

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7499698号
(P7499698)

(45)発行日 令和6年6月14日(2024.6.14)

(24)登録日 令和6年6月6日(2024.6.6)

(51)国際特許分類	F I	
C 1 2 N 5/0797(2010.01)	C 1 2 N 5/0797	
C 0 7 D 333/66 (2006.01)	C 0 7 D 333/66	C S P
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 31/4365(2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
請求項の数 24 (全85頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2020-524269(P2020-524269)	(73)特許権者	516315270 ユニヴェルシテ ド モントリオール UNIVERSITE DE MONTR EAL カナダ国 ケベック エイチ3シー 3ジ エイ7 モントリオール シュク セント ルヴィル ピュロード リエゾン エンタ ープライズ ユニヴェルシテ シーピー 6 1 2 8
(86)(22)出願日	平成30年11月1日(2018.11.1)	(74)代理人	100147485 弁理士 杉村 憲司
(65)公表番号	特表2021-501582(P2021-501582 A)	(72)発明者	ブルーノ シモノー カナダ国 エイチ7エル 3ブイ6 ケベ ック ラヴァル アベニュー ドラ ヴォ リエール 2 6 1 5
(43)公表日	令和3年1月21日(2021.1.21)		
(86)国際出願番号	PCT/IB2018/058593		
(87)国際公開番号	WO2019/087129		
(87)国際公開日	令和1年5月9日(2019.5.9)		
審査請求日	令和3年10月26日(2021.10.26)		
(31)優先権主張番号	62/581,149		
(32)優先日	平成29年11月3日(2017.11.3)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			最終頁に続く

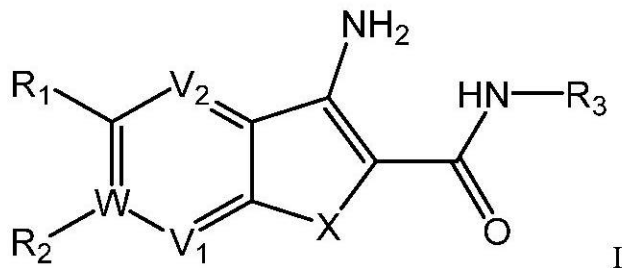
(54)【発明の名称】 化合物及び幹細胞及び/又は前駆細胞の増殖におけるその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

出発細胞集団と、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩とを接触させることを含む、造血幹細胞を増殖する方法。

【化1】



(式中、

Xは、O又はSであり；

V1は、N又はCHであり；

V2は、N又はCHであり；

Wは、N又はCであり；

ここで、前記V1、V2、及びWのうちの1つまでがNであり；

R₁は、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルキニル、アルケニル、シアノ、又はCOOR_aであり、ここでR_aはアルキルであり；

R₂は、H若しくはアルキルであるか、又はWがNである場合は、R₂は存在せず；
又は、R₁及びR₂は、芳香族環原子と共に結合して炭素環を形成し；

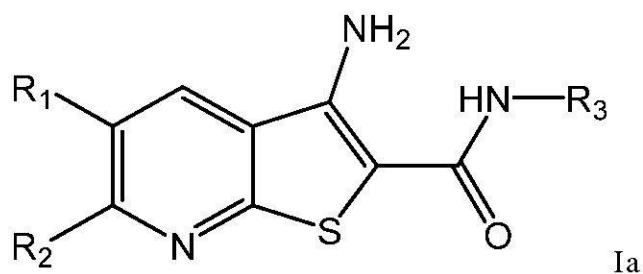
R₃は、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよい5員又は6員ヘテロアリアル、又は任意に置換されていてもよい縮合二環式ヘテロアリアルである。
)

【請求項2】

前記化合物は式I aの化合物である、請求項1に記載の方法。

【化2】

10

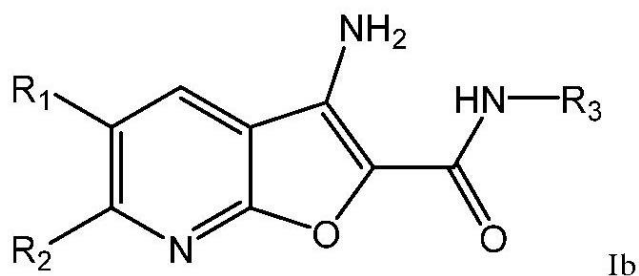


【請求項3】

前記化合物は式I bの化合物である、請求項1に記載の方法。

【化3】

20

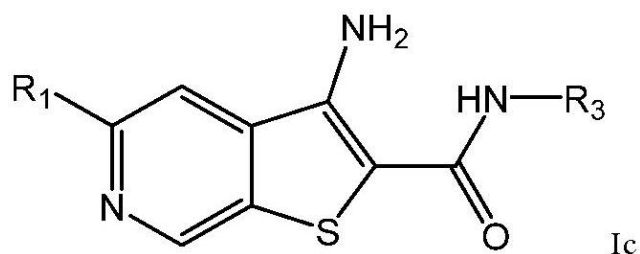


30

【請求項4】

前記化合物は式I cの化合物である、請求項1に記載の方法。

【化4】



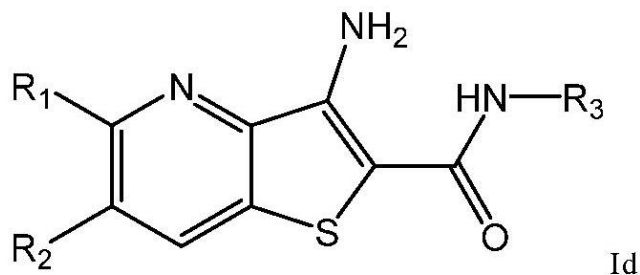
40

【請求項5】

前記化合物は式I dの化合物である、請求項1に記載の方法。

50

【化 5】

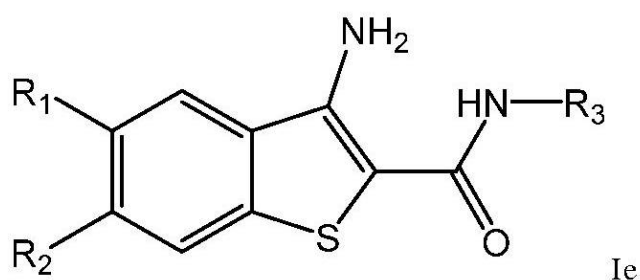


10

【請求項 6】

前記化合物は式 I e の化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【化 6】



20

【請求項 7】

R₁ は、ハロ、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 フルオロアルキル、C 3 - 6 シクロアルキル、C 2 - 3 アルキニル、C 2 - 3 アルケニル、シアノ、又は COOR_a であり、ここで R_a は C 1 - 6 アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

R₂ は H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

R₃ は、3 位、4 位、及び 5 位のいずれかで任意に一置換若しくは二置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 10】

R₃ は、任意に一置換されていてもよい 5 員又は 6 員ヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

i) 前記出発細胞集団を、造血幹細胞を増殖するための第 1 の化合物と接触させ、前記細胞を第 1 の期間増殖すること、任意で前記第 1 の化合物を実質的に除去すること、前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を加えること、及び前記細胞を更に第 2 の期間増殖すること、又は ii) 前記出発細胞集団を、造血幹細胞を増殖するための化合物及び前記式 I の化合物と接触させることを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

40

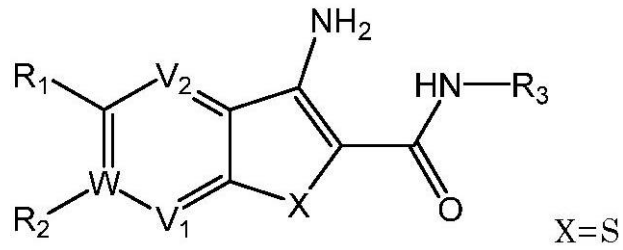
【請求項 12】

前記化合物は、下記の Table 1 又は Table 2 から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

Table 1

50

【化 7】



【表 1 - 1】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1001	N	CH	C	(CH ₂) ₃		Ph
1002	N	CH	C	(CH ₂) ₃		4-F-Ph
1003	N	CH	C	Br	H	Ph
1004	N	CH	C	Cl	H	Ph
1005	N	CH	C	CH ₃	CH ₃	Ph
1006	N	CH	C	(CH ₂) ₃		3-ピリジニル
1007	N	CH	C	(CH ₂) ₃		2-ピリジニル
1008	N	CH	C	CF ₃	H	Ph
1009	N	CH	C	CH ₃	H	Ph
1010	N	CH	C	F	H	Ph
1011	N	CH	C	Cl	H	4-ピリジニル
1012	N	CH	C	Br	H	4-ピリジニル
1013	N	CH	C	CF ₃	H	4-ピリジニル
1014	N	CH	C	(CH ₂) ₃		4-ピリジニル

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1015	N	CH	C	CF ₃	H	3-ピリジニル
1016	N	CH	C	CN	H	Ph
1017	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CH ₂ OH)-Ph
1018	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ OCH ₃)-Ph
1019	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ OH)-Ph
1020	N	CH	C	CCH	H	4-ピリジニル
1021	N	CH	C	Et	H	4-ピリジニル
1022	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリジニル
1023	N	CH	C	CF ₃	H	5-CH ₃ -2-チアゾリル
1024	N	CH	C	CF ₃	H	4-Et-Ph
1025	CH	CH	N	CF ₃		Ph
1026	CH	CH	N	CF ₃		4-ピリジニル
1027	CH	N	C	CF ₃	H	Ph
1028	CH	N	C	CF ₃	H	4-ピリジニル
1029	N	CH	C	CF ₃	H	6-ベンゾチアゾリル
1030	N	CH	C	CF ₃	H	4-Ph-Ph
1031	N	CH	C	CF ₃	H	4-BnO-Ph
1032	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CO ₂ Et)-Ph
1033	N	CH	C	CF ₃	H	(4-OCH ₃ -3-Ph)-Ph
1034	CH	CH	C	CF ₃	H	Ph

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1035	CH	CH	C	CF ₃	H	4-ピリジニル
1036	N	CH	C	CF ₃	H	3-Br-Ph
1037	N	CH	C	CF ₃	H	4-Br-Ph
1038	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CN)-Ph
1039	N	CH	C	CF ₃	H	5-イソキノリニル
1040	N	CH	C	CF ₃	H	5-キノリニル
1041	N	CH	C	CF ₃	H	6-キノリニル
1042	N	CH	C	CF ₃	H	3-キノリニル
1043	N	CH	C	CF ₃	H	4-キノリニル
1044	N	CH	C	CO ₂ Et	H	Ph
1045	N	CH	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph
1046	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CH ₂ OMe)-Ph
1047	N	CH	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph
1048	N	CH	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1049	CH	CH	N	CF ₃		4-Br-Ph
1050	CH	N	C	CF ₃	H	4-Br-Ph
1051	CH	CH	N	CF ₃		4-Cl-Ph
1052	CH	CH	N	CF ₃		4-CH ₃ -Ph
1053	CH	N	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph
1054	CH	N	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1055	N	CH	C	CF ₃	H	4-(ピリジニル)-Ph
1056	N	CH	C	CF ₃	H	4-(ピリジニル)-Ph
1057	N	CH	C	CF ₃	H	3-(ピリジニル)-Ph
1058	N	CH	C	CF ₃	H	3-(ピリジニル)-Ph
1059	N	CH	C	CF ₃	H	3-Ph-Ph
1060	N	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph
1061	N	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ -Ph
1062	N	CH	C	CH ₃	H	4-Br-Ph
1063	N	CH	C	CH ₃	H	4-ピリジニル
1064	CH	CH	C	CF ₃	H	4-Br-Ph
1065	CH	CH	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph
1066	CH	CH	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph
1067	CH	CH	C	CF ₃	H	3-ピリジニル
1068	N	CH	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph
1069	N	CH	C	CH ₃	H	4-CH ₃ -Ph
1070	N	CH	C	CF ₃	H	6-CH ₃ -3-ピリジニル
1071	N	CH	C	CF ₃	H	6-OCH ₃ -3-ピリジニル
1072	CH	N	C	CH ₃	H	Ph
1073	CH	N	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph
1074	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-F-Ph

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1075	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-diF-Ph
1076	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -4-F-Ph
1077	N	CH	C	CF ₃	H	3-F-Ph
1078	N	CH	C	CF ₃	H	3-F-4-CH ₃ -Ph
1079	N	CH	C	CF ₃	H	3,5-diF-Ph
1080	CH	CH	N	CF ₃		3-OCH ₃ -Ph
1081	N	CH	C	(CH ₂) ₃		3-OCH ₃ -Ph
1082	N	CH	C	(CH ₂) ₃		4-Cl-Ph
1083	CH	CH	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1084	N	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ O-Ph
1085	N	CH	C	CF ₃	H	3-OCH ₃ -Ph
1086	N	CH	C	CF ₃	H	4-OCHF ₂ -Ph
1087	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph
1088	CH	CH	N	CF ₃		4-F-Ph
1089	CH	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph
1090	N	CH	C	CH ₂ =CMe	H	Ph
1091	N	CH	C	c-Pr	H	Ph
1092	N	CH	C	CF ₃	H	4-OPh-Ph
1093	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-Ph
1094	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -Ph

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1095	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-diCl-Ph
1096	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -4-Cl-Ph
1097	N	CH	C	CF ₃	H	3-OH-4-Cl-Ph
1098	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ O)-Ph
1099	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph
1100	N	CH	C	CF ₃	H	3-チエニル
1101	N	CH	C	CF ₃	H	2-CH ₃ -5-ベンゾチアゾリル
1102	N	CH	C	CF ₃	H	4-ピリミジニル
1103	N	CH	C	i-Pr	H	Ph
1104	N	CH	C	(CH ₂) ₄		Ph
1105	N	CH	C	(CH ₂) ₄		4-OCH ₃ -Ph
1106	N	CH	C	(CH ₂) ₄		4-F-Ph
1107	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリミジニル
1108	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリダジニル
1109	N	CH	C	CF ₃	H	5-ピリミジニル
1110	N	CH	C	CF ₃	H	5-インダゾリル
1111	N	CH	C	アリル	H	Ph
1112	N	CH	C	Et	H	Ph
1113	N	CH	C	(CH ₂) ₅		Ph
1114	N	CH	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1115	N	CH	C	CH ₃	H	4-F-Ph
1116	CH	N	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1117	CH	N	C	CF ₃	H	4-F-Ph
1118	CH	CH	C	CH ₃	H	Ph
1119	CH	CH	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1120	CH	CH	C	CH ₃	H	4-F-Ph
1121	N	CH	C	CF ₃	H	3-OCH ₃ -4-F-Ph
1122	N	CH	C	CF ₃	H	4-OEt-Ph
1123	N	CH	C	CF ₃	H	4-CONH ₂ -Ph
1124	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CONHCH ₃)-Ph
1125	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CO ₂ CH ₃)-Ph
1126	N	CH	C	CF ₃	H	4-(NMe ₂)-Ph
1127	N	CH	C	CF ₃	H	4-(SO ₂ NH ₂)-Ph
1128	N	CH	C	CF ₃	H	5-F-2-ピリジニル
1129	CH	N	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1130	CH	CH	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph
1131	CH	CH	C	CH ₃	H	4-CH ₃ -Ph
1132	CH	CH	C	CH ₃	H	4-Br-Ph
1133	N	CH	C	CF ₃	H	4-SCH ₃ -Ph
1134	N	CH	C	n-Pr	H	Ph

10

20

30

40

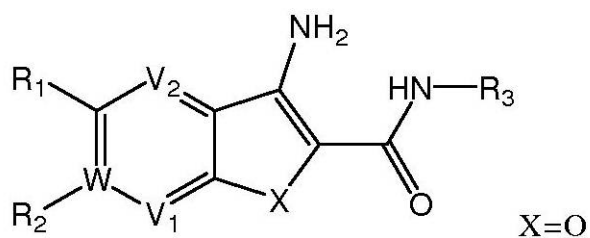
50

【表 1 - 8】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1135	N	CH	C	CH ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph
1136	CH	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph
1137	N	CH	C	CH ₃	H	4-CF ₃ -Ph
1138	CH	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ -Ph
1139	N	CH	C	CH ₃	H	3-Cl-Ph
1140	N	CH	C	CH ₃	H	3-CH ₃ -Ph
1141	N	CH	C	CH ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph
1142	N	CH	C	CH ₃	H	4-OEt-Ph
1143	N	CH	C	CH ₃	H	4-SCH ₃ -Ph
1144	CH	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-Ph
1145	CH	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -Ph
1146	CH	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph
1147	CH	CH	C	CF ₃	H	4-OEt-Ph
1148	CH	CH	C	CF ₃	H	4-SCH ₃ -Ph
1149	N	CH	C	CH ₃	H	4-OCF ₃ -Ph
1150	N	CH	C	CH ₃	H	3-チエニル
1151	CH	CH	C	CH ₃	H	4-OCF ₃ -Ph
1152	CH	CH	C	CF ₃	H	3-チエニル

Table 2

【化 8】



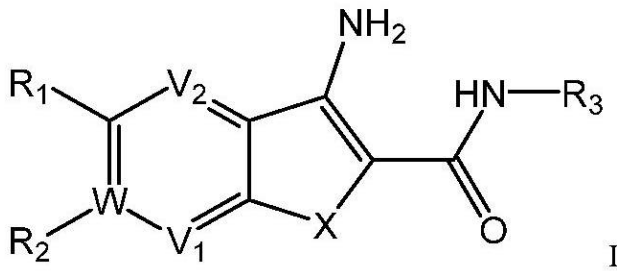
【表 2】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1153	N	CH	C	(CH ₂) ₃		Ph
1154	N	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph

【請求項 1 3】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩である、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 9】



10

(式中、

X は、O 又は S であり；

V 1 は、N 又は C H であり；

V 2 は、N 又は C H であり；

W は、N 又は C であり；

ここで、前記 V 1、V 2、及び W のうちの 1 つまでが N であり、かつ少なくとも 1 つの前記 V 1、V 2、及び W が N であり；

20

R 1 は、F、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルキニル、アルケニル、シアノ、又は C O O R a であり、ここで R a はアルキルであり；

R 2 は、H であるか、又は W が N である場合は、R 2 は存在せず；

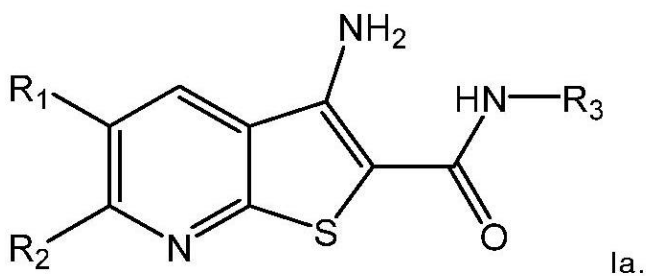
R 3 は、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよい、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル、キノリニル、チエニル、及びインダゾリルから選択される 5 員又は 6 員ヘテロアリアル、又は任意に置換されていてもよい縮合二環式ヘテロアリアルである。)

【請求項 1 4】

前記化合物は式 I a の化合物である、請求項 1 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【化 1 0】



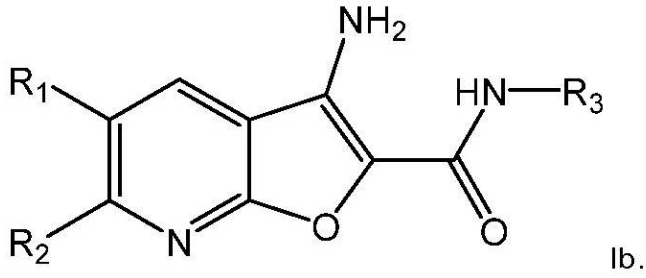
40

【請求項 1 5】

前記化合物は式 I b の化合物である、請求項 1 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【化 1 1】

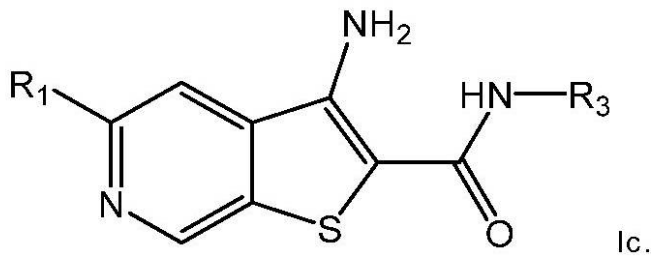


10

【請求項 1 6】

前記化合物は式 I c の化合物である、請求項 1 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 1 2】

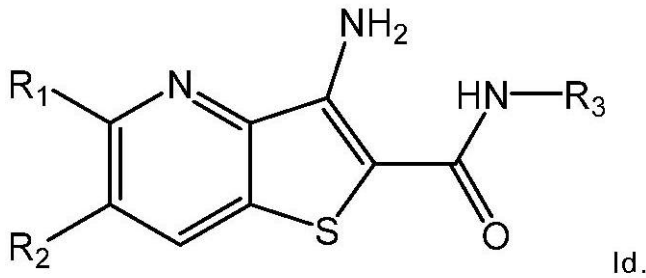


20

【請求項 1 7】

前記化合物は式 I d の化合物である、請求項 1 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 1 3】



30

【請求項 1 8】

R₁ は、F、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 フルオロアルキル、C 3 - 6 シクロアルキル、C 2 - 3 アルキニル、C 2 - 3 アルケニル、シアノ、又は C O O R_a であり、ここで R_a は C 1 - 6 アルキルである、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 1 9】

R₃ は、3 位、4 位、及び 5 位のいずれかで任意に一置換若しくは二置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

R₃ は、任意に一置換されていてもよい 5 員又は 6 員ヘテロアリアルである、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

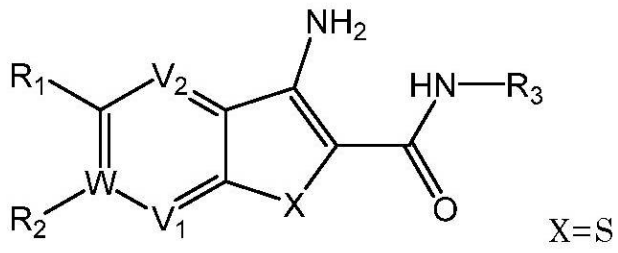
前記化合物は、下記の T a b l e 1 及び T a b l e 2 から選択される、請求項 1 3 に

50

記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

Table 1

【化14】



10

【表3-1】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1003	N	CH	C	Br	H	Ph
1004	N	CH	C	Cl	H	Ph
1008	N	CH	C	CF ₃	H	Ph
1009	N	CH	C	CH ₃	H	Ph
1010	N	CH	C	F	H	Ph
1011	N	CH	C	Cl	H	4-ピリジニル
1012	N	CH	C	Br	H	4-ピリジニル
1013	N	CH	C	CF ₃	H	4-ピリジニル

20

30

40

50

【表 3 - 2】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1015	N	CH	C	CF ₃	H	3-ピリジニル
1016	N	CH	C	CN	H	Ph
1017	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CH ₂ OH)-Ph
1018	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ OCH ₃)-Ph
1019	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ OH)-Ph
1020	N	CH	C	CCH	H	4-ピリジニル
1021	N	CH	C	Et	H	4-ピリジニル
1022	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリジニル
1023	N	CH	C	CF ₃	H	5-CH ₃ -2-チアゾリル
1024	N	CH	C	CF ₃	H	4-Et-Ph
1025	CH	CH	N	CF ₃		Ph
1026	CH	CH	N	CF ₃		4-ピリジニル
1027	CH	N	C	CF ₃	H	Ph
1028	CH	N	C	CF ₃	H	4-ピリジニル
1029	N	CH	C	CF ₃	H	6-ベンゾチアゾリル
1030	N	CH	C	CF ₃	H	4-Ph-Ph
1031	N	CH	C	CF ₃	H	4-BnO-Ph
1032	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CO ₂ Et)-Ph
1033	N	CH	C	CF ₃	H	(4-OCH ₃ -3-Ph)-Ph

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1036	N	CH	C	CF ₃	H	3-Br-Ph
1037	N	CH	C	CF ₃	H	4-Br-Ph
1038	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CN)-Ph
1039	N	CH	C	CF ₃	H	5-イソキノリニル
1040	N	CH	C	CF ₃	H	5-キノリニル
1041	N	CH	C	CF ₃	H	6-キノリニル
1042	N	CH	C	CF ₃	H	3-キノリニル
1043	N	CH	C	CF ₃	H	4-キノリニル
1044	N	CH	C	CO ₂ Et	H	Ph
1045	N	CH	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph
1046	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CH ₂ OMe)-Ph
1047	N	CH	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph
1048	N	CH	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1049	CH	CH	N	CF ₃		4-Br-Ph
1050	CH	N	C	CF ₃	H	4-Br-Ph
1051	CH	CH	N	CF ₃		4-Cl-Ph
1052	CH	CH	N	CF ₃		4-CH ₃ -Ph
1053	CH	N	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph
1054	CH	N	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1055	N	CH	C	CF ₃	H	4-(ピリジニル)-Ph
1056	N	CH	C	CF ₃	H	4-(ピリジニル)-Ph
1057	N	CH	C	CF ₃	H	3-(ピリジニル)-Ph
1058	N	CH	C	CF ₃	H	3-(ピリジニル)-Ph
1059	N	CH	C	CF ₃	H	3-Ph-Ph
1060	N	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph
1061	N	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ -Ph
1062	N	CH	C	CH ₃	H	4-Br-Ph
1063	N	CH	C	CH ₃	H	4-ピリジニル
1068	N	CH	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph
1069	N	CH	C	CH ₃	H	4-CH ₃ -Ph
1070	N	CH	C	CF ₃	H	6-CH ₃ -3-ピリジニル
1071	N	CH	C	CF ₃	H	6-OCH ₃ -3-ピリジニル
1072	CH	N	C	CH ₃	H	Ph
1073	CH	N	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph
1074	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-F-Ph

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1075	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-diF-Ph
1076	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -4-F-Ph
1077	N	CH	C	CF ₃	H	3-F-Ph
1078	N	CH	C	CF ₃	H	3-F-4-CH ₃ -Ph
1079	N	CH	C	CF ₃	H	3,5-diF-Ph
1080	CH	CH	N	CF ₃		3-OCH ₃ -Ph
1083	CH	CH	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1084	N	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ O-Ph
1085	N	CH	C	CF ₃	H	3-OCH ₃ -Ph
1086	N	CH	C	CF ₃	H	4-OCHF ₂ -Ph
1087	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph
1088	CH	CH	N	CF ₃		4-F-Ph
1089	CH	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph
1090	N	CH	C	CH ₂ =CMe	H	Ph
1091	N	CH	C	c-Pr	H	Ph
1092	N	CH	C	CF ₃	H	4-OPh-Ph
1093	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-Ph
1094	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -Ph

