

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7651557号

(P7651557)

(45)発行日 令和7年3月26日(2025.3.26)

(24)登録日 令和7年3月17日(2025.3.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 1 0 3

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 9 (全93頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-511322(P2022-511322)

(86)(22)出願日 令和2年8月22日(2020.8.22)

(65)公表番号 特表2022-545019(P2022-545019
A)

(43)公表日 令和4年10月24日(2022.10.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/047552

(87)国際公開番号 WO2021/041276

(87)国際公開日 令和3年3月4日(2021.3.4)

審査請求日 令和5年8月9日(2023.8.9)

(31)優先権主張番号 62/891,097

(32)優先日 令和1年8月23日(2019.8.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 507275235

ディヴェロップメント センター フォー
バイオテクノロジー台湾, 221 ニュー タイペイ シティ
, カンニング ストリート, レーン 1
69, ナンバー 101

(74)代理人 100107456

弁理士 池田 成人

(74)代理人 100162352

弁理士 酒巻 順一郎

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(72)発明者 ベン, シャオーツェン

台湾, 11571, タイペイ, ナン
ガン ディストリクト, アカデミア ロ
最終頁に続く

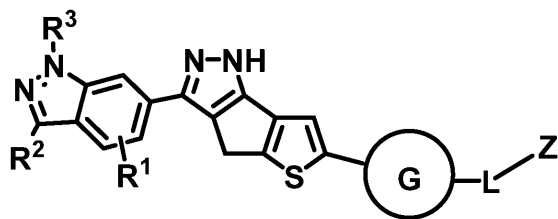
(54)【発明の名称】 I I I型受容体チロシンキナーゼ阻害剤としてのヘテロ環式ピラゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

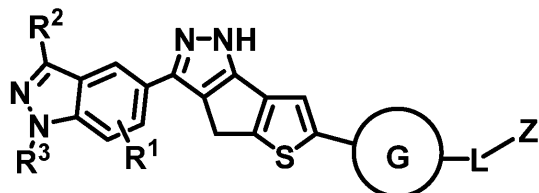
【請求項1】

式 (I I)、(I I I)、(I V) 又は (V) :

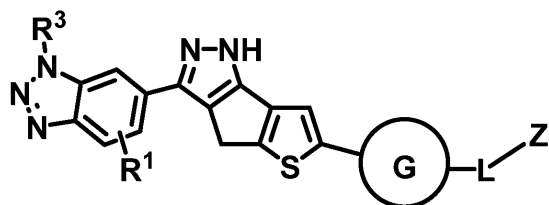
【化1】



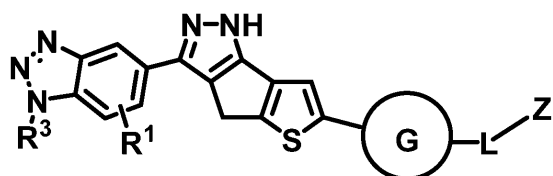
式(II)



式(III)



式(IV)



式(V)

(式中、

Gは、C₆アリール、N及びSから選択される1個又は複数のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール、O及びNから選択される1個又は複数のヘテロ原子を有する5～8員ヘテロシクリル、及びC₂～C₁₀アルキニルからなる群から選択され、前記C₆アリール、5～6員ヘテロアリール及び5～8員ヘテロシクリルは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁～C₆アルキル及びC₁～C₆アルコキシにより任意選択で置換されており、

Lは、-CH=、-CHR⁴-、-(CH₂)_q-、-NR⁵-、-O-、-O(CH₂)_q-、-C(O)-、-C(O)(CH₂)_q-及び-SO₂-からなる群から選択され、各qは、個々に及び独立的に、1～4の整数であり、

Zは、水素、重水素、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルキルアミン、C₁～C₄ジアルキルアミン、任意選択で置換されている4～7員ヘテロシクリル若しくはヘテロ環式スピロ化合物からなる群から選択され、

R¹は、水素及び重水素からなる群から選択され、

R²は、水素、重水素、ハロゲン及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択され、

R³は、水素、重水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択され、

R⁴は、水素、重水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択され、

R⁵は、水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択される)

の化合物、

4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)モルホリン、4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)モルホリン-3-オン、

4-(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチ

10

20

30

40

50

エノ〔2', 3' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-c〕ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン、

3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ〔2', 3' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-c〕ピラゾール、

6-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ〔2', 3' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-c〕ピラゾール、

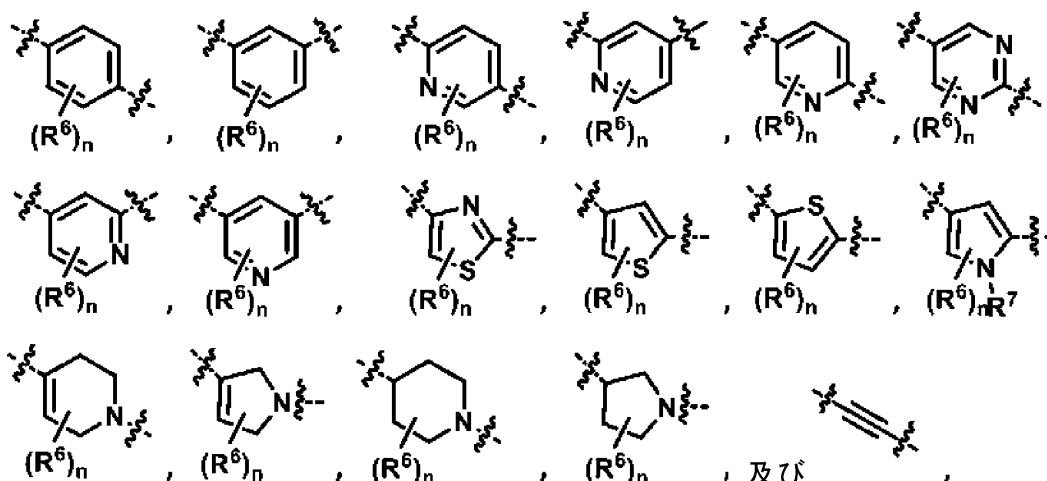
3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ〔2', 3' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-c〕ピラゾール、若しくは

3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ〔2', 3' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-c〕ピラゾール、又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

【請求項2】

環Gが、

【化2】



(式中、

R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され、

各nは、個々に及び独立的に、0~4の整数であり、

R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである)

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Zが、フッ素、塩素、臭素、ジメチルアミノ、又は任意選択で置換されている4、5、6若しくは7員のヘテロシクリル若しくはヘテロ環式スピロ化合物である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

Zが、

10

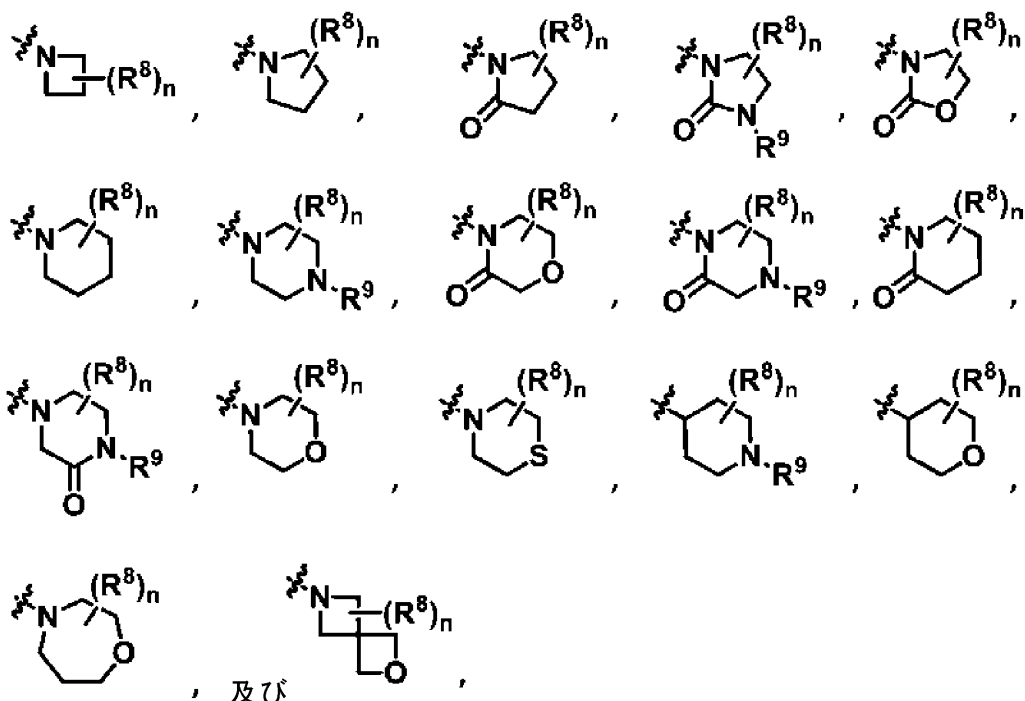
20

30

40

50

【化 3】



(式中、

R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、4-モルホリニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群から選択され、

各 n は、個々に及び独立的に、0～4の整数であり、

R^9 は、水素、重水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される）
 からなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

3-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール、
 3-(1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール、
 5-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-アミン、
 6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール、

N,N-ジメチル-5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-アミン、

4-(4-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

(2S,6R)-4-(4-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)-2,6-ジメチルモルホリン、

4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

10

20

30

40

50

(2S, 6R) - 2, 6-ジメチル-4-((5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン、

4-((5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン、

3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール、

(2S, 6R) - 2, 6-ジメチル-4-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

4-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール、

(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン、

(2R, 6S) - 4-((5-(3-(1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2, 6-ジメチルモルホリン、

3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール、

4-((5-(3-(1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン、

((2S, 6R) - 2, 6-ジメチルモルホリノ)(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)メタノン、

4-(1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)エチル)モルホリン、

(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン、

4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェネチル)モルホリン、

(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン、

4-(2-メトキシ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

4-(2-フルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6

10

20

30

40

50

ーイル) ベンジル) モルホリン、

4 - (2 - メチル - 4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

4 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) モルホリン、

4 - (1 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) フェニル) プロピル) モルホリン、

10

4 - (3 - メトキシ - 4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

3 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール、

(5 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル) (モルホリノ) メタノン、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

20

3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール、

(4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) フェニル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン、

4 - (4 - (3 - (1 - イソブチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

30

3 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール、

(3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) フェニル) (モルホリノ) メタノン、

(4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) フェニル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン、

3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (4 - (チオモルホリノメチル) フェニル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール、

40

5 - (3 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(5 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) (モルホリノ) メタノン、

4 - (4 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

(2 - メトキシ - 4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 4

50

ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) フェニル) (モルホリノ) メタノン、

(2-フルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル)
フェニル) (モルホリノ) メタノン、

5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) ピリミジン-
2-アミン、

メチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル)-1
H-ピロール-2-イル) (モルホリノ) メタノン、

4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) フェ
ニル) スルホニル) モルホリン、

(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) チオフェン
-2-イル) (モルホリノ) メタノン、

N, N-ジメチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,
4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-
イル) ベンズアミド、

N, N-ジメチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,
4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-
イル) ベンゼンスルホンアミド、

4-(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) チオ
フェン-2-イル) メチル) モルホリン、

4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) チオ
フェン-2-イル) メチル) モルホリン、

4-(2, 6-ジフルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)
)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-
6-イル) ベンジル) モルホリン、

(2S, 6R)-2, 6-ジメチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾ
ール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-
c] ピラゾール-6-イル) ベンジル) モルホリン、

4-(6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) ピリ
ジン-3-イル) メチル) モルホリン、

(2-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) ピリジン-
4-イル) (モルホリノ) メタノン、

(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル)-3, 6-
ージヒドロピリジン-1(2H)-イル) (モルホリノ) メタノン、

tert-ブチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,
4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-
イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、

4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-
ージヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) ベンジ
ル) モルホリン-3-オン、

10

20

30

40

50

(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)チアゾール-2-イル)(モルホリノ)メタノン、

1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペリジン-2-オン、

3-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)オキサゾリジン-2-オン、

4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペラジン-2-オン、

1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピロリジン-2-オン、

1, 3-ジメチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペラジン-2-オン、

4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェネチル)モルホリン-3-オン、

6-(4-(3-(3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール、

4-(4-(3-(3-ブromo-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

4-(2-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン、

4-(2-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン、

4-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)プロパ-2-イン-1-イル)モルホリン、

N-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン、

N-メチル-N-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン、

(R)-3-メチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

(S)-3-メチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3': 4, 5]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン、

3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-(4-(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イルイデン)メチル)フェニル)-1, 4-ジヒドロチエノ[2', 3',

10

20

30

40

50

： 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール、

3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) フェニル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール、

4 - (1 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) モルホリン、

4 - (4 - (3 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

3 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール、

3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール、

4 - (2， 3 - ジフルオロ - 4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

4 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1， 2， 3] トリアゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

4 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) モルホリン、

4 - (3 - メチル - 4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) モルホリン、

5 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

N， N - ジメチル - 1 - (5 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンアミン、

N， N - ジメチル - 1 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) フェニル) メタンアミン、

4 - ((6 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリン、

4 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ベンジル) - 1， 4 - オキサゼパン、

1 - (4 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - モルホリノエタン - 1 - オン、

3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1， 4 - ジヒドロチエノ [2'， 3' : 4， 5] シクロペンタ [1， 2 - c] ピラゾール、

3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 -

10

20

30

40

50

イルメチル) フェニル) - 1, 4-ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール、

1- (4- (3- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1, 4-ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) ベンジル) ピペラジン-2-オン、

6- (4- (3- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1, 4-ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール-6-イル) ベンジル) - 2-オキサー-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、

6- (4- (アゼチジン-1-イルメチル) フェニル) - 3- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1, 4-ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール、

6- (4- ((3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) - 3- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1, 4-ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール、又は

6- (4- ((3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル) - 3- (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1, 4-ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-c] ピラゾール

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤若しくはキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項7】

FLT3、PDGFR、c-KIT及び／若しくはCSF-1Rキナーゼによって媒介される、又はFLT3、PDGFR、c-KIT及び／若しくはCSF-1Rキナーゼの変異体キナーゼによって媒介される、疾患又は障害の処置のための、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記疾患又は障害が、がんである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記がんが、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫、多形性膠芽腫、骨の巨細胞腫、非小細胞性肺がん、腱鞘の巨細胞腫、他の組織への腫瘍の転移、骨髄線維症、色素性絨毛結節性滑膜炎又は消化管間質腫瘍からなる群から選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

[0001]本発明は、新規の化学化合物並びに療法及び調製における該化合物の使用のための方法に関する。特に、本発明は、ある特定の置換ヘテロ環式ピラゾール化合物、並びに、FLT3、PDGFR、c-KIT及び／又はCSF-1R並びにそれらの関連シグナル伝達経路等のIII型受容体チロシンキナーゼの、阻害、調節及び／又は変調における該化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

