

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6297570号  
(P6297570)

(45) 発行日 平成30年3月20日 (2018. 3. 20)

(24) 登録日 平成30年3月2日 (2018. 3. 2)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 401/04</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 401/04	C S P
<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 401/12	
<b>C O 7 D 401/14</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 401/14	
<b>C O 7 D 405/14</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 405/14	
<b>C O 7 D 413/14</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 413/14	

請求項の数 21 (全 183 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-530496 (P2015-530496)  
 (86) (22) 出願日 平成25年9月9日 (2013. 9. 9)  
 (65) 公表番号 特表2015-529217 (P2015-529217A)  
 (43) 公表日 平成27年10月5日 (2015. 10. 5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2013/052361  
 (87) 国際公開番号 W02014/037751  
 (87) 国際公開日 平成26年3月13日 (2014. 3. 13)  
 審査請求日 平成28年7月7日 (2016. 7. 7)  
 (31) 優先権主張番号 1216018.0  
 (32) 優先日 平成24年9月7日 (2012. 9. 7)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 511085460  
 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リ  
 ミテッド  
 イギリス国, イーシー1ブイ・4エイディ  
 ー ロンドン, セント・ジョン・ストリー  
 ト 407, エンジェル・ビルディング  
 (74) 代理人 100099623  
 弁理士 奥山 尚一  
 (74) 代理人 100096769  
 弁理士 有原 幸一  
 (74) 代理人 100107319  
 弁理士 松島 鉄男  
 (74) 代理人 100114591  
 弁理士 河村 英文

最終頁に続く

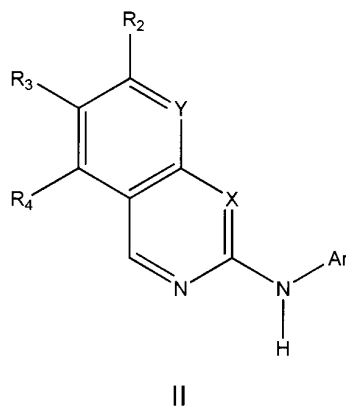
(54) 【発明の名称】 薬理活性化化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下に示す構造式 I I を有する化合物：

【化 1】



〔式中、

X は、C H または N であり、

Y は、N または C - H であり、

R<sub>2</sub> は、( 1 ~ 6 C ) アルキル、( 1 ~ 8 C ) ヘテロアルキル、アリール、アリール ( 1

~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキル、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 $OC(O)R_{13}$ 、 $N(R_{14})OR_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)N(R_{14})R_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)R_{13}$ 、 $S(O)_xR_{13}$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、 $SO_2N(R_{14})R_{13}$ 、または  $N(R_{14})SO_2R_{13}$  から選択され、 $R_2$  は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、 $S(O)_xCH_3$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、アリール、アリール (1 ~ 2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (1 ~ 2 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

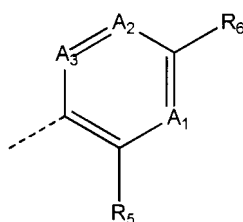
$R_2$  上の置換基内に存在する任意の (1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、 $NR_cR_d$ 、 $OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_yR_c$  (ここで、 $y$  は、0、1 または 2 である)、 $SO_2N(R_d)R_c$ 、または  $N(R_d)SO_2R_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_c$  および  $R_d$  は、H または (1 ~ 4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_3$  は、水素、(1 ~ 4 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロ、 $CF_3$ 、 $CN$  および (1 ~ 4 C) アルコキシであり、

$R_4$  は、水素、フルオロ、クロロまたは  $CF_3$  であり、

$Ar$  は、式：

【化 2】



{ 式中、

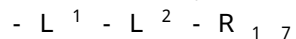
(i)  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが CH であり、または

(ii)  $A_3$  が CH であり、 $A_1$  または  $A_2$  が、N または CH から選択される } を有し、

$R_5$  は、水素、シアノ、(1 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 3 C) フルオロアルキル、(1 ~ 3 C) アルコキシ、(1 ~ 3 C) フルオロアルコキシ、ハロ、(1 ~ 3 C) アルカノイル、 $C(O)NR_{15}R_{16}$  または  $S(O)_2NR_{15}R_{16}$  であり、ここで、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、H または (1 ~ 3 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、 $R_5$  置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されており、

$R_6$  は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ウレイド、(1 ~ 6 C) アルキル、(2 ~ 6 C) アルケニル、(2 ~ 6 C) アルキニルであるか、

あるいは、 $R_6$  は、式：



の基

{ 式中、

$L^1$  は、存在しないか、または式  $-[CR_{18}R_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、 $R_{18}$  および  $R_{19}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$L^2$  は、存在しないか、または O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sub>20</sub>)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR<sub>20</sub>)、C(O)N(R<sub>20</sub>)、N(R<sub>20</sub>)C(O)、N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>)、もしくは N(R<sub>21</sub>)SO<sub>2</sub> から選択され、ここで、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{17}$  は、(1 ~ 6 C) アルキル、アリール、アリール - (1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル - (1 ~ 4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (1 ~ 4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - (1 ~ 4 C) アルキルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、(1 ~ 4 C) アルコキシ、(1 ~ 4 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル - (1 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 5 C) アルカノイル、(1 ~ 5 C) アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキル、CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、および SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub> から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、水素、(1 ~ 4 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(1 ~ 2 C) アルキル、(1 ~ 2 C) アルコキシ、SO<sub>2</sub>(1 ~ 2 C) アルキルまたは NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (ここで、 $R_e$  および  $R_f$  は、水素、(1 ~ 3 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、または (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 $R_{17}$  は、式：



を有する基

( 式中、

$L^3$  は、存在しないか、または式  $-[CR_{25}R_{26}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、 $R_{25}$  および  $R_{26}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$L^4$  は、存在しないか、または O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sub>27</sub>)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR<sub>27</sub>)、C(O)N(R<sub>27</sub>)、N(R<sub>27</sub>)C(O)、N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>)、もしくは N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub> から選択され、ここで、 $R_{27}$  および  $R_{28}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{24}$  は、(1 ~ 6 C) アルキル、アリール、アリール - (1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル - (1 ~ 4 C) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (1 ~ 4 C) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - (1 ~ 4 C) アルキルである)

である }

であり、

10

20

30

40

50

$R_{12}$  は、水素、(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、(3～6C)シクロアルキル、(3～6C)シクロアルキル-(1～2C)アルキル、アリール、アリール-(1～2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-(1～2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1～2C)アルキルから選択され、ここで、 $R_{12}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  (1～2C)アルキルまたは(1～2C)アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

$R_{13}$  は、水素、(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、(3～6C)シクロアルキル、(3～6C)シクロアルキル-(1～2C)アルキル、アリール、アリール-(1～2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1～2C)アルキルから選択され、 $R_{13}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  (1～2C)アルキルまたは(1～2C)アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

10

$R_{11}$  および  $R_{14}$  は、水素、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、(3～6C)シクロアルキル-(1～2C)アルキルから独立に選択され、ここで、 $R_{11}$  および  $R_{14}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1～2C)アルキルまたは(1～2C)アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

但し、

Xは、YがNである場合に限り、Nであり得、

20

XおよびYが両方Nである場合、 $R_3$  は、Hまたはフルオロから選択され、 $R_2$  は、 $NR_{11}R_{12}$  基ではなく、

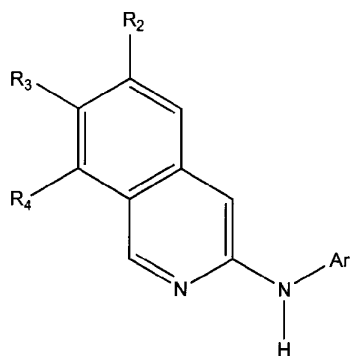
化合物が、2-(4-ピペラジン-1-イルアニリノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミドではない]、

または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

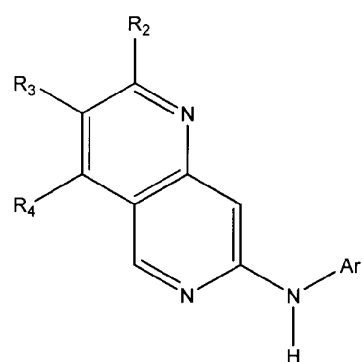
【請求項2】

以下に示す構造 I I a、I I b または I I c :

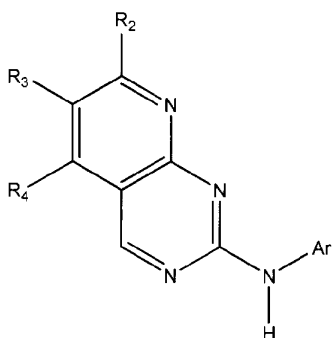
## 【化 3】



IIa



IIb



IIc

の1つを有し、Ar、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が、請求項1で定義されている通りである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

R<sub>2</sub>が、(1~6C)アルキル、フェニル、フェニル(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール(1~2C)アルキル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキル、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、C(O)R<sub>13</sub>、C(O)OR<sub>13</sub>、OC(O)R<sub>13</sub>、N(R<sub>14</sub>)OR<sub>13</sub>、N(R<sub>14</sub>)C(O)OR<sub>13</sub>、C(O)N(R<sub>14</sub>)R<sub>13</sub>、N(R<sub>14</sub>)C(O)R<sub>13</sub>、S(O)<sub>x</sub>R<sub>13</sub>(ここで、xは、0、1または2である)、SO<sub>2</sub>N(R<sub>14</sub>)R<sub>13</sub>、またはN(R<sub>14</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>から選択され、R<sub>11</sub>からR<sub>14</sub>は、請求項1で定義されている通りであり、

R<sub>2</sub>が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、S(O)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>(ここで、xは、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、フェニル(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール(1~2C)アルキル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、または(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R<sub>2</sub>上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~8C)シクロアルキル部分が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、

10

20

30

40

50

$\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_c$  (ここで、 $y$  は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、または $\text{N}(\text{R}_d)\text{SO}_2\text{R}_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_c$  および  $\text{R}_d$  が、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

$\text{R}_2$  が、(1~6C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリアル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{14})\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_x\text{R}_{13}$  (ここで、 $x$  は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{13}$ 、または $\text{N}(\text{R}_{14})\text{SO}_2\text{R}_{13}$  から選択され、 $\text{R}_{11}$  から  $\text{R}_{14}$  は、請求項1で定義されている通りであり、

$\text{R}_2$  が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_x\text{CH}_3$  (ここで、 $x$  は、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5もしくは6員のヘテロアリアル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

$\text{R}_2$  上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、または(3~8C)シクロアルキル部分が、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_c$  (ここで、 $y$  は、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、または $\text{N}(\text{R}_d)\text{SO}_2\text{R}_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_c$  および  $\text{R}_d$  が、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

$\text{R}_3$  が、水素、(1~2C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルである、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

$\text{R}_3$  が水素である、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

$\text{R}_4$  が、水素、フルオロ、クロロまたは $\text{CF}_3$ である、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

$\text{R}_4$  が水素である、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

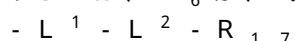
$\text{R}_5$  が、水素、(1~3C)アルキル、(1~3C)アルコキシ、(1~3C)フルオロアルコキシおよびハロであり、 $\text{R}_5$  置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分が、メトキシによって場合により置換されている、請求項1から8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

$\text{R}_5$  が、 $\text{OCH}_3$  または  $\text{Cl}$  である、請求項1から9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

$\text{R}_6$  が、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、あるいは、 $\text{R}_6$  が、式：



10

20

30

40

50

の基

[ 式中、

$L^1$  は、存在しないか、または式 -  $[CR_{18}R_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1 または 2 から選択される整数であり、 $R_{18}$  および  $R_{19}$  は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択され、

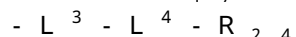
$L^2$  は、存在しないか、または  $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは  $N(R_{20})SO_2$  から選択され、ここで、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{17}$  は、(1 ~ 6 C) アルキル、アリール、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1 ~ 4 C) アルコキシ、(1 ~ 4 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル - (1 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 5 C) アルカノイル、(1 ~ 5 C) アルキルスルホニル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および  $SO_2NR_{22}R_{23}$  から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、水素、(1 ~ 4 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結されていてよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1 ~ 2 C) アルキル、(1 ~ 2 C) アルコキシ、 $SO_2$  (1 ~ 2 C) アルキルまたは  $NR_eR_f$  (ここで、 $R_e$  および  $R_f$  は、水素、(1 ~ 3 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、または (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 $R_{17}$  は、式：



を有する基

{ 式中、

$L^3$  は、存在しないか、または式 -  $[CR_{25}R_{26}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1 または 2 から選択される整数であり、 $R_{25}$  および  $R_{26}$  は、それぞれ水素であり、

$L^4$  は、存在しないか、または  $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$  もしくは  $N(R_{28})SO_2$  から選択され、ここで、 $R_{27}$  および  $R_{28}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{24}$  は、(1 ~ 6 C) アルキル、フェニル、フェニル - (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル - (1 ~ 4 C) アルキル、5 または 6 員のヘテロアリール、5 または 6 員のヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキル、4 から 6 員のヘテロシクリル、4 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキルである }

である、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

$R_6$  が、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 $R_6$  が、式：

10

20

30

40

50

- L<sup>1</sup> - L<sup>2</sup> - R<sub>17</sub>

の基

[ 式中、

L<sup>1</sup> は、存在しないか、または式 - [ C R<sub>18</sub> R<sub>19</sub> ]<sub>n</sub> - のリンカー基であり、ここで、n は、1 または 2 から選択される整数であり、R<sub>18</sub> および R<sub>19</sub> は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択され、

L<sup>2</sup> は、存在しないか、または O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sub>20</sub>)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR<sub>20</sub>)、C(O)N(R<sub>20</sub>)、N(R<sub>20</sub>)C(O)、N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>)、もしくは N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub> から選択され、ここで、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R<sub>17</sub> は、(1 ~ 6 C) アルキル、アリール、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R<sub>17</sub> は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、(1 ~ 4 C) アルコキシ、(1 ~ 4 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル - (1 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 5 C) アルカノイル、(1 ~ 5 C) アルキルスルホニル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキル、CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、および SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub> から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R<sub>22</sub> および R<sub>23</sub> は、水素、(1 ~ 4 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、R<sub>22</sub> および R<sub>23</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結されていてよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(1 ~ 2 C) アルキル、(1 ~ 2 C) アルコキシ、SO<sub>2</sub>(1 ~ 2 C) アルキルまたは NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (ここで、R<sub>e</sub> および R<sub>f</sub> は、水素、(1 ~ 3 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、または (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub> および R<sub>13</sub> が、水素、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル - (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub> および R<sub>13</sub> が、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、メチルまたはメトキシから選択される 1 個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

R<sub>7</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>14</sub> が、水素または (1 ~ 4 C) アルキルから独立に選択される、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

下記：

(3 - メトキシ - 4 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) フェニル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン；  
N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン；  
N - (2 - クロロ - 4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン；  
N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) -



- 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 6 - シクロプロピル - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( ピリミジン - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( ピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 7 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 tert - ブチル ( 5 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - ( メチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( チアゾール - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( ピリジン - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( オキサゾール - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 6 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;  
 tert - ブチル 4 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;  
 N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

10

20

30

40

50

6 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

6 - ( 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

( 5 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メタノール ;

6 - ( 1 - ( シクロブチルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( ( 3 - メチルオキセタン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

N - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

( 4 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 2 - オール ;

10

20

30

40

50

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

6 - ( 1 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

3 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチル - 1 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) メチル ) シクロブタノール ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

1 - ( 4 - ( 2 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - エトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシベンゾニトリル ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1

10

20

30

40

50

- イル) プロパン - 2 - オール ;  
 ( R ) - 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 5 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 tert - ブチル 3 - ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 7 ( 8 H ) - カルボキシレート ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 6 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 5 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( ピリミジン - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシ - N , N - ジメチルベンズアミド ;  
 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - メトキシベンズアミド ;  
 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシ - N - ( 2 - メトキシエチル ) ベンズアミド ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 2 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;  
 ( 1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ ) ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メ

10

20

30

40

50

チルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3  
 - メトキシフェニル) メタノン;  
 N - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2  
 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - アミン;  
 1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)  
 フェニル) アミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル  
 ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;  
 1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 4 - ( 1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 -  
 メトキシフェニル) アミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール -  
 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;  
 ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4  
 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) ( 4 - メチルピペ  
 ラジン - 1 - イル) メタノン;  
 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 -  
 イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシ - N - ( 1 - メチルピペリジン  
 - 4 - イル) ベンズアミド;  
 3 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 -  
 メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)  
 - 2 - メチルブタン - 2 - オール;  
 1 - ( 5 - ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) - 2 -  
 メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 7 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ  
 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 4, 3 - a ] ピラジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) イ  
 ソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オ  
 ール;  
 ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキ  
 ノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 -  
 イル) メタノン;  
 ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 -  
 イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) フェニル) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イ  
 ル) メタノン;  
 ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 -  
 イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) ( 3 - メトキシアゼ  
 チジン - 1 - イル) メタノン;  
 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1  
 , 2 - a ] ピラジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H -  
 ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;  
 ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) フェニル) ( 3 - メトキシアゼ  
 チジン - 1 - イル) メタノン;  
 ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロ  
 ピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) フェニル) ( 3  
 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン;  
 ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ  
 ール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) ( 3 - メ  
 トキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン;  
 1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 2 - エトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾ  
 ール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ  
 ール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

10

20

30

40

50

- ( 4 - ( ( 2 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- 1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;
- 1 - ( ( 4 - ( 7 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) メチル ) シクロブタノール ;
- ( 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- ( 3 - エトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- ( 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル ) ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) メタノン ;
- 1 - ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシベンゾイル ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;
- ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 6 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - イル ) メタノン ;
- 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;
- ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 , 3 - ジメトキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
- ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- 5 - ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル ;
- ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

ン - 1 - イル) メタノン ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - ( メトキシメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( ( 1 - ヒドロキシシクロブチル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

1 - ( ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - エトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) メチル ) シクロブタノール ;

7 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) - N , N - ジメチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド ;

7 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) - N - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) - N , N - ジメチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド ;

3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド ;

のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

療法において使用するための、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

がんの治療において使用するための、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

請求項 1 から 15 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される賦形剤または担体と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 19】

増殖性障害を治療する薬剤の製造のための請求項 1 から 15 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 20】

前記増殖性障害ががんである、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の式 I I の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法であって、

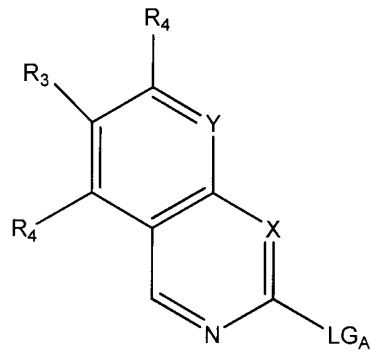
a) 式 A の化合物 :

10

20

30

## 【化 4】



式A

10

[ 式中、X、Y、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、それぞれ請求項 1 で定義されている通りであり、 $LG_A$  は適切な脱離基である ]

を、式 B の化合物：

$H_2N - Ar$

式 B

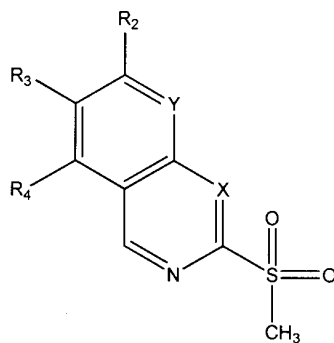
[ 式中、Ar は、請求項 1 で定義されている通りである ]

20

と反応させるステップ、または

b) 式 C の化合物：

## 【化 5】



式C

30

[ 式中、X、Y、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、以上で定義された通りの意味のいずれか 1 つをそれぞれ有する ]

を、以上で定義された通りの式 B の化合物、もしくは式 D の化合物：

$HC(O)HN - Ar$

式 D

40

[ 式中、Ar は、請求項 1 で定義されている通りである ]

と反応させるステップ

のいずれか、

ならびに、

c) その後、任意選択的に、かつ必要ならば、

i) 存在する任意の保護基を除去する

ステップ、

ii) 化合物式 I I を式 I I の別の化合物に変換するステップ、および / または

iii) 薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を形成するステップ

を含む方法。

50



## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 序文

本発明は、直接的に、またはMps1キナーゼ自体との相互作用を介して間接的に、単極紡錘体1(Mps1、TTKとしても公知である)キナーゼの紡錘体チェックポイント機能を阻害する化合物に関する。特に、本発明は、がん等の増殖性疾患の治療および/または予防用の治療剤として使用するための化合物に関する。本発明は、これらの化合物の調製のためのプロセス、およびそれらを含む医薬組成物にも関する。

## 【背景技術】

10

## 【0002】

がんは、無制御かつ無調節な細胞増殖によって引き起こされる。正確には、細胞を悪性にし、無制御かつ無調節な様式で増殖させるものは、ここ数十年にわたって、集中的な研究の焦点とされてきた。この研究は、抗がん剤による、細胞周期を調節することを司るもの等の監視機構の標的化につながった。例えば、公開特許出願第WO2009/103966号(CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED)は、がんの治療における、ビスクリルアリール-アリール-アミン化合物によるチェックポイントキナーゼ1(CHK1)キナーゼ機能の阻害に関するものである。

## 【0003】

細胞周期の主な役割は、エラーのないDNA複製、染色体分離および細胞質分裂を可能にすることである。監視機構、いわゆるチェックポイント経路は、数段階で有糸分裂の通過をモニターする。最も特徴付けられているものの1つは、動原体の全体にわたって適正な張力および付着が実現されるまで後期開始を防止する、紡錘体形成チェックポイントである(HARDWICK KG、1998、「The spindle checkpoint」、Trends Genet 14、1~4)。チェックポイントに関与するタンパク質の大半は、ごく少数のキナーゼの関与とのタンパク質結合相互作用を通してそれらの機能を発揮する(MUSACCHIO Aら、2007、「The spindle-assembly checkpoint in space and time」、Nature Reviews Molecular and Cell Biology、8、379~393)。3つのチェックポイントタンパク質(Mad2、BubR1/Mad3、Bub3)およびAPC/C補因子であるCDC20を含有する有糸分裂チェックポイント複合体(MCC)は、動原体において濃縮し、紡錘体チェックポイントエフェクターとして作用する。チェックポイントシグナルを増幅するために必要とされる他のコアタンパク質は、Mad1ならびにキナーゼBub1、Mps1(TTKとしても公知である)およびオーロラ-B(上記で参照したMUSACCHIO)を含む。

20

30

## 【0004】

出芽酵母における遺伝学的スクリーニングによって同定された紡錘体形成チェックポイントシグナルの第一の成分の1つは、Mps1変異細胞によって生成された単極紡錘体を表し、Mps1(単極紡錘体1)と呼ばれた(WEISS E、1996、「The Saccharomyces cerevisiae spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint」、J Cell Biol 132、111~123)が、これは依然として高等真核生物において最も研究されていないチェックポイント成分の1つのままである。その後、Mps1遺伝子は、酵母からヒトへ保存された(MILLSら、1992、「Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation」、J Biol Chem 267、16000~16006)必須二重特異性キナーゼ(LAUZEら、1995、「Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein

40

50

kinase」、EMBO J 14、1655~1663およびPOCHら、1994、「RPK1, an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis, shows homology to mammalian dual-specificity kinases」、Mol Gen Genet 243、641~653)をコードすることが示された。Mps1活性はG<sub>2</sub>/M遷移に達し、ノコダゾールによる紡錘体チェックポイントの活性化時に増強される(STUCKERら、2002、「Human Mps1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication」、EMBO J 21、1723~1732およびLIUら、2003、「Human MPS1 kinase is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores」、Mol Biol Cell 14、1638~1651)。活性化ループ内のThr676におけるMps1の自己リン酸化が同定されており、これはMps1機能に必須である(MATTISONら、2007、「Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity」、J Biol Chem 282、30553~30561)。

#### 【0005】

紡錘体チェックポイント活性化におけるMps1の重要性を考慮すると、Mps1阻害剤の開発は、その細胞周期関連機能をさらに調査するためのツールとしてだけでなく、抗がん治療の形態としても価値あるものとなるであろう。Mps1の第一世代阻害剤について記述されている。酵母細胞において染色体の不分離および死を引き起こしたシンクレアジン(Cincreasin)(DORERら、2005、「A small-molecule inhibitor of Mps1 blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic chromosomes」、Curr Biol 15、1070~1076)およびJNK(c-junアミノ末端キナーゼ)阻害剤であるSP600125も、Mps1の阻害を介してJNK非依存的様式で紡錘体チェックポイント機能を妨害する(SCHMIDTら、2005、「Ablation of the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1」、EMBO Rep 6、866~872)。最近、Mps1の3つの小分子阻害剤が同定された(KWIATOWSKIら、2010、「Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function」、Nat Chem Biol 6、359~368; HEWITTら、2010、「Sustained Mps1 activity is required in mitosis to recruit O-Mad2 to the Mad1-C-Mad2 core complex」、J Cell Biol 190、25~34; およびSANTAGUIDAら、2010、「Dissecting the role of MPS1 in chromosome biorientation and the spindle checkpoint through the small molecule inhibitor reversine」、J Cell Biol 190、73~87)。Mps1の化学的阻害は、ヒトがん細胞株に、早期有糸分裂停止、総異数性および死を誘導した(上記のKWIATOWSKI)。Mps1阻害剤AZ3146およびリバーシンは、動原体へのMad1、Mad2およびCENP-Eの動員を著しく損なった(上記のHEWITTおよびSANTAGUIDA)。

#### 【0006】

有糸分裂チェックポイントの調節異常は、悪性転換プロセスの特色として認識されている。腫瘍における有糸分裂チェックポイント機能不全は、小分子を使用する治療戦略を開

10

20

30

40

50

発するための機会を提供する。これは、既に欠陥がある有糸分裂チェックポイントの薬理的妨害が腫瘍を選択的に感作し得るという提案に基づく。この観察は、Mps1の阻害が治療上有益であり得るという仮説につながった。

【発明の概要】

【0007】

一態様では、本発明は、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0008】

別の態様では、本発明は、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を含む、本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。

10

【0009】

別の態様では、本発明は、療法において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、増殖性状態の治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。

【0011】

20

別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、がんはヒトがんである。

【0012】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ阻害効果の生成において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を提供する。

【0013】

別の態様では、本発明は、増殖性状態の治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

30

【0014】

別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。適切には、薬剤はヒトのがんの治療において使用するためのものである。

【0015】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ阻害効果の生成において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

40

【0016】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼを*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞を、有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は、細胞増殖を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞を、有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法を提供する。

50

## 【 0 0 1 8 】

別の態様では、本発明は、そのような治療を必要とする患者において増殖性障害を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

## 【 0 0 1 9 】

別の態様では、本発明は、そのような治療を必要とする患者においてがんを治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書で定義されている通りの医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

10

## 【 0 0 2 0 】

本発明は、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法をさらに提供する。

## 【 0 0 2 1 】

別の態様では、本発明は、本明細書で定義されている通りの合成の方法によって取得可能な、またはそれによって取得される、またはそれによって直接的に取得された、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

## 【 0 0 2 2 】

別の態様では、本発明は、本明細書で提示されている通りの合成法のいずれか1つにおいて使用するのに適切な、本明細書で定義されている通りの新規中間体を提供する。

20

## 【 0 0 2 3 】

本発明の任意の1つの特定の態様の好ましい、適切な、および任意選択の特色は、任意の他の態様の好ましい、適切な、および任意選択の特色でもある。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 2 4 】

定義

別段の記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される下記の用語は、以下で提示する下記の意味を有する。

## 【 0 0 2 5 】

30

「治療すること」または「治療」への言及は、状態の確立された症状の予防および軽減を含むことを理解されたい。状況、障害または状態の「治療すること」または「治療」は、したがって、(1) 状況、障害または状態に罹患しているかもしれないまたはかかりやすいが、状況、障害または状態の臨床または亜臨床症状を未だ経験しても見せてもいないヒトにおいて発症している状況、障害または状態の臨床症状の出現を予防するまたは遅延させること、(2) 状況、障害または状態を阻害すること、すなわち、疾患またはその再発の(維持治療の事例において)、または少なくとも1つのその臨床もしくは亜臨床症状の発症を阻止する、低減させるまたは遅延させること、あるいは(3) 疾患を緩和するまたは和らげること、すなわち、状況、障害もしくは状態またはその臨床もしくは亜臨床症状の少なくとも1つの退行を引き起こすことを含む。

40

## 【 0 0 2 6 】

「治療有効量」は、ある疾患を治療するために哺乳動物に投与される場合、該疾患のそのような治療を達成するのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療される哺乳動物の年齢、体重等に応じて変動することになる。

## 【 0 0 2 7 】

本明細書では、用語「アルキル」は、直鎖および分枝鎖アルキル基の両方を含む。「プロピル」等の個々のアルキル基への言及は、直鎖バージョンのみに対して特異的であり、「イソプロピル」等の個々の分枝鎖アルキル基への言及は、分枝鎖バージョンのみに対して特異的である。例えば、「(1~6C)アルキル」は、(1~4C)アルキル、(1~

50

3 C) アルキル、プロピル、イソプロピルおよび t - ブチルを含む。同様の慣例が他のラジカルに当てはまり、例えば、「フェニル ( 1 ~ 6 C ) アルキル」は、フェニル ( 1 ~ 4 C ) アルキル、ベンジル、1 - フェニルエチルおよび 2 - フェニルエチルを含む。

【 0 0 2 8 】

単独でまたは接頭辞として使用される用語「 ( m ~ n C ) 」または「 ( m ~ n C ) 基」は、m から n 個の炭素原子を有する任意の基を指す。

【 0 0 2 9 】

「 ( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル」は、3 から 8 個までの炭素原子を含有する炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはビシクル ( b i c y c l e ) [ 2 . 2 . 2 ] オクタン、ビシクル [ 2 . 1 . 1 ] ヘキサ、ビシクル [ 1 . 1 . 1 ] ペンタンおよびビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプチルを意味する。

10

【 0 0 3 0 】

用語「 ( 1 ~ 8 C ) ヘテロアルキル」は、N、O または S からなる群から選択される、アルキル鎖内に存在する 1、2 または 3 個のヘテロ原子を追加で含む、1 ~ 8 個の炭素原子を含むアルキル鎖を指す。

【 0 0 3 1 】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを指す。

【 0 0 3 2 】

用語「フルオロアルキル」は、本明細書では、1 個または複数の水素原子がフッ素原子によって置き換えられたアルキル基を指すために使用される。フルオロアルキル基の例は、- C H F<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、または - C F<sub>3</sub> もしくは - C F<sub>2</sub> C F<sub>3</sub> 等のペルフルオロアルキル基を含む。

20

【 0 0 3 3 】

用語「フルオロアルコキシ」は、本明細書では、1 個または複数の水素原子がフッ素原子によって置き換えられたアルコキシ基を指すために使用される。フルオロアルコキシ基の例は、- C H F<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、または - C F<sub>3</sub> もしくは - C F<sub>2</sub> C F<sub>3</sub> 等のペルフルオロアルコキシ基を含む。

【 0 0 3 4 】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環式」または「複素環」は、非芳香族飽和または部分飽和の、単環式、縮合、架橋またはスピロ二環式複素環式環系 ( 複数可 ) を意味する。単環式複素環式環は、約 3 から 12 個まで ( 適切には 3 から 7 個まで ) の環原子を、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 から 5 個までの ( 適切には 1、2 または 3 個の ) ヘテロ原子とともに環中に含有する。二環式複素環は、7 から 17 個までの員原子、適切には 7 から 12 個の員原子を環中に含有する。二環式複素環式 ( 複数可 ) 環は、縮合、スピロまたは架橋環系であってよい。複素環式基の例は、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、および置換環状エーテル等の環状エーテルを含む。窒素を含有する複素環は、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリル等を含む。典型的な硫黄含有複素環は、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ - 1, 3 - ジチオール、テトラヒドロ - 2 H - チオピランおよびヘキサヒドロチエピンを含む。他の複素環は、ジヒドロ - オキサチオリル、テトラヒドロ - オキサゾリル、テトラヒドロ - オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロ - オキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロ - オキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキソリニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンゾイミダゾリル、およびオクタヒドロベンゾチアゾリルを含む。硫黄を含有する複素環について、S O または S O<sub>2</sub> 基を含有する酸化硫黄複素環も含まれる。例は、テトラヒドロチエン 1, 1 - ジオキシドおよびチオモルホリニル 1, 1 - ジオキシド等のテトラヒドロチエニルおよびチオモルホリニルのスルホキシドおよびスルホン形態を含む。1 または 2 個のオキソ ( = O ) またはチオキソ ( = S ) 置換基を持つヘテロシクリル基に適切な値は、例えば、2 - オキソピロリ

30

40

50

ジニル、2 - チオキソピロリジニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 - チオキソイミダゾリジニル、2 - オキソピペリジニル、2 , 5 - ジオキソピロリジニル、2 , 5 - ジオキソイミダゾリジニルまたは2 , 6 - ジオキソピペリジニルである。特定のヘテロシクリル基は、窒素、酸素または硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する飽和単環式3から7員のヘテロシクリル、例えば、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1 , 1 - ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル1 , 1 - ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルまたはホモピペラジニルである。当業者であれば理解するであろう通り、任意の複素環が、炭素または窒素原子を介して等、任意の適切な原子を介して別の基と連結してよい。しかしながら、本明細書でのピペリジノまたはモルホリノへの言及は、環窒素を介して連結しているピペリジン - 1 - イルまたはモルホリン - 4 - イル環を指す。

10

#### 【0035】

「架橋環系」が意味するのは、2つの環が2個を超える原子を共有する環系であり、例えば、Advanced Organic Chemistry、Jerry March著、第4版、Wiley Interscience、131~133頁、1992を参照されたい。架橋ヘテロシクリル環系の例は、アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタン、アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタンおよびキヌクリジンを含む。

#### 【0036】

20

「スピロ二環式環系」とは、2つの環系が1つの共通のスピロ炭素原子を共有する、すなわち、複素環式環が単一の共通のスピロ炭素原子を介してさらなる炭素環式または複素環式環と連結していることを意味する。スピロ環系の例は、6 - アザスピロ[3.4]オクタン、2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.4]オクタン、2 - アザスピロ[3.3]ヘプタン、2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.3]ヘプタン、7 - オキサ - 2 - アザスピロ[3.5]ノナン、6 - オキサ - 2 - アザスピロ[3.4]オクタン、2 - オキサ - 7 - アザスピロ[3.5]ノナンおよび2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.5]ノナンを含む。

#### 【0037】

「ヘテロシクリル(m~nC)アルキル」は、(m~nC)アルキレン基と共有結合しているヘテロシクリル基を意味し、これらはいずれも本明細書で定義されている通りである。

30

#### 【0038】

用語「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素または硫黄から選択される1個または複数(例えば、1~4、特に1、2または3個)のヘテロ原子を組み込んだ、芳香族単環式、二環式または多環式環を意味する。ヘテロアリール基の例は、5から12個までの環員、さらに通例は5から10個までの環員を含有する単環式および二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5もしくは6員の単環式環または9もしくは10員の二環式環、例えば、縮合5および6員環または2つの縮合6員環から形成された二環式構造であってよい。各環は、典型的には窒素、硫黄および酸素から選択される最大約4個のヘテロ原子を含有してもよい。典型的には、ヘテロアリール環は、最大3個のヘテロ原子、さらに通例は最大2個、例えば単一のヘテロ原子を含有することになる。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの事例のように塩基性、またはインドールもしくはピロール窒素の事例のように本質的に非塩基性であってよい。概して、環の任意のアミノ基置換基を含むヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満となる。

40

#### 【0039】

ヘテロアリールの例は、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チア

50

ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンゾイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ[2, 3 - b]フラニル、2H - フロ[3, 2 - b] - ピラニル、5H - ピリド[2, 3 - d] - o - オキサジニル、1H - ピラゾロ[4, 3 - d] - オキサゾリル、4H - イミダゾ[4, 5 - d]チアゾリル、ピラジノ[2, 3 - d]ピリダジニル、イミダゾ[2, 1 - b]チアゾリル、イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジニルを含む。「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの環が芳香族環であり、他の環(複数可)の1つまたは複数が、非芳香族、飽和または部分飽和環であり、但し、少なくとも1つの環が、窒素、酸素または硫黄から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する、部分的に芳香族の二環式または多環式環系も網羅する。部分的に芳香族のヘテロアリアル基の例は、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンズチエニル、ジヒドロベンズフラニル、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[1, 3]ジオキサリル、2, 2 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾチエニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラニル、インドリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジニルおよび3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 2 - b][1, 4]オキサジニルを含む。

【0040】

5員のヘテロアリアル基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルの各基を含むがこれらに限定されない。

【0041】

6員のヘテロアリアル基の例は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびトリアジニルを含むがこれらに限定されない。

【0042】

二環式ヘテロアリアル基は、例えば、

- a) 1, 2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているベンゼン環、
- b) 1, 2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているピリジン環、
- c) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているピリミジン環、
- d) 1, 2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているピロール環、
- e) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているピラゾール環、
- f) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているピラジン環、
- g) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているイミダゾール環、
- h) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているオキサゾール環、
- i) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているイソオキサゾール環、
- j) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているチアゾール環、

10

20

30

40

50

k) 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているイソチアゾール環、

l) 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているチオフェン環、

m) 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員環と縮合しているフラン環、

n) 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員ヘテロ芳香族環と縮合しているシクロヘキシル環、および

o) 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有する 5 または 6 員ヘテロ芳香族環と縮合しているシクロペンチル環

から選択される基であってよい。

#### 【0043】

5 員環と縮合している 6 員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例は、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、プリニル（例えば、アデニニル、グアニニル）、インダゾリル、ベンゾジオキサニル、ピロロピリジン、およびピラゾロピリジニルの各基を含むがこれらに限定されない。

#### 【0044】

2 つの縮合 6 員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例は、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、チオクロマニル、クロメニル、イソクロメニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、キノリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジアジニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルの各基を含むがこれらに限定されない。

#### 【0045】

「ヘテロアリール ( $m \sim n$  C) アルキル」は、( $m \sim n$  C) アルキレン基と共有結合しているヘテロアリール基を意味し、これらはいずれも本明細書で定義されている通りである。ヘテロアラール基の例は、ピリジン - 3 - イルメチル、3 - (ベンゾフラン - 2 - イル) プロピル等を含む。

#### 【0046】

用語「アリール」は、5 から 12 個までの炭素原子を有する環式または多環式芳香族環を意味する。用語アリールは、一価種および二価種の両方を含む。アリール基の例は、フェニル、ピフェニル、ナフチル等を含むがこれらに限定されない。特定の実施形態では、アリールはフェニルである。

#### 【0047】

用語「アリール ( $m \sim n$  C) アルキル」は、( $m \sim n$  C) アルキレン基と共有結合しているアリール基を意味し、これらはいずれも本明細書で定義されている通りである。アリール - ( $m \sim n$  C) アルキル基の例は、ベンジル、フェニルエチル等を含む。

#### 【0048】

本明細書は、1 個を超える官能基を含む基を記述するために、数種の複合用語も利用する。そのような用語は、当業者には理解されるであろう。例えば、ヘテロシクリル ( $m \sim n$  C) アルキルは、ヘテロシクリルによって置換されている ( $m \sim n$  C) アルキルを含む。

#### 【0049】

用語「場合により置換されている」は、置換されている基、構造または分子のいずれか、および置換されていないそれらを指す。

#### 【0050】

任意選択の置換基が「1 つまたは複数の」群から選択される場合、この定義は、指定される群の 1 つから選択されるすべての置換基、または指定される群の 2 つ以上から選択される置換基を含むことを理解されたい。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 5 1 】

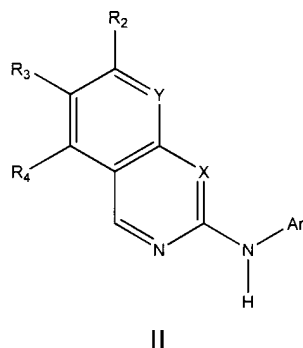
語句「本発明の化合物」は、本明細書で一般的にかつ具体的にの両方で開示されている化合物を意味する。