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1095	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-diCl-Ph
1096	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -4-Cl-Ph
1097	N	CH	C	CF ₃	H	3-OH-4-Cl-Ph
1098	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ O)-Ph
1099	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph
1100	N	CH	C	CF ₃	H	3-チエニル
1101	N	CH	C	CF ₃	H	2-CH ₃ -5-ベンゾチアゾリル
1102	N	CH	C	CF ₃	H	4-ピリミジニル
1103	N	CH	C	i-Pr	H	Ph
1107	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリミジニル
1108	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリダジニル
1109	N	CH	C	CF ₃	H	5-ピリミジニル
1110	N	CH	C	CF ₃	H	5-インダゾリル
1111	N	CH	C	アリル	H	Ph
1112	N	CH	C	Et	H	Ph
1114	N	CH	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1115	N	CH	C	CH ₃	H	4-F-Ph
1116	CH	N	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1117	CH	N	C	CF ₃	H	4-F-Ph
1121	N	CH	C	CF ₃	H	3-OCH ₃ -4-F-Ph
1122	N	CH	C	CF ₃	H	4-OEt-Ph
1123	N	CH	C	CF ₃	H	4-CONH ₂ -Ph
1124	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CONHCH ₃)-Ph
1125	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CO ₂ CH ₃)-Ph
1126	N	CH	C	CF ₃	H	4-(NMe ₂)-Ph
1127	N	CH	C	CF ₃	H	4-(SO ₂ NH ₂)-Ph
1128	N	CH	C	CF ₃	H	5-F-2-ピリジニル
1129	CH	N	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph
1133	N	CH	C	CF ₃	H	4-SCH ₃ -Ph
1134	N	CH	C	n-Pr	H	Ph

10

20

【表 3 - 8】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1135	N	CH	C	CH ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph
1137	N	CH	C	CH ₃	H	4-CF ₃ -Ph
1139	N	CH	C	CH ₃	H	3-Cl-Ph
1140	N	CH	C	CH ₃	H	3-CH ₃ -Ph
1141	N	CH	C	CH ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph
1142	N	CH	C	CH ₃	H	4-OEt-Ph
1143	N	CH	C	CH ₃	H	4-SCH ₃ -Ph
1149	N	CH	C	CH ₃	H	4-OCF ₃ -Ph
1150	N	CH	C	CH ₃	H	3-チエニル

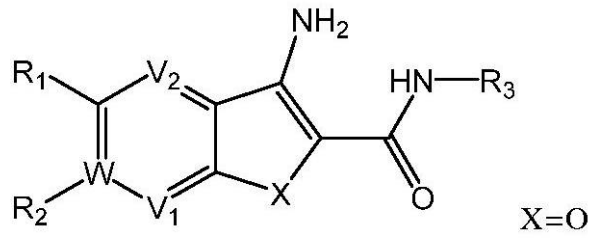
30

40

Table 2

50

【化 1 5】



【表 4】

10

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃
1154	N	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph

【請求項 2 2】

前記化合物は下記から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

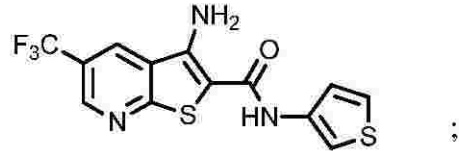
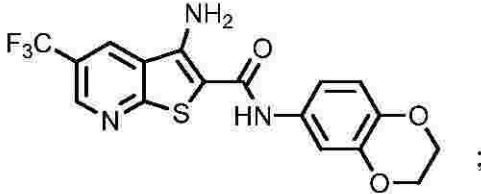
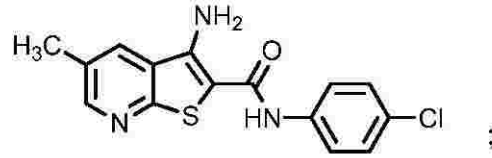
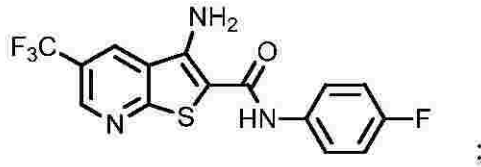
20

30

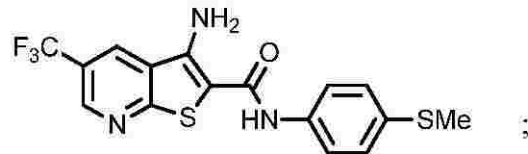
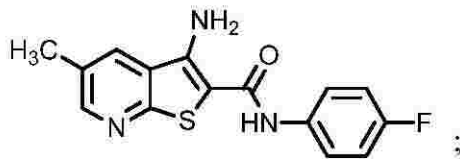
40

50

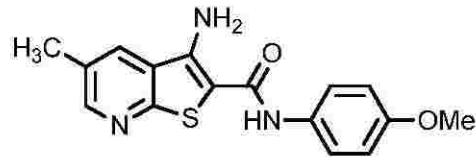
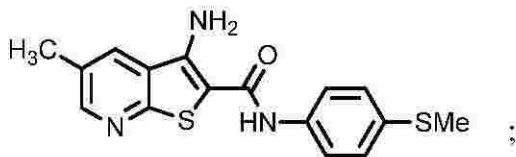
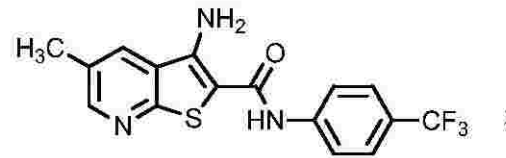
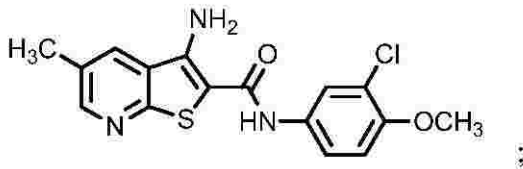
【化 1 6】



10



20



30

【請求項 2 3】

請求項 1 3 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び任意で薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

造血障害 / 悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び / 又は遺伝性免疫不全疾患を治療するための請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年11月3日に出願された米国仮特許出願第62/581,149号の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本発明は、本明細書に記載する化合物及びこれらを含む医薬組成物に関する。また、本

50

発明は、幹細胞及び／又は前駆細胞（HPC）を増殖するための方法、及び造血障害／悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び／又は遺伝性免疫不全疾患を治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

造血幹細胞（HSC）の3つの供給源は、骨髄、動員末梢血、及び臍帯血（UCB）である。HSCは、移植という場面（自家移植又は同種移植）で使用され、移植は、血液悪性腫瘍、骨髄不全状態、世界的に関心の高い様々な先天性疾患（例えば、鎌状赤血球貧血及びサラセミア）、及びループス等の自己免疫疾患を有する患者の治癒を達成するための最も効果的な治療戦略の1つである。しかしながら、処置を安全且つ好首尾にするのに十分なほどこれらの細胞をエキスピボで増幅することができないため、この救命又は寿命改善治療の機会、世界中の何千人もの人々が利用できずにいる。より具体的には、3人に1人の患者が、ヒト白血球抗原（HLA）適合ドナーが見つからないために、移植の機会を見送っている。別の3人に1人の患者は、移植片（即ち、臍帯血又は自家移植片）中に利用可能なHSCがあまりにも少な過ぎて移植の成功を望めないというだけの理由で、移植の機会を得ていない。骨髄移植の安全性及び有効性は、生着に利用可能なHSC及びHPCの数に直接的に依存する。より多く注入できるほど、より迅速に血液機能が回復し、顆粒球不足による感染のリスク又は血小板不足による出血の時間枠が短くなる。十分なHSCの供給する上での課題は、主要な遺伝性血液疾患（世界規模の罹患率及び死亡率の主な遺伝的原因）に対する遺伝子治療の状況下といった骨髄非破壊的前処置が好適な場合に、更に高まる。

10

20

【0004】

成人では、HSCは主に骨髄（BM）に存在しており、自家造血幹細胞移植においても同種造血幹細胞移植（HSCT）においても、アフエーシスで採取する前に循環中に入るように移動させなければならない。（HSC）の代理マーカであるCD34+細胞の用量は造血回復の成功及び速度に影響するため、適切な数のCD34+細胞を採取することが最も重要である。いくつかの報告によれば、CD34+細胞の注入量が多いほど、生存の改良が独立に予測されることが示唆されている。

【0005】

BM又は動員末梢血幹細胞（mPBSC）を用いた同種HSCTは、もう1つの移植選択肢である。しかしながら、このタイプの移植に適した患者の約3分の1～4分の1は、適切なドナーを見つけることができない。移植を受けた患者においては、移植片対宿主病、再発、又は移植片拒絶；及び長期間の免疫不全のリスクによる移植関連死が高頻度にある。代わって、同種HSCTにおける有効な選択肢として、臍帯血が示されている。しかしながら、通常、臍帯血（CB）の単一ユニットでは、成人患者における迅速且つ効率的な回復にはHSCが不十分である。

30

【0006】

従って、幹細胞、前駆細胞、又は幹細胞及び前駆細胞の両方の増殖を増加するための新規の戦略が必要である。

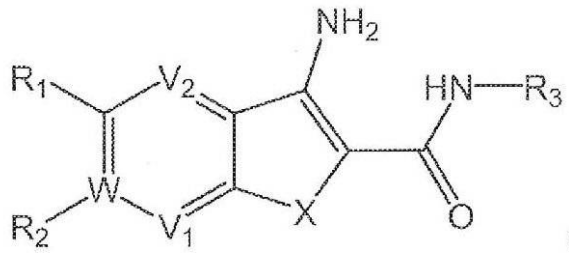
【発明の概要】

【0007】

一態様は、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

40

【化 1】



10

(式中、R 1、R 2、R 3、V 1、V 2、X、及びWは、本明細書で定義されるとおりである。)

【0008】

更なる態様は、本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0009】

更なる態様は、本明細書で定義される化合物又は方法により増殖した幹細胞及び/又は前駆細胞を含む医薬組成物に関する。

【0010】

一態様において、本明細書で定義される幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖する方法を提供する。

20

【0011】

更なる態様は、本明細書で定義される方法により得ることが可能な/得られた細胞集団に関する。

【0012】

一態様において、本明細書で定義される、造血障害/造血器悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び/又は遺伝性免疫不全疾患を治療する方法を提供する。

【0013】

更なる態様は、本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、造血障害/造血器悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び/又は遺伝性免疫不全疾患を治療する方法に関する。

30

【0014】

更なる態様は、臓器移植、より具体的には固形臓器移植を受けている患者を治療する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

ここで、添付の図面を参照する。

【図 1】図 1 A は、新鮮 (フレッシュ) サンプルと比較した、種々の培養条件下での全細胞及び CD 3 4 + 細胞の倍数増殖 (fold expansion)、並びに種々の培養条件下での CD 3 4 + 細胞の割合を示す。図 1 B は、新鮮 (フレッシュ) サンプルと比較した、種々の培養条件下での CD 3 4 + CD 4 5 RA -、CD 3 4 + CD 4 5 RA +、及び CD 3 4 + CD 2 0 1 + 細胞の倍数増殖を示す。図 1 C は、種々の培養条件下での CD 3 4 + CD 4 5 RA -、CD 3 4 + CD 4 5 RA +、及び CD 3 4 + CD 2 0 1 + 細胞の割合を示す。図 1 D は、種々の培養条件下での種々の細胞種の細胞組成をパーセンテージで示す。

40

【図 2 A】図 2 A は、種々の培養条件下での新鮮 (フレッシュ) サンプル又はインビトロ増殖サンプルからのヒト臍帯血細胞の生着 (骨髓吸引液中のヒト CD 4 5 + 細胞のパーセンテージとして) を示す。

【図 2 B】図 2 B は、マウスに移植されたヒト臍帯血細胞における骨髓系及びリンパ系細

50

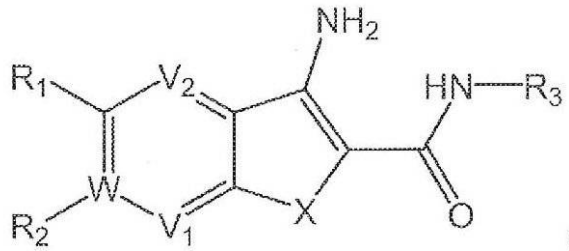
胞の割合を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

一実施形態では、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化 2】



10

(式中、

X は、O 又は S であり；

V 1 は、N 又は CH であり；

V 2 は、N 又は CH であり；

W は、N 又は C であり；

ここで、上記 V 1、V 2、及び W のうちの 1 つまでが N であり；

R 1 は、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルキニル、アルケニル、シアノ、又は COOR a であり、ここで R a はアルキルであり；

R 2 は、H 若しくはアルキルであるか、又は W が N である場合は、R 2 は存在せず；

又は、R 1 及び R 2 は、芳香族環原子と共に結合して炭素環を形成し；

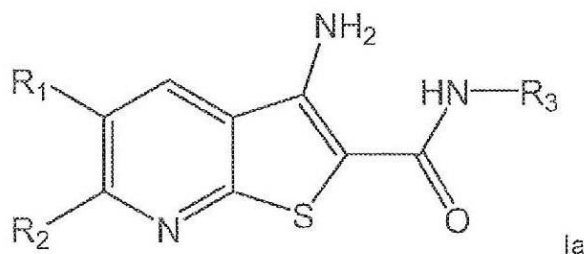
R 3 は、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよい 5 員又は 6 員ヘテロアリアル、又は任意に置換されていてもよい縮合二環式ヘテロアリアルである。
)

20

【0017】

一実施形態では、前記化合物は式 I a の化合物である。

【化 3】



30

(式中、R 1、R 2、及び R 3 は、本明細書で定義されるとおりである。)

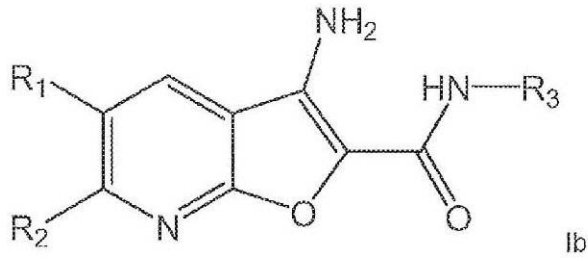
【0018】

一実施形態では、前記化合物は式 I b の化合物である。

40

50

【化4】



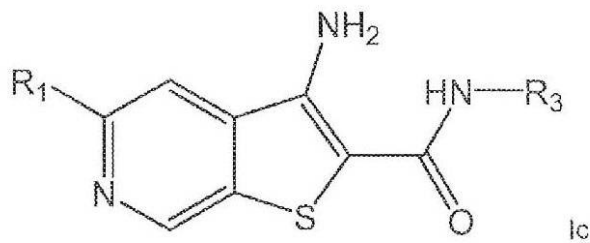
10

(式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、本明細書で定義されるとおりである。)

【0019】

一実施形態では、前記化合物は式Icの化合物である。

【化5】



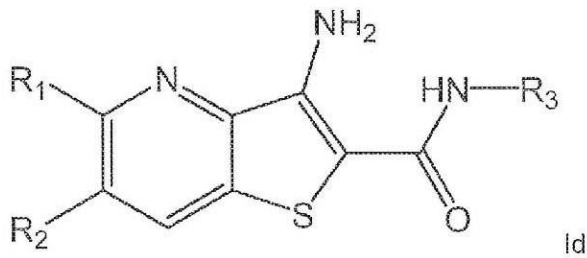
20

(式中、 R_1 及び R_3 は、本明細書で定義されるとおりである。)

【0020】

一実施形態では、前記化合物は式Idの化合物である。

【化6】



30

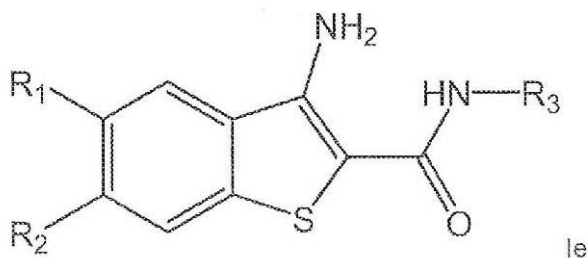
(式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、本明細書で定義されるとおりである。)

【0021】

一実施形態では、前記化合物は式Ieの化合物である。

40

【化7】



50

(式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、本明細書で定義されるとおりである。)

【0022】

一実施形態では、 R_1 は、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_2 - 3$ アルケニル、シアノ、又は $COOR_a$ であり、ここで R_a は $C_1 - 6$ アルキルである。

【0023】

一実施形態では、 R_1 は、ハロ、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ フルオロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_2 - 3$ アルキニル、 $C_2 - 3$ アルケニル、シアノ、又は $COOR_a$ であり、ここで R_a は $C_1 - 3$ アルキルである。

【0024】

一実施形態では、 R_1 は、F、Cl、Br、Me、Et、iPr、n-Pr、 CF_3 、シクロプロピル、CCH、 $CH = CMe$ 、シアノ、又は $COOEt$ である。

【0025】

一実施形態では、 R_1 は、F、Me、Et、iPr、n-Pr、 CF_3 、シクロプロピル、CCH、 $CH = CMe$ 、シアノ、又は $COOEt$ である。

【0026】

一実施形態では、 R_1 は、Me、 CF_3 、又は R_2 に結合して $(CH_2)_{3-5}$ 環を形成する。

【0027】

一実施形態では、 R_1 は、Me又は CF_3 であり、好ましくは CF_3 である。

【0028】

一実施形態では、 R_2 は、H又は $C_1 - 6$ アルキルである。

【0029】

一実施形態では、 R_2 は、H又は $C_1 - 3$ アルキルである。

【0030】

一実施形態では、 R_2 は、H又はMeであり、好ましくはHである。

【0031】

一実施形態では、 R_2 は、H、メチル、エチル、i-プロピル、又はn-プロピルであり、好ましくはH又はメチルである。

【0032】

一実施形態では、 R_1 及び R_2 は、共に結合して $(CH_2)_{3-5}$ を形成する。

【0033】

一実施形態では、 R_3 は、任意に一置換若しくは二置換されていてもよいフェニル、任意に一置換されていてもよい5員又は6員ヘテロアリール、又は任意に一置換されていてもよい縮合二環式ヘテロアリールである。

【0034】

一実施形態では、 R_3 は、フェニルの3位、4位、及び5位のいずれかで任意に一置換若しくは二置換されていてもよいフェニル、任意に一置換されていてもよい5員又は6員ヘテロアリール、又は任意に一置換されていてもよい9員又は10員の縮合二環式ヘテロアリールである。

【0035】

一実施形態では、 R_3 は、非置換フェニル、4位で一置換されているフェニル、3位で一置換されているフェニル、3位及び4位で二置換されているフェニル、又は3位及び5位で二置換されているフェニルである。

【0036】

一実施形態では、 R_3 は、非置換、又はピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル、キノリニル、チエニル、及びインダゾリルから選択される一置換のヘテロアリールである。

【0037】

一実施形態では、 R_3 は、非置換、又は2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジ

10

20

30

40

50

ニル、2 - チアゾリル、6 - ベンゾチアゾリル、5 - イソキノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、5 - キノリニル、6 - キノリニル、3 - チエニル、及び5 - インダゾリルから選択される一置換のヘテロアリールである。

【0038】

一実施形態では、 R_3 は、非置換、又は2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、及び3 - チエニルから選択される一置換のヘテロアリールである。

【0039】

一実施形態では、 R_3 が置換フェニルである場合、該置換基は、ハロ、任意に置換されていてもよいC1 - 3アルキル、-O - C1 - 3フルオロアルキル、-O - C1 - 3アルキル、-O - ベンジル、-O - フェニル、-S - C1 - 3アルキル、スルホンアミド、C1 - 3フルオロアルキル、-COO - C1 - 3アルキル、カルボキシアミド、アミノ、フェニル、又は5員又は6員ヘテロアリールであるか、又は R_3 の2つの置換基が共に-O(CH₂)₃-5O-を形成しており、上記任意に置換されていてもよいC1 - 3アルキルの置換基は、OH、OMe、CN、又はCOOEtである。

10

【0040】

一実施形態では、 R_3 が置換フェニルである場合、該置換基は、ハロ、任意に置換されていてもよいC1 - 3アルキル、-O - C1 - 3フルオロアルキル、-O - C1 - 3アルキル、-O - ベンジル、-O - フェニル、-S - C1 - 3アルキル、-SO₂NH(C1 - 3アルキル)、-SO₂N(C1 - 3アルキル)₂、-SO₂NH₂、C1 - 3フルオロアルキル、-COO - C1 - 3アルキル、-CONH(C1 - 3アルキル)、-CON(C1 - 3アルキル)₂、-CONH₂、-NH(C1 - 3アルキル)、-N(C1 - 3アルキル)₂、-NH₂、フェニル、又は5員又は6員ヘテロアリールであるか、又は R_3 の2つの置換基が共に-O(CH₂)O-又は-O(CH₂CH₂)O-を形成しており、上記任意に置換されていてもよいC1 - 3アルキルの置換基は、OH、OMe、CN、又はCOOEtである。

20

【0041】

一実施形態では、 R_3 が置換フェニルである場合、該置換基は、F、Cl、Br、Me、Et、CH₂OH、CH₂OMe、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OMe、CH₂CN、CH₂COOEt、OCF₃、OCHF₂、-OMe、-O - ベンジル、-O - フェニル、-SMe、-SO₂NH₂、CF₃、COOMe、-CONHMe、-CONH₂、-NH₂、3 - ピリジニル、4 - ピリジニルであるか、又は R_3 の2つの置換基が共に-O(CH₂)O-又は-O(CH₂CH₂)O-を形成している。

30

【0042】

一実施形態では、 R_3 が置換フェニルである場合、該置換基は、ハロ、-S - C1 - 3アルキル、-O - C1 - 3フルオロアルキル、-O - C1 - 3アルキルであるか、又は R_3 の2つの置換基が共に-O(CH₂)₃-5O-を形成している。

【0043】

一実施形態では、 R_3 が、4位でH、F、Cl、Br、Me、Et、OMe、OEt、SMe、又はCF₃で置換されているフェニルである。

【0044】

一実施形態では、 R_3 が、3位でH、F、Cl、Br、Me、又はOMeで置換されているフェニルである。

40

【0045】

一実施形態では、 R_3 が、3位及び4位で置換され、共に-CH₂O-又は-OCH₂CH₂O-を形成しているフェニルである。

【0046】

一実施形態では、 R_3 が置換ヘテロアリールである場合、該置換基は、ハロ、任意に置換されていてもよいC1 - 3アルキル、-O - C1 - 3フルオロアルキル、-O - C1 - 3アルキル、-O - ベンジル、-O - フェニル、-S - C1 - 3アルキル、-SO₂NH(C1 - 3アルキル)、-SO₂N(C1 - 3アルキル)₂、-SO₂NH₂、C1 - 3フ

50

ルオロアルキル、 $-COO-C1-3$ アルキル、 $-CONH(C1-3$ アルキル)、 $-CON(C1-3$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH(C1-3$ アルキル)、 $-N(C1-3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH_2$ 、フェニル、又は5員又は6員ヘテロアリアルであるか、又は R_3 の2つの置換基が共に $-O(CH_2)O-$ 又は $-O(CH_2CH_2)O-$ を形成しており、上記任意に置換されていてもよい $C1-3$ アルキルの置換基は、 OH 、 OMe 、 CN 、又は $COOEt$ である。

【0047】

一実施形態では、 R_3 が置換ヘテロアリアルである場合、該置換基は、 F 、 Cl 、 Br 、 Me 、 Et 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2OMe 、 CH_2CN 、 CH_2COOEt 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-OMe$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-O$ -フェニル、 $-SMe$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 CF_3 、 $COOMe$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、3-ピリジニル、4-ピリジニルであるか、又は R_3 の2つの置換基が共に $-O(CH_2)O-$ 又は $-O(CH_2CH_2)O-$ を形成している。

10

【0048】

一実施形態では、 R_3 が2-、3-、4-ピリジル又はチエニル等の置換ヘテロアリアルである場合、該置換基は、ハロ、 $C1-3$ アルキル、又は $-O-C1-3$ アルキルであり、好ましくは、 R_3 は4-ピリジニル又は3-チエニルである。

【0049】

一実施形態では、式Iにおいて又は式Ia~Ieのいずれかにおいて、好ましくは式Ia及びIeにおいて、 R_1 が $C1-6$ アルキル、 $C1-6$ フルオロアルキルであるか、 R_2 がHであるか、又は R_1 が R_2 に結合して $(CH_2)_{3-5}$ を形成しており、 R_3 が、非置換フェニル、4位で一置換されているフェニル、3位で一置換されているフェニル、3位及び4位で二置換されているフェニル、若しくは3位及び5位で二置換されているフェニルであるか、又は R_3 が、非置換、若しくはピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキノリニル、キノリニル、チエニル、及びインダゾリルから選択される一置換のヘテロアリアルである。

20

【0050】

一実施形態では、式Iにおいて又は式Ia~Ieのいずれかにおいて、好ましくは式Ia及びIeにおいて、 R_1 が、ハロ、 $C1-3$ アルキル、 $C1-3$ フルオロアルキル、 $C3$ シクロアルキル、 $C2-3$ アルキニル、 $C2-3$ アルケニル、シアノ、又は $COORa$ であり、ここで Ra は $C1-3$ アルキルであり、好ましくは R_1 が、 Me 、 CF_3 であるか、又は R_2 に結合して $(CH_2)_{3-5}$ 環を形成し、 R_2 がHであり、 R_3 が、非置換フェニル、4位で一置換されているフェニル、3位で一置換されているフェニル、3位及び4位で二置換されているフェニル、若しくは3位及び5位で二置換されているフェニルであり、ここで、該フェニルの置換基は、 F 、 Cl 、 Br 、 Me 、 Et 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2OMe 、 CH_2CN 、 CH_2COOEt 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-OMe$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-O$ -フェニル、 $-SMe$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 CF_3 、 $COOMe$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、3-ピリジニル、4-ピリジニルであるか、又は R_3 の2つの置換基が共に $-O(CH_2)O-$ 若しくは $-O(CH_2CH_2)O-$ を形成しているか、又は R_3 が、非置換、又は2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及び3-チエニルから選択される一置換のヘテロアリアルであり、ここで、該置換基は、ハロ、 $C1-3$ アルキル、又は $-O-C1-3$ アルキルである。

30

40

【0051】

一実施形態では、式Iにおいて又は式Ia~Ieのいずれかにおいて、好ましくは式Iaにおいて、 R_1 が $C1-3$ アルキル又は $C1-3$ フルオロアルキルであり、好ましくは R_1 が Me であり、 R_2 がHであり、 R_3 が、4位で一置換されているフェニル、3位及び4位で二置換されているフェニルであり、ここで、該フェニルの置換基は、 F 、 Cl 、 Br 、 Me 、 Et 、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2OMe 、 CH_2CN 、 CH_2COOEt 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $-OMe$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-O$ -

50

フェニル、-SMe、-SO₂NH₂、CF₃、COOMe、-CONHMe、-CONH₂、-NH₂、3-ピリジニル、4-ピリジニルであるか、又はR₃の2つの置換基が共に-O(CH₂)O-又は-O(CH₂CH₂)O-を形成しており、好ましくは、該フェニルの置換基は、F、-Cl、-SMe、-OMe、CF₃であるか、又は2つの置換基が-O(CH₂CH₂)O-を形成しているか、又はR₃が、非置換、又は2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、及び3-チエニルから選択される一置換のヘテロアールであり、好ましくは、該ヘテロアールは、非置換3-チエニルである。

