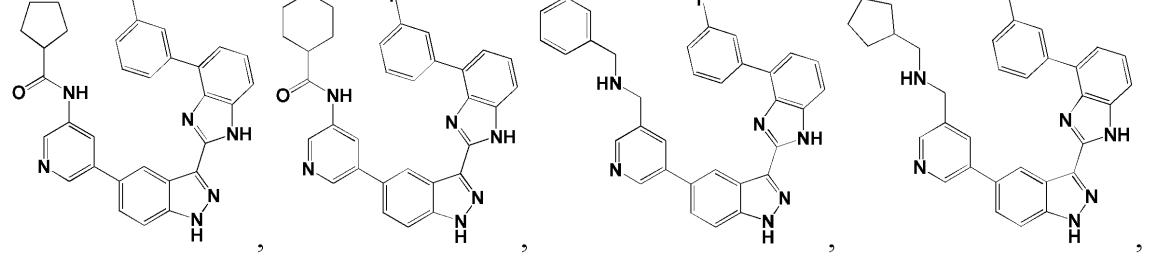
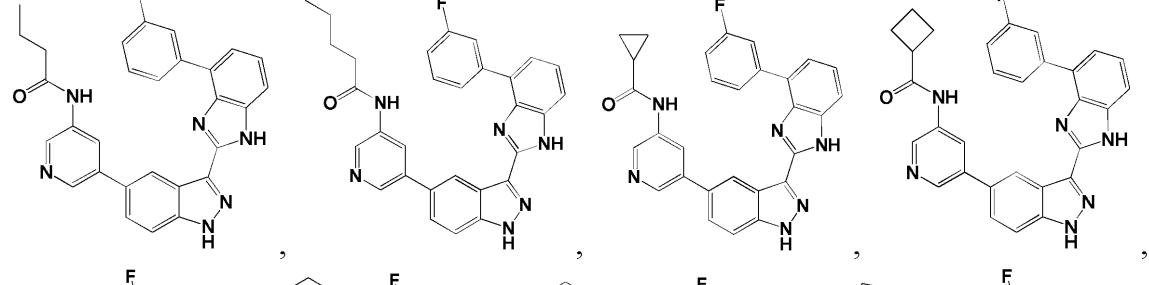
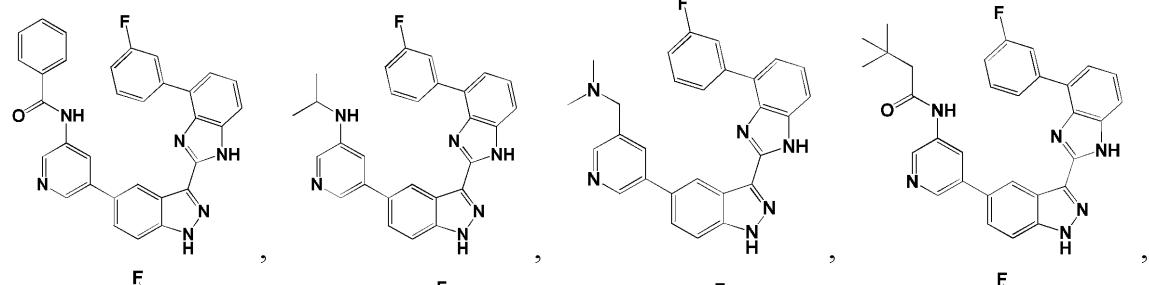
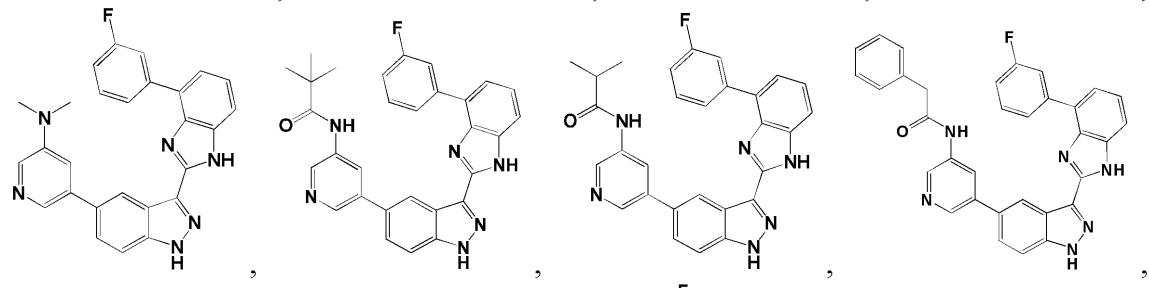
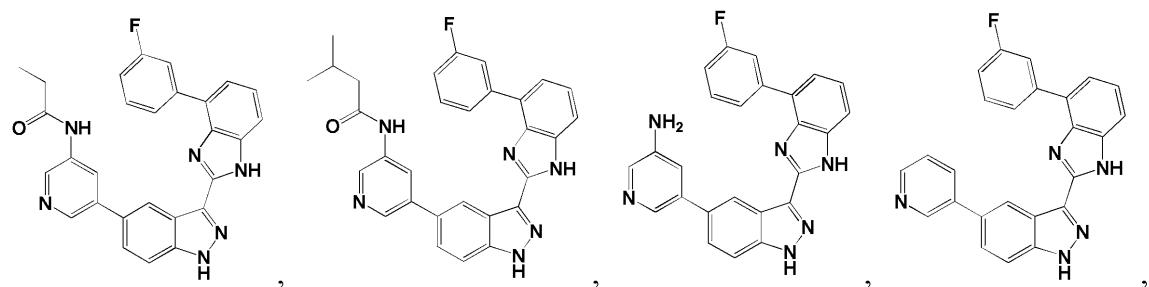
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】WN Tシグナル伝達経路の3-(ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-インダゾール阻害剤およびそれらの治療的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

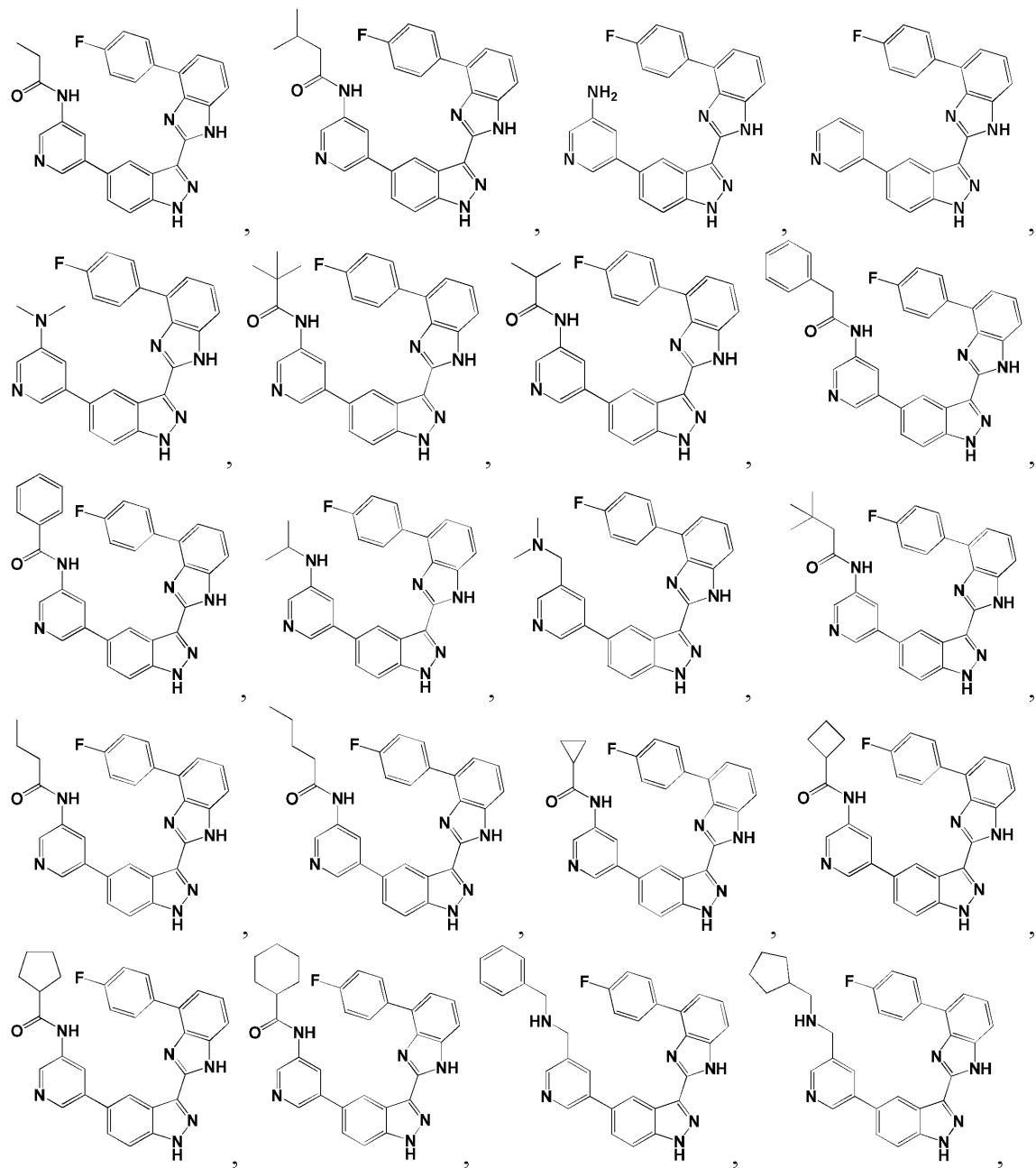
以下からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩：



10

20

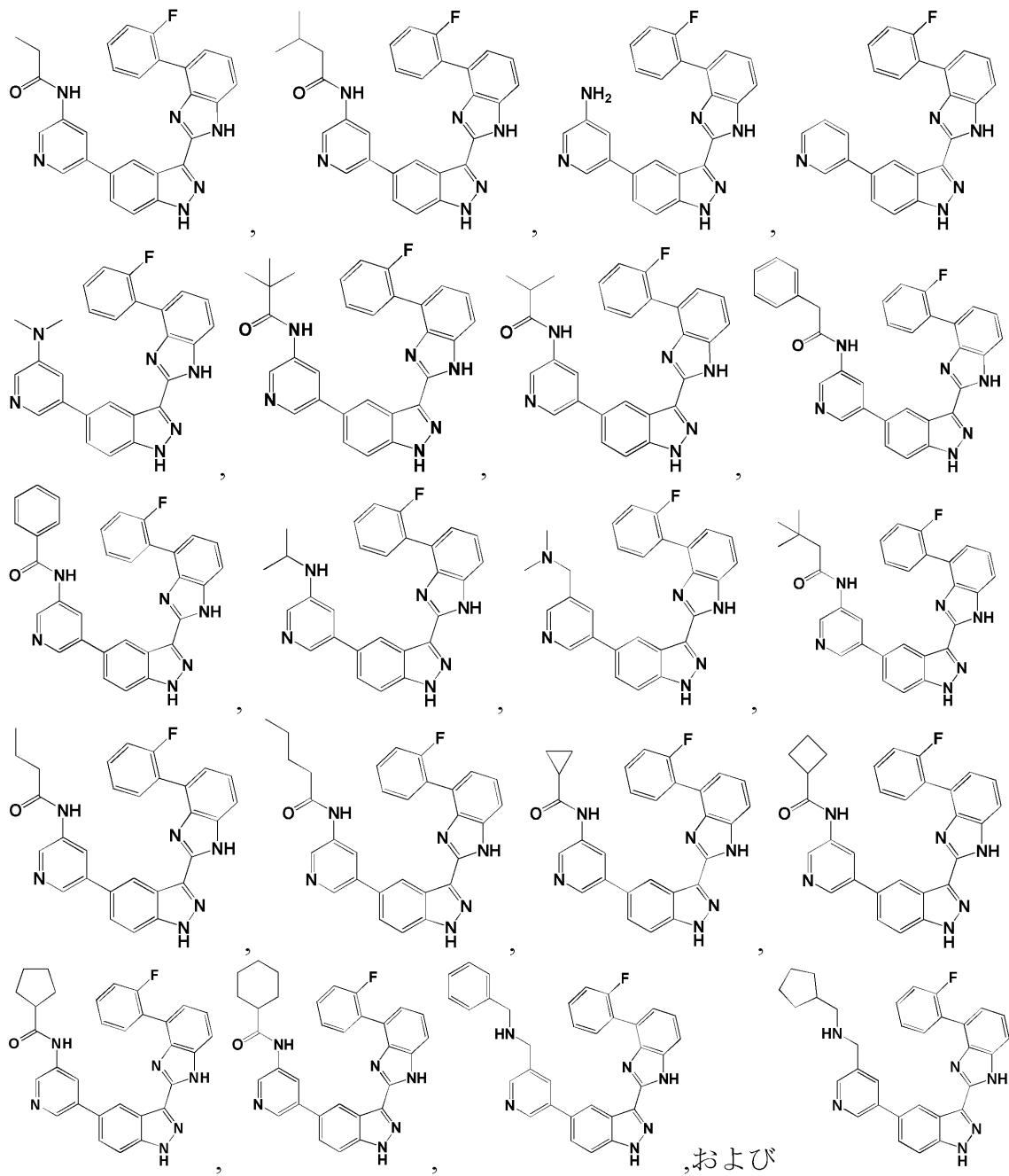
30



10

20

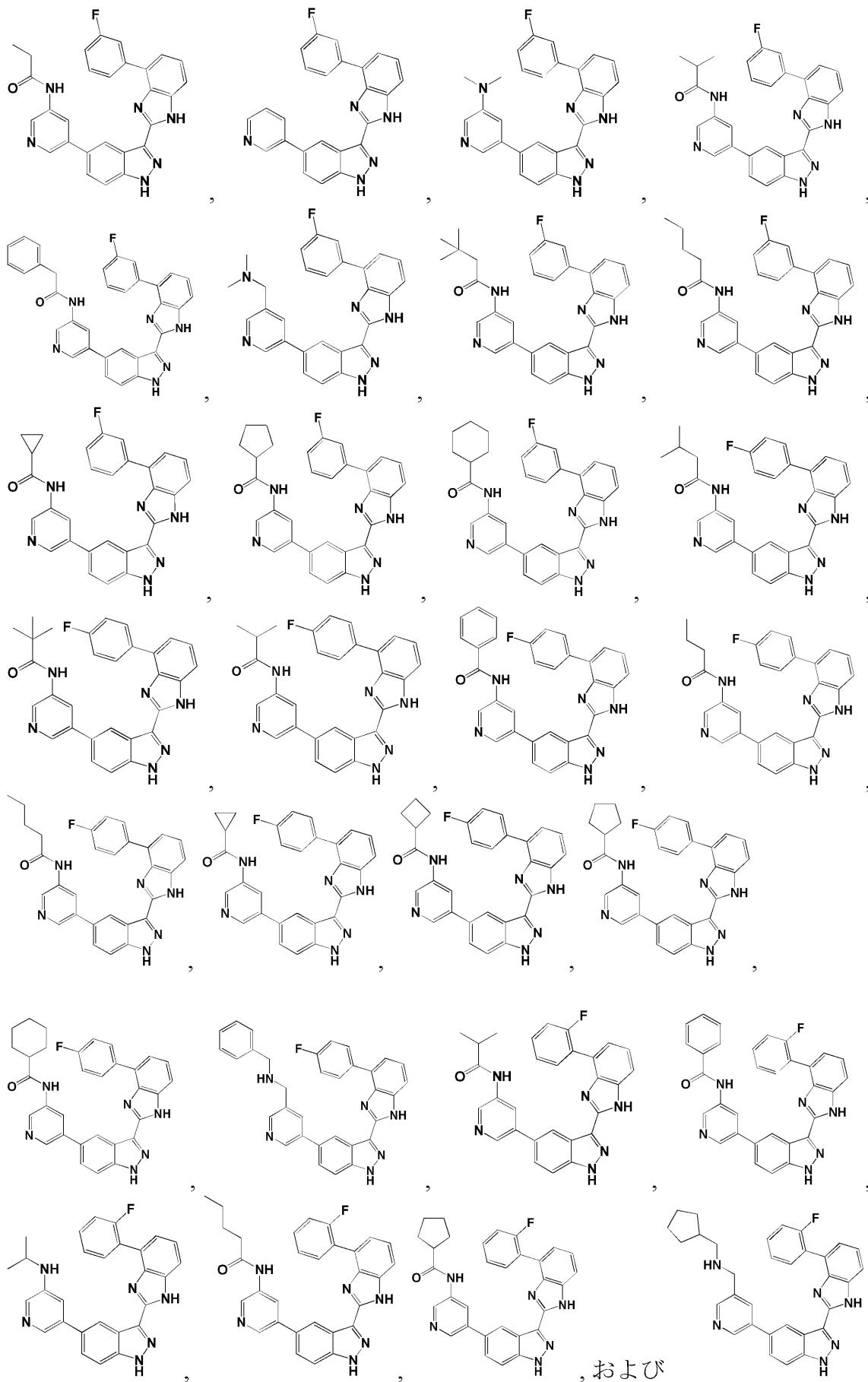
30



○

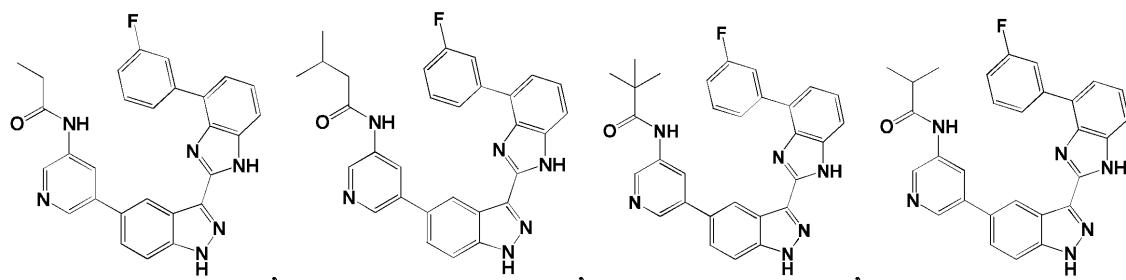
【請求項2】

以下からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩：

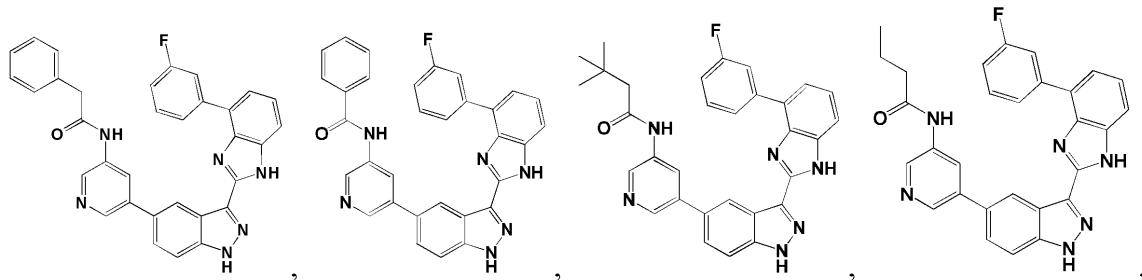


【請求項 3】

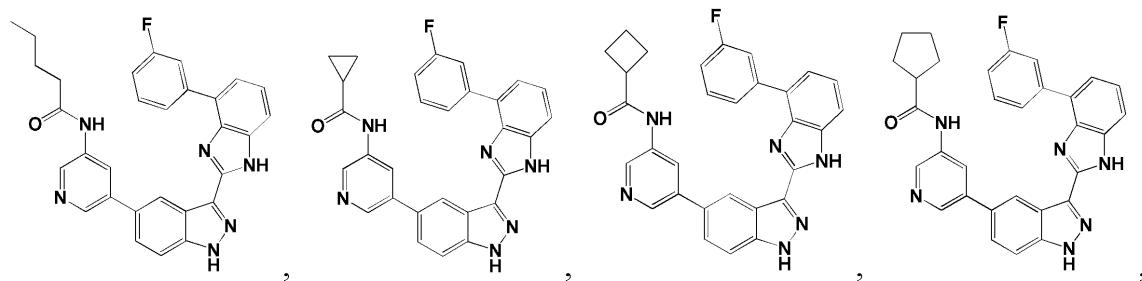
以下からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩：



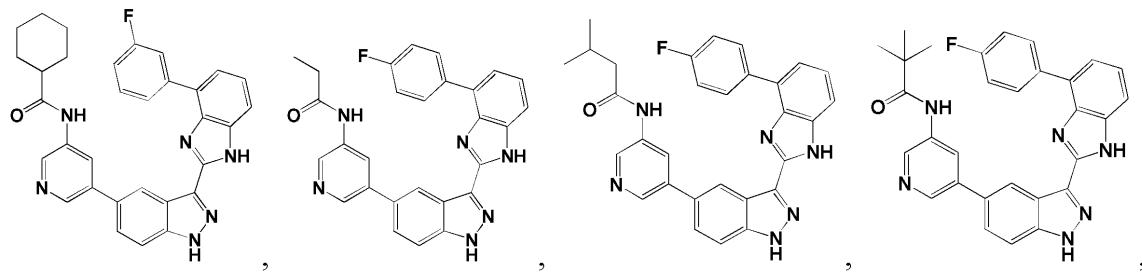
10



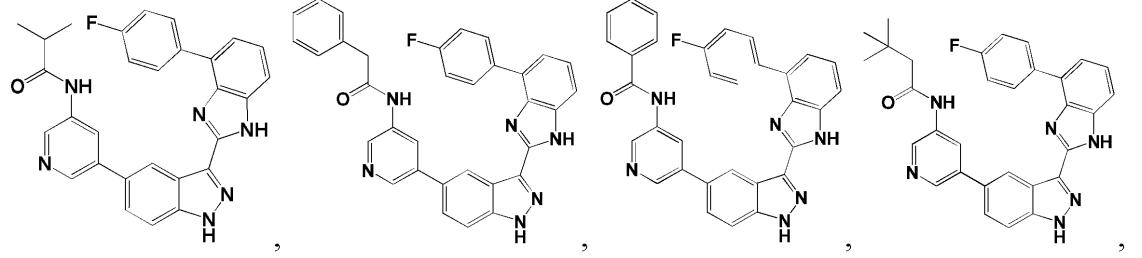
20

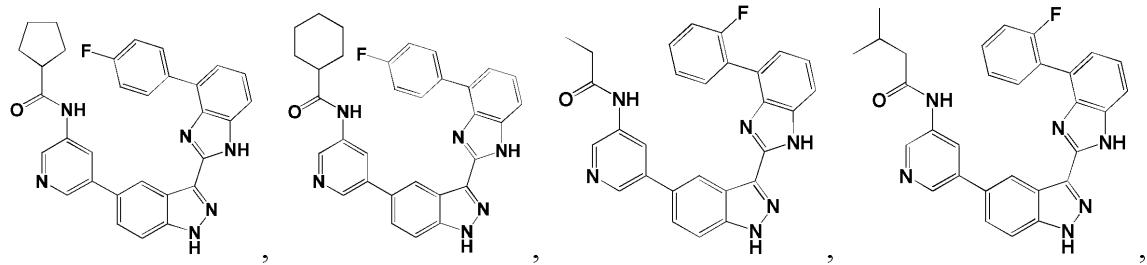
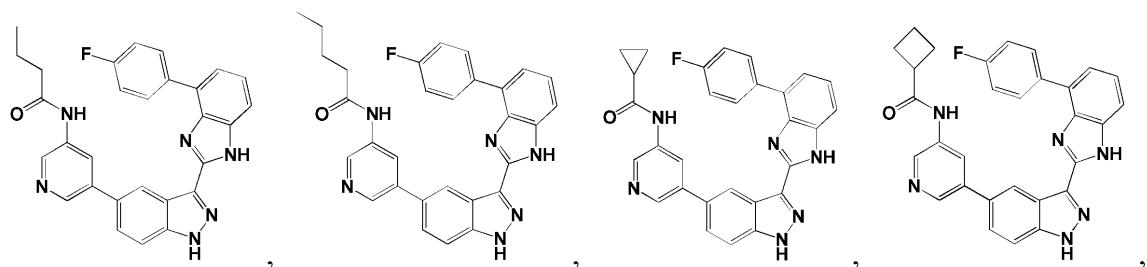


30

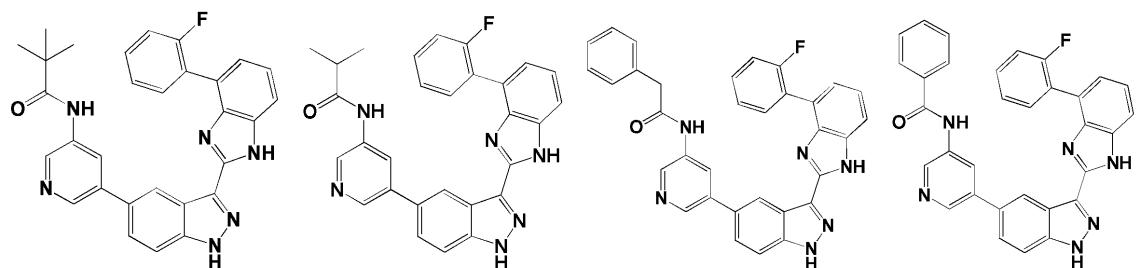


40

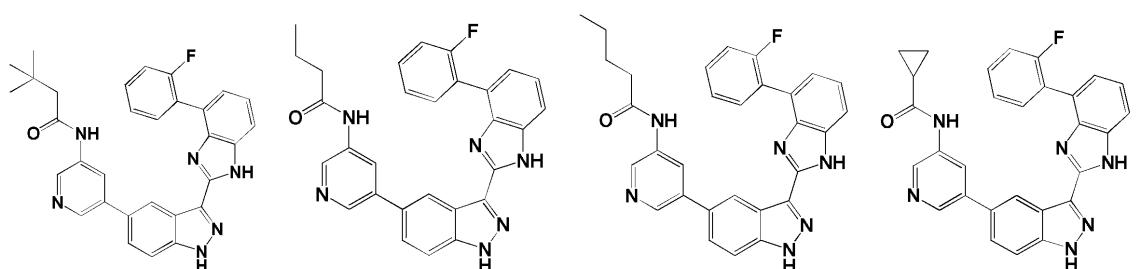




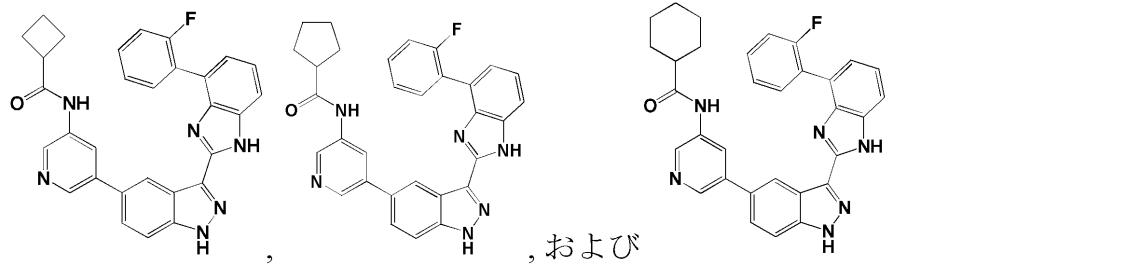
10



20



30



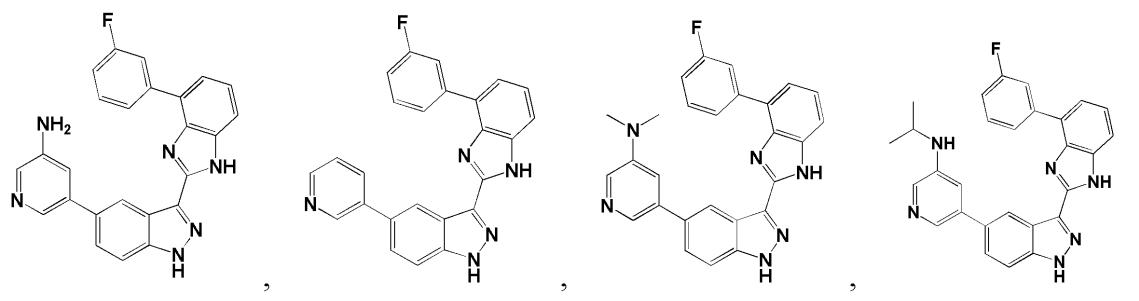
, および

。

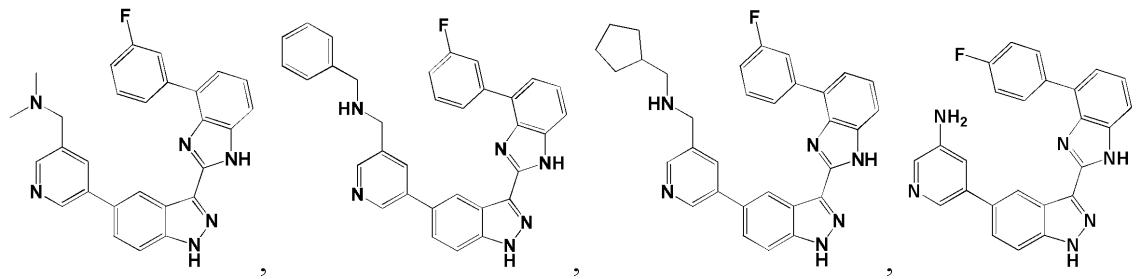
【請求項 4】

以下からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩：

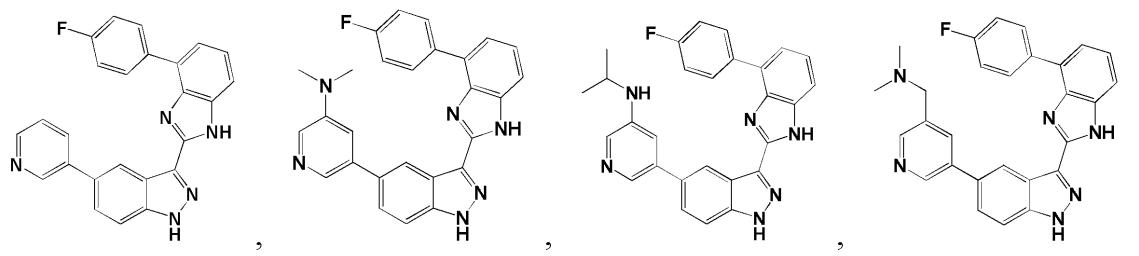
40



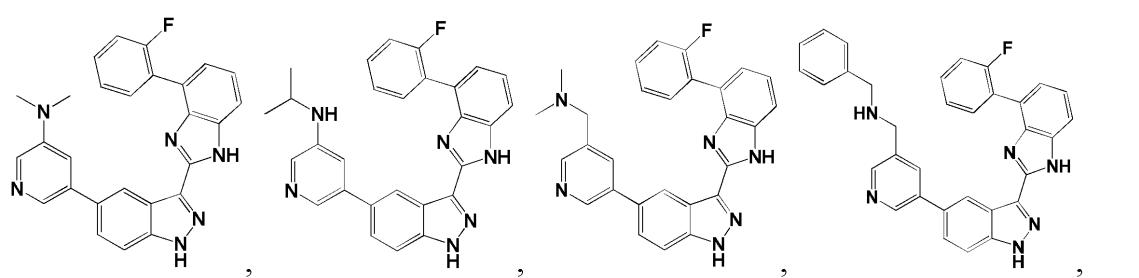
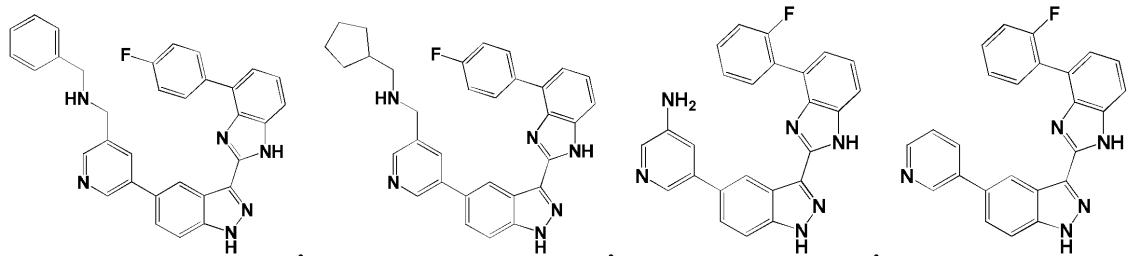
10



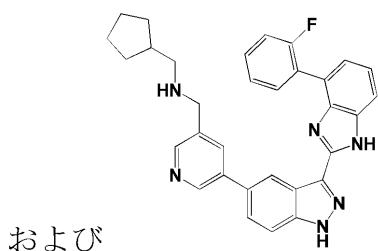
20



30



40

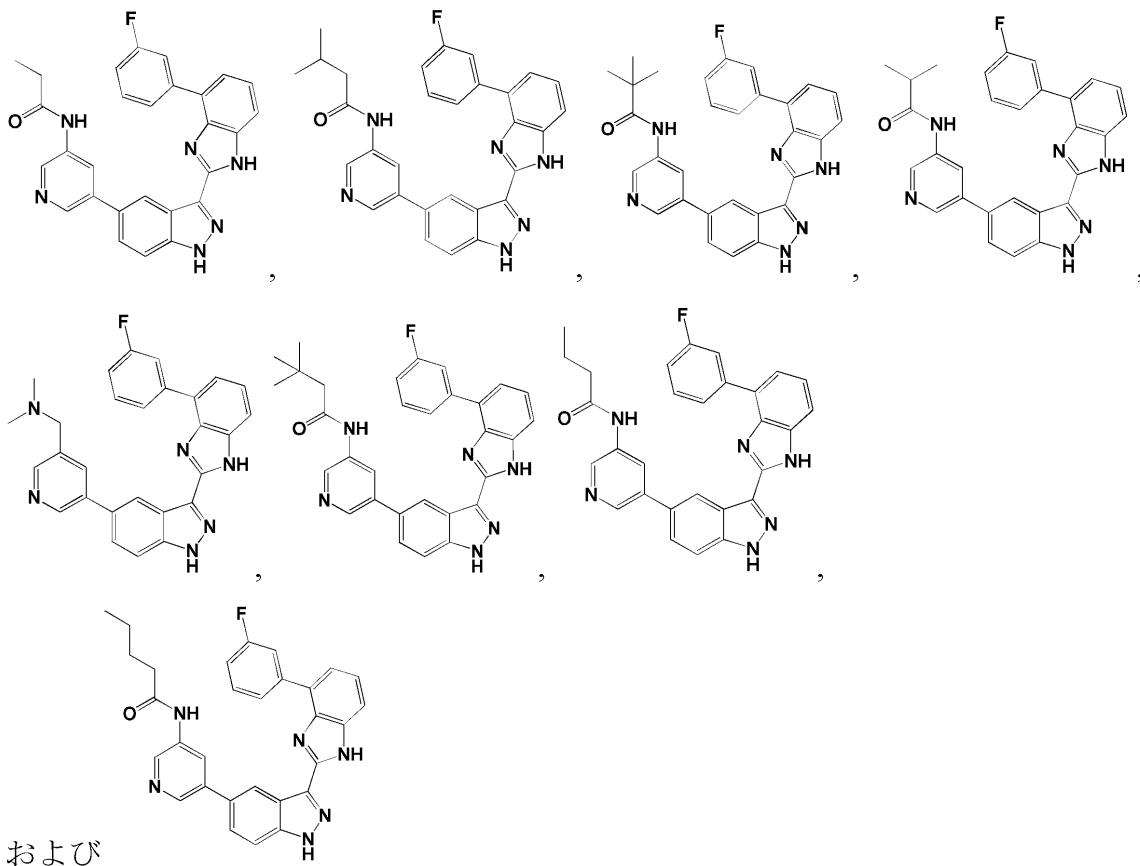


および

。

【請求項 5】

以下からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩：



。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

30

【0 0 0 1】**関連出願**

本願は、2013年1月8日提出の米国仮出願第61/750,221号の恩典を主張し、この開示は参考によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0 0 0 2】

本開示は、1つまたは複数のWntタンパク質の阻害剤を含む、Wnt経路における1つまたは複数のタンパク質の阻害剤、およびこれらを含む組成物に関する。特に、本発明は、Wnt経路シグナル伝達の活性化によって特徴付けられる障害（例えば、癌、異常な細胞増殖、血管形成、アルツハイマー病、肺疾患および骨関節症）の処置、Wnt経路シグナル伝達によって仲介される細胞事象の調節、ならびにWnt経路および/または1つもしくは複数のWntシグナル伝達成分の突然変異または調節不全による遺伝疾患および神経状態/障害/疾患における、インダゾール化合物またはその塩もしくは類縁体の使用に関する。Wnt関連疾患状態を治療する方法も提供する。

【背景技術】**【0 0 0 3】****背景**

Wnt成長因子ファミリーは、マウスで同定された10を超える遺伝子と、ヒトで同定された少なくとも19の遺伝子を含む。シグナル伝達分子のWntファミリーのメンバーは、無脊椎動物および脊椎動物発生中の多くの短期および長期パターン形成プロセスを仲介する。Wntシグナル伝達経路は、成長および分化を調節する誘導性相互作用におけるその役割で

40

50

知られており、後胚期の組織完全性の恒常性維持においても役割を果たしている。Wntは細胞質 -カテニンを安定化し、これはc-myc、c-jun、fra-1、およびサイクリンD1を含む遺伝子の発現を刺激する。加えて、Wntシグナル伝達の誤調節は発生異常を引き起こすことがある、いくつかのヒト癌の発生に関係があるとされている。より最近、Wnt経路は、現在のところ皮膚、血液、腸、前立腺、筋肉および神経系を含む、成体組織の増えつつあるリストにおける幹細胞または前駆細胞の維持に関係づけられている。

【発明の概要】

【0004】

概要

本開示は、細胞を、Wnt活性に拮抗する、例えば、異常な成長状態を逆転もしくは制御する、またはWntシグナル伝達成分の突然変異による遺伝障害を訂正するのに十分な量の、インダゾール化合物などの物質と接触させる段階に係る、方法および試薬を提供する。

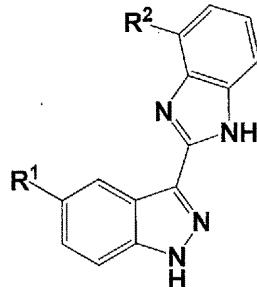
10

【0005】

本明細書において開示するいくつかの態様は、インダゾール核を含有するWnt阻害剤を含む。本明細書において開示する他の態様は、これらの化合物を用いる組成物および治療法を含む。

【0006】

本明細書において開示する1つの態様は、式Iの化合物を含む：



20

I

【0007】

式(I)のいくつかの態様において：

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり；

30

R²はH、ハロゲン化物、C₁₋₃アルキル、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶および-アリールR⁷からなる群より選択され；

R³はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、-NR⁹R¹⁰、-NHC(=O)R⁸、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR⁶および-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰からなる群より選択され；

R⁴はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より選択され；

R⁵はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

40

R⁶はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R⁷はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

各R⁸はC₁₋₉アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³

50

、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群より独立に選択され；

各R⁹はH、C₁₋₆アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群より独立に選択され；

各R¹⁰はHおよびC₁₋₆アルキルからなる群より選択されるか；または

R⁹およびR¹⁰は連結して5または6員ヘテロシクリル環を形成してもよく；

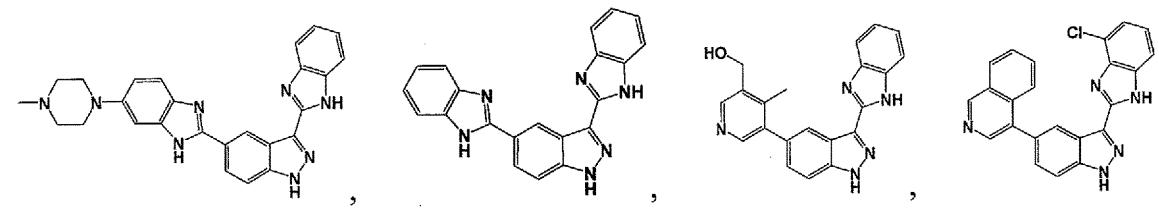
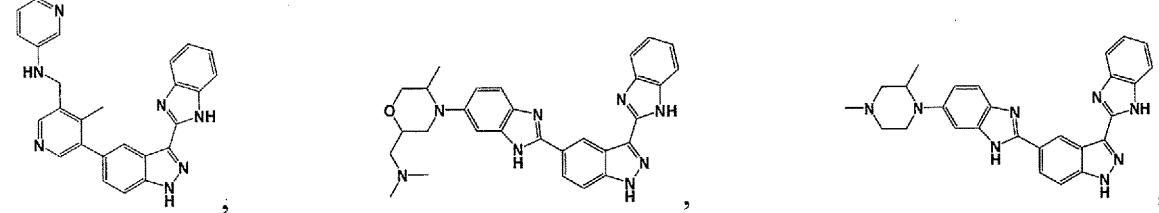
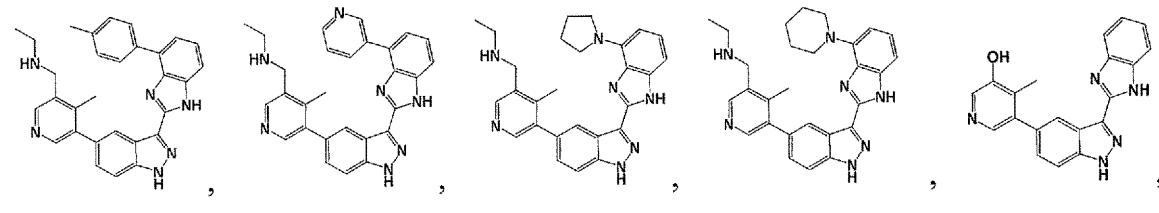
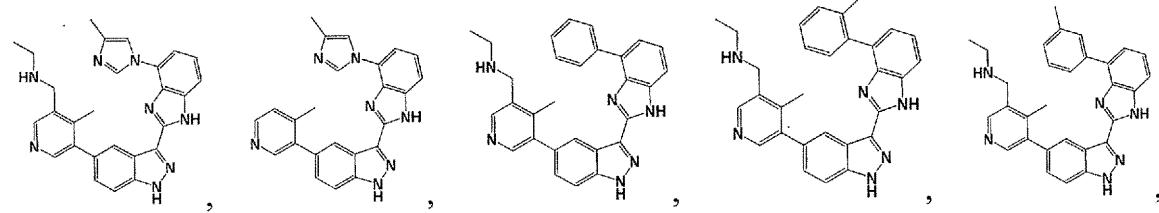
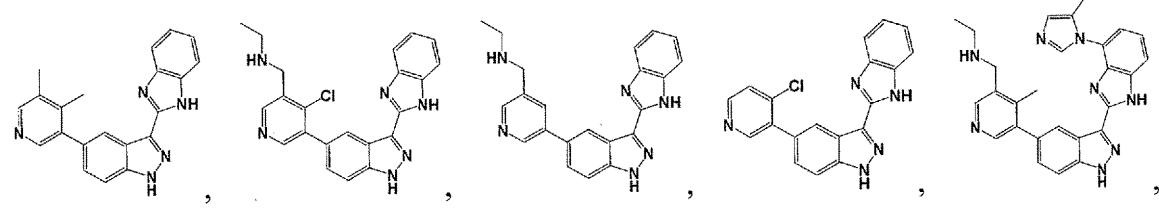
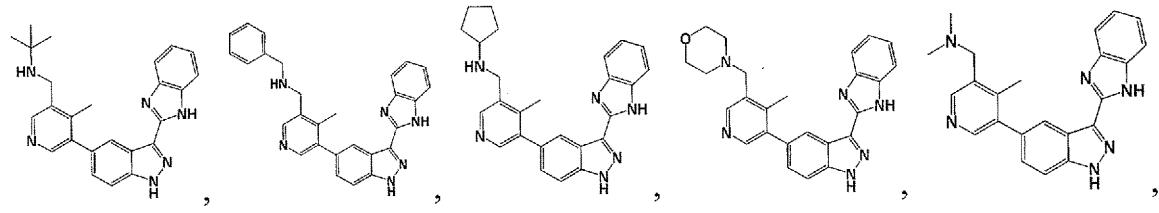
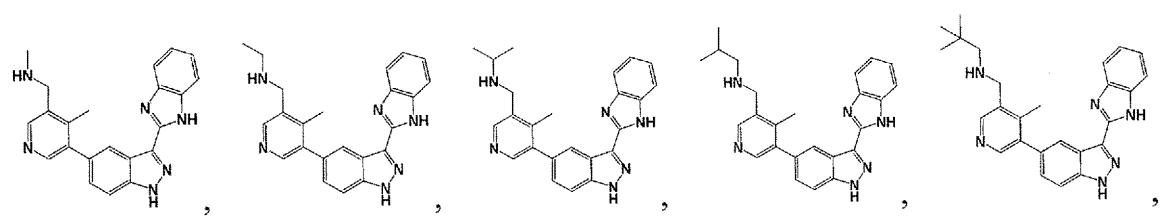
R¹¹はカルボシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され； 10

R¹²はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R¹³はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R¹⁴はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され； 20

ただし式Iの化合物は下記からなる群より選択される化合物ではない：

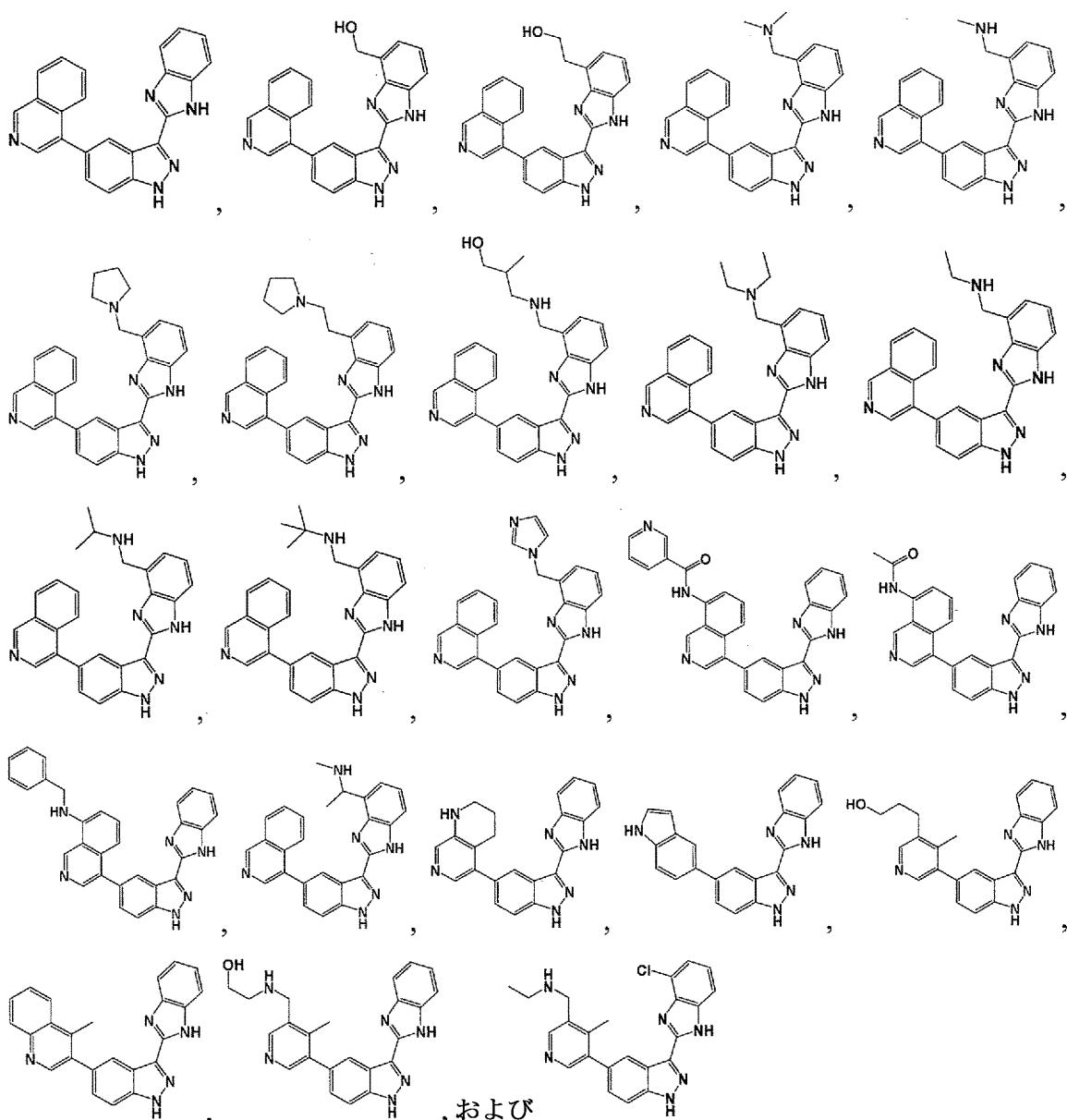


10

20

30

40



【0008】

いくつかの態様は、式(I)の化合物の立体異性体および薬学的に許容される塩を含む。

【0009】

いくつかの態様は、式(I)の化合物のプロドラッグを含む。

【0010】

本開示のいくつかの態様は、式(I)の化合物および薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む薬学的組成物を含む。

【0011】

本明細書において開示する他の態様は、1つまたは複数のWntタンパク質を含むWnt経路の1つまたは複数のメンバーを阻害する方法であって、癌ならびに異常な血管形成、細胞増殖、細胞周期およびWntシグナル伝達成分の突然変異に関連する他の疾患などの、異常なWntシグナル伝達が関係するとされている障害または疾患を患っている患者に、式(I)の化合物を投与することによる方法を含む。したがって、本明細書において提供する化合物および組成物を用いて、癌を治療する、血管形成を低減もしくは阻害する、細胞増殖を低減もしくは阻害する、およびWntシグナル伝達成分の突然変異による遺伝障害を訂正することができる。

【0012】

本明細書において提供する化合物および組成物で治療しうる疾患の非限定例には、様々な癌、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、真菌およびウイルス感染、骨軟骨異形成、アルツハイマー病、肺疾患、骨関節症、関節軟骨欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、大腸ポリポーラス、骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症候群、ミュラー管退行および男性化、SERKAL症候群、2型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体症候群、歯牙無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、アルファ-サラセミア(ATRX)症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリ工病、およびレット症候群が含まれる。

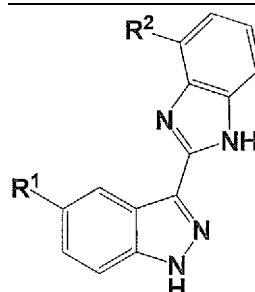
【0013】

本開示のいくつかの態様は、式(I)の化合物の調製法を含む。

【0014】

[本発明1001]

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩：



I

式中、

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり；

R²はH、ハロゲン化物、C₁₋₃アルキル、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶および-アリールR⁷からなる群より選択され；

R³はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、-NR⁹R¹⁰、-NHC(=O)R⁸、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR⁶および-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰からなる群より選択され；

R⁴はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より選択され；

R⁵はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R⁶はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R⁷はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

各R⁸はC₁₋₉アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群により独立に選択され；

10

20

30

40

50

各R⁹はH、C₁₋₆アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群より独立に選択され；

各R¹⁰はHおよびC₁₋₆アルキルからなる群より独立に選択され；

R⁹およびR¹⁰は連結して5または6員ヘテロシクリル環を形成してもよく；

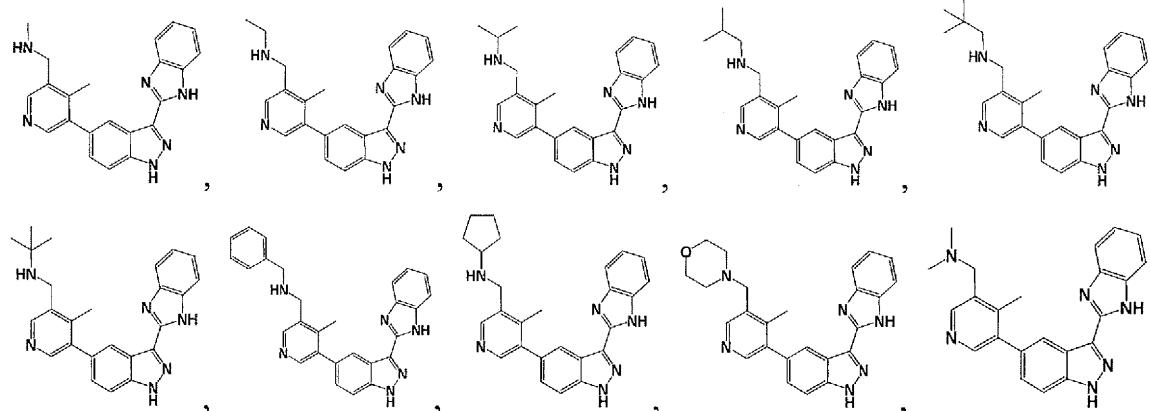
R¹¹はカルボシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R¹²はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R¹³はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

R¹⁴はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C₁₋₃アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₃アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択され；

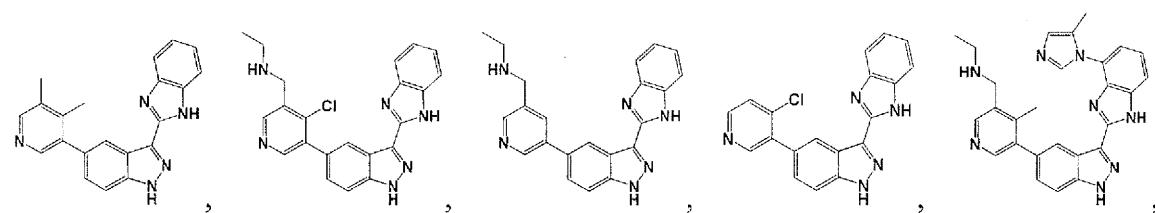
ただし式Iの化合物は下記からなる群より選択される化合物ではない：



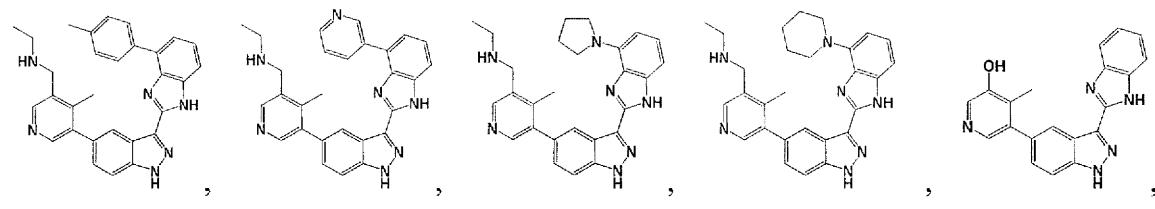
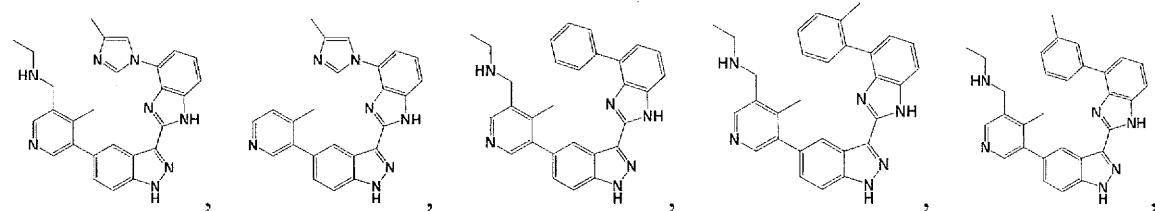
10

