

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-507732

(P2025-507732A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)		C 0 7 D 403/12		C S P	
A 6 1 K 31/506(2006.01)		A 6 1 K 31/506			
C 0 7 D 491/107 (2006.01)		C 0 7 D 491/107			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全134頁) 最終頁に続く
(21)出願番号 特願2024-550702(P2024-550702)		(71)出願人 519416819			
(86)(22)出願日 令和5年2月23日(2023.2.23)		ウィゲン・バイオメディシン・テクノロ			
(85)翻訳文提出日 令和6年10月23日(2024.10.23)		ジー・(シャンハイ)・カンパニー・リ			
(86)国際出願番号 PCT/CN2023/077893		ミテッド			
(87)国際公開番号 WO2023/160614		WIGEN BIOMEDICINE T			
(87)国際公開日 令和5年8月31日(2023.8.31)		ECHNOLOGY (SHANGHA			
(31)優先権主張番号 202210190680.2		I) CO., LTD.			
(32)優先日 令和4年2月28日(2022.2.28)		中国 シャンハイ 201203 ジャン			
(33)優先権主張国・地域又は機関		ジャン・ハイ・テック・パーク リビン			
中国(CN)		・ロード 67 ビルディング 11			
(31)優先権主張番号 202210800802.5		BUILDING 11, LIBING			
(32)優先日 令和4年7月6日(2022.7.6)		ROAD 67, ZHANGJIANG			
(33)優先権主張国・地域又は機関		HI-TECH PARK, SHANG			
中国(CN)		HAI 201203, CHINA			
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		(74)代理人 110001818			
		最終頁に続く			

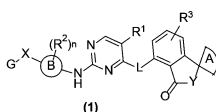
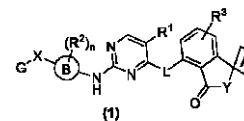
(54)【発明の名称】 FAK阻害剤としての化合物およびその使用

(57)【要約】

FAK阻害剤としての化合物およびその使用が、本発明において開示される。具体的には、本発明は、一般式

(1)の化合物、その調製方法、ならびに一般式(1)の化合物およびその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物のFAK阻害剤としての使用に関する。本発明の化合物、およびその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物またはその溶媒和物は、FAKによって介在される関連疾患を処置または予防するための医薬を調製するために使用され得る。

【化1】

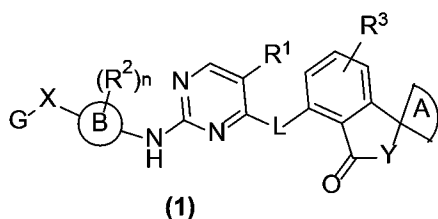


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【化 1】



10

(一般式 (1) 中、

環 A は、(C 3 ~ C 6) シクロアルキルまたは (3 員 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキルであり、前記 (C 3 ~ C 6) シクロアルキルまたは前記 (3 員 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、1、2、3、または 4 つの R^a で任意に置換されていてもよく；

Y は、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ または $-CR^aR^b-$ であり；

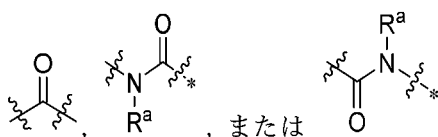
L は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；

環 B は、(3 員 ~ 18 員) ヘテロシクロアルキル、(C 3 ~ C 18) シクロアルキル、(C 6 ~ C 18) アリール、または (5 員 ~ 18 員) ヘテロアリールから選択され、ここで、前記 (3 員 ~ 18 員) ヘテロシクロアルキル、前記 (C 3 ~ C 18) シクロアルキル、前記 (C 6 ~ C 18) アリール、または前記 (5 員 ~ 18 員) ヘテロアリールは、それぞれ独立して、n 個の R^2 で任意に置換されていてもよく；

20

X は、化学結合、

【化 2】



30

であり、* は、環 B への結合を表し；

G は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、(C 1 ~ C 8) アルキル、(C 1 ~ C 8) アルコキシ、(C 1 ~ C 8) ハロアルキル、(C 2 ~ C 8) アルケニル、(C 2 ~ C 8) アルキニル、(C 3 ~ C 15) シクロアルキル、(3 員 ~ 15 員) ヘテロシクロアルキル、(C 6 ~ C 14) アリール、または (5 員 ~ 14 員) ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C 1 ~ C 8) アルキル、前記 (C 1 ~ C 8) アルコキシ、前記 (C 1 ~ C 8) ハロアルキル、前記 (C 2 ~ C 8) アルケニル、前記 (C 2 ~ C 8) アルキニル、(C 3 ~ C 14) シクロアルキル、(3 員 ~ 14 員) ヘテロシクロアルキル、前記 (C 6 ~ C 14) アリール、または前記 (5 員 ~ 14 員) ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3 または 4 つの R^c で任意に置換されていてもよく；

40

R^1 は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、(C 1 ~ C 8) アルキル、(C 1 ~ C 8) アルコキシ、(C 1 ~ C 8) ハロアルキル、(C 2 ~ C 8) アルケニル、(C 2 ~ C 8) アルキニル、(C 3 ~ C 14) シクロアルキル、(3 員 ~ 14 員) ヘテロシクロアルキル、(C 6 ~ C 14) アリール、または (5 員 ~ 14 員) ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C 1 ~ C 8) アルキル、前記 (C 1 ~ C 8) アルコキシ、前記 (C 1 ~ C 8) ハロアルキル、前記 (C 2 ~ C 8) アルケニル、前記 (C 2 ~ C 8) アルキニル、前記 (C 3 ~ C 14) シクロアルキル、前記 (3 員 ~ 14 員) ヘテロシクロアル

50

キル、前記 (C 6 ~ C 1 4) アリール、または前記 (5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；

R² は、-H、-D、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、-OR^a、-NR^aR^b、(C 1 ~ C 8) アルキル、(C 1 ~ C 8) アルコキシ、(C 1 ~ C 8) ハロアルキル、(C 2 ~ C 8) アルケニル、(C 2 ~ C 8) アルキニル、(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、(3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、(C 6 ~ C 1 4) アリール、または (5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C 1 ~ C 8) アルキル、前記 (C 1 ~ C 8) アルコキシ、前記 (C 1 ~ C 8) ハロアルキル、前記 (C 2 ~ C 8) アルケニル、前記 (C 2 ~ C 8) アルキニル、前記 (C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、前記 (3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、前記 (C 6 ~ C 1 4) アリール、または前記 (5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3、または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；あるいは、2つの R² が同じ原子に結合している場合、前記 2 つの R² は 1 つのオキソ基を形成してもよく；

R³ は、-H、-D、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、-OR^{3a}、-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)R^{3a}、-CO₂R^{3a}、-S(O)_pR^{3a}、-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}、-CONR^{3a}R^{3b}、-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}CO₂R^{3b}、-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}CO₂R^{3b}、-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}、(C 1 ~ C 8) アルキル、(C 1 ~ C 8) アルコキシ、(C 1 ~ C 8) ハロアルキル、(C 2 ~ C 8) アルケニル、(C 2 ~ C 8) アルキニル、(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、(3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、(C 6 ~ C 1 4) アリール、(5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリール、-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(C 1 ~ C 8) アルコキシ、-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(C 6 ~ C 1 4) アリール、または-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリールであり；

R^a および R^b は、それぞれ独立して、-H、-D、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C 1 ~ C 8) アルキル、(C 1 ~ C 8) アルコキシ、(C 1 ~ C 8) ハロアルキル、(C 2 ~ C 8) アルケニル、(C 2 ~ C 8) アルキニル、(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、(3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、(C 6 ~ C 1 4) アリール、(5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリール、-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(C 6 ~ C 1 4) アリール、または-(C 1 ~ C 8) アルキレン-(5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリールであり、ここで、前記 (C 1 ~ C 8) アルキル、前記 (C 1 ~ C 8) アルコキシ、前記 (C 1 ~ C 8) ハロアルキル、前記 (C 2 ~ C 8) アルケニル、前記 (C 2 ~ C 8) アルキニル、前記 (C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、前記 (3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、前記 (C 6 ~ C 1 4) アリール、前記 (5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリール、前記 -(C 1 ~ C 8) アルキレン-(C 3 ~ C 1 4) シクロアルキル、前記 -(C 1 ~ C 8) アルキレン-(3 員 ~ 1 4 員) ヘテロシクロアルキル、前記 -(C 1 ~ C 8) アルキレン-(C 6 ~ C 1 4) アリール、または前記 -(C 1 ~ C 8) アルキレン-(5 員 ~ 1 4 員) ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；あるいは、R^a および R^b は、それらに結合している原子とともに、1つの (C 3 ~ C 6) シクロアルキル基または (3 員 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 (C 3 ~ C 6) シクロアルキル基または前記 (3 員 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；

R^c は、-H、-D、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、-OR^{x a}、-NR^{x a}R^{x b}、-(CH₂)_mOR^{x a}、-(CH₂)_mNR^{x a}R^{x b}、-C(O)R^{x a}、-CO₂R^{x a}、(CH₂)_mS(O)_pR^{x a}、-S(O)_pNR^{x a}R^{x b}、-(CH₂)_mCONR^{x a}R^{x b}、-C(=NR^{x a})-NR^{x b}R^{x c}、-NR^{x a}CO₂R^{x b}、-NR^{x a}CONR^{x b}R^{x c}、-NR^{x a}CO₂R^{x b}、-NR^{x a}S(O)_p

$\text{NR}^{\text{x b}}\text{R}^{\text{x c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{x a}}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{x b}}$ 、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキル、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ ハロアルキル、 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルキニル、 $(\text{C}3\sim\text{C}14)$ シクロアルキル、 $(3\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}6\sim\text{C}14)$ アリール、 $(5\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルコキシ、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(\text{C}3\sim\text{C}14)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(3\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(\text{C}6\sim\text{C}14)$ アリール、または $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(5\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキル、前記 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルコキシ、前記 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ ハロアルキル、前記 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルケニル、前記 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルキニル、前記 $(\text{C}3\sim\text{C}14)$ シクロアルキル、前記 $(3\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(\text{C}6\sim\text{C}14)$ アリール、または前記 $(5\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3、または4つの $\text{R}^{\text{3 c}}$ で任意に置換されていてもよく；あるいは、2つの R^{c} が同じ原子に結合している場合、前記2つの R^{c} は1つのオキソを形成してもよく；

10

$\text{R}^{\text{x a}}$ 、 $\text{R}^{\text{x b}}$ 、および $\text{R}^{\text{x c}}$ は、それぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキル、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ ハロアルキル、 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルキニル、 $(\text{C}3\sim\text{C}14)$ シクロアルキル、 $(3\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}6\sim\text{C}14)$ アリール、 $(5\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(\text{C}3\sim\text{C}14)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(3\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(\text{C}6\sim\text{C}14)$ アリール、または $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(5\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロアリールであり；

20

$\text{R}^{\text{3 a}}$ 、 $\text{R}^{\text{3 b}}$ および $\text{R}^{\text{3 c}}$ は、それぞれ独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキル、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim\text{C}8)$ ハロアルキル、 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim\text{C}8)$ アルキニル、 $(\text{C}3\sim\text{C}14)$ シクロアルキル、 $(3\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}6\sim\text{C}14)$ アリール、 $(5\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(\text{C}3\sim\text{C}14)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(3\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(\text{C}6\sim\text{C}14)$ アリール、または $-(\text{C}1\sim\text{C}8)$ アルキレンー $(5\text{員}\sim14\text{員})$ ヘテロアリールであり；

30

p は、0、1または2の整数であり；

m は、0、1、2または3の整数であり；

n は、0、1、2または3の整数である。）

【請求項2】

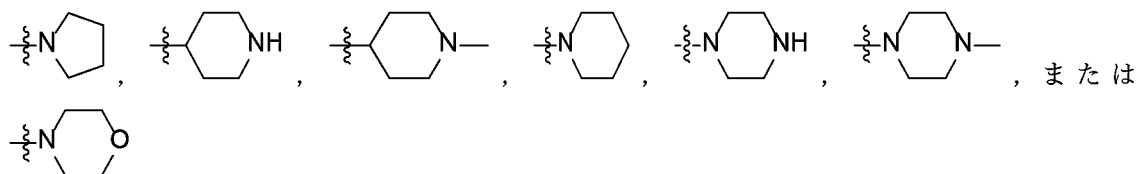
一般式(1)において、 L が、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ である、請求項1に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項3】

一般式(1)において、環Aが、 $(\text{C}3\sim\text{C}6)$ シクロアルキルまたは $(3\text{員}\sim6\text{員})$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 $(\text{C}3\sim\text{C}6)$ シクロアルキルまたは前記 $(3\text{員}\sim6\text{員})$ ヘテロシクロアルキルが、それぞれ独立して、1、2、3、または4つの $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、

40

【化 3】

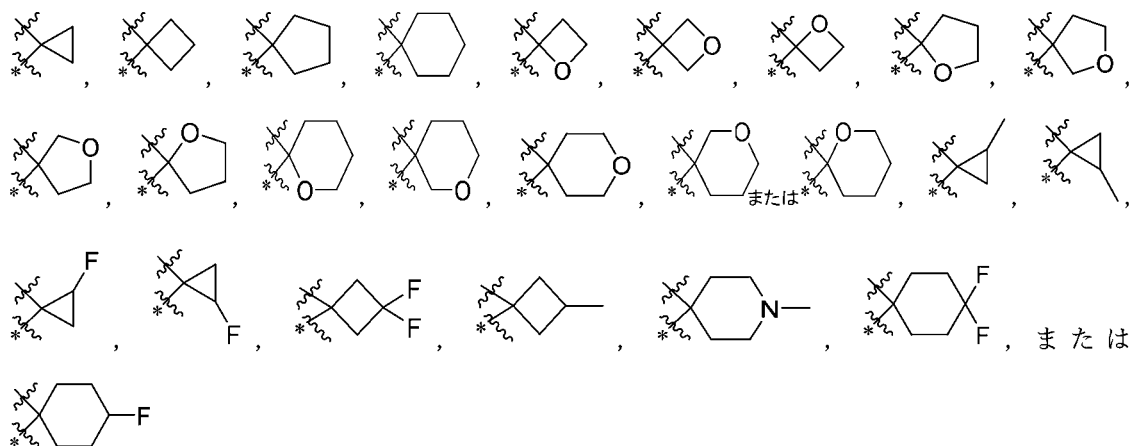


で任意に置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 4】

一般式 (1) において、環 A が、

【化 4】



であり、ここで、* が、Y への結合を表す、請求項 3 に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

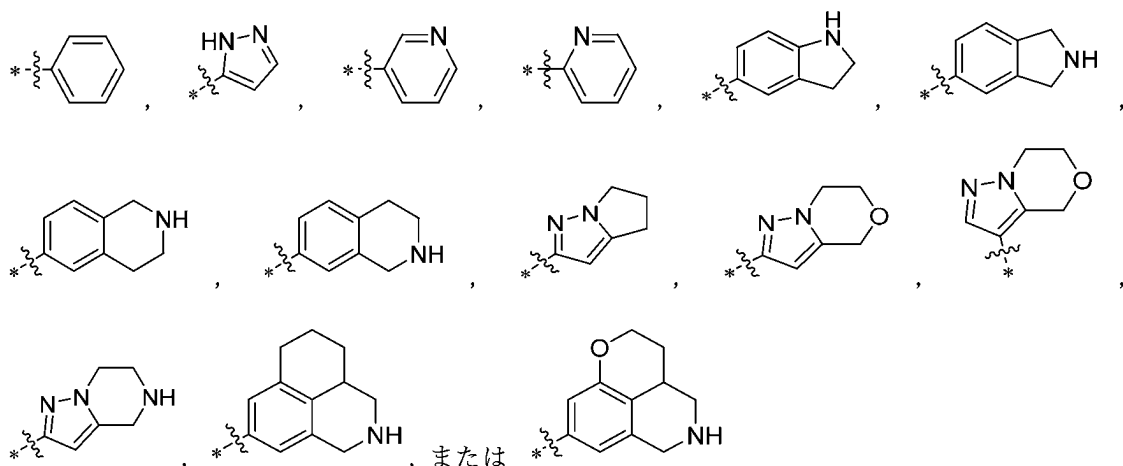
【請求項 5】

一般式 (1) において、環 B が、(6 員～12 員) アリールまたは (5 員～14 員) ヘテロアリールから選択され、ここで、前記 (6 員～12 員) アリールまたは前記 (5 員～14 員) ヘテロアリールが、n 個の R² で任意に置換されていてもよい、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 6】

一般式 (1) において、環 B が、

【化 5】



10

20

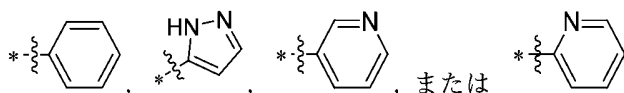
30

40

50

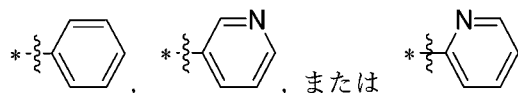
であり；環 B が、好ましくは、

【化 6】



であり；環 B が、より好ましくは、

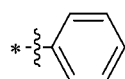
【化 7】



10

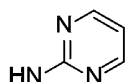
であり；環 B が、より好ましくは、

【化 8】



であり；ここで、* が、

【化 9】



20

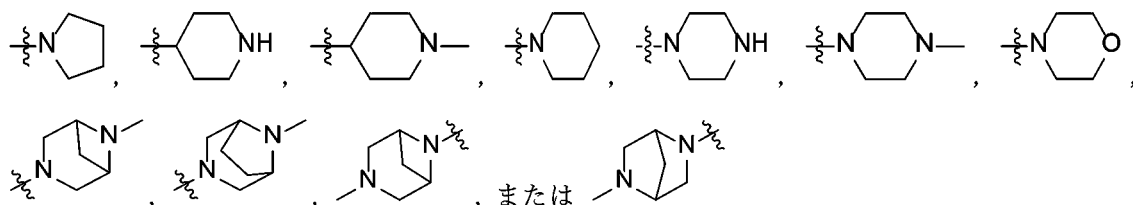
への結合を表す、請求項 5 に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 7】

一般式 (1) において、G が、 $-H$ 、 $-D$ 、(C 1 ~ C 6) アルキル、(C 1 ~ C 6) アルコキシ、(C 1 ~ C 6) ハロアルキル、または (5 員 ~ 15 員) ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 (C 1 ~ C 6) アルキル、前記 (C 1 ~ C 6) アルコキシ、前記 (C 1 ~ C 6) ハロアルキル、または前記 (5 員 ~ 15 員) ヘテロシクロアルキルは、1、2、3、または 4 つの $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、

30

【化 10】



40

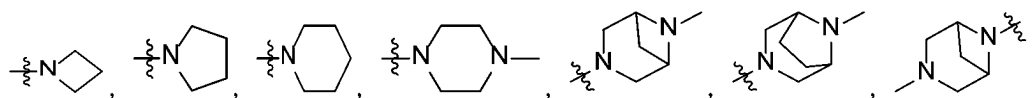
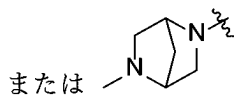
で任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している 2 つの置換基が、1 つのオキソ基を形成していてもよい、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 8】

一般式 (1) において、G が、 $-H$ 、(C 1 ~ C 3) アルキル、または (6 員 ~ 12 員

50

）ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記（C 1～C 3）アルキルまたは前記（6員～12員）ヘテロシクロアルキルが、1、2、3、または4つの－H、－D、－F、－CH₃、－CD₃、－CH₂CH₃、－OCH₃、－N（CH₃）₂、－（CH₂）₂OCH₃、－CH₂SO₂CH₃、－CH₂CONH₂、－CH₂CON（CH₃）₂、
【化11】



10

で任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合した2つの置換基が、1つのオキソ基を形成していてもよい、請求項7に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項9】

一般式（1）において、Gが、－H、－CH₃、－CD₃、－CH₂CH₃、－CH₂F、－CHF₂、－CF₃、－CH₂N（CH₃）₂、

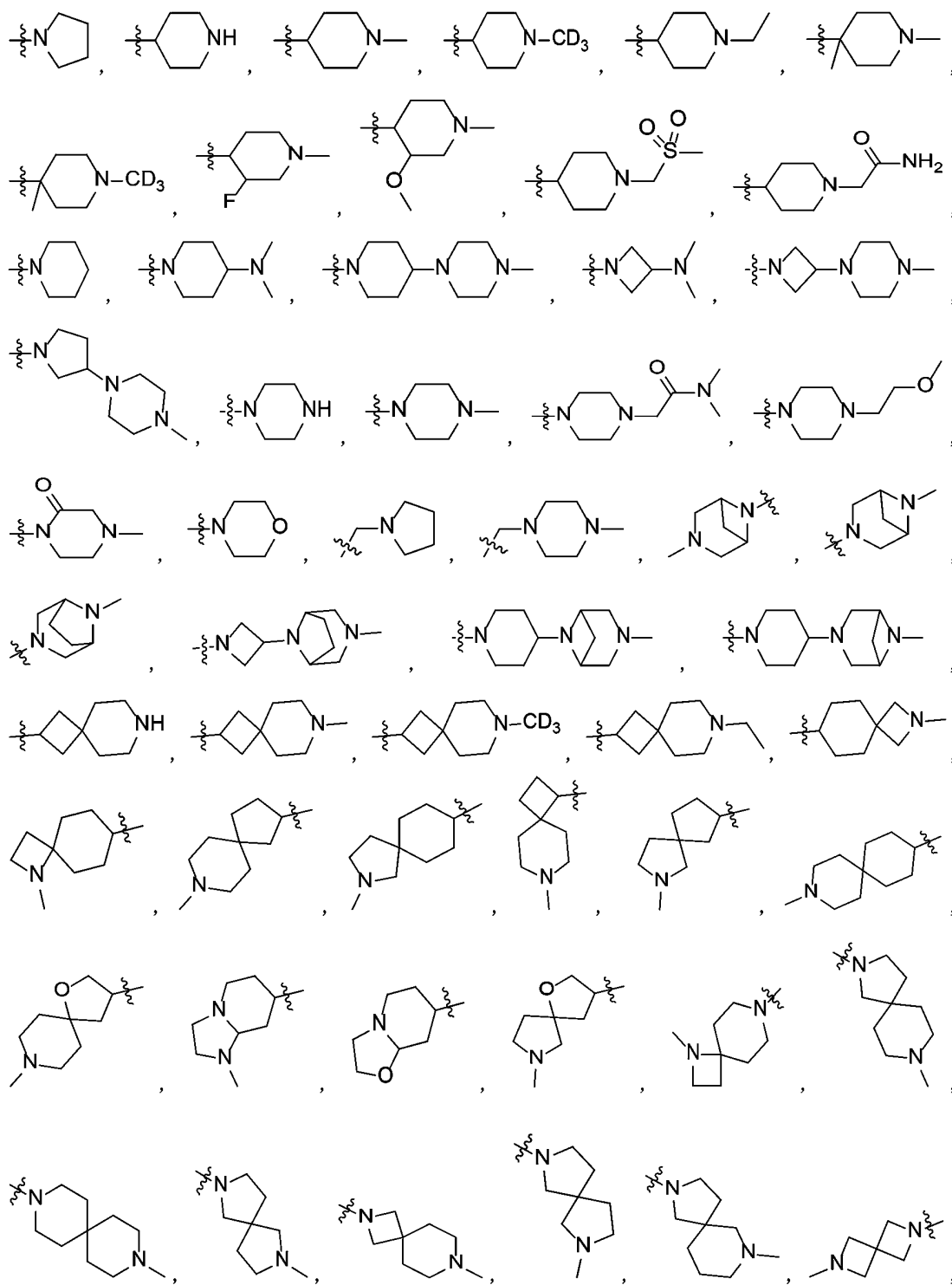
20

30

40

50

【化 1 2 - 1】



10

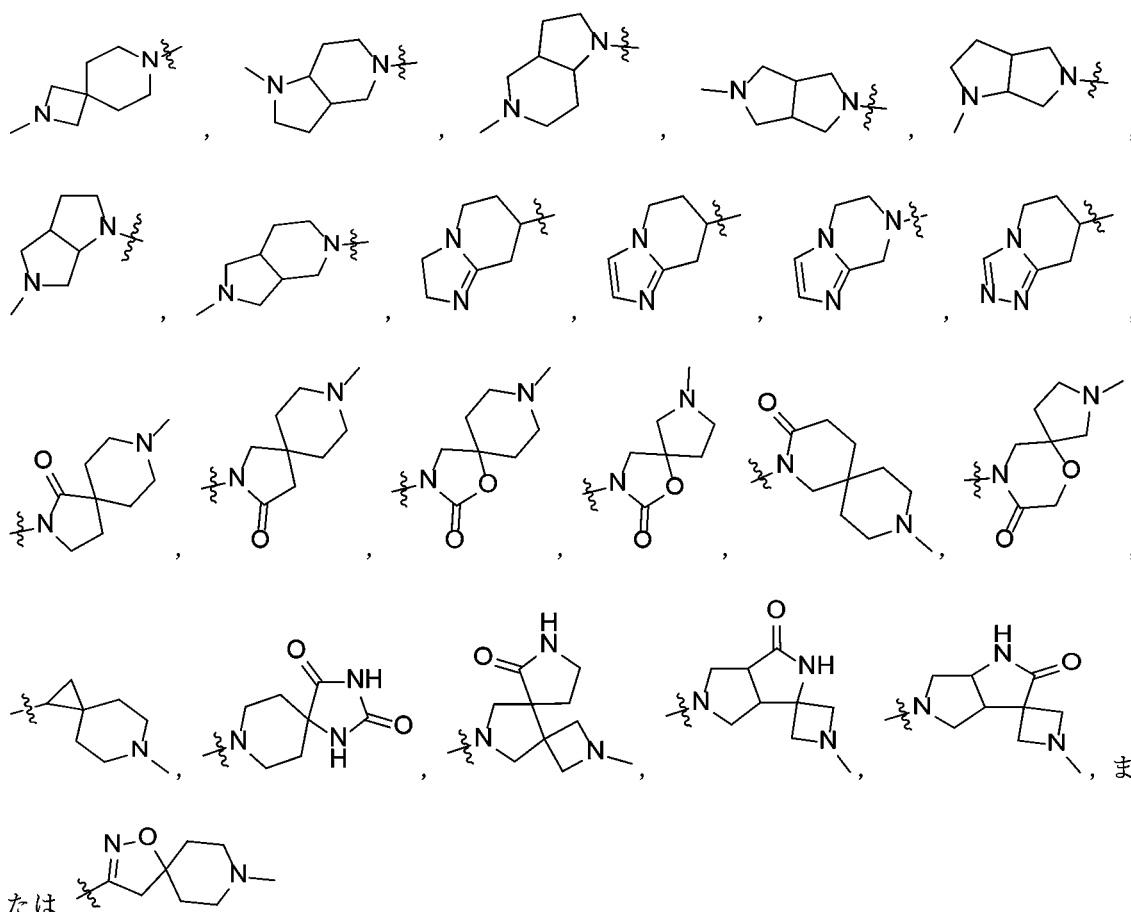
20

30

40

50

【化 1 2 - 2】



10

20

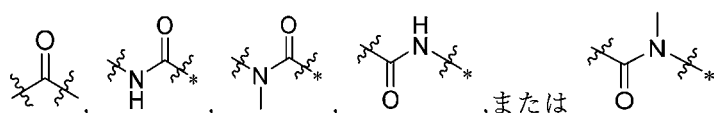
から選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 10】

30

一般式 (1) において、X が、化学結合、

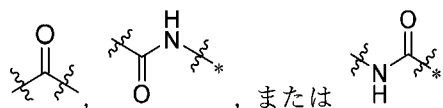
【化 1 3】



から選択され；X が、好ましくは、化学結合、

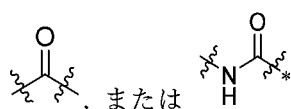
【化 1 4】

40



であり；X が、より好ましくは、化学結合、

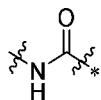
【化 1 5】



50

であり；Xが、より好ましくは、

【化16】



であり；Xが、より好ましくは、

【化17】



10

であり、；Xが、より好ましくは、化学結合であり；ここで、*が、環Bへの結合を表す、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項11】

一般式(1)において、 R^1 が、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ から選択され； R^1 が、好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-C(O)NH_2$ であり； R^1 が、好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、または $-CF_3$ であり； R^1 が、より好ましくは $-F$ であり； R^1 が、より好ましくは、 $-Cl$ であり； R^1 が、より好ましくは $-Br$ であり； R^1 が、より好ましくは $-CN$ であり； R^1 が、より好ましくは $-CF_3$ である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

20

【請求項12】

一般式(1)において、 R^2 が、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $(C1\sim C3)$ アルキル、 $(C1\sim C3)$ アルコキシ、 $(C1\sim C3)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C4)$ アルケニル、 $(C2\sim C4)$ アルキニル、 $(C3\sim C6)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 6員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1\sim C3)$ アルキル、前記 $(C1\sim C3)$ アルコキシ、前記 $(C1\sim C3)$ ハロアルキル、前記 $(C2\sim C4)$ アルケニル、前記 $(C2\sim C4)$ アルキニル、前記 $(C3\sim C6)$ シクロアルキル、前記 $(3員\sim 6員)$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6\sim C10)$ アリール、または前記 $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよい、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

30

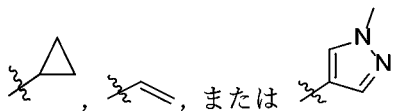
40

【請求項13】

一般式(1)において、 R^2 が、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

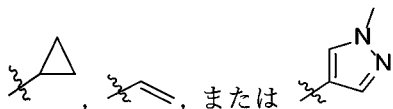
50

【化 18】



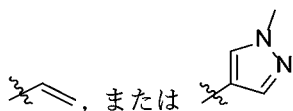
から選択され； R^2 が、好ましくは、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、

【化 19】



であり； R^2 が、より好ましくは、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、

【化 20】



である、請求項 12 に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 14】

一般式 (1) において、 R^3 が、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ から選択され； R^3 が、好ましくは、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、または $-CF_3$ であり； R^3 が、より好ましくは、 $-H$ 、 $-D$ 、または $-F$ であり； R^3 が、より好ましくは、 $-H$ であり； R^3 が、より好ましくは $-D$ であり； R^3 が、より好ましくは $-F$ である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 15】

前記化合物が、以下の構造：

10

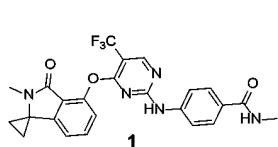
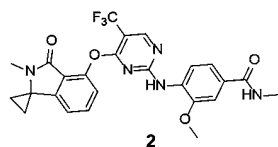
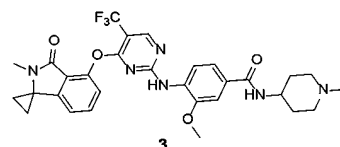
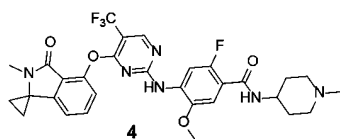
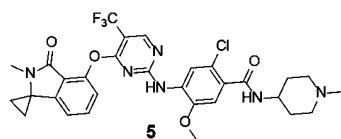
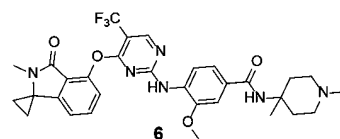
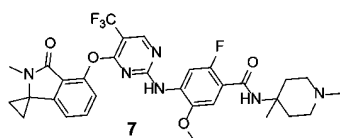
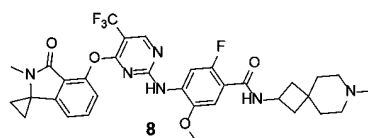
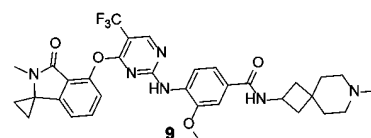
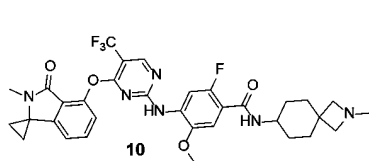
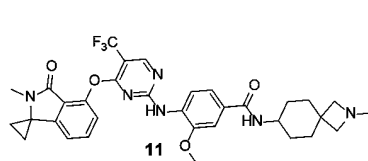
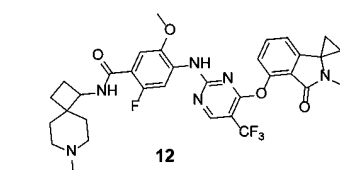
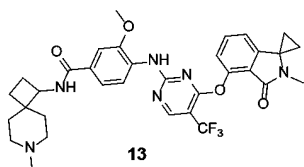
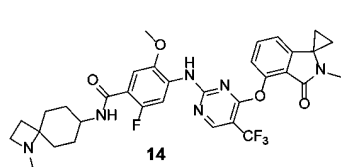
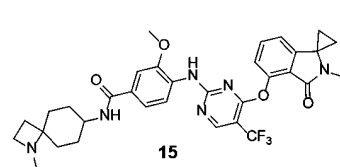
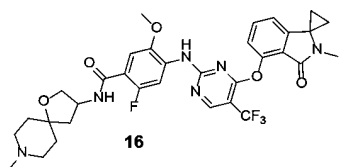
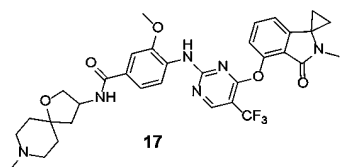
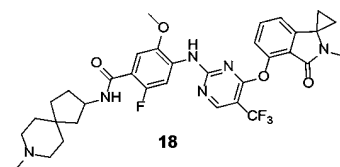
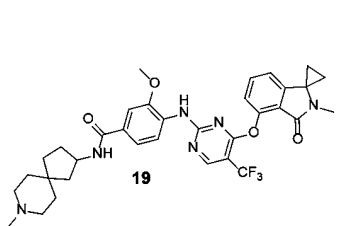
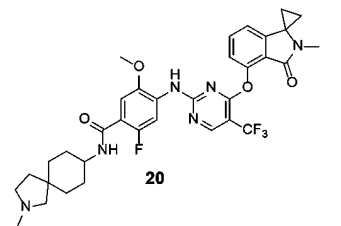
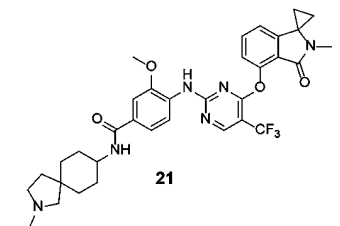
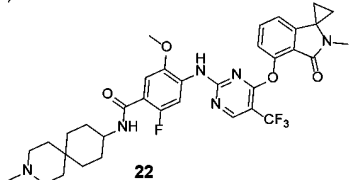
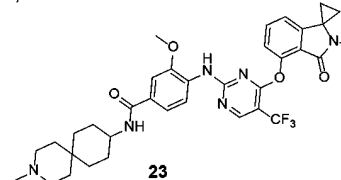
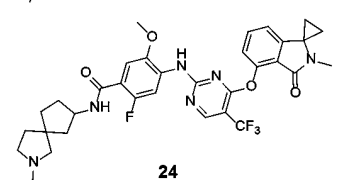
20

30

40

50

【化 2 1 - 1】



10

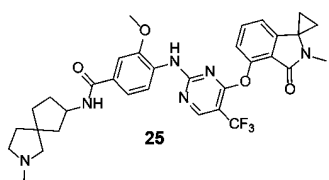
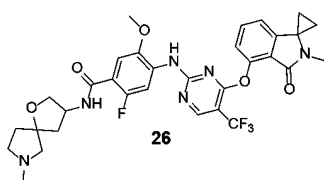
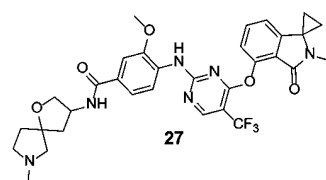
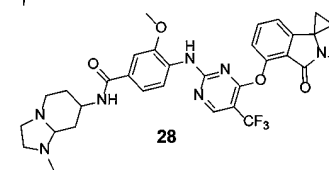
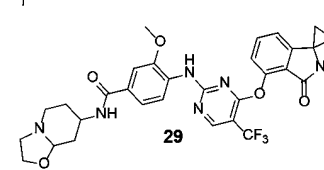
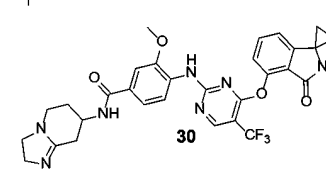
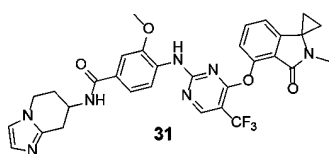
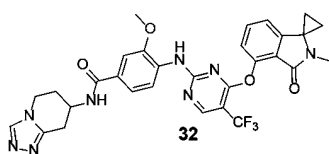
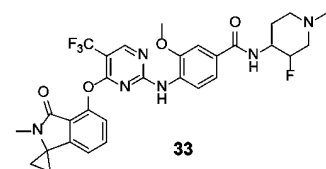
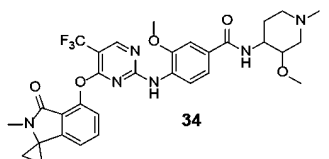
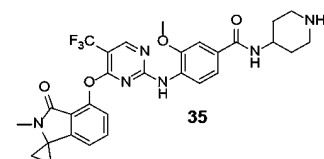
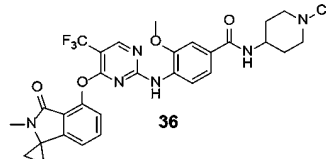
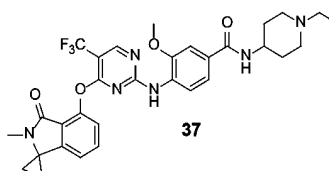
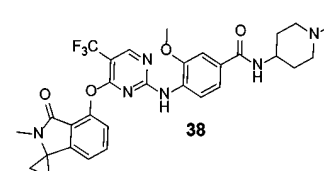
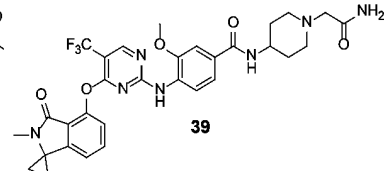
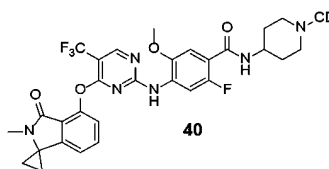
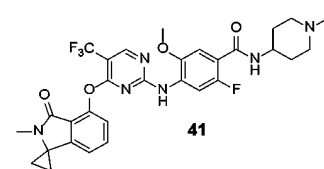
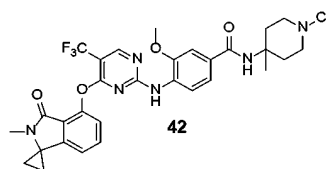
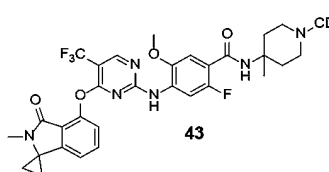
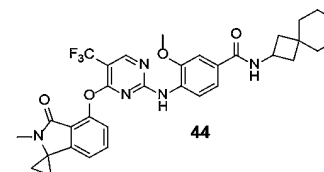
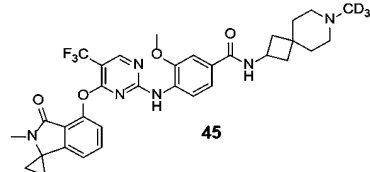
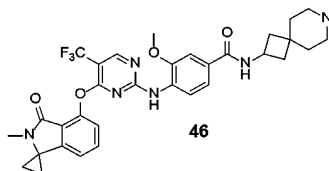
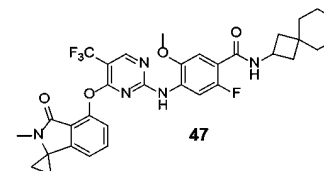
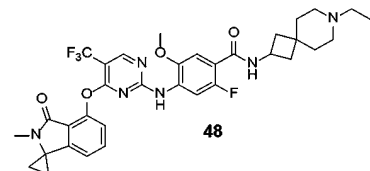
20