## 【 0 0 5 2 】

本発明の化合物

一態様では、本発明は、以下に示す式 I I の化合物：

## 【 化 1 】



10

[ 式中、

X は、C H または N であり、

20

Y は、N または C - H であり、

R<sub>2</sub> は、( 1 ~ 6 C ) アルキル、( 1 ~ 8 C ) ヘテロアルキル、アリール、アリール ( 1 ~ 2 C ) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール ( 1 ~ 2 C ) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル ( 1 ~ 2 C ) アルキル、( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル、( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル ( 1 ~ 2 C ) アルキル、N R<sub>1 1</sub> R<sub>1 2</sub>、O R<sub>1 3</sub>、C ( O ) R<sub>1 3</sub>、C ( O ) O R<sub>1 3</sub>、O C ( O ) R<sub>1 3</sub>、N ( R<sub>1 4</sub> ) O R<sub>1 3</sub>、N ( R<sub>1 4</sub> ) C ( O ) O R<sub>1 3</sub>、C ( O ) N ( R<sub>1 4</sub> ) R<sub>1 3</sub>、N ( R<sub>1 4</sub> ) C ( O ) R<sub>1 3</sub>、S ( O )<sub>x</sub> R<sub>1 3</sub> ( ここで、x は、0、1 または 2 である )、S O<sub>2</sub> N ( R<sub>1 4</sub> ) R<sub>1 3</sub>、または N ( R<sub>1 4</sub> ) S O<sub>2</sub> R<sub>1 3</sub> から選択され、

30

R<sub>2</sub> は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、( 1 ~ 4 C ) アルキル、( 1 ~ 4 C ) アルコキシ、S ( O )<sub>x</sub> C H<sub>3</sub> ( ここで、x は、0、1 または 2 である )、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、アリール、アリール ( 1 ~ 2 C ) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール ( 1 ~ 2 C ) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル ( 1 ~ 2 C ) アルキル、( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル、または ( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル ( 1 ~ 2 C ) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

R<sub>2</sub> 上の置換基内に存在する任意の ( 1 ~ 4 C ) アルキル、( 1 ~ 4 C ) アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または ( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、( 1 ~ 4 C ) アルキル、N R<sub>c</sub> R<sub>d</sub>、O R<sub>c</sub>、C ( O ) R<sub>c</sub>、C ( O ) O R<sub>c</sub>、O C ( O ) R<sub>c</sub>、N ( R<sub>d</sub> ) O R<sub>c</sub>、C ( O ) N ( R<sub>d</sub> ) R<sub>c</sub>、N ( R<sub>d</sub> ) C ( O ) R<sub>c</sub>、S ( O )<sub>y</sub> R<sub>c</sub> ( ここで、y は、0、1 または 2 である )、S O<sub>2</sub> N ( R<sub>d</sub> ) R<sub>c</sub>、または N ( R<sub>d</sub> ) S O<sub>2</sub> R<sub>c</sub> によって場合によりさらに置換されており、ここで、R<sub>c</sub> および R<sub>d</sub> は、H または ( 1 ~ 4 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

40

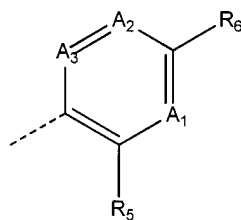
R<sub>3</sub> は、水素、( 1 ~ 4 C ) アルキル、( 3 ~ 6 C ) シクロアルキル、ハロ、C F<sub>3</sub>、C N および ( 1 ~ 4 C ) アルコキシであり、

R<sub>4</sub> は、水素、( 1 ~ 3 C ) アルキル、フルオロ、クロロまたは C F<sub>3</sub> であり、

50

Ar は、式：

【化 2】



10

{ 式中、

( i )  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが CH であり、

( i i )  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  の 1 つが N であり、その他が CH であり、または

( i i i )  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  の 2 つが N であり、その他が CH である }

を有し、

$R_5$  は、水素、シアノ、( 1 ~ 3 C ) アルキル、( 1 ~ 3 C ) フルオロアルキル、( 1 ~ 3 C ) アルコキシ、( 1 ~ 3 C ) フルオロアルコキシ、ハロ、( 1 ~ 3 C ) アルカノイル、 $C(O)NR_{15}R_{16}$  または  $S(O)_2NR_{15}R_{16}$  であり、ここで、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  は、H または ( 1 ~ 3 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択され、 $R_5$  置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって

20

場合によりさらに置換されており、  
 $R_6$  は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ウレイド、( 1 ~ 6 C ) アルキル、( 2 ~ 6 C ) アルケニル、( 2 ~ 6 C ) アルキニルであるか、

あるいは、 $R_6$  は、式：

-  $L^1 - L^2 - R_{17}$

の基

{ 式中、

$L^1$  は、存在しないか、または式 -  $[CR_{18}R_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1、2、3 または 4 から選択される整数であり、 $R_{18}$  および  $R_{19}$  は、水素または ( 1 ~ 2 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

30

$L^2$  は、存在しないか、または O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは  $N(R_{21})SO_2$  から選択され、ここで、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、水素または ( 1 ~ 2 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{17}$  は、( 1 ~ 6 C ) アルキル、アリール、アリール - ( 1 ~ 6 C ) アルキル、( 3 ~ 6 C ) シクロアルキル、( 3 ~ 6 C ) シクロアルキル - ( 1 ~ 4 C ) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ( 1 ~ 4 C ) アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ( 1 ~ 4 C ) アルキルであり、

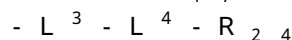
40

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、( 1 ~ 4 C ) アルコキシ、( 1 ~ 4 C ) アルキル、( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル、( 3 ~ 8 C ) シクロアルキル - ( 1 ~ 3 C ) アルキル、( 1 ~ 5 C ) アルカノイル、( 1 ~ 5 C ) アルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ( 1 ~ 2 C ) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - ( 1 ~ 2 C ) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および  $SO_2NR_{22}R_{23}$  から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、水素、( 1 ~ 4 C ) アルキルまたは ( 3 ~ 6 C ) シクロアルキルまたは ( 3 ~ 6 C ) シクロアルキル ( 1 ~ 2 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

50

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、(1～2C)アルキル、(1～2C)アルコキシ、 $\text{SO}_2$ (1～2C)アルキルまたは $\text{NR}_e\text{R}_f$ (ここで、 $\text{R}_e$ および $\text{R}_f$ は、水素、(1～3C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、または(3～6C)シクロアルキル(1～2C)アルキルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 $\text{R}_{17}$ は、式：



を有する基

(式中、

$\text{L}^3$ は、存在しないか、または式 $-\text{[CR}_{25}\text{R}_{26}]_n-$ のリンカー基であり、ここで、 $n$ は、1、2、3または4から選択される整数であり、 $\text{R}_{25}$ および $\text{R}_{26}$ は、水素または(1～2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$\text{L}^4$ は、存在しないか、またはO、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{N(R}_{27}\text{)}$ 、 $\text{C(O)}$ 、 $\text{C(O)O}$ 、 $\text{OC(O)}$ 、 $\text{CH(OR}_{27}\text{)}$ 、 $\text{C(O)N(R}_{27}\text{)}$ 、 $\text{N(R}_{27}\text{)C(O)}$ 、 $\text{N(R}_{27}\text{)C(O)N(R}_{28}\text{)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}_{27}\text{)}$ 、もしくは $\text{N(R}_{28}\text{)SO}_2$ から選択され、ここで、 $\text{R}_{27}$ および $\text{R}_{28}$ は、水素または(1～2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$\text{R}_{24}$ は、(1～6C)アルキル、アリール、アリール-(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、(3～6C)シクロアルキル-(1～4C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1～4C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-(1～4C)アルキルである)

である}

であり、

$\text{R}_{12}$ は、水素、(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、(3～6C)シクロアルキル、(3～6C)シクロアルキル-(1～2C)アルキル、アリール、アリール-(1～2C)アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-(1～2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1～2C)アルキルから選択され、ここで、 $\text{R}_{12}$ は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ (1～2C)アルキルまたは(1～2C)アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

$\text{R}_{13}$ は、水素、(1～6C)アルキル、(1～6C)アルコキシ、(3～6C)シクロアルキル、(3～6C)シクロアルキル-(1～2C)アルキル、アリール、アリール-(1～2C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1～2C)アルキルから選択され、 $\text{R}_{13}$ は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ (1～2C)アルキルまたは(1～2C)アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

$\text{R}_{11}$ および $\text{R}_{14}$ は、水素、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、(3～6C)シクロアルキル-(1～2C)アルキルから独立に選択され、ここで、 $\text{R}_{11}$ および $\text{R}_{14}$ は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、(1～2C)アルキルまたは(1～2C)アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、

但し、

Xは、YがNである場合に限り、Nであり得、

XおよびYが両方Nである場合、 $\text{R}_3$ は、Hまたはフルオロであり、 $\text{R}_2$ は、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 基ではない]

または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物に関する。

【0053】

ある実施形態では、 $\text{R}_3$ は、XおよびYが両方Nである場合、またはXがCHであり、YがNである場合、Hまたはフルオロである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 4 】

ある実施形態では、 $R_3$  は、 $X$  および  $Y$  が両方  $N$  である場合、 $H$  である。

## 【 0 0 5 5 】

ある実施形態では、 $R_3$  は、 $X$  および  $Y$  が両方  $N$  である場合、または  $X$  が  $CH$  であり、 $Y$  が  $N$  である場合、 $H$  である。

## 【 0 0 5 6 】

ある実施形態では、 $R_2$  は、 $X$  および  $Y$  が両方  $N$  である場合、 $NR_{11}R_{12}$  ではない。

## 【 0 0 5 7 】

本発明の特定の化合物は、例えば、式 I もしくは II の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含み、ここで、別段の記載がない限り、 $X$ 、 $Y$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $Ar$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_d$ 、 $R_e$ 、 $R_f$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  および  $L^4$  のそれぞれは、以上で、または以下の項 (1) から (54) のいずれか 1 つで定義されている意味のいずれかを有する：

- (1)  $X$  は、 $CH$  である、
- (2)  $X$  および  $Z$  は、両方  $N$  である、
- (3)  $Y$  は、 $N$  である、
- (4)  $Y$  は、 $CH$  である、
- (5)  $X$  および  $Y$  は、両方  $CH$  である、
- (6)  $X$  は  $CH$  であり、 $Y$  は  $N$  である、
- (7)  $R_2$  は、(1 ~ 6 C) アルキル、フェニル、フェニル (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキル、 $NR_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $OR_{13}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 $OC(O)R_{13}$ 、 $N(R_{14})OR_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)N(R_{14})R_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)R_{13}$ 、 $S(O)_x R_{13}$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_{14})R_{13}$ 、または  $N(R_{14})SO_2 R_{13}$  から選択され、
- $R_2$  は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、 $S(O)_x CH_3$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、フェニル (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、 $R_2$  上の置換基内に存在する任意の (1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、 $NR_c R_d$ 、 $OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_y R_c$  (ここで、 $y$  は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_d)R_c$ 、または  $N(R_d)SO_2 R_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_c$  および  $R_d$  は、 $H$  または (1 ~ 4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される、

- (8)  $R_2$  は、(1 ~ 6 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、 $NR_{11}R_{12}$ 、 $OR_{13}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 $OC(O)$

)  $R_{13}$ 、 $N(R_{14})OR_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)N(R_{14})R_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)R_{13}$ 、 $S(O)_x R_{13}$  (ここで、 $x$  は、0、1または2である)、 $SO_2 N(R_{14})R_{13}$ 、または  $N(R_{14})SO_2 R_{13}$  から選択され、

$R_2$  は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $S(O)_x CH_3$  (ここで、 $x$  は、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール(1~2C)アルキル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

$R_2$  上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~8C)シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 $NR_c R_d$ 、 $OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_y R_c$  (ここで、 $y$  は、0、1または2である)、 $SO_2 N(R_d)R_c$ 、または  $N(R_d)SO_2 R_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_c$  および  $R_d$  は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(9)  $R_2$  は、(1~6C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、 $NR_{11} R_{12}$ 、 $N(R_{14})C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)N(R_{14})R_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)R_{13}$ 、 $S(O)_x R_{13}$  (ここで、 $x$  は、0、1または2である)、 $SO_2 N(R_{14})R_{13}$ 、または  $N(R_{14})SO_2 R_{13}$  から選択され、 $R_2$  は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、 $S(O)_x CH_3$  (ここで、 $x$  は、0、1または2である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5もしくは6員のヘテロアリール、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(3~8C)シクロアルキル(1~2C)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

$R_2$  上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または(3~8C)シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 $NR_c R_d$ 、 $OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_y R_c$  (ここで、 $y$  は、0、1または2である)、 $SO_2 N(R_d)R_c$ 、または  $N(R_d)SO_2 R_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_c$  および  $R_d$  は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(10)  $R_2$  は、(1~6C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル(1~2C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、 $NR_{11} R_{12}$ 、 $N(R_{14})C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)N(R_{14})R_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)R_{13}$ 、 $S(O)_x R_{13}$  (ここで、 $x$  は、0、1または2である)、 $SO_2 N(R_{14})R_{13}$ 、または  $N(R_{14})SO_2 R_{13}$  から選択され、

$R_2$  は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~2C)アルキル、

(1 ~ 2 C) アルコキシ、 $S(O)_x CH_3$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

$R_2$  上の置換基内に存在する任意の (1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、 $NR_c R_d$ 、 $OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_y R_c$  (ここで、 $y$  は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_d)R_c$ 、または  $N(R_d)SO_2 R_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_c$  および  $R_d$  は、H または (1 ~ 4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される、

10

(11)  $R_2$  は、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキル、 $NR_{11} R_{12}$ 、 $OR_{13}$ 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 $OC(O)R_{13}$ 、 $N(R_{14})OR_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)N(R_{14})R_{13}$ 、 $N(R_{14})C(O)R_{13}$ 、 $S(O)_x R_{13}$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_{14})R_{13}$ 、または  $N(R_{14})SO_2 R_{13}$  から選択され、

20

$R_2$  は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、 $S(O)_x CH_3$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、フェニル、フェニル (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており、

30

$R_2$  上の置換基内に存在する任意の (1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、 $NR_c R_d$ 、 $OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_y R_c$  (ここで、 $y$  は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 N(R_d)R_c$ 、または  $N(R_d)SO_2 R_c$  によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_c$  および  $R_d$  は、H または (1 ~ 4 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される、

(12)  $R_2$  は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシ、 $S(O)_x CH_3$  (ここで、 $x$  は、0、1 または 2 である)、メチルアミノもしくはジメチルアミノ、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル (1 ~ 2 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されている 5 もしくは 6 員のヘテロアリールであり、

40

$R_2$  上の置換基内に存在する任意の (1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 4 C) アルコキシヘテロアリール、ヘテロシクリル、または (3 ~ 8 C) シクロアルキル部分は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミ

50

ノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(1~4C)アルキル、 $\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_c$  (ここで、yは、0、1または2である)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、または $\text{N}(\text{R}_d)\text{SO}_2\text{R}_c$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_c$ および $\text{R}_d$ は、Hまたは(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、

あるいは、 $\text{R}_2$ は、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{14})\text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ であり、ここで、 $\text{R}_{13}$ は(1~6C)アルキルであり、 $\text{R}_{14}$ は水素である、

(13)  $\text{R}_2$ は、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている5もしくは6員のヘテロアリアルールであり、

$\text{R}_2$ 上の置換基内に存在する任意の(1~4C)アルキルまたは(1~4C)アルコキシ部分は、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{OR}_c$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_c$ は(1~4C)アルキルであるか、

あるいは、 $\text{R}_2$ は $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{13}$ であり、ここで、 $\text{R}_{13}$ は(1~4C)アルキルであり、 $\text{R}_{14}$ は水素である、

(14)  $\text{R}_2$ は、(1~4C)アルキルまたは(1~4C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている5もしくは6員のヘテロアリアルールであり、

(1~4C)アルキルまたは(1~4C)アルコキシは、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{OR}_c$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_c$ は(1~4C)アルキルであるか、

あるいは、 $\text{R}_2$ は $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})\text{R}_{13}$ であり、ここで、 $\text{R}_{13}$ はメチルであり、 $\text{R}_{14}$ は水素である、

(15)  $\text{R}_2$ は、(1~4C)アルキルまたは(1~4C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている5員のヘテロアリアルールであり、(1~4C)アルキルまたは(1~4C)アルコキシは、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{OR}_c$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_c$ は(1~4C)アルキルである、

(16)  $\text{R}_2$ は、(1~4C)アルキルまたは(1~4C)アルコキシから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されているピラゾリルであり、(1~4C)アルキルまたは(1~4C)アルコキシは、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{OR}_c$ によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_c$ は(1~4C)アルキルである、

(17)  $\text{R}_3$ は、水素、フルオロ、(1~2C)アルキル、または(3~6C)シクロアルキルである、

(18)  $\text{R}_3$ は、水素である、

(19)  $\text{R}_3$ は、(1~2C)アルキルである、

(20)  $\text{R}_3$ は、フルオロである、

(21)  $\text{R}_4$ は、水素、(1~2C)アルキル、フルオロ、クロロまたは $\text{CF}_3$ である、

(22)  $\text{R}_4$ は、水素またはメチルである、

(23)  $\text{R}_4$ は、水素である、

(24)  $\text{R}_4$ は、メチルである、

(25) Arは、式：

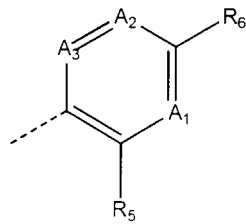
10

20

30

40

## 【化 3】



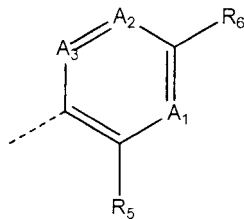
[ 式中、

10

( i )  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが C H であり、または( i i )  $A_3$  が C H であり、 $A_1$  もしくは  $A_2$  の一方が N であり、他方が C H であり、 $R_5$  および  $R_6$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ] を有する、

( 26 ) Ar は、式：

## 【化 4】



20

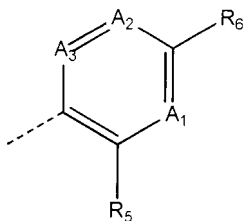
[ 式中、

( i )  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが C H であり、または( i i )  $A_2$  および  $A_3$  の両方が C H であり、 $A_1$  が N であり、 $R_5$  および  $R_6$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ] を有する、

( 27 ) Ar は、式：

30

## 【化 5】



[ 式中、

40

 $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが C H であり、 $R_5$  および  $R_6$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ] を有する、( 28 )  $R_5$  は、水素、シアノ、( 1 ~ 3 C ) アルキル、( 1 ~ 3 C ) フルオロアルキル、( 1 ~ 3 C ) アルコキシ、( 1 ~ 3 C ) フルオロアルコキシおよびハロであり、 $R_5$  置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、ヒドロキシまたはメトキシによって場合によりさらに置換されている、( 29 )  $R_5$  は、水素、( 1 ~ 3 C ) アルキル、( 1 ~ 3 C ) アルコキシ、( 1 ~ 3 C ) フルオロアルコキシおよびハロであり、 $R_5$  置換基内に存在する任意のアルキルまたはアルコキシ部分は、メトキシによって場合によりさらに置換されている、

50



(30)  $R_5$  は、(1~2C)アルキル、 $CF_3$ 、(1~2C)アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2$  または  $Cl$  である、

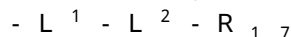
(31)  $R_5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$  または  $Cl$  である、

(32)  $R_5$  は、 $OCH_3$  である、

(33)  $R_5$  は、 $Cl$  である、

(34)  $R_6$  は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 $R_6$  は、式：



の基

[式中、

$L^1$  は、存在しないか、または式  $-[CR_{18}R_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1または2から選択される整数であり、 $R_{18}$  および  $R_{19}$  は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択され、

$L^2$  は、存在しないか、または  $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは  $N(R_{20})SO_2$  から選択され、ここで、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{17}$  は、(1~6C)アルキル、アリール、(3~6C)シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(3~8C)シクロアルキル、(3~8C)シクロアルキル-(1~3C)アルキル、(1~5C)アルカノイル、(1~5C)アルキルスルホニル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル-(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール-(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および  $SO_2NR_{22}R_{23}$  から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルまたは(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 $SO_2$ (1~2C)アルキルまたは  $NR_eR_f$  (ここで、 $R_e$  および  $R_f$  は、水素、(1~3C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 $R_{17}$  は、式：



を有する基

$L^3$  は、存在しないか、または式  $-[CR_{25}R_{26}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1または2から選択される整数であり、 $R_{25}$  および  $R_{26}$  は、それぞれ水素であり、

$L^4$  は、存在しないか、または  $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R_{27})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$  もしくは  $N(R_{28})SO_2$  から選択され、ここで、 $R_{27}$  および  $R_{28}$  は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{24}$  は、(1~6C)アルキル、フェニル、フェニル-(1~2C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキル-(1~4C)アルキル、5または

10

20

30

40

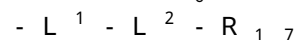
50

6 員のヘテロアリール、5 または 6 員のヘテロアリール - ( 1 ~ 2 C ) アルキル、4 から 6 員のヘテロシクリル、4 から 6 員のヘテロシクリル - ( 1 ~ 2 C ) アルキルである }  
である ]

である、

( 35 )  $R_6$  は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 $R_6$  は、式：



の基

[ 式中、

$L^1$  は、存在しないか、または式 -  $[CR_{18}R_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1 または 2 から選択される整数であり、 $R_{18}$  および  $R_{19}$  は、両方水素であり、

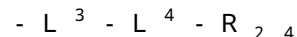
$L^2$  は、存在しないか、または O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N( $R_{20}$ )、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR<sub>20</sub>)、C(O)N( $R_{20}$ )、N( $R_{20}$ )C(O)、N( $R_{20}$ )C(O)N( $R_{21}$ )、S(O)<sub>2</sub>N( $R_{20}$ )、もしくは N( $R_{20}$ )SO<sub>2</sub> から選択され、ここで、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、水素または ( 1 ~ 2 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{17}$  は、( 1 ~ 6 C ) アルキル、アリール、( 3 ~ 6 C ) シクロアルキル、5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、8 から 12 員の二環式ヘテロアリール、または 3 から 6 員のヘテロシクリルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、( 1 ~ 4 C ) アルコキシ、( 1 ~ 4 C ) アルキル、( 1 ~ 5 C ) アルキルスルホニル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - ( 1 ~ 2 C ) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール - ( 1 ~ 2 C ) アルキル、CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、および SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub> から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、水素、( 1 ~ 4 C ) アルキルまたは ( 3 ~ 6 C ) シクロアルキルまたは ( 3 ~ 6 C ) シクロアルキル ( 1 ~ 2 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、( 1 ~ 2 C ) アルキル、( 1 ~ 2 C ) アルコキシ、SO<sub>2</sub>( 1 ~ 2 C ) アルキルまたは NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (ここで、 $R_e$  および  $R_f$  は、水素または ( 1 ~ 2 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 $R_{17}$  は、式：



を有する基

{  $L^3$  は、存在しないか、または -CH<sub>2</sub>- であり、

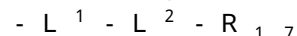
$L^4$  は、存在しないか、または O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N( $R_{27}$ )、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N( $R_{27}$ )、N( $R_{27}$ )C(O)、S(O)<sub>2</sub>N( $R_{27}$ ) もしくは N( $R_{28}$ )SO<sub>2</sub> から選択され、ここで、 $R_{27}$  および  $R_{28}$  は、水素または ( 1 ~ 2 C ) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{24}$  は、( 1 ~ 6 C ) アルキルである }

である ]

である、

( 36 )  $R_6$  は、式：



の基

[ 式中、

$L^1$  は、存在しないか、または式 -  $[CR_{18}R_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1 または 2 から選択される整数であり、 $R_{18}$  および  $R_{19}$  は、両方水素であり、

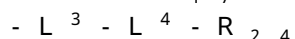
$L^2$  は、存在しないか、または O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R_{20})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは  $N(R_{20})SO_2$  から選択され、ここで、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{17}$  は、(1 ~ 6 C) アルキル、アリール、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、8 から 12 員の二環式ヘテロアリール、または 3 から 6 員のヘテロシクリルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1 ~ 4 C) アルコキシ、(1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 5 C) アルキルスルホニル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および  $SO_2NR_{22}R_{23}$  から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、水素、(1 ~ 4 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1 ~ 2 C) アルキル、(1 ~ 2 C) アルコキシ、 $SO_2$  (1 ~ 2 C) アルキルまたは  $NR_eR_f$  (ここで、 $R_e$  および  $R_f$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されているか、

あるいは、 $R_{17}$  は、式：



を有する基

{  $L^3$  は、存在せず、

$L^4$  は、存在しないか、または O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R_{27})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、 $C(O)N(R_{27})$ 、 $N(R_{27})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{27})$  もしくは  $N(R_{28})SO_2$  から選択され、ここで、 $R_{27}$  および  $R_{28}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

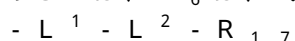
$R_{24}$  は、(1 ~ 4 C) アルキルである }

である ]

である、

(37)  $R_6$  は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、 $R_6$  は、式：



の基

[ 式中、

$L^1$  は、存在しないか、または式 -  $[CR_{18}R_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1 または 2 から選択される整数であり、 $R_{18}$  および  $R_{19}$  は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択され、

$L^2$  は、存在しないか、または O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R_{20})$ 、C(O)、C(O)O、OC(O)、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは  $N(R_{20})S$

10

20

30

40

50

O<sub>2</sub> から選択され、ここで、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R<sub>17</sub> は、(1 ~ 6 C) アルキル、アリール、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、

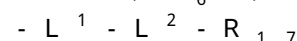
R<sub>17</sub> は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、(1 ~ 4 C) アルコキシ、(1 ~ 4 C) アルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル、(3 ~ 8 C) シクロアルキル - (1 ~ 3 C) アルキル、(1 ~ 5 C) アルカノイル、(1 ~ 5 C) アルキルスルホニル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキル、CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、および SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub> から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R<sub>22</sub> および R<sub>23</sub> は、水素、(1 ~ 4 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、R<sub>22</sub> および R<sub>23</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(1 ~ 2 C) アルキル、(1 ~ 2 C) アルコキシ、SO<sub>2</sub>(1 ~ 2 C) アルキルまたは NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (ここで、R<sub>e</sub> および R<sub>f</sub> は、水素、(1 ~ 3 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、または (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択される) によって場合によりさらに置換されている]

である、

(38) R<sub>6</sub> は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルであるか、

あるいは、R<sub>6</sub> は、式：



の基

[式中、

L<sup>1</sup> は、存在しないか、または式 - [CR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>]<sub>n</sub> - のリンカー基であり、ここで、n は、1 または 2 から選択される整数であり、R<sub>18</sub> および R<sub>19</sub> は、両方水素であり

L<sup>2</sup> は、存在しないか、または O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sub>20</sub>)、C(O)、C(O)O、OC(O)、CH(OR<sub>20</sub>)、C(O)N(R<sub>20</sub>)、N(R<sub>20</sub>)C(O)、N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>)、S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>)、もしくは N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub> から選択され、ここで、R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R<sub>17</sub> は、(1 ~ 6 C) アルキル、アリール、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、8 から 12 員の二環式ヘテロアリール、または 3 から 6 員のヘテロシクリルであり、

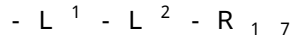
R<sub>17</sub> は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、(1 ~ 4 C) アルコキシ、(1 ~ 4 C) アルキル、(1 ~ 5 C) アルキルスルホニル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキル、CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>、および SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub> から独立に選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、R<sub>22</sub> および R<sub>23</sub> は、水素、(1 ~ 4 C) アルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキルまたは (3 ~ 6 C) シクロアルキル (1 ~ 2 C) アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、R<sub>22</sub> および R<sub>23</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4 ~ 6 員の複素環式環を形成するように連結してよく、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を

含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $(1 \sim 2\text{C})$ アルキル、 $(1 \sim 2\text{C})$ アルコキシ、 $\text{SO}_2(1 \sim 2\text{C})$ アルキルまたは $\text{NR}_e\text{R}_f$ （ここで、 $\text{R}_e$ および $\text{R}_f$ は、水素または $(1 \sim 2\text{C})$ アルキルからそれぞれ独立に選択される）によって場合によりさらに置換されている]

である、

(39)  $\text{R}_6$  は、式：



の基

[式中、

$\text{L}^1$  は、存在しないか、または式 -  $[\text{CR}_{18}\text{R}_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1または2から選択される整数であり、 $\text{R}_{18}$  および  $\text{R}_{19}$  は、両方水素であり、

10

$\text{L}^2$  は、存在しないか、または $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}_{20})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_{20})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{20})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{20})$ 、もしくは $\text{N}(\text{R}_{20})\text{SO}_2$ から選択され、ここで、 $\text{R}_{20}$  および  $\text{R}_{21}$  は、水素または $(1 \sim 2\text{C})$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$\text{R}_{17}$  は、 $(1 \sim 6\text{C})$ アルキル、アリール、 $(3 \sim 6\text{C})$ シクロアルキル、5もしくは6員の単環式ヘテロアリール、8から12員の二環式ヘテロアリール、または3から6員のヘテロシクリルであり、

20

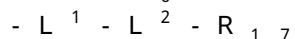
$\text{R}_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ 、 $(1 \sim 4\text{C})$ アルコキシ、 $(1 \sim 4\text{C})$ アルキル、 $(1 \sim 5\text{C})$ アルキルスルホニル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル -  $(1 \sim 2\text{C})$ アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール -  $(1 \sim 2\text{C})$ アルキル、 $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ 、および $\text{SO}_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $\text{R}_{22}$  および  $\text{R}_{23}$  は、水素、 $(1 \sim 4\text{C})$ アルキルまたは $(3 \sim 6\text{C})$ シクロアルキルまたは $(3 \sim 6\text{C})$ シクロアルキル $(1 \sim 2\text{C})$ アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $\text{R}_{22}$  および  $\text{R}_{23}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～6員の複素環式環を形成するように連結してよく、

30

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $(1 \sim 2\text{C})$ アルキル、 $(1 \sim 2\text{C})$ アルコキシ、 $\text{SO}_2(1 \sim 2\text{C})$ アルキルまたは $\text{NR}_e\text{R}_f$ （ここで、 $\text{R}_e$ および $\text{R}_f$ は、水素または $(1 \sim 2\text{C})$ アルキルからそれぞれ独立に選択される）によって場合によりさらに置換されている]

である、

(40)  $\text{R}_6$  は、式：



の基

[式中、

40

$\text{L}^1$  は、存在しないか、または式 -  $[\text{CR}_{18}\text{R}_{19}]_n$  - のリンカー基であり、ここで、 $n$  は、1または2から選択される整数であり、 $\text{R}_{18}$  および  $\text{R}_{19}$  は、両方水素であり、

$\text{L}^2$  は、存在しないか、または $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}_{20})$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_{20})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{20})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{20})$ 、もしくは $\text{N}(\text{R}_{20})\text{SO}_2$ から選択され、ここで、 $\text{R}_{20}$  および  $\text{R}_{21}$  は、水素または $(1 \sim 2\text{C})$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$\text{R}_{17}$  は、 $(1 \sim 6\text{C})$ アルキル、アリール、 $(3 \sim 6\text{C})$ シクロアルキル、5もしくは6員の単環式ヘテロアリール、8から12員の二環式ヘテロアリール、または3から6員

50

のヘテロシクリルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(1~5C)アルキルスルホニル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル-(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール-(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$ および $R_{23}$ は、水素、(1~4C)アルキルまたは(3~6C)シクロアルキルまたは(3~6C)シクロアルキル(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択されるか、あるいは、 $R_{22}$ および $R_{23}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4~6員の複素環式環を形成するように連結してよく、

10

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 $SO_2$ (1~2C)アルキルまたは $NR_eR_f$ (ここで、 $R_e$ および $R_f$ は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されている]

である、

(41)  $R_6$  は、式：

$-L^1-L^2-R_{17}$

の基

20

[式中、

$L^1$  は、存在せず、

$L^2$  は、存在しないか、またはO、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 $R_{20}$ は、水素または(1~2C)アルキルから選択され、

$R_{17}$  は、(1~6C)アルキル、アリール、(3~6C)シクロアルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、8から12員の二環式ヘテロアリール、または3から6員のヘテロシクリルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(1~5C)アルキルスルホニル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル-(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール-(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$ および $R_{23}$ は、水素または(1~4C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

30

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 $SO_2$ (1~2C)アルキルまたは $NR_eR_f$ (ここで、 $R_e$ および $R_f$ は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されている]

40

である、

(42)  $R_6$  は、式：

$-L^1-L^2-R_{17}$

の基

[式中、

$L^1$  は、存在せず、

$L^2$  は、存在しないか、またはO、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R_{20})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $CH(OR_{20})$ 、 $C(O)N(R_{20})$ 、 $N(R_{20})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{20})$ 、もしくは $N(R_{20})SO_2$ から選択され、ここで、 $R_{20}$ は

50

、水素または(1~2C)アルキルから選択され、

$R_{17}$  は、(1~6C)アルキル、フェニル、(3~6C)シクロアルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、8から12員の二環式ヘテロアリール、または3から6員のヘテロシクリルであり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルキルスルホニル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル-(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール-(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$ および $R_{23}$ は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 $SO_2$ (1~2C)アルキルまたは $NReRf$ (ここで、 $Re$ および $Rf$ は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されている]

である、

(43)  $R_6$  は、式：

$-L^1-L^2-R_{17}$

の基

[式中、

$L^1$  は、存在せず、

$L^2$  は、存在しないか、 $C(O)$ または $S(O)_2N(R_{20})$ であり、ここで、 $R_{20}$ は、水素または(1~2C)アルキルから選択され、

$R_{17}$  は、

(i)  $L^2$  が $S(O)_2N(R_{20})$ である場合、(1~6C)アルキル

(ii)  $L^2$  が存在しない場合、5もしくは6員のヘテロアリール、または

(iii)  $L^2$  が $C(O)$ である場合、3から6員の窒素で連結したヘテロシクリル

であり、

$R_{17}$  は、オキソ、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR_{22}R_{23}$ 、(1~4C)アルコキシ、(1~4C)アルキル、(1~4C)アルキルスルホニル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル-(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール-(1~2C)アルキル、 $CONR_{22}R_{23}$ 、および $SO_2NR_{22}R_{23}$ から独立に選択される1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されており、ここで、 $R_{22}$ および $R_{23}$ は、水素または(1~2C)アルキルからそれぞれ独立に選択され、

前記置換基が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分を含む場合、前記部分は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1~2C)アルキル、(1~2C)アルコキシ、 $SO_2$ (1~2C)アルキルまたは $NReRf$ (ここで、 $Re$ および $Rf$ は、水素またはメチルからそれぞれ独立に選択される)によって場合によりさらに置換されている]

である、

(44)  $R_{12}$  は、水素、(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~6C)シクロアルキル-(1~2C)アルキル、フェニル、3から6員のヘテロシクリル、3から6員のヘテロシクリル-(1~2C)アルキル、5もしくは6員のヘテロアリール、5もしくは6員のヘテロアリール-(1~2C)アルキルから選択され、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1~2C)アルキルまたは(1~2C)アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

(45)  $R_{12}$  は、水素、(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、(3~

10

20

30

40

50

6 C) シクロアルキル - (1 ~ 2 C) アルキル、3 から 6 員のヘテロシクリル、3 から 6 員のヘテロシクリル - (1 ~ 2 C) アルキルから選択され、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、メチルまたはメトキシから選択される 1 個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

(46)  $R_{12}$  は、水素または (1 ~ 6 C) アルキルから選択される、

(47)  $R_{13}$  は、水素、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル - (1 ~ 2 C) アルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、5 もしくは 6 員のヘテロアリール - (1 ~ 2 C) アルキルから選択され、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、(1 ~ 2 C) アルキルまたは (1 ~ 2 C) アルコキシから選択される 1 個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

(48)  $R_{13}$  は、水素、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル - (1 ~ 2 C) アルキルから選択され、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、メチルまたはメトキシから選択される 1 個または複数の置換基によって場合によりさらに置換されている、

(49)  $R_{13}$  は、水素または (1 ~ 6 C) アルキルから選択される、

(50)  $R_{11}$  および  $R_{14}$  は、水素、(1 ~ 4 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル - (1 ~ 2 C) アルキルから独立に選択される、

(51)  $R_{11}$  および  $R_{14}$  は、水素または (1 ~ 4 C) アルキルから独立に選択される、

(52)  $R_{11}$  および  $R_{14}$  は、水素または (1 ~ 2 C) アルキルから独立に選択される、

(53)  $R_{11}$  および  $R_{14}$  は、水素またはメチルから独立に選択される、

(54)  $R_{11}$  および  $R_{14}$  は、水素である。

【0058】

ある実施形態では、X および Y は、両方 CH であり、または X および Y は、両方 N である。

【0059】

ある実施形態では、X および Y は、両方 CH である。

【0060】

ある実施形態では、X および Y は、両方 N である。

【0061】

さらなる実施形態では、X は CH であり、Y は N である。

【0062】

上述の通り、式 II の化合物では、X は、Y が N である場合に限り、N でありうる。したがって、式 II の化合物は、以下に示す構造 II a、II b または II c :

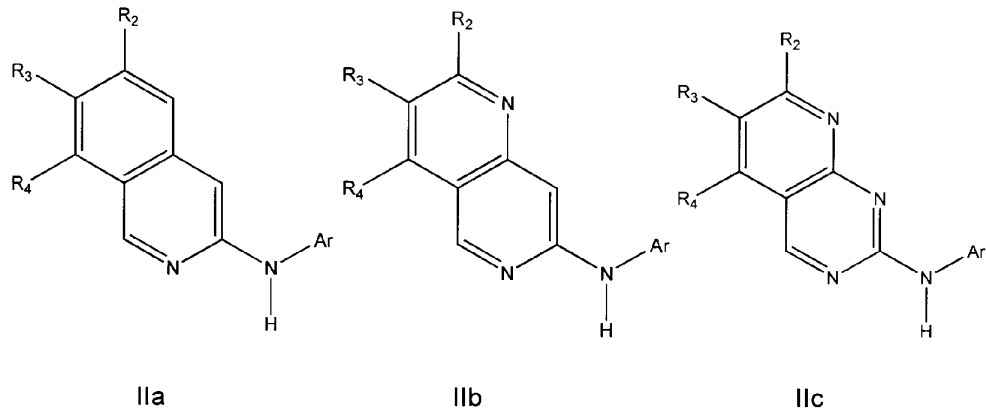
10

20

30



## 【化 6】



10

の 1 つを有してもよい。

## 【 0 0 6 3 】

ある実施形態では、本発明の化合物は、上記の式 II a の化合物 [ 式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $A_r$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ] である。

## 【 0 0 6 4 】

20

ある実施形態では、本発明の化合物は、式 II b の化合物 [ 式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $A_r$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ] である。

## 【 0 0 6 5 】

ある実施形態では、本発明の化合物は、式 II c の化合物 [ 式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $A_r$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ] である。

## 【 0 0 6 6 】

適切には、式 II の化合物は、構造式 II a または II c、とりわけ構造式 II a を有する。

## 【 0 0 6 7 】

適切には、 $R_2$  は、上記の項 ( 7 ) から ( 1 6 ) のいずれか 1 つで定義された通りである。

30

## 【 0 0 6 8 】

適切には、 $R_3$  は、上記の項 ( 1 7 ) から ( 2 0 ) のいずれか 1 つで定義された通りである。

## 【 0 0 6 9 】

適切には、 $R_4$  は、上記の項 ( 2 1 ) から ( 2 4 ) のいずれか 1 つで定義された通りである。

## 【 0 0 7 0 】

適切には、 $A_r$  は、上記の項 ( 2 5 ) から ( 2 7 ) のいずれか 1 つで定義された通りである。

40

## 【 0 0 7 1 】

適切には、 $R_5$  は、上記の項 ( 2 8 ) から ( 3 3 ) のいずれか 1 つで定義された通りである。

## 【 0 0 7 2 】

適切には、 $R_6$  は、上記の項 ( 3 4 ) から ( 4 3 ) のいずれか 1 つで定義された通りである。

## 【 0 0 7 3 】

適切には、 $R_{12}$  は、上記の項 ( 4 4 ) から ( 4 6 ) のいずれか 1 つで定義された通りである。

## 【 0 0 7 4 】

50

適切には、 $R_{13}$  は、上記の項 (47) から (49) のいずれか 1 つで定義された通りである。

【0075】

適切には、 $R_{11}$  および  $R_{14}$  は、上記の項 (50) から (54) のいずれか 1 つで定義された通りである。

【0076】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 II、II a、II b または II c の化合物 [式中、 $R_3$  は H であり、 $R_2$ 、 $R_4$  および Ar は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する] である。