20

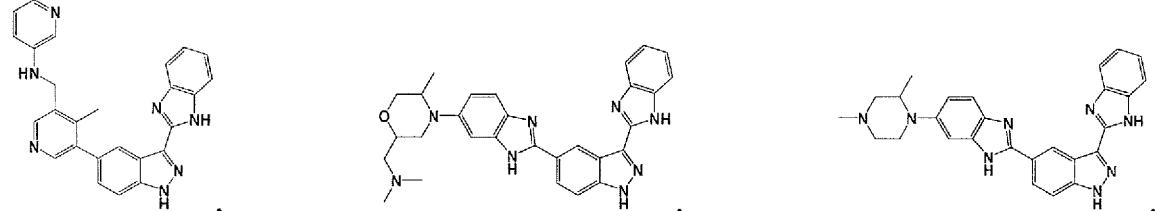
30



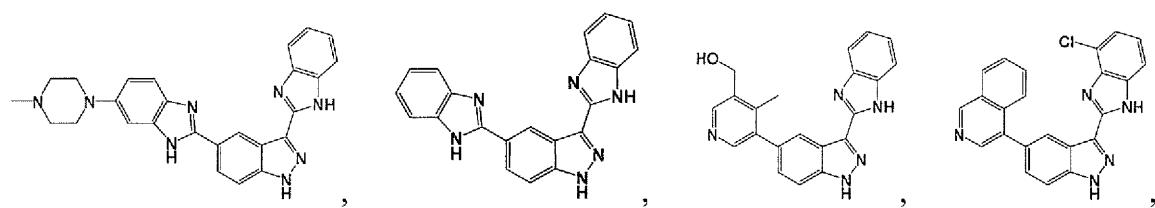
10



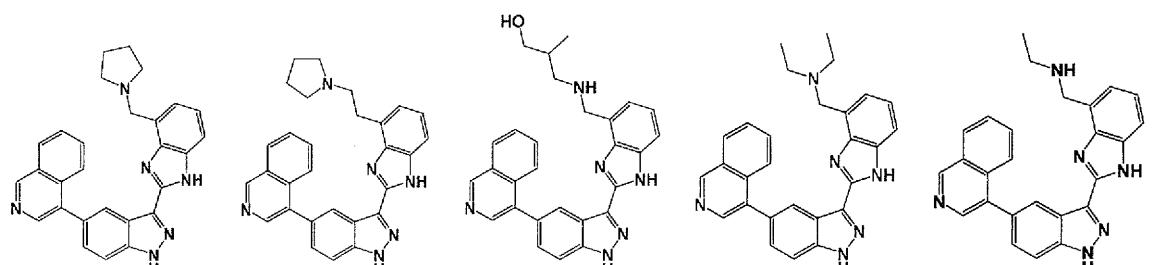
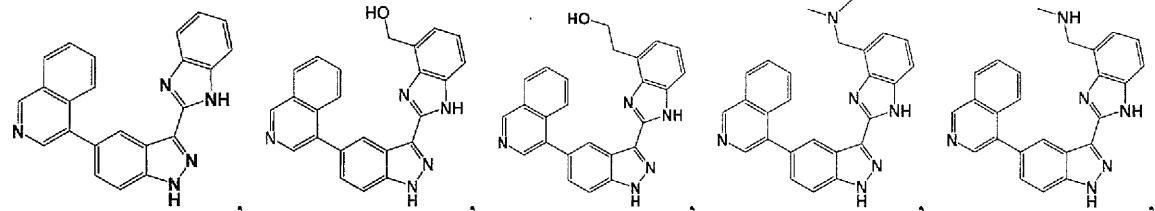
10



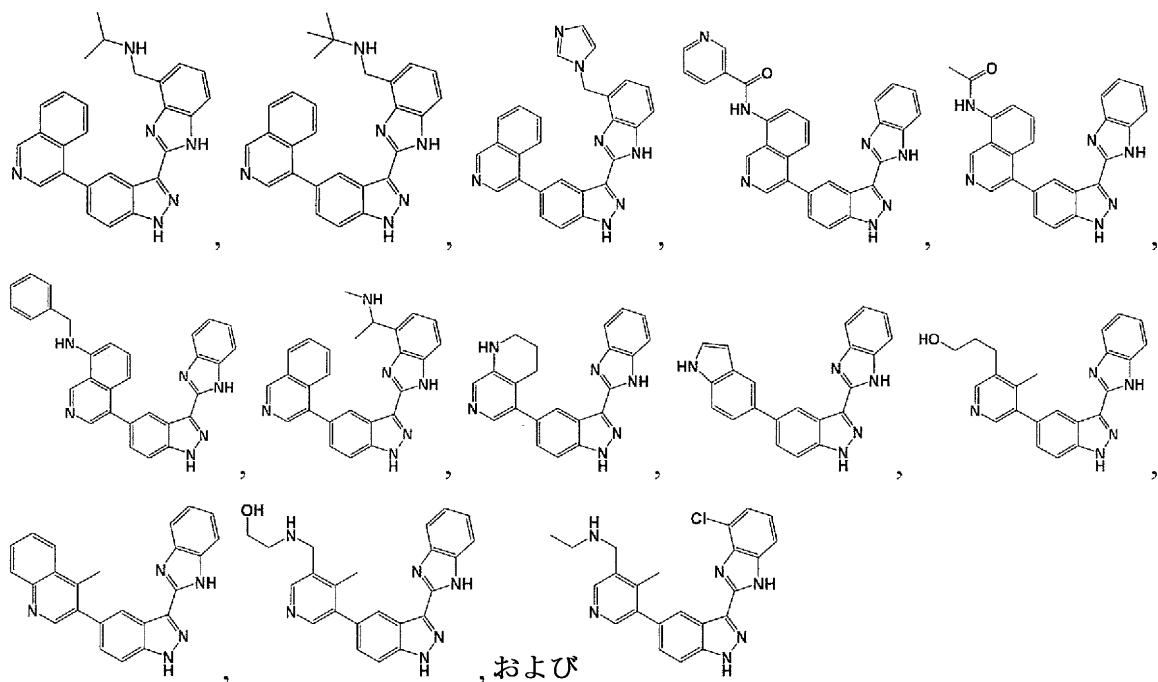
20



30



40



10

[本発明1002]

20

式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩：



Ia

30

式中、

R¹は-ピリジンR³R⁴であり；R²はH、ハロゲン化物、C₁₋₃アルキル、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶および-アリールR⁷からなる群より選択され；R³はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、-NR⁹R¹⁰、-NHC(=O)R⁸、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR⁶および-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰からなる群より選択され；R⁴はHであり；R⁵はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；R⁶はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；R⁷はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択され；各R⁸はC₁₋₉アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹

40

50

3 、-(C_{1-3} アルキル)アリール R^{14} および-(C_{1-3} アルキル)カルボシクリル R^{11} からなる群より独立に選択され；

各 R^9 はH、 C_{1-6} アルキル、-ヘテロアリール R^{12} 、-ヘテロシクリル R^{13} 、-アリール R^{14} 、カルボシクリル R^{11} 、-(C_{1-3} アルキル)ヘテロアリール R^{12} 、-(C_{1-3} アルキル)ヘテロシクリル R^{13} 、-(C_{1-3} アルキル)アリール R^{14} および-(C_{1-3} アルキル)カルボシクリル R^{11} からなる群より独立に選択され；

各 R^{10} はHおよび C_{1-6} アルキルからなる群より独立に選択され；

R^9 および R^{10} は連結して5または6員ヘテロシクリル環を形成してもよく；

R^{11} はカルボシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、 C_{1-3} アルキル、- CF_3 、ハロゲン化物、-CN、-O(R^{10})、-(C_{1-3} アルキル)OR 10 、-N(R^{10}) $_2$ 、-(C_{1-3} アルキル)N(R^{10}) $_2$ および-OCF $_3$ からなる群より独立に選択され； 10

R^{12} はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、 C_{1-3} アルキル、- CF_3 、ハロゲン化物、-CN、-O(R^{10})、-(C_{1-3} アルキル)OR 10 、-N(R^{10}) $_2$ 、-(C_{1-3} アルキル)N(R^{10}) $_2$ および-OCF $_3$ からなる群より独立に選択され；

R^{13} はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、 C_{1-3} アルキル、- CF_3 、ハロゲン化物、-CN、-O(R^{10})、-(C_{1-3} アルキル)OR 10 、-N(R^{10}) $_2$ 、-(C_{1-3} アルキル)N(R^{10}) $_2$ および-OCF $_3$ からなる群より独立に選択され；

R^{14} はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、 C_{1-3} アルキル、-C F_3 、ハロゲン化物、-CN、-O(R^{10})、-(C_{1-3} アルキル)OR 10 、-N(R^{10}) $_2$ 、-(C_{1-3} アルキル)N(R^{10}) $_2$ および-OCF $_3$ からなる群より独立に選択され； 20

ただし式Iaの化合物は下記からなる群より選択される化合物ではない：



【本発明1003】

R^1 がピリジンR 3 R 4 である、本発明1001の化合物。

30

【本発明1004】

R^1 がピリジン-3-イルR 3 R 4 である、本発明1003の化合物。

【本発明1005】

R^3 および R^4 がいずれもHである、本発明1004の化合物。

【本発明1006】

R^3 が-C $_{1-2}$ アルキルであり、かつ R^4 がHである、本発明1004の化合物。

【本発明1007】

R^3 が-CH $_2$ NR 9 R 10 である、本発明1004の化合物。

【本発明1008】

R^9 が-C $_{1-2}$ アルキルであり、 R^{10} が-(C_{1-2} アルキル)であり、かつ R^4 がHである、本発明1004の化合物。 40

【本発明1009】

R^4 および R^{10} がいずれもHであり、かつ R^9 が-C $_{1-2}$ アルキル、-CH $_2$ フェニルおよび-CH $_2$ カルボシクリルからなる群より選択される、本発明1007の化合物。

【本発明1010】

R^9 および R^{10} が連結して5または6員ヘテロシクリル環を形成し、かつ R^4 がHである、本発明1007の化合物。

【本発明1011】

R^3 が-NHC(=O)R 8 である、本発明1004の化合物。

【本発明1012】

50

R⁴がHであり、かつR⁸が-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニル、フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択される、本発明1011の化合物。

[本発明1013]

R³が-NR⁹R¹⁰である、本発明1004の化合物。

[本発明1014]

R³が-NH₂であり、かつR⁴がHである、本発明1004の化合物。

[本発明1015]

R⁹が-C₁₋₂アルキルであり、R¹⁰が-C₁₋₂アルキルであり、かつR⁴がHである、本発明1013の化合物。

[本発明1016]

R⁴およびR⁹がいずれもHであり、かつR¹⁰が-C₁₋₄アルキルである、本発明1013の化合物。

[本発明1017]

R²がHである、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

R²が-ヘテロアリールR⁵である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1019]

R²が-ピリジンR⁵である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1020]

R²がチオフェンR⁵である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1021]

R²がフランR⁵である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1022]

R²が-イミダゾリルR⁵であり、かつR⁵がHまたは-C₁₋₂アルキルからなる群より選択される1つの置換基である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1023]

R²が-ヘテロシクリルR⁶である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1024]

R²が-ピペリジンR⁶である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1025]

R²が-ピペラジンR⁶であり、かつR⁶がHまたは-C₁₋₂アルキルからなる群より選択される1つの置換基である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1026]

R²が-フェニルR⁷である、本発明1004～1016のいずれかの化合物。

[本発明1027]

R⁷が1～2個のフッ素原子である、本発明1026の化合物。

[本発明1028]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²が-フェニルR⁷であり；R³がH、-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴がHであり；R⁷が1～2個のフッ素原子であり；R⁸が-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニル、フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択され；R⁹が-C₁₋₃アルキル、-CH₂フェニルおよび-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；R¹⁰がHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピペリジンもしくはピロリジン環を形成していてもよい、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1029]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²がピリジンであり；R³が-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴がHであり；R⁸が-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択され；R⁹がH、-C₁₋₃アルキル、-CH₂フェニルおよび-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；R¹⁰がHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピロリジン環を形成していてもよい、

10

20

30

40

50

本発明1001または1002の化合物。

[本発明1030]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²が1-メチルピペラジニル-もしくはピペリジニル-であり；R³がH、-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴がHであり；R⁸が-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニル、フェニルおよびカルボシクリルからなる群より選択され；R⁹がHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；R¹⁰が-C₁₋₃アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピペリジンもしくはピロリジン環を形成してもよい、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1031]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²がフラン、チオフェンおよび-イミダゾリルR⁵からなる群より選択され；R³が-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴がHであり；R⁵がHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；R⁸が-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニルおよびカルボシクリルからなる群より選択され；R⁹がH、-C₁₋₃アルキルおよび-CH₂フェニルからなる群より選択され；R¹⁰がHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピペリジンもしくはピロリジン環を形成してもよい、本発明1001または1002の化合物。

10

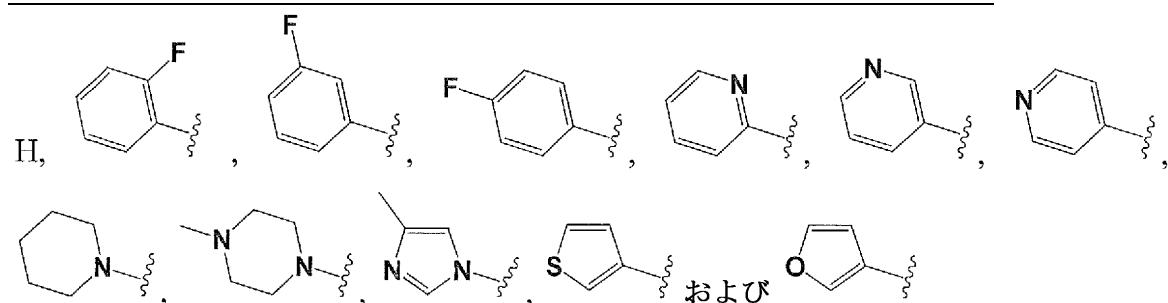
[本発明1032]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²がHであり；R³が-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴がHであり；R⁸が-C₁₋₅アルキル、フェニルおよびカルボシクリルからなる群より選択され；R⁹が-CH₂フェニルであり、R¹⁰がHである、本発明1001または1002の化合物。

20

[本発明1033]

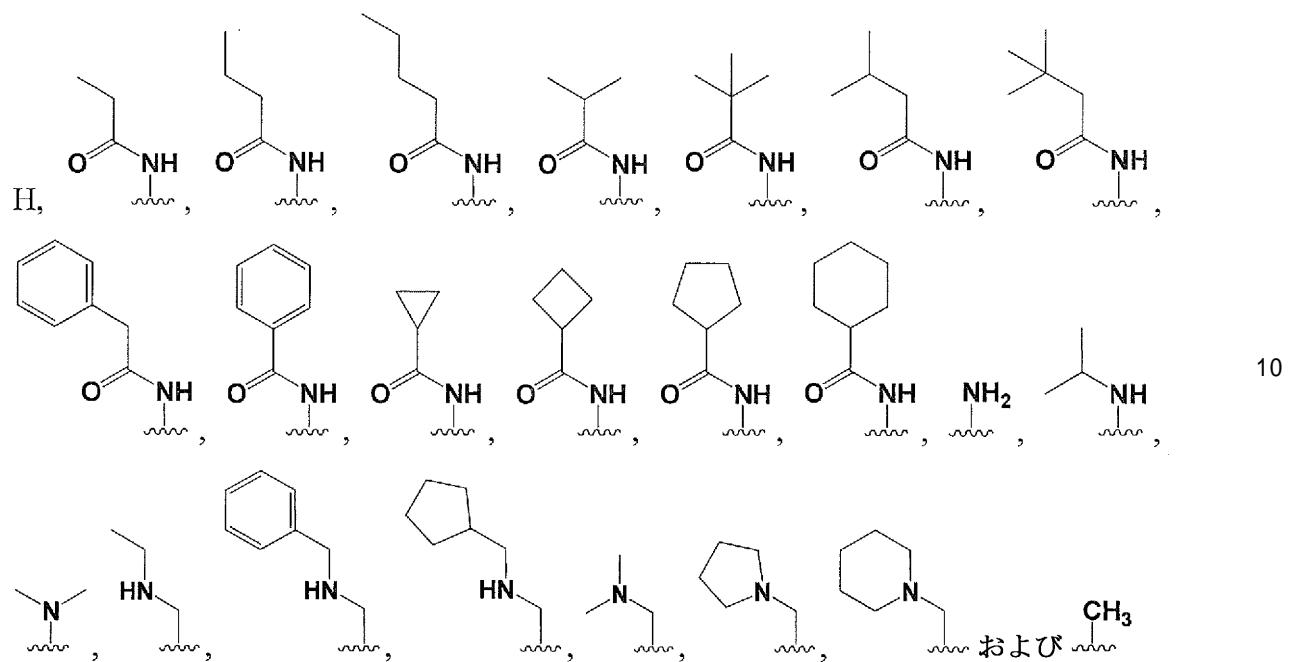
R²が下記からなる群より選択される、本発明1001または1002の化合物：



30

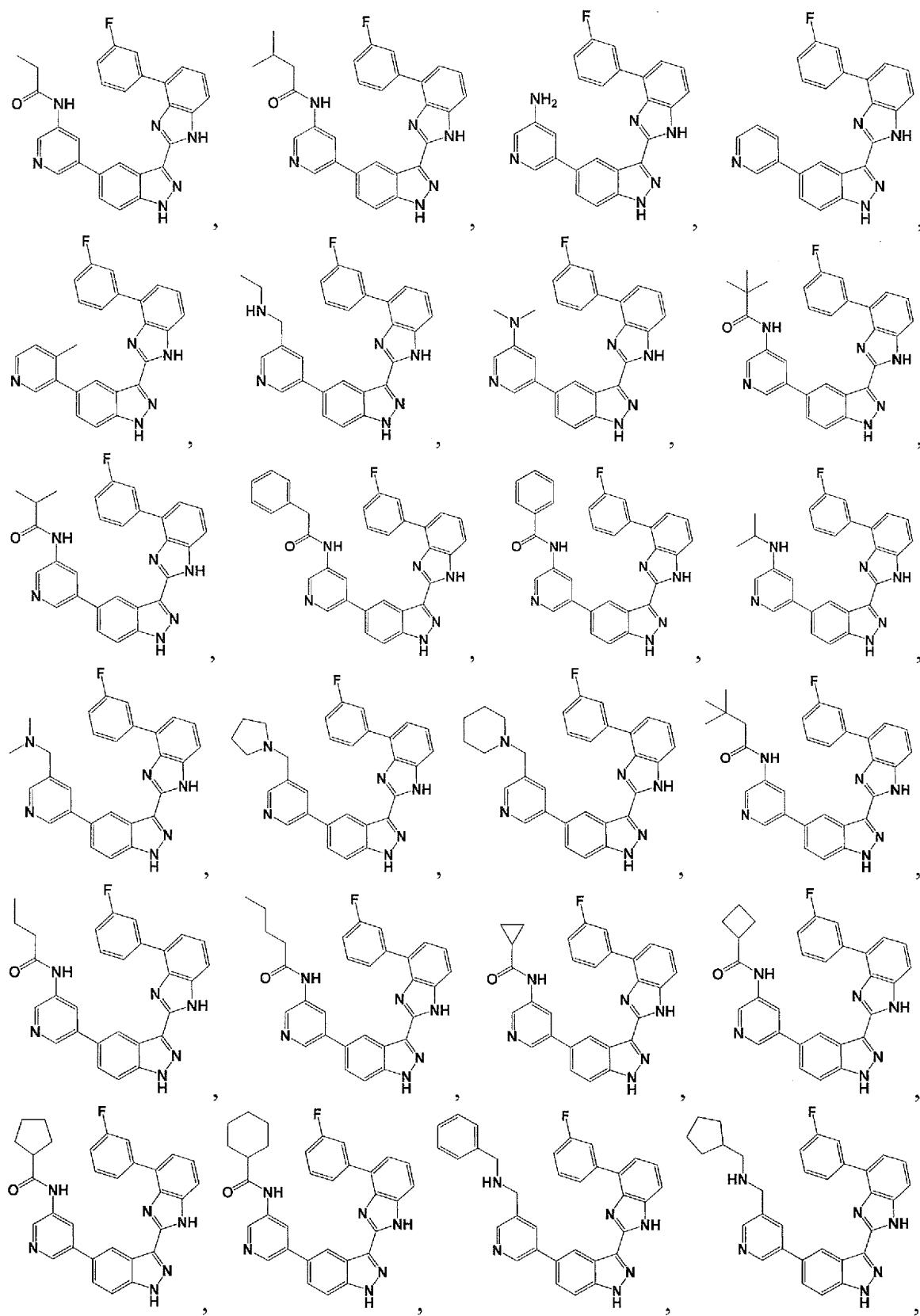
。[本発明1034]

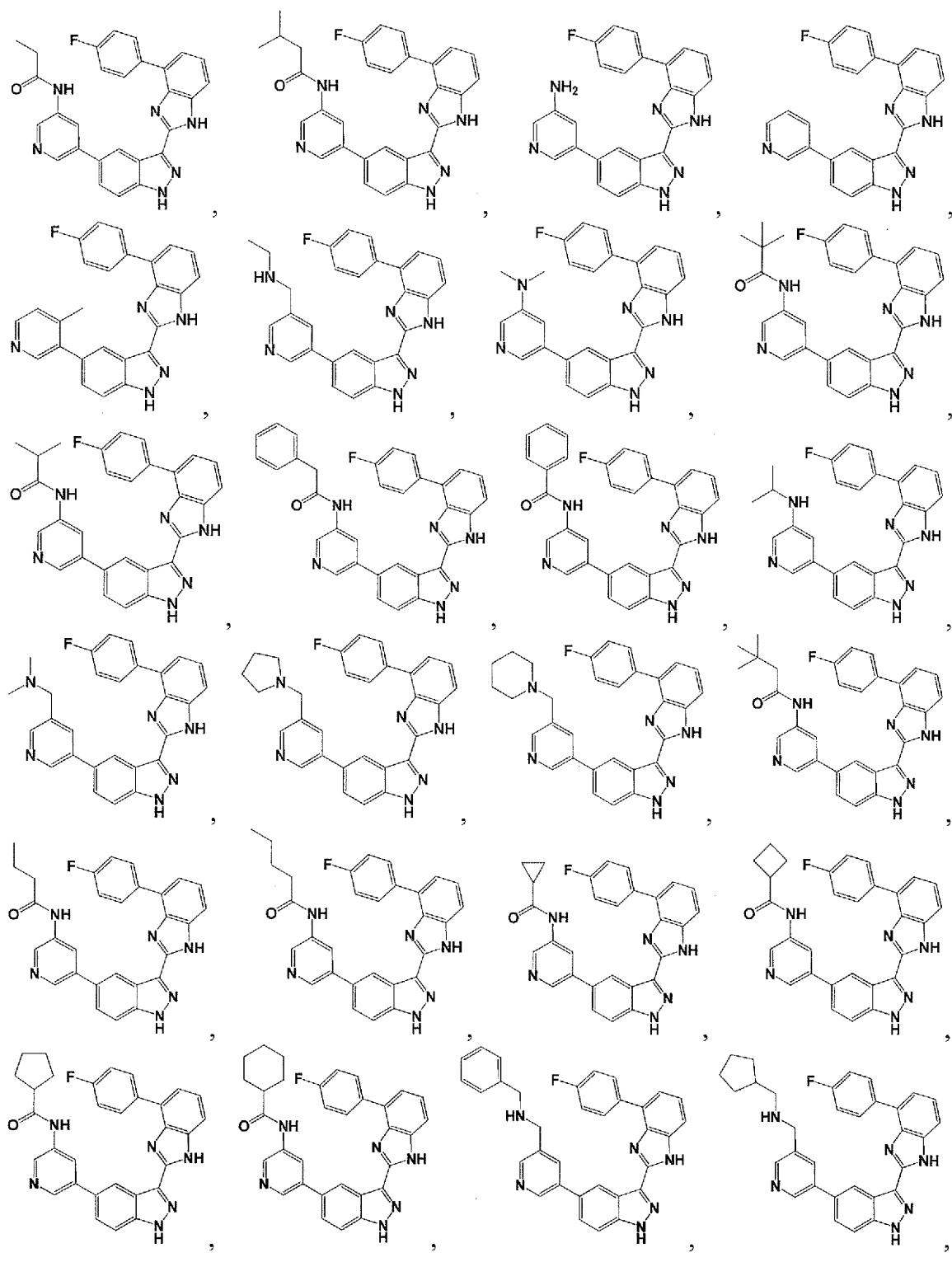
R³が下記からなる群より選択される、本発明1001または1002の化合物：



【本発明1035】

下記からなる群より選択される構造を有する、本発明1001または1002の化合物：



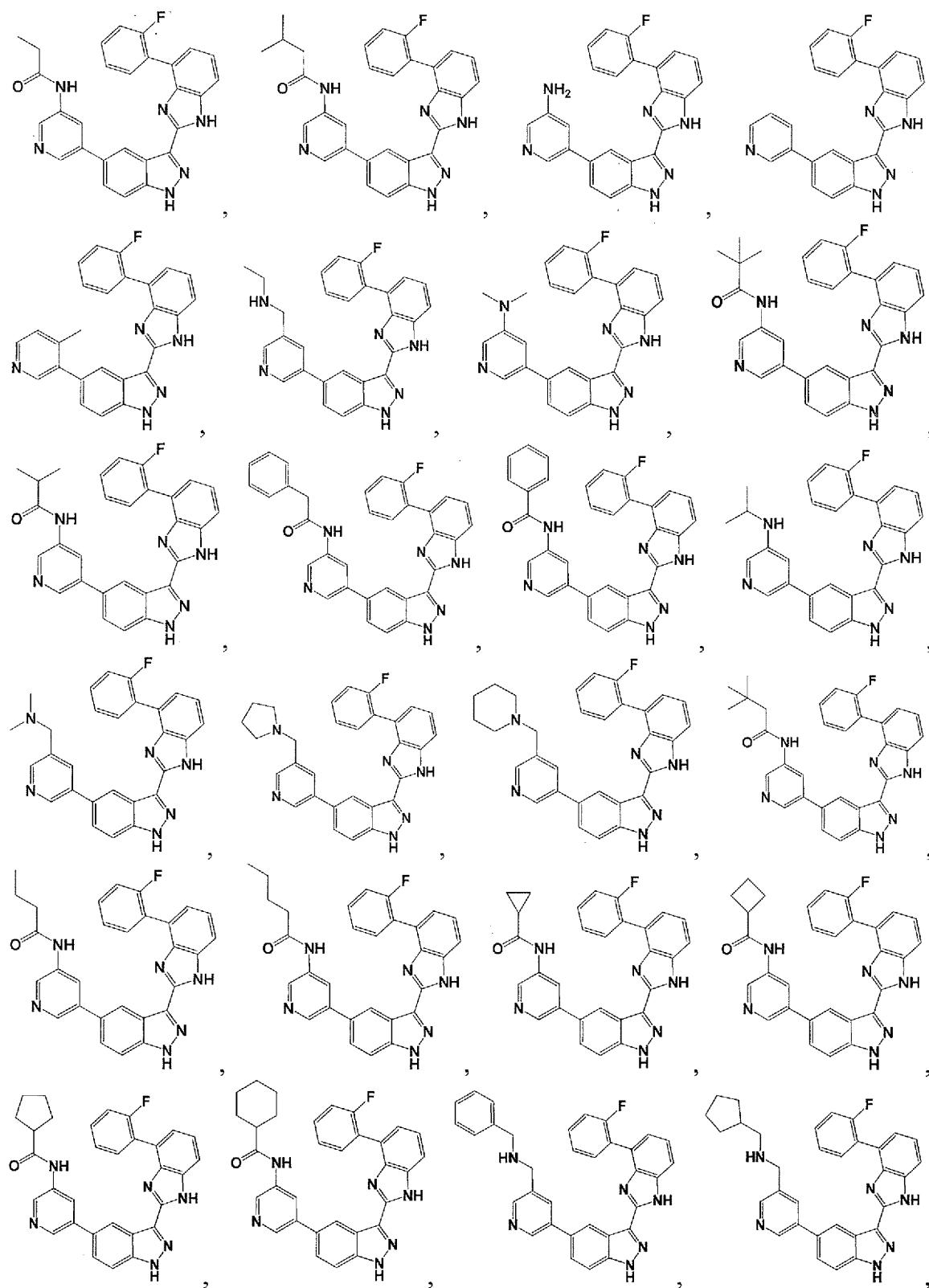


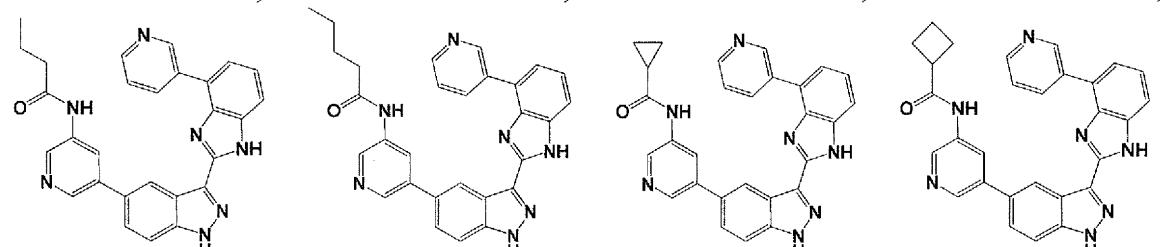
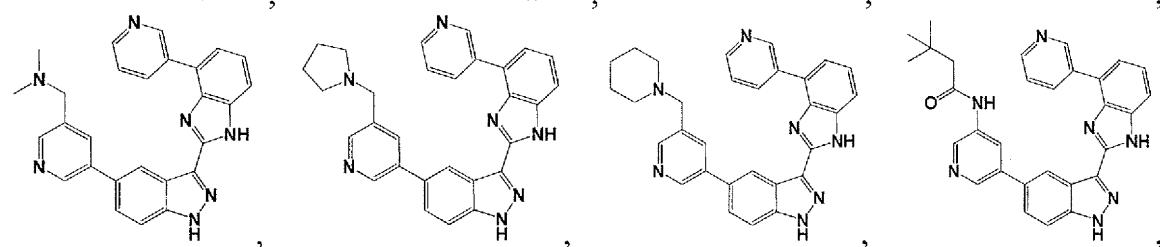
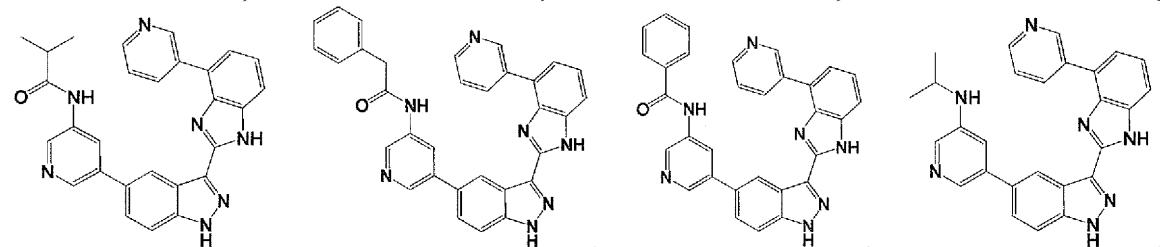
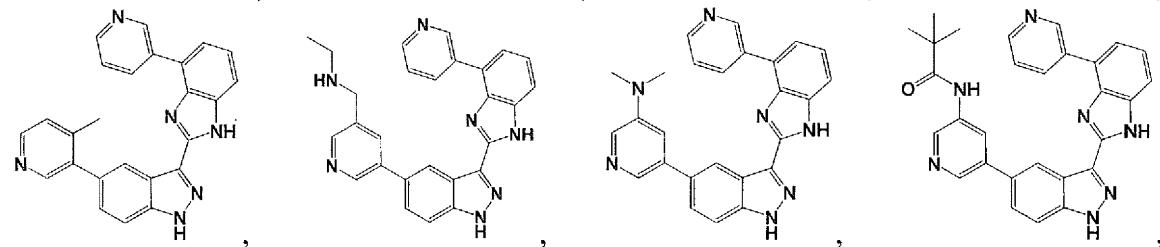
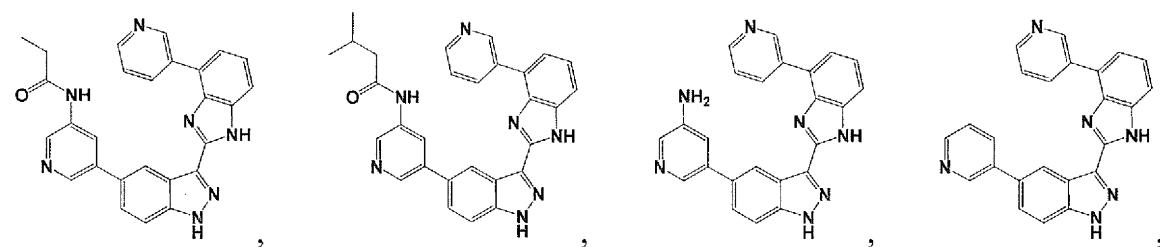
10

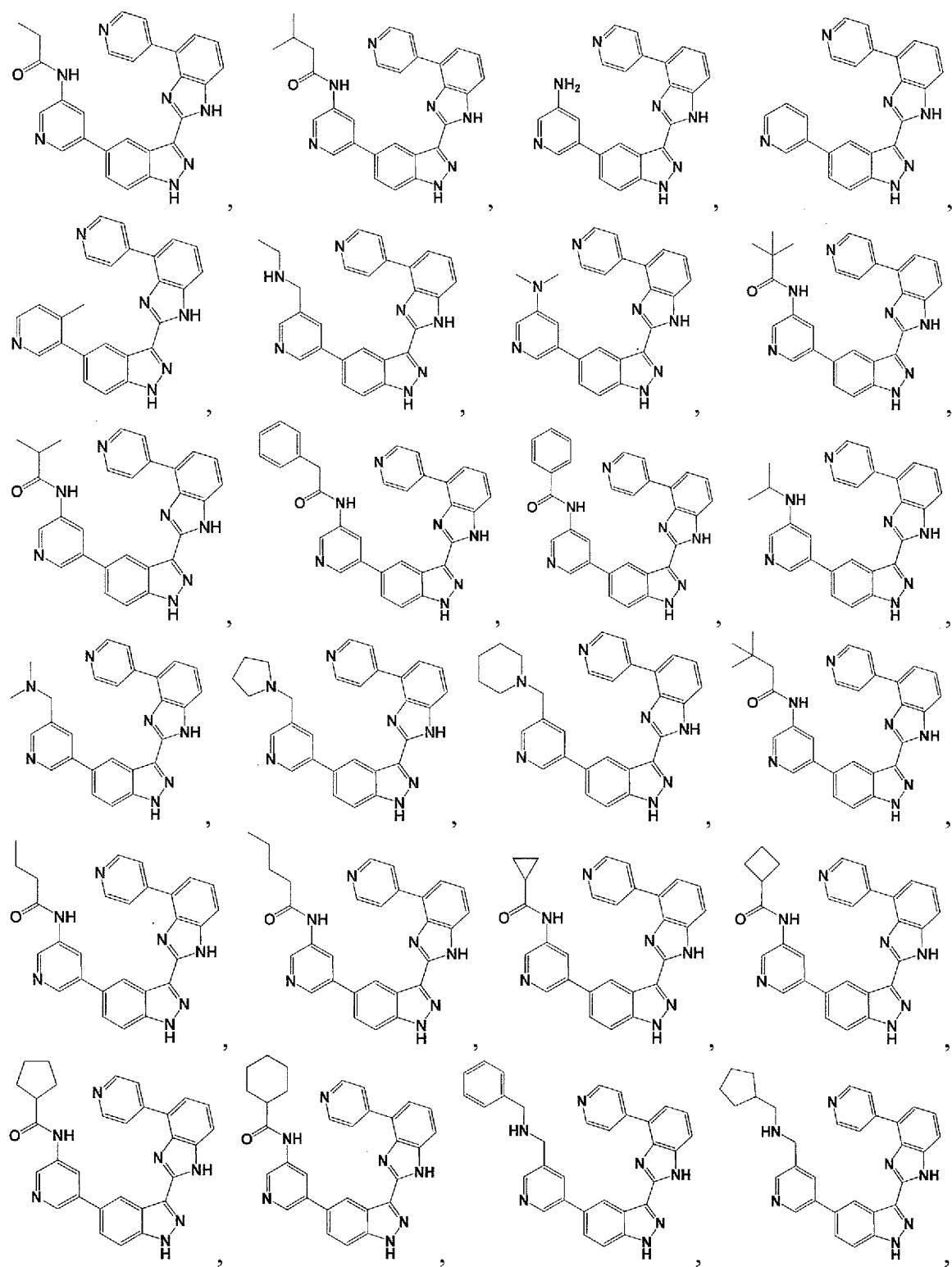
20

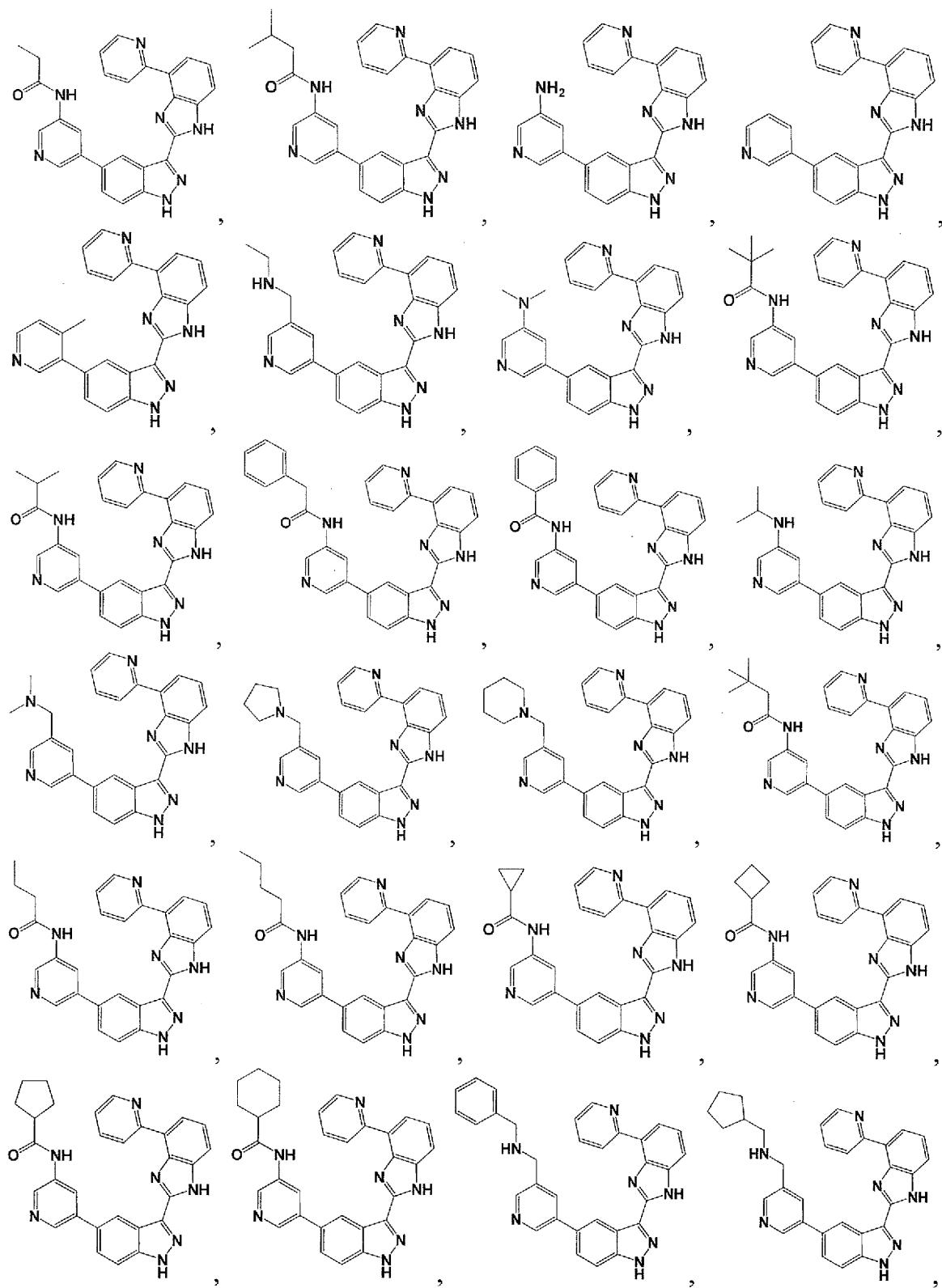
30

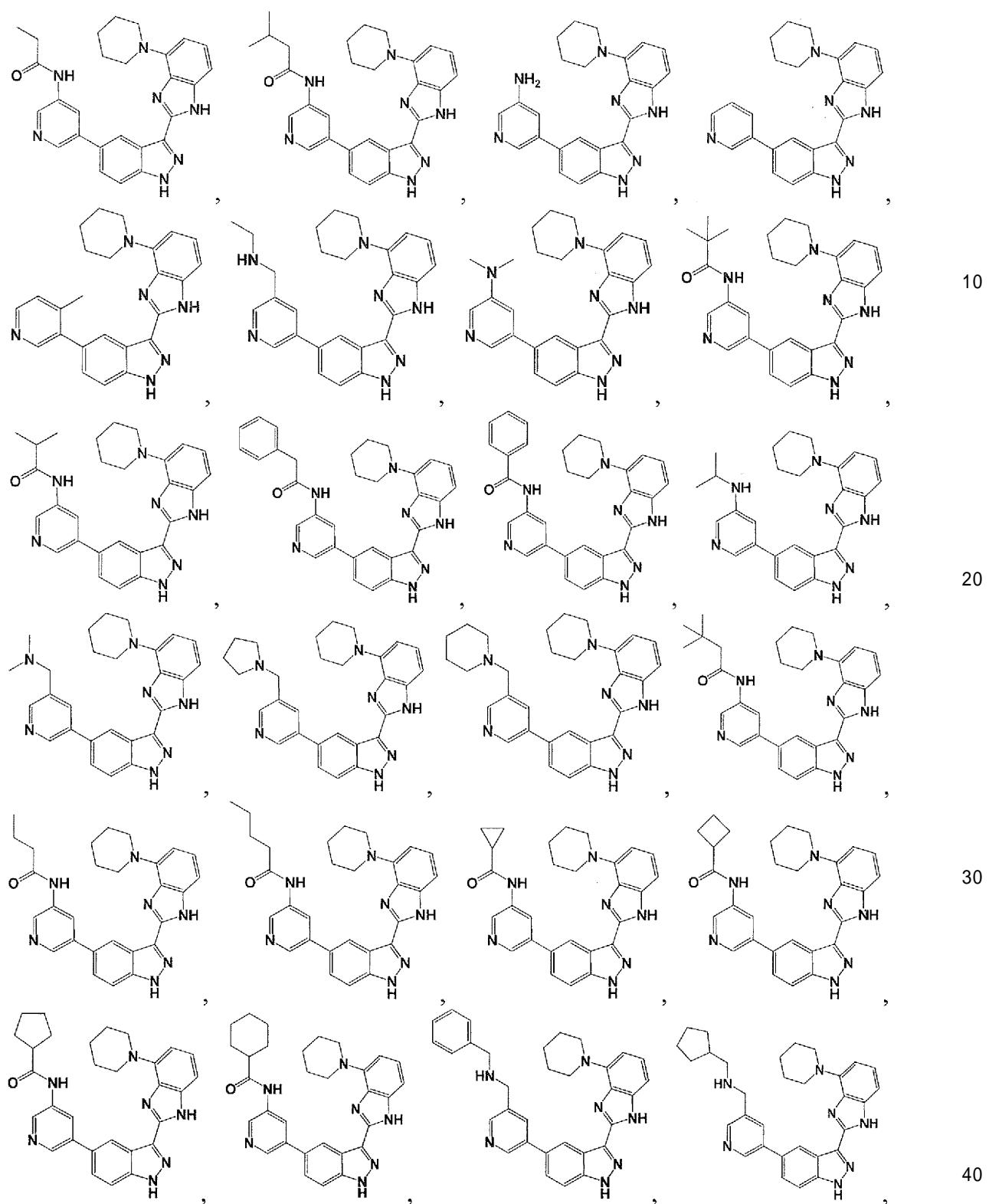
40

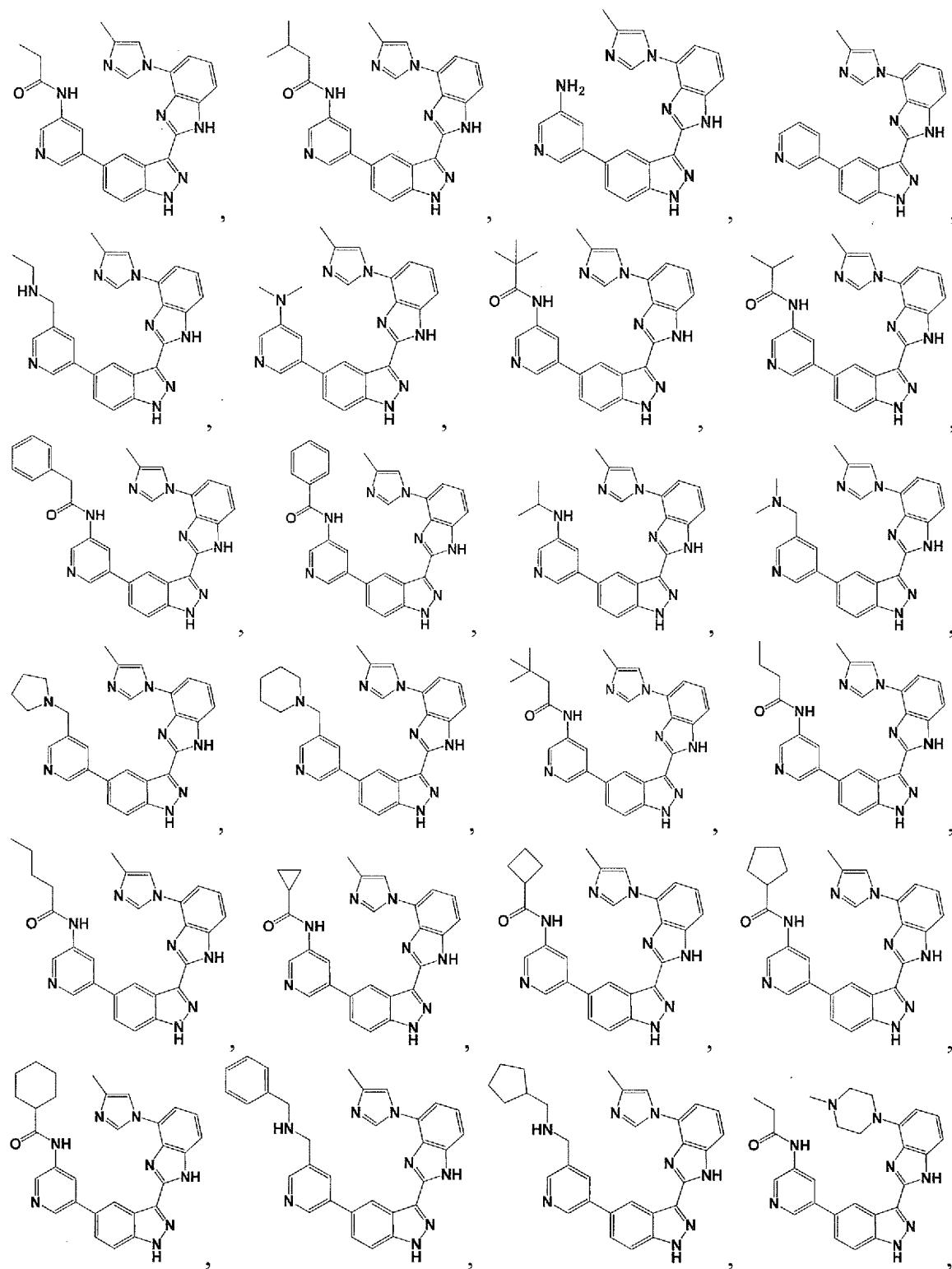










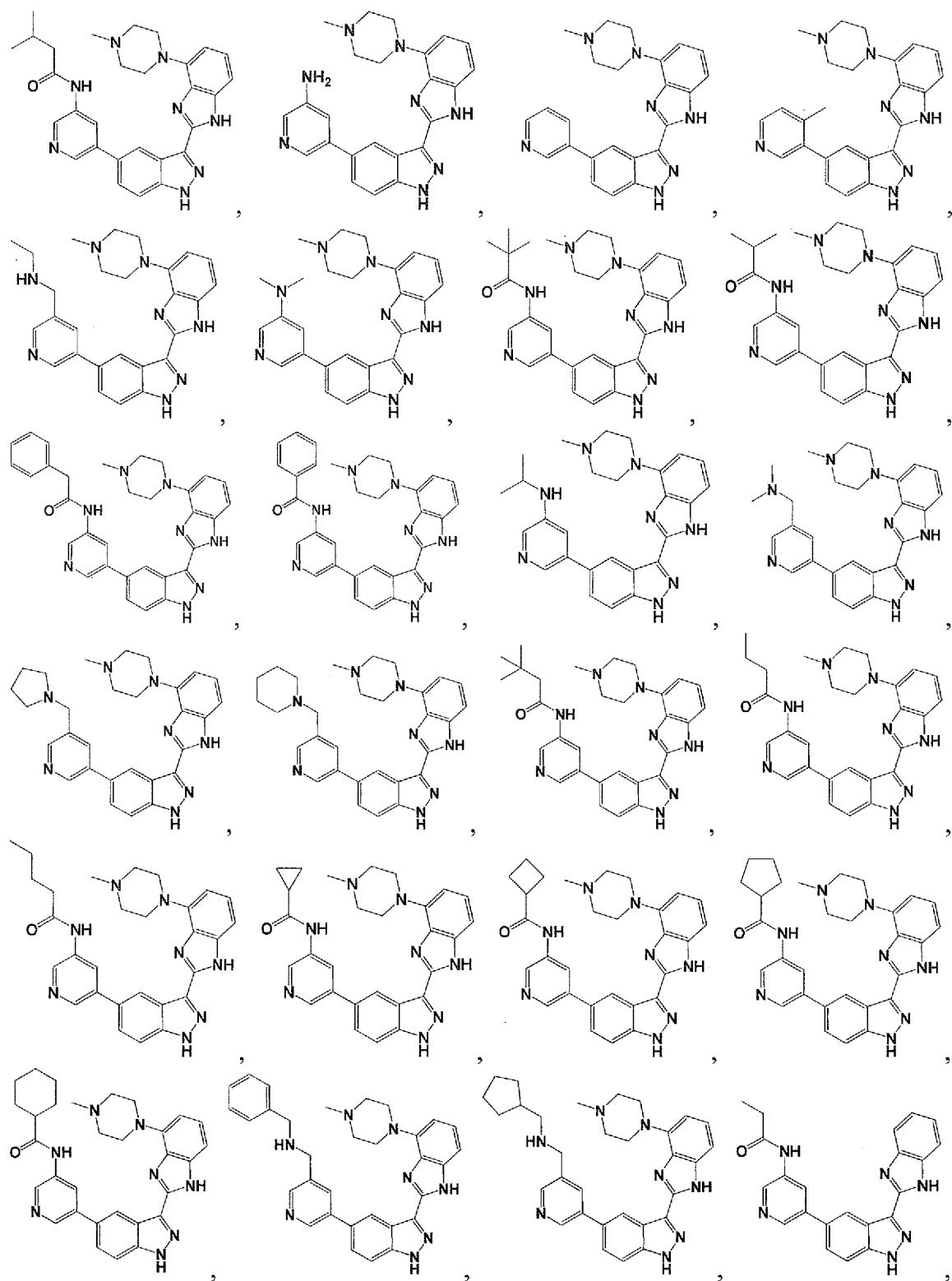


10

20

30

40

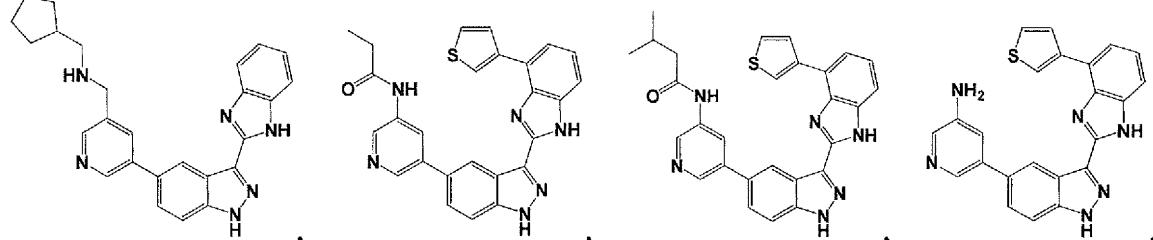
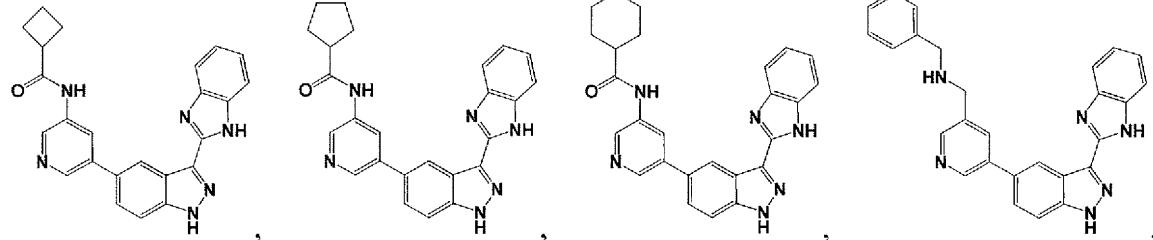
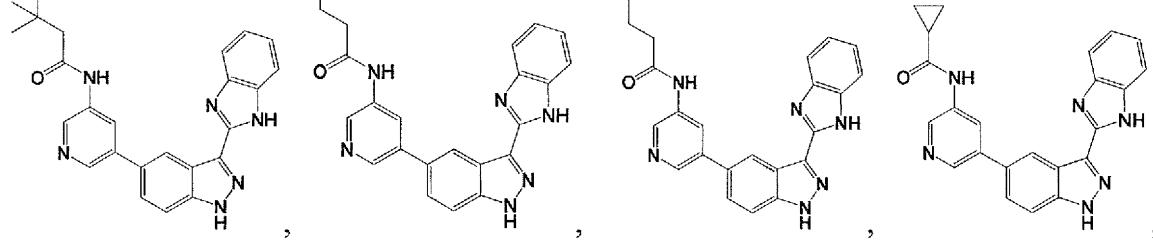
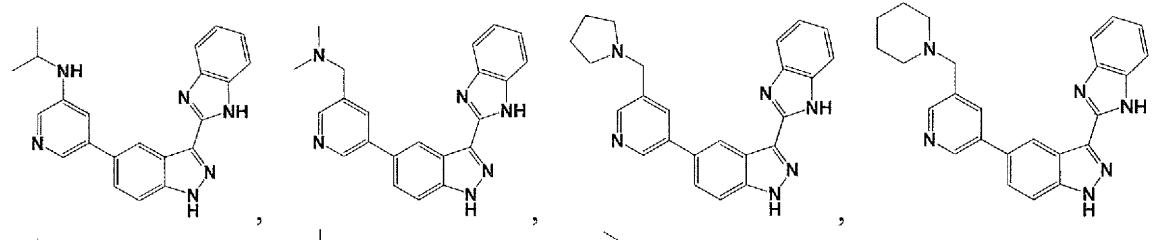
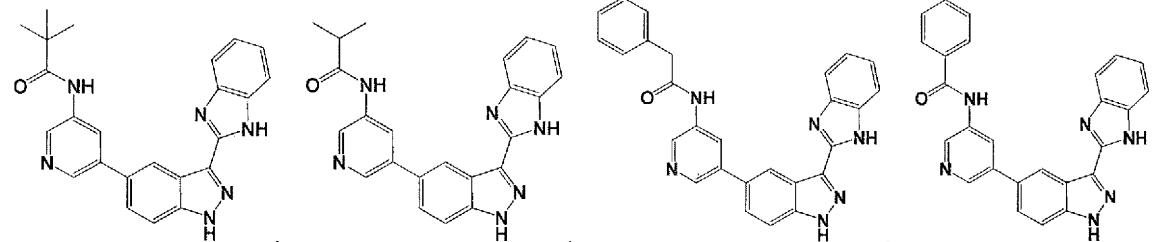
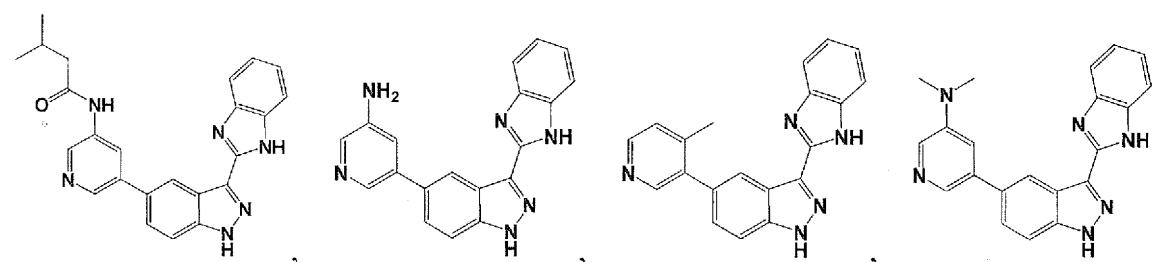