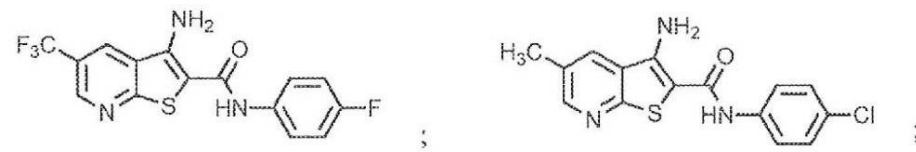
【0052】

一実施形態では、式Iの化合物は、テーブル1又は2の化合物である。

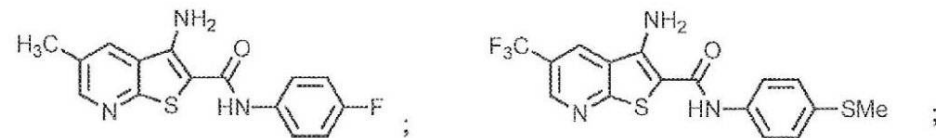
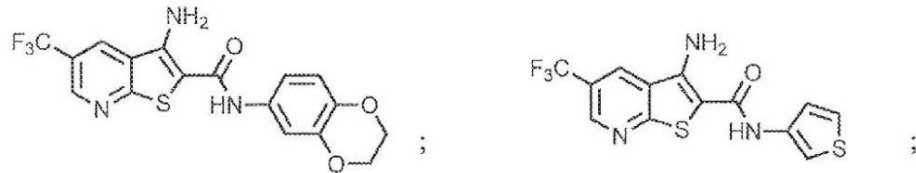
【0053】

一実施形態では、式Iの化合物は、以下のもの又はその薬学的に許容される塩である。

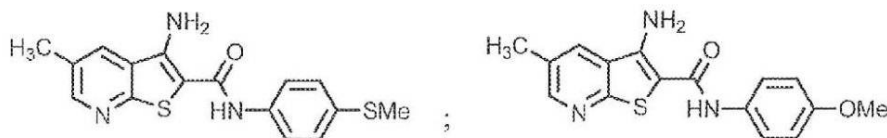
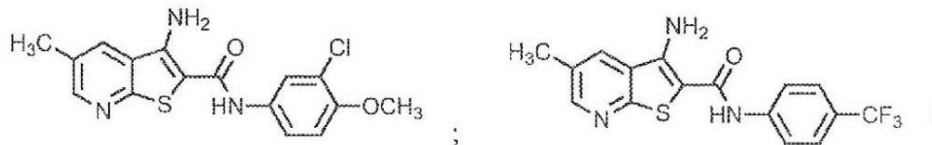
【化8】



20



30



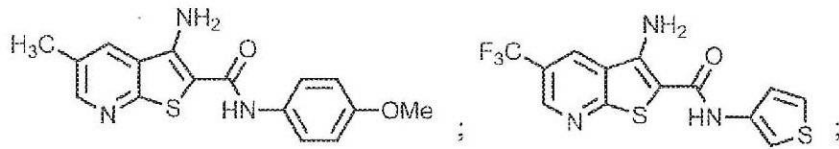
40

【0054】

一実施形態では、式Iの化合物は、以下のもの又はその薬学的に許容される塩である。

50

【化9】



【0055】

本明細書で定義される方法は、発明者らにより検討された化合物の全範囲の使用を享受する。請求の範囲の化合物から除外される化合物は、以下の条件により定義される又は以下に列挙されるものである。

10

【0056】

一般的条件1：V₁がN、XがSであり、R₁及びR₂が共に(CH₂)₃₋₅を形成し、R₃がフェニルであるとき、該フェニルは、i)非置換フェニル、又はii)F、Cl、又はOMeにより4位で置換されているフェニル以外であり、例えば、前記化合物が式I又はIaの化合物である場合である。

【0057】

一般的条件1a：V₁がN、XがSであり、R₁及びR₂が共に(CH₂)₃₋₅を形成し、R₃が、Br、C₁₋₃アルキル、-O-C₁₋₃フルオロアルキル、-O-C₂₋₃アルキル、-O-ベンジル、-O-フェニル、-S-C₁₋₃アルキル、-SO₂NH(C₁₋₃アルキル)、-SO₂N(C₁₋₃アルキル)₂、-SO₂NH₂、C₁₋₃フルオロアルキル、-COO-C₁₋₃アルキル、-CONH(C₁₋₃アルキル)、-CON(C₁₋₃アルキル)₂、-CONH₂、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、又は-NH₂により、任意に置換されていてもよい5員又は6員ヘテロアリアル、任意に置換されていてもよい縮合二環式ヘテロアリアル、3位で一置換されているフェニル、3位及び4位で二置換されているフェニル、3位及び5位で二置換されているフェニル、4位で一置換されているフェニルであり、例えば、前記化合物が式I又はIaの化合物である場合である。

20

【0058】

一般的条件2：V₁がN、XがS、R₃が非置換フェニル、R₂がHであるとき、R₁は、Cl又はBr以外であり、例えば、前記化合物が式I又はIaの化合物である場合である。

30

【0059】

一般的条件3：V₁及びV₂がCH、WがC、XがS、R₂がH、R₁がCH₃、R₃がフェニルであるとき、該フェニルは、i)非置換フェニル、又はii)F、Cl、Br、又はMeにより4位で置換されているフェニル以外であり、例えば、前記化合物が式I又はIeの化合物である場合である。

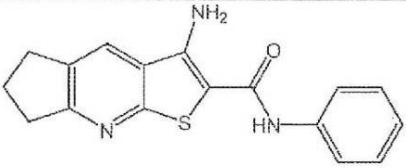
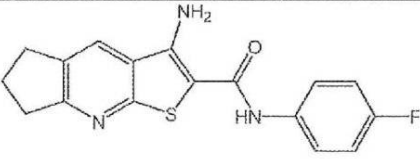
【0060】

或いは、請求の範囲の化合物から除外される化合物は、以下である。

40

【0061】

【表 1 - 1】

 <p>CAS: 309741-87-5</p>	 <p>CAS: 428449-34-7</p>
---	--

10

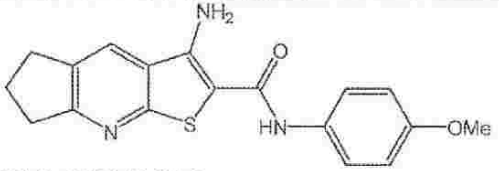
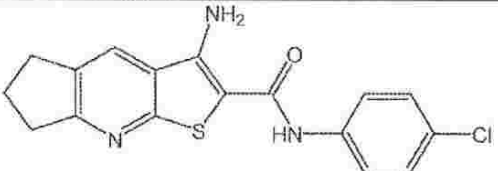
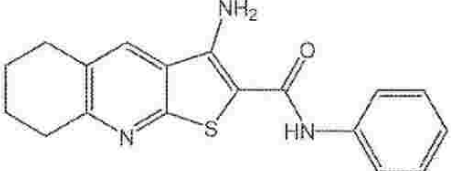
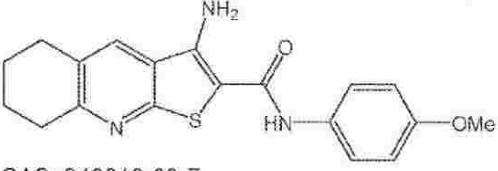
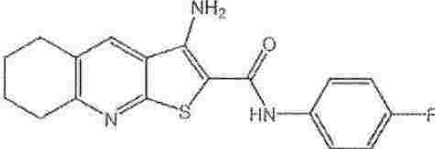
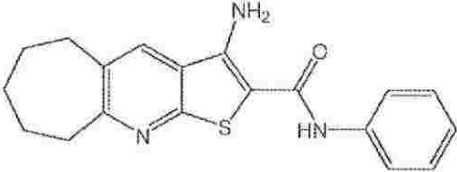
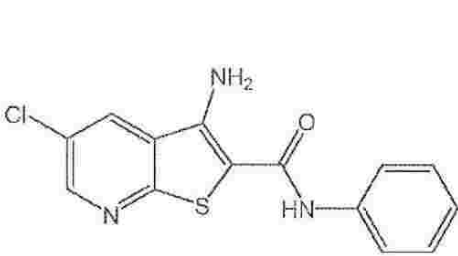
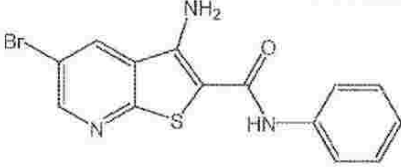
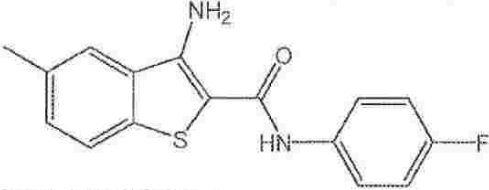
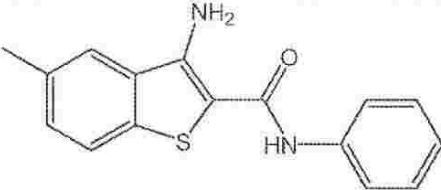
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 <p>CAS: 340813-04-9</p>	 <p>CAS: 428444-64-8</p>
 <p>CAS: 361198-68-7</p>	 <p>CAS: 340813-02-7</p>
 <p>CAS: 428451-61-0</p>	 <p>CAS: 298219-02-0</p>
 <p>CAS: 1628934-21-3</p>	 <p>CAS: 1628934-24-6</p>
 <p>CAS: 1927343-65-4</p>	 <p>CAS: 1927344-00-0</p>

10

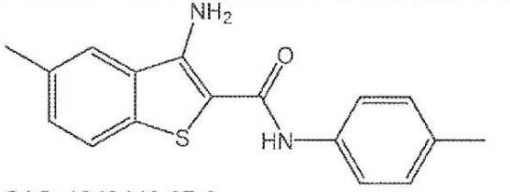
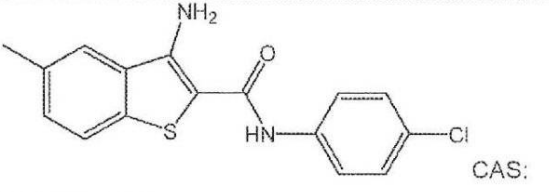
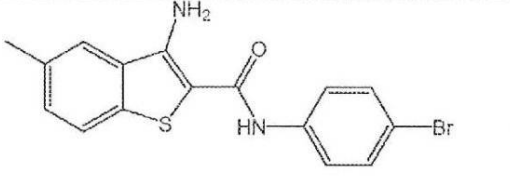
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 <p>CAS: 1942440-87-0</p>	 <p>1962685-12-6 CAS:</p>
 <p>CAS: 1939271-31-4</p>	

10

【 0 0 6 2 】

硫黄原子が存在している場合（例えば、コア環原子）、硫黄原子は、異なる酸化レベル、即ち、S、SO、又はSO₂であってよい。全てのこのような酸化レベルは、本開示の範囲内である。窒素原子が存在している場合、窒素原子は、異なる酸化レベル、即ち、N又はNOであってよい。全てのこのような酸化レベルは、本開示の範囲内である。

20

【 0 0 6 3 】

本願明細書中、用語「アルキル」は、特に定義されない限り、飽和で一価の非分岐又は分岐した炭化水素鎖を指すものとして理解される。アルキル基の例としては、C 1 - 1 0 アルキル基（但し、分岐アルキルがC 3 - 1 0等の少なくとも3個の炭素原子を含む）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。直鎖アルキルは、1 ~ 6 個、好ましくは1 ~ 3 個の炭素原子を有してよく、一方、分岐アルキルはC 3 - 6を含んでいてよい。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3 , 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、及びデシルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【 0 0 6 4 】

用語「アルケニル」は、1つ又は複数の単結合が二重結合に置き換わったアルキル残基を含むことを意味する。

40

【 0 0 6 5 】

用語「アルキニル」は、1つ又は複数の単結合が三重結合に置き換わったアルキル残基を含むことを意味する。

【 0 0 6 6 】

用語「フルオロアルキル」は、上記で定義した全てのアルキルのうち、1つ又は複数の水素原子がフッ化物原子に置き換わったアルキル：トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、ジクロロメチル、クロロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、フルオロエチル等の直鎖若しくは分岐鎖フルオロアルキル又は直鎖若しくは分岐鎖低級フルオロアルキルを含むことを意味する。

50

【0067】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有する任意に置換されていてもよいシクロアルキル部分を表す。「シクロアルキル」基の例としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0068】

R₁及びR₂の定義における用語「炭素環」は、好ましくは、それが結合する芳香族環原子と共に環を形成するアルキル鎖を指し、より好ましくは、炭素環は、それが結合する芳香族環原子と共に環を形成する(CH₂)₃₋₅鎖を指す。

【0069】

用語「ヘテロアリアル」は、5～11員芳香族環部分を指し、当該環部分は、酸素(O)、硫黄(S)、又は窒素(N)から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む。ヘテロアリアルは、単環又は多環であってよい。ヘテロアリアルは、5～6員単環、5員単環、又は6員単環であってよい。ヘテロアリアルは、6,6又は5,6縮合二環であってよい。ヘテロアリアルが多環である場合、環は、ヘテロ原子を含む少なくとも1つの環を含み、その他の環は、シクロアルキル、アリアル、又はヘテロ環であってよく、結合点は、任意の利用可能な原子であってよい。当該用語は、制限されず、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルを含む。

【0070】

本開示の化合物の薬学的に許容される塩もまた提供する。用語「化合物の薬学的に許容される塩」が意味するものは、薬学的に許容される無機及び有機の酸及び塩基に由来するものを示す。

【0071】

例えば、慣用非毒性塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、及び過塩素酸等の無機酸に由来するもの、並びに、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンシルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、及びトリフルオロ酢酸等の有機酸から調製される塩が挙げられる。

【0072】

他の塩は、それ自体では薬学的に許容されないが、本開示の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を得る上で中間体として有用である可能性がある。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、又はアンモニウム塩が挙げられる。

【0073】

本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、従来の化学的手法により塩基性は酸性部分を含む本開示の化合物から合成することができる。一般に、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーにより調製するか、又は適当な溶媒又は種々の併用溶媒中で化学量論的量又は過剰の所望の塩形成無機又は有機酸と遊離塩基とを反応させることにより調製する。同様に、酸性化合物の塩は適当な無機又は有機塩基との反応により形成する。

【0074】

一実施形態では、本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0075】

一実施形態では、本明細書で定義される化合物又は方法により増殖した幹細胞及び/又は前駆細胞を含む医薬組成物を提供する。

【0076】

10

20

30

40

50

医薬組成物は、緩衝液、又は抗生物質等の追加の薬学的活性成分を更に含んでもよい。

【0077】

一実施形態では、本明細書で定義される医薬組成物は、静脈内投与用である。

【0078】

一実施形態では、幹細胞及び/又は前駆細胞（造血幹細胞及び/又は前駆細胞等）を増殖する方法を提供し、該方法は、出発細胞集団と、少なくとも1つの本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩とを接触させることを含む。

【0079】

本明細書における方法の一実施形態では、該方法は、幹細胞及び/又は前駆細胞（造血幹細胞及び/又は前駆細胞等）と、幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖するための化合物並びに少なくとも1つの本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩とを接触させるステップを含む。

10

【0080】

本明細書における方法の一実施形態では、該方法は、幹細胞及び/又は前駆細胞（造血幹細胞及び/又は前駆細胞等）と幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖するための第1の化合物とを接触させるステップ、細胞を第1の期間増殖するステップ、少なくとも1つの本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩を追加するステップ、及び細胞を更に第2の期間増殖するステップを含む。

【0081】

本明細書における方法の一実施形態では、該方法は、幹細胞及び/又は前駆細胞（造血幹細胞及び/又は前駆細胞等）と幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖するための第1の化合物とを接触させるステップ、細胞を第1の期間増殖するステップ、第1の化合物を実質的に除去するステップ（例えば、適切な洗浄媒体で増殖細胞を洗浄することにより）、第1の期間からの増殖細胞と少なくとも1つの本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩とを接触させるステップ、及び細胞を更に第2の期間増殖するステップを含む。

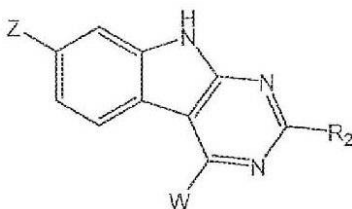
20

【0082】

本発明の化合物（式I又は式Ia～Ie）以外の幹細胞を増殖するための（第1の）化合物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願第2013/110198号（PCT/CA2013/050052）に記載される化合物等の下記式の化合物であってよい。

30

【化10】

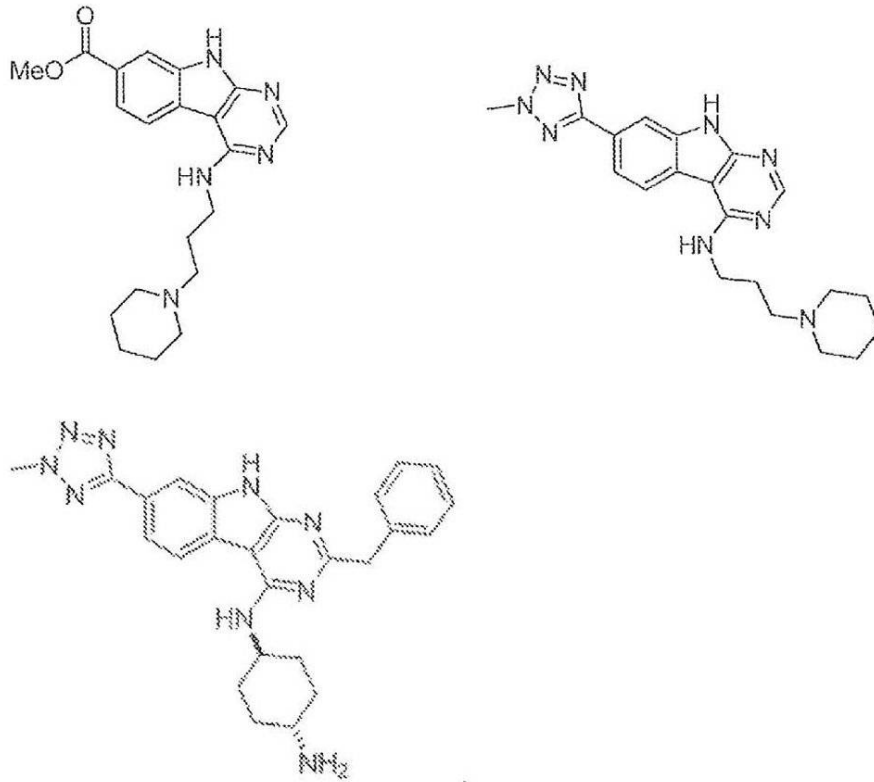


40

具体的には、上記化合物は以下の化合物の1つであってもよい。

50

【化 1 1】



10

20

【0083】

本明細書で定義される幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖する方法は、更に少なくとも1つの細胞増殖剤を含んでいてもよい。

【0084】

本明細書で定義される造血幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖する方法の一実施形態では、細胞増殖剤は、トロンボポエチン(TPO)受容体に対するアゴニスト抗体(例えば、国際出願第2013/110198号等に詳述されるV B 2 2 B s c (F v) 2) ; S C F、I L - 6、F l t - 3リガンド、T P O、又はT P O類似体等のサイトカイン(例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願2007/022269号、国際出願2007/009120号、国際出願2004/054515号、国際出願2003/103686号、国際出願2002/085343号、国際出願2002/049413号、国際出願2001/089457号、国際出願2001/039773号、国際出願2001/034585号、国際出願2001/021180号、国際出願2001/021180号、国際出願2001/017349号、国際出願2000/066112号、国際出願2000/035446号、国際出願2000/028987号、国際出願2008/028645等に記載されるもの等) ; 顆粒球コロニー刺激因子(G - C S F) ; 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(G M - C S F) ; プロスタグランジン又はプロスタグランジン受容体アゴニスト(例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願2008/073748号に詳述されるプロスタグランジンE2受容体-1(E P - 1)アゴニスト、プロスタグランジンE2受容体-2(E P - 2)アゴニスト、プロスタグランジンE2受容体-3(E P - 3)アゴニスト、及びプロスタグランジンE2受容体-4(E P - 4)アゴニスト) ; テトラエチレンペンタミン(T E P A) ; ノッチリガンド(D e l t a - 1) ; 及び/又はW N Tアゴニストである。これらの出版物及びその内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0085】

好ましくは、細胞増殖剤は、インターロイキン-3(I L - 3)、顆粒球マクロファ-

50

ジコロニー刺激因子 (GM-CSF)、トロンボポエチン (TPO)、FMS様チロシンキナーゼ3リガンド (FLT3-L)、幹細胞因子 (SCF)、インターロイキン-6 (IL-6)、及びこれらの組み合わせから選択される。

【0086】

細胞増殖剤は、SCF、FLT3-L、TPO、IL-6、又はこれらの組み合わせであってもよい。本明細書で定義される幹細胞 (造血幹細胞等) 及び/又は前駆細胞を増殖する方法の一実施形態では、上記細胞増殖剤は、StemRegenin1 (SR1) である。

【0087】

一実施形態では、幹細胞及び前駆細胞と本明細書で定義される化合物とを接触させることを含む、アリール炭化水素受容体の活性を調節 (拮抗) する方法を提供する。

10

【0088】

一実施形態では、幹細胞及び前駆細胞の数を増加させる方法であり、細胞と、アリール炭化水素受容体及び/又はアリール炭化水素受容体経路の下流エフェクターの活性及び/又は発現を拮抗することが可能な化合物とを接触させることを含む、該化合物は本明細書で定義される化合物である方法を更に提供する。

【0089】

一実施形態では、本明細書で定義される幹細胞 (造血幹細胞等) 及び/又は前駆細胞を増殖する方法であり、造血幹細胞及び/又は前駆細胞がヒト造血幹細胞及び前駆細胞である方法を提供する。

20

【0090】

一実施形態では、本明細書で定義されるCD34+幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖する方法であり、CD34+幹細胞及び/又は前駆細胞がヒト造血幹細胞及び前駆細胞である方法を提供する。

【0091】

一実施形態では、出発細胞集団は、動員末梢血 (mPB)、骨髓 (BM)、又は臍帯血 (UCB) から収集されたCD34+細胞を含む。一実施形態では、出発細胞集団は、ヒトCD34+幹細胞及び/又は前駆細胞である。

【0092】

一実施形態では、出発細胞集団は、臍帯血 (UCB) から収集されたCD34+細胞を含む。

30

【0093】

一実施形態では、出発細胞集団は、CD34+細胞、例えば、1単位又は2単位の臍帯血から精製したCD34+細胞を本質的に含む。

【0094】

次に、増殖した細胞を洗浄して、本発明の化合物若しくは組成物及び/又は細胞培養の他の成分を除去し、短期使用のための適切な細胞懸濁培地又は長期保存培地、例えば、凍結保存に適した培地に再懸濁してもよい。

【0095】

増殖した細胞又は該増殖した細胞を含む組成物の好ましい投与方法は、静脈内注入である。輸血細胞数は、性別、年齢、体重、疾患又は障害の種類、障害の段階、細胞集団内の目的細胞のパーセンテージ、及び治療効果をもたらすために必要な細胞量等の要因を考慮に入れる。特定の一実施形態では、組成物は静脈内注入により投与され、臍帯血の場合は少なくとも 0.3×10^5 CD34⁺ / kg 以上又は 2×10^6 CD34⁺ 超、及び骨髓又は動員末梢血細胞の場合は 2.5×10^5 CD34⁺ / kg 以上を含む。

40

【0096】

増殖した幹細胞 (造血幹細胞等) 及び/又は造血前駆細胞は、例えば、白血病の治療の場合、癌細胞の根絶又はドナー細胞の生着の促進のため、抗癌剤、全身照射、又は免疫抑制薬で前治療された患者に点滴により注入してもよい。治療する疾患、前治療、及び細胞移植方法は、担当者が適宜選択する。移植された造血幹細胞及び/又は造血前駆細胞のレ

50

シピエントにおける生着、造血の回復、移植の副作用の存在、及び移植の治療効果は、移植療法で使用される通常のアッセイにより判断することができる。

【0097】

本明細書で定義される幹細胞及び/又は前駆細胞を増殖する方法の一実施形態では、該方法は、インピボ、インピトロ、又はエクスピボであり、特に、エクスピボ又はインピトロである。

【0098】

一実施形態では、本明細書で定義される方法で増殖した細胞集団を提供する。

【0099】

一実施形態では、造血障害/悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び/又は遺伝性免疫不全疾患を治療する方法であり、本明細書で定義される増殖された幹細胞(造血幹細胞等)をそれを必要とする対象に投与すること、又は本明細書で定義される方法により造血幹細胞を増殖し、その増殖した幹細胞をそれを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

10

【0100】

上記の増殖方法により得ることができる又は得られた増殖したHSCを有する細胞集団を更に提供する。特定の一実施形態では、そのような細胞集団は、哺乳動物宿主への投与に適した薬学的に許容される培地に再懸濁され、それにより治療組成物を提供する。

【0101】

本明細書で定義される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、造血障害/悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び/又は遺伝性免疫不全疾患を治療する方法を更に提供する。

20

【0102】

本明細書で定義される方法の一実施態様では、造血障害/悪性腫瘍、自己免疫疾患、及び/又は遺伝性免疫不全疾患は、骨髄不全状態、先天性疾患(鎌状赤血球貧血及びサラセミア等)、ループス、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、再生不良性貧血、赤芽球癆、ヘモグロビン尿症、ファンコニ貧血、サラセミア、鎌状赤血球貧血、ウイスコット-アルドリッチ症候群、先天性代謝異常(ゴーシェ病等)を含む。

【0103】

一実施態様では、本明細書で定義される増殖した幹細胞(造血幹細胞等)を、臓器移植(例えば、固形臓器移植)を受けた患者に投与すること、又は本明細書で定義される方法により造血幹細胞を増殖し、当該増殖した造血幹細胞を上記患者に投与することを含む、上記患者を治療する方法を提供する。更なる一実施態様では、増殖した細胞が臓器ドナーからの骨髄細胞である。

30

【0104】

臓器移植(例えば、固形臓器移植)を受けた患者を治療する方法については、Basak GW et al., Am J Transplant 2015 PMID: 25648262; Elahimehr R et al., Transplant Rev (Orlando) 2016, PMID: 27553809 and Marino Grana dos JM et al., Curr Opin Organ Transplant 2015, PMC4391059、前臨床及び臨床研究の基準(good review)を参照することができる。

40

【0105】

本明細書でいう対象とは、例えば、骨髄ドナー、又は血液細胞レベルが枯渇若しくは限られている個人若しくはそのリスクのある個人である。任意で、対象は、骨髄採取前の骨髄ドナー又は骨髄採取後の骨髄ドナーである。対象は、任意で骨髄移植のレシピエントであってもよい。本明細書に記載の方法は、骨髄予備能(bone marrow reserve)が制限された対象、例えば、高齢対象、又は、例えば、白血病やリンパ腫の治療のための化学療法等の免疫枯渇治療又は骨髄破壊的治療を事前に受けた対象に特に有用で