[0002]タンパク質キナーゼ(PK)は、分化、増殖、遊走、生存及びアポトーシス等の種々の細胞機能を調節する細胞シグナル伝達経路において、重要な役割を果たす。これらの酵素は、ATPからタンパク質基質のチロシン、セリン又はスレオニン残基へのリン酸基の移動を触媒する。キナーゼによるリン酸化及びホスファターゼによる脱リン酸化は、多様な細胞内又は細胞外シグナル、細胞機能の調節、及び細胞操作の活性化又は不活性化に応答する無数の細胞プロセスに関与する。受容体チロシンキナーゼ(RTK)は、タンパク質キナーゼのサブファミリーであり、FLT3、PDGFR、c-KIT及びCSF

－ 1 Rを含む I I I 型受容体チロシンキナーゼファミリーとして公知である R T K のクラスは、種々の増殖性及び炎症性疾患に関係するとされてきた。

【 0 0 0 3 】

【 0003 】 I I I 型受容体チロシンキナーゼの小分子阻害剤は、自己免疫疾患の処置のための新たな療法への、及び自然免疫系によって媒介される慢性組織破壊を特にブロックするための、合理的なアプローチを提供する。その上、 I I I 型受容体チロシンキナーゼの阻害は、がんの処置のための、とりわけ、がん侵襲性、がん血管新生又は脈管形成、がん転移、及びがん免疫寛容の処置のための、新たな療法への合理的なアプローチも提供する。

【 0 0 0 4 】

【 0004 】 F L T 3 (F m s 様チロシンキナーゼ 3、 F l k 2 とも呼ばれる) 及びそのリガンド (F L) は、正常造血の調節因子の 1 つであり、 F L T 3 の活性化突然変異又は過剰発現は、 A M L において高頻度で見られる。十数を超える公知の F L T 3 阻害剤が開発されており、そのうちのいくつかは、有望な臨床効果を示し、 F L T 3 変異体陽性 A M L の処置のための承認を得ている。 F L T 3 受容体は、樹状細胞前駆体の大部分においても発現され、 F L T 3 受容体の刺激は、これらの前駆体の増殖及び樹状細胞 (D C) への分化を引き起こす。樹状細胞は、自己反応性免疫応答を含む T 細胞媒介性免疫応答の主要な開始剤であるため、 F L T 3 の阻害は、下方調節 D C 媒介性炎症及び自己免疫応答のための機構を提供する。一つの研究は、 F L T 3 阻害剤 C E P - 7 0 1 が、多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (E A E) において、ミエリン喪失を低減させる際に有効であることを示す。高レベルの F L T 3 リガンドは、ランゲルハンス細胞組織球増加症及び全身性エリテマトーデスを有する患者の血清において見られる。この観察は、それらの自己免疫疾患において、樹状細胞前駆体の異常調節における F L T 3 シグナリングをさらに暗示する。

【 0 0 0 5 】

【 0005 】 P D G F R (血小板由来成長因子受容体) 及びそのリガンド (P D G F) は、主に間葉起源の細胞の細胞増殖、生存、分化及び遊走を調節する。 P D G F 受容体 (P D G F R) の過剰発現若しくは増幅、機能獲得型点突然変異、又は活性化染色体転座を含む P D G F 経路の異常が、がん、線維症、神経学的状態及びアテローム性動脈硬化症等の幅広い病態において観察されており、疾患処置の潜在的標的となっている。

【 0 0 0 6 】

【 0006 】 c - K I T (幹細胞成長因子受容体、 S C F R としても公知である) 及びそのリガンド (S C F) は、種々の発達段階における造血、配偶子形成及びメラニン形成系統内での細胞の増殖、分化又は遊走を誘発する。 c - K I T 突然変異の存在は、消化管間質腫瘍 (G I S T) にとって鍵となる診断マーカーである。 c - A b l 媒介性慢性骨髄性白血病のために当初承認された最初の F D A 承認受容体チロシンキナーゼ (R T K) 阻害剤であるグリーベック (メシル酸イマチニブ又は S T I 5 7 1) は、 2 0 0 2 年に c - K I T 媒介性 G I S T のための F D A 承認を獲得し、 G I S T の処置のための c - K I T 阻害の分子ベースのアプローチを検証してきた。 c - K I T における機能獲得型突然変異は、マスト細胞 / 骨髄性白血病及びセミノーマ / 未分化胚細胞腫にも関連する。 c - K I T 突然変異は、ある特定の黒色腫においても同定されており、黒色腫のための潜在的治療標的として認識されている。

【 0 0 0 7 】

【 0007 】 C S F - 1 R (マクロファージコロニー刺激因子受容体 (M - C S F R) 又は F m s としても公知である) は、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F 又は C S F - 1) のための受容体である。 C S F - 1 / C S F - 1 R は、単核食細胞系統の細胞の、生存、増殖及び分化を調節する一次成長因子である。複数の研究が、 C S F - 1 / C S F - 1 R は腫瘍組織においてある特定の役割を果たすことを実証している。 C S F - 1 R 及び / 又はそのリガンドの発現又は活性化の上昇が様々ながんにおいて見られており、 M - C S F のレベルの上昇は、ある特定のがんにおける予後不良に関連する。 M - C S F は、腫瘍血管新生及び転移への腫瘍進行に寄与する腫瘍に関連するマクロファージ (T A M)

の動員に関係するいくつかのサイトカインのうちの1つである。CSF-1Rの活性化は、破骨細胞前駆体の増殖及び分化にもつながり、それにより、骨吸収のプロセスを媒介する。したがって、CSF-1Rの阻害は、がん、とりわけ、がん浸潤、血管新生、転移、免疫寛容及び骨転移の処置を提供する。破骨細胞生物学における役割により、CSF-1Rは、骨粗鬆症、炎症性関節炎及び他の炎症性骨侵食のための重要な治療標的でもある。

【0008】

[0008]種々のチロシンキナーゼ阻害剤が有用な治療薬であることが示されているが、III型キナーゼ阻害剤が依然として必要である。

【発明の概要】

【0009】

[0009]本発明は、キナーゼ、とりわけ、FLT3、PDGFR α 、c-KIT及び／又はCSF-1Rキナーゼ等のクラスIII RTKによって媒介される疾患又は障害の処置のための、そのようなキナーゼを阻害する新規の阻害剤に関する。本発明の阻害剤は、FLT3、PDGFR、c-KIT又はCSF-1Rキナーゼによって媒介されるヒト疾患を含む、他の哺乳動物の疾患の処置においても有用性を見出している。そのような疾患は、限定されないが、がん、自己免疫疾患及び骨吸収性疾患を含む。

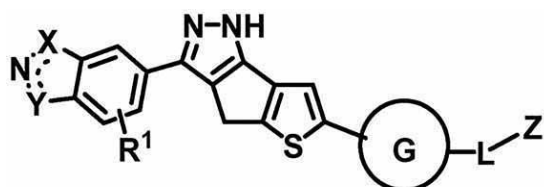
【0010】

[0010]本発明の実施形態は、ある特定のヘテロ環式ピラゾール化合物が、III型受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー（例えば、FLT3、PDGFR、c-KIT及びCSF-1R）の活性を阻害し得るという予想外の所見に基づく。化合物は、医学的処置、医薬組成物、並びに、FLT3、PDGFR、c-KIT及び／又はCSF-1Rキナーゼの野生型及び／又は突然変異型を含む、FLT3、PDGFR、c-KIT及び／又はCSF-1Rキナーゼの活性を変調するための方法において有用である。これらの特性は、これらのヘテロ環式ピラゾール化合物が、タンパク質チロシンキナーゼ関連疾患及び／又は状態を処置する際に使用されることを可能にする。

【0011】

[0011]本発明の実施形態によれば、化合物は、一般式I：

【化1】



式(I)

又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、タンパク質分解誘導キメラ分子（PROTAC）の結合剤（式中、

Xは、CR²及びNR³からなる群から選択され、

Yは、CR²及びNR³からなる群から選択され、

Gは、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、アルキニル及び直接結合からなる群から選択され、

Lは、-CH=、-CHR⁴-、-(CH₂)_q-、-NR⁵-、-O-、-O(CH₂)_q-、-C(O)-、-C(O)(CH₂)_q-、-C(O)NH-、-SO₂-及び直接結合からなる群から選択され、各qは、個々に及び独立的に、1～4の整数であり、

Zは、水素、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルキルアミン、C₁～C₄ジアルキルアミン、並びに任意選択で置換されているヘテロシクリル、及びヘテロ環式スピロ化合物からなる群から選択され、

R¹は、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ及びC₁～C₆ジアルキルアミノからなる群から選択され、

R²は、水素、重水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₅～C₆シクロアルケニル、C₁～C₆アルキルアミノ、C₁～C₆ジアルキルアミノ、C₃～C₆シクロアルキルアミノ、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₆シクロアルコキシ、アリール、3～6員のヘテロシクリル及び5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアミノ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アシル、アシルオキシ、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシルC₁～C₄アルキル、アルコキシC₁～C₄アルキル、アシルオキシC₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ジアルキルアミノ、C₃～C₆シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、アリール及び5～6員のヘテロアリールにより任意選択で置換されており、

10

R³は、水素、重水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルカルボニル、C₂～C₆アルケニルカルボニル、C₁～C₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁～C₆アルキルアミノカルボニル及びC₁～C₆ジアルキルアミノカルボニルからなる群から選択され、

R⁴は、水素、重水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択され、

R⁵は、水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択される)
を有し得る。

【0012】

20

【0012】別の態様において、本発明の実施形態は、式Iの化合物、その立体異性体、互変異性体、溶媒和物、プロドラッグ又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるキャリア、賦形剤又は添加剤とをそれぞれ含む、医薬組成物を提供する。

【0013】

【0013】別の態様において、本発明の実施形態は、哺乳動物において、FLT3、PDGFR、c-KIT及び／又はCSF-1Rキナーゼ等のIII型受容体チロシンキナーゼを阻害するための方法を提供する。本発明の方法は、それを必要とする前記哺乳動物に治療有効量の式Iの化合物を投与するステップを含む。

【0014】

【0014】本発明の別の態様において、本発明の実施形態は、ユビキチン経路を介する、哺乳動物におけるFLT3、PDGFR、c-KIT及び／又はCSF-1Rキナーゼ等のIII型受容体チロシンキナーゼの分解のための、タンパク質分解誘導キメラ分子(PROTAC)の結合剤を提供する。タンパク質分解誘導キメラ分子(PROTAC)は二塩基分子の一種であり、細胞内のタンパク質分解選択性によって誘発された不要なタンパク質を除去することが可能である。PROTACは、2つのタンパク質結合部分からなり、一方はE3ユビキチンリガーゼのためであり、他方は標的タンパク質(本明細書において記述されている結合剤)のためである。2つのタンパク質を結合することにより、PROTACは、標的タンパク質をE3リガーゼへ移動させ、プロテアソームによるその後の分解のための標的タンパク質の標識化(すなわち、ユビキチン化)をもたらす。多くの分子は、国際公開第2019/140003A1号において開示されている通り、ヌトリン、メチルベスタチン、VHLリガンド、サリドマイド、ポマリドマイド及びレナリドマイド等の種々のE3ユビキチンリガーゼと結合することが公知であり、その開示は、参照により組み込まれる。これらのE3リガーゼ結合剤のいずれかを、本発明の化合物とカップリングしてもよい。カップリング反応の間隔及び容易さを実現するために、2つの結合部分の間にリンカーを使用してもよい。リンカーの一部の例は、国際公開第2019/140003号において見ることができる。加えて、Burslemらは、低ナノモル濃度のタンパク質分解誘導キメラ分子(PROTAC)を介するタンパク質分解を標的とする受容体チロシンキナーゼの能力によって触発された。Burslemらは、公知のFLT3阻害剤ギザルチニブを動員要素として用い、最適化されたリンカーを介してフォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)リガンドを設置して、FLT3 PROTACを開発した。化

30

40

50

合物FLT3 PROTACは、MOLM-14細胞及びMV4-11細胞において低ナノモル濃度でFLT3-ITDタンパク質分解を有効に誘発した（J. Am. Chem. Soc. 2018; 140: 16428~16432）。

【0015】

[0015]別の態様において、本発明の実施形態は、哺乳動物において、線維症、骨関連疾患、がん、自己免疫障害、炎症性疾患及び心血管疾患から選択される疾患又は障害を処置するための方法を提供する。本発明の方法は、それを必要とする前記哺乳動物に治療有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む。

【0016】

[0016]別の態様において、本発明の実施形態は、哺乳動物における、線維症、骨関連疾患、がん、自己免疫障害、炎症性疾患及び心血管疾患から選択される疾患又は障害の処置のための医薬の製造における、式Iの化合物の使用を提供する。

【0017】

[0017]別の態様において、本発明の実施形態は、哺乳動物における、線維症、骨関連疾患、がん、自己免疫障害、炎症性疾患及び心血管疾患から選択される疾患又は障害の処置における、式Iの化合物の使用を提供する。

【0018】

[0018]別の態様において、本発明の実施形態は、式Iの化合物を調製するための中間体を提供する。一実施形態において、式Iのある特定の化合物を、式Iの他の化合物の調製のための中間体として使用してもよい。

【0019】

[0019]別の態様において、本発明の実施形態は、本明細書において記述されている化合物を調製するためのプロセス、該化合物の分離の方法及び精製の方法を提供する。

【0020】

[0020]本発明の他の態様及び利点は、以下の記述及び添付の請求項から明らかとなるであろう。

【詳細な説明】

【0021】

定義

[0021]付随する構造及び式で例が例証されている、ある特定の実施形態を詳細に参照する。列挙されている実施形態について記述されるが、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図していないことが理解されるべきである。それどころか、本発明は、請求項によって定義される通りの本発明の範囲内に含まれることができる、すべての代替物、修正形態及び均等物を網羅することが意図されている。当業者ならば、本発明の実践において使用され得る、本明細書において記述されているものと同様又は同等の多くの方法及び材料を認識するであろう。本発明は、本明細書において記述されている方法及び材料に決して限定されない。組み込まれた文献及び同様の材料のうちの1つ又は複数が、定義されている用語、用語の用法、記述されている技術等を含むがこれらに限定されない本出願と異なる又は矛盾する場合には、本出願が優先するものとする。

【0022】

[0022]用語「アルキル」は、別段の定めがない限り、1~20個の炭素原子を含有する直鎖状又は分枝鎖状の一価飽和炭化水素を指す。本明細書における数値範囲は、個々の数字が別個に開示されているかのように、定義された範囲内の任意の数字（複数可）を含むことが意図されている。例えば、1~20個の炭素のアルキル基は、C1、C2、...、C20、及びC1~C20、C1~C15、C1~C10、C1~C6、C1~C4等を含むであろう。アルキルの例は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル及びt-ブチルを含むがこれらに限定されない。

【0023】

[0023]用語「アルケニル」は、2~20個の炭素原子（例えば、C2~C10）及び1つ又は複数の二重結合を含有する直鎖状又は分枝鎖状の一価炭化水素を指す。アルケニル

10

20

30

40

50

の例は、エテニル、プロペニル、アリル及び 1, 4-ブタジエニルを含むがこれらに限定されない。

【0024】

【0024】用語「アルキニル」は、2～20個の炭素原子（例えば、C₂～C₁₀）及び1つ又は複数の三重結合を含有する直鎖状又は分枝鎖状の一価炭化水素を指す。アルキニルの例は、エチニル、1-プロピニル、1-及び2-ブチニル、並びに1-メチル-2-ブチニルを含むがこれらに限定されない。