10

20

30

40

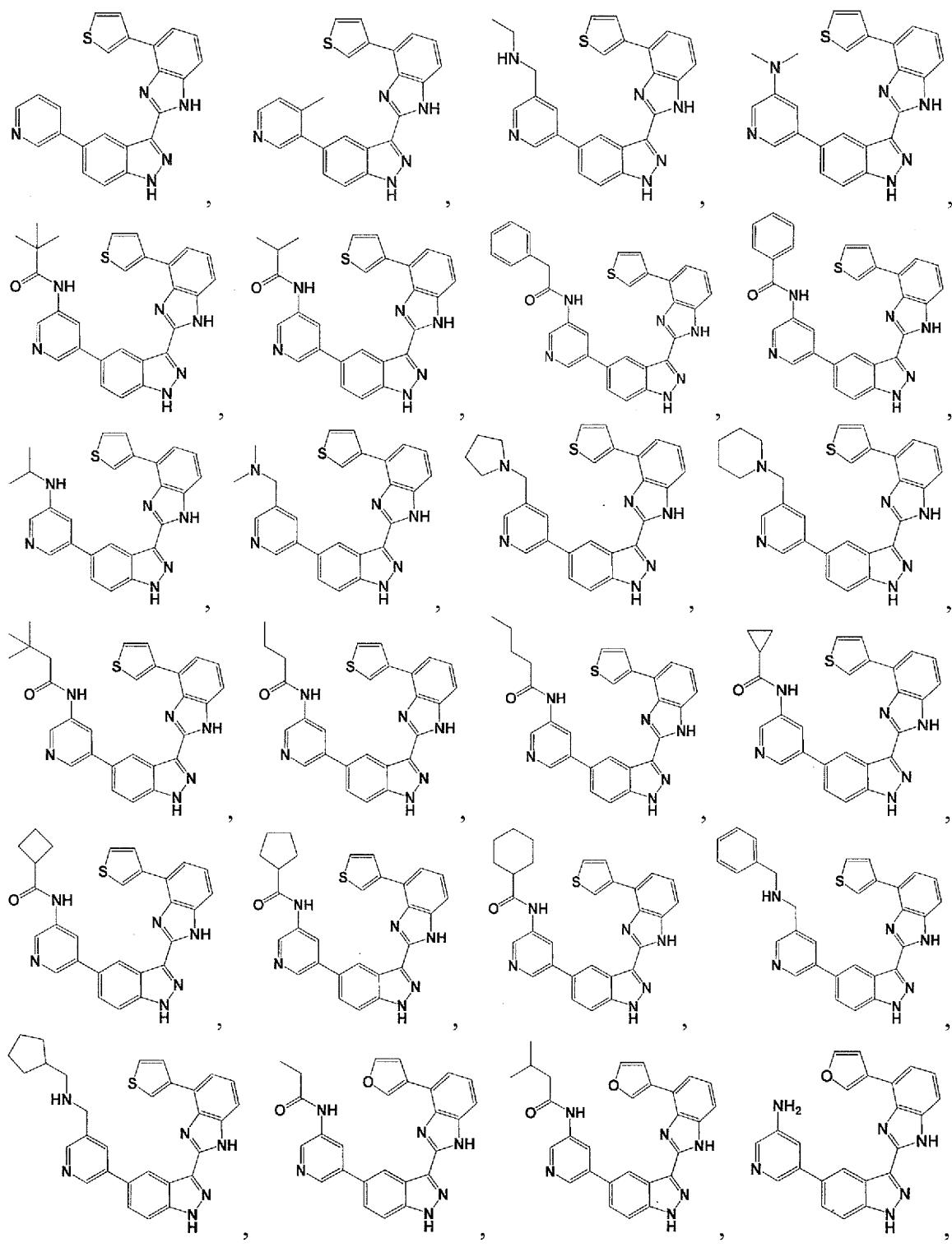


10

20

30

40

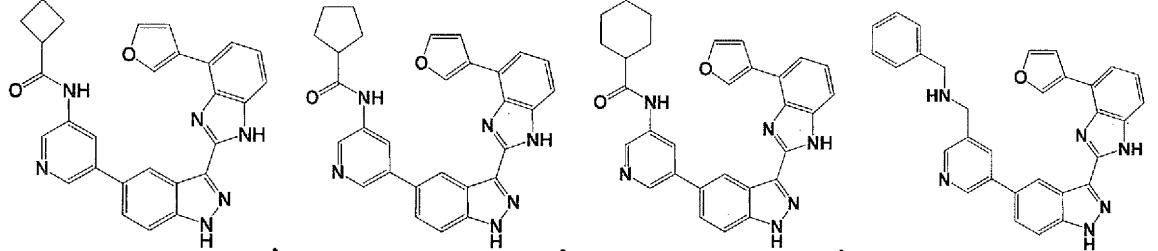
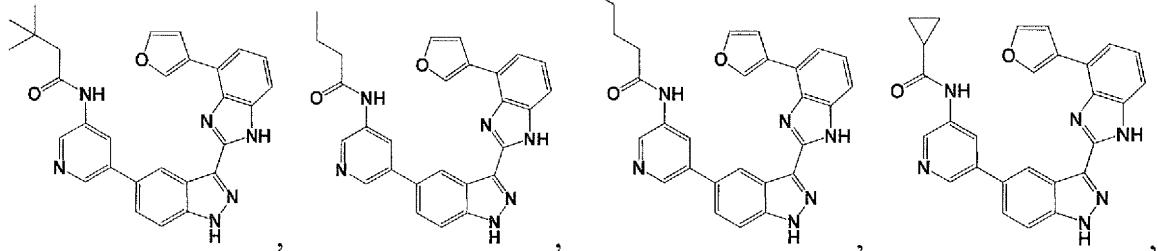
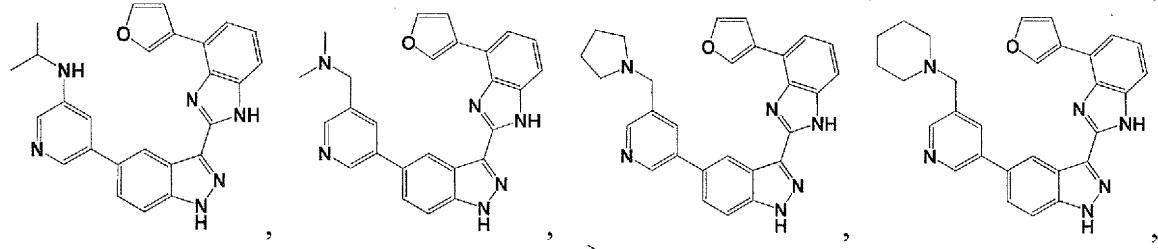
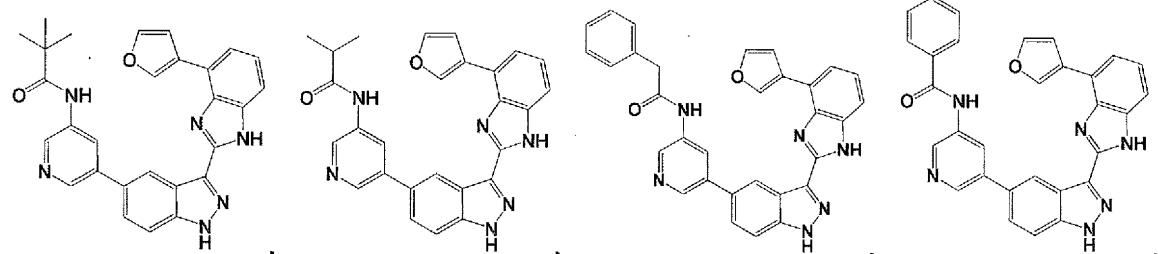
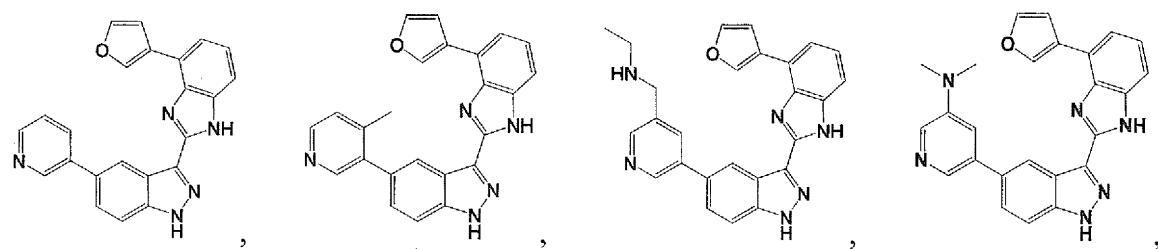


10

20

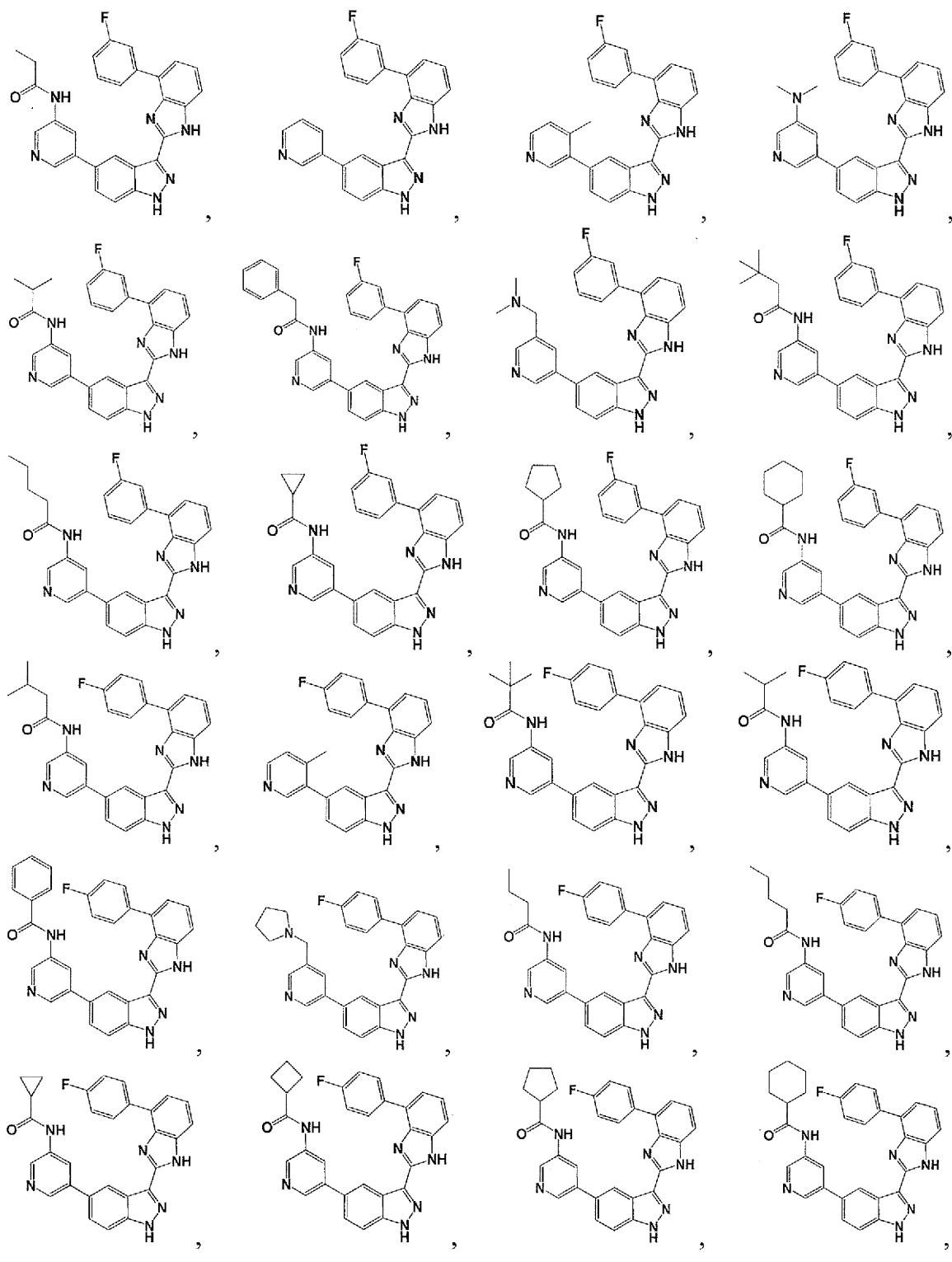
30

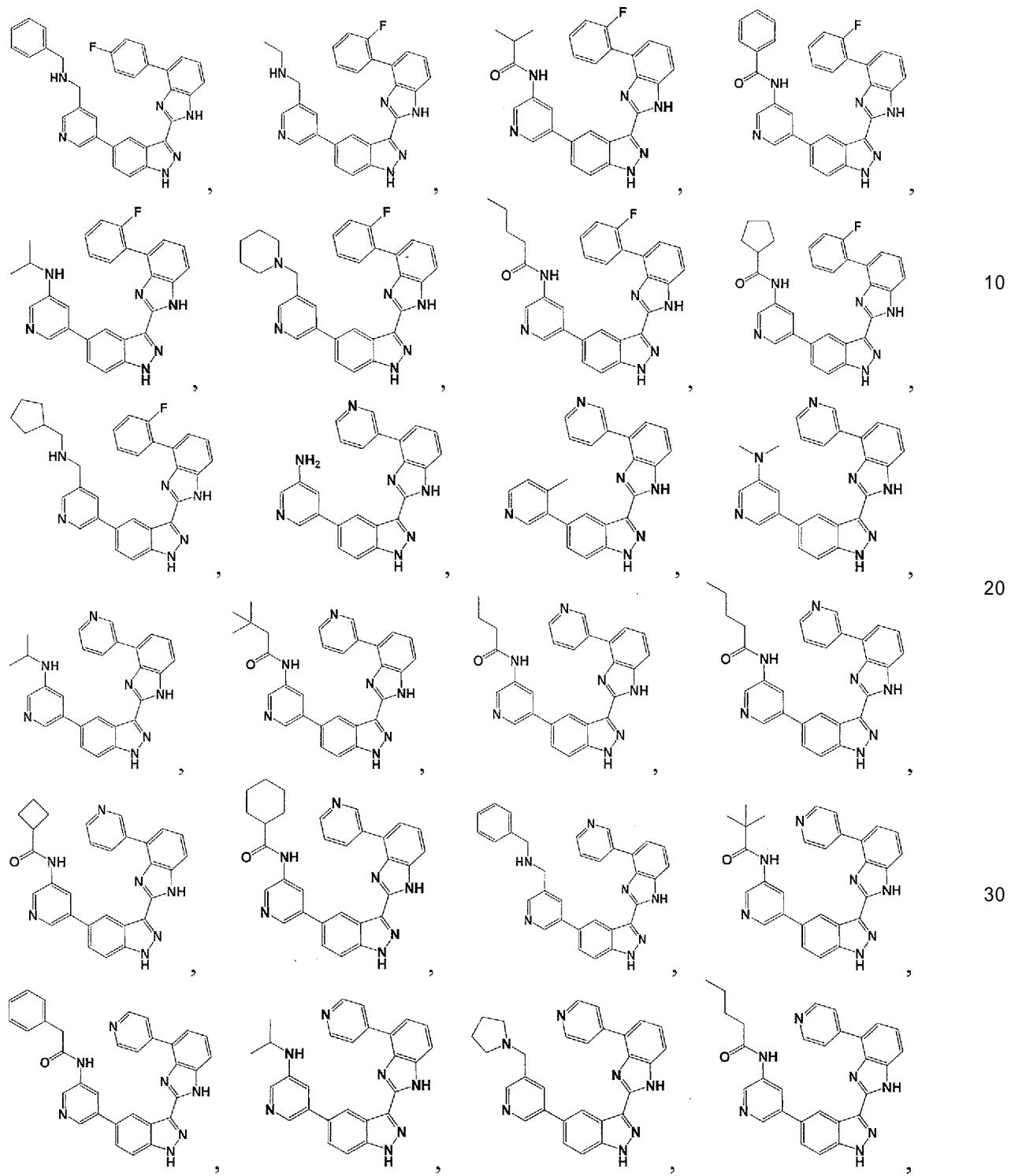
40

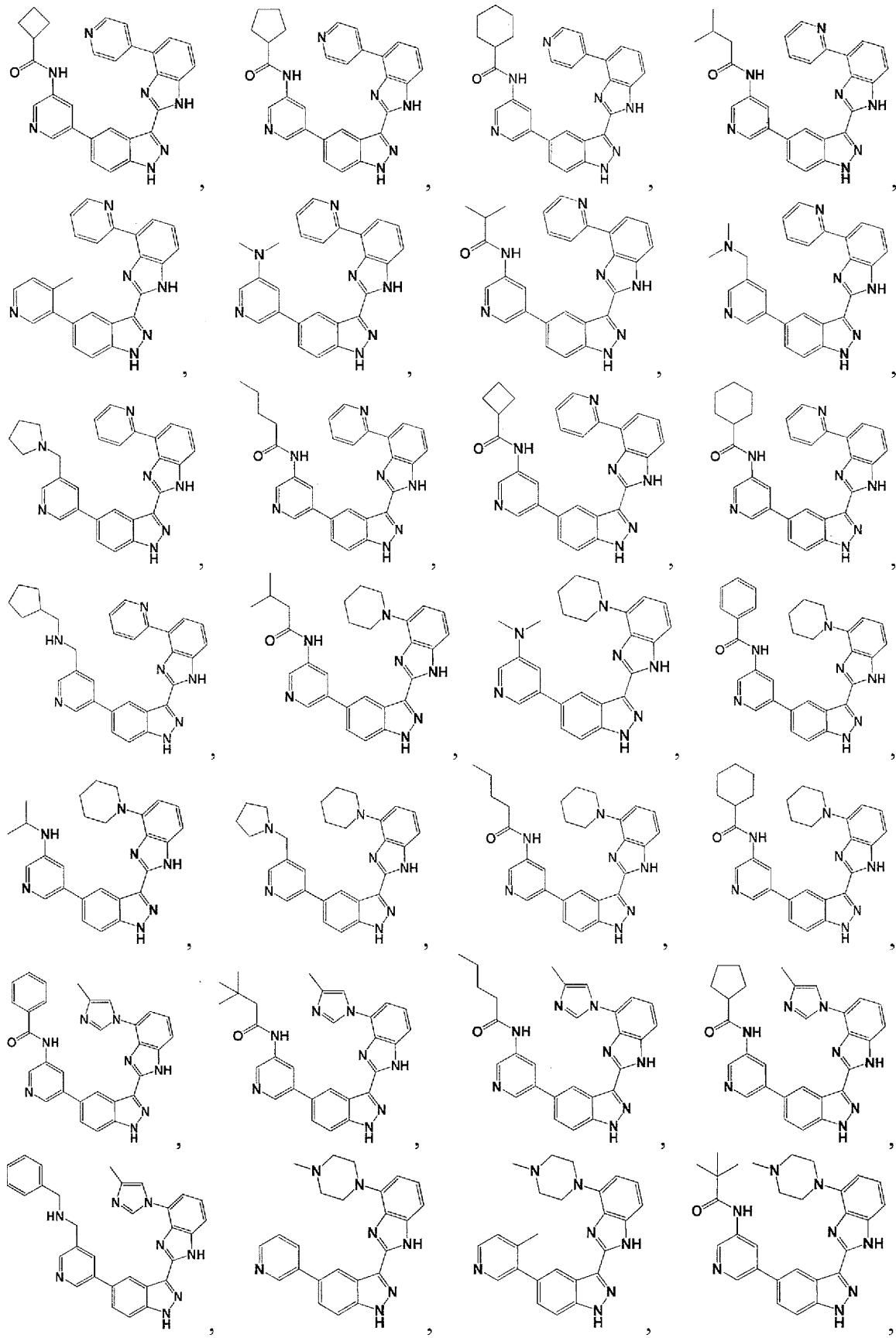


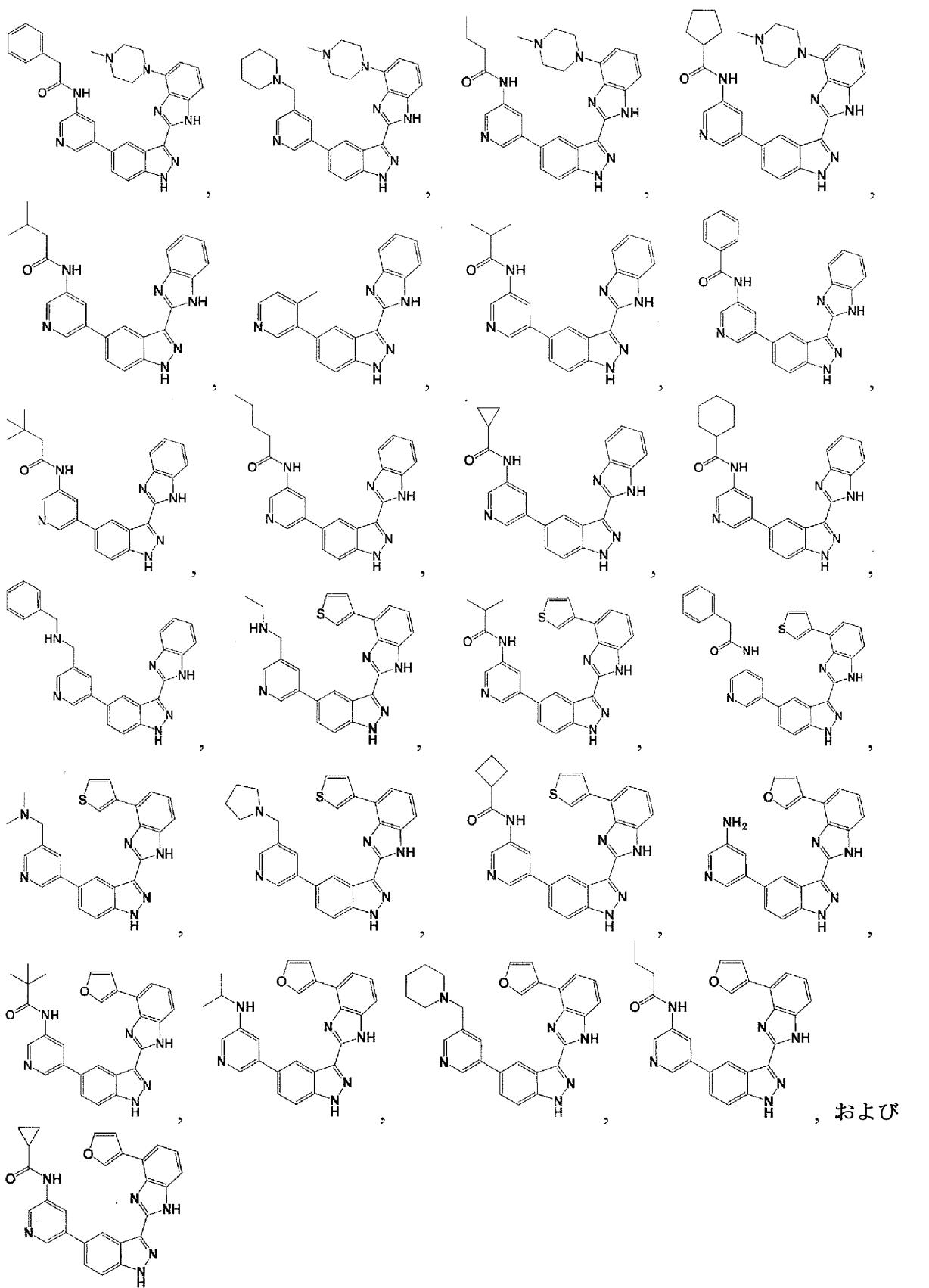
および
[本発明1036]

下記からなる群より選択される構造を有する、本発明1001または1002の化合物：









【本発明1037】

本発明1001もしくは1002の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【本発明1038】

癌、肺線維症、骨または軟骨疾患、神経学的状態/障害/疾患、骨関節炎、肺疾患、線維

性障害からなる群より選択される障害または疾患を処置する方法であって、患者に本発明1001もしくは1002の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1039]

大腸ポリポーシス、骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症候群、ミュラー管退行および男性化、SERKAL症候群、2型糖尿病、Fuhrmann症候群、AI-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体症候群、歯牙無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、サラセミア(ATRX)症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダーリ-ウイリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリ工病、およびレット症候群からなる群より選択される障害または疾患を処置する方法であって、患者に本発明1001もしくは1002の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む、方法。

10

[本発明1040]

障害または疾患が癌である、本発明1038の方法。

[本発明1041]

障害または疾患が肺線維症である、本発明1038の方法。

[本発明1042]

障害または疾患が骨または軟骨疾患である、本発明1038の方法。

20

[本発明1043]

障害または疾患が神経学的状態、障害または疾患であり、神経学的状態/障害/疾患が：前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、プリオント病、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、封入体筋炎、自閉症、変性性筋障害、糖尿病性神経障害、他の代謝性神経障害、内分泌神経障害、起立性低血圧、多発硬化症、およびシャルコー・マリー・トゥース病から選択される、本発明1038の方法。

[本発明1044]

障害または疾患が骨関節炎である、本発明1038の方法。

[本発明1045]

障害または疾患が肺疾患である、本発明1038の方法。

30

[本発明1046]

障害または疾患が線維性障害であり、線維性障害が：皮膚線維症；強皮症；進行性全身性線維症；肺線維症(lung fibrosis)；筋線維症；腎線維症(kidney fibrosis)；糸球体硬化症；糸球体腎炎；肥厚性瘢痕形成；子宮線維症；腎線維症(renal fibrosis)；肝硬変、肝線維症；癒着；慢性閉塞性肺疾患；心筋梗塞後の線維症；肺線維症(pulmonary fibrosis)；びまん性/間質性肺疾患に関連する線維症および瘢痕化；中枢神経系線維症；増殖性硝子体網膜症(PVR)に関連する線維症；再狭窄；子宮内膜症；虚血性疾患、ならびに放射線線維症から選択される、本発明1038の方法。

[本発明1047]

患者がヒトである、本発明1038の方法。

40

[本発明1048]

癌が、肝細胞癌、結腸癌、乳癌、膵臓癌、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓単球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病、急性リンパ球性白血病、ホジキンリンパ腫、リンパ腫、肉腫、および卵巣癌から選択される、本発明1040の方法。

[本発明1049]

癌が、肺癌-非小細胞、肺癌-小細胞、多発性骨髓腫、鼻咽頭癌、神経芽腫、骨肉腫、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌-基底および扁平上皮細胞、皮膚癌-黒色腫、小腸癌、胃癌、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、腫瘍、外陰癌、喉頭または下咽頭がん、腎臓癌、カポジ肉腫、妊娠性絨毛疾患、消化管

50

間質腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、胆嚢癌、眼癌（黒色腫およびリンパ腫）、ユーリング腫瘍、食道癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、脳または脊髄腫瘍、骨転移、骨癌、膀胱癌、胆管癌、肛門癌および副腎皮質癌から選択される、本発明1040の方法。

[本発明1050]

化合物がWnt経路における1つまたは複数のタンパク質を阻害する、本発明1038の方法。

[本発明1051]

化合物が1つまたは複数のWntタンパク質によって誘導されるシグナル伝達を阻害する、本発明1050の方法。

[本発明1052]

Wntタンパク質が、WNT1、WNT2、WNT2B、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11、およびWNT16から選択される、本発明1051の方法。

10

[本発明1053]

化合物がキナーゼ活性を阻害する、本発明1038の方法。

[本発明1054]

患者の血管形成を防止または低減する方法であって、患者に本発明1001もしくは1002の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む、方法。

前述の一般的説明および以下の詳細な説明はいずれも例示的かつ説明的なものにすぎず、特許請求の範囲に記載する、本発明を制限するものではないことが理解されるべきである。

20

【発明を実施するための形態】

【0015】

詳細な説明

1つまたは複数のWntタンパク質を含むWnt経路の1つまたは複数のメンバーを阻害するための組成物および方法は有用である。

【0016】

いくつかの態様は、癌、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）、乾癬、強皮症、糸状菌およびウイルス感染症、骨および軟骨疾患、アルツハイマー病、肺疾患、骨関節炎、関節軟骨（軟骨）欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、大腸ポリポーシス、眼の骨密度および血管異常（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG）、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミュラー管退行および男性化、SERKAL症候群、II型糖尿病、Fuhrmann症候群、AI-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯牙無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、サラセニア（ATRX）症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダード-ウイリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリ工病、およびレット症候群を含むが、それらに限定されるわけではない、疾患の処置法に関する。

30

【0017】

いくつかの態様において、本明細書において提供する化合物および組成物で処置しうる骨および軟骨疾患の非限定例には、骨棘（骨増殖体）、頭蓋骨癒合症、進行性骨化性線維形成異常、線維性骨異形成症、骨の巨細胞腫瘍、股関節唇損傷、半月板損傷、骨関節炎、関節軟骨（軟骨）欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、離断性骨軟骨炎、骨軟骨腫（骨腫瘍）、大理石骨病、再発性多発軟骨炎、およびソルター・ハリス骨折が含まれる。

40

【0018】

いくつかの態様において、Wnt経路の病理的活性化または突然変異によって引き起こされる、動物、例えば哺乳動物の疾患を治療するために有効な、薬学的組成物が提供される。この組成物は、薬学的に許容される担体および本明細書に記載の化合物を含む。

【0019】

50

定義

特に定義しないかぎり、本明細書において用いるすべての技術および科学用語は、本開示が属する分野の技術者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。すべての特許、特許出願、公開出願、および他の出版物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。本明細書の用語について複数の定義がある場合、特に記載がないかぎり、本項の定義が優先される。

【0020】

本明細書において用いられる「アルキル」とは、メチル、エチル、n-プロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、およびネオペンチルなどの、炭素および水素だけを含む分枝または直鎖化学基を意味する。アルキル基は無置換または1つもしくは複数の置換基、例えば、ハロゲン化物、アルコキシ、アシリオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、チオ、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、または本開示の目的のために必要であれば、保護基により適切にロックされていてもよい他の官能基で置換されていてもよい。アルキル基は、1つまたはいくつかの位置で、飽和または不飽和（例えば、-C=C-または-C=C-サブユニットを含む）であってもよい。典型的には、アルキル基は1から9個の炭素原子（例えば、1から6個、1から4個、または1から2個の炭素原子）を含むことになる。

【0021】

本明細書において用いられる「カルボシクリル」とは、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、およびシクロヘキセニルなどの、環系骨格に炭素原子だけを含む環状の環系を意味する。カルボシクリルは複数の縮合環を含んでいてもよい。カルボシクリルは、環系の少なくとも1つの環が芳香族ではないとの条件で、任意の飽和度を有していてもよい。カルボシクリル基は無置換または1つもしくは複数の置換基、例えば、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、アシリオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、または本開示の目的のために必要であれば、保護基により適切にロックされていてもよい他の官能基で置換されていてもよい。典型的には、カルボシクリル基は3から10個の炭素原子（例えば、3から6個の炭素原子）を含むことになる。

【0022】

本明細書において用いられる「低級アルキル」とは、1から3個の炭素原子を有するアルキルのサブセットを意味し、直鎖であっても、または分枝していてもよい。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソブロピルが含まれる。同様に、「低級」なる用語を用いるラジカルは、ラジカルのアルキル部分に1から約3個の炭素を有するラジカルを意味する。

【0023】

本明細書において用いられる「アミド」とは、H-CON-、アルキル-CON-、カルボシクリル-CON-、アリール-CON-、ヘテロアリール-CON-もしくはヘテロシクリル-CON基を意味し、ここでアルキル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載のとおりである。

【0024】

本明細書において用いられる「アリール」とは、環骨格に炭素原子だけが存在する、1つの環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する芳香族ラジカルを意味する。アリール基は無置換または1つもしくは複数の置換基、例えば、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプト、および他の置換基で置換されていてもよい。例示的な炭素環式アリールはフェニルである。

【0025】

本明細書において用いられる「ヘテロアリール」なる用語は、5~14個の環原子、または5、6、9または10個の環原子を有し；環状配列中に6、10、または14個のパイ電子を共有

10

20

30

40

50

する、単環式、二環式、三環式または多環式基を意味し；ここで系の少なくとも1つの環は芳香族であり、かつ系の少なくとも1つの環はN、O、およびSからなる群より独立に選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基は無置換でもよく、または1つもしくは複数の置換基、例えば、アミノ、シアノ、ヒドロキシリ、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプト、および他の置換基で置換されていてよい。ヘテロアリールの例には、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル ベンゾチエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、ブリニル、チエノピリジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2,3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、ピラゾロ[4,3-b]ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、2,3-ジヒドロベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサチイン、およびその他が含まれる。

【0026】

本明細書において用いられる「アミド」は、 $RNR'CO-$ (R =アルキルの場合、アルカミノカルボニル-) および $RCONR'-$ (R =アルキルの場合、アルキルカルボニルアミノ-) の両方を含む。両方の場合に、 $R'=H$ またはアルキルである。いくつかの態様において、 R' はHである。

【0027】

本明細書において用いられる「エステル」なる用語は、 $ROCO-$ (R =アルキルの場合、アルコキカルボニル-) および $RCOO-$ (R =アルキルの場合、アルキルカルボニルオキシ-) の両方を含む。

【0028】

本明細書において用いられる「アシル」とは、 $H-CO-$ またはアルキル-CO-、カルボシクリル-CO-、アリール-CO-、ヘテロアリール-CO-もしくはヘテロシクリル-CO-基を意味し、ここでアルキル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載のとおりである。いくつかの態様において、アシルは低級アルキルを含有する。例示的アルキルアシル基には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、t-ブチルアセチル、ブタノイル、およびパルミトイylが含まれる。

【0029】

本明細書において用いられる「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード原子ラジカルである。いくつかの態様において、ハロゲン化物はフッ素である。

【0030】

本明細書において用いられる「ハロアルキル」とは、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード原子で置換されている直鎖または分枝または環状アルキルである、炭化水素置換基を意味する。いくつかの態様において、ハロアルキルはフルオロアルキルであり、ここで水素原子の1つまたは複数はフルオロで置換されている。ハロアルキルは長さが1から約3個の炭素（例えば、1から約2個の炭素）のものでありうる。いくつかの態様において、ハロアルキルは長さが1個の炭素のものでありうる。

【0031】

本明細書において用いられる「ヘテロシクリル」とは、環系骨格に少なくとも1つのヘテロ原子を含む、非芳香族の環状の環系を意味する。ヘテロシクリルは複数の縮合環を含んでいてよい。ヘテロシクリルは1つもしくは複数の置換基、例えば、アルキル、ハロゲン化物、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシリ、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、および他の置換基で置換されていても、または無置換でもよく、任意の利用可能な原子価

10

20

30

40

50

(例えは、任意の利用可能な炭素または窒素)を介して他の基に連結している。いくつかの態様において、複素環は5~7員を有する。6員単環式複素環において、ヘテロ原子はO、NまたはSの1個から最大3個から選択され、ここで複素環が5員環である場合、これはO、N、またはSから選択される1または2個のヘテロ原子を有しうる。ヘテロシクリルの例には、アジリニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,4,2-ジチアゾリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサン二ル、1,4-ジオキサン二ル、1,3-ジオキソラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジニル、オキサジニル、チアジニル、チイニル(thiinyl)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、チオモルホリニルなどが含まれる。
。

【0032】

本明細書において用いられる「置換アミノ」とは、1または2つのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基で置換されているアミノラジカルを意味し、ここでアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは前述の定義のとおりである。

【0033】

本明細書において用いられる「置換チオール」とは、Rがアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基であるRS-基を意味し、ここでアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは前述の定義のとおりである。
。

【0034】

本明細書において用いられる、2つの基が「連結」または「結合」されて「環」を形成すると示される場合、結合は2つの基の間で形成されると理解されるべきであり、1つまたは両方の基における水素原子の結合による置き換えを含み、それによりカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成してもよい。当業者であれば、そのような環は日常的な化学反応によって生成することができ、また容易に生成することを理解し、そのような環およびそれらの生成法の両方を構想することは当業者の技術の範囲内である。いくつかの態様において、環は、3~7員(例えは、5から6員)を有する。本明細書において用いられる「環(ring)」または「環(rings)」なる用語は、2つのラジカルの組み合わせにより形成される場合、複素環、炭素環、アリール、またはヘテロアリール環を意味する。
。

【0035】

当業者であれば、本明細書に記載のいくつかの構造が、他の化学構造によって適切に表しうる化合物の共鳴型または互変異性体でありうることを理解すると考えられ、動力学的な場合でも、当業者はそのような構造がそのような化合物の試料のほんのわずかな部分にすぎないことを理解する。そのような共鳴型または互変異性体は本明細書に示さないが、そのような化合物は本発明の開示内で明らかに企図される。

【0036】

本明細書において提供する化合物は様々な立体化学型を含んでいてもよい。化合物は、特定の化合物における構造的不斉の結果生じる、ジアステレオマーならびに光学異性体、例えは、ラセミ混合物を含む鏡像異性体の混合物、ならびに個々の鏡像異性体およびジアステレオマーも含む。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的合成は、当業者には周知の様々な方法の適用により達成される。特に記載がないかぎり、開示する化合物が立体化学を明示せずに構造によって命名または描写され、かつ1つまたは複数のキラル中心を有する場合、化合物のすべての可能な異性体を表すことが理解される。
。

【0037】

「投与」または「投与すること」なる用語は、本明細書で提供される化合物または薬学的組成物の用量を、哺乳動物、鳥、魚、または両生類を含む脊椎動物または無脊椎動物に与える方法を意味し、ここで方法は、例えは、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮

10

20

30

40

50

、腹腔内、筋肉内、肺内、経膣、経直腸、存在論(ontologically)、神経耳科学、眼内、結膜下(subconjunctivally)、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、髄腔内、囊胞内、胸膜腔内、傷洗浄、口腔内、腹部内、関節内、耳内、気管支内、包内、髄膜内、吸入、気管内もしくは気管支内点滴注入、肺腔中への直接点滴注入、脊髄内、滑液囊内、胸腔内、胸腔洗浄(thoracostomy irrigation)、硬膜外、鼓室内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染した骨の洗浄、またはプロテーゼとの任意の混合材の部分としての適用による。投与法は、様々な因子、例えば、薬学的組成物の成分、疾患の部位、関与する疾患、および疾患の重症度に応じて異なりうる。

【0038】

本明細書において用いられる「診断法」とは、健康または疾患状態の特定および特徴づけを補助する、化合物、方法、システム、または装置である。診断法は当技術分野において公知のとおり標準の検定において用いることができる。10

【0039】

「哺乳動物」なる用語は、その通常の生物学的意味で用いられる。したがって、これは具体的には、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ヒツジ、ブタ、ヤギ、および非ヒト靈長類を含むが、多くの他の種も含む。

【0040】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」なる用語は、生物学的またはそれ以外で望ましくないものではない任意かつすべての溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒、コーティング、等張および吸収遅延剤などを含む。そのような媒質および物質の薬学的活性物質のための使用は、当技術分野において周知である。任意の通常の媒質または物質が活性成分と不適合である範囲を除いて、治療的組成物におけるその使用が企図される。補助的活性成分も、組成物に組み込むことができる。加えて、当技術分野において一般に用いられるものなどの、様々な補助剤を含んでいてもよい。これら、および他のそのような化合物は文献、例えば、Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJに記載されている。薬学的組成物における様々な成分の含有についての考察は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companiesに記載されている。20

【0041】

「薬学的に許容される塩」なる用語は、本明細書において提供される化合物の生物学的有效性および特性を保持し、かつ生物学的またはその他で有害ではない塩を意味する。多くの場合、本明細書において提供される化合物は、アミノおよび/もしくはカルボキシリ基またはそれに類似の基の存在によって、酸性および/または塩基性塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と形成することができる。塩が誘導されうる元の無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。塩が誘導されうる元の有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基と形成することができる。塩が誘導されうる元の無機塩基には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが含まれる。いくつかの態様において、これら塩基は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩から誘導することができる。塩が誘導されうる元の有機塩基には、例えば、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンなどの、一級、二級、および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。多くのそのような塩は、WO 87/05297に記載のとおり、当技術分野において公知である。3040

【0042】

「溶媒和物」とは、溶媒と、本明細書に提供される化合物、その代謝産物、または塩と50

の相互作用によって形成される化合物を意味する。適切な溶媒和物は、水和物を含む薬学的に許容される溶媒和物である。

【0043】

本明細書において用いられる「患者」または「対象」は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト靈長類またはトリ、例えば、ニワトリ、ならびに任意の他の脊椎動物または無脊椎動物を意味する。

【0044】

本明細書において提供される化合物の「治療上有効な量」または「薬学的に有効な量」とは、所望の効果を達成するのに十分なものであり、疾患状態の性質および重症度、ならびに化合物の効力に応じて変動しうる。「治療上有効な量」はまた、Wnt関連疾患および/または状態を阻害するのに有効である1つまたは複数の他の薬剤と組み合わせて1つまたは複数の式(I)および/または(Ia)の化合物を含むように意図される。いくつかの態様において、化合物の組み合わせは、相乗的な組み合わせである。例えば、Chou and Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55によって説明されるような相乗効果は、組み合わせて投与される場合の化合物の効果が、単一の薬剤として単独で投与される場合の化合物の相加効果よりも大きい場合に生じる。一般に、相乗効果は、化合物の準最適な濃度で最も明確に実証される。活動性の疾患の予防のために、治療のためとは異なる濃度を用いることが理解されるであろう。この量はさらに、患者の身長、体重、性別、年齢および既往歴に依存しうる。

【0045】

治療効果は、疾患の症状の1つまたは複数を、ある程度まで軽減し、疾患を治癒することも含みうる。「治癒すること」とは、活動性の疾患の症状が除去されることを意味する。しかし、治癒が得られた後も、疾患の特定の長期または持続性の影響が存在することもある（広汎性組織損傷など）。

【0046】

本明細書において用いられる「治療する」、「治療」、または「治療すること」とは、本明細書において提供される化合物または薬学的組成物を治療目的のために投与することを意味する。「治療的処置」なる用語は、すでに疾患を患っている患者に治療を施し、したがって既存の症状を改善する、さらなる症状を防止する、症状の根元的な代謝的原因を改善もしくは防止する、障害のさらなる発生を延期もしくは防止する、および/または発生するであろう、もしくは発生すると予想される症状の重症度を低減するなどの、治療上有益な効果をもたらすことを意味する。

【0047】

化合物

本明細書に記載の化合物および組成物を、抗増殖剤、例えば、抗癌および抗血管形成剤として、ならびに/あるいは、例えば、異常なWntシグナル伝達に関連する疾患または障害を治療するための、Wntシグナル伝達経路の阻害剤として用いることができる。加えて、これら化合物を1つまたは複数のキナーゼ、キナーゼ受容体、またはキナーゼ複合体の阻害剤として用いることもできる。そのような化合物および組成物は、細胞の増殖、分化、および/またはアポトーシスを制御するためにも有用である。

【0048】

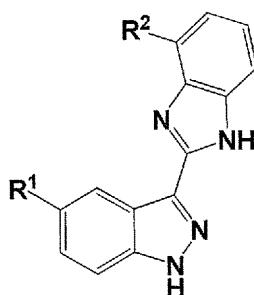
本開示のいくつかの態様は、式Iの化合物、その塩、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを含む：

10

20

30

40



【0049】

式Iのいくつかの態様において、R¹は-ヘテロアリールR³R⁴である。

【0050】

式Iのいくつかの態様において、R²はH、ハロゲン化物、C₁₋₃アルキル、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶および-アリールR⁷からなる群より選択される。

【0051】

式Iのいくつかの態様において、R³はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、-NR⁹R¹⁰、-NHC(=O)R⁸、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR⁶および-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰からなる群より選択される。

【0052】

式Iのいくつかの態様において、R⁴はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より選択される。

【0053】

式Iのいくつかの態様において、R⁵はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

【0054】

式Iのいくつかの態様において、R⁶はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

【0055】

式Iのいくつかの態様において、R⁷はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

【0056】

式Iのいくつかの態様において、各R⁸はC₁₋₉アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群より独立に選択される。

【0057】

式Iのいくつかの態様において、各R⁹はH、C₁₋₆アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群より独立に選択される。

【0058】

式Iのいくつかの態様において、各R¹⁰はHおよびC₁₋₆アルキルからなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 9 】

式Iのいくつかの態様において、R⁹およびR¹⁰は連結して5または6員ヘテロシクリル環を形成する。

【 0 0 6 0 】

式Iのいくつかの態様において、R¹¹はカルボシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

【 0 0 6 1 】

式Iのいくつかの態様において、R¹²はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。10

【 0 0 6 2 】

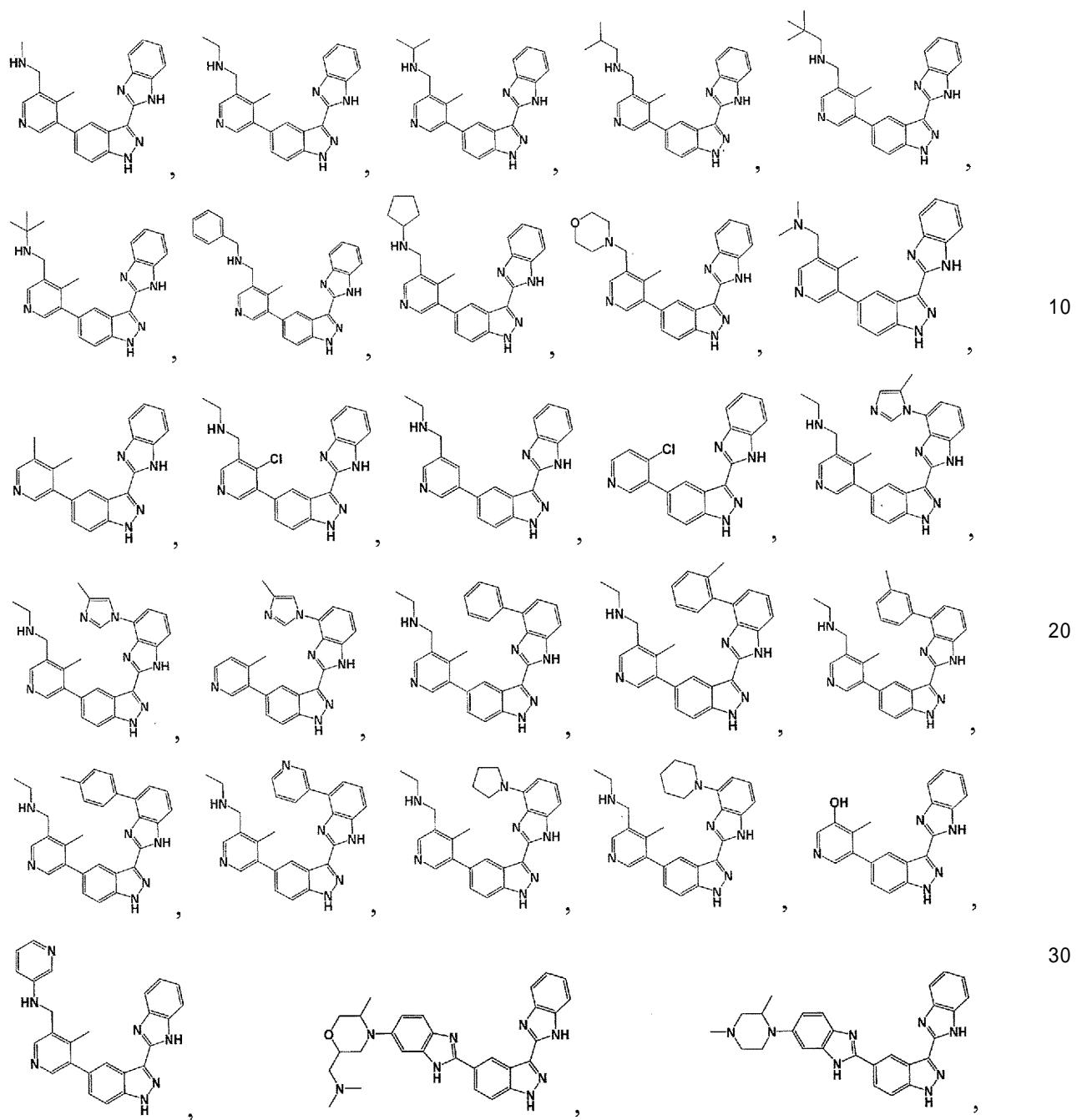
式Iのいくつかの態様において、R¹³はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