50

ある。対象は、任意で、対照血液細胞レベルと比較して、血液細胞レベルが減少しているか又は血液細胞レベルの減少を発症するリスクがあってもよい。本明細書において、用語「対照血液細胞レベル」は、対象の血液細胞レベルを変化させる事象の前、又はその事象が実質的にない対象における平均の血液細胞レベルのことを指す。対象の血液細胞レベルを変化させる事象としては、例えば、貧血、外傷、化学療法、骨髄移植、及び放射線療法が挙げられる。例えば、対象は、貧血、又は、例えば、外傷による失血を有する。

【0106】

本明細書において、用語「造血幹細胞」又は「HSC」は、顆粒球（例えば、前骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球）、赤血球（例えば、網状赤血球、赤血球）、血小板（例えば、巨核芽球、血小板生成巨核球、血小板）、及び単球（例えば、単球、マクロファージ）等の機能性成熟細胞への分化を可能にする多能性と、多能性を維持しながら再生する能力（自己複製能）とを備えた細胞を意味するものとする。

10

【0107】

HSCは、出発細胞集団の一部である。これらの細胞は、造血起源の細胞を含有する身体又は身体の器官から任意に得られる。そのような供給源としては、未分画骨髄、臍帯、末梢血、肝臓、胸腺、リンパ、及び脾臓等が挙げられる。前述の粗又は未分画血液産物はいずれも、当業者に公知の方法で、造血幹細胞の特徴を有する細胞を富化することができる。

【0108】

本明細書において、用語「出発細胞集団」は、当該技術分野で知られているように、上記の様々な供給源の一つから採取された造血幹細胞（HSC）及び/又は造血前駆細胞等の幹細胞及び/又は前駆細胞を含む細胞集団を特定することを意味する。

20

【0109】

出発細胞集団を用意するために、初めに、細胞集団を、特定の細胞マーカーに基づく細胞の負及び/又は正の選択を含む富化又は純化ステップに付す。特定の細胞マーカーに基づいて前記出発細胞集団を単離するための方法には、フローサイトメトリーとも呼ばれる蛍光活性化セルソーティング（FACS）技術か、又は特定の細胞表面マーカーと相互作用する抗体又はリガンドが結合されている固体又は不溶性の基材を使用することができる。例えば、細胞を、抗体を含有する固体基材（例えば、ビーズのカラム、フラスコ、磁気粒子）と接触させ、非結合細胞を除去する。磁気ビーズ又は常磁性ビーズを含む固体基材を使用すると、ビーズに結合した細胞を磁気分離器により容易に単離することができる。

30

【0110】

出発細胞集団は、細胞表面マーカーCD34+の存在に基づいて選択された細胞集団を意味するCD34+細胞で富化することができる。CD34+細胞は、例えば、フローサイトメトリー及び蛍光標識抗CD34抗体を用いて検出及び計数することができる。更に、出発細胞集団は、増殖に直接使用しても、又は後の時点で使用するために凍結及び貯蔵してもよい。血液細胞集団をCD34+細胞で富化するための方法としては、Miltenyi Biotec（CD34+直接単離キット、Miltenyi Biotec, Bergisch, Gladbach, ドイツ）又はBaxter（Isoplex 3000）により市販されているキットが挙げられる。

40

【0111】

本明細書で用いる化合物、更には細胞増殖剤は、培養に用いる基材又は支持体に固定した増殖培地に添加してもよい。

【0112】

幹細胞の増殖は、組成の点では、天然培地、半合成培地、又は合成培地中で行うことができ、形状の点では、固体培地、半固体培地、又は液体培地であってよく、及び上記の細胞増殖因子の混合物を補充した、造血幹細胞及び/又は造血前駆体細胞の培養に使用される任意の栄養培地であってもよい。そのような培地は、典型的には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、塩素、アミノ酸、ビタミン、サイトカイン、ホルモン、抗生物質、血清、脂肪酸、サッカリド等を含む。培養には、必要であれば、他の化

50

学的成分又は生物的成分を単独で又は組み合わせて配合してもよい。培地に配合されるそのような成分は、ウシ胎仔血清、ヒト血清、ウマ血清、インスリン、トランスフェリン、ラクトフェリン、コレステロール、エタノールアミン、亜セレン酸ナトリウム、モノチオグリセロール、2-メルカプトエタノール、ウシ血清アルブミン、ピルビン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、各種ビタミン、各種アミノ酸、寒天、アガロース、コラーゲン、メチルセルロース、各種サイトカイン、各種増殖因子等であってよい。HSCの増殖法に適切なそのような基本培地の例としては、限定されるものではないが、StemSpan(商標) Serum-Free Expansion Medium(SFEM)(StemCell Technologies、Vancouver、カナダ)、StemSpan(商標) H3000-Defined Medium(StemCell Technologies、Vancouver、カナダ)、CellGro(商標) SCGM(CellGenix、Freiburg、ドイツ)、StemPro(商標)-34 SFM(Invitrogen)、ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)、Ham's Nutrient Mixture H12 Mixture F12、McCoy's 5A培地、イーグル最少必須培地(EMEM)、MEM培地(アルファ変法イーグル最少必須培地)、RPMI 1640培地、Isocove's Modified Dulbecco's Medium(IMDM)、StemPro 34(Invitrogen)、X-VIVO 10(Cambrex)、X-VIVO 15(Cambrex)、及びStemline II(Sigma-Aldrich)等が挙げられる。

10

【0113】

20

幹細胞及び/又は前駆細胞は、動物細胞培養に一般的に使用されている培養容器、例えば、ペトリ皿、フラスコ、プラスチックバッグ、Teflon(商標)バッグ中で培養することができ、これらは、任意で細胞外マトリックス又は細胞接着分子で事前コーティングされていてもよい。そのようなコーティング用の材料は、コラーゲンI~XIX、フィブロネクチン、ピトロネクチン、ラミニン1~12、窒素、テネイシン、トロンボスポンジン、フォンビルブランド因子、オステオポニン(osteoponin)、フィブリノゲン、各種エラスチン、各種プロテオグリカン、各種カドヘリン、デスモコリン、デスモグレイン、各種インテグリン、E-セレクチン、P-セレクチン、L-セレクチン、免疫グロブリンスーパーファミリー、マトリゲル、ポリ-D-リシン、ポリ-L-リシン、キチン、キトサン、セファロース、アルギン酸ゲル、ヒドロゲル、又はそれらのフラグメントであってよい。そのようなコーティング材料は、人工改変アミノ酸配列を有する組み換え材料であってもよい。造血幹細胞及び/又は造血前駆細胞は、培地組成及びpH等を機械的に制御することができ、高密度培養を得ることができるバイオリクターを用いることにより培養してもよい(Schwartz R M, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:6760, 1991; Koller M R, Bone Marrow Transplant, 21:653, 1998; Koller, M R, Blood, 82:378, 1993; Astori G, Bone Marrow Transplant, 35:1101, 2005)。これらの出版物及びその内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0114】

40

出発細胞集団、具体的には、CD34+富化細胞は、HSC増殖のための条件下で、例えば、2~21日間、及び/又は、指示された倍数増殖及び特徴的細胞集団が得られるまで増殖させる。特定の一実施態様において、細胞は、エクスピボでHSC増殖のための条件下で21日以下、12日間、10日間、又は7日間増殖させる。

【0115】

医薬組成物は、薬学的に許容される担体及び/又は賦形剤を含んでいてもよい。多くの薬学的に許容される担体及び/又は賦形剤が当該技術分野で知られている。薬学的に許容される担体及び/又は賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、製剤を必要とする対象に認容されなければならないことは、当業者に理解されるだろう。各担体及び/又は賦形剤の割合は、熟練した実施者が標準的薬務に従って決定することができる。

50

【0116】

投与の一貫性を確保するために、本開示の実施形態では、医薬組成物は、個別の投薬単位の形態であり、製薬分野で周知の方法のいずれかにより調製してよい。全ての方法は、活性化合物を液体担体又は固体担体又はその両方と会合させ、次いで、必要であれば、生成物を所望の製剤に成形するステップを含む。

【0117】

本開示の化合物及び増殖細胞は、非経口投与用、例えば、ポラス注射又は連続注入等の注入用に製剤化してもよく、アンプル、予め充填してある注射器、小容量注入、或いは追加の保存料を有する又は有しない多回用量容器内で投薬単位の形態で存在してもよい。組成物は、本明細書に記載の方法で用いるための任意の従来の方法で製剤化する。投与は、有効であることが当業者に知られている任意の経路経由で行う。例えば、組成物は、経口、非経口（例えば、静脈内）、筋肉内注射、腹腔内注射り、経皮、体外、鼻腔内、又は局所投与する。

10

【0118】

以下の実施例は、本開示の化合物の調製及び使用の詳細を更に説明するために提供する。これらは、決して本開示の範囲を制限することを意図したものではなく、そのように解釈されるべきではない。更に、以下の実施例に記載される化合物は、開示されていると見なされる属のみを形成すると解釈されてはならず、化合物又はそれらの部分の任意の組み合わせ自体も属を形成することができる。

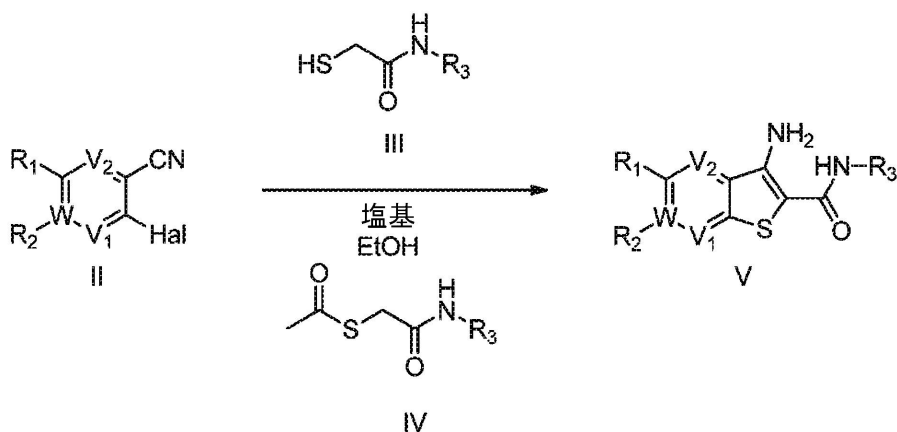
【実施例】

20

【0119】

スキーム1：本発明の化合物（X = S）の一般合成

【化12】



30

一般式Vの化合物は、エタノール又はDMF等の溶媒中、塩基の存在下で2-メルカプトアセトアミド誘導体III又はIVを用いて、化合物II、オルトハロ-ピリジンカルボニトリル（V1又はV2又はW = N）、又は2-ハロベンゾニトリル（V1、V2、W = C、R2 = H）を濃縮することにより、調製することができる。

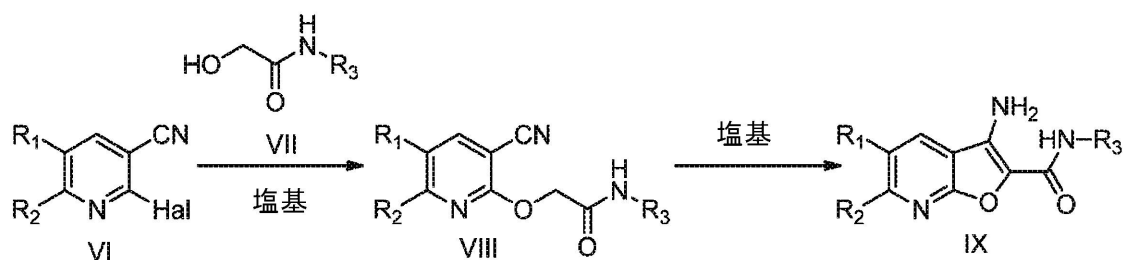
40

【0120】

スキーム2：本発明の化合物（X = O）の一般合成

50

【化 1 3】



10

一般式 IX の化合物は、エタノール等の溶媒中、塩基の存在下で 2 -メルカプトアセトアミド誘導体 VII を用いて、化合物 VI、オルトハロ -ピリジンカルボニトリル ($R_2 = H, CH_3$ 、又は $(CH_2)_3-5$ リンカーを介して R_1 に結合) を濃縮し、続いてより強い塩基の存在下で中間体 VIII を環化することにより、調製することができる。

【 0 1 2 1】

化学実験

本明細書で使用される略語又は記号は、以下を含む。AcOH : 酢酸、dba : ジベンジリデンアセトン、DMF : N,N -ジメチルホルムアミド、DIPEA : ジイソプロピルアミン、DMSO : ジメチルスルホキシド、dppf : 1,1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、EtOAc : 酢酸エチル、EtOH : エタノール、MeOH : メタノール、Hex : ヘキサン、MS : 質量分析、NMR : 核磁気共鳴、THF : テトラヒドロフラン。

20

【 0 1 2 2】

[実施例]

本発明の他の特徴は、実施例として本発明の原理を説明する以下の非限定的な実施例から明らかになるであろう。当業者によく知られているように、反応は、反応成分を空気及び湿気から保護する必要がある場合、不活性雰囲気(窒素又はアルゴン)中で行う。温度は摂氏()で示す。以下の実施例で使用される反応物は、本明細書に記載されるように得てもよく、又は本明細書に記載されない場合、それ自体が市販(表では A0 として記載)であるか、又は当該技術分野で既知の方法により市販材料から調製してもよい。フラッシュクロマトグラフィーは、Teledyne isco Rf 装置を用いてシリカ(SiO_2)で行う。質量スペクトル分析は、エレクトロスプレー質量分析を用いて記録する。NMR は、500 MHz Bruker 装置又は 400 MHz Varian 装置で記録する。分取 HPLC は、次のいずれかの条件で Agilent 装置を用いて実行する：

30

カラム : Phenomenex - Kinetex C18、 21×100 mm、 $5 \mu m$
 移動相 : 溶媒 A : 5% MeOH、95% 水 + 0.1% ギ酸、溶媒 B : 95% MeOH、5% 水 + 0.1% ギ酸

流量 : 20 mL / 分、室温

40

収集波長 = 220 及び 254 nm

条件 A

移動相 : 0 ~ 3 分 : アイソクラティック 30% 溶媒 B、その後、100% 溶媒 B まで 12 分勾配、最終 5 分 : 100% 溶媒 B

条件 B

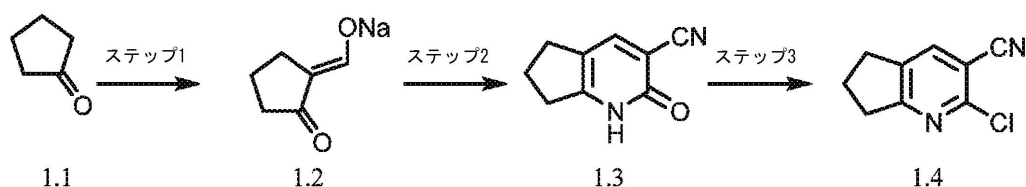
移動相 : 0 ~ 2 分 : アイソクラティック 30% 溶媒 B、その後、100% 溶媒 B まで 8 分勾配、最終 2 分 : 100% 溶媒 B

【 0 1 2 3】

実施例 1 : 中間体 1.4 の調製 (一般手順 A1)

50

【化14】



【0124】

10

ステップ1

EtOH (4.16 mL, 71.3 mmol) を、NaH (60 重量%、2.85 g、71.3 mmol) のエーテル (51 mL) の氷冷懸濁液にゆっくりと加える。追加の EtOH (8.5 mL) を加える。次に、1.1 (5.0 g、59.4 mmol) とギ酸エチル (5.02 mL、62.4 mmol) との混合物を滴下する (55 分)。追加のエーテル (10 mL) を加え、混合物を室温で一晩攪拌する。エーテル (50 mL) を加え、混合物を濾過する。固体をエーテル (25 mL) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥して、ナトリウム塩 1.2 を得る。1.2; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.56 (quin, $J=7.90$ Hz, 2 H), 1.87 (t, $J=7.72$ Hz, 2 H), 2.24 (td, $J=7.30, 0.95$ Hz, 2 H), 8.50, 8.87 (2s, 1 H).

20

【0125】

ステップ2

2-シアノアセトアミド (4.58 g、54.4 mmol) の水溶液 (27.5 mL) を 1.2 (7.30 g、54.4 mmol) に加え、続いてピペリジン-1-イウム酢酸 (1.38 g、9.53 mmol) の水溶液 (1.4 mL) (ピペリジン (0.81 g、0.94 mL) を水 (1.4 mL) 中の AcOH (0.57 g、0.54 mL) に加えることにより調製) を加える。混合物を 2 時間加熱還流し、室温まで温める (一晩)。AcOH を加えて pH を 5 に調整する。得られた懸濁液を氷浴で冷却し、濾過する。固体を水で洗浄し、風乾してピリドン 1.3 を得る。1.3; $m/z = 161.1$ (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.03 (quin, $J=7.57$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J=7.41$ Hz, 2 H), 2.80 (t, $J=7.72$ Hz, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 12.62 (br. s., 1 H).

30

【0126】

ステップ3

ピリドン 1.3 (1.0 g、6.24 mmol) を、 POCl_3 (1.75 mL、18.7 mmol) 中の PCl_5 (0.390 g、1.87 mmol) の懸濁液に室温で加える。混合物を 2.5 時間加熱還流する。冷却した混合物を氷と水の混合物 (75 mL) に注ぐ。混合物を、固体 Na_2CO_3 (pH 7-8) を加えて塩基性化する。混合物を EtOAc (2x) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10~40% EtOAc:Hex) で精製して、2-クロロピリジン 1.4 を得る。1.4; MS: $m/z = 179.3/181.1$ (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.11 (quin, $J=7.65$ Hz, 2 H), 2.93 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H), 3.00 (t, $J=7.72$ Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H).

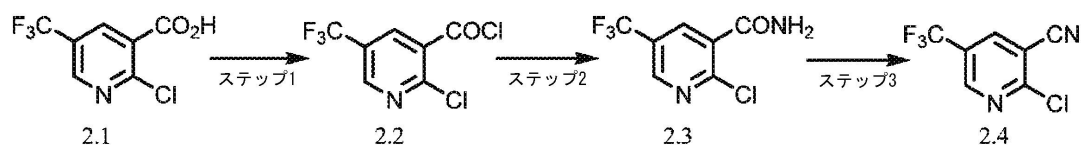
40

【0127】

実施例 2: 中間体 2.4 の調製 (手順 A 2)

50

【化15】



【0128】

10

ステップ1

CH₂Cl₂ (10.6 mL) 中の酸 2.1 (0.6 g、2.66 mmol)、(COCl)₂ (0.466 mL、5.32 mmol) の懸濁液に、DMF (10.30 μL、0.133 mmol) を室温で加える。混合物を室温で6時間攪拌してから減圧下で濃縮して塩化アシル 2.2 を得る。

【0129】

ステップ2

塩化アシル 2.2 (649 mg、2.66 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 溶液を氷冷 NH₄OH 溶液 (1.60 mL、23.9 mmol) に添加する。混合物を 0 で45分間攪拌する。混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc を加える (100 mL)。相が分離する。有機層を水 (2 ×)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、アミド 2.3 を得る。2.3; MS: m/z = 225.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.95 (br. s., 1 H), 8.17 (br. s., 1 H), 8.39 (dd, J=2.52, 0.63 Hz, 1 H), 8.91 (dd, J=2.52, 0.63 Hz, 1 H).

20

【0130】

ステップ3

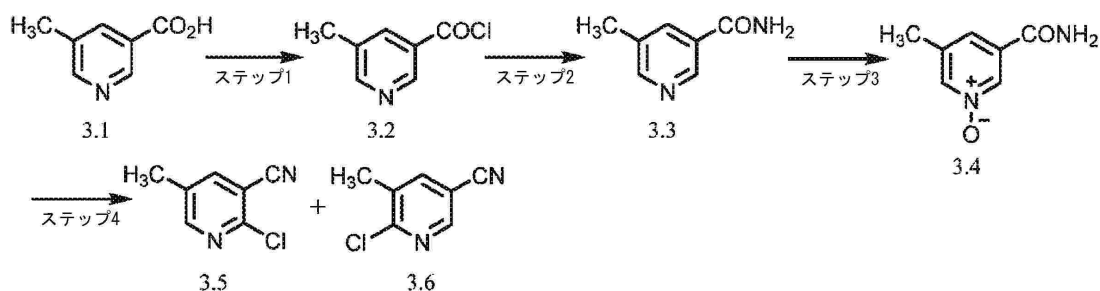
(CF₃CO)₂O (0.308 mL、2.18 mmol) を CH₂Cl₂ (14 mL) 中のアミド 2.3 (445 mg、1.98 mmol) の氷冷溶液 / 懸濁液にすばやく加える。混合物を 0 で2時間攪拌する。飽和 NaHCO₃ 溶液 (15 mL) 及び CH₂Cl₂ を加え、混合物を室温で5分間攪拌する。相が分離する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 20% EtOAc : Hex) で精製して、クロロピリジン 2.4 を得る。2.4; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.09 (dd, J=2.52, 0.63 Hz, 1 H), 9.16 (dd, J=2.52, 0.63 Hz, 1 H).

30

【0131】

実施例 3 : 中間体 3.5 の調製 (手順 A 3)

【化16】



40

【0132】

50

ステップ 1

(COCl)₂ (1.28 mL、14.6 mmol) を室温で CH₂Cl₂ (29 mL) 中の酸 3.1 (1.00 g、7.29 mmol) の懸濁液に加える。混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮して、塩化アシル 3.2 を得る。化合物は次の反応でそのまま使用する。

【0133】

ステップ 2

ジオキサン (10 mL) と THF (10 mL) の混合物中の塩化アシル 3.2 (1.13 g、7.29 mmol) の氷冷懸濁液に冷 NH₄OH 溶液 (4.86 mL、72.9 mmol) をすばやく加える。混合物を 0 で 45 分間攪拌する。粗混合物を水で希釈し、EtOAc (3x) で抽出する。水層を固体 NaCl で飽和させ、EtOAc (2x) で再抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、アミド 3.3 を得る。3.3; MS: m/z = 137.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.34 (d, J=0.63 Hz, 3 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 8.54 (dd, J=2.21, 0.63 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=1.58 Hz, 1 H).

10

【0134】

ステップ 3

AcOH (4.9 mL) 中のアミド 3.3 (538 mg、3.95 mmol) の冷溶液に H₂O₂ (0.90 mL、7.90 mmol) を加える。混合物を室温で 30 分間攪拌してから 80 で 4 時間加熱する。混合物を氷浴で冷却し、KI - デンプン紙で測定して過酸化物の痕跡がなくなるまで 20% Na₂SO₃ 溶液を加える。次に、15 N NH₄OH を加えて、混合物を塩基性化する。得られた懸濁液を室温まで温め、濾過し、固体を水で洗浄する。固体を空气中で乾燥させて、3.4 を得る。3.4; MS: m/z = 153.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.29 (d, J=0.63 Hz, 2 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 8.15 (br. s., 1 H), 8.24 - 8.29 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H).

20

【0135】

ステップ 4

ピリジン 1 - オキシド 3.4 (306 mg、2.01 mmol) を冷 POCl₃ (約 5 mL) (1.87 mL、20.11 mmol) に加える。得られた懸濁液を 60 で 4 時間及び 100 で 2.5 時間加熱する。冷却した反応混合物を氷と水の混合物 (50 mL) に注ぎ、激しく攪拌する。約 7 の pH とするために固体 Na₂CO₃ を加える。混合物を EtOAc で抽出する。有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 30% EtOAc : Hex) で精製して、最初に 6 - クロロ異性体 3.6、次に 2 - クロロ異性体 3.5 を得る。3.6: MS: m/z = 153.1 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.46 (d, J=0.63 Hz, 3 H), 7.82 (dq, J=2.21, 0.90 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=2.21, 0.63 Hz, 1 H); 3.5: MS: m/z = 153.3/155.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.40 (t, J=0.60 Hz, 3 H), 7.82 (dq, J=2.20, 0.60 Hz, 1 H), 8.43 (dq, J=2.52, 0.90 Hz, 1 H).

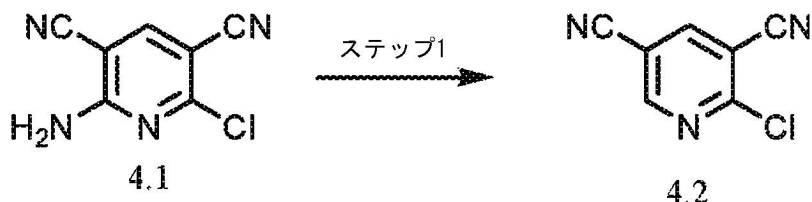
30

【0136】

実施例 4 : 中間体 4.2 の調製 (手順 A 4)

40

【化 17】



50

【0137】

ステップ1

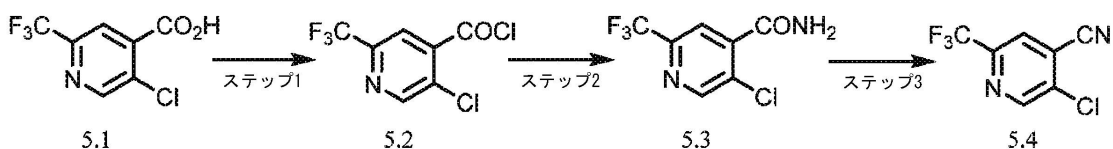
4.1 (1.0 g, 5.60 mmol; M. Grafner - Nordberg, J. Med. Chem. 2001, 44, 2391) の DMF 溶液 (11.2 mL) を、70 に維持された亜硝酸イソamil (1.13 mL, 8.40 mmol) の DMF 溶液 (4.7 mL) に10分かけて加える。1.5時間後、温度を85 °Cに上げて18時間維持する。追加量の亜硝酸イソamil (3.5 mL, 25.99 mmol) を加え、混合物を85 で4時間攪拌する。混合物を室温に冷却し、水 (200 mL) に注ぐ。混合物を EtOAc (3x) で抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~50% EtOAc : Hex) で精製して、4.2を得る。4.2; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.28 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=2.21 Hz, 1 H).

10

【0138】

実施例5：中間体5.4の調製(手順A5)

【化18】



20

ステップ1

(COCl)₂ (0.49 mL, 5.61 mmol) 及び DMF (8.7 μL, 0.112 mmol) を 5.1 (506 mg, 2.24 mmol; Schlosser et al. Tetrahedron 2004, 60, 11869) の CH₂Cl₂ (11.2 mL) の懸濁液に室温で加える。混合物を室温で3.5時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して、5.2を得る。5.2; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.15 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H).

【0139】

ステップ2

5.2 (547 mg, 2.24 mmol) のジオキサン溶液 (1.5 mL) を、NH₄OH (15 M) (1.49 mL, 22.43 mmol) のジオキサン氷冷溶液 (1.0 mL) に滴下する。混合物を0 で1時間攪拌する。反応混合物を水 (125 mL) に注ぎ、混合物を EtOAc (2x) で抽出する。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して5.3を得る。5.3; MS: m/z: 分子ピークは観察されなかった。; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 6.11 (br. s., 1 H), 6.42 (br. s., 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H).