【0077】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 II、II a、II b または II c の化合物 [式中、 $R_4$  は H であり、 $R_2$ 、 $R_3$  および Ar は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する] である。

【0078】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 II、II a、II b または II c の化合物 [式中、 $R_3$  および  $R_4$  は H であり、 $R_2$  および Ar は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する] である。

【0079】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 II、II a、II b または II c の化合物 [式中、 $A_3$  は CH であり、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $A_1$  および  $A_2$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する] である。

【0080】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 II、II a、II b または II c の化合物 [式中、 $A_3$  は CH であり、 $R_3$  および  $R_4$  は両方 H であり、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $A_1$  および  $A_2$  は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する] である。

【0081】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 II、II a、II b または II c の化合物 [式中、  
 $A_3$  は、CH であり、  
 $R_3$  および  $R_4$  は、両方 H であり、  
 $R_2$  は、上記の項 (7) から (16) のいずれか 1 つで定義された通りであり、  
 $R_5$  は、上記の項 (28) から (33) のいずれか 1 つで定義された通りであり、  
 $R_6$  は、上記の項 (34) から (43) のいずれか 1 つで定義された通りであり、  
 $A_1$  および  $A_2$  の両方が CH であるか、または  $A_1$  および  $A_2$  の一方が CH であり、他方が N である]  
 である。

【0082】

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 II、II a、II b または II c の化合物 [式中、  
 $A_3$  は、CH であり、  
 $R_3$  および  $R_4$  は、両方 H であり、  
 $R_2$  は、上記の項 (10) から (16) のいずれか 1 つで定義された通りであり、  
 $R_5$  は、上記の項 (30) から (33) のいずれか 1 つで定義された通りであり、  
 $R_6$  は、上記の項 (36) から (43) のいずれか 1 つで定義された通りであり、  
 $A_1$  および  $A_2$  の両方が CH であるか、または  $A_1$  および  $A_2$  の一方が CH であり、他方が N である]  
 である。

【0083】

10

20

30

40

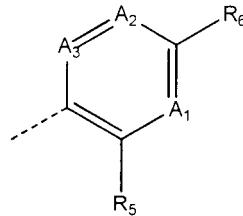
50

ある実施形態では、化合物は、本明細書で定義されている通りの式 I I、I I a、I I b または I I c の化合物 [ 式中、A<sub>r</sub> は、上記の項 ( 2 6 ) または ( 2 7 ) のいずれかで定義された通りであり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ] である。

【 0 0 8 4 】

ある実施形態では、化合物は、A<sub>r</sub> が、式 :

【 化 7 】



10

[ 式中、

( i ) A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> のすべてが C H であり、または

( i i ) A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> の両方が C H であり、A<sub>1</sub> が N であり、

R<sub>5</sub> は、メトキシまたはクロロであり、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>6</sub> は、本明細書で提示されている定義のいずれか 1 つをそれぞれ有する ]

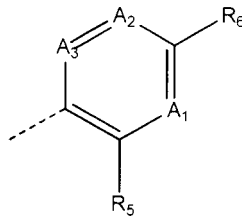
20

を有する本明細書で定義されている通りの式 I I、I I a、I I b または I I c の化合物である。

【 0 0 8 5 】

ある実施形態では、化合物は、A<sub>r</sub> が、式 :

【 化 8 】



30

[ 式中、

( i ) A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> のすべてが C H であり、または

( i i ) A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> が両方 C H であり、A<sub>1</sub> が N であり、

R<sub>5</sub> は、メトキシまたはクロロであり、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、両方水素であり、

R<sub>2</sub> は、上記の項 ( 7 ) から ( 1 6 ) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

40

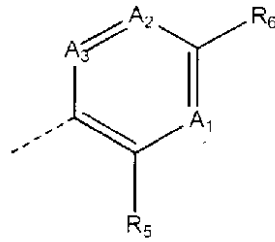
R<sub>6</sub> は、上記の項 ( 3 4 ) から ( 4 3 ) のいずれか 1 つで定義された通りである ]

を有する以上で定義されている通りの式 I I、I I a、I I b または I I c の化合物である。

【 0 0 8 6 】

ある実施形態では、化合物は、A<sub>r</sub> が、式 :

## 【化 9】



[ 式中、

10

$A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが C H であり、または

$R_5$  は、メトキシまたはエトキシであり、

$R_3$  および  $R_4$  は、両方水素であり、

$R_2$  は、上記の項 ( 1 2 ) から ( 1 6 ) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

$R_6$  は、上記の項 ( 3 4 ) から ( 4 3 ) のいずれか 1 つで定義された通りである ]

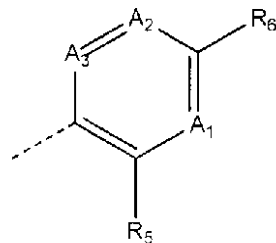
を有する以上で定義されている通りの式 I I a、I I b または I I c の化合物である。

## 【 0 0 8 7 】

ある実施形態では、化合物は、 $A_r$  が、式：

## 【化 1 0】

20



[ 式中、

$A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが C H であり、または

$R_5$  は、メトキシまたはエトキシであり、

30

$R_3$  および  $R_4$  は、両方水素であり、

$R_2$  は、上記の項 ( 1 2 ) から ( 1 6 ) のいずれか 1 つで定義された通りであり、

$R_6$  は、上記の項 ( 4 0 ) から ( 4 3 ) のいずれか 1 つで定義された通りである ]

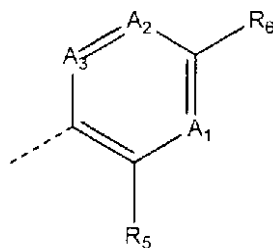
を有する以上で定義されている通りの式 I I a、I I b または I I c の化合物である。

## 【 0 0 8 8 】

ある実施形態では、化合物は、 $A_r$  が、式：

## 【化 1 1】

40



[ 式中、

$A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  のすべてが C H であり、または

$R_5$  は、メトキシまたはエトキシであり、

$R_3$  および  $R_4$  は、両方水素であり、

$R_2$  は、上記の項 ( 1 6 ) で定義された通りであり、

50

R<sub>6</sub> は、上記の項 ( 4 3 ) で定義された通りである ]

を有する以上で定義されている通りの式 I I a、I I b または I I c の化合物である。

【 0 0 8 9 】

本発明の特定の化合物は、本願で例示されている化合物のいずれか 1 つ、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および、特に、下記：

- ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- 6 - シクロプロピル - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( ピリミジン - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( ピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 7 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- t e r t - ブチル ( 5 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - ( メチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( チアゾール - 5 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

- ル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- 6 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- tert - ブチル 4 - (4 - (3 - ((4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
- N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- 6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- 6 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- (5 - (3 - メトキシ - 4 - ((6 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール ;
- 6 - (1 - (シクロブチルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- 1 - (4 - (3 - ((4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;
- N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- N - (2 - メトキシ - 4 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 6 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- (4 - (3 - メトキシ - 4 - ((6 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール ;
- N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン ;
- (4 - (3 - ((4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール ;

10

20

30

40

50

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( オキセタン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - 10  
メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル )  
プロパン - 2 - オール ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 -  
イル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

6 - ( 1 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イ  
ル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ;

3 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 -  
メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) 20  
プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチル - 1 - ( ピペリジン - 4 - イルメ  
チル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル )  
- 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾー  
ール - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 -  
イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 -  
イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) -  
2 - メチルプロパン - 2 - オール ; 30

1 - ( ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2  
- メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル  
) メチル ) シクロブタノール ;

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル )  
イソキノリン - 3 - アミン ;

1 - ( 4 - ( 2 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 -  
メトキシフェニル ) アミノ ) ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 1 H - ピラ  
ゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 40  
- イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニル ) アミノ ) イソキノリン -  
6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル ) アミノ ) イソ  
キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4  
- イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシア  
ゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニ 50

ル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - エトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシベンゾニトリル;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

( S ) - 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール;

( R ) - 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 5 - ( メトキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

tert - ブチル 3 - ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 7 ( 8 H ) - カルボキシレート;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 6 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 5 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( メチルスルホニル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシ - N , N - ジメチルベンズアミド;

4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 -

10

20

30

40

50



イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシベンズアミド;

4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシ - N - ( 2 - メトキシエチル) ベンズアミド;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 2 - ( メトキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

( 1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) メタノン;

N - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - アミン;

1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 4 - ( 1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン;

4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシ - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド;

3 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール;

1 - ( 5 - ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 7 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [ 1, 2, 4 ] トリアゾロ [ 4, 3 - a ] ピラジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン;

( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) フェニル) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イル) アミノ) - 3 - メトキシフェニル) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1, 2 - a ] ピラジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール;

10

20

30

40

50

( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 2 - エトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

( 4 - ( ( 2 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

1 - ( 4 - ( 7 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

1 - ( ( 4 - ( 7 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) メチル ) シクロブタノール ;

( 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

( 3 - エトキシ - 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

( 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル ) ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) メタノン ;

1 - ( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシベンゾイル ) ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 6 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 2 - イル ) メタノン ;

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) フェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 , 3 - ジメトキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ;

4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

( 4 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - イル ) アミノ ) - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン

10

20

30

40

50

ン - 1 - イル)メタノン;

(4 - ((6 - (1 - (4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)イソキノリン - 3 - イル)アミノ) - 3 - メトキシフェニル)(3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)メタノン;

(4 - ((6 - (1 - (2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)イソキノリン - 3 - イル)アミノ) - 3 - メトキシフェニル)(3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)メタノン;

5 - (4 - ((6 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)イソキノリン - 3 - イル)アミノ) - 3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル;

(4 - ((6 - (1 - (2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)イソキノリン - 3 - イル)アミノ) - 3 - メトキシフェニル)(3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)メタノン;

(4 - ((6 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)イソキノリン - 3 - イル)アミノ) - 3 - メトキシフェニル)(3 - (メトキシメチル)アゼチジン - 1 - イル)メタノン;

(4 - ((6 - (1 - ((1 - ヒドロキシシクロブチル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)イソキノリン - 3 - イル)アミノ) - 3 - メトキシフェニル)(3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル)メタノン;

1 - ((4 - (3 - ((2 - エトキシ - 4 - (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ)イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メチル)シクロブタノール;

7 - ((2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)アミノ) - N, N - ジメチル - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド;

7 - ((2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)アミノ) - N - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド;

3 - ((4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - N, N - ジメチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド;

3 - ((4 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド;

のいずれか1つ、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む。

#### 【0090】

本発明の化合物を構成する種々の官能基および置換基は、典型的には、化合物の分子量が1000を超えないように選択される。さらに通例は、化合物の分子量は、750未満、例えば、700未満、または650未満、または600未満、または550未満となる。より好ましくは、分子量は、525未満、例えば500以下である。

#### 【0091】

本発明の任意の化合物の適切なまたは好ましい特色は、任意の他の態様の適切な特色でもあり得る。

#### 【0092】

本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸またはマレイン酸との例えば酸付加塩である。加えて、十分に酸性である本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または生理学的に許容されるカチオンを生じさせる有機塩基との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス - (2 - ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

#### 【0093】

同じ分子式を有するがそれらの原子の結合の性質もしくは配列または空間におけるそれ

10

20

30

40

50

らの原子の配置が異なる化合物を、「異性体」と称する。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体を、「立体異性体」と称する。互いに鏡像でない立体異性体を「ジアステレオマー」と称し、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものを「鏡像異性体」と称する。化合物が不斉中心を有する場合、例えば4つの異なる基と結合している場合、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーンおよびプレローグのR - およびS - 配列規則によって、または分子が偏光面を回転させ、右旋性もしくは左旋性として(すなわち、それぞれ(+)または(-) - 異性体として)指定される様式によって記述される。キラル化合物は、個々のいずれかの鏡像異性体として、またはそれらの混合物として存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物を、「ラセミ混合物」と呼ぶ。

10

#### 【0094】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有してもよく、したがって、そのような化合物は、個々の(R) - もしくは(S) - 立体異性体として、またはそれらの混合物として生成され得る。別段の指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記述または命名は、個々の鏡像異性体およびそれらのラセミまたは別様の混合物の両方を含むよう意図されている。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当技術分野において周知であり(「Advanced Organic Chemistry」、第4版、J. March、John Wiley and Sons、New York、2001の第4章における考察を参照)、例えば、光学活性出発材料からの合成によるもの、またはラセミ形態の分割によるものである。本発明の化合物のいくつかは、幾何異性中心を有してもよい(E - およびZ - 異性体)。本発明は、Mps 1 キナーゼ阻害活性を有するすべての光学、ジアステレオ異性体および幾何異性体ならびにそれらの混合物を包含することを理解されたい。

20

#### 【0095】

本発明は、1つまたは複数の同位体置換を含む本明細書で定義されている通りの本発明の化合物も包含する。例えば、Hは、<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D)および<sup>3</sup>H(T)を含む任意の同位体形態であってよく、Cは、<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cを含む任意の同位体形態であってよく、Oは、<sup>16</sup>Oおよび<sup>18</sup>Oを含む任意の同位体形態であってよい等である。

#### 【0096】

本発明のある特定の化合物は、溶媒和および非溶媒和形態、例えば水和形態等で存在し得ることも理解されたい。本発明は、Mps 1 キナーゼ阻害活性を有するすべてのそのような溶媒和形態を包含することを理解されたい。

30

#### 【0097】

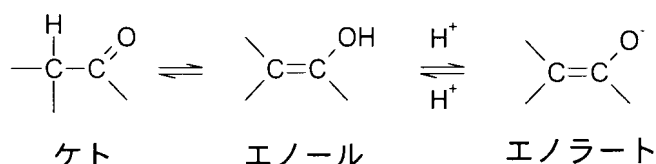
本発明のある特定の化合物は多形を呈し得ること、および本発明はMps 1 キナーゼ阻害活性を有するすべてのそのような形態を包含することも理解されたい。

#### 【0098】

本発明の化合物は、若干数の異なる互変異性形態で存在し得、本発明の化合物への言及は、すべてのそのような形態を含む。誤解を避けるために、化合物が数種の互変異性形態の1つで存在し得、1つのみが具体的に記述されているまたは示されている場合であっても、その他すべてが本発明の化合物に内包される。互変異性形態の例は、例えば、下記の互変異性体の対：ケト/エノール(以下で例証する)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、およびニトロ/ac i - ニトロのように、ケト - 、エノール - 、およびエノラート - 形態を含む。

40

## 【化 1 2】



## 【0099】

10

アミン官能を含有する本発明の化合物は、N - オキシドも形成し得る。アミン官能を含有する式 I I の化合物への本明細書での言及は、N - オキシドも含む。化合物が数種のアミン官能を含有する場合、1 個または 1 個を超える窒素原子を酸化させて N - オキシドを形成することができる。N - オキシドの特定の例は、第三級アミンの N - オキシドまたは窒素含有複素環の窒素原子である。N - オキシドは、過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）等の酸化剤による対応するアミンの処理によって形成することができ、例えば、Advanced Organic Chemistry、Jerry March 著、第 4 版、Wiley Interscience、頁を参照されたい。より詳細には、N - オキシドは、アミン化合物を m - クロロ過安息香酸（MCPBA）と、例えばジクロロメタン等の不活性溶媒中で反応させる、L. W. Deady (Syn. Comm. 1977、7、509 ~ 514) の手順によって作製され得る。

20

## 【0100】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて本発明の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、本発明の化合物の物理的特性および/または薬物動態特性を変更するために使用され得る。プロドラッグは、本発明の化合物が、特性修飾基を結合させることができる適切な基または置換基を含有する場合に形成され得る。プロドラッグの例は、本発明の化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基において形成され得る in vivo 開裂可能なエステル誘導体、および本発明の化合物中のカルボキシ基またはアミノ基において形成され得る in vivo 開裂可能なアミド誘導体を含む。

30

## 【0101】

したがって、本発明は、有機合成によって利用可能になる場合およびそのプロドラッグの開裂によってヒトまたは動物の体内で利用可能になる場合、以上で定義された通りの式 I I の化合物を含む。したがって、本発明は、有機合成手段によって生成される式 I I の化合物、また、ヒトまたは動物の体内で前駆体化合物の代謝によって生成されるような化合物も含み、すなわち、式 I I の化合物は、合成的に生成された化合物または代謝的に生成された化合物であってよい。

## 【0102】

式 I I の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、望ましくない薬理学的活性がなく、かつ必要以上の毒性がなく、ヒトまたは動物の体への投与に適切であるとする合理的な医学的判断に基づくものである。

40

## 【0103】

例えば下記の文書において、種々の形態のプロドラッグが記述されている：

- a) Methods in Enzymology、第 42 巻、309 ~ 396 頁、K. Widdler 編 (Academic Press、1985)；
- b) Design of Pro-drugs、H. Bundgaard 編 (Elsevier、1985)；
- c) A Textbook of Drug Design and Development、Krogsgaard-Larsen および H. Bundgaard 編、第 5 章「Design and Application of Pro-drugs」、H.

50

- Bundgaard 著、113～191頁(1991)；  
 d) H. Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews、8、1～38(1992)；  
 e) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences、77、285(1988)；  
 f) N. Kakeyaら、Chem. Pharm. Bull.、32、692(1984)；  
 g) T. HiguchiおよびV. Stella、「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series、第14巻；ならびに  
 h) E. Roche(編)、「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987。

#### 【0104】

カルボキシ基を有する式IIの化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*開裂可能なそのエステルである。カルボキシ基を含有する式IIの化合物の*in vivo*開裂可能なエステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で開裂されて親酸を生成する薬学的に許容されるエステルである。カルボキシに適切な薬学的に許容されるエステルは、メチル、エチルおよびtert-ブチル等のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルエステル、メトキシメチルエステル等のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、3-フタリジルエステル等のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルカノイルオキシメチルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチルおよび1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステル等のC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキルカルボニルオキシ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルエステル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメチルエステル等の2-オキソ-1,3-ジオキソレニルメチルエステル、ならびにメトキシカルボニルオキシメチルおよび1-メトキシカルボニルオキシエチルエステル等のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルエステルを含む。

#### 【0105】

ヒドロキシ基を有する式IIの化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*開裂可能なそのエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含有する式IIの化合物の*in vivo*開裂可能なエステルまたはエーテルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で開裂されて親ヒドロキシ化合物を生成する薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基に適切な薬学的に許容されるエステル形成基は、リン酸エステル(ホスホルアミド環状エステルを含む)等の無機エステルを含む。ヒドロキシ基にさらに適切な薬学的に許容されるエステル形成基は、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基等のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルカノイル基、エトキシカルボニル、N,N-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>カルバモイル、2-ジアルキルアミノアセチルおよび2-カルボキシアセチル基等のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシカルボニル基を含む。フェニルアセチルおよびベンゾイル基上の環置換基の例は、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N,N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチルおよび4-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)ピペラジン-1-イルメチルを含む。ヒドロキシ基に適切な薬学的に許容されるエーテル形成基は、アセトキシメチルおよびピバロイルオキシメチル基等の-アシルオキシアルキル基を含む。

#### 【0106】

カルボキシ基を有する式IIの化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo*開裂可能なそのアミド、例えば、アンモニア等のアミン、メチルアミン等のC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミン、ジメチルアミン、N-エチル-N-メチルアミンまたはジエチルアミン等の(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミン、2-メトキシエチルアミン等のC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ-C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミン、ベンジルアミン等のフェニル-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミン、およびグリシン等のアミノ酸またはそのエステルと形成されるアミドである。

## 【0107】

アミノ基を有する式 I I の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、*in vivo* 開裂可能なそのアミド誘導体である。アミノ基に適切な薬学的に許容されるアミドは、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基等の  $C_{1-10}$  アルカノイル基と形成されるアミドを含む。フェニルアセチルおよびベンゾイル基上の環置換基の例は、アミノメチル、N - アルキルアミノメチル、N, N - ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン - 1 - イルメチルおよび 4 - ( $C_{1-4}$  アルキル) ピペラジン - 1 - イルメチルを含む。

## 【0108】

式 I I の化合物の *in vivo* での効果は、一部には、式 I I の化合物の投与後、ヒトまたは動物の体内で形成される 1 つまたは複数の代謝産物によって発揮され得る。以上で記載した通り、式 I I の化合物の *in vivo* での効果は、前駆体化合物 (プロドラッグ) の代謝によっても発揮され得る。

10

## 【0109】

式 I I の化合物は、例えば、可溶性部分 (例えば、PEG ポリマー)、それらが固体支持体と結合することを可能にする部分 (例えば、ビオチン含有部分等)、および標的化リガンド (抗体または抗体断片等) 等の他の基と (任意の適切な位置で) 共有結合していてもよいことも理解されるものとする。

## 【0110】

合成

20

以下で記述する合成法の説明において、および出発 (starting) 材料を調製するために使用される参照合成法において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間およびワークアップ手順を含むすべての提案される反応条件は、当業者によって選択され得ることを理解されたい。

## 【0111】

分子の種々の部分上に存在する官能基は、利用される試薬および反応条件に適合しなくてはならないことが、有機合成の当業者には理解される。

## 【0112】

必要な出発材料は、有機化学の標準的な手順によって取得することができる。そのような出発材料の調製を、下記の代表的なプロセス変形と併せておよび添付の実施例内に記述する。代替として、必要な出発材料は、有機化学者の通常の技量内である、例証されているものと類似する手順によって取得可能である。

30

## 【0113】

以下で定義するプロセスにおける本発明の化合物の合成の間、またはある特定の出発材料の合成の間、それらの望まれない反応を防止するために、ある特定の置換基を保護することが望ましい場合があることが理解されよう。熟練した化学者であれば、そのような保護が必要とされること、およびそのような保護基をどのようにして導入し、後に除去することができるかを理解するであろう。

## 【0114】

保護基の例については、該主題についての多くの一般的なテキストの 1 つ、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」Theodora Green 著 (発行元: John Wiley & Sons) を参照されたい。保護基は、文献に記述されている、または問題の保護基の除去に適しているとして熟練した化学者に公知である任意の好都合な方法によって除去することができ、そのような方法は、分子中の他の場所における基の異常を最小限にして、保護基の除去を達成するように選択される。

40

## 【0115】

故に、反応物質が例えばアミノ、カルボキシまたはヒドロキシ等の基を含むのであれば、本明細書で述べられている反応のいくつかにおいて該基を保護することが望ましい場合がある。

50

## 【 0 1 1 6 】

例として、アミノまたはアルキルアミノ基に適切な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチル等のアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルもしくは *t*-ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えばベンゾイルである。上記の保護基のための脱保護条件は、保護基の選択により必然的に変動する。故に、例えば、アルカノイルもしくはアルコキシカルボニル基等のアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えばリチウムまたは水酸化ナトリウム等の適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代替として、*tert*-ブトキシカルボニル基等のアシル基は、例えば、塩酸、硫酸もしくはリン酸またはトリフルオロ酢酸のような適切な酸による処理によって除去され得、ベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素等の触媒上での水素化によって、またはルイス酸、例えば  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  による処理によって除去され得る。第一級アミノ基に適切な代替的保護基は、例えば、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミンによる、またはヒドラジンによる処理によって除去され得るフタロイル基である。

10

## 【 0 1 1 7 】

ヒドロキシ基に適切な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチル等のアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、またはアリールメチル基、例えばベンジルである。上記の保護基のための脱保護条件は、保護基の選択により必然的に変動する。故に、例えば、アルカノイルまたはアロイル基等のアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えばリチウム、水酸化ナトリウムまたはアンモニア等の適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代替として、ベンジル基等のアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素等の触媒上での水素化によって除去され得る。

20

## 【 0 1 1 8 】

カルボキシ基に適切な保護基は、例えば、エステル化基、例えば、水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解によって除去され得る例えばメチルもしくはエチル基、または、例えば、酸、例えばトリフルオロ酢酸等の有機酸による処理によって除去され得る例えば *t*-ブチル基、または、例えば、パラジウム炭素等の触媒上での水素化によって除去され得る例えばベンジル基である。

30

## 【 0 1 1 9 】

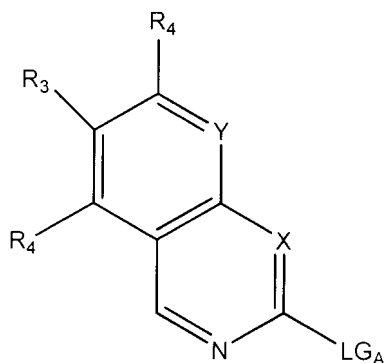
樹脂を保護基として使用してもよい。

## 【 0 1 2 0 】

特定の態様では、本発明は、式 I I の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法であって、

a) 式 A の化合物：

## 【 化 1 3 】



式A

40

50



[ 式中、X、Y、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、以上で定義された通りの意味のいずれか 1 つをそれぞれ有し、 $LG_A$  は適切な脱離基である ]

を、式 B の化合物：



式 B

[ 式中、Ar は、本明細書で定義されている通りである ]

と反応させるステップ、

b) その後場合により、かつ必要ならば、

i) 存在する任意の保護基を除去するステップ、

ii) 化合物式 II を式 I i の別の化合物に変換するステップ、および / または

iii) 薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を形成するステップ

を含む方法を提供する。

10

【 0 1 2 1 】

$LG_A$  は、任意の適切な脱離基であってよい。適切には、 $LG_A$  は、ハロゲンまたは任意の他の適切な脱離基（例えば、トリフルオロメチルスルホネート等）である。適切には、 $LG_A$  は、塩素、臭素またはトリフルオロメチルスルホネートであってよい。

【 0 1 2 2 】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、適切な溶媒の存在下で起こる。任意の適切な溶媒または溶媒混合物をこの反応に使用してよい。当業者であれば、これらの反応において使用するための適切な溶媒または溶媒混合物をどのようにして選択するかを知っているであろう。適切な溶媒の例は、DMA、1,4-ジオキサン、DMF およびトルエンを含む。

20

【 0 1 2 3 】

当業者であれば、この反応を容易にするために使用する適正な反応条件を選択することでもできるであろう。適切には、反応は、無水条件において、アルゴンまたは窒素等の不活性雰囲気の下で行われる。反応を、例えば、40 から 160、またはより適切には 120 から 160（利用される溶媒に応じて）の範囲内の昇温で、例えば、2 時間から 7 日間、またはより適切には 2 から 10 時間の適切な期間にわたって、熱的にまたはマイクロ波照射下のいずれかで行ってよい。

【 0 1 2 4 】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、触媒、適切には、Pd もしくは  $Pd_2(dba)_3$  等のパラジウム由来の触媒の存在下で、またはトリフルオロ酢酸等の酸触媒作用を使用することによって起こる。

30

【 0 1 2 5 】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、有機リン化合物、適切には触媒に対して適切なリガンドとしての働きをする有機リン化合物の存在下で起こる。有機リン化合物は、適切には、キサントホス等のホスフィン誘導体であり得る。

【 0 1 2 6 】

適切には、化合物 A と化合物 B との間のカップリング反応は、塩基、例えば炭酸セシウム等の金属炭酸塩、または水素化ナトリウム等の金属水素化物の存在下で起こる。

40

【 0 1 2 7 】

式 A の化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【 0 1 2 8 】

式 B の化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【 0 1 2 9 】

上記のプロセスに加えて、適切な保護基が存在するならば、追加の脱保護条件を用いてよい。適切な保護基は、tert-ブトキシカーボネートおよびジメチルアセタールを含む。典型的な条件は、DCM または THF のいずれか中のトリフルオロ酢酸等、適切な溶

50

媒中の適切な酸を含む。

【 0 1 3 0 】

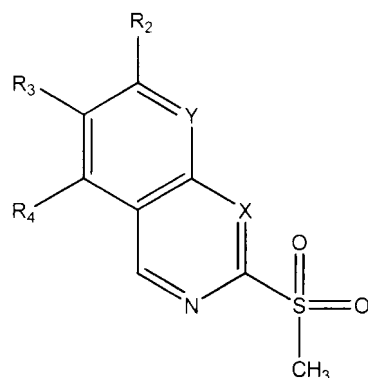
式 1 のラセミ化合物は、所望の鏡像異性体を産出するための適切なキラル分離クロマトグラフィーを使用して分離され得る。

【 0 1 3 1 】

別の態様では、本発明は、式 I I の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法であって、

a ) 式 C の化合物：

【 化 1 4 】



式 C

[ 式中、X、Y、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、以上で定義された通りの意味のいずれか 1 つをそれぞれ有する ]

を、以上で定義された通りの式 B の化合物、または式 D の化合物：

H C ( O ) H N - A r

式 D

[ 式中、A r は、本明細書で定義されている通りである ]

と反応させるステップ、ならびに

b ) その後場合により、かつ必要ならば、

i ) 存在する任意の保護基を除去するステップ、

i i ) 化合物式 I I を式 I I の別の化合物に変換するステップ、および / または

i i i ) 薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を形成するステップ

を含む方法を提供する。

【 0 1 3 2 】

適切には、化合物 C と化合物 B または D との間のカップリング反応は、適切な溶媒の存在下で起こる。任意の適切な溶媒または溶媒混合物をこの反応に使用してよい。当業者であれば、これらの反応において使用するための適切な溶媒または溶媒混合物をどのようにして選択するかを知っているであろう。適切な溶媒の例は、T H F および T F E ( 1 , 2 , 3 - トリフルオロエタノール ) を含む。

【 0 1 3 3 】

当業者であれば、この反応を容易にするために使用する適正な反応条件を選択することもできるであろう。適切には、反応は、無水条件において、アルゴンまたは窒素等の不活性雰囲気の下で行われる。反応を、例えば、式 D の化合物については 3 0 から 1 7 0 、またはより適切には 3 0 から 5 0 、式 B の化合物については 1 2 0 から 1 7 0 5 0 ( 利用される溶媒に応じて ) の範囲内等の昇温で、例えば、2 時間から 7 日間、またはより適切には 2 から 1 0 時間の適切な期間にわたって、熱的にまたはマイクロ波照射下のいずれかで行ってよい。

【 0 1 3 4 】

適切には、化合物 C と化合物 B または D との間のカップリング反応は、触媒、適切には

、PdもしくはPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>等のパラジウム由来の触媒の存在下で、またはトリフルオロ酢酸等の酸触媒作用を使用することによって起こる。

【0135】

適切には、化合物Cと化合物BまたはDとの間のカップリング反応は、有機リン化合物、適切には触媒に対して適当なリガンドとしての働きをする有機リン化合物の存在下で起こる。有機リン化合物は、適切には、キサントホス等のホスフィン誘導体であり得る。

【0136】

適切には、化合物Cと化合物BまたはDとの間のカップリング反応は、塩基、例えば炭酸セシウム等の金属炭酸塩、または水素化ナトリウム等の金属水素化物の存在下で起こる。

10

【0137】

式Cの化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0138】

式Dの化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

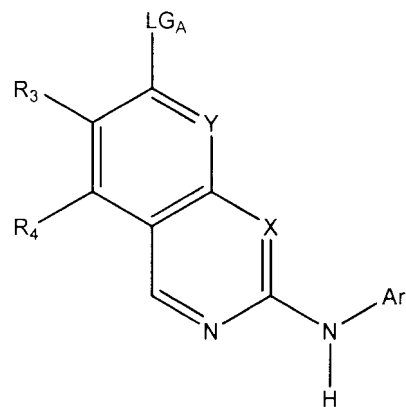
【0139】

別の態様では、本発明は、式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法であって、

a) 式Eの化合物：

20

【化15】



式E

30

[式中、X、Y、Ar、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、以上で定義された通りの意味のいずれか1つをそれぞれ有し、LG<sub>A</sub>は、以上で定義された通りの適切な脱離基である]

を、式Fの化合物：



式F

40

またはR<sub>2</sub>BX<sub>2</sub> [式中、R<sub>2</sub>は、本明細書で定義されている通りであり、BX<sub>2</sub>は、ボロン酸(例えばB(OH)<sub>2</sub>)、テトラフルオロボレート(例えばBF<sub>3</sub><sup>-</sup>)、またはピナコールエステルを表す]

と反応させるステップ、ならびに

b) その後場合により、かつ必要ならば、

i) 存在する任意の保護基を除去するステップ、

ii) 化合物式IIを式IIの別の化合物に変換するステップ、および/または

iii) 薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を形成するステップ

を含む方法を提供する。

【0140】

50

上記した通り、 $LG_A$ は、任意の適切な脱離基であってよい。適切には、 $LG_A$ は、ハロゲンまたは任意の他の適切な脱離基（例えば、トリフルオロメチルスルホネート等）である。適切には、 $LG_A$ は、塩素、臭素またはトリフルオロメチルスルホネートである。

【0141】

適切には、化合物Eと化合物Fとの間のカップリング反応は、適切な溶媒の存在下で起こる。任意の適切な溶媒または溶媒混合物をこの反応に使用してよい。当業者であれば、これらの反応において使用するための適切な溶媒または溶媒混合物をどのようにして選択するかを知っているであろう。適切な溶媒の例は、DMA、1,4-ジオキサン、トルエン、DMF、tBuOHまたは $H_2O$ を含む。

【0142】

当業者であれば、この反応を容易にするために使用する適正な反応条件を選択することもできるであろう。適切には、反応は、無水条件において、アルゴンまたは窒素等の不活性雰囲気の下で行われる。反応を、例えば、室温から160、またはより適切には60から140（利用される溶媒に応じて）の範囲内等の昇温で、例えば、2時間から7日間、またはより適切には2から10時間の適切な期間にわたって、熱的にまたはマイクロ波照射下のいずれかで行ってよい。

【0143】

適切には、化合物Eと化合物Fとの間のカップリング反応は、触媒、適切には、Pdもしくは $Pd_2(dba)_3$ 等のパラジウム由来の触媒の存在下で、またはトリフルオロ酢酸等の酸触媒作用を使用することによって起こる。

【0144】

適切には、化合物Eと化合物Fとの間のカップリング反応は、有機リン化合物、適切には触媒に対して適当なリガンドとしての働きをする有機リン化合物の存在下で起こる。有機リン化合物は、適切には、キサントホス等のホスフィン誘導体であり得る。

【0145】

適切には、化合物Eと化合物Fとの間のカップリング反応は、塩基、例えば炭酸セシウム等の金属炭酸塩、または水素化ナトリウム等の金属水素化物の存在下で起こる。

【0146】

式Eの化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0147】

式Fの化合物は、当技術分野において公知のプロセスによって、適切には例を参照して本明細書で記述されているプロセスによって調製できる。

【0148】

当技術分野において周知の技術を使用して、上記で定義されたプロセスから得られた式IIの化合物を単離および精製することができる。

【0149】

本明細書で定義されているプロセスは、式IIの化合物を、特に式IIの化合物が異なる塩形態の混合物として形成される状況での、塩交換に供するステップをさらに含み得る。塩交換は、適切には、式IIの化合物を適切な固体支持体または樹脂上に固定すること、および化合物を適正な酸で溶離して、式IIの化合物の単塩を生み出すことを含む。

【0150】

本発明のさらなる態様では、本明細書で定義されているプロセスのいずれか1つによって取得可能な式IIの化合物が提供される。

【0151】

本発明のさらなる態様では、本明細書で定義されているプロセスのいずれか1つによって取得される式IIの化合物が提供される。

【0152】

本発明のさらなる態様では、本明細書で定義されているプロセスのいずれか1つによって直接的に取得された式IIの化合物が提供される。

10

20

30

40

50

例として、本発明のある特定の化合物を調製できる特定の合成スキームを、以下のスキーム 1 から 5 において以下に示す：

## スキーム 1 :



## スキーム 2 :



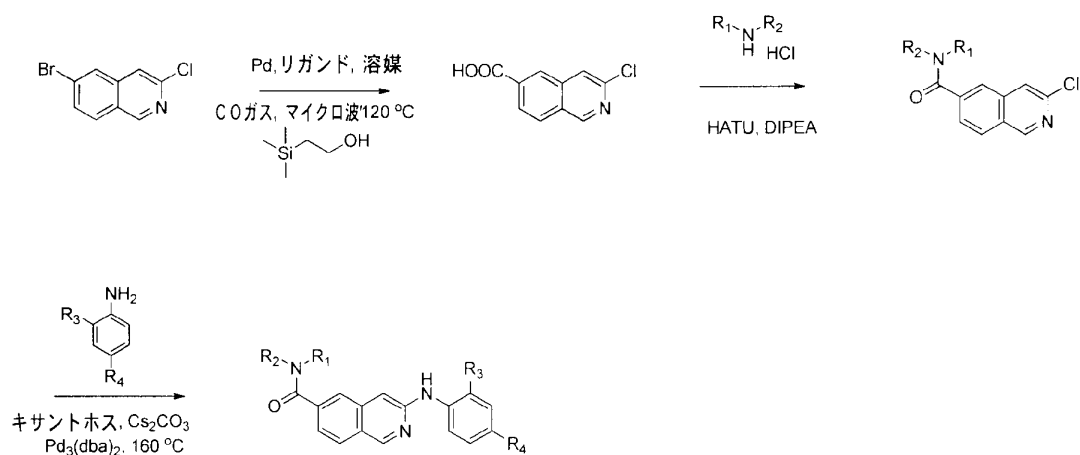
## スキーム 3 :



40

## 【化 19】

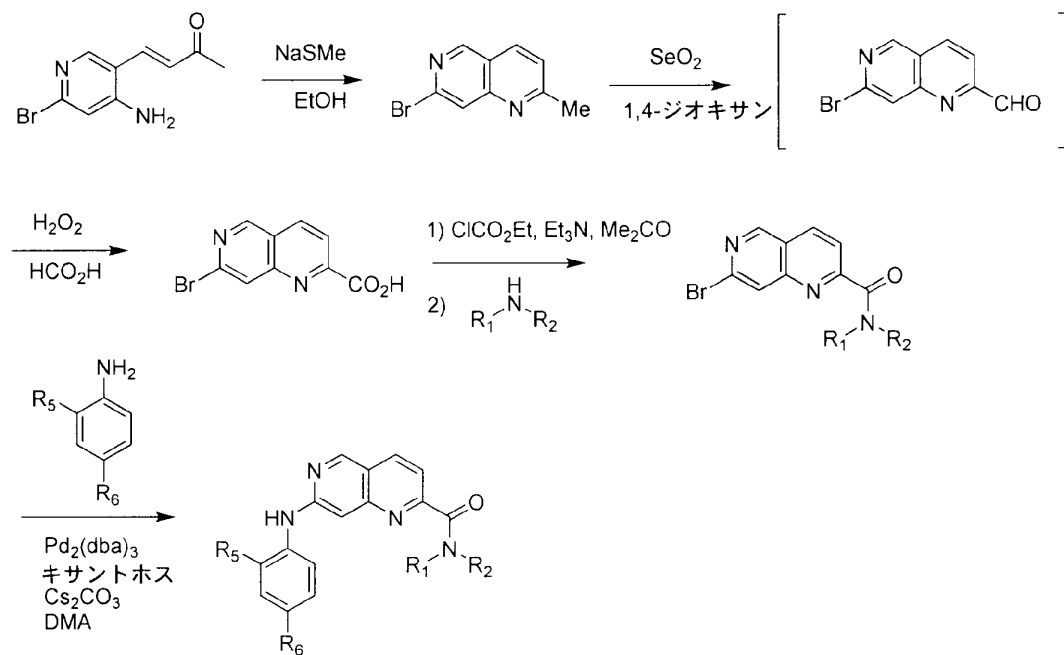
スキーム 4 :



10

## 【化 20】

スキーム 5 :



20

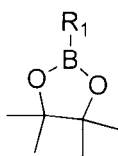
30

## 【0154】

スキーム 1 から 5 では、 $R_1$  および / または  $R_2$  は、存在する場合、適切にはアリールまたはヘテロアリールであるが、アルキルまたはアルケニルであってもよい。B X 2 は、