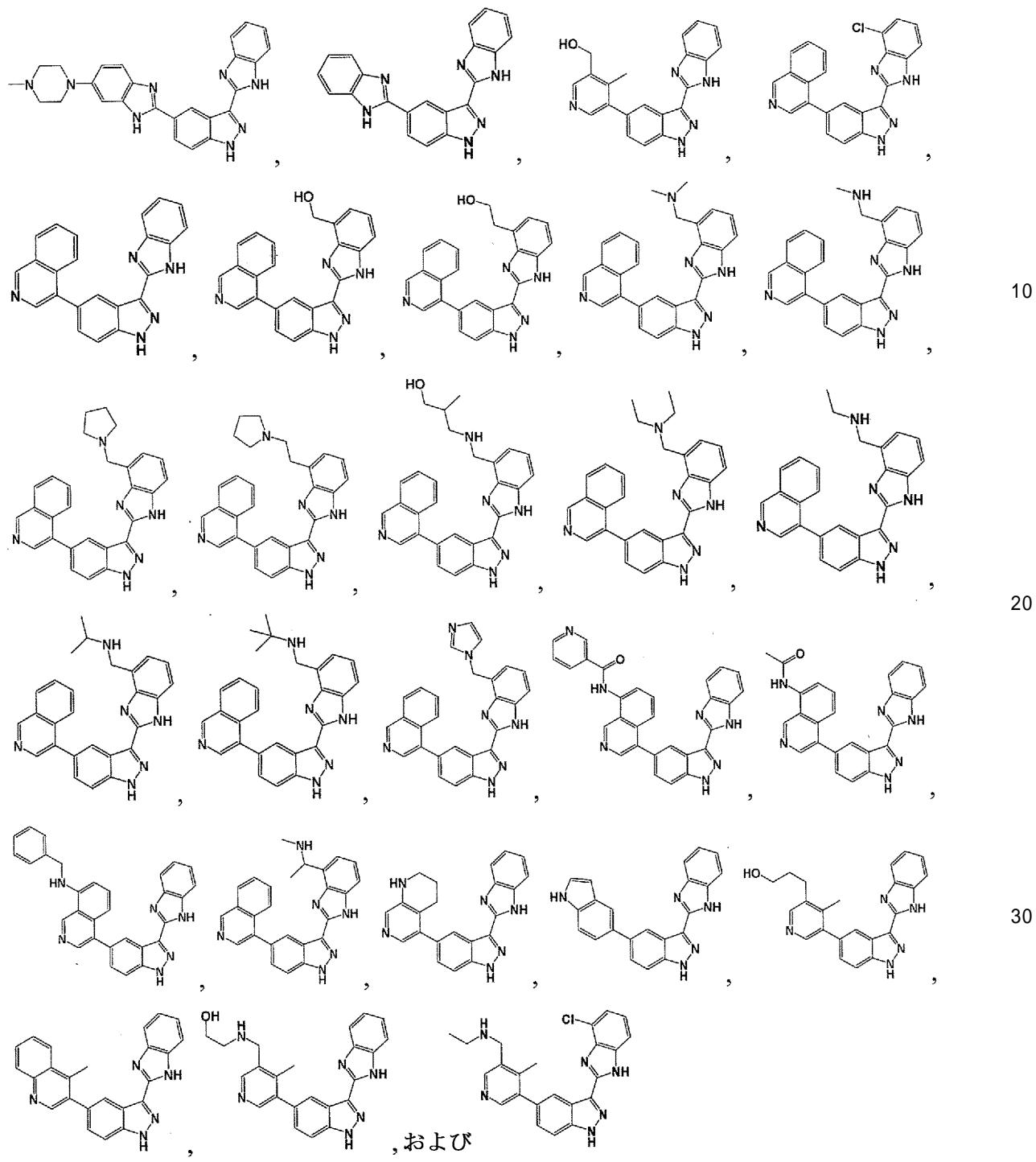
【 0 0 6 3 】

式Iのいくつかの態様において、R¹⁴はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。20

【 0 0 6 4 】

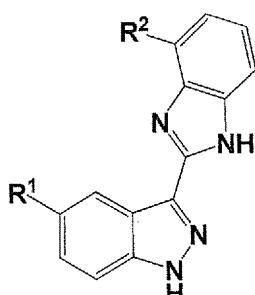
式Iのいくつかの態様において、式Iの化合物は下記からなる群より選択される化合物ではないとの条件がある：





【 0 0 6 5 】

本開示のいくつかの態様は、式 (Ia) の化合物、その塩、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを含む：



10

【0066】

式Iaのいくつかの態様において、R¹は-ピリジンR³R⁴である。

【0067】

式Iaのいくつかの態様において、R²はH、ハロゲン化物、C₁₋₃アルキル、-CN、-OR⁸、-O²⁰H、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶および-アリールR⁷からなる群より選択される。

【0068】

式Iaのいくつかの態様において、R³はヘテロアリール環に結合している1つの置換基であり、H、C₁₋₃アルキル、-CF₃、-NR⁹R¹⁰、-NHC(=O)R⁸、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR⁶および-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰からなる群より選択される。

20

【0069】

式Iaのいくつかの態様において、R⁴はHである。

【0070】

式Iaのいくつかの態様において、R⁵はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

20

【0071】

式Iaのいくつかの態様において、R⁶はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

30

【0072】

式Iaのいくつかの態様において、R⁷はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C₁₋₃アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-OR⁸、-OH、-(C₁₋₃アルキル)OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-(C₁₋₃アルキル)NR⁹R¹⁰および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

【0073】

式Iaのいくつかの態様において、各R⁸はC₁₋₉アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群より独立に選択される。

40

【0074】

式Iaのいくつかの態様において、各R⁹はH、C₁₋₆アルキル、-ヘテロアリールR¹²、-ヘテロシクリルR¹³、-アリールR¹⁴、カルボシクリルR¹¹、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロアリールR¹²、-(C₁₋₃アルキル)ヘテロシクリルR¹³、-(C₁₋₃アルキル)アリールR¹⁴および-(C₁₋₃アルキル)カルボシクリルR¹¹からなる群より独立に選択される。

【0075】

式Iaのいくつかの態様において、各R¹⁰はHおよびC₁₋₆アルキルからなる群より選択される。

【0076】

50

式Iaのいくつかの態様において、R⁹およびR¹⁰は連結して5または6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0077】

式Iaのいくつかの態様において、R¹¹はカルボシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

【0078】

式Iaのいくつかの態様において、R¹²はヘテロアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。
10

【0079】

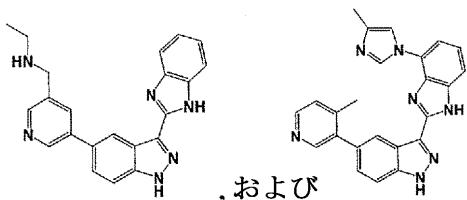
式Iaのいくつかの態様において、R¹³はヘテロシクリル環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。

【0080】

式Iaのいくつかの態様において、R¹⁴はアリール環に結合している1~3つの置換基であり、それぞれH、C_{1~3}アルキル、-CF₃、ハロゲン化物、-CN、-O(R¹⁰)、-(C_{1~3}アルキル)OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-(C_{1~3}アルキル)N(R¹⁰)₂および-OCF₃からなる群より独立に選択される。
20

【0081】

式Iaの他の態様において、式Iaの化合物は下記からなる群より選択される化合物ではないとの条件がある：



, および

30

。

【0082】

式Iのいくつかの態様において、R¹はピリジンR³R⁴である。

【0083】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴である。

【0084】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³およびR⁴はいずれもHである。

【0085】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³は-C_{1~2}アルキルであり、かつR⁴はHである。
40

【0086】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³はメチルである。

【0087】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³はエチルである。

【0088】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³は-CH₂NR⁹R¹⁰である。

【0089】

式Iのいくつかの態様において、R⁴はHである。

【0090】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁹は-C_{1~2}アルキルであり；R¹⁰は-(C₁ 50

$-_2$ アルキル)であり；かつ R^4 はHである。

【0091】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^4 および R^9 はいずれもHであり；かつ R^{10} は $-C_{1-2}$ アルキル、 $-CH_2$ フェニルおよび $-CH_2$ カルボシクリルからなる群より選択される。

【0092】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 は $-CH_2$ シクロプロピルである。

【0093】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 は $-CH_2$ シクロブチルである。

【0094】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 は $-CH_2$ シクロペンチルである。

10

【0095】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 は $-CH_2$ シクロヘキシルである。

【0096】

式Iおよび/または(Ia)のいくつかの態様において、 R^9 および R^{10} は連結して5または6員ヘテロシクリル環を形成し、かつ R^4 はHである。

【0097】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 および R^{10} は連結してモルホリン環を形成する。

【0098】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 および R^{10} は連結してピペリジン環を形成する。

20

【0099】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 および R^{10} は連結してピロリジン環を形成する。

【0100】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^9 および R^{10} は連結してピペラジン環を形成する。

【0101】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^3 は $-NHC(=O)R^8$ である。

30

【0102】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^4 はHであり；かつ R^8 は $-C_{1-5}$ アルキル、 $-CH_2$ フェニル、フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択される。

【0103】

式Iおよび/またはIaの態様のもう1つの局面において、 R^8 は $-C_{1-5}$ アルキルである。例えば、 $-C_{1-5}$ アルキルはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチルおよびネオペンチルからなる群より選択されうる。一定の態様において、 R^8 はメチルである。もう1つの態様において、 R^8 はエチルである。もう1つの態様において、 R^8 はn-プロピルである。もう1つの態様において、 R^8 はイソブチルである。もう1つの態様において、 R^8 はsec-ブチルである。もう1つの態様において、 R^8 はtert-ブチルである。もう1つの態様において、 R^8 はn-ペンチルである。もう1つの態様において、 R^8 はイソペンチルである。もう1つの態様において、 R^8 はネオペンチルである。

40

【0104】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^8 は $-CH_2$ フェニルである。

【0105】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^8 はフェニルである。

【0106】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、 R^8 はカルボシクリルである。例えば、

50

カルボシクリルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリからなる群より選択されうる。一定の態様において、R⁸はシクロプロピルである。もう1つの態様において、R⁸はシクロブチルである。もう1つの態様において、R⁸はシクロペンチルである。もう1つの態様において、R⁸はシクロヘキシリである。

【0107】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³は-NR⁹R¹⁰である。

【0108】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³は-NH₂であり、かつR⁴はHである。

【0109】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁹は-C₁₋₂アルキルであり；R¹⁰は-C₁₋₂アルキルであり；かつR⁴はHである。 10

【0110】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁹はメチルであり、かつR¹⁰はメチルである。

【0111】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁹はメチルであり、かつR¹⁰はエチルである。

【0112】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁹はエチルであり、かつR¹⁰はエチルである。 20

【0113】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁴およびR⁹はいずれもHであり；かつR¹⁰は-C₁₋₄アルキルである。

【0114】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R¹⁰は-C₁₋₄アルキルである。例えば、-C₁₋₄アルキルはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルからなる群より選択されうる。一定の態様において、R¹⁰はメチルである。もう1つの態様において、R¹⁰はエチルである。もう1つの態様において、R¹⁰はn-プロピルである。もう1つの態様において、R¹⁰はイソプロピルである。もう1つの態様において、R¹⁰はn-ブチルである。もう1つの態様において、R¹⁰はイソブチルである。もう1つの態様において、R¹⁰はsec-ブチルである。もう1つの態様において、R¹⁰はtert-ブチルである。 30

【0115】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²はHである。

【0116】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-ヘテロアリールR⁵である。

【0117】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁵はHである。

【0118】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-ピリジンである。 40

【0119】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-ピリジン-2-イルである。

【0120】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-ピリジン-3-イルである。

【0121】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-ピリジン-4-イルである。

【0122】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²はチオフェンである。

【0123】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²はフランである。 50

【0124】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-イミダゾリルR⁵であり；かつR⁵はHまたは-C₁₋₂アルキルからなる群より選択される1つの置換基である。

【0125】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁵はメチルである。

【0126】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁵はエチルである。

【0127】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²はヘテロシクリルである。例えば、ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、1-メチルピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルからなる群より選択されうる。一定の態様において、R²はピペリジニルである。もう1つの態様において、R²はピペラジニルである。もう1つの態様において、R²は1-メチルピペラジニルである。10

【0128】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-ピペラジンR⁶であり；かつR⁶はHまたは-C₁₋₂アルキルからなる群より選択される1つの置換基である。

【0129】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁶はメチルである。

【0130】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁶はエチルである。20

【0131】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は-フェニルR⁷である。

【0132】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁷は1個のフッ素原子である。

【0133】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R⁷は2個のフッ素原子である。

【0134】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²は-フェニルR⁷であり；R³はH、-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴はHであり；R⁷は1~2個のフッ素原子であり；R⁸は-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニル、フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択され；R⁹は-C₁₋₃アルキル、-CH₂フェニルおよび-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；R¹⁰はHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピペリジンもしくはピロリジン環を形成してもよい。30

【0135】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²はピリジンであり；R³は-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴はHであり；R⁸は-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニル、フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択され；R⁹はH、-C₁₋₃アルキル、-CH₂フェニルおよび-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され；R¹⁰はHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピロリジン環を形成してもよい。40

【0136】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²は1-メチルピペラジニル-もしくはピペリジニル-であり；R³はH、-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴はHであり；R⁸は-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニル、フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択され；R⁹はHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；R¹⁰は-C₁₋₃アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピペリジンもしくはピロリジン環を形成してもよい。

【0137】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²50

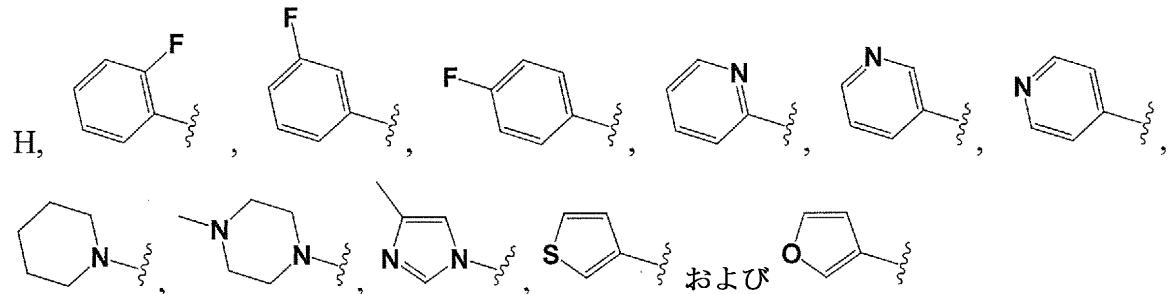
はフラン、チオフェンおよび-イミダゾリルR⁵からなる群より選択され；R³は-CH₂NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴はHであり；R⁵はHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；R⁸は-C₁₋₅アルキル、-CH₂フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択され；R⁹はH、-C₁₋₃アルキルおよび-CH₂フェニルからなる群より選択され；R¹⁰はHもしくは-C₁₋₂アルキルであり；またはR⁹およびR¹⁰は連結してピペリジンもしくはピロリジン環を形成していてもよい。

【0138】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R¹はピリジン-3-イルR³R⁴であり；R²はHであり；R³は-C₁₋₂アルキル、-CH₂NR⁹R¹⁰および-NHC(=O)R⁸からなる群より選択され；R⁴はHであり；R⁸は-C₁₋₅アルキル、フェニルおよび-カルボシクリルからなる群より選択され；R⁹は-CH₂フェニルであり；かつR¹⁰はHである。 10

【0139】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R²は下記からなる群より選択される：

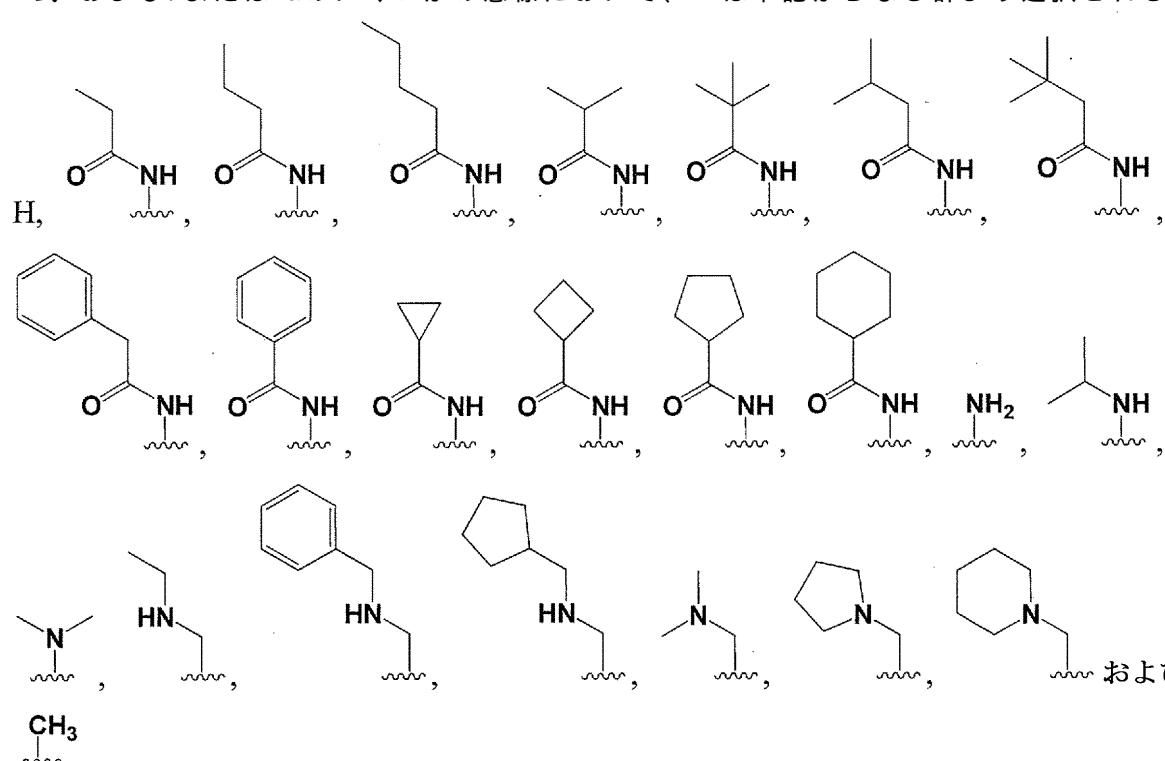


10

20

【0140】

式Iおよび/またはIaのいくつかの態様において、R³は下記からなる群より選択される：



30

40

【0141】

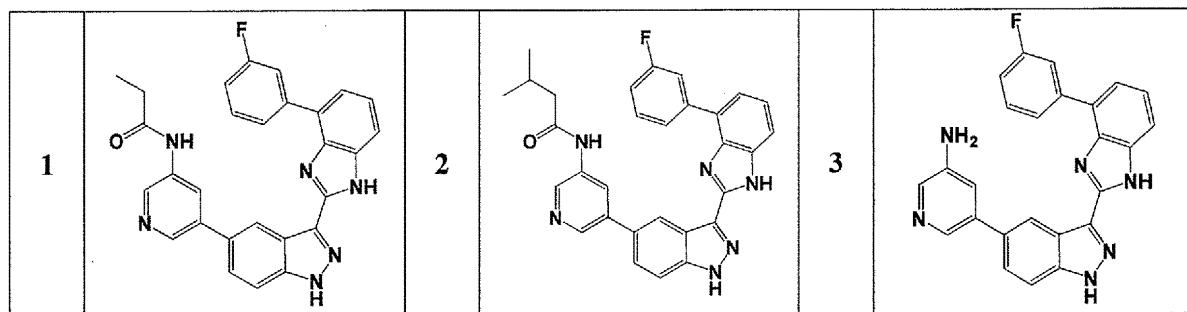
式Iおよび/またはIaの例示的化合物を表1に示す。

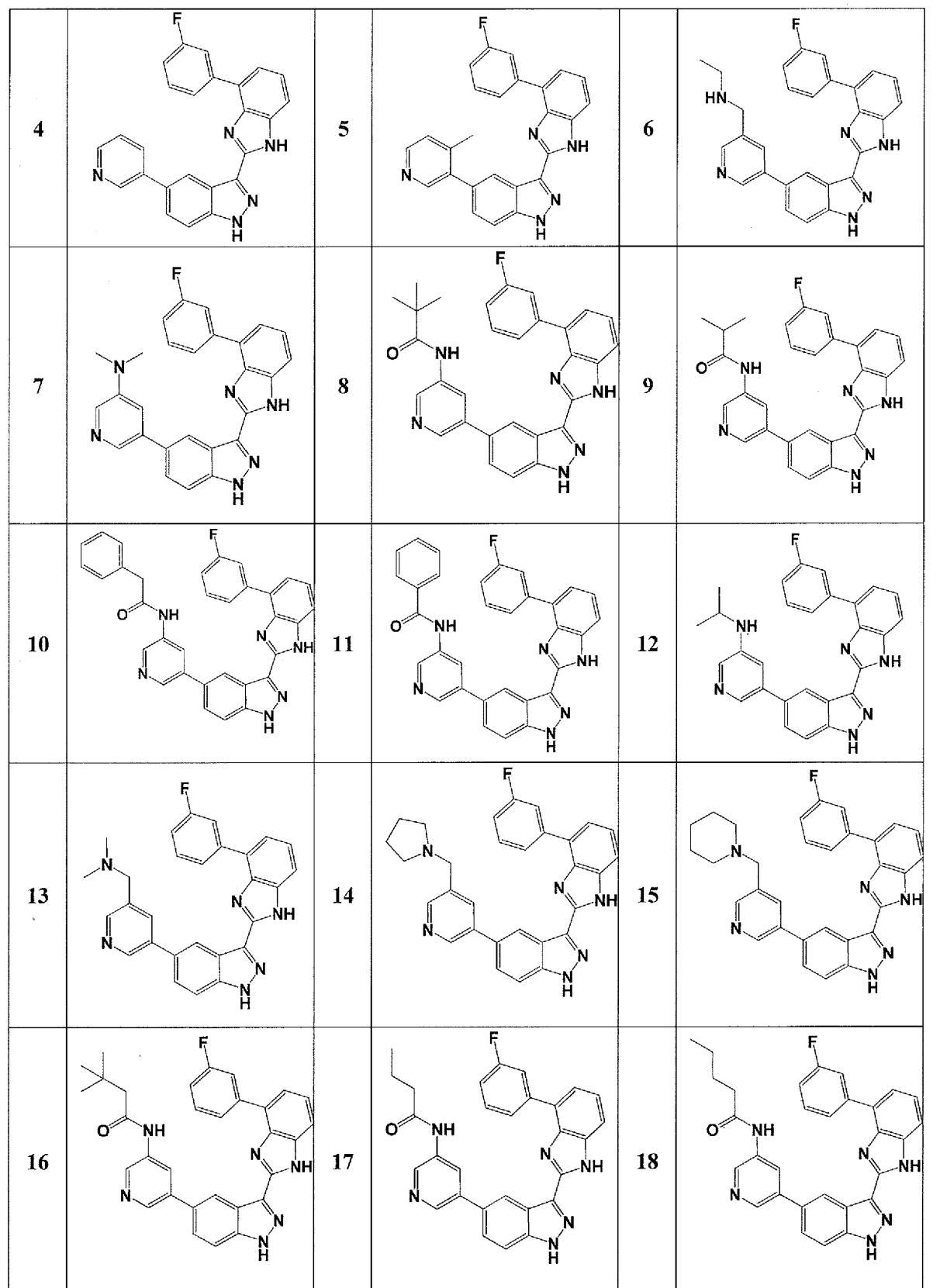
【0142】

例示的な式Iおよび/またはIaの化合物を表1に示す。

(表1)

50



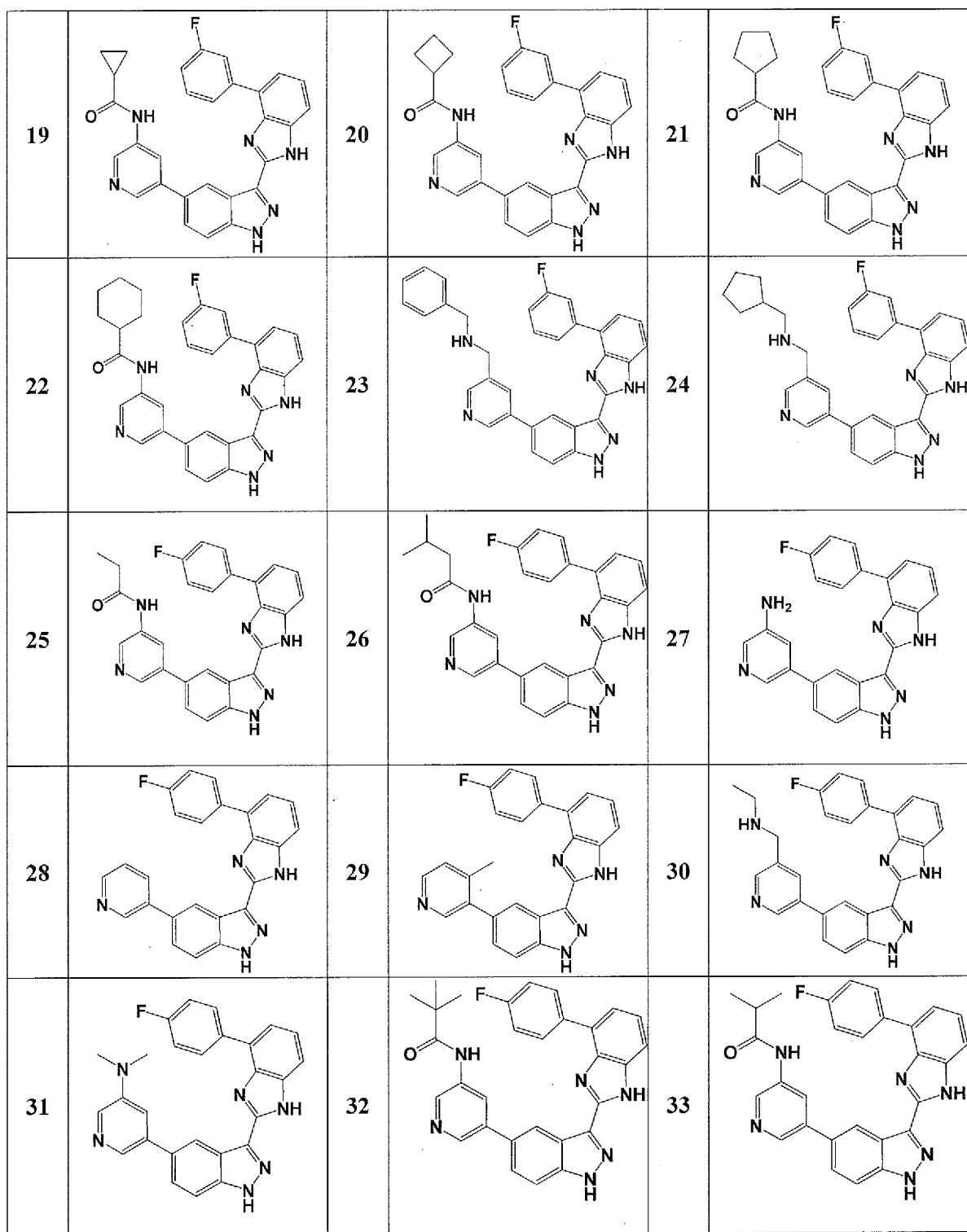


10

20

30

40

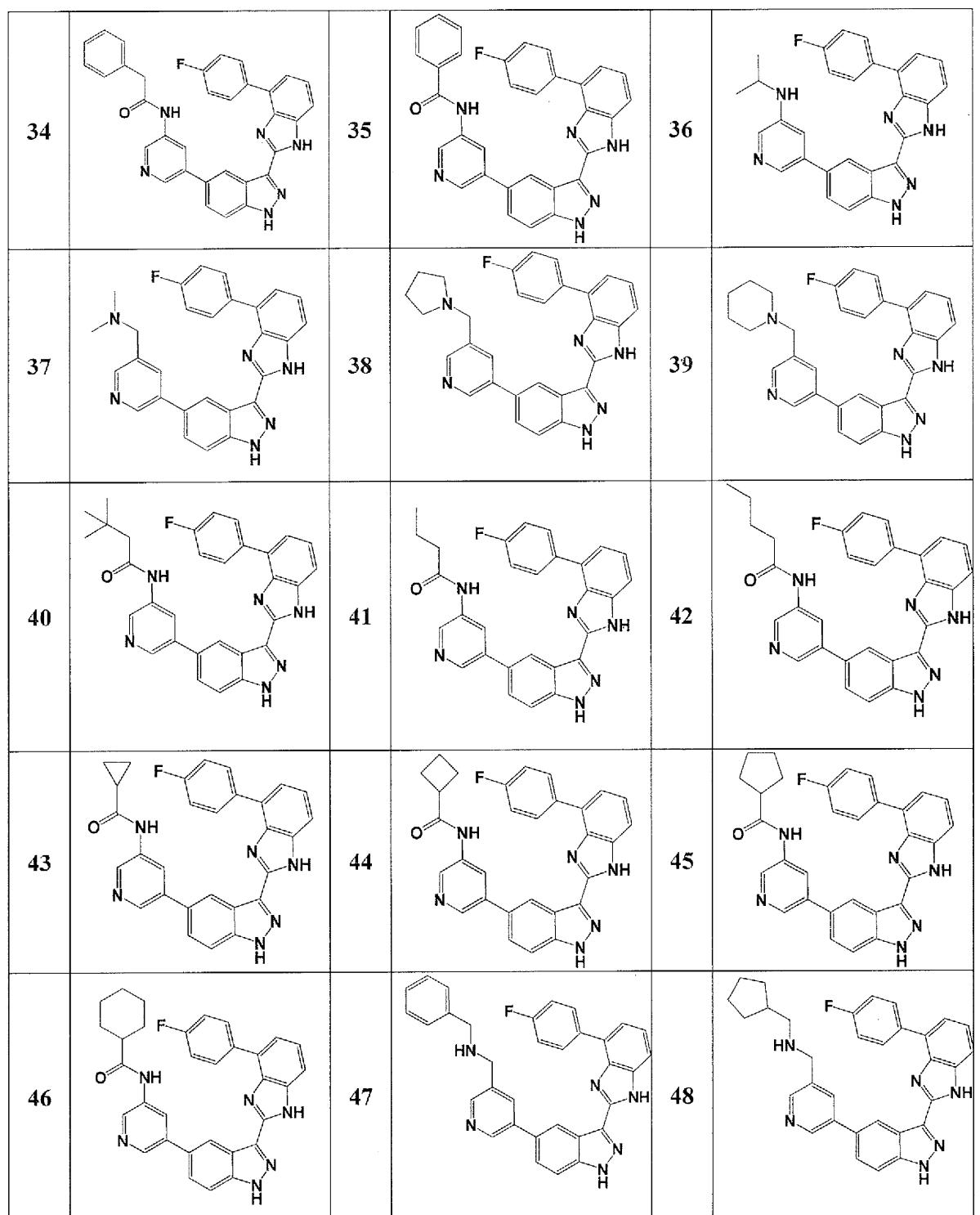


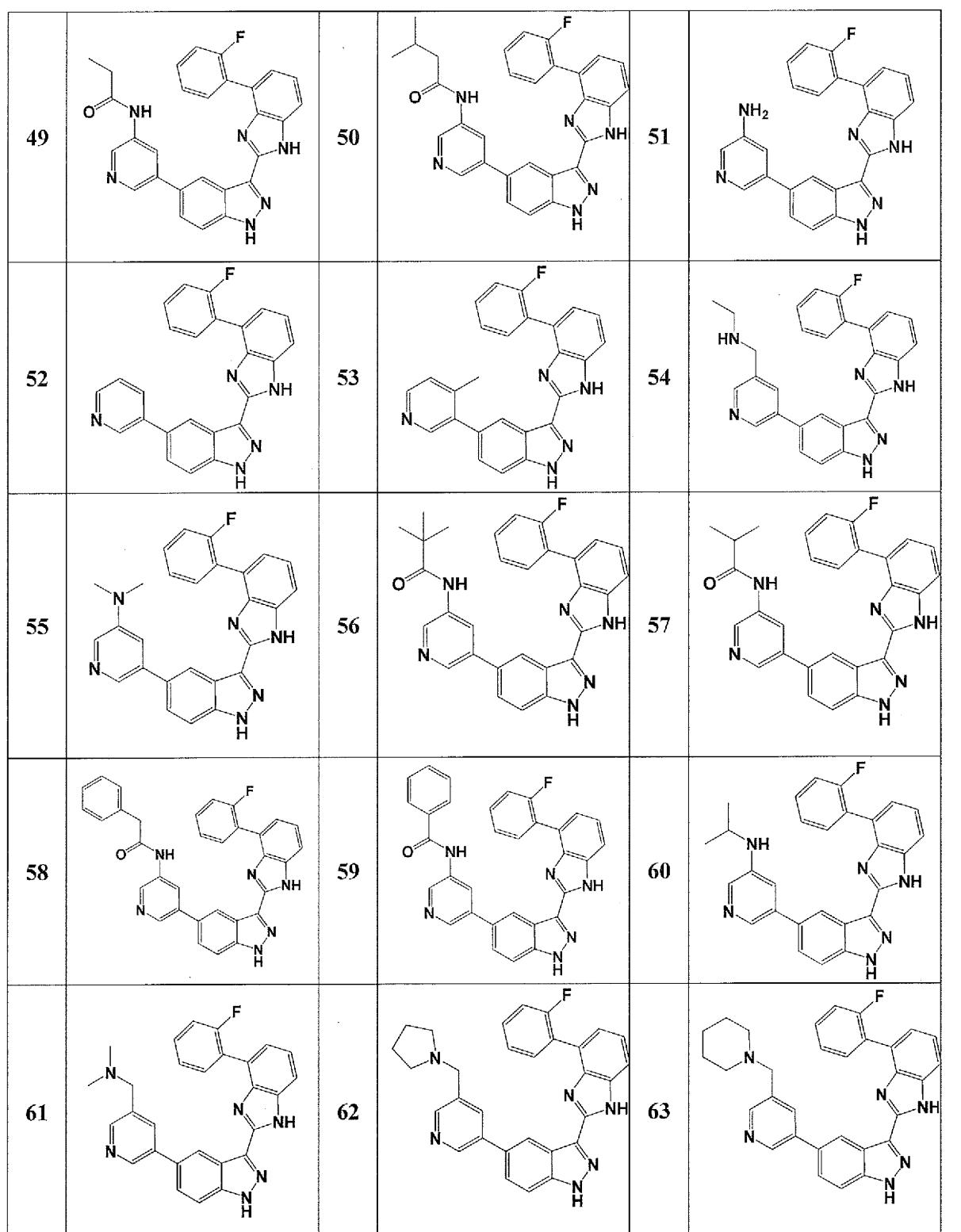
10

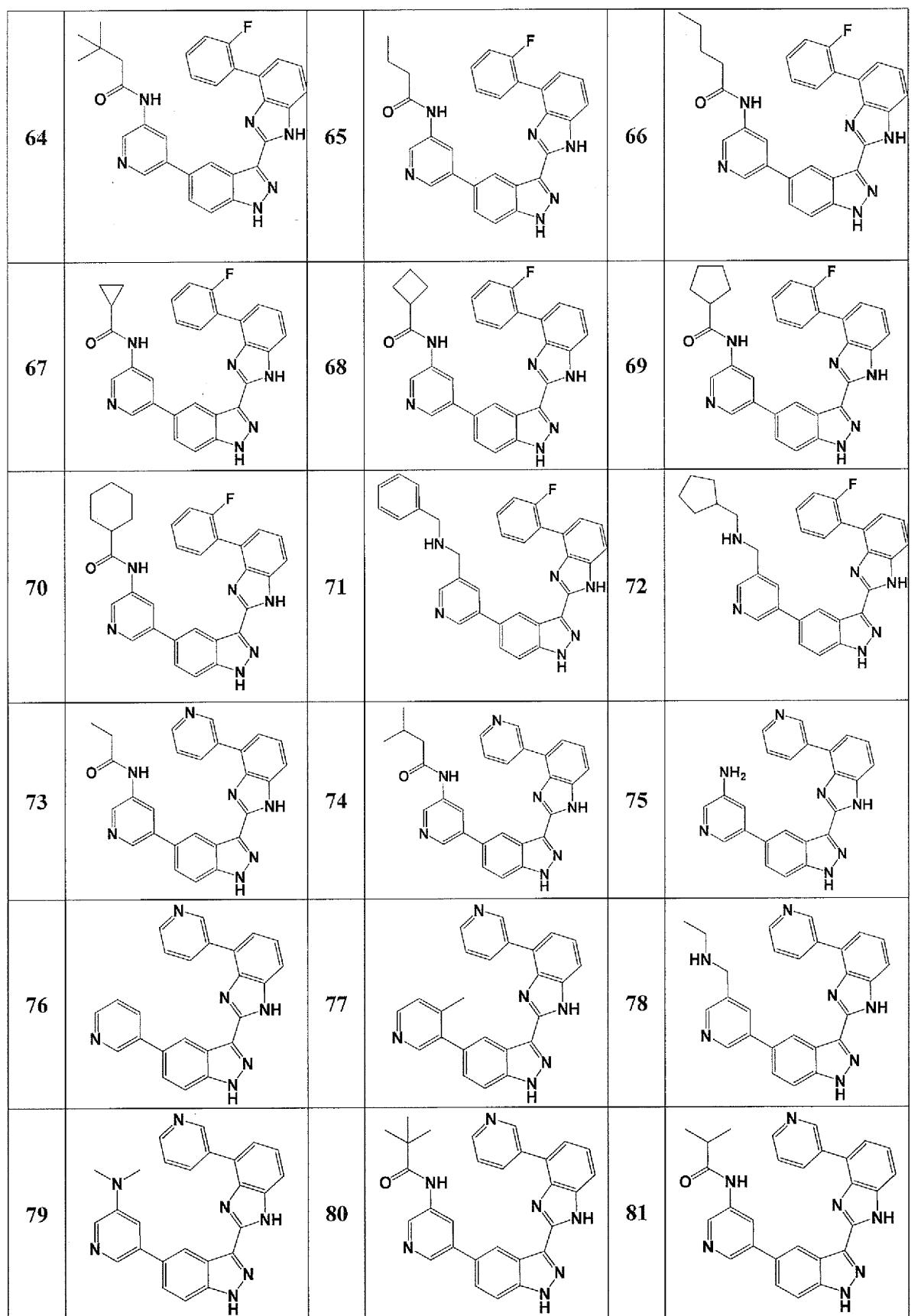
20

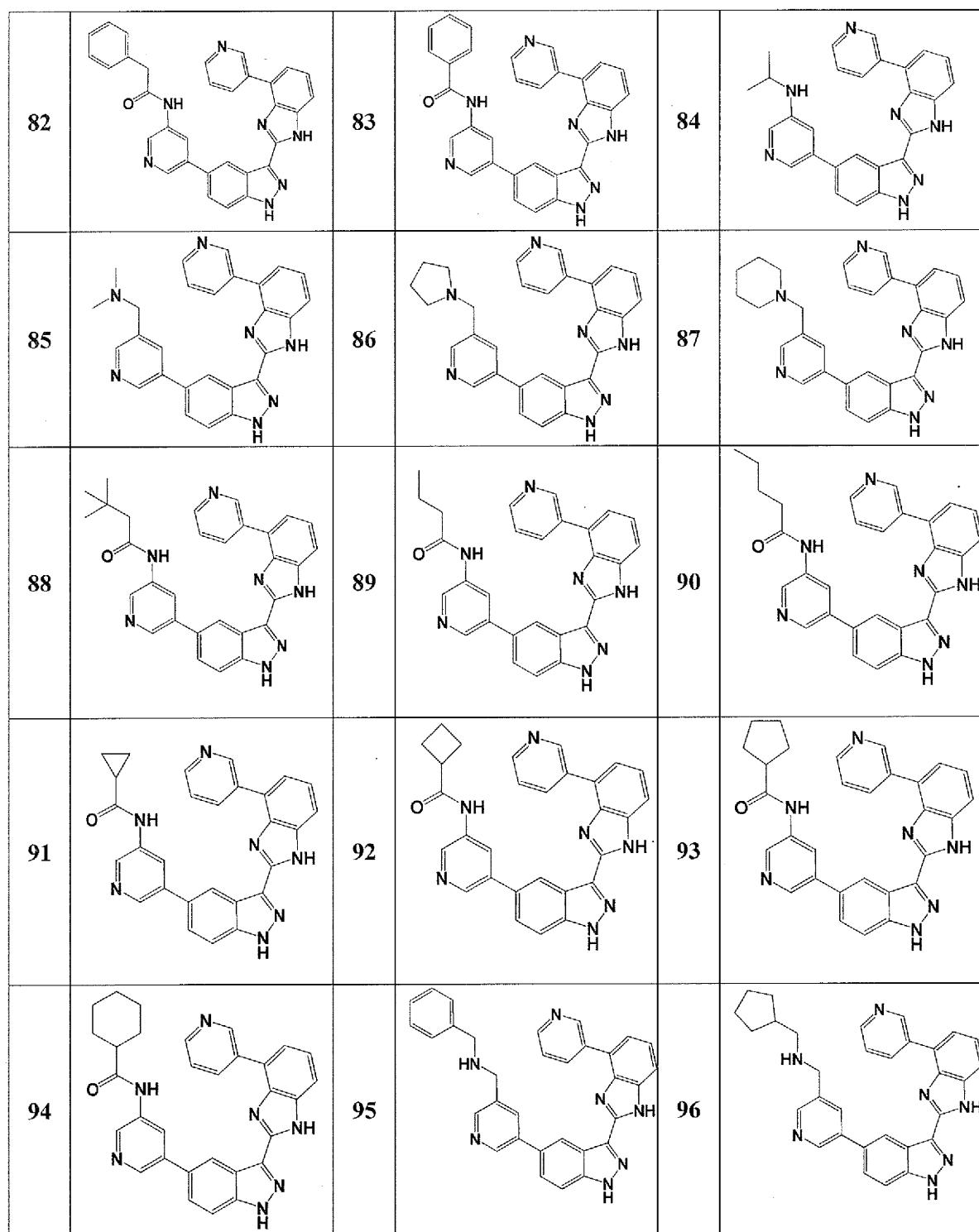
30

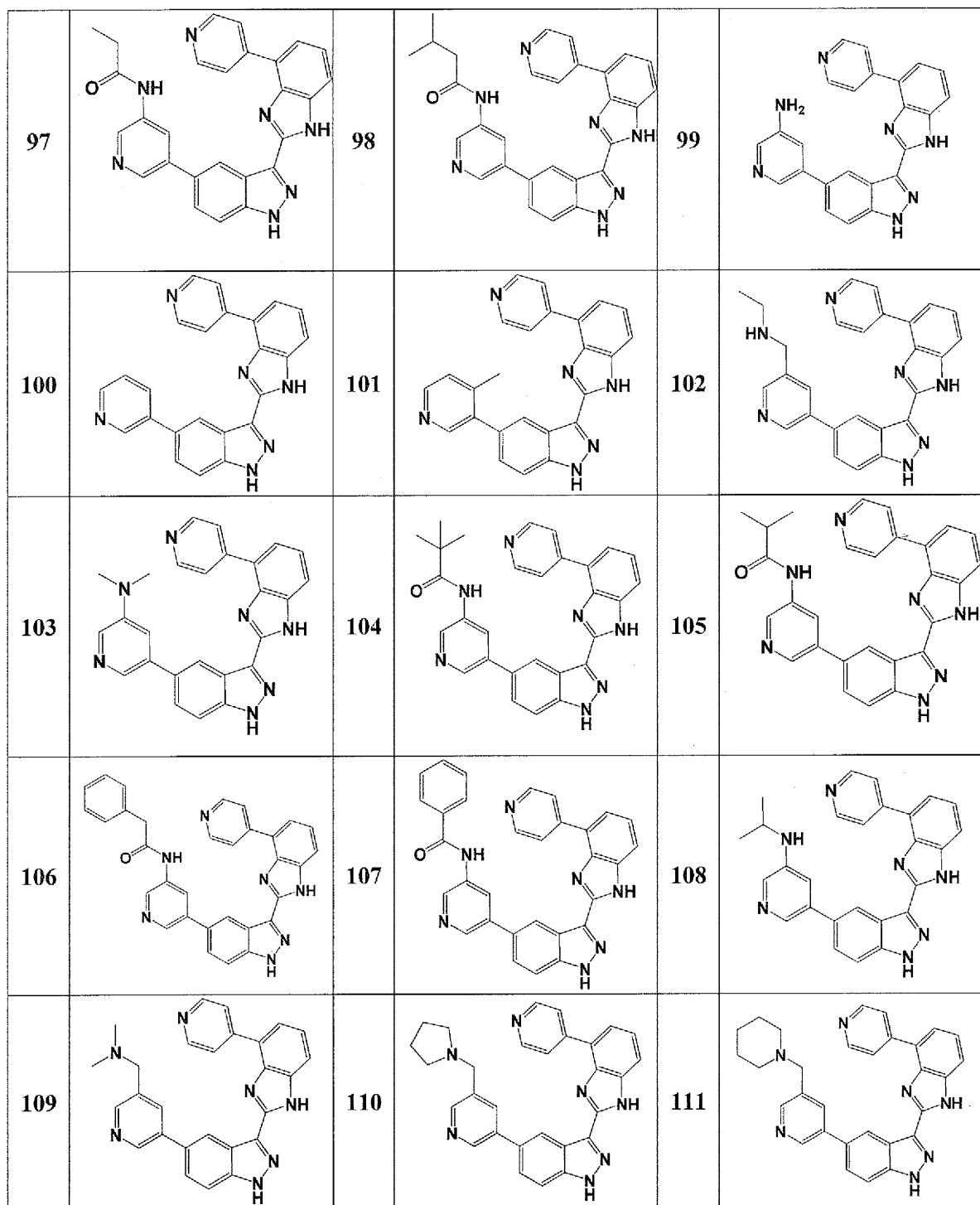
40







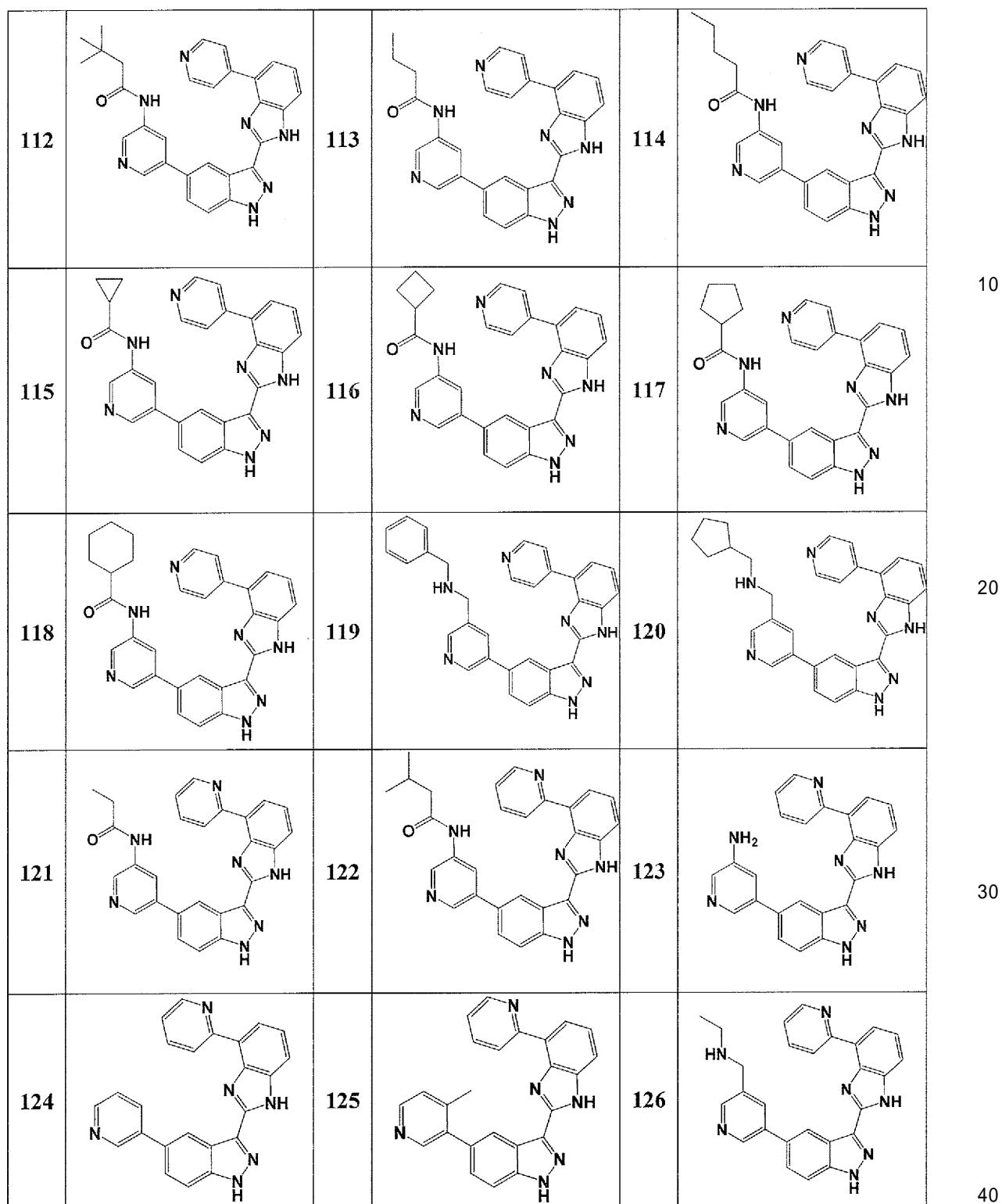


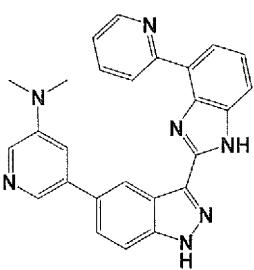
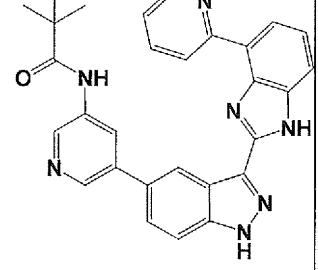
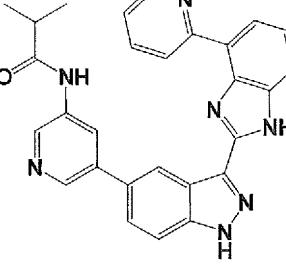
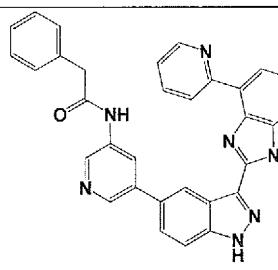
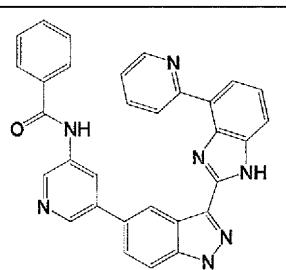
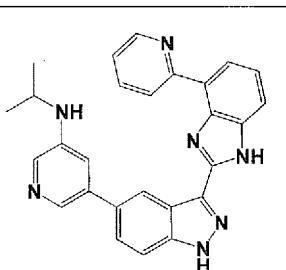
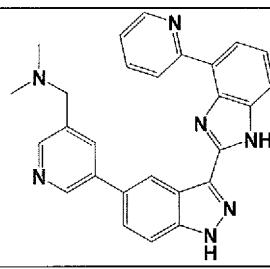
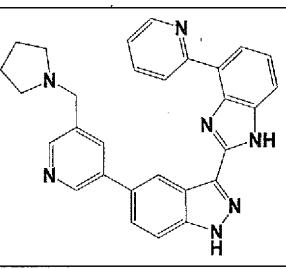
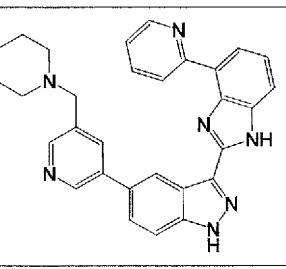
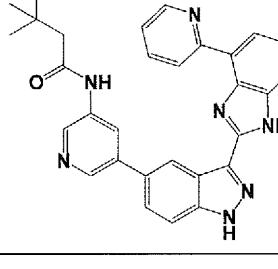
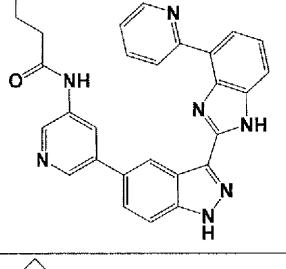
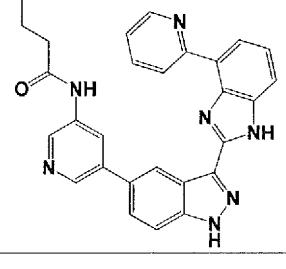
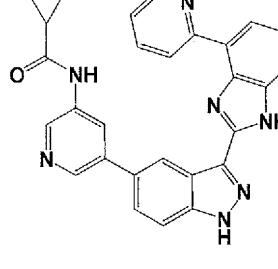
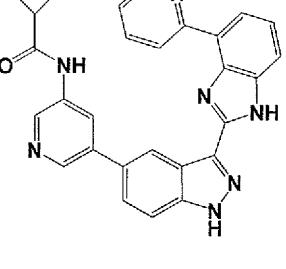
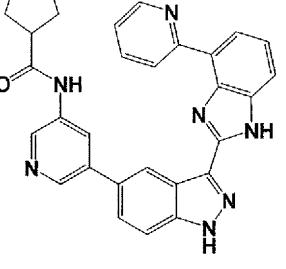