30

40

50

【化 2 1 - 2】



10

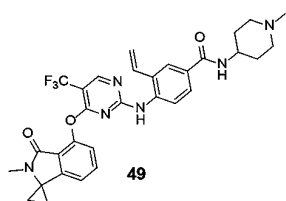
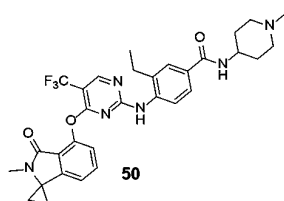
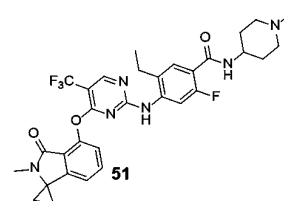
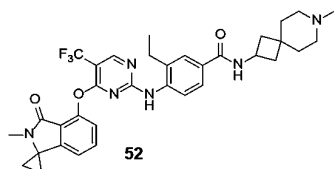
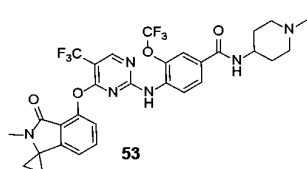
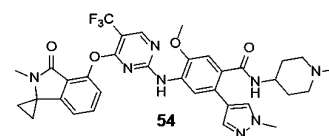
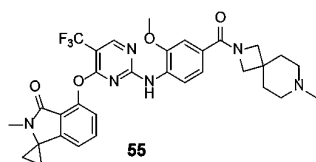
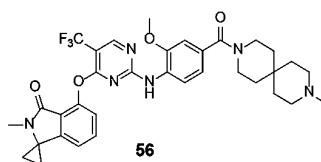
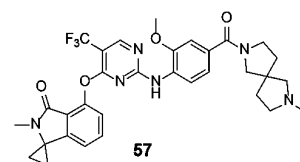
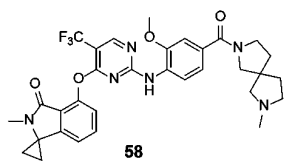
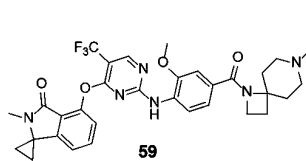
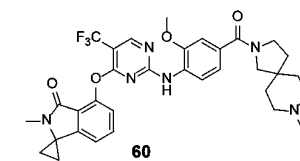
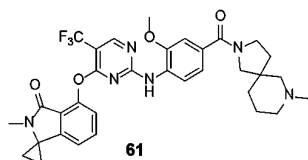
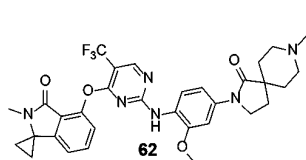
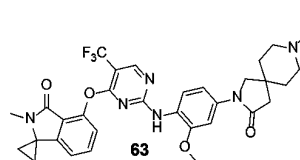
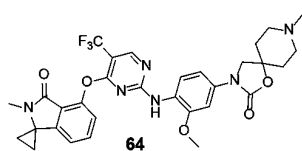
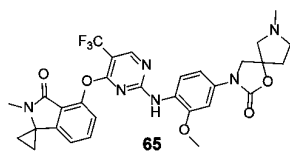
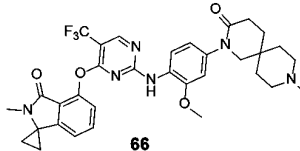
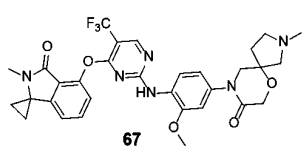
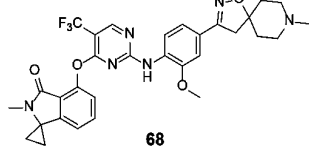
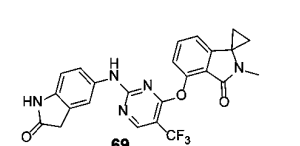
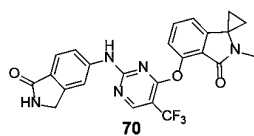
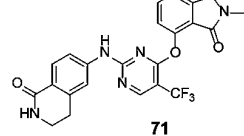
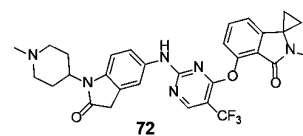
20

30

40

50

【化 2 1 - 3】



10

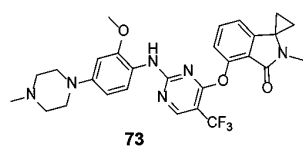
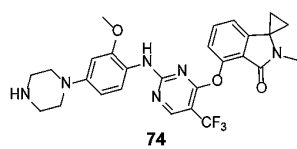
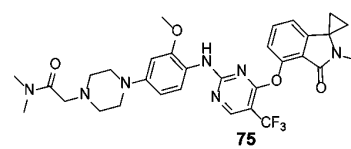
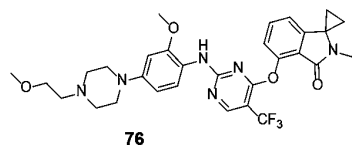
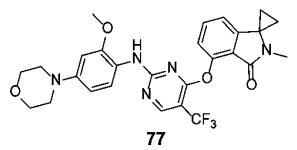
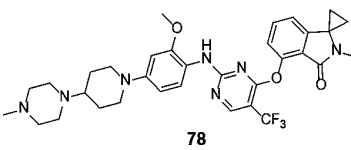
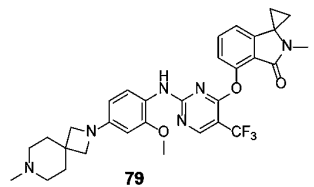
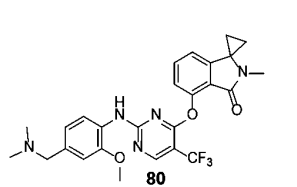
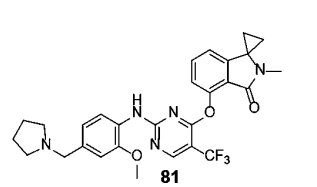
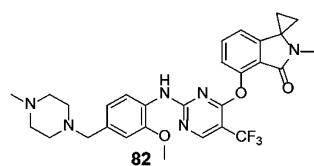
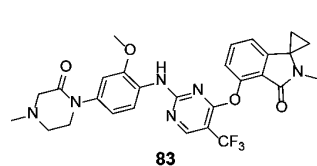
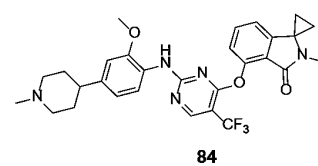
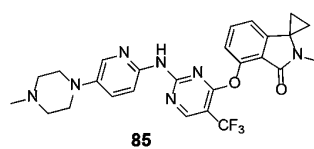
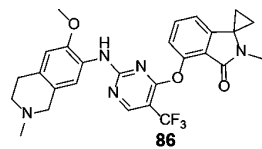
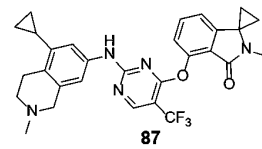
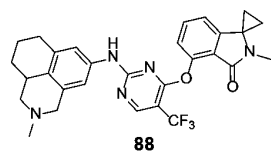
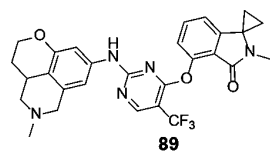
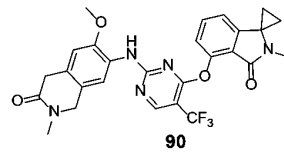
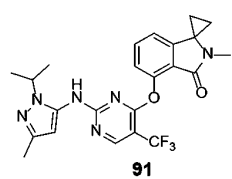
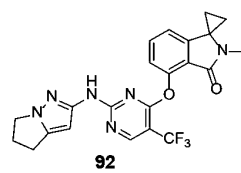
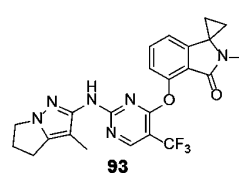
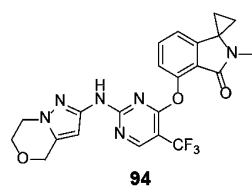
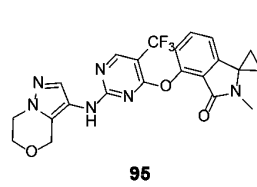
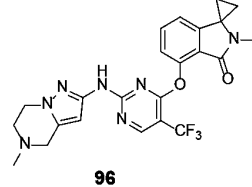
20

30

40

50

【化 2 1 - 4】



10

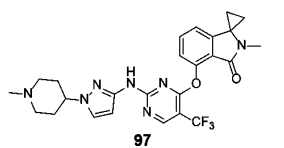
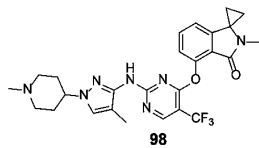
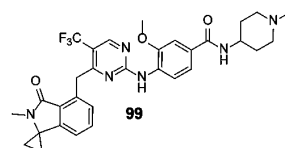
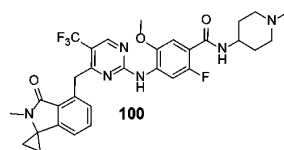
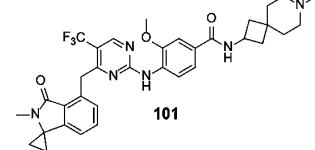
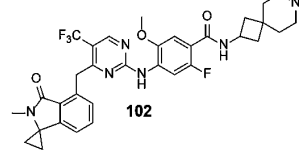
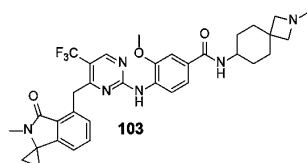
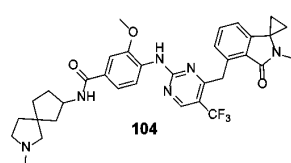
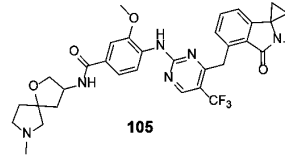
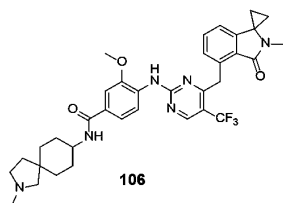
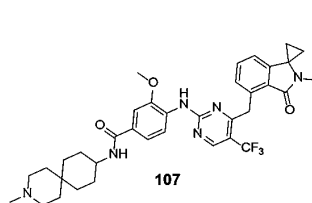
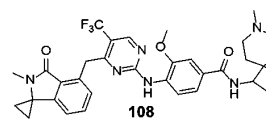
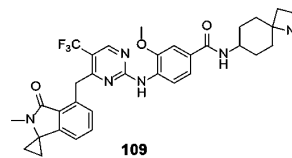
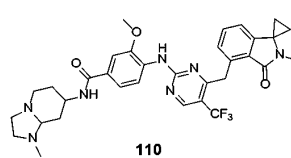
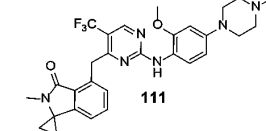
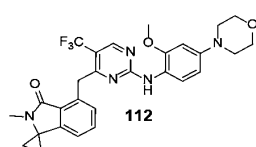
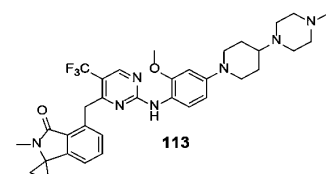
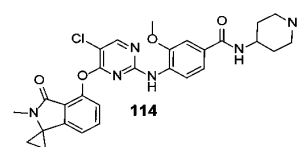
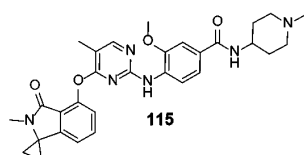
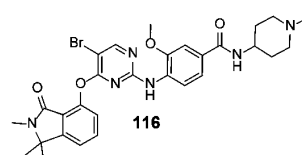
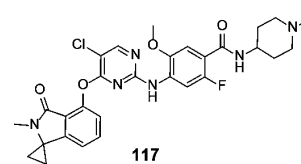
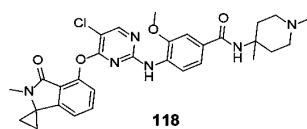
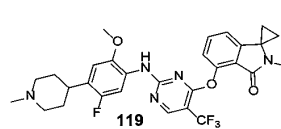
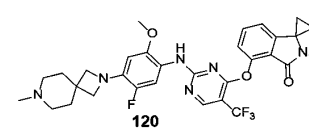
20

30

40

50

【化 2 1 - 5】



10

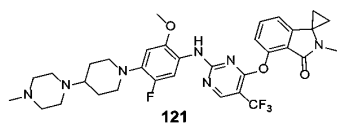
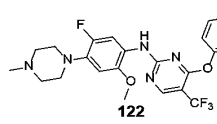
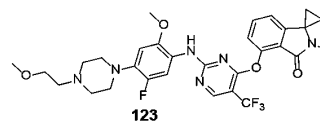
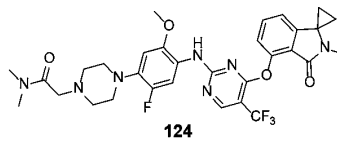
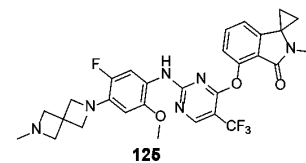
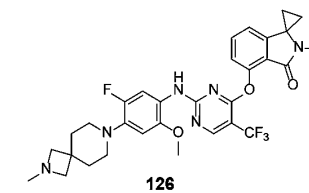
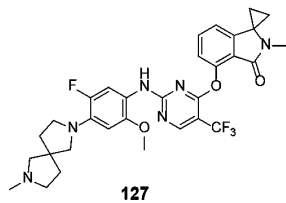
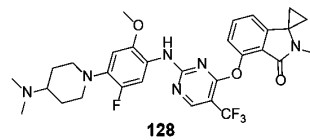
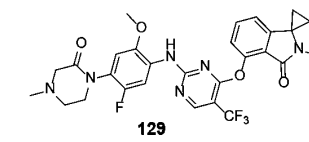
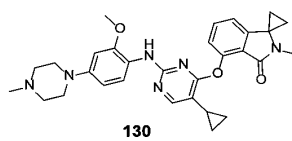
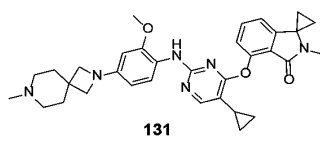
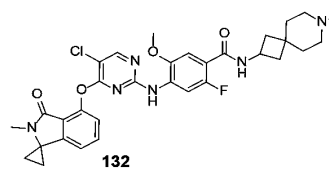
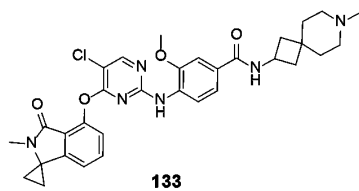
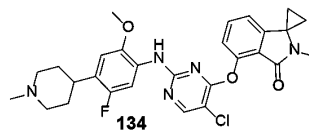
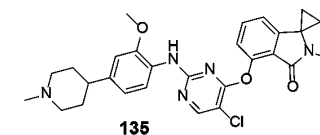
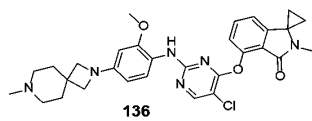
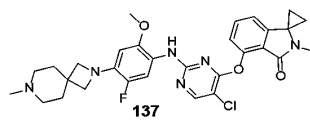
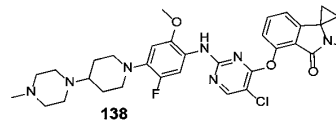
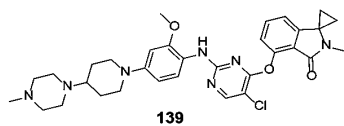
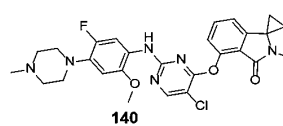
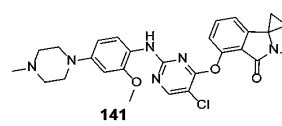
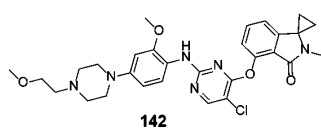
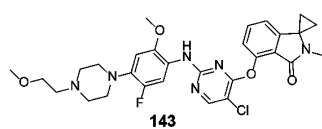
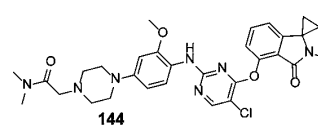
20

30

40

50

【化 2 1 - 6】



10

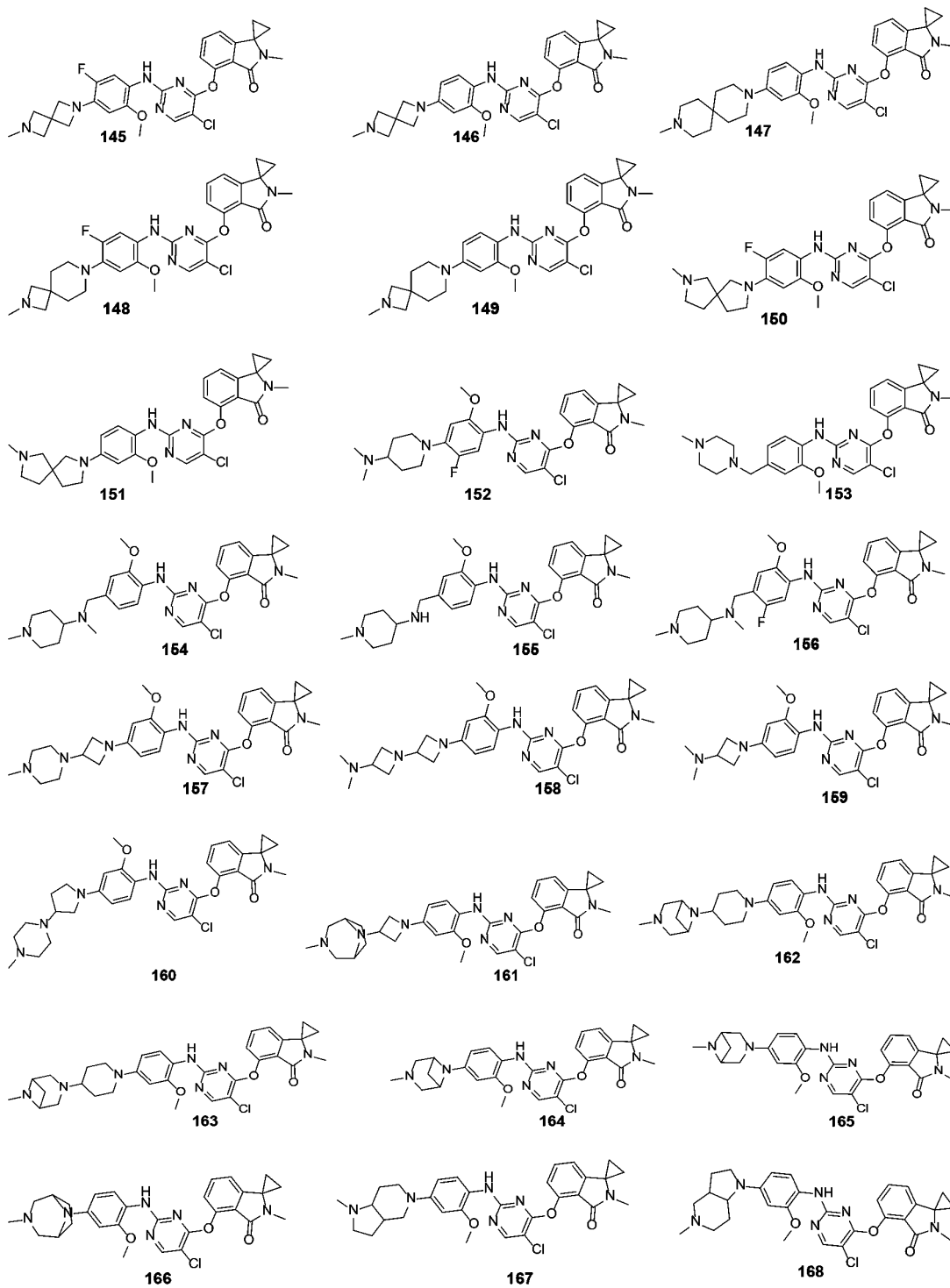
20

30

40

50

【化 2 1 - 7】



10

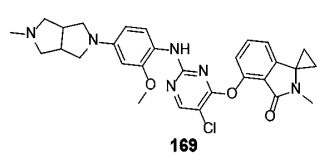
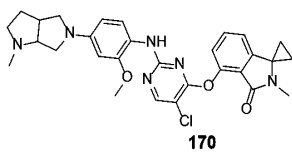
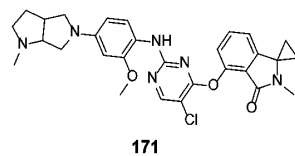
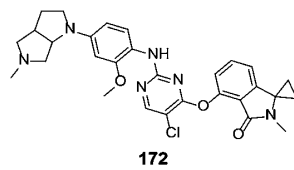
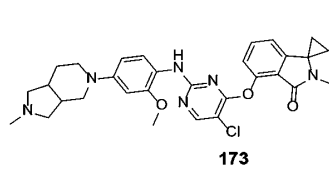
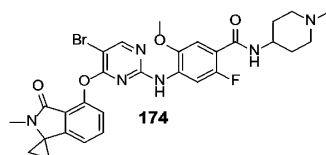
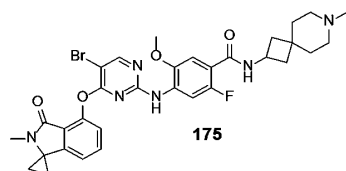
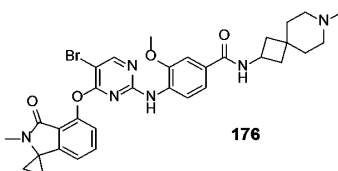
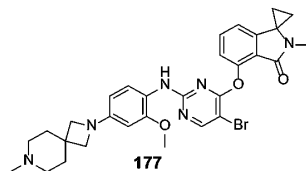
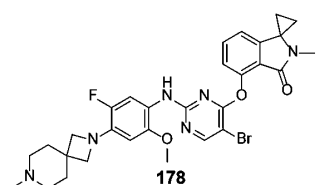
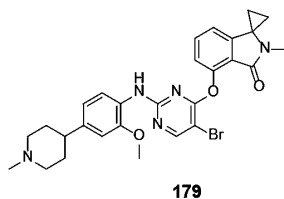
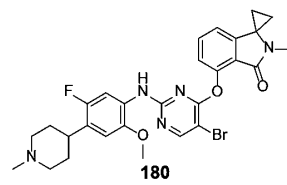
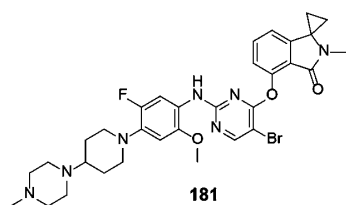
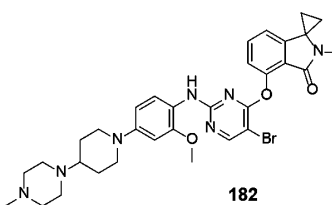
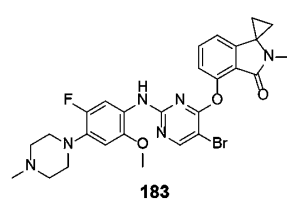
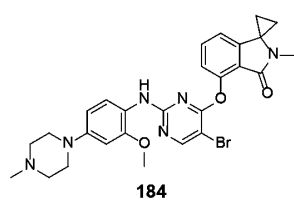
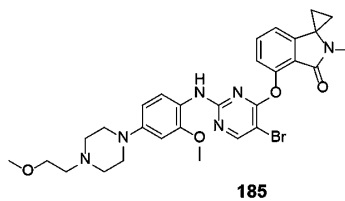
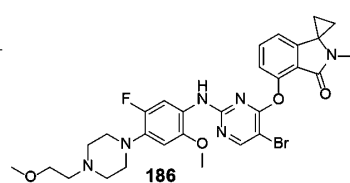
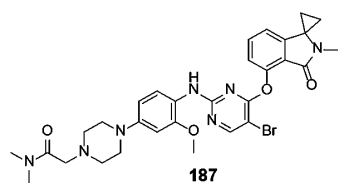
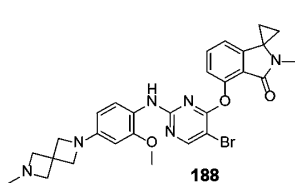
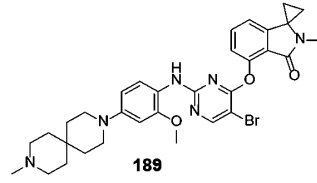
20

30

40

50

【化 2 1 - 8】



10

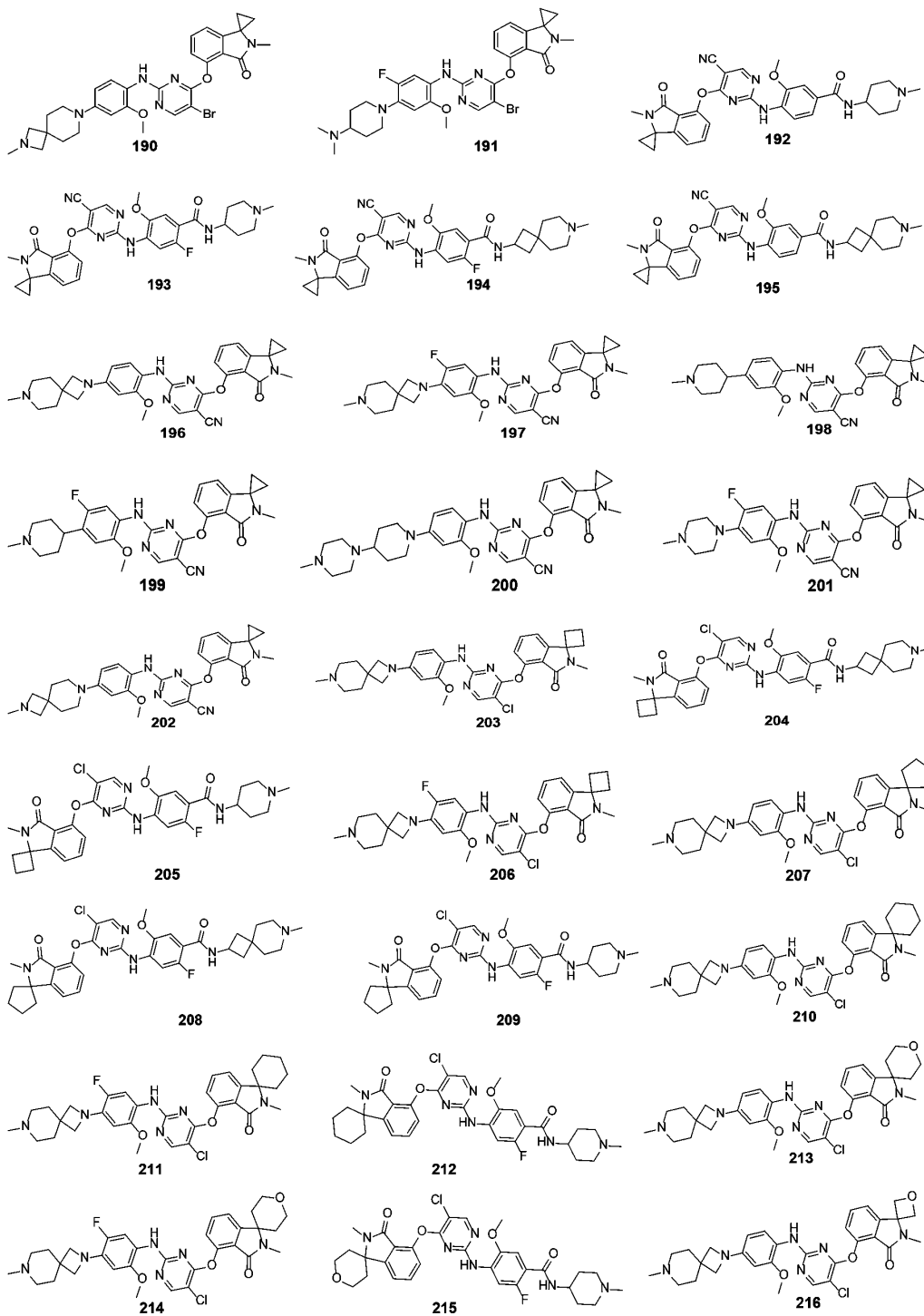
20

30

40

50

【化 2 1 - 9】



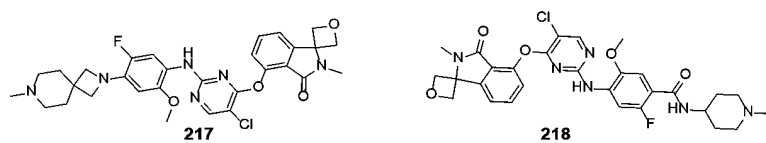
10

20

30

40

【化 2 1 - 1 0】



性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物。

【請求項 16】

薬学的に許容される賦形剤または担体と、有効成分として、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物と、を含有する医薬組成物。

【請求項 17】

F A K キナーゼに関連する疾患を処置するための医薬の調製における、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物、または請求項 16 に記載の医薬組成物、の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、それらの全体が参照により本明細書中で援用される、2022年2月28日に出願された中国特許出願第202210190680.2号および2022年7月6日に出願された中国特許出願第202210800802.2号の優先権を主張する。

【0002】

本発明は、製薬化学の分野に関し、特に、接着斑キナーゼ（F A K キナーゼ）に対する阻害作用を有する一群の化合物、その薬学的に許容される塩、およびその医薬組成物、ならびにF A Kによって介在される関連疾患の処置または予防における当該化合物、その薬学的に許容される塩、およびその医薬組成物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0003】

接着斑キナーゼ（F A K）は、細胞間接合部に位置する非受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーである。細胞外マトリックス（E C M）が細胞膜表面のインテグリン受容体に結合すると、F A Kは活性化され、それによってインテグリン受容体の下流シグナル伝達経路がアップレギュレートされる。F A KのT y r 3 9 7の自己リン酸化は、F A Kキナーゼ活性のバイオマーカーである。F A Kは細胞の生存、増殖、接着、遊走、および浸潤において重要な役割を果たしていることが研究で示されている（M c L e a nら、2005, N a t R e v c a n c e r, 5: 505-515）。F A Kの発現と活性は癌細胞によってアップレギュレートされ、それによって癌細胞の増殖と浸潤が促進され、i n v i v oでの腫瘍転移が増加する。

30

【0004】

F A Kのm R N Aレベルは、卵巢癌細胞の約37%、乳癌細胞の26%で高度に発現している。F A K阻害剤は腫瘍細胞の増殖と浸潤を阻害する。F A Kキナーゼの機能が阻害されると、乳癌の転移は大幅に減少する。癌細胞の機能を促進することに加え、F A Kは血管新生因子の下流で様々なシグナル伝達の活性化に介在し、血管内皮細胞の増殖、遊走、および分化に関与している。血管内皮細胞にF A Kが特異的に存在しないことは、F A Kが発生過程において血管の安定性を維持することを示している。したがって、F A K阻害剤は病的な血管新生にアンタゴナイズするために用いられ得る。したがって、F A K阻害剤は、腫瘍細胞の機能および抗血管新生を抑制することにより、直接的および間接的に腫瘍の発生および進行にアンタゴナイズすることができ、腫瘍の治療に使用される。F A K阻害剤は、癌に加えて、網膜疾患などの病的な血管増殖に関連する非癌性適応症にも、使用され得る。

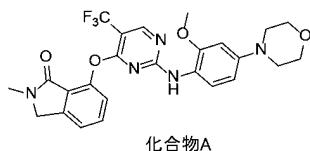
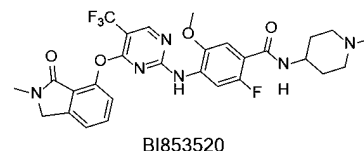
40

【0005】

現在、F A K阻害剤は市販されていない。F A K阻害剤として機能する一連のピリミジン化合物が国際公開第2010058032A2号において報告されており、高選択的F A K阻害剤としてB I 8 5 3 5 2 0が、現在臨床第I相段階にある。

50

【化 1】



【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2010058032A2号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】McLeanら, 2005, Nat Rev cancer, 5:505-515

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、FAK阻害剤としての化合物およびその使用を提供することにある。

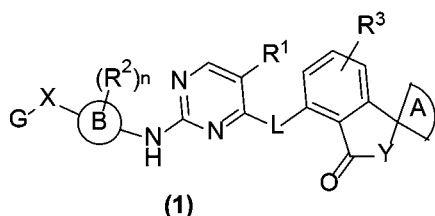
【課題を解決するための手段】

【0009】

(概要)

本発明は、一般式(1)の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物を提供する。

【化 2】



(一般式(1)中、

環Aは、(C3~C6)シクロアルキルまたは(3員~6員)ヘテロシクロアルキルであり、前記(C3~C6)シクロアルキルまたは前記(3員~6員)ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、1、2、3、または4つのR^aで任意に置換されていてもよく；

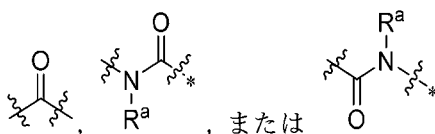
Yは、-O-、-NR^a-または-CR^aR^b-であり；

Lは、-CH₂-、-O-、または-S-から選択され；

環Bは、(3員~18員)ヘテロシクロアルキル、(C3~C18)シクロアルキル、(6~18員)アリール、または(5員~18員)ヘテロアリールから選択され、ここで、前記(3員~18員)ヘテロシクロアルキル、前記(C3~C18)シクロアルキル、前記(6~18員)アリール、または前記(5員~18員)ヘテロアリールは、それぞれ独立して、n個のR²で任意に置換されていてもよく；

Xは、化学結合、

【化 3】



10

20

30

40

50

から選択され、

*は、環Bへの結合を表し；

Gは、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $(C1\sim C8)$ アルキル、 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C8)$ アルケニル、 $(C2\sim C8)$ アルキニル、 $(C3\sim C15)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 15員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C14)$ アリール、または $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1\sim C8)$ アルキル、前記 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、前記 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、前記 $(C2\sim C8)$ アルケニル、前記 $(C2\sim C8)$ アルキニル、 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6\sim C14)$ アリール、または前記 $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；

R^1 は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $(C1\sim C8)$ アルキル、 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C8)$ アルケニル、 $(C2\sim C8)$ アルキニル、 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C14)$ アリール、または $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1\sim C8)$ アルキル、前記 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、前記 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、前記 $(C2\sim C8)$ アルケニル、前記 $(C2\sim C8)$ アルキニル、前記 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、前記 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6\sim C14)$ アリール、または前記 $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；

R^2 は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $(C1\sim C8)$ アルキル、 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C8)$ アルケニル、 $(C2\sim C8)$ アルキニル、 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C14)$ アリール、または $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1\sim C8)$ アルキル、前記 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、前記 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、前記 $(C2\sim C8)$ アルケニル、前記 $(C2\sim C8)$ アルキニル、前記 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、前記 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6\sim C14)$ アリール、または前記 $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3、または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；あるいは、2つの R^2 が同じ原子に結合している場合、前記2つの R^2 は1つのオキソ基を形成してもよく；

R^3 は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-S(O)_pR^{3a}$ 、 $-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}$ 、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}COR^{3b}$ 、 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}$ 、 $(C1\sim C8)$ アルキル、 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C8)$ アルケニル、 $(C2\sim C8)$ アルキニル、 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C14)$ アリール、 $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリール、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(C6\sim C14)$ アリール、または $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールであり；

R^a および R^b は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C1\sim C8)$ アルキル、 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C8)$ アルケニル、 $(C2\sim C8)$ アルキニル、 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C14)$ アリール、 $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリール、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(C3\sim C14)$ シ

10

20

30

40

50

クロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C6 \sim C14)$ アリール、または $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1 \sim C8)$ アルキル、前記 $(C1 \sim C8)$ アルコキシ、前記 $(C1 \sim C8)$ ハロアルキル、前記 $(C2 \sim C8)$ アルケニル、前記 $(C2 \sim C8)$ アルキニル、前記 $(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、前記 $(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6 \sim C14)$ アリール、前記 $(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリール、前記 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、前記 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、前記 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C6 \sim C14)$ アリール、または前記 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；あるいは、 R^a および R^b は、それらに結合している原子とともに、1つの $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル基または $(3 \text{員} \sim 6 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記 $(C3 \sim C6)$ シクロアルキル基または前記 $(3 \text{員} \sim 6 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル基は、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；

R^c は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^{xa}$ 、 $-NR^{xa}R^{xb}$ 、 $-(CH_2)_mOR^{xa}$ 、 $-(CH_2)_mNR^{xa}R^{xb}$ 、 $-C(O)R^{xa}$ 、 $-CO_2R^{xa}$ 、 $(CH_2)_mS(O)_pR^{xa}$ 、 $-S(O)_pNR^{xa}R^{xb}$ 、 $-(CH_2)_mCONR^{xa}R^{xb}$ 、 $-C(=NR^{xa})-NR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}COR^{xb}$ 、 $-NR^{xa}CONR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}CO_2R^{xb}$ 、 $-NR^{xa}S(O)_pNR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}S(O)_pR^{xb}$ 、 $(C1 \sim C8)$ アルキル、 $(C1 \sim C8)$ アルコキシ、 $(C1 \sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2 \sim C8)$ アルケニル、 $(C2 \sim C8)$ アルキニル、 $(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、 $(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6 \sim C14)$ アリール、 $(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリール、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C1 \sim C8)$ アルコキシ、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C6 \sim C14)$ アリール、または $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1 \sim C8)$ アルキル、前記 $(C1 \sim C8)$ アルコキシ、前記 $(C1 \sim C8)$ ハロアルキル、前記 $(C2 \sim C8)$ アルケニル、前記 $(C2 \sim C8)$ アルキニル、前記 $(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、前記 $(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6 \sim C14)$ アリール、または前記 $(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3、または4つの R^{3c} で任意に置換されていてもよく；あるいは、2つの R^c が同じ原子に結合している場合、前記2つの R^c は1つのオキソを形成してもよく；

R^{xa} 、 R^{xb} 、および R^{xc} は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $(C1 \sim C8)$ アルキル、 $(C1 \sim C8)$ アルコキシ、 $(C1 \sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2 \sim C8)$ アルケニル、 $(C2 \sim C8)$ アルキニル、 $(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、 $(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6 \sim C14)$ アリール、 $(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリール、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C6 \sim C14)$ アリール、または $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリールであり；

R^{3a} 、 R^{3b} および R^{3c} は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-D$ 、 $(C1 \sim C8)$ アルキル、 $(C1 \sim C8)$ アルコキシ、 $(C1 \sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2 \sim C8)$ アルケニル、 $(C2 \sim C8)$ アルキニル、 $(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、 $(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6 \sim C14)$ アリール、 $(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリール、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C3 \sim C14)$ シクロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(3 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(C6 \sim C14)$ アリール、または $-(C1 \sim C8)$ アルキレン $-(5 \text{員} \sim 14 \text{員})$ ヘテロアリールであり；

p は、0、1 または 2 の整数であり；
 m は、0、1、2 または 3 の整数であり；
 n は、0、1、2 または 3 の整数である。）

【0010】

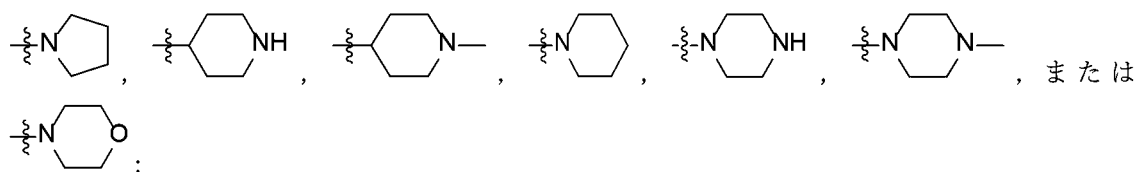
本発明の別の好ましい実施形態では、一般式（1）において、L は、 $-CH_2-$ または $-O-$ である。

【0011】

別の好ましい実施形態では、一般式（1）において、環 A は、（C3～C6）シクロアルキルまたは（3員～6員）ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記（C3～C6）シクロアルキルまたは前記（3員～6員）ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、1、2、3、または 4 つの $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、

10

【化 4】



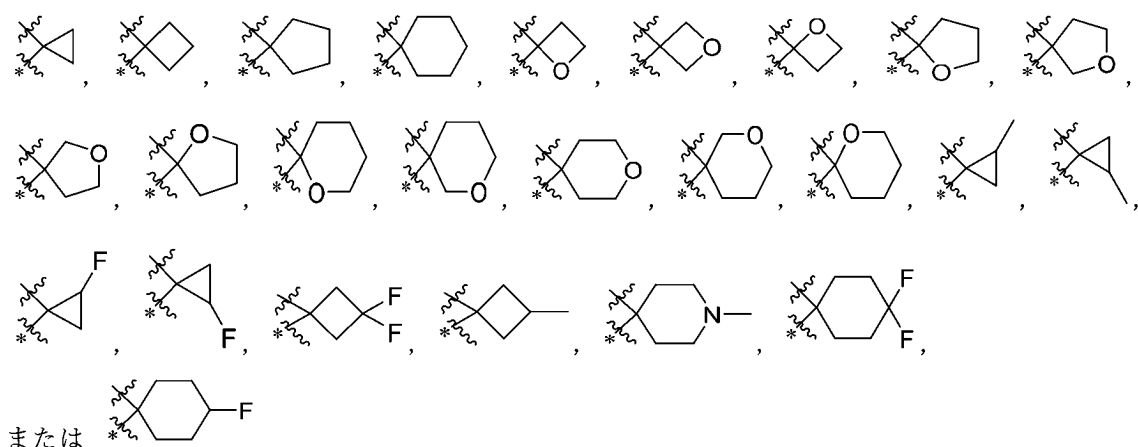
20

で任意に置換されており；前記置換基は、好ましくは、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ であり；前記置換基は、より好ましくは $-H$ 、 $-D$ 、または $-F$ であり；前記置換基は、より好ましくは $-H$ であり；前記置換基は、より好ましくは $-D$ であり、前記置換基は、より好ましくは $-F$ である。