【0140】

ステップ3

Et₃N (0.654 mL, 4.69 mmol) 及び CH₂Cl₂ (12 mL) 中の (CF₃CO)₂O (0.33 mL, 2.34 mmol) を、5.3 (405 mg, 1.80 mmol) の氷冷懸濁液 / 溶液に滴下する。反応混合物を0 で1.75時間攪拌する。飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 mL) を加え、混合物を5分間激しく攪拌する。混合物を CH₂Cl₂ (60 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) で希釈する。相が分離する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~50% EtOAc : Hex) で精製して、5.4を得る。5.4; MS: m/z = 分子ピークは観察されなかった。; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.94 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H).

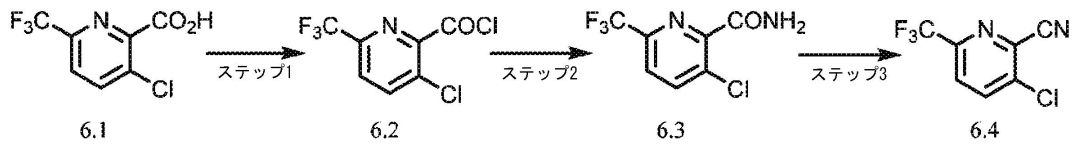
40

【0141】

実施例6：中間体6.4の調製(手順A6)

50

【化19】



【0142】

10

ステップ1

(COCl)₂ (1.91 mL、21.8 mmol) 及び DMF (0.012 mL、0.156 mmol) を CH₂Cl₂ (18 mL) 中の 6.1 (1.35 g、3.11 mmol; Schlosser et al. Tetrahedron 2004, 60, 11869) の溶液に室温で加える。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残留物を、安定した重量になるまで高真空ポンプで保持し、6.2を得る。6.2; (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.85 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.08 (dq, J=8.2, 0.06 Hz, 1 H).

【0143】

ステップ2

6.2 (759 mg、3.11 mmol) のジオキサン溶液 (3.1 mL) 溶液を、NH₄OH (15 M) の氷冷溶液 (2.1 mL、31.1 mmol) に滴下する。混合物を 0 °C で1時間攪拌する。混合物を水 (125 mL) に注ぎ、EtOAc (2×) で抽出する。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10~50% EtOAc : Hex) で精製して、6.3を得る。6.3; MS: m/z = 225.1/227.3 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 5.68 (br. s., 1 H), 7.55 (br. s., 1 H), 7.77 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J=8.51, 0.63 Hz, 1 H).

20

【0144】

ステップ3

(CF₃CO)₂O (0.23 mL、1.63 mmol) を、CH₂Cl₂ (8.3 mL) 中の 6.3 (281 mg、1.251 mmol) 及び Et₃N (0.45 mL、3.25 mmol) の氷冷溶液 / 懸濁液に滴下する。混合物を 0 °C で2時間攪拌する。飽和 NaHCO₃ 溶液及び CH₂Cl₂ を加え、混合物を室温で5分間攪拌する。相が分離する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10~20% EtOAc : Hex) で精製して、6.4を得る。6.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.87 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=8.61 Hz, 1 H).

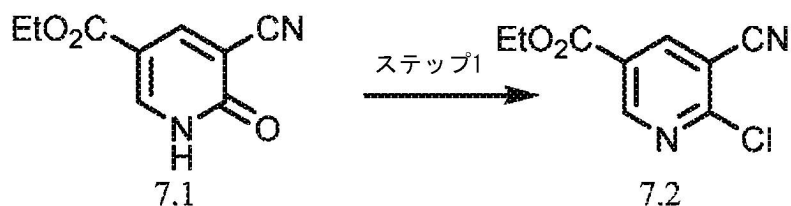
30

【0145】

実施例7: 中間体7.2の調製 (手順A7)

【化20】

40



50

【0146】

ステップ1

7.1 (302 mg、1.57 mmol; V. J. Colandrea, 国際出願第2005/058848号)、 SOCl_2 (6.9 mL、94 mmol) 及び DMF (0.68 mL、8.79 mmol) の混合物を一晩 (14 時間) 加熱還流する。冷却した混合物を減圧下で濃縮する。残留物を EtOAc (70 mL) に入れ、溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインの1:1混合物で洗浄し (3x)、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~20% EtOAc:Hex) で精製して、7.2を得る。7.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.44 (t, J=7.04 Hz, 3 H), 4.47 (q, J=7.04 Hz, 2 H), 8.58 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 9.16 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

10

【0147】

実施例8: 中間体8.2の調製 (手順A8)

【化21】



20

【0148】

ステップ1

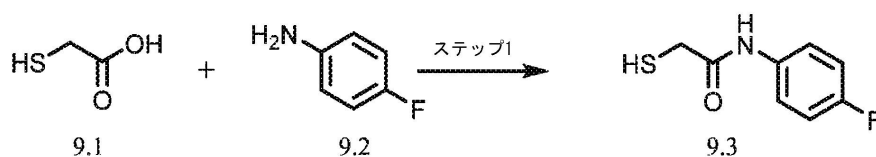
DMF (10.5 mL) 中の8.1 (1.70 g、10.51 mmol)、Zn(CN)₂ (0.74 g、6.30 mmol)、及び Zn (0.031 g、0.47 mmol) の混合物を脱気する (B. Van Wageningen, 米国出願第2003/55085号)。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物 (0.189 g、0.231 mmol) を加え、溶液を再度脱気し、次いで125 °Cで5時間加熱する。粗混合物をEtOAc (150 mL) で希釈し、混合物を珪藻土を通じて濾過する (ケーキをEtOAc (25 mL) で洗浄する)。濾液を水と飽和NaHCO₃溶液の混合物 (3/1) で2回、及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10~100% EtOAc:Hex) で精製して、8.2を得る。8.2; MS: m/z = 153.1/155.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.60 (s, 3 H), 7.34 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.61 Hz, 1 H).

30

【0149】

実施例9: 中間体9.3の調製 (一般手順B1)

【化22】



40

【0150】

ステップ1

2-メルカプト酢酸9.1 (0.679 mL、9.77 mmol) と4-フルオロアニリン9.2 (0.926 mL、9.77 mmol) の混合物を130 °Cで5時間加熱する

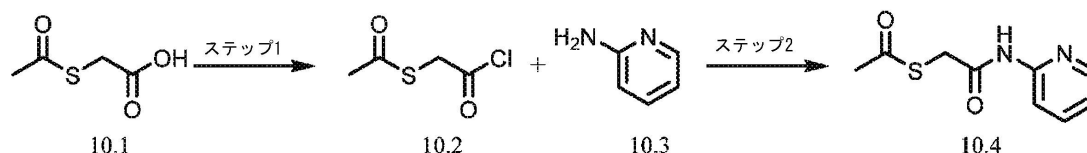
50

。冷却した混合物を EtOAc に入れ、溶液を 0.5 N HCl 溶液、水、及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (15 ~ 40% EtOAc : Hex) で精製して、チオール 9.3 を得る。9.3; MS: m/z = 186.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.95 (t, J=5.90 Hz, 1 H), 3.28 (d, J=5.87 Hz, 2 H), 7.15 (t, J=9.00 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J=9.39, 5.48 Hz, 2 H), 10.13 (s, 1 H).

【0151】

実施例 10 : 中間体 10.4 の調製 (一般手順 B 2)

【化 23】



10

【0152】

ステップ 1

CH₂Cl₂ (21.6 mL) 中の酸 10.1 (1.45 g, 10.81 mmol) と (COCl)₂ (1.892 mL, 21.62 mmol) の氷冷溶液に DMF (0.042 mL, 0.54 mmol) を加える。混合物を室温で一晩 (16 時間) 攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮して、中間体 10.2 を得る。10.2; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.44 (s, 3 H), 4.18 (s, 2 H).

20

【0153】

ステップ 2

DIPEA (0.717 mL, 4.10 mmol) を、CH₂Cl₂ (19 mL) 中の 10.2 (569 mg, 3.73 mmol) 及び 10.3 (369 mg, 3.92 mmol) の氷冷溶液に滴下する。混合物を 0 °C で 1 時間及び室温で 1 時間攪拌する。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、溶液を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (20 ~ 50% EtOAc : Hex) で精製して中間体 10.4 を得る。10.4; MS: m/z = 211.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.37 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 7.11 (dd, J=7.43, 5.09 Hz, 1 H), 7.78 (ddd, J=8.20, 7.40, 1.96 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 8.32 (ddd, J=4.70, 2.00, 1.00 Hz, 1 H), 10.71 (s, 1 H).

30

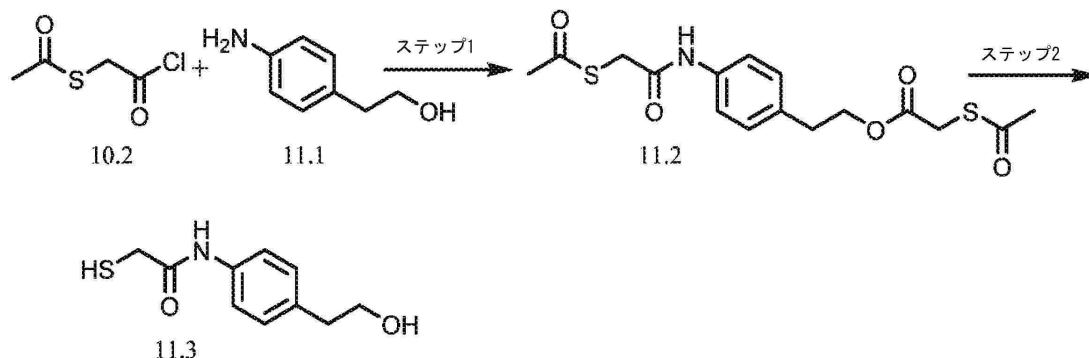
【0154】

実施例 11 : 中間体 11.3 の調製 (一般手順 B 3)

40

50

【化24】



10

【0155】

ステップ1

10.2 (0.848 g, 5.56 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (2.8 mL) を、 CH_2Cl_2 (8.4 mL) 及びピリジン (0.450 mL, 5.56 mmol) 中の 11.1 (0.381 g, 2.78 mmol) の氷冷懸濁液に滴下する。混合物を 0 で 1.5 時間攪拌する。水 (5 mL) を加え、混合物を CH_2Cl_2 で希釈する。混合物を 1 N HCl 溶液、水、飽和 NaHCO_3 溶液、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (20 ~ 50 % EtOAc : Hex) で精製して、11.2 を得る。11.2; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm 2.39 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.92 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 4.32 (t, $J=6.94$ Hz, 2 H), 7.18 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 8.08 (br. s., 1 H).

20

【0156】

ステップ2

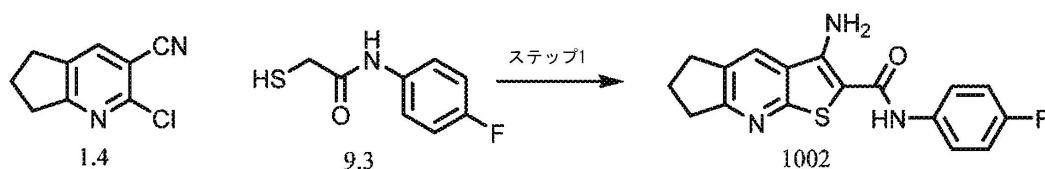
K_2CO_3 (400 mg, 2.89 mmol) を、MeOH (9.6 mL) 中の 11.2 (356 mg, 0.964 mmol) の脱気した溶液に室温で加える。混合物を室温で一晩 (20 時間) 攪拌する。混合物を減圧下で濃縮する。水 (10 mL) を加え、混合物を 1 N HCl 溶液 (pH < 2) で酸性化する。混合物を EtOAc (2x) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (40 ~ 100 % EtOAc : Hex) で精製して 11.3 を得る。11.3; MS: m/z 212.1 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ppm 1.39 (br. s., 1 H), 2.03 (t, $J=9.30$ Hz, 1 H), 2.86 (t, $J=6.46$ Hz, 2 H), 3.41 (d, $J=9.14$ Hz, 2 H), 3.82 - 3.90 (m, 2 H), 7.23 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.50 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 8.46 (br. s., 1 H).

30

【0157】

実施例 12 : 化合物 1002 の調製 (一般手順 C1)

【化25】



40

【0158】

50

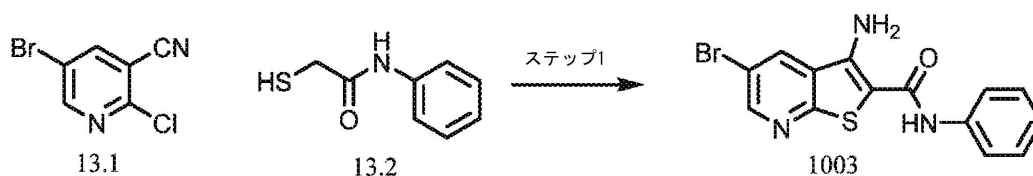
ステップ 1

EtOH (1.7 mL) 中のクロロピリジン 1.4 (30 mg、0.168 mmol)、チオール 9.3 (34.2 mg、0.185 mmol)、及び K_2CO_3 (58.0 mg、0.420 mmol) の混合物を、4.5 時間加熱還流する。冷却した混合物を EtOAc で希釈し、得られた溶液を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。MeOH と $CHCl_3$ の混合物中で残留物を再結晶化し、化合物 1002 を得る。1002; MS: $m/z = 328.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.14 (quin, $J=7.53$ Hz, 2 H), 3.00 (t, $J=7.43$ Hz, 2 H), 3.02 (t, $J=7.60$ Hz, 2 H), 7.15 (t, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.29 (br. s, 2 H), 7.69 (dd, $J=9.00, 5.09$ Hz, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H).

【0159】

実施例 13 : 化合物 1003 の調製 (一般手順 C2)

【化26】



10

20

【0160】

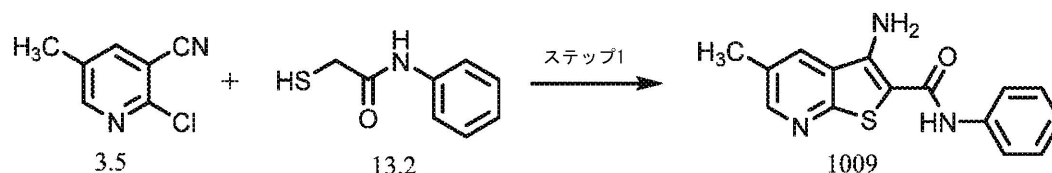
ステップ 1

EtOH (2.3 mL) 中のクロロピリジン 13.1 (50 mg、0.23 mmol)、チオール 13.2 (42 mg、0.25 mmol)、及び K_2CO_3 (79.5 mg、0.575 mmol) の混合物を 5 時間加熱還流する。冷却した混合物を水 (15 mL) で希釈する。得られた懸濁液を 15 分間攪拌し、次いで濾過し、固体を数滴の MeOH 及びヘキサンで洗浄して化合物 1003 を生成する。1003; MS: $m/z = 347.9/349.7$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.09 (t, $J=7.41$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J=7.88$ Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.69 (d, $J=7.57$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H), 8.84 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H).

【0161】

実施例 14 : 化合物 1009 の調製 (一般手順 C3)

【化27】



30

40

【0162】

ステップ 1

3.5 (40 mg、0.262 mmol)、チオール 13.2 (48.2 mg、0.288 mmol)、及び K_2CO_3 (91 mg、0.655 mmol) の EtOH 懸濁液 (2.6 mL) を 5.5 時間加熱還流する。冷却した混合物を EtOAc で希釈し、水及びブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (30 - 50% EtOAc : Hex) で精製して化合物 1009 を得る。1009; MS: $m/z = 284.3$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.14 (quin, $J=7.53$ Hz, 2 H), 3.00 (t, $J=7.43$ Hz, 2 H), 3.02 (t, $J=7.60$ Hz, 2 H), 7.15 (t, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.29 (br. s, 2 H), 7.69 (dd, $J=9.00, 5.09$ Hz, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H).

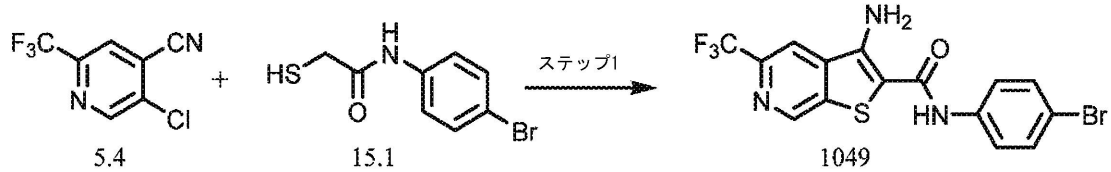
50

O-d₆) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.07 (tt, J=7.37, 1.14 Hz, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 4 H), 7.69 (dd, J=8.67, 1.10 Hz, 2 H), 8.32 (dd, J=2.05, 0.79 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=2.21, 0.63 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

【0163】

実施例15：化合物1049の調製（一般手順C4）

【化28】



10

【0164】

ステップ1

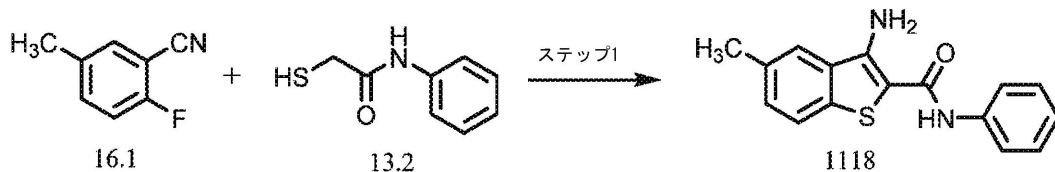
EtOH (1.4 mL) 中の 5.4 (30 mg, 0.145 mmol)、チオール 15.1 (41.1 mg, 0.167 mmol)、及び K₂CO₃ (50.2 mg, 0.363 mmol) の混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで 3 時間加熱還流する。冷却した混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、溶液を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 50% EtOAc : Hex) で精製し、次いで分取 HPLC (方法 A) により更に精製して、化合物 1049 を得る。1049; MS: m/z = 415.9/417.9 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.48 (br. s., 2 H), 7.53 (d, J=8.61 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=8.61 Hz, 2 H), 8.73 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H).

20

【0165】

実施例16：化合物1118の調製（一般手順C5）

【化29】



30

【0166】

ステップ1

DMF (0.65 mL) 中の 16.1 (22 mg, 0.163 mmol)、チオール 13.2 (28.6 mg, 0.171 mmol)、及び K₂CO₃ (56.2 mg, 0.407 mmol) の混合物を室温で 7 分間攪拌する。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、溶液を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 20% EtOAc : Hex) で精製して、化合物 1118 を得る。1118; MS: m/z = 283.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.44 (s, 3 H), 7.06 (tt, J=7.40, 1.17 Hz, 1 H), 7.19 (s, 2 H), 7.31 (dd, J=8.61, 7.43 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.22, 1.17 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8.80, 0.98 Hz, 2 H), 7.76 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H).

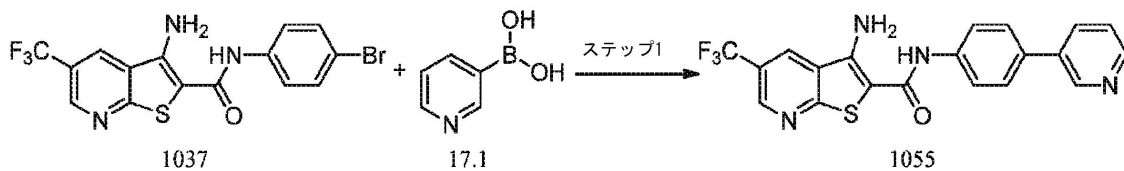
40

【0167】

実施例17：化合物1055の調製（一般手順D）

50

【化30】



10

【0168】

ステップ1

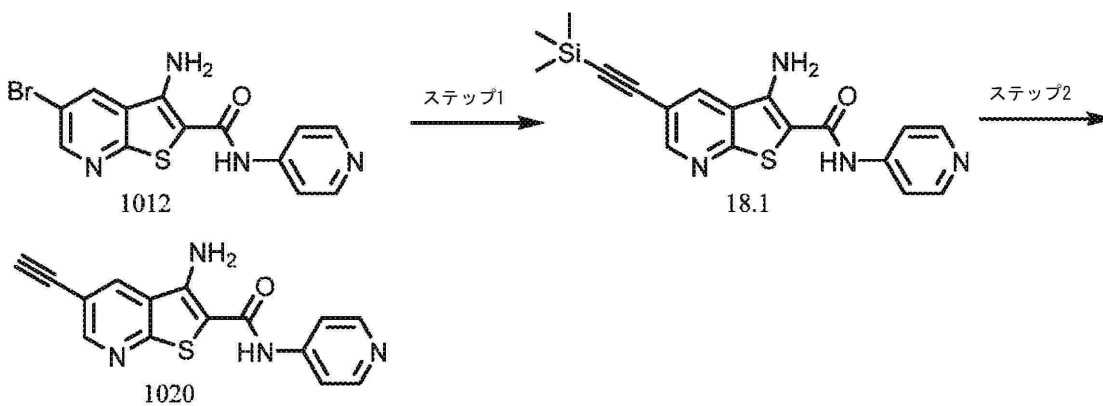
ジオキサン (1.15 mL) 及び水 (0.287 mL) 中の化合物 1037 (50 mg、0.120 mmol)、ボロン酸 17.1 (44.3 mg、0.360 mmol)、及び K_2CO_3 (49.8 mg、0.360 mmol) の脱気 (真空からアルゴン、3 ×) した部分溶液に、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (4.91 mg、6.01 μ mol) を室温で加える。混合物を再び脱気し、85 °C で 21 時間加熱する。冷却した混合物を EtOAc (150 mL) に入れ、水 (30 mL) を加える。分離した水層を CH_2Cl_2 (3 ×) で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。固体を $CHCl_3$ と MeOH の 1 : 1 混合物中で再結晶して、化合物 1055 を得る。1055; MS: $m/z = 415.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.50 (dd, $J=8.02, 5.28$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.78 (dt, $J=7.04, 2.15$ Hz, 1 H), 7.99 - 8.12 (m, 2 H), 8.58 (dd, $J=4.70, 1.57$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 9.04 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H), 9.72 (s, 1 H).

20

【0169】

実施例 18 : 化合物 1020 の調製

【化31】



30

40

【0170】

ステップ1

THF (0.72 mL) 及び DMF (0.72 mL) 中の化合物 1012 (50 mg、0.143 mmol)、 $Pd(Ph_3P)_4$ (16.5 mg、0.014 mmol)、及び CuI (2.73 mg、0.014 mmol) の混合物へ DIPEA (0.41 mL、2.86 mmol) と エチニルトリメチルシラン (101 μ L、0.716 mmol) を順次加える。混合物に N_2 を流し、110 °C で 2.5 時間加熱する。冷却した混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3 ×) で抽出する。水層を濾過し、EtOAc で抽

50

出する。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc : Hex) で精製して 18.1 を得る。18.1; MS: m/z = 367.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.22 - 0.32 (m, 9 H), 7.55 (s, 2 H), 7.77 (br. s., 2 H), 8.71 - 8.77 (m, 2 H), 9.84 (s, 1 H). 【0171】

ステップ 2

18.1 (50 mg, 0.136 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) に K₂CO₃ (37.7 mg, 0.273 mmol) を添加する。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。CH₂Cl₂ (50 mL) 中の 10% MeOH に溶解した残渣を水で希釈する。得られた懸濁液を濾過し、固体を空气中で乾燥させて、化合物 1020 を得る。1020; MS: m/z = 295.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.50 (s, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.76 (br. s., 1 H), 8.44 (br. s., 1 H), 8.69 - 8.80 (m, 1 H), 9.84 (br. s., 1 H).

10

【0172】

実施例 19 : 化合物 1021 の調製

【化32】



20

【0173】

ステップ 1

MeOH (5 mL) 中の 1020 (20 mg, 0.068 mmol) 及び Pd - C 10% Degussa Type, 50% wet の懸濁液を水素雰囲気下で 45 分間攪拌する。混合物を 0.45 μm のフィルターユニットで濾過し、MeOH (1 mL) で洗浄し、濃縮して化合物 1021 を得る。1021; MS: m/z = 299.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.28 (t, J=7.57 Hz, 3 H), 2.76 (q, J=7.57 Hz, 2 H), 7.52 (s, 2 H), 7.75 - 7.77 (m, 2 H), 8.41 - 8.44 (m, 3 H), 8.59 (d, J=1.89 Hz, 1 H), 9.74 (s, 1 H).

30

【0174】

実施例 20 : 化合物 1090 の調製

【化33】



40

【0175】

ステップ 1

DME - 水 (2 : 1, 3 mL) 中の 1003 (25.7 mg, 0.074 mmol)、プロパ - 1 - エン - 2 - イルボロン酸 (7.8 μL, 0.081 mmol)、及び K₃P

50

O₄ (47.0 mg、0.221 mmol) の混合物を、密閉可能なバイアル中でN₂流により5分間パージする。この混合物にPd(PPh₃)₄ (8.53 mg、7.38 μmol) を加え、バイアルを密封し、混合物をマイクロ波照射下で90 °Cで4時間加熱する。冷却した混合物をEtOAc及び水で希釈する。水相をEtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物を分取HPLC (方法B) により精製し、1090を得る。1090; MS: m/z = 310.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.22 (s, 3 H), 5.27 (s, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 7.33 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.70 (d, J=7.43 Hz, 2 H), 8.66 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.87 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H).

10

【0176】

実施例21：化合物1103の調製

【化34】



20

【0177】

ステップ1

MeOH (25 mL) 中の化合物1090 (57.3 mg、0.185 mmol) 及びPd-C 10% Degussa Type, 50% wet (20 mg) の懸濁液を水素雰囲気下で18時間攪拌する。混合物を珪藻土のパッドで濾過し、MeOHで洗浄し、減圧下で濃縮する。残留物を分取HPLC (方法B) により精製し、化合物1103を得る。1103; MS: m/z = 312.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31 (d, J=6.65 Hz, 6 H), 3.09 (dt, J=13.89, 6.75 Hz, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 4 H), 7.70 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 8.44 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

30

【0178】

実施例22：化合物1111の調製

【化35】



40

【0179】

ステップ1

トルエン/水 (5/1) (3.3 mL) 中の化合物1003 (56.9 mg、0.163 mmol)、アリルトリブチルスタナン (60.2 μL、0.196 mmol)、及びK₂CO₃ (45.2 mg、0.327 mmol) の懸濁液を、密閉可能なバイアル中でN₂流により10分間パージする。この混合物にPd(PPh₃)₄ (4.72 mg、4.09 μmol) を加え、バイアルを密封し、混合物を105 °Cで23時間加熱する。混合

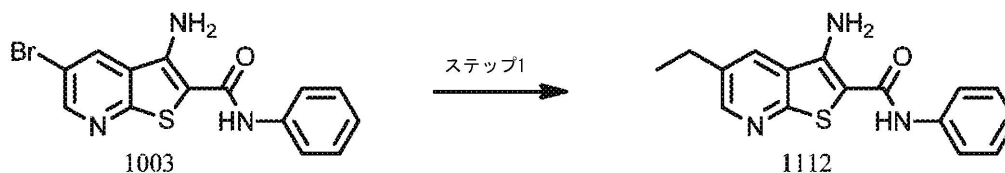
50

物を EtOAc 及び水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。反応が完了していないため、残留物を同じ反応条件 (15 時間加熱) に再度晒す。粗材料を分取 HPLC (方法 B) で精製し、次いでシリカゲル (3% Et₃N を含む Hex / EtOAc (50 / 50)) のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮して、化合物 1111 を得る。1111; MS: m/z = 310.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.53 (d, J=6.65 Hz, 2 H), 5.10 - 5.19 (m, 2 H), 5.97 - 6.11 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.35 (d, J=6.65 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=8.22 Hz, 2 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 8.34 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H).