10

20

30

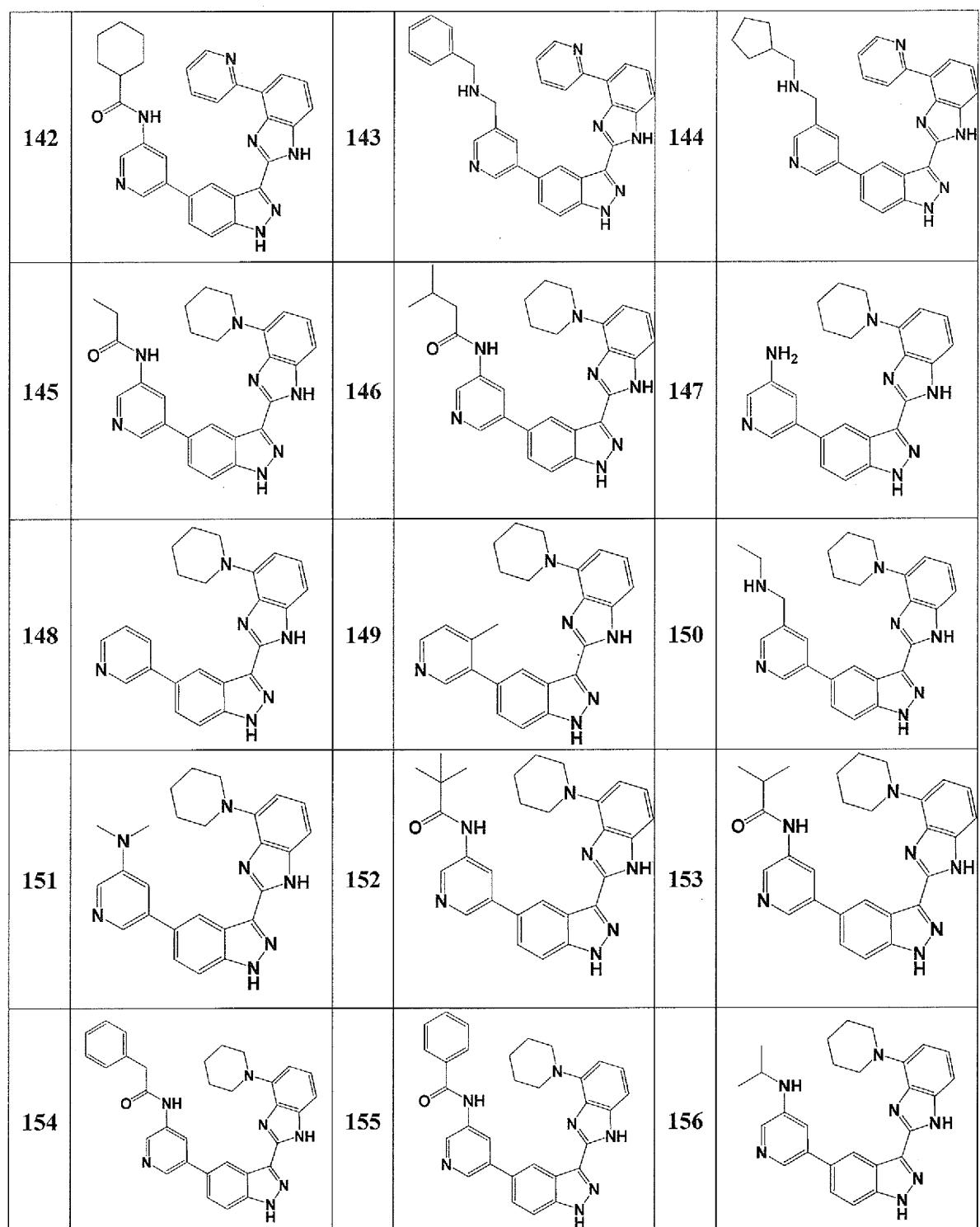


127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	

10

20

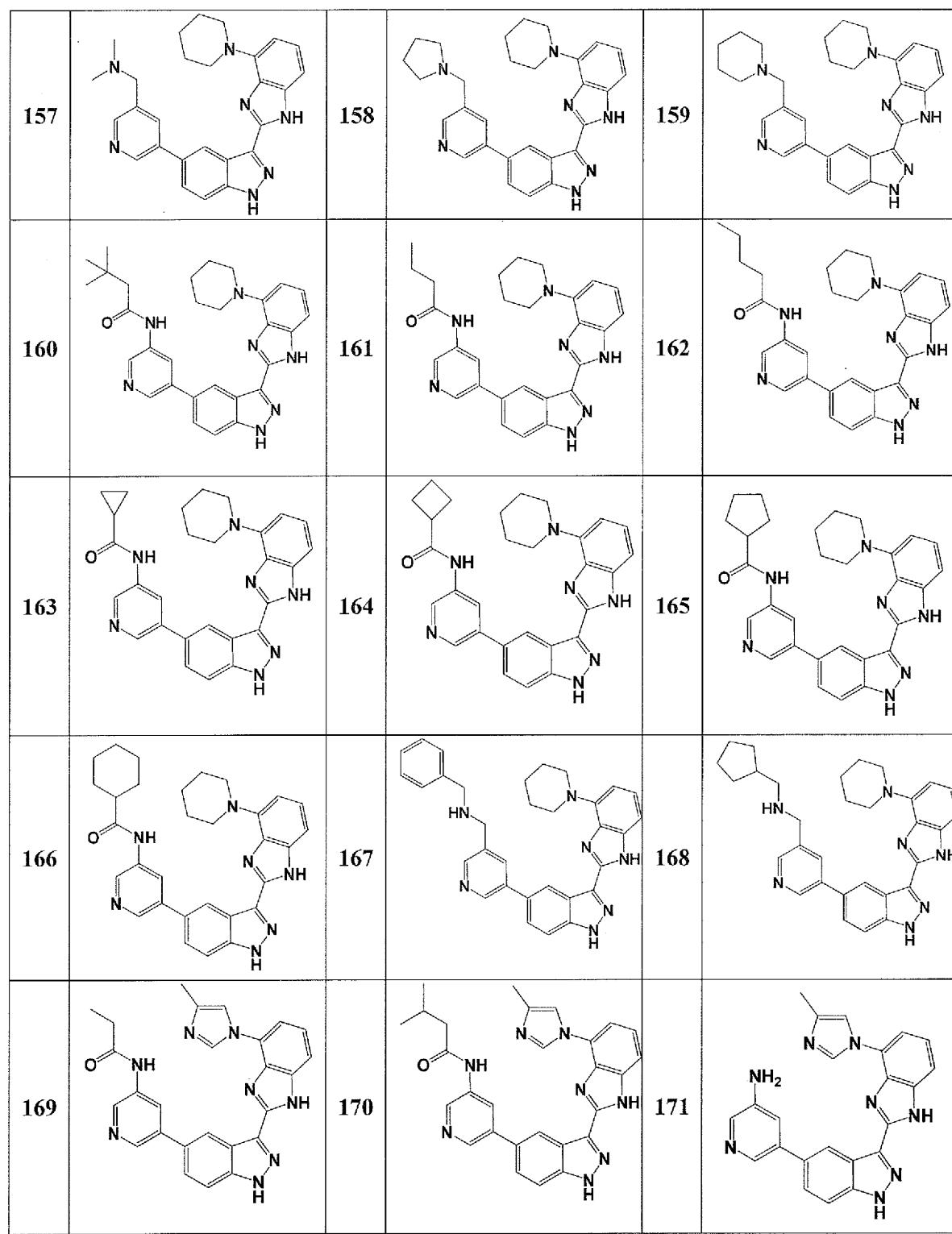
30



10

20

30

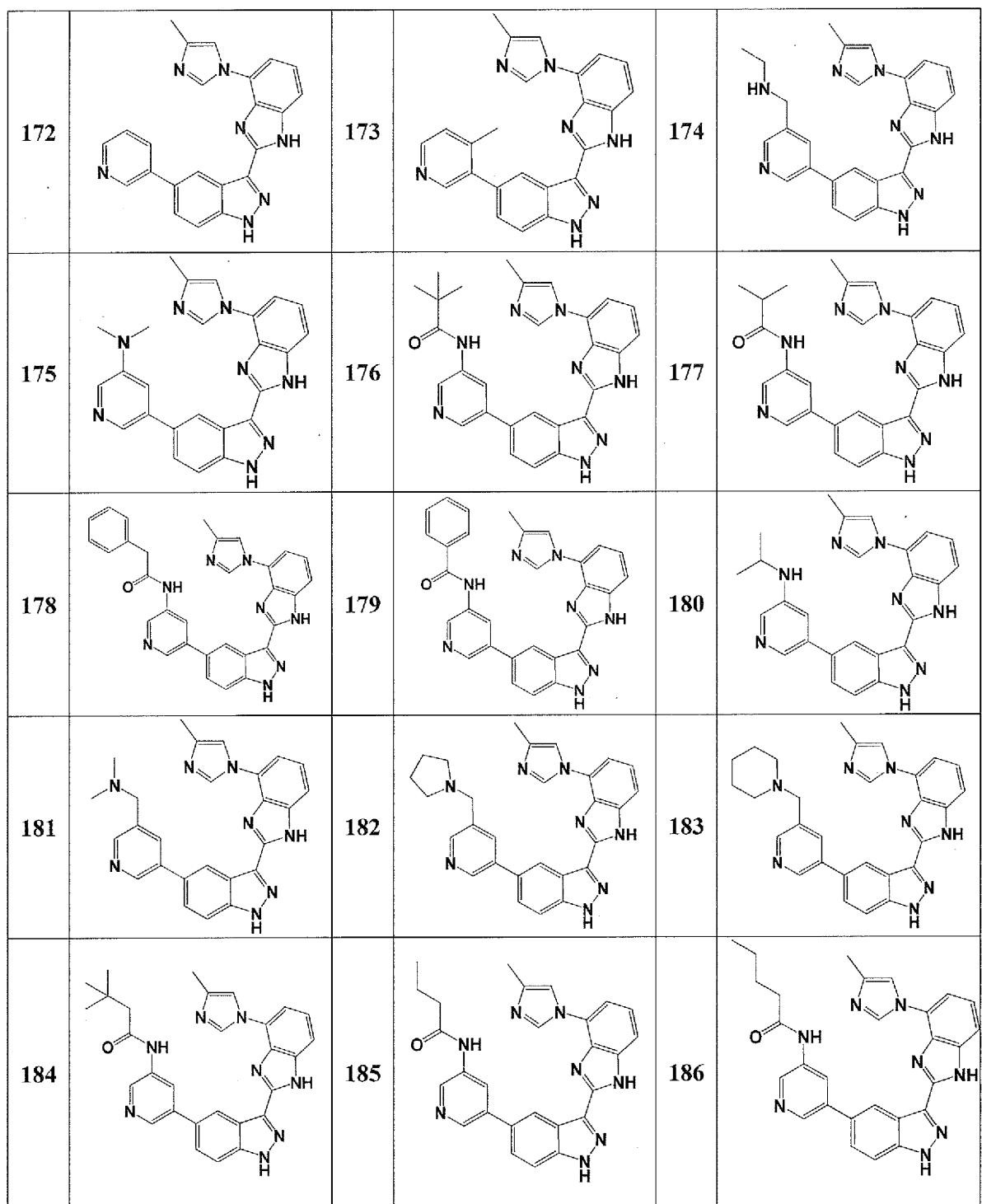


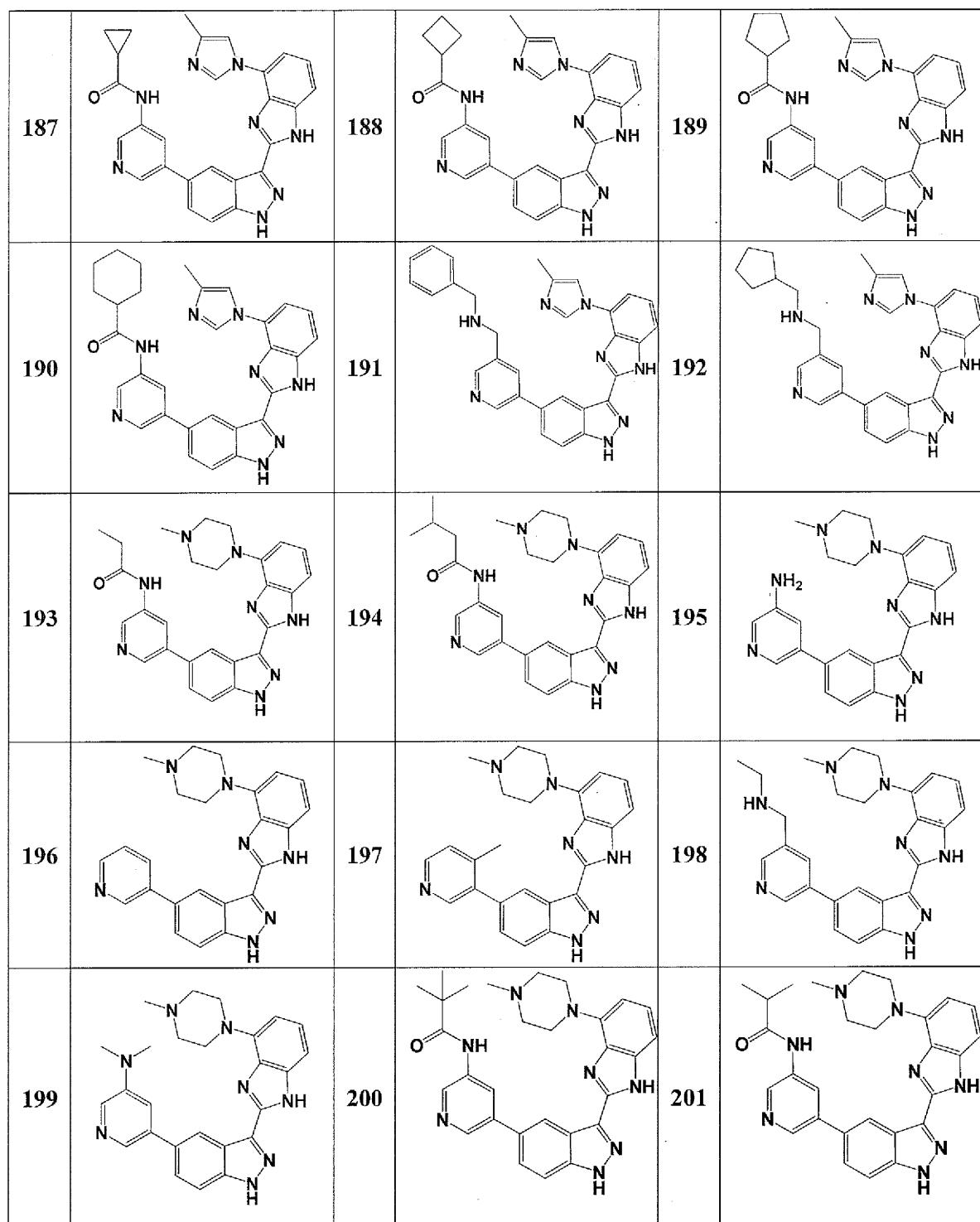
10

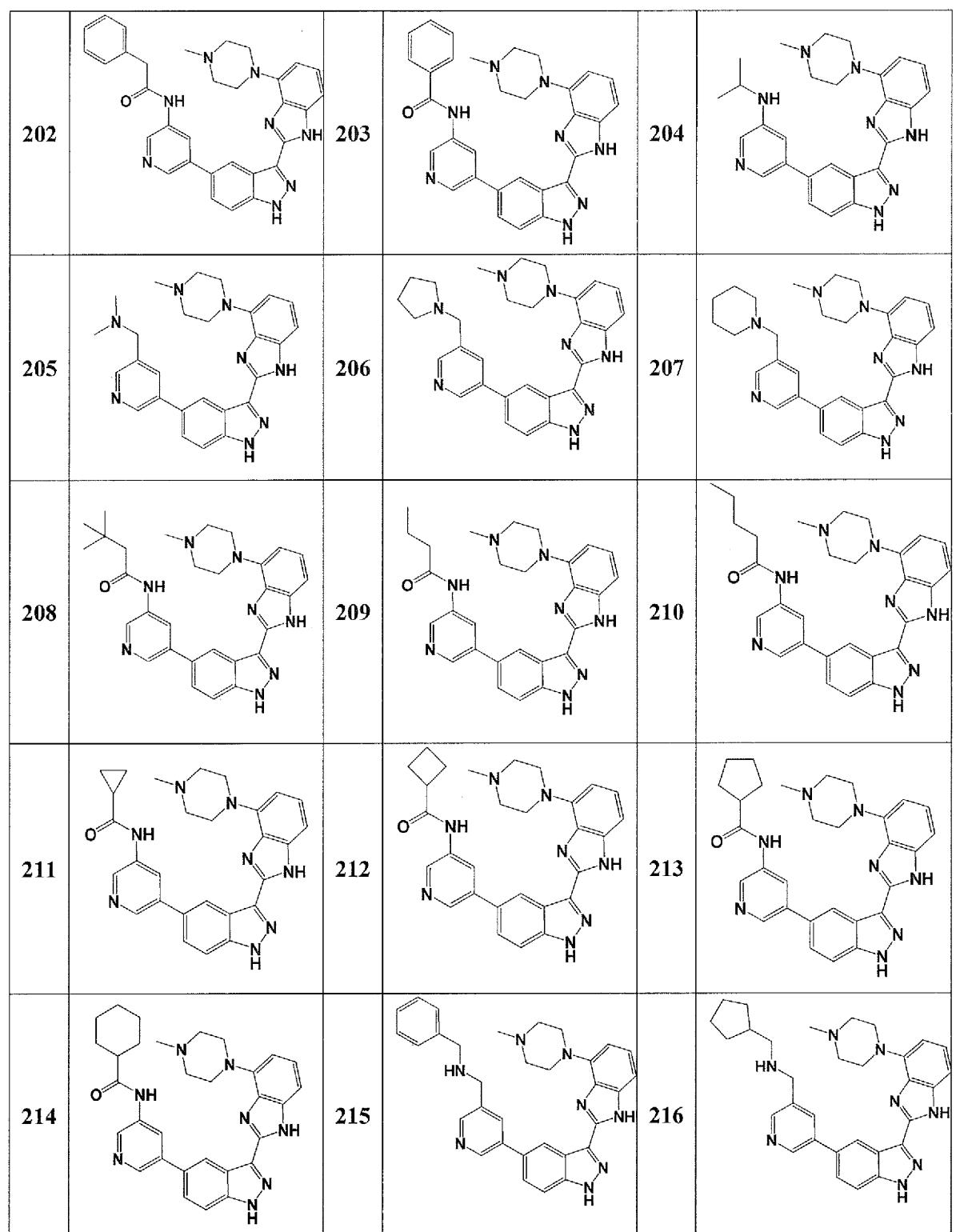
20

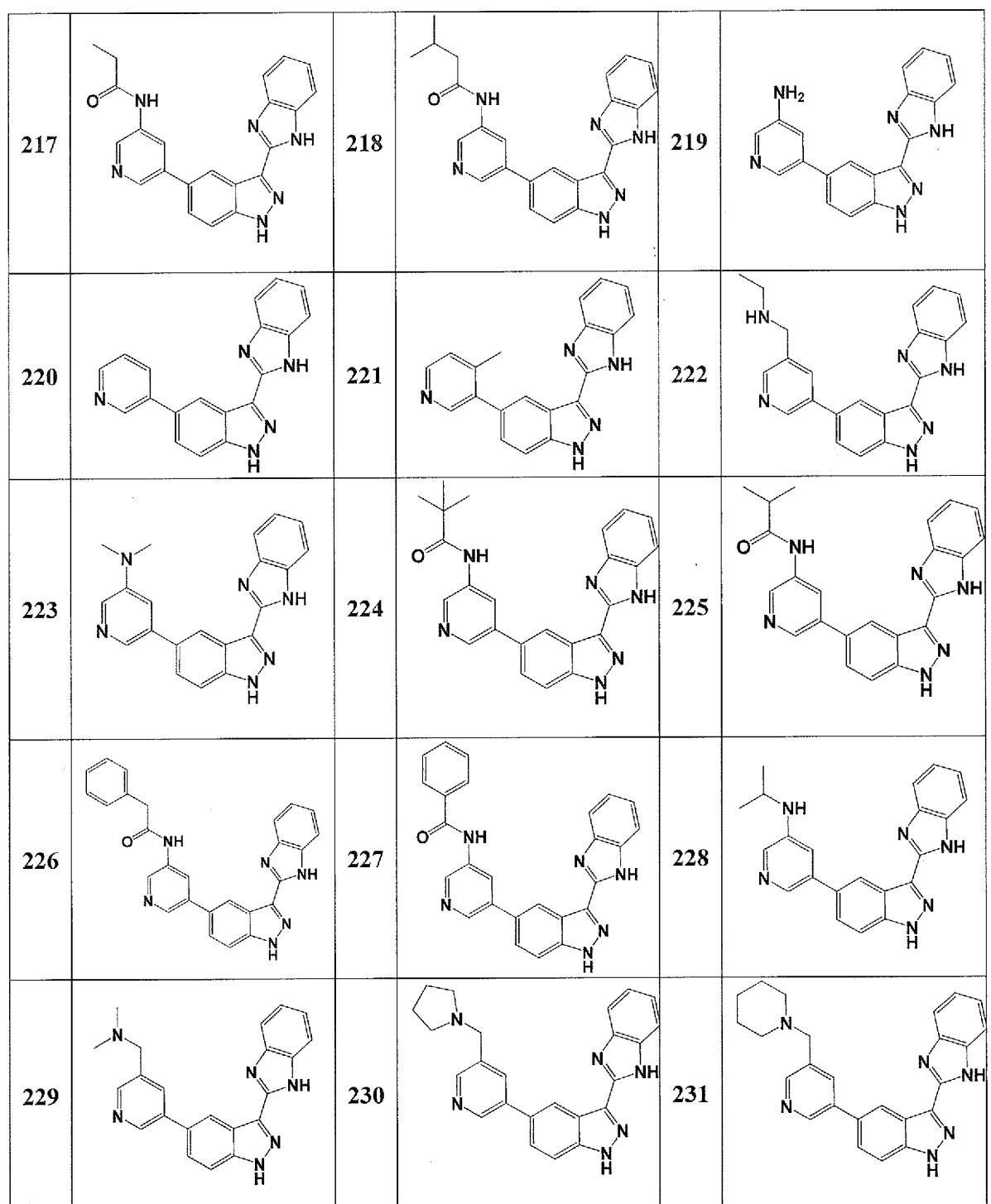
30

40





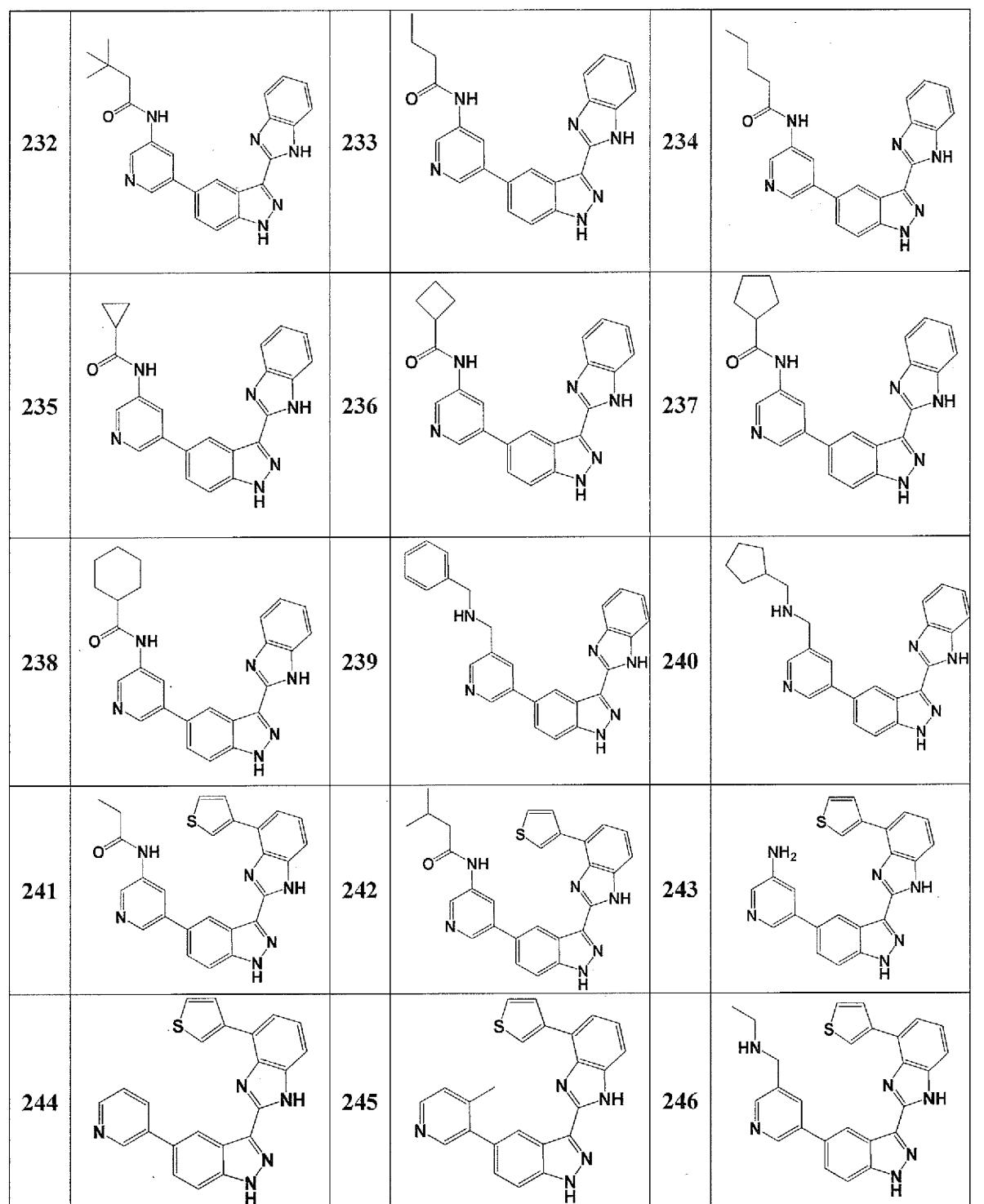


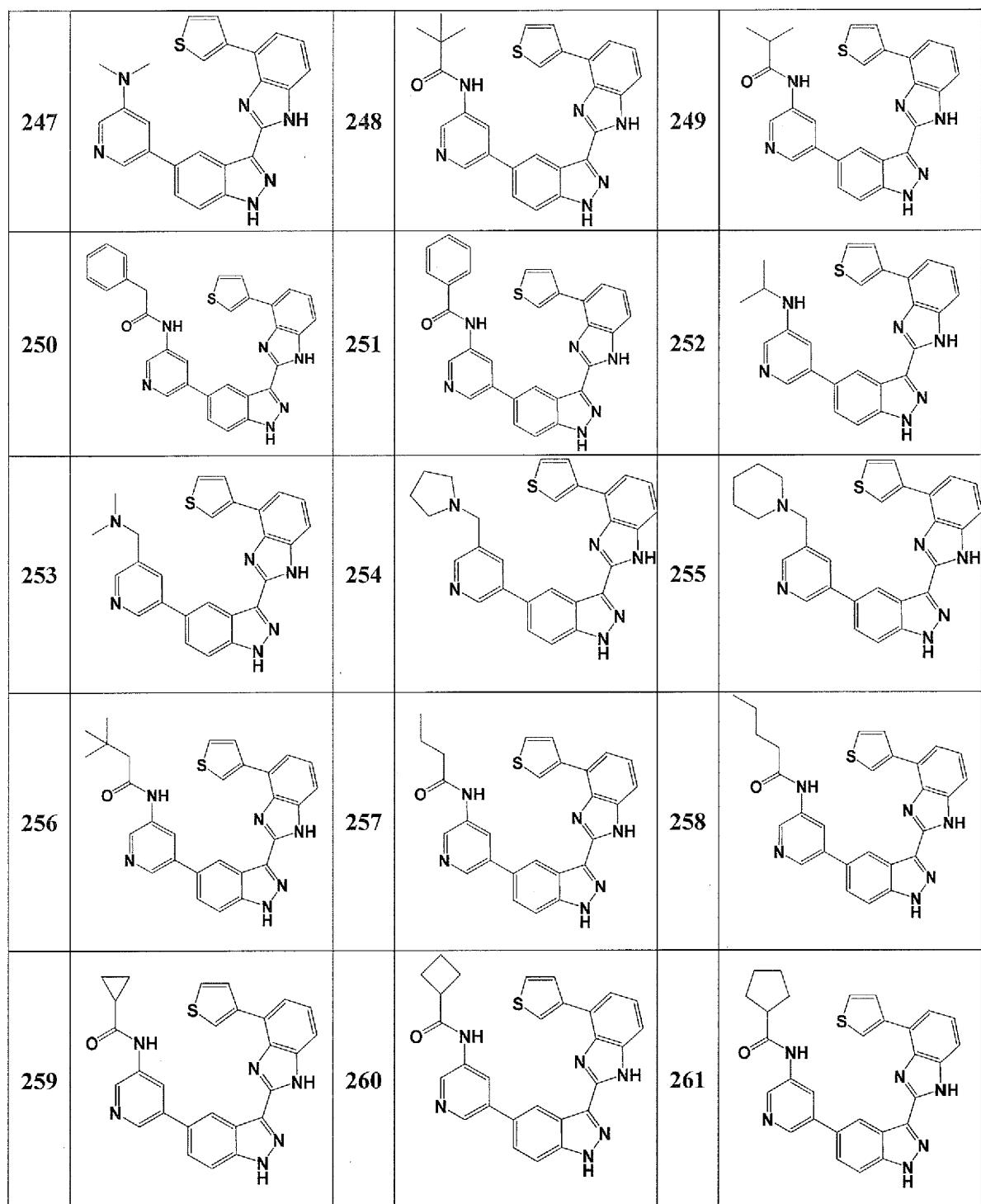


10

20

30

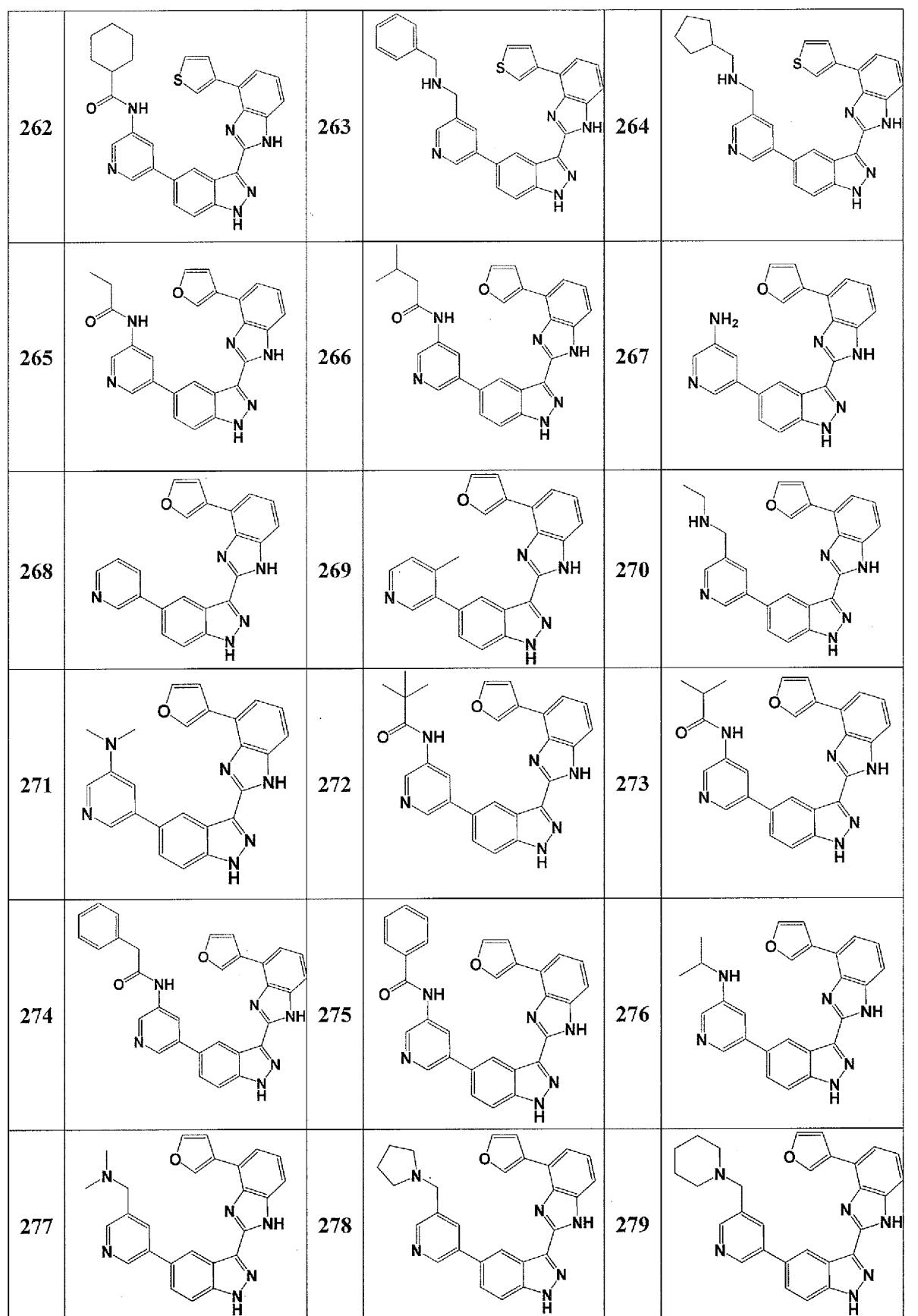


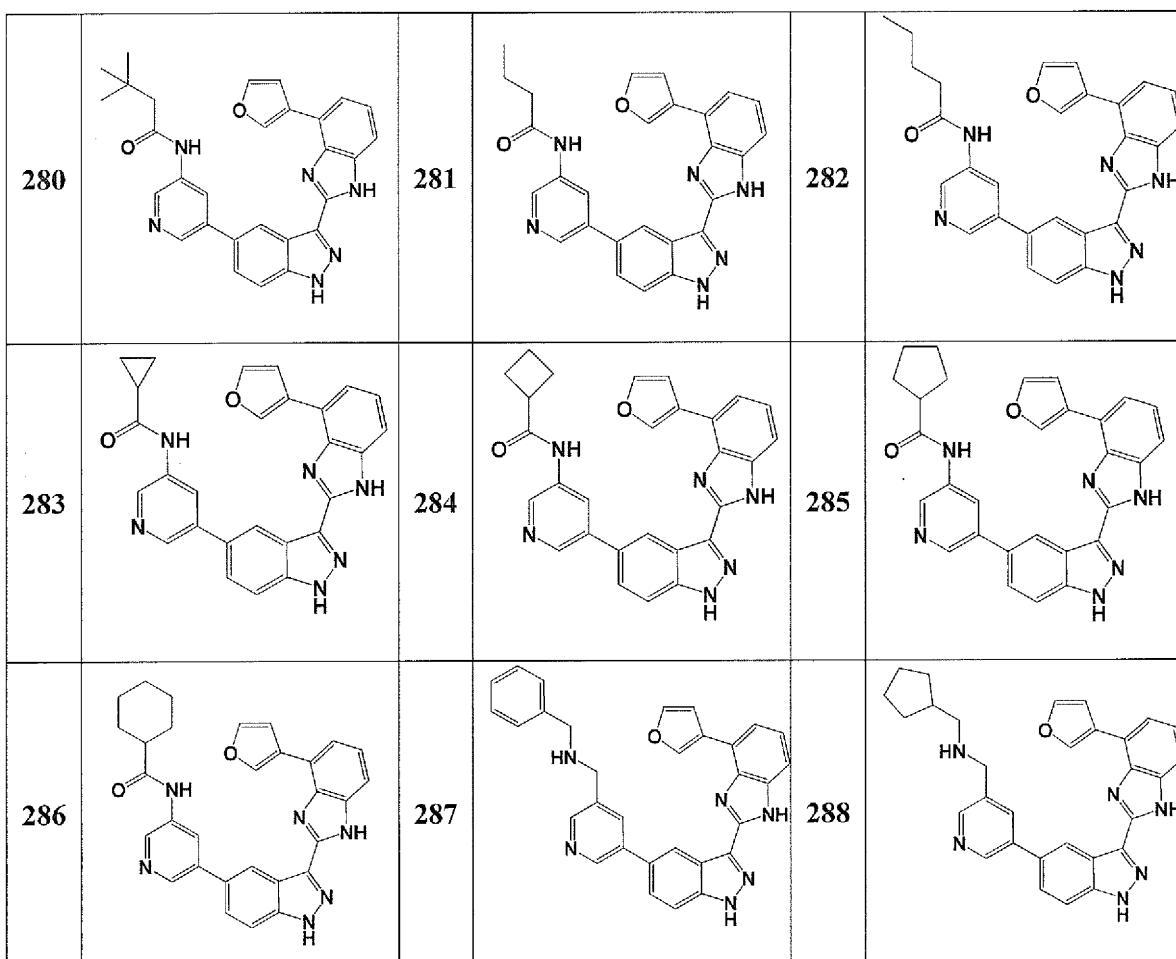


10

20

30





【0143】

投与および薬学的組成物

ある態様は、(a)治療上有効な量の本明細書に提供する化合物、あるいはその対応する鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは互変異性体、または薬学的に許容される塩；および(b)薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を含む。

【0144】

本明細書において提供される化合物はまた、他の公知の薬剤と組み合わせて（一緒にまたは連続して投与して）有用である場合がある。

【0145】

式(I)または(Ia)の化合物および他の公知の薬剤の組み合わせで処置しうる疾患の非限定例は、結腸直腸癌、卵巣癌、糖尿病性網膜症、肺線維症および骨関節症である。

【0146】

いくつかの態様において、結腸直腸癌を式(I)または(Ia)のいずれかの化合物および以下の薬物の1つまたは複数の組み合わせで処置することができる：5-フルオロウラシル(5-FU)、これはビタミン様薬物ロイコボリン(フォリン酸とも呼ばれる)と共に投与されうる；カペシタビン(Xeloda(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、オキサリプラチニン(Eloxatin(登録商標))。式(I)または(Ia)のいずれかの化合物とともに組み合わせうるこれらの薬物の組み合わせの例は、FOLFOX(5-FU、ロイコボリン、およびオキサリプラチニン)、FOLFIRI(5-FU、ロイコボリン、およびイリノテカン)、FOLFOXIRI(ロイコボリン、5-FU、オキサリプラチニン、およびイリノテカン)およびCapeOx(カペシタビンおよびオキサリプラチニン)である。直腸癌に対して、放射線と組み合わせた5-FUまたはカペシタビンによる化学療法を手術の前に投与してもよい(ネオアジュvant处置)。

【0147】

いくつかの態様において、卵巣癌を式(I)または(Ia)のいずれかの化合物および以

10

20

30

40

50

下の薬物の1つまたは複数の組み合わせで処置することができる：トポテカン、リポソームドキソルビシン (Doxil(登録商標))、ゲムシタビン (Gemzar(登録商標))、シクロホスファミド (Cytoxan(登録商標))、ビノレルビン (Navelbine(登録商標))、イホスファミド (Ifex(登録商標))、エトポシド (VP-16)、アルトレタミン (Hexalen(登録商標))、カペシタビン (Xeloda(登録商標))、イリノテカン (CPT-11、Camptosar(登録商標))、メルファラン、ペメトレキセド (Alimta(登録商標)) およびアルブミン結合パクリタキセル (nab-パクリタキセル、Abraxane(登録商標))。式 (I) または (Ia) のいずれかの化合物とさらに組み合わせうるこれらの薬物の組み合わせの例は、TIP (パクリタキセル [タキソール]、イホスファミド、およびシスプラチニン)、VeIP (ビンプラスチニン、イホスファミド、およびシスプラチニン) およびVIP (エトポシド [VP-16]、イホスファミド、およびシスプラチニン) である。

【0148】

いくつかの態様において、式 (I) または (Ia) のいずれかの化合物を以下の任意の方法との組み合わせで用いて、癌を処置することができる：(a) ホルモン療法、例えば、アロマターゼ阻害剤、LHRH [黄体形成ホルモン放出ホルモン] 類縁体および阻害剤など；(b) 焼灼または塞栓法、例えば、高周波焼灼 (RFA)、エタノール (アルコール) 焼灼、マイクロ波熱療法および冷凍外科療法 (冷凍療法)；(c) アルキル化剤、例えば、シスプラチニンおよびカルボプラチニン、オキサリプラチニン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシリルおよびイホスファミドを用いての化学療法；(d) 代謝拮抗剤、例えば、アザチオプリンおよびメルカプトプリンを用いての化学療法；(e) 植物アルカロイドおよびテルペノイド、例えば、ビンカアルカロイド (すなわち、ビンクリスチニン、ビンプラスチニン、ビノレルビンおよびビンデシン) およびタキサンを用いての化学療法；(f) ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシドおよびドセタキセルを用いての化学療法；(g) トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、およびテニポシドを用いての化学療法；(h) 細胞毒性抗生物質、例えば、アクチノマイシン、アントラサイクリン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、バルルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシンおよびマイトイマイシンを用いての化学療法；(i) チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、メシリ酸イマチニブ (Gleevec(登録商標)、STI-571としても公知)、ゲフィチニブ (Iressa、ZD1839としても公知)、エルロチニブ (Tarceva(登録商標)として市販)、ボルテゾミブ (Velcade(登録商標))、タモキシフェン、トファシチニブ、クリゾチニブ、Bcl-2阻害剤 (例えば、臨床試験中のオバトクラックス、ABT-263、およびゴシポール)、PARP阻害剤 (例えば、イニバリブ、臨床試験中のオラバリブ)、PI3K阻害剤 (例えば、第III相試験中のペリホシン)、VEGF受容体2阻害剤 (例えば、アバチニブ)、AN-152、(AEZS-108)、Braf阻害剤 (例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブおよびLGX818)、MEK阻害剤 (例えば、トラメチニブおよびMEK162)、CDK阻害剤、(例えば、PD-0332991)、サリノマイシンおよびソラフェニブを用いての化学療法；(j) モノクローナル抗体、例えば、リツキシマブ (MabThera(登録商標)またはRituxan(登録商標)として市販)、トラスツズマブ (ハーセプチニン、ErbB2としても公知)、セツキシマブ (Erbitux(登録商標)として市販) およびベバシズマブ (Avastin(登録商標)として市販) を用いての化学療法；ならびに (k) 放射線療法。

【0149】

いくつかの態様において、糖尿病性網膜症を式 (I) または (Ia) のいずれかの化合物および以下の自然補助食品の1つまたは複数の組み合わせで処置することができる：ビルベリー、ブッチャーズブルーム、イチョウ、ブドウ種子エキス、ピクノジェノール (マツ樹皮)。

【0150】

いくつかの態様において、式 (I) または (Ia) のいずれかの化合物を以下の任意の方法との組み合わせで用いて、肺線維症を処置することができる：酸素療法、肺リハビリテーションおよび手術。

10

20

30

40

50

【0151】

いくつかの態様において、式(1)または(1a)のいずれかの化合物を以下の任意の方法との組み合わせで用いて、骨関節症を処置することができる：(a) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えば、イブプロフェン、ナプロキセンおよびアセトアミノフェン；(b) 理学療法；(c) コルチコステロイド薬剤の注射；ならびに(d) ヒアルロン酸誘導体(例えば、Hyalgan、Synvisc)の注射。

【0152】

本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩の投与は、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経腔、経直腸、存在論、神経耳科学、眼内、結膜下、前眼房注射、硝子体内、腹腔内、髄腔内、囊胞内、胸膜腔内、傷洗浄、口腔内、腹部内、関節内、耳内、気管支内、包内、髄膜内、吸入、気管内または気管支内点滴注入、肺腔中への直接点滴注入、脊髄内、滑液囊内、胸腔内、胸腔洗浄、硬膜外、鼓室内、大槽内、血管内、脳室内、骨内、感染した骨の洗浄、またはプロテーゼとの任意の混合材の部分としての適用を含むが、それらに限定されるわけではない、認められた任意の投与様式によるものありうる。いくつかの態様において、投与方法は経口および非経口投与を含む。

10

【0153】

薬学的使用が意図される、本明細書において提供される化合物は、結晶または非結晶生成物として投与してもよい。薬学的に許容される組成物は、固体、半固体、液体、溶液、コロイド、リポソーム、エマルジョン、懸濁液、錯体、コアセルベートおよびエアロゾルでありうる。剤形、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、坐剤、エアロゾル剤、インプラント、制御放出などが、本明細書において提供される。それらは、例えば、沈降、結晶化、ミリング、グラインディング、超臨界流体処理、コアセルベーション、コンプレックスコアセルベーション、カプセル化、乳化、錯化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法により、固体プラグ、粉末、フィルムとして得てもよい。マイクロ波または高周波乾燥をこの目的のために用いてもよい。化合物を、あらかじめ決められた速度での、持続性および/または持効性、パルス投与のために、デポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤(錠剤およびまたはカプセル剤)、経皮(エレクトロトランスポートを含む)パッチ、インプラントなどを含む、持続放出または制御放出剤形で投与してもよい。

20

【0154】

30

化合物は、単独あるいは、通常の薬学的担体、賦形剤などとの組み合わせのいずれかで、投与することができる。薬学的に許容される賦形剤には、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシナートなどの自己乳化薬物送達系(SEDDS)、トウイーン、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達基質などの薬学的剤形において用いられる界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイド状シリカ、3ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、アルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、および羊毛脂が含まれるが、それらに限定されるわけではない。-、-、および-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、もしくは2-および3-ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体も、本明細書に記載の化合物の送達を増強するために用いることができる。本明細書に記載の化合物を0.005%から100%の範囲で含み、残りは非毒性担体からなる剤形または組成物を調製してもよい。企図される組成物は0.001%～100%の本明細書に提供する化合物、一つの態様において0.1～95%、もう一つの態様において75～85%、さらなる態様において20～80%の活性成分を含んでいてもよい。そのような剤形の実際の調製法は当業者には公知であるか、または明らかになり；例えば、Remington: The Sci

40

50

ence and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)を参照されたい。

【0155】

一つの態様において、組成物は丸剤または錠剤などの単位剤形の形を取り、したがって組成物は、本明細書に提供する化合物に加えて、乳糖、ショ糖、リン酸2カルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；およびデンプン、アカシアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含んでいてもよい。もう一つの固形剤形において、粉末、マルメ(marume)、溶液または懸濁液(例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー124、またはトリグリセリド中)をカプセル(ゼラチンまたはセルロースベースのカプセル)中に封入する。1つまたは複数の本明細書に提供する化合物またはさらなる活性成分が物理的に分離されている単位剤形；例えば、各薬物の顆粒(またはカプセル中の錠剤)を含むカプセル；二層式錠剤；二区画ゲルキャップなども企図される。腸溶コーティングされたまたは遅延放出性経口剤形も企図される。10

【0156】

液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、本明細書に提供する化合物および任意の薬学的補助剤を担体(例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど)に溶解、分散などして液剤、コロイド、リポソーム、乳濁液、複合体、コアセルベート、または懸濁剤を生成することにより調製することができる。望まれる場合には、薬学的組成物は、湿潤剤、乳化剤、共溶媒、可溶化剤、pH緩衝化剤など(例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど)の少量の非毒性補助物質を含むこともできる。20

【0157】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.25 mg/Kg～約50 mg/Kgである。

【0158】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.25 mg/Kg～約20 mg/Kgである。

【0159】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.50 mg/Kg～約19 mg/Kgである。30

【0160】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約0.75 mg/Kg～約18 mg/Kgである。

【0161】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.0 mg/Kg～約17 mg/Kgである。

【0162】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.25 mg/Kg～約16 mg/Kgである。40

【0163】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.50 mg/Kg～約15 mg/Kgである。

【0164】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約1.75 mg/Kg～約14 mg/Kgである。

【0165】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約2.0 mg/Kg～約13 mg/Kgである。50

【0166】

ある態様において、式(I)および/または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約3.0 mg/Kg～約12 mg/Kgである。

【0167】

ある態様において、式(I)および/または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約4.0 mg/Kg～約11 mg/Kgである。

【0168】

ある態様において、式(I)および/または(Ia)の化合物の単位投薬量は、ヒトにおいて約5.0 mg/Kg～約10 mg/Kgである。

【0169】

ある態様において、組成物を1回投与に適した単位剤形で提供する。 10

【0170】

ある態様において、組成物を1日2回投与に適した単位剤形で提供する。

【0171】

ある態様において、組成物を1日3回投与に適した単位剤形で提供する。

【0172】

注射剤は、液剤、コロイド、リポソーム、錯体、コアセルベートもしくは懸濁剤のいずれかとして、乳剤として、または注射前に液体中に再構成するのに適した固形の、通常の形で調製することができる。そのような非経口組成物中に含まれる本明細書に提供する化合物のパーセンテージは、その具体的な性質、ならびに化合物の活性および患者の必要性に大きく依存する。しかし、溶液中0.01%から10%の活性成分のパーセンテージが使用可能であり、組成物が後に前述のパーセンテージに希釈される固体または懸濁液である場合は、より高くなるであろう。 20

【0173】

ある態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.1～10%含む。

【0174】

ある態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.1～5%含む。

【0175】

ある態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.1～4%含む。

【0176】

ある態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.15～3%含む。 30

【0177】

ある態様において、組成物は溶液中に活性薬剤を約0.2～2%含む。

【0178】

ある態様において、組成物を約1～96時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0179】

ある態様において、組成物を約1～72時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0180】

ある態様において、組成物を約1～48時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。 40

【0181】

ある態様において、組成物を約1～24時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0182】

ある態様において、組成物を約1～12時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に適した剤形で提供する。

【0183】

ある態様において、組成物を約1～6時間の期間にわたる静脈内注入による連続的投薬に 50

適した剤形で提供する。

【0184】

ある態様において、これらの組成物は、約5 mg/m²～約300 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0185】

ある態様において、これらの組成物は、約5 mg/m²～約200 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0186】

ある態様において、これらの組成物は、約5 mg/m²～約100 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。 10

【0187】

ある態様において、これらの組成物は、約10 mg/m²～約50 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0188】

ある態様において、これらの組成物は、約50 mg/m²～約200 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0189】

ある態様において、これらの組成物は、約75 mg/m²～約175 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。

【0190】

ある態様において、これらの組成物は、約100 mg/m²～約150 mg/m²の用量でヒトへ静脈内注入によって投与することができる。 20

【0191】

濃度および用量の値は、具体的な化合物および軽減させる状態の重症度によっても変動しうることが留意されるべきである。任意の特定の患者に対し、個別の必要性および組成物の投与を行っている、または監督している者の専門的判断に従い、具体的投与法を経時に調節すべきであること、ならびに本明細書に示す濃度範囲は例示にすぎず、特許請求する組成物の範囲または実施を限定する意図はないことがさらに理解されるべきである。

【0192】

ある好ましい態様において、組成物は、例えば、ネブライザー、定量吸入器、噴霧器、霧吹き器、エアロゾル、ドライパウダー吸入器、注入器、液体点滴注入または他の適切な装置もしくは技術によって、呼吸器（鼻および肺を含む）へ投与することができる。 30

【0193】

ある態様において、鼻粘膜への送達に意図されるエアロゾルを、鼻を介しての吸入について提供する。鼻腔への最適な送達について、約5～約100ミクロンの吸入粒度が有用であり、約10～約60ミクロンの粒度が好ましい。鼻送達について、鼻粘膜上への密着を最大限にし、投与される製剤の肺沈着を最小限にするかまたは防止するためには、より大きな吸入粒度が望ましいことがある。ある態様において、肺への送達に意図されるエアロゾルを、鼻または口を介しての吸入について提供する。肺への送達について、約10 μm未満の吸入される空気力学的粒度が有用である（例えば、約1～約10ミクロン）。吸入される粒子は、溶解された薬物を含有する液体小滴、懸濁された薬物粒子を含有する液体小滴（薬物が懸濁化媒体中に不溶性である場合）、純粋な原薬の乾燥粒子、賦形剤と混合された原薬、リポソーム、エマルジョン、コロイド系、コアセルベート、薬物ナノ粒子の凝集物、または埋め込まれた薬物ナノ粒子を含有する希釈剤の乾燥粒子と定義され得る。 40

【0194】

ある態様において、呼吸器送達（全身または局所のいずれか）に意図される本明細書に開示される式(I)および/または(Ia)の化合物は、水性製剤として、非水性液剤もしくは懸濁剤として、アルコールを含むもしくは含まないハロゲン化炭化水素噴射剤中の懸濁剤もしくは液剤として、コロイド系として、エマルジョンとして、コアセルベートとして、または乾燥粉末として、投与することができる。水性製剤は、液圧式もしくは超音波式 50

の噴霧化を用いる液体ネプライザーによって、または改変されたマイクロポンプシステム（例えば、ソフトミスト吸入器、Aerodose（登録商標）またはAERx（登録商標）システム）によって、エアロゾル化され得る。噴射剤に基づくシステムは、適切な加圧式定量吸入器（pMDI）を使用し得る。乾燥粉末は、効果的に原薬を分散することができるドライパウダー吸入器（DPI）を使用し得る。所望の粒度および分布は、適切な装置を選択することによって得ることができる。

【0195】

ある態様において、本明細書に開示される式(I)および／または(Ia)の組成物は、様々な方法によって耳へ投与することができる。例えば、正円窓カテーテル（例えば、米国特許第6,440,102号および第6,648,873号）を使用することができる。

10

【0196】

あるいは、製剤は、外耳および中耳の間での使用のためのウィック(wick)中へ組み込む（例えば、米国特許第6,120,484号）か、またはコラーゲンスポンジもしくは他の固体支持体へ吸収させる（例えば、米国特許第4,164,559号）ことができる。

【0197】

必要に応じて、本開示の製剤は、ゲル製剤中へ組み込むことができる（例えば、米国特許第4,474,752号および第6,911,211号）。

【0198】

ある態様において、耳への送達に意図される本明細書に開示される式(I)および／または(Ia)の化合物は、埋め込まれたポンプおよび送達系を介し、針を通して中耳もしくは内耳（蝸牛）に直接、あるいは蝸牛インプラントスタイルット電極チャネルまたは側頭骨から蝸牛への針などであるが、それに限定されるわけではない、代替の作製された薬物送達チャネルを通して、投与することができる。

20

【0199】

他の選択肢には、マルチチャネル電極、またはこの目的のために薄膜中に作られた特別に埋め込まれた薬物送達チャンネル（経路）を有する電極上にコーティングされた薄膜を通してのポンプによる送達が含まれる。他の態様において、酸性または塩基性固体ガシクリジン(gacyclidine)は、体外または体内埋め込みポンプシステムのリザーバから送達することができる。

【0200】

30

本開示の製剤はまた、中耳、内耳、または蝸牛中への鼓室内注射によって耳へ投与することができる（例えば、米国特許第6,377,849号および第11/337,815号）。

【0201】

治療剤の鼓室内注射は、鼓膜を越えて中耳および／または内耳中へ治療剤を注射する技術である。ある態様において、本明細書に記載の製剤は、経鼓室注射(transstympanic injection)によって、直接、正円窓膜上へ投与される。別の態様において、本明細書に記載のイオンチャネル調節剤耳許容(auris-acceptable)製剤は、内耳への非経鼓室アプローチによって正円窓膜上に投与される。さらなる態様において、本明細書に記載の製剤は、蝸牛窓稜の修飾を含む正円窓膜への外科的アプローチによって正円窓膜上へ投与される。

40

【0202】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物は、カカオ脂または他のグリセリド、ならびにポリビニルピロリドン、PEG（例えばPEG軟膏剤）などの合成ポリマーなどの通常の坐剤用基剤を含有する、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用フォーム、直腸用エアロゾル、坐剤、ゼリー状坐剤、または停留浣腸剤などの直腸用組成物に処方される。

【0203】

薬物（溶液、コロイド、懸濁液または錯体のいずれかとして）の直腸投与用の坐剤は、通常の温度では固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸中で融解しもしくは浸食され／溶解し、化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤と本明細書に提供する化合物とを混合することによって、製造することができる。このような物質には、カカオ脂、グリ

50

セリンゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールとポリエチレングリコールの脂肪酸エステルとの混合物が含まれる。組成物の坐剤形態では、それに限定されるものではないが、任意でカカオ脂と組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスが最初に融解する。

【0204】

固体組成物は、本明細書に提供する化合物の物理化学的性質、望まれる溶解速度、費用の問題、および他の基準に依存して、様々な異なる型の剤形で提供することができる。態様の一つにおいて、固体組成物は一単位である。これは、化合物の一単位用量が单一の物理的に成形された固体剤形または物品中に含まれることを意味する。すなわち、固体組成物は凝集性であり、これは単位が非凝集性である多単位剤形と対照的である。