【0012】

別の好ましい実施形態では、一般式（1）において、環 A は、好ましくは、

【化 5】

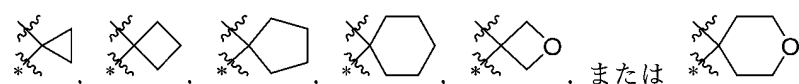


30

40

であり、ここで、* は、Y に結合している環を表し；A は、より好ましくは、

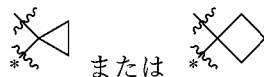
【化 6】



であり；A は、より好ましくは、

50

【化 7】



であり；Aは、より好ましくは、

【化 8】



10

であり、Aは、より好ましくは、

【化 9】



である。

【0013】

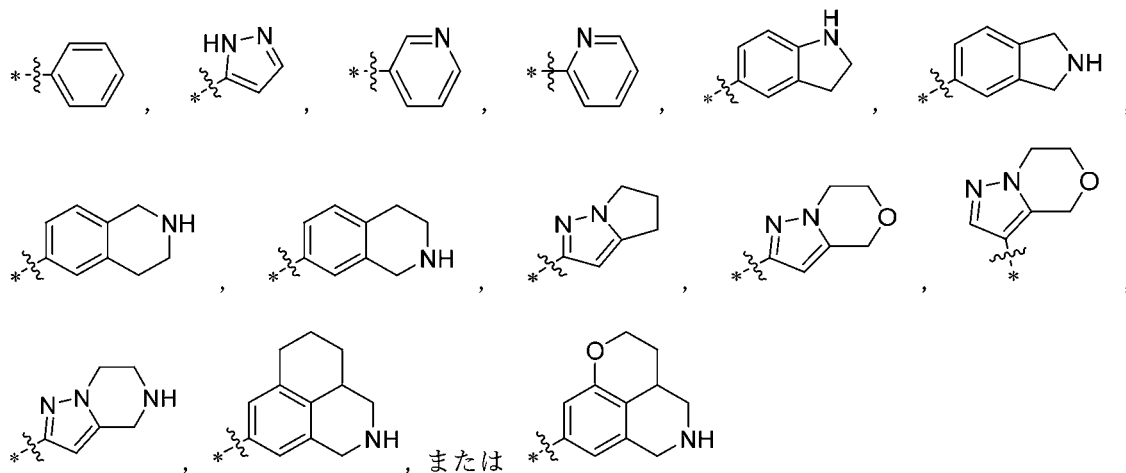
別の好ましい実施形態では、一般式（1）において、環Bは、（6員～12員）アリアルまたは（5員～14員）ヘテロアリアルから選択され、ここで、前記（6員～12員）アリアルまたは前記（5員～14員）ヘテロアリアルは、 n 個の R^2 で任意に置換されていてもよい。

20

【0014】

別の好ましい実施形態では、一般式（1）において、環Bは、

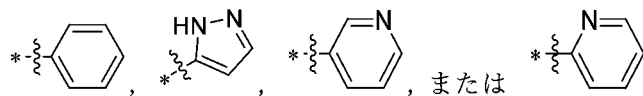
【化 10】



30

であり；環Bは、好ましくは、

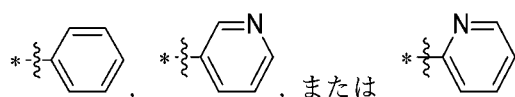
【化 11】



40

であり；環Bは、より好ましくは、

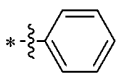
【化 12】



50

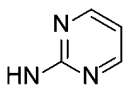
であり；環 B は、より好ましくは、

【化 1 3】



であり；ここで、* は、

【化 1 4】



10

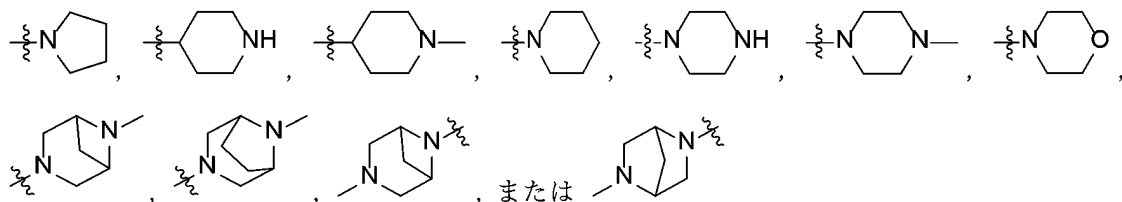
への結合を表す。

【0 0 1 5】

別の好ましい実施形態では、一般式 (1) において、G は、 $-H$ 、 $-D$ 、(C 1 ~ C 6) アルキル、(C 1 ~ C 6) アルコキシ、(C 1 ~ C 6) ハロアルキル、または (5 員 ~ 15 員) ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 (C 1 ~ C 6) アルキル、前記 (C 1 ~ C 6) アルコキシ、前記 (C 1 ~ C 6) ハロアルキル、または前記 (5 員 ~ 15 員) ヘテロシクロアルキルは、1、2、3、または 4 つの $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、

20

【化 1 5】



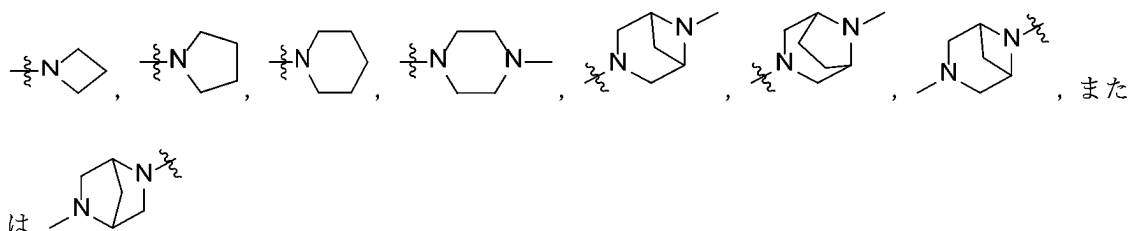
で任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している 2 つの置換基が、1 つのオキソ基を形成していてもよい。

30

【0 0 1 6】

別の好ましい実施形態では、一般式 (1) において、G は、 $-H$ 、(C 1 ~ C 3) アルキル、または (6 員 ~ 12 員) ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 (C 1 ~ C 3) アルキルまたは前記 (6 員 ~ 12 員) ヘテロシクロアルキルは、1、2、3、または 4 つの $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、

【化 1 6】



40

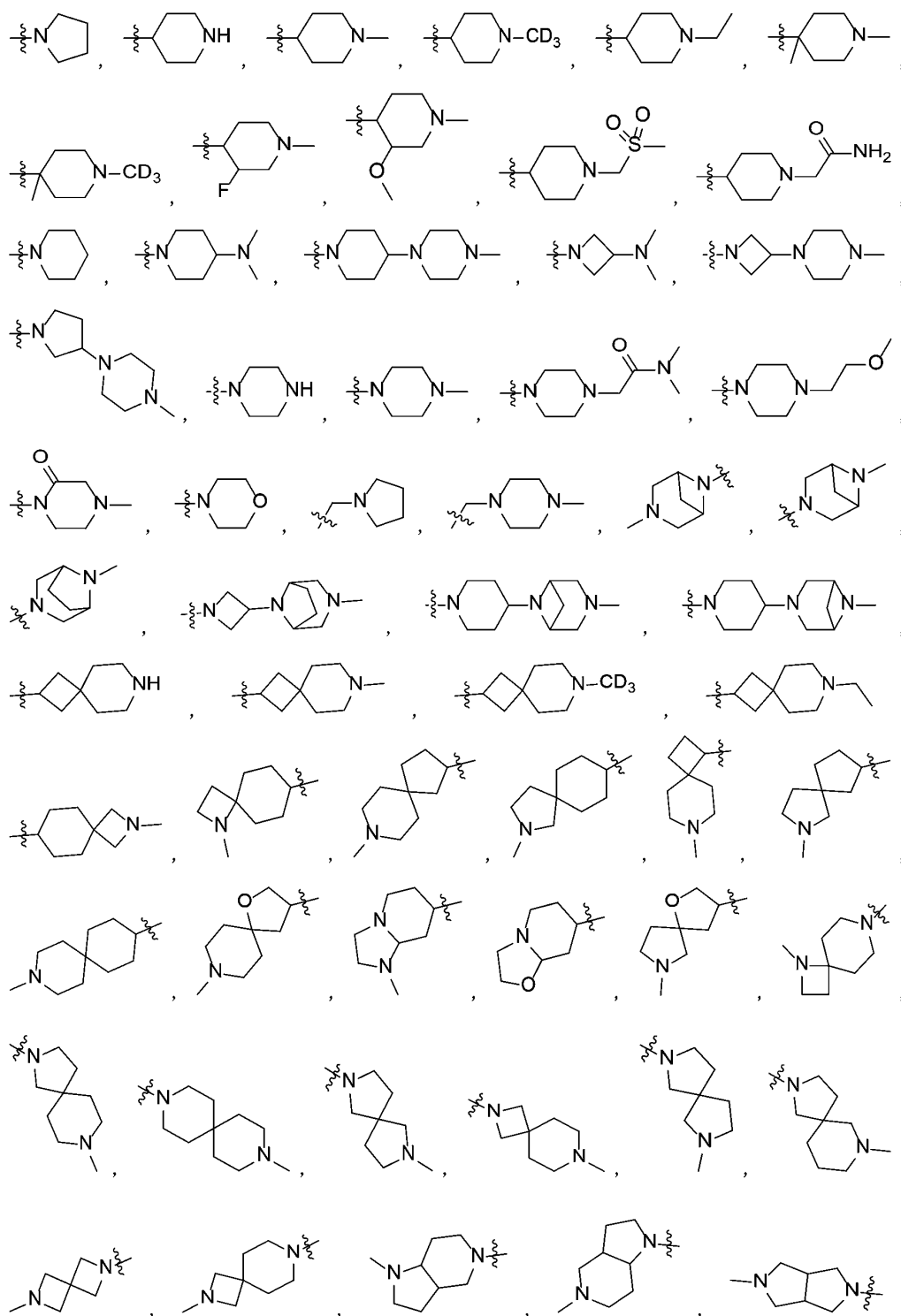
で任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合した 2 つの置換基が、1 つのオキソ基を形成していてもよい。

【0 0 1 7】

別の好ましい実施形態では、一般式 (1) において、G は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$

50

、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
【化17-1】



10

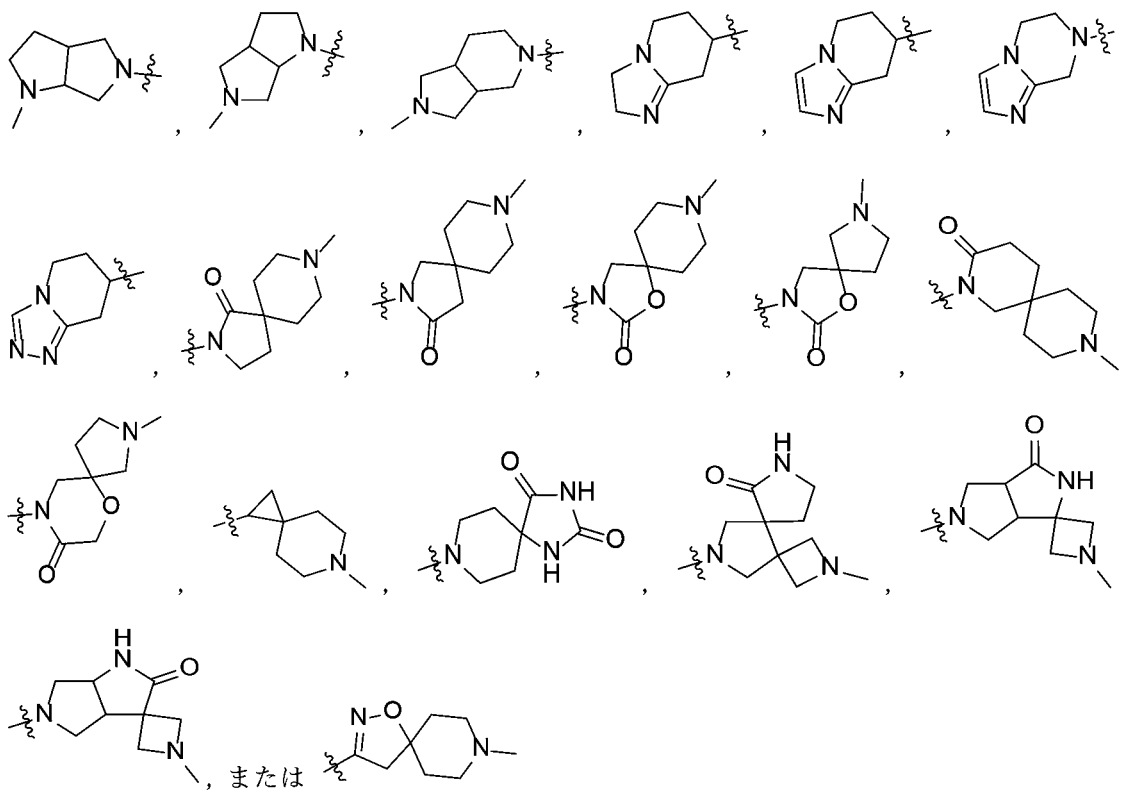
20

30

40

50

【化 17-2】



10

20

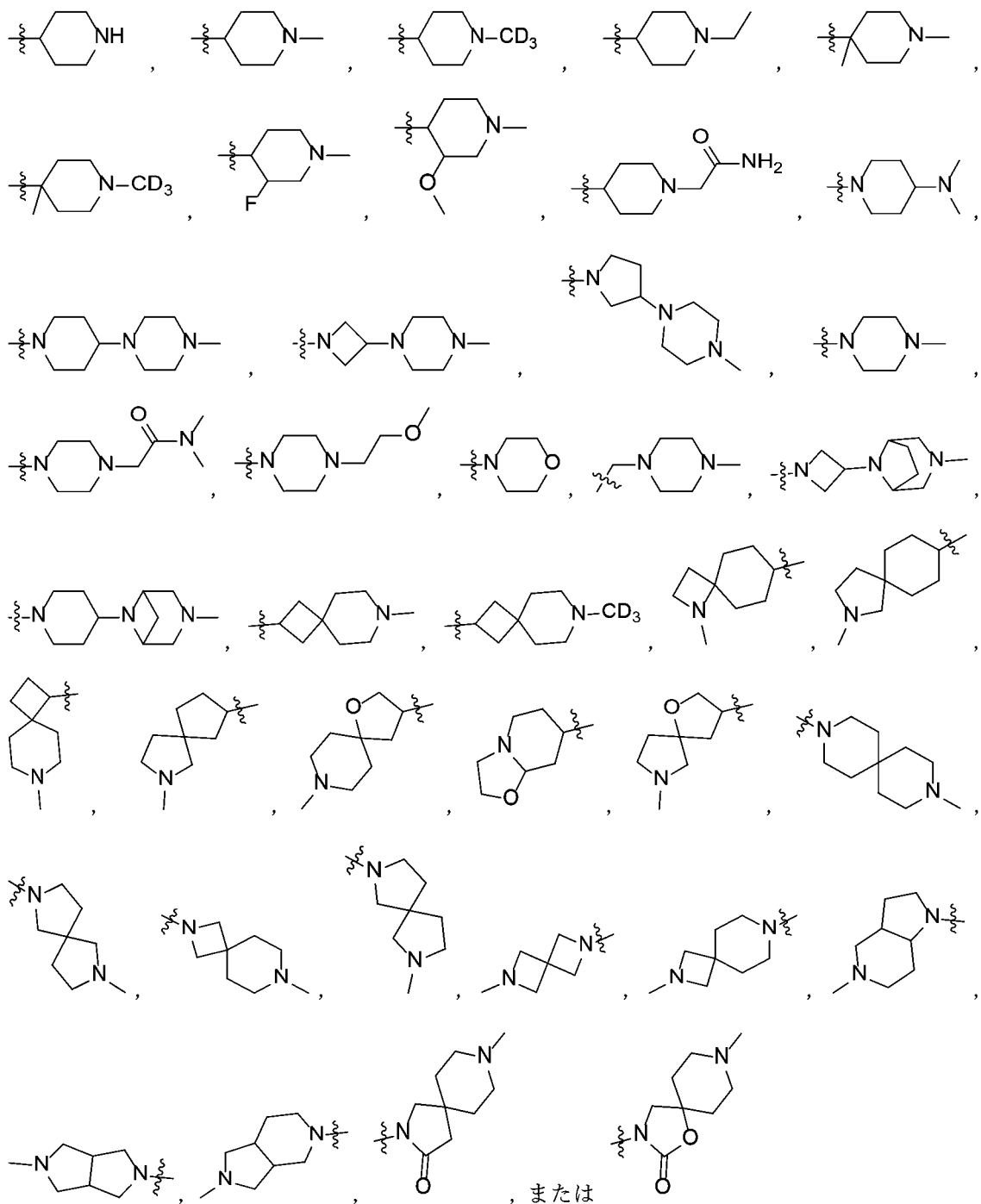
から選択され；Gは、好ましくは、H、

30

40

50

【化 1 8】



10

20

30

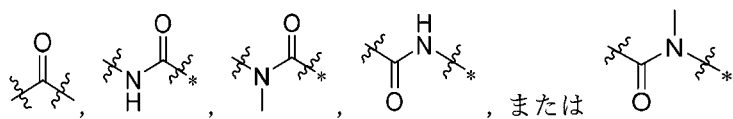
40

である。

【0018】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、Xは、化学結合、

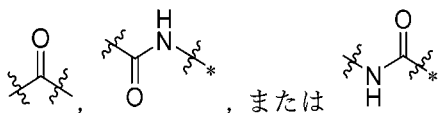
【化 1 9】



から選択され；Xは、好ましくは、化学結合、

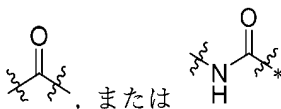
50

【化 2 0】



であり；Xは、より好ましくは、化学結合、

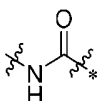
【化 2 1】



10

であり；Xは、より好ましくは、

【化 2 2】



であり；Xは、より好ましくは、

【化 2 3】



20

であり、；Xは、より好ましくは、化学結合であり；ここで、*は、環Bへの結合を表す。

【0 0 1 9】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^1 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または

30

【化 2 4】



から選択され； R^1 は、好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または

【化 2 5】



40

であり； R^1 は、好ましくは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、または $-CF_3$ であり； R^1 は、より好ましくは $-F$ であり； R^1 は、より好ましくは、 $-Cl$ であり； R^1 は、より好ましくは $-Br$ であり； R^1 は、より好ましくは $-CN$ であり； R^1 は、より好ましくは $-CF_3$ である。

【0 0 2 0】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $(C1\sim C3)$ アルキル、 $(C1\sim C3)$ アルコキシ、 $(C1\sim C3)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C4)$ アルケ

50

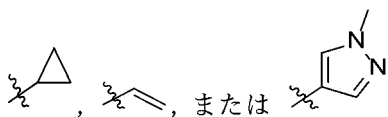
ニル、(C 2 ~ C 4) アルキニル、(C 3 ~ C 6) シクロアルキル、(3 員 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキル、(C 6 ~ C 10) アリール、または(5 員 ~ 10 員) ヘテロアリールであり、ここで、前記(C 1 ~ C 3) アルキル、前記(C 1 ~ C 3) アルコキシ、前記(C 1 ~ C 3) ハロアルキル、前記(C 2 ~ C 4) アルケニル、前記(C 2 ~ C 4) アルキニル、前記(C 3 ~ C 6) シクロアルキル、前記(3 員 ~ 6 員) ヘテロシクロアルキル、前記(C 6 ~ C 10) アリール、または前記(5 員 ~ 10 員) ヘテロアリールは、それぞれ独立して、-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよく；あるいは、2つのR²が同じ原子に結合している場合、前記2つのR²は1つのオキソ基を形成していてもよい。

10

【0021】

別の好ましい実施形態では、一般式(1)において、R²は、-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、

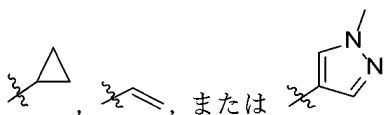
【化26】



20

から選択され；R²は、好ましくは、-H、-D、-F、-Cl、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、

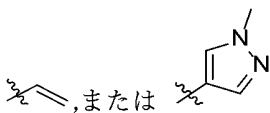
【化27】



30

であり；R²は、より好ましくは、-H、-F、-Cl、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、

【化28】



である。

【0022】

別の好ましい実施態様では、一般式(1)において、R³は、-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃から選択され；R³は、好ましくは、-H、-D、-F、-CH₃、-CD₃、または-CF₃から選択され；R³は、より好ましくは、-H、-D、または-Fから選択され；R³は、より好ましくは、-Hから選択され；R³は、より好ましくは-Dから選択され；R³は、より好ましくは-Fから選択される。

40

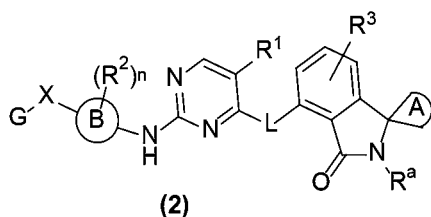
【0023】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明は、一般式(2)の化合物、またはその

50

異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物、もしくはその溶媒和物を、提供する。

【化 2 9】



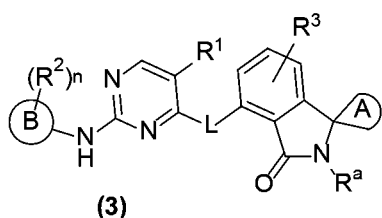
10

(式中、A、L、B、X、G、R¹、R²、n、およびR³は、上記で定義した通りであり、R^aは、H、D、(C1～C3)アルキル、(C1～C3)ハロアルキル、(C2～C4)アルケニル、(C2～C4)アルキニル、および(C3～C6)シクロアルキルから選択され、詳細な説明において例示される。)

【0024】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明は、一般式(3)の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物、もしくはその溶媒和物を、提供する。

【化 3 0】



20

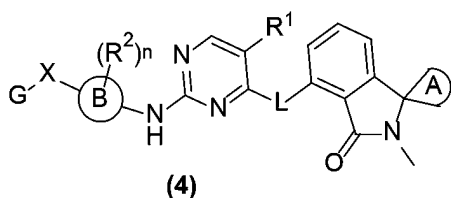
(式中、A、L、B、R¹、R²、n、およびR³は、上記で定義した通りであり、R^aは、H、D、(C1～C3)アルキル、(C1～C3)ハロアルキル、(C2～C4)アルケニル、(C2～C4)アルキニル、(C3～C6)シクロアルキルから選択され、詳細な説明において例示される。)

30

【0025】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明は、一般式(4)の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物、もしくはその溶媒和物を、提供する。

【化 3 1】



40

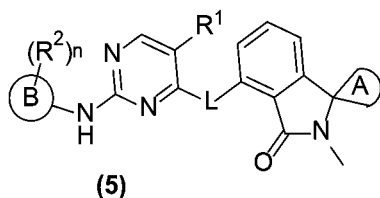
(式中、A、L、B、X、G、R¹、およびR²は、上記で定義した通りであり、詳細な説明において例示される。)

【0026】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明は、一般式(5)の化合物またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物、もしくはその溶媒和物を、提供する。

50

【化 3 2】



(式中、A、L、B、 R^1 、 R^2 、および n は、上記で定義した通りであり、詳細な説明において例示される。)

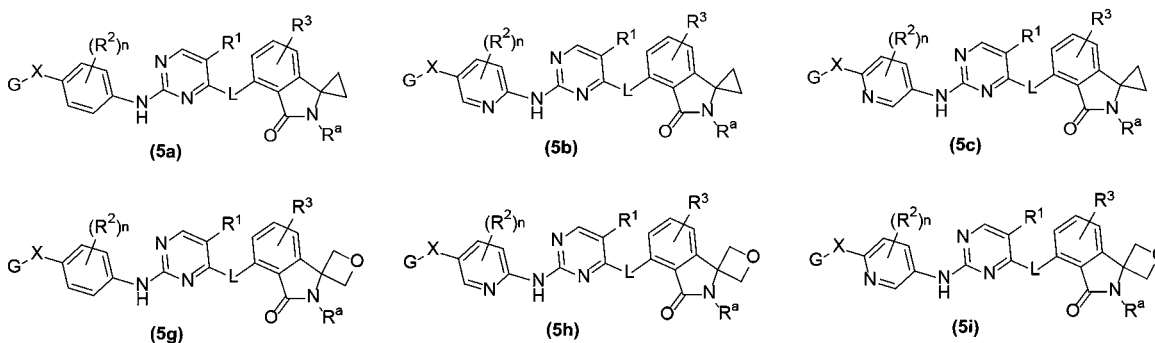
10

【0027】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明は、一般式(5a)から一般式(5i)の化合物またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物、もしくはその溶媒和物を、提供する。

【0028】

【化 3 3】



20

(式中、L、X、G、 R^1 、 R^2 、 n 、および R^3 は、上記で定義した通りであり、 R^a は、H、D、(C1~C3)アルキル、(C1~C3)ハロアルキル、(C2~C4)アルケニル、(C2~C4)アルキニル、および(C3~C6)シクロアルキルから選択され、詳細な説明において例示される。)

30

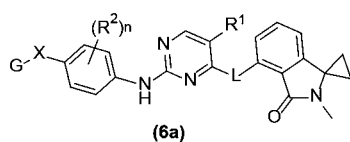
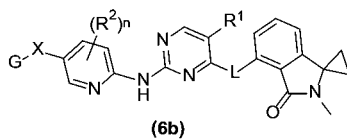
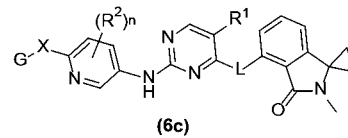
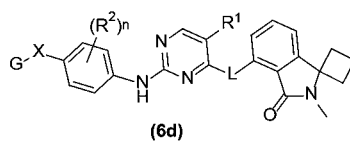
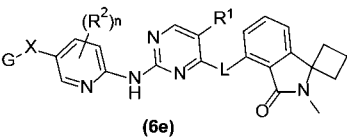
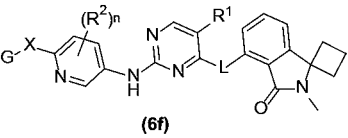
【0029】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明は、一般式(6a)から一般式(6i)の化合物またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物、またはその溶媒和物を提供する。

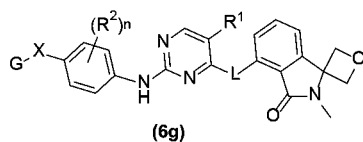
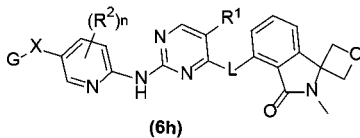
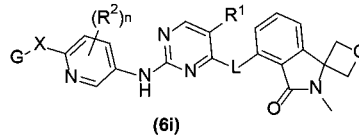
40

50

【化 3 4】



10



(式中、L、X、G、R¹、R²、およびnは、上記で定義した通りであり、詳細な説明において例示される。)

【0030】

本発明のいくつかの実施形態において、本発明は、一般式(7a)から一般式(7r)の化合物またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物、またはその溶媒和物を提供する。

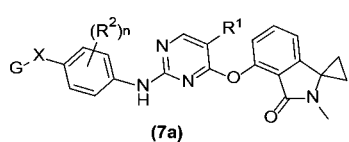
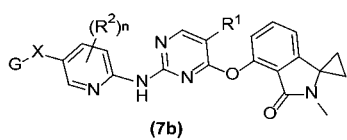
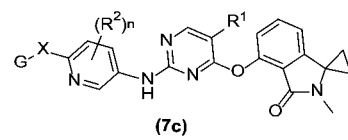
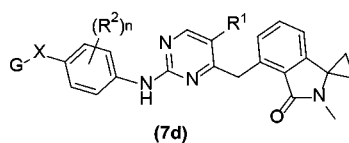
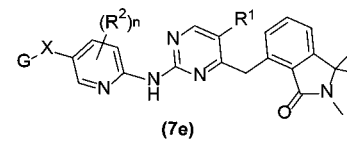
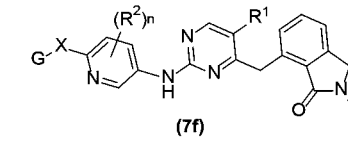
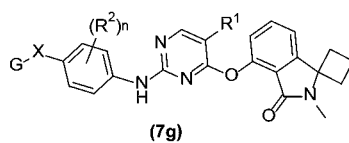
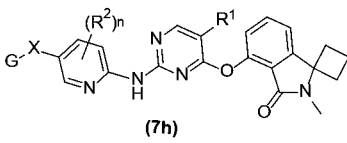
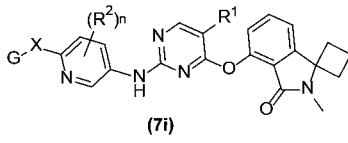
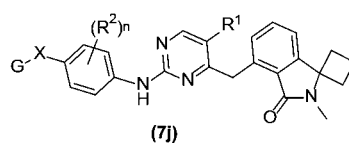
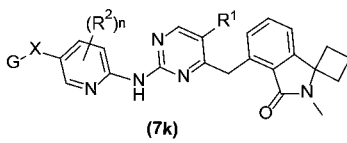
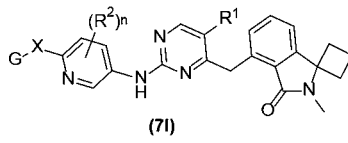
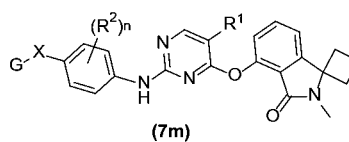
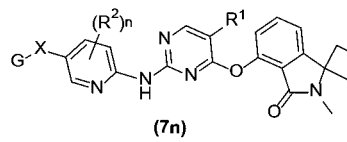
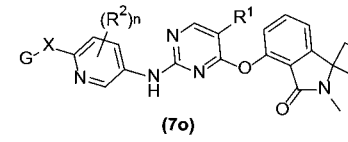
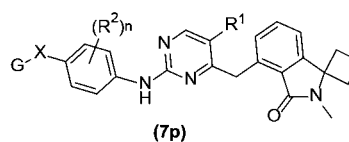
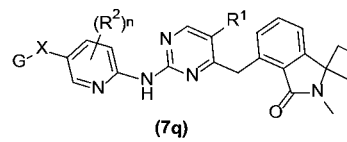
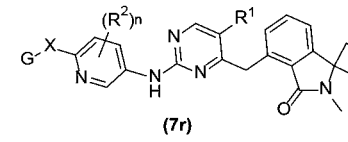
20

30

40

50

【化 3 5】



(式中、X、G、R¹、R²、およびnは、上記で定義した通りであり、詳細な説明に例示される。)

【0031】

本発明の別の具体的な実施形態では、一般式(1)の化合物は、以下の構造：

10

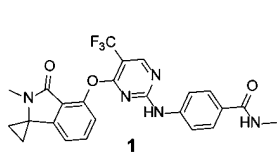
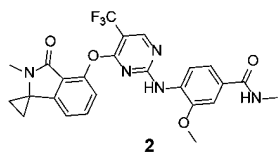
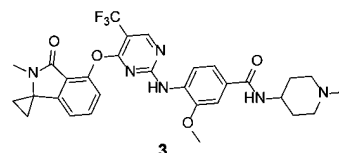
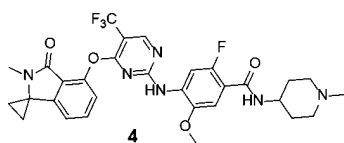
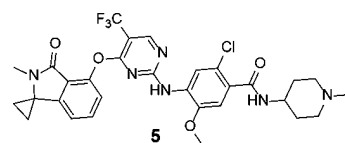
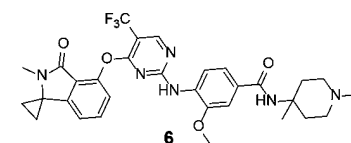
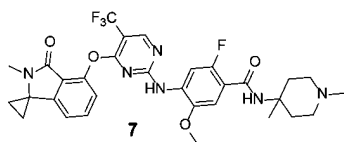
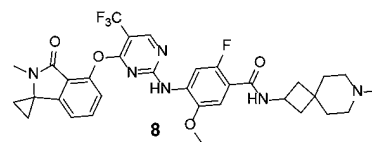
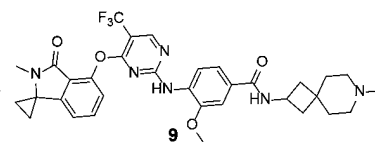
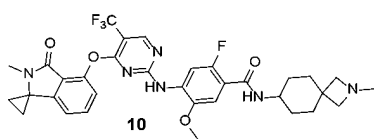
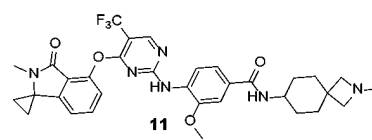
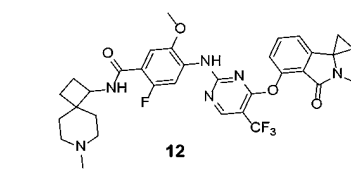
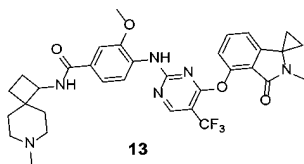
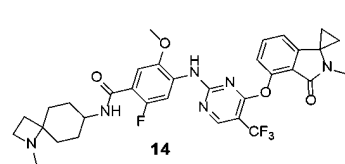
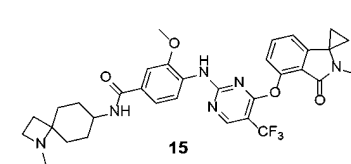
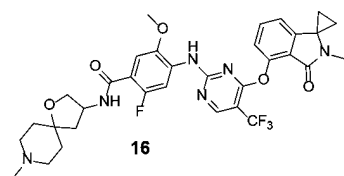
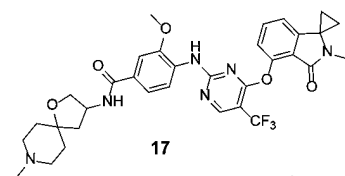
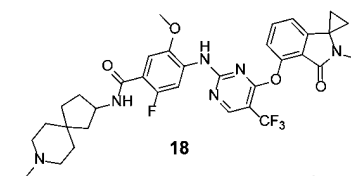
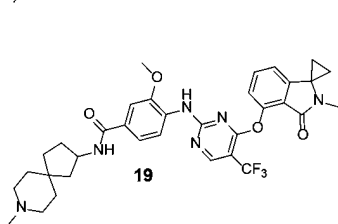
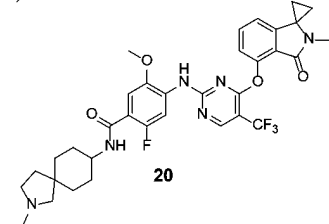
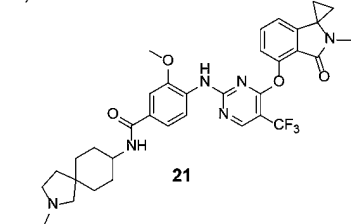
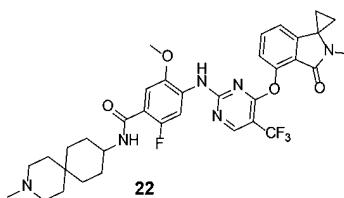
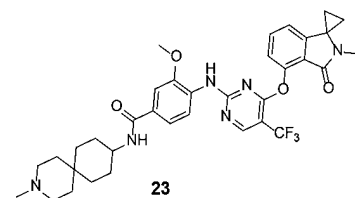
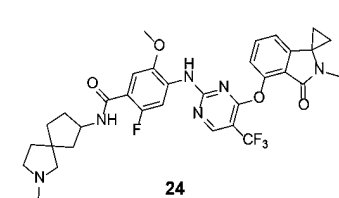
20

30

40

50

【化 3 6 - 1】



10

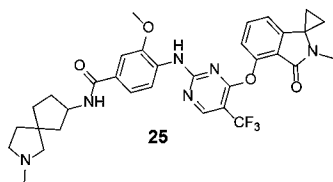
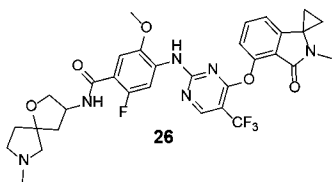
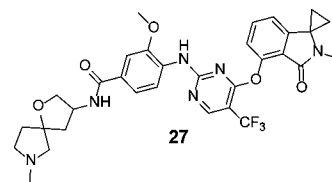
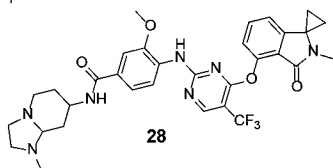
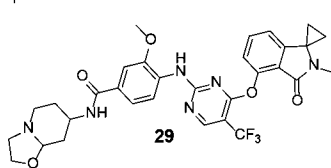
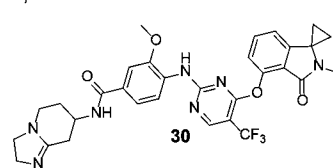
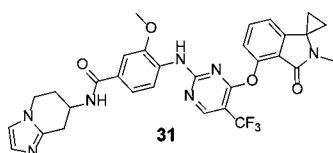
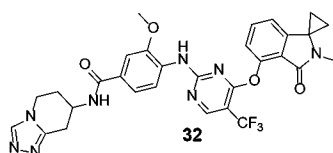
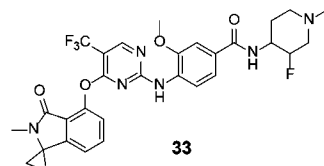
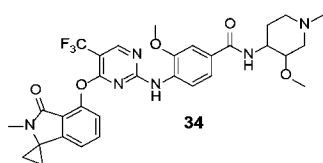
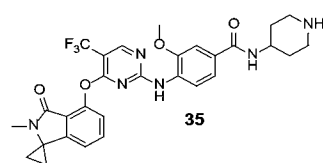
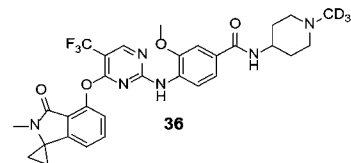
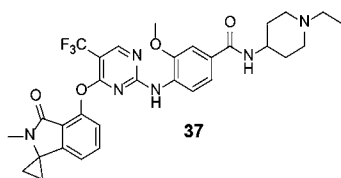
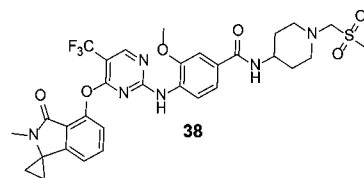
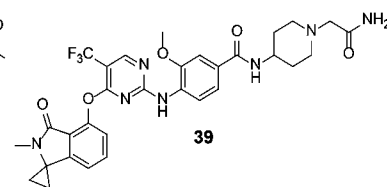
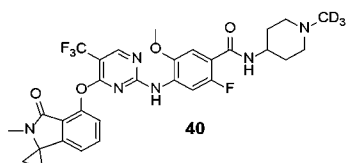
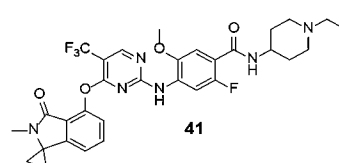
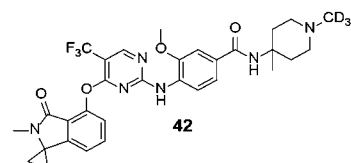
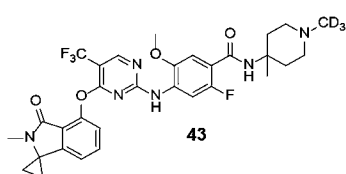
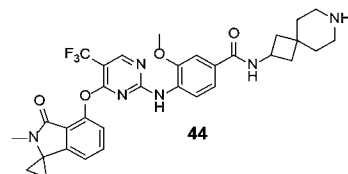
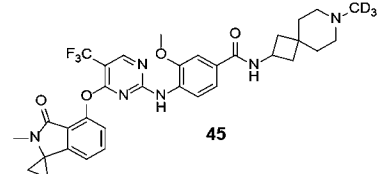
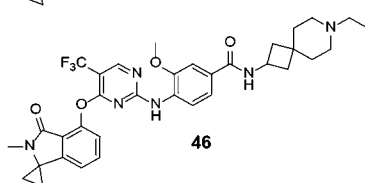
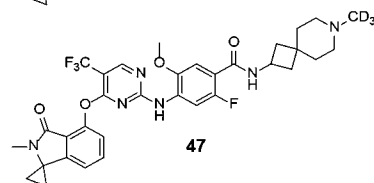
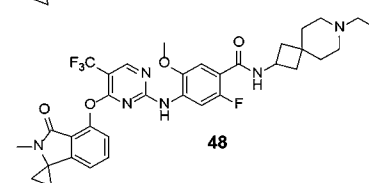
20