40

## 【化 21】



50

を表す。

#### 【0155】

生物学的活性

下記の生物学的アッセイを使用して、本発明の化合物の薬理学的効果を測定することができる。

#### 【0156】

MPS1キナーゼの阻害の測定

酵素反応（総体積10 $\mu$ l）は、完全長MPS1（12.5nMまたは3nM）、蛍光標識ペプチド〔H236として公知、配列：5FAM-DHTGFLTEYVATR-C<sub>6</sub>ONH<sub>2</sub>を有する〕（5 $\mu$ M）、ATP（10 $\mu$ M）、DMSO（1%v/v）または試験化合物（1%DMSO中0.25nM～100 $\mu$ Mの範囲内）のいずれかおよびアッセイ緩衝液（50mM HEPES（pH7.0）、0.02%NaN<sub>3</sub>、0.01%B<sub>2</sub>SA、0.1mMオルトバンデート（Orthovanadate）、10 $\mu$ M MgCl<sub>2</sub>、1 $\mu$ M DTT、Rocheプロテアーゼ阻害剤）を含有する黒色384ウェル低容量プレート中で行った。反応は、室温で60分間行い、0.1M HEPES緩衝生理食塩水（遊離酸、Sigma、UK）中に20mM EDTA、0.05%（v/v）Brj-35を含有する緩衝液（10 $\mu$ l）の添加によって停止させた。プレートをキャリアパーEZ読み取り機II（Caliper Life Sciences）で読み取った。

#### 【0157】

読み取り機は、生成物および基質両方のピークを測定することによってピーク高さを%変換に変換し、0%および100%阻害をそれぞれ表す対照ウェルの選択を可能にするソフトウェアパッケージ（「レビューアー」）を備えている。化合物の%阻害は、選択された対照ウェルの平均に対して算出される。IC<sub>50</sub>は、0.25nM～100 $\mu$ Mまでの濃度範囲で化合物を試験することによって決定される。次いで、各濃度における%阻害を、4パラメータロジスティックフィットに当てはめる：

$$y = (a + ((b - a) / (1 + ((c / x)^d))))$$

〔式中、a = 漸近線最小値であり、b = 漸近線最大値であり、c = IC<sub>50</sub>であり、d = ヒル係数である〕

#### 【0158】

概して、式IIの化合物が有する活性は、阻害アッセイにおいて15 $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>値によって実証され得る。適切には、化合物は、10 $\mu$ M未満、適切には1 $\mu$ M未満、適切には0.1 $\mu$ M未満、適切には0.01 $\mu$ M未満（すなわち10nM未満）のIC<sub>50</sub>値を有する。

#### 【0159】

上記のアッセイにおける本発明の化合物の活性を、添付の実施例の項で示す。

#### 【0160】

医薬組成物

本発明のさらなる態様によれば、以上で定義された通りの本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される賦形剤または担体と会合して含む、医薬組成物が提供される。

#### 【0161】

本発明の組成物は、経口使用に（例えば錠剤、ロゼンジ剤、硬もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性懸濁剤、乳剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として）、局所使用に（例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性液剤もしくは懸濁剤として）、吸入による投与に（例えば微粉化散剤または液体エアゾール剤として）、注入による投与に（例えば微粉化散剤として）、または非経口投与に（例えば静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内もしくは筋肉内投薬用の滅菌水性もしくは油性液剤として、または経直腸投薬用の坐剤として）適切な形態であってよい。

#### 【0162】

本発明の組成物は、当技術分野において周知の、従来の医薬添加剤を使用する従来の手順によって取得することができる。故に、経口使用が意図されている組成物は、例えば、1つまたは複数の着色剤、甘味剤、香味剤および/または保存剤を含有してもよい。

【0163】

増殖性疾患の治療法において使用するための本発明の化合物の有効量は、温血動物、特にヒトにおいて感染症の症状を症候的に緩和するため、感染症の進行を減速させるため、または感染症の症状を持つ患者において悪化するリスクを低減させるために十分な量である。

【0164】

単一剤形を生成するために1つまたは複数の添加剤と組み合わせられる活性成分の量は、治療されるホストおよび特定の投与ルートに応じて必然的に変動することになる。例えば、ヒトへの経口投与が意図されている製剤は、全組成の約5から約98重量パーセントまでで変動し得る適正かつ好都合な量の添加剤を配合した、例えば、0.5mgから0.5gまでの活性剤（より適切には、0.5から100mgまで、例えば1から30mgまで）を概して含有することになる。

【0165】

式IIの化合物の治療的または予防的目的のための用量のサイズは、医学の周知の原理に従い、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与ルートに従って自然に変動することになる。

【0166】

治療的または予防的目的のために本発明の化合物を使用する際、化合物は、概して、分割用量で必要とされると仮定すると、例えば、体重1kgにつき0.1mgから75mgの範囲内の日用量が受けられるように投与されることになる。概して、非経口ルートが用いられる場合には、より低用量が投与されることになる。故に、例えば、静脈内または腹腔内投与では、例えば、体重1kgにつき0.1mgから30mgの範囲内の用量が概して使用されることになる。同様に、吸入による投与では、例えば、体重1kgにつき0.05mgから25mgの範囲内の用量が使用されることになる。特に錠剤形態での経口投与も適切となり得る。典型的には、単位剤形は、約0.5mgから0.5gの本発明の化合物を含有することになる。

【0167】

治療的使用および用途

一態様では、本発明は、療法において使用するための、本明細書で定義されている通りの式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。

【0168】

本発明の化合物は、Mps1キナーゼ活性を阻害することができる。故に、別の態様では、本発明は、細胞においてMps1キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記細胞に、本明細書で定義されている通りの式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0169】

さらなる態様では、本発明は、Mps1キナーゼを*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞を、有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法を提供する。

【0170】

別の態様では、本発明は、そのような阻害を必要とするヒトまたは動物対象においてMps1キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記対象に、有効量の本明細書で定義されている通りの式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0171】



別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ活性に関連する疾患または状態の治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0172】

別の態様では、本発明は、Mps1キナーゼ活性に関連する疾患または状態の治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0173】

また別の態様では、本発明は、ヒトまたは動物対象において増殖性障害を治療する方法であって、前記対象に、治療上許容される量の本明細書で定義されている通りの式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0174】

また別の態様では、本発明は、増殖性障害の治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0175】

また別の態様では、本発明は、増殖性障害の治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの式IIの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

20

【0176】

用語「増殖性障害」は、本明細書では交換可能に使用され、*in vitro*または*in vivo*のいずれであるかにかかわらず、新生物または肥厚成長等、望まれない過剰または異常細胞の不要なまたは無制御な細胞増殖に関係する。増殖性状態の例は、悪性新生物および腫瘍を含むがこれらに限定されない前悪性および悪性細胞増殖、がん、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば結合組織の）、ならびにアテローム性動脈硬化症を含むがこれらに限定されない。肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、膵臓、脳および皮膚を含むがこれらに限定されない任意の種類の細胞が治療され得る。

【0177】

本発明の化合物の抗増殖効果は、それらのMps1キナーゼ阻害特性によるヒトがんの治療において特定の用途を有する。

30

【0178】

抗がん効果は、細胞増殖の調節、血管新生（新たな血管の形成）の阻害、転移（その起源からの腫瘍の広がり）の阻害、浸潤（近隣の正常構造への腫瘍細胞の広がり）の阻害、またはアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含むがこれらに限定されない1つまたは複数の機構を経由して発生し得る。

【0179】

したがって、別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。

40

【0180】

また別の態様では、本発明は、がんの治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0181】

また別の態様では、本発明は、そのような治療を必要とする患者においてがんを治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の本明細書で定義されている通りの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0182】

50

本発明は、ヒトまたは動物の体の治療方法であって、治療を必要とする対象に、治療有効量の活性化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で投与するステップを含む方法をさらに提供する。

#### 【0183】

##### 投与ルート

本発明の化合物、または活性化合物を含む医薬組成物は、全身的に／末梢にまたは局所的にのいずれであるかにかかわらず（すなわち、所望の作用の部位に）、任意の好都合な投与ルートによって対象に投与され得る。

#### 【0184】

投与ルートは、経口（例えば、摂取による）；口腔；舌下；経皮（例えば、パッチ剤、硬膏剤等によるものを含む）；経粘膜（例えば、パッチ剤、硬膏剤等によるものを含む）；鼻腔内（例えば、鼻腔用スプレーによるもの）；眼内（例えば、点眼剤によるもの）；経肺（例えば、エアゾール剤を介して、例えば、口または鼻を経由して使用する、例えば吸入または注入療法によるもの）；経直腸（例えば、坐剤または浣腸剤によるもの）；経膣（例えば、ペッサリーによるもの）；非経口、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下および胸骨内を含む注射によるもの；デポ剤またはレザバーの、例えば皮下または筋肉内への移植によるものを含むがこれらに限定されない。

#### 【0185】

##### 併用療法

以上で定義された抗増殖治療は、単独療法として適用されてもよく、または本発明の化合物に加えて、従来の手術または放射線療法または化学療法も伴い得る。そのような化学療法は、下記のカテゴリーの抗腫瘍剤の1つまたは複数を含み得る：

（i）アルキル化剤（例えばシス - プラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド（temozolamide）およびニトロソウレア）；代謝拮抗物質（例えばゲムシタピン、ならびに5 - フルオロウラシルおよびテガフルのようなフロロピリミジン系、ラルチトレキセド、メトトレキサート等の抗葉酸剤、シトシンアラビノシド、およびヒドロキシウレア）；抗腫瘍抗生物質（例えばアドリマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン系）；抗有糸分裂剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルピンのようなピンカルアルカロイド系、ならびにタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド系、ならびにボロキナーゼ阻害剤）；ならびにトポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン系、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトセシン）等、内科的腫瘍学において使用される通りの他の抗増殖／抗新生物薬およびそれらの組合せ；

（ii）抗エストロゲン剤（antioestrogen）（例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびイドキシフェン）、抗アンドロゲン剤（例えばピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えばゴセレリン、リユープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステゲン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン）ならびにフィナステライド等の5 $\alpha$ -レダクターゼの阻害剤等、細胞増殖抑制剤；

（iii）抗浸潤剤 [ 例えば、4 - (6 - クロロ - 2, 3 - メチレンジオキシアニリノ) - 7 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] - 5 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシキナゾリン (AZD0530；国際特許出願WO01/94341)、N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - {6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ} チアゾール - 5 - カ

10

20

30

40

50

ルボキサミドのような c - S r c キナーゼファミリー阻害剤（ダサチニブ、BMS - 354825；J. Med. Chem.、2004、47、6658～6661）およびボスチニブ（SKI - 606）、ならびにマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ヘパラーゼに対するウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能または抗体の阻害剤；

（i v）成長因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤は、成長因子抗体および成長因子受容体抗体（例えば抗 e r b B 2 抗体トラスツズマブ [ H e r c e p t i n（商標）]、抗 E G F R 抗体パニツムマブ、抗 e r b B 1 抗体セツキシマブ [ エルビタックス、C225 ] および S t e r n ら、C r i t i c a l r e v i e w s i n o n c o l o g y / h a e m a t o l o g y、2005、第54巻、11～29頁によって開示されている任意の成長因子または成長因子受容体抗体）を含み；そのような阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば、N - （3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル） - 7 - メトキシ - 6 - （3 - モルホリノプロボキシ）キナゾリン - 4 - アミン（ゲフィチニブ、ZD1839）、N - （3 - エチニルフェニル） - 6, 7 - ビス（2 - メトキシエトキシ）キナゾリン - 4 - アミン（エルロチニブ、OSI - 774）および6 - アクリルアミド - N - （3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル） - 7 - （3 - モルホリノプロボキシ） - キナゾリン - 4 - アミン（CI 1033）等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブ等の e r b B 2 チロシンキナーゼ阻害剤）；肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤；インスリン成長因子ファミリーの阻害剤；イマチニブおよび／またはニロチニブ（AMN107）等の血小板由来の成長因子ファミリーの阻害剤；セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ（BAY43-9006）、チピファルニブ（R115777）およびロナファルニブ（SCH66336）等のR a s / R a f シグナリング阻害剤）、MEKおよび／またはAKTキナーゼを経由する細胞シグナリングの阻害剤、c - k i t 阻害剤、a b l キナーゼ阻害剤、P I 3 キナーゼ阻害剤、P l t 3 キナーゼ阻害剤、C S F - 1 R キナーゼ阻害剤、I G F 受容体（インスリン様成長因子）キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤（例えばAZD1152、PH739358、VX - 680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX - 528およびAX39459）ならびにCDK2および／またはCDK4阻害剤等のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤も含む；

（v）血管内皮成長因子の効果を阻害するもの等の抗血管新生剤 [ 例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体バシズマブ（A v a s t i n（商標））、ならびに例えばバンデタニブ（ZD6474）、パタラニブ（PTK787）、スニチニブ（SU11248）、アクシチニブ（AG - 013736）、パゾパニブ（GW786034）および4 - （4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ） - 6 - メトキシ - 7 - （3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ）キナゾリン（AZD2171；WO00/47212内の実施例240）等のVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願第WO97/22596号、同第WO97/30035号、同第WO97/32856号および同第WO98/13354号で開示されているもの等の化合物、ならびに他の機構によって働く化合物（例えばリノミド、インテグリン v 3 機能の阻害剤、およびアンギオスタチン） ]

（v i）コンプレタスタチンA4、ならびに国際特許出願第WO99/02166号、同第WO00/40529号、同第WO00/41669号、同第WO01/92224号、同第WO02/04434号および同第WO02/08213号で開示されている化合物等の血管損傷剤；

（v i i）エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばジボテンタン（ZD4054）またはアトラセンタン；

（v i i i）アンチセンス療法、例えばISIS2503、抗 r a s アンチセンス等、上記に掲載されている標的に向けられるもの；

（i x）例えば、異常な p 5 3 または異常な B R C A 1 もしくは B R C A 2 等の異常な遺

10

20

30

40

50

伝子を置き換えるためのアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌のニトロレダクターゼ酵素を使用するもの等のGDEPT（遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法）アプローチ、および多剤耐性遺伝子療法等の化学療法または放射線療法に対する患者の耐容性を増大させるためのアプローチを含む遺伝子療法アプローチ；ならびに（x）例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインのトランスフェクション等、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるためのex-vivoおよびin-vivoアプローチ、T細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした樹枝状細胞等のトランスフェクトした免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした腫瘍細胞株を使用するアプローチ、ならびに抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む、免疫療法アプローチ。

10

#### 【0186】

そのような共同治療は、治療の個々の成分の同時、順次または別個投与によって実現され得る。そのような併用生成物は、本発明の化合物を以上で記述した投与量範囲内で、および他の薬学的活性剤をその承認された投与量範囲内で用いる。

#### 【0187】

本発明のこの態様によれば、以上で定義された通りの本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および別の抗腫瘍剤を含む、がん（例えば固形腫瘍を伴うがん）の治療において使用するのに適切な組合せが提供される。

#### 【0188】

本発明のこの態様によれば、以上で定義された通りの本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および上記に（i）～（ix）という名目で掲載されている抗腫瘍剤のいずれか1つを含む、がん（例えば固形腫瘍を伴うがん）の治療において使用するのに適切な組合せが提供される。

20

#### 【0189】

本発明のさらなる態様では、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物が、本明細書で上記に（i）～（ix）という名目で掲載されているものから選択される抗腫瘍剤と組み合わせて提供される。

#### 【0190】

本明細書で、用語「組合せ」が使用される場合、これは、同時、別個または順次投与を指すことを理解されたい。本発明の一態様では、「組合せ」は同時投与を指す。本発明の別の態様では、「組合せ」は別個投与を指す。本発明のさらなる態様では、「組合せ」は順次投与を指す。投与が順次または別個である場合、第二の成分の投与における遅延は、併用の有益な効果を喪失するようなものであってはならない。

30

#### 【0191】

本発明のさらなる態様によれば、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、本明細書で上記に（i）～（ix）という名目で掲載されているものから選択される抗腫瘍剤と組み合わせ、薬学的に許容される賦形剤または担体と会合して含む、医薬組成物が提供される。

#### 【実施例】

40

#### 【0192】

市販の出発材料、試薬および乾燥溶媒は、供給されたまま使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60（0.025～0.04mm）を使用して実施した。カラムクロマトグラフィーは、アイソルートフラッシュシリカカラムを使用するフラッシュマスターパーソナルユニット、またはMerckもしくはBiotageフラッシュシリカカートリッジを使用するBiotage SP1精製システムでも実施した。分取TLCは、AnaltechまたはMerckプレートで実施した。イオン交換クロマトグラフィーは、酸性アイソルートフラッシュSCX-IIカラム、アイソルートSi-カーボネートカラムまたは塩基性アイソルートフラッシュNH<sub>2</sub>カラムを使用して実施した。

50

## 【0193】

分取HPLC法を使用する場合、下記の条件が適用される：

Grad15mins20mlsLipo：

## 【0194】

試薬：

HPLCグレードの溶媒、ギ酸、または代替的溶離液修飾剤は、別段の記載がない限り、Sigma Aldrich (Poole, UK) から購入した。

## 【0195】

器具：

試料の450 $\mu$ Lの標準注入（針を洗浄した）を、MeOH中10mg/mLの濃度で、Phenomenex Geminiカラム（10 $\mu$ m、250 $\times$ 21.2mm、C18、Phenomenex、Torrance、USA）上に行った。

10

## 【0196】

室温でのクロマトグラフィー分離は、Gilson GX-281リキッドハンドラーシステムをGilson 322 HPLCポンプ（Gilson、Middleton、USA）と組み合わせて使用し、40：60から100：0 メタノール：水（いずれも0.1%ギ酸で調節したもの）までの15分間の勾配溶離で、20mL/分の流速にて行った。

## 【0197】

UV-Visスペクトルは、254nmにてGilson 156 UV-Vis検出器（Gilson、Middleton、USA）で獲得した。

20

## 【0198】

収集はUVシグナルによってトリガーし、Gilson GX-281リキッドハンドラーシステム（Gilson、Middleton、USA）を使用して収集した。

## 【0199】

生データは、Gilsonトリリューションソフトウェアを使用して加工した。

## 【0200】

LCMS法を使用する場合、下記の条件が適用される：

LCT法：LC/MS分析は、Watersアライアンス2795分離モジュール、およびESI源を備えるWaters/マイクロマスLCT飛行時間形質量分析計と連結されたWaters 2487二波長吸光度検出器でも実施した。分析分離は、30 で、MerckクロモリススピードRODカラム（RP-18e、50 $\times$ 4.6mm）で、2mL/分の流速を使用し、4分間の勾配溶離にて、254nmにおける検出、または、MerckピュロスファースTARカラム（RP-18e、30 $\times$ 4mm）で、1.5mL/分の流速を使用し、4分間の勾配溶離にて、254nmにおける検出のいずれかで行った。移動相は、いずれも0.1%のギ酸を含有するメタノール（溶媒A）および水（溶媒B）の混合物であった。勾配溶離は、次の通りであった：2.25分間にわたって1：9（A/B）から9：1（A/B）、0.75分間9：1（A/B）、次いで0.3分間にわたって1：9（A/B）への復帰、最後に0.2分間1：9（A/B）。

30

## 【0201】

40

LCMS/HRMS法を使用する場合、下記の条件が適用される：

Agilent TOF法：LC/MSおよびHRMS分析は、Agilent 1200シリーズHPLC、およびデュアルマルチモードAPCI/ESI源を備える6210飛行時間形質量分析計と連結されたダイオードアレイ検出器で実施した。

## 【0202】

分析分離は、30 で、MerckピュロスファースTARカラム（RP-18e、30 $\times$ 4mm）で、1.5mL/分の流速を使用し、4分間の勾配溶離にて、254nmにおける検出で行った。移動相は、メタノール（溶媒A）および0.1%のギ酸を含有する水（溶媒B）の混合物であった。勾配溶離は、次の通りであった：2.5分間にわたって1：9（A/B）から9：1（A/B）、1分間9：1（A/B）、次いで0.3分間に

50

わたって 1 : 9 ( A / B ) への復帰、最後に 0 . 2 分間 1 : 9 ( A / B )。

【 0 2 0 3 】

H R M S 分析に使用した参照は：カフェイン [ M + H ] <sup>+</sup> 195 . 087652 ; ヘキサキス ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) ホスファゼン [ M + H ] <sup>+</sup> 622 . 02896 ; およびヘキサキス ( 1 H , 1 H , 3 H - テトラフルオロペンチキシ ) ホスファゼン [ M + H ] <sup>+</sup> 922 . 009798 であった。

【 0 2 0 4 】

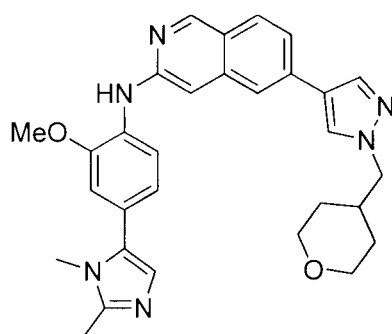
通常の L C M S は、L C T 法を使用して実施したのに対し、H R M S データは、A g i l e n t T o F 法を使用して記録した。

【 0 2 0 5 】

実施例 1 :

N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン - 3 - アミン

【 化 2 2 】



【 0 2 0 6 】

方法 A

トルエン / D M F ( 3 / 1 m L ) 中の、3 - クロロ - 6 - ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - イソキノリン ( 調製 1、10 . 5 m g、0 . 03 m m o l )、4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシアニリン ( 調製 74、8 . 4 m g、0 . 04 m m o l )、キサントホス ( 11 . 2 m g、0 . 02 m m o l )、P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> ( 2 . 9 m g、0 . 003 m m o l )、C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 83 m g、0 . 26 m m o l ) の懸濁液を、マイクロ波照射下、160 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、N a C l 溶液で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層を、2 M N H <sub>3</sub> / M e O H で溶離する S C X - 2 カラムによって精製し、真空濃縮した。残留物を、E t O A c 中 0 ~ 12 % M e O H で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 ( 4 . 5 m g、28 % ) を生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR ( 500 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8.96 ( d , J = 1.1 H z , 1 H ) , 7.98 - 7.93 ( m , 2 H ) , 7.85 ( d , J = 8.4 H z , 1 H ) , 7.77 ( t , J = 1.0 H z , 1 H ) , 7.71 ( d , J = 1.5 H z , 1 H ) , 7.48 ( d t , J = 8.5 , 1.5 H z , 1 H ) , 7.27 ( s , 1 H ) , 7.18 ( s , 1 H ) , 7.03 - 6.96 ( m , 2 H ) , 6.92 ( d , J = 1.9 H z , 1 H ) , 4.08 ( d , J = 8.0 H z , 2 H ) , 4.06 - 3.99 ( m , 2 H ) , 3.97 ( s , 3 H ) , 3.59 ( s , 3 H ) , 3.41 ( t d , J = 11.8 , 2.1 H z , 2 H ) , 2.52 ( s , 3 H ) , 2.30 - 2.20 ( m , 1 H ) , 1.62 - 1.53 ( m , 2 H ) , 1.50 - 1.38 ( m , 2 H ) .

LCMS ( ESI ) R t = 1.92 分 MS m / z 509 [ M + H ] <sup>+</sup>

MPS1 IC50 ( μ M ) : 0.002

【 0 2 0 7 】

下記の実施例は、上記の方法 A ( 実施例 1 ) に従い、別段の記載がない限り、適正なクロロイソキノリンおよび 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2

- メトキシアニリン (調製 7 4) を使用して調製した。粗反応残留物は、上記の通りにまたは下記の方法の 1 つに従って精製した：

方法 A：0 ~ 6 % MeOH / EtOAc で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィー

方法 B：0 ~ 6 % MeOH / EtOAc で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC。

方法 C：0 ~ 15 % MeOH / EtOAc で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 D：分取 HPLC、続いて必要な場合、2 M NH<sub>3</sub> / MeOH を使用する SCX - 2 カートリッジに通す溶離。

10

方法 E：0 ~ 8 % MeOH / EtOAc で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 F：0 ~ 10 % MeOH / EtOAc で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC。

方法 G：シクロヘキサン中 50 ~ 100 % EtOAc で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法 H：EtOAc で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィー。

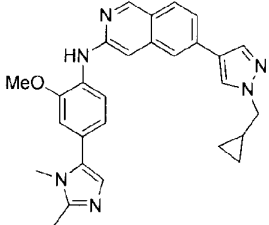
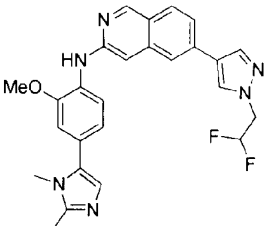
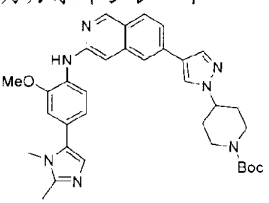
方法 I：クロロホルム中 50 % MeOH、続いて 7 N NH<sub>3</sub> / MeOH 中 50 % クロロホルムを使用する、SCX - 2 カートリッジに通す溶離、続いて EtOAc 中 0 ~ 10 % 7 N NH<sub>3</sub> / MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

20

方法 J：クロロホルム中 50 % MeOH、続いて 7 N NH<sub>3</sub> / MeOH 中 50 % クロロホルムを使用する、SCX - 2 カートリッジに通す溶離、続いて EtOAc 中 20 % ヘキサンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

【 0 2 0 8 】

【表 1 - 1】

実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 ( $\mu$ M)
2	6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)イソキノリン-3-アミン 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.95 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.90 (d, $J$ = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J$ = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 4.07 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 2H), 0.49 – 0.41 (m, 2H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.00分, MS $m/z$ 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 3-クロロ-6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製4)および精製方法Aを用いて。	0.001
3	6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)イソキノリン-3-アミン 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.99 (s, 1H), 8.04 (dd, $J$ = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (d, $J$ = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dt, $J$ = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (dd, $J$ = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 6.33 – 6.01 (m, 1H), 4.57 (dd, $J$ = 14.7, 13.0, 4.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 1.87分, MS $m/z$ 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 3-クロロ-6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製5)および精製方法Bを用いて。	0.002
4	tert-ブチル 4-(4-(3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.94 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J$ = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (dd, $J$ = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.00 – 2.83 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.23分 MS $m/z$ 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$ tert-ブチル 4-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(調製6)を140℃で、および精製方法Aを用いて。	0.110

10

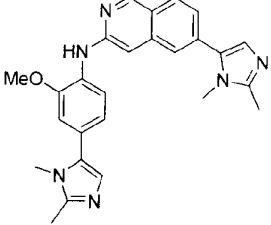
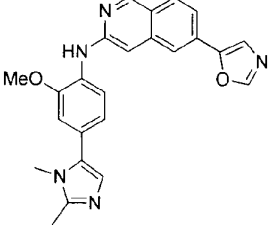
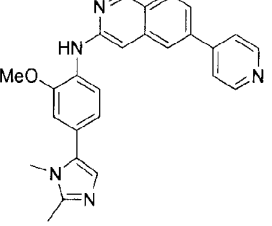
20

30

40



【表 1 - 2】

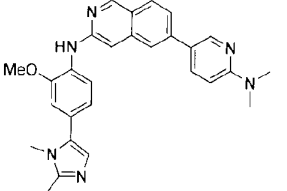
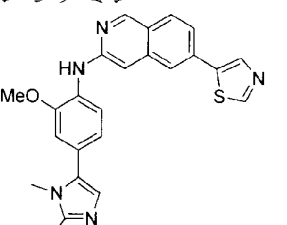
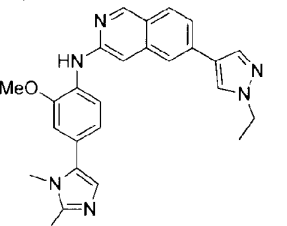
5	<p>6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.02 (s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.25分 MS m/z 439 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン(調製7)および精製方法Cを用いて。</p>	0.005
6	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(オキサゾール-5-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.58 (dt, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.73分 MS m/z 412 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)オキサゾール(調製8)を用いて。</p>	0.004
7	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.78 – 8.70 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.60 (dt, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.58分 MS m/z 422 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(ピリジン-4-イル)イソキノリン(調製9)を用いて。</p>	0.145

10

20

30

【表 1 - 3】

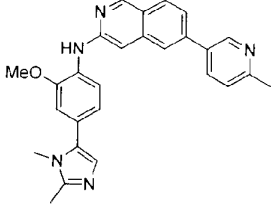
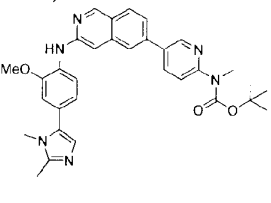
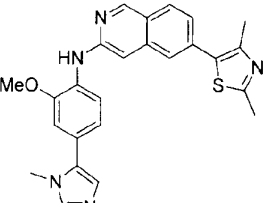
8	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.55分 MS m/z 465 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン(調製10)および精製方法Cを用いて。</p>	0.108
9	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(チアゾール-5-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.95分 428 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)チアゾール(調製41)を用いて。</p>	0.004
10	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.58 (t, J = 7.2 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.88分 MS m/z 439 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製11)を用いて。</p>	0.007

10

20

30

【表 1 - 4】

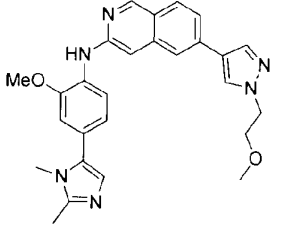
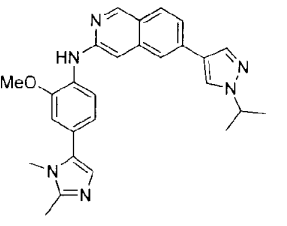
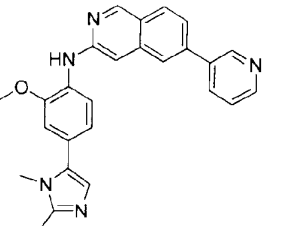
11	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.50分 MS m/z 436 [M+H]<sup>+</sup> 3-クロロ-6-(6-メチルピリジン-3-イル)イソキノリン(調製12)を用いて。</p>	0.002
12	<p>tert-ブチル(5-(3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)(メチル)カルバメート</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 8.4, 5.9 Hz, 3H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.38分, MS m/z 551 [M+H]<sup>+</sup> tert-ブチル(5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)(メチル)カルバメート(調製13)および精製方法Dを用いて。</p>	0.713
13	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.03 (s, 1H), 8.38 (s, 広幅, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.20分 MS m/z 456 [M+H]<sup>+</sup> 5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-2,4-ジメチルチアゾール(調製14)および精製方法Dを用いて。</p>	0.097

10

20

30

【表 1 - 5】

14	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.87分 MS m/z 469 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製15)および精製方法Dを用いて。</p>	0.020
15	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.59 (七重線, J = 6.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 6H).</p> <p>LCMS Rt = 2.02分 MS m/z 453 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製16)および精製方法Dを用いて。</p>	0.003
16	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(ピリジン-3-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.78分 MS m/z 422 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(ピリジン-3-イル)イソキノリン(調製17)を用いて。</p>	0.003

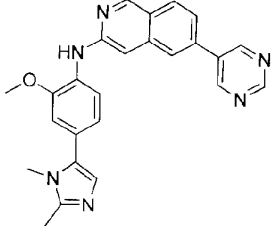
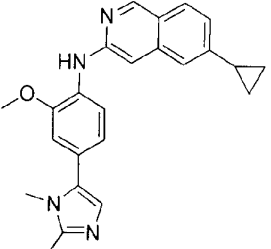
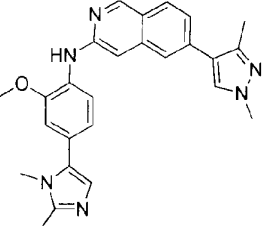
10

20

30

40

【表 1 - 6】

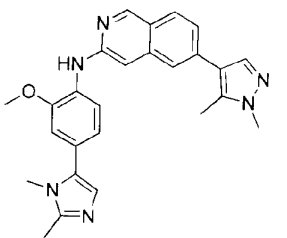
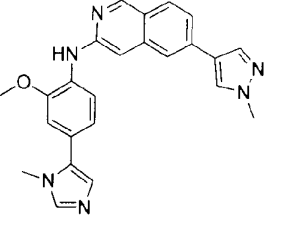
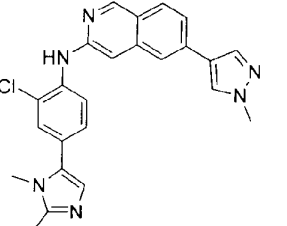
17	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(ピリミジン-5-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.28 (s, 1H), 9.10 - 9.05 (m, 3H), 8.00 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.33 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.82分 MS m/z 423 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(ピリミジン-5-イル)イソキノリン(調製3)を用いて。</p>	0.014
18	<p>6-シクロプロピル-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.00 - 2.05 (m, 1H), 1.04 - 1.13 (m, 2H), 0.80 - 0.88 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 2.05分 MS m/z 385 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-シクロプロピルイソキノリン(調製2)を用いて。</p>	0.144
19	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.93分 MS m/z 439 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製18)を用いて。</p>	0.030

10

20

30

【表 1 - 7】

20	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.49 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.93分 MS m/z 439 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製19)を用いて。</p>	0.002
21	<p>N-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.83分 MS m/z 411 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製20)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製73)精製方法Aを用いて。</p>	0.003
22	<p>N-(2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.93分 MS m/z 429 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製20)、2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製75)および精製方法Aを用いて。</p>	0.004

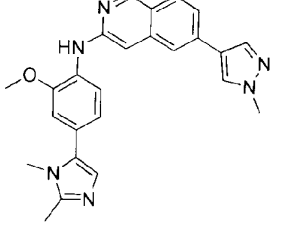
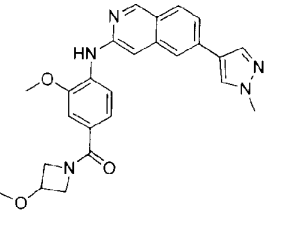
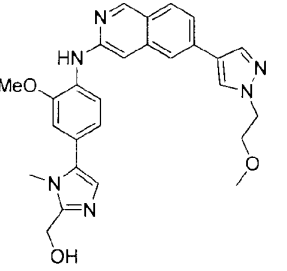
10

20

30

40

【表 1 - 8】

23	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.87分 MS m/z 425 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製20)および精製方法Aを用いて。</p>	0.002
24	<p>(3-メトキシ-4-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.53 (m, 広幅, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.47分 MS m/z 444 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製20)、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)および精製方法Aを用いて。</p>	0.002
25	<p>(5-(3-メトキシ-4-((6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.85分 MS m/z 485 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-クロロ-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製15)および4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン(調製76)を用いて。</p>	0.028

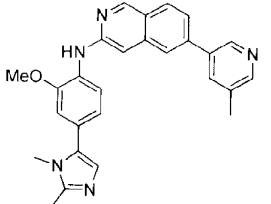
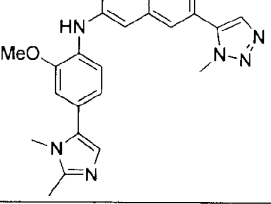
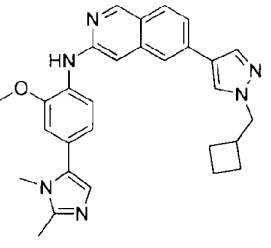
10

20

30

40

【表 1 - 9】

26	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(5-メチルピリジン-3-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.75(m, 2H), 7.54 (d, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.75分 MS m/z 436 [M+H]<sup>+</sup> 3-クロロ-6-(5-メチルピリジン-3-イル)イソキノリン(調製38)および精製方法Eを用いて。</p>	0.010
27	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.70分 MS m/z 426 [M+H]<sup>+</sup> 3-クロロ-6-(1-メチルピリジン-3-イル)イソキノリン(調製40)および精製方法Eを用いて。</p>	0.004
28	<p>6-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 4H). LCMS (ESI) Rt = 2.17分 MS m/z 479 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値479.2554, 実測値479.2559 Rt = 2.80分 3-クロロ-6-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製21)および精製方法Aを用いて。</p>	0.003

10

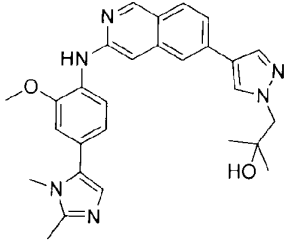
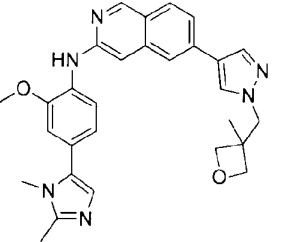
20

30

40



【表 1 - 10】

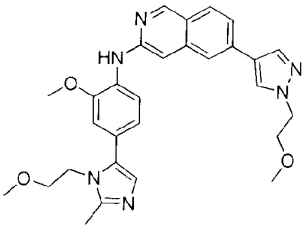
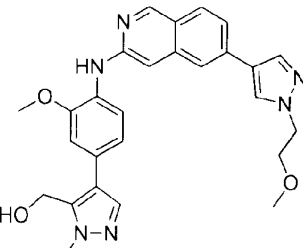
29	<p>1-(4-(3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.82分 MS m/z 483 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値483.2503, 実測値483.2501. Rt = 2.49分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および精製方法Eを用いて。</p>	0.002
30	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-((3-メチルオキシetan-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 1.88, 8.20 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.16 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.85分 MS m/z 495 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値495.2503, 実測値495.2496. Rt = 2.53分</p> <p>3-クロロ-6-(1-((3-メチルオキシetan-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製23)を用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 1 - 1 1】

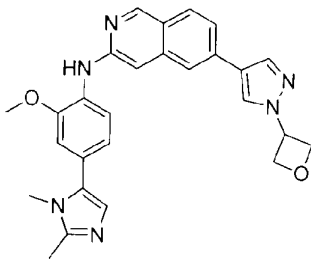
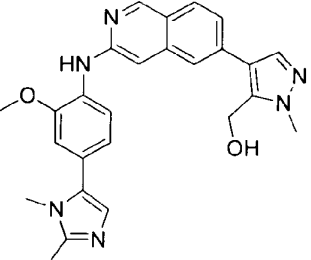
31	<p>N-(2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.64, 8.50 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.90分 MS m/z 513 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値513.2609, 実測値513.2603. Rt = 2.52分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製15)および2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製77)を用いて。</p>	0.002
32	<p>(4-(3-メトキシ-4-((6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.47 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.14 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.60, 8.54 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.80, 8.06 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.50分 MS m/z 485 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値485.2296, 実測値485.2361. Rt = 2.71分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製15)および(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(調製78)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.003

10

20

30

【表 1 - 1 2】

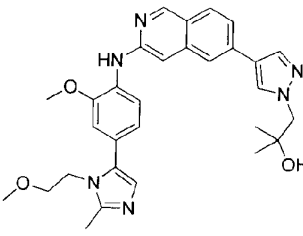
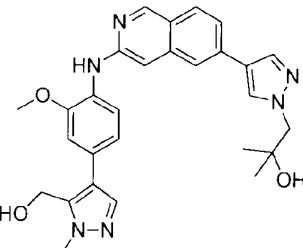
33	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 5.14 (d, J = 6.88 Hz, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.77分 MS m/z 467 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>の計算値489.2009, 実測値489.1996 . Rt = 2.16分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製24)および精製方法Eを用いて。</p>	0.003
34	<p>(4-(3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.58, 8.44 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 1.90, 8.20 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.67分 MS m/z 455 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値455.2190, 実測値455.2198. Rt = 2.11分</p> <p>4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(調製25)および精製方法Dを用いて。</p>	0.003

10

20

30

【表 1 - 13】

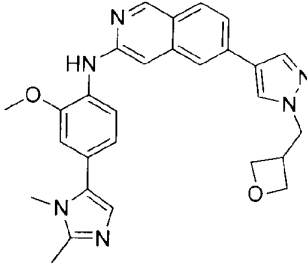
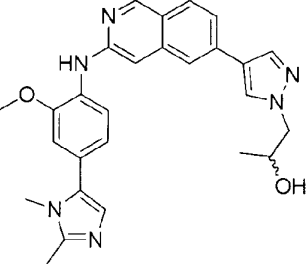
35	<p>1-(4-(3-((2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 1.80, 8.16 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 1.87分 MS m/z 527 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値527.2765, 実測値527.2766. Rt = 2.31分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製77)を用いて。</p>	0.003
36	<p>1-(4-(3-((4-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 1.56, 8.50 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.38分 MS m/z 499 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値499.2452, 実測値499.2527. Rt = 2.67分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(調製78)を用いて。</p>	0.003

10

20

30

【表 1 - 1 4】

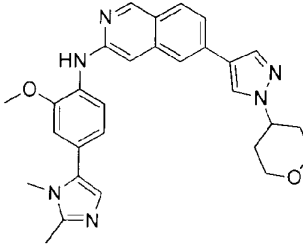
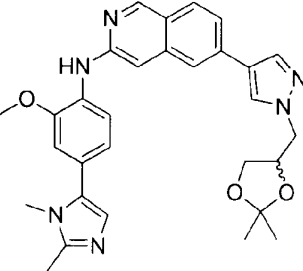
37	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.62, 8.52 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 1.88, 8.30 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 6.46, 7.60 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 5.80, 6.46 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 2.76 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.73分 MS m/z 481 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値481.2347, 実測値481.2338. Rt = 2.36分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製26)および精製方法Dを用いて。</p>	0.005
38	<p>ラセミ1-(4-(3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.18 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.94, 8.18 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.30 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.70分 MS m/z 469 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値469.2347, 実測値469.2376. Rt = 2.26分</p> <p>ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(調製27)および精製方法Dを用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 1 - 15】