【0025】

【0025】用語「アルコキシ」は、-O-アルキルラジカルを指し、アルキル部は、上記で定義されている通りである。アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシを含むがこれらに限定されない。

【0026】

【0026】用語「アシルオキシ」は、-O-C(O)-Rラジカルを指し、Rは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールであり得る。

【0027】

【0027】用語「アミノ」は、NH₂を指す。用語「アルキルアミノ」は、-N(R)-アルキルラジカルを指し、Rは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールであり得る。

【0028】

【0028】用語「シクロアルキル」は、3～30個の炭素原子を有する（例えば、C₃～C₆又はC₃～C₁₂）一価飽和炭化水素環系を指す。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びアダマンタニルを含むがこれらに限定されない。

【0029】

【0029】用語「シクロアルケニル」は、3～30個の炭素（例えば、C₃～C₆又はC₃～C₁₂）及び1つ又は複数の二重結合を有する一価非芳香族炭化水素環系を指す。例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルを含む。

【0030】

【0030】用語「ヘテロシクロアルキル」は、1個又は複数のヘテロ原子（O、N、S又はSe等）を有する、一価非芳香族5～8員の単環式、8～12員の二環式又は11～14員の三環式環系を指す。ヘテロシクロアルキル基の例は、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリニル及びテトラヒドロフラニルを含むがこれらに限定されない。

【0031】

【0031】用語「ヘテロシクロアルケニル」は、1個又は複数のヘテロ原子（O、N、S又はSe等）及び1つ又は複数の二重結合を有する、一価非芳香族5～8員の単環式、8～12員の二環式又は11～14員の三環式環系を指す。

【0032】

【0032】用語「アリール」は、一価6-炭素単環式、10-炭素二環式又は14-炭素三環式芳香族環系を指す。アリール基の例は、フェニル、ナフチル及びアントラセニルを含むがこれらに限定されない。

【0033】

【0033】用語「アリールオキシ」は、-O-アリールを指す。用語「アリールアミノ」は、-N(R)-アリールを指し、Rは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール又はヘテロアリールであり得る。用語「ヘテロアリール」は、1個又は複数のヘテロ原子（O、N、S又はSe等）を有する、一価芳香族5～8員の単環式、8～12員の二環

10

20

30

40

50

式又は 11～14 員の三環式環系を指す。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、フリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、チエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル、ピロリル、イソキノリニル、プリニル、オキサゾリル、ピラゾリル及びカルバゾリルを含むがこれらに限定されない。すべてのこれらの用語において、「アリール」部は、上記で定義されている通りである。

【0034】

【0034】用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br又はIを指す。好ましくは、ハロゲンは、F、Cl又はBrである。

【0035】

【0035】上述のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アリール及びヘテロアリールは、置換又は非置換部分であってもよい。アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニル、アリール及びヘテロアリール上の可能な置換基は、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、C3～C20シクロアルキル、C3～C20シクロアルケニル、C1～C20ヘテロシクロアルキル、C1～C20ヘテロシクロアルケニル、C1～C10アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アミノ、C1～C10アルキルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシ、ハロ、オキソ (O=)、チオキソ (S=)、チオ、C1～C10アルキルチオ、アリールチオ、C1～C10アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルアミノ、アミノアシル、アミノチオアシル、アミジノ、メルカプト、アミド、チオウレイド、チオシアナト、スルホンアミド、グアニジン、ウレイド、シアノ、ニトロ、アシル、チオアシル、アシルオキシ、カルバミド、カルバミル ($-C(O)NH_2$)、カルボキシル ($-COOH$) 及びカルボン酸エステルを含むがこれらに限定されない。他方では、アルキル、アルケニル又はアルキニル上の可能な置換基は、C1～C10アルキルを除く上記で挙げた置換基のすべてを含む。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、互いに縮合することもできる。

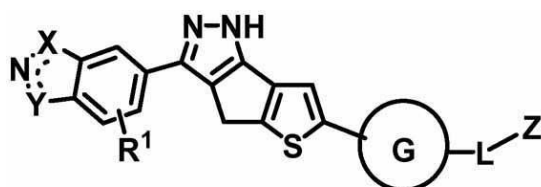
【0036】

【0036】本明細書において提供されるのは、FLT3、PDGFR、c-KIT及び／又はCSF-1Rキナーゼ等のIII型受容体チロシンキナーゼによって（又は関連して）変調される／媒介される、疾患、状態及び／又は障害の処置又は予防において有用な、化合物及びその医薬組成物である。

【0037】

【0037】本発明の一部の実施形態は、式I：

【化2】



式(I)

(式中、

Xは、 CR^2 及び NR^3 からなる群から選択され、

Yは、 CR^2 及び NR^3 からなる群から選択され、

Gは、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、アルキニル及び直接結合からなる群から選択され、

Lは、 $-CHR^4-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-O(CH_2)_q-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)(CH_2)_q-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2-$ 及び直接結合から

なる群から選択され、各 q は、個々に及び独立的に、1～4の整数であり、

Z は、水素、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルキルアミン、C₁～C₄ジアルキルアミン、任意選択で置換されている4、5及び6員の環状アミン、並びに任意選択で置換されているヘテロシクリル、及びヘテロ環式スピロ化合物からなる群から選択され、

R¹ は、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ及びC₁～C₆ジアルキルアミノからなる群から選択され、

R² は、水素、重水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₅～C₆シクロアルケニル、C₁～C₆アルキルアミノ、C₁～C₆ジアルキルアミノ、C₃～C₆シクロアルキルアミノ、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₆シクロアルコキシ、アリール、3～6員のヘテロシクリル及び5～6員のヘテロアリールからなる群から選択され、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアミノ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アシル、アシルオキシ、C₁～C₄アルキル、ヒドロキシルC₁～C₄アルキル、アルコキシC₁～C₄アルキル、アシルオキシC₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ジアルキルアミノ、C₃～C₆シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、アリール及び5～6員のヘテロアリールにより任意選択で置換されており、

R³ は、水素、重水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルカルボニル、C₂～C₆アルケニルカルボニル、C₁～C₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁～C₆アルキルアミノカルボニル及びC₁～C₆ジアルキルアミノカルボニルからなる群から選択され、

R⁴ は、水素、重水素、C₁～C₆アルキルからなる群から選択され、

R⁵ は、水素及びC₁～C₆アルキルからなる群から選択される)の化合物又はその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、タンパク質分解誘導キメラ分子(PROTAC)の結合剤を提供する。

【0038】

[0038]当業者ならば、上記の式(I)において、異なる置換基のすべての可能な組合せ又は順列は本発明の範囲内であることが分かるであろう。これらの化合物は、容易に入手可能な材料／試薬及び公知の化学反応を使用して調製することができる。当技術分野における一般的な知識及び本開示における教示に基づき、当業者は、必要以上の実験をすることなく、これらの化合物を調製及び使用することができるはずである。

【0039】

[0039]下記の反応スキーム、スキーム1～スキーム6は、式(I)の化合物を調製するために使用され得る例示的な手順を提供する。しかしながら、当業者ならば、これらの例が例証のみのためであること及び本発明の範囲から逸脱することなく修正又は変形が可能であることが分かるであろう。本発明の実施形態に従って合成されたヘテロ環式ピラゾール化合物は、フラッシュカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、結晶化又は任意の他の好適な方法によって等、任意の公知の技術を用いて精製されてもよい。

10

20

30

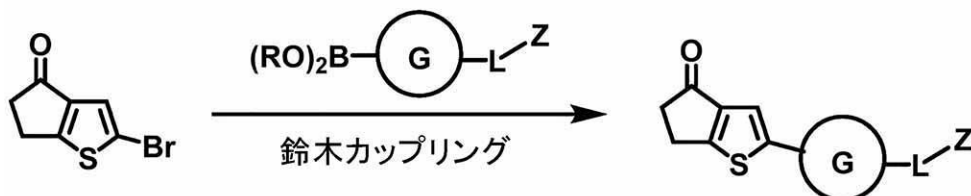
40

50

【化3】

合成ルートI

スキーム1



10

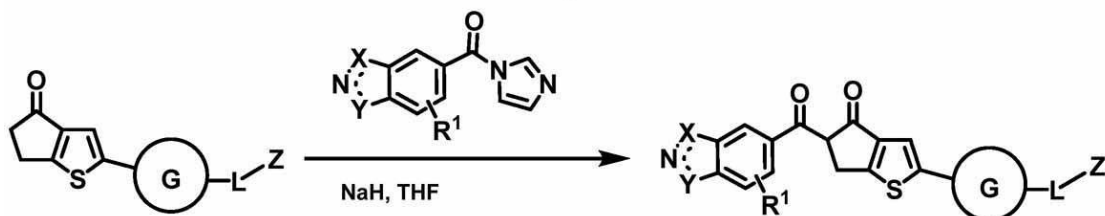
【0040】

【0040】ボロン酸又はボロネート（1.2当量）を、1,4-ジオキサン／水（5：1）中の2-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-4-オン（1.0当量）の溶液に添加した。K₂CO₃（2当量）及び鈴木カップリングPd（II）又はPd（0）触媒（5～8mol%）（例えば、Pd（dppf）Cl₂、Pd（PPh₃）₄又はPd（OAc）₂等）を溶液に添加した。次いで、得られた混合物を還流下で加熱した。反応が完了した後、水を添加し、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空中で蒸発させた。クロマトグラフィーによる精製後に最終化合物が得られた。

20

【化4】

スキーム2



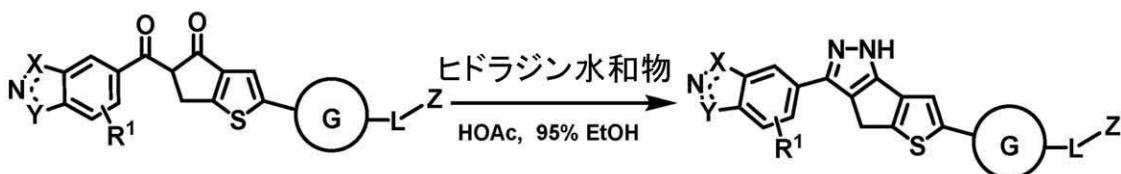
【0041】

【0041】60%水素化ナトリウム（NaH、1.3当量）を、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（THF、0.2M）中のイミダゾール活性エステル（1.1当量）及びジヒドロシクロペンタ[b]チオフェン-4-オン誘導体（1.0当量）の懸濁液に添加した。次いで、反応物を4時間にわたって還流下で加熱した。反応の完了後、反応物を0℃にて酢酸（HOAc、1.5当量）でクエンチした。次いで、得られた黄色沈殿物を濾過し、水及び冷メタノールで洗浄した。次いで、固体を真空下で乾燥させて、所望の1,3-ジケトン化合物を産出した。

30

【化5】

スキーム3



40

【0042】

【0042】ヒドラジン水和物（3当量）を、エタノール（EtOH、0.2M）中のジケトン（1当量）及び酢酸（HOAc、5当量）の懸濁液に添加した。次いで、反応物を6時間にわたって還流下で加熱した。反応が完了した後、次いで、得られた黄色沈殿物を濾過し、水及び冷メタノールで洗浄した。次いで、固体を真空下で乾燥させて、所望のピラゾ

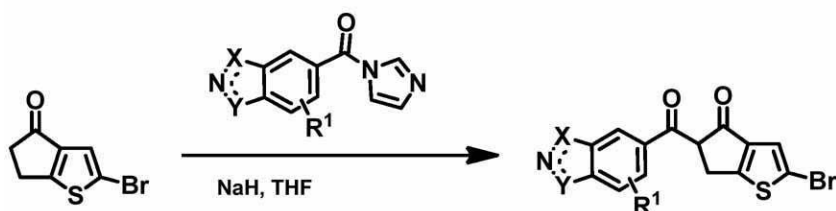
50

ール化合物を産出した。

【化 6】

合成ルート II

スキーム 4



10

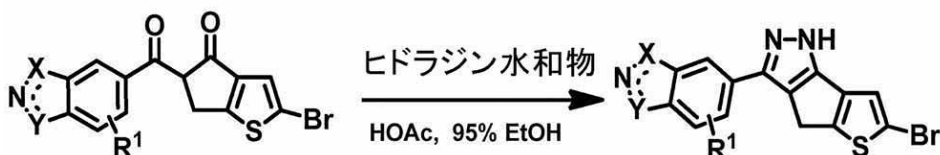
【0043】

[0043] 60%水素化ナトリウム (NaH、1.3当量) を、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (THF、0.2 M) 中のイミダゾール活性エステル (1.1当量) 及びジヒドロシクロペンタ [b] チオフェン-4-オン誘導体 (1.0当量) の懸濁液に添加した。次いで、反応物を4時間にわたって還流下で加熱した。反応の完了後、反応物を0℃にて酢酸 (AcOH、1.5当量) でクエンチした。次いで、得られた沈殿物を濾過し、水及び冷メタノールで洗浄した。次いで、固体を真空下で乾燥させて、所望の1,3-ジケトン化合物を産出した。

20

【化 7】

スキーム 5



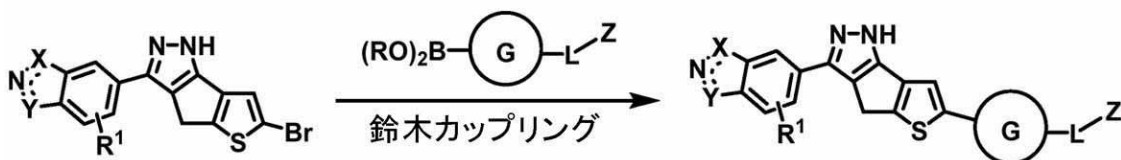
【0044】

[0044] ヒドラジン水和物 (3当量) を、エタノール (EtOH、0.2 M) 中のジケトン (1当量) 及び酢酸 (HOAc、5当量) の懸濁液に添加した。次いで、反応物を6時間にわたって還流下で加熱した。反応が完了した後、次いで、得られた沈殿物を濾過し、水及び冷メタノールで洗浄した。次いで、固体を真空下で乾燥させて、所望のピラゾール化合物を産出した。

30

【化 8】

スキーム 6



40

【0045】

[0045] ボロン酸又はボロネート (1.2当量) を、1,4-ジオキサン/水 (5:1) 中のピラゾール誘導体 (1.0当量) の溶液に添加した。炭酸カリウム (K₂CO₃、2当量) 及び正規の鈴木カップリング Pd (II) 又は Pd (0) 触媒 (5~8 mol%) (例えば、Pd (dppf) Cl₂、Pd (PPh₃)₄ 又は Pd (OAc)₂ 等) を溶液に添加した。次いで、得られた混合物を還流下で加熱した。反応が完了した後、水を添加し、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。クロマトグラフィーによる精製後に最終化合物が得られた。

50

【0046】

【0046】上記の反応スキームは、本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物をどのように調製することができるかを例証する。当業者ならば、関与する反応及びこれらの反応において使用される試薬は、当技術分野において公知であることが分かるであろう。したがって、上記の教示及び当技術分野における一般的な知識に基づき、本明細書において定義されている通りの種々の置換基を持つヘテロ環式ピラゾール化合物は、発明に関する努力をすることなく、当業者によって調製され得る。