30

40

50

【化 3 6 - 2】



10

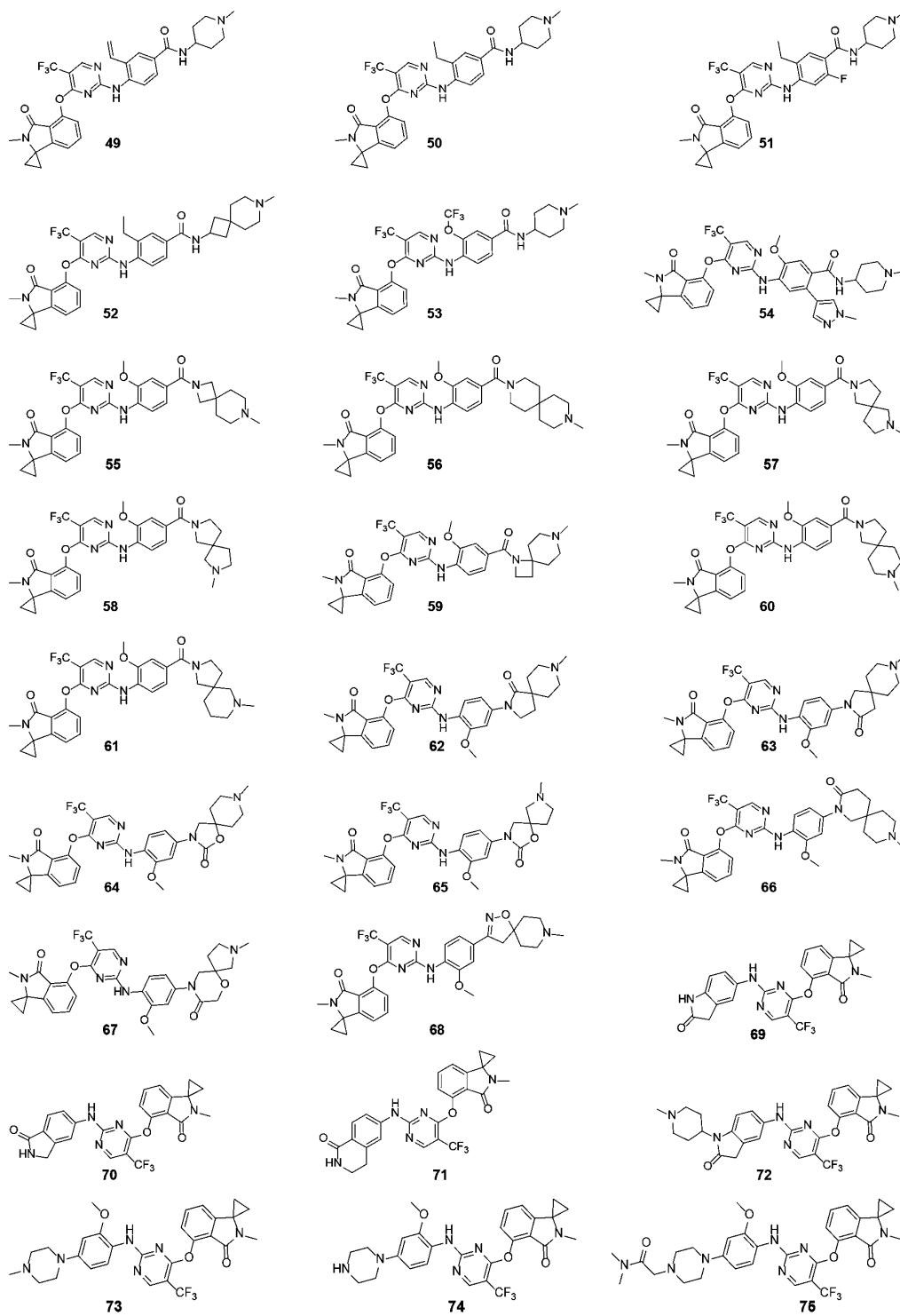
20

30

40

50

【化 3 6 - 3】



10

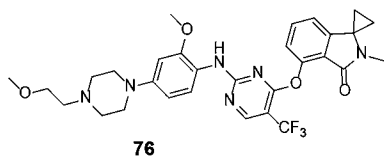
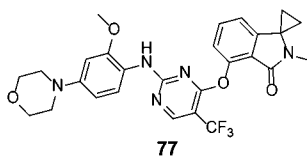
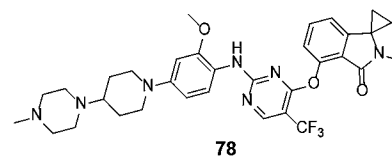
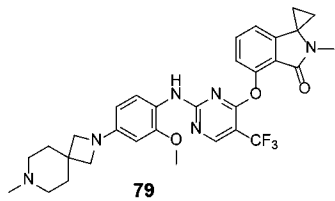
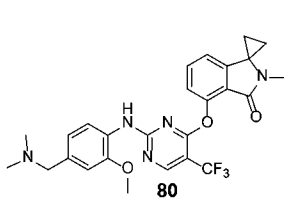
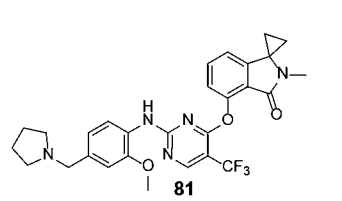
20

30

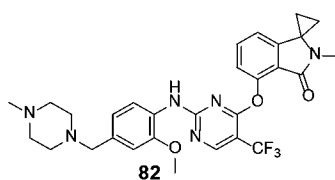
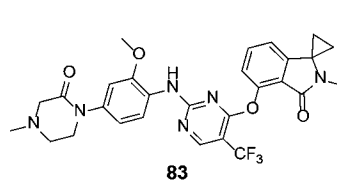
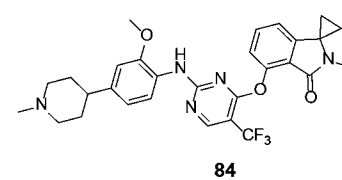
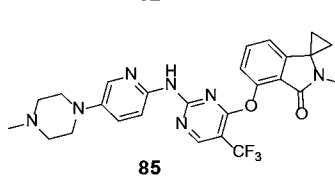
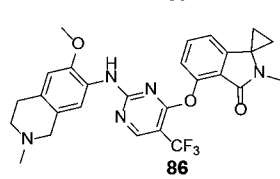
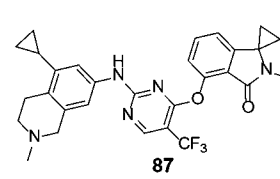
40

50

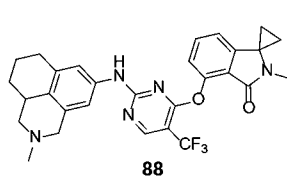
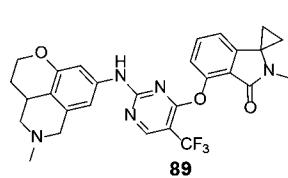
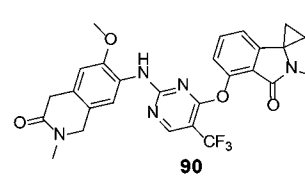
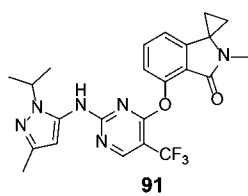
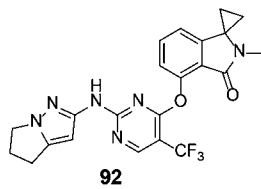
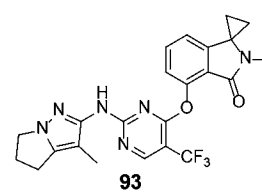
【化 3 6 - 4】



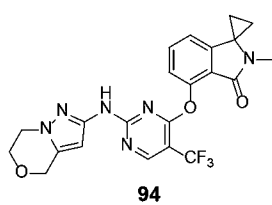
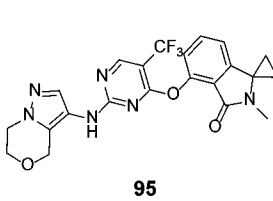
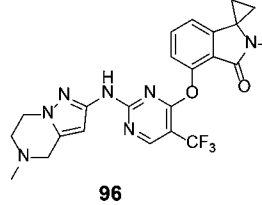
10



20



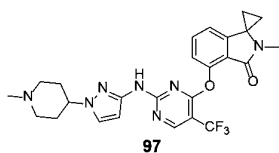
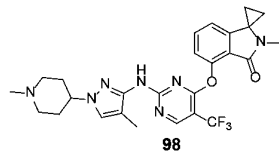
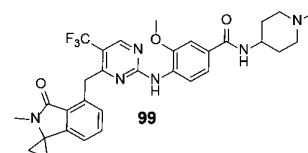
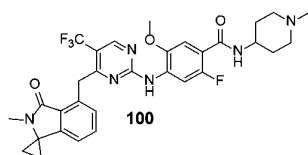
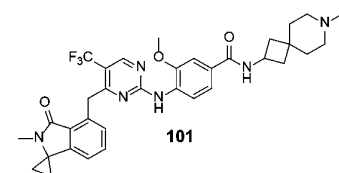
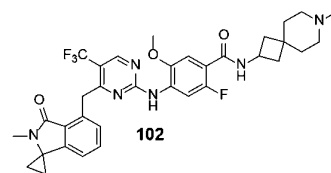
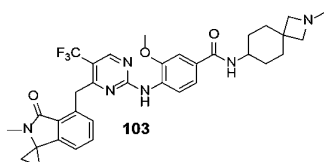
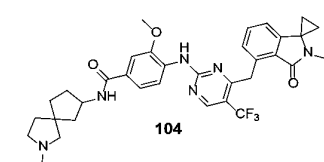
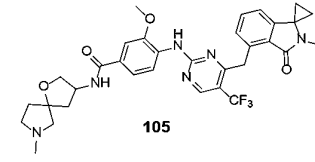
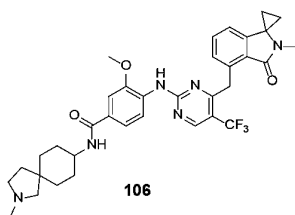
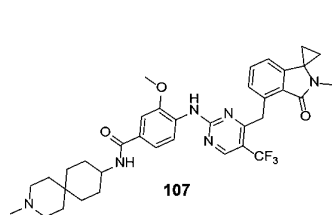
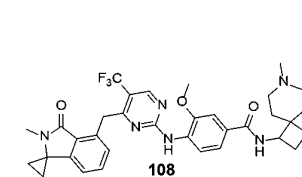
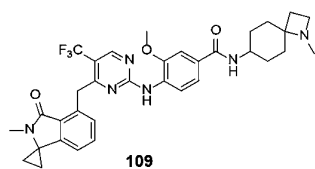
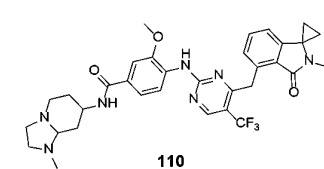
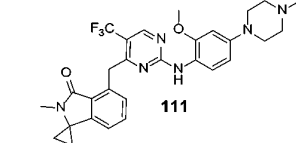
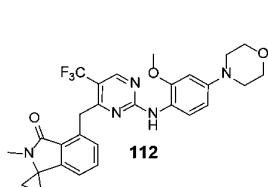
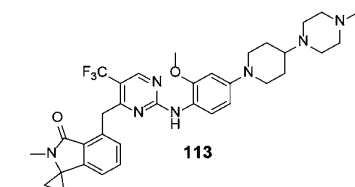
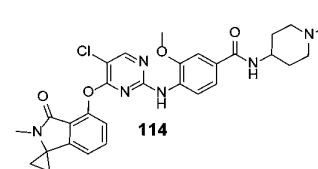
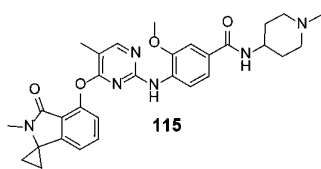
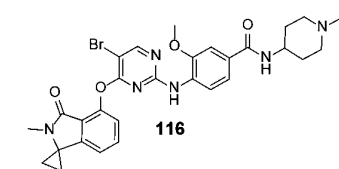
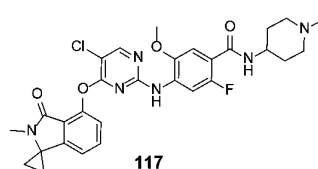
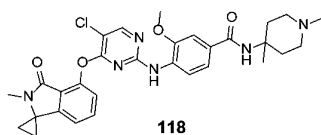
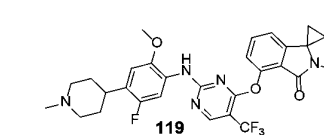
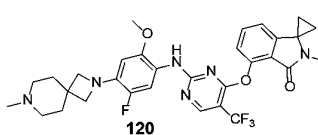
30



40

50

【化 36 - 5】



10

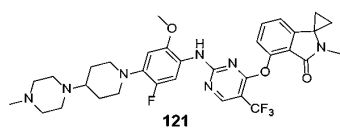
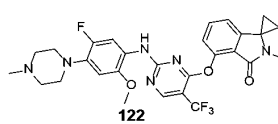
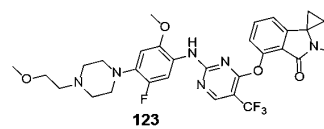
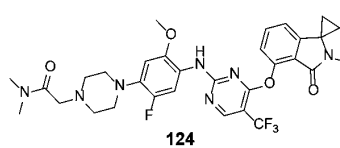
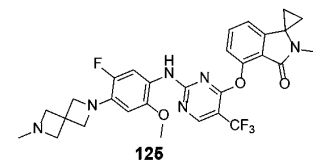
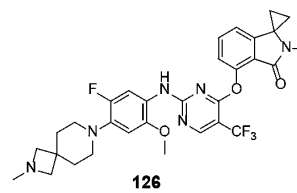
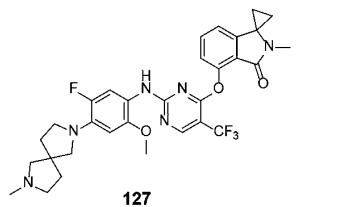
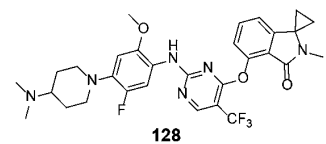
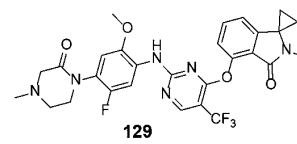
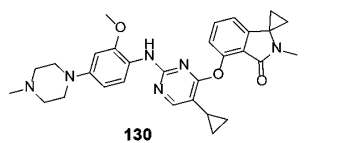
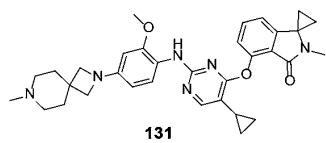
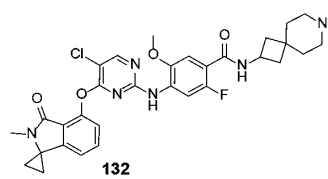
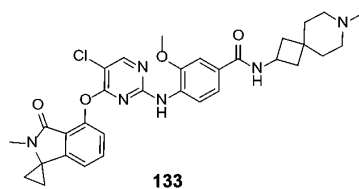
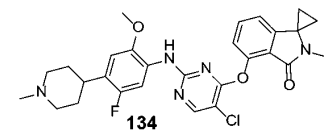
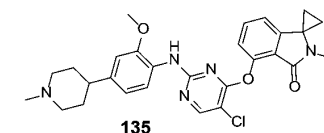
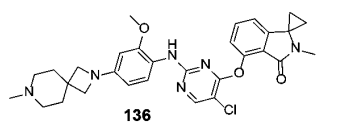
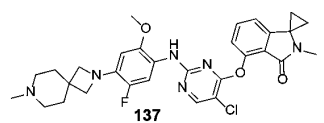
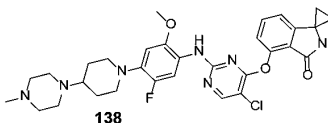
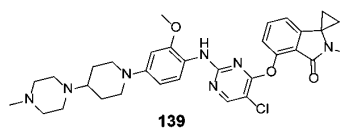
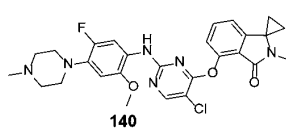
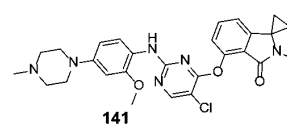
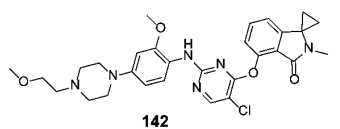
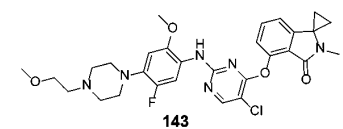
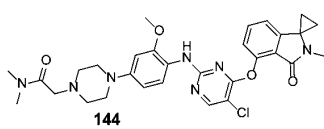
20

30

40

50

【化 3 6 - 6】



10

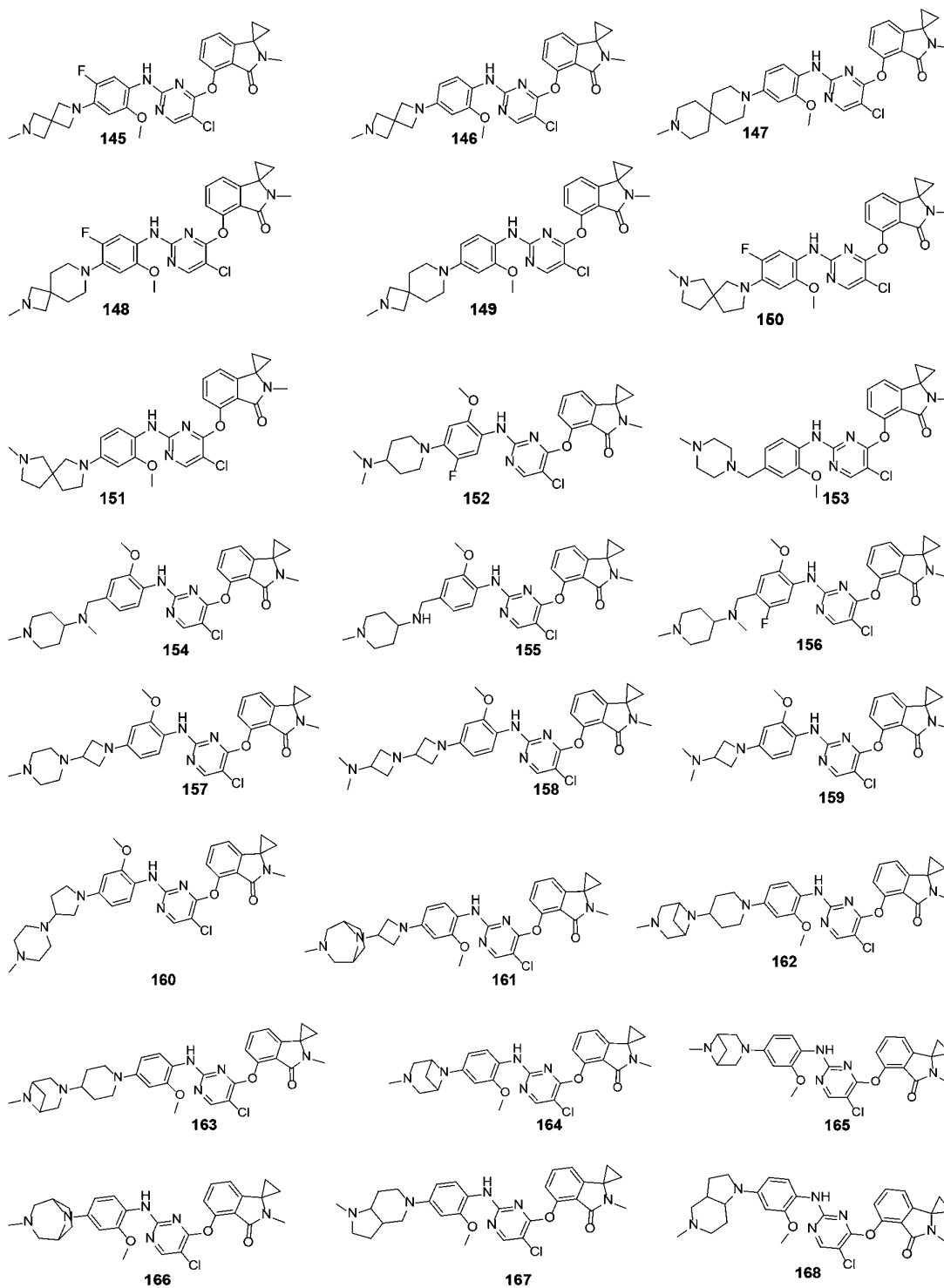
20

30

40

50

【化 3 6 - 7】



10

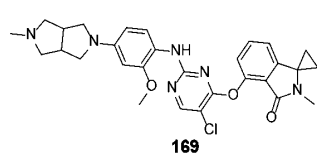
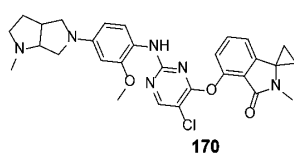
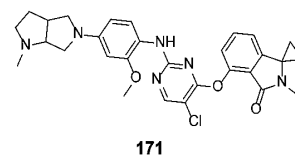
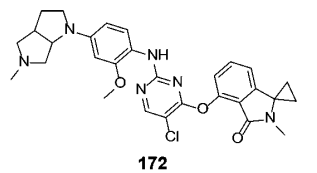
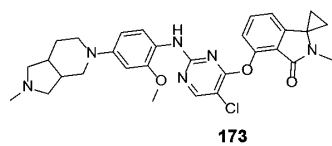
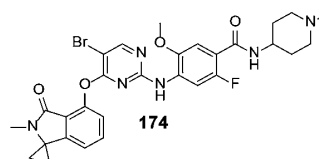
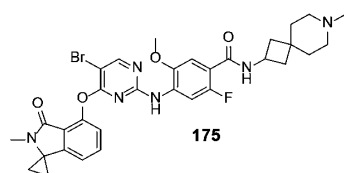
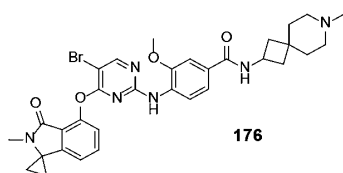
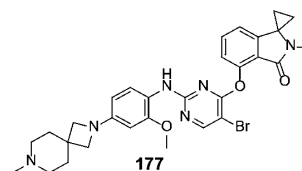
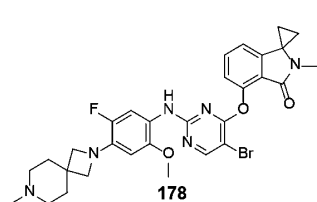
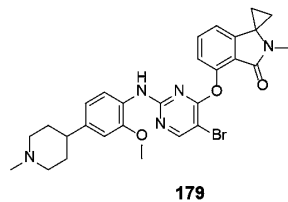
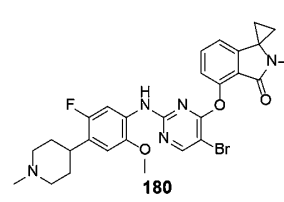
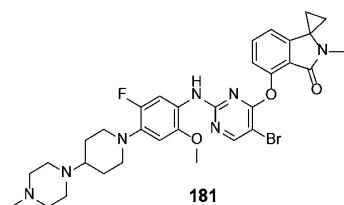
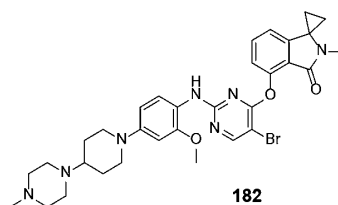
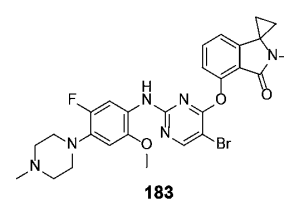
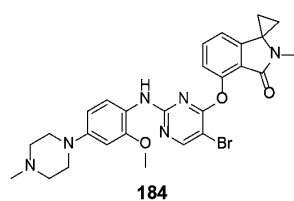
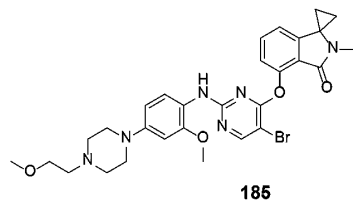
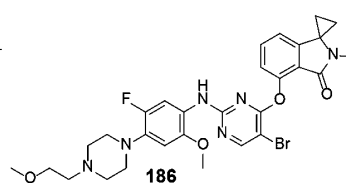
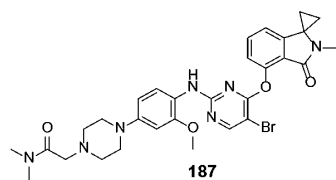
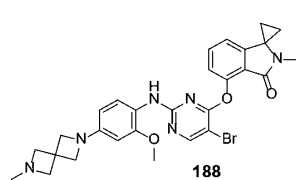
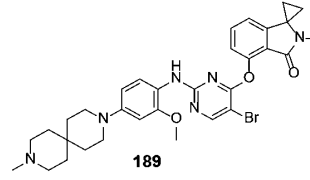
20

30

40

50

【化 3 6 - 8】



10

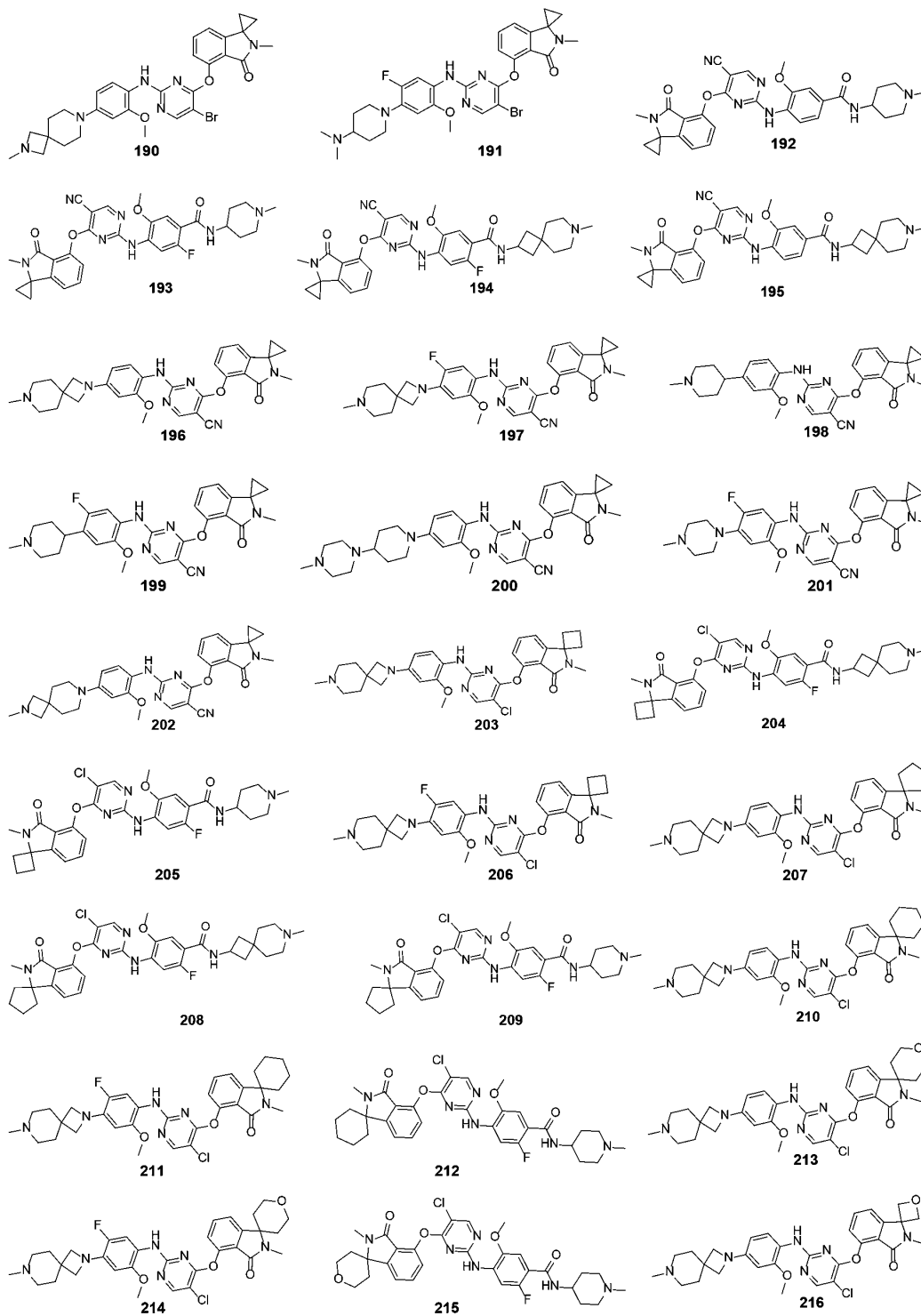
20

30

40

50

【化 3 6 - 9】



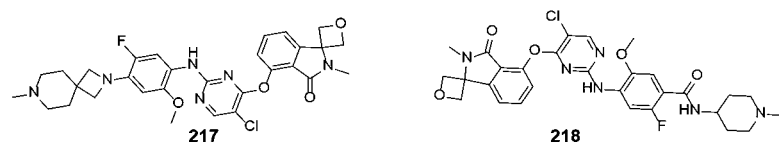
10

20

30

40

【化 3 6 - 1 0】



のうちの1つを有する。

【0 0 3 2】

50

本発明はさらに、薬学的に許容される担体、希釈剤および／または賦形剤と、有効成分として、本発明の一般式（１）の化合物またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物と、を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

【００３３】

本発明はさらに、F A Kタンパク質キナーゼに関連する疾患を処置、調節または予防するための医薬の調製における、本発明の一般式（１）の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物、または上記の医薬組成物、の使用を提供することを目的とする。前記疾患は、好ましくは癌であり、前記癌は、血液癌または固形癌、好ましくは卵巣癌、黒色腫、乳癌、頭頸部癌、脾臓癌、非小細胞肺癌、結腸癌、前立腺癌、口腔癌、食道癌、中皮腫、骨髄腫、白血病、およびこれらの癌の癌転移である。

10

【００３４】

本発明はさらに、F A Kタンパク質キナーゼにより介在される関連疾患を処置、調節または予防するための方法であって、治療有効量の、本発明の一般式（１）の化合物、またはその異性体、その結晶体、その薬学的に許容される塩、その水和物もしくはその溶媒和物、または上記医薬組成物を対象に投与すること、を含む方法、を提供することを意図している。

【発明を実施するための形態】

【００３５】

20

本発明の前述の一般的な説明および以下の詳細な説明は、いずれも例示的かつ説明的なものであり、特許請求される本発明のさらなる説明を提供することを意図するものと理解されたい。

【００３６】

（化合物の合成）

本発明の一般式（１）の化合物を調製するための方法を以下に具体的に記載するが、これらの具体的な方法は、本発明を何ら限定しない。

【００３７】

上記の一般式（１）の化合物は、本明細書に記載の方法と組み合わせた標準的な合成技術、周知の技術を使用して、合成され得る。さらに、本明細書に記載される溶媒、温度および他の反応条件は異なってもよい。化合物の合成のための出発物質は、合成により得てもよいし、市販のものでもよい。本明細書に記載の化合物および異なる置換基を有する他の関連化合物は、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th Ed., (Wiley 1992); CareyおよびSundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th Ed., Vols. AおよびB (Plenum 2000、2001)、ならびにGreenおよびWuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd Ed., (Wiley 1999)に見出される方法を含む、周知の技術および出発物質を用いて合成され得る。化合物を調製するための一般的な方法は、本明細書に記載される分子式に様々な基を導入するための適切な試薬および条件を使用することによって、変更され得る。

30

40

【００３８】

１つの態様において、本明細書に記載された化合物は、当該技術分野で周知の方法に従って調製される。ただし、反応物、溶媒、塩基、使用する化合物の量、反応温度、反応に要する時間などの方法の条件は、以下の記載に限定されない。また、本発明の化合物は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の種々の合成方法を任意に組み合わせて簡便に調製され得、このような組み合わせは、本発明が関連する当業者によって容易に決められ得る。１つの態様において、本発明は、一般式（１）の化合物を調製する方法をさらに提供し、ここで、一般式（１）の化合物は、以下の一般的な反応スキーム１～４を使用して調製され得る。

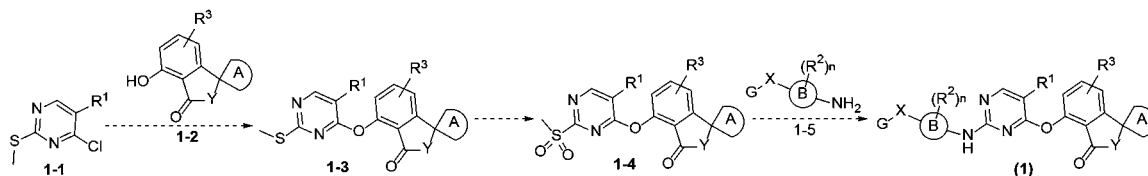
50

【0039】

一般反応スキーム 1

【0040】

【化37】



10

【0041】

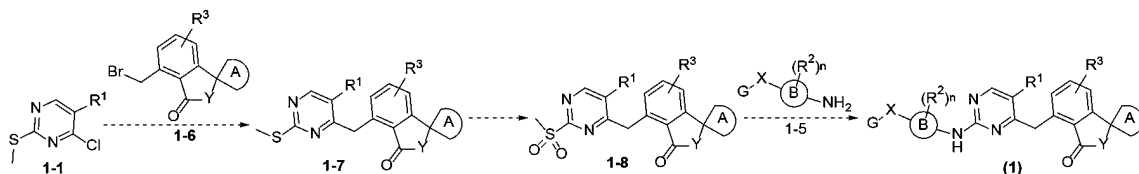
一般式(1)の化合物の実施形態は、一般反応スキーム1に従って調製され得、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 L 、 Y 、 G 、 A 、 B 、および n は、上記で定義した通りである。一般反応スキーム1に示すように、化合物1-1を、アルカリ条件下で化合物1-2と反応させて化合物1-3を得、化合物1-3を酸化して化合物1-4を得、化合物1-4を適切な条件下で化合物1-5と反応させて目的化合物(1)を得る。

【0042】

一般反応スキーム 2

【0043】

【化38】



20

【0044】

一般式(1)の化合物の実施形態は、一般反応スキーム2に従って調製され得、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 L 、 Y 、 G 、 A 、 B 、および n は、上記で定義した通りである。一般反応スキーム2に示すように、化合物1-1を、化合物1-6とカップリング反応させて化合物1-7を得、化合物1-7を酸化して化合物1-8を得、化合物1-8を適当な条件下で化合物1-5と反応させて目的化合物(1)を得る。

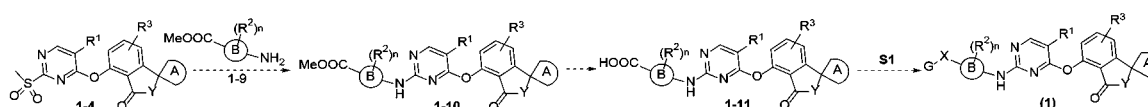
30

【0045】

一般反応スキーム 3

【0046】

【化39】



40

【0047】

一般式(1)の化合物の実施形態は、一般反応スキーム3に従って調製され得、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 L 、 Y 、 G 、 A 、 B 、および n は、上記で定義した通りである。一般反応スキーム3に示すように、化合物1-4を適切な条件下で化合物1-9と反応させて化合物1-10を得、化合物1-10を加水分解して化合物1-11を得、化合物1-11をフラグメントS1と縮合反応させて目的化合物(1)を得る。

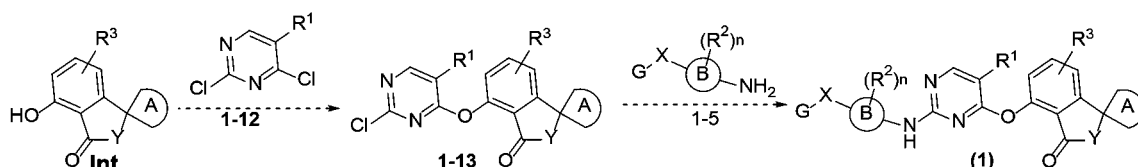
【0048】

一般反応スキーム 4

【0049】

50

【化 4 0】



【0050】

一般式（１）の化合物の実施形態は、一般反応スキーム４に従って調製され得、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 L 、 Y 、 G 、 A 、 B 、および n は、上記で定義した通りである。一般反応スキーム４に示すように、化合物 Int を適切な条件下で化合物 1-12 と反応させて化合物 1-13 を得、化合物 1-13 を適切な条件下で化合物 1-5 と反応させて、目的化合物（１）を得る。

10

【0051】

化合物のさらなる形態

【0052】

本明細書において「薬学的に許容される」とは、担体や希釈剤など、化合物における生物学的活性または特性の消失を引き起こさず、比較的無毒の物質を指す。例えば、個体に、ある物質を投与する場合、前記物質は、望ましくない生物学的作用、またはその含有成分のいずれかと有害な相互作用を、引き起こさない。

20

【0053】

用語「薬学的に許容される塩」は、投与を受ける生物体に著しい刺激を与えず、または化合物の生物学的活性および特性を消滅させない化合物の形態を指す。特定の具体的な態様において、薬学的に許容される塩は、一般式の化合物を酸または塩基との反応に供することによって得られ、ここで、酸または塩基としては、*Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: properties, Selection, and Use, 1st Ed., (Wiley, 2002)* に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

薬学的に許容可能な塩は、溶媒付加形態または結晶形態、特に溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含み、水およびエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒における結晶化の際に選択的に形成される。溶媒が水の場合は水和物が、溶媒がエタノールの場合はアルコールが形成される。一般式（１）の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載の方法に従って好都合に調製または形成される。例えば、一般式（１）の化合物の水和物は、水／有機溶媒の混合溶媒における再結晶によって好都合に調製され、使用される有機溶媒は、テトラヒドロフラン、アセトン、エタノールまたはメタノールを含むが、これらに限定されない。さらに、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態のいずれかで存在していてもよい。一般に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のために、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

30

40

【0055】

他の特定の例では、一般式（１）の化合物は、非晶質形態、粉碎形態、およびナノ粒子形態を含むが、これらに限定されない異なる形態で調製される。さらに、一般式（１）の化合物は、結晶体を含み、多形体であってもよい。多形体は、化合物の同じ元素の異なる格子配置を含む。多形体は、一般に、異なる X 線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形態、光学的特性、電気的特性、安定性、および溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、および保存温度などの様々な要因により、単一の優勢な結晶体がもたらされる場合がある。

【0056】

別の態様では、一般式（１）の化合物は、キラル中心および／または軸不斉を有し得、

50

したがって、ラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー化合物、単一ジアステレオマーおよびシーストランス異性体の形態で存在していてもよい。各キラル中心または軸不斉は、独立して2つの光学異性体を生成し、すべての可能な光学異性体、ジアステレオマー混合物および純粋または部分的に純粋な化合物が、本発明の範囲に含まれる。本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性体を含むことを意味する。

【0057】

本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1つ以上において、不自然な割合の原子同位体を含んでいてもよい。例えば、前記化合物は、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) および C-14 (^{14}C) などの放射性同位体で標識され得る。他の例として、重水素を用いて水素原子を置換して重水素化合物を形成することができる。重水素と炭素とによって形成される結合は、通常の水素と炭素とによって形成される結合よりも強い。重水素化されていない医薬と比較して、一般に、重水素化医薬は、毒性作用および副作用の低減、医薬の安定性の向上、効力の増強、医薬的 *in vivo* 半減期の延長などの利点を有している。本発明の化合物のすべての同位体バリエーションは、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲に含まれる。

【0058】

用語の説明

特に明記しない限り、本願明細書および特許請求の範囲に記載されたものを含め、本願明細書で使用される用語は、以下のように定義される。本明細書および添付の特許請求の範囲において、単数形の「1つの(a)」および「1つの(an)」は、特に明記しない限り、複数の意味を含むことに留意されたい。特に明記しない限り、質量分析法、核磁気共鳴分光法、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術および薬理学の従来の方法が用いられる。本明細書において、「または」または「および」は、特に明記しない限り、「および／または」を意味する。

【0059】

特に明記しない限り、「アルキル」は、1～6個の炭素原子を含む直鎖および分岐基を有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、またはtert-ブチルなどの1～4個の炭素原子を含む低級アルキル基が好ましい。本明細書で使用される場合、「アルキル」には、非置換アルキルおよび置換アルキル、特に1つ以上のハロゲンで置換されたアルキルが、含まれる。好ましいアルキルは、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$ 、iPr、nPr、iBu、nBu、またはtBuから選択される。

【0060】

特に明記しない限り、「アルキレン」は、上記で定義した2価のアルキルを指す。アルキレンの例としては、メチレンおよびエチレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