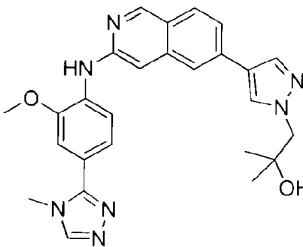
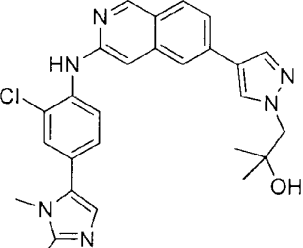
39	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 1.78, 8.20 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 2.08, 8.16 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 4H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.87分 MS m/z 495 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値495.2503, 実測値495.2563. Rt = 2.41分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製28)および精製方法Dを用いて。</p>	0.006
40	<p>ラセミ6-(1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.18 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 18.25 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 2.00, 7.90 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 6.20, 8.64 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (d, J = 6.00, 8.68 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.22分 MS m/z 525 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値525.2609, 実測値525.2709. Rt = 2.48分</p> <p>ラセミ3-クロロ-6-(1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製29)および精製方法Dを用いて。</p>	0.006

10

20

30

【表 1 - 16】

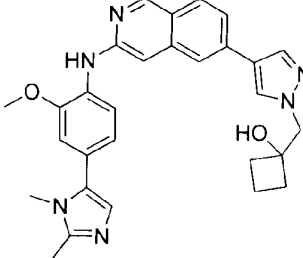
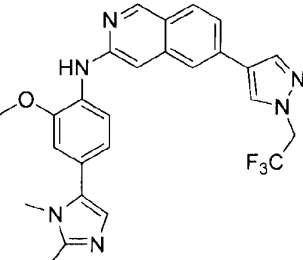
41	<p>1-(4-(3-((2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 1.68, 8.48 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.88, 8.32 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.28分 MS m/z 470 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値470.2299, 実測値470.2319. Rt = 2.60分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン(調製110)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.001
42	<p>1-(4-(3-((2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.06 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 2.06, 8.50 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.15分 MS m/z 487 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値487.2008, 実測値487.2018. Rt = 2.43分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製75)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.003

10

20

30

【表 1 - 17】

43	<p>1-((4-(3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 1.90, 8.20 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.23 – 2.04 (m, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.66 (dt, J = 9.08, 11.60 Hz, 1H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.17分 MS m/z 495 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値495.2503, 実測値495.2533. Rt = 2.38分</p> <p>1-((4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール(調製30)および精製方法Dを用いて。</p>	0.003
44	<p>N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.64, 8.52 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 1.88, 8.20 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.37 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.23分 MS m/z 493 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup>の計算値515.1778, 実測値515.1761. Rt = 2.46分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製31)および精製方法Dを用いて。</p>	0.004

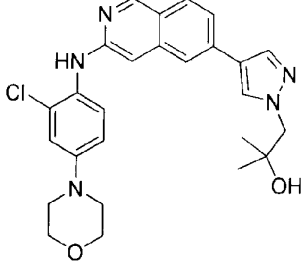
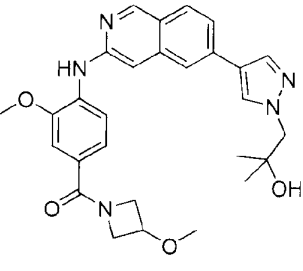
10

20

30



【表 1 - 18】

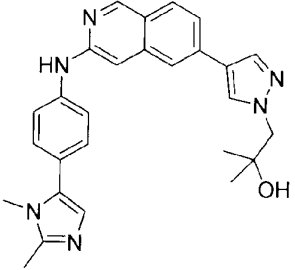
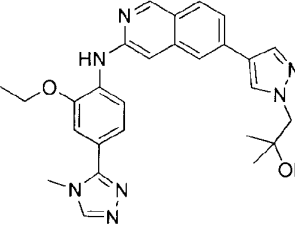
45	<p>1-(4-(3-(2-クロロ-4-モルホリノフェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.86 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.60, 8.54 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.82, 8.88 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 4H), 3.31 - 3.09 (m, 4H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.62分 MS m/z 478 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値478.2004, 実測値478.2049. Rt = 2.91分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-クロロ-4-モルホリノアニリン(調製111)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.045
46	<p>(4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 広幅, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (s, 広幅, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.60分 MS m/z 502 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値502.2449, 実測値502.2457. Rt = 2.82分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 1 - 19】

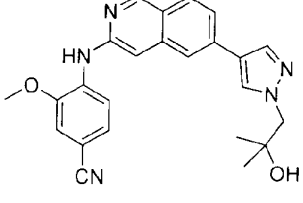
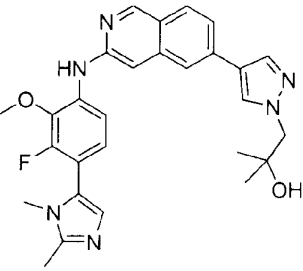
47	<p>1-(4-(3-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 - 7.71 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.03分 MS m/z 453 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値453.2397, 実測値453.2406. Rt = 2.32分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製80)ならびに精製方法Eを用いて。</p>	0.006
48	<p>1-(4-(3-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.72 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.85, 8.22 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.92 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.52 (t, J = 6.98 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.48分 MS m/z 484 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値484.2383, 実測値484.2454. Rt = 2.71分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン(調製109)を用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 1 - 2 0】

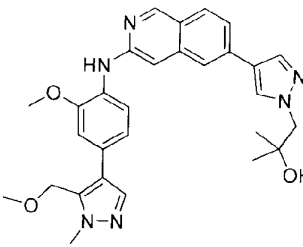
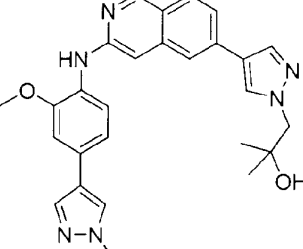
49	<p>4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシ-ベンゾニトリル</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 1.62, 8.52 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.82, 8.40 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.83分 MS m/z 414 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値414.1925, 実測値414.1933. Rt = 3.01分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)およびN-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)ホルムアミド(調製71)ならびに精製方法Gを用いて。</p>	0.011
50	<p>1-(4-(3-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 1.36, 8.50 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.68, 8.50 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.14分 MS m/z 501 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値501.2409, 実測値501.2405. Rt = 2.33分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-メトキシアニリン(調製81)ならびに精製方法Eを用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 1 - 2 1】

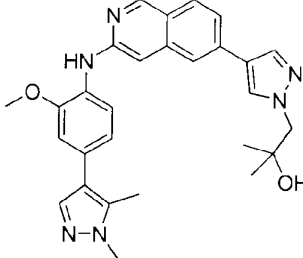
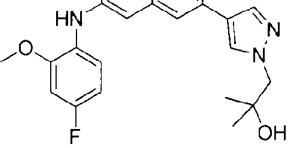
51	<p>1-(4-(3-(2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 3H), 7.70 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.70分 MS m/z 513 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値513.2609, 実測値513.2605. Rt = 2.93分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製82)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.004
52	<p>1-(4-(3-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.04 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.58分 MS m/z 469 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値469.2347, 実測値469.2359. Rt = 2.75分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製91)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.004

10

20

30

【表 1 - 2 2】

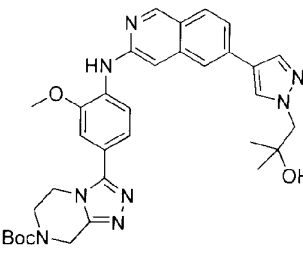
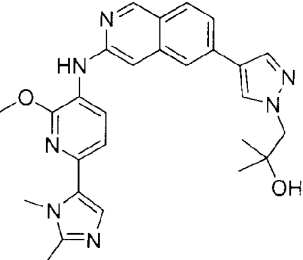
53	<p>1-(4-(3-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.70 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.82, 8.08 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.73分 MS m/z 483 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値483.2503, 実測値483.2510. Rt = 2.85分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン(調製83)ならびに精製方法Hを用いて。</p>	0.004
54	<p>1-(4-(3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.89 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.64, 8.50 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 – 6.67 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>の計算値429.1697, 実測値429.1692. Rt = 2.69分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-フルオロ-2-メトキシアニリンならびに精製方法Gを用いて。</p>	0.065

10

20

30

【表 1 - 2 3】

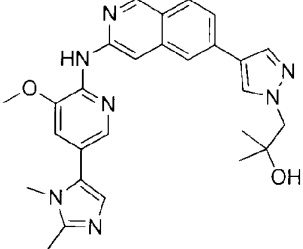
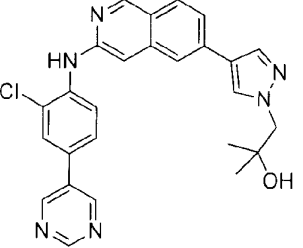
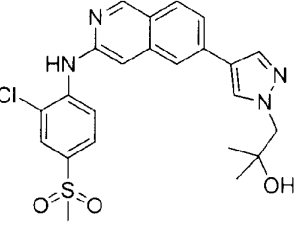
55	<p>tert-ブチル3-(4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.64, 8.58 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 1.86, 8.22 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H + 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値611.3089, 実測値611.3093. Rt = 2.94分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)およびtert-ブチル3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(調製84)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.003
56	<p>1-(4-(3-(6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-イルアミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.70 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.27 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値484.2455, 実測値484.2460. Rt = 2.45分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシピリジン-3-アミン(調製119)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.003

10

20

30

【表 1 - 2 4】

57	<p>1-(4-(3-((5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.34 Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 1.64, 8.44 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値484.2455, 実測値484.2440. Rt = 1.98分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3-メトキシピリジン-2-アミン(調製120)を用いて。</p>	0.003
58	<p>1-(4-(3-((2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.22 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.09 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.74 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.59, 8.53 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.20, 8.50 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.27 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値471.1695, 実測値471.1695. Rt = 3.01分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)アニリンならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.005
59	<p>1-(4-(3-((2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.14, 8.80 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.66, 8.58 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.21 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>の計算値471.1252, 実測値471.1296. Rt = 2.78分 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-クロロ-4-(メチルスルホニル)アニリンならびに精製方法Gを用いて。</p>	0.004

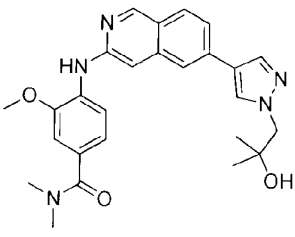
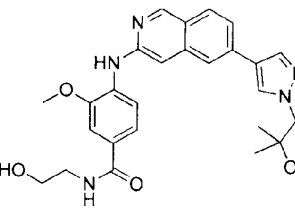
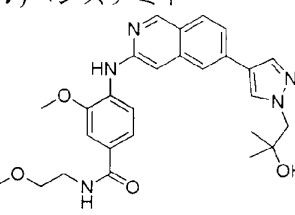
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

60	<p>4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t, J = 0.90 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値460.2343, 実測値460.2351. Rt = 2.67分</p> <p>-4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミドならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.002
61	<p>4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 1.92, 8.42 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.99 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値476.2292, 実測値476.2302. Rt = 2.57分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド(調製93)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.002
62	<p>4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (s, 1H), 7.99 (d, J = 0.74 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.14 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 2.00, 8.34 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値490.2449, 実測値490.2446. Rt = 2.74分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド(調製94)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.003

10

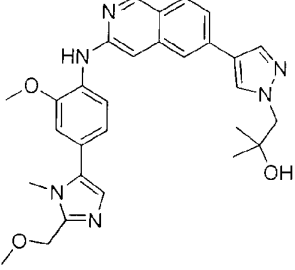
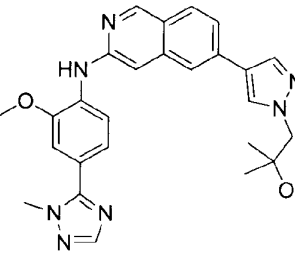
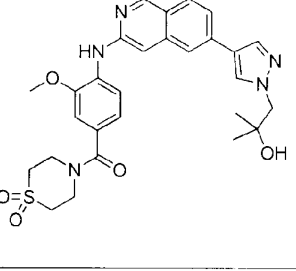
20

30

40



【表 1 - 2 6】

63	<p>1-(4-(3-((2-メトキシ-4-(2-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.48 (d, J = 1.62, 8.46 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 1.86, 8.20 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値513.2722, 実測値513.2724 Rt = 2.38分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-メトキシ-4-(2-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(調製85)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.001
64	<p>1-(4-(3-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.74 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 1.58, 8.50 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>の計算値492.2118, 実測値492.2117 . Rt = 2.80分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)アニリン(調製86)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.001
65	<p>(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)(4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.58, 8.56 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 4H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>の計算値550.2119, 実測値550.2118. Rt = 2.50分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン(調製95)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.002

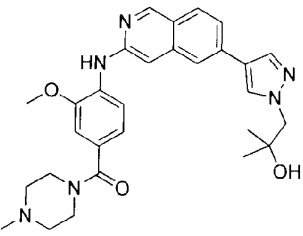
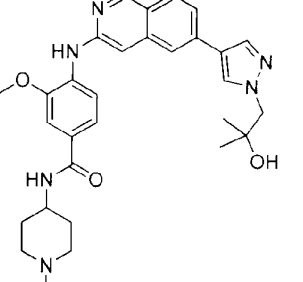
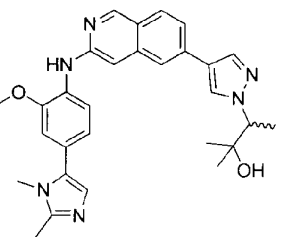
10

20

30

40

【表 1 - 27】

66	<p>4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-フェニル(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 – 3.70 (m, 4H), 2.60 – 2.45 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値515.2765, 実測値515.2758. Rt = 2.16分</p> <p>- (4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン(調製96)を用いて。</p>	0.002
67	<p>4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.17 – 1.98 (m, 4H), 1.83 – 1.54 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値529.2922, 実測値529.2921. Rt = 2.35分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(調製97)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.005
68	<p>ラセミ3-(4-(3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.64, 8.42 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.88, 8.18 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 6.98 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.98 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値497.2660, 実測値497.2651. Rt = 2.45分</p> <p>ラセミ3-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(調製32)および精製方法Dを用いて。</p>	0.006

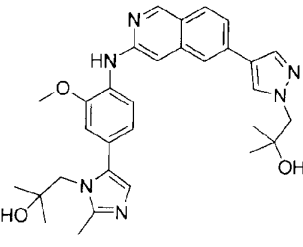
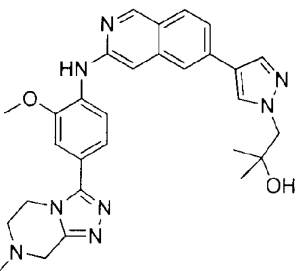
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

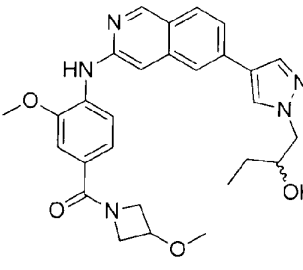
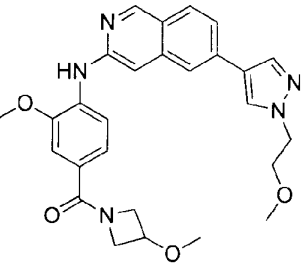
69	<p>1-(5-(4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.86 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 1.62, 8.46 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 0.88 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 1.84, 8.20 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.06 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値541.2922, 実測値541.3029. Rt = 2.41分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および1-(5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール(調製87)ならびに精製方法Eを用いて。</p>	0.002
70	<p>1-(4-(3-((2-メトキシ-4-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 1.84, 8.34 Hz, 1H), 4.20 – 4.17 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値525.2721, 実測値525.2723. Rt = 2.48分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-メトキシ-4-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)アニリン(調製88)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 1 - 2 9】

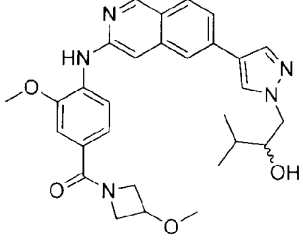
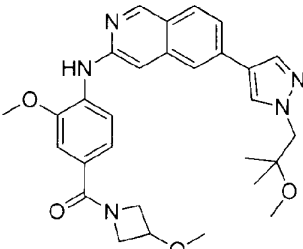
71	<p>(4-((6-(1-(2-ヒドロキシブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 1.80, 8.28 Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.35 – 4.24 (m, 3H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.58 (qd, J = 6.20, 7.40 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.40 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値502.2449, 実測値502.2499. Rt = 2.87分</p> <p>ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール(調製33)および4-アミノ-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Bを用いて。</p>	0.004
72	<p>(3-メトキシ-4-((6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 1.82, 8.28 Hz, 1H), 4.58 – 4.38 (m, 2H), 4.37 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値488.2292, 実測値488.2322. Rt = 2.89分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製15)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.003

10

20

30

【表 1 - 3 0】

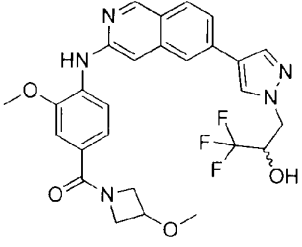
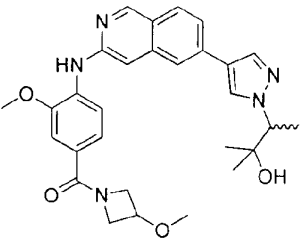
73	<p>ラセミ(4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.86 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 1.62, 8.44 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 4.54 – 4.34 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 2.46, 13.84 Hz, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 8.54, 13.84 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (ddd, J = 2.36, 5.98, 8.54 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.87 – 1.73 (m, 1H), 1.07 (d, J = 5.02 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 4.88 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値516.2605, 実測値516.2604. Rt = 2.96分</p> <p>ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン-2-オール(調製34)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.004
74	<p>(3-メトキシ-4-((6-(1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 1.86, 8.34 Hz, 1H), 4.54 – 4.30 (m, 2H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値516.2605, 実測値516.2686. Rt = 3.07分</p> <p>3-クロロ-6-(1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製42)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.003

10

20

30

【表 1 - 3 1】

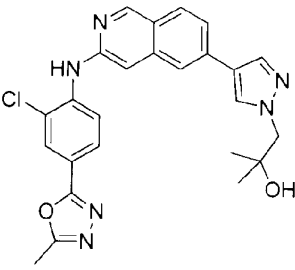
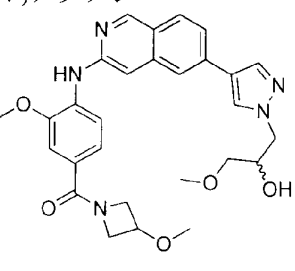
75	<p>(3-メトキシ-4-((6-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.95 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.57 (dd, J = 2.50, 13.88 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 4.46 - 4.44 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 7.72, 13.98 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.36 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>の計算値564.1829, 実測値564.1822. Rt = 2.86分</p> <p>ラセミ3-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(調製35)および4-アミノ-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.003
76	<p>(4-((6-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 1.82, 8.30 Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.00 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値516.2605, 実測値516.2620. Rt = 2.96分</p> <p>ラセミ3-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(調製32)および4-アミノ-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.005

10

20

30

【表 1 - 3 2】

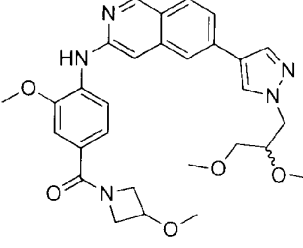
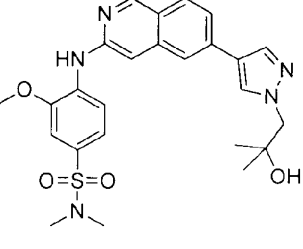
77	<p>1-(4-(3-((2-クロロ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.22 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.04, 8.72 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.63, 8.56 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値475.1644, 実測値475.1639. Rt = 3.06分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および2-クロロ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アニリン(調製72)ならびに精製方法Gを用いて。</p>	0.023
78	<p>ラセミ(4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.87 (d, J = 0.86 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 4.54 – 4.36 (m, 2H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 4H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値518.2398, 実測値518.2392. Rt = 2.76分</p> <p>ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール(調製36)および4-アミノ-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.017

10

20

30

【表 1 - 3 3】

79	<p>ラセミ(4-((6-(1-(2,3-ジメトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 0.80, 8.58 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.62, 8.48 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 0.94 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.84, 8.30 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 4.54, 14.16 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (dq, J = 4.36, 7.16 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 4.34, 10.32 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値532.2554, 実測値532.2559. Rt = 2.94分</p> <p>ラセミ3-クロロ-6-(1-(2,3-ジメトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製43)および4-アミノ-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.009
80	<p>4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.94, 8.46 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>の計算値496.2013, 実測値496.2015. Rt = 2.90分</p> <p>-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(調製104)ならびに精製方法Gを用いて。</p>	0.003

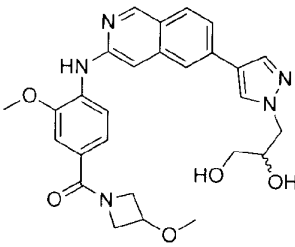
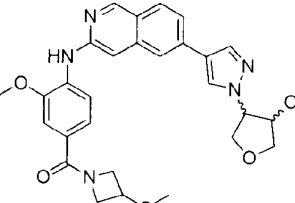
10

20

30



【表 1 - 3 4】

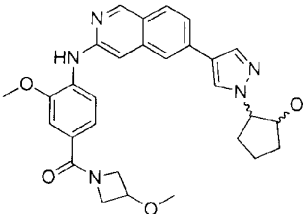
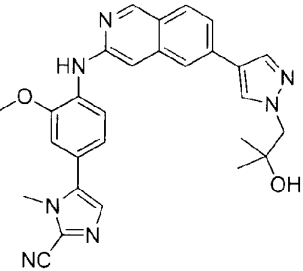
81	<p>ラセミ(4-((6-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 1.86, 8.34 Hz, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 2H), 4.36 (d, J = 5.16 Hz, 2H), 4.32 – 4.26 (m, 2H), 4.22 – 4.17 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.36 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値504.2241, 実測値504.2241. Rt = 2.49分</p> <p>ラセミ3-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール(調製39)および4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.003
82	<p>ラセミ(4-((6-(1-(4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.86 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 1.60, 8.48 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 1.84, 8.36 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.84 (ddd, J = 2.16, 3.42, 5.86 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 2.16, 3.15, 5.36 Hz, 1H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 6.18, 10.02 Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 4H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 3.15, 10.02 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値516.2241, 実測値516.2316. Rt = 2.71分</p> <p>ラセミ4-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール(調製44)および4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.005

10

20

30

【表 1 - 3 5】

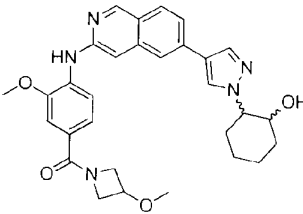
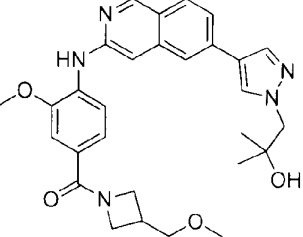
83	<p>ラセミ(4-((6-(1-(2-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.64, 8.48 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 1.80, 8.30 Hz, 1H), 4.56 – 4.35 (m, 4H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値514.2449, 実測値514.2545. Rt = 2.87分</p> <p>ラセミ2-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタノール(調製45)および4-アミノ-3-メトキシフェニル(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.003
84	<p>5-(4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.66 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.66, 8.48 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.24 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 1.92, 8.20 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値494.2299, 実測値494.2304. Rt = 2.83分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(調製90)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.005

10

20

30

【表 1 - 3 6】

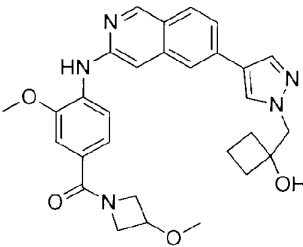
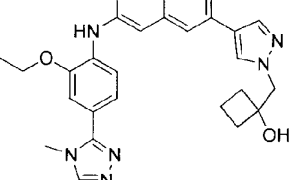
85	<p>ラセミ(4-((6-(1-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 1.84, 8.34 Hz, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値528.2605, 実測値528.2667. Rt = 2.88分</p> <p>ラセミ2-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール(調製46)および4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.015
86	<p>(4-((6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 2.08, 6.64 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>の計算値538.2425, 実測値538.2393. Rt = 2.78分</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メタノン(調製98)ならびに精製方法Eを用いて。</p>	0.007

10

20

30

【表 1 - 3 7】

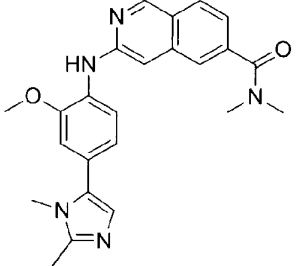
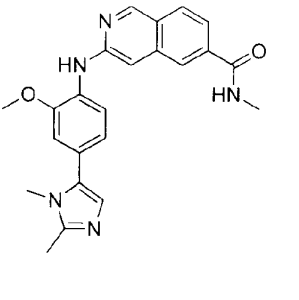
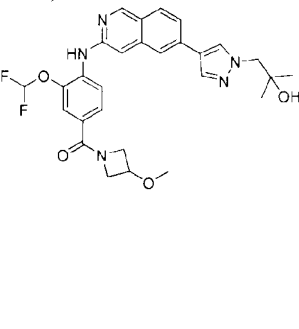
87	<p>(4-((6-(1-((1-ヒドロキシシクロブチル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イル)アミノ)-3-メトキシ-フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.90 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.42 Hz, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 1.62, 8.48 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 0.96 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.84, 8.34 Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.21 – 2.06 (m, 4H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値514.2449, 実測値514.2463. Rt = 2.87分</p> <p>-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール(調製30)および4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.008
88	<p>1-((4-(3-((2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)イソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.62, 8.50 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 1.86, 8.24 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (q, J = 6.98 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.21 – 2.06 (m, 4H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.54 (t, J = 6.98 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値496.2455, 実測値496.2444. Rt = 2.74分</p> <p>1-((4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール(調製30)および2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン(調製109)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.007

10

20

30

【表 1 - 3 8】

89	<p>3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N,N-ジメチルイソキノリン-6-カルボキサミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.50, 8.36 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値416.2081, 実測値416.2067. Rt = 2.01分 3-クロロ-N,N-ジメチルイソキノリン-6-カルボキサミド(調製53)および精製方法Dを用いて。</p>	0.472
90	<p>3-((4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)-N-メチルイソキノリン-6-カルボキサミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.18 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.60, 8.50 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 6.44 (s, 広幅, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (d, J = 4.80 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値402.1925, 実測値402.1908. Rt = 1.97分 3-クロロ-N-メチルイソキノリン-6-カルボキサミド(調製52)および精製方法Dを用いて。</p>	0.005
91	<p>(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.5 – 7.48 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.52 – 4.5 (m, 1H), 4.26 – 4.25 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.83 – 3.8 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値538.226, 実測値538.2264 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製108)ならびに精製方法Iを用いて。</p>	0.002

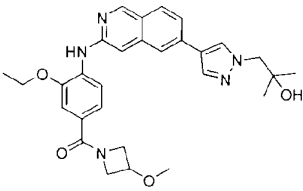
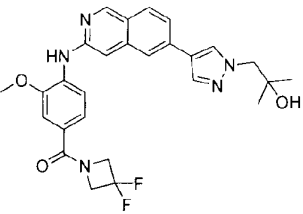
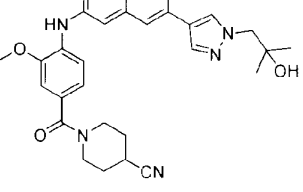
10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

92	<p>(3-エトキシ-4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)フェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 – 7.23 (m, 2 H), 4.77 (s, 1H), 4.5 (br s, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値516.2605, 実測値516.261 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-アミノ-3-エトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製107)ならびに精製方法Iを用いて。</p>	0.002
93	<p>(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)(4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 – 7.29 (m, 2 H), 4.77 (s, 1H), 4.68 – 4.65 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値508.2155, 実測値508.2168 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン(調製99)ならびに精製方法Jを用いて。</p>	0.005
94	<p>1-(4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-カルボニトリル</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.6 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.75 (br s, 1H), 3.38 – 3.36 (m, 2H), 3.16 – 3.15 (m, 1H), 1.92 – 1.9 (m, 2H), 1.76 – 1.75 (m, 2H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値525.2609, 実測値525.2618 1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および1-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(調製101)ならびに精製方法Iを用いて。</p>	0.002

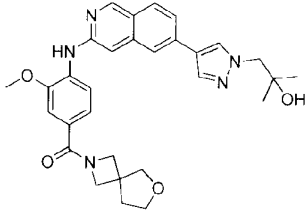
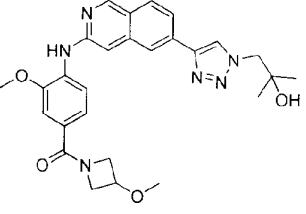
10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

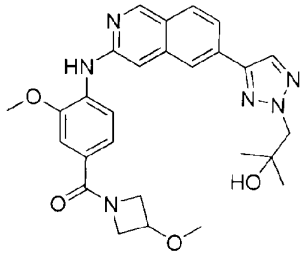
95	<p>(4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.8 (br s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値528.2605, 実測値528.2614</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製22)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メタノン(調製100)ならびに精製方法Iを用いて。</p>	0.001
96	<p>(4-(6-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.6 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (br s, 1H), 4.31 - 4.29 (m, 2H), 4.1 - 4 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値503.2401, 実測値503.2402</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製47)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 1 - 4 1】

97	<p>(4-(6-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.6 (br s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.32 – 4.3 (m, 3H), 4.31 – 4.29 (m, 2H), 4.1 – 3.99 (m, 1H), 4 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値503.2401, 実測値503.2446</p> <p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製48)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.009
----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

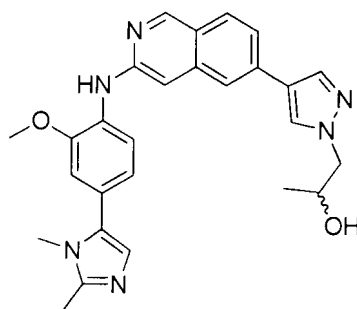
10

## 【0209】

実施例 98 および 99 : 1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 2 - オールの ( R ) および ( S ) 鏡像異性体

20

## 【化 23】



30

## 【0210】

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 実施例 38 ) の ( R ) および ( S ) 鏡像異性体は、Gilson GX-281 リキッドハンドラーシステムを Gilson 322 HPLC ポンプと組み合わせて使用するキラルパック IA カラム ( 20 μM、250 × 10 mm ) を使用し、80% MeCN / 20% プロパン - 2 - オール ( いずれも 0 . 1 % ジエチルアミンで調節したもの ) での 40 分間の定組成溶離で、5 mL / 分の流速にて分離した。

40

## 【0211】

実施例 98 : R t = 10 . 6 分 e e > 99 % M P S 1 I C 50 ( μ M ) : 0 . 003

## 【0212】

実施例 99 : R t = 16 . 1 分 e e > 99 % M P S 1 I C 50 ( μ M ) : 0 . 005

## 【0213】

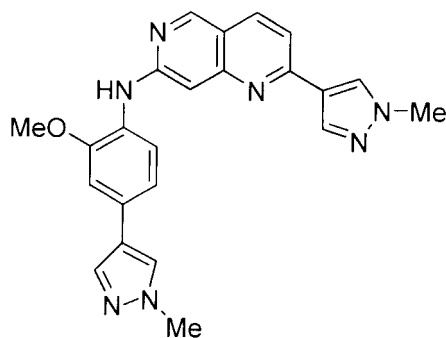
実施例 100 :

N - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) -

50



2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - アミン  
【化 2 4】



10

#### 【 0 2 1 4 】

##### 方法 B

7 - ブロモ - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 , 6 - ナフチリジン ( 調製 5 8 、 2 5 m g 、 0 . 0 8 6 m m o l ) および 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) アニリン ( 調製 9 1 、 1 8 . 4 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l ) に、炭酸セシウム ( 5 6 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) およびキサントホス ( 5 . 0 m g 、 0 . 0 0 8 6 m m o l ) を添加した。DMA ( 0 . 9 5 m L ) を添加し、混合物を窒素で脱気した。パラジウム<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> 複合体 ( 3 . 9 4 m g 、 0 . 0 0 4 4 m m o l ) を添加し、反応物を 8 0 °C に 5 時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチル ( 1 5 m L ) で希釈した。溶液を、水 ( 3 × 5 m L ) 、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 1 0 % EtOH で溶離する分取 TLC、続いてジエチルエーテルによる粉砕によって精製して、表題化合物 ( 1 8 m g 、 5 0 % ) を生じさせた。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 500MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.87 ( s , 1H ) , 8.15 ( br s , 1H ) , 8.10 ( s , 1H ) , 8.06 ( d , J = 8.20Hz , 1H ) , 7.83 ( d , J = 8.20Hz , 1H ) , 7.62 ( d , J = 0.63Hz , 1H ) , 7.40 ( br s , 1H ) , 7.40 ( d , J = 8.20Hz , 1H ) , 7.17 ( br s , 1H ) , 7.13 ( dd , J = 1.89 , 8.20Hz , 1H ) , 7.04 ( d , J = 1.89Hz , 1H ) , 4.00 ( s , 3H ) , 3.98 ( s , 3H ) , 3.96 ( s , 3H ) .

HRMS ( ESI ) MS m/z C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 412.1880 , 実測値 412.1880 . Rt = 2.51 分

30

MPS1 IC50 ( μ M ) : 0.006

#### 【 0 2 1 5 】

下記の実施例は、上記の方法 B ( 実施例 1 0 0 ) に従い、以下で記述する通りの適正なハロ - ナフチリジンおよびアニリンを使用して調製した。粗反応残留物は、上記の通りにまたは下記の方法の 1 つに従って精製した :

方法 A : EtOAc、続いてジエチルエーテルによる粉砕。

方法 B : DCM 中 0 ~ 1 0 % EtOH の勾配で溶離するグレード III の塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー。

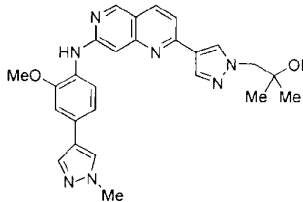
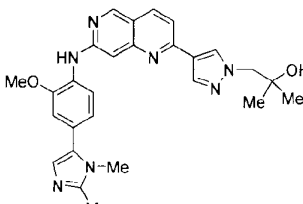
方法 C : 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH を使用する SCX - 2 カートリッジに通す溶離、続いて EtOAc 中 1 0 % EtOH で溶離する分取 TLC、続いてジエチルエーテルによる粉砕。

40

方法 D : EtOAc で溶離する分取 TLC、続いてジエチルエーテルによる粉砕。

#### 【 0 2 1 6 】

【表 2 A】

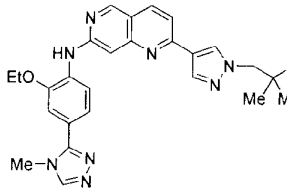
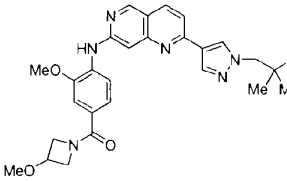
実施例 番号	名称/構造	データ	MPS1 IC50 ( $\mu$ M)
101	<p>1-(4-(7-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (500MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 8.87 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, <math>J = 8.51\text{Hz}</math>, 1H), 7.83 (d, <math>J = 8.20\text{Hz}</math>, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, <math>J = 8.51\text{Hz}</math>, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (dd, <math>J = 1.58, 7.88\text{Hz}</math>, 1H), 7.04 (d, <math>J = 1.89\text{Hz}</math>, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <math>m/z</math> <math>\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2</math> [<math>\text{M}+\text{H}</math>]<math>^+</math>の計算値470.2299, 実測値472.2287. Rt = 2.55分</p> <p>1-(4-(7-ブromo-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製59)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製91)を用いて。</p>	0.003
102	<p>1-(4-(7-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (500MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 8.89 (d, <math>J = 0.63\text{Hz}</math>, 1H), 8.42 (d, <math>J = 0.63\text{Hz}</math>, 1H), 8.51Hz, 1H), 8.25 (dd, <math>J = 0.63, 8.51\text{Hz}</math>, 1H), 8.22 (d, <math>J = 0.95\text{Hz}</math>, 1H), 7.89 (d, <math>J = 8.20\text{Hz}</math>, 1H), 7.62 (d, <math>J = 8.51\text{Hz}</math>, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (d, <math>J = 1.89\text{Hz}</math>, 1H), 7.03 (dd, <math>J = 1.89, 7.88\text{Hz}</math>, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <math>m/z</math> <math>\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2</math> [<math>\text{M}+\text{H}</math>]<math>^+</math>の計算値484.2455, 実測値484.2453. Rt = 2.07分</p> <p>1-(4-(7-ブromo-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製59)および4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン(調製74)ならびに精製方法Aを用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 2 B】

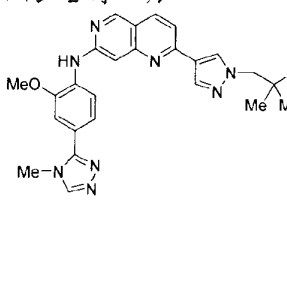
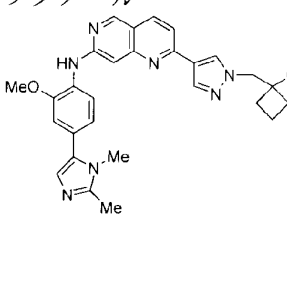
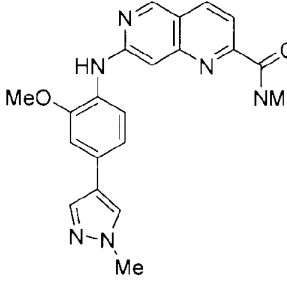
103	<p>1-(4-(7-(2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 0.63, 8.51Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.25Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.25Hz, 3H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値485.2408, 実測値485.2409. Rt = 2.42分 1-(4-(7-ブromo-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製59)および2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン(調製109)ならびに精製方法Bを用いて。</p>	0.001
104	<p>(4-(2-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ナフチリジン-7-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.98 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 0.63, 8.51Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.58Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.21-4.25 (br, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.11 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値503.2401, 実測値503.2411. Rt = 2.54分 1-(4-(7-ブromo-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製59)および(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製92)ならびに精製方法Cを用いて。</p>	0.002

10

20

30

【表 2 C】

105	<p>1-(4-(7-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.51Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.83Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.58Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値471.2251, 実測値471.2260. Rt = 2.31分</p> <p>1-(4-(7-ブromo-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製59)および2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン(調製110)ならびに精製方法Bを用いて。</p>	0.001
106	<p>1-((4-(7-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.23 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 0.63, 8.51Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.51Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.89, 8.20Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.89Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値496.2455, 実測値496.2458. Rt = 2.17分</p> <p>1-((4-(7-ブromo-1,6-ナフチリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール(調製60)および4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトシアニリン(調製74)ならびに精製方法Bを用いて。</p>	0.001
107	<p>7-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)-N,N-ジメチル-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.06 (d, J = 0.63Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 0.95, 8.51Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.89, 7.88Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値403.1877, 実測値403.1884. Rt = 2.52分</p> <p>7-ブromo-N,N-ジメチル-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド(調製62)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製91)を用いて。</p>	0.411

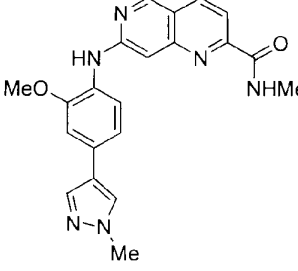
10

20

30

40

【表 2 D】

108	<p>7-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニルアミノ)-N-メチル-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.12 (s, 1H), 8.89 (br m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.51Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.20Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.57Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.89, 8.20 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 2.84 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値289.1721, 実測値389.1716</p> <p>7-ブロモ-N-メチル-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド(調製63)および2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(調製91)ならびに精製方法Dを用いて。</p>	0.007
-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

10

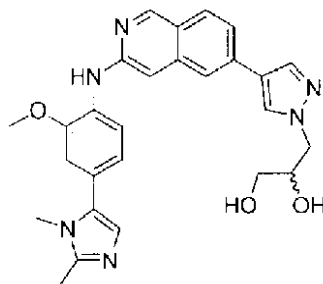
## 【 0 2 1 7 】

実施例 1 0 9 :

ラセミ 3 - ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 1 , 2 - ジオール

20

## 【 化 2 5 】



30

## 【 0 2 1 8 】

0 の T H F ( 8 m L ) 中の 6 - ( 1 - ( ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 4 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) イソキノリン - 3 - アミン ( 実施例 4 0 、 2 0 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l ) の溶液に、 T F A ( 1 m L ) を添加した。反応物を室温で 1 6 時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物を、 2 M N H <sub>3</sub> / M e O H を使用する S C X - 2 カラムに通す溶離によって精製して、表題化合物 ( 1 8 m g 、 9 7 % ) を生じさせた。

40

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.90 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.15 (d, J = 4.48 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.85, 8.20 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (qd, J = 4.98, 11.40 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.80分 MS m/z 485 [M+H]<sup>+</sup>

HRMS (ESI) MS m/z C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値485.2296, 実測値485.2286. Rt = 2.09分.