【0047】

【0047】式Ⅰの化合物は、FLT3、PDGFR、c-KIT及び／又はCSF-1Rキナーゼ等のⅡⅡ型受容体チロシンキナーゼの新規の強力な阻害剤を表し、これらのキナーゼの作用によって生じる障害の予防及び処置において有用となることができる。

10

【0048】

【0048】式Ⅰの化合物は、線維症、骨関連疾患、がん、自己免疫障害、炎症性疾患及び心血管疾患から選択される疾患又は障害の処置において、治療的価値を持つことがある。

【0049】

【0049】本発明の一部の実施形態に従って、式Ⅰの化合物は、線維性疾患の処置に有用である。線維症の例は、特発性肺線維症（IPF）、腎性全身性線維症（NSF）、肝硬変、糖尿病誘発性腎症、心筋線維症（例えば、心内膜心筋線維症）、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、クローン病、ケロイド形成、強皮症及び全身性強皮症を含む。線維性疾患の追加の例は、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）、原発性胆汁性肝硬変、エタノール肝硬変、間質性線維症及び尿細管萎縮（CAD）、増殖性硝子体網膜症並びに瘢痕化（肥大型及びケロイド）を含む。

20

【0050】

【0050】本発明の一部の実施形態に従って、式Ⅰの化合物は、転移性骨疾患、処置誘発性骨量減少、骨粗鬆症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、パジェット病及び歯周病を含む骨関連疾患の処置に有用である。骨粗鬆症は、（１）女性における閉経、（２）男性若しくは女性における老化、（３）ピーク骨量に達することができないという結果をもたらした小児期及び青年期の間の最適ではない骨の成長、並びに／又は（４）他の病態、摂食障害、薬剤及び／若しくは医学的処置（例えば、グルココルチコイドによる処置、アロマトーゼ阻害療法又は抗アンドロゲン療法の結果として）に続発する骨量減少に起因することがある。

30

【0051】

【0051】本発明の実施形態に従って処置され得る他の溶骨性疾患は、より限局性である。特定の例は、転移性腫瘍誘発性骨溶解である。転移性腫瘍誘発性骨溶解の状態において、骨がん又は骨転移は、疼痛、骨の虚弱及び骨折を引き起こす、限局性骨溶解を誘発する。そのような限局性骨溶解は、骨中により大きな腫瘍のための空間を作り、骨基質から成長因子を放出することにより、腫瘍が大きく成長することも可能にする。腫瘍誘発性骨溶解を引き起こすことが現在公知であるがんは、血液系悪性腫瘍（例えば、骨髄腫及びリンパ腫）及び固形腫瘍（例えば、乳、前立腺、肺、腎臓及び甲状腺）を含み、いずれも本発明が処置を企図している。

40

【0052】

【0052】本発明の一部の実施形態に従って、式Ⅰの化合物は、がん及び増殖性障害の処置に有用である。例は、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫、多形性膠芽腫、骨の巨細胞腫（骨芽細胞腫（osteoclastoma）としても公知である）、腱鞘の巨細胞腫（腱滑膜巨細胞腫又はTGCTとしても公知である）、他の組織への腫瘍の転移、骨髄線維症及び色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）等の他の慢性骨髄増殖性疾患を含む。

【0053】

【0053】本発明の一部の実施形態に従って、式Ⅰの化合物は、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、成人スティル病、糸球体腎炎、骨粗鬆症、シェーグレ

50

ン症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ランゲルハンス細胞組織球増加症、血球貪食症候群、多中心性細網組織球症及びパジェット病を含むがこれらに限定されない、自己免疫障害及び炎症性疾患の処置に有用である。自己免疫疾患及び障害の追加の例は、原発性硬化性胆管炎及び移植片拒絶反応（肝臓、腎臓及び心臓／肺移植術を含む）を含む。

【0054】

【0054】本発明の一部の実施形態に従って、式Ⅰの化合物は、心血管疾患の処置に有用である。心血管疾患の例は、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、冠動脈疾患、虚血／再灌流、高血圧症、再狭窄、肺動脈高血圧症及び動脈炎を含む。心血管疾患の追加の例は、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、動静脈（AV）瘻孔開存及び静脈閉塞疾患（HSC／BMT後）を含む。

10

【0055】

【0055】本明細書において記述されているヘテロ環式ピラゾール化合物は、例えば、コア芳香族環と結合している置換基中に、非芳香族二重結合及び1つ又は複数の不斉中心を含有してもよい。したがって、これらの化合物は、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、並びにシス又はトランス異性体形態として存在してもよい。すべてのそのような異性体形態は、本発明の範囲内である。本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物は、塩、特に薬学的に許容される塩を形成することができる、酸性又は塩基性官能基を（例えば、置換基群に）有してもよい。そのような塩の形成は、製薬業界における通常の業務である。本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物とともに使用してもよい塩の例は、例えば、塩基性官能基では、塩化物、硫酸塩、メシル酸塩（mesylate）、ベシル酸塩、トシル酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩等を含む。そのようなヘテロ環式ピラゾール塩は、本発明の範囲内である。同様に、酸性又は塩基性基は、例えばエステルに官能化されることがある。そのような官能化された誘導体は、インビボで加水分解されることになる。したがって、そのような誘導体は、本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物のプロドラッグとして機能することができる。プロドラッグの形成は、通常の技量のみを伴い、当業者ならば、必要以上の実験をすることなく、そのようなプロドラッグをどのようにして調製及び使用するかを知っているであろう。

20

【0056】

【0056】（1）有効量の本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物のうちの少なくとも1つと、薬学的に許容されるキャリアとを含有する、医薬組成物、（2）そのような処置を必要とする対象に有効量のそのようなヘテロ環式ピラゾール化合物を投与することによって、タンパク質キナーゼ関連疾患（例えば、がん）を処置するための方法、及び（3）少なくとも1つのタンパク質キナーゼを、本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物のうちの少なくとも1つと接触させることによって、少なくとも1つのタンパク質キナーゼの活性を減少させる方法も、本発明の範囲内である。

30

【0057】

【0057】本明細書において使用される場合、用語「タンパク質キナーゼ関連疾患／障害」、又は「タンパク質キナーゼに関連する疾患／障害」、又は「タンパク質キナーゼによって変調される疾患／障害」は、異常なタンパク質キナーゼ（PK）活性を特徴とする疾患若しくは状態、又は少なくとも1つのPKの活性における変化により処置され得る疾患若しくは状態を指す。異常なPK活性は、正常な状態では起こらないPK発現レベルの上昇又はPK発現の存在から生じ得る。本明細書において記述されているPK関連疾患／障害は、がん、糖尿病、過剰増殖障害、腎臓の過剰増殖性障害、腎疾患、フォン・ヒッペル・リンドウ病、再狭窄、線維症、乾癬、変形性関節症、関節リウマチ、炎症性障害、自己免疫疾患（例えば、AIDS、ループス等）等の免疫障害、心血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）、及び異常な脈管形成等の血管増殖性障害を含むがこれらに限定されない。

40

【0058】

50

【0058】用語「処置すること」は、障害のリスク、障害の症状又はそれに対する素因について、治癒させる、治す、緩和する、軽減させる、改変する、矯正する、寛解させる、改善する、影響を及ぼす又は低減させることを目的として、タンパク質キナーゼ関連疾患／障害を有する又は該疾患／障害の症状若しくはそれに対する素因を有する対象に、本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物を投与することを指す。例えば、がんを処置することは、処置が、がん成長若しくはがん細胞成長の阻害、がん成長における退縮（すなわち、検出可能ながんのサイズを低減させる）、又はがんの消失をもたらすことを指す。

【0059】

【0059】用語「有効量」は、対象において意図されている治療効果を付与するために必要とされる活性剤の量を指す。有効量は、当業者によって認識されている通り、投与ルート、添加剤の用法、及び他の作用物質との併用の可能性に応じて変動し得る。有効量の決定は、通常の技量のみを必要とし、当業者ならば、意図されている使用のためのそのような有効量を、必要以上の実験をすることなく決定することができるであろう。処置を必要とする対象は、哺乳動物であり得る。用語「哺乳動物」は、ヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、ブタ、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ラット若しくはマウスを指す。

【0060】

【0060】本発明の方法を実践するために、上述の医薬組成物のいずれかを、吸入スプレー、局所的に、経直腸的に、鼻内に、口腔内に、経膈的に、又は埋込みリザーバを介して経口的に、非経口的に投与することができる。用語「非経口」は、本明細書において使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。本発明の一部の実施形態に従って、本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物は、静脈内に投与されてもよく、好適なキャリアは、生理的食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、並びにグルコース、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール等の増粘及び可溶化剤、並びにそれらの混合物を含有する溶液を含んでもよいがこれらに限定されない。

【0061】

【0061】滅菌注射用組成物、例えば、滅菌注射用水性又は油脂性懸濁液は、当技術分野において公知である技術に従い、好適な分散用剤又は湿潤剤（ツイーン80等）及び懸濁化剤を使用して、製剤化され得る。滅菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容される賦形剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であることもできる。許容されるビヒクル及び溶媒の中でも、用いられ得るのは、マンニトール、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌の、固定油が、溶媒又は懸濁媒として慣例的に用いられる（例えば、合成モノー又はジグリセリド）。オレイン酸等の脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、オリーブ油又はヒマシ油等の天然の薬学的に許容される油のように、とりわけポリオキシエチル化された形の注射液の調製において有用である。これらの油溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール賦形剤若しくは分散媒、又はカルボキシメチルセルロース若しくは同様の分散用剤も含有することができる。ツイーン若しくはスパン等の他の一般的に使用される界面活性剤、又は薬学的に許容される固体、液体若しくは他の剤形の製造において一般的に使用される他の同様の乳化剤又はバイオアベイラビリティエンハンサーも、製剤の目的のために使用され得る。

【0062】

【0062】経口投与するための組成物は、カプセル剤、錠剤、乳剤並びに水性懸濁剤、分散剤及び液剤を含むがこれらに限定されない任意の経口的に許容される剤形であり得る。経口使用のための錠剤の事例において、一般的に使用されるキャリアは、ラクトース及びコーンスターチを含む。ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤も典型的には添加される。カプセル剤形態での経口投与では、有用な賦形剤は、ラクトース及び乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁剤又は乳剤が経口的に投与される場合、活性成分は、乳化又は懸濁化剤と合わせた油性相に懸濁又は溶解され得る。所望ならば、ある特定の甘味、香味又は着色剤が添加され得る。鼻エアゾール剤又は吸入剤組成物は、医薬製剤の技術分野において周知である技術に従って調製され得る。ヘテロ環式ピラゾール化合物含有組成物を、経直腸投

10

20

30

40

50

与のための坐剤の形態で投与することもできる。

【0063】

[0063]医薬組成物におけるキャリアは、製剤の活性成分と適合性であり（及び好ましくは、活性成分を安定させることができ）、処置される対象にとって有害ではないという意味で、「許容される」ものであるべきである。活性ヘテロ環式ピラゾール化合物とより可溶性の複合体を形成する1つ又は複数の可溶化剤（例えば、シクロデキストリン）を、活性化合物の送達のための医薬キャリアとして利用することができる。他のキャリアの例は、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及びラウリル硫酸ナトリウムを含む。

【0064】

[0064]上記の反応スキームは、本発明のヘテロ環式ピラゾール化合物をどのように調製することができるかを例証する。当業者ならば、関与する反応及びこれらの反応において使用される試薬は、当技術分野において公知であることが分かるであろう。したがって、上記の教示及び当技術分野における一般的な知識に基づき、本明細書において定義されている通りの種々の置換基を持つヘテロ環式ピラゾール化合物は、発明に関する努力をすることなく、当業者によって調製され得る。

【0065】

[0065]さらなる綿密さはなくとも、上記の記述が本発明を十分に可能にしたと考えられる。したがって、下記の例は、例証にすぎないとして解釈されるべきであり、開示の残りをいかようにも限定するものではない。

【実施例】

【0066】

実施例1：式（I）の化合物の合成

[0066]例示的なヘテロ環式ピラゾール化合物を表1に収載する。該化合物の ^1H NMR及び質量データを表2に提供する。

【0067】

10

20

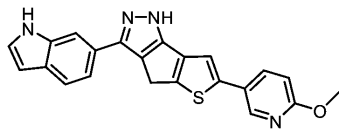
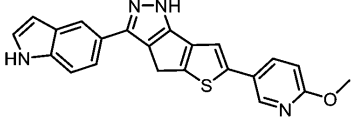
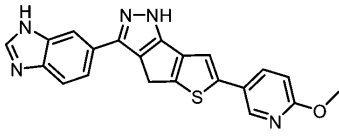
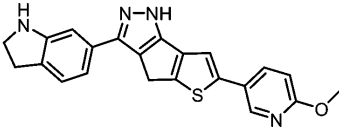
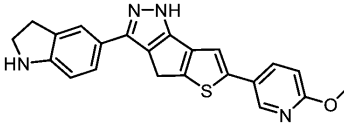
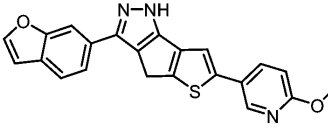
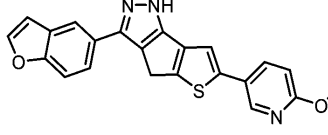
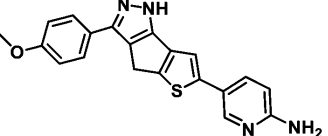
30

40

50

【表 1】

表 1. ヘテロ環式ピラゾール化合物

比較例		
比較例	構造	名称
A		3-(1H-インドール-6-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール
B		3-(1H-インドール-5-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール
C		3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール
D		3-(インドリン-6-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール
E		3-(インドリン-5-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール
F		3-(ベンゾフラン-6-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール
G		3-(ベンゾフラン-5-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール
H		5-(3-(4-メトキシフェニル)-1,4-ジヒドロチエノ [2',3':4,5]シクロペンタ [1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-アミン

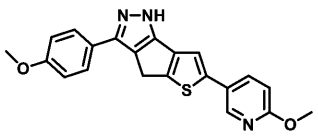
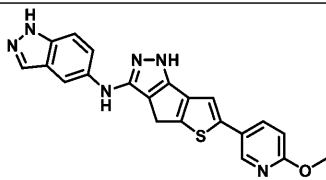
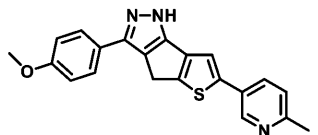
10

20

30

40

50

比較例		
比較例	構造	名称
I		3-(4-メトキシフェニル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
J		N-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-3-アミン
K		3-(4-メトキシフェニル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール

【 0 0 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 2】

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
1		3-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
2		3-(1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
3		5-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-アミン
4		6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
5		N,N-ジメチル-5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-アミン
6		4-(4-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
7		(2S,6R)-4-(4-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)-2,6-ジメチルモルホリン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
8		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
9		(2S,6R)-2,6-ジメチル-4-((5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン
10		4-((5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン
11		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
12		(2S,6R)-2,6-ジメチル-4-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
13		4-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン

10

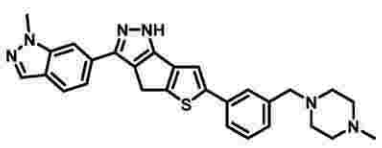
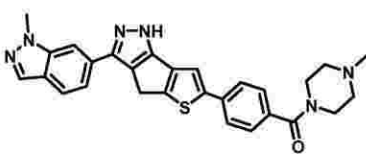
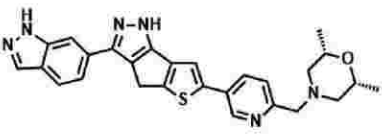
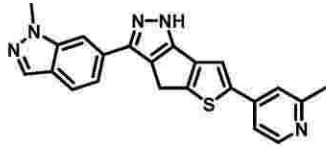
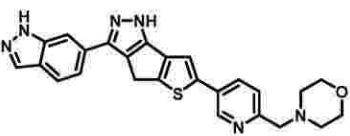
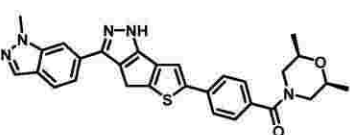
20

30

40

50

作業実施例

化合物 番号	構造	名称
14		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
15		(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン
16		(2R,6S)-4-((5-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2,6-ジメチルモルホリン
17		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
18		4-((5-(3-(1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン
19		((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)メタノン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
20		4-(1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)エチル)モルホリン
21		(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン
22		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェネチル)モルホリン
23		(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン
24		4-(2-メトキシ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
25		4-(2-フルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
26		4-(2-メチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
27		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)モルホリン
28		4-(1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)プロピル)モルホリン
29		4-(3-メトキシ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
30		3-(1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
31		(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
32		4-(3-フルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
33		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
34		(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン
35		4-(4-(3-(1-イソブチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
36		3-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
37		(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(モルホリン-1-イル)メタノン
38		(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン

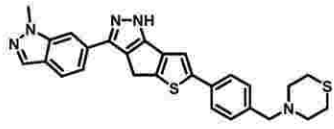
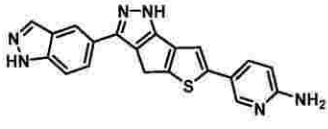
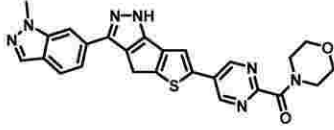
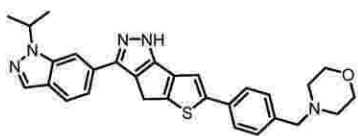
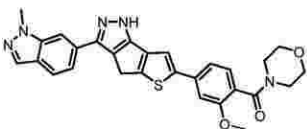
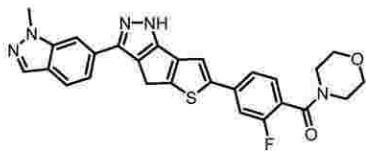
10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
39		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-(チオモルホリノメチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
40		5-(3-(1H-インダゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-アミン
41		(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン
42		4-(4-(3-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
43		(2-メトキシ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン
44		(2-フルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物 番号	構造	名称
45		5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリミジン-2-アミン
46		(1-メチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)-1H-ピロール-2-イル)(モルホリノ)メタノン
47		4-((4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)スルホニル)モルホリン
48		(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)チオフェン-2-イル)(モルホリノ)メタノン
49		N,N-ジメチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンズアミド
50		N,N-ジメチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
51		4-((5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)チオフェン-2-イル)メチル)モルホリン
52		4-((4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)チオフェン-2-イル)メチル)モルホリン
53		4-(2,6-ジフルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
54		(2S,6R)-2,6-ジメチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
55		4-((6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン
56		(2-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-4-イル)(モルホリノ)メタノン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
57		(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)(モルホリノ)メタノン
58		tert-ブチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
59		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン-3-オン
60		(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)チアゾール-2-イル)(モルホリノ)メタノン
61		1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペリジン-2-オン
62		3-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)オキサゾリジン-2-オン

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物 番号	構造	名称
63		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペラジン-2-オン
64		1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピロリジン-2-オン
65		1,3-ジメチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペラジン-2-オン
66		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェネチル)モルホリン-3-オン
67		6-(4-(3-(3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
68		4-(4-(3-(3-ブromo-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
69		4-(2-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン
70		4-(2-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン
71		4-(3-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)プロパ-2-イン-1-イル)モルホリン
72		N-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン
73		N-メチル-N-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン
74		(R)-3-メチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
75		(S)-3-メチル-4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
76		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-((テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)メチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
77		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
78		4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)モルホリン
79		4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)モルホリン-3-オン
80		4-(1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)モルホリン
81		4-(4-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
82		4-(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン
83		3-(1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
84		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
85		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
86		6-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
87		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール

10

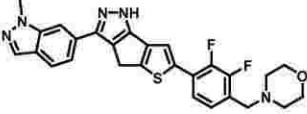
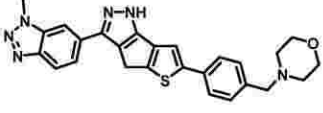
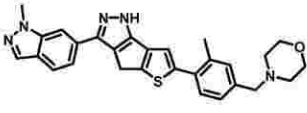
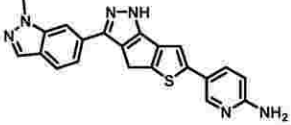
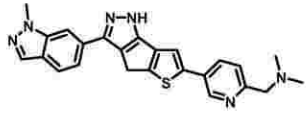
20

30

40

50

作業実施例

化合物 番号	構造	名称
88		4-(2,3-ジフルオロ-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
89		4-(4-(3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
90		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)モルホリン
91		4-(3-メチル-4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)モルホリン
92		5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-アミン
93		N,N-ジメチル-1-(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンアミン

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
94		N,N-ジメチル-1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)フェニル)メタンアミン
95		4-((6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピリジン-3-イル)メチル)モルホリン
96		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
97		4-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)-1,4-オキサゼパン
98		1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-モルホリノエタン-1-オン
99		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール

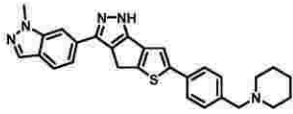
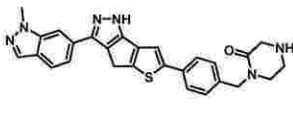
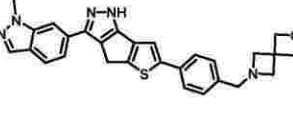
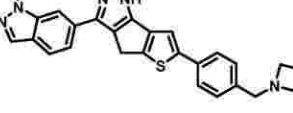
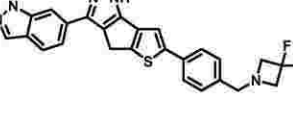
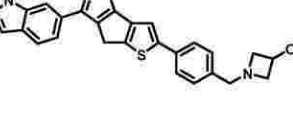
10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物 番号	構造	名称
100		3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-6-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
101		1-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)ピペラジン-2-オン
102		6-(4-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール-6-イル)ベンジル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン
103		6-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
104		6-(4-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール
105		6-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1,4-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾール

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2. ^1H NMR 及び質量データ

実施例		
実施例	NMR	質量(m/z)
A	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.92 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).	385.0 (M+H) ⁺
B	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.86 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08–8.04 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.95–6.89 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).	385.3 (M+H) ⁺
C	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.57–8.53 (m, 2H), 8.07–8.03 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).	386.5 (M+H) ⁺
D	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.82 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97–6.93 (m, 1H), 6.92–6.87 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.49–3.42 (m, 2H), 2.97–2.91 (m, 2H).	386.70 (M+H) ⁺
E	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.50–3.45 (m, 2H), 3.00–2.96 (m, 2H).	387.22 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

実施例		
実施例	NMR	質量(m/z)
F	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 13.06 (s, 1H), 8.57–8.54 (m, 1H), 8.08–8.03 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72–7.66 (m, 2H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.93–6.89 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm.	386.09 (M+H) ⁺
G	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 13.02 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08–8.03 (m, 3H), δ 7.77–7.67 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm.	386.03 (M+H) ⁺
H	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).	397.0 (M+H) ⁺
I	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.54 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.72–7.68 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).	376.0 (M+H) ⁺ .
J	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.79 (s br, 1H), 11.98 (s br, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30–8.13 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s br, 1H), 7.42–7.41 (m, 1H), 7.15–7.09 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).	401.07 (M+H) ⁺ .
K	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.91 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).	360.42 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 0 7 0 】

50

【表 4】

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.23 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).	385.6 (M) ⁺
2	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.28 (s, 1H), 13.16 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 37.4, 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).	386.2 (M+H) ⁺
3	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.29 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 3.99 (s, 2H).	371.0 (M+H) ⁺
4	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).	399.9 (M) ⁺
5	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.07 (m, 6H).	413.1 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)	
6	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.30 (s, 1H), 13.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.38 (s, 4H).	453.9 (M) ⁺	10
7	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.31 (s, 1H), 13.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).	482.0 (M+H) ⁺	20
8	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.38 (s, 4H).	467.8 (M) ⁺	30
9	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.73 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 1H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	496.8 (M) ⁺	40

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
10	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 5H), 3.61–3.60 (m, 6H), 2.43 (s, br, 4H).	468.95 (M) ⁺
11	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01–7.99 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 0.6, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 及びピリジンにおけるメチルシグナルは DMSO シグナルに隠されている。	384.36 (M+H) ⁺
12	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.16 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.71 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 1.68 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H).	496.23 (M+H) ⁺
13	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.5, 4.5 Hz, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.42–2.37 (m, 4H).	468.37 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
14	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63–7.62 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (s br, 8H), 2.16 (s, 3H).	481.40 (M+H) ⁺
15	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> = 19.2 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H).	495.41 (M+H) ⁺
16	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.29 (s, 1H), 13.19 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.62 – 3.59 (m, 5H), 2.73 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 1.76 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).	483.36(M+H) ⁺
17	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.17 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).	384.33 (M+H) ⁺

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
18	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.27 (s, 1H), 13.17 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.61-3.59 (m, 6H), 2.44-2.43 (m, 4H).	455.23 (M+H) ⁺
19	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.86 (s, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).	509.97 (M) ⁺
20	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.36 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.40 (s br, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	482.25 (M+H) ⁺
21	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.70- 3.37 (m, 8H).	482.22 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
22	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.57 (s br, 4H), 2.77–2.74 (m, 2H), 2.53–2.52 (m, 2H), 2.43 (s br, 4H).	482.26 (M+H) ⁺
23	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.17 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.67–3.66 (m, 4H), 3.58–3.3.57 (m, 2H), 3.55–3.54 (m, 2H).	483.21 (M+H) ⁺
24	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), δ 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (t, J = 4.4, 4.4 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.43–2.34 (m, 4H).	498.38 (M+H) ⁺
25	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91–7.81 (m, 2H), 7.62–7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 9.5, 9.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.61–3.55 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.44–2.37 (m, 4H); ¹⁹ F NMR (471 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ -118.1.	486.21 (M+H) ⁺

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
26	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.59–3.54 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.40–2.35 (m, 7H).	482.19 (M+H) ⁺
27	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03–7.99 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.94–7.86 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.65–3.59 (m, 6H), 2.45–2.39 (m, 4H); ¹⁹ F NMR (471 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ -58.8	535.97 (M) ⁺
28	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.55–3.53 (m, 4H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 2.35 (s br, 2H), 2.30– 2.29 (m, 2H), 1.92–1.86 (m, 1H), 1.70– 1.62 (m, 1H), 0.71 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	409.51 (M-(モル ホリニル)+H) ⁺
29	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.08 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.40 (s, 4H).	498.20 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
30	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.29 (s, 1H), 13.18 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H).	370.15 (M+H) ⁺
31	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.18 (s, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.42 (s, 2H).	483.23 (M+H) ⁺
32	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.39 (s, 4H).	486.24 (M+H) ⁺
33	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.99 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.08 (s, 2H).	384.59 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
34	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.58 (br, 2H), 1.62–1.60 (m, 3H), 1.55–1.48 (m, 8H).	480.60 (M+H) ⁺
35	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.3, 4.3 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.40–2.34 (m, 4H), 2.33–2.25 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	510.68 (M+H) ⁺
36	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 7.94–7.92 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 0.6, 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 0.6, 5.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).	370.14 (M+H) ⁺
37	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.41 (s, 2H).	482.02 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
38	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.46 (dt, <i>J</i> = 18, 6.6 Hz, 4H), 1.90–1.80 (m, 4H).	466.53 (M+H) ⁺
39	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 2.65–2.61 (m, 8H).	484.40 (M+H) ⁺
40	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.23 (s, 1H), δ 12.96 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.52–6.50 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.96 (s, 2H).	371.38 (M+H) ⁺
41	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.22 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 4H), 3.57–3.55 (m, 2H), 3.31–3.29 (m, 2H).	484.30 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
42	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.22–13.10 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.75–7.66 (m, 3H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.07–5.00 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.4, 4.4 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.41–2.32 (m, 4H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	496.55 (M+H) ⁺
43	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), δ 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.12–4.09 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.56–3.49 (m, 4H), 3.22–3.12 (m, 4H).	512.38 (M+H) ⁺
44	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.17 (s, 1H), δ 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.12–4.10 (m, 5H), 3.66 (s, 4H), 3.57–3.54 (m, 2H), 3.31–3.29 (m, 2H); ¹⁹ F NMR (471 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ -116.15.	500.52 (M+H) ⁺
45	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 2H).	386.31 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
46	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.05 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67–3.62 (m, 8H).	485.03 (M+H) ⁺
47	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.03–8.01 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 0.6, 7.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.66–3.64 (m, 4H), 2.92–2.90 (m, 4H).	518.49 (M+H) ⁺
48	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.70 (s br, 3H), 3.67–3.66 (m, 5H).	488.25 (M+H) ⁺
49	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).	440.37 (M+H) ⁺
50	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01–7.98 (m, 4H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.65 (s, 6H).	476.53 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
51	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.5 Hz, 1H), δ 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (t, J = 4.4 Hz, 4H), δ 2.43 (s, 4H).	474.10 (M+H) ⁺
52	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.09 (s, 1H), δ 8.08 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), δ 7.37–7.35 (m, 1H), δ 4.10 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), δ 3.70 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.44 (s, 4H).	474.19 (M+H) ⁺
53	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.13–4.09 (m, 5H), 3.58–3.54 (m, 6H), 2.41 (s, 4H).	504.32 (M+H) ⁺
54	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (ddd, J = 9.9, 6.2, 2.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.69 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).	496.31 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
55	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.39 (s, 4H).	469.24 (M+H) ⁺
56	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.15 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 5H), 3.75–3.65 (m, 5H), 3.61 (s, 3H).	483.78 (M+H) ⁺
57	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.06 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.18–6.13 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.93–3.88 (m, 2H), 3.62–3.57 (m, 4H), 3.20–3.13 (m, 4H), 2.62–2.56 (m, 2H).	487.12 (M+H) ⁺
58	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.99 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.05– 4.03 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.86 (s br, 2H), 1.99 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 1.52 (qd, <i>J</i> = 4.0, 12.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).	476.52 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
59	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77–7.70 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.2, 5.2 Hz, 2H), 3.31–3.28 (m, 2H).	482.22 (M+H) ⁺
60	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.40 (s br, 2H), 4.11 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 3.73 (s br, 6H).	489.17 (M+H) ⁺
61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.21 (s br, 2H), 2.32 (s br, 2H), 1.74–1.72 (m, 4H).	480.28 (M+H) ⁺
62	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H).	468.12 (M+H) ⁺
63	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.77–7.69 (m, 4H), 7.56 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), δ 3.19–3.13 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.59–2.54 (m, 2H).	481.29 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
64	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.26 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.97–1.90 (m, 2H).	466.20 (M+H) ⁺
65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.23–3.09 (m, 3H), 3.07–2.96 (m, 2H), 2.93–2.85 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.48–2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).	509.23 (M+H) ⁺
66	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75–7.00 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), δ 4.08 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.81–3.76 (m, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), δ 3.33–3.29 (m, 2H), 2.87–2.81 (m, 2H).	496.28 (M+H) ⁺
67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 13.3, 13.3 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 2.31–2.21 (m, 2H); ¹⁹ F NMR (471 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ -90.7.	488.24 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)	
68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.64 (s, 1H), 13.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90–7.79 (br, 3H), 7.75–7.62 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 2H), 4.48–4.29 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.02–3.91 (m, 2H), 3.73– 3.57 (m, 2H), 3.21–3.05 (m, 2H).	532.31 (M+H) ⁺	10
69	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.08 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.61– 3.57 (m, 4H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 4H).	498.9 (M+H) ⁺	20
70	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 4.19 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.62–3.59 (m, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H).	498.21 (M+H) ⁺	30
71	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.81 – 3.76 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.68–2.63 (m, 4H).	416.89 (M+H) ⁺	