【0180】

実施例 23 : 化合物 1112 の調製

【化 36】



10

20

【0181】

ステップ 1

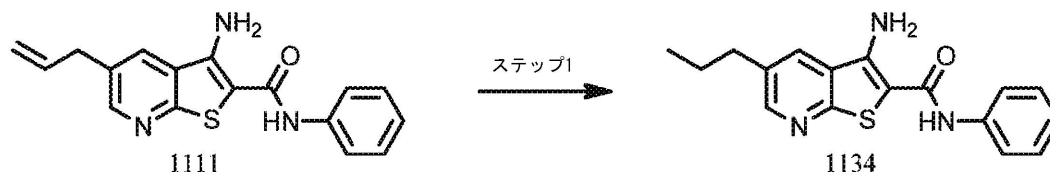
トルエン / 水 (10 / 1) (1.57 mL) 中の化合物 1003 (29.8 mg, 0.086 mmol)、トリエチルボラン (34.2 μL, 0.034 mmol)、K₃PO₄ (36.3 mg, 0.171 mmol)、及びジ((3S, 5S, 7S)-アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン (1.53 mg, 4.28 μmol) の懸濁液を、密閉可能なバイアル中で N₂ 流により 5 分間パージする。この混合物に Pd₂(dba)₃ (0.980 mg, 1.070 μmol) を加え、バイアルを密封し、混合物を 105 ° で 17 時間加熱する。冷却した混合物を EtOAc 及び水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物を分取 HPLC (方法 B) で精製し、化合物 1112 を得る。1112; MS: m/z = 298.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.28 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 2.76 (q, J=7.70 Hz, 2 H), 7.07 (t, J=7.24 Hz, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 4 H), 7.69 (d, J=8.22 Hz, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

30

【0182】

実施例 24 : 化合物 1134 の調製

【化 37】



40

【0183】

ステップ 1

MeOH (6 mL) 中の化合物 1111 (30 mg, 0.097 mmol) 及び Pd-C 10% Degussa Type, 50% wet (10.3 mg) の懸濁液を水素雰

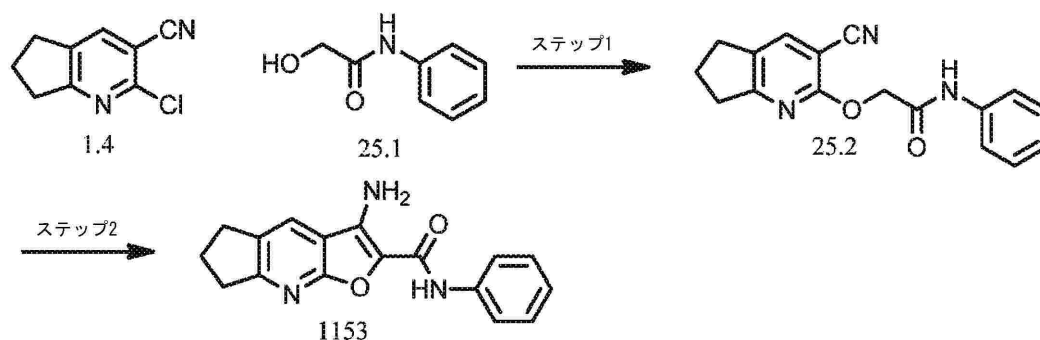
50

雰囲気下で18時間攪拌する。混合物を濾過し(0.45 μmフィルターユニット)、減圧下で濃縮する。残留物を分取HPLC(方法B)で精製し、化合物1134を得る。1134; MS: $m/z = 312.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.94 (t, $J=7.43$ Hz, 3 H), 1.69 (dq, $J=15.06, 7.24$ Hz, 2 H), 2.67 - 2.74 (m, 2 H), 7.05 - 7.10 (m, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 4 H), 7.67 - 7.73 (m, 2 H) 8.36 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

【0184】

実施例25: 化合物1153の調製(一般手順E)

【化38】



【0185】

ステップ1

EtOH (1.7 mL) 中の1.4 (75 mg、0.420 mmol)、25.1 (66.6 mg、0.441 mmol; J. M. Hung et al., Eur. J. Med. Chem. 2014, 86, 420) 及び Na_2CO_3 (46.7 mg、0.441 mmol) の混合物を18時間加熱還流する。冷却した混合物をEtOAcと水の間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(10~30% EtOAc:Hex)で精製して、25.2を得る。25.2; MS: $m/z = 294.2$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.06 (quin, $J=7.65$ Hz, 2 H), 2.85 (td, $J=7.49, 3.63$ Hz, 4 H), 5.06 (s, 2 H), 7.06 (t, $J=7.41$ Hz, 1 H), 7.31 (t, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.56 (dd, $J=8.67, 1.10$ Hz, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H).

【0186】

ステップ2

t-BuOK (45.4 mg、0.405 mmol) を室温でTHF (3.2 mL) 中の25.2 (95 mg、0.324 mmol) の溶液に加える。混合物を2時間加熱還流する。混合物を CH_2Cl_2 に入れ、溶液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(2~15% EtOAc: CH_2Cl_2)で精製し、化合物1153を生成する。1153; MS: $m/z = 294.2$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.14 (quin, $J=7.57$ Hz, 2 H), 2.98 (t, $J=7.25$ Hz, 2 H), 2.99 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H), 6.33 (s, 2 H), 7.04 (tt, $J=7.57, 0.95$ Hz, 1 H), 7.30 (dd, $J=8.51, 7.57$ Hz, 2 H), 7.82 (dd, $J=7.57, 1.26$ Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H).

【0187】

MS及びNMRデータのリスト

化合物1001; MS: $m/z = 310.3$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.14 (quin, $J=7.49$ Hz, 2 H), 2.90 - 3.06 (m, 4 H), 7.06 (tt, $J=7.57, 0.95$ Hz, 1 H), 7.29

10

20

30

40

50

(s, 1 H), 7.31 (dd, J=8.51, 7.57 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J=8.51, 1.30 Hz, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H).

【 0 1 8 8 】

化合物 1 0 0 2 ; 実施例 1 2 に記載

【 0 1 8 9 】

化合物 1 0 0 3 ; MS: 実施例 1 3 に記載

【 0 1 9 0 】

化合物 1 0 0 4 ; MS: m/z = 304.1/306.1 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.09 (tt, J=7.25, 1.26 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.51, 7.57 Hz, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 7.69 (dd, J=8.83, 1.26 Hz, 1 H), 8.65 - 8.76 (m, 1 H), 9.54 (s, 1 H).

10

【 0 1 9 1 】

化合物 1 0 0 5 ; MS: m/z = 298.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.36 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 7.06 (tt, J=7.33, 1.18 Hz, 1 H) 7.27 (s, 2 H) 7.31 (dd, J=8.51, 7.57 Hz, 2 H) 7.68 (dd, J=8.83, 1.26 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H)

【 0 1 9 2 】

化合物 1 0 0 6 ; MS: m/z = 311.3 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 (quin, J=7.49 Hz, 2 H), 3.00 (t, J=7.25 Hz, 2 H), 3.02 (t, J=7.25 Hz, 2 H), 7.35 (dd, J=8.51, 4.73 Hz, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 8.09 (ddd, J=8.35, 2.52, 1.42 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=4.73, 1.58 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.87 (d, J=2.52 Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H).

20

【 0 1 9 3 】

化合物 1 0 0 7 ; MS: m/z = 311.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.14 (quin, J=7.53 Hz, 2 H), 3.00 (t, J=7.00 Hz, 2 H), 3.01 (t, J=6.90 Hz, 2 H), 7.12 (dd, J=7.04, 5.09 Hz, 1 H), 7.36 (s, 2 H), 7.80 (ddd, J=8.00, 6.70, 1.56 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.35 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H).

【 0 1 9 4 】

化合物 1 0 0 8 ; MS: m/z = 338.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.10 (tt, J=7.41, 1.26 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.51, 7.25 Hz, 2 H), 7.52 (s, 2 H), 7.70 (dd, J=8.67, 1.10 Hz, 2 H), 8.97 - 9.10 (m, 2 H), 9.61 (s, 1 H).

30

【 0 1 9 5 】

化合物 1 0 0 9 ; 実施例 1 4 に記載

【 0 1 9 6 】

化合物 1 0 1 0 ; MS: m/z = 288.3 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.09 (tt, J=7.41, 0.90 Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 7.33 (t, J=7.88 Hz, 2 H), 7.69 (dd, J=8.67, 1.10 Hz, 2 H), 8.46 (dd, J=9.62, 2.68 Hz, 1 H), 8.74 (dd, J=2.84, 0.95 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H).

【 0 1 9 7 】

化合物 1 0 1 1 ; MS: m/z = 305.2/307.1 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.54 (s, 2 H), 7.75 (d, J=6.31 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=6.31 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 8.75 (d, J=2.52 Hz, 1 H) 9.86 (s, 1 H).

40

【 0 1 9 8 】

化合物 1 0 1 2 ; MS: m/z = 349.1/351.1 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.54 (s, 2 H), 7.75 (d, J=6.31 Hz, 2 H), 8.43 (d, J=6.31 Hz, 2 H), 8.80 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 8.88 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H).

【 0 1 9 9 】

化合物 1 0 1 3 ; MS: m/z = 339.2 (MH⁺); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.69 (s, 2 H), 7.76 (d, J=6.31 Hz, 2 H), 8.45 (d, J=6.31 Hz, 2 H), 9.06 (dd, J=2.21, 0.63 Hz, 1 H), 9.09 (dd, J=2.21, 0.63 Hz, 1 H), 9.93 (s, 1 H).

【 0 2 0 0 】

50

化合物 1 0 1 4; MS: $m/z = 311.3$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.14 (quin, $J=7.57$ Hz, 2 H), 3.00 (t, $J=6.90$ Hz, 2 H), 3.02 (t, $J=7.60$ Hz, 2 H), 7.47 (s, 2 H), 7.75 (d, $J=6.31$ Hz, 2 H), 8.32 (s, 1 H), 8.41 (d, $J=6.31$ Hz, 2 H), 9.69 (s, 1 H).

【 0 2 0 1 】

化合物 1 0 1 5; MS: $m/z = 339.2$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.38 (dd, $J=8.04, 4.89$ Hz, 1 H), 7.60 (br. s., 2 H), 8.09 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H), 8.89 (br. s., 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H).

【 0 2 0 2 】

化合物 1 0 1 6; MS: $m/z = 295.3$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.10 (tt, $J=7.60, 0.90$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J=8.51, 7.25$ Hz, 2 H), 7.47 (s, 2 H), 7.69 (dd, $J=8.51, 1.26$ Hz, 2 H), 8.99 - 9.08 (m, 2 H), 9.63 (s, 1 H).

10

【 0 2 0 3 】

化合物 1 0 1 7; MS: $m/z = 382.1$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.70 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H), 3.59 (td, $J=7.17, 5.20$ Hz, 2 H), 4.62 (t, $J=5.20$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 7.50 (s, 2 H), 7.58 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 9.04 (d, $J=0.95$ Hz, 2 H), 9.55 (s, 1 H).

【 0 2 0 4 】

化合物 1 0 1 8; MS: $m/z = 382.2$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.28 (s, 3 H), 4.37 (s, 2 H), 7.28 (d, $J=8.83$ Hz, 2 H), 7.53 (s, 2 H), 7.68 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 8.94 - 9.08 (m, 2 H), 9.63 (s, 1 H).

20

【 0 2 0 5 】

化合物 1 0 1 9; MS: $m/z = 368.2$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 4.47 (d, $J=5.67$ Hz, 2 H), 5.11 (t, $J=5.83$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.64 (d, $J=8.51$ Hz, 2 H), 8.97 - 9.08 (m, 2 H), 9.58 (s, 1 H).

【 0 2 0 6 】

化合物 1 0 2 0; 実施例 1 8 に記載

【 0 2 0 7 】

化合物 1 0 2 1; 実施例 1 9 に記載

【 0 2 0 8 】

化合物 1 0 2 2 MS: $m/z = 339.2$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.15 (td, $J=5.99, 0.95$ Hz, 1 H) 7.59 (s, 2 H) 7.78 - 7.87 (m, 1 H) 8.06 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 8.38 (dd, $J=4.89, 1.10$ Hz, 1 H) 9.00 - 9.10 (m, 2 H) 9.97 (s, 1 H).

30

【 0 2 0 9 】

化合物 1 0 2 3 MS: $m/z = 359.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.25 (d, $J=1.17$ Hz, 3 H) 6.87 (s, 1 H) 7.21 (br. s., 2 H) 8.72 (s, 1 H) 8.83 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H).

【 0 2 1 0 】

化合物 1 0 2 4 MS: $m/z = 366.3$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.19 (t, $J=7.57$ Hz, 3 H) 2.59 (q, $J=7.57$ Hz, 2 H) 7.18 (m, $J=8.83$ Hz, 2 H) 7.50 (s, 2 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 9.04 (s, 2 H) 9.55 (s, 1 H).

40

【 0 2 1 1 】

化合物 1 0 2 5; MS: $m/z = 338.2$ (MH^+); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.11 (tt, $J=7.30, 1.30$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.51, 7.25$ Hz, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.69 (dd, $J=8.67, 1.10$ Hz, 2 H), 8.72 (br. d, $J=0.60$ Hz, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H).

【 0 2 1 2 】

化合物 1 0 2 6; MS: $m/z = 339.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.60 (s, 2 H), 7.76 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H), 8.46 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H), 8.76 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 10.13 (br. s., 1 H).

50

【 0 2 1 3 】

化合物 1 0 2 7; MS: $m/z = 338$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 6.9 7 (s, 2 H), 7.11 (tt, $J=7.40, 1.20$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.22, 7.43$ Hz, 2 H), 7.70 (dd, $J=8.41, 0.98$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 9.73 (s, 1 H).

【 0 2 1 4 】

化合物 1 0 2 8; MS: $m/z = 339.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.14 (s, 2 H), 7.77 (d, $J=6.26$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=6.26$ Hz, 1 H), 8.80 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 10.07 (br. s., 1 H).

【 0 2 1 5 】

化合物 1 0 2 9; MS: 394.9 $m/z = (MH^+)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.59 (s, 2 H) 7.80 (dd, $J=8.80, 2.15$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 9.06 (d, $J=3.13$ Hz, 2 H) 9.30 (s, 1 H) 9.89 (s, 1 H).

【 0 2 1 6 】

化合物 1 0 3 0; MS: 414.0 $m/z = (MH^+)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.39 - 7.48 (m, 2 H) 7.55 (br. s., 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 4 H) 7.77 - 7.85 (m, 2 H) 8.99 - 9.09 (m, 2 H) 9.70 (s, 1 H).

【 0 2 1 7 】

化合物 1 0 3 1; MS: 444.0 $m/z = (MH^+)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 5.10 (s, 2 H) 6.75 (dt, $J=8.22, 1.17$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 3 H) 7.54 (s, 2 H) 9.05 (d, $J=3.52$ Hz, 2 H) 9.58 (s, 1 H).

【 0 2 1 8 】

化合物 1 0 3 2; MS: 424.0 $m/z = (MH^+)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.19 (t, $J=7.04$ Hz, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 4.08 (q, $J=7.04$ Hz, 2 H) 7.22 (m, $J=8.61$ Hz, 2 H) 7.52 (s, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 9.04 (s, 2 H) 9.61 (s, 1 H).

【 0 2 1 9 】

化合物 1 0 3 3; MS: 444.0 $m/z = (MH^+)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.76 (s, 3 H) 7.10 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 2 H) 7.50 (dd, $J=8.41, 1.37$ Hz, 4 H) 7.64 - 7.70 (m, 2 H) 9.03 (s, 2 H) 9.57 (s, 1 H).

【 0 2 2 0 】

化合物 1 0 3 4; MS: $m/z = 337.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.08 (tt, $J=7.40, 1.20$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J=7.83$ Hz, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 7.69 (dd, $J=8.61, 1.17$ Hz, 2 H), 7.79 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H).

【 0 2 2 1 】

化合物 1 0 3 5; MS: $m/z = 338.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.61 (s, 2 H), 7.78 (d, $J=6.65$ Hz, 2 H), 7.82 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=5.09$ Hz, 2 H), 8.67 (s, 1 H), 9.91 (br. s., 1 H).

【 0 2 2 2 】

化合物 1 0 3 6; MS: $m/z = 415.9/417.9$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 7.60 (s, 2 H) 7.70 (dt, $J=7.43, 1.96$ Hz, 1 H) 8.06 (t, $J=1.76$ Hz, 1 H) 9.02 - 9.09 (m, 2 H) 9.75 (s, 1 H).

【 0 2 2 3 】

化合物 1 0 3 7; MS: $m/z = 415.9/417.9$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.50 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H) 7.55 (br. s., 2 H) 7.63 - 7.75 (m, 2 H) 9.03 (d, $J=4.70$ Hz, 2 H) 9.71 (s, 1 H).

【 0 2 2 4 】

化合物 1 0 3 8; MS: $m/z = 377.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.98 (s, 2 H) 7.30 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H) 7.53 (s, 2 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 8.98 -

10

20

30

40

50

9.06 (m, 2 H) 9.67 (s, 1 H).

【 0 2 2 5 】

化合物 1 0 3 9; MS: $m/z = 391.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.51 (s, 2 H) 7.67 - 7.80 (m, 2 H) 7.82 (d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H) 9.04 - 9.10 (m, 2 H) 9.36 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H) 10.00 (s, 1 H).

【 0 2 2 6 】

化合物 1 0 4 0; MS: $m/z = 389.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.48 (s, 2 H) 7.55 (dd, $J=8.41, 4.11$ Hz, 1 H) 7.62 (dd, $J=7.43, 1.17$ Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=8.22, 7.43$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.24 - 8.35 (m, 1 H) 8.92 (dd, $J=4.11, 1.76$ Hz, 1 H) 9.05 (s, 2 H) 10.00 (s, 1 H). 10

【 0 2 2 7 】

化合物 1 0 4 1; MS: $m/z = 389.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.49 (dd, $J=8.22, 4.30$ Hz, 1 H) 7.62 (s, 2 H) 7.97 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 8.04 (dd, $J=9.00, 2.35$ Hz, 1 H) 8.24 - 8.32 (m, 1 H) 8.40 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.79 (dd, $J=4.11, 1.76$ Hz, 1 H) 9.01 - 9.11 (m, 2 H) 9.94 (s, 1 H).

【 0 2 2 8 】

化合物 1 0 4 2; MS: $m/z = 389.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.58 (td, $J=7.53, 1.37$ Hz, 1 H) 7.66 (td, $J=7.53, 1.37$ Hz, 3 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.70 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 9.01 - 9.11 (m, 2 H) 9.14 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 10.07 (s, 1 H). 20

【 0 2 2 9 】

化合物 1 0 4 3; MS: $m/z = 389.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.40 - 7.69 (m, 3 H) 7.72 - 7.88 (m, 2 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.82 (br. s., 1 H) 9.04 (br. s., 2 H) 10.14 (br. s., 1 H).

【 0 2 3 0 】

化合物 1 0 4 4; MS: $m/z = 342.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.39 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H), 4.41 (q, $J=7.04$ Hz, 2 H), 7.09 (tt, $J=7.40, 1.20$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J=8.61, 7.43$ Hz, 2 H), 7.59 (s, 2 H), 7.69 (dd, $J=8.80, 0.98$ Hz, 2 H), 9.14 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 9.16 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H). 30

【 0 2 3 1 】

化合物 1 0 4 5; MS: $m/z = 372.0/374.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.39 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.75 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 9.00 - 9.08 (m, 2 H), 9.74 (s, 1 H).

【 0 2 3 2 】

化合物 1 0 4 6; MS: $m/z = 396.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.78 (t, $J=6.85$ Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.53 (t, $J=6.85$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 7.50 (s, 2 H), 7.59 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 9.04 (s, 2 H), 9.56 (s, 1 H).

【 0 2 3 3 】

化合物 1 0 4 7; MS: $m/z = 352.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.28 (s, 3 H), 7.14 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.50 (s, 2 H), 7.57 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 9.03 (s, 2 H), 9.54 (s, 1 H). 40

【 0 2 3 4 】

化合物 1 0 4 8; MS: $m/z = 368.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.75 (s, 3 H), 6.91 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.47 (s, 2 H), 7.58 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 9.03 (s, 2 H), 9.51 (s, 1 H).

化合物 1049; 実施例 1 5 に記載

【 0 2 3 5 】

化合物 1 0 5 0; MS: $m/z = 413.9/415.9$ ($M-H$)-; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.02 (br. s., 2 H), 7.53 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 8.0 50

1 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H).

【 0 2 3 6 】

化合物 1 0 5 1; MS: m/z = 372.0/374.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.41 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 7.47 (s, 2 H), 7.75 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 8.73 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H).

【 0 2 3 7 】

化合物 1 0 5 2; MS: m/z = 350.0 (M-H)⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.28 (s, 3 H), 7.15 (d, J=8.22 Hz, 2 H), 7.41 (s, 2 H), 7.57 (d, J=8.61 Hz, 2 H), 8.71 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H).

【 0 2 3 8 】

化合物 1 0 5 3; MS: m/z = 369.9/371.9 (M-H)⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.01 (s, 2 H), 7.41 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 7.76 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 8.01 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H).

【 0 2 3 9 】

化合物 1 0 5 4; MS: m/z = 350.0 (M-H)⁻; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.29 (s, 3 H), 6.94 (s, 2 H), 7.15 (d, J=8.61 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=8.61 Hz, 2 H), 8.00 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 9.66 (s, 1 H).

【 0 2 4 0 】

化合物 1 0 5 5; 実施例 1 7 に記載

【 0 2 4 1 】

化合物 1 0 5 6; MS: m/z = 415.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 7.58 (s, 2 H) 7.63 - 7.71 (m, 2 H) 7.82 (dt, J=7.83, 1.76 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=1.76 Hz, 1 H) 8.61 - 8.70 (m, 2 H) 9.00 - 9.09 (m, 2 H) 9.75 (s, 1 H).

【 0 2 4 2 】

化合物 1 0 5 7; MS: m/z = 415.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.46 (dd, J=7.83, 4.70 Hz, 1 H) 7.56 (br. s., 2 H) 7.72 (m, J=9.00 Hz, 2 H) 7.85 (m, J=8.61 Hz, 2 H) 8.07 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 8.90 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=5.09 Hz, 2 H) 9.74 (s, 1 H).

【 0 2 4 3 】

化合物 1 0 5 8; MS: m/z = 415.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.58 (s, 2 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H) 7.77 - 7.85 (m, 2 H) 7.85 - 7.93 (m, 2 H) 8.56 - 8.62 (m, 2 H) 9.00 - 9.09 (m, 2 H) 9.79 (s, 1 H).

【 0 2 4 4 】

化合物 1 0 5 9; MS: m/z = 414.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.34 - 7.39 (m, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 7.56 (s, 2 H) 7.62 - 7.66 (m, 2 H) 7.72 (dt, J=7.53, 1.71 Hz, 1 H) 8.04 (t, J=1.96 Hz, 1 H) 9.02 - 9.06 (m, 2 H) 9.68 (s, 1 H).

【 0 2 4 5 】

化合物 1 0 6 0; MS: m/z = 356.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.50 (br. s., 2 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 9.02 (s, 2 H) 9.66 (br. s., 1 H).

【 0 2 4 6 】

化合物 1 0 6 1; MS: m/z = 406.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.62 (s, 2 H) 7.68 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 9.00 - 9.11 (m, 2 H) 9.92 (s, 1 H).

【 0 2 4 7 】

化合物 1 0 6 2; MS: m/z = 362.0/364.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.36 (s, 2 H), 7.50 (d, J=8.61 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=9.00 Hz, 2 H), 8.33 (dd, J=1.96, 0.78 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H).

【 0 2 4 8 】

10

20

30

40

50

化合物 1 0 6 3; MS: $m/z = 285.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.50 (s, 2 H), 7.75 (d, $J=6.65$ Hz, 2 H), 8.37 (dd, $J=1.96, 0.78$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H), 8.56 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 9.74 (s, 1 H).

【 0 2 4 9 】

化合物 1 0 6 4; MS: $m/z = 412.9/414.9$ ($M-H$)-; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.46 (s, 2 H), 7.51 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H).

【 0 2 5 0 】

化合物 1 0 6 5; MS: $m/z = 351.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.28 (s, 3 H), 7.13 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 7.39 (s, 2 H), 7.56 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.79 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H).

10

【 0 2 5 1 】

化合物 1 0 6 6; MS: $m/z = 371.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.38 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 2 H), 7.74 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.80 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H).

【 0 2 5 2 】

化合物 1 0 6 7; MS: $m/z = 338.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.37 (dd, $J=8.22, 4.70$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.81 (dd, $J=8.41, 1.37$ Hz, 1 H), 8.09 (ddd, $J=8.31, 2.45, 1.37$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.29 (br. d, $J=3.90$ Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.88 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 9.73 (s, 1 H).

20

【 0 2 5 3 】

化合物 1 0 6 8; MS: $m/z = 318.1/320.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.36 (s, 2 H), 7.37 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 8.33 (dd, $J=2.15, 0.98$ Hz, 1 H), 8.54 (dd, $J=2.35, 0.78$ Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H).

【 0 2 5 4 】

化合物 1 0 6 9; MS: $m/z = 298.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.27 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 7.12 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 7.56 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=1.96, 0.78$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

【 0 2 5 5 】

化合物 1 0 7 0; MS: $m/z = 353.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.44 (s, 3 H), 7.23 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.96 (dd, $J=8.41, 2.54$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H), 9.02 - 9.09 (m, 2 H), 9.74 (s, 1 H).

30

【 0 2 5 6 】

化合物 1 0 7 1; MS: $m/z = 369.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.84 (s, 3 H), 6.83 (dd, $J=8.61, 0.78$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 2 H), 7.96 (dd, $J=8.61, 2.74$ Hz, 1 H), 8.39 - 8.45 (m, 1 H), 9.00 - 9.08 (m, 2 H), 9.68 (s, 1 H).