10

【0205】

固体組成物の剤形として用いられる一単位の例には、圧縮錠などの錠剤、フィルム様単位、箔様単位、ウエハース、凍結乾燥基質単位などが含まれる。一態様において、固体組成物は多孔性凍結乾燥型である。そのような凍結乾燥剤は、時としてウエハースまたは凍結乾燥錠とも呼ばれ、それらの急速な崩壊ゆえに特に有用であり、これは化合物の急速な溶解も可能にする。

【0206】

一方、いくつかの適用のために、固体組成物を前述の定義の多単位剤形として形成してもよい。多単位の例は粉末、顆粒、微粒子、ペレット、ミニ錠剤、ビーズ、凍結乾燥粉末などである。一つの態様において、固体組成物は凍結乾燥粉末である。そのような分散凍結乾燥系は多数の粉末粒子を含み、粉末生成において用いた凍結乾燥工程ゆえに、各粒子は不規則で多孔性の微小構造を有し、これを通して粉末は水を非常に素早く吸収することが可能で、その結果速やかに溶解する。発泡性組成物も、化合物の迅速な分散および吸収を補助するために、企図される。

20

【0207】

急速な薬物溶解を達成することができる多粒子系のもう一つの型は、本明細書に提供する化合物でコーティングされた水溶性賦形剤からの粉末、顆粒、またはペレットのものであり、したがって化合物は個々の粒子の外側表面に位置する。この型の系において、そのようなコーティング粒子の核を調製するために、水溶性低分子量賦形剤が有用であり得、これは後に化合物、例えば結合剤、細孔形成剤、糖類、糖アルコール、フィルム形成ポリマー、可塑剤、または薬学的コーティング組成物中で用いられる他の賦形剤などの1つまたは複数の追加の賦形剤を含むコーティング組成物でコーティングすることができる。

30

【0208】

本明細書において同様に提供されるのはキットである。典型的には、キットは本明細書に記載の1つまたは複数の化合物または組成物を含む。特定の態様において、キットは、例えば、本明細書において提供される化合物を送達または投与するための1つまたは複数の送達系、およびキットを使用するための説明書（例えば、患者を治療するための手引き）を含むことができる。もう一つの態様において、キットは本明細書に記載の化合物または組成物、および内容物を癌患者に投与することを示すラベルを含むことができる。もう一つの態様において、キットは本明細書に記載の化合物または組成物、および内容物を、肝細胞癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、肉腫、卵巣癌、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、真菌およびウイルス感染、骨および軟骨の疾患、アルツハイマー病、肺疾患、骨関節症、関節軟骨欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、大腸ポリポーシス、骨密度および眼中血管欠損症（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG）、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミュラー管退行および男性化、SERKAL症候群、II型糖尿病、Fuhrmann症候群、AI-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯牙無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神經管欠損、アルファ-サラセミア(ATRX)症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマ

40

50

ン症候群、ノリ工病、およびレット症候群の1つまたは複数を有する患者に投与することを示すラベルを含むことができる。

【0209】

治療法

本明細書において提供する化合物および組成物は、1つまたは複数のWntタンパク質を含みうる、Wnt経路の1つまたは複数の成分の阻害剤および／または調節剤として用いることができ、したがって、癌ならびに異常な血管形成、細胞増殖、および細胞周期に関連する疾患などの、異常なWntシグナル伝達が関係するとされている様々な障害および疾患を治療するために用いることができる。したがって、本明細書において提供する化合物および組成物を用いて、Wnt経路のおよび／または1つもしくは複数のWntシグナル伝達成分の突然変異または調節不全による、癌を治療する、血管形成を低減もしくは阻害する、細胞増殖を低減もしくは阻害する、遺伝障害を訂正する、および／または神経学的状態／障害／疾患を処置することができる。本明細書において提供する化合物および組成物で治療しうる疾患の非限定例には、様々な癌、糖尿病性網膜症、肺線維症、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、真菌およびウイルス感染、骨および軟骨の疾患、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、または自閉症などの神経学的状態／疾患、肺疾患、骨関節症、関節軟骨欠損、変性椎間板疾患（または椎間板変性症）、大腸ポリポーシス、骨密度および眼中血管欠損症（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、OPPG）、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミュラー管退行および男性化、SERKAL症候群、II型糖尿病、Fuhrmann症候群、AI-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯牙無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、アルファ-サラセミア（ATRX）症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダード-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリ工病、およびレット症候群が含まれる。

10

【0210】

癌について、Wnt経路は、例えば、結腸癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胰臓癌ならびにCML、CLLおよびT-ALLなどの白血病を含む様々な癌において構成的に活性化されることが公知である。したがって、本明細書に記載の化合物および組成物を、Wnt経路が構成的に活性化されるこれらの癌を治療するために用いてもよい。特定の態様において、癌は肝細胞癌、結腸癌、白血病、リンパ腫、肉腫および卵巣癌から選択される。

20

【0211】

他の癌も本明細書に記載の化合物および組成物で治療することができる。

【0212】

特に、本明細書に記載の化合物、組成物および方法により治療しうる癌には、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0213】

1) 例えば、ER⁺乳癌、ER⁻乳癌、her2⁻乳癌、her2⁺乳癌、線維腺腫、葉状腫瘍、および肉腫などの間質性腫瘍、ならびに大管乳頭腫などの上皮腫瘍；上皮内腺管癌（パジエット病を含む）および上皮内小葉癌を含む上皮内（非侵襲性）癌、ならびに侵襲性腺管癌、侵襲性小葉癌、髄様癌、膠様（粘液）癌、管状癌、および侵襲性乳頭癌を含むが、それらに限定されるわけではない、侵襲性（浸潤性）癌を含む乳房の癌；および混合型悪性腫瘍を含む乳癌。乳癌のさらなる例には、ルミナルA、ルミナルB、ベーサルA、ベーサルB、およびエストロゲン受容体ネガティブ（ER⁻）、プロゲステロン受容体ネガティブ、およびher2ネガティブ（her2⁻）であるトリプルネガティブ乳癌が含まれる。いくつかの態様において、乳癌は高リスクのOncotypeスコアを有しうる。

30

【0214】

2) 例えば、肉腫、例えば、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、および脂肪肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫および奇形腫を含む心臓癌。

【0215】

40

50

3) 例えば、気管支原性癌、例えば、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、および腺癌；肺胞および細気管支癌；気管支腺腫；肉腫；リンパ腫；軟骨腫様過誤腫；ならびに中皮腫を含む肺癌。

【0216】

4) 例えば、食道の癌、例えば、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、およびリンパ腫；胃の癌、例えば、癌腫、リンパ腫、および平滑筋肉腫；膵臓の癌、例えば、膵管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫、およびビポーマ；小腸の癌、例えば、腺癌、リンパ腫、類癌腫、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、および線維腫；大腸の癌、例えば、腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、および平滑筋腫を含む胃腸癌。

10

【0217】

5) 例えば、腎臓の癌、例えば、腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、および白血病；膀胱および尿道の癌、例えば、扁平上皮癌、移行上皮癌、および腺癌；前立腺の癌、例えば、腺癌、および肉腫；精巣の癌、例えば、精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、および脂肪腫を含む尿生殖器管癌。

【0218】

6) 例えば、肝癌、例えば、肝細胞癌；胆管癌；胚芽腫；血管肉腫；間細胞腺腫；および血管腫を含む肝臓癌。

【0219】

20

7) 例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーリング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、オスティオクロンドローマ（osteochondroma）（骨軟骨外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫瘍を含む骨癌。

【0220】

8) 例えば、頭蓋の癌、例えば、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、および変形性骨炎；髄膜の癌、例えば、髄膜腫、髄膜肉腫、および神経膠腫症；脳の癌、例えば、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、および先天性腫瘍；ならびに脊髄の癌、例えば、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、および肉腫を含む神経系癌。

30

【0221】

9) 例えば、子宮の癌、例えば、子宮内膜癌；子宮頸の癌、例えば、子宮頸癌、および腫瘍前子宮頸部異形成；卵巣の癌、例えば、漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、未分類の癌、顆粒層卵胞膜細胞腫、セルトリーライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、および悪性奇形腫を含む卵巣癌；外陰の癌、例えば、扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、および黒色腫；膣の癌、例えば、明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫、および胎児性横紋筋肉腫；ならびにファロピウス管の癌、例えば、癌腫を含む婦人科の癌。

【0222】

10) 例えば、血液の癌、例えば、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髓増殖性疾患、多発性骨髄腫、および骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、（悪性リンパ腫）およびヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む血液癌。

40

【0223】

11) 例えば、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成性母斑（mole dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、および強皮症を含む皮膚癌および皮膚障害。

【0224】

12) 例えば、神経芽腫を含む副腎癌。

【0225】

癌は、転移性であることもあれば、転移性でないこともある、固形腫瘍でありうる。癌

50

は、白血病のように、散在組織として起こることもある。したがって、本明細書において提供する「腫瘍細胞」なる用語は、前述の障害の任意の1つに罹っている細胞を含む。

【0226】

本明細書に記載の化合物または組成物を用いての癌の治療法は、例えば、化学療法、放射線照射、または手術（例えば、卵巣摘出術）による、癌の既存の治療法と組み合わせてもよい。いくつかの態様において、化合物または組成物を、別の抗癌剤または治療の前、最中、または後に投与することができる。

【0227】

本明細書に記載の化合物および組成物を、抗血管形成剤として、ならびにタンパク質キナーゼの活性を調節および/または阻害する薬剤として用い、したがって癌およびタンパク質キナーゼによって仲介される細胞増殖に関連する他の疾患の治療を提供することができる。したがって、本明細書において提供するのは、キナーゼ阻害を通して、癌を治療する、または血管形成を防止もしくは低減する方法である。

【0228】

加えて、および癌の治療を含めて、本明細書に記載の化合物および組成物は、患者の増殖性障害を治療するための細胞周期制御剤として機能することができる。過剰な増殖に関連する障害には、例えば、癌、強皮症、白血球の望まれない増殖に関する免疫障害、ならびに再狭窄および他の平滑筋障害が含まれる。さらに、そのような化合物は、有糸分裂後の組織および/または細胞の脱分化を防止するために用いてもよい。

【0229】

無制御のまたは異常な細胞増殖に関連する疾患または障害には、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：

- ・癌腫、リンパ系統の造血腫瘍、骨髄系統の造血腫瘍、間葉起源の腫瘍、中枢および末梢神経系の腫瘍、ならびに黒色腫、精上皮腫およびカポジ肉腫を含む他の腫瘍を含むが、それらに限定されるわけではない、様々な癌。

- ・異常な細胞増殖を特徴とする疾患プロセス、例えば、良性前立腺過形成、家族性腺腫症ポリポーシス、神経線維腫症、アテローム性動脈硬化症、関節炎、糸球体腎炎、血管形成術または血管手術後の再狭窄、炎症性腸疾患、移植拒絶、内毒素性ショック、および真菌感染。線維性障害、例えば、皮膚線維症；強皮症；進行性全身性線維症；肺線維症；筋線維症；腎線維症；糸球体硬化症；糸球体腎炎；肥厚性瘢痕形成；子宮線維症；腎臓線維症；肝硬変、肝線維症；癒着、例えば、腹部、骨盤、脊椎または腱において生じるもの；慢性閉塞性肺疾患；心筋梗塞後の線維症；肺線維症；びまん性／間質性肺疾患に関連する線維症および瘢痕化；中枢神経系線維症、例えば、脳卒中後の線維症；アルツハイマー病または多発性硬化症などの神経変性障害に関連する線維症；増殖性硝子体網膜症（PVR）に関連する線維症；再狭窄；子宮内膜症；虚血性疾患および放射線線維症。

- ・癌（本明細書において記載した型を含むが、それらに限定されるわけではない）、ウイルス感染症（ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エブスタイン-バーウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスを含むが、それらに限定されるわけではない）、HIV感染した個人におけるAIDS発症の防止、自己免疫疾患（全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、敗血症、強直性脊椎炎、乾癬、強皮症、自己免疫仲介性糸球体腎炎、炎症性腸疾患および自己免疫糖尿病を含むが、それらに限定されるわけではない）、神経変性障害（アルツハイマー病、肺疾患、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、パーキンソン病、AIDS関連認知症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性を含むが、それらに限定されるわけではない）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、心筋梗塞に関連する虚血性傷害、卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘導性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患（慢性貧血および再生不良性貧血を含むが、それらに限定されるわけではない）、筋骨格系の変性疾患（骨粗鬆症および関節炎を含むが、それらに限定されるわけではない）、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、囊胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患ならびに癌性疼痛などの、不完全なアポトーシス関連の状態。

・大腸ポリポーシス、骨密度および眼中血管欠損症（骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、0

10

20

30

40

50

PPG)、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症、ミュラー管退行および男性化、SERKAL症候群、2型糖尿病、Fuhrmann症候群、Al-Awadi/Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体、歯牙無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神經管欠損、アルファ-サラセミア(ATRX)症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病、およびレット症候群などの、Wntシグナル伝達成分の突然変異による遺伝疾患。

【0230】

さらに、本明細書に記載の化合物および組成物は、Wntシグナル伝達経路の機能障害によって引き起こされる神経学的状態、障害および/または疾患を治療するために使用することができる。本明細書に提供される化合物および組成物で治療することができる神経学的状態/障害/疾患の非限定的な例には、アルツハイマー病、失語症、失行症、クモ膜炎、毛細血管拡張運動失調症、注意欠陥多動性障害、聴覚処理障害、自閉症、アルコール症、ベル麻痺、双極性障害、腕神経叢損傷、カナバン病、手根管症候群、カウザルギー、中枢性疼痛症候群、橋中央ミエリン溶解、中心核ミオパシー、頭部障害、脳動脈瘤、脳動脈硬化症、脳萎縮症、脳性巨人症、脳性麻痺、脳血管炎、頸椎脊椎管狭窄症、シャルコー・マリー・トゥース病、キアリ奇形、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパチー(CIDP)、慢性疼痛、コフィン-ローリー症候群、複合性局所疼痛症候群、圧迫性神経障害、先天性両側顔面神経麻痺、大脳皮質基底核変性症、頭蓋動脈炎、頭蓋骨癒合症、クロイツフェルト・ヤコブ病、蓄積外傷疾患、クッシング症候群、巨細胞性封入体病(CIBD)、ダンディ・ウォーカー症候群、ドーソン病、ド・モルシェ症候群、ドウジュリーヌ・クルンプケ麻痺、ドウジュリーヌ・ソッタ病、睡眠相後退症候群、認知症、皮膚筋炎、発達性統合運動障害、糖尿病性神経障害、広汎性硬化症、ドラベ症候群、自律神経障害、失算症、書字障害、失読症、ジストニー、エンブティセラ症候群、脳炎、脳ヘルニア、脳三叉神経領域血管腫症、大便失禁、てんかん、エルプ麻痺、皮膚紅痛症、本態性振戻、ファブリー病、ファール症候群、家族性痙攣性麻痺、熱性痙攣、フィッシュナー症候群、フリートライヒ運動失調、線維筋痛症、フォヴィル症候群、ゴーシェ病、ゲルストマン症候群、巨細胞性動脈炎、巨細胞性封入体病(giant cell inclusion disease)、球様細胞白質萎縮症、異所性灰白質、ギラン・バレー症候群、HTLV-1関連脊髄障害、ハーラーフォルデン・シュバツ病、片側顔面痙攣、遺伝性痙攣性対麻痺、遺伝性多発神経炎性失調、耳帯状疱疹、帯状疱疹、平山症候群、全前脳症、ハンチントン病、水無脳症、水頭症、高コレチゾール血症、低酸素症、免疫介在性脳脊髄炎、封入体筋炎、色素失調症、乳児フィタン酸蓄積症、乳児レフサム病、点頭てんかん、炎症性ミオパチー、頭蓋内囊胞、頭蓋内圧亢進、ジユベル症候群、Karak症候群、カーンズ・セイヤー症候群、ケネディ病、Kinsbourne症候群、クリッペル・ファイル症候群、クラッペ病、クーゲルバーグ・ウェランダー病、クールー、ラフォラ病、ランパート-イートン無筋力症症候群、ランドー・クレッフナー症候群、延髄外側(ヴァレンベルク)症候群、リー病、レノックス・ガストー症候群、レッシュ・ナイハン症候群、白質ジストロフィー、レビー小体型認知症、脳回欠損、閉込め症候群、ルー・ゲーリグ病、腰部椎間板疾患、腰部脊柱管狭窄症、ライム病、マチャド・ジョセフ病(脊髄小脳失調症3型)、巨脳症、大視症、巨大脳症、メルカーソン-ローゼンタール症候群、メニエール病、髄膜炎、メンケス病、異染性白質ジストロフィー、小頭症、小視症、ミラー・フィッシュナー症候群、ミソフォニア(misophonia)、ミトコンドリアミオパチー、メビウス症候群、単肢筋萎縮症、運動ニューロン疾患、運動能力障害、もやもや病、ムコ多糖症、多発脳梗塞性認知症、多巣性運動ニューロパチー、多発性硬化症、多系統萎縮症、筋ジストロフィー、筋痛性脳脊髄炎、重症筋無力症、ミエリン破壊性びまん性硬化症(myelinoclastic diffuse sclerosis)、乳児ミオクローヌス性脳症(myoclonic Encephalopathy of infants)、ミオクローヌス、ミオパチー、筋細管ミオパチー、先天性筋緊張症、ナルコレプシー、神経線維腫症、神経弛緩薬性悪性症候群、エリテマトーデス、神経性筋強直症、神経セロイドリボフスチノーシス、ニーマン・ピック病、オサリバン・マクラウド症候群、後頭神経痛、潜在性脊椎癒合不全続発(occult Spinal Dysraphia)。

hism Sequence)、大田原症候群、オリーブ橋小脳萎縮症、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、視神経炎、起立性低血圧症、反復視、感覚異常症、パーキンソン病、先天性パラミオトニア、腫瘍隨伴性疾患、発作性発作、パリー・ロンベルク症候群、ペリツェーウス・メルツバッヘル病、周期性麻痺、末梢神経障害、光くしゃみ反射、フィタン酸蓄積症、ピック病、多小脳回(PMG)、多発性筋炎、脳空洞症、ポリオ後症候群、帯状疱疹後神経痛(PHN)、体位性低血圧症、プラダー-ウィリ症候群、原発性側索硬化症、プリオング病、進行性顔面片側萎縮症、進行性多病巣性白質脳症、進行性核上性麻痺、偽脳腫瘍、ラムゼイ・ハント症候群I型、ラムゼイ・ハント症候群II型、ラムゼイ・ハント症候群III型、ラスマッセン脳炎、反射神経血管ジストロフィー、レフサム病、不穏下肢症候群、レトロウイルス関連ミエロパチー、レット症候群、ライ症候群、律動障害、ロンベルク症候群、舞踏病(Saint Vitus dance)、サンドホフ病、統合失調症、シルダー病、裂脳症、感覚統合機能障害、中隔視覚異形成症、シャイ・ドレーガー症候群、シェーグレン症候群、スナチエーション(snatiation)、ソトス症候群、痙縮、二分脊椎、脊髄腫瘍、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調症、スティール-リチャードソン-オルスゼフスキ症候群、スティッフパーソン症候群、脳卒中、スタージ-ウェーバー症候群、亜急性硬化性汎脳炎、皮質下動脈硬化性脳症、脳表ヘモジデリン沈着症、シドナム舞踏病、失神、共感覚、脊髄空洞症、足根管症候群、遅発性ジスキネジア、遅発性ディスフレニア(tardive dysphrenia)、ターロヴ嚢胞、ティ・サックス病、側頭動脈炎、破傷風、係留脊髄症候群、トムゼン病、胸郭出口症候群、疼痛性チック、トッド麻痺、トゥーレット症候群、中毒性脳症、一過性脳虚血発作、伝達性海綿状脳症、横断性脊髄炎、振戦、三叉神経痛、熱帯性痙性不全対麻痺、トリパノソーマ症、結節硬化症、ユビシノシス(ubisiosis)、フォン・ヒッペル-リンダウ病(VHL)、Viliuisk脳脊髄炎(VE)、ヴァレンベルク症候群、ウェルドニッヒ・ホフマン病、ウェスト症候群、ウィリアムス症候群、ウィルソン病およびツエルウェガー症候群が含まれる。

【0231】

化合物および組成物は、浸潤癌、腫瘍血管形成および転移の発生の阻害においても有用である。

【0232】

ある態様において、本開示は、異常な細胞増殖に関連する疾患または障害を治療する方法であって、少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて(同時にまたは連続して)1つまたは複数の式(I)および/または(Ia)の化合物の治療上有効な量をこのようない治療を必要としている患者に投与する段階を含む方法を提供する。

【0233】

ある態様において、薬学的組成物は、式(I)および/または(Ia)の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量と薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【0234】

ある態様において、患者において異常なWntシグナル伝達が関係すると見なされる障害または疾患を治療する方法が本明細書において提供され、本方法は、患者に式(I)および/または(Ia)の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む。

【0235】

ある態様において、障害または疾患は癌である。

【0236】

ある態様において、障害または疾患は糖尿病性網膜症である。

【0237】

ある態様において、障害または疾患は肺線維症である。

【0238】

ある態様において、障害または疾患は関節リウマチである。

【0239】

ある態様において、障害または疾患は強皮症である。

10

20

30

40

50

【0240】

ある態様において、障害または疾患は真菌またはウイルス感染症である。

【0241】

ある態様において、障害または疾患は骨または軟骨疾患である。

【0242】

ある態様において、障害または疾患はアルツハイマー病である。

【0243】

ある態様において、障害または疾患は骨関節症である。

【0244】

ある態様において、障害または疾患は肺疾患である。

【0245】

ある態様において、障害または疾患は、Wntシグナル伝達成分の突然変異によって引き起こされる遺伝疾患であり、ここで、遺伝疾患は、大腸ポリポーラス、骨粗鬆症-偽性神経膠腫症候群、家族性滲出性硝子体網膜症、網膜血管新生、早期冠動脈疾患、無四肢症候群、ミュラー管退行および男性化、SERKAL症候群、2型糖尿病、Fuhrmann症候群、AI-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzelアザラシ肢症候群、歯-爪-皮膚異形成、肥満、裂手/足奇形、尾部重複体症候群、歯牙無形成、ウィルムス腫瘍、骨格異形成、巣状皮膚低形成、常染色体劣性無爪症、神経管欠損、アルファ-サラセミア(ATRX)症候群、脆弱X染色体症候群、ICF症候群、アンジェルマン症候群、プラダー-ウィリ症候群、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群、ノリエ病およびレット症候群より選択される。

10

【0246】

ある態様において、患者はヒトである。

【0247】

ある態様において、癌は、肝細胞癌、結腸癌、乳癌、膵臓癌、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、リンパ腫、肉腫および卵巣癌より選択される。

20

【0248】

ある態様において、癌は、肺癌 - 非小細胞、肺癌 - 小細胞、多発性骨髄腫、鼻咽腔癌、神経芽腫、骨肉腫、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌 - 基底および扁平上皮細胞、皮膚癌 - 黒色腫、小腸癌、胃癌、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、膀胱癌、外陰癌、喉頭または下咽頭癌、腎臓癌、カボジ肉腫、妊娠性絨毛疾患、消化管間質腫瘍、消化管カルチノイド腫瘍、胆嚢癌、眼癌(黒色腫およびリンパ腫)、ユーリング腫瘍、食道癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、脳または脊髄腫瘍、骨転移、骨癌、膀胱癌、胆管癌、肛門癌および副腎皮質癌より選択される。

30

【0249】

ある態様において、癌は肝細胞癌である。

【0250】

ある態様において、癌は結腸癌である。

【0251】

ある態様において、癌は乳癌である。

40

【0252】

ある態様において、癌は膵臓癌である。

【0253】

ある態様において、癌は慢性骨髄性白血病(CML)である。

【0254】

ある態様において、癌は慢性骨髄単球性白血病である。

【0255】

ある態様において、癌は慢性リンパ性白血病(CLL)である。

【0256】

ある態様において、癌は急性骨髄性白血病である。

50

【0257】

ある態様において、癌は急性リンパ性白血病である。

【0258】

ある態様において、癌はホジキンリンパ腫である。

【0259】

ある態様において、癌はリンパ腫である。

【0260】

ある態様において、癌は肉腫である。

【0261】

ある態様において、癌は卵巣癌である。

10

【0262】

ある態様において、癌は肺癌 - 非小細胞である。

【0263】

ある態様において、癌は肺癌 - 小細胞である。

【0264】

ある態様において、癌は多発性骨髄腫である。

【0265】

ある態様において、癌は鼻咽腔癌である。

【0266】

ある態様において、癌は神経芽腫である。

20

【0267】

ある態様において、癌は骨肉腫である。

【0268】

ある態様において、癌は陰茎癌である。

【0269】

ある態様において、癌は下垂体腫瘍である。

【0270】

ある態様において、癌は前立腺癌である。

【0271】

ある態様において、癌は網膜芽細胞腫である。

30

【0272】

ある態様において、癌は横紋筋肉腫である。

【0273】

ある態様において、癌は唾液腺癌である。

【0274】

ある態様において、癌は皮膚癌 - 基底および扁平上皮細胞である。

【0275】

ある態様において、癌は皮膚癌 - 黒色腫である。

【0276】

ある態様において、癌は小腸癌である。

40

【0277】

ある態様において、癌は胃癌である。

【0278】

ある態様において、癌は精巣癌である。

【0279】

ある態様において、癌は胸腺癌である。

【0280】

ある態様において、癌は甲状腺癌である。

【0281】

ある態様において、癌は子宮肉腫である。

50

【0282】

ある態様において、癌は腔癌である。

【0283】

ある態様において、癌は外陰癌である。

【0284】

ある態様において、癌はウィルムス腫瘍である。

【0285】

ある態様において、癌は喉頭または下咽頭癌である。

【0286】

ある態様において、癌は腎臓癌である。

10

【0287】

ある態様において、癌はカポジ肉腫である。

【0288】

ある態様において、癌は妊娠性絨毛疾患である。

【0289】

ある態様において、癌は消化管間質腫瘍である。

【0290】

ある態様において、癌は消化管カルチノイド腫瘍である。

【0291】

ある態様において、癌は胆囊癌である。

20

【0292】

ある態様において、癌は眼癌（黒色腫およびリンパ腫）である。

【0293】

ある態様において、癌はユーリング腫瘍である。

【0294】

ある態様において、癌は食道癌である。

【0295】

ある態様において、癌は子宮内膜癌である。

【0296】

ある態様において、癌は結腸直腸癌である。

30

【0297】

ある態様において、癌は子宮頸癌である。

【0298】

ある態様において、癌は脳または脊髄腫瘍である。

【0299】

ある態様において、癌は骨転移である。

【0300】

ある態様において、癌は骨癌である。

【0301】

ある態様において、癌は膀胱癌である。

40

【0302】

ある態様において、癌は胆管癌である。

【0303】

ある態様において、癌は肛門癌である。

【0304】

ある態様において、癌は副腎皮質癌である。

【0305】

ある態様において、障害または疾患は神経学的状態、障害または疾患であり、ここで、神経学的状態 / 障害 / 疾患は、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、プリオン病、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核

50

変性症、多系統萎縮症 (multiple system atrophy) 、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 、封入体筋炎、自閉症、変性性筋障害、糖尿病性神経障害、他の代謝性神経障害、内分泌神経障害、起立性低血圧症、多発性硬化症およびシャルコー・マリー・トゥース病より選択される。

【 0 3 0 6 】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物は、Wnt経路における1つまたは複数のタンパク質を阻害する。

【 0 3 0 7 】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物は、1つまたは複数のWntタンパク質によって誘導されるシグナル伝達を阻害する。

10

【 0 3 0 8 】

ある態様において、Wntタンパク質は、WNT1、WNT2、WNT2B、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11、およびWNT16より選択される。

【 0 3 0 9 】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物は、キナーゼ活性を阻害する。

【 0 3 1 0 】

ある態様において、患者におけるWnt経路によって仲介される疾患または障害を治療する方法が提供され、この方法は、患者に式(I)および／または(Ia)の1つの化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む。

20

【 0 3 1 1 】

ある態様において、式(I)および／または(Ia)の化合物は、1つまたは複数のWntタンパク質を阻害する。

【 0 3 1 2 】

ある態様において、患者におけるキナーゼ活性によって仲介される疾患または障害を治療する方法が提供され、この方法は、患者に式(I)および／または(Ia)の1つの化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む。

30

【 0 3 1 3 】

ある態様において、疾患または障害は、腫瘍成長、細胞増殖、または血管形成を含む。

【 0 3 1 4 】

ある態様において、方法は、タンパク質キナーゼ受容体の活性を阻害し、方法は、受容体を式(I)および／または(Ia)の1つの化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の有効な量と接触させる段階を含む。

【 0 3 1 5 】

ある態様において、患者における異常な細胞増殖に関連する疾患または障害を治療する方法が提供され、この方法は、患者に式(I)および／または(Ia)の1つの化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む。

40

【 0 3 1 6 】

ある態様において、方法は、患者における血管形成を防止または低減し；方法は、患者に式(I)および／または(Ia)の1つの化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む。

【 0 3 1 7 】

ある態様において、方法は、患者における異常な細胞増殖を防止または低減し；方法は、患者に式(I)および／または(Ia)の1つの化合物（もしくは複数の化合物）またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する段階を含む。

【 0 3 1 8 】

50

ある態様において、患者における異常な細胞増殖に関連する疾患または障害を治療する方法が提供され、この方法は、薬学的に許容される担体および1つまたは複数の他の薬剤と組み合わせて式(1)および/または(1a)の1つまたは複数の化合物を含む薬学的組成物を患者に投与する段階を含む。

【0319】

さらに、例えば、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)の阻害剤としての化合物および組成物は、細胞RNAおよびDNA合成のレベルを調節することができ、したがって、HIV、ヒト乳頭腫ウイルス、ヘルペスウイルス、エブスタイン-バーワイルス、アデノウイルス、シンドビスウイルス、ポックスウイルスなどのウイルス感染の治療において有用であると予想される。

10

【0320】

本明細書に記載の化合物および組成物は、例えば、細胞周期のG₀またはG₁期において活性なものなどのCDK/サイクリン複合体、例えば、CDK2、CDK4、および/またはCDK6複合体のキナーゼ活性を阻害することができる。

【0321】

生物活性の評価

本明細書に記載の化合物の生物活性を、当業者に公知の任意の適切な検定を用いて試験することができ、例えば、国際公開公報第2001/053268号または国際公開公報第2005/009997号を参照されたい。例えば、化合物の活性を、以下に概略を示す試験法の1つまたは複数を用いて試験してもよい。

20

【0322】

一例において、腫瘍細胞をWntに無関係の成長についてスクリーニングしてもよい。そのような方法において、関心対象の腫瘍細胞を関心対象の化合物(すなわち阻害剤)と接触させ、細胞の増殖を、例えば、トリチウム化したチミジンの取り込みによりモニターする。いくつかの態様において、Wntシグナル伝達経路の突然変異に関連する癌の存在についてスクリーニングした候補患者から腫瘍細胞を単離してもよい。候補の癌には、上に挙げたものが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0323】

もう一つの例において、Wnt生物活性、例えば、-カテニンの安定化および幹細胞の成長促進についてインビトロ検定を用いてもよい。Wntの生物活性についての検定には、-カテニンの安定化が含まれ、これは、例えば、候補阻害剤組成物の連續希釈により測定することができる。Wnt生物活性の例示的検定は、Wnt組成物を候補阻害剤存在下で細胞、例えば、マウスL細胞と接触させる。細胞を、-カテニンを安定化させるのに十分な期間、通常は少なくとも約1時間培養し、溶解する。細胞溶解産物をSDS PAGEにより分離し、次いでニトロセルロースに転写し、-カテニンに特異的な抗体をプローブに用いて調べる。

30

【0324】

さらなる例において、候補化合物の活性をアフリカツメガエル副軸生物検定[Leyns, L. et al. Cell (1997), 88(6), 747-756]において測定することができる。

【0325】

本開示をさらに例示するために、以下の実施例が含まれる。実施例は、当然のことながら、本開示を具体的に限定すると解釈されるべきではない。特許請求の範囲の領域内これら実施例の変種は、当業者の技術の範囲内であり、本明細書において記載し、特許請求する、本発明の範囲内に入ると考えられる。読者は、本開示および当分野の技術を与えた当業者であれば、徹底的な実施例なしに本発明を調製および使用しうることを理解するであろう。

40

【実施例】

【0326】

化合物調製

本開示の化合物を調製する際に用いる出発原料は、公知であるか、公知の方法により作

50

成されるか、または市販されている。当業者には、本明細書において特許請求する化合物に関する前駆体および官能基を調製するための方法は、全般的に文献に記載されていることが明らかであろう。文献および本開示を与えられた当業者は、任意の化合物を調製するための十分な技術が備わっている。

【0327】

有機化学の技術者であれば、詳細な指示なしに容易に操作を行うことができる、すなわち、これらの操作を行うことは十分に当業者の領域および技量の範囲内であることが理解される。これらには、カルボニル化合物のそれらの対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、求電子および求核の両方の芳香族置換、エーテル化、エステル化およびけん化などが含まれる。これらの操作は、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 7th Ed., John Wiley & Sons (2013)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5th Ed., Springer (2007)、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1999)などの標準の教科書において議論されている。
10

【0328】

当業者であれば、特定の反応は、分子内の他の官能基をマスクまたは保護し、したがって任意の望ましくない副反応を避ける、および/または反応の収率を上げる場合に、最もうまく実施されることを容易に理解するであろう。多くの場合、当業者は、そのような収率の上昇を達成するため、または望ましくない反応を避けるために、保護基を利用する。これらの反応は文献において見いだされ、これらもまた十分に当業者の領域の範囲内である。これらの操作の多くの例は、例えば、T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007)において見いだすことができる。
20

【0329】

本明細書において用いる商標は例にすぎず、本開示の出願時に用いられた例示的材料を表している。当業者であれば、ロット、製造工程などの変動が予想されることを理解するであろう。したがって、実施例、およびその中で用いる商標は非限定的であり、これらは限定されることを意図せず、当業者が本開示の態様の1つまたは複数を実施するためにどのように選択しうるかを単に例示するものである。

【0330】

(¹H)核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、Bruker NMR分光計(Avance TM DRX300、¹H用300MHzまたはAvance TM DRX500、¹H用500MHz)またはVarian NMR分光計(Mercury 400BB、¹H用400MHz)で示した溶媒中で測定した。ピークの位置はテトラメチルシランから低磁場への百万分率(ppm)で表す。ピーク多重度は以下のとおりに示す:s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；ABq、AB四重線；quin、五重線；sex、六重線；sep、七重線；non、九重線；dd、二重線の二重線；d/ABq、AB四重線の二重線；dt、三重線の二重線；td、二重線の三重線；dq、四重線の二重線；m、多重線。
30

【0331】

以下の略語は示した意味を有する：

食塩水 = 飽和塩化ナトリウム水溶液

40

CDCl₃ = 重水素化クロロホルム

CsCO₃ = 炭酸セシウム

DCE = ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DHP = 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO-d₆ = 重水素化ジメチルスルホキシド

ESIMS = 電子スプレー質量分析

EtOAc = 酢酸エチル

Et₃SiH = トリエチルシリコン

50

HCl = 塩酸
 HOAc = 酢酸
 KOAc = 酢酸カリウム
 KOH = 水酸化カリウム
 K_3PO_4 = リン酸カリウム
 LAH = 水素化アルミニウムリチウム
 MeOH = メタノール
 $MgSO_4$ = 硫酸マグネシウム
 $NaBH(OAc)_3$ = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
 Na_2CO_3 = 炭酸ナトリウム
 $NaHCO_3$ = 炭酸水素ナトリウム
 $NaHSO_3$ = 亜硫酸水素ナトリウム
 NaOAc = 酢酸ナトリウム
 NMR = 核磁気共鳴
 Pd/C = 炭素担持パラジウム
 $Pd_2(dba)_3$ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
 $PdCl_2(dppf)_2$ = 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド
 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ = ジクロロ-ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)
 $Pd(PPh_3)_4$ = テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

PE = 石油エーテル
 PPTS = p-トルエンスルホン酸ピリジニウム
 rt = 室温
 SEM = 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル
 TFA = トリフルオロ酢酸
 THF = テトラヒドロフラン
 TLC = 薄層クロマトグラフィ

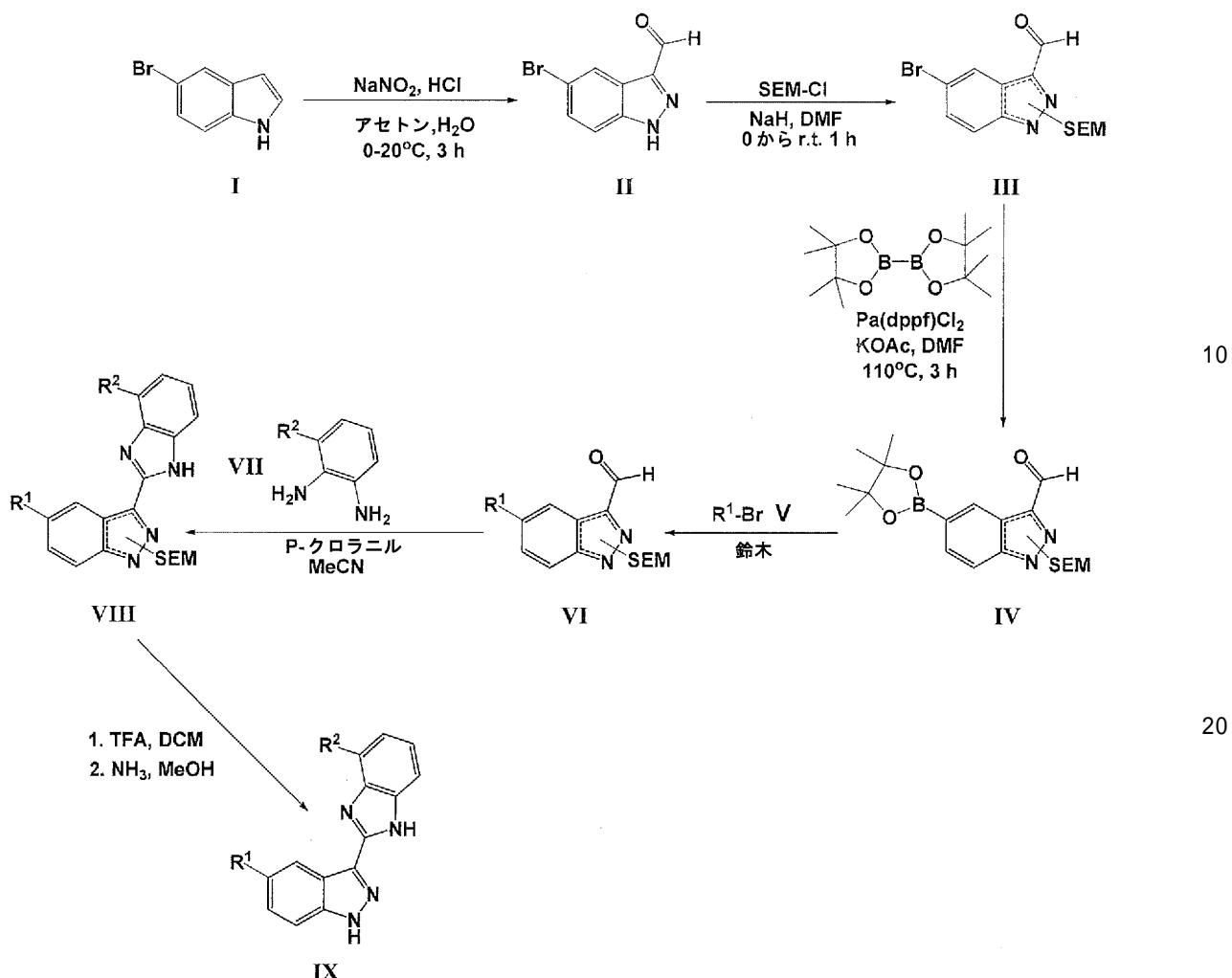
【0332】

以下の例示的スキームは読者の指標のために提供し、本明細書において提供する化合物の例示的作成法をひとまとめに表す。さらに、本開示の化合物の他の調製法は、当業者であれば、以下の反応スキームおよび実施例に照らして容易に明らかになるであろう。当業者であれば、文献および本開示を考慮して、これらの化合物をそれらの方法によって調製するのに十分な備えがある。以下に示す合成スキームにおいて用いる化合物番号は、それらの特定のスキームだけのためであり、明細書の他の部分における同じ番号と解釈または混同されるべきではない。特に記載がないかぎり、すべての変数は上で規定するとおりである。

【0333】

一般的手順

本開示の式(I)および/または(Ia)の化合物をスキーム1に示すとおりに調製することができます。



【0334】

スキーム1は、まず5-ブロモ-1H-インドール(I)をホルミル化して5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(II)を生成し、続いてSEM-Clで保護して5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(III)を得ることによる、インダゾール誘導体(IX)の調製法を記載する。次いで、ブロミド(III)をビス(ピナコラト)ジボロンと反応させてホウ酸エステル(IV)を生成する。様々な臭化物(V)との鈴木カップリングにより、インダゾール誘導体(VI)を得る。アルデヒド(VI)を様々な1,2-ジアミン(VII)と反応させて(VIII)を生成する。ピラゾール窒素の最終脱保護により、所望のインダゾール誘導体(IX)を得る。

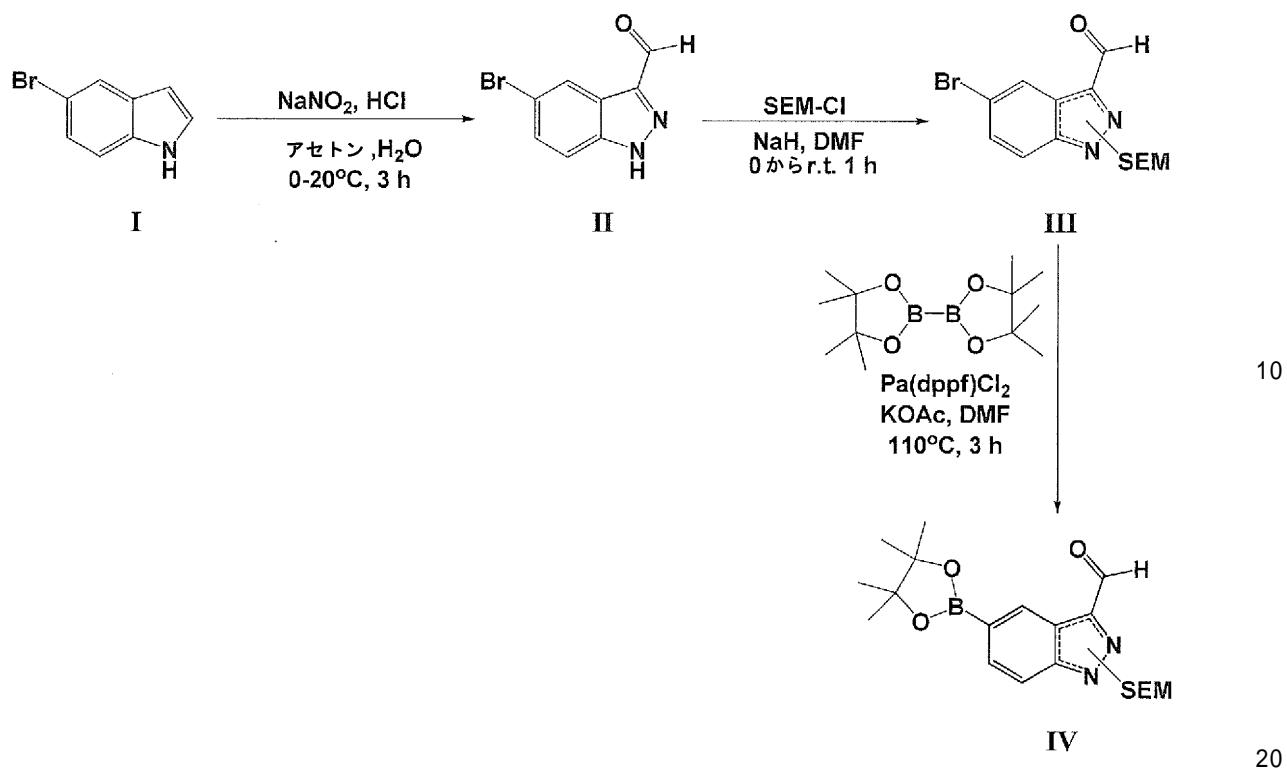
30

【0335】

例示的化合物例

中間体(IV)の調製を以下のスキーム2に示す。

40



【0336】

段階1

水 (200mL) 中の NaNO_2 (110.4g、1.6mol、8当量) の溶液を、-10 0 で攪拌中のアセトン (1000mL) 中の5-ブロモインドール (I) (39.2g、0.2mol、1当量) の溶液に滴加し、 NaNO_2 を滴加している間、溶液の温度を20 未満に維持した。2N HCl水溶液 (480mL) を、激しく攪拌中の溶液に、内部温度を0から20 の間に維持しながらゆっくり加えた。滴加後、溶液を20 で3時間さらに攪拌した。溶液を、温度を35 未満に維持しながら、減圧下で濃縮して、アセトンを除去した。固体をろ取りし、フラスコに移した。冷 (-10) D CM (200mL) を加え、-5 で30分間攪拌し、固体をろ過し、減圧下、40 で乾燥して、5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (II) (34.0g、151mmol、収率76%) を褐色固体で得た。ESIMS $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}$ に対する実測値 m/z 225 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0337】

段階2

DMF (500mL) 中の NaH (6.6g、166mmol、1.10当量) の懸濁液に、DMF (50mL) 中の5-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (II) (34.0g、151mmol、1.00当量) の溶液を0 で30分間かけて滴加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでSEM-Cl (26.4g、159mmol、1.08当量) を滴加し、混合物を室温でさらに3時間攪拌した。次いで、混合物を氷水混合物 (1000mL) 中に加え、EtOAc (300mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (PE : EtOAc = 20 : 1 10 : 1) で精製して、5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (III) を位置異性体の混合物として黄色油状物で得た (53.0g、151mmol、収率100%)。ESIMS $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Si}$ に対する実測値 m/z 355 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0338】

段階3

DMF (1000mL) 中で混合した5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (III) (53.0g、151mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン (38.0g、150mmol、1.0当量) およびKOAc (44.0g、450mmol、3.00当量) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7.7g、10.5mmol、0.07当量) を加えた。混合物を窒素雰囲気下、90

10

20

30

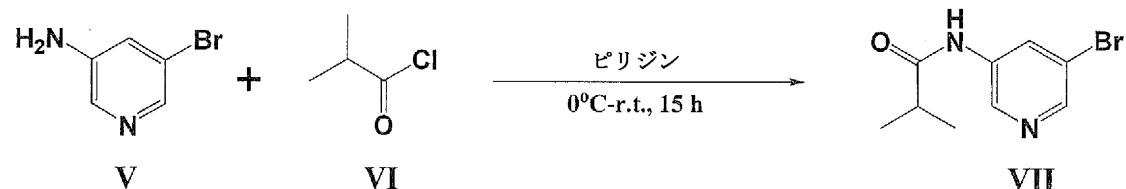
40

50

で10時間攪拌した。混合物をろ過し；ろ液を水(1000mL)上に加え、EtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(PE:EtOAc=10:1 1:1)で精製して、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド(IV)を位置異性体の混合物として黄色油状物で得た(42.9g、106mmol、収率71%)。ESIMS C₂₀H₃₁BN₂O₄Siに対する実測値m/z 403(M+H)。

【0339】

中間体N-(5-ブロモピリジン-3-イル)イソブチルアミド(VII)の調製を以下のスキーム3に示す。



スキーム3

【0340】

段階1

3-アミノ-5-ブロモピリジン(V)(1当量)をDCMに溶解し、0℃に冷却した後、ピリジン(2.2当量)および塩化イソブチリル(VI)(1.1当量)を加えた。反応混合物を室温で15時間、TLCで反応完了が示されるまで攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を乾燥し、濃縮し、シリカゲル(100~200メッシュ)を用いてのカラムクロマトグラフィで精製して、N-(5-ブロモピリジン-3-イル)イソブチルアミド(VII)をオフホワイト固体で得た(収率71%)。

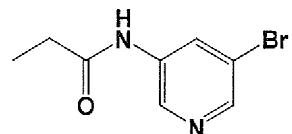
¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.55-8.35 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H),

1.28-1.27 (d, 6H); ESIMS found C₉H₁₁BrN₂O m/z 243.05(M+H)

【0341】

以下の化合物を、上のスキーム3に記載の手順によって調製した。

【0342】



VIII

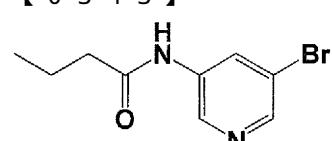
N-(5-ブロモピリジン-3-イル)プロピオンアミド(VIII)：オフホワイト固体(収率92%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (t, J=7.54 Hz, 3H), 2.36 (q, J=7.54 Hz, 2H),

8.36 (m, 2H), 8.65 (d, J=2.07 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H); ESIMS found C₈H₉BrN₂O m/z 231

(M+H)

【0343】



IX

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)ブチルアミド(IX)：黄色固体(2.1g、8.64mmol、収率85%)。

10

20

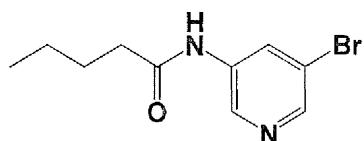
30

40

50

8.8%)。ESIMS実測値C₉H₁₁BrN₂O m/z 243 (M+H)。

【0344】

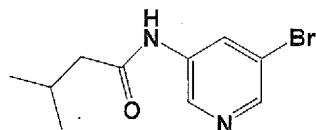


X

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)ペナタンアミド(X)：黄色固体(2.0g、7.78mmol、收率85.3%)。ESIMS実測値C₁₀H₁₃BrN₂O m/z 257 (M+H)。

10

【0345】



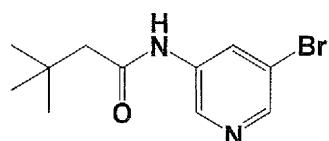
XI

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-メチルブタノンアミド(XI)：オフホワイト固体(收率67%)、

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.55-8.42 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 2.31-2.18 (m, 3H), 1.02-1.01 (d, J = 6Hz, 6H); ESIMS found C₁₀H₁₃BrN₂O m/z 258.80 (M+H)

20

【0346】

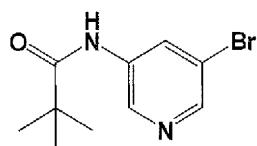


XII

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3,3-ジメチルブタノンアミド(XII)：黄色固体(1.7g、6.27mmol、收率78.6%)。ESIMS実測値C₁₁H₁₅BrN₂O m/z 271 (M+H)。

30

【0347】



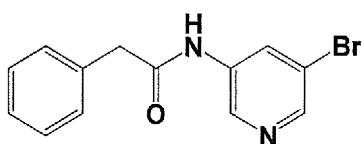
XIII

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピバールアミド(XIII)：オフホワイト固体(1.082g、4.22mmol、收率73.1%)。

40

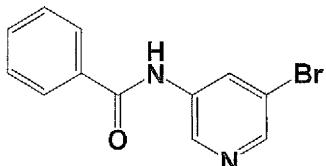
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 1.23 (s, 9H), 8.37 (d, J=2Hz, 1H), 8.39 (t, J=2Hz, 1H), 8.80 (d, J=2Hz, 1H), 9.58 (brs, 1H); ESIMS found C₁₀H₁₃BrN₂O m/z 257.0 (M+H)

【0348】

**XIV**

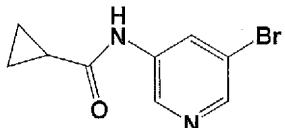
N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド(XIV)：白色固体(2.5g、8.59mmol、収率77.9%)。ESIMS実測値 $C_{13}H_{11}BrN_2O$ m/z 291 (M+H)。

【0349】

**XV**

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)ベンズアミド(XV)：白色固体(2.7g、9.74mmol、収率60%)。ESIMS実測値 $C_{12}H_9BrN_2O$ m/z 277 (M+H)。

【0350】

**XVI**

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド(XVI)：オフホワイト固体(収率83%)、

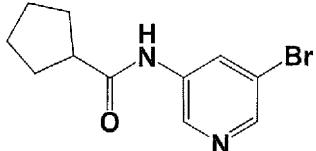
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.46-8.39 (m, 3H), 7.54 (bs, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H); ESIMS found for $C_9H_9BrN_2O$ m/z 240.9 (M+H)

【0351】

**XVII**

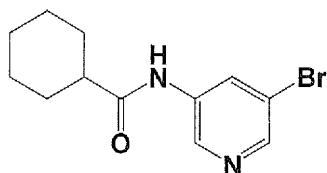
N-(5-ブロモピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド(XVII)：黄色固体(2.1g、6.27mmol、収率86.6%)。ESIMS実測値 $C_{10}H_{11}BrN_2O$ m/z 255 (M+H)。

【0352】

**XVIII**

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)シクロ pentanカルボキサミド(XVIII)：黄色固体(1.9g、7.06mmol、収率80.2%)。ESIMS実測値 $C_{11}H_{13}BrN_2O$ m/z 269 (M+H)。

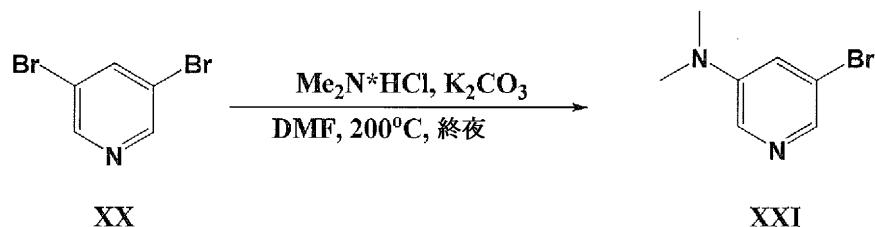
【0353】

**XIX**

N-(5-ブロモピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド(XIX)：黄色固体(2.0g、7.06mmol、収率84.3%)。ESIMS実測値 $C_{12}H_{15}BrN_2O$ m/z 283 (M+H)。