40

50

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
72	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.04 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.91–3.86 (m, 2H), 3.52–3.47 (m, 1H), 3.44 (td, <i>J</i> = 11.5, 2.1 Hz, 3H), 1.90 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.43–1.35 (m, 2H).	468.76 (M+H) ⁺
73	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 3H), 3.48 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.77 (ddd, <i>J</i> = 16.1, 12.3, 4.5 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H).	482.39 (M+H) ⁺
74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) : d 12.65 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.68–7.66 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.59–3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.37–2.36 (m, 4H).	482.77 (M+H) ⁺ 445.33 [M- (CH)+H ⁺]
75	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.16–2.09 (m, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).	482.93 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)	
76	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H).	465.17 (M+H) ⁺	10
77	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.83 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.78– 1.74 (m, 1H), 1.51 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.26–1.19 (m, 2H).	467.19 (M+H) ⁺	20
78	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 12.9 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.78–3.73 (m, 4H), 3.13–3.09 (m, 4H).	377.70 (M) ⁺	30
79	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.0 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09–4.06 (m, 2H), 3.99–3.95 (m, 4H).	392.00 (M+H) ⁺	

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
80	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.56–3.54 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.86–2.84 (m, 2H), 2.44 (s br, 4H), 2.10–2.08 (m, 1H), 1.9 –1.91 (m, 2H), 1.74–1.72 (m, 2H), 1.39 (dq, <i>J</i> = 3.0, 12 Hz, 2H).	550.89 (M) ⁺
81	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 7.87–7.79 (m, 2H), 7.76–7.66 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 27.7 Hz, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.39 (dt, <i>J</i> = 3.7, 1.8 Hz, 4H).	468.19 (M+H) ⁺
82	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), δ 8.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), δ 8.00 (s, 1H), 7.92–7.85 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), δ 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.74–3.70 (m, 4H), 3.52–3.48 (m, 4H).	454.92 (M) ⁺
83	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.28 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.39–2.25 (s br, 8H), 2.14 (s, 3H).	467.04 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
84	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.39–2.39 (br, 8H), 2.17 (s, 3H).	481.01 (M) ⁺
85	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), δ 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), δ 8.09 (s, 1H), δ 8.00 (s, 1H), δ 7.89–7.85 (m, 2H), δ 7.61 (s, 1H), δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), δ 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), δ 4.11 (s, 3H), δ 4.05 (s, 2H), δ 3.56–3.52 (m, 4H), δ 2.42–2.39 (m, 4H), δ 2.22 (s, 3H).	468.42 (M+H) ⁺
86	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.22 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.11 (s, 3H).	404.19 (M+H) ⁺
87	¹ H NMR (600 MHz, MeOH-d ₄ , ppm) δ 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), δ 7.14 (s, 1H), 7.07–7.05 (m, 1H), 4.74–4.49 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.41–3.32 (m, 4H), 2.94 (s, 3H).	468.26 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
88	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.58–3.57 (m, 6H), 2.41 (s br, 4H); ¹⁹ F NMR (471 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): d - 141.0 (d), -142.5 (d).	504.54 (M+H) ⁺
89	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.23 (s, 1H), 8.19–8.12 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.74–7.67 (m, 3H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.36 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.59– 3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.37 (s, 4H).	469.16 (M+H) ⁺
90	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.61–3.57 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.40 (s, 4H).	552.36 (M+H) ⁺
91	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 4H).	482.24 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
92	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.07 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.03 (s, 2H).	385.20 (M+H) ⁺
93	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (s, 2H).	427.25 (M+H) ⁺
94	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.16 (s, 6H).	426.29 (M+H) ⁺
95	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.14 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.61–3.58 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.40–2.38 (m, 4H).	469.65 (M+H) ⁺
96	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.03 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.21 (tt, <i>J</i> = 3.5, 12 Hz, 2H), 3.01 (td, <i>J</i> = 2.5, 12.5 Hz, 2H), 2.16 (d, <i>J</i> = 13 Hz, 2H), 1.84 (qd, <i>J</i> = 3.5, 12.5 Hz, 2H).	376.06 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
97	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.63–3.61 (m, 2H), 2.65–2.61 (m, 4H), 1.82 (q, J = 6.0 Hz, 2H).	482.19 (M+H) ⁺
98	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.01 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.59 (s br, 4H), 3.18–3.11 (m, 4H), 3.05 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.71–2.67 (m, 2H), 2.41–2.40 (m, 4H), 2.07–2.02 (m, 2H), 1.68–1.65 (m, 1H), 1.47–1.44 (m, 1H).	503.42 (M+H) ⁺
99	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.13 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.72 (dd, J = 6.7, 3.3 Hz, 4H).	452.19 (M+H) ⁺
100	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s br, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 2.34 (s br, 4H), 1.53– 1.48 (m, 4H), 1.39 (s br, 2H).	466.09 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例

化合物番号	NMR	質量(m/z)
101	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.36–12.95 (br, 1H), δ 8.08 (s, 1H), δ 8.01 (s, 1H), δ 7.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), δ 7.75–7.69 (m, 3H), δ 7.60–7.54 (m, 1H), δ 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), δ 4.53 (s, 2H), δ 4.11 (s, 3H), δ 4.08 (s, 2H), δ 3.31 (s, 3H), δ 3.19 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), δ 2.87 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H).	481.20 (M+H) ⁺
102	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.30 (s, 4H).	480.92 (M+H) ⁺
103	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.74–7.66 (m, 4H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.94–3.91 (m, 1H), 3.58 (s br, 1H), 3.19 (s br, 2H), 2.99–2.95 (m, 1H), 2.04–1.99 (m, 1H).	438.3 (M+H) ⁺
104	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 4H); ¹⁹ F NMR (471 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -97.59.	474.29 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

作業実施例		
化合物番号	NMR	質量(m/z)
105	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 13.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67–7.64 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32–7.31 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.50–3.48 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.86–2.85 (m, 2H).	468.28 (M+H) ⁺

10

【0071】

実施例2：インビトロ生化学的アッセイにおける式(I)の化合物の阻害活性の評価

[0067]式Iの種々の化合物を、様々な受容体チロシンキナーゼに対する阻害活性について試験した。異なるアッセイの簡単な説明を後述する。

【0072】

20

FLT3キナーゼアッセイ

[0068]本明細書において開示されている試験化合物によるFLT3キナーゼ活性の阻害を、アルファスクリーン(PerkinElmer、Akron、Ohio、USA)によって推定した。標準的なアッセイ条件は、25 μ Lの最終体積の、アッセイ緩衝液(10 μ M ATP、10mM MOPs、pH7.0、0.21mM EDTA、0.5%グリセロール、1mg/mL BSA、0.01%2-メルカプトエタノール、0.001%Brij35、10mM MgCl₂)中、6ngのビオチンコンジュゲートポリマー(Glu4:Tyr1)(Cisbio、Bedford、MA、USA)を加えた1.5ngの組換えFLT3キナーゼ(SignalChem、Richmond、BC、Canada)であった。反応物を30℃で30分間にわたってインキュベートし、5 μ Lの50mM EDTAを添加することによって停止させた。得られた生成物を、アルファスクリーンキットを使用して分析し、エンスパイアアルファ(PerkinElmer、Waltham、MA、USA)でカウントした。対照反応物(完全な反応混合物)からの読み出しを0%阻害と指定し、酵素なしの反応についての読み出しを100%阻害と指定した。阻害剤のIC₅₀値は、連続希釈濃度の各化合物を用いるアッセイを二連で行った後に決定した。結果を、線形回帰ソフトウェア(グラフパッドプリズム5; GraphPad Software Inc.)を使用して分析した。

30

【0073】

FLT3-D835Y変異体キナーゼアッセイ

[0069]本明細書において開示されている試験化合物によるFLT3-D835Y変異体キナーゼ活性の阻害を、アルファスクリーン(PerkinElmer)によって推定した。標準的なアッセイ条件は、25 μ Lの最終体積の、アッセイ緩衝液(10 μ M ATP、10mM MOPs、pH7.0、0.21mM EDTA、0.5%グリセロール、1mg/mL BSA、0.01%2-メルカプトエタノール、0.001%Brij35、10mM MgCl₂)中、6ngのビオチンコンジュゲートポリマー(Glu4:Tyr1)(Cisbio)を加えた1ngの組換えFLT3-D835Y変異体キナーゼ(SignalChem)であった。反応物を30℃で30分間にわたってインキュベートし、5 μ Lの50mM EDTAを添加することによって停止させた。得られた生成物を、アルファスクリーンキットを使用して分析し、エンスパイアアルファ(PerkinElmer)でカウントした。対照反応物(完全な反応混合物)からの読み出しを0%阻

40

50

害と指定し、酵素なしの反応についての読み出しを100%阻害と指定した。阻害剤のIC₅₀値は、連続希釈濃度の各化合物を用いるアッセイを二連で行った後に決定した。結果を、線形回帰ソフトウェア（グラフパッドプリズム5；GraphPad Software Inc.）を使用して分析した。

【0074】

PDGFR α キナーゼアッセイ

【0070】本明細書において開示されている試験化合物によるPDGFR α キナーゼ活性の阻害を、アルファスクリーン（PerkinElmer）によって推定した。標準的なアッセイ条件は、25 μ Lの最終体積の、アッセイ緩衝液（10 μ M ATP、10 mM MOPS、pH 7.0、0.21 mM EDTA、0.5%グリセロール、1 mg/mL BSA、0.01% 2-メルカプトエタノール、0.001% Brij 35、10 mM MgCl₂）中、6 ngのビオチンコンジュゲートポリマー（Glu4:Tyr1）（Cisbio）を加えた1.5 ngの組換えPDGFR α キナーゼ（SignalChem）であった。反応物を30℃で30分間にわたってインキュベートし、5 μ Lの50 mM EDTAを添加することによって停止させた。得られた生成物を、アルファスクリーンキットを使用して分析し、エンスパイアアルファ（PerkinElmer）でカウントした。対照反応物（完全な反応混合物）からの読み出しを0%阻害と指定し、酵素なしの反応についての読み出しを100%阻害と指定した。阻害剤のIC₅₀値は、連続希釈濃度の各化合物を用いるアッセイを二連で行った後に決定した。結果を、線形回帰ソフトウェア（グラフパッドプリズム5；GraphPad Software Inc.）を使用して分析した。

【0075】

METキナーゼアッセイ

【0071】本明細書において開示されている化合物を、カウンタースクリーニング（比較）としてアルファスクリーン（PerkinElmer）によって推定されたMETキナーゼ活性の阻害において試験して、クラスII RTKに対する選択的キナーゼ阻害活性を実証した。クラスVII RTKファミリーに属するMETキナーゼは、1つの細胞外 β 鎖と連結している1つの膜貫通 α 鎖を有するため、これは、5つの免疫グロブリン（Immunoglobulin）様細胞外ドメインを持つクラスII RTKファミリーとは異なる。標準的なアッセイ条件は、25 μ Lの最終体積の、アッセイ緩衝液（10 μ M ATP、10 mM MOPS、pH 7.0、0.21 mM EDTA、0.5%グリセロール、1 mg/mL BSA、0.01% 2-メルカプトエタノール、0.001% Brij 35、10 mM MgCl₂）中、3 ngのビオチンコンジュゲートポリマー（Glu4:Tyr1）（Cisbio）を加えた1 ngの組換えMETキナーゼ（SignalChem）であった。反応物を30℃で45分間にわたってインキュベートし、5 μ Lの50 mM EDTAを添加することによって停止させた。得られた生成物を、アルファスクリーンキットを使用して分析し、エンスパイアアルファ（PerkinElmer）でカウントした。対照反応物（完全な反応混合物）からの読み出しを0%阻害と指定し、酵素なしの反応についての読み出しを100%阻害と指定した。阻害剤のIC₅₀値は、連続希釈濃度の各化合物を用いるアッセイを二連で行った後に決定した。結果を、線形回帰ソフトウェア（グラフパッドプリズム5；GraphPad Software Inc.）を使用して分析した。

【0076】

結果

【0072】METキナーゼ阻害活性と比較すると、本発明の化合物は、クラスII RTKに対して予想外の及び選択的阻害活性を有することが分かった。より具体的には、本発明の化合物はいずれも、FLT3キナーゼ及びFLT3-D835Y変異体キナーゼについて10 nM未満のIC₅₀値を示し、105の本発明の化合物のうちの57は、PDGFRキナーゼについて10 nM未満のIC₅₀値を示し、クラスII RTKに対する本発明の化合物の高い効力を実証している。FLT3、FLT3-D835Y変異体、PD

GFR α 及びMetキナーゼに対する本発明の化合物についてのIC₅₀値を、表3にまとめる。表において、記号「A+」は、1 nM未満のIC₅₀を意味し、「A」は、IC₅₀が1～10 nMの間であることを意味し、「B」は、IC₅₀が10～30 nMの間であることを意味し、「C」は、IC₅₀が30～100 nMの間であることを意味し、「D」は、IC₅₀が100～300 nMの間であることを意味し、「E」は、IC₅₀が300～1000 nMの間であることを意味し、「F」は、IC₅₀が1,000 nMより大きいことを意味する。