特に明記しない限り、「アルケニル」は、1～14個の炭素原子を含む直鎖状または分枝状の基を含む、炭素-炭素二重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素基を指す。ビニル、1-プロペニル、1-ブテニル、または2-メチルプロペニルなどの1～4個の炭素原子を含む低級アルケニル基が好ましい。

【0062】

特に明記しない限り、「アルケニレン」は、上記で定義した2価のアルケニルを指す。

【0063】

特に明記しない限り、「アルキニル」は、1～14個の炭素原子を含む直鎖および分岐基を含む、炭素-炭素三重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素基を指す。エチニル、1-プロピニル、または1-ブチニルなどの1～4個の炭素原子を含む低級アルキニル基が、好ましい。

【0064】

特に明記しない限り、「アルキニレン」は、上記で定義した2価のアルキニルを指す。

【0065】

10

20

30

40

50

特に明記しない限り、「シクロアルキル」は、非芳香族炭化水素環系（単環式、二環式、または多環式）を指し、部分的に不飽和のシクロアルキルは、炭素環が少なくとも1つの二重結合を含む場合、「シクロアルケニル」、または炭素環が少なくとも1つの三重結合を含む場合、「シクロアルキニル」と呼ばれることがある。シクロアルキルは、単環式基または多環式基（例えば、2個、3個、または4個の縮合環を有する）、およびスピロ環を含み得る。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは単環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、単環式または二環式である。シクロアルキルの環炭素原子は、任意に、酸化されてオキソ基またはチオ基を形成していてもよい。シクロアルキルは、シクロアルキレンをさらに含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、0個、1個または2個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、1個または2個の二重結合を含む（部分不飽和シクロアルキル）。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルと縮合していてもよい。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルと縮合していてもよい。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、アリールおよびシクロアルキルと縮合していてもよい。シクロアルキルの例としては、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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルカンファニル、ノルピナニル、ノルカルニル、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシルなどが挙げられる。

10

20

【0066】

特に明記しない限り、「シクロアルキレン」とは、上記で定義した2価のシクロアルキルを指す。

【0067】

特に明記しない限り、「アルコキシ」は、エーテル酸素原子を介して分子の残りの部分に結合するアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシなどの1～6個の炭素原子を有するものである。本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、非置換および置換アルコキシ、特に1つ以上のハロゲンで置換されたアルコキシを含む。好ましいアルコキシは、 OCH_3 、 OCF_3 、 CHF_2O 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $i\text{-PrO}$ 、 $n\text{-PrO}$ 、 $i\text{-BuO}$ 、 $n\text{-BuO}$ 、および $t\text{-BuO}$ から選択される。

30

【0068】

特に明記しない限り、「アリール」は、単環式または多環式である芳香族炭化水素基を指す。例えば、単環式のアリール環は、1つ以上の炭素環式芳香族基と縮合していてもよい。アリールの例としては、フェニル、ナフチル、およびフェナントリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0069】

特に明記しない限り、「アリールオキシ」は、エーテル酸素原子を介して分子の残りの部分に結合するアリール基を指す。前記アリールオキシの例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0070】

特に明記しない限り、「アリーレン」は、上記で定義された2価のアリールを指す。アリーレンの例としては、フェニレン、ナフチレン、およびフェナントリレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

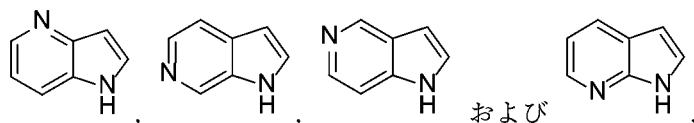
【0071】

特に明記しない限り、「ヘテロアリール」は、1つ以上のヘテロ原子（O、S、またはN）を含む芳香族基を指し、前記ヘテロアリールは単環式または多環式である。例えば、単環式ヘテロアリール環は、1つ以上の炭素環式芳香族基または他の単環式ヘテロシクロアルキル基と縮合する。ヘテロアリールの例としては、ピリジル、ピリダジニル、イミダ

50

ゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピリジニル、ピロロピリミジニル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、

【化41】



10

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

特に明記しない限り、「ヘテロシクロアルキル」は、ホウ素、リン、窒素、硫黄、酸素、およびリンから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する、環構造の部分として任意に1つ以上のアルケニレンを含み得る非芳香族環または環系を指す。部分不飽和ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクロアルキルが少なくとも1つの二重結合を含む場合、「ヘテロシクロアルケニル」と呼ばれることがあり、前記ヘテロシクロアルキルが少なくとも1つの三重結合を含む場合、「ヘテロシクロアルキニル」と呼ばれることがある。ヘテロシクロアルキルは、単環式、二環式、スピロ環式、または多環式系（例えば、2つの縮合環または架橋環を有する）を含み得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する単環式基である。ヘテロシクロアルキルの環炭素原子およびヘテロ原子は、任意に、酸化されて、オキソ基もしくはチオ基または他の酸化結合（例えば、C(O)、S(O)、C(S)もしくはS(O)₂、N-オキシドなど）を形成していてもよく、または窒素原子は4級化されていてもよい。ヘテロシクロアルキルは、環炭素原子または環ヘテロ原子を介して結合していてもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、0～3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、0～2個の二重結合を含む。また、ヘテロシクロアルキルの定義には、ヘテロシクロアルキル環に縮合した（すなわち、結合を共有する）1つ以上の芳香族環を有する部分（部分不飽和複素環とも呼ばれる）、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピン、チエニルなどのベンゾ誘導体も含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキルは、縮合芳香環の環原子を含む任意の環原子を介して結合していてもよい。ヘテロシクロアルキルの例としては、アゼチジニル、アゼピニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、N-モルホリニル、3-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデシル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デシル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、キニル（quininyl）、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、トロパニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン、N-メチルピペリジニル、テトラヒドロイミダゾリル、ピラゾリジニル、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノニル（imidazolidinonyl）、ヒダントイニル、ジオキサニル、フタルイミジル、ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン、1, 4-ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S, S-オキシド、ピペラジニル、ピラニル、ピリドニル、3-ピロリニル、チオピラニル、ピロニル、テトラヒドロチエニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、インドリニル、

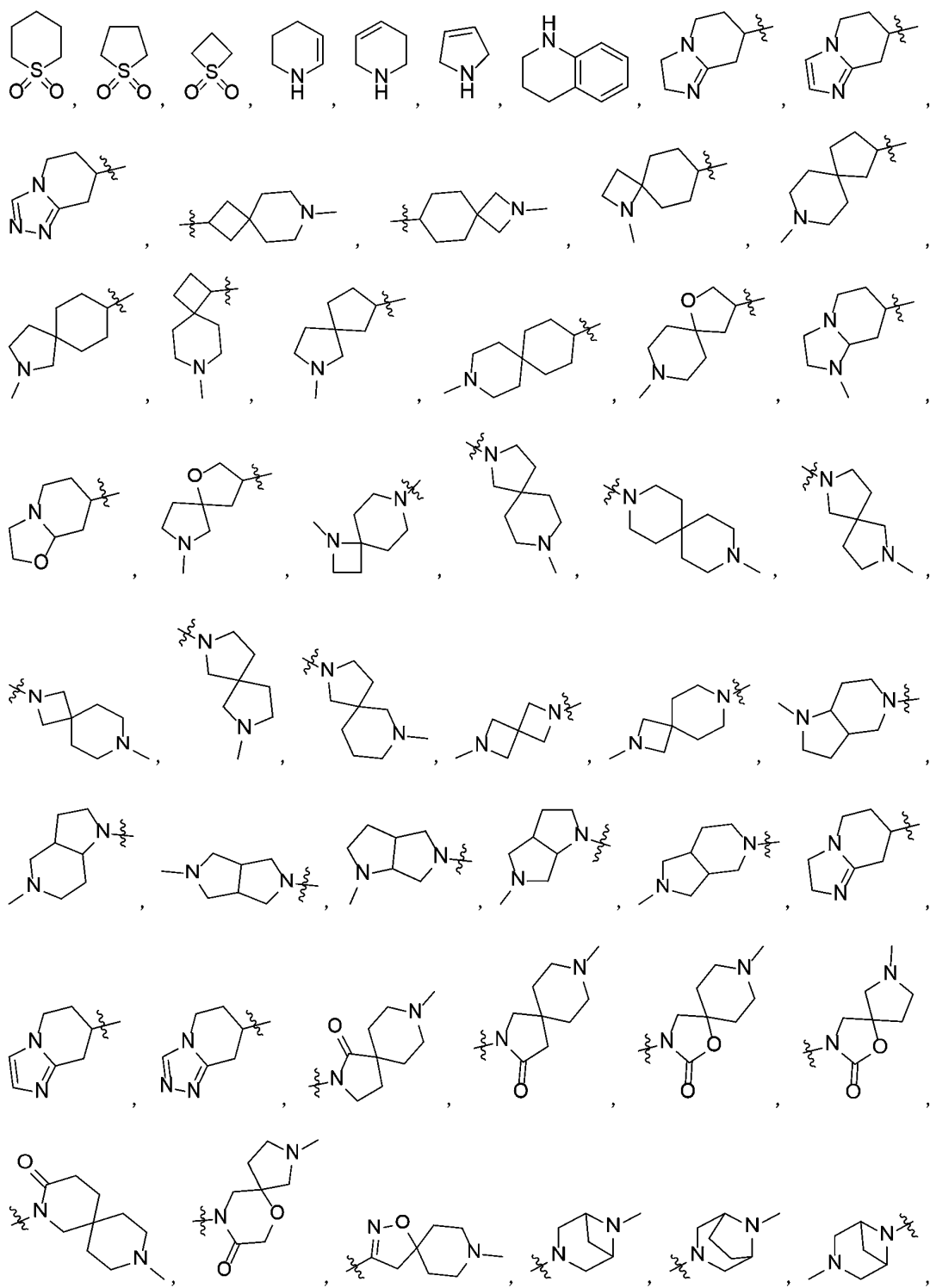
20

30

40

50

【化 4 2 - 1】



10

20

30

40

【化 4 2 - 2】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

特に明記しない限り、「ヘテロシクロアルキリデン」とは、上記で定義した2価のヘテ

50

ロシクロアルキル基を意味する。

【0074】

特に明記しない限り、「オキソ」は、 $=O$ を意味する。例えば、炭素が1つのオキソで置換されて形成される基は、「カルボニル

【化43】



」であり；硫黄が1つのオキソで置換されて形成される基は、「スルフィニル

【化44】



」であり、硫黄が2つのオキソで置換されて形成される基は「スルホニル

【化45】



」である。

【0075】

特に明記しない限り、「ハロゲン」（またはハロ）は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。基名の前の用語「ハロ」（または「ハロゲン化」）は、その基が部分的または完全にハロゲン化されていること、すなわち、F、Cl、BrまたはI、好ましくはFまたはClによって任意の組み合わせで置換されていることを示す。

【0076】

「任意の」または「任意に」は、その後に記載される事象または状況が生じる可能性があるが、必ずしも生じないことを意味し、その記載には、その事象または状況が生じる例および生じない例が含まれる。

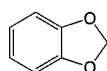
【0077】

特に明記しない限り、「含む」という単語、または「有する」や「含有する」などのその変形は、特定された要素もしくは整数、または要素のグループもしくは整数のグループが含まれることを意味し、他の要素もしくは整数、または要素のグループまたは整数のグループが除外される（他の要素もしくは整数、または要素のグループまたは整数のグループを除外する）ことを意味するものではない。

【0078】

置換基「 $-O-CH_2-O-$ 」は、置換基中の2つの酸素原子が、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール中の2つの隣接する炭素原子に結合していることを意味し、例えば、以下のとおりである。

【化46】



【0079】

リンカー基の番号が $-(CH_2)_0-$ のように0である場合、そのリンカー基が単結合であることを意味する。

【0080】

変数の1つが化学結合から選択される場合、この変数によってリンクされる2つの基が直接リンクされることを意味する。例えば、 $X-L-Y$ のLが化学結合を表す場合、実際

10

20

30

40

50

には $X-Y$ の構造であることを意味する。

【0081】

用語「員環」は、任意の環状構造を含む。用語「員」は、環を形成する主鎖原子の数を指す。例えば、シクロヘキシル、ピリジニル、ピラニルおよびチオピラニルは、6員環であり、シクロペンチル、ピロリル、フラニル、およびチエニルは、5員環である。

【0082】

用語「部分」は、分子の特定の部分または官能基を指す。化学部分は、一般に、分子に含まれる、または分子に結合する化学物質を指すとみなされる。

【0083】

特に記載のない限り、立体中心の絶対配置は、くさび形実線結合

10

【化47】



およびくさび形破線結合

【化48】



により表され、立体中心の相対配置は、直線実線結合

20

【化49】



および直線破線結合

【化50】



により表される。波線

30

【化51】



は、くさび形実線結合

【化52】



またはくさび形破線結合

40

【化53】



を表し、あるいは波線

【化54】



は直線実線結合

50

【化 5 5】



または直線破線結合

【化 5 6】



を表す。

10

【0084】

特に記載のない限り、単結合または二重結合は、

【化 5 7】



により表される。

【0085】

具体的な医薬品・医療用語

本明細書で使用される「許容可能な」という用語は、製剤成分または活性成分が、一般的な治療対象の健康に過度にかつ有害な作用を及ぼさないことを意味する。

20

【0086】

本明細書で使用される用語「処置」、「処置経過」、および「治療」は、疾患の症状または状態を緩和、阻害、または改善すること、合併症の発生を阻害すること、基礎となるメタボリック症候群を改善または予防すること、疾患または状態の発生を阻害すること（例えば、疾患または状態の進行を制御すること）、疾患または症状を緩和すること、疾患または症状を退行させること、および疾患または症状によって引き起こされる合併症を緩和すること、または疾患もしくは症状によって引き起こされる兆候を予防もしくは処置することを含む。本明細書で使用される場合、化合物または医薬組成物は、投与されると、疾患、症状、または状態を改善することができ、特に、疾患の重症度を改善させる、発症を遅らせる、進行を遅らせる、または持続期間を短縮することができる。固定投与もしくは一時投与、または継続投与もしくは間欠投与は、投与に起因するか、または投与に関連していてもよい。

30

【0087】

「有効成分」は、一般式（1）の化合物、および一般式（1）の化合物の薬学的に許容可能な無機塩または有機塩を指す。本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心（キラル中心または軸不斉）を含んでいてもよく、したがって、ラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー化合物、および単一ジアステレオマーの形態で存在していてもよい。存在していてもよい不斉中心は、分子上の様々な置換基の特性に依存して存在していてもよい。このような不斉中心はそれぞれ独立して2つの光学異性体を生成し、すべての可能な光学異性体、ジアステレオマー混合物、および純粋なまたは部分的に純粋な化合物が、本発明の範囲に含まれる。本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性体形態を含むことを意味する。

40

【0088】

本明細書では、「化合物」、「組成物」、「薬剤」または「医薬または医薬品」などの用語は、互換的に用いられ、いずれも、個体（ヒトまたは動物）に投与されると、局所および／または全身作用により所望の薬理的および／または生理学的反応を誘発することができる化合物または組成物を指す。

【0089】

「投与される、投与する、または投与」という用語は、本明細書では化合物もしくは組

50

成物の直接投与、または活性化合物のプロドラッグ、誘導体、アナログ等の投与を意味する。

【0090】

本発明の広い範囲を定義する数値範囲およびパラメータは近似値であるが、特定の実施形態に示される関連する値は、可能な限り正確に本明細書に示されている。しかし、どのような数値も本質的に、ある種の試験方法から必然的に生じる標準偏差を含んでいる。ここで、「約」とは、一般に、実際の値が特定の値または範囲±10%、5%、1%、または0.5%以内であることを意味する。あるいは、「約」という用語は、当業者が考えるように、実際の数値が平均値の許容できる標準誤差の範囲内にあることを示す。実験例を除きまたは特に明記されない限り、本明細書で使用されるすべての範囲、量、値および百分率（例えば、物質の量、時間の長さ、温度、運転条件、量の割合などを記載するために）は、用語「約」によって修正されることが理解される。したがって、特に明記されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載された数値パラメータは、すべて所望により変化していてもよい近似値である。少なくとも、これらの数値パラメータは、示された有効数字または従来丸め規則を使用して得られた数値と解釈されるべきである。

10

【0091】

本明細書で使用される科学技術用語は、本明細書で別途定義されない限り、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。さらに、本明細書で使用される単数形の名詞は、文脈と矛盾しない限り、それらの複数形を包含し、使用される複数形の名詞は、それらの単数形も包含する。

20

【0092】

治療用途

本発明は、一般式(1)の化合物または本発明の医薬組成物を用いて、FAKタンパク質キナーゼが関与する関連疾患（例えば、癌）を含むがこれらに限定されない疾患を処置するための方法を、提供する。

【0093】

いくつかの実施形態において、癌を治療する方法が提供され、当該方法は、構造一般式(1)の化合物を含む有効量の任意の前記の医薬組成物を、必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、前記癌は、FAKキナーゼに関連する。いくつかの実施形態において、一般式(1)の化合物は、他の抗癌剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態において、一般式(1)の化合物は、PD-1阻害剤と組み合わせて使用され得る。他の実施形態において、前記癌は、白血病、乳癌、肺癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、脳腫瘍、尿路上皮癌、前立腺癌、肝臓癌、卵巣癌、頭頸部癌、胃癌、中皮腫、またはすべての癌転移を含むが、これらに限定されない、血液癌および固形癌である。他の実施形態では、前記癌は、卵巣癌、黒色腫、乳癌、頭頸部癌、膵臓癌、非小細胞肺癌、結腸癌、前立腺癌、口腔癌、食道癌、中皮腫、骨髄腫、白血病、およびこれらの癌の癌転移である。

30

【0094】

投与経路

本発明の化合物およびその薬学的に許容可能な塩は、安全かつ有効な量の、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤または担体とを含む種々の製剤にすることができ、ここで「安全かつ有効な量」とは、重篤な副作用を引き起こすことなく状態を著しく改善するのに十分な化合物の量を意味している。化合物の安全かつ有効な量は、処置される対象の年齢、状態、処置の経過、および他の特定の状態に従って決定される。

40

【0095】

「薬学的に許容可能な賦形剤または担体」とは、ヒトでの使用に適し、かつ、十分な純度および低毒性を有していなければならない、1つ以上の適合性のある固体または液体の充填剤またはゲル物質を指す。「適合性」とは、本明細書では、組成物の成分が、化合物の医薬的効力を著しく低下させることなく、本発明の化合物と相互混合することが可能で

50

あることを意味する。薬学的に許容可能な賦形剤または担体の例としては、セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースナトリウムまたは酢酸セルロース）、ゼラチン、タルク、固体滑沢剤（例えば、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム）、硫酸カルシウム、植物油（例えば、大豆油、ゴマ油、落花生油、またはオリーブ油）、ポリオール（例えば、プロピレングリコール、グリセロール、マンニトール、またはソルビトール）、乳化剤（例えば、T w e e n（登録商標））、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、着色剤、香料、安定剤、酸化防止剤、防腐剤、パイロジェンフリー水、などが挙げられる。

【0096】

本発明の化合物を投与する場合、経口、直腸、非経口（静脈内、筋肉内、もしくは皮下）または局所的に投与することができる。

【0097】

経口投与のための固形剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、散剤（*p u l v i s e s*）および顆粒が含まれる。これらの固形剤形において、前記活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの従来の不活性賦形剤（または担体）、または以下の成分：（a）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤；（b）ヒドロキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤；（c）グリセロールなどの保湿剤；（d）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（e）パラフィンなどの溶液遅延剤；（f）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（g）セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；（h）カオリンなどの吸着剤；および（i）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコールおよびラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、またはこれらの混合物、と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、前記剤形は、緩衝剤を更に含んでもよい。

【0098】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒などの固形剤形は、腸溶性コーティングおよび当技術分野で周知の他の材料などのコーティングおよびシェルを用いて、調製され得る。これらは不透明化剤を含んでもよく、そのような組成物中の活性化合物または化合物は、消化管の特定の部分で遅延して放出され得る。使用され得る埋め込み成分の例としては、高分子物質およびワックス系物質が挙げられる。必要に応じて、前記活性化合物は、1つ以上の上記賦形剤と共にマイクロカプセルを形成していてもよい。

【0099】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容可能なエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルなどが含まれる。活性化合物に加えて、前記液体剤形は、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオール、ジメチルホルムアミド、および油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油、またはこれらの物質の混合物などの、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含み得る。

【0100】

このような不活性希釈剤に加えて、前記組成物は更に、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、および香料などのアジュバントを含み得る。

【0101】

活性化合物に加えて、懸濁液は、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメチラート、ならびに寒天、またはこれらの物質の混合物などの、懸濁剤を含み得る。

【0102】

非経口注射用組成物は、生理学的に許容可能な滅菌水溶液または非水性溶液、分散液、

10

20

30

40

50

懸濁液またはエマルジョン、および滅菌注射用溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含み得る。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または賦形剤には、水、エタノール、ポリオール、およびそれらの適切な混合物が含まれる。

【0103】

本発明の化合物を局所投与するための剤形としては、軟膏、散剤、パッチ、スプレー、および吸入剤などが挙げられる。前記有効成分は、生理学的に許容可能な担体、および必要に応じて要求され得る任意の保存剤、緩衝剤または噴霧剤と無菌条件下で混合される。

【0104】

本発明の化合物は、単独で、または他の薬学的に許容可能な化合物と組み合わせて投与され得る。本発明の医薬組成物が使用される場合、処置対象となる哺乳動物（ヒトなど）に対して、安全かつ有効な量の本発明の化合物が投与され、ここで、投与量は、薬学的に有効な用量である。60kgのヒトの場合、1日の投与量は、通常1～2000mg、好ましくは50～1000mgである。もちろん、具体的な投与量において、投与経路、患者の健康状態等の要因も考慮されるが、これらは当業者には周知である。

【0105】

本発明で述べた特徴、または実施形態において上述した特徴は、任意に組み合わせることができる。本明細書に開示される全ての特徴は、任意の組成物の形態で使用する事ができ、本明細書に開示される様々な特徴は、同一、同等または類似の目的を提供する任意の代替の特徴で置き換えることができる。従って、特に明記しない限り、本明細書で開示された特徴は、同等または類似の特徴の一般的な例に過ぎない。

【実施例】

【0106】

（詳細な説明）

上記の化合物、方法および医薬組成物の様々な特定の態様、特徴および利点は、以下のように詳細に記載され、これにより本発明の内容が非常に明確になるであろう。以下の詳細な説明および実施例は、参考のためのために特定の実施例を記述していることを理解されたい。本発明の説明を読んだ後、当業者は、本発明に対して様々な変更または修正を加えることができ、そのような均等物も、本明細書で定義される本出願の範囲内に入る。

【0107】

すべての実施例において、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはVarian Mercury 400核磁気共鳴装置で記録し、化学シフトは δ (ppm)で表した。分離用シリカゲルは、特に指定がなければ200～300メッシュのシリカゲルを用い、溶離液の比率は体積比とした。

【0108】

本発明では、以下の略語が使用される：ACNはアセトニトリル；AcOHは無水酢酸；Acetoneはアセトン；(Boc)₂Oはジ-tert-ブチルジカーボネート；BPOは過酸化ベンゾイル；CDCl₃は重水素化クロロホルム；CD₃Iは重水素化ヨードメタン；DCMはジクロロメタン；DIPEAはジイソプロピルエチルアミン；Dioxは1,4-ジオキサン；DMFはN,N-ジメチルホルムアミド；DMAPは4-(ジメチルアミノ)ピリジン；DMSOはジメチルスルホキシド；DPPAはジフェニルホスホリルアジド；DCEは、1,2-ジクロロエタン；EAは酢酸エチル；Et₂Oはジエチルエーテル；EtMgBrはエチルマグネシウム臭化物；Flashはフラッシュ分取中圧液体クロマトグラフィー；Hexaneはn-ヘキサン；HOBtは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；EDCIは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩；HClは塩酸；HPLCは、高速液体クロマトグラフィー；H₂は水素；hは時間；HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；HCHOはホルムアルデヒド；IPAはイソプロパノール；K₂CO₃は炭酸カリウム；KOAcは酢酸カリウム；K₃PO₄はリン酸カリウム；LiOHは水酸化リチウム；LC-MSは高速液体クロマトグラフィー-質量分析；minは分；MeOHはメタノール；mLはミリリットル；MSは質量分析；MsOHはメタンスルホン酸；m-CPCAは、m-クロロ過安息

香酸； $n\text{-BuLi}$ は n -ブチリチウム； NaBH_4 は水素化ホウ素ナトリウム； $n\text{-BuOH}$ は n -ブタノール； NH_3/THF はアンモニアのテトラヒドロフラン溶液； NMP は、 N -メチルピロリドン； NMR は核磁気共鳴； NBS は N -ブロモコハク酸イミド； $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム；オキソン (Oxone) はペルオキシ-硫酸カリウム； Pd/C はパラジウム炭素； $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ はテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム； $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ はトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)； PE は石油エーテル； Py はピリジン； pre-TLC は分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー； $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ は [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体； pre-HPLC は分取高速液体クロマトグラフィー； PPTS は p -トルエンスルホン酸ピリジニウム； TFA はトリフルオロ酢酸； T_3P は 1-プロパンホスホン酸無水物； TLC は薄層クロマトグラフィー； Tf_2O はトリフルオロメタンスルホン酸無水物； $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ はチタン酸テトライソプロピル； TEA はトリエチルアミン； $t\text{-BuOH}$ は t -ブタノール；トルエンはメチルベンゼン； XantPhos は、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサテン； XPhos は、2-ジシクロヘキシルホスホニウム-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、を表す。

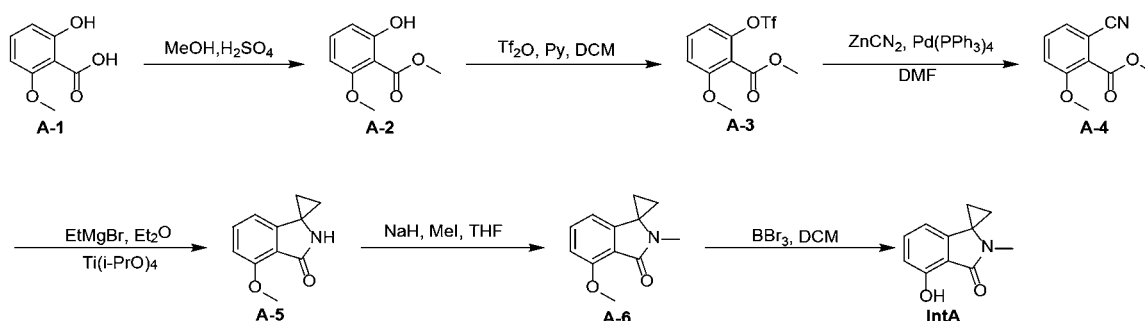
10

【0109】

中間体 IntA の合成：

【化58】

20



30

【0110】

 $A-2$ の合成：

$A-1$ (25.0 g、149 mmol) および MeOH (300 mL) を 1 L の一口フラスコに加え、濃 H_2SO_4 (9.20 g、93.8 mmol) を室温で滴下した。混合物を 80°C に加熱し、アルゴン雰囲気下で 16 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。残渣に H_2O (300 mL) を加えた。得られた混合物を EA (600 mL) で抽出し、液体分離を行った。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (400 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して白色生成物 (27.0 g、収率：99.7%) を得た。

【0111】

 $A-3$ の合成：

$A-2$ (27.0 g、148 mmol)、ピリジン (35.2 g、445 mmol) および DCM (400 mL) を、1 L の三口フラスコに加えた。混合物を氷浴中で $0\sim5^\circ\text{C}$ に冷却し、 Tf_2O (54.4 g、193 mmol) を滴下添加した。滴下終了後、混合溶液を室温で 2 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液に H_2O (300 mL) を加えて反応をクエンチし、液体分離を行った。次いで、水相を DCM (400 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (400 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の油状生成物 (25.0 g、収率：53.7%) を得た。

ESI-MS m/z : 315.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

50

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=8.4$, 10.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

【0112】

A-4の合成：

A-3 (25.0 g、79.6 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (6.54 g、55.7 mmol)、およびDMF (250 mL)を500 mLの一口フラスコに加えた。混合物をアルゴンでパージした後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.19 g、7.96 mmol)を加えた。混合溶液を80℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で3時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、 H_2O (200 mL)を混合溶液に加え、反応をクエンチした。得られた混合物をEA (400 mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (400 mL×2)で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の固体生成物 (9.00 g、収率：59.2%)を得た。

ESI-MS m/z : 192.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0113】

A-5の合成：

A-4 (9.00 g、47.1 mmol)、 Et_2O (120 mL)、および $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (14.7 g、51.8 mmol)を500 mLの三口フラスコに加えた。混合物を氷浴中で0～5℃に冷却し、次に EtMgBr (3M、31.4 mL、94.2 mmol)を滴下添加した。滴下添加の完了後、混合溶液を室温で1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (400 mL)を0～5℃で混合溶液に滴下添加し、反応をクエンチした。得られた混合物をEA (200 mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (200 mL×2)で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の固体生成物 (2.50 g、収率：28.1%)を得た。

ESI-MS m/z : 190.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.37 (s, 1H), 7.48 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 1.44 - 1.27 (m, 4H)。

【0114】

A-6の合成：

A-5 (2.50 g、13.2 mmol)およびTHF (60 mL)を250 mLの三口フラスコに加えた。混合物をアルゴンでパージした後、 NaH (793 mg、19.8 mmol、純度60%)を室温で一括添加した。添加後、混合溶液を室温で0.5時間攪拌し、次に MeI (3.75 g、26.4 mmol)を添加した。混合溶液を室温でさらに1.5時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL)を0～10℃で滴下して加え、反応をクエンチした。得られた混合物をEA (100 mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (100 mL×2)で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の固体生成物 (2.00 g、収率：74.5%)を得た。

ESI-MS m/z : 204.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0115】

Int Aの合成：

A-6 (1.80 g、8.86 mmol)およびDCM (30 mL)を250 mLの三口フラスコに加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、氷浴中で0～5℃に冷却し、 BBr_3 (13.3 mL、1 M in DCM、13.3 mmol)を滴下添加した。滴下添加完了後、混合溶液を室温で16時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。残渣にDCM (100 mL)を添加し、次いで0～10℃にて水 (50 mL)でクエンチした。次いで、炭酸水素ナトリウムを慎重に加え、pHを中性に調整した。液体分離を行った。水相をDCM (100 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL×2)で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマ

トグラフィーで精製し、褐色の固体生成物（1.40 g、収率：83.5%）を得た。

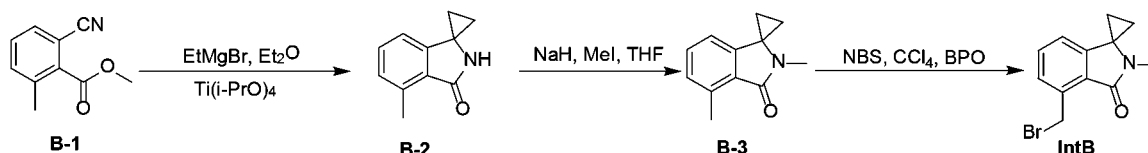
ESI-MS m/z : 190.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.56 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 2H)。

【0116】

中間体 Int B の合成：

【化59】



10

【0117】

B-2 の合成：

B-1（8 g、45.7 mmol）、 Et_2O （120 mL）、および $Ti(i-PrO)_4$ （14.3 g、50.3 mmol）を250 mLの三口フラスコに加えた。混合物を氷浴中で0～5℃に冷却し、 $EtMgBr$ （3 M、30.5 mL、91.5 mmol）を滴下した。滴下完了後、混合溶液を室温で1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、飽和塩化アンモニウム水溶液（200 mL）を0～5℃で混合溶液に滴下添加し、反応をクエンチした。得られた混合物をEA（200 mL×2）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（200 mL×2）で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の固体生成物（1.6 g、収率：20.1%）を得た。

20

ESI-MS m/z : 174.0 $[M+H]^+$ 。

【0118】

B-3 の合成：

B-2（1.6 g、9.24 mmol）およびTHF（48 mL）を250 mLの三口フラスコに加えた。混合物をアルゴンでパージした後、 NaH （554 mg、13.86 mmol、純度60%）を室温で一括添加した。添加後、混合溶液を室温で0.5時間攪拌し、次いで、 MeI （2.63 g、18.5 mmol）を添加した。混合溶液を室温でさらに1.5時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）を0～10℃で滴下して加え、反応をクエンチした。得られた混合物をEA（50 mL×2）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（50 mL×2）で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の固体生成物（1.42 g、収率：82.1%）を得た。

30

ESI-MS m/z : 188.1 $[M+H]^+$ 。

【0119】

Int B の合成：

B-3（1.4 g、7.48 mmol）、過酸化ベンゾイル（194 mg、0.8 mmol）、四塩化炭素（42 mL）を250 mLの一口フラスコに加えた。混合物をアルゴンでパージした後、NBS（1.46 g、8.2 mmol）を室温に加えた。添加後、混合溶液を80℃に加熱し、16時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して、淡褐色の固体生成物（1.02 g、収率：51.3%）を得た。

40

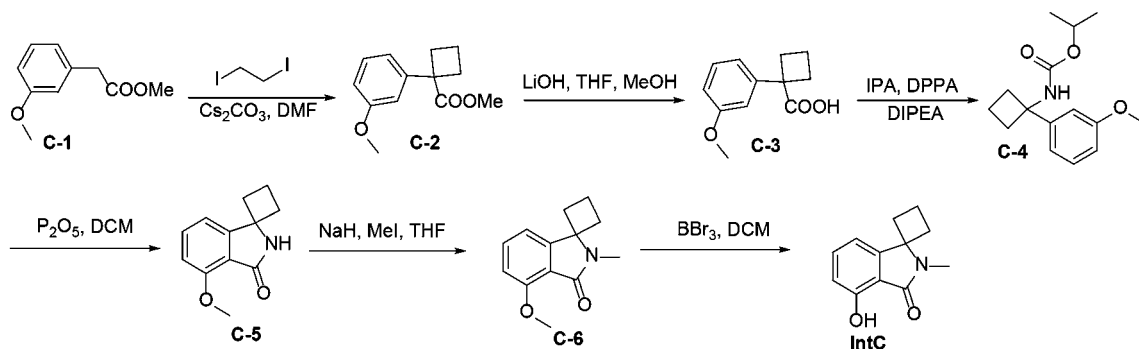
ESI-MS m/z : 266.1/268.1 $[M+H]^+$ 。

【0120】

中間体 Int C の合成：

50

【化 6 0】



10

【0121】

C-2の合成：

C-1 (18 g、0.10 mol)、DMF (400 mL)、炭酸セシウム (81.5 g、0.25 mol)、および1,2-ジヨードエタン (33.8 g、0.12 mol) を、1 Lの一口フラスコに加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で20時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液にEA (200 mL) / PE (400 mL) および水 (400 mL) を加えた。混合物を撹拌し、液体分離を行った。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (400 mL × 2) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、淡褐色の油状生成物 (17.5 g、収率：79.5%) を得た。

20

ESI-MS m/z : 221.2 $[M+H]^+$ 。

【0122】

C-3の合成：

C-2 (17.5 g、79.5 mmol)、THF (200 mL)、MeOH (100 mL)、水 (100 mL)、および水酸化リチウム一水和物 (16.8 g、0.4 mol) を、1 Lの一口フラスコに加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で20時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を約半分の量になるまで濃縮し、2 N HCl で pH を3~4に調整した。得られた混合物をEA (200 mL × 2) で2回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、淡褐色の油状生成物 (14.3 g、収率：88.1%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 207.2 $[M+H]^+$ 。

【0123】

C-4の合成：

C-3 (14.1 g、69 mmol)、イソプロパノール (200 mL) およびDIPEA (22.3 g、172.5 mmol) を1 Lの三口フラスコに加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、次いでジフェニルホスホリルアジド (22.8 g、82.8 mmol) を氷浴中で滴下添加した。滴下添加終了後、混合溶液を室温で20分間撹拌した。混合溶液を50℃に加熱し、さらに20時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。残渣にEA (200 mL) および水 (200 mL) を加えた。得られた混合物を撹拌し、液体分離を行った。次に、水相をEA (50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油状生成物 (7.6 g、収率：41.8%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 264.3 $[M+H]^+$ 。

【0124】

C-5の合成：

C-4 (7.6 g、28.86 mmol)、DCM (200 mL)、P₂O₅ (16.