【 0 2 5 7 】

化合物 1 0 7 2; MS: $m/z = 284.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.63 (s, 3 H), 6.80 (s, 2 H), 7.08 (tt, $J=7.40, 1.20$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J=8.61, 7.43$ Hz, 2 H), 7.42 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.70 (dd, $J=8.61, 1.17$ Hz, 2 H), 8.30 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H).

40

【 0 2 5 8 】

化合物 1 0 7 3; MS: $m/z = 318.1/320.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.63 (s, 3 H), 6.85 (s, 2 H), 7.38 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 8.30 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 9.64 (s, 1 H).

【 0 2 5 9 】

化合物 1 0 7 4; MS: $m/z = 390.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.38 (t, $J=9.00$ Hz, 1 H) 7.58 (s, 2 H) 7.65 (ddd, $J=9.10, 4.40, 2.54$ Hz, 1 H) 7.98 - 8.03 (m, 1 H) 9.01 - 9.06 (m, 2 H) 9.78 (s, 1 H).

【 0 2 6 0 】

50

化合物 1 0 7 5; MS: $m/z = 374.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.39 (dt, $J=10.56, 9.19$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.57 (br. s., 2 H) 7.85 (dd, $J=13.40, 7.53, 2.54$ Hz, 1 H) 9.03 (d, $J=4.70$ Hz, 2 H) 9.79 (br. s., 1 H).

【 0 2 6 1 】

化合物 1 0 7 6; MS: 370.0 $m/z = (MH^+)$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.22 (d, $J=1.96$ Hz, 3 H) 7.09 (t, $J=9.19$ Hz, 1 H) 7.45 - 7.54 (m, 3 H) 7.60 (dd, $J=7.04, 2.35$ Hz, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 9.58 (s, 1 H).

【 0 2 6 2 】

化合物 1 0 7 7; MS: $m/z = 356.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 6.85 - 6.93 (m, 1 H) 7.35 (td, $J=8.12, 6.85$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.58 (s, 2 H) 7.67 (dt, $J=12.03, 2.20$ Hz, 1 H) 9.00 - 9.07 (m, 2 H) 9.76 (s, 1 H).

10

【 0 2 6 3 】

化合物 1 0 7 8; MS: $m/z = 370.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.18 (s, 3 H) 7.20 (t, $J=8.61$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.22, 1.96$ Hz, 1 H) 7.54 (br. s., 2 H) 7.60 (dd, $J=12.52, 1.96$ Hz, 1 H) 9.03 (d, $J=4.70$ Hz, 2 H) 9.68 (br. s., 1 H).

【 0 2 6 4 】

化合物 1 0 7 9; MS: $m/z = 374.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 6.91 (tt, $J=9.39, 2.35$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 7.64 (s, 2 H) 9.05 (dd, $J=11.15, 1.76$ Hz, 2 H) 9.89 (s, 1 H).

【 0 2 6 5 】

20

化合物 1 0 8 0; MS: $m/z = 368.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.75 (s, 3 H), 6.92 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.39 (s, 2 H), 7.58 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 8.70 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H).

【 0 2 6 6 】

化合物 1 0 8 1; MS: $m/z = 340.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.14 (quin, $J=7.53$ Hz, 2 H), 3.00 (q, $J=7.56$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 6.89 (d, $J=9.39$ Hz, 2 H), 7.23 (s, 2 H), 7.56 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H).

【 0 2 6 7 】

化合物 1 0 8 2; MS: $m/z = 344.0/346.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.14 (quin, $J=7.53$ Hz, 2 H), 3.01 (q, $J=7.56$ Hz, 4 H), 7.33 (s, 2 H), 7.36 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H).

30

【 0 2 6 8 】

化合物 1 0 8 3; MS: $m/z = 367.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.75 (s, 3 H), 6.91 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.37 (s, 2 H), 7.57 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H).

【 0 2 6 9 】

化合物 1 0 8 4; MS: $m/z = 422.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.35 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.57 (br. s., 2 H), 7.82 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 9.02 - 9.09 (m, 2 H), 9.80 (s, 1 H).

【 0 2 7 0 】

40

化合物 1 0 8 5; MS: $m/z = 368.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.75 (s, 3 H), 6.67 (dd, $J=8.22, 2.35$ Hz, 1 H), 7.23 (t, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J=9.00, 1.56$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J=2.15$ Hz, 1 H), 7.54 (br. s., 2 H), 9.01 - 9.08 (m, 2 H), 9.57 (s, 1 H).

【 0 2 7 1 】

化合物 1 0 8 6; MS: $m/z = 404.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.16 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.18 (t, $J=73.95$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 7.73 (d, $J=9.39$ Hz, 2 H), 8.97 - 9.11 (m, 2H), 9.71 (s, 1 H).

【 0 2 7 2 】

化合物 1 0 8 7; MS: $m/z = 402.0/404.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

50

ppm 3.84 (s, 3 H), 7.14 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 7.60 (dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.99 - 9.09 (m, 2 H), 9.62 (s, 1 H).

【 0 2 7 3 】

化合物 1 0 8 8 ; MS: m/z = 356.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.19 (t, J=9.00 Hz, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 7.70 (dd, J=9.00, 5.09 Hz, 2 H), 8.72 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H).

【 0 2 7 4 】

化合物 1 0 8 9 ; MS: m/z = 355.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.17 (t, J=8.80 Hz, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 7.70 (dd, J=9.39, 5.09 Hz, 2 H), 7.79 (d, J=8.61, 1.57 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H). 10

【 0 2 7 5 】

化合物 1 0 9 0 ; 実施例 2 0 に記載

【 0 2 7 6 】

化合物 1 0 9 1 ; MS: m/z = 310.1 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.80 (d, J=5.09 Hz, 2 H), 1.07 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 2.06 - 2.13 (m, 1 H), 7.07 (t, J=7.24 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 4 H), 7.69 (d, J=8.22 Hz, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

【 0 2 7 7 】

化合物 1 0 9 2 ; MS: m/z = 430.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.95 - 7.03 (m, 4 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.50 (s, 2 H) 7.65 - 7.72 (m, 2 H) 9.02 (s, 2 H) 9.64 (s, 1 H). 20

【 0 2 7 8 】

化合物 1 0 9 3 ; MS: m/z = 372.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.12 (dt, J=9.10, 0.93 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=8.22 Hz, 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 3 H) 7.90 (t, J=1.96 Hz, 1 H) 8.98 - 9.09 (m, 2 H) 9.75 (br. s., 1 H).

【 0 2 7 9 】

化合物 1 0 9 4 ; MS: m/z = 352.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.29 (s, 3 H) 6.90 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.20 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 4 H) 9.02 (d, J=0.78 Hz, 2 H) 9.52 (s, 1 H).

【 0 2 8 0 】

化合物 1 0 9 5 ; MS: m/z = 407.9 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.57 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.61 (br. s., 2 H) 7.69 (dd, J=8.80, 2.54 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.00 - 9.08 (m, 2 H) 9.83 (br. s., 1 H). 30

【 0 2 8 1 】

化合物 1 0 9 6 ; MS: m/z = 386.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.31 (s, 3 H) 7.34 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.03 (d, J=3.52 Hz, 2 H) 9.64 (s, 1 H).

【 0 2 8 2 】

化合物 1 0 9 7 ; MS: m/z = 388.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.12 (dd, J=8.61, 2.35 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.35 Hz, 3 H) 9.02 (d, J=1.96 Hz, 2 H) 9.60 (s, 1 H) 10.15 (s, 1 H). 40

【 0 2 8 3 】

化合物 1 0 9 8 ; MS: m/z = 382.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 5.99 (s, 2 H) 6.86 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.41, 2.15 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 7.47 (s, 2 H) 9.01 (s, 2 H) 9.51 (s, 1 H).

【 0 2 8 4 】

化合物 1 0 9 9 ; MS: m/z = 396.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.15 - 4.26 (m, 4 H) 6.79 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.80, 2.54 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.46 (br. s., 2 H) 9.01 (s, 2 H) 9.44 (s, 1 H).

【 0 2 8 5 】

化合物 1 1 0 0; MS: $m/z = 344.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.34 (dd, $J=5.28, 1.37$ Hz, 1 H) 7.45 (dd, $J=5.28, 3.33$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 2 H) 7.66 (dd, $J=3.13, 1.57$ Hz, 1 H) 9.02 (d, $J=3.13$ Hz, 2 H) 10.08 (s, 1 H).

【 0 2 8 6 】

化合物 1 1 0 1; MS: $m/z = 409.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.78 (s, 3 H) 7.55 (s, 2 H) 7.70 (dd, $J=9.00, 1.96$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 9.04 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H) 9.78 (s, 1 H).

【 0 2 8 7 】

化合物 1 1 0 2; MS: $m/z = 340.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.76 (s, 2 H) 8.08 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H) 8.66 (d, $J=5.48$ Hz, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.05 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 10.54 (s, 1 H).

10

【 0 2 8 8 】

化合物 1 1 0 3; 実施例 2 1 に記載

【 0 2 8 9 】

化合物 1 1 0 4; MS: $m/z = 324.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.76 - 1.92 (m, 4 H) 2.88 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H) 2.95 (t, $J=6.46$ Hz, 2 H) 7.03 - 7.09 (m, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 4 H) 7.68 (d, $J=7.43$ Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H).

【 0 2 9 0 】

化合物 1 1 0 5; MS: $m/z = 354.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.74 - 1.93 (m, 4 H), 2.87 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H), 2.95 (t, $J=6.46$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 7.24 (s, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H).

20

【 0 2 9 1 】

化合物 1 1 0 6; MS: $m/z = 342.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.76 - 1.92 (m, 4 H), 2.87 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H), 2.95 (t, $J=6.46$ Hz, 2 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 7.29 (br. s., 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 9.41 (br. s., 1 H).

【 0 2 9 2 】

化合物 1 1 0 7; MS: $m/z = 340.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.21 (t, $J=4.70$ Hz, 1 H) 7.61 (s, 2 H) 8.68 (d, $J=4.70$ Hz, 2 H) 9.04 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H) 10.42 (s, 1 H).

30

【 0 2 9 3 】

化合物 1 1 0 8; MS: $m/z = 340.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.70 (s, 2 H) 8.37 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 8.45 (dd, $J=2.74, 1.57$ Hz, 1 H) 9.01 - 9.06 (m, 1 H) 9.08 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 9.27 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H) 10.44 (s, 1 H).

【 0 2 9 4 】

化合物 1 1 0 9; MS: $m/z = 340.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.67 (s, 2 H) 8.89 (s, 1 H) 9.05 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 9.08 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 10.00 (s, 1 H).

【 0 2 9 5 】

化合物 1 1 1 0; MS: $m/z = 378.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 9.02 (s, 2 H) 9.64 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H).

40

【 0 2 9 6 】

化合物 1 1 1 1; 実施例 2 2 に記載

【 0 2 9 7 】

化合物 1 1 1 2; 実施例 2 3 に記載

【 0 2 9 8 】

化合物 1 1 1 3; MS: $m/z = 338.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.66 (br. s., 4 H), 1.85 (d, $J=4.70$ Hz, 2 H), 2.85 - 2.91 (m, 2 H), 3.08 (d, $J=10.96$ Hz, 2 H), 6.99 - 7.13 (m, 1 H), 7.21 - 7.37 (m, 4 H), 7.63 - 7.75 (m, 2 H),

50

8.19 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H).

【 0 2 9 9 】

化合物 1 1 1 4; MS: $m/z = 314.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 3.74 (br. s, 2 H), 6.90 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.26 (s, 2 H), 7.57 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 8.30 (dd, $J=2.15, 0.98$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H).

【 0 3 0 0 】

化合物 1 1 1 5; MS: $m/z = 302.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.16 (t, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.32 (s, 2 H), 7.70 (dd, $J=9.39, 5.09$ Hz, 2 H), 8.32 (dd, $J=1.96, 0.78$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H).

10

【 0 3 0 1 】

化合物 1 1 1 6; MS: $m/z = 368.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.75 (s, 3 H), 6.92 (br. s, 2 H), 6.93 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.99 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 9.63 (s, 1 H).

【 0 3 0 2 】

化合物 1 1 1 7; MS: $m/z = 356.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 6.98 (s, 2 H), 7.19 (t, $J=8.80$ Hz, 2 H), 7.71 (dd, $J=9.39, 5.09$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H).

【 0 3 0 3 】

化合物 1 1 1 8; 実施例 1 6 に記載

20

【 0 3 0 4 】

化合物 1 1 1 9; MS: $m/z = 313.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.89 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.13 (s, 2 H), 7.33 (dd, $J=8.41, 1.37$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H).

【 0 3 0 5 】

化合物 1 1 2 0; MS: $m/z = 301.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.15 (t, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 7.35 (dd, $J=8.41, 1.37$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J=9.00, 5.48$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H).

30

【 0 3 0 6 】

化合物 1 1 2 1; MS: $m/z = 386.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.82 (s, 3 H) 7.14 (dd, $J=11.35, 8.61$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.46 - 7.62 (m, 3 H) 9.03 (d, $J=5.09$ Hz, 2 H) 9.61 (s, 1 H).

【 0 3 0 7 】

化合物 1 1 2 2; MS: $m/z = 382.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.30 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 3.99 (q, $J=6.91$ Hz, 2 H) 6.83 - 6.92 (m, 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 9.01 (s, 2 H) 9.48 (s, 1 H).

【 0 3 0 8 】

化合物 1 1 2 3; MS: $m/z = 381.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.23 (br. s., 1 H) 7.58 (s, 2 H) 7.78 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H) 7.84 (d, $J=9.00$ Hz, 3 H) 9.04 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H) 9.78 (s, 1 H).

40

【 0 3 0 9 】

化合物 1 1 2 4; MS: $m/z = 395.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.76 (d, $J=4.30$ Hz, 3 H) 7.58 (s, 2 H) 7.79 (s, 4 H) 8.32 (d, $J=4.70$ Hz, 1 H) 9.04 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H) 9.77 (s, 1 H).

【 0 3 1 0 】

化合物 1 1 2 5; MS: $m/z = 396.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.82 (s, 3 H) 7.62 (s, 2 H) 7.85 - 7.96 (m, 4 H) 8.99 - 9.09 (m, 2 H) 9.90 (s, 1 H).

【 0 3 1 1 】

50

化合物 1 1 2 6; MS: $m/z = 381.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.86 (s, 6 H) 6.69 (d, $J=9.39$ Hz, 2 H) 7.35 - 7.50 (m, 4 H) 8.99 (s, 2 H) 9.36 (s, 1 H).
【 0 3 1 2 】

化合物 1 1 2 7; MS: $m/z = 417.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.25 (s, 2 H) 7.62 (s, 2 H) 7.72 - 7.80 (m, 2 H) 7.85 - 7.93 (m, 2 H) 8.99 - 9.10 (m, 2 H) 9.90 (s, 1 H).

【 0 3 1 3 】

化合物 1 1 2 8; MS: $m/z = 357.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.58 (s, 2 H) 7.77 (td, $J=8.71, 2.93$ Hz, 1 H) 8.05 (dd, $J=9.19, 4.11$ Hz, 1 H) 8.37 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) 8.99 - 9.08 (m, 2 H) 10.16 (s, 1 H).

10

【 0 3 1 4 】

化合物 1 1 2 9; MS: $m/z = 314.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.63 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 6.75 (br. s, 2 H), 6.91 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 8.29 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 9.40 (s, 1 H).

【 0 3 1 5 】

化合物 1 1 3 0; MS: $m/z = 315.0/317.0$ ($M-H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.23 (s, 2 H), 7.35 (dd, $J=7.83, 1.57$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=9.00$ Hz, 3 H), 7.76 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=9.00$ Hz, 3 H), 7.92 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H).

【 0 3 1 6 】

20

化合物 1 1 3 1; LCMS: $m/z = 297.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.27 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 7.12 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 7.16 (s, 2 H), 7.34 (dd, $J=8.22, 0.78$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H).

【 0 3 1 7 】

化合物 1 1 3 2; MS: $m/z = 361.0/363.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.24 (s, 2 H), 7.35 (dd, $J=8.22, 1.17$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.69 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H).

【 0 3 1 8 】

30

化合物 1 1 3 3; MS: $m/z = 384.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.45 (s, 3 H), 7.24 (m, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.65 (m, $J=8.61$ Hz, 2 H), 9.02 (d, $J=1.17$ Hz, 2 H), 9.61 (s, 1 H).

【 0 3 1 9 】

化合物 1 1 3 4; 実施例 2 4 に記載

【 0 3 2 0 】

化合物 1 1 3 5; MS: $m/z = 348.2, /350.2$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 7.11 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H), 7.32 (br. s., 2 H), 7.58 (dd, $J=9.00, 2.35$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.42 (br. s., 1 H).

40

【 0 3 2 1 】

化合物 1 1 3 6; MS: $m/z = 401.0/403.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.84 (s, 3 H), 7.13 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 2 H), 7.60 (dd, $J=9.00, 2.74$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.53 (s, 1 H).

【 0 3 2 2 】

化合物 1 1 3 7; MS: $m/z = 352.2$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.43 (s, 3 H), 7.42 (br. s., 2 H), 7.67 (m, $J=8.61$ Hz, 2 H), 7.94 (m, $J=8.61$ Hz, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.53 - 8.56 (m, 1 H), 9.74 (br. s., 1 H).

【 0 3 2 3 】

50

化合物 1 1 3 8; MS: $m/z = 405.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.54 (s, 2 H), 7.69 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H), 7.81 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H), 8.17 (d, $J=8.22$ Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H).

【 0 3 2 4 】

化合物 1 1 3 9; MS: $m/z = 318.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.41 (s, 3 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.33 (t, $J=8.02$ Hz, 1 H) 7.38 (s, 2 H) 7.61 - 7.66 (m, 1 H) 7.90 (t, $J=2.15$ Hz, 1 H) 8.33 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 9.54 (s, 1 H).

【 0 3 2 5 】

化合物 1 1 4 0; MS: $m/z = 298.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.28 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 6.87 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.18 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.29 (s, 2 H) 7.46 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H) 8.52 (d, $J=1.57$ Hz, 1 H) 9.30 (s, 1 H).

【 0 3 2 6 】

化合物 1 1 4 1; MS: $m/z = 342.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.41 (s, 3 H) 4.16 - 4.24 (m, 4 H) 6.77 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.80, 2.54$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.31 (m, 3 H) 8.29 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H).

【 0 3 2 7 】

化合物 1 1 4 2; MS: $m/z = 328.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.30 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.98 (q, $J=6.78$ Hz, 2 H) 6.82 - 6.90 (m, 2 H) 7.23 (s, 2 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 8.25 - 8.31 (m, 1 H) 8.51 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H).

【 0 3 2 8 】

化合物 1 1 4 3; MS: $m/z = 330.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.41 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.30 (s, 2 H) 7.61 - 7.68 (m, 2 H) 8.30 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 9.40 (s, 1 H).

【 0 3 2 9 】

化合物 1 1 4 4; MS: $m/z = 371.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.11 (dt, $J=6.85, 1.08$ Hz, 1 H) 7.34 (t, $J=8.02$ Hz, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 1 H) 7.79 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H) 7.89 (t, $J=2.15$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H).

【 0 3 3 0 】

化合物 1 1 4 5; MS: $m/z = 351.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.28 (s, 3 H) 6.89 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H) 7.19 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.40 (s, 2 H) 7.46 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 9.42 (s, 1 H).

【 0 3 3 1 】

化合物 1 1 4 6; MS: $m/z = 395.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 4.15 - 4.26 (m, 4 H) 6.78 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.80, 2.54$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 7.35 (s, 2 H) 7.76 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H).

【 0 3 3 2 】

化合物 1 1 4 7; MS: $m/z = 381.1$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.30 (t, $J=6.85$ Hz, 3 H) 3.99 (q, $J=6.78$ Hz, 2 H) 6.84 - 6.91 (m, 2 H) 7.34 (s, 2 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.76 (dd, $J=8.61, 1.57$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H).

【 0 3 3 3 】

化合物 1 1 4 8; MS: $m/z = 383.0$ (MH^+); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.45 (s, 3 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.41 (s, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 7.77 (dd, J

10

20

30

40

50

=8.61, 1.57 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H).

【0334】

化合物 1149; MS: m/z = 368.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.42 (s, 3 H) 7.31 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.35 (s, 2 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 8.32 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 9.58 (s, 1 H).

【0335】

化合物 1150; MS: m/z = 290.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.41 (s, 3 H) 7.28 - 7.39 (m, 3 H) 7.43 (dd, J=5.09, 3.52 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=3.33, 1.37 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 9.88 (s, 1 H).

【0336】

化合物 1151; MS: m/z = 421.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.32 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 3 H) 8.15 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 9.70 (s, 1 H).

【0337】

化合物 1152; MS: m/z = 343.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.34 (dd, J=5.09, 1.17 Hz, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (dd, J=3.13, 1.17 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.41, 1.37 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 9.99 (s, 1 H).

【0338】

化合物 1153; 実施例 25 に記載

【0339】

化合物 1154; MS: m/z = 340.0 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.56 (s, 2 H), 7.17 (t, J=8.61 Hz, 2 H), 7.85 (dd, J=9.39, 5.09 Hz, 2 H), 8.88 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.90 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H).

【0340】

実施例 1 及び 2 に関連する材料及び方法 (テーブル 1 及び 2)

実施例 1

CD34 + 活性評価

Rosette Sep (商標) CD34 pre-enrichment cocktail を用いて、ヒト CD34 + 臍帯血 (CB) 細胞を新鮮 (フレッシュ) ユニットから単離し、続いて、Easy Sep キット (商標) (Stem Cell Technologies) を用いて CD34 陽性選択を行った。次に、100 ng/mL の幹細胞因子 (SCF、Shenandoah)、100 ng/mL の FMS 様チロシンキナーゼ 3 リガンド (FLT3L、Shenandoah)、50 ng/mL の トロンボポエチン (TPO、Shenandoah)、2 mM の GlutaMAX (商標) (Invitrogen)、10 µg/mL の低密度リポタンパク質 (LDL、Stem Cell Technologies)、10 µg/mL のシプロフロキサシン及び 35 nM の UM0128171 を添加した StemSpan ACF (Stem Cell Technologies) からなる HSC 増殖培地で 37 °C で 6 日間培養することにより、細胞を大量に予備増殖させた。培養を毎日モニターし、必要に応じて新鮮培地を補充した。予備増殖後、細胞を採取し、等分し、使用するまで凍結した。

【0341】

各活動評価のために、CD34 + 予備増殖細胞 (384 ウェルプレートにおいてウェル当たり約 2000 個) を HSC 増殖培地で、35 nM UM0128171 の存在下で培養した。化合物を DMSO (化合物当たり 10 倍希釈) で段階的に希釈 (1/2) し、1/1000 の最終希釈を達成するために細胞に添加した。StemRegenin1 (SR1) 及び/又は化合物 1001 を、アッセイ性能をモニターするためのコントロールとして全ての実験に含めた。プレートを 37 °C で 7 日間、静止状態で (即ち、振盪及び培地の添加なしで) インキュベートした。フローサイトメトリー分析を、7 日間の増殖後に行った。細胞を PE 標識抗ヒト CD45RA (BD Biosciences) 及び APC

10

20

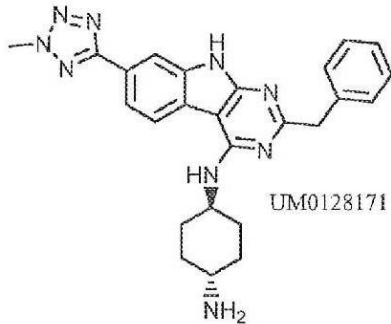
30

40

50

標識抗ヒトCD34 (BD Biosciences) で染色し、ForeCytソフトウェアを備えたIntelliCyt IQueサイトメーターを用いて分析した。細胞数及び相対比率を得るために、対象集団の周囲にゲートを描いた。化合物/ビヒクル比率が1.5以上となる濃度であるEC_{1.5}値は、4-PL曲線において濃度対CD34+細胞数(ログスケール)をプロットし、Microsoft ExcelのIDBS XLFit(セットモデル251)を使用して曲線を近似することにより計算した。結果をテーブル1及び2に示す。

【化39】



10

【0342】

実施例2

AhRを介した遺伝子転写の阻害

HEK細胞株にAhR応答性ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子X4-4.27をトランスフェクションし、生成された安定したトランスフェクタントをpBasif-hU6PurDNA(ピューロマイシン耐性遺伝子を有するプラスミド; TaKaRa、滋賀、日本)と共にpHRL-CMV(Renillaルシフェラーゼ発現ベクター; Promega)で再びトランスフェクションし、ハイグロマイシンB及びピューロマイシン(2mg/mL)の両方の存在下で維持した。得られたクローンの1つをHEK-XRE11.1と名付け、レポーター遺伝子アッセイで使用した。

【0343】

HEK-XRE11.1細胞を、ウェルあたり50uLの容量で25,000細胞の密度で384ウェルプレートにプレATINGした。ARh経路の誘導は、濃度0.1nMのMeBIOを添加して行った。次に、ARhアンタゴニスト化合物を、2連のウェルで段階希釈(8倍希釈、1:3、10mMから5nMまで)で播種細胞に添加した。内部対照としてRenilla発現は使用しなかった。各プレートに、化合物1001及びSR1を用量制御として加えた(8倍希釈、1:3、5mMから2.5nMまでのSR1及び2mMから1nMまでの化合物1001)。Lumi-384-CellTiterGlo-Corningプロトコルを使用して、24時間培養後に発光活性を評価した。用量反応曲線は、Excelの非線形回帰を使用して作成した。結果をテーブル1及び2に示す。

【0344】

実施例3~4に関連する材料及び方法(図1及び図2)

実施例3

インビトロでの細胞組成の評価

3つの臍帯血ユニットからのヒトCD34+臍帯血(CB)細胞を前述のように単離し、使用するまで凍結した。1つ目の実験では、解凍時に2つのユニットをプールし、CBCD34+細胞を35nMのUM0128171(UM171という)、1μの化合物1001、その両方の組み合わせ、又はDMSOを補充したHSC増殖培地で7日間培養した。培養を毎日モニターし、必要に応じて新鮮培地を補充した。2つ目の実験では、1つのユニットを解凍し、CBCD34+細胞を、0.5μの化合物1001(単独又

20

30

40

50

は35 nM UM171と組み合わせて)、0.5 μMの化合物1114(単独又は35 nM UM171と組み合わせて)、0.5 μMのSR1(単独又は35 nMのUM171と組み合わせて)、DMSO、又は35 nM UM171を補充したHSC増殖培地で7日間培養した。

【0345】

非増殖(d0)及び増殖(d7)CB細胞の表現型を、以下の抗ヒト抗体の組み合わせを使用して分析した: CD34(BD Biosciences)、CD45RA(BD Biosciences又はBioLegend)、CD201、CD90、及びCD117(BioLegendより)、CD86及びFcR1(どちらもeBiosciencesより)。室温で15~30分間減光下で染色した後、細胞を洗浄し、FACSCanto II(BD Biosciences)フローサイトメーターで分析した。10
 倍数増殖は、増殖後に得られた生細胞総数を、各条件で播種された生細胞総数で割ることにより計算した。対象の各亜集団について、絶対細胞数を次のように計算した:

(対象亜集団の細胞パーセンテージ×生細胞総数)/100

【0346】

培養物中の細胞の総数は全ての条件で増加したのに対し(図1Aの左パネル)、CB培養物での化合物1001の使用により、他の条件と比較してCD34+細胞(即ち、造血幹細胞及び前駆細胞)の数が増加する(図1Aの中央)。UM171と化合物1001又は化合物1114との併用により、培養物中のCD34+細胞の全パーセンテージが増加した(図1Aの右パネル及び図1D)。化合物1001又は化合物1114の単独又はUM171との組み合わせでの存在は、短期前駆細胞(Doulatov, Sergei, et al., Nature immunology 11.7(2010):585)で富化したCD34+CD45RA+細胞の増殖を促進する(図1B、1C、及び1D)。20
 一方、培養物中のUM171の存在により、単独で、又は化合物1001若しくは化合物1114との組み合わせで、長期前駆細胞(Majeti, Ravindra, Christopher Y. Park, and Irving L. Weissman. Cell stem cell 1.6(2007):635-645; Notta, Faiyaz, et al. Science 333.6039(2011):218-221 and Fares, Iman, et al. Blood(2017):blood-2016.)で富化したCD34+CD45RA-及びCD34+CD201+細胞の増殖(図1B)及び割合(図1C及び図1D)を増加する。また、UM171と化合物1001又は化合物1114との併用により、化合物の単独での使用に比べて、樹状細胞及びマスト細胞のパーセンテージが増加した(図1D)。従って、我々はUM171と化合物1001又は化合物1114との存在に応じて、種々の割合の異なるタイプの造血前駆細胞又は他の細胞タイプを誘導することができる。30

【0347】

実施例4

インビボでの生着及び骨髓系対リンパ系の寄与の評価

MSG(NOD.Cg-Prkdcscid I12rgtmlvVjl/SzJ、The Jackson Laboratory、ME、米国)マウスを、the Institute for Research in Immunology and Cancerにて無菌換気ラック内で特定の無菌条件下で飼育及び収容した。全ての動物研究が、カナダ動物管理協会(the Canadian Council on Animal Care)のガイドラインに従って、Comite de Deontologie et Experimentation Animaie de l'Universite de Montrealにより認可された。40

【0348】

2つの臍帯血ユニットからのヒトCD34+臍帯血(CB)細胞を前述のように単離し、使用するまで凍結した。解凍後、両方のユニットをプールし、CB CD34+細胞を35 nMのUM0128171、1 μMの化合物1001、その両方の組み合わせ、又は50

DMSOを補充したHSC増殖培地で7日間培養した。培養を毎日モニターし、必要に応じて新鮮培地を補充した。

【0349】

7日間の培養物に存在する2000個の非増殖CD34+CB細胞又はその子孫細胞を、尾静脈注射により、亜致死放射線(250cGy、移植前24時間未満)を照射した8~12週齢の雌NSG(NODScid IL2R null、Jackson Laboratory)に移植した。NSG骨髄(BM)のヒト細胞を、フローサイトメトリーにより移植後3、12、20週間モニターした。NSG BM細胞を、大腿吸引(3週目及び12週目)、又は20週目に動物を殺処分したときに2つの大腿骨をフラッシュすることにより収集した。新たに収集したBM細胞に対してフローサイトメトリー分析を行った。細胞を1×赤血球溶解バッファー(StemCell Technologies)で処理し、洗浄して、抗ヒトCD45(BioLegend)、抗マウスCD45.1(eBioscience)及び抗ヒトCD33、抗ヒトCD19、抗ヒトCD3、及び抗ヒトCD34(全てBD Biosciencesより)で染色した。次に、細胞を洗浄し、FACSCantoII(BD Biosciences)を用いて分析した。

10

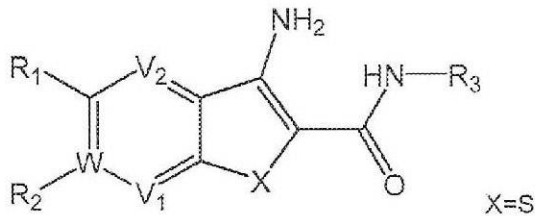
【0350】

UM171単独又は化合物1001との組み合わせの存在下で増殖したCB細胞は、移植後3週間で生着がより高かったが、化合物1001単独又はUM171との組み合わせの存在下で増殖したCB細胞は、長期にわたり(移植後12週間及び20週間、図2A)より高い効率で生着した。更に、化合物1001の存在下では、リンパ系の寄与が大幅に増加した(図2B)。

20

【0351】

【化40】



30

【0352】

40

50

【表 2 - 1】

テーブル 1

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1001	N	CH	C	(CH ₂) ₃		Ph	A1,B1,C1	<100	<50
1002	N	CH	C	(CH ₂) ₃		4-F-Ph	A1,B1,C1	100 - 1000	<50
1003	N	CH	C	Br	H	Ph	A0,B1,C2	100 - 1000	<50
1004	N	CH	C	Cl	H	Ph	A0,B1,C1	100 - 1000	<50
1005	N	CH	C	CH ₃	CH ₃	Ph	A0,B1,C1	100 - 1000	50 - 500
1006	N	CH	C	(CH ₂) ₃		3-ピリジニル	A1,B1,C1	1000 - 5000	50 - 500
1007	N	CH	C	(CH ₂) ₃		2-ピリジニル	A1,B2,C1	100 - 1000	<50
1008	N	CH	C	CF ₃	H	Ph	A2,B1,C1	100 - 1000	>500
1009	N	CH	C	CH ₃	H	Ph	A3,B1,C3	100 - 1000	<50
1010	N	CH	C	F	H	Ph	A0,B1,C3	>5000	50 - 500
1011	N	CH	C	Cl	H	4-ピリジニル	A0,B2,C3	1000 - 5000	<50
1012	N	CH	C	Br	H	4-ピリジニル	A0,B2,C1	100 - 1000	50 - 500
1013	N	CH	C	CF ₃	H	4-ピリジニル	A2,B2,C3	100 - 1000	>500
1014	N	CH	C	(CH ₂) ₃		4-ピリジニル	A1,B2,C1	1000 - 5000	50 - 500

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1015	N	CH	C	CF ₃	H	3-ピリジニル	A2,B1,C3	100 – 1000	>500
1016	N	CH	C	CN	H	Ph	A4,B1,C1	100 – 1000	>500
1017	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CH ₂ OH)-Ph	A2,B3,C1	100 – 1000	50 – 500
1018	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ OCH ₃)-Ph	A2,B2,C1	1000 – 5000	<50
1019	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ OH)-Ph	A2,B3,C1	>5000	>500
1020	N	CH	C	CCH	H	4-ピリジニル	実施例 18	>5000	50 – 500
1021	N	CH	C	Et	H	4-ピリジニル	実施例 19	100 – 1000	50 – 500
1022	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリジニル	A2,B2,C1	100 – 1000	<50
1023	N	CH	C	CF ₃	H	5-CH ₃ -2-チアゾリル	A2,B2,C1	>5000	50 – 500
1024	N	CH	C	CF ₃	H	4-EtPh	A2,B2,C1	100 – 1000	<50
1025	CH	CH	N	CF ₃		Ph	A5,B1,C3	100 – 1000	<50
1026	CH	CH	N	CF ₃		4-ピリジニル	A5,B2,C3	1000 – 5000	50 – 500
1027	CH	N	C	CF ₃	H	Ph	A6,B1,C3	>5000	<50
1028	CH	N	C	CF ₃	H	4-ピリジニル	A6,B2,C3	>5000	50 – 500
1029	N	CH	C	CF ₃	H	6-ベンゾチアゾリル	A2,B2,C2	100 – 1000	50 – 500
1030	N	CH	C	CF ₃	H	4-Ph-Ph	A2,B2,C2	>5000	50 – 500
1031	N	CH	C	CF ₃	H	4-BnO-Ph	A2,B2,C2	100 – 1000	50 – 500
1032	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CO ₂ Et)-Ph	A2,B2,C1	1000 – 5000	50 – 500
1033	N	CH	C	CF ₃	H	(4-OCH ₃ -3-Ph)-Ph	A2,B2,C4	100 – 1000	50 – 500
1034	CH	CH	C	CF ₃	H	Ph	A0,B1,C3	100 – 1000	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1035	CH	CH	C	CF ₃	H	4-ピリジニル	A0,B2,C3	100 - 1000	<50
1036	N	CH	C	CF ₃	H	3-Br-Ph	A2,B2,C2	100 - 1000	<50
1037	N	CH	C	CF ₃	H	4-Br-Ph	A2,B2,C2	100 - 1000	<50
1038	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CN)-Ph	A2,B2,C4	>5000	<50
1039	N	CH	C	CF ₃	H	5-イソキノリニル	A2,B2,C2	>5000	50 - 500
1040	N	CH	C	CF ₃	H	5-キノリニル	A2,B2,C2	>5000	50 - 500
1041	N	CH	C	CF ₃	H	6-キノリニル	A2,B2,C2	1000 - 5000	50 - 500
1042	N	CH	C	CF ₃	H	3-キノリニル	A2,B2,C2	1000 - 5000	>500
1043	N	CH	C	CF ₃	H	4-キノリニル	A2,B2,C2	>5000	>500
1044	N	CH	C	CO ₂ Et	H	Ph	A7,B1,C3	>5000	50 - 500
1045	N	CH	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph	A2,B1,C1	<100	<50
1046	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CH ₂ CH ₂ OMe)-Ph	A2,B1,C3	>5000	50 - 500
1047	N	CH	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph	A2,B1,C1	100 - 1000	<50
1048	N	CH	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph	A2,B1,C1	<100	<50
1049	CH	CH	N	CF ₃		4-Br-Ph	A5,B1,C4	100 - 1000	50 - 500
1050	CH	N	C	CF ₃	H	4-Br-Ph	A6,B1,C4	>5000	50 - 500
1051	CH	CH	N	CF ₃		4-Cl-Ph	A5,B1,C3	1000 - 5000	50 - 500
1052	CH	CH	N	CF ₃		4-CH ₃ -Ph	A5,B1,C3	1000 - 5000	50 - 500
1053	CH	N	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph	A6,B1,C3	1000 - 5000	50 - 500
1054	CH	N	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph	A6,B1,C3	>5000	50 - 500

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1055	N	CH	C	CF ₃	H	4-(^p リジンル)-Ph	実施例 17	>5000	50 - 500
1056	N	CH	C	CF ₃	H	4-(^p リジンル)-Ph	D	>5000	50 - 500
1057	N	CH	C	CF ₃	H	3-(^p リジンル)-Ph	D	1000 - 5000	<50
1058	N	CH	C	CF ₃	H	3-(^p リジンル)-Ph	D	100 - 1000	<50
1059	N	CH	C	CF ₃	H	3-Ph-Ph	D	1000 - 5000	50 - 500
1060	N	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph	A2,B1,C2	<100	<50
1061	N	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ -Ph	A2,B2,C2	<100	<50
1062	N	CH	C	CH ₃	H	4-Br-Ph	A3,B1,C4	<100	<50
1063	N	CH	C	CH ₃	H	4-(^p リジンル)	A3,B2,C3	>5000	50 - 500
1064	CH	CH	C	CF ₃	H	4-Br-Ph	A0,B1,C4	100 - 1000	50 - 500
1065	CH	CH	C	CF ₃	H	4-CH ₃ -Ph	A0,B1,C3	100 - 1000	50 - 500
1066	CH	CH	C	CF ₃	H	4-Cl-Ph	A0,B1,C3	100 - 1000	<50
1067	CH	CH	C	CF ₃	H	3-(^p リジンル)	A0,B1,C3	1000 - 5000	<50
1068	N	CH	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph	A3,B1,C1	<100	<50
1069	N	CH	C	CH ₃	H	4-CH ₃ -Ph	A3,B1,C3	100 - 1000	<50
1070	N	CH	C	CF ₃	H	6-CH ₃ -3-(^p リジンル)	A2,B1,C3	>5000	50 - 500
1071	N	CH	C	CF ₃	H	6-OCH ₃ -3-(^p リジンル)	A2,B1,C1	100 - 1000	<50
1072	CH	N	C	CH ₃	H	Ph	A8,B1,C3	>5000	50 - 500
1073	CH	N	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph	A8,B1,C3	>5000	50 - 500
1074	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-F-Ph	A2,B1,C4	100 - 1000	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1075	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-diF-Ph	A2,B1,C2	100 – 1000	<50
1076	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -4-F-Ph	A2,B1,C2	100 – 1000	50 – 500
1077	N	CH	C	CF ₃	H	3-F-Ph	A2,B1,C2	100 – 1000	<50
1078	N	CH	C	CF ₃	H	3-F-4-CH ₃ -Ph	A2,B1,C2	1000 – 5000	50 – 500
1079	N	CH	C	CF ₃	H	3,5-diF-Ph	A2,B1,C4	1000 – 5000	50 – 500
1080	CH	CH	N	CF ₃		3-OCH ₃ -Ph	A5,B1,C3	100 – 1000	<50
1081	N	CH	C	(CH ₂) ₃		3-OCH ₃ -Ph	A1,B1,C1	<100	<50
1082	N	CH	C	(CH ₂) ₃		4-Cl-Ph	A1,B1,C1	<100	<50
1083	CH	CH	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph	A0,B1,C3	<100	50 – 500
1084	N	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ O-Ph	A2,B1,C1	<100	<50
1085	N	CH	C	CF ₃	H	3-OCH ₃ -Ph	A2,B1,C1	100 – 1000	50 – 500
1086	N	CH	C	CF ₃	H	4-OCHF ₂ -Ph	A2,B1,C1	100 – 1000	<50
1087	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph	A2,B1,C1	<100	<50
1088	CH	CH	N	CF ₃		4-F-Ph	A5,B1,C3	>5000	<50
1089	CH	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph	A0,B1,C3	100 – 1000	<50
1090	N	CH	C	CH ₂ =CMe	H	Ph	実施例 20	>5000	<50
1091	N	CH	C	c-Pr	H	Ph	D	100 – 1000	50 – 500
1092	N	CH	C	CF ₃	H	4-OPh-Ph	A2,B1,C2	100 – 1000	50 – 500
1093	N	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-Ph	A2,B1,C2	<100	<50
1094	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -Ph	A2,B1,C2	<100	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1095	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-diCl-Ph	A2,B1,C2	100 - 1000	50 - 500
1096	N	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -4-Cl-Ph	A2,B1,C2	1000 - 5000	50 - 500
1097	N	CH	C	CF ₃	H	3-OH-4-Cl-Ph	A2,B1,C1	1000 - 5000	>500
1098	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ O)-Ph	A2,B1,C2	<100	50 - 500
1099	N	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph	A2,B1,C2	<100	50 - 500
1100	N	CH	C	CF ₃	H	3-チエニル	A2,B2,C2	<100	<50
1101	N	CH	C	CF ₃	H	2-CH ₃ -5-ベンゾジアゾリル	A2,B2,C2	100 - 1000	<50
1102	N	CH	C	CF ₃	H	4-ピリミジニル	A2,B2,C2	>5000	50 - 500
1103	N	CH	C	i-Pr	H	Ph	実施例 21	100 - 1000	<50
1104	N	CH	C	(CH ₂) ₄		Ph	A1,B1,C1	100 - 1000	50 - 500
1105	N	CH	C	(CH ₂) ₄		4-OCH ₃ -Ph	A1,B1,C1	>5000	50 - 500
1106	N	CH	C	(CH ₂) ₄		4-F-Ph	A1,B1,C2	1000 - 5000	50 - 500
1107	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリミジニル	A2,B2,C4	1000 - 5000	<50
1108	N	CH	C	CF ₃	H	2-ピリダジニル	A2,B2,C4	>5000	<50
1109	N	CH	C	CF ₃	H	5-ピリミジニル	A2,B2,C4	>5000	>500
1110	N	CH	C	CF ₃	H	5-インダゾリル	A2,B2,C4	>5000	50 - 500
1111	N	CH	C	アリル	H	Ph	実施例 22	1000 - 5000	50 - 500
1112	N	CH	C	Et	H	Ph	実施例 23	100 - 1000	50 - 500
1113	N	CH	C	(CH ₂) ₅		Ph	A1,B1,C2	1000 - 5000	50 - 500
1114	N	CH	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph	A3,B1,C1	<100	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1115	N	CH	C	CH ₃	H	4-F-Ph	A3,B1,C1	<100	<50
1116	CH	N	C	CF ₃	H	4-OCH ₃ -Ph	A6,B1,C3	100 – 1000	50 – 500
1117	CH	N	C	CF ₃	H	4-F-Ph	A6,B1,C3	100 – 1000	<50
1118	CH	CH	C	CH ₃	H	Ph	A0,B1,C5	>5000	<50
1119	CH	CH	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph	A0,B1,C5	100 – 1000	50 – 500
1120	CH	CH	C	CH ₃	H	4-F-Ph	A0,B1,C5	<100	<50
1121	N	CH	C	CF ₃	H	3-OCH ₃ -4-F-Ph	A2,B1,C2	100 – 1000	50 – 500
1122	N	CH	C	CF ₃	H	4-OEt-Ph	A2,B1,C4	<100	<50
1123	N	CH	C	CF ₃	H	4-CONH ₂ -Ph	A2,B1,C2	>5000	50 – 500
1124	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CONHCH ₃)-Ph	A2,B1,C2	100 – 1000	50 – 500
1125	N	CH	C	CF ₃	H	4-(CO ₂ CH ₃)-Ph	A2,B1,C2	100 – 1000	50 – 500
1126	N	CH	C	CF ₃	H	4-(NMe ₂)-Ph	A2,B1,C2	1000 – 5000	50 – 500
1127	N	CH	C	CF ₃	H	4-(SO ₂ NH ₂)-Ph	A2,B1,C2	>5000	50 – 500
1128	N	CH	C	CF ₃	H	5-F-2-ピリジニル	A2,B1,C2	100 – 1000	-
1129	CH	N	C	CH ₃	H	4-OCH ₃ -Ph	A8,B1,C5	100 – 1000	50 – 500
1130	CH	CH	C	CH ₃	H	4-Cl-Ph	A0,B1,C5	>5000	50 – 500
1131	CH	CH	C	CH ₃	H	4-CH ₃ -Ph	A0,B1,C5	>5000	50 – 500
1132	CH	CH	C	CH ₃	H	4-Br-Ph	A0,B1,C5	>5000	50 – 500
1133	N	CH	C	CF ₃	H	4-SCH ₃ -Ph	A2,B1,C4	<100	<50
1134	N	CH	C	n-Pr	H	Ph	実施例 24	>5000	<50

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 (nM)	AHR (nM)
1135	N	CH	C	CH ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph	A3,B2,C2	<100	<50
1136	CH	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-4-OCH ₃ -Ph	A0,B2,C1	>5000	<50
1137	N	CH	C	CH ₃	H	4-CF ₃ -Ph	A3,B2,C3	<100	<50
1138	CH	CH	C	CF ₃	H	4-CF ₃ -Ph	A0,B2,C4	>5000	50 - 500
1139	N	CH	C	CH ₃	H	3-Cl-Ph	A3,B1,C2	100 - 1000	<50
1140	N	CH	C	CH ₃	H	3-CH ₃ -Ph	A3,B1,C2	100 - 1000	50 - 500
1141	N	CH	C	CH ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph	A3,B1,C2	100 - 1000	50 - 500
1142	N	CH	C	CH ₃	H	4-OEt-Ph	A3,B1,C2	100 - 1000	<50
1143	N	CH	C	CH ₃	H	4-SCH ₃ -Ph	A3,B1,C2	<100	<50
1144	CH	CH	C	CF ₃	H	3-Cl-Ph	A0,B1,C2	>5000	<50
1145	CH	CH	C	CF ₃	H	3-CH ₃ -Ph	A0,B1,C2	>5000	50 - 500
1146	CH	CH	C	CF ₃	H	3,4-(OCH ₂ CH ₂ O)-Ph	A0,B1,C2	>5000	50 - 500
1147	CH	CH	C	CF ₃	H	4-OEt-Ph	A0,B1,C2	>5000	50 - 500
1148	CH	CH	C	CF ₃	H	4-SCH ₃ -Ph	A0,B1,C2	100 - 1000	50 - 500
1149	N	CH	C	CH ₃	H	4-OCF ₃ -Ph	A3,B1,C2	100 - 1000	<50
1150	N	CH	C	CH ₃	H	3-フェニル	A0,B2,C2	100 - 1000	<50
1151	CH	CH	C	CH ₃	H	4-OCF ₃ -Ph	A3,B1,C2	>5000	50 - 500
1152	CH	CH	C	CF ₃	H	3-フェニル	A0,B2,C3	>5000	<50

10

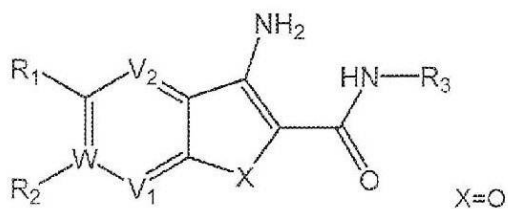
20

30

40

【 0 3 5 3 】

【 化 4 1 】



50

【 0 3 5 4 】

【表 3】

テーブル 2

Cpd#	V ₁	V ₂	W	R ₁	R ₂	R ₃	手順	EC1.5 nM	AHR
1153	N	CH	C	(CH ₂) ₃	Ph	Ph	実施例 25	>5000	50 – 500
1154	N	CH	C	CF ₃	H	4-F-Ph	A2,E	100 – 1000	<50

10

20

30

40

【 0 3 5 5 】

本発明をその特定の実施形態に関連付けて記載してきたが、本発明は更なる改変が可能であり、また、本願は、当該技術分野で既知の又は慣習的な実施の範囲内に入り、上述の本質的な特徴に当てはまり、下記の特許請求の範囲に従うような本開示からの逸脱を含む、あらゆる変形、使用、又は適用を包含することを意図することが理解されよう。

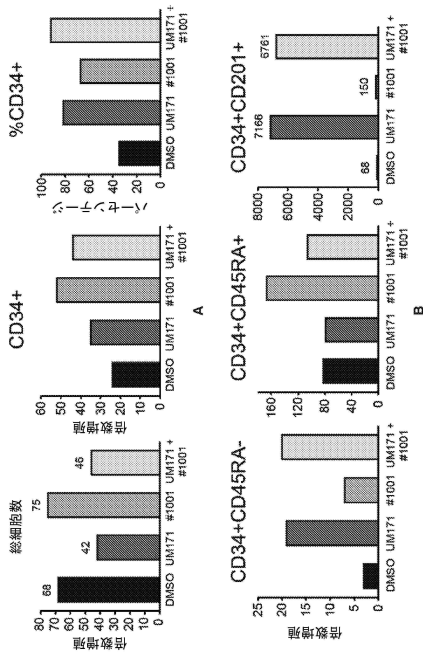
【 0 3 5 6 】

本明細書に引用された全ての文献は、参照によりその全体が組み込まれる。

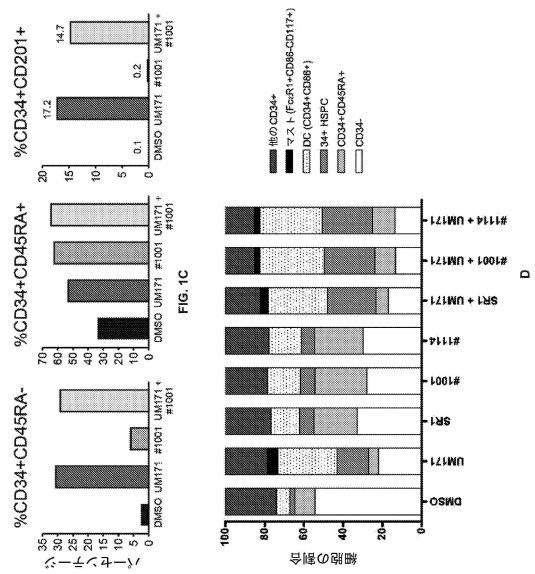
50

【図面】

【図 1 - 1】



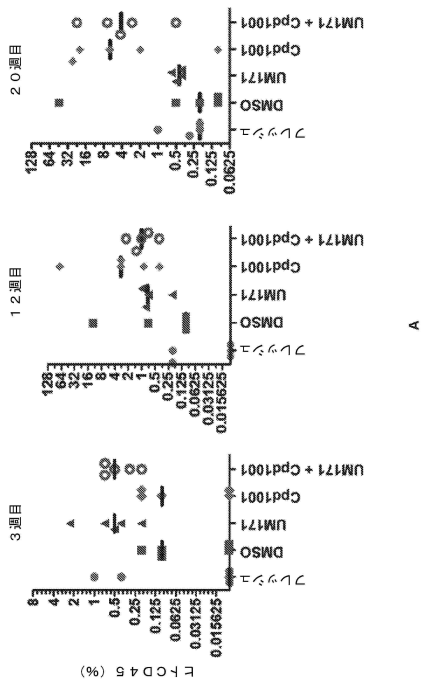
【図 1 - 2】



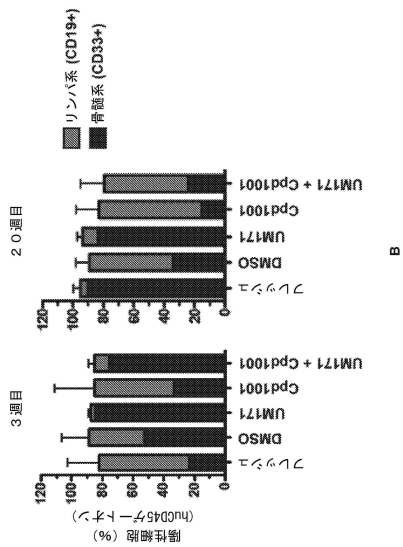
10

20

【図 2 A】



【図 2 B】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4355(2006.01)	A 6 1 K	31/4355	
A 6 1 K	31/381(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	35/545(2015.01)	A 6 1 K	35/545	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(72)発明者 イヴ チャンティニー

カナダ国 ジェイ7ダブリュ 5イー6 ケベック パンクール シャンブラン 2 1 2

(72)発明者 ジョナサン イー

カナダ国 エイチ4エイ 3イー4 ケベック モントリオール アベニュー ジルアール 4 3 7 2

(72)発明者 ギー ソヴァジョ

カナダ国 エイチ3アール 3イー3 ケベック モントリオール ド ティリー 7 3 9 0

(72)発明者 アン マリニエール

カナダ国 エイチ9ジェイ 3イー9 ケベック キルクラン プレイス バロン 1

審査官 山本 匡子

(56)参考文献 特表2012-519174(JP,A)

特表2016-506929(JP,A)

特表2005-518446(JP,A)

特表2006-516133(JP,A)

特開2005-104838(JP,A)

特表2015-504902(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N 1 / 0 0 - 5 / 2 8

C 1 2 Q 1 / 0 0 - 3 / 0 0

C 1 2 M 1 / 0 0 - 3 / 1 0

C 1 2 P

G 0 1 N

MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/CAPLUS/REGISTRY(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)