【0077】

【表5】

10

表3. 個々の受容体チロシンキナーゼについてのIC₅₀値のランキング

化合物 番号	FLT3	FLT3- D835Y	PDGFR α	MET
1	A	A+	B	F
2	A	A+	B	F
3	A+	A+	A	F
4	A	A+	B	F
5	A	A	B	F
6	A+	A+	A	F
7	A	A	A	F
8	A+	A	A	F
9	A+	A+	A	F
10	A+	A+	A	F
11	A	A+	B	F
12	A	A	C	F
13	A	A	B	F
14	A	A	B	F
15	A+	A+	A	F

20

30

40

50

化合物 番号	FLT3	FLT3- D835Y	PDGFR α	MET
16	A+	A+	A	F
17	A	A	B	F
18	A+	A	A	F
19	A	A	A	F
20	A	A	A	F
21	A+	A+	A	F
22	A+	A	B	F
23	A+	A+	A	F
24	A+	A+	A	F
25	A	A	A	F
26	A	A	B	F
27	A	A	D	F
28	A	A	B	F
29	A+	A+	B	F
30	A+	A+	A	F
31	A+	A+	D	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	FLT3	FLT3- D835Y	PDGFR α	MET
32	A+	A+	B	F
33	A+	A+	A	F
34	A	A	C	F
35	A	A	C	F
36	A	A+	A	F
37	A	A	A	F
38	A	A	B	F
39	A	A	B	F
40	A	A+	A	F
41	A+	A	B	F
42	A+	A	B	F
43	A	A	A	F
44	A+	A+	A	F
45	A+	A+	B	F
46	A+	A+	A	F
47	A+	A+	A	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	FLT3	FLT3- D835Y	PDGFR α	MET
48	A+	A+	A	F
49	A+	A+	A	F
50	A+	A+	B	F
51	A+	A+	B	F
52	A+	A+	B	F
53	A+	A	C	F
54	A+	A+	A	F
55	A+	A+	A	F
56	A	A	A	F
57	A+	A+	B	F
58	A	A	C	F
59	A+	A+	A	F
60	A+	A+	A	F
61	A	A+	A	F
62	A	A+	B	F
63	A	A	A	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	FLT3	FLT3- D835Y	PDGFR α	MET
64	A	A	B	F
65	A	A+	A	F
66	A+	A+	F	F
67	A	A	B	F
68	A	A	A	F
69	A+	A+	B	F
70	A	A+	B	F
71	A	A+	C	F
72	A	A	B	F
73	A	A	C	F
74	A+	A+	A	F
75	A+	A+	A	F
76	A	A	D	F
77	A	A	C	F
78	A+	A+	A	F
79	A+	A+	A	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	FLT3	FLT3- D835Y	PDGFR α	MET
80	A+	A+	A	E
81	A	A	A	F
82	A	A	D	F
83	A+	A+	A	E
84	A+	A+	A	F
85	A+	A+	A	E
86	A	A	B	F
87	A+	A+	A	E
88	A	A	C	F
89	A	A	A	F
90	A	A	D	F
91	A	A	C	F
92	A+	A+	A	F
93	A	A	D	F
94	A+	A	A	E
95	A+	A+	A	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	FLT3	FLT3- D835Y	PDGFR α	MET
96	A+	A+	A	F
97	A+	A+	C	F
98	A+	A+	A	F
99	A+	A+	A	F
100	A+	A+	A	D
101	A+	A+	A	F
102	A+	A+	A	E
103	A+	A+	A	E
104	A	A	C	F
105	A+	A+	A	E

10

20

30

【0078】

実施例3：異なるシグナリング依存関係を持つヒトがん細胞株のパネルに対する式（I）の化合物の抗増殖活性の評価

[0073]上記で注記した通り、本発明の化合物を使用して、タンパク質キナーゼ関連疾患又は障害を処置することができる。タンパク質キナーゼ関連疾患は、がん、自己免疫疾患又は血管増殖性障害であってもよい。がんは、肺がん、結腸がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、肝臓がん、膵臓がん、膀胱がん、胃がん、腎臓がん、唾液腺がん、卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がん、口腔がん、皮膚がん、脳がん、リンパ腫又は白血病であってもよい。

【0079】

[0074]化合物による細胞成長の阻害を、セルタイター（CellTiter）（商標）－96アッセイを使用して測定した。本発明の化合物の細胞毒性を、FLT3－ITD突然変異を持つMV4－11ヒト急性骨髄性白血病細胞、FLT3－ITD突然変異を持つMolm－14ヒト急性骨髄性白血病細胞、NRAS G12D突然変異を持つTHP－1ヒト急性骨髄性白血病細胞、BRAF V600E突然変異を持つA375黒色腫細胞、及びEGFRエクソン19欠失突然変異を持つHCC827 NSCLC細胞を含む、異なるシグナリング経路依存関係を持つ細胞株パネルにおいて評価した。

【0080】

MV4－11細胞培養

[0075]本明細書において開示されている化合物を、MV4－11細胞増殖アッセイにお

40

50

いて試験して、FLT3シグナル経路依存性細胞成長に対する細胞効力を決定した。MV4-11細胞は、リガンド非依存性FLT3-ITD活性化突然変異を抱えるヒト急性骨髄性白血病（AML）細胞であり、AML細胞FLT3シグナリング経路の異常な増殖を依存性にする。FLT3キナーゼ活性の阻害は、成長の低減及び／又は細胞死をもたらすことになる。MV4-11細胞（カタログ番号CRL-9591）は、米国タイプカルチャーコレクション（ATCC、Manassas, VA）から入手した。簡潔に述べると、細胞を、10%熱不活性化ウシ胎児血清を補充したIMDM培地中で成長させ、5%CO₂雰囲気中、37℃でインキュベートした。細胞を飽和に達するまで拡張させ、その時点で細胞を継代培養するか又はアッセイ使用のために採取した。

【0081】

Molm-14細胞培養

[0076]本明細書において開示されている化合物を、Molm-14細胞増殖アッセイにおいて試験して、FLT3シグナル経路依存性細胞成長に対する細胞効力を決定した。Molm-14細胞は、リガンド非依存性FLT3-ITD活性化突然変異を抱えるヒト急性骨髄性白血病（AML）細胞であり、AML細胞FLT3シグナリング経路の異常な増殖を依存性にする。FLT3キナーゼ活性の阻害は、成長の低減及び／又は細胞死をもたらすことになる。Molm-14細胞（カタログ番号ACC-777）は、Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen（DSMZ、Braunschweig, Germany）から入手した。簡潔に述べると、細胞を、10%熱不活性化ウシ胎児血清を補充したRPMI1640培地中で成長させ、5%CO₂雰囲気中、37℃でインキュベートした。細胞を飽和に達するまで拡張させ、その時点で細胞を継代培養するか又はアッセイ使用のために採取した。

【0082】

THP-1細胞培養

[0077]本明細書において開示されている化合物を、カウンタースクリーニング（比較）としてTHP-1細胞増殖アッセイにおいて試験して、クラスIII RTKシグナリングに依拠する細胞成長に対する選択的抗増殖活性を実証した。THP-1細胞は、NRAS G12D突然変異を持つヒト急性骨髄性白血病細胞であり、細胞成長をクラスIII RTKシグナリングとは無関係にする。THP-1細胞（カタログ番号TIB-202）は、ATCCから入手した。簡潔に述べると、細胞を、10%熱不活性化ウシ胎児血清及び0.05mM 2-メルカプトエタノールを補充したRPMI1640培地中で成長させ、5%CO₂雰囲気中、37℃でインキュベートした。細胞を飽和に達するまで拡張させ、その時点で細胞を継代培養するか又はアッセイ使用のために採取した。

【0083】

A375細胞培養

[0078]本明細書において開示されている化合物を、カウンタースクリーニングとしてA375細胞増殖アッセイにおいて試験して、クラスIII RTKシグナリングに依拠する細胞成長に対する選択的抗増殖活性を実証した。A375細胞は、BRFA V600E突然変異をコードしている黒色腫細胞であり、細胞成長を、クラスIII RTKシグナリングの代わりにBRAFSシグナリングに対して依存性にする。A375細胞（カタログ番号CRL-1619）は、ATCCから入手した。簡潔に述べると、細胞を、10%FBSを含有するDMEM中で培養し、5%CO₂雰囲気中、37℃でインキュベートした。細胞を飽和に達するまで拡張させ、その時点で細胞を継代培養するか又はアッセイ使用のために採取した。

【0084】

HCC827細胞培養

[0079]本明細書において開示されている化合物を、カウンタースクリーニングとしてHCC827細胞増殖アッセイにおいて試験して、クラスIII RTKシグナリングに依拠する細胞成長に対する選択的抗増殖活性を実証した。HCC827細胞は、EGFRエクソン19欠失突然変異をコードしている非小細胞肺癌（NSCLC）細胞であり、細胞

10

20

30

40

50

成長を、クラスⅡⅡ RTKシグナリングの代わりにEGFRシグナリングに対して依存性にする。HCC827細胞（カタログ番号CRL-2868）は、ATCCから入手した。簡潔に述べると、細胞を、10% FBSを補充したRPMI 1640培地中で培養し、5% CO₂雰囲気中、37℃でインキュベートした。細胞を飽和に達するまで拡張させ、その時点で細胞を継代培養するか又はアッセイ使用のために採取した。

【0085】

[0080] MV4-11、Molm-14、THP-1、A375及びHCC827細胞を、96ウェルプレートに、それぞれ6500、25000、5000、2000及び8000細胞／ウェルで播種し、37℃、5% CO₂で終夜インキュベートした。次いで、これらの播種された細胞を、増加濃度の試験化合物で処理し、もう72時間にわたってインキュベートした。インキュベーションの終わりに、セルタイター96（登録商標）アクオスワンソリューション試薬（Promega、San Luis Obispo、CA、USA）を添加し、追加で2～4時間にわたってインキュベートした。イーマックス（EMax）（登録商標）マイクロプレートリーダー（Molecular Devices、San Jose、CA、USA）を使用して490nmにおける吸光度を測定することにより、細胞生存度を決定した。

【0086】

結果

[0081] THP-1、A375又はHCC827細胞における抗増殖活性と比較すると、本発明の化合物は、クラスⅡⅡ RTKシグナリングに依拠する細胞成長に対して予想外の及び選択的細胞毒性を呈した。より具体的には、本発明の68の化合物は、FLT3シグナリング依存関係を持つ白血病細胞成長について30nM未満のIC₅₀値を示し、本発明の化合物の高い細胞効力を実証している。

【0087】

[0082] 50%阻害濃度（IC₅₀）値は、グラフパッドプリズム5ソフトウェアを曲線当てはめに使用して、成長阻害のパーセンテージを化合物の濃度に対してプロットすることによって算出した。本発明の化合物の抗増殖活性を、表4にまとめる。表において、記号「A」は、IC₅₀が0.03μM未満であることを表し、「B」は、IC₅₀が0.03～0.1μMの間であることを表し、「C」は、IC₅₀が0.1～0.3μMの間であることを表し、「D」は、IC₅₀が0.3～1μMの間であることを表し、「E」は、IC₅₀が1～10μMの間であることを表し、「F」は、IC₅₀が10μMよりも高いことを表す。

【0088】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 4. 細胞株パネルに対する抗増殖活性のランキング

化合物 番号	MV4-11 (FLT3-ITD)	Molm-14 (FLT3-ITD)	THP-1 NRAS ^{N12D}	A375 BRAF ^{V600E}	HCC827 EGFR ^{Exon19_del}
1	B	B	F	F	F
2	B	B	F	F	F
3	A	A	F	F	F
4	C	C	F	F	F
5	B	C	F	F	F
6	A	A	F	F	F
7	A	A	F	F	F
8	A	B	F	F	F
9	A	A	F	F	F
10	A	A	F	F	F
11	A	B	F	F	F
12	B	C	F	F	F
13	B	B	F	F	F
14	A	B	F	E	F
15	A	A	F	F	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	MV4-11 (FLT3-ITD)	Molm-14 (FLT3-ITD)	THP-1 NRAS ^{N12D}	A375 BRAF ^{V600E}	HCC827 EGFR ^{Exon19_del}
16	A	A	F	F	F
17	A	B	F	F	F
18	A	A	F	F	F
19	A	A	F	F	F
20	A	B	F	F	F
21	A	A	F	F	F
22	A	B	F	F	F
23	A	B	F	F	F
24	A	B	F	F	F
25	A	B	F	F	F
26	C	C	F	F	F
27	D	E	F	F	F
28	B	B	F	F	F
29	A	B	F	F	F
30	B	B	F	F	F
31	A	A	E	E	E

10

20

30

40

50

化合物 番号	MV4-11 (FLT3-ITD)	Molm-14 (FLT3-ITD)	THP-1 NRAS ^{N12D}	A375 BRAF ^{V600E}	HCC827 EGFR ^{Exon19_del}
32	B	C	F	F	F
33	B	B	F	F	F
34	B	B	F	F	F
35	C	C	E	F	F
36	A	B	F	F	F
37	A	B	F	F	F
38	A	B	F	F	F
39	B	B	F	F	F
40	A	A	E	E	E
41	A	A	F	F	F
42	B	C	F	F	F
43	B	B	F	F	F
44	A	A	F	F	F
45	A	A	F	F	F
46	A	A	F	F	F
47	A	A	F	F	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	MV4-11 (FLT3-ITD)	Molm-14 (FLT3-ITD)	THP-1 NRAS ^{N12D}	A375 BRAF ^{V600E}	HCC827 EGFR ^{Exon19_del}
48	A	A	F	F	F
49	A	A	F	F	F
50	A	B	F	F	F
51	A	B	F	F	F
52	A	B	F	F	F
53	B	C	F	F	F
54	A	B	F	F	F
55	A	A	F	F	F
56	A	B	F	F	F
57	A	A	F	F	F
58	B	C	F	F	F
59	A	A	F	F	F
60	A	A	E	E	E
61	A	A	F	F	F
62	A	B	F	F	F
63	A	A	F	F	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	MV4-11 (FLT3-ITD)	Molm-14 (FLT3-ITD)	THP-1 NRAS ^{N12D}	A375 BRAF ^{V600E}	HCC827 EGFR ^{Exon19_del}
64	A	A	F	F	F
65	A	A	F	F	F
66	A	A	F	F	F
67	C	C	F	F	F
69	A	B	F	F	F
70	B	C	F	F	F
71	A	B	E	E	F
72	B	C	F	F	F
73	C	D	F	F	F
74	A	B	F	F	F
75	A	B	F	F	F
76	D	D	F	F	F
77	C	C	E	E	F
78	A	A	F	E	F
79	A	A	F	E	E
80	A	A	F	F	F

10

20

30

40

50

化合物 番号	MV4-11 (FLT3-ITD)	Molm-14 (FLT3-ITD)	THP-1 NRAS ^{N12D}	A375 BRAF ^{V600E}	HCC827 EGFR ^{Exon19_del}
81	C	D	E	E	F
82	C	D	F	E	F
83	A	A	F	F	F
84	A	A	F	F	F
85	A	D	F	E	F
86	B	C	F	F	F
87	B	D	F	F	F
88	D	D	F	F	F
89	B	B	F	F	F
90	D	D	F	F	F
91	C	C	E	F	F
92	A	A	E	E	F
93	B	C	F	F	F
94	A	A	E	E	E
95	A	A	F	F	F
96	A	A	D	E	E