50

3 g、115 mmol) を、500 mL の一口フラスコに加えた。混合溶液を 50 °C に加熱し、アルゴン雰囲気下で 20 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を冷却し、氷水 (200 mL) にゆっくりと注いだ。混合溶液を 30 分間撹拌した後、液体分離を行った。次いで、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL × 2) で 2 回洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、淡褐色の油状生成物 (3.2 g、収率: 54.6%) を得た。

ESI-MS m/z : 204.2 $[M+H]^+$ 。

【0125】

C-6 の合成:

C-5 (3.2 g、15.7 mmol) および THF (65 mL) を 250 mL の三口フラスコに加えた。混合物をアルゴンでパージした後、NaH (793 mg、19.8 mmol、60%) を室温で一括添加した。添加後、混合溶液を室温で 0.5 時間撹拌し、次に MeI (3.75 g、26.4 mmol) を添加した。混合溶液を室温でさらに 1.5 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を 0 ~ 10 °C で滴下して加え、反応をクエンチした。得られた混合物を EA (100 mL × 2) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の固体生成物 (2.2 g、収率: 64.6%) を得た。

ESI-MS m/z : 218.3 $[M+H]^+$ 。

【0126】

Int C の合成:

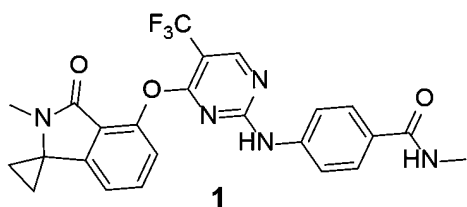
C-6 (2.2 g、10.12 mmol) および DCM (30 mL) を、250 mL の三口フラスコに加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、氷浴中で 0 ~ 5 °C に冷却し、BB₃ (20.2 mL、DCM 中 1 M、20.2 mmol) を滴下添加した。滴下添加完了後、混合溶液を室温で 16 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。残渣に DCM (100 mL) を添加し、次いで 0 ~ 10 °C にて水 (50 mL) でクエンチした。次いで、炭酸水素ナトリウムを慎重に加え、pH を中性に調整した。液体分離を行った。水相を DCM (100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の固体生成物 (1.45 g、収率: 70.5%) を得た。

ESI-MS m/z : 204.2 $[M+H]^+$ 。

【0127】

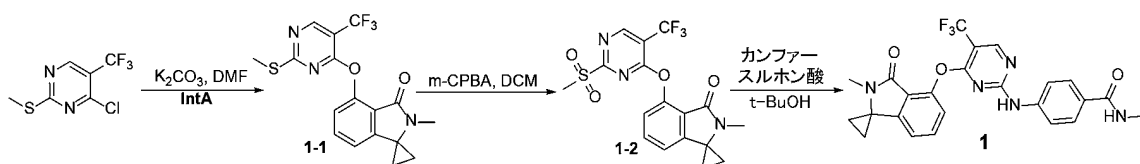
実施例 1: N-メチル-4-(4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ [シクロプロパン-1, 1'-イソインドリン]-4'-イル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンズアミド (化合物 1) の合成

【化 6 1】



40

【化 6 2】



50

【0128】

1-1の合成：

Int A (1.19 g、6.29 mmol) および 4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (1.51 g、6.60 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (2.17 g、15.72 mmol) を加えた。混合溶液を室温で一晩攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、反応溶液を水 (150 mL) に注ぐと、大量の固体が析出した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体の粗生成物 (2.39 g、収率：100%) を得た。

ESI-MS m/z : 382.1 $[M+H]^+$ 。

10

【0129】

1-2の合成：

上記の粗生成物 1-1 (2.39 g、6.29 mmol) を DCM (25 mL) に溶解し、m-CPBA (2.12 g、12.3 mmol) を室温で添加した。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌し、次いで m-CPBA (2.12 g、12.3 mmol) を加えた。混合溶液を室温でさらに2時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、得られた混合物を濾過した。DCM (100 mL) および飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) を濾液に加え、混合物を室温で20分間攪拌した。液体分離を行った。次いで、有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を100~200メッシュシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出勾配 PE/EA = 2:1 → DCM/EA = 2:1) で精製し、白色固体生成物 (1.67 g、収率：64.2%) を得た。

20

ESI-MS m/z : 414.1 $[M+H]^+$ 。

【0130】

化合物1の合成

上記の化合物 1-2 (69 mg、0.167 mmol) および 4-アミノ-N-メチルベンズアミド (30 mg、0.2 mmol) を超乾燥 tert-ブタノール (5 mL) に溶解し、カンファースルホン酸 (46 mg、0.2 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、還流で24時間加熱した。LC-MS により反応の完了が検出された後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 mL) を反応溶液に加え、反応をクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を Flash で精製し、凍結乾燥して白色固体生成物 (17 mg、収率：21.1%) を得た。

30

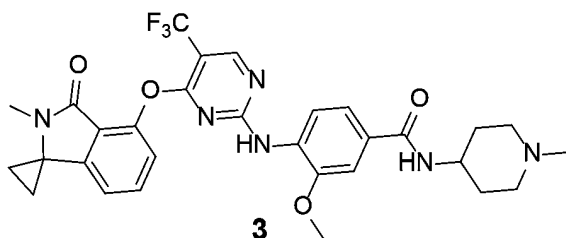
ESI-MS m/z : 484.1 $[M+H]^+$ 。

【0131】

実施例2：3-メトキシ-4-(4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(1-メチルペリジン-4-イル)ベンズアミド (化合物3) の合成

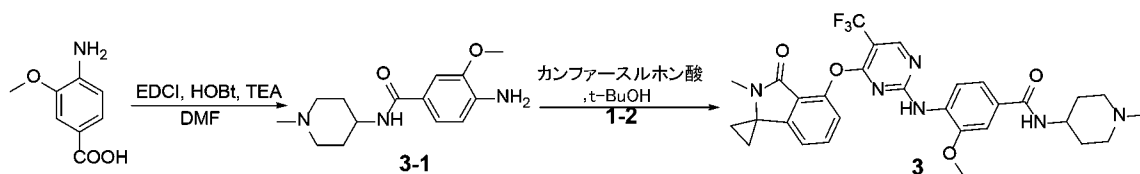
【化63】

40



50

【化 6 4】



【0132】

3-1の合成：

4-アミノ-3-メトキシ安息香酸（500mg、3.0mmol）および1-メチルピペリジン-4-アミン（350mg、3.0mmol）をDMF（10mL）に溶解し、HOBT（607mg、4.5mmol）、EDCI（863mg、4.5mmol）およびTEA（900mg、8.9mmol）を加えた。混合溶液を室温で16時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、反応溶液に水（50mL）を加え、得られた混合物を酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（50mL×2）で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体生成物（708mg、収率：90.0%）を得た。

ESI-MS m/z : 264.2 $[M+H]^+$ 。

【0133】

化合物3の合成：

化合物1-2（138mg、334 μ mol）および3-1（88mg、334 μ mol）を過乾燥tert-ブタノール（5mL）に溶解し、カンファースルホン酸（92mg、0.4mmol）を加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下で24時間加熱還流した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5mL）を反応液に加え、反応をクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をFlashで精製し、凍結乾燥して白色固体生成物（33.4mg、収率：16.3%）を得た。

ESI-MS m/z : 564.3 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 - 6.21 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.88 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H)。

【0134】

異なる出発物質を用い、実施例2と同様の合成方法を参照して、表1の目的化合物2、4、5を得た。

【0135】

10

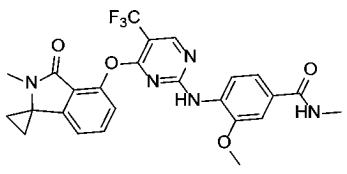
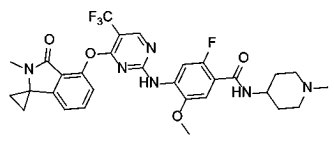
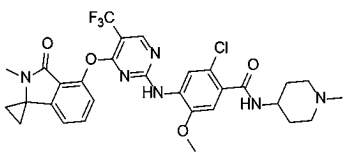
20

30

40

50

【表 1】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
2		514.1	4		615.2
5		631.2			

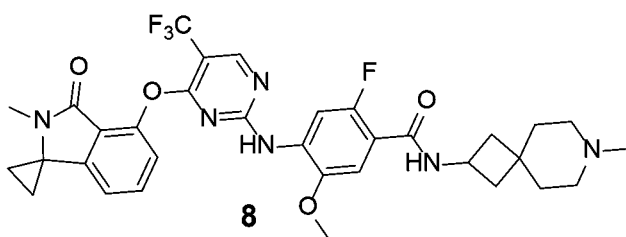
10

【0136】

実施例 3：2-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ベンズアミド (化合物 8) の合成

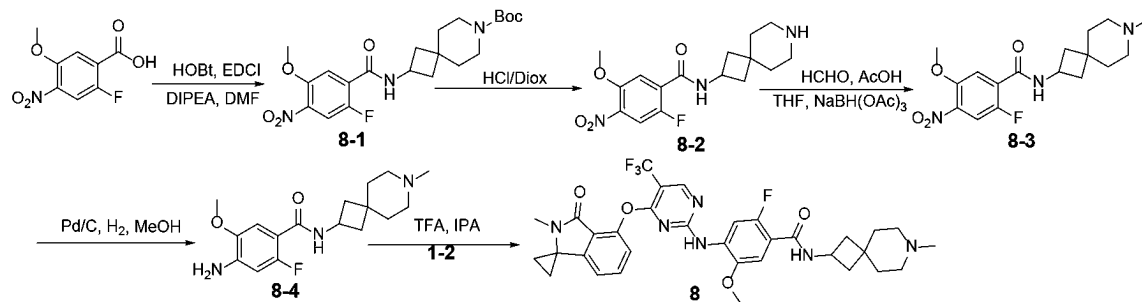
20

【化 6 5】



【化 6 6】

30



【0137】

40

8-1 の合成：

2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (610 mg、2.08 mmol)、tert-ブチル 2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (500 mg、2.08 mmol)、HOBt (420 mg、3.1 mmol)、EDCI (598 mg、3.1 mmol)、および DIPEA (1.1 mL) を、DMF (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液に水 (20 mL) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥して生成物 (930 mg、収率：100% 超) を得た。

ESI-MS m/z: 438.2 [M+H]⁺。

50

【0138】

8-2の合成：

上記の8-1（930mg、粗生成物、2.08mmol）をEA（10mL）に加えた。完全に溶解した後、4M HCl/Diox（10mL、40mmol）を加えた。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物を濃縮乾固した。EA（20mL）および飽和炭酸水素ナトリウム溶液（20mL）を残渣に加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。次に、水相をEA（20mL×2）で2回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮乾固し、黄褐色の油状生成物（508mg、収率：72.4%）を得た。

ESI-MS m/z: 338.1 [M+H]⁺。

10

【0139】

8-3の合成：

上記の化合物8-2（508mg、1.51mmol）をTHF（10mL）に加えた。氷酢酸（136mg、2.265mmol）およびホルムアルデヒド水溶液（147mg、37%、1.8mmol）を室温に加えた。混合溶液を室温で30分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃（479mg、2.26mmol）を加え、混合溶液を室温でさらに20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液にEA（20mL）および飽和炭酸水素ナトリウム溶液（20mL）を加えた。混合溶液を20分間攪拌した後、液体分離を行った。水相をEA（20mL×2）で2回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮乾固し、褐色油状の粗生成物（630mg、収率：100%超）を得た。

20

ESI-MS m/z: 352.1 [M+H]⁺。

【0140】

8-4の合成：

上記の8-3（630mg、粗生成物、1.51mmol）および10%湿潤Pd/C（100mg、50～55%水を含む）をMeOH（20mL）に加えた。混合溶液を水素で3回パージし、常圧下、室温で20時間激しく攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を珪藻土で濾過した。濾過ケーキをMeOHでリンスし、濾液を濃縮乾固して白色固体の生成物（433mg、収率：89%）を得た。

30

ESI-MS m/z: 322.1 [M+H]⁺。

【0141】

化合物8の合成：

上記の化合物8-4（50mg、0.156mmol）および1-2（59mg、0.142mmol）をイソプロパノール（5mL）に加えた。TFA（18mg、0.156mmol）を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、3時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥して、オフホワイトの固体生成物（9mg、収率：9.7%）を得た。

ESI-MS m/z: 655.3 [M+H]⁺。

40

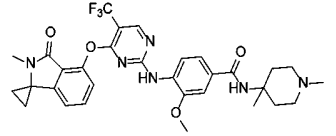
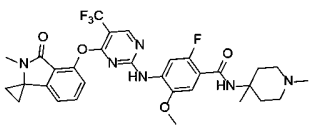
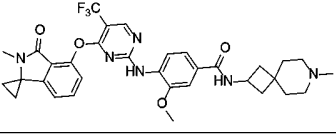
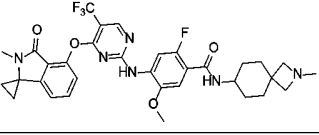
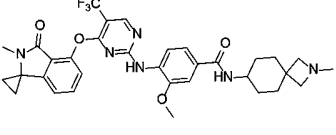
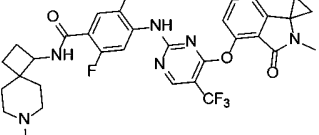
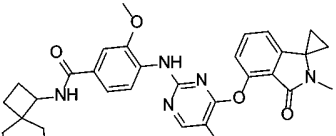
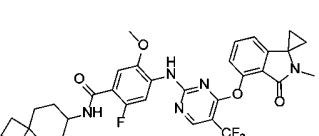
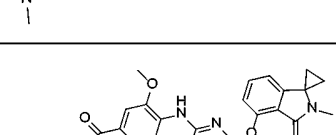
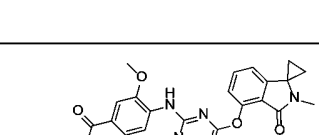
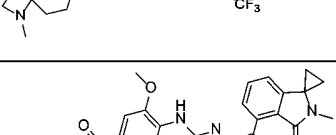
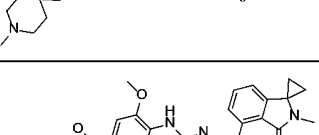
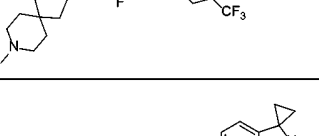
【0142】

異なる出発物質を用い、実施例3と同様の合成方法を参照して、表2の目的化合物6、7、および目的化合物9～34を得た。

【0143】

50

【表 2 - 1】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
6		611.2	7		629.2
9		637.2	10		655.2
11		637.2	12		655.2
13		637.2	14		655.2
15		637.2	16		671.2
17		653.2	18		669.2
19		651.2	20		669.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

21		651.2	22		683.2
23		665.3	24		655.2
25		637.2	26		657.2
27		639.2	28		638.2
29		625.2	30		622.2
31		620.2	32		621.2
33		615.2	34		627.2

10

20

30

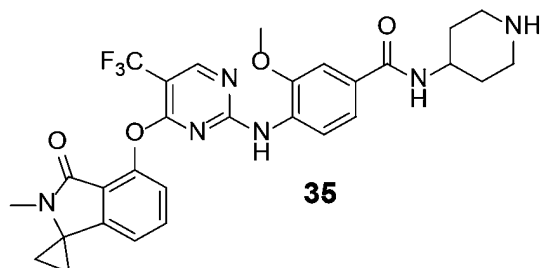
40

【0144】

実施例 4：3-メトキシ-4-(4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド(化合物 35 の合成)

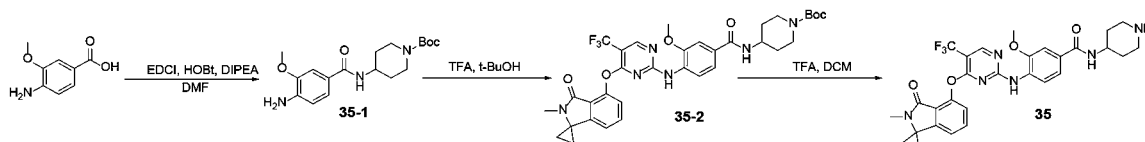
50

【化 6 7】



10

【化 6 8】



【0145】

35-1の合成：

3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸（835mg、5.0mmol）、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（1.0g、5.0mmol）、HOBt（1.01g、7.5mmol）、EDCI（1.45g、7.5mmol）、およびDIPEA（2.66mL）をDMF（20mL）に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に水（40mL）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥して生成物（1.59g、収率：91%）を得た。

20

ESI-MS m/z : 350.2 $[M+H]^+$ 。

【0146】

35-2の合成：

上記の化合物35-1（700mg、2.0mmol）および1-2（744mg、1.8mmol）を過乾燥tert-ブタノール（20mL）に加えた。TFA（228mg、2.0mmol）を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、20時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥し、オフホワイトの固体生成物（319mg、収率：26%）を得た。

30

ESI-MS m/z : 683.3 $[M+H]^+$ 。

【0147】

化合物35の合成：

上記の化合物35-2（310mg、0.454mmol）をDCM（10mL）に加えた。TFA（456mg、4.0mmol）を室温に加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で5時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（10mL）を混合物に加えて反応をクエンチし、液体分離を行った。水相をDCM（10mL×3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して粗生成物（280mg、収率：107%）を得た。粗生成物約30mgをpre-TLC（DCM：MeOH=10：1）精製に供し、白色固体生成物（11mg）を得た。

40

ESI-MS m/z : 582.2 $[M+H]^+$ 。

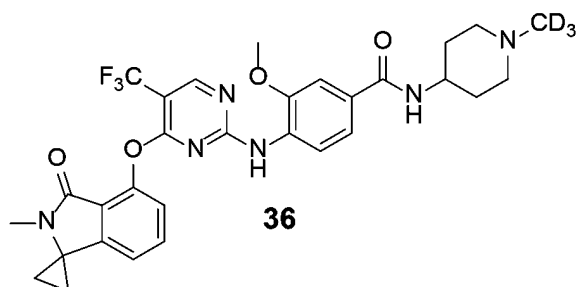
【0148】

実施例5：3-メトキシ-4-（4-（（2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）アミノ）-N-（ピペリジン-4-イル）ベンズアミド（化合

50

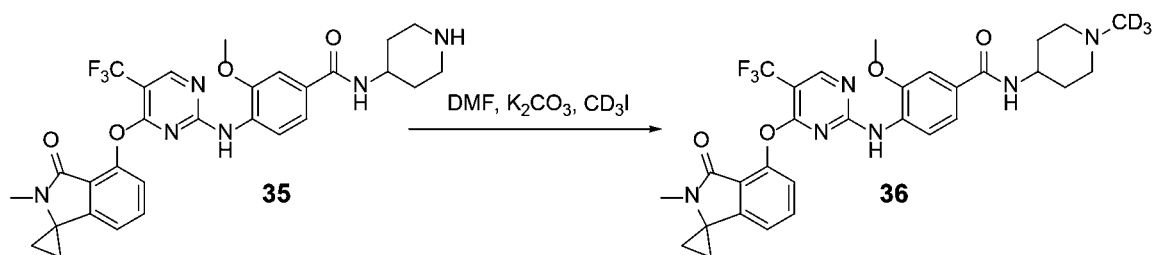
物 3 6 の 合 成)

【 化 6 9 】



10

【 化 7 0 】



20

【 0 1 4 9 】

化合物 3 6 の 合 成 :

上記の化合物 3 5 (5 0 m g 、 粗 生 成 物 、 0 . 0 8 6 m m o l) お よ び 無 水 炭 酸 カ リ ウ ム (3 6 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を D M F (2 m L) に 加 え た 。 C D ₃ I (1 2 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) を 室 温 で 加 え た 。 混 合 溶 液 を ア ル ゴ ン 雰 囲 気 下 、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 L C - M S に よ り 反 応 の 基 本 的 な 完 了 が 検 出 さ れ た 後 、 混 合 溶 液 を F l a s h で 精 製 し 、 凍 結 乾 燥 し て 白 色 固 体 生 成 物 (1 6 m g 、 収 率 : 3 1 %) を 得 た 。

ESI-MS m/z : 600.2 $[M+H]^+$ 。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.31 - 6.24 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.81 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 4.1 Hz, 2H)。

30

【 0 1 5 0 】

異なる出発物質を用い、実施例 4 および実施例 5 と同様の合成方法を参照して、表 3 の 目的化合物 3 7 ~ 4 8 を 得 た 。

【 0 1 5 1 】

40

50

【表 3】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
37		611.2	38		675.2
39		640.2	40		618.2
41		629.2	42		614.2
43		632.2	44		623.2
45		640.2	46		651.2
47		658.2	48		669.2

【0152】

異なる出発物質を用い、実施例 2 および実施例 3 と同様の合成方法を参照して、表 4 の目的化合物 49～73、および目的化合物 77～91 を得た。

【0153】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
49		593.2	50		595.2
51		613.2	52		635.3
53		651.2	54		677.3
55		623.2	56		651.3
57		623.2	58		623.2
59		623.2	60		637.2
61		637.2	62		623.2

10

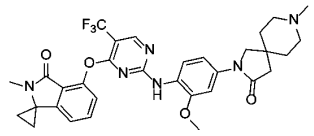
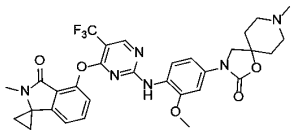
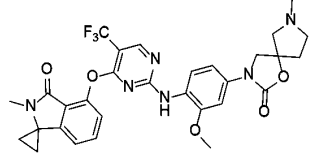
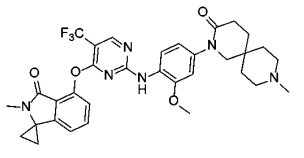
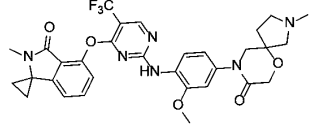
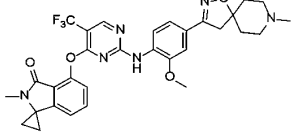
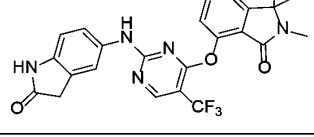
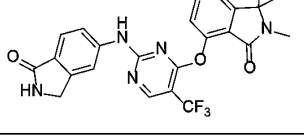
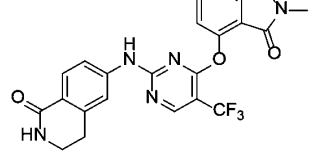
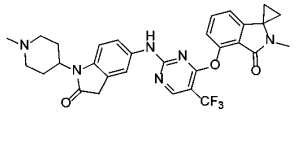
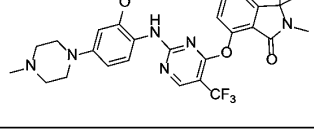
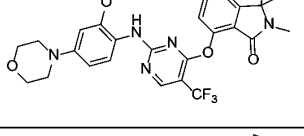
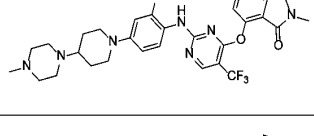
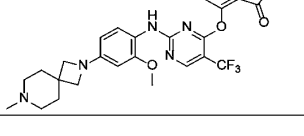
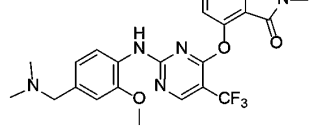
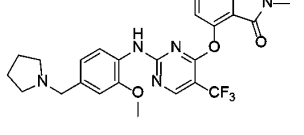
20

30

40

50

【表 4 - 2】

63		623.2	64		625.2
65		611.2	66		637.2
67		625.2	68		609.2
69		482.1	70		482.2
71		496.2	72		579.2
73		555.2	77		542.2
78		638.3	79		595.2
80		514.2	81		540.2

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

82		569.2	83		569.2
84		554.2	85		526.2
86		526.2	87		546.2
88		536.2	89		538.2
90		540.2	91		473.2

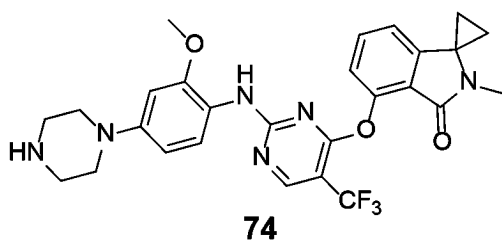
10

20

30

【0154】

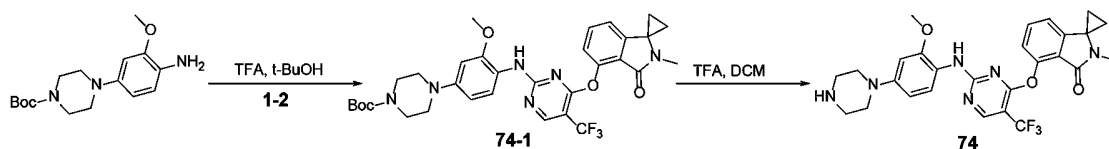
実施例 6：4' - (2 - ((2 - メトキシ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2' - メチルスピロ [シクロプロパン - 1, 1' - イソインドリン] - 3' - オン (化合物 74) の合成【化 71】



40

50

【化 7 2】



【0155】

化合物 74-1 の合成：

tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (614 mg、2.0 mmol) および 1-2 (744 mg、1.8 mmol) を過乾燥 tert-ブタノール (20 mL) に加えた。TFA (228 mg、2.0 mmol) を室温で加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、20時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥し、オフホワイトの固体生成物 (623 mg、収率：54.0%) を得た。

ESI-MS m/z : 641.2 $[M+H]^+$ 。

【0156】

化合物 74 の合成：

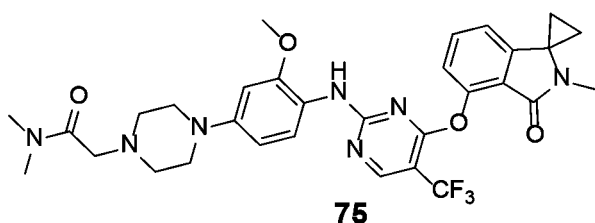
上記の化合物 74-1 (600 mg、0.936 mmol) を DCM (20 mL) に加えた。TFA (1.14 g、10 mmol) を室温で加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で5時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を混合物に加え、反応をクエンチし、液体分離を行った。水相を DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して粗生成物 (412 mg、収率：81.4%) を得た。粗生成物約 30 mg を pre-TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) 精製に供し、白色固体生成物 (9 mg) を得た。

ESI-MS m/z : 541.2 $[M+H]^+$ 。

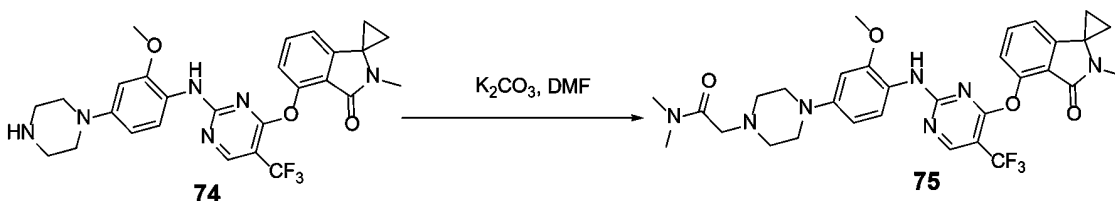
【0157】

実施例 7：2-(4-(3-メトキシ-4-((4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ[5.5]undec-1-en-1-yl)oxy)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 75) の合成

【化 7 3】



【化 7 4】



【0158】

化合物 75 の合成：

上記の化合物 74 (54 mg、粗生成物、0.1 mmol) および無水炭酸カリウム (36 mg、0.26 mmol) を DMF (2 mL) に加えた。2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド (10 mg、0.082 mmol) を室温で加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合溶液をFlashで精製し、凍結乾燥して白色固体生成物 (11 mg、収率：21%) を得た。

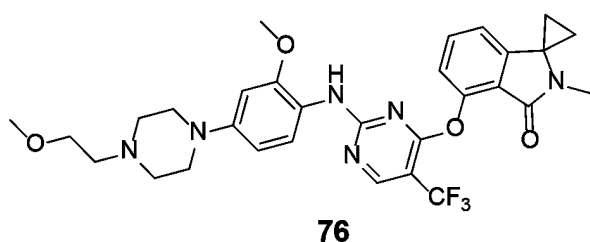
ESI-MS m/z : 626.2 $[M+H]^+$ 。

【0159】

実施例 8：4'-(2-((2-メトキシ-4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン (化合物 76) の合成

10

【化 75】



20

【0160】

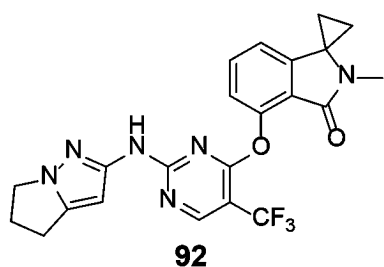
化合物 74 および 1-ブロモ-2-メトキシエタンを出発物質として用い、実施例 75 の合成方法を参照して、化合物 76 を得た。

【0161】

実施例 9：4'-(2-((5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン (化合物 92) の合成

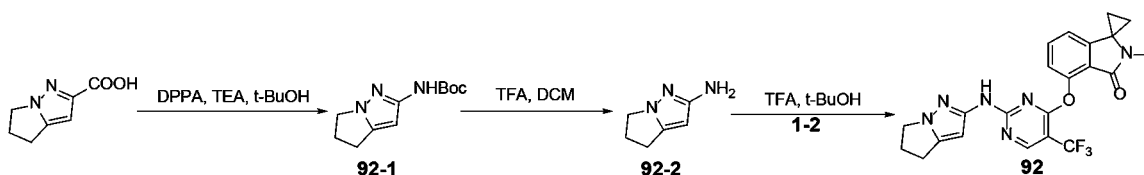
30

【化 76】



40

【化 77】



【0162】

92-1 の合成：

5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボン酸 (500

50

mg、3.286 mmol)、DPPA (1.4 g、4.929 mmol)、および TEA (665 mg、6.572 mmol) を *tert*-ブタノール (10 mL) に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、20時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮した。残渣をFlashで精製し、抽出、乾燥、濃縮し、オフホワイトの固体生成物 (294 mg、収率：33%) を得た。ESI-MS m/z : 224.0 $[M+H]^+$ 。

【0163】

92-2の合成：

上記の化合物92-1 (294 mg、1.3 mmol) および TFA (2 mL) を DCM (3 mL) に加えた。混合溶液を室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥して、オフホワイトの固体生成物 (200 mg、収率：100%超) を得た。

ESI-MS m/z : 124.0 $[M+H]^+$ 。

【0164】

化合物92の合成：

上記の化合物92-2 (34 mg、0.145 mmol) および 1-2 (50 mg、0.121 mmol) を過乾燥 *tert*-ブタノール (2 mL) に加えた。TFA (14 mg、0.121 mmol) を室温で加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、20時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をHPLCで精製し、凍結乾燥して、オフホワイトの固体生成物 (10 mg、収率：18.1%) を得た。

ESI-MS m/z : 457.1 $[M+H]^+$ 。

【0165】

異なる出発物質を用い、実施例9と同様の合成方法を参照して、表5の目的化合物93～98を得た。

【0166】

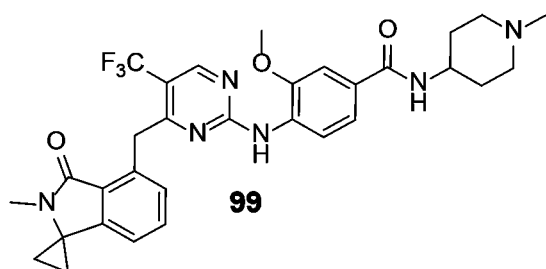
【表5】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
93		471.2	94		473.2
95		473.2	96		486.2
97		514.2	98		528.2

【0167】

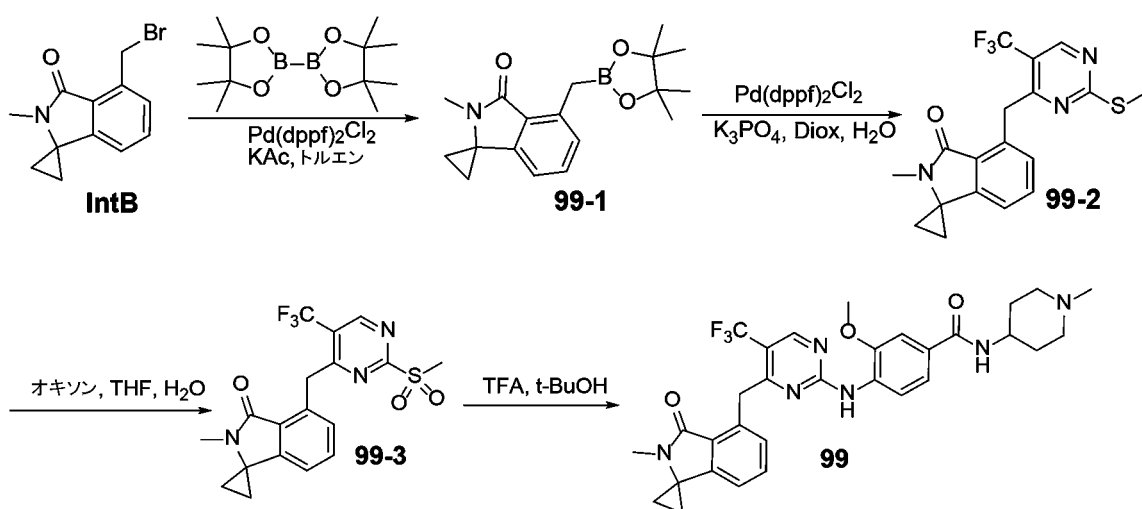
実施例 10：3-メトキシ-4-(4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1, 1'-イソインドリン]-4'-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(化合物 99)の合成

【化 7 8】



10

【化 7 9】



20

30

【0168】

99-1の合成：

IntB (1 g、3.76 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.91 g、7.52 mmol)、酢酸カリウム(1.32 g、15 mmol)をメチルベンゼン(50 mL)に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂(292 mg、0.4 mmol)を加えた。混合溶液を50℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液をカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物(740 mg、収率：62.8%)を得た。

ESI-MS m/z: 314.1 [M+H]⁺。

【0169】

99-2の合成：

上記の化合物99-1(740 mg、2.363 mmol)、4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(648 mg、2.835 mmol)、およびリン酸カリウム(1.5 g、7.09 mmol)をDiox(20 mL)/水(4 mL)に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂(270 mg、0.37 mmol)を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で16時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して生成物(435 mg、収率：48.5%)を得た。

ESI-MS m/z: 380.2 [M+H]⁺。

【0170】

40

50

99-3の合成：

THF (10 mL) / 水 (2 mL) の混合溶液に上記の化合物 99-2 (430 mg、1.133 mmol) を加え、Oxone (2.8 g、4.533 mmol) を加えた。混合物を室温で6時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、水 (20 mL) を系に添加し、続いてEA (20 mL) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、淡褐色固体の粗生成物 (490 mg、収率：100%超) を得た。

ESI-MS m/z : 412.2 $[M+H]^+$ 。

【0171】

化合物 99 の合成：

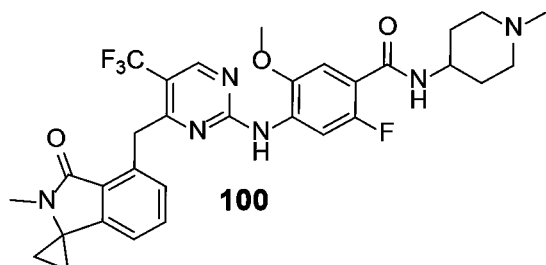
上記の化合物 99-3 (53 mg、0.13 mmol) および 3-1 (41 mg、0.156 mmol) を過乾燥tert-ブタノール (5 mL) に加え、室温でTFA (23 mg、0.2 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、5時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥して、オフホワイトの固体生成物 (11 mg、収率：14.2%) を得た。

ESI-MS m/z : 595.2 $[M+H]^+$ 。

【0172】

実施例 11：2-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ [シクロプロパン-1, 1'-イソインドリン] -4'-イル) メチル) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -N-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンズアミド (化合物 100) の合成

【化80】



30

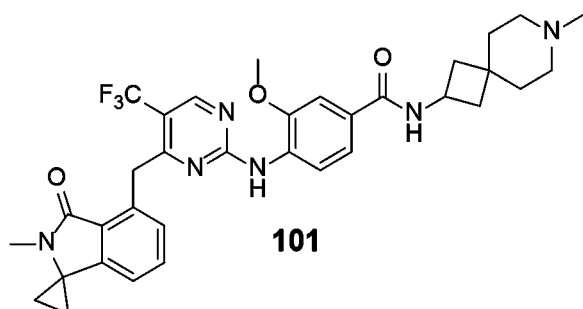
【0173】

出発物質として4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシ安息香酸および化合物 99-3を用い、実施例 99と同様の合成方法を参照して、化合物 100を得た。

【0174】

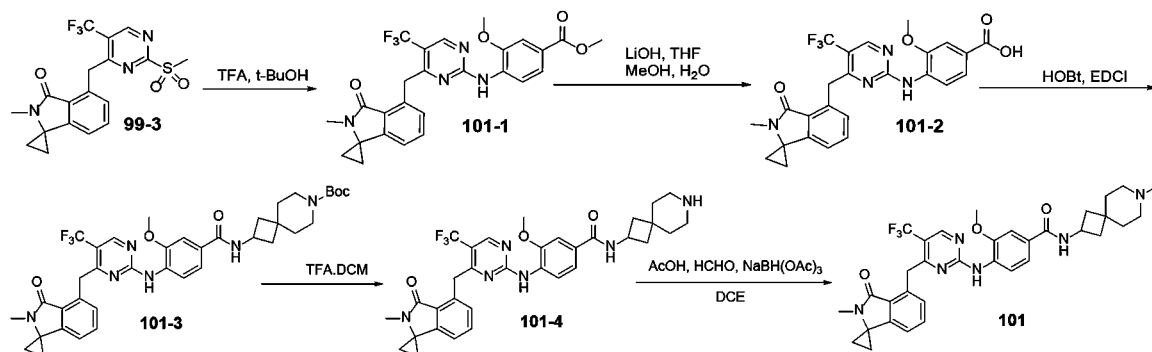
実施例 12：3-メトキシ-4-(4-(2'-メチル-3'-オキソスピロ [シクロプロパン-1, 1'-イソインドリン] -4'-イル) メチル) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) -N-(7-メチル-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) ベンズアミド (化合物 101) の合成

【化81】



50

【化 8 2】



10

【0175】

101-1の合成：

上記の化合物99-3 (318mg、0.65mmol) および4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル (141mg、0.78mmol) を過乾燥tert-ブタノール (10mL) に加え、室温でTFA (114mg、1.0mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、5時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥し、オフホワイトの固体生成物 (192mg、収率：57.6%) を得た。

20

ESI-MS m/z : 513.2 $[M+H]^+$ 。

【0176】

101-2の合成：

上記の化合物101-1 (180mg、0.351mmol) を、THF (5mL) / MeOH (2mL) / 水 (2mL) に加え、室温で水酸化リチウム水和物 (147mg、3.51mmol) を加えた。混合溶液を室温で6時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を少量まで濃縮し、水 (10mL) を加えた。2N HCl水溶液でpHを2~3に調整し、得られた混合物をEA (20mL×3) で3回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (10mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、淡褐色の固体生成物 (142mg、収率：81.2%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 499.2 $[M+H]^+$ 。

【0177】

101-3の合成：

上記の化合物101-2 (50mg、0.10mmol)、tert-ブチル2-アミノ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボキシレート (24mg、0.10mmol)、HOBt (21mg、0.155mmol)、EDCI (30mg、0.155mmol)、およびDIPEA (39mg、0.302mmol) を、DMF (5mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に水 (10mL) を加え、得られた混合物をEA (10mL×3) で3回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (10mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、淡褐色固体生成物 (80mg、収率：100%超、粗生成物) を得た。

40

ESI-MS m/z : 721.3 $[M+H]^+$ 。

【0178】

101-4の合成：

上記の化合物101-3 (80mg、粗生成物、0.10mmol) をDCM (5mL) に加え、TFA (114mg、1mmol) を室温に加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で5時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5mL) を加えて反応をクエンチし、液体分離を行った。水

50

相をDCM (10 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して粗生成物 (63 mg、収率: 100%) を得た。

ESI-MS m/z : 621.2 $[M+H]^+$ 。

【0179】

化合物101の合成:

上記の化合物101-3 (63 mg、0.1 mmol) をDCE (5 mL) に加え、氷酢酸 (12 mg、0.2 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (41 mg、37%、0.5 mmol) を室温で加えた。混合溶液を室温で30分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃ (106 mg、0.5 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をHPLCで精製し、凍結乾燥して、オフホワイトの固体生成物 (9 mg、収率: 14.2%) を得た。

ESI-MS m/z : 635.3 $[M+H]^+$ 。

【0180】

異なる出発物質を用い、実施例12と同様の合成方法を参照して、表6の目的化合物102~113を得た。

【0181】

10

20

30

40

50

【表 6】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
102		653.3	103		635.3
104		635.3	105		637.2
106		649.3	107		663.3
108		635.3	109		635.3
110		636.3	111		553.2
112		540.2	113		636.3

10

20

30

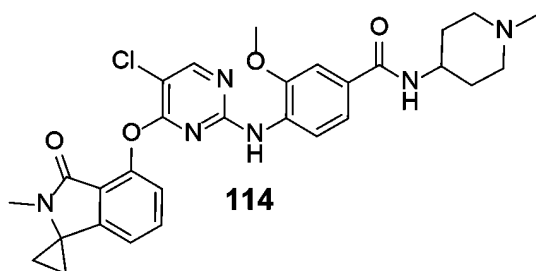
40

【0182】

実施例 13：4-((5-クロロ-4-((2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(化合物 114)の合成

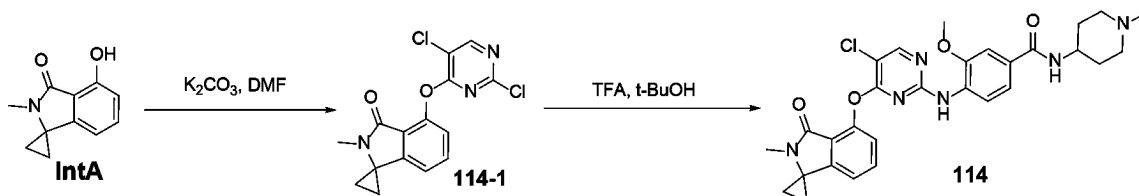
50

【化 8 3】



10

【化 8 4】



【0183】

114-1の合成：

IntA (378 mg、2.0 mmol) および 2, 4, 5-トリクロロピリミジン (403 mg、2.2 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (828 mg、6.0 mmol) を加えた。混合溶液を室温で一晩撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、反応溶液を水 (20 mL) に注ぐと、大量の固体が析出した。室温で30分間撹拌した後、混合物を濾過した。濾過ケーキを水で洗浄した後、真空下で乾燥し、白色固体の粗生成物 (544 mg、収率：80.9%) を得た。

20

ESI-MS m/z : 336.0 $[M+H]^+$ 。

【0184】

化合物 114 の合成：

上記の粗生成物 114-1 (50 mg、0.149 mmol) を DCM (25 mL) に溶解し、m-CPBA (2.12 g、12.3 mmol) を室温に加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、室温で1時間撹拌し、m-CPBA (2.12 g、12.3 mmol) を加えた。混合溶液を室温でさらに2時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、得られた混合物を濾過した。DCM (100 mL) および飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) を濾液に加え、混合物を室温で20分間撹拌した。液体分離を行った。次いで、有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を100-200メッシュシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出勾配 PE/EA = 2:1 → DCM/EA = 2:1) で精製し、白色固体生成物 (1.67 g、収率：64.2%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 414.1 $[M+H]^+$ 。

【0185】

化合物 114 の合成：

上記の粗生成物 114-1 (50 mg、0.149 mmol) および 3-1 (47 mg、0.18 mmol) を過乾燥 tert-ブタノール (5 mL) に溶解し、TFA (23 mg、0.2 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴン雰囲気下、24時間加熱還流した。LC-MS により反応の完了が検出された後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 mL) を反応溶液に加え、反応をクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を Flash で精製し、凍結乾燥して白色固体生成物 (12 mg、収率：14.3%) を得た。

40

50

ESI-MS m/z : 563.0 $[M+H]^+$.