MPS1 IC50 ( μ M ): 0.003

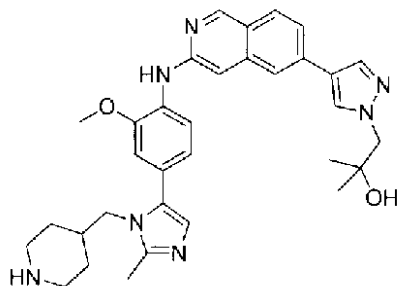
## 【 0 2 1 9 】

50

## 実施例 110 :

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチル - 1 - ( ピペリジン - 4 - イル  
メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ) アミノ ) - イソキノリン - 6 - イ  
ル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

## 【化 26】



10

## 【 0 2 2 0 】

トルエン / DMF ( 3 / 1 mL ) 中の、 1 - ( 4 - ( 3 - クロロイソキノリン - 6 - イ  
ル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 調製 22、 1  
5 mg、 0 . 0 5 0 mmol )、 tert - ブチル 4 - ( ( 5 - ( 4 - アミノ - 3 - メト  
キシフェニル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ) ピペリジン - 1  
- カルボキシレート ( 調製 79、 19 . 9 mg、 0 . 0 5 0 mmol )、 キサントホス ( 17 . 3 mg、 0 . 0 3 0 mmol )、 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 4 . 6 mg、 0 . 0 0 5 m  
mol ) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 130 mg、 0 . 3 9 8 mmol ) の懸濁液を、 マイクロ  
波照射下、 160 °C で 2 時間 攪拌した。 反応混合物を濾過し、 NaCl 溶液で希釈し、 EtOAc で抽出した。 有機溶液を、 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH を使用する SCX - 2 カラム  
に通す溶離、 続いて分取 HPLC によって精製した。 残留物を DCM ( 6 mL ) に溶解し、 0 °C に冷却した。 TFA ( 0 . 2 mL ) を添加し、 反応物を室温で 16 時間 攪拌した。  
反応物を真空濃縮し、 2 M NH<sub>3</sub> / MeOH を使用する SCX - 2 カラムに通す溶離、  
続いて分取 HPLC によって精製して、 表題化合物を黄色油 ( 2 . 5 mg、 59 % ) とし  
て生じさせた。

20

30

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, MeOD ): 8.94 ( s, 1H ), 8.20 ( s, 1H ), 8.07 - 8.02 ( m, 2H ), 7.94 ( d, J = 8.60 Hz, 1H ), 7.90 ( s, 1H ), 7.65 ( dd, J = 1.60, 8.52 Hz, 1H ), 7.36 ( s, 1H ), 7.10 - 6.99 ( m, 3H ), 4.19 ( s, 2H ), 4.14 ( d, J = 7.62 Hz, 2H ), 4.00 ( s, 3H ), 3.35 - 3.25 ( m, 2H ), 2.85 ( td, J = 3.02, 12.88 Hz, 2H ), 2.58 ( s, 3H ), 1.98 - 1.88 ( m, 1H ), 1.70 ( d, J = 13.84 Hz, 2H ), 1.30 - 1.22 ( m, 2H ), 1.25 ( s, 6H ).

HRMS ( ESI ) MS m/z C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> の計算値 566.3238, 実測値 566.3236. Rt = 2.25 分.

MPS1 IC<sub>50</sub> ( μM ): 0.005

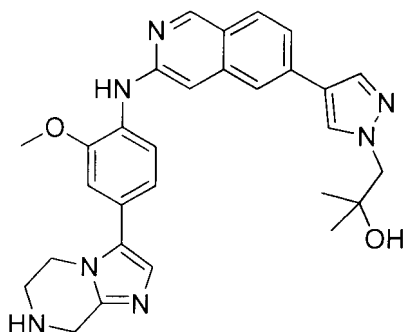
## 【 0 2 2 1 】

## 実施例 111 :

1 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - メトキシ - 4 - ( 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1, 2 - a ] ピラジン - 3 - イル ) フェニル ) アミノ ) - イソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

40

## 【化 2 7】



10

## 【 0 2 2 2】

表題化合物は、実施例 1 1 0 について記述されている方法に従い、1 - (1 - (4 - (3 - クロロイソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (調製 2 2) および tert - ブチル 3 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシレート (調製 8 9) を使用して調製した。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.95 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 0.78$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.47 (dd,  $J = 1.62$ , 8.46 Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 0.94$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd,  $J = 1.86$ , 8.16 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 1.86$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (t,  $J = 5.40$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.27 (t,  $J = 5.40$  Hz, 2H), 1.25 (s, 6H).

20

HRMS (ESI) MS  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  の計算値 510.2612, 実測値 510.2617.  $R_t = 2.23$  分

MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.003

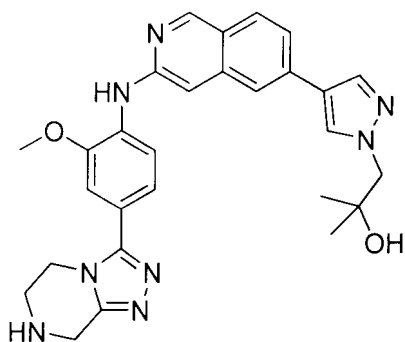
## 【 0 2 2 3】

実施例 1 1 2 :

1 - (4 - (3 - (2 - メトキシ - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 3 - イル) フェニルアミノ) - イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

30

## 【化 2 8】



40

## 【 0 2 2 4】

0 の DCM (10 mL) 中の tert - ブチル 3 - (4 - (6 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 - メトキシフェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - カルボキシレート (実施例 5 5、29 mg、0.047 mmol) の溶液に、TFA (0.35 mL) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物を、2 M  $\text{NH}_3$  / MeOH を使用する SCX - 2 カラムに通す溶離によって精製して、表題化合物を黄色固体 (17.5 mg、72%) として生じさせた。

50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.98 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 0.84$  Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.38$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 0.80$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.64$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J = 1.64, 8.58$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1.94$  Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 2H + 2H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (t,  $J = 5.46$  Hz, 2H), 1.12 (s, 6H).

HRMS (ESI) MS  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  の計算値 511.2564, 実測値 511.2564.  $R_t = 2.17$  分

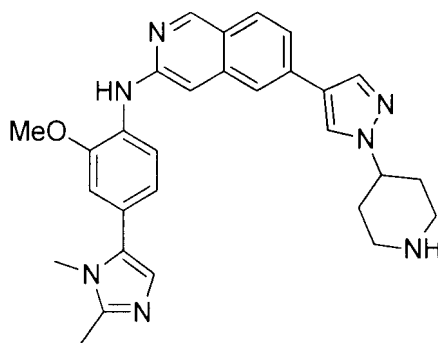
MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.002

【0225】

実施例 113:

N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン - 3 - アミン

【化29】



【0226】

0 の DCM (6 mL) 中の tert - ブチル 4 - (4 - (3 - ((4 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - アミノ) イソキノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 4, 27 mg, 0.045 mmol) の溶液に、TFA (0.6 mL) を添加し、反応物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物を、2 M  $\text{NH}_3$  / MeOH で溶離する SCX - 2 カラムによって精製して、表題化合物を黄色油 (19 mg, 85%) として生じさせた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.95 (s, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H).

(Agilent ToF法)  $R_t = 1.79$  分 MS  $m/z$  494  $[\text{M}+\text{H}]^+$

MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.004

【0227】

実施例 114:

N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 6 - (6 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 3 - アミン

10

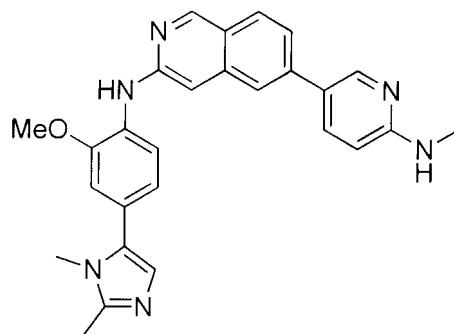
20

30

40



## 【化 3 0】



10

## 【 0 2 2 8】

0 の DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル (5-(3-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-アミノ)イソキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)(メチル)カルバメート(実施例 12、10 mg、0.018 mmol)の溶液に、TFA (0.6 mL)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物を、2 M NH<sub>3</sub>/MeOHで溶離するSCX-2カラムによって精製して、表題化合物を黄色油(8 mg、98%)として生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.5, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

20

(Agilent ToF法) Rt = 1.77分 MS m/z 451 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.021

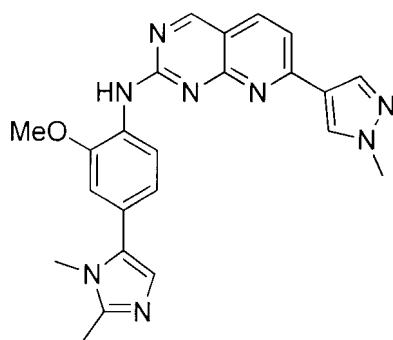
## 【 0 2 2 9】

実施例 115:

N-(4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシフェニル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-アミン

30

## 【化 3 1】



40

## 【 0 2 3 0】

DMF (3 mL) 中の、2-クロロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン(調製 55、7.5 mg、0.03 mmol)、4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン(調製 74、10 mg、0.05 mmol)、R-(+)-BINAP (2 mg、3 μmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.69 mg、3 μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 mg、0.31 mmol)の懸濁液を、マイクロ波照射下、160 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、

50

NaCl 溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、MeOH 中の 2 M NH<sub>3</sub> で溶離する SCX - 2 カラムによって精製し、真空濃縮した。残留物を、EtOAc 中 0 ~ 10 % MeOH で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (4 mg、31 %) を生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.07 (s, 1H), 9.03 - 9.01 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.87 分 MS m/z 427 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.016

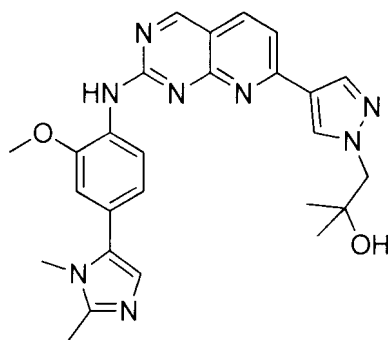
10

#### 【0231】

実施例 116:

1 - (4 - (2 - ((4 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

#### 【化32】



20

#### 【0232】

NMP / THF (1 / 3 mL) 中の、NaH (4.3 mg)、2 - メチル - 1 - (4 - (2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (調製 69、15.5 mg、0.045 mmol)、N - (4 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシフェニル) ホルムアミド (調製 74、16.4 mg、0.067 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、160 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、NaCl 溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。EtOAc 部分を、2 M NH<sub>3</sub> / MeOH を使用する SCX - 2 カラムに通す溶離によって精製して、表題化合物を黄色油 (3 mg、14 %) として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.09 (s, 1H), 9.03 (s, 広幅, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 1.86, 8.34 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

40

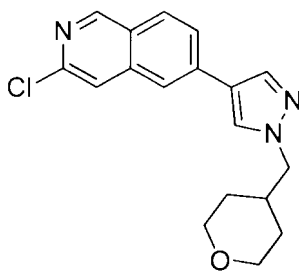
HRMS (ESI) MS m/z C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> の計算値 485.2408, 実測値 485.2399.

#### 【0233】

調製方法

調製 1: 3 - クロロ - 6 - (1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン

## 【化 3 3】



10

## 【 0 2 3 4】

## 方法 C

DME (4 mL) 中の、6 - ブロモ - 3 - クロロイソキノリン (50 mg、0.21 mmol)、1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (60 mg、0.21 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>・DCM (17.5 mg、0.02 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M、0.21 mL、0.42 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、140 °C で 60 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、25 ~ 60 % EtOAc / シクロヘキサンで溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 (10.5 mg、16 %) を生じさせた。

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.00 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.40 (td, J = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H).

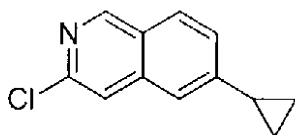
LCMS (ESI) Rt = 2.49 分 MS m/z 328 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 3 5】

## 調製 2 : 3 - クロロ - 6 - シクロプロピルイソキノリン

## 【化 3 4】

30



## 【 0 2 3 6】

## 方法 D

トルエン / 水 (4 / 0.4 mL) 中の、6 - ブロモ - 3 - クロロイソキノリン (50 mg、0.21 mmol)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (40 mg、0.27 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.7 mg、0.016 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202 mg、0.62 mmol) およびジ(1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィン (5.54 mg、0.015 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、100 °C で 120 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮し、DCM で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 (17 mg、41 %) を生じさせた。

40

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 2H).

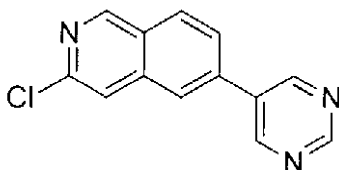
50

LCMS (ESI) Rt = 2.77分 MS m/z 204 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 3 7 】

調製 3 : 3 - クロロ - 6 - ( ピリミジン - 5 - イル ) イソキノリン

【 化 3 5 】



10

【 0 2 3 8 】

方法 E

DME / MeOH ( 3 / 1 mL ) 中の、6 - ブロモ - 3 - クロロイソキノリン ( 62 mg、0.27 mmol )、ピリミジン - 5 - イルボロン酸 ( 45 mg、0.36 mmol )、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 29.5 mg、0.026 mmol ) および CsF ( 117 mg、0.77 mmol ) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 20 ~ 60 % EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 ( 26 mg、42 % ) を生じさせた。

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.16 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H).

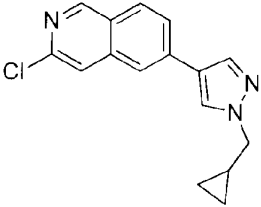
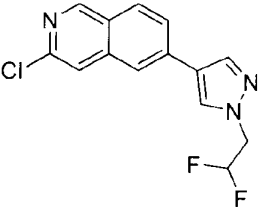
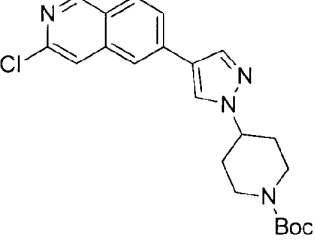
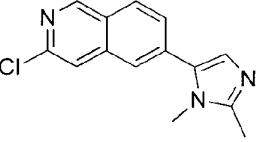
LCMS (ESI) Rt = 2.14分 MS m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 3 9 】

下記の調製は、上記の方法 C、D または E ( 調製 1、2 または 3 ) に従い、6 - ブロモ - 3 - クロロイソキノリンおよび記述されている通りの適正なクロスカップリングパートナーを使用して調製した。

【 0 2 4 0 】

【表 3 A】

調製番号	名称/構造	データ
4	3-クロロ-6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 3H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (m, 1H), 0.79 – 0.68 (m, 2H), 0.51 – 0.43 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 2.63分 MS m/z 284 [M+H] <sup>+</sup> 1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製139)および方法12を用いて。
5	3-クロロ-6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.01 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.81 (dq, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (tt, J = 55.3, 4.2 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 13.6, 4.2 Hz, 2H). LCMS (ESI) Rt = 2.40分 MS m/z 294 [M+H] <sup>+</sup> 1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製138)および方法12を用いて。
6	tert-ブチル 4-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 3H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 3H), 3.00 – 2.83 (m, 2H), 2.24 – 2.16 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.83分 MS m/z 413 [M+H] <sup>+</sup> tert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートおよび方法12を110℃で90分間用いて。
7	3-クロロ-6-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.04 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.18分 MS m/z 258 [M+H] <sup>+</sup> 1,2-ジメチル-1H-イミダゾールおよび方法13を150℃で1時間用いて。

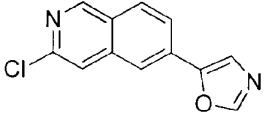
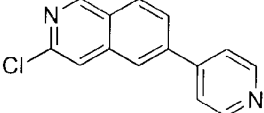
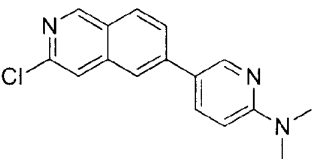
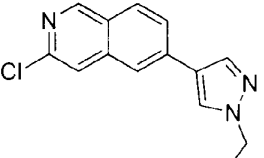
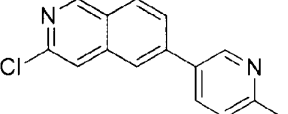
10

20

30

40

【表 3 B】

8	5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)オキサゾール 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.05 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (dt, J = 9.4, 1.0 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H). LCMS Rt = 2.35分 MS m/z 231 [M+H] <sup>+</sup> オキサゾールおよび方法13を150℃で1時間用いて。
9	3-クロロ-6-(ピリジン-4-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.15 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.14 - 8.13 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 - 7.69 (m, 2H). LCMS (ESI) RT = 1.73分 MS m/z 241 [M+H] <sup>+</sup> ピリジン-4-イル-ボロン酸および方法12を120℃で用いて。
10	5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.02 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 3H), 7.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 1.73分 MS m/z 284 [M+H] <sup>+</sup> (6-(ジメチルアミノ)-ピリジン-3-イル)-ボロン酸水和物および方法12を用いて。
11	3-クロロ-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.96 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.48分 MS m/z 258 [M+H] <sup>+</sup> 1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび方法12を用いて。
12	3-クロロ-6-(6-メチルピリジン-3-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.83分 MS m/z 255 [M+H] <sup>+</sup> 2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンおよび方法12を用いて。

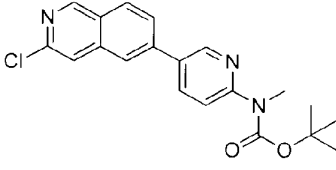
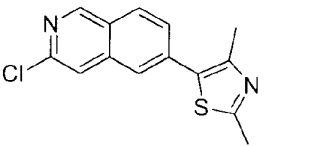
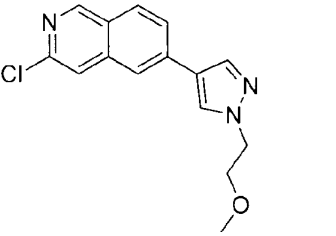
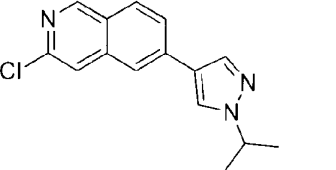
10

20

30

40

【表 3 C】

13	<p>tert-ブチル(5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)ピリジン-2-イル)(メチル)カルバメート</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 3H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.97分 MS m/z 370 [M+H]<sup>+</sup> tert-ブチルメチル(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)カルバメートおよび方法12を用いて。</p>
14	<p>5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-2,4-ジメチルチアゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 15.7, 1.0 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.73分 MS m/z 275 [M+H]<sup>+</sup> 2,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾールおよび方法12を用いて。</p>
15	<p>3-クロロ-6-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (s, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.40分 MS m/z 288 [M+H]<sup>+</sup> 1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製122)および方法12を用いて。</p>
16	<p>3-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.59 (七重線, J = 6.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (ESI) Rt = 2.58分 MS m/z 272 [M+H]<sup>+</sup> 1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび方法12を用いて。</p>

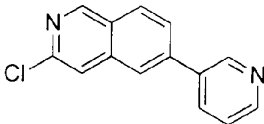
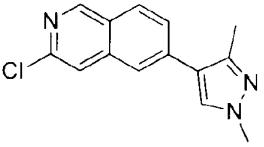
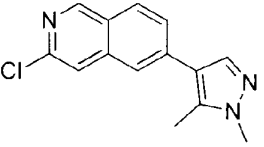
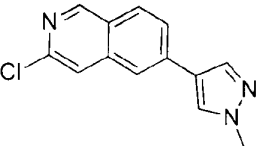
10

20

30

40

【表 3 D】

17	3-クロロ-6-(ピリジン-3-イル)イソキノリン 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.12 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 8.97 (dd, $J$ = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, $J$ = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, $J$ = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J$ = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J$ = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.71 (m, 1H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.14分 MS $m/z$ 241 [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> ピリジン-3-イルボロン酸および方法14を用いて。
18	3-クロロ-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.03 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (dt, $J$ = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, $J$ = 7.8, 1.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, $J$ = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.50分 MS $m/z$ 258 [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> 1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび方法14を用いて。
19	3-クロロ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.04 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, $J$ = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.67 (m, 1H), 7.65 (dd, $J$ = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.47分 MS $m/z$ 258 [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> 1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび方法14を用いて。
20	3-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.98 (t, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, $J$ = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.71 (dd, $J$ = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.36分 MS $m/z$ 244 [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールおよび方法14を用いて。

10

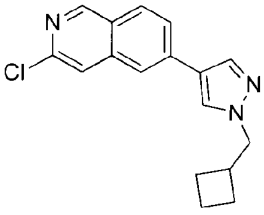
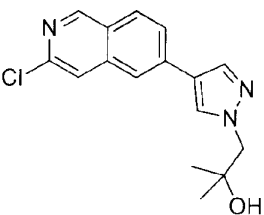
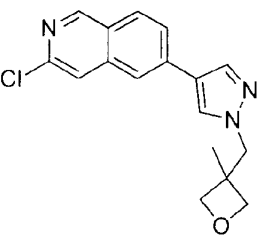
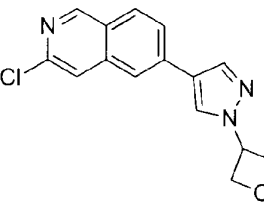
20

30

40



【表 3 E】

21	<p>3-クロロ-6-(1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.77 (d, J = 1.08 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.60, 8.48 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.21 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 2.01 – 1.77 (m, 4H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.81分 MS m/z 298 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>1-(シクロブチルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製123)および方法12を用いて。</p>
22	<p>1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.60, 8.54 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.26 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.38分 MS m/z 302 [M-H]<sup>-</sup></p> <p>2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(調製124)および方法12を用いて。</p>
23	<p>3-クロロ-6-(1-((3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H), 8.00 – 7.58 (m, 2H), 7.80 (d, J = 4.16 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.77 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.33 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.44分 MS m/z 314 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>1-((3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製125)および方法12を用いて。</p>
24	<p>3-クロロ-6-(1-(オキシセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 8.16 – 7.90 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 2H), 5.62 – 5.48 (m, 1H), 5.14 (d, J = 5.70 Hz, 4H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.17分 MS m/z 479 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>1-(オキシセタン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製126)および方法12を用いて。</p>

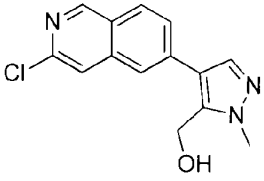
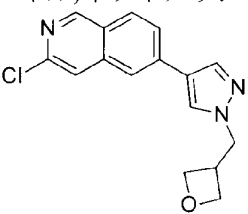
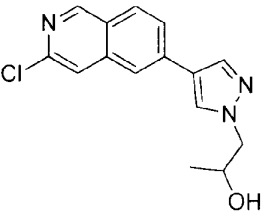
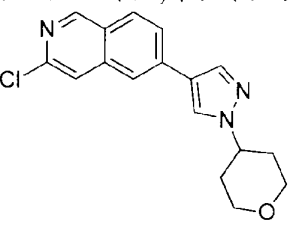
10

20

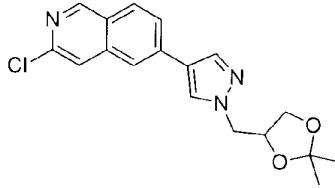
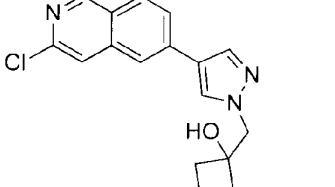
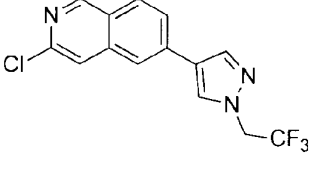
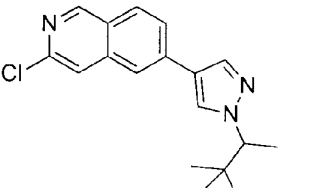
30

40

【表 3 F】

25	<p>(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.74 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.58, 8.46 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.15分 MS m/z 274 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(調製141)および方法12を用いて。</p>	10
26	<p>3-クロロ-6-(1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.93 (s, 1 H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.94 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.89 (t, J = 7.08 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 1H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.30分 MS m/z 300 [M-H]<sup>-</sup></p> <p>1-(オキセタン-3-イルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製127)および方法12を用いて。</p>	20
27	<p>ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (s, 1 H), 7.90 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.54, 8.56 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 2.68, 13.80 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 7.98, 13.80 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.26 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.23分 MS m/z 288 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>ラセミ1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(調製128)および方法12を用いて。</p>	30
28	<p>3-クロロ-6-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1 H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.87 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 1.64, 8.56 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.45分 MS m/z 314 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製129)および方法12を用いて。</p>	40

【表 3 G】

29	<p>ラセミ3-クロロ-6-(1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 3H), 7.79 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.64, 8.58 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.94 Hz, 1H), 4.53 (qd, J = 4.49, 6.02 Hz, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 6.34, 8.68 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 6.02, 8.68 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.69分 MS m/z 344 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>ラセミ1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製130)および方法12を用いて。</p>
30	<p>1-((4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 3H), 7.80 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.60, 8.46 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 4H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 1H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.55分 MS m/z 314 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製131)および方法12を用いて。</p>
31	<p>3-クロロ-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.03 (s, 1H), 8.03 (d, J = 0.60 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.64, 8.52 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.82 (q, J = 8.34 Hz, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.65分 MS m/z 312 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール(調製132)および方法12を用いて。</p>
32	<p>ラセミ3-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 1.66, 8.52 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 4.17 (q, J = 6.96 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.96 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.65分 MS m/z 316 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>2-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール(調製140)および方法12を用いて。</p>

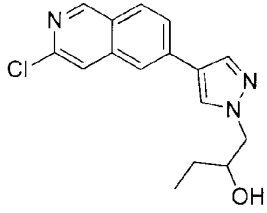
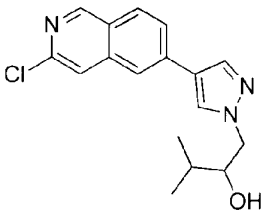
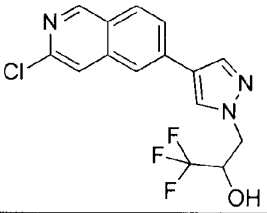
10

20

30

40

【表 3 H】

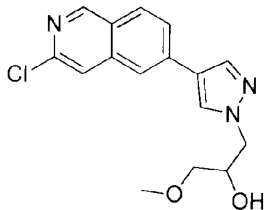
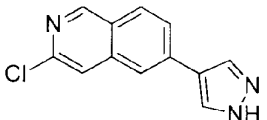
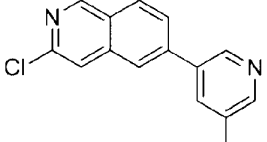
33	<p>ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 8.86 (d, <math>J</math> = 0.78 Hz, 1H), 7.86 (d, <math>J</math> = 0.78 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, <math>J</math> = 0.90, 9.12 Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, <math>J</math> = 0.90 Hz, 1H), 4.29 (dd, <math>J</math> = 2.34, 13.54 Hz, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.06 (t, <math>J</math> = 7.46 Hz, 3H). LCMS (ESI) <math>R_t</math> = 2.51分 MS <math>m/z</math> 302 [<math>\text{M}+\text{H}</math>]<math>^+</math> ラセミ1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール(調製134)および方法12を用いて。</p>
34	<p>ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン-2-オール</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 8.83 (s, 1H), 7.84 (d, <math>J</math> = 0.90 Hz, 1H), 7.82 (d, <math>J</math> = 0.96 Hz, 1H), 7.77 (dd, <math>J</math> = 0.90, 9.00 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, <math>J</math> = 0.96 Hz, 1H), 4.30 (dd, <math>J</math> = 2.42, 13.84 Hz, 1H), 4.09 (dd, <math>J</math> = 8.74, 13.84 Hz, 1H), 3.92 (d, <math>J</math> = 4.58 Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.05 (d, <math>J</math> = 3.30 Hz, 3H), 1.03 (d, <math>J</math> = 3.30 Hz, 3H). LCMS (ESI) <math>R_t</math> = 2.66分 MS <math>m/z</math> 316 [<math>\text{M}+\text{H}</math>]<math>^+</math> ラセミ3-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール(調製135)および方法12を用いて。</p>
35	<p>ラセミ3-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 9.00 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.90 (d, <math>J</math> = 1.02 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 4.58 (dd, <math>J</math> = 2.53, 14.06 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H). LCMS (ESI) <math>R_t</math> = 2.60分 MS <math>m/z</math> 342 [<math>\text{M}+\text{H}</math>]<math>^+</math> ラセミ1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(調製136)および方法12を用いて。</p>

10

20

30

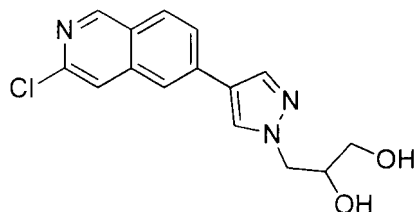
【表 3 I】

36	ラセミ1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.00 (s, 1 H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.91 (d, J = 0.8 0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 0.74, 1.44 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 1.64, 8.56 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.49 (d, J = 4.45 Hz, 1H), 3.44 – 3.40 (m, 2H), 3.43 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.43分 MS m/z 318 [M+H] <sup>+</sup> ラセミ1-メトキシ-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(調製13 7)および方法12を用いて。
37	3-クロロ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1 H), 8.35 – 8.15 (m, 広幅, 2H), 8.14 – 8.0 9 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 1.80, 8.42 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 0.82 Hz, 1H). LCMS (ESI) Rt = 2.32分 MS m/z 230 [M+H] <sup>+</sup> tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートおよび方法12を用いて。
38	3-クロロ-6-(5-メチルピリジン-3-イル)イソキノリン 	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (s, 1 H), 8.86 (s, 広幅, 1H), 8.63 (s, 広幅, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7. 89 – 7.75 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 2.49 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.21分 MS m/z 255 [M+H] <sup>+</sup> (5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸および方法12を用いて。

## 【0241】

調製39: 3-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

## 【化36】



## 【0242】

0 の THF (6 mL) 中の 3-クロロ-6-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン(調製29、40 mg、0.116 mmol)の溶液に、塩酸(2.5 M、0.30 mL)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。溶液をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を黄色油として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した(23 mg、65%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.01 (s, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.90 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 7.81 – 7.79 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 1.64, 8.54 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H),

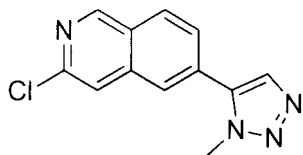
4.37 (d,  $J = 5.62$  Hz, 2H), 4.15 - 4.22 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.17$ 分 MS  $m/z$  304  $[M+H]^+$

【0243】

調製40: 3-クロロ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)イソキノリン

【化37】



10

【0244】

DMA (4 mL) 中の、6-ブロモ-3-クロロイソキノリン (60 mg、0.25 mmol)、1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール (41 mg、0.50 mmol)、 $Pd(OAc)_2$  (2.22 mg、9.9  $\mu$ mol) および KOAc (49 mg、0.50 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150 で60分間攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中40% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を白色固体 (19 mg、31%) として生じさせた。

20

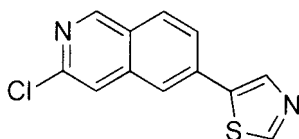
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.17 (t,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.15 (dt,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H), 4.19 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.00$ 分 MS  $m/z$  245  $[M+H]^+$

【0245】

調製41: 5-(3-クロロイソキノリン-6-イル)チアゾール

【化38】



30

【0246】

DME / MeOH (3 / 1 mL) 中の、6-ブロモ-3-クロロイソキノリン (39 mg、0.16 mmol)、5-(トリブチルスタンニル)-チアゾール (72 mg、0.19 mmol) および  $Pd(PPh_3)_4$  (18.6 mg、0.016 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、120 で60分間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中25% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 (11 mg、28%) を生じさせた。

40

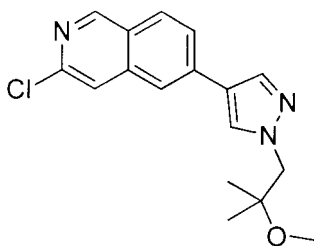
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 9.06 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.02 (dt,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.42$ 分 MS  $m/z$  247  $[M+H]^+$

【0247】

調製42: 3-クロロ-6-(1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリン

## 【化 3 9】



## 【 0 2 4 8 】

10

NaH (60%、18 mg) を、THF (6 mL) 中の 1 - (4 - (3 - クロロイソキノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (調製 22、96 mg、0.318 mmol) の溶液に添加した。15 分間攪拌した後、ヨードメタン (0.1 mL、0.57 mmol) を添加した。得られた溶液を、マイクロ波照射下、60 で 60 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過し、25% EtOAc / シクロヘキサンで溶離する Biota gel シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を黄色油 (57 mg、57%) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.99 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.68$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 0.80$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 0.80$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 1.54$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 1.66, 8.56$  Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.20 (s, 6H).

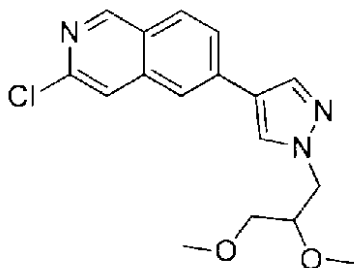
20

LCMS (ESI)  $R_t = 2.79$ 分 MS  $m/z$  316  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 2 4 9 】

調製 43 : ラセミ 3 - クロロ - 6 - (1 - (2, 3 - ジメトキシプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イソキノリン

## 【化 4 0】



30

## 【 0 2 5 0 】

NaH (60%、3.5 mg) を、THF (4 mL) 中のラセミ 1 - (4 - (3 - クロロイソキノリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパン - 2 - オール (調製 36、20 mg、0.063 mmol) の溶液に添加した。15 分間攪拌した後、ヨードメタン (20  $\mu\text{L}$ 、0.32 mmol) を添加した。得られた溶液を、マイクロ波照射下、60 で 60 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

40

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.00 (s, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (d,  $J = 0.8$  2 Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (dd,  $J = 1.62, 8.54$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.40 (dd,  $J = 4.42, 14.16$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 7.14, 14.16$  Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.54 (dd,  $J = 4.42, 10.32$  Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

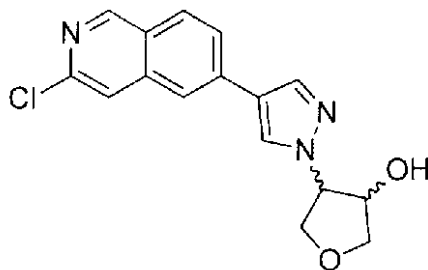
LCMS (ESI)  $R_t = 2.63$ 分 MS  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$

50

## 【 0 2 5 1 】

調製 4 4 : 4 - ( 4 - ( 3 - クロロイソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) テトラヒドロフラン - 3 - オール

## 【 化 4 1 】



10

## 【 0 2 5 2 】

D M F ( 3 m L ) 中の、 $Cs_2CO_3$  ( 3 4 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l ) 、 3 - クロロ - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン ( 1 6 m g 、 0 . 0 7 0 m m o l ) および 3 , 6 - ジオキサビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン ( 調製 3 7 、 2 4 m g 、 0 . 2 7 9 m m o l ) の混合物を、マイクロ波照射下、120 で60分間攪拌した。反応物を冷却し、真空濃縮し、50～75% E t O A c / シクロヘキサンで溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を白色固体 ( 1 0 m g 、 4 6 % ) として得た。

20

$^1H$  NMR ( 500 MHz, MeOD) 9.01 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 0.80 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 0.80 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.78 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 1.68, 8.62 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.84 (ddd,  $J$  = 2.32, 3.54, 6.13 Hz, 1H), 4.61 (dt,  $J$  = 2.64, 5.24 Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J$  = 6.32, 9.92 Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J$  = 4.56, 9.16 Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J$  = 3.04, 9.36 Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J$  = 3.04, 9.76 Hz, 1H).

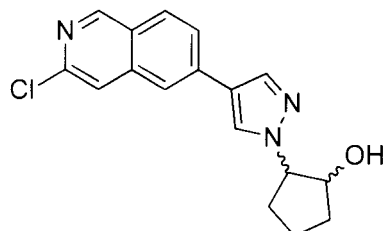
LCMS (ESI)  $R_t$  = 2.38分 MS  $m/z$  316  $[M+H]^+$

## 【 0 2 5 3 】

調製 4 5 : 2 - ( 4 - ( 3 - クロロイソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロペンタノール

30

## 【 化 4 2 】



40

## 【 0 2 5 4 】

D M F ( 3 m L ) 中の、 $Cs_2CO_3$  ( 4 5 . 4 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l ) 、 3 - クロロ - 6 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソキノリン ( 1 6 m g 、 0 . 0 7 0 m m o l ) および 6 - オキサビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン ( 調製 3 7 、 2 3 . 4 m g 、 0 . 2 7 9 m m o l ) の混合物を、マイクロ波照射下、120 で60分間攪拌した。反応物を冷却し、真空濃縮し、50～75% E t O A c / シクロヘキサンで溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を白色固体 ( 1 1 m g 、 5 0 % ) として得た。

$^1H$  NMR ( 500 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.96 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 0.80 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.58 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 0.86 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 0.80, 1.40 Hz, 1H), 7.

50



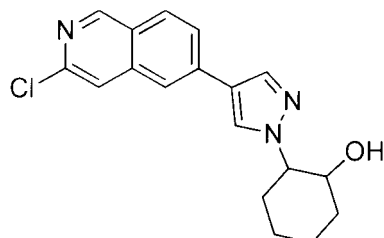
69 (dd,  $J = 1.62, 8.52$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.50 (q,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 7.06, 8.08, 9.34$  Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.58$ 分 MS  $m/z$  314  $[M+H]^+$

【0255】

調製46：ラセミ2-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール

【化43】



10

【0256】

表題化合物は、調製45について記述されている方法に従い、3-クロロ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イソキノリンおよび7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタンを使用して調製した。

20

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.97 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 0.80$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.56$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 0.92$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 1.46$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 1.68, 8.56$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 3H).