【0354】

中間体5-ブロモ-N,N-ジメチルピリジン-3-アミン(XXI)の調製を以下のスキーム4に示す。 10

**スキーム4****【0355】**

20

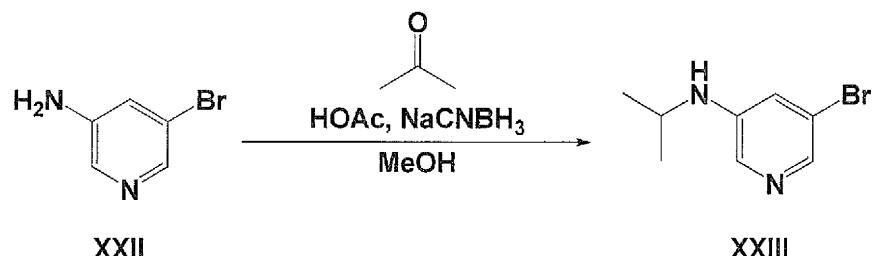
段階1

無水DMF(20.0mL)中の3,5-ジブロモピリジン(XX)(2.37g、10.0mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (4.5g、33mmol)および塩酸ジメチルアミノ(1.79g、22mmol)を加えた。混合物を密封チューブ中、200℃で終夜加熱した。溶液を室温まで冷却し、過剰のDMFを減圧下で除去した。残渣をEtOAcおよび水の間で分配した。有機相を分離した。水相をEtOAcで洗浄し、合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して、5-ブロモ-N,N-ジメチルピリジン-3-アミン(XXI)をオフホワイト固体で得た(1.78g、8.85mmol、収率88%)。

1H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 2.94 (s, 6H), 7.25 (t, *J*=2Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=2Hz, 1H); ESIMS found $C_7H_9BrN_2$ m/z 201.1 (M+H) 30

【0356】

中間体5-ブロモ-N-イソプロピルピリジン-3-アミン(XXIII)の調製を以下のスキーム5に示す。 40

**スキーム5****【0357】**

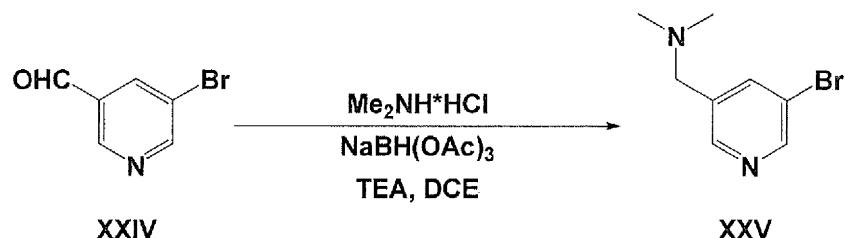
段階1
MeOH(62mL)中の5-ブロモピリジン-3-アミン(XXII)(535mg、3.09mmol)の溶液に、アセトン(296 μL、4.02mL)を加えた。HOAcを用いてpHを4に調節し、30分間攪拌した。 $NaCNBH_3$ (272mg、4.33mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。MeOHを減圧下で除去し、残渣をEtOAcおよび飽和 $NaHCO_3$ 水溶液の間で分配した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で蒸発 50

させた。粗生成物をシリカゲルカラム（100%ヘキサン：90:10ヘキサン:EtOAc）で精製して、5-ブロモ-N-イソプロピルピリジン-3-アミン（XXIII）を油状物で得、これはゆっくり固化してオフホワイト固体となった（309mg、1.44mmol、収率47%）。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 1.12 (d, *J*=6.3Hz, 6H), 3.55-3.59 (m, 1H), 6.03 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2Hz, 1H); ESIMS found C₈H₁₁BrN₂ *m/z* 215 (M+H)

【0358】

中間体1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン（XXV）の調製を以下のスキーム6に示す。



スキーム 6

【0359】

段階1

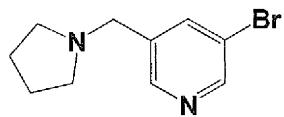
DCE（108mL）中の5-ブロモニコチンアルデヒド（XXIV）（5.0g、26.9mmol）の溶液に、ジメチルアミン-HCl（4.39g、53.8mmol）およびTEA（7.5g、53.8mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。NaBH(OAc)₃を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をDCMおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン（XXV）を褐色液体で得た（5.36g、24.9mmol、収率92.6%）。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 2.15 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=1.1Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2.2Hz, 1H); ESIMS found C₈H₁₁BrN₂ *m/z* 215 (M^{Br⁷⁹}+H) および 217 (M^{Br⁸¹}+H)

【0360】

以下の中間体を、上のスキーム6に記載の手順によって調製した。

【0361】

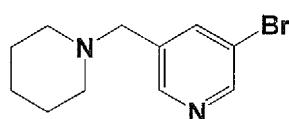


XXVI

3-ブロモ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン（XXVI）：金色液体（1.35g、収率97%）。

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.68-1.71 (m, 4H), 2.42-2.44 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=3Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₃BrN₂ *m/z* 242 (M+H)

【0362】

**XXVII**

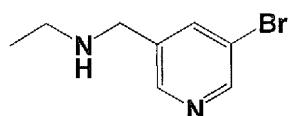
3-プロモ-5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン(XXVII)：褐色液体(13.1g、収率94%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) 1.36-1.39(m, 2H), 1.46-1.51(m, 4H), 2.31-

2.32(m, 4H), 3.46(s, 2H), 7.94(s, 1H), 8.47(d, *J*=2Hz, 1H), 8.58(d, *J*=3Hz, 1H); 10

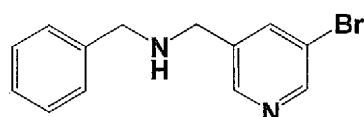
ESIMS found for C₁₁H₁₅BrN₂ *m/z* 257(M+H)

【0363】

**XXVIII**

N-((5-プロモピリジン-3-イル)メチル)エタンアミン(XXVIII)：金色液体(1.29g、6.00mmol、収率60%)。ESIMS C₈H₁₁BrN₂に対する実測値*m/z* 215(M+H)。

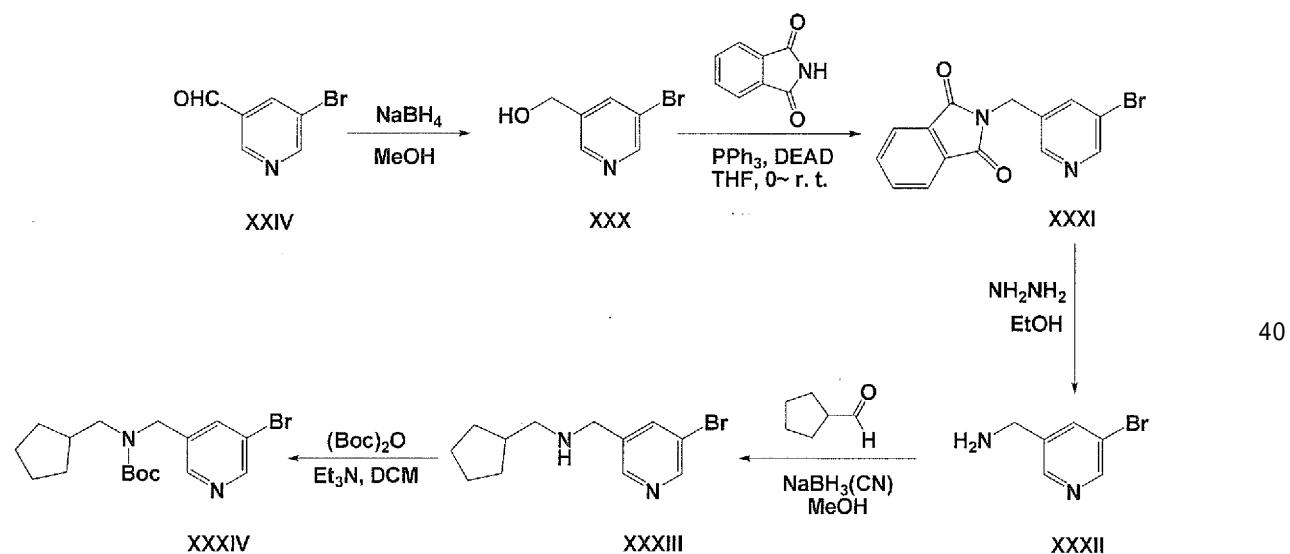
【0364】

**XXIX**

N-ベンジル-1-(5-プロモピリジン-3-イル)メタンアミン(XXIX)：金色液体(77mg、0.28mmol、収率25%)。ESIMS C₁₃H₁₃BrN₂に対する実測値*m/z* 277(M+H)。

【0365】

中間体(5-プロモピリジン-3-イル)メチル(シクロヘキサメチルカルバミン酸tert-ブチル(XXXIV)の調製を以下のスキーム7に示す。



スキーム7

【0366】

段階1

MeOH(20mL)中の5-プロモニコチンアルデヒド(XXIV)(2.0g、10.8mmol、1当量)の

50

溶液に、 NaBH_4 (2.4g、64.9mmol、6当量) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (15mL) で希釈し、水相をDCM (10mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、(5-プロモピリジン-3-イル)メタノール (XXX) (1.8g、9.57mmol、収率90.0%) を無色油状物で得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 4.73 (s, 2H),

7.90 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H). ESIMS found for $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}$ m/z 188 (M+H)

【 0 3 6 7 】

段階2

無水THF (15mL) 中の(5-プロモピリジン-3-イル)メタノール (XXX) (1.60g、8.5mmol、1当量)、フタルイミド (1.24g、8.5mmol、1当量) および PPh_3 (3.33g、12.75mmol、1.5当量) の攪拌溶液に、DEAD (2.21g、12.75mmol、1.5当量) を N_2 霧囲気下、0°で滴加した。次いで、反応混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を続いて飽和 NaHCO_3 溶液 (15mL)、水 (15mL) および食塩水 (15mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (PE : $\text{EtOAc} = 4 : 1$) で精製して、2-((5-プロモピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン (XXXI) (2.5g、7.88mmol、収率82.3%) を白色固体で得た。ESIMS $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ に対する実測値 m/z 317 (M+H)。

【 0 3 6 8 】

段階3

EtOH (20mL) 中の2-((5-プロモピリジン-3-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン (XXXI) (1.9g、6.0mmol、1当量) およびヒドラジン水和物 (2.0g、40mmol、6当量) の溶液を、70°で3時間加熱した。混合物をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を1N HCl溶液 (15mL) に溶解して濃縮乾固し、次いでこれをアセトン (10mL × 3) で洗浄し、沈澱をろ取し、減圧下で濃縮して、(5-プロモピリジン-3-イル)メタンアミン (XXXII) (1.3g、6.95mmol、収率97.7%) を白色固体で得た。

^1H NMR

(D_2O , 400 MHz) δ ppm 4.34 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H). ESIMS found for $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrN}_2$ m/z 187 (M+H)

【 0 3 6 9 】

段階4

MeOH (15mL) 中の(5-プロモピリジン-3-イル)メタンアミン (XXXII) (1.30g、5.8mmol、1.0当量)、シクロペンタンカルバルデヒド (0.57g、5.8mmol、1.0当量) およびTEA (0.60g、5.8mmol、1.0当量) の溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、 NaBH_3CN (1.98g、3.4.6mmol、6.0当量) を加え、混合物を同じ温度でさらに3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (20mL) で希釈し、DCM (10mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-(5-プロモピリジン-3-イル)-N-(シクロペンチルメチル)メタンアミン (XXXIII) (1.23g、4.57mmol、収率79.3%) を褐色油状物で得た。ESIMS $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$ に対する実測値 m/z 269 (M+H)。

【 0 3 7 0 】

段階5

DCM (20mL) 中の1-(5-プロモピリジン-3-イル)-N-(シクロペンチルメチル)メタンアミン (XXXIII) (1.00g、3.7mmol、1当量) およびTEA (0.93g、9.2mmol、2.5当量) の溶液に、(Boc)₂O (0.85g、4.0mmol、1.1当量) を0°で少しづつ加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水 (10mL)、食塩水 (10mL) で洗浄し、有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、(5-プロモピリジン-3-イル)メチル(シクロペンチルメチル)カルバミン酸tert-ブチル (XXXIV) (1.25g、3.38mmol、収率91.9%) を白色固体で得た。ESIMS $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$ に対する実測値 m/z 369 (M+H)。

10

20

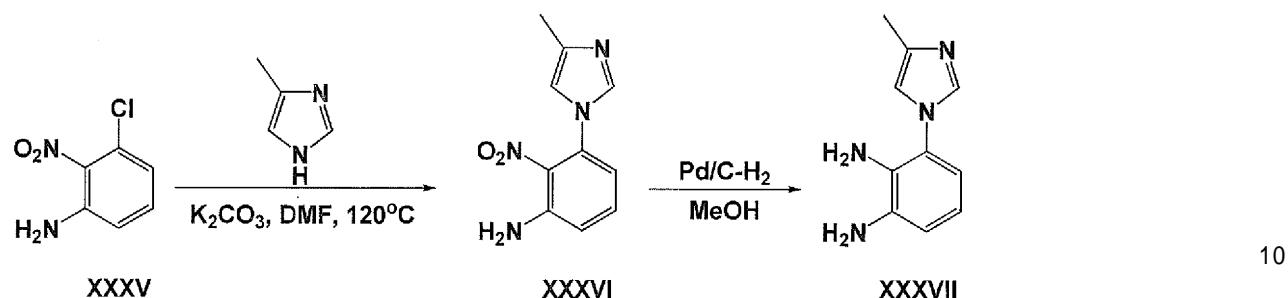
30

40

50

【0371】

中間体3-(4-メチル-イミダゾル-1-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(XXXVII)の調製を以下のスキーム8に示す。



スキーム8

【0372】

段階1

無水DMF中の3-クロロ-2-ニトロ-アニリン(XXXV)(1.0g、5.8mmol)、炭酸カリウム(2.4g、17.4mmol)、および4-メチルイミダゾールの溶液を窒素雰囲気下、120°で終夜加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和NaHCO₃溶液に懸濁し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、3-(4-メチル-イミダゾル-1-イル)-2-ニトロフェニルアミン(XXXVI)を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ ppm 2.19 (s, 3H), 6.53 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.60 (m, 1H)

。

【0373】

段階2

MeOH中の3-(4-メチル-イミダゾル-1-イル)-2-ニトロフェニルアミン(XXXVI)の溶液に5%Pd/Cを加えた。混合物を水素充填した風船下、40°で6時間攪拌した。次いで、溶液をセライトのパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、3-(4-メチル-イミダゾル-1-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(XXXVII)を得た。

30

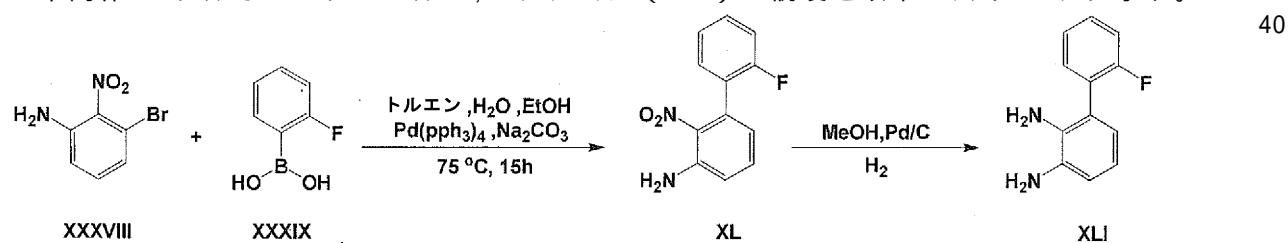
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2.17 (s, 3H), 6.54

(m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.56 (m, 1H)

。

【0374】

中間体2'-フルオロビフェニル-2,3-ジアミン(XLI)の調製を以下のスキーム9に示す。



スキーム9

【0375】

段階1

トルエン(15mL)、H₂O(9mL)およびEtOH(3mL)の混合溶媒中の3-ブロモ-2-ニトロア

50

ニリン(XXXVIII)(2.00g、9.30mmol、1当量)、2-フルオロフェニルボロン酸(XXXIX)(1.42g、10.14mmol、1.1当量)、Pd(PPh₃)₄(0.35g、0.03mmol、0.03当量)、Na₂CO₃(1.95g、18.40mmol、2当量)の溶液を窒素雰囲気下、75℃で15時間攪拌した。次いで、反応混合物を食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ(PE:EtOAc=3:1)で精製して2'-フルオロ-2-ニトロビフェニル-3-アミン(XL)(1.0g、4.30mmol、収率46.6%)を黄色固体で得た。

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 6.54 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.04 (dd, *J*=8.8Hz, *J*=1.2Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 3H); ESIMS found for C₁₂H₉FN₂O₂ *m/z* 233 (M+H)

【0376】

段階2

MeOH(50mL)中の2'-フルオロ-2-ニトロビフェニル-3-アミン(XL)(1.0g、3.45mmol、1当量)の溶液に、Pd/C(0.5g)を窒素雰囲気下で加え、混合物を50psiのH₂雰囲気下、室温で6時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、2'-フルオロビフェニル-2,3-ジアミン(XLI)(0.8g、3.96mmol、収率92%)を黒色固体で得た。

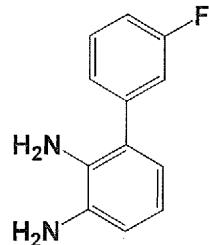
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm

3.99 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.32 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.49 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 1H); ESIMS found for C₁₂H₁₁FN₂ *m/z* 203 (M+H)

【0377】

以下の中間体を上のスキーム9に記載の手順に従って調製した。

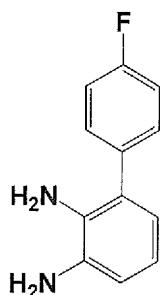
【0378】

**XLII**

3'-フルオロビフェニル-2,3-ジアミン(XLI)：白色固体(2.0g、9.89mmol、収率81%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 4.16 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.38 (dd, *J*=7.6Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 6.51 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 3H), 7.48 (q, *J*=6.4Hz, 1H); ESIMS found for C₁₂H₁₁FN₂ *m/z* 203 (M+H)

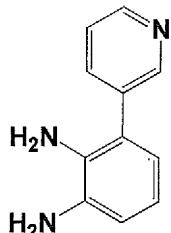
【0379】

**XLIII**

4'-フルオロビフェニル-2,3-ジアミン (XLIII)：白色固体 (2.4g、11.87mmol、収率98%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 4.07 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.34 (dd, *J*=7.6Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 6.50 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.58 (dd, *J*=7.6Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.40 (q, *J*=5.6Hz, 2H); ESIMS found for C₁₂H₁₁FN₂ *m/z* 203 (M+H)

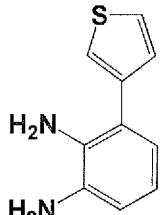
【0380】

**XLIV**

3-(ピリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (XLIV)：白色固体 (1.36g、7.34mmol、収率92.5%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1.57 (brs, 2H), 3.42 (brs, 2H), 6.66 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.31 (dd, *J*=8Hz, *J*=4.8Hz, 1H), 7.71 (td, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.54 (dd, *J*=4.8Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=1.6Hz, 1H); ESIMS found for C₁₁H₁₁N₃ *m/z* 186 (M+H)

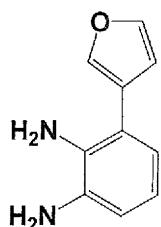
【0381】

**XLV**

3-(チオフェン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (XLV)：白色固体 (1.2g、6.31mmol、m mol、収率94%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 4.19 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.47 (dd, *J*=4.8Hz, *J*=1Hz, 2H), 6.55 (q, *J*=4.8Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=4.8Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=1.6Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=4.8Hz, *J*=2.8Hz, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₀N₂S *m/z* 191 (M+H)

【0382】



10

XLVI

3-(フラン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (XLVI)：白色固体 (1.3g、7.46mmol、mmol、収率85%)。

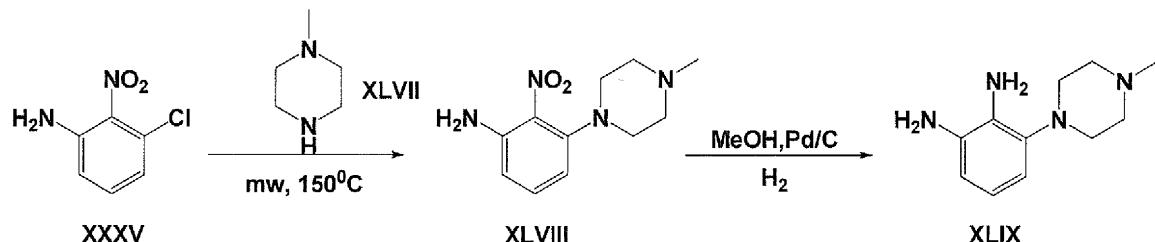
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 4.24 (brs, 2H), 4.57

(brs, 2H), 6.46-6.50 (m, 1H), 6.50-6.56 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.74 (t, *J*=1.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H); ESIMS found for C₁₀H₁₀N₂O *m/z* 175 (M+H)

20

【0383】

中間体 (XLIX) の調製を以下のスキーム10に示す。



30

スキーム 10

【0384】

段階1

1-メチルピペラジン (XLVII) (20mL) および3-クロロ-2-ニトロアニリン (XXXV) (1.5g、8.7mmol、1当量) の混合物をマイクロ波照射下、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (100mL) で希釈してろ過し、ケークを水 (30mL × 3) で洗浄し、減圧下で乾燥して、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロアニリン (XLVIII) (1.64g、6.94mmol、収率80%) を黄色固体で得た。ESIMS C₁₁H₁₆N₄O₂に対する実測値 *m/z* 237 (M+H)。

40

【0385】

段階2

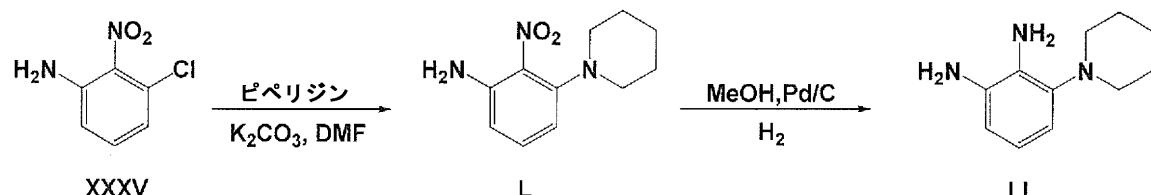
MeOH (20mL) 中の3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロアニリン (XLVIII) (1.64g、6.9mmol、1当量) およびPd/C (0.2g) の混合物を30psiのH₂雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応をTLCでモニターした。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (XLIX) (1.31g、6.35mmol、収率92%) を黒色固体で得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2.30 (s, 3H), 3.30 (brs, 2H), 3.68 (brs, 2H), 6.46 (dd, *J*=7.2Hz, *J*=2Hz, 1H), 6.54-6.63 (m, 2H); ESIMS found for C₁₁H₁₈N₄ *m/z* 207 (M+H)

50

【0386】

中間体3-(ピペリジン-1-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(LI)の調製を以下のスキーム11に示す。



スキーム 11

10

【0387】

段階1

DMF(60mL)中の3-クロロ-2-ニトロアニリン(XXXV)(2.00g、11.6mmol、1当量)およびピペリジン(2.95g、34.7mmol、3当量)の溶液に、K₂CO₃(4.78g、34.4mmol、3当量)を一度に加え、混合物を窒素雰囲気下、120℃で終夜攪拌した。反応混合物をEtOAc(60mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(50mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE:EtOAc=5:1→1:1)で精製して、2-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)アニリン(L)(1.8g、8.14mmol、収率70.3%)を黒色固体で得た。ESIMS C₁₁H₁₅N₃O₂に対する実測値 m/z 222 (M+H)。

20

【0388】

段階2

MeOH(20mL)中の2-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)アニリン(L)(1.64g、6.9mmol、1当量)およびPd/C(0.50g)の混合物を30psiのH₂雰囲気下、室温で終夜攪拌した。出発原料が完全に消費された後、混合物をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、3-(ピペリジン-1-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(LI)(1.1g、5.75mmol、収率76%)を黄色固体で得た。

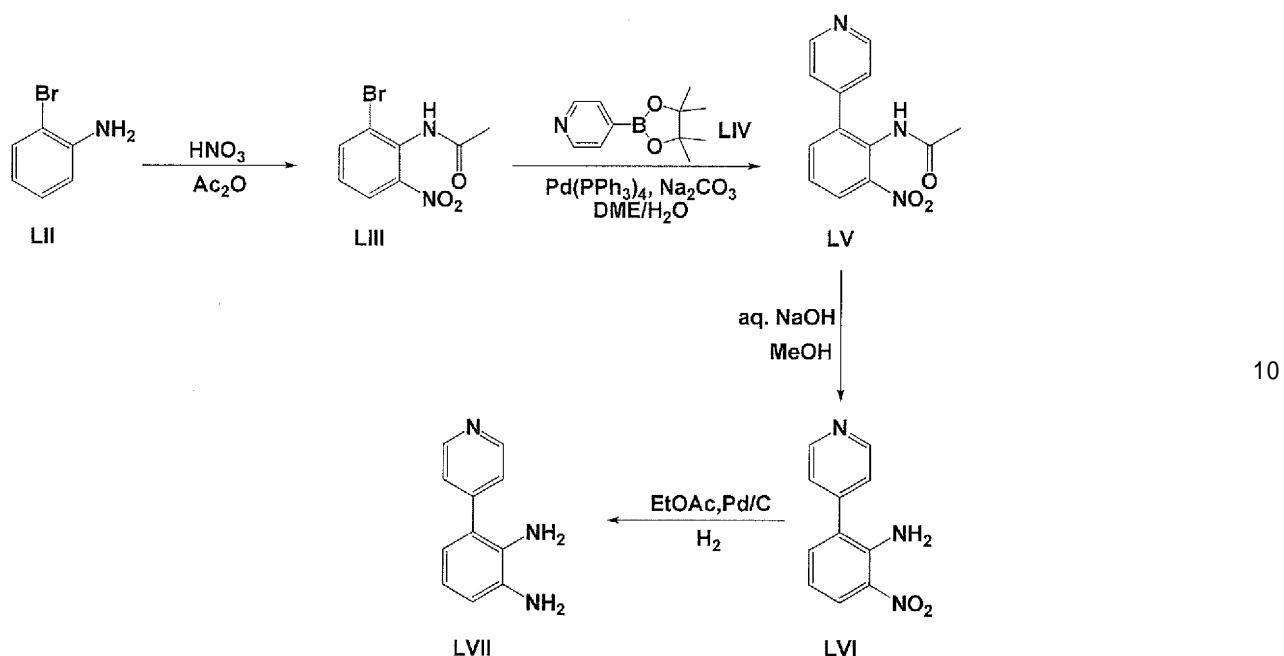
¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1.59 (brs, 2H), 1.73 (quin, J=5.6Hz, 4H), 2.84 (brs, 4H), 3.50 (brs, 4H), 6.52 (dd, J=6.4Hz, J=1.6Hz, 1H), 6.59-6.75 (m, 2H); ESIMS found for C₁₁H₁₇N₃ m/z 192 (M+H)

30

【0389】

中間体3-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(LVII)の調製を以下のスキーム12に示す。



スキーム 12

【 0 3 9 0 】

20

段階1

無水酢酸（265mL）中の2-ブロモアニリン（LII）（50g、0.29mol、1当量）の溶液に硝酸（発煙）（36.75mL、0.93mol、3.2当量）を0°で滴加し、次いでその温度で攪拌し、出発原料が消費されれば、混合物をろ過し、ろ液を氷水に加えた。水相を炭酸水素ナトリウムの水溶液でpH=7まで塩基性化し、次いで混合物をEtOAc（30mL×3）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、減圧下で濃縮して、N-(2-ブロモ-6-ニトロフェニル)アセトアミド（LIII）（12.6g、48.6mmol、収率16.7%）を白色固体で得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2.06 (s,

3H), 7.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8Hz, 1H); ESIMS found for

30

C₈H₇BrN₂O₃ *m/z* 259 (M+H)

【 0 3 9 1 】

段階2

DME（30mL）およびH₂O（10mL）の混合溶媒中のN-(2-ブロモ-6-ニトロフェニル)アセトアミド（LIII）（2.59g、10mmol、1.0当量）、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（LIV）（2.05g、10mmol、1.3当量）、Na₂CO₃（2.12g、20mmol、2当量）およびPd(PPh₃)₄（1.16g、1mmol、0.1当量）の脱気混合物を窒素雰囲気下で終夜加熱還流し、混合物を水（40mL）に加え、EtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（EtOAc : PE=1 : 4 100% EtOAc）で精製して、N-(2-ニトロ-6-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド（LV）（1.42g、5.52mmol、収率55%）を黄色固体で得た。

40

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.92 (s, 3H), 7.46 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 7.69 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=7.6Hz, *J*=1.2Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=8Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=6Hz, 2H), 9.96 (s, 1H); ESIMS found for C₁₃H₁₁N₃O₃ *m/z* 258 (M+H)

【 0 3 9 2 】

段階3

50

MeOH (20mL) 中のN-(2-ニトロ-6-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド (LV) (3.94g、15mmol、1当量) の溶液に2N NaOH水溶液 (50mL) を加え、混合物を出発原料が完全に消費されるまで還流し、沈澱をろ取して、2-ニトロ-6-(ピリジン-4-イル)アニリン (LV I) (3.0g、13.9mmol、収率91%) を黄色固体で得た。ESIMS C₁₁H₉N₃O₂に対する実測値 m/z 216 (M+H)。

【0393】

段階4

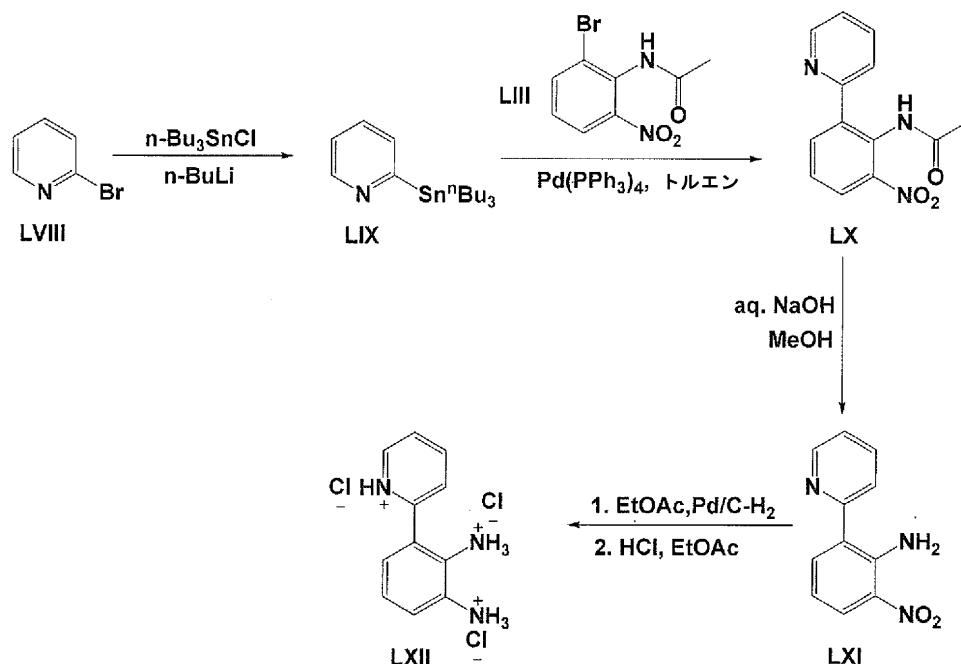
EtOAc (350mL) 中の2-ニトロ-6-(ピリジン-4-イル)アニリン (LVI) (3g、14mmol、1当量) の溶液にPd/C (0.3g) を加え、混合物を1気圧のH₂雰囲気下、室温で終夜攪拌し、混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、生成物3-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (LVII) (2.4g、13.0mmol、収率93%) を白色固体で得た。 10

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm

4.35 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.45 (dd, J=7.6Hz, J=1Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.67 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=6Hz, 2H), 8.65 (d, J=6Hz, 2H); ESIMS found for C₁₁H₁₁N₃ m/z 186 (M+H)

【0394】

中間体3-(ピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン3HCl (LXIII) の調製を以下のスキーム13に示す。 20



スキーム 13

【0395】

段階1

THF (150mL) 中の2-ブロモピリジン (LVIII) (10g、63mmol、1.00当量) の溶液にn-BuLi (25.3mL、63mmol、1.00当量) を加え、混合物を窒素雰囲気下、-70℃で30分間攪拌した。次いで、n-Bu₃SnCl (21.7g、67mmol、1.06当量) を加え、混合物を同じ温度でさらに2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (150mL) を溶液に加え、EtOAc (150mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製2-(トリブチルスタンニル)ピリジン (LIX) (25.9g、63mmol、収率100%) を黄色油状物で得た。粗生成物をそれ以上精製せずに用いた。 40

【0396】

段階2

50

トルエン (60mL) 中のN-(2-ブロモ-6-ニトロフェニル)アセトアミド (LIII) (4.8g、19mmol、1.00当量)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン (LIX) (7.5g、20mmol、1.05当量) およびPd(PPh₃)₄ (2.1g、1.8mmol、0.01当量) の脱気混合物を窒素雰囲気下で終夜加热還流した。次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) を混合物に加え、EtOAc (50mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (EtOAc : PE=1 : 2 100% EtOAc) で精製して、N-(2-ニトロ-6-(ピリジン-2-イル)フェニル)アセトアミド (LX) (4.4g、17.1mmol、収率92%) をオフホワイト固体で得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.93 (s, 3H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 1H), 7.67 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.6Hz, J=2.4Hz, 3H), 8.75 (d, J=4.4Hz, 1H), 10.52 (s, 1H); ESIMS found for C₁₃H₁₁N₃O₃ m/z 258 (M+H)

10

【 0 3 9 7 】

段階3

MeOH (20mL) 中のN-(2-ニトロ-6-(ピリジン-2-イル)フェニル)アセトアミド (LX) (4.41g、17mmol、1当量) の溶液に2N NaOH水溶液 (50mL) を加え、混合物を出発原料が完全に消費されるまで還流した。混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去し、沈澱をろ取して、2-ニトロ-6-(ピリジン-2-イル)アニリン (LXI) (2.4g、11.2mmol、収率65%) を黄色固体で得た。ESIMS C₁₁H₉N₃O₂に対する実測値 m/z 216 (M+H)。

20

【 0 3 9 8 】

段階4

EtOAc (350mL) 中の2-ニトロ-6-(ピリジン-2-イル)アニリン (LXI) (2.4g、0.01mmol、1当量) の溶液にPd/C (1g) を加え、混合物を1気圧のH₂雰囲気下、室温で終夜攪拌し、ろ過し、次いで減圧下で濃縮して、3-(ピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.9g、10.3mmol、収率89%) を黄色油状物で得た。ESIMS C₁₁H₁₁N₃に対する実測値 m/z 186 (M+H)。

【 0 3 9 9 】

段階5

EtOAc (200mL) 中の3-(ピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.86g、0.01mmol) の溶液にEtOAc中のHCl (40mL) を加え、混合物を0 °Cで20分間攪拌した。沈澱をろ取して、3-(ピリジン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン-3HCl (LXII) を黄色固体で得た。

30

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

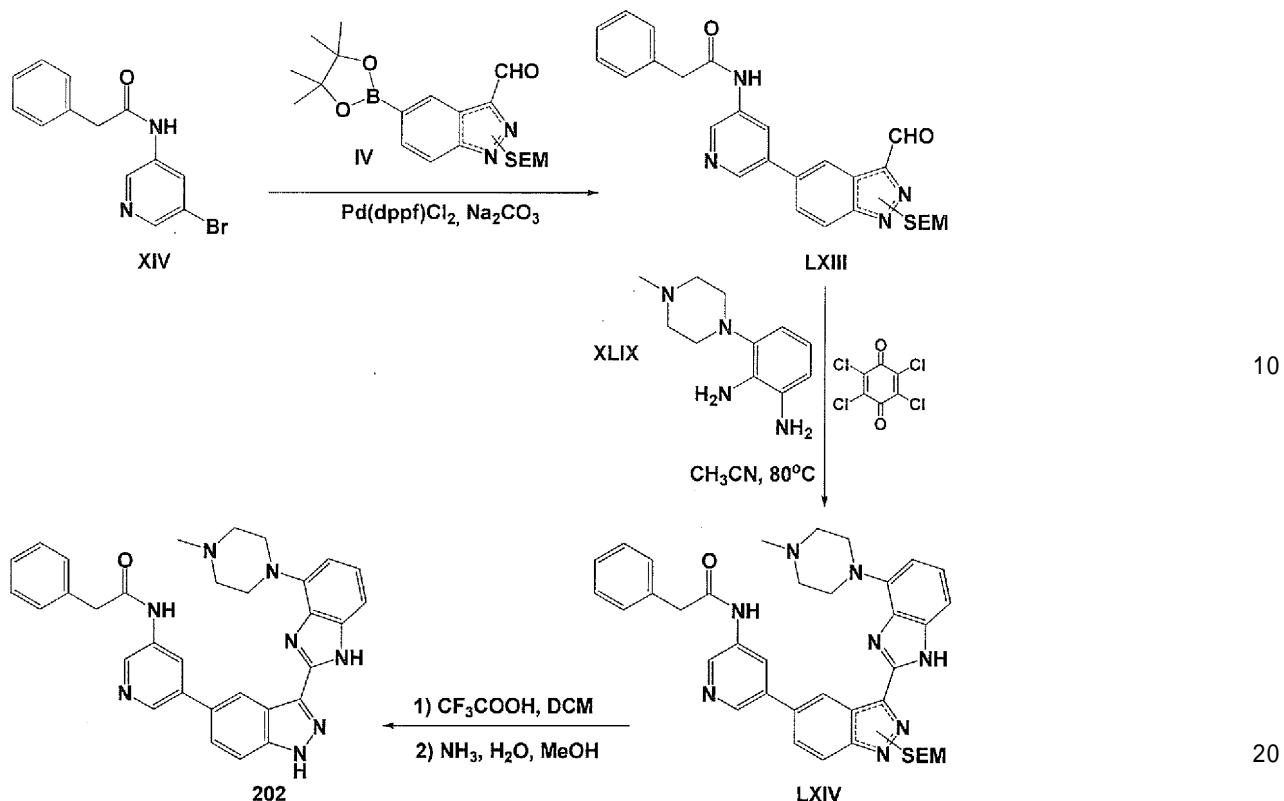
δ ppm 6.89 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.54-7.66 (m, 2H), 7.97 (d, J=8Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H)

【 0 4 0 0 】

実施例1

N-(5-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-イミダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド (202) の調製を以下のスキーム14に示す。

40



スキーム14

【0401】

段階1

1,2-ジメトキシエタン (30mL) およびH₂O (5mL) の混合溶媒中のN-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド (XIV) (2.2g、5.5mmol、1.00当量)、5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-3-カルバルデヒド (IV) (1.5g、5.5mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂ (0.28g、0.39mmol、0.07当量) およびNa₂CO₃ (0.8g、16.5mmol、3.00当量) の溶液を窒素雰囲気下で3時間還流した。反応混合物を水 (30mL) 中で希釈し、EtOAc (20mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (PE/EtOAc = 10 : 1 3 : 1) で精製して、N-(5-(3-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド (LXIII) (2.3g、4.73mmol、収率51%) を褐色油状物で得た。ESIMS C₂₇H₃₀N₄O₃Siに対する実測値 m/z 487 (M+H)。

【0402】

段階2

CH₃CN (2mL) 中のN-(5-(3-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド (LXIII) (100mg、0.205mmol、1.0当量)、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (XLIX) (46mg、0.223mmol、1.09当量) の溶液をよく攪拌し、これに化合物2,3,5,6-テトラクロロシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン (60mg、1.1当量) を加えた。反応混合物を3時間還流し、TLC分析 (1 : 1、PE/EtOAc) により出発原料 (LXIII) の完全な消費が示された。沈澱をろ取し、CH₃CNで洗浄し、減圧下で乾燥して、N-(5-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド (LXIV) (41mg、0.061mmol、収率29.6%)を得た。ESIMS C₃₈H₄₄N₈O₂Siに対する実測値 m/z 673 (M+H)。

【0403】

段階3

10

20

30

40

50

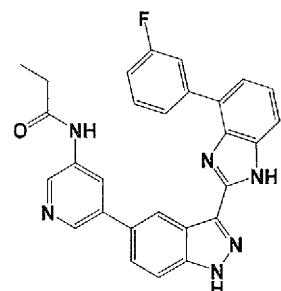
DCM (5mL) 中のN-(5-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド (LXIV) (40mg、0.06mmol、1.0当量) の溶液をよく攪拌し、これにTFA (0.3mL) を加えて室温で2時間反応させ、TLC分析 (10 : 1、DCM/MeOH) により化合物 (LXIV) の完全な消費が示された。次いで、反応混合物にNH₄OH (2mL) を加え、EtOAcおよび水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を固体で得、これを調製用HPLCで精製して、N-(5-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド202 (20mg、0.037mmol、収率60.9%) を白色固体で得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.98 (s, 3H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.11-4.20 (m, 2H), 7.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.27-7.51 (m, 7H), 7.91 (ABq, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.06 (s, 1H); ESIMS found for C₃₂H₃₀N₈O m/z 543.3 (M+H)

【 0 4 0 4 】

以下の化合物を上の実施例1に記載の手順に従って調製した。

【 0 4 0 5 】



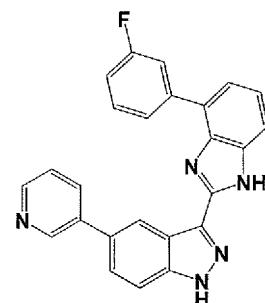
1

N-(5-(3-(4-(3-(フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)プロピオニアミド1

【 0 4 0 6 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.60 (q, J=7.6Hz, 2H), 7.23-7.40 (m, 2H), 7.61-7.77 (m, 5H), 7.94 (d, J=8Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.33 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₁FN₆O m/z 477.2 (M+H)

【 0 4 0 7 】



4

3-(4-(3-(フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール4

10

20

30

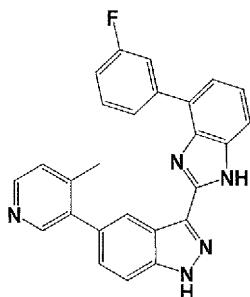
40

50

【0408】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 7.32 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.59-7.73 (m, 4H), 7.78 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 8.09 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.93 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 9.18 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 9.46 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₁₆FN₅ *m/z* 406.1 (M+H)

【0409】



10

5

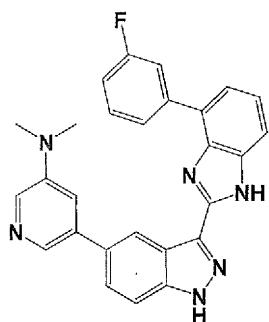
3-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール5

20

【0410】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.45 (s, 3H), 7.08 (dt, 1H), 7.36 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.62 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H); ESIMS found for C₂₆H₁₈FN₅ *m/z* 420.1 (M+H)

【0411】



30

7

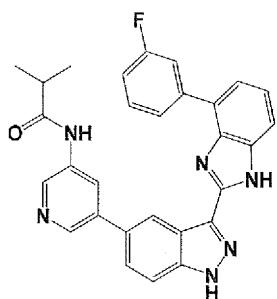
5-(3-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-N,N-ジメチルピリジン-3-アミン7

40

【0412】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.30 (s, 6H), 7.32 (t, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 7.70 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.78 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.94-8.08 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.82 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₁FN₆ *m/z* 449.1 (M+H)

【0413】

**9**

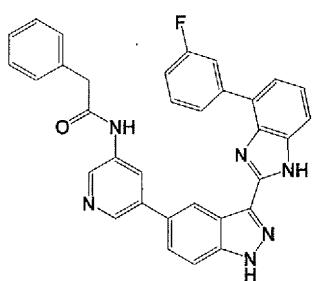
10

N-(5-(3-(4-(3-(4-fluorophenyl)-1H-phenazin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)isopropyl)amido⁹

【0414】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.31 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 2.83 (sep, *J*=6.8Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 4H), 7.72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃FN₆O *m/z* 491.2 (M+H)

【0415】

**10**

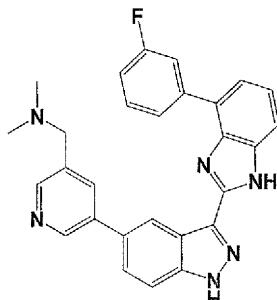
20

N-(5-(3-(4-(3-(4-fluorophenyl)-1H-phenazin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-2-phenylacetamido¹⁰

【0416】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.89 (s, 2H), 7.22-7.46 (m, 6H), 7.60-7.77 (m, 5H), 7.95 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.29 (s, 1H); ESIMS found for C₃₃H₂₃FN₆O *m/z* 539.1 (M+H)

【0417】

**13**

40

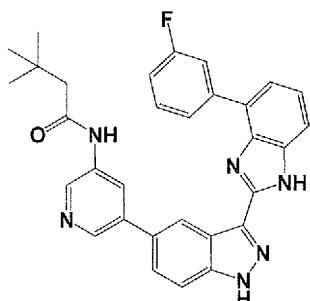
1-(5-(3-(4-(3-(4-fluorophenyl)-1H-phenazin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-N,N-dimethylmethanaminio)¹³

50

【0418】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.12 (s, 6H), 4.80 (s, 2H), 7.36 (dt, *J*=8.8Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.64-7.77 (m, 4H), 7.83 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.51 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₃FN₆ *m/z* 463.2 (M+H)

【0419】



10

16

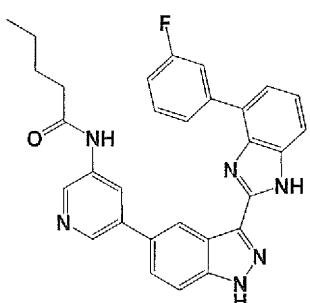
N-(5-(3-(4-(3-(フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチルブantanアミド 16

20

【0420】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.04 (s, 9H), 2.30 (s, 2H), 7.09 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.57 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.76 (Abq, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H), 9.17 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₇FN₆O *m/z* 519.2 (M+H)

【0421】



30

18

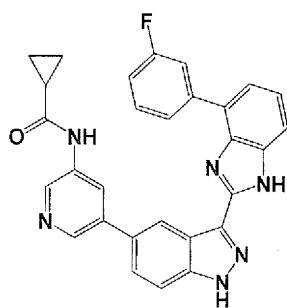
N-(5-(3-(4-(3-(フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンantanアミド 18

40

【0422】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 0.90 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.36 (sex, *J*=7.2Hz, 2H), 1.66 (quin, *J*=7.6Hz, 2H), 2.47 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.13-7.22 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.63 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.82-7.93 (m, 3H), 8.72 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₅FN₆O *m/z* 505.2 (M+H)

【0423】

**19**

10

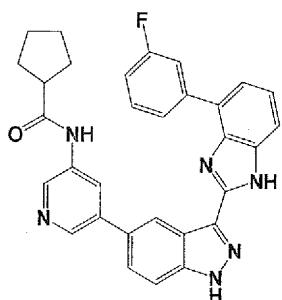
N-(5-(3-(4-(3-(フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド19

【0424】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 0.95 (d, J=7.6Hz, 4H), 1.94-2.05 (m, 1H), 7.22 (dt, J=6.8Hz, J=1.6Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.55-7.71 (m, 3H), 7.91 (Abq, 2H), 8.10 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=10.4Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₁FN₆O m/z 489.2 (M+H)

20

【0425】

**21**

30

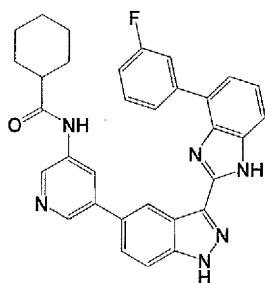
N-(5-(3-(4-(3-(フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド21

【0426】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.66-1.78 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 3.01 (quin, J=8Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.62-7.73 (m, 4H), 7.76 (t, J=8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.35 (d, J=1.6Hz, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₅FN₆O m/z 517.2 (M+H)

40

【0427】

**22**

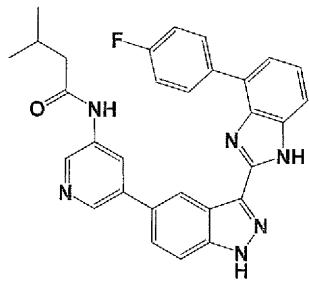
N-(5-(3-(4-(3-(4-fluorophenoxy)phenyl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド 22 10

【0428】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.27 (d, *J*=14.8Hz, 1H), 1.38 (q, *J*=13.6Hz, 2H), 1.54 (q, *J*=10.4Hz, 2H), 1.72 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.84 (d, *J*=13.6Hz, 2H), 1.94 (d, *J*=12.4Hz, 2H), 2.49 (q, *J*=10.8Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.27 (s, 1H); ESIMS found for C₃₂H₂₇FN₆O *m/z* 531.2 (M+H)

20

【0429】

**26**

30

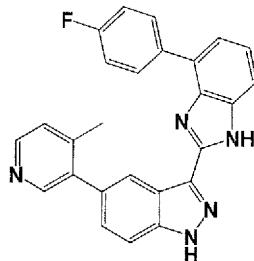
N-(5-(3-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチルブタンアミド 26

【0430】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 2.28 (non, *J*=6.8Hz, 1H), 2.45 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.4Hz, *J*=5.2Hz, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₅FN₆O *m/z* 505.1 (M+H)

【0431】

40

**29**

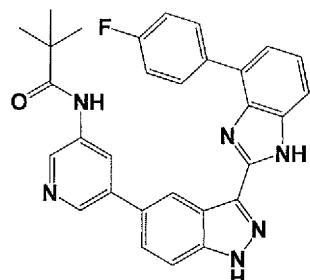
3-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-5-(4-methylpyridin-3-yl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(4-methylpyridin-3-yl) 3 50

-イル)-1H-インダゾール29

【0432】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.69 (s, 3H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.69-7.87 (m, 4H), 7.94-8.06 (m, 2H), 8.14 (brs, 1H), 8.56 (brss, 1H), 8.80 (brs, 1H), 8.92 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₆H₁₈FN₅ *m/z* 420.2 (M+H)

【0433】



10

32

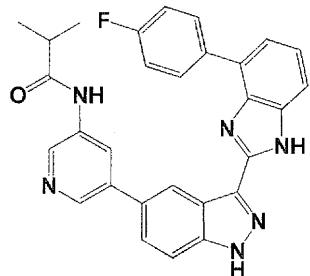
N-(5-(3-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ピバルアミド32

【0434】

20

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.42 (s, 9H), 7.39 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.74 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 2H), 7.98 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₅FN₆O *m/z* 505.2 (M+H)

【0435】



30

33

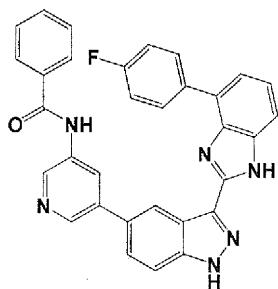
N-(5-(3-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)イソブチルアミド33

【0436】

40

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.29 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 2.79 (sep, *J*=6.8Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.82-7.93 (m, 3H), 7.98 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.23 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃FN₆O *m/z* 491.2 (M+H)

【0437】

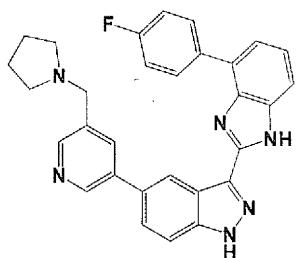
**35**

N-(5-(3-(4-(4-fluorophenyl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド³⁵ 10

【0438】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 7.43 (t, 2H), 7.61-7.82 (m, 5H), 7.92 (dd, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.08 (Abq, *J*=5.6Hz, 2H), 8.16 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.47 (s, 1H); ESIMS found for C₃₂H₂₁FN₆O m/z 525.1 (M+H)

【0439】

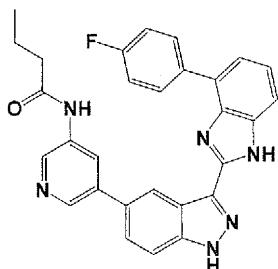
**38**

3-(4-(4-fluorophenyl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル-1H-インダゾール³⁸

【0440】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.14 (brs, 2H), 2.26 (brs, 2H), 3.35 (brs, 4H), 3.70 (brs, 2H), 7.36 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.98 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₅FN₆ m/z 489.2 (M+H)

【0441】

**41**

N-(5-(3-(4-(4-fluorophenyl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ブチルアミド⁴¹

10

20

30

40

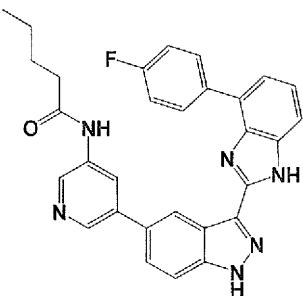
50

【 0 4 4 2 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.12 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.87 (sex, *J*=7.6Hz, 2H), 2.62 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.45 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 7.73 (dd, *J*=6.8Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.81 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=8.4Hz, *J*=5.2Hz, 2H), 8.02 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=1Hz, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.37 (d, *J*=1.6Hz, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃FN₆O *m/z* 491.2 (M+H)

【 0 4 4 3 】

10

**42**

N- (5- (3- (4- (4- フルオロフェニル)- 1H- ベンゾ[d] イミダゾル-2- イル)- 1H- インダゾル-5- イル) ピリジン-3- イル) ペンタンアミド 42

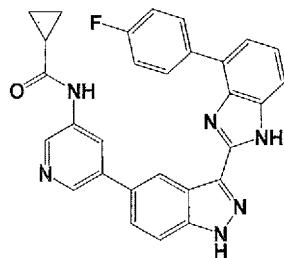
20

【 0 4 4 4 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 0.92 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.38 (sex, *J*=7.6Hz, 2H), 1.66 (quin, *J*=7.6Hz, 2H), 2.72 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.50 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 8.29 (brs, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₅FN₆O *m/z* 505.2 (M+H)

【 0 4 4 5 】

30

**43**

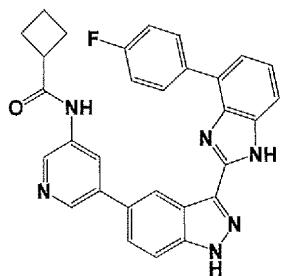
N- (5- (3- (4- (4- フルオロフェニル)- 1H- ベンゾ[d] イミダゾル-2- イル)- 1H- インダゾル-5- イル) ピリジン-3- イル) シクロプロパンカルボキサミド 43

40

【 0 4 4 6 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.43 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.50 (brs, 2H), 1.59 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 7.78 (t, 2H), 8.03 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.14 (brs, 2H), 8.35 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.42 (brs, 2H), 9.69 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₁FN₆O *m/z* 489.2 (M+H)