【0186】

異なる出発物質を用い、実施例13と同様の合成方法を参照して、表7の目的化合物115～118を得た。

【0187】

【表7】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
115		543.2	116		607.1
117		581.0	118		578.0

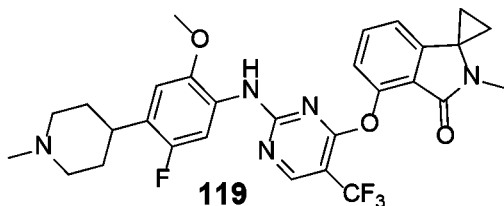
10

20

【0188】

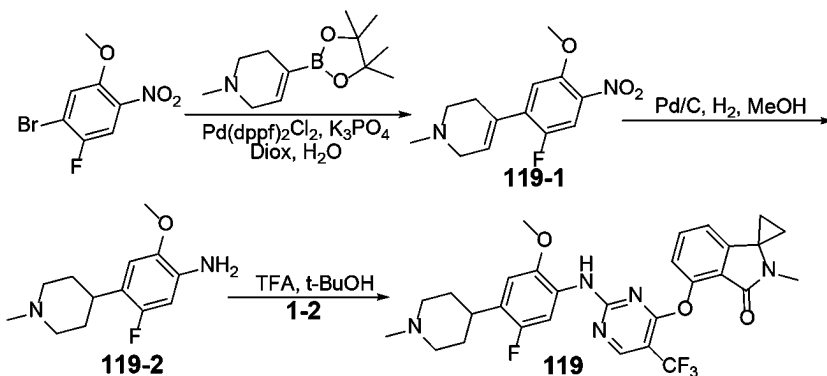
実施例14: 4'-(2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物119)の合成

【化85】



30

【化86】



40

【0189】

119-1の合成:

上記の化合物1-ブromo-2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン(375

50

mg、1.5 mmol)、1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル(446 mg、2.0 mmol)、および K_3PO_4 (636 mg、3.0 mmol)を、Diox (10 mL) および水 (4 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (140 mg、0.15 mmol) を加えた。混合溶液を80℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過した。濾過ケーキをEA (40 mL) で洗浄し、濾液に水 (20 mL) を加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相をEA (20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (256 mg、収率：64%) を得た。

10

ESI-MS m/z : 267.1 $[M+H]^+$ 。

【0190】

119-2の合成：

上記の化合物119-2 (256 mg、0.962 mmol) および10% Pd/C (54 mg) をMeOH (10 mL) に加えた。混合物を H_2 で3回パージし、常圧下、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して、紫色の油状生成物 (253 mg、収率：100%) を得た。

ESI-MS m/z : 239.1 $[M+H]^+$ 。

【0191】

化合物119の合成：

上記の化合物119-2 (76 mg、0.20 mmol) および1-2 (82 mg、0.20 mmol) をDiox (5 mL) に加え、室温でTFA (25 mg、0.22 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱し、3時間攪拌した。生成物をLC-MSによって検出した。混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (13 mg、収率：11.4%) を得た。

20

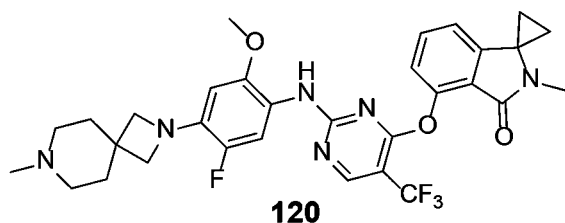
ESI-MS m/z : 572.2 $[M+H]^+$ 。

【0192】

実施例15：4'-((2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物120)の合成

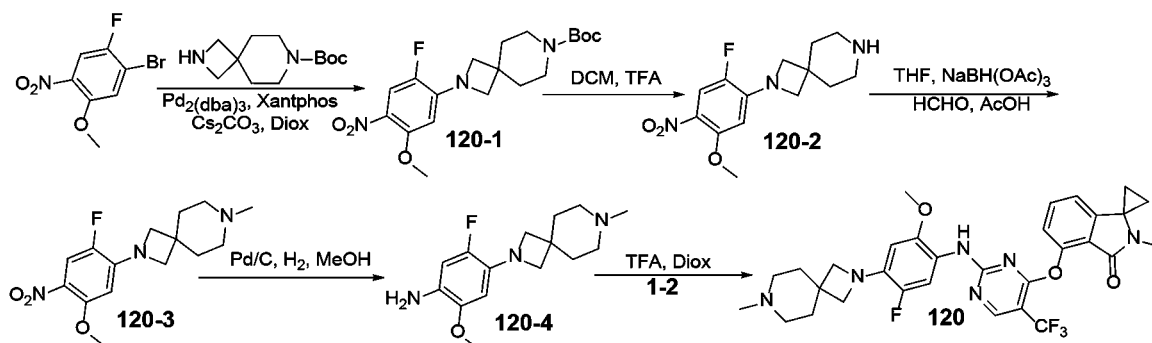
30

【化87】



40

【化88】



50

【0193】

120-1の合成：

上記の化合物1-ブロモ-2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン (770 mg、3.079 mmol)、tert-ブチル 2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボキシレート (697 mg、3.079 mmol)、Xantphos (178 mg、0.308 mmol)、および炭酸セシウム (2.0 g、6.158 mmol) を Diox (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd₂(dba)₃ (141 mg、0.154 mmol) を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過した。濾過ケーキをEA (40 mL) で洗浄し、濾液に水 (20 mL) を加えた。得られた混合物を撹拌し、液体分離を行った。水相をEA (20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (890 mg、収率：73.1%) を得た。

ESI-MS m/z: 396.2 [M+H]⁺。

10

【0194】

120-2の合成：

上記の化合物120-1 (400 mg、1.012 mmol) およびTFA (1 mL) をDCM (2 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で2時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮して粗生成物 (701 mg、収率：100%超) を得た。

ESI-MS m/z: 296.1 [M+H]⁺。

20

【0195】

120-3の合成：

上記の化合物120-2 (701 mg、粗生成物、1.012 mmol) およびDIEA (404 mg、3.135 mmol) をTHF (10 mL) / MeOH (2 mL) に加えた。混合物を室温で10分間撹拌した。次いで、氷酢酸 (137 mg、2.276 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (100 mg、37%、1.23 mmol) を加え、混合溶液を室温で20分間撹拌した。次いで、NaBH(OAc)₃ (434 mg、2.049 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに1時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して黄色の固体生成物 (305 mg、収率：97.5%) を得た。

ESI-MS m/z: 310.1 [M+H]⁺。

30

【0196】

120-4の合成：

上記の化合物120-3 (305 mg、0.987 mmol) および10% Pd/C (34 mg) をMeOH (10 mL) に加えた。混合物をH₂で3回パージし、常圧下、室温で2時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して、紫がかった黒色の油状生成物 (303 mg、収率：100%) を得た。

ESI-MS m/z: 280.1 [M+H]⁺。

40

【0197】

化合物120の合成：

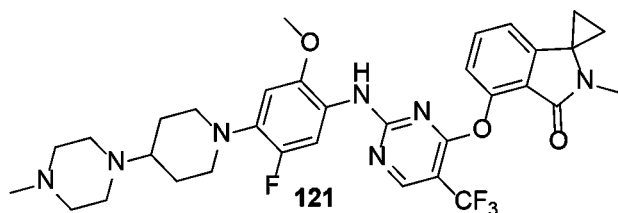
上記の化合物120-4 (135 mg、0.483 mmol) および1-2 (200 mg、0.483 mmol) をDiox (10 mL) に加え、室温でTFA (66 mg、0.58 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱し、3時間撹拌した。反応生成物をLC-MSにより検出した。混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (35 mg、収率：11.8%) を得た。

ESI-MS m/z: 613.2 [M+H]⁺。

50

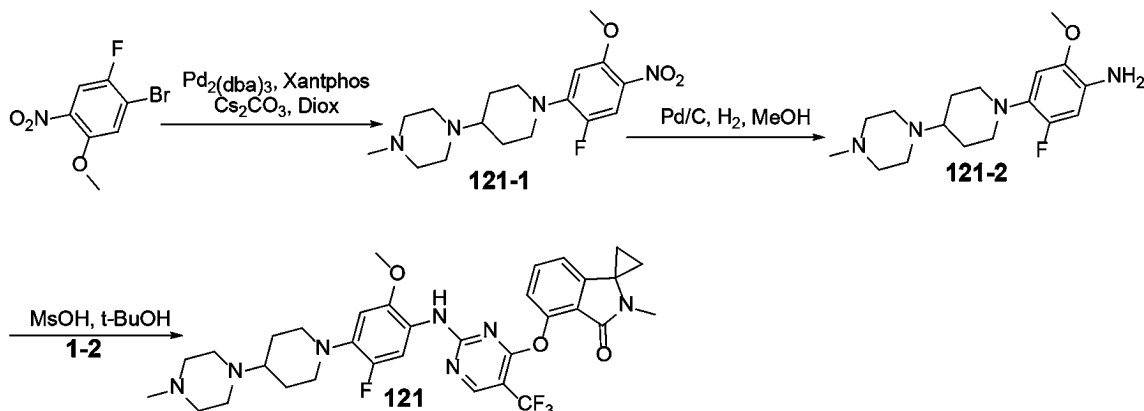
【0198】

実施例 16：4'-(2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物121)の合成
【化89】



10

【化90】



20

【0199】

121-1の合成：

上記の化合物1-ブロモ-2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン(1.0 g、4.0 mmol)、1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(733 mg、4.0 mmol)、Xantphos(231 mg、0.4 mmol)、および炭酸セシウム(2.6 g、8.0 mmol)をDiox(20 mL)に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd₂(dba)₃(183 mg、0.20 mmol)を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過した。濾過ケーキをDCM(50 mL)で洗浄し、濾液に水(50 mL)を加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相をDCM(50 mL)で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をFlashで精製し、黄色の固体生成物(715 mg、収率：50.7%)を得た。

30

ESI-MS m/z: 353.2 [M+H]⁺。

【0200】

121-2の合成：

上記の化合物121-1(715 mg、2.03 mmol)および10% Pd/C(70 mg)をMeOH(10 mL)に加えた。混合物をH₂で3回パージし、常圧下、室温で4時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して、紫がかった黒色の固体生成物(641 mg、収率：98%)を得た。ESI-MS m/z: 323.2 [M+H]⁺。

40

【0201】

化合物121の合成

上記の化合物121-2(510 mg、1.582 mmol)および1-2(654 mg、1.582 mmol)をt-BuOH(10 mL)に加え、室温でMsOH(273

50

mg、2.847 mmol)を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱し、6時間攪拌した。反応生成物をLC-MSにより検出した。混合物を濃縮した。残渣をFlashで精製し、不純な生成物を分取HPLCでさらに精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物(405 mg、収率：39%)を得た。

ESI-MS m/z : 656.3 $[M+H]^+$ 。

【0202】

異なる出発物質を用い、実施例7、実施例8、実施例15および実施例16と同様の合成方法を参照して、表8の目的化合物122～129を得た。

【0203】

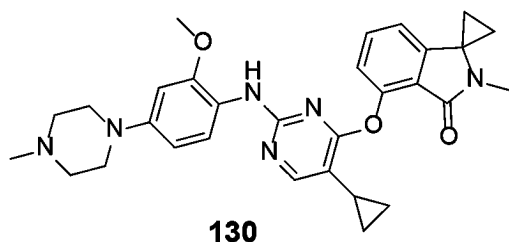
【表8】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
122		573.2	123		617.2
124		644.2	125		585.2
126		613.2	127		613.2
128		601.2	129		587.2

【0204】

実施例17：4'-(5-シクロプロピル-2-((2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物130)の合成

【化91】



10

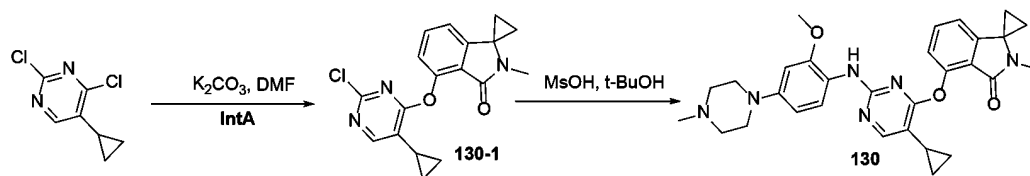
20

30

40

50

【化 9 2】



【0205】

130-1の合成：

化合物 2，4-ジクロロ-5-シクロプロピルピリミジン（500mg、2.646mmol）および IntA（500mg、2.646mmol）を DMF（5mL）に加え、混合物をアルゴン雰囲気下、氷浴中で 0～5℃ に冷却した。次いで、炭酸カリウム（750mg、5.435mmol）を加えた。混合溶液を 0～5℃ で 30 分間攪拌し、次に室温まで加熱し、さらに 5 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液に水（10mL）を加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥して生成物（622mg、収率：68.8%）を得た。

ESI-MS m/z : 342.1 $[M+H]^+$.

【0206】

化合物 130の合成：

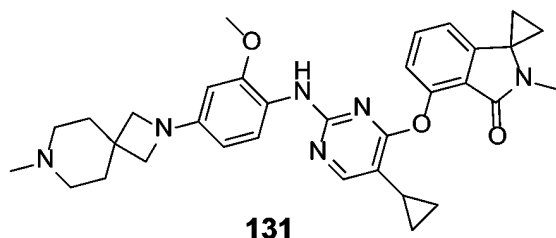
上記の化合物 130-1（100mg、0.293mmol）および 2-メトキシ-4-（4-メチルピペラジン-1-イル）アニリン（78mg、0.352mmol）を t-BuOH（5mL）に加え、室温で MsOH（51mg、0.531mmol）を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃ に加熱し、6 時間攪拌した。反応生成物を LC-MS により検出した。混合物を濃縮した。残渣を Flash で精製し、不純な生成物を pre-TLC でさらに精製して、オフホワイトの固体生成物（15mg、収率：9.72%）を得た。

ESI-MS m/z : 527.2 $[M+H]^+$.

【0207】

実施例 18：4'-（（5-シクロプロピル-2-（（2-メトキシ-4-（7-メチル-2，7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）フェニル）アミノ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1，1'-イソインドリン]-3'-オン（化合物 131）の合成

【化 9 3】



131

10

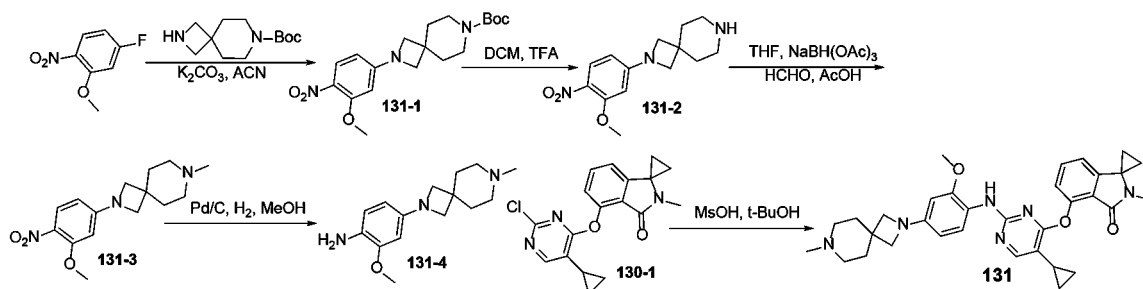
20

30

40

50

【化 9 4】



10

【0208】

131-1の合成：

上記の化合物 4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (794 mg、4.64 mmol)、tert-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (1 g、4.42 mmol)、および無水炭酸カリウム (1.3 g、9.28 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、85℃ に加熱し、40 時間攪拌した。LC-MS により反応の基本的な完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。残渣に EA (20 mL) および水 (20 mL) を加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相を EA (20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (1.5 g、収率：90%) を得た。

ESI-MS m/z : 378.2 $[M+H]^+$ 。

20

【0209】

131-2の合成：

上記の化合物 131-1 (680 mg、1.8 mmol) および TFA (2 mL) を DCM (4 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で 2 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。EA (5 mL) および PE (5 mL) を残渣に添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを真空下で乾燥し、黄色の固体生成物 (730 mg、収率：100% 超) を得た。

ESI-MS m/z : 278.1 $[M+H]^+$ 。

30

【0210】

131-3の合成：

上記の化合物 131-2 (730 mg、1.8 mmol) および DIPEA (233 mg、1.8 mmol) を THF (20 mL) / MeOH (4 mL) に加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌した。次に、氷酢酸 (216 mg、3.6 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (175 mg、37%、2.16 mmol) を加え、混合溶液を室温で 20 分間攪拌した。次いで、 $NaBH(OAc)_3$ (763 mg、3.6 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに 1 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣を Flash で精製して、黄色の泡状固体生成物 (516 mg、収率：98%) を得た。

ESI-MS m/z : 292.1 $[M+H]^+$ 。

40

【0211】

131-4の合成：

上記の化合物 131-3 (512 mg、1.757 mmol) および 10% Pd/C (50 mg) を MeOH (10 mL) に加えた。混合物を H_2 で 3 回パージし、常圧下、室温で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して、紫がかった黒色の油状生成物 (460 mg、収率：100%) を得た。

ESI-MS m/z : 262.1 $[M+H]^+$ 。

50

【0212】

化合物131の合成：

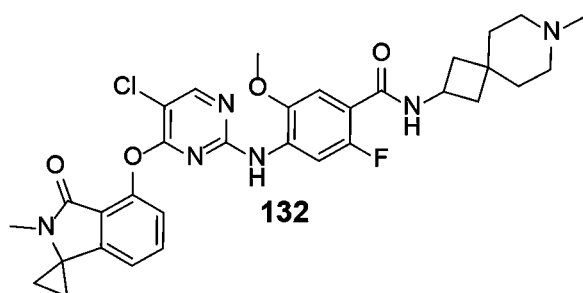
上記の化合物130-1 (100mg、0.293mmol) および131-4 (92mg、0.352mmol) を *t*-BuOH (5mL) に加え、室温でMsOH (51mg、0.531mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱し、6時間攪拌した。反応生成物は、LC-MSにより検出された。混合物を濃縮した。残渣をFlashで精製し、不純な生成物をpre-HPLCでさらに精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (13mg、収率：7.83%) を得た。

ESI-MS m/z : 567.3 $[M+H]^+$ 。

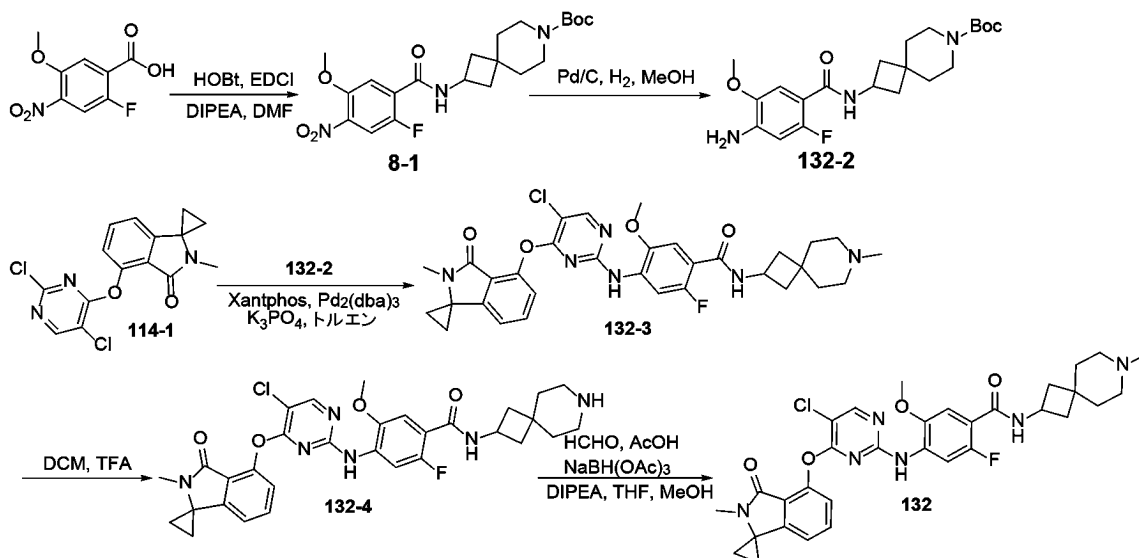
【0213】

実施例19：4-((5-クロロ-4-((2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メトキシ-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ベンズアミド (化合物132) の合成

【化95】



【化96】



【0214】

8-1の合成：

2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (1.22g、4.16mmol)、*tert*-ブチル2-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (1.0g、4.16mmol)、HOBt (840mg、6.2mmol)、EDCI (1.2g、6.2mmol)、およびDIPEA (2.2mL) をDMF (20mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に水 (40mL) を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥して生成物 (1

・ 9 g、収率：100%超)を得た。

ESI-MS m/z : 438.2 $[M+H]^+$ 。

【0215】

132-2の合成：

上記の化合物8-1 (900 mg、2.06 mmol) および10% Pd/C (90 mg) を MeOH/THF (10 mL/10 mL) に加えた。混合物を H_2 で3回パージし、次いで、常圧下、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して、淡灰色の泡状固体生成物 (880 mg、収率：100%超) を得た。

ESI-MS m/z : 408.2 $[M+H]^+$ 。

【0216】

132-3の合成：

上記の化合物132-2 (315 mg、0.773 mmol)、化合物114-1 (200 mg、0.595 mmol)、Xantphos (69 mg、0.119 mmol)、および無水リン酸カリウム (379 mg、1.785 mmol) をメチルベンゼン (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、 $Pd_2(dba)_3$ (54 mg、0.06 mmol) を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で8時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を直接カラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色の固体生成物 (95 mg、収率：22.6%) を得た。

ESI-MS m/z : 707.3 $[M+H]^+$ 。

【0217】

132-4の合成：

上記の化合物132-3 (95 mg、0.134 mmol) およびTFA (0.3 mL) をDCM (5 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮して粗生成物 (172 mg、収率：100%超) を得た。

ESI-MS m/z : 607.2 $[M+H]^+$ 。

【0218】

化合物132の合成：

上記の化合物132-4 (172 mg、粗生成物、0.134 mmol) およびDIPPEA (168 mg、1.3 mmol) をTHF (5 mL)/MeOH (1 mL) に加えた。混合溶液を室温で10分間攪拌した。次いで、氷酢酸 (16 mg、0.27 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (17 mg、37%、0.204 mmol) を加え、混合溶液を室温で20分間攪拌した。次いで、 $NaBH(OAc)_3$ (57 mg、0.27 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して、オフホワイトの固体生成物 (32 mg、収率：38.4%) を得た。

ESI-MS m/z : 621.2 $[M+H]^+$ 。

【0219】

実施例20：4-((5-クロロ-4-((2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ベンズアミド (化合物133) の合成

10

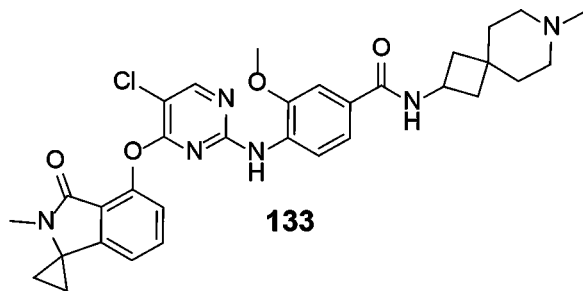
20

30

40

50

【化 9 7】



10

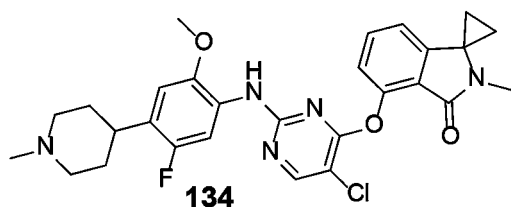
【0 2 2 0】

出発物質として 3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸を用い、実施例 1 3 2 と同様の合成法を参考にして、目的化合物 1 3 3 を得た。

【0 2 2 1】

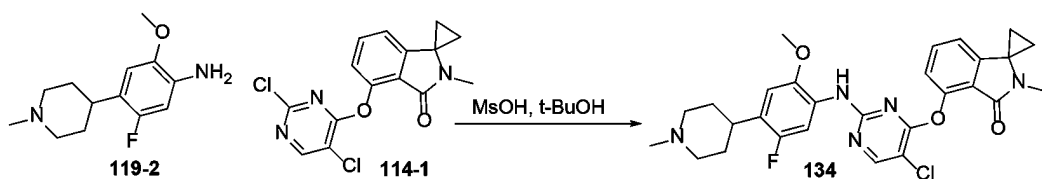
実施例 2 1：4'-((5-クロロ-2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物 1 3 4)の合成

【化 9 8】



20

【化 9 9】



30

【0 2 2 2】

上記の化合物 1 1 4-1 (80 mg、0.238 mmol) および 1 1 9-2 (68 mg、0.286 mmol) を t-BuOH (5 mL) に加え、室温で MsOH (34 mg、0.354 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱し、6時間攪拌した。LC-MSにより反応生成物を検出した。混合物を濃縮した。残渣を Flash で精製し、不純な生成物を pre-HPLC でさらに精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (16 mg、収率：12.5%) を得た。

40

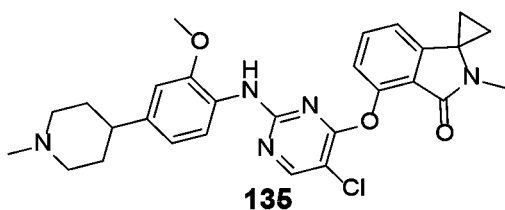
ESI-MS m/z: 538.2 [M+H]⁺。

【0 2 2 3】

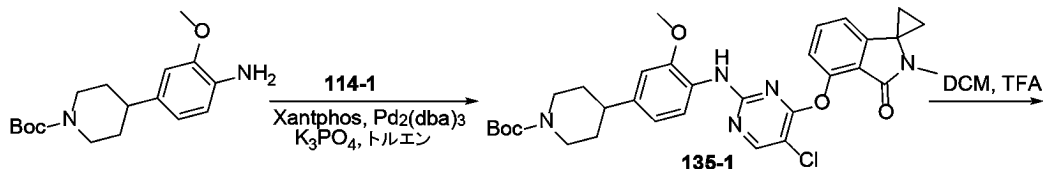
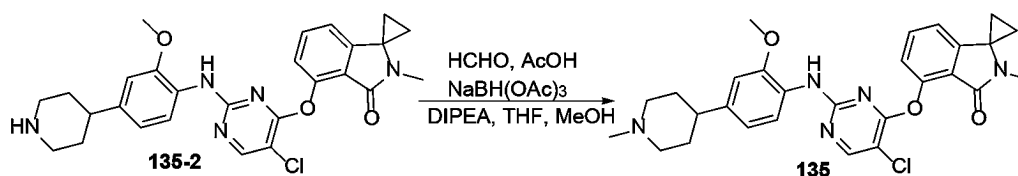
実施例 2 2：4'-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物 1 3 5)の合成

50

【化 1 0 0】



【化 1 0 1】



【 0 2 2 4】

1 3 5 - 1 の合成

tert-ブチル 4-(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (237 mg、0.773 mmol)、化合物 114-1 (200 mg、0.595 mmol)、Xantphos (69 mg、0.119 mmol)、および無水リン酸カリウム (379 mg、1.785 mmol) をメチルベンゼン (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd₂(dba)₃ (54 mg、0.06 mmol) を加えた。混合溶液を 100℃ に加熱し、アルゴン雰囲気下で 8 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を直接カラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色固体生成物 (198 mg、収率：54.9%) を得た。

ESI-MS m/z: 606.2 [M+H]⁺。

【 0 2 2 5】

1 3 5 - 2 の合成:

上記の化合物 135-1 (198 mg、0.327 mmol) および TFA (0.5 mL) を DCM (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で 2 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮して粗生成物 (271 mg、収率: 100% 超) を得た。

ESI-MS m/z: 506.2 [M+H]⁺。

【 0 2 2 6】

化合物 1 3 5 の合成:

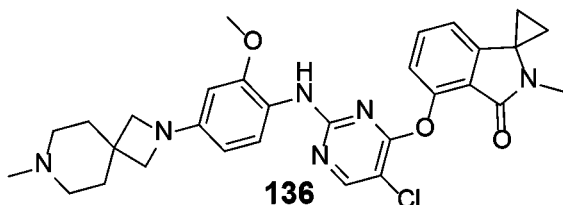
上記の化合物 135-2 (141 mg、粗生成物、0.17 mmol) および DIPEA (168 mg、1.3 mmol) を THF (5 mL) / MeOH (1 mL) に加えた。混合溶液を室温で 10 分間攪拌した。次に、氷酢酸 (20 mg、0.33 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (17 mg、37%、0.204 mmol) を加え、混合溶液を室温で 20 分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃ (72 mg、0.34 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに 1 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣を Flash で精製して黄色固体生成物 (47 mg、収率: 53.2%) を得た。

ESI-MS m/z : 520.2 $[M+H]^+$.

【0227】

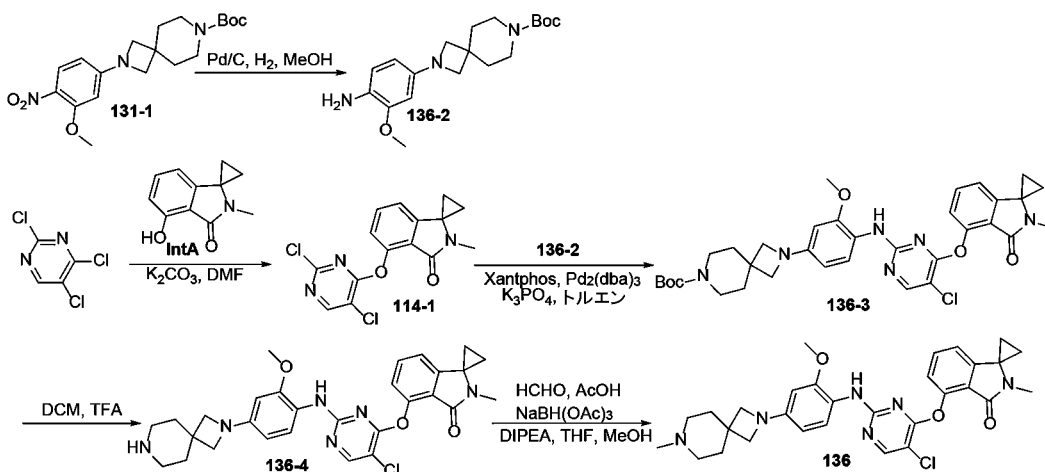
実施例 23: 4'-(5-クロロ-2-((2-メトキシ-4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物136)の合成

【化102】



10

【化103】



20

【0228】

30

136-2の合成

上記の化合物131-1(500mg、1.325mmol)および10%Pd/C(50mg)をMeOH/THF(10mL/4mL)に加えた。混合物をH₂で3回パージし、次いで、常圧下、室温で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して、紫がかった黒色の泡状固体生成物(450mg、収率:96%)を得た。

ESI-MS m/z : 348.1 $[M+H]^+$.

【0229】

化合物114-1:

化合物2,4,5-トリクロロピリミジン(500mg、2.73mmol)およびIntA(516mg、2.73mmol)をDMF(5mL)に加え、混合物をアルゴン雰囲気下、氷浴中で0~5℃に冷却した。次いで、炭酸カリウム(755mg、5.46mmol)を加えた。混合溶液を0~5℃で1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に水(10mL)を加えた。得られた混合物を15分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥して生成物(836mg、収率:91%)を得た。

40

ESI-MS m/z : 336.0 $[M+H]^+$.

【0230】

136-3の合成:

上記の化合物136-2(269mg、0.773mmol)、化合物114-1(2

50

00 mg、0.595 mmol)、Xantphos (69 mg、0.119 mmol)、および無水リン酸カリウム (379 mg、1.785 mmol) をメチルベンゼン (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd₂(dba)₃ (54 mg、0.06 mmol) を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で8時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を直接カラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄褐色の固体生成物 (110 mg、収率：28%) を得た。

ESI-MS m/z: 647.3 [M+H]⁺。

【0231】

136-4の合成：

上記の化合物136-3 (110 mg、0.17 mmol) およびTFA (0.3 mL) をDCM (5 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮して粗生成物 (241 mg、収率：100%超) を得た。

ESI-MS m/z: 547.2 [M+H]⁺。

【0232】

化合物136の合成：

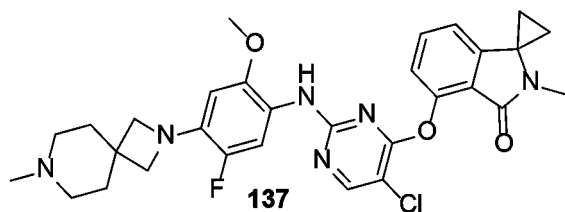
上記の化合物136-4 (241 mg、粗生成物、0.17 mmol) およびDIPEA (168 mg、1.3 mmol) をTHF (5 mL) / MeOH (1 mL) に加えた。混合溶液を室温で10分間攪拌した。次に、氷酢酸 (20 mg、0.33 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (17 mg、37%、0.204 mmol) を加え、混合溶液を室温で20分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃ (72 mg、0.34 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して黄色固体生成物 (79 mg、収率：82.8%) を得た。

ESI-MS m/z: 561.3 [M+H]⁺。

【0233】

実施例24：4'-((5-クロロ-2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物137)の合成

【化104】



10

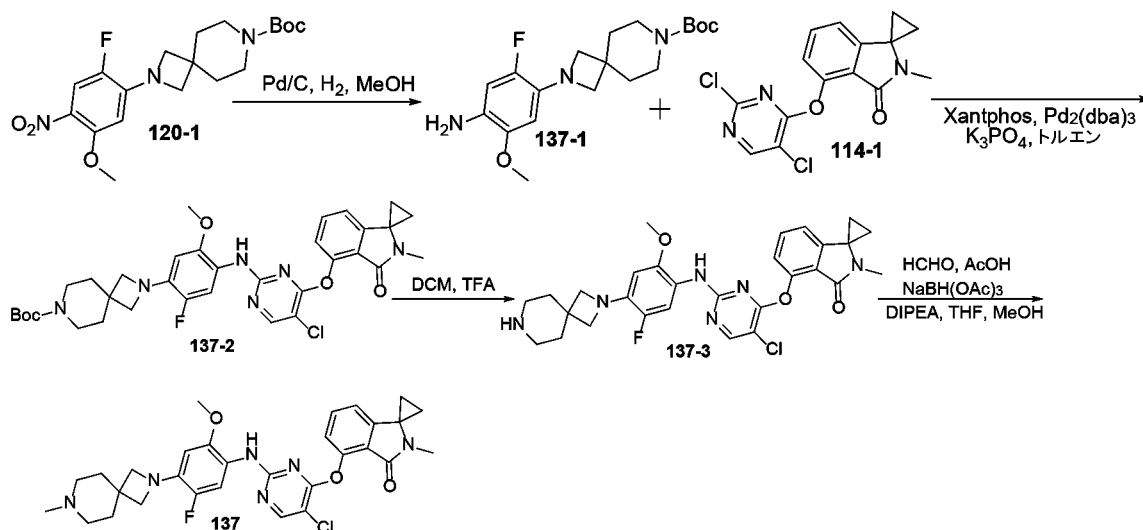
20

30

40

50

【化 1 0 5】



10

【 0 2 3 4】

1 3 7 - 1 の合成：

上記の化合物 1 2 0 - 1 (1 . 2 g、3 . 0 m m o l) および 1 0 % P d / C (1 2 0 m g) を M e O H / T H F (1 0 m L / 1 0 m L) に加えた。混合物を H₂ で 3 回パージした後、常圧下、室温で 2 0 時間撹拌した。LC-MS により検出された反応終了後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して、紫がかった黒色の泡状固体生成物 (1 . 1 g、収率：9 8 %) を得た。

20

ESI-MS m/z : 366.2 [M+H]⁺。

【 0 2 3 5】

1 3 7 - 2 の合成：

上記の化合物 1 3 7 - 1 (2 8 3 m g、0 . 7 7 4 m m o l)、化合物 1 1 4 - 1 (2 0 0 m g、0 . 5 9 5 m m o l)、X a n t p h o s (6 9 m g、0 . 1 1 9 m m o l)、および無水リン酸カリウム (3 7 9 m g、1 . 7 8 5 m m o l) をメチルベンゼン (1 0 m L) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、P d₂ (d b a)₃ (5 4 m g、0 . 0 6 m m o l) を加えた。混合溶液を 1 0 0 °C に加熱し、アルゴン雰囲気下で 8 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を直接カラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色のゴム状生成物 (2 1 3 m g、収率：4 6 %) を得た。

30

ESI-MS m/z : 665.4 [M+H]⁺。

【 0 2 3 6】

1 3 7 - 3 の合成：

上記の化合物 1 3 7 - 2 (2 1 3 m g、0 . 3 2 m m o l) および T F A (0 . 5 m L) を D C M (5 m L) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で 2 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮して粗生成物 (3 6 1 m g、収率：1 0 0 % 超) を得た。

40

ESI-MS m/z : 565.3 [M+H]⁺。

【 0 2 3 7】

化合物 1 3 7 の合成：

上記の化合物 1 3 7 - 3 (3 6 1 m g、粗生成物、0 . 3 2 m m o l) および D I P E A (2 2 3 m g、1 . 7 3 m m o l) を T H F (5 m L) / M e O H (1 m L) に加えた。混合溶液を室温で 1 0 分間撹拌した。次に、氷酢酸 (4 0 m g、0 . 6 7 m m o l) およびホルムアルデヒド水溶液 (3 2 m g、3 7 %、0 . 3 8 4 m m o l) を加え、混合溶液を室温で 2 0 分間撹拌した。次いで、N a B H (O A c)₃ (1 3 6 m g、0 . 6 4 m m o l) を加え、混合溶液を室温でさらに 1 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了

50

が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して黄色の固体生成物(143mg、収率：77.1%)を得た。

ESI-MS m/z : 579.3 $[M+H]^+$ 。

【0238】

異なる出発物質を用いて、実施例23および実施例24と同様の合成方法を参照して、表9の目的化合物138～152を得た。

【0239】

【表9】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
138		622.3	139		604.3
140		539.2	141		521.2
142		565.2	143		583.2
144		592.2	145		551.2
146		533.2	147		589.3
148		579.2	149		561.2
150		579.2	151		561.2
152		567.2			

【0240】

実施例25：4'-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-4-(4-メチルピペラ

10

20

30

40

50

【化 1 0 6】



1 5 3 - 1 の合成：

30

【 0 2 4 2 】

40

【 0 2 4 3 】

50

撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を直接カラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色のゴム状生成物（232 mg、収率：78.7%）を得た。

ESI-MS m/z : 495.1 $[M+H]^+$ 。

【0244】

153-4の合成：

上記の化合物153-3（232 mg、0.469 mmol）および1 N HCl（1.0 mL）をアセトン／水（10 mL／3 mL）に加えた。混合物をアルゴンでパージし、60℃に加熱し、5時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液にEA（10 mL）および水（20 mL）を加えた。得られた混合物を撹拌し、液体分離を行った。水相をEA（10 mL）で抽出した。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（10 mL）および飽和塩化ナトリウム溶液（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物（198 mg、収率：93.6%）を得た。

ESI-MS m/z : 451.1 $[M+H]^+$ 。

【0245】

化合物153の合成：

上記の化合物153-4（45 mg、0.10 mmol）、N-メチルピペラジン（20 mg、0.2 mmol）および氷酢酸（24 mg、0.4 mmol）をTHF（5 mL）に加え、混合物を室温で15分間撹拌した。次いで、 $NaBH(OAc)_3$ （85 mg、0.4 mmol）を加え、混合溶液を室温でさらに1時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して、オフホワイトの固体生成物（11 mg、収率：20.6%）を得た。

ESI-MS m/z : 535.2 $[M+H]^+$ 。

【0246】

異なる出発物質を用いて、実施例25と同様の合成方法を参照して、表10の目的化合物154～156を得た。

【0247】

【表10】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
154		563.2	155		549.2
156		581.2			

【0248】

実施例26：4'-（（5-クロロ-2-（（2-メトキシ-4-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）フェニル）アミノ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2'-メチルスピロ〔シクロプロパン-1, 1'-イソインドリン〕-3'-オン（化合物157）の合成

10

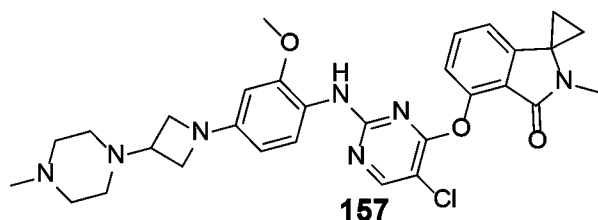
20

30

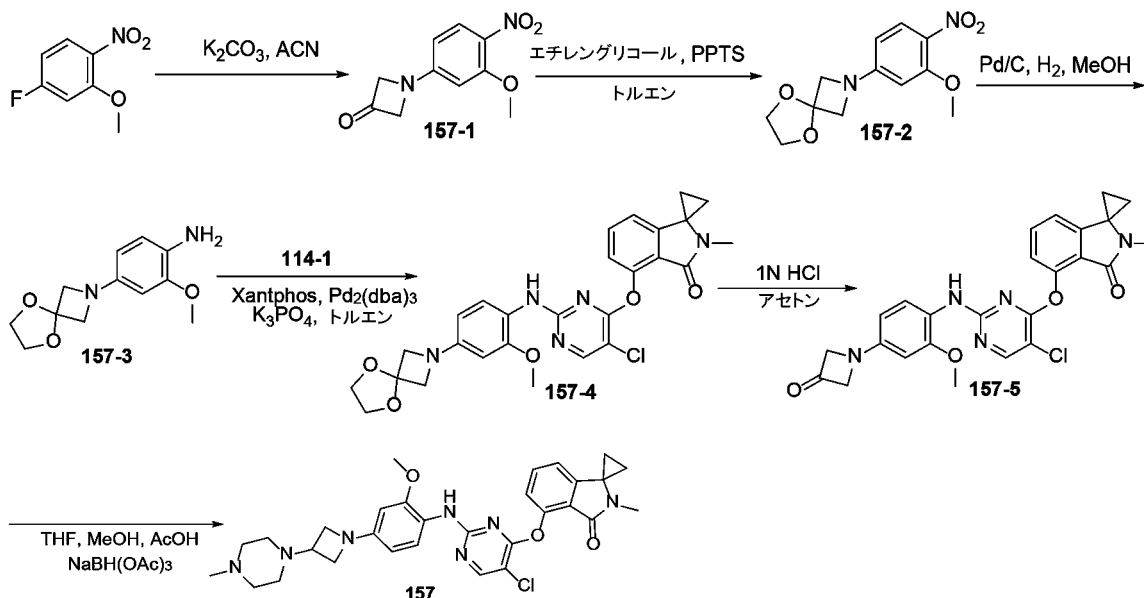
40

50

【化 1 0 8】



【化 1 0 9】



【 0 2 4 9】

1 5 7 - 1 の合成：

上記の化合物 4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン（855 mg、5.0 mmol）、アゼチジン-3-オール（730 mg、10.0 mmol）、および無水炭酸カリウム（2.07 g、15 mmol）をアセトニトリル（50 mL）に加えた。混合物をアルゴンでパージし、85℃に加熱し、20時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。残渣にEA（20 mL）および水（20 mL）を加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相をEA（20 mL）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物（793 mg、収率：71.4%）を得た。ESI-MS m/z : 223.0 $[M+H]^+$ 。