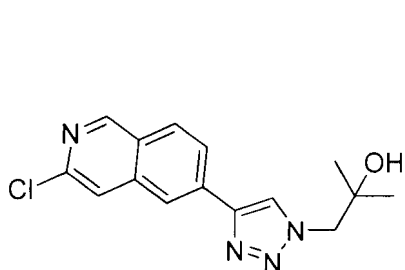
LCMS (ESI)  $R_t = 2.68$ 分 MS  $m/z$  328  $[M+H]^+$

【0257】

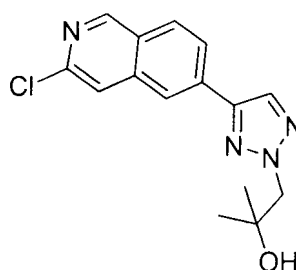
調製47および48：1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オールおよび1-(4-(3-クロロイソキノリン-6-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

30

【化44】



および



40

【0258】

3-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)イソキノリン(調製49、90 mg、0.39 mmol)、炭酸セシウム(96 mg、0.3 mmol)および2,2-ジメチルオキシラン(200 mg、2.77 mmol)を、乾燥DMF(2 mL)中に懸濁させた。反応物を、マイクロ波照射下、120℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を、水(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中2%メタノールで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、2種の異性体を生じさせた：

50

## 【 0 2 5 9 】

第一の溶離化合物：1 - ( 4 - ( 3 - クロロイソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 調製 4 8 )

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 9.09 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.61$ 分 MS  $m/z$  303  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 2 6 0 】

第二の溶離化合物：1 - ( 4 - ( 3 - クロロイソキノリン - 6 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 調製 4 7 )

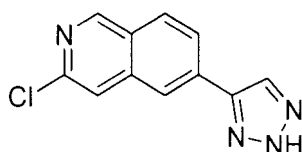
$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 1.27 (s, 6H). 10

LCMS (ESI)  $R_t = 1.49$ 分 MS  $m/z$  303  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 2 6 1 】

調製 4 9 : 3 - クロロ - 6 - ( 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル ) イソキノリン

## 【 化 4 5 】



20

## 【 0 2 6 2 】

3 - クロロ - 6 - エチニルイソキノリン ( 調製 5 0 、 1 2 0 mg 、 0 . 6 4 mmol ) を乾燥 DMF ( 1 mL ) に溶解した。アジドトリメチルシラン ( 1 mL 、 7 . 5 mmol ) を添加し、反応物を 1 2 0 で 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 2 0 mL ) で希釈した。有機溶液を、水 ( 2 0 mL ) 、ブライン ( 2 0 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、DCM中の2%メタノール中7N  $\text{NH}_3$  で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてクロロホルム中50%メタノール、続いてクロロホルム中の50%メタノール中7N  $\text{NH}_3$  を使用する、SCX-2カラムに通す溶離を使用して精製して、表題化合物を淡褐色粉末 ( 9 0 mg 、 6 1 % ) として生じさせた。 30

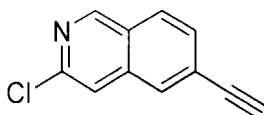
$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 9.21 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 - 8.2 (m, 2H), 8.07 (s, 1H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.53$ 分 MS  $m/z$  231  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 2 6 3 】

調製 5 0 : 3 - クロロ - 6 - エチニルイソキノリン

## 【 化 4 6 】



40

## 【 0 2 6 4 】

炭酸カリウム ( 9 mg 、 0 . 0 6 5 4 mmol ) を、メタノール ( 1 mL ) 中の 3 - クロロ - 6 - ( ( トリメチルシリル ) エチニル ) イソキノリン ( 調製 5 1 、 1 7 0 mg 、 0 . 6 5 4 mmol ) の溶液に添加し、反応物を 1 時間攪拌した。酢酸エチル ( 2 0 mL ) を添加し、有機溶液を、水 ( 2 0 mL ) 、ブライン ( 2 0 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中50%ヘキサンで溶離する 50

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色粉末 ( 1 1 0 m g、9 0 % ) として生じさせた。

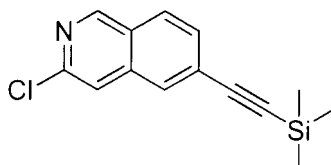
$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) 9.24 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H), 4.57 (s, 1H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.65$ 分 MS  $m/z$  188  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 6 5 】

調製 5 1 : 3 - クロロ - 6 - ( ( トリメチルシリル ) エチニル ) イソキノリン

【 化 4 7 】



10

【 0 2 6 6 】

乾燥 DMF ( 1 m L ) 中の、6 - ブロモ - 3 - クロロイソキノリン ( 2 4 0 m g、1 m m o l )、エチニルトリメチルシラン ( 1 5 0 m g、1 . 5 m m o l )、トリエチルアミン ( 1 5 0 m g、1 . 5 m m o l )、ヨウ化銅 ( 2 0 m g、0 . 1 m m o l )、トリフェニルホスフィン ( 2 6 m g、0 . 1 m m o l ) および酢酸パラジウム ( 2 2 . 4 m g、1 m m o l ) の懸濁液を、6 5 で 3 0 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル ( 2 0 m L ) で希釈した。有機溶液を、水 ( 2 0 m L )、ブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色粉末 ( 1 8 0 m g、7 0 % ) として生じさせた。

20

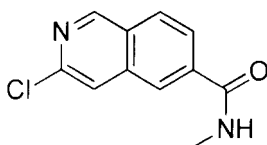
$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 9.23 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.7 (dd,  $J = 9, 0.9$  Hz, 1H), 0.27 (s, 9H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.01$ 分 MS  $m/z$  260  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 6 7 】

調製 5 2 : 3 - クロロ - N - メチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド

【 化 4 8 】



30

【 0 2 6 8 】

H A T U ( 1 7 . 6 m g、0 . 0 4 6 m m o l ) を、DMF ( 4 m L ) 中の 3 - クロロイソキノリン - 6 - カルボン酸 ( 調製 5 4、8 m g、0 . 0 3 9 m m o l )、D I P E A ( 5 4  $\mu$  L、0 . 3 1 m m o l ) およびメタンアミン塩酸塩 ( 1 5 . 6 m g、0 . 2 3 1 m m o l ) の溶液に添加し、反応物を 1 8 時間攪拌した。反応物を E t O A c とブラインとに分配し、分離した有機相を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、クエン酸およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を黄色油 ( 5 . 2 m g、6 1 % ) として生じさせた。

40

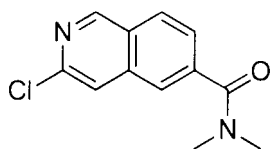
$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, MeOD ) 9.18 (s, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.52$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 1.65, 8.52$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.00 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.98$ 分 MS  $m/z$  221  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 6 9 】

調製 5 3 : 3 - クロロ - N , N - ジメチルイソキノリン - 6 - カルボキサミド

## 【化 4 9】



## 【 0 2 7 0】

表題化合物は、調製 5 2 について記述されている方法に従い、3 - クロロイソキノリン - 6 - カルボン酸 (調製 5 4) およびジメチルアミン塩酸塩を使用して調製した。

10

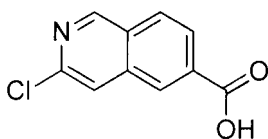
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.10 (s, 1H), 8.04 (dd,  $J = 0.86$ , 8.42 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 1.40$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (dd,  $J = 1.40$ , 8.42 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.03$ 分 MS  $m/z$  235  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 2 7 1】

調製 5 4 : 3 - クロロイソキノリン - 6 - カルボン酸

## 【化 5 0】



20

## 【 0 2 7 2】

DMF (6 mL) 中の、6 - ブロモ - 3 - クロロイソキノリン (93.5 mg、0.386 mmol)、2 - (トリメチルシリル) - エタノール (456 mg、3.856 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8.7 mg、0.039 mmol)、1,1' - ビス(ジフェニル - ホスフィノ)フェロセン (45.1 mg、0.077 mmol) および DMSO (27  $\mu\text{L}$ 、0.386 mmol) の懸濁液を、マイクロ波管 (15 mL) に入れた。反応物を CO ガスで 10 分間飽和させた後、管を密閉し、マイクロ波照射下、120 で 10 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過した。2 M NaOH (0.5 mL) を濾液に添加し、ブラインで抽出した。合わせた水層を EtOAc で洗浄し、濃 HCl の液滴で慎重に pH = 3 に酸性化した。得られた濁った溶液を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を薄褐色固体 (21 mg、26%) として生じさせた。

30

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) 13.57 (s, 広幅, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 1.60$  Hz, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 8.13 (dd,  $J = 1.60$ , 8.56 Hz, 1H).

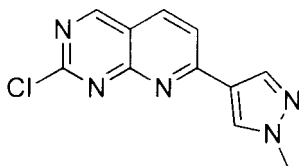
LCMS (ESI)  $R_t = 2.28$ 分 MS  $m/z$  208  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 2 7 3】

調製 5 5 : 2 - クロロ - 7 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン

40

## 【化 5 1】



## 【 0 2 7 4】

7 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [2,

50

3 - d ] ピリミジン (調製 56、13 mg、0.05 mmol) をアセトニトリルに溶解し、0 で 15 分間攪拌し、続いて DCM 中  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  を添加した。20 分後、溶液を 0 の  $\text{NaHCO}_3$  溶液でクエンチし、有機溶媒を真空除去し、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (7.5 mg、60%) を生じさせた。

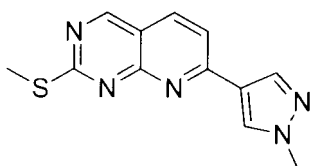
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.23 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.82$  分 MS  $m/z$  246  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0275】

調製 56: 7 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン

【化 52】



【0276】

DME / MeOH (3 / 1 mL) 中の、7 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン (調製 57、31 mg、0.146 mmol)、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (43 mg、0.21 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (17 mg、0.015 mmol) および  $\text{CsF}$  (67 mg、0.44 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150 で 30 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、シリカゲル上に真空濃縮し、シクロヘキサン中 80% EtOAc で溶離する Biota g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色油 (13 mg、35%) として生じさせた。

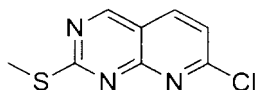
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.07 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.04$  分 MS  $m/z$  258  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0277】

調製 57: 7 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン

【化 53】



【0278】

$\text{POCl}_3$  (6 mL) 中の 2 - (メチルチオ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン (297 mg、1.54 mmol) の懸濁液を、アルゴン下、80 で 16 時間攪拌した。溶液を冷却し、得られた沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄して、表題化合物 (43 mg、13%) を生じさせた。濾液を EtOAc で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒の除去後、第二の収獲物を取得した (154 mg、48%)。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.52 (s, 1H), 8.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.98$  分 MS  $m/z$  212  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0279】

調製 58: 7 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 6 - ナ

10

20

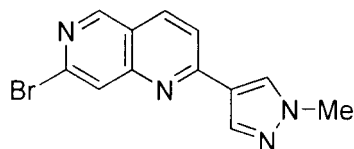
30

40

50

フチリジン

【化 5 4】



【 0 2 8 0 】

7 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 , 6 - ナフチリジン ( 調製 6 1、4 4 . 5 m g、0 . 1 8 3 m m o l e ) および 1 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール ( 5 3 . 4 m g、0 . 2 5 6 m m o l e ) を T H F ( 1 m L ) 中で攪拌し、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 0 . 3 5 m L ) を添加した。パラジウム ( d p p f ) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 ( 4 . 0 m g、0 . 0 0 4 9 m m o l e ) を添加し、反応物を、窒素下、6 0 ° で 4 . 5 時間加熱した。反応物を酢酸エチル ( 1 5 m L ) で希釈し、溶液をブライン ( 7 m L ) で洗浄した。ブラインを酢酸エチル ( 7 m L ) で逆洗浄し、合わせた有機層を乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、E t O A c で溶離する分取 T L C を使用して精製して、表題化合物 ( 2 9 m g、5 4 % ) を生じさせた。

10

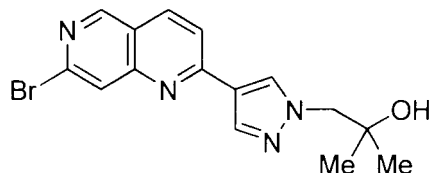
$^1\text{H}$  NMR ( 500MHz,  $\text{CDCl}_3$  ): 8.95 ( s, 1H ), 8.22 ( d,  $J = 8.83\text{Hz}$ , 1H ), 8.18 ( br s, 1H ), 8.14 ( s, 1H ), 8.09 ( br s, 1H ), 7.72 ( d,  $J = 8.51\text{Hz}$ , 1H ), 4.03 ( s, 3H ).

20

【 0 2 8 1 】

調製 5 9 : 1 - ( 4 - ( 7 - ブロモ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化 5 5】



30

【 0 2 8 2 】

表題化合物は、調製 5 8 について記述されている方法に従い、7 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 , 6 - ナフチリジン ( 調製 6 1 ) および 2 - メチル - 1 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 調製 1 2 4 ) を使用して調製した。

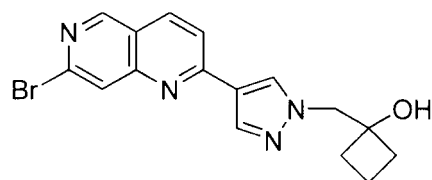
$^1\text{H}$  NMR ( 500MHz,  $\text{CDCl}_3$  ): 8.96 ( s, 1H ), 8.25 ( s, 1H ), 8.23 ( d,  $J = 8.51\text{Hz}$ , 1H ), 8.20 ( s, 1H ), 8.09 ( s, 1H ), 7.74 ( d,  $J = 8.83\text{Hz}$ , 1H ), 4.19 ( s, 2H ), 1.26 ( s, 6H ).

40

【 0 2 8 3 】

調製 6 0 : 1 - ( ( 4 - ( 7 - ブロモ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) メチル ) シクロブタノール

## 【化 5 6】



## 【 0 2 8 4】

10

表題化合物は、調製 5 8 について記述されている方法に従い、7 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 , 6 - ナフチリジン (調製 6 1) および 1 - ( ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) メチル ) シクロブタノール (調製 1 3 1) を使用して調製した。

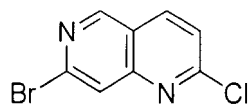
$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.96 (d,  $J = 0.63\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J = 0.95$ , 8.83Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 0.63\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.51\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (s, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H).

## 【 0 2 8 5】

調製 6 1 : 7 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 , 6 - ナフチリジン

## 【化 5 7】

20



## 【 0 2 8 6】

7 - ブロモ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 ( 1 H ) - オン (調製 6 7、8 0 0 m g、3 . 5 5 m m o l e) を、オキシ塩化リン ( 1 8 m L) および触媒的 DMF ( 2 滴) で処理した。反応物を 8 0 で 2 . 5 時間加熱した。オキシ塩化リンを蒸発させ、残留物をトルエン ( 1 5 m L) と共沸させた。固体を、酢酸エチル ( 5 0 m L) と、氷 ( 1 0 g) を加えた飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 3 0 m L) とに分配した。水層を EtOAc で洗浄し、有機層を合わせ、重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物 ( 8 2 6 m g、9 5 %) を生じさせた。

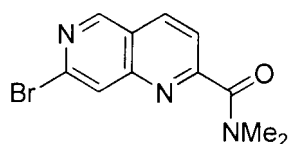
30

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.07 (d, 1H), 8.25 (dd,  $J = 0.95$ , 8.83Hz, 1H), 8.11 (t,  $J = 0.63\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J = 8.51\text{Hz}$ , 1H).

## 【 0 2 8 7】

調製 6 2 : 7 - ブロモ - N , N - ジメチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボキサミド

## 【化 5 8】



40

## 【 0 2 8 8】

7 - ブロモ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボン酸 (調製 6 4、2 3 2 m g、0 . 9 2 m m o l e) を、エタノール ( 1 0 m L) と、次いでトルエン ( 2 x 1 2 m L) と共沸させた。残留物を、トリエチルアミン ( 2 6 0 u L、1 . 8 5 m m o l e) を加えたアセトン ( 3 m L) に溶解し、氷中で冷却した。クロロギ酸エチル ( 1 9 5 u L、2 . 0 3 m m o l e) を添加し、反応物を 0 ~ 5 で 2 5 分間攪拌した。ジメチルアミン ( THF 中 2 M、2 . 2 m L、4 . 4 m m o l e) を添加し、反応物を、0 ~ 5 で 1 0 分間、続い

50

て室温で50分間攪拌した。アセトンを蒸発させ、残留物を酢酸エチル(25mL)と水(8mL)とに分配した。有機層を、水(8mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、9:1 酢酸エチル:アセトンで溶離する分取TLCを使用して精製して、表題化合物(106mg、41%)を生じさせた。

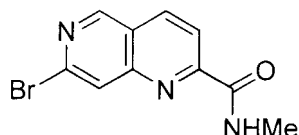
$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ): 9.27 (d,  $J = 0.63\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (dd,  $J = 0.63$ , 8.51Hz, 1H), 8.17 (t,  $J = 0.95\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 8.51\text{Hz}$ , 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

【0289】

調製63: 7-ブロモ-N-メチル-1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド

【化59】

10



【0290】

表題化合物は、調製62について記述されている方法に従い、メチルアミンを使用し、EtOAcで溶離して調製した。

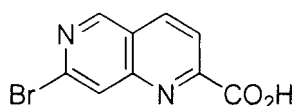
$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.38 (d,  $J = 0.63\text{Hz}$ , 1H), 9.00 (br m, 1H), 8.81 (dd,  $J = 0.95$ , 8.51Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.51\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (s, 1H), 2.89 (s, 3H).

20

【0291】

調製64: 7-ブロモ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸

【化60】



【0292】

7-ブロモ-2-メチル-1,6-ナフチリジン(調製65、206mg、0.92mmol)および二酸化セレン(102.5mg、0.92mmol)を、ジオキサン(3mL)中、80℃で2時間加熱した。反応物をDCM(6mL)で希釈し、セライトに通して濾過した。濾過ケーキをDCM(3×9mL)で洗浄し、合わせた濾液を真空濃縮した。残留物をギ酸(1mL)とともに攪拌し、過酸化水素(35%水溶液、50μL、0.67mmol)を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した後、反応物を、パラジウム活性炭(3mg)を添加することによってクエンチし、さらに20分間攪拌した。反応物を真空濃縮して、表題化合物を生じさせた。

30

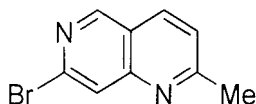
$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.39 (d,  $J = 0.63\text{Hz}$ , 1H), 8.81 (dd,  $J = 0.95$ , 8.83Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.51\text{Hz}$ , 1H).

【0293】

40

調製65: 7-ブロモ-2-メチル-1,6-ナフチリジン

【化61】



【0294】

(E)-4-(4-アミノ-6-ブロモピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-2-オン(調製66、331mg、1.37mmol)およびナトリウムチオメトキシド(97

50



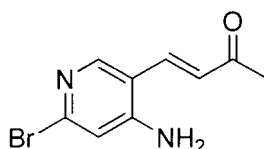
5 mg、1.39 mmol)を、エタノール(2.9 mL)中、20 で50分間攪拌した。ヨードメタン(86  $\mu$ L、1.38 mmol)を添加し、反応物をさらに45分間攪拌した。反応物を真空濃縮し、酢酸エチル(30 mL)で希釈し、水(10 mL)で洗浄した。水性物を酢酸エチル(5 mL)で逆抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物(275 mg、89%)を生じさせた。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.00 (d,  $J = 0.63\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (dd,  $J = 0.95$ , 8.51 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.51\text{Hz}$ ), 2.80 (s, 3H).

【0295】

調製66: (E)-4-(4-アミノ-6-ブロモピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-2-オン

【化62】



【0296】

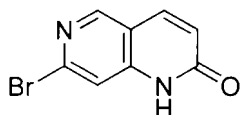
4-アミノ-2-ブロモ-5-ヨードピリジン(4.49 g、15 mmol)、トリ-  
o-トリルホスフィン(363 mg、1.2 mmol)および酢酸パラジウム(135 mg、0.60 mmol)をDMF(45 mL)に溶解し、ジ-イソプロピルエチルアミン(3.76 mL、21.6 mmol)およびメチルビニルケトン(2.45 mL、30 mmol)を添加した。反応物を窒素下に置き、80 で70分間加熱した。反応物を冷却し、真空濃縮した。酢酸エチル(150 mL)を添加し、溶液を水(80 mL)で洗浄した。有機層を収集し、水(2 x 60 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をエーテル(2 x 10 mL)で粉砕して、表題化合物(2.85 g、78%)を生じさせた。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.21 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 16.1\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (br s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.77 (s, 1H), 6.68 (d,  $J = 16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.33 (s, 3H).

【0297】

調製67: 7-ブロモ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン

【化63】



【0298】

エタノール(12 mL)中の(E)-エチル3-(4-アミノ-6-ブロモピリジン-3-イル)アクリレート(調製68、1.20 g、4.43 mmol)およびナトリウムメタンチオレート(320 mg、4.57 mmol)を、マイクロ波放射下、80 で25分間加熱した。ヨードメタン(284  $\mu$ L、648 mg、4.56 mmol)を冷却した反応物に添加し、反応物を室温で45分間攪拌した後、水(6 mL)で希釈した。得られた沈殿物を収集し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、表題化合物(803 mg、80%)を生じさせた。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 12.10 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.77\text{Hz}$ ), 7.36 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 9.77\text{Hz}$ , 1H).

【0299】

10

20

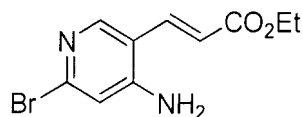
30

40

50

調製 68 : (E) - エチル 3 - (4 - アミノ - 6 - ブロモピリジン - 3 - イル) アクリレート

【化 64】



【0300】

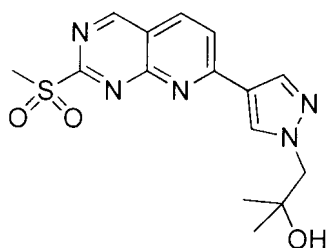
4 - アミノ - 2 - ブロモ - 5 - ヨードピリジン (9.0 g、30.0 mmol) を DMF (90 mL) に溶解し、アクリル酸エチル (6.5 mL、60 mmol)、トリエチルアミン (6.1 mL、43.2 mmol)、トリ - o - トリルホスフィン (728 mg、2.4 mmol) および酢酸パラジウム (270 mg、1.2 mmol) を添加した。反応物を窒素下に置き、100 で 3 時間加熱した。反応物を真空濃縮し、EtOAc (250 mL) で希釈した。水 (100 mL) を添加し、二相混合物をセライトに通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc で洗浄し、有機層を収集した。合わせた有機層を、水 (2 x 100 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、DCM 中 10 ~ 40 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 (7.29 g、89 %) を生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, J = 16.1Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.53 (d, J = 15.8Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.3Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H).

【0301】

調製 69 : 2 - メチル - 1 - (4 - (2 - (メチルスルホニル)ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

【化 65】



【0302】

0 の DCM (8 mL) 中の 2 - メチル - 1 - (4 - (2 - (メチルチオ)ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (調製 70、21 mg、0.067 mmol) の溶液に、mCPBA (35.8 mg、0.160 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、0 ~ 4 % MeOH / EtOAc で溶離する Biota g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を黄色半固体 (15.5 mg、67 %) として得た。

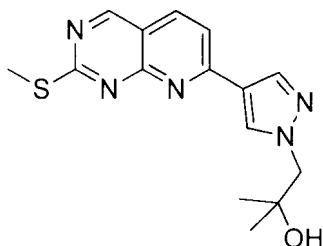
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 1.53 分 MS m/z 348 [M+H]<sup>+</sup>

【0303】

調製 70 : 2 - メチル - 1 - (4 - (2 - (メチルチオ)ピリド [2, 3 - d] ピリミジ

ン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール  
【化 6 6】



10

【0304】

DME (4 mL) 中の、7 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン (調製 57、50.6 mg、0.239 mmol)、2 - メチル - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (調製 124、63.6 mg、0.239 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> · DCM (20.2 mg、0.024 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M、0.24 mL、0.48 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、140 で 60 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を、25 ~ 80 % EtOAc / シクロヘキサンで溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を橙色半固体 (21 mg、28 %) として得た。

20

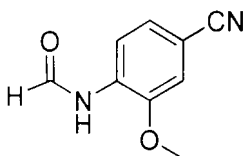
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 2.18 分 MS m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>

【0305】

調製 71 : N - (4 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) ホルムアミド

【化 6 7】



30

【0306】

無水酢酸 (0.65 mL、6.7 mmol) を氷浴中で冷却し、ギ酸 (0.38 mL、10 mmol) を攪拌しながら添加した。氷浴を除去し、混合物をさらに 60 分間攪拌した。反応物を氷浴中で再冷却し、4 - アミノ - 3 - メトキシベンゾニトリル (0.25 g、1.58 mmol) を添加した。反応物を、氷浴温度で 5 分間、次いで室温で 60 分間攪拌した。反応物を真空濃縮し、トルエンと共沸させ、表題化合物をエーテル / ヘキサンから白色粉末 (255 mg、71.3 %) として沈殿させた。

40

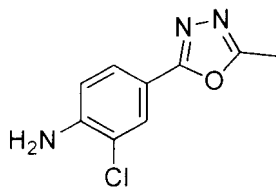
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.4 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.76 分 MS m/z 177 [M+H]<sup>+</sup>

【0307】

調製 72 : 2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アニリン

## 【化 6 8】



## 【 0 3 0 8 】

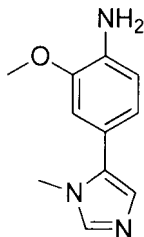
4 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) アニリン ( 0 . 2 2 0 g 、 1 . 2 6 m m o l ) および無水 D M F ( 1 . 9 m L ) の混合物に、N - クロロスクシンイミド ( 0 . 1 6 8 g 、 1 . 2 6 m m o l ) を添加した。反応混合物を、アルゴン下、40 で 1 . 5 時間加熱した後、室温に冷却させ、E t O A c ( 9 0 m L ) と飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 5 m L ) とに分配した。有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 5 m L ) で洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、真空濃縮した。褐色残留物をシリカゲル ( 1 . 4 g ) に吸収させ、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 0 ~ 3 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を白色固体 ( 0 . 1 3 0 g 、 4 9 % ) として生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.72 ( d, J = 2.0 Hz, 1H ), 7.61 ( dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H ), 6.90 ( d, J = 8.2 Hz, 1H ), 6.14 ( s, 2H ), 2.53 ( s, 3H ).

LCMS (ESI) Rt = 2.06分 MS m/z 210 [M<sup>35</sup>Cl+H]<sup>+</sup>

## 【 0 3 0 9 】

調製 7 3 : 2 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アニリン  
【化 6 9】



## 【 0 3 1 0 】

## 方法 F

D M E / M e O H ( 9 / 3 m L ) 中の、5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール ( 2 2 8 m g 、 1 . 4 2 m m o l ) 、2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アニリン ( 4 2 3 m g 、 1 . 7 0 m m o l ) 、P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 6 4 m g 、 0 . 1 4 2 m m o l ) および C s F ( 6 4 5 m g 、 4 . 2 5 m m o l ) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150 で 6 0 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空濃縮した。残留物を、E t O A c 中 0 ~ 4 % M e O H で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物 ( 1 3 7 m g 、 4 8 % ) を生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 7.56 ( s, 1H ), 7.02 ( s, 1H ), 6.81 - 6.76 ( m, 3H ), 3.95 ( s, 広幅, 2H ), 3.88 ( s, 3H ), 3.64 ( s, 3H ).

LCMS (ESI) Rt = 0.43分 MS m/z 204 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 3 1 1 】

下記の調製は、上記の方法 F ( 調製 7 3 ) に従い、記述されている通りの適正なアニリンおよび複素環式クロスカップリングパートナーを使用して調製した。

## 【 0 3 1 2 】

調製は、記述されている方法に従って、または以下で記述する通りに精製した：

方法A：DCM中1～5%MeOHで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B：EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてSCX-2カートリッジに通す溶離。

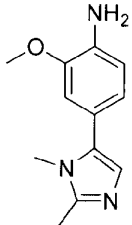
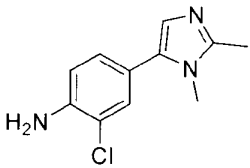
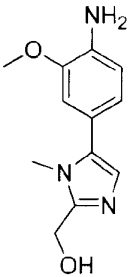
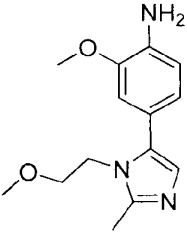
方法C：シクロヘキサン中30～100%EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法D：EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法E：2M NH<sub>3</sub>/MeOHを使用するSCX-2カートリッジに通す溶離。

【0313】

【表 4 A】

調製番号	名称/構造	データ
74	4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メトキシアニリン 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 6.77 (s, 1H), 6.65 - 6.72 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 0.49分 MS $m/z$ 218 [ $M+H$ ] $^+$ 5-ブromo-1,2-ジメチル-1H-イミダゾールおよび2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて。
75	2-クロロ-4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 2.43 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 6.81 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H). LCMS (ESI) $R_t$ = 0.96分 MS $m/z$ 222 [ $M+H$ ] $^+$ 5-ブromo-1,2-ジメチル-1H-イミダゾールおよび2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを150℃で10分間、ならびに精製方法Aを用いて。
76	(5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール 	LCMS (ESI) $R_t$ = 0.40分 MS $m/z$ 234 [ $M+H$ ] $^+$ (5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノールおよび2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて。
77	2-メトキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, $J$ = 1.72 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J$ = 1.72, 7.86 Hz, 1H), 6.73 (d, $J$ = 7.88 Hz, 1H), 4.03 (t, $J$ = 5.92 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (t, $J$ = 5.92 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 0.73分 MS $m/z$ 262 [ $M+H$ ] $^+$ 5-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール(調製143)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて。

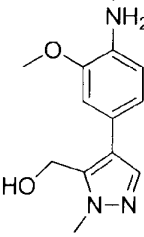
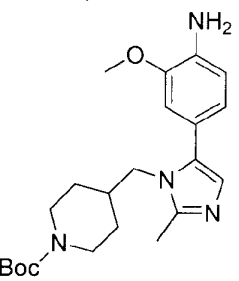
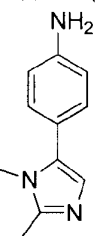
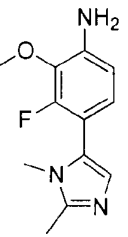
10

20

30

40

【表 4 B】

78	<p>(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 1.80, 7.90 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.82分 MS m/z 234 [M+H]<sup>+</sup> (4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(調製149)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンおよび精製方法Bを用いて。</p>
79	<p>tert-ブチル4-((5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (d, J = 1.33 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 広幅, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (d, J = 7.40 Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 - 1.13 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 1.72分 MS m/z 401 [M-H]<sup>+</sup> tert-ブチル4-((5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(調製144)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて。</p>
80	<p>4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.53分 MS m/z 188 [M+H]<sup>+</sup> 5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-イミダゾールおよび4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて。</p>
81	<p>4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-メトキシアニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.46, 8.28 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 1.48, 8.36 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.38 Hz, 3H), 3.41 (d, J = 1.70 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.07分 MS m/z 236 [M+H]<sup>+</sup> 5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-イミダゾールおよび3-フルオロ-2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(調製102)を用いて。</p>

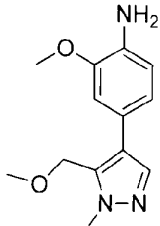
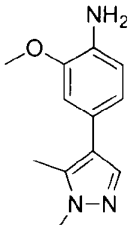
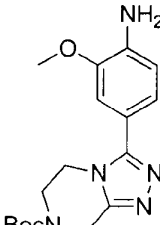
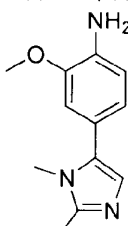
10

20

30

40

【表 4 C】

82	<p>2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.74 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.78, 7.86 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.37分 MS m/z 248 [M+H]<sup>+</sup> 4-ブromo-5-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール(調製150)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンならびに精製方法Cを用いて。</p>
83	<p>4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシアニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.37分 MS m/z 218 [M+H]<sup>+</sup> 4-ブromo-2-メトキシアニリンおよび1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールならびに精製方法Cを用いて。</p>
84	<p>tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.84, 8.02 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 1.52 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 2.07分 MS m/z 346 [M+H]<sup>+</sup> tert-ブチル 3-ブromo-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレートおよび2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを140℃で用いて。</p>
85	<p>2-メトキシ-4-(2-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.97 (s, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 0.90分 MS m/z 248 [M+H]<sup>+</sup> 5-ブromo-2-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール(調製151)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて。</p>

10

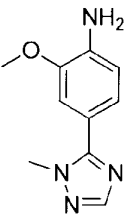
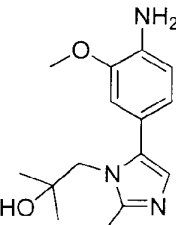
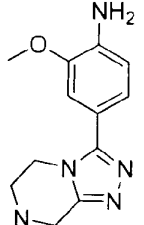
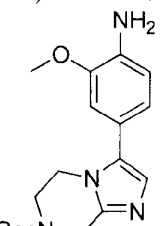
20

30

40



【表 4 D】

86	<p>2-メトキシ-4-(2-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.86, 8.02 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.25分 MS m/z 205 [M+H]<sup>+</sup> 5-ブromo-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾールおよび2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンならびに精製方法Dを用いて。</p>
87	<p>1-(5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.78 (s, 1 H), 6.76 – 6.70 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (s, 6H). LCMS (ESI) Rt = 0.78分 MS m/z 276 [M+H]<sup>+</sup> 1-(5-ブromo-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(調製145)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて。</p>
88	<p>2-メトキシ-4-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)アニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.02 (dd, J = 1.80, 8.00 Hz, 1H), 6.82 – 6.78 (m, 1 H), 6.78 – 6.75 (m, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). 3-ブromo-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(調製153)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンならびに精製方法Eを用いて。</p>
89	<p>tert-ブチル3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.03 (s, 1 H), 6.80 – 6.72 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 3.98 – 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 – 3.80 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). LCMS (ESI) Rt = 1.63分 MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup> tert-ブチル3-ブromo-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレートおよび2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンおよび精製方法Dを用いて。</p>

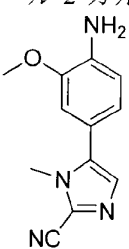
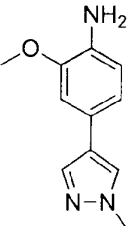
10

20

30

40

【表 4 E】

90	<p>5-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). LCMS (ESI) Rt = 1.67分 MS m/z 229 [M+H]<sup>+</sup> 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(調製121)および2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンならびに方法Cを用いて。</p>
91	<p>2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 広幅, 2H). LCMS (ESI) Rt = 0.95分 MS m/z 204 [M+H]<sup>+</sup> 4-ブロモ-2-メトキシアニリンおよび1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールならびに精製方法 A を用いて。</p>

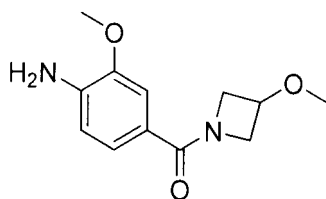
10

20

## 【 0 3 1 4 】

調製 9 2 : ( 4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン

## 【 化 7 0 】



30

## 【 0 3 1 5 】

## 方法 G

HATU ( 2 . 7 0 g、7 . 1 0 m m o l ) を、室温の THF ( 1 5 m L ) 中の、4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸 ( 8 8 0 m g、5 . 2 6 m m o l )、3 - メトキシアゼチジン塩酸塩 ( 0 . 9 7 1 g、7 . 8 6 m m o l ) および DIPEA ( 2 . 8 5 m L、1 6 . 3 2 m m o l ) の溶液に添加した。THF を減圧下で除去し、残留物を EtOAc と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液とに分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 から 1 0 0 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いて DCM 中 0 から 4 % MeOH で溶離する第二のクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 ( 7 2 8 m g、5 9 % ) を生じさせた。

40

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.31 - 3.99 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

## 【 0 3 1 6 】

下記の調製は、方法 G ( 調製 9 2 ) に従い、4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸および

50

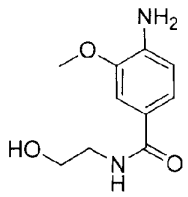
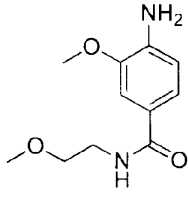
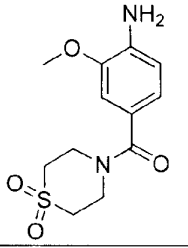
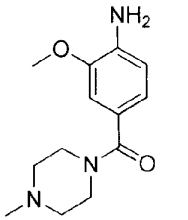
以下で記述する通りの適正なアミンを使用して調製した。調製は、記述されている方法に従って、または以下で記述する通りに精製した：

方法A：EtOAc中0～4% MeOHで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィー。

方法B：2 M  $\text{NH}_3$  / MeOHを使用するSCX-2カートリッジに通す溶離。

【0317】

【表5A】

調製番号	名称/構造	データ
93	4-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.37 (d, $J$ = 1.92 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J$ = 1.92, 8.10 Hz, 1H), 6.67 (d, $J$ = 8.10 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 2H). LCMS (ESI) $R_t$ = 0.71分 MS $m/z$ 211 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ DMFの中で2-アミノエタノールおよび精製方法Aを用いて。
94	4-アミノ-3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.36 (d, $J$ = 1.88 Hz, 1H), 7.16 (dd, $J$ = 1.88, 8.06 Hz, 1H), 6.68 (d, $J$ = 8.06 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 1.20分 MS $m/z$ 225 [ $\text{M}+\text{H}]$ DMFの中で2-メトキシエタンアミンおよび精製方法Aを用いて。
95	(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(1,1-ジオキシドチオモルホリン)メタノン 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOD): $\delta$ 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, $J$ = 7.88 Hz, 1H), 6.74 (d, $J$ = 7.88 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 2H), 3.15 – 3.08 (m, 2H). LCMS (ESI) $R_t$ = 0.90分 MS $m/z$ 285 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ DMFの中でチオモルホリン1,1-ジオキシドおよび精製方法Bを用いて。
96	(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOD): $\delta$ 6.94 (dd, $J$ = 1.78, 8.62 Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J$ = 1.78, 8.00, 8.62 Hz, 1H), 6.73 (dd, $J$ = 0.87, 8.00 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.50 – 2.42 (m, 4H). LCMS (ESI) $R_t$ = 0.43分 MS $m/z$ 250 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ DMFの中で1-メチルピペラジンおよび精製方法Bを用いて。

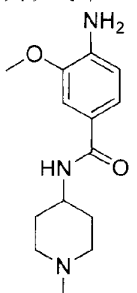
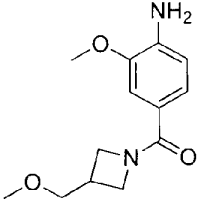
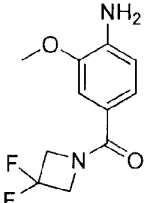
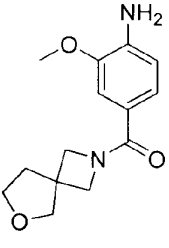
10

20

30

40

【表 5 B】

97	<p>4-アミノ-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD): δ 7.36 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.90, 8.16 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 0.63分 MS m/z 264 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>DMFの中で1-メチルピペリジン-4-アミンおよび精製方法Bを用いて。</p>
98	<p>(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.76, 8.06 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (d, J = 6.62 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.58分 MS m/z 251 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-(メトキシメチル)アゼチジン4-メチルベンゼンスルホン酸塩および精製方法Aを用いて。</p>
99	<p>(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.09 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.57 (br s, 4H), 3.8 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.65分 MS m/z 243 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>DCMの中で3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩およびトリエチルアミンを精製方法Aとともに用いて。</p>
100	<p>(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メタノン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (br s, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.33分 MS m/z 263 [M-H]<sup>+</sup></p> <p>DCMの中で6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタンオキサレートおよびトリエチルアミンを精製方法Aとともに用いて。</p>

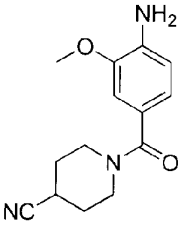
10

20

30

40

## 【表 5 C】

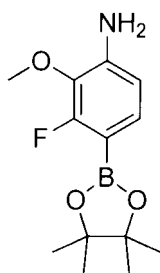
101	<p>1-(4-アミノ-3-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-カルボニトリル</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8, 1.8 Hz, 1H), 6.6 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 – 3.76 (m, 2H), 3.34 – 3.32 (m, 2H), 3.12 – 3.11 (m, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.72 – 1.7 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 1.27分 MS m/z 260 [M+H]<sup>+</sup> DCMの中でピペリジン-4-カルボニトリルおよびトリエチルアミンを精製方法Aとともに用いて。</p>
-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

## 【0318】

調製 102 : 3 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アニリン

## 【化 7 1】



20

## 【0319】

ジオキササン ( 10 mL ) 中の、4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン ( 調製 103、527 mg、2.40 mmol )、KOAc ( 705 mg、7.19 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> · DCM ( 101 mg、0.12 mmol ) およびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 669 mg、2.63 mmol ) の混合物を、マイクロ波照射下、100 で 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、NaCl 溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を収集し、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 15 % EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を白色固体 ( 291 mg、46 % ) として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.26 (dd, J = 5.98, 8.06 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 0.92, 8.12 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.42 Hz, 3H), 1.36 (s, 12H).