10

20

30

40

50

化合物 番号	MV4-11 (FLT3-ITD)	Molm-14 (FLT3-ITD)	THP-1 NRAS ^{N12D}	A375 BRAF ^{V600E}	HCC827 EGFR ^{Exon19_del}
97	A	A	E	E	F
98	A	A	D	E	F
99	A	A	E	F	F
100	A	A	E	F	F
101	A	A	F	F	F
102	B	A	F	F	F
103	A	B	F	F	F
104	B	C	E	E	F
105	A	A	F	F	F

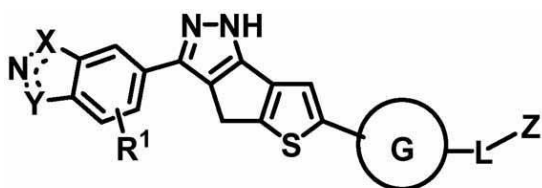
【0089】

【0083】表4におけるデータは、本発明の化合物が、クラスII RTKシグナリング経路に依拠するがん細胞成長に対する予想外の及び選択的抗増殖活性を有することを明確に示す。したがって、これらの化合物は、FLT3、PDGFR、c-KIT及び／若しくはCSF-1Rキナーゼによって媒介される、又はFLT3、PDGFR、c-KIT及び／若しくはCSF-1Rキナーゼの変異体キナーゼによって媒介される疾患又は障害等のタンパク質キナーゼ関連疾患の処置において使用されてもよい。本発明の一実施形態に従う方法は、それを必要とする対象に有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む。

【0090】

実施例4：FLT3キナーゼ及びその変異体に対して予想外の及び優れた効力を呈する、2位が窒素原子である5又は6位で6,5-縮合二環式ヘテロアリアルがコンジュゲートされたヘテロ環式ピラゾール誘導体(式I)を同定する

【化9】



式(I)

【0091】

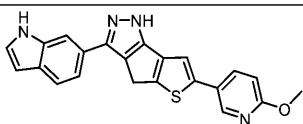
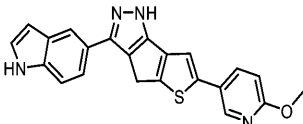
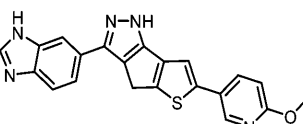
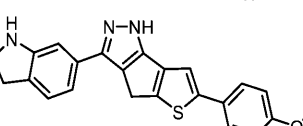
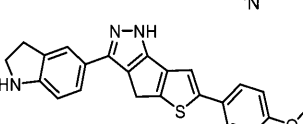
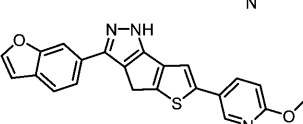
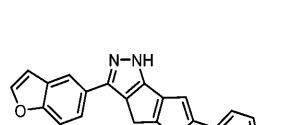
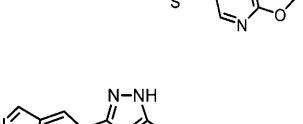
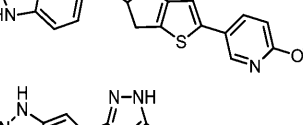
【0084】表5に示す通り、化合物1及び化合物2は、実施例A～Gと比較して、化合物1

及び化合物 2 における 6, 5-縮合二環式ヘテロアリール環が 2 位に 2 個の窒素原子をそれぞれ含有することを除き、それぞれ実施例 A～G と構造がほぼ同一である。

【0092】

【表 7】

表 5. 式(I)の発明化合物と同様の化合物とのインビトロ効力の比較

実施例	構造	生化学的活性(平均 IC ₅₀ , nM)	
		FLT3	FLT3-D835Y
比較例 A		4	6
比較例 B		64	80
比較例 C		13	7
比較例 D		24	17
比較例 E		27	27
比較例 F		30	48
比較例 G		70	106
化合物 1		1.5	0.5
化合物 2		1.0	0.5

【0093】

【0085】予想外にも、化合物 1 及び化合物 2 は、FLT3 キナーゼ及び FLT3-D835Y 変異体を阻害する際に、比較例 A～G のものと比較して優れた効力を呈し、およそ 5 倍以上良好な効力であったことが観察された。上記の結果に基づき、2 位に 2 個の窒素原子を含有する 6, 5-縮合二環式ヘテロアリールは、FLT3 キナーゼ及びその変異体に対して極めて強力な阻害活性を呈することが予想外にも (unexpected) 分かった。

【0094】

10

20

30

40

50

実施例 5：式（I）の化合物と先行技術における構造的に近い化合物との効力の比較

【0086】比較例 H～K の化合物は、先行技術において見られるか、又は網羅されている（米国特許第 8 8 5 3 2 0 7 B 2 号）。化合物 4 0 及び化合物 3 は、それらのインビトロ効力を、比較例 H の化合物の効力と比較するために選択した。化合物 1 及び化合物 2 は、それらのインビトロ効力を、比較例 I 及び J の効力と比較するために選択した。化合物 3 6 及び化合物 3 0 は、それらのインビトロ効力を、比較例 K の効力と比較するために選択した。

【0095】

【0087】表 6 に示す通り、化合物 4 0、化合物 3、化合物 1、化合物 2、化合物 3 6 及び化合物 3 0 は、比較例 H～K の先行技術化合物と比較して、本発明の化合物が、ピラゾールに直接結合した置換インダゾール部分をそれぞれ有することを除き、それぞれ比較例 H～K の化合物と構造がほぼ同一である。

【0096】

10

20

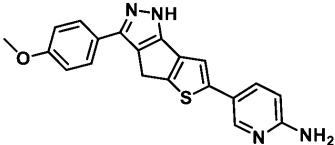
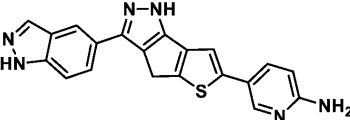
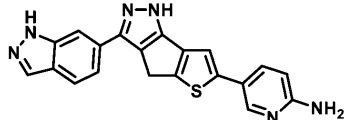
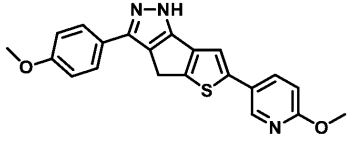
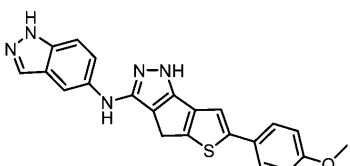
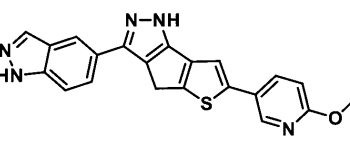
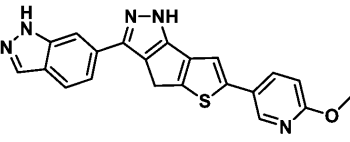
30

40

50

【表 8】

表 6. 発明化合物と先行技術において網羅されている化合物とのインビトロ効力の比較

実施例	構造	生化学的活性(平均 IC ₅₀ , nM)	
		FLT3	FLT3-D835Y
比較例 H (米国特許第 8853207B2 号における実 施例 78)		8	15
化合物 40		0.5	0.4
化合物 3		0.2	0.3
比較例 I (米国特許第 8853207B2 号における実 施例 76)		12	31
比較例 J [米国特許第 8853207B2 号における式 (I)]		138	89
化合物 1		1.5	0.5
化合物 2		1.0	0.5

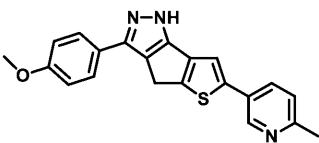
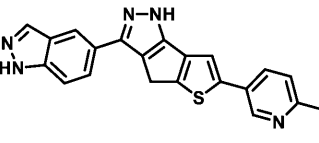
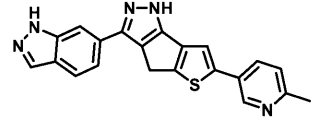
10

20

30

40

50

比較例 K [米国特許第 8853207B2 号における式 (I)]		6	26
化合物 36		0.5	0.4
化合物 30		0.1	0.3

【0097】

[0088]予想外にも、比較例 H～Kの先行技術化合物と比較して、本発明の化合物は、F L T 3 キナーゼ及びその変異体を阻害する際に優れた効力を呈し、およそ 10 倍以上の効力であった。

【0098】

実施例 6：F L T 3 シグナルの構成的活性化を伴う M V 4－1 1 白血病細胞株における F L T 3 及びその下流（down）エフェクター S T A T 5 のリン酸化に対する式（I）の化合物の細胞効力の評価

[0089] F L T 3 は、ほとんどの患者の A M L 細胞において発現され、F L T 3 は、A M L 細胞のおよそ 30 % において変異している。突然変異は、患者のおよそ 25 % において A M L 細胞に存在する遺伝子内縦列重複（I T D）、及び患者のおよそ 5 % において存在するチロシンキナーゼドメイン（T K D）における点突然変異を含む。I T D 及び T K D 突然変異はいずれも活性化しており、リガンド非依存性又は構成的、F L T 3 受容体シグナリングを引き起こし、それにより、サイトカイン非依存性 A M L 細胞生存及び増殖を促進する（B l o o d 2002；100：1532～42.）。F L T 3－I T D 及び F L T 3 T K D 突然変異はいずれも、F L T 3 シグナリングの構成的活性化をもたらし、F L T 3 キナーゼ並びに R a s / M A P K キナーゼ（M E K）／細胞外シグナル調節キナーゼ（E R K）経路及び P I 3 K / A k t 経路を含む F L T 3 キナーゼの下流の増殖性シグナリング経路を伴う。加えて、野生型 F L T 3 シグナリングとは対照的に、F L T 3－I T D は、S T A T 5 経路を強力に活性化する。S T A T 5 は、細胞成長にとって重要な、サイクリン D 1、c－m y c 及び抗アポトーシス遺伝子 p 2 1 等の S T A T 5 の標的遺伝子を誘発する。これらの効果は、白血病細胞の異常型の細胞成長における F L T 3－I T D の役割を示すことができる。S T A T 5 の F L T 3－I T D 構成的活性化は、A M L 細胞成長を加速させることができる（J H e m a t o l O n c o l . 2011；4：13.）。

【0099】

[0090]実施例 2 における式（I）の強力な化合物を、F L T 3 シグナリングの構成的活性化を伴う M V 4－1 1 白血病細胞株における F L T 3 及びその下流エフェクター S T A T 5 のリン酸化に対する該化合物の細胞効力について、ウェスタンブロッティングアッセイによって評価した。ウェスタンブロッティング実験のために、M V 4－1 1 細胞を、0.1 % F B S を含有する I M D M 培地中で終夜培養した。アッセイ当日、300 万個の細胞を、15 mL 管中、化合物を用いて又は用いずに 3 時間にわたって処理した。次いで、2 × S D S 試料緩衝液を添加し、105 °C のホットプレートで 15 分間にわたって煮沸することによる抽出後、全細胞溶解物を採取した。得られた細胞溶解物を S D S－P A G E 電気泳動によって分離し、P V D F 膜に移した。対応する一次抗体及び二次抗体を用いる

10

20

30

40

50

イムノブロットを使用し、標準的な手順に準拠して、タンパク質発現を検出した。p-FLT3 (Tyr-591) に対する抗体、抗ウサギ IgG HRP 連結二次抗体、及び抗マウス IgG HRP 連結二次抗体は、Cell Signaling Technology から購入した。p-STAT5 (Tyr-694) に対する抗体は、BD biosciences から購入した。アクチンに対する抗体は、R&D system から購入した。イムノブロットを、化学発光 (スーパーシグナル (SuperSignal) (商標) ウェストフェルト最大感受性基質、Thermo) によって明らかにし、ケミドック (ChemiDoc) (商標) MP イメージングシステム (Bio-Rad) によって検出した。ウェスタンブロットのバンド強度もケミドック (商標) MP イメージングシステムによって定量化した。単一濃度 (30 nM) における薬物処理に対応するバンドの相対強度を、DMSO 対照群と比較した。各薬物濃度における阻害パーセンテージ (%) を、式：

阻害パーセンテージ (%) = (1 - 相対強度) × 100

を使用して算出した。

【0100】

[0091] 30 nM 処理で FLT3 及びその下流エフェクター STAT5 のリン酸化に対して 50% を超える阻害を呈する式 I の選択された化合物を、下記の表 7 に収載した。

【0101】

【表 9】

表 7. FLT3-ITD 陽性 MV4-11 白血病細胞における FLT3 及びその下流エフェクター STAT5 のリン酸化の阻害

FLT3 及びその下流エフェクター STAT5 のリン酸化に対して 50% 超の阻害活性を持つ化合物 (30nM 処理において)	化合物 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 78, 79, 80, 83, 84, 89, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105.
--	---

【0102】

[0092] 本発明の一部の実施形態は、タンパク質キナーゼ関連疾患を処置するための方法に関する。本発明の一実施形態に従う方法は、それを必要とする対象に有効量の本発明の化合物を投与するステップを含む。

【0103】

[0093] 限定された数の実施形態に関して本発明を説明してきたが、本開示の利益を有する当業者ならば、本明細書において開示される通りの本発明の範囲から逸脱しない他の実施形態が考案され得ることが分かるであろう。したがって、本発明の範囲は、添付の請求項によってのみ限定されるべきである。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/541(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	C S P
A 6 1 K	31/4162(2006.01)	A 6 1 K	31/4162	

ード, セクション 1, レーン 130, ナンバー 107, ケアオブ ディヴェロップメント
センター フォー バイオテクノロジー

(72)発明者

リャオ, チュービン

台湾, 11571, タイペイ, ナンガン ディストリクト, アカデミア ロード, セクション
1, レーン 130, ナンバー 107, ケアオブ ディヴェロップメント センター フォー バ
イオテクノロジー

(72)発明者

ファン, フンージュン

台湾, 11571, タイペイ, ナンガン ディストリクト, アカデミア ロード, セクション
1, レーン 130, ナンバー 107, ケアオブ ディヴェロップメント センター フォー バ
イオテクノロジー

(72)発明者

チョウ, ユアンーティン

台湾, 11571, タイペイ, ナンガン ディストリクト, アカデミア ロード, セクション
1, レーン 130, ナンバー 107, ケアオブ ディヴェロップメント センター フォー バ
イオテクノロジー

(72)発明者

チャン, イーメイ

台湾, 11571, タイペイ, ナンガン ディストリクト, アカデミア ロード, セクション
1, レーン 130, ナンバー 107, ケアオブ ディヴェロップメント センター フォー バ
イオテクノロジー

(72)発明者

パン, ユーチ

台湾, 11571, タイペイ, ナンガン ディストリクト, アカデミア ロード, セクション
1, レーン 130, ナンバー 107, ケアオブ ディヴェロップメント センター フォー バ
イオテクノロジー

審査官 三木 寛

(56)参考文献

米国特許出願公開第2013/0274255 (US, A1)

特表2013-528580 (JP, A)

特表2009-513615 (JP, A)

特表2008-528468 (JP, A)

特表2006-502097 (JP, A)

特表2015-511638 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 495/04

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/541

C 0 7 D 519/00

A 6 1 K 31/4162