【 0 4 4 7 】



44

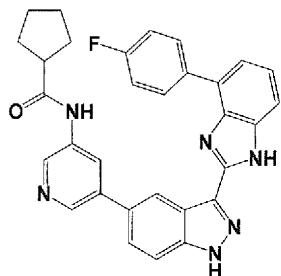
N-(5-(3-(4-(4-fluorophenyl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド 44 10

【0448】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.92-2.02 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.39-2.51 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.85 (Abq, *J*=8Hz, *J*=4.8Hz, 2H), 8.01 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.38 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₃FN₆O *m/z* 503.2 (M+H)

20

【0449】



45

30

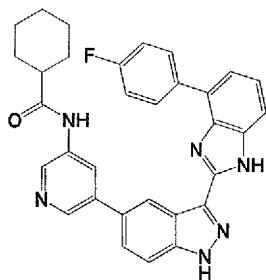
N-(5-(3-(4-(4-fluorophenyl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロ펜타노カルボキサミ드 45

【0450】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.64-1.76 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 3.00 (quin, *J*=8Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.86 (Abq, *J*=8Hz, *J*=5.2Hz, 2H), 7.91 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 9.26 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₅FN₆O *m/z* 517.2 (M+H)

40

【0451】

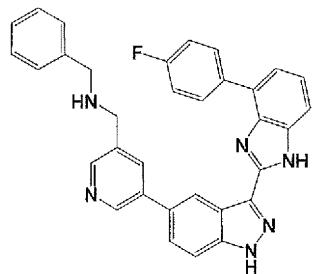
**46**

N-(5-(3-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド 10

【0452】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.44 (q, *J*=12.8Hz, 2H), 1.62 (q, *J*=14.8Hz, 2H), 1.90 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 2.01 (d, *J*=16Hz, 2H), 2.50-2.68 (m, 1H), 7.39 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.90 (t, 3H), 7.98 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); ESIMS found for C₃₂H₂₇FN₆O *m/z* 531.2 (M+H)

【0453】

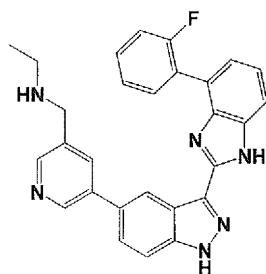
**47**

N-ベンジル-1-(5-(3-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン 30

【0454】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 4.47 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.38 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.76 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.85 (Abq, *J*=8.4Hz, *J*=5.2Hz, 2H), 8.02 (Abq, *J*=10.8Hz, *J*=8.8Hz, 2H), 8.09 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.96 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.36 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₃H₂₅FN₆ *m/z* 525.2 (M+H)

【0455】

**54**

N-((5-(3-(4-(2-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-

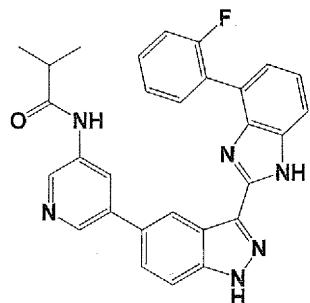
50

5-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンアミン54

【0456】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.49 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 3.29-3.38 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.57-7.73 (m, 3H), 7.79 (t, *J*=8Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.45 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₃FN₆ *m/z* 463.2 (M+H)

【0457】



10

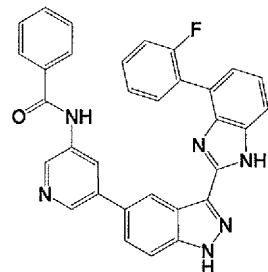
57

N-(5-(3-(4-(2-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)イソブチルアミド57

【0458】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.30 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 2.84 (sep, *J*=7.2Hz, 1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.61 (q, *J*=7.2Hz, 1H), 6.65 (d, 7.6Hz, 1H), 7.71 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.77 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.05 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 9.36 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃FN₆O *m/z* 491.2 (M+H)

【0459】



30

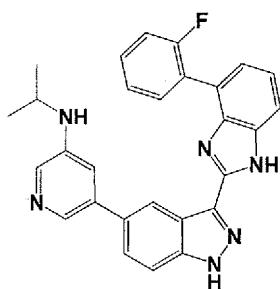
59

N-(5-(3-(4-(2-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド59

【0460】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 7.36-7.47 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.65-7.76 (m, 3H), 7.78 (t, 1H), 8.00-8.11 (m, 2H), 8.13 (d, *J*=7.6Hz, 3H), 8.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); ESIMS found for C₃₂H₂₁FN₆O *m/z* 525.2 (M+H)

【0461】

**60**

10

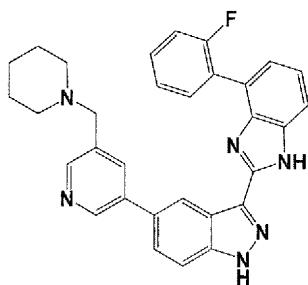
5-(3-(4-(2-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)-N-イソプロピルピリジン-3-アミン60

【0462】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.23 (d, *J*=5.6Hz, 6H), 3.78 (sep, *J*=5.6Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 2H), 7.49 (q, *J*=6.8Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.67 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.93 (d, *J*=8Hz, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.65 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₃FN₆ *m/z* 463.1 (M+H)

【0463】

20

**63**

30

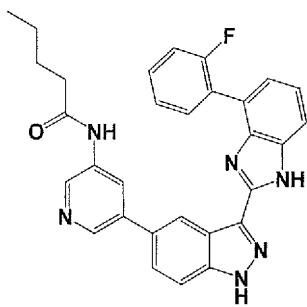
3-(4-(2-フルオロフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール63

【0464】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.61 (brs, 1H), 1.83-2.07 (m, 5H), 2.17 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 3.13-3.29 (m, 2H), 3.65 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 7.42 (quin, *J*=8.8Hz, 2H), 7.61 (q, *J*=6.8Hz, 1H), 7.69 (q, *J*=8.4Hz, 2H), 7.79 (t, *J*=8Hz, 1H), H), 8.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.16 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.48 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₇FN₆ *m/z* 503.2 (M+H)

【0465】

40



66

10

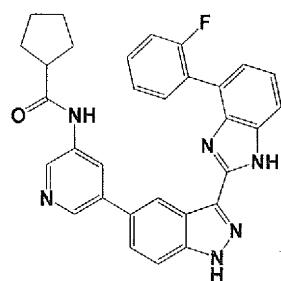
N-(5-(3-(4-(2-fluorophenyl)-1H-benz[d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)pentanamide 66

【0466】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 1.48 (sex, *J*=7.2Hz, 2H), 1.77 (quin, *J*=7.6Hz, 2H), 2.51 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.37 (quin, *J*=8.4Hz, 3H), 7.46 (sex, *J*=7.6Hz, 3H), 7.77-7.89 (m, 4H), 8.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.85 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₅FN₆O *m/z* 505.2 (M+H)

【0467】

20



69

N-(5-(3-(4-(cyclopentylcarbamoyl)pyridin-3-yl)benz[d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pentanamide 69

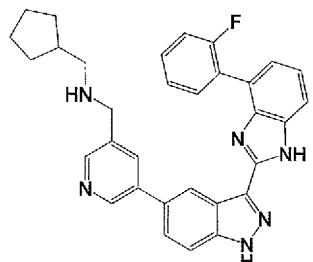
30

【0468】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.57-1.69 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.95 (quin, *J*=8Hz, 1H), 7.34-7.55 (m, 5H), 7.76 (brd, *J*=7.2Hz, 1H), 7.82-8.00 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₅FN₆O *m/z* 517.2 (M+H)

【0469】

40



72

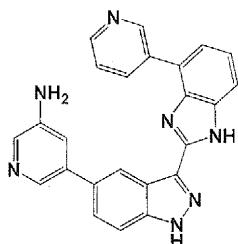
1-(cyclopentylmethylamino)-N-((5-(3-(4-(2-fluorophenyl)-1H-benz[d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)pentanamide 72

50

【 0 4 7 0 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.16-1.36 (m, 4H), 1.51-1.70 (m, 4H), 1.88 (brs, 2H), 2.80 (s, 1H), 3.10-3.17 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 9.00 (brs, 2H), 9.37 (brs, 1H), 9.43 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₂H₂₉FN₆ *m/z* 517.2 (M+H)

【 0 4 7 1 】

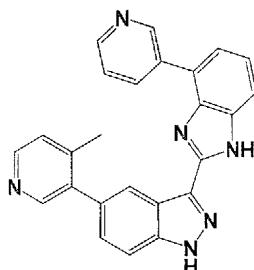
**75**

5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン 75

【 0 4 7 2 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 7.63 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.93 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.00 (dd, *J*=8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.94 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 9.36 (d, *J*=8Hz, 1H), 9.73 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₁₇N₇ *m/z* 404.1 (M+H)

【 0 4 7 3 】

**77**

5-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾール 77

【 0 4 7 4 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.68 (s, 3H), 7.71 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.81 (Abq, *J*=6.8Hz, *J*=4Hz, 2H), 7.97 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.11-8.31 (m, 2H), 8.32 (dd, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.78 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.01 (d, *J*=6Hz, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.50 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₁₈N₆ *m/z* 403.2 (M+H)

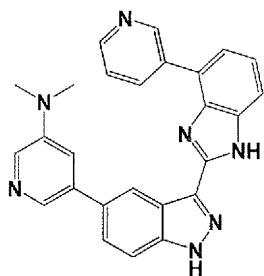
【 0 4 7 5 】

10

20

30

40

**79**

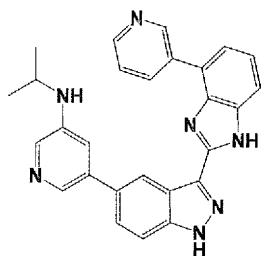
N,N-ジメチル-5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-アミン 10
79

【0476】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.10 (s, 6H), 7.42 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=8Hz, *J*=3.2Hz, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.25 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₁N₇ *m/z* 432.2 (M+H)

10

【0477】

**84**

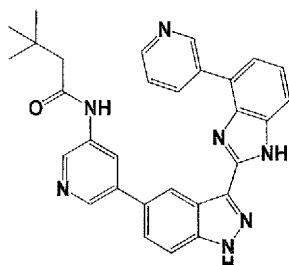
N-イソブロビル-5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-アミン 30
84

【0478】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.34 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 3.88 (sep, *J*=6.4Hz, 1H), 7.68 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.99 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 8.32 (dd, *J*=8Hz, *J*=5.6Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.98 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 9.28 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 9.70 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₃N₇ *m/z* 446.2 (M+H)

30

【0479】

**88**

40

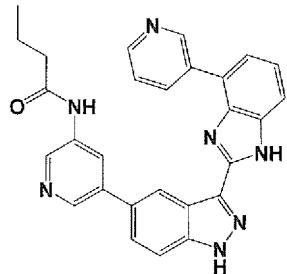
50

3,3-ジメチル-N-(5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタンアミド88

【0480】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.19 (s, 9H), 2.36 (s, 2H), 7.41 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.65 (quin, *J*=5.2Hz, 2H), 7.76 (q, *J*=6.8Hz, 2H), 8.22 (brs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.31 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₇N₇O *m/z* 502.2 (M+H)

【0481】



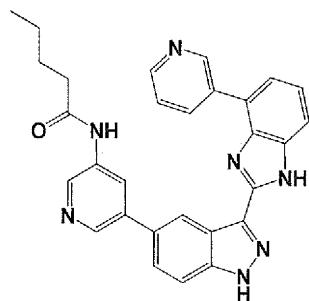
89

N-(5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ブチルアミド89

【0482】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.09 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 1.84 (sex, *J*=7.2Hz, 2H), 2.59 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.64 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.88-7.99 (m, 3H), 8.33 (dd, *J*=8Hz, *J*=5.6Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.08 (t, *J*=1.8Hz, 2H), 9.29 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 9.36 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 9.90 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₃N₇O *m/z* 474.1 (M+H)

【0483】



90

N-(5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタンアミド90

【0484】

10

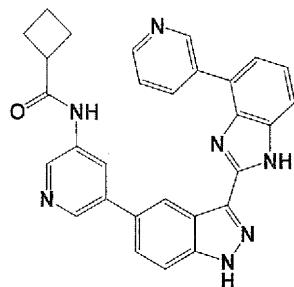
20

30

40

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 1.48 (sex, *J*=7.6Hz, 2H), 1.77 (quin, *J*=7.2Hz, 2H), 2.61 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=6Hz, 2H), 8.00 (s, 2H), 8.14 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 9.05 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 9.14 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₅N₇O *m/z* 488.1 (M+H)

【 0 4 8 5 】



10

92

N-(5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロブantanカルボキサミド92

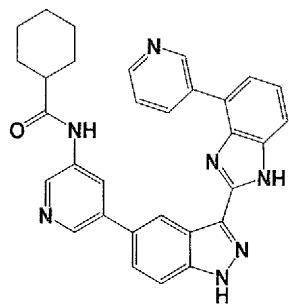
20

【 0 4 8 6 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.86-1.98 (m, 1H), 2.06 (sex, *J*=9.6Hz, 1H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.38 (quin, *J*=9.2Hz, 2H), 3.34 (quin, *J*=8.4Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.60 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃N₇O *m/z* 486.2 (M+H)

30

【 0 4 8 7 】



40

94

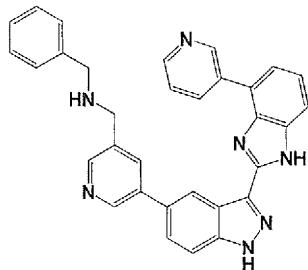
N-(5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド94

【 0 4 8 8 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.45 (q, *J*=12.8Hz, 2H), 1.61 (q, *J*=13.2Hz, 2H), 1.79 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 1.91 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 2.03 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 2.60 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 2.77 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.71 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 8.01 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.35 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 8.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.29 (d, *J*=8Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.78 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₇N₇O *m/z* 514.3 (M+H)

【0489】

10

**95**

N-ベンジル-1-(5-(3-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン95

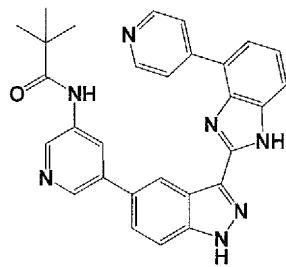
20

【0490】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 4.39 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.58 (t, *J*=4.4Hz, 2H), 7.62 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.96 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 8.21 (t, 1H), 8.85 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.93 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.37 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H); ESIMS found for C₃₂H₂₅N₇O *m/z* 508.2 (M+H)

30

【0491】

**104**

40

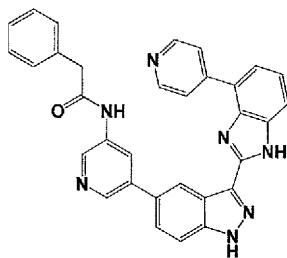
N-(5-(3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ピバカルアミド104

【0492】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.42 (s, 9H), 7.72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H), 8.07 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.95 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.06 (d, *J*=6Hz, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.41 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₅N₇O *m/z* 488.1 (M+H)

【0493】

50

**106**

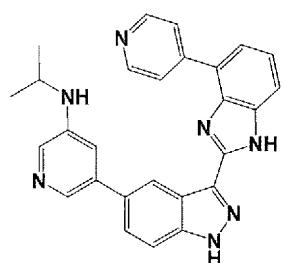
2-フェニル-N-(5-(3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド106

10

【0494】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.92 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 6H), 7.59 (t, 1H), 7.87-7.98 (m, 4H), 8.92 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 9.15 (d, *J*=5.2Hz, 1H); ESIMS found for C₃₂H₂₃N₇O *m/z* 522.1 (M+H)

【0495】



20

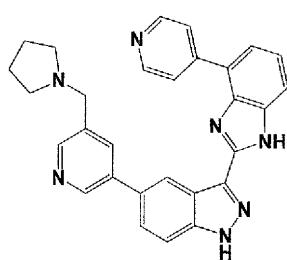
108

N-イソプロピル-5-(3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-アミン108

【0496】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.23 (d, *J*=6Hz, 6H), 3.78 (sep, *J*=6Hz, 1H), 7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.96 (d, *J*=6Hz, 2H); ESIMS found for C₂₇H₂₃N₇ *m/z* 446.3 (M+H)

【0497】



40

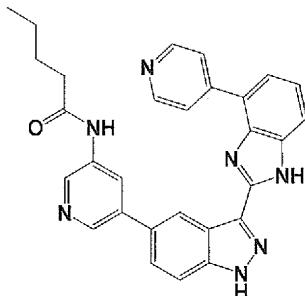
110

3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール110

【0498】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.04-2.32 (m, 6H), 3.64 (brs, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.56 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.82-8.01 (m, 4H), 8.72 (s, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.96 (d, J=6.8Hz, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.15 (d, J=6Hz, 2H), 9.27 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₅N₇ m/z 472.1 (M+H)

【0499】



10

114

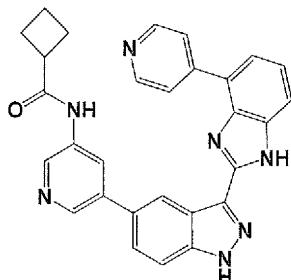
N-(5-(3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタンアミド 114

【0500】

20

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.47 (sex, J=7.2Hz, 2H), 1.76 (quin, J=7.6Hz, 2H), 2.58 (t, J=8Hz, 2H), 7.58 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.86-7.98 (m, 4H), 8.97 (s, 1H), 8.98 (d, J=6.4Hz, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.14 (d, J=6.4Hz, 2H), 9.22 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₅N₇O m/z 488.1 (M+H)

【0501】



30

116

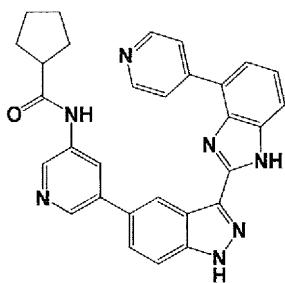
N-(5-(3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロブタカルボキサミド 116

【0502】

40

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.92-2.04 (m, 1H), 2.12 (sex, 1H), 2.27-2.37 (m, 2H), 2.43 (quin, 2H), 3.50 (quin, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.75 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.10 (d, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.41 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃N₇O m/z 486.2 (M+H)

【0503】

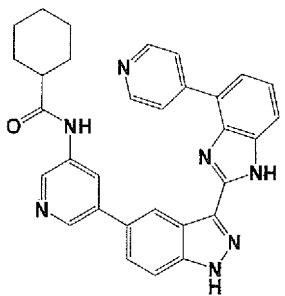
**117**

N-(5-(3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロペンタンカルボキサミド 117 10

【0504】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.53-1.64 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.91 (quin, *J*=7.6Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.85 (s, 3H), 8.65 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.83 (s, 4H), 8.90 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₅N₇O *m/z* 500.1 (M+H)

【0505】

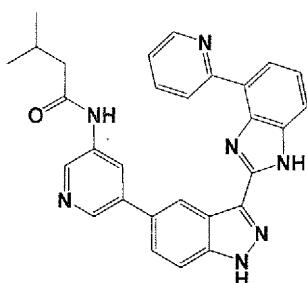
**118**

N-(5-(3-(4-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド 118 20 30

【0506】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.25-1.50 (m, 3H), 1.58 (q, *J*=14.4Hz, 2H), 1.76 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.88 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 1.98 (d, *J*=12Hz, 2H), 2.50 (quin, 1H), 7.53 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.78-7.89 (m, 3H), 7.93 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=6Hz, 3H), 9.16 (d, *J*=6Hz, 2H); ESIMS found for C₃₁H₂₇N₇O *m/z* 514.2 (M+H)

【0507】

**122**

3-メチル-N-(5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダ

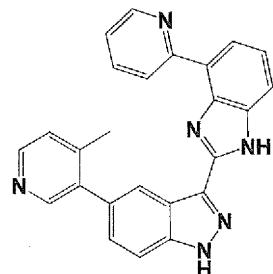
50

ゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタンアミド122

【0508】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.09 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 2.27 (non, *J*=6.8Hz, 1H), 2.45 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.64 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.89 (q, *J*=8.8Hz, 2H), 7.98 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.10 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.68-8.79 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 9.33 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₅N₇O *m/z* 488.2 (M+H)

【0509】



10

125

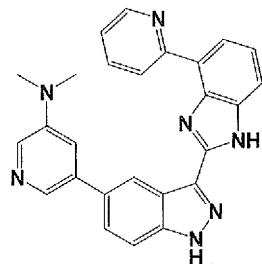
5-(4-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾール125

20

【0510】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.72 (s, 3H), 7.69-7.81 (m, 2H), 7.96 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.08-8.22 (m, 3H), 8.66 (brs, 1H), 8.70-8.80 (m, 3H), 9.01 (s, 1H), 9.05 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₅H₁₈N₆ *m/z* 403.1 (M+H)

【0511】



30

127

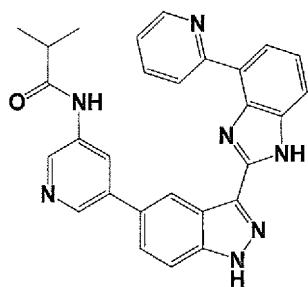
N,N-ジメチル-5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-アミン127

【0512】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.68 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 7.68 (t, 1H), 7.90 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 8.10-8.23 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (t, *J*=8Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₁N₇ *m/z* 432.3 (M+H)

40

【0513】

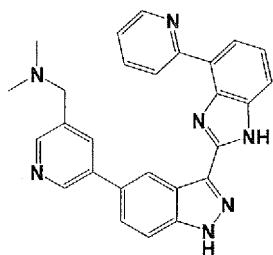
**129**

N-(5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)イソブチルアミド¹⁰

【0514】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.32 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 2.85 (sep, *J*=6.8Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.91 (q, *J*=8.8Hz, 2H), 7.97 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.71 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 9.32 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₃N₇O *m/z* 474.1 (M+H)

【0515】

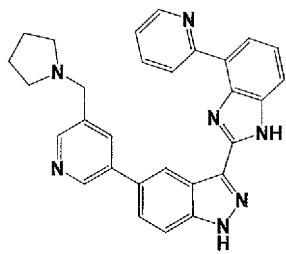
**133**

N,N-ジメチル-1-(5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン¹³³

【0516】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.11 (brs, 6H), 4.87 (brs, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.84 (brs, 2H), 7.99 (brs, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.96 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H), 9.60 (brs, 1H), 9.64 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₃N₇ *m/z* 446.1 (M+H)

【0517】

**134**

3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール¹³⁴

【0518】

10

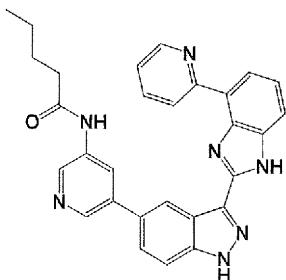
20

30

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.92 (brs, 2H), 2.07 (brs, 2H), 3.23 (brs, 2H), 3.48 (brs, 2H), 4.74 (brs, 2H), 7.53 (brs, 1H), 7.88 (brs, 2H), 8.02 (brs, 1H), 8.14 (brs, 2H), 8.75 (brs, 1H), 9.04 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.17 (brs, 1H), 9.20 (brs, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 12.01 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₅N₇ m/z 472.2 (M+H)

【 0 5 1 9 】



10

138

N-(5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタンアミド 138

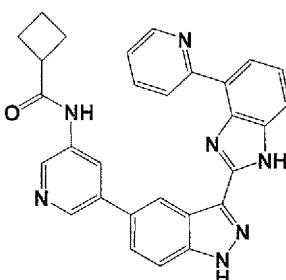
20

【 0 5 2 0 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20 (sex, J=7.2Hz, 2H), 1.39 (quin, J=7.6Hz, 2H), 2.52 (t, J=8Hz, 2H), 7.21-7.42 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.65-7.98 (m, 4H), 8.16 (d, J=8Hz, 1H), 8.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.03-9.17 (m, 2H); ESIMS found for C₂₉H₂₅N₇O m/z 488.2 (M+H)

【 0 5 2 1 】

30

**140**

N-(5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロブタカルボキサミド 140

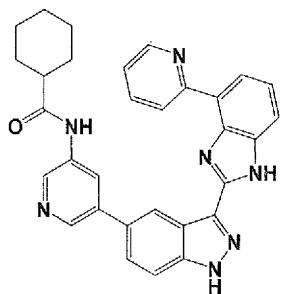
40

【 0 5 2 2 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.92-2.05 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.37-2.51 (m, 2H), 3.46 (quin, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8Hz, 1H), 7.96 (d, J=8Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.71 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.28 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₃N₇O m/z 486.2 (M+H)

50

【 0 5 2 3 】

**142**

N-(5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド142

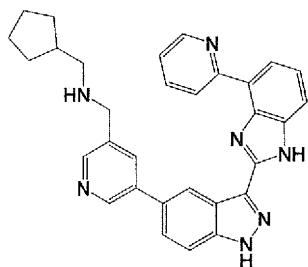
【 0 5 2 4 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.37-1.66 (m, 3H), 1.38 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.90 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 2.02 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 7.65 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.00 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 8.21 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 8.70 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 8.87 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.13-9.20 (m, 2H), 9.25 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₇N₇O *m/z* 514.3 (M+H)

10

20

【 0 5 2 5 】

**144**

30

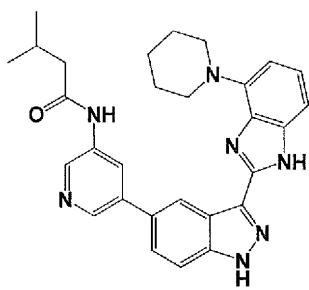
1-シクロペンチル-N-((5-(3-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)メチル)メタンアミン144

【 0 5 2 6 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.44 (brs, 2H), 1.68 (brs, 2H), 1.77 (brs, 2H), 2.01 (brs, 2H), 2.45 (brs, 1H), 3.30 (brs, 2H), 7.58 (brs, 1H), 7.86 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.05 (brs, 3H), 8.69 (brs, 2H), 9.13 (brs, 3H), 9.59 (brs, 1H), 9.61 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₉N₇ *m/z* 500.2 (M+H)

40

【 0 5 2 7 】



146

10

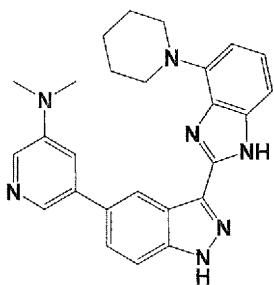
3-メチル-N-(5-(3-(4-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタンアミド146

【0528】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.90 (brs, 2H), 2.16-2.33 (m, 5H), 2.44 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 4.21 (brs, 4H), 7.47 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₁N₇O *m/z* 494.3 (M+H)

【0529】

20



151

30

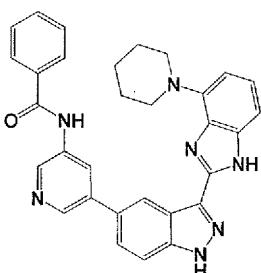
N,N-ジメチル-5-(3-(4-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-アミン151

【0530】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.80 (brs, 2H), 2.10 (brs, 4H), 3.16 (s, 6H), 4.07 (brs, 4H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₇N₇ *m/z* 438.2 (M+H)

【0531】

40



155

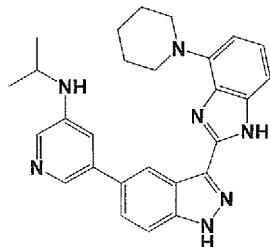
50

N-(5-(3-(4-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド155

【 0 5 3 2 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.79 (brs, 2H), 2.17 (brs, 4H), 4.16 (brs, 4H), 7.46 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.70 (t, 1H), 7.79 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.12 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 9.11 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 9.49 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₇N₇O *m/z* 514.0 (M+H)

【 0 5 3 3 】



10

156

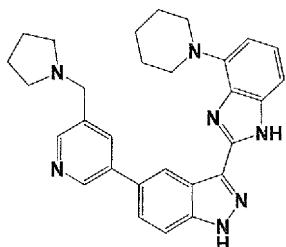
N-イソプロピル-5-(3-(4-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-アミン156

【 0 5 3 4 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.35 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 1.94 (brs, 2H), 2.25 (brs, 4H), 3.92 (sep, *J*=6.4Hz, 1H), 4.18 (brs, 4H), 7.54 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 8.06 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.04 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₉N₇ *m/z* 452.3 (M+H)

20

【 0 5 3 5 】



30

158

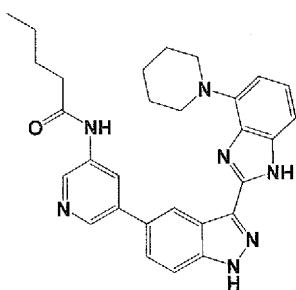
3-(4-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)1H-インダゾール158

【 0 5 3 6 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.97 (brs, 3H), 2.16 (brs, 2H), 2.32 (brs, 6H), 2.70 (brs, 1H), 3.43 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 3.76 (brs, 2H), 4.11 (brs, 4H), 7.58 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 9.19 (brs, 1H), 9.37 (brs, 1H), 9.58 (brs, 1H), 9.62 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₁N₇ *m/z* 478.2 (M+H)

40

【 0 5 3 7 】

**162**

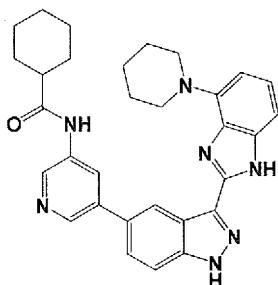
N-(5-(3-(4-(2-ethylbutyl)phenyl)-1H-indazol-2-yl)-1H-pyridin-3-yl)pentanamide¹⁰

【0538】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.48 (sex, *J*=7.6Hz, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.48 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.51 (brs, 4H), 4.63 (brs, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.20 (q, *J*=7.6Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.79 (dq, *J*=7.6Hz, *J*=1.6Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.93 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₁N₇O *m/z* 494.2 (M+H)⁺

20

【0539】

**166**

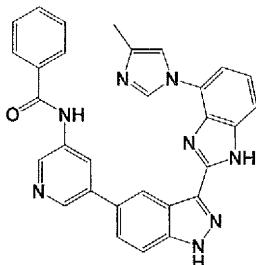
N-(5-(3-(4-(cyclohexyl)phenyl)-1H-indazol-2-yl)-1H-pyridin-3-yl)cyclohexanemethanamide³⁰

【0540】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.23 (m, 3H), 1.51 (q, *J*=10.8Hz, 2H), 1.67 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 1.78 (d, *J*=10.8Hz, 4H), 1.90 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 2.13 (brs, 4H), 2.46 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.08 (brs, 4H), 7.38 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 8.97 (d, *J*=2.4Hz, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); ESIMS found for C₃₁H₃₃N₇O *m/z* 520.2 (M+H)⁺

40

【0541】

**179**

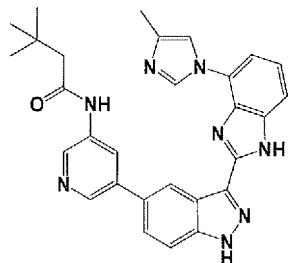
50

N-(5-(3-(4-(4-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド179

【0542】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.38 (s, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.56-7.66 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.77 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.12 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₂₂N₈O *m/z* 511.2 (M+H)

【0543】



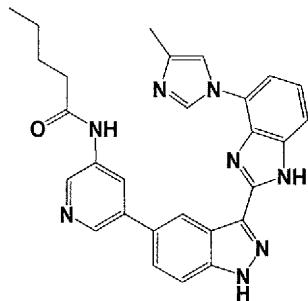
184

3,3-ジメチル-N-(5-(3-(4-(4-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタンアミド184

【0544】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.07 (s, 9H), 2.34 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 7.49 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.87 (q, *J*=7.6Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.68 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₈N₈O *m/z* 505.2 (M+H)

【0545】



186

N-(5-(3-(4-(4-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタノンアミド186

【0546】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.03 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.49 (sex, *J*=7.6Hz, 2H), 1.75 (quin, *J*=8Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.50 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.26-7.43 (m, 2H), 7.44-7.57 (1H), 7.64 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₆N₈O *m/z* 491.2 (M+H)

10

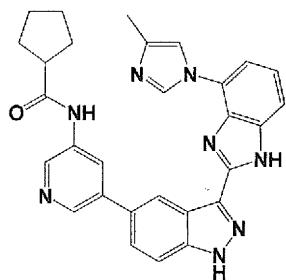
20

30

40

50

【 0 5 4 7 】

**189**

10

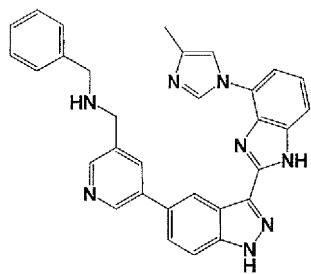
N-(5-(3-(4-(4-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロペンタンカルボキサミド¹⁸⁹

【 0 5 4 8 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.66-1.80 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.04 (quin, *J*=8Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.90 (Abq, *J*=13.2Hz, *J*=8.8Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 10.04 (d, *J*=1.2Hz, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₆N₈O *m/z* 503.2 (M+H)

20

【 0 5 4 9 】

**191**

30

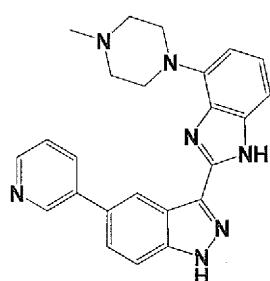
N-ベンジル-1-(5-(3-(4-(4-メチル-1H-イミダゾル-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン¹⁹¹

【 0 5 5 0 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.33 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.36-7.51 (m, 5H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.68 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.02 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 9.11 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₁H₂₆N₈ *m/z* 511.2 (M+H)

40

【 0 5 5 1 】

**196**

50

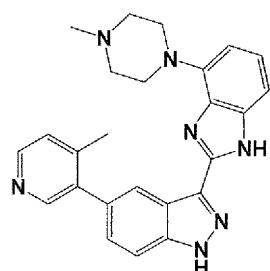
3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール196

【0552】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 3.02 (s, 3H), 3.58 (brs, 4H), 3.85 (brs, 4H), 6.78 (brs, 1H), 7.24 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.62 (dd, *J*=7.6Hz, *J*=4.8Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.02 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₃N₇ *m/z* 410.2 (M+H)

10

【0553】



197

20

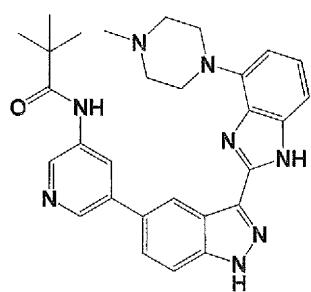
3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール197

【0554】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.74 (brs, 5H), 7.18 (brs, 2H), 7.46 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.57 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₅N₇ *m/z* 424.1 (M+H)

30

【0555】



200

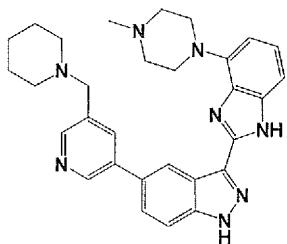
40

N-(5-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ピバルアミド200

【0556】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.36 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.82 (s, 4H), 3.67 (brs, 4H), 6.68 (brs, 1H), 7.18 (brs, 2H), 7.22-7.33 (m, 2H), 8.50 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.84 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₉H₃₂N₈O *m/z* 509.2 (M+H)

【0557】

**207**

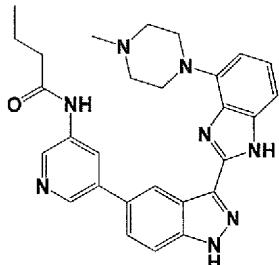
N-(5-(3-(7-(5-(1-methyl-4-piperidinylmethyl)-1H-indol-3-yl)-3H-indol-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)propanamide 207

10

【0558】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.52 (brs, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.55 (brs, 5H), 2.87 (brs, 4H), 3.61-3.80 (m, 5H), 6.71 (brs, 1H), 7.21 (brs, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.23 (brs, 1H), 8.54 (brs, 1H), 8.88 (brs, 1H), 8.91 (brs, 1H); ESIMS found for C₃₀H₃₄N₈O m/z 507.2 (M+H)

【0559】

**209**

N-(5-(3-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-phenzo[d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)butanamide 209

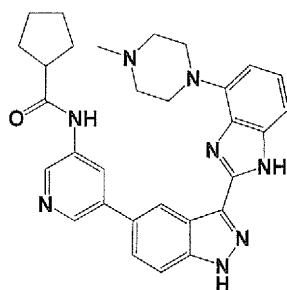
20

【0560】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.05 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.78 (sex, J=7.6Hz, 2H), 2.45 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.35 (brs, 4H), 3.85 (brs, 4H), 6.73 (brs, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.77 (Abq, J=8.8Hz, J=2.8Hz, 2H), 8.54 (brs, 1H), 8.69 (brs, 2H), 8.81 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₃₀N₈O m/z 495.2 (M+H)

30

【0561】

**213**

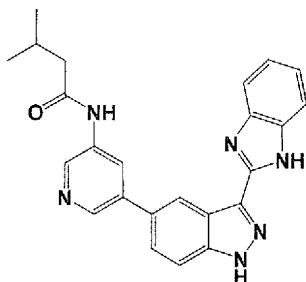
N-(5-(3-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-phenzo[d]imidazol-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)cyclopentanecarboxamide 213

40

【0562】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.25 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 6H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.70 (brs, 4H), 2.77 (quin, 1H), 3.53 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 7.05 (brs, 2H), 7.60 (Abq, *J*=5.6Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.65 b(s, 1H), 8.68 (s, 1H); ESIMS found for C₃₀H₃₂N₈O *m/z* 521.2 (M+H)

【 0 5 6 3 】



10

218

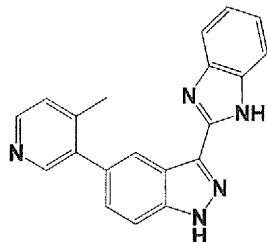
N-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチルブタンアミド 218

【 0 5 6 4 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.07 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 2.26 (sep, *J*=6.8Hz, 1H), 2.43 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.68 (dd, *J*=6Hz, *J*=2.8Hz, 2H), 7.95 (dd, *J*=6.4Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 8.01 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₂N₆O *m/z* 411.2 (M+H)

20

【 0 5 6 5 】



30

221

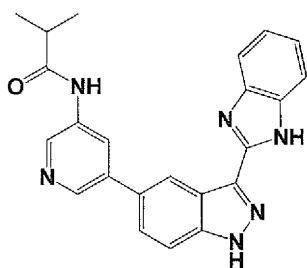
3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール 21

【 0 5 6 6 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.41 (s, 3H), 7.29 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (brd, *J*=3.2Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.42 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.50 (s, 2H); ESIMS found for C₂₀H₁₅N₅ *m/z* 326.1 (M+H)

40

【 0 5 6 7 】



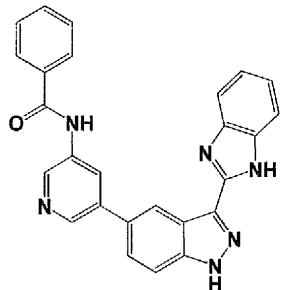
225

N-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)イソブチルアミド 225

【0568】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.29 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 2.81 (sep, *J*=6.8Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=6.4Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.96 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 8.03 (d, *J*=1Hz, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.04 (t, *J*=2Hz, 1H), 9.13 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 9.39 (d, *J*=2Hz, 1H); ESIMS found for C₂₃H₂₀N₆O *m/z* 397.1 (M+H)

【0569】



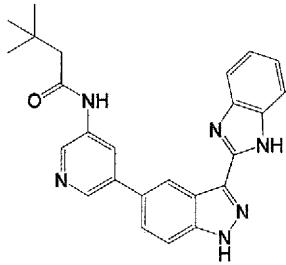
227

N-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド 227

【0570】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 7.31 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.57 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.70 (brs, 2H), 7.78 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.79 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.01 (d, *J*=2Hz, 1H); ESIMS found for C₂₆H₁₈N₆O *m/z* 431.1 (M+H)

【0571】



232

N-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチルブタンアミド 232

【0572】

10

20

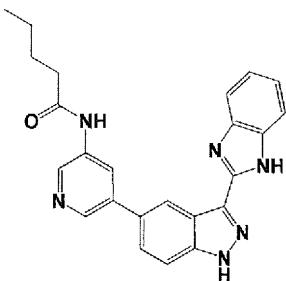
30

40

50

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.05 (s, 9H), 2.34 (s, 2H), 7.56 (dd, *J*=6Hz, *J*=2.8Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.89 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); ESIMS found for C₂₅H₂₄N₆O *m/z* 425.2 (M+H)

【 0 5 7 3 】



10

234

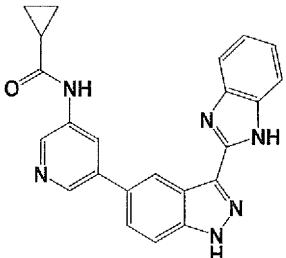
N-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ベンタンアミド234

【 0 5 7 4 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.49 (sex, *J*=7.2Hz, 2H), 1.78 (quin, *J*=7.6Hz, 2H), 2.59 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 7.70 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.98 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 8.04 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.42 (d, *J*=2Hz, 1H); ESIMS found for C₂₄H₂₂N₆O *m/z* 411.1 (M+H)

20

【 0 5 7 5 】



30

235

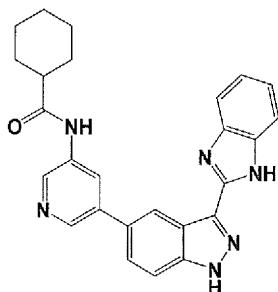
N-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド235

【 0 5 7 6 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 0.90-0.98 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 2H), 1.87 (quin, 1H), 7.32 (dd, *J*=6.4Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.71 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.80 (q, *J*=8.8Hz, 2H), 8.46 (t, *J*=0.4Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=2.4Hz, 1H); ESIMS found for C₂₃H₁₈N₆O *m/z* 395.1 (M+H)

40

【 0 5 7 7 】

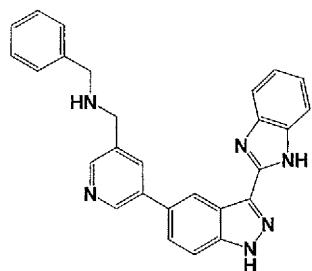
**238**

N-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド238

【0578】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.14-1.40 (m, 3H), 1.48 (q, *J*=12Hz, 2H), 1.66 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 1.78 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 1.89 (d, *J*=12.4Hz, 2H), 2.60 (t, *J*=11.6Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=6.4Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.6Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₄N₆O *m/z* 437.1 (M+H)

【0579】

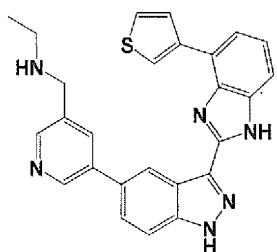
**239**

1-(5-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)N-ベンジルメタノアミン239

【0580】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 4.25 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.33 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.40-7.58 (m, 5H), 7.71 (dd, *J*=6Hz, *J*=3.2Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.8Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.06 (d, *J*=2Hz, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₂N₆ *m/z* 431.2 (M+H)

【0581】

**246**

N-((5-(3-(4-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンアミン246

【0582】

10

20

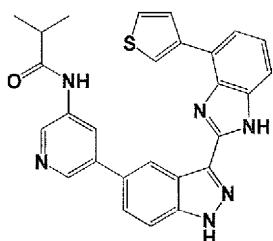
30

40

50

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.12 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 2.74 (q, *J*=7.2Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.31 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=5.2Hz, *J*=3.2Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.96 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.99 (s, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₂N₆S *m/z* 451.1 (M+H)

【 0 5 8 3 】



10

249

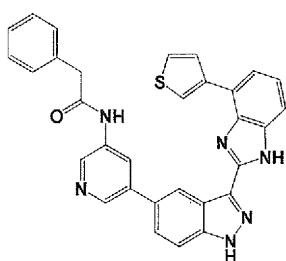
N-(5-(3-(4-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)イソブチルアミド249

【 0 5 8 4 】

20

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 2.71 (sep, *J*=7.2Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 7.84 (s, 2H), 8.16 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.72 (brs, 2H), 8.79 (brs, 1H), 8.93 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₂N₆OS *m/z* 479.1 (M+H)

【 0 5 8 5 】



30

250

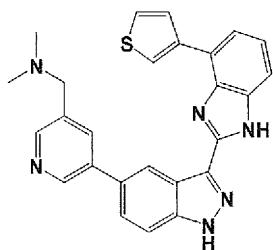
2-フェニル-N-(5-(3-(4-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド250

【 0 5 8 6 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 3.86 (s, 2H), 7.24-7.46 (m, 8H), 7.52 (d, 1H), 7.63 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 8.11 (brs, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.94 (brs, 2H); ESIMS found for C₃₁H₂₂N₆OS *m/z* 527.1 (M+H)

40

【 0 5 8 7 】

**253**

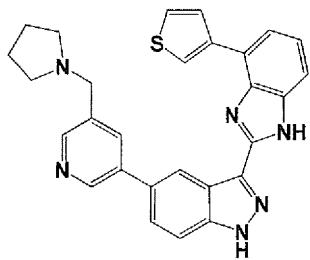
N,N-ジメチル-1-(5-(3-(4-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)メタンアミン253

10

【0588】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 3.02 (s, 6H), 4.62 (d, *J*=2.8Hz, 2H), 7.42 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.66 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 7.78 (dd, *J*=4.8Hz, *J*=3.2Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.77 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₂N₆S *m/z* 451.1 (M+H)

【0589】



20

254

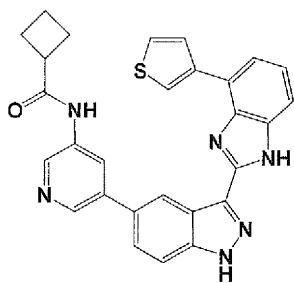
5-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-3-(4-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾール254

30

【0590】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2.17 (brs, 2H), 2.30 (brs, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.39 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 7.61 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.67-7.79 (m, 3H), 7.97-8.10 (m, 3H), 8.18 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₄N₆S *m/z* 477.1 (M+H)

【0591】



40

260

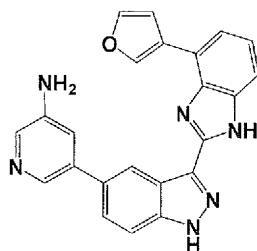
N-(5-(3-(4-(チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロブタカルボキサミド260

【0592】

ESIMS C₂₈H₂₂N₆OSに対する実測値 *m/z* 491.1 (M+H)。

50

【0593】

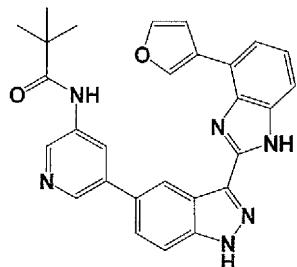
**267**

5-(3-(4-(フラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-アミン 267 10

【0594】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 7.03 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.93 (Abq, 2H), 8.05 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.77 (s, 1H); ESIMS found for C₂₃H₁₆N₆O *m/z* 393.0 (M+H)

【0595】

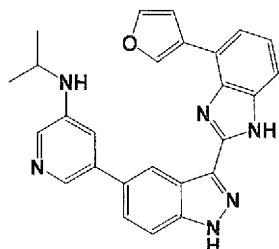
**272**

N-(5-(3-(4-(フラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ピバルアミド 272

【0596】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.40 (s, 9H), 7.20 (brs, 1H), 7.33 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.66 (s, 1H), Abq (7.80 [d, *J*=9.2Hz, 1H], 7.86 [dd, *J*=8.4Hz, *J*=1.6Hz, 1H]), 8.58 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=2Hz, 2H), 8.84 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.96 (s, 1H); ESIMS found for C₂₈H₂₄N₆O₂ *m/z* 477.2 (M+H)

【0597】

**276**

5-(3-(4-(フラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)-N-イソプロビルピリジン-3-アミン 276

【0598】

10

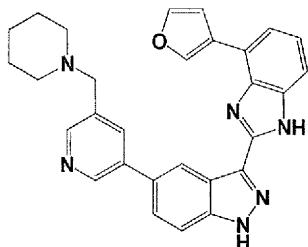
20

30

40

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.32 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 3.83 (sep, *J*=6Hz, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.32 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=2.4Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.66 (s, 1H), Abq (7.74 [d, *J*=8.4Hz, 1H], 7.80 [dd, *J*=8.4Hz, *J*=1.6Hz, 1H]), 7.95 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.78 (brs, 1H), 8.88 (brs, 1H); ESIMS found for C₂₆H₂₂N₆O *m/z* 435.1 (M+H)

【 0 5 9 9 】



10

279

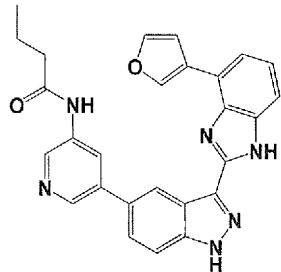
3-(4-(フラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール279

【 0 6 0 0 】

20

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.85-2.03 (m, 4H), 2.90 (s, 4H), 3.62 (d, *J*=10.4, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), Abq (7.99 [d, *J*=9.2Hz, 1H], 8.11 [d, *J*=8.8Hz, 1H]), 8.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); ESIMS found for C₂₉H₂₆N₆O *m/z* 475.2 (M+H)

【 0 6 0 1 】



30

281

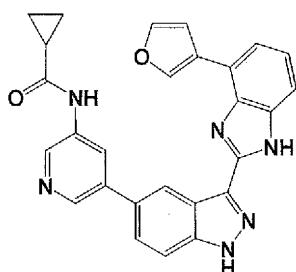
N-(5-(3-(4-(フラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)ブチルアミド281

【 0 6 0 2 】

40

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1.08 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 1.82 (sex, *J*=7.2Hz, 2H), 2.48 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.20 (brs, 1H), 7.33 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (q, *J*=8.8Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₂N₆O₂ *m/z* 463.2 (M+H)

【 0 6 0 3 】



283

N-(5-(3-(4-(フラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)-1H-インダゾル-5-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド 283 10

【0604】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 0.73-0.87 (m, 2H), 0.87-0.99 (m, 2H), 1.76 (quin, *J*=4Hz, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.20 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (q, *J*=8.8Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); ESIMS found for C₂₇H₂₀N₆O₂ *m/z* 461.1 (M+H)

【0605】

実施例2

20

上で合成した化合物を、以下に記載するWnt活性についての検定手順を用いてスクリーニングした。

【0606】

レポーター細胞株は、ホタルルシフェラーゼ遺伝子の発現を駆動するwnt反応性プロモーターを含むレンチウイルス作成物を、癌細胞株（例えば、結腸癌）の細胞に安定に導入することにより生成した。

【0607】

SP5プロモーター、すなわちSP5プロモーター由来の8つのTCF/LEF結合部位を有するプロモーターがホタルルシフェラーゼ遺伝子の上流に連結されている、レンチウイルス作成物を作製した。レンチウイルス作成物は選択可能マーカーとしてハイグロマイシン耐性遺伝子を含んでいた。SP5プロモーター作成物を用いて、SW480細胞、すなわち切断APCタンパク質を生成する変異APC遺伝子を有する結腸癌細胞に導入し、-カテニンの調節解除された蓄積を引き起こした。対照細胞株を、活性化に-カテニンを必要としないSV40プロモーターの制御下で、ルシフェラーゼ遺伝子を含む別のレンチウイルス作成物を用いて生成した。

30

【0608】

レポーター作成物を有する培養SW480細胞を、384穴マルチウェルプレートに、ウェルごとに約10,000細胞で分配した。次いで、化合物をウェルに、3マイクロモル濃度の最高濃度を用い、半対数希釈で加えた。各細胞型の一連の対照ウェルには緩衝液および化合物溶媒のみを加えた。化合物添加の24時間後、ルシフェラーゼのレポーター活性を、例えば、BrightGloルミネセンス試薬（Promega）の添加およびVictor3プレート読み取り器（Perkin Elmer）により検定した。読み取り値をDMSOだけで処理した細胞に対して規準化し、次いで規準化活性をIC₅₀の計算に用いた。表2は本明細書において提供する選択した化合物の活性を示す。

40

【0609】

（表2）

化合物	Wnt 阻害 (μM)	化合物	Wnt 阻害 (μM)	化合物	Wnt 阻害 (μM)
1	0.002	79	0.045	184	0.115
4	0.004	84	0.013	186	0.006
5	0.034	88	0.135	189	0.013
7	0.008	89	0.004	191	0.138
9	0.25	90	0.011	196	0.028
10	0.069	92	0.008	197	0.249
13	0.011	94	0.121	200	0.076
16	0.031	95	0.163	202	0.248
18	0.03	104	0.065	207	0.801
19	0.005	106	1.93	209	0.061
21	0.05	108	0.016	213	0.195
22	0.18	110	0.205	218	0.037
26	0.179	114	0.067	220	0.165
29	0.1	116	0.023	221	0.317
32	0.035	117	0.054	222	0.235
33	0.034	118	1.46	225	0.028
35	0.161	122	0.011	227	0.099
38	0.153	125	0.054	232	0.065
41	0.015	127	0.032	234	0.123
42	0.033	129	0.021	235	0.025
43	0.043	133	0.127	238	0.147
44	0.14	134	0.219	239	0.372
45	0.11	138	0.018	246	0.014
46	0.225	140	0.008	249	0.013
47	0.45	142	0.155	250	0.159
54	0.046	144	1.18	250	0.018
57	0.006	146	0.058	253	0.007
57	0.116	151	0.041	254	0.002
59	0.332	155	0.289	267	4.15
63	0.01	156	0.066	272	0.159
66	4	158	0.116	276	0.016
69	0.023	162	0.14	279	0.418
72	1.14	166	0.445	281	0.025
75	0.006	173	0.046	283	0.057
77	0.063	179	0.01		

【0610】

本明細書において用いられる「含む (comprising)」なる用語は、「含む (including)」、「含む (containing)」、または「特徴付けられる」と同義で、包括的であるか、または制限がなく、その他の挙げられていない要素または方法段階を除外するものではない。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
		1 1 1

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 クマー ケイシー スニル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ クラシコ コート 10504
(72)発明者 フード ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ シーグローブ コート 5124

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0034441(US, A1)
米国特許出願公開第2011/0190290(US, A1)
国際公開第2011/019651(WO, A1)
特表2003-520273(JP, A)

特表2007-500183(JP,A)

特表2004-536113(JP,A)

Trends in Cell Biology, 2010年, Vol.20, No.8, pp.453-460

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D 201/00 - 521/00

A 61K 31/33 - 33/44

A 61P 1/00 - 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)