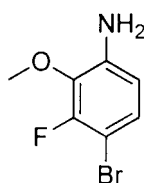
LCMS (ESI) Rt = 2.43分 MS m/z 268 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0320】

調製 103 : 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン

40

## 【化 7 2】



## 【0321】

AcOH ( 10 mL ) 中の 2 - メトキシ - 3 - フルオロアニリン ( 2.18 g、15.0 mmol )

50

46 mmol) の溶液に、AcOH (2 mL) 中の臭素 (1.98 g、12.37 mmol) の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、酢酸で洗浄して、表題化合物およびジブプロモ化合物をHBr塩として得た。固体 (2.53 g) を水に溶解し、KOHを添加することによって塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中15% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色固体 (1.24 g、36%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.51 - 6.41 (m, 1H), 3.95 (s, 3H).

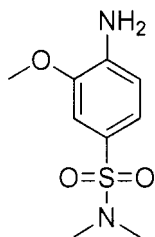
LCMS (ESI) Rt = 2.43分 MS m/z 220 [M<sup>79</sup>Br+H]<sup>+</sup>

10

【0322】

調製104: 4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化73】



20

【0323】

4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (調製105、50 mg、0.139 mmol) を MeOH (6 mL) 中に懸濁させ、ヒドラジン水和物 (1 mL) を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中50% EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を白色固体 (11 mg、34%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.26 (dd, J = 1.92, 8.24 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.30 (s, 広幅, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.69 (s, 6H).

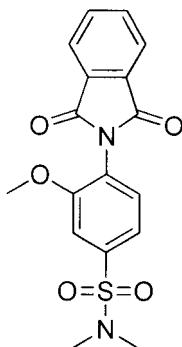
30

LCMS (ESI) Rt = 1.60分 MS m/z 231 [M+H]<sup>+</sup>

【0324】

調製105: 4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化74】



40

【0325】

EtOH (4 mL) 中の、4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-

50

ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 調製 1 0 6 、 8 3 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l ) 、  $K_2CO_3$  ( 5 0 m g 、 0 . 3 5 9 m m o l ) およびヨードメタン ( 0 . 1 m L 、 1 . 6 0 m m o l ) の懸濁液を、マイクロ波照射下、1 0 0 で 6 0 分間攪拌した。冷却したときに、取得され、得られた結晶 ( 5 0 m g 、 5 8 % ) を濾過し、EtOH で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を生じさせた。

$^1H$  NMR ( 500 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 8.08 - 7.98 ( m , 2H ) , 7.98 - 7.91 ( m , 2H ) , 7.71 ( d , J = 8.10 Hz , 1H ) , 7.51 ( dd , J = 1.86 , 8.10 Hz , 1H ) , 7.45 ( d , J = 1.86 Hz , 1H ) , 3.34 ( s , 3H ) , 2.74 ( s , 6H ) .

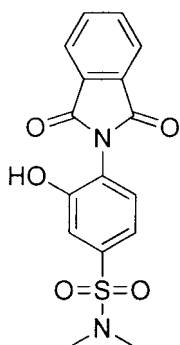
LCMS (ESI) Rt = 2.27分 MS m/z 361 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 3 2 6 】

10

調製 1 0 6 : 4 - ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド

【 化 7 5 】



20

【 0 3 2 7 】

AcOH ( 3 m L ) 中の 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 1 2 0 m g 、 0 . 5 5 5 m m o l ) および無水フタル酸 ( 8 2 m g 、 0 . 5 5 5 m m o l ) の懸濁液を、マイクロ波照射下、1 2 0 で 6 0 分間攪拌した。反応物を冷却し、水で希釈して、懸濁液を生じさせた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、表題化合物を桃色固体 ( 1 4 2 m g 、 7 4 % ) として生じさせた。

$^1H$  NMR ( 500 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 10.72 ( s , 1H ) , 7.99 ( dd , J = 2.92 , 5.58 Hz , 2H ) , 7.94 - 7.92 ( dd , J = 2.92 , 5.58 Hz , 2H ) , 7.59 ( d , J = 8.10 Hz , 1H ) , 7.33 ( d , J = 1.98 Hz , 1H ) , 7.31 ( dd , J = 1.98 , 8.10 Hz , 1H ) , 2.70 ( s , 6H ) .

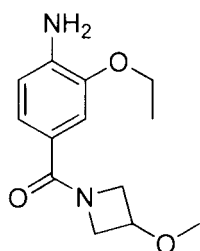
30

LCMS (ESI) Rt = 2.17分 MS m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 3 2 8 】

調製 1 0 7 : ( 4 - アミノ - 3 - エトキシフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン

【 化 7 6 】



40

【 0 3 2 9 】

酢酸エチル ( 1 0 m L ) 中の ( 3 - エトキシ - 4 - ニトロフェニル ) ( 3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル ) メタノン ( 調製 1 1 3 、 2 3 0 m g 、 0 . 8 2 1 m m o l ) の溶液を、水素ガス雰囲気下、1 0 % パラジウム活性炭とともに 1 時間攪拌した。反応混合物を

50

セライトのパッドに通して濾過し、濾液を収集し、真空濃縮して、表題化合物を白色固体 (202 mg、98%) として生じさせた。

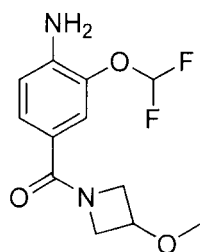
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.03 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8, 1.8$  Hz, 1H), 6.6 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.3 (br s, 2H), 4.4 (br s, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 4.01 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.59$ 分 MS  $m/z$  251  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0330】

調製108: (4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)(3-メトシアゼチジン-1-イル)メタノン

【化77】



10

20

【0331】

表題化合物は、調製107について記述されている方法に従い、(3-(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロフェニル)(3-メトシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製114)を使用して調製した。

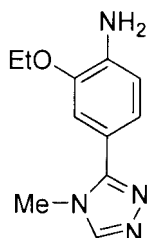
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.28 (m, 2H), 7.08 (t,  $J = 74.3$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.7 (br s, 2H), 4.43 (br s, 1H), 4.22 - 4.2 (m, 2H), 4.14 (br s, 1H), 3.8 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.65$ 分 MS  $m/z$  273  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0332】

調製109: 2-エトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン

【化78】



30

【0333】

表題化合物は、調製107について記述されている方法に従い、EtOAcおよびEtOH(1:8 v:v)中の3-(3-エトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール(調製116)を使用して調製した。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.44 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 1.89$ Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 1.89, 7.88$ Hz, 1H), 6.73 d,  $J = 7.88$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (q,  $J = 6.9$ 4Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 6.94$ Hz, 3H).

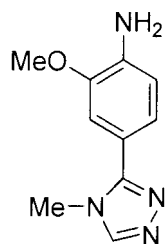
【0334】

調製110: 2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン

40



## 【化 7 9】



## 【 0 3 3 5 】

10

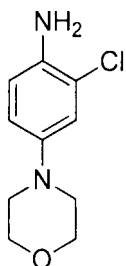
表題化合物は、調製 1 0 7、1 1 6、1 1 7 および 1 1 8 について記述されている方法に従い、3 - メトキシ - 4 - ニトロ安息香酸を使用して調製した。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.45 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 1.89\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (dd,  $J = 1.89, 8.20\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

## 【 0 3 3 6 】

調製 1 1 1 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノアニリン

## 【化 8 0】



20

## 【 0 3 3 7 】

EtOH / EtOAc (1 : 1、30 mL) 中の 4 - (3 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン (調製 1 1 2、450 mg、1.854 mmol) の溶液を、H - cube (大気  $\text{H}_2$ 、室温、1 mL / 分) を使用する 10 % Pd / C カートリッジに通過させた。反応混合物を真空濃縮した。残留物を、水中 0 ~ 20 % MeCN で溶離する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (150 mg、38 %) を生じさせた。

30

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD): 6.90 (dd,  $J = 2.5, 0.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.00-2.98 (m, 4H).

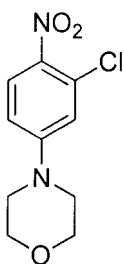
LCMS (ESI)  $R_t = 1.13$  分 MS  $m/z$  213  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 3 3 8 】

調製 1 1 2 : 4 - (3 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) モルホリン

## 【化 8 1】

40



## 【 0 3 3 9 】

50

MeCN (10 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (500 mg、2.85 mmol) の溶液に、モルホリン (0.62 mL、7.12 mmol) および炭酸カリウム (394 mg、2.85 mmol) を添加した。反応混合物を 70 で 18 時間加熱した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を DCM (30 mL) に溶解し、水 (2 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (473 mg、68 %) を生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.88-3.87 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 4H).

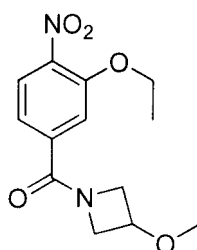
LCMS (ESI) Rt = 2.31分 MS m/z 243 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 【0340】

調製 113: (3 - エトキシ - 4 - ニトロフェニル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン

#### 【化 82】



20

#### 【0341】

DMF (10 mL) 中の、(3 - ヒドロキシ - 4 - ニトロフェニル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン (調製 115、250 mg、1.007 mmol)、ヨードエタン (185 mg、1.208 mmol) および炭酸カリウム (278 mg、2.014 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を酢酸エチル (60 mL) で希釈した。有機相を、水 (20 mL × 2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空濃縮し、残留物を、酢酸エチル中 20 % ヘキサンで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色粉末 (230 mg、84 %) として生じさせた。

30

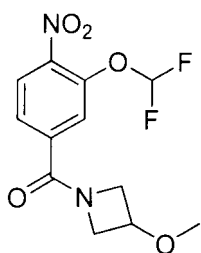
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.36 (m, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.13 - 4.12 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.10分 MS m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0342】

調製 114: (3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ニトロフェニル) (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) メタノン

#### 【化 83】



40

#### 【0343】

50

(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン(調製115、300mg、1.19mmol)およびメチル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(258mg、1.78mmol)を、乾燥DMF(2mL)に溶解した。炭酸カリウム(328mg、2.38mmol)を添加し、反応物を、マイクロ波照射下、120℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル(20mL)で希釈した。有機溶液を、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、酢酸エチル中20%ヘキサンから100%酢酸エチルの勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色油(250mg、67.3%)として生じさせた。

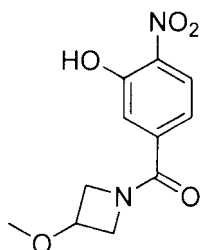
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 72.4$  Hz, 1H), 4.42 - 4.4 (m, 2H), 4.31 - 4.29 (m, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.03$ 分 MS  $m/z$  303  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 【0344】

調製115: (3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

#### 【化84】



#### 【0345】

HATU(2.1g、5.5mmol)を、ジクロロメタン(10mL)中の、3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(915mg、5mmol)、トリエチルアミン(1.1g、11mmol)および3-メトキシアゼチジン塩酸塩(740mg、5.5mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応物をEtOAc(30mL)と水(30mL)とに分配した。有機相を収集し、水、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、100%酢酸エチルから酢酸エチル中3%メタノールの勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を淡黄色固体(830mg、66%)として生じさせた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.3 (br s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 4.42 - 4.40 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.22 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.81$ 分 MS  $m/z$  253  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 【0346】

調製116: 3-(3-エトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール

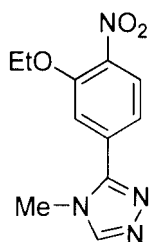
10

20

30

40

## 【化 8 5】



10

## 【 0 3 4 7 】

5 - ( 3 - エトキシ - 4 - ニトロフェニル ) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオール ( 調製 1 1 7、1 . 1 6 g、4 . 1 4 m m o l e ) をジクロロメタン ( 1 1 . 8 m L ) とともに攪拌し、懸濁液を水中で冷却した。酢酸 ( 6 m L ) 中の 3 5 % 過酸化水素 ( 0 . 9 1 m L、1 2 . 2 m m o l e ) の溶液を滴下添加し、反応物を室温で 7 0 分間攪拌した。ジクロロメタン ( 5 0 m L )、続いて 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 4 8 m L ) を、p H = 7 まで添加した。層を分離し、水性物をさらなるジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、D C M 中 5 ~ 1 0 % E t O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 ( 6 0 7 m g、6 0 % ) を生じさせた。

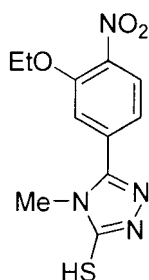
20

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, DMSO- $d_6$  ): 8.66 ( s, 1H ), 8.03 ( d, J = 8.51Hz, 1H ), 7.65 ( d, J = 1.58Hz, 1H ), 7.47 ( dd, J = 1.58, 8.51Hz, 1H ), 4.31 ( q, J = 7.25Hz, 2H ), 3.81 ( s, 3H ), 1.36 ( t, J = 6.94Hz, 3H ).

## 【 0 3 4 8 】

調製 1 1 7 : 5 - ( 3 - エトキシ - 4 - ニトロフェニル ) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオール

## 【化 8 6】



30

## 【 0 3 4 9 】

3 - エトキシ - 4 - ニトロベンゾヒドラジド ( 調製 1 1 8、1 2 8 7 m g、5 . 7 2 m m o l e ) を T H F ( 2 6 m L ) 中で攪拌し、T H F ( 5 m L ) 中のメチルイソチオシアネート ( 4 2 2 m g、5 . 7 8 m m o l e ) の溶液を添加した。トリエチルアミン ( 1 0 2 u L、0 . 7 1 m m o l e ) を添加し、反応物を 2 0 で 2 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、1 M 水酸化ナトリウム溶液 ( 8 5 m L ) に置き換えて、反応物を 4 5 で 2 . 5 時間攪拌した。反応物をセライトに通して濾過し、濾液をエーテル ( 2 x 4 5 m L ) で抽出した。水性物を、濃塩酸を使用して酸性化し、酢酸エチル ( 2 x 5 0 m L ) で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物 ( 1 . 1 6 g、7 2 % ) を生じさせた。

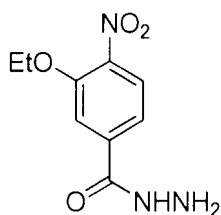
40

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz, DMSO- $d_6$  ): 14.11 ( br s, 1H ), 8.03 ( d, J = 8.51Hz, 1H ), 7.66 ( d, J = 1.58Hz, 1H ), 7.44 ( dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H ), 4.29 ( q, J = 6.94Hz, 2H ), 3.56 ( s, 3H ), 1.35 ( t, J = 6.94Hz, 3H ).

## 【 0 3 5 0 】

50

調製 118 : 3 - エトキシ - 4 - ニトロベンゾヒドラジド  
【化 87】



10

【0351】

3 - エトキシ - 4 - ニトロ安息香酸 (PCT 国際出願第 2008003958 号、1.06 g、5.02 mmol) を、乾燥 THF (10 mL) および triethylamine (0.86 mL、6.1 mmol) とともに攪拌し、溶液を氷浴中で冷却した。クロロギ酸エチル (0.56 mL、5.85 mmol) を滴下添加し、反応物を氷浴中で 15 分間攪拌した。ヒドラジン水和物 (1.27 mL、26 mmol) を一度に添加し、反応物を、氷浴中で 5 分間、次いで 20 で 1 時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、EtOAc (100 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) とに分配した。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物 (1.07 g、95%) を生じさせた。

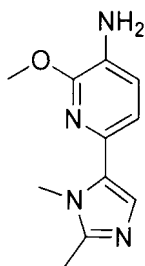
20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.05 (br s, 1H, NH), 7.92 (d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 1.89\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (dd,  $J = 1.58, 8.51\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.27 (q,  $J = 6.94\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (t,  $J = 6.94\text{Hz}$ , 3H).

【0352】

調製 119 : 6 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - アミン

【化 88】



30

【0353】

DMA (3 mL) 中の、6 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - アミン (96 mg、0.473 mmol)、1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール (91 mg、0.946 mmol)、Pd(OAc) $_2$  (4.3 mg、0.019 mmol)、KOAc (93 mg、0.95 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150 で 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、NaCl 溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、2 M NH $_3$  / MeOH を使用する SCX - 2 カラムに通す溶離、続いて 0 ~ 4 % MeOH / EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を桃色固体 (17 mg、16%) として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ ): 7.11 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.74\text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 7.74\text{ Hz}$ , 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.10 分 MS m/z 219 [M+H] $^+$

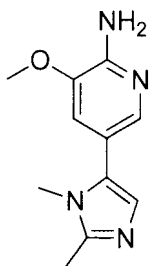
【0354】

調製 120 : 5 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - メトキシ

50

## ピリジン - 2 - アミン

## 【化 8 9】



10

## 【 0 3 5 5 】

DMA (3 mL) 中の、5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - アミン (55.5 mg、0.273 mmol)、1,2 - ジメチル - 1H - イミダゾール (52.6 mg、0.547 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.5 mg、0.011 mmol)、KOAc (53.7 mg、0.55 mmol) の懸濁液を、マイクロ波照射下、150 で8時間攪拌した。反応混合物を濾過し、NaCl 溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、2 M NH<sub>3</sub> / MeOH を使用する SCX - 2 カラムに通す溶離、続いて 0 ~ 12 % MeOH / EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色ワックス状固体 (9 mg、15 %) として得た。

20

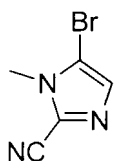
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.67 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.42分 MS m/z 219 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 3 5 6 】

調製 1 2 1 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル

## 【化 9 0】



30

## 【 0 3 5 7 】

(E) - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒドオキシム (調製 1 5 5、38 mg、0.186 mmol) および TEA (39 μL、0.279 mmol) を、THF (6 mL) 中で攪拌し、0 に冷却し、TFAA (28 μL、0.205 mmol) を添加した。次いで、混合物を、マイクロ波照射下、60 で3時間攪拌した。反応物を、シクロヘキサン中 20 % EtOAc で溶離する Biotage シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって直接精製して、表題化合物を黄色固体 (15 mg、43 %) として得た。

40

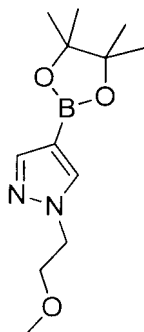
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.60分 MS m/z 186 [M<sup>79</sup>Br+H]<sup>+</sup>

## 【 0 3 5 8 】

調製 1 2 2 : 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール

## 【化 9 1】



10

## 【 0 3 5 9 】

## 方法 H

NaH (60%、83 mg) を、DMF (4 mL) 中の 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (204 mg、1.05 mmol) の溶液に添加した。15 分間攪拌した後、DMF (1 mL) 中の 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (175 mg、1.26 mmol) を添加した。得られた溶液を、マイクロ波照射下、80 °C で 60 分間攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を黄色油として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した (148 mg、56%)。

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

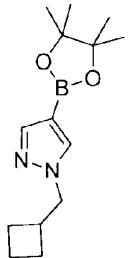
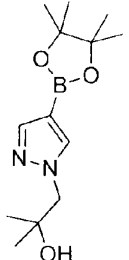
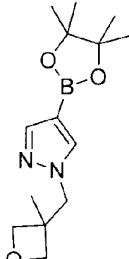
LCMS (ESI) Rt = 2.17 分 MS m/z 253 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 3 6 0 】

下記の調製は、方法 H (調製 122) に従い、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールおよび適正なアルキル求電子剤を使用して調製した。

## 【 0 3 6 1 】

【表 6 A】

調製番号	名称/構造	データ
123	1-(シクロブチルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.78 (d, $J$ = 0.70 Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 0.70 Hz, 1H), 4.15 (d, $J$ = 7.34 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 4H), 1.32 (s, 12H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.67分 MS $m/z$ 263 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ (ブロモメチル)-シクロブタンを用いて。
124	2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.81 (d, $J$ = 0.70 Hz, 1H), 7.70 (d, $J$ = 0.70 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.31 (s, 12H), 1.15 (s, 6H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.67分 MS $m/z$ 263 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 2,2-ジメチルオキシランを120℃で用いて。
125	1-((3-メチルオキシetan-3-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.79 (d, $J$ = 0.70 Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 0.70 Hz, 1H), 4.72 (d, $J$ = 6.10 Hz, 2H), 4.40 (d, $J$ = 6.10 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.24 (s, 3H). LCMS (ESI) $R_t$ = 2.23分 MS $m/z$ 279 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 3-(ヨードメチル)-3-メチルオキシetanを用いて。

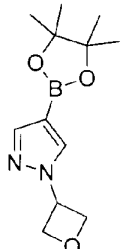
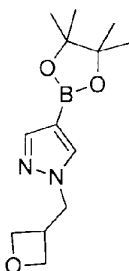
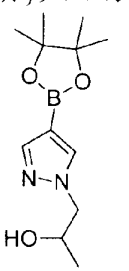
10

20

30



【表 6 B】

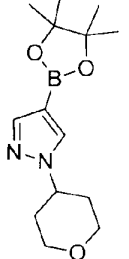
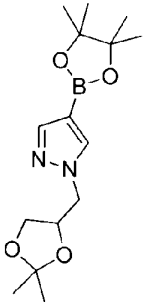
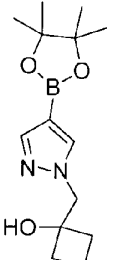
126	<p>1-(オキセタン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 6.92 Hz, 4H), 4.78 – 4.62 (m, 1H), 1.34 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.05分 MS m/z 251 [M+H]<sup>+</sup> NMPの中でオキセタン-3-イル4-メチルベンゼンスルホネートを160℃で用いて。</p>
127	<p>1-(オキセタン-3-イルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 6.46, 7.67 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6.14 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 7.48 Hz, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.12分 MS m/z 265 [M+H]<sup>+</sup> オキセタン-3-イルメチル4-メチルベンゼンスルホネートを90℃で用いて。</p>
128	<p>ラセミ1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 8.16, 14.14 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H), 1.21 (d, J = 6.24 Hz, 3H). LCMS (ESI) Rt = 2.03分 MS m/z 253 [M+H]<sup>+</sup> ラセミ2-メチルオキシランおよび炭酸セシウムを120℃で用いて。</p>

10

20

30

【表 6 C】

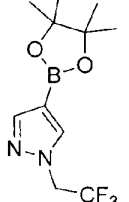
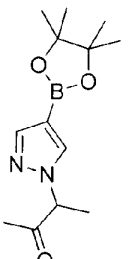
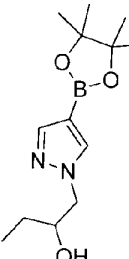
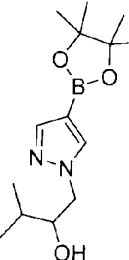
129	<p>1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.70 Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.52 – 3.50 (m, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 4H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.25分 MS m/z 379 [M+H]<sup>+</sup> テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホネートを160℃で用いて。</p>
130	<p>ラセミ1-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 4.26 (d, J = 5.90 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 6.28, 8.68 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.90, 8.68 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.32 (d, J = 1.76 Hz, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.32分 MS m/z 309 [M+H]<sup>+</sup> ラセミ(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを140℃で用いて。</p>
131	<p>1-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロブタノール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 1H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.38分 MS m/z 279 [M+H]<sup>+</sup> 1-オキサスピロ[2.3]ヘキサンおよび炭酸セシウムを120℃で用いて。</p>

10

20

30

【表 6 D】

132	<p>4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, J = 0.64 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.64 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.38 Hz, 2H), 1.34 (s, 12H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.53分 MS m/z 277 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを120℃で用いて。</p>
133	<p>3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, J = 0.62 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.62 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 7.28 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.30 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.32分 MS m/z 265 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>3-ブチルピラゾール-2-オンを120℃で用いて。</p>
134	<p>ラセミ1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 2.64, 13.72 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.46, 13.72 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.46 (d, J = 4.24 Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.00 (t, J = 7.46 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.28分 MS m/z 267 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>ラセミ2-エチルオキシランおよび炭酸セシウムを120℃で用いて。</p>
135	<p>ラセミ3-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 2.46, 13.78 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.20, 13.78 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.41 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.33 (s, 12H), 1.01 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.80 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.45分 MS m/z 281 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>ラセミ2-イソプロピルオキシランおよび炭酸セシウムを120℃で用いて。</p>

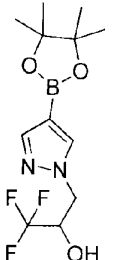
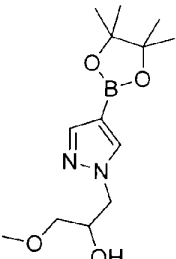
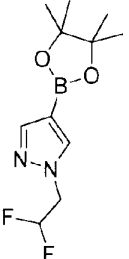
10

20

30

40

【表 6 E】

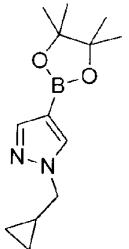
<b>136</b>	<p>ラセミ1,1,1-トリフルオロ-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, J = 0.60 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.60 Hz, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 2H), 1.33 (d, J = 1.16 Hz, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.40分 MS m/z 307 [M+H]<sup>+</sup> ラセミ2-(トリフルオロメチル)オキシランを120℃で用いて。</p>
<b>137</b>	<p>ラセミ1-メトキシ-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.68 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 3.52, 13.62 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 6.62, 13.62 Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.58 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (dd, J = 5.44, 9.66 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 5.44, 9.66 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.12分 MS m/z 283 [M+H]<sup>+</sup> ラセミ2-(メトキシメチル)オキシランを120℃で用いて。</p>
<b>138</b>	<p>1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.25 - 5.93 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 1.33 (s, 12H). LCMS (ESI) Rt = 2.64分 MS m/z 259 [M+H]<sup>+</sup> 1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンを用いて</p>

10

20

30

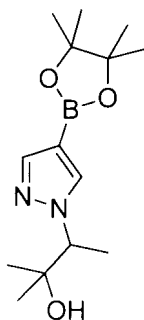
【表 6 F】

139	<p>1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.27 (m, 1H), 0.68 – 0.63 (m, 2H), 0.40 – 0.35 (m, 2H). LCMS (ESI) Rt = 2.58分 MS m/z 249 [M+H]<sup>+</sup> (プロモメチル)-シクロプロパンを用いて。</p>
-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

## 【 0 3 6 2 】

調製 1 4 0 : 2 - メチル - 3 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ブタン - 2 - オール  
【 化 9 2 】



20

## 【 0 3 6 3 】

0 の THF ( 6 m L ) 中の 3 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ブタン - 2 - オン ( 調製 1 3 3 ) の溶液に、MeMgBr ( 3 M、0 . 2 4 m L、0 . 7 1 m m o l ) を添加した。3 時間攪拌した後、追加の MeMgBr を添加した。溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応物をブラインで希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を黄色油 ( 9 9 m g、7 0 % ) として生じさせた。

30

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 7.83 ( d, J = 0.68 Hz, 1H ), 7.74 ( d, J = 0.68 Hz, 1H ), 4.18 ( q, J = 7.24 Hz, 1H ), 1.56 ( d, J = 6.98 Hz, 3H ), 1.34 ( s, 12H ), 1.26 ( s, 6H ).

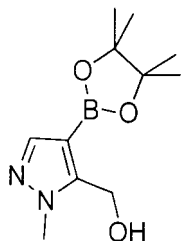
LCMS ( ESI ) Rt = 2.45分 MS m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>

40

## 【 0 3 6 4 】

調製 1 4 1 : ( 1 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール

## 【化 9 3】



## 【0365】

10

室温のMeOH(4 mL)中の1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド(調製142、80 mg、0.339 mmol)の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(25.6 mg、0.678 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した後、真空濃縮した。EtOAc(10 mL)および水(0.5 mL)を残留物に添加し、混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を白色固体(26 mg、32%)として生じさせた。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.72 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

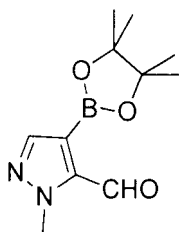
LCMS (ESI) Rt = 2.02分 MS m/z 239 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【0366】

調製142: 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド

## 【化 9 4】



30

## 【0367】

ジオキサン(4 mL)中の、4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド(150 mg、0.794 mmol)、KOAc(234 mg、2.38 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(33.6 mg、0.040 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(222 mg、0.873 mmol)の混合物を、マイクロ波照射下、100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した。混合物を濾過し、20% EtOAc/シクロヘキサンで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物(96 mg、51%)を得た。

40

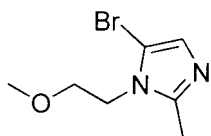
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.28 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

LCMS (ESI) Rt = 2.55分 MS m/z 237 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0368】

調製143: 5-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール

## 【化 9 5】



## 【 0 3 6 9】

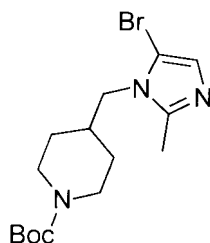
T H F ( 8 m L ) 中の 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール ( 調製 1 4 6、6 0 4 m g、4 . 3 1 m m o l ) の溶液に、 $K_2CO_3$  ( 1 1 9 m g、0 . 8 6 m m o l )、続いて N - プロモスクシンイミド ( 6 5 2 m g、3 . 6 6 m m o l ) を添加した。懸濁液を室温で 1 6 時間攪拌し、ブラインで希釈し、E t O A c で抽出した。有機層を収集し、真空濃縮して、表題化合物を黄色油 ( 2 1 9 m g、2 6 % ) として生じさせ、これを次の反応において直接使用した。

$^1H$  NMR ( 500 MHz,  $CDCl_3$  ): 6.91 (s, 1H), 4.06 (t,  $J = 5.60$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.60$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

## 【 0 3 7 0】

調製 1 4 4 : t e r t - ブチル 4 - ( ( 5 - プロモ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 9 6】



## 【 0 3 7 1】

表題化合物は、調製 1 4 3 について記述されている方法に従い、t e r t - ブチル 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 調製 1 4 7 ) を使用して調製した。残留物を、6 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / シクロヘキサンで溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

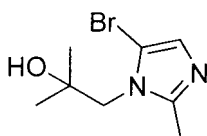
$^1H$  NMR ( 500 MHz,  $CDCl_3$  ): 6.92 (s, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 2H), 3.76 (d,  $J = 7.46$  Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 - 1.13 (m, 2H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.67$  分 MS  $m/z$  358 [ $M^{79}Br+H$ ] $^+$

## 【 0 3 7 2】

調製 1 4 5 : 1 - ( 5 - プロモ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 2 -オール

## 【化 9 7】



## 【 0 3 7 3】

表題化合物は、調製 1 4 3 について記述されている方法に従い、2 - メチル - 1 - ( 2

10

20

30

40

50

- メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (調製 1 4 8) を使用して調製した。残留物を、E t O A c 中 0 ~ 4 % M e O H で溶離する B i o t a g e シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.78 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.41 (s, 広幅, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).

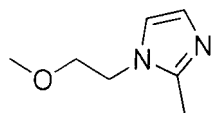
LCMS (ESI) Rt = 0.65分 MS m/z 233 [ $\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}$ ] $^+$

【0374】

調製 1 4 6 : 1 - (2 - メトキシエチル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール

【化 9 8】

10



【0375】

NaH (60%, 620 mg) を、DMF (8 mL) 中の 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (1.06 g, 12.95 mmol) の溶液に添加した。15 分間攪拌した後、DMF (1 mL) 中の 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (2.16 g, 15.54 mmol) を添加した。得られた溶液を、マイクロ波照射下、80 で 60 分間攪拌した。水 (1 mL) を添加し、すべての溶媒を高真空によって除去した。E t O A c を残留物に添加し、15 分間攪拌し、濾過し、真空濃縮して、表題化合物を無色油 (604 mg, 33%) として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した。:

20

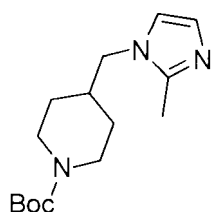
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.93 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 5.44 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.44 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

【0376】

調製 1 4 7 : t e r t - ブチル 4 - ((2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 9 9】

30



【0377】

表題化合物は、調製 1 4 6 について記述されている方法に従い、2 - メチル - 1 H - イミダゾールおよび t e r t - ブチル 4 - ((トシルオキシ)メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して調製した。

40

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.95 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.38 Hz, 1H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.73 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.24 - 1.10 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 1.44分 MS m/z 280 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

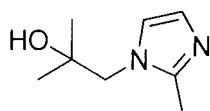
【0378】

調製 1 4 8 : 2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

50



## 【化 1 0 0】



## 【 0 3 7 9】

表題化合物は、調製 1 4 6 について記述されている方法に従い、2 - メチル - 1 H - イミダゾールおよび 2 , 2 - ジメチルオキシランを使用して調製した。

10

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.91 (d,  $J = 1.38$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.38$  Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

## 【 0 3 8 0】

調製 1 4 9 : ( 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール

## 【化 1 0 1】



20

## 【 0 3 8 1】

0 の MeOH ( 8 mL ) 中の 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボアルデヒド ( 6 7 7 mg、3 . 5 8 mmol ) の溶液に、 $\text{NaBH}_4$  ( 1 3 6 mg、0 . 8 6 mmol ) を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を真空濃縮し、水で希釈した。溶液を EtOAc で抽出し、有機層を収集し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を白色固体 ( 6 1 4 mg、9 0 % ) として生じさせた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.09 (s, 1H).

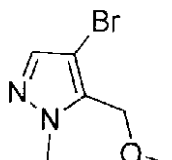
30

LCMS (ESI)  $R_t = 1.29$  分 MS  $m/z$  191  $[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$

## 【 0 3 8 2】

調製 1 5 0 : 4 - ブロモ - 5 - ( メトキシメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

## 【化 1 0 2】



40

## 【 0 3 8 3】

$\text{NaH}$  ( 6 0 %、5 8 mg ) を、THF / DMF ( 8 / 4 mL ) 中の ( 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メタノール ( 調製 1 4 9、9 7 mg、1 . 0 3 mmol ) の溶液に添加した。1 5 分間攪拌した後、THF ( 1 mL ) 中のヨードメタン ( 4 3 9 mg、3 . 0 9 mmol ) を添加した。得られた溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物 ( 1 4 2 mg、6 7 % ) を生じさせた。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.42 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s,

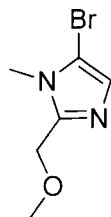
50

3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.13分 MS m/z 205 [ $M^{79}\text{Br}+H$ ]<sup>+</sup>

【0384】

調製151: 5 - ブロモ - 2 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール  
【化103】



10

【0385】

NaH (60%, 30mg) を、THF (4mL) 中の (5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール (120mg, 0.63mmol) の溶液に添加した。15分間攪拌した後、ヨードメタン (35μL, 0.57mmol) を添加した。得られた溶液を、マイクロ波照射下、60℃で60分間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、真空濃縮した。残留物を、EtOAcで溶離するBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、表題化合物を薄褐色油 (32mg, 25%) として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.96 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.74分 MS m/z 205 [ $M^{79}\text{Br}+H$ ]<sup>+</sup>

【0386】

調製152: 1 - オキサスピロ [2.3] ヘキサン  
【化104】



30

【0387】

DCM (40mL) 中のメチレンシクロブタン (724mg, 10.63mmol) の溶液に、室温のDCM (20mL) 中のmCPBAの溶液を滴下添加し、反応物を16時間攪拌した。反応物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 溶液 (40mL)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (40mL)、水 (40mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、30℃未満の温度で真空濃縮して、表題化合物を無色液体 (112mg, 13%) として生じさせ、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した:

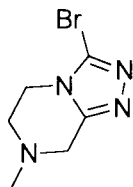
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.73 (s, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 2H).

40

【0388】

調製153: 3 - ブロモ - 7 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン

## 【化 1 0 5】



## 【 0 3 8 9】

T H F ( 3 m L ) 中の、3 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン ( 調製 1 5 4、2 9 m g、0 . 1 4 3 m m o l )、 $K_2CO_3$  ( 2 3 . 7 m g、0 . 1 7 1 m m o l )、硫酸ジメチル ( 1 4  $\mu$  L、0 . 1 4 3 m m o l ) の懸濁液を、マイクロ波照射下、8 0 で 6 0 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、2 M  $NH_3$  / M e O H を使用する S C X - 2 カラムに通す溶離によって精製して、表題化合物を黄色油 ( 1 6 . 5 m g、5 3 % ) として得た。

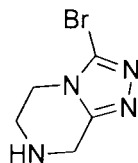
$^1H$  NMR ( 500 MHz,  $CDCl_3$  ): 3.91 (dd,  $J$  = 5.10, 6.08 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.88 (dd,  $J$  = 5.10, 6.08 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 0.47分 MS  $m/z$  217 [ $M^{79}Br+H$ ] $^+$

## 【 0 3 9 0】

調製 1 5 4 : 3 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン

## 【化 1 0 6】



## 【 0 3 9 1】

0 の D C M ( 6 m L ) 中の t e r t - ブチル 3 - ブロモ - 5 , 6 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 7 ( 8 H ) - カルボキシレート ( 5 2 m g、0 . 1 7 2 m m o l ) の溶液に、T F A ( 0 . 2 6 m L ) を添加した。反応物を室温で 1 6 時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物を、2 M  $NH_3$  / M e O H を使用する S C X - 2 カラムに通す溶離によって精製して、表題化合物を黄色固体 ( 2 9 m g、8 3 % ) として得た。

$^1H$  NMR ( 500 MHz, MeOD ): 4.10 (s, 1H), 3.93 (t,  $J$  = 5.63 Hz, 2H), 3.25 (t,  $J$  = 5.63 Hz, 2H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 0.40分 MS  $m/z$  203 [ $M^{79}Br+H$ ] $^+$

## 【 0 3 9 2】

調製 1 5 5 : ( E ) - 5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒドオキシム

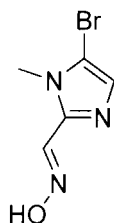
10

20

30

40

## 【化 107】



## 【0393】

10

EtOH (4 mL) 中の、 $K_2CO_3$  (360 mg、2.61 mmol)、5 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒド (98.5 mg、0.521 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (109 mg、1.563 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、120 で60分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、EtOAc およびMeOHで良く洗浄した。濾液を真空濃縮して、表題化合物を白色固体 (100 mg、94%) として生じさせた。

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 417/14  
 C 0 7 D 471/04 1 1 3  
 C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z  
 C 0 7 D 487/04 1 4 4  
 C 0 7 D 487/04 1 4 5  
 C 0 7 D 491/107  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/4985  
 A 6 1 K 31/506  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/541  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 19/08  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

(74)代理人 100125380

弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聡二

(74)代理人 100154298

弁理士 角田 恭子

(74)代理人 100166268

弁理士 田中 祐

(74)代理人 100170379

弁理士 徳本 浩一

(74)代理人 100161001

弁理士 渡辺 篤司

(74)代理人 100179154

弁理士 児玉 真衣

(74)代理人 100180231

弁理士 水島 亜希子

(74)代理人 100184424

弁理士 増屋 徹

(72)発明者 ヘルダー, スウェン

イギリス国, エスエム2・5 エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 ブラッグ, ジュリアン

イギリス国, エスエム2・5 エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークエイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 チャン, クウェイ ミン・ジェイ

イギリス国, エスエム2・5 エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・

リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 アトラッシュ, ブトルス

イギリス国, エスエム2・5 エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

(72)発明者 シェルドレイク, ピーター

イギリス国, エスエム2・5 エヌジー ロンドン, ジ・インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, ディヴィジョン・オヴ・キャンサー・セラピューティクス, キャンサー・リサーチ・ユークイ・キャンサー・セラピューティクス・ユニット内

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表2010-514693(JP, A)

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-15-5

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-13-3

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-12-2

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-11-1

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-18-8

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-16-6

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-17-7

REGISTRY(STN), [online], 2004年 1月19日, [検索日 2017.03.13], CAS登録番号 6390 05-14-4

HE, Yuanjun et al., Synthesis and SAR of novel quinazolines as potent and brain-penetrant c-jun N-terminal kinase (JNK) Inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, Vol.21, No.6, p.1719-1723

AGUILERA, Cristina et al., c-Jun N-terminal phosphorylation antagonises recruitment of the Mbd3/NuRD repressor complex, Nature, 2011年, Vol.469, No.7329, p.231-236

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/04

A61K 31/4725

A61K 31/496

A61K 31/4985

A61K 31/506

A61K 31/5377

A61K 31/541

A61P 9/10

A61P 17/06

A61P 19/08

A61P 35/00

A61P 35/02

A61P 43/00

C07D 401/12

C07D 401/14

C07D 405/14

C07D 413/14

C07D 417/14

C07D 471/04

C07D 487/04

C07D 491/107

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

C A S R E A C T ( S T N )