【 0 2 5 0】

1 5 7 - 2 の合成：

上述の化合物 157-1（793 mg、3.569 mmol）、エチレングリコール（2 mL）、PPTS（448 mg、1.784 mmol）、およびメチルベンゼン（30 mL）を100 mLの一口フラスコに加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、130℃に加熱し、還流して水を除去し、20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を冷却し、水（50 mL）で洗浄し、水相をメチルベンゼン（50 mL）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（50 mL）で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、茶色の固体生成物（685 mg、収率：72.1%）を得た。

ESI-MS m/z : 267.1 $[M+H]^+$ 。

【 0 2 5 1】

157-3の合成:

上記の化合物157-2 (685 mg、2.573 mmol) および10% Pd/C (100 mg) をMeOH (30 mL) に加えた。混合物をH₂で3回パージし、常圧下、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が確認された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して紫がかった黒色の固体生成物 (715 mg、収率: 100%超) を得た。

ESI-MS m/z: 237.1 [M+H]⁺。

【0252】

157-4の合成:

上記の化合物157-3 (715 mg、2.573 mmol)、化合物114-1 (672 mg、2.0 mmol)、Xantphos (116 mg、0.2 mmol)、および無水リン酸カリウム (1.272 g、6.0 mmol) をメチルベンゼン (50 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd₂(dba)₃ (93 mg、0.1 mmol) を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で8時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を直接カラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色のゴム状生成物 (546 mg、収率: 50.9%) を得た。

ESI-MS m/z: 536.2 [M+H]⁺。

【0253】

157-5の合成:

上記の化合物157-4 (546 mg、1.019 mmol) および1N HCl (2.0 mL) をアセトン/水 (30 mL / 10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、60℃に加熱し、5時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を約半量になるまで濃縮し、残渣にEA (30 mL) および水 (20 mL) を加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相をEA (30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30 mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物 (387 mg、収率: 77.2%) を得た。

ESI-MS m/z: 492.1 [M+H]⁺。

【0254】

化合物157の合成:

上記の化合物157-5 (49 mg、0.10 mmol)、N-メチルピペラジン (20 mg、0.2 mmol) および氷酢酸 (24 mg、0.4 mmol) をTHF (5 mL) に加え、混合溶液を室温で15分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃ (85 mg、0.4 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製してオフホワイトの固体生成物 (16 mg、収率: 27.8%) を得た。

ESI-MS m/z: 576.2 [M+H]⁺。

【0255】

異なる出発物質を用いて、実施例23および実施例26と同様の合成方法を参照して、表11の目的化合物158~173を得た。

【0256】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
158		576.2	159		521.2
160		590.3	161		602.3
162		614.3	163		616.3
164		533.2	165		533.2
166		547.2	167		561.2
168		561.2	169		547.2
170		547.2	171		547.2
172		547.2	173		561.2

10

20

30

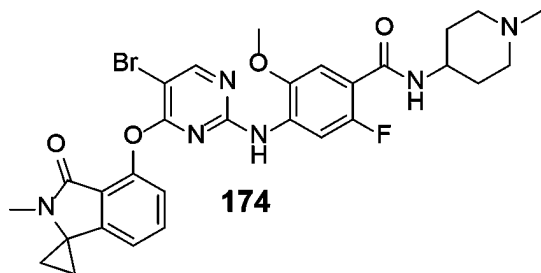
40

【0257】

実施例 27: 4-((5-ブロモ-4-((2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1, 1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (化合物 174) の合成

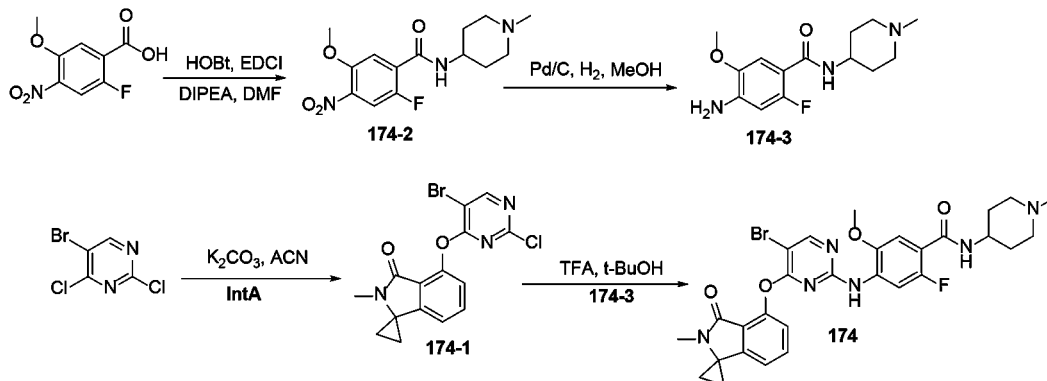
50

【化 1 1 0】



10

【化 1 1 1】



20

【0 2 5 8】

174-2の合成：

2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロ安息香酸（610mg、2.08mmol）、1-メチルピペリジン-4-アミン（260mg、2.29mmol）、HOBt（420mg、3.1mmol）、EDCI（598mg、3.1mmol）、およびDIPEA（1.1mL）をDMF（10mL）に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に水（20mL）およびEA（30mL）を加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相をEA（30mL）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液（30mL）で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、褐色油状物（530mg、収率：81.9%）を得た。

30

ESI-MS m/z : 312.1 $[M+H]^+$ 。

【0 2 5 9】

174-3の合成：

上記の174-2（530mg、粗生成物、1.703mmol）および10% Pd/C（50mg、50%～55%の水分を含む）をMeOH（20mL）に加えた。混合溶液を水素で3回パージし、常圧下室温で20時間激しく攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を珪藻土で濾過した。濾過ケーキをMeOHでリンスし、濾液を濃縮乾固して淡灰色の固体生成物（483mg、収率：100%）を得た。

40

ESI-MS m/z : 282.1 $[M+H]^+$ 。

【0 2 6 0】

174-1の合成：

化合物2，4-ジクロロ-5-ブロモピリミジン（455mg、2.0mmol）およびIntA（378mg、2.0mmol）をDMF（5mL）に加え、混合物をアルゴン雰囲気下氷浴中で0～5℃に冷却した。次いで、炭酸カリウム（553mg、4.0mmol）を加えた。混合溶液を0～5℃で1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、水（10mL）を混合溶液に加えた。得られた混合物を15分間攪拌し

50

、次に濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、次に真空下で乾燥して生成物（667mg、収率：87.6%）を得た。

ESI-MS m/z : 380.0 $[M+H]^+$ 。

【0261】

化合物174の合成

上記の化合物174-1（50mg、0.131mmol）および174-3（42mg、0.148mmol）をtert-ブタノール（3mL）に加え、TFA（19mg、0.169mmol）を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、95℃に加熱し、8時間撹拌した。反応生成物をLC-MSで検出した。混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、続いて分取HPLCで精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物（5mg、収率：6.1%）を得た。

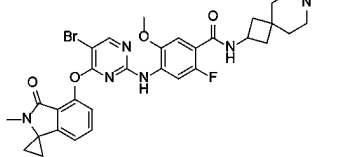
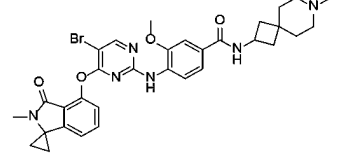
ESI-MS m/z : 625.1 $[M+H]^+$ 。

【0262】

異なる出発物質を用いて、実施例27と同様の合成方法を参照して、表12の目的化合物175および目的化合物176を得た。

【0263】

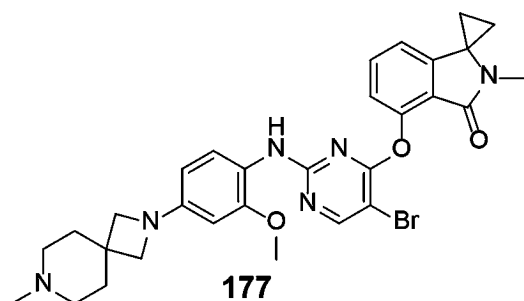
【表12】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
175		665.2	176		647.2

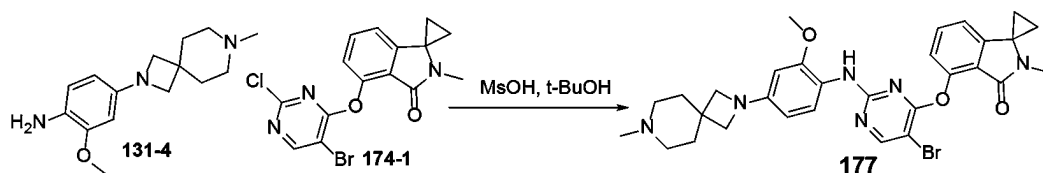
【0264】

実施例28：4'-（（5-ブromo-2-（（2-メトキシ-4-（7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）フェニル）アミノ）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オ 30
ン（化合物177）の合成

【化112】



【化113】



【0265】

化合物 177 の合成

上記の化合物 174-1 (50 mg、0.131 mmol) および 131-4 (41 mg、0.157 mmol) を t -BuOH (5 mL) に加え、室温で MsOH (25 mg、0.260 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90 °C に加熱し、6 時間攪拌した。反応生成物を LC-MS で検出した。混合物を濃縮した。残渣を Flash で精製し、不純な生成物を pre-HPLC でさらに精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (9 mg、収率：11.3 %) を得た。

ESI-MS m/z : 605.2 $[M+H]^+$ 。

【0266】

異なる出発物質を用いて、実施例 28 と同様の合成方法を参照して、表 13 の目的化合物 178 ~ 191 を得た。

【0267】

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
178		623.2	179		564.1
180		582.1	181		666.2
182		648.2	183		583.1
184		565.1	185		609.2
186		627.2	187		636.2
188		577.1	189		633.2

【表 1 3 - 2】

190		605.2	191		611.2
-----	--	-------	-----	--	-------

10

20

30

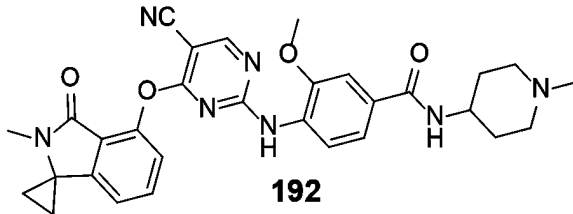
40

50

【0268】

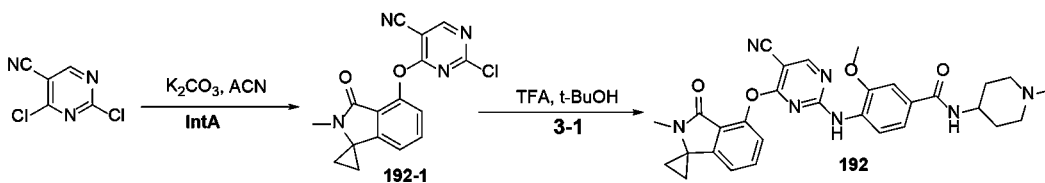
実施例 29：4-((5-シアノ-4-((2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(化合物 192)の合成

【化114】



10

【化115】



20

【0269】

192-1の合成:

化合物 2, 4-ジクロロ-5-シアノピリミジン(696 mg、4.0 mmol)および IntA (756 mg、4.0 mmol)を DMF (10 mL)に加え、混合物をアルゴン雰囲気下氷浴中で 0~5℃に冷却した。次いで、炭酸カリウム(1.11 g、8.0 mmol)を加えた。混合溶液を 0~5℃で 1 時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に水(20 mL)を加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製して、オフホワイトの固体生成物(747 mg、収率: 57.2%)を得た。

ESI-MS m/z: 327.0 [M+H]⁺。

30

【0270】

化合物 192 の合成:

上記の化合物 192-1 (50 mg、0.153 mmol)および 3-1 (48 mg、0.184 mmol)を tert-ブタノール(3 mL)に加え、TFA (35 mg、0.306 mmol)を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、95℃に加熱し、8 時間攪拌した。反応生成物を LC-MS で検出した。混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC で精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物(16 mg、収率: 18.9%)を得た。

ESI-MS m/z: 554.3 [M+H]⁺。

【0271】

異なる出発物質を用いて、実施例 29と同様の合成方法を参照して、表 14の目的化合物 193~195を得た。

40

【0272】

50

【表 1 4】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
193		572.2	194		612.3
195		594.3			

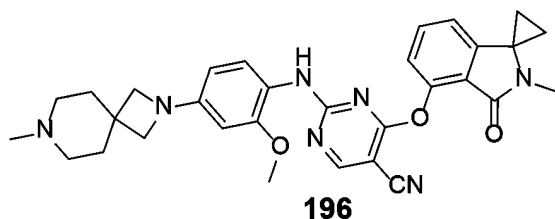
10

【0 2 7 3】

実施例 30：2-((2-メトキシ-4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-((2'-メチル-3'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-4'-イル)オキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 196) の合成

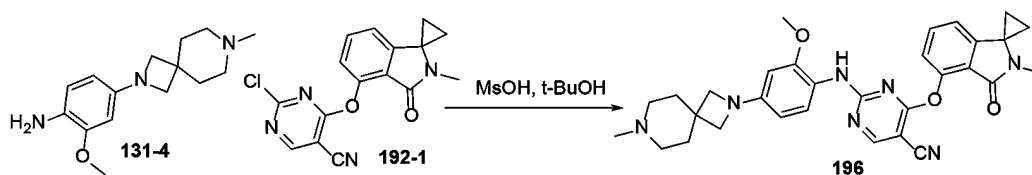
【化 1 1 6】

20



【化 1 1 7】

30



【0 2 7 4】

化合物 196 の合成:

上記の化合物 192-1 (50 mg、0.153 mmol) および 131-4 (41 mg、0.157 mmol) を t-BuOH (5 mL) に加え、室温で MsOH (25 mg、0.260 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱し、6時間攪拌した。反応生成物を LC-MS で検出した。混合物を濃縮した。残渣を pre-HPLC で精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (14 mg、収率: 16.6%) を得た。

40

ESI-MS m/z: 552.3 [M+H]⁺。

【0 2 7 5】

異なる出発物質を用いて、実施例 30 と同様の合成方法を参照して、表 15 の目的化合物 197~202 を得た。

【0 2 7 6】

50

【表 15】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
197		570.3	198		511.2
199		529.2	200		595.3
201		530.2	202		552.2

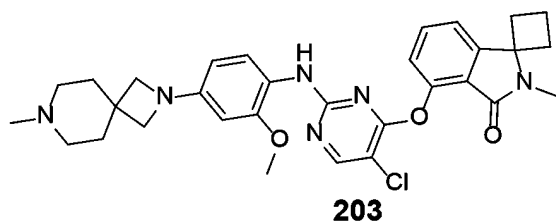
10

【0277】

20

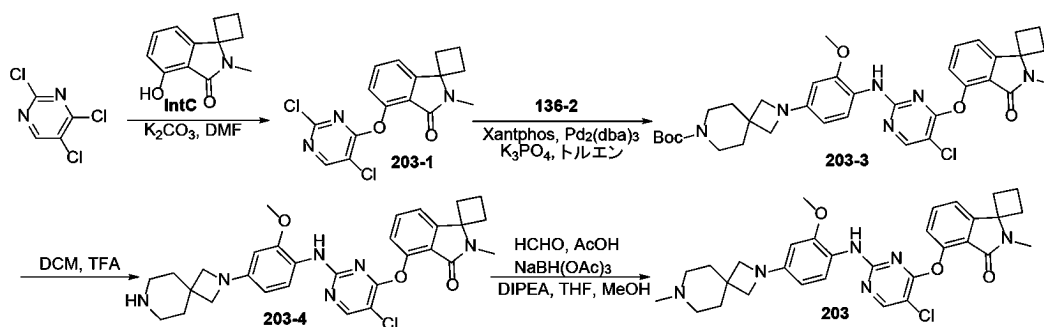
実施例 31：4'-(5-クロロ-2-((2-メトキシ-4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2'-メチルスピロ[シクロブタン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン(化合物203)の合成

【化118】



30

【化119】



40

【0278】

203-1の合成

化合物 2, 4, 5-トリクロロピリミジン (500 mg、2.73 mmol) および IntC (555 mg、2.73 mmol) を DMF (5 mL) に加え、混合物をアルゴン雰囲気下氷浴中で 0~5℃ に冷却した。次に炭酸カリウム (755 mg、5.46 mmol) を加えた。混合溶液を 0~5℃ で 1 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検

50

出された後、混合溶液に水（10 mL）を加えた。得られた混合物を15分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥して生成物（767 mg、収率：80.4%）を得た。

ESI-MS m/z : 350.0 $[M+H]^+$ 。

【0279】

203-3の合成：

上記の化合物136-2（269 mg、0.773 mmol）および化合物203-1（208 mg、0.595 mmol）、Xantphos（69 mg、0.119 mmol）、および無水リン酸カリウム（379 mg、1.785 mmol）をメチルベンゼン（10 mL）に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、 $Pd_2(dba)_3$ （54 mg、0.06 mmol）を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で8時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を直接カラムにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色の固体生成物（136 mg、収率：34.6%）を得た。

ESI-MS m/z : 661.3 $[M+H]^+$ 。

【0280】

203-4の合成：

上記の化合物203-3（130 mg、0.197 mmol）およびTFA（0.3 mL）をDCM（5 mL）に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮して粗生成物（211 mg、収率：100%超）を得た。

ESI-MS m/z : 560.2 $[M+H]^+$ 。

【0281】

化合物203の合成：

上記の化合物203-4（50 mg、粗生成物、0.047 mmol）およびDIPEA（46 mg、0.36 mmol）をTHF（5 mL）／MeOH（1 mL）に加えた。混合溶液を室温で10分間攪拌した。氷酢酸（6 mg、0.10 mmol）およびホルムアルデヒド水溶液（8 mg、37%、0.10 mmol）を加え、混合溶液を室温で20分間攪拌した。次に $NaBH(OAc)_3$ （36 mg、0.17 mmol）を加え、混合溶液を室温でさらに1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して黄色の固体生成物（7 mg、収率：25.9%）を得た。

ESI-MS m/z : 575.2 $[M+H]^+$ 。

【0282】

異なる出発物質を用いて、実施例31と同様の合成方法を参照して、表16の目的化合物204～218を得た。

【0283】

10

20

30

40

50

【表 16】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
204		635.3	205		595.2
206		593.2	207		589.2
208		649.3	209		608.2
210		603.3	211		621.3
212		623.3	213		605.3
214		623.3	215		625.2
216		577.2	217		595.2
218		597.2			

【0284】

本特許の化合物のうちのいくつかの核磁気共鳴データを、以下の表17に示す。

【0285】

10

20

30

40

50

【表 17-1】

化合物番号	NMR データ
3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 - 6.21 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.88 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H).
4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.59 - 2.29 (m, 5H), 2.09 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H).
27	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.04 (ddd, $J = 24.3, 9.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (ddd, $J = 16.0, 9.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.80 (tt, $J = 11.7, 8.1$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.11 (ddd, $J = 23.4, 12.0, 6.1$ Hz, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.60 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.41 (hept, $J = 2.0$ Hz, 2H).
71	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 43.5$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.22 (s, 2H).
73	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.35 - 6.89 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.57 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.74 - 1.30 (m, 4H).
77	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.85 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H).
78	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 - 2.41 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H).
79	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.51 - 2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H).

10

20

30

40

50

【表 17-2】

87	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 32.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 2.50 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.72 (q, J = 5.5 Hz, 3H), 1.41 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 0.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.35 (s, 2H).
89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 41.4 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 4H), 1.52 - 1.26 (m, 4H).
114	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H).
117	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.80 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H).
120	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H).
136	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.62 - 1.57 (m, 2H), 1.43 - 1.36 (m, 2H).
137	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.53 - 2.32 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.90 - 1.83 (m, 4H), 1.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H).
154	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.93 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 2H).

10

20

30

40

50

【表 17-3】

196	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H).
197	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

10

【0286】

生物学的实施例 1：FAK 酵素に対する本発明の化合物の阻害活性のアッセイ

DMSOで連続希釈した化合物とFAK組換えタンパク質とを混合した。混合物を室温で10分間放置した後、ビオチン標識TK基質（TK）およびATPを加えた。室温で40分間反応させた後、Sa-XL665およびCrytate標識TK抗体を添加した。室温で1時間インキュベートした後、615nmおよび665nmでの蛍光強度を測定した。665nmと615nmとの蛍光強度の比を算出した。DMSO対照群と比較して、当該化合物の阻害率およびIC₅₀を算出した。結果を以下の表18に示す。

20

【0287】

30

40

50

【表 18 - 1】

F A K 酵素に対する本発明の化合物の阻害活性 (IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	A	46	A	91	A	136	A	181	A
2	A	47	A	92	A	137	A	182	A
3	A	48	A	93	A	138	A	183	A
4	A	49	A	94	A	139	A	184	A
5	A	50	A	95	A	140	A	185	A
6	A	51	A	96	A	141	A	186	A
7	A	52	A	97	A	142	A	187	A
8	A	53	A	98	A	143	A	188	A
9	A	54	A	99	A	144	A	189	A
10	A	55	A	100	A	145	A	190	A
11	A	56	A	101	A	146	A	191	A
12	A	57	A	102	A	147	A	192	A
13	A	58	A	103	A	148	A	193	A
14	A	59	A	104	A	149	A	194	A
15	A	60	A	105	A	150	A	195	A
16	A	61	A	106	A	151	A	196	A
17	A	62	A	107	A	152	A	197	A
18	A	63	A	108	A	153	A	198	A
19	A	64	A	109	A	154	A	199	A
20	A	65	A	110	A	155	A	200	A
21	A	66	A	111	A	156	A	201	A
22	A	67	A	112	A	157	A	202	A
23	A	68	A	113	A	158	A	203	A
24	A	69	A	114	A	159	A	204	A
25	A	70	A	115	A	160	A	205	A
26	A	71	A	116	A	161	A	206	A
27	A	72	A	117	A	162	A	207	A
28	A	73	A	118	A	163	A	208	A
29	A	74	A	119	A	164	A	209	A

10

20

30

40

50

【表 18-2】

30	A	75	A	120	A	165	A	210	A
31	A	76	A	121	A	166	A	211	A
32	A	77	A	122	A	167	A	212	A
33	A	78	A	123	A	168	A	213	A
34	A	79	A	124	A	169	A	214	A
35	A	80	A	125	A	170	A	215	A
36	A	81	A	126	A	171	A	216	A
37	A	82	A	127	A	172	A	217	A
38	A	83	A	128	A	173	A	218	A
39	A	84	A	129	A	174	A	BI853520	A
40	A	85	A	130	A	175	A	化合物 A	A
41	A	86	A	131	A	176	A	化合物 B	A
42	A	87	A	132	A	177	A		
43	A	88	A	133	A	178	A		
44	A	89	A	134	A	179	A		
45	A	90	A	135	A	180	A		

Aは、 IC_{50} が20 nM未満であることを示す。

Bは、 IC_{50} が20 nM～100 nMであることを示す。

Cは、 IC_{50} が100 nM超であることを示す。

【0288】

生物学の実施例2：PC3細胞増殖に対する本発明の化合物の阻害活性のアッセイ

2D活性のアッセイ：1200個のPC3細胞を96ウェルプレートに播種した。一晚接着培養した後、連続希釈した化合物を添加した。添加72時間後にCell Titer-r-Lumi (Beyotime C0068XL) を添加し、細胞内のATP含量を測定した。細胞の増殖を評価し、細胞増殖を阻害する当該化合物の IC_{50} を算出した。

【0289】

3D活性のアッセイ：PC3細胞を96ウェルプレートに1200細胞数／ウェルで播種し、3D培養を行った。連続希釈した化合物を添加してから14日後に、細胞の増殖を測定した。DMSO対照群と比較して、当該化合物の阻害率および IC_{50} を算出した。

【0290】

PC3細胞に対する本発明の化合物の2D／3D阻害活性を、以下の表19に示す。

【0291】

10

20

30

40

50

【表 19 - 1】

P C 3細胞に対する本発明の化合物の2D／3D阻害活性（I C₅₀、n M）

化合物	2D	3D	化合物	2D	3D	化合物	2D	3D	化合物	2D	3D
1	+	10.79	57	+	B	113	+	B	169	+	A
2	+	B	58	+	B	114	+	1.09	170	+	B
3	+	0.45	59	+	B	115	+	C	171	+	B
4	+	2.01	60	+	B	116	+	B	172	+	B
5	+	A	61	+	B	117	+	B	173	+	A
6	+	A	62	+	B	118	+	B	174	+	A
7	+	A	63	+	A	119	+	A	175	+	A
8	+	0.96	64	+	B	120	+	0.46	176	+	A
9	+	A	65	+	A	121	+	A	177	+	0.38
10	+	B	66	+	C	122	+	A	178	+	0.38
11	+	B	67	+	B	123	+	A	179	+	B
12	+	A	68	+	C	124	+	A	180	+	B
13	+	A	69	+	8.52	125	+	A	181	+	A
14	+	A	70	+	C	126	+	A	182	+	A
15	+	A	71	+	5.18	127	+	A	183	+	B
16	+	A	72	+	A	128	+	A	184	+	B
17	+	A	73	>10000	1.99	129	+	B	185	+	A
18	+	B	74	+	B	130	+	B	186	+	A
19	+	B	75	+	A	131	+	B	187	+	A
20	+	A	76	+	A	132	+	B	188	+	B
21	+	A	77	>10000	4.88	133	+	B	189	+	A
22	+	B	78	>10000	0.78	134	+	A	190	+	A
23	+	B	79	>10000	0.32	135	+	A	191	+	B
24	+	B	80	+	B	136	>10000	0.60	192	+	A
25	+	A	81	+	B	137	>10000	1.40	193	+	A
26	+	A	82	+	B	138	+	A	194	+	A
27	+	A	83	+	C	139	+	1.70	195	+	A
28	+	B	84	+	A	140	+	B	196	+	0.33
29	+	A	85	+	B	141	+	B	197	+	2.42

10

20

30

40

50

【表 19-2】

30	+	B	86	+	B	142	+	A	198	+	B
31	+	B	87	>10000	5.36	143	+	A	199	+	B
32	+	B	88	>10000	1.78	144	+	A	200	+	A
33	+	A	89	>10000	B	145	+	B	201	+	A
34	+	A	90	+	B	146	+	B	202	+	A
35	+	A	91	+	B	147	+	A	203	+	A
36	+	A	92	+	B	148	+	A	204	+	A
37	+	A	93	+	B	149	+	A	205	+	A
38	+	B	94	+	A	150	+	A	206	+	A
39	+	A	95	+	B	151	+	A	207	+	B
40	+	A	96	+	A	152	+	B	208	+	C
41	+	A	97	+	B	153	+	A	209	+	C
42	+	A	98	+	B	154	+	B	210	+	C
43	+	A	99	+	B	155	+	B	211	+	C
44	+	B	100	+	B	156	+	B	212	+	C
45	+	A	101	+	B	157	+	A	213	+	C
46	+	B	102	+	B	158	+	B	214	+	C
47	+	A	103	+	B	159	+	B	215	+	C
48	+	B	104	+	B	160	+	A	216	+	B
49	+	B	105	+	B	161	+	A	217	+	B
50	+	B	106	+	B	162	+	A	218	+	C
51	+	B	107	+	C	163	+	B	BI853520	>10000	6.49
52	+	A	108	+	B	164	+	B	化合物 A	>10000	10.45
53	+	B	109	+	B	165	+	B	化合物 B	>10000	6.85
54	+	A	110	+	C	166	+	B			
55	+	B	111	+	B	167	+	B			
56	+	C	112	+	B	168	+	A			

Aは、 IC_{50} が5 nM未満であることを示す。

Bは、 IC_{50} が5 nM～50 nMであることを示す。

Cは、 IC_{50} が50 nM超であることを示す。

＋は、 IC_{50} が2000 nM超であることを示す。

【0292】

上記の表のデータからわかるように、本発明の化合物はPC3 2D細胞に対しては実質的に阻害活性を示さなかったが、PC3 3D細胞に対しては非常に強い阻害活性を示した。また、ほとんどの当該化合物の活性は、対照化合物BI853520の活性と同等か、それよりも有意に強かった。

【0293】

生物学の実施例3：本発明の化合物によるPC3細胞低吸着阻害のアッセイ

PC3細胞を、8000細胞数／ウェルで播種した。当該細胞を化合物で処理した4時間後、接着細胞数をカウントした。当該化合物の阻害率と IC_{50} とを、DMSO群と比

10

20

30

40

50

較して算出した。結果を以下の表 20 に示す。

【0294】

【表 20】

PC-3 細胞低吸着に対する本発明の化合物の阻害活性 (IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
BI853520	10.78	69	13.36	89	36.2	139	5.20
化合物 A	16.84	71	16.45	91	36.4	141	13.92
化合物 B	12.50	73	5.01	92	62.0	154	6.90
1	21.1	77	27.24	114	2.85	177	1.86
3	3.14	78	5.83	117	4.60	178	6.22
4	6.87	79	1.09	120	1.46	196	1.60
6	2.67	82	6.29	121	7.2	197	1.67
8	7.54	87	8.77	136	1.16		
27	11.7	88	42.4	137	1.71		

10

20

【0295】

上記の表のデータからわかるように、本発明の化合物のうちのいくつかによる PC3 細胞低吸着の阻害は、対照化合物によるものよりも有意に優れていた。

【0296】

生物学の実施例 4：本発明の化合物による Y397 リン酸化の阻害のアッセイ

PC3 細胞を、8000 細胞数／ウェルで播種した。細胞を化合物で処理してから 3 時間後、FAK397 部位におけるリン酸化を特異的に認識する抗体を用いた ELISA により、細胞内の FAK397 部位におけるリン酸化レベルを測定した。当該化合物の阻害率と IC₅₀ とを、DMSO 群と比較して算出した。結果を以下の表 21 に示す。

【0297】

【表 21】

Y397 リン酸化に対する本発明の化合物の阻害活性 (IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
BI853520	0.80	78	<0.01	120	<0.01	139	0.56
4	0.025	114	0.39	136	0.22	177	0.02
73	0.028	117	0.70	137	0.08	196	0.05

30

40

【0298】

生物学の実施例 5：本発明の化合物の *in vivo* 薬物動態実験

7～10 週齢の CD-1 雌性マウスに、それぞれ 2 mg/kg および 10 mg/kg を静脈内投与および経口投与した。投与前に少なくとも 12 時間、マウスを絶食させ、投与 4 時間後に餌を与え、実験中は自由に水を飲ませた。

【0299】

実験当日、静脈内投与群の動物には、対応する化合物を 10 mL/kg の投与量で尾静脈から単回注射し、経口投与群の動物には対応する化合物を 10 mL/kg の投与量で胃内注射により単回投与した。投与前に動物の体重を測定し、体重に応じて投与量を算出した。サンプル採取時点は、0.083 時間、0.167 時間、0.5 時間、1 時間、2 時

50

間、4時間、8時間、24時間とし、各時点で眼窩静脈叢から全血約200μLを採取し、高速液体クロマトグラフータンデム質量分析（LC-MS/MS）による濃度測定のための血漿調製に用いた。血漿中濃度はWinnoLin薬物動態ソフトウェアの非コンパートメントモデルを用いて処理し、薬物動態パラメータは対数線形台形法を用いて算出した。

【0300】

【表22】

当該化合物のin vivo薬物動態評価の結果

投与経路	薬物動態パラメータ	化合物 3	化合物 4	化合物 79*
注射 (1 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	6.14	4.35	5.14
	T _{1/2} (時)	2.14	1.78	3.48
	Cl (mL/分/Kg)	67.14	34.05	18.88
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	248.25	489.47	882.68
投与経路 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	57.25	360.67	201.33
	T _{max} (時)	4	4	4
	T _{1/2} (時)	--	--	3.06
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	190.41	2087.58	1762.53
	F%	7.94%	42.65%	39.99%
投与経路	薬物動態パラメータ	化合物 73	化合物 136	化合物 137
注射 (1 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	5.67	4.15	3.71
	T _{1/2} (時間)	1.93	3.31	3.67
	Cl (mL/分/Kg)	40.24	15.0	12.0
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	414.21	1110.75	1388.44
投与経路 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	624.33	906.67	810.33
	T _{max} (時間)	0.5	2	4
	T _{1/2} (時間)	3.32	2.20	4.19
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	2892.24	8908.0	12411.35
	F%	59.3%	80.20%	89.39%
投与経路	薬物動態パラメータ	化合物 117	化合物 120	化合物 177
注射 (1 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	3.47	6.15	7.51
	T _{1/2} (時間)	1.81	4.69	5.89
	Cl (mL/分/Kg)	26.05	19.61	14.98
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	639.86	849.91	1112.59
経口投与 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	822.0	522.33	815.0
	T _{max} (時)	2	4	2
	T _{1/2} (時間)	2.22	5.26	3.37
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	7849.0	6120.40	7450.02
	F%	122.7%	72.0%	67.0%

*注：化合物79の経口投与量は5mg/kgであった。

【0301】

生物学の実施例6：本発明の化合物のin vivo有効性アッセイ

ヒト膵臓癌MiaPaCa-2細胞を、37℃/5%CO₂インキュベーター内で、

10%ウシ胎児血清を含む1640培地で従来の方式で培養した。継代培養後、所望の量に達したところで細胞を回収した。1×10⁷個のMiaPaCa-2細胞を各ヌードマウスの左背側に注射し、腫瘍が100～200mm³に成長した後、投与のために動物を無作為に群に分けた。投与群は以下の通りである：1) 溶媒対照群（マウス8匹）、2) 対照化合物群および試験化合物群（各8匹のマウス）。溶媒対照群のマウスには0.5%CMC-Naを1日2回胃内投与し、化合物群のマウスには0.5%MC-Tween-80懸濁液を1日1回胃内投与した。毎週火曜日と木曜日にマウスの腫瘍体積と体重を測定し、投与後21日目にヌードマウスを殺した。化合物の腫瘍増殖抑制能力は、腫瘍増殖抑制率（TGI）＝1－（投与群28日目の腫瘍体積－処置群1日目の腫瘍体積）／（対照群28日目の投与体積－対照群1日目の腫瘍体積）で評価した。化合物の毒性を、マウスの体重に基づき評価した。

10

【0302】

Miapaca-2 in vivo 実験

各群は以下の通りである：1) 溶媒対照群、2) 対照化合物BI853520群、3) 対照化合物B群、4) 化合物4群、5) 化合物79群、6) 化合物136群、7) 化合物137群、8) 化合物117群、9) 化合物178群。結果を以下の表23に示す。

【0303】

【表23】

MiaPaCa-2モデルにおける本発明の化合物のうちのいくつかのin vivo有効性

群	化合物	用量	投与期間	投与経路	TGI(%)	体重における変化
1	溶媒対照群	--	QD (21 日)	PO	--	+18.9%
2	BI853520	25mg/kg	QD(21 日)	PO	73.51%	+6.48%
3	化合物 B	25mg/kg	QD(21 日)	PO	75.24%	+5.05%
4	化合物 4	25mg/kg	QD(21 日)	PO	69.02%	+4.69%
5	化合物 79	25mg/kg	QD(21 日)	PO	89.35%	+3.72%
6	化合物 136	25mg/kg	QD(21 日)	PO	89.46%	+0.76%
7	化合物 137	25mg/kg	QD(21 日)	PO	87.68%	+6.08%
8	化合物 117	25mg/kg	QD(21 日)	PO	62.86%	+6.28%
9	化合物 178	25mg/kg	QD(21 日)	PO	82.41%	+5.41%

20

30

【0304】

上述のin vivo実験の結果からわかるように、本発明の化合物は、ヒト膵臓癌MiaPaCa-2モデルにおける腫瘍増殖に対して有意な抑制効果を示し、また対照化合物と比較して有意な利点を有していた。また、すべての化合物は良好な毒性耐性を示した。

【0305】

生物学的実施例7：本発明の化合物のin vivo有効性アッセイ

ヒト前立腺癌PC3細胞を、37℃／5%CO₂インキュベーター内で、10%ウシ胎児血清を含む1640培地で従来の方式で培養した。継代培養後、所望の量に達したところで細胞を回収した。1×10⁷個のPC3細胞を各ヌードマウスの左背側に注射し、腫瘍が100～200mm³に成長した後、投与のために動物を無作為に群に分けた。各群は以下の通りである：1) 溶媒対照群（マウス8匹）、2) 対照化合物群および試験化合物群（各8匹のマウス）。溶媒対照群のマウスには0.5%CMC-Naを1日2回胃内投与し、化合物群のマウスには0.5%MC-Tween-80懸濁液を1日1回胃内投与した。毎週火曜日と木曜日にマウスの腫瘍体積と体重を測定し、投与後21日目にヌードマウスを殺した。化合物の腫瘍増殖抑制能力は、腫瘍増殖抑制率（TGI）＝1－

40

50

(投与群 28 日目の腫瘍体積－処置群 1 日目の腫瘍体積) / (対照群 28 日目の投与体積－対照群 1 日目の腫瘍体積) で評価した。化合物の毒性を、マウスの体重に基づき評価した。

【0306】

PC3 in vivo 実験

各群は以下の通りである：1) 溶媒対照群、2) 対照化合物 BI853520 群、3) 化合物 4 群、4) 化合物 73 群、5) 化合物 79 群、6) 化合物 120 群、7) 化合物 136 群、8) 化合物 137 群。結果を以下の表 24 に示す。

【0307】

【表 24】

PC3 モデルにおける本発明の化合物のうちのいくつかの in vivo 有効性

群	化合物	用量	投与期間	投与経路	TGI(%)	体重における変化
1	溶媒対照群	--	QD (21 日)	PO	--	-0.2%
2	BI853520	25mg/kg	QD (21 日)	PO	74.48%	-2.3%
3	化合物 4	25mg/kg	QD (21 日)	PO	61.48%	-2.0%
4	化合物 73	25mg/kg	QD (21 日)	PO	74.07%	-1.4%
5	化合物 79	25mg/kg	QD (21 日)	PO	88.33%	-2.9%
6	化合物 120	25mg/kg	QD (21 日)	PO	90.83%	-6.3%
7	化合物 136	25mg/kg	QD (21 日)	PO	76.67%	-6.6%
8	化合物 137	25mg/kg	QD (21 日)	PO	76.39%	-3.7%

【0308】

上述の in vivo 実験の結果からわかるように、本発明の化合物は、ヒト前立腺癌 PC-3 モデルにおける腫瘍増殖に対して有意な抑制効果を示し、また対照化合物と比較して有意な利点を有していた。また、すべての化合物は良好な毒性耐性を示した。

【0309】

生物学的実施例 8：本発明の化合物の in vivo 有効性アッセイ

Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. (中国) から提供された雌性 BALB/c マウス (6 週齢、18～22 g) を、検疫および順応の 1 週間後に使用した。すべての動物は 23±2℃、相対湿度 50±5% の室内で飼育され、毎日 8:00 時から 20:00 時まで人工照明を当て、1 時間に 13～18 回空気を交換した。標準的な実験用飼料および水は、自由に摂取させた。

【0310】

マウス結腸癌 MC38 細胞を、37℃/5% CO₂ インキュベーター内で、10% ウシ胎児血清を含む 1640 培地で従来の方式で培養した。継代培養後、所望の量に達したところで細胞を回収した。1×10⁶ 個の MC38 細胞を、BALB/c マウスの右側に皮下注射し、腫瘍を形成させた。腫瘍が約 100 mm³ に成長した後、動物を無作為に溶媒対照群、試験化合物単剤群、試験化合物 + PD-1 併用群、PD-1 単剤群 (Bio X Cell) に分け、次いで投与を開始した。投与後 3 日目、7 日目、10 日目、14 日目、17 日目、および 21 日目にノギスで腫瘍体積を測定した。

【0311】

化合物の腫瘍増殖抑制能力は、腫瘍増殖抑制率 (TGI) = 1 - (投与群 28 日目の腫瘍体積－処置群 1 日目の腫瘍体積) / (対照群 28 日目の投与体積－対照群 1 日目の腫瘍体積) で評価した。化合物の毒性を、マウスの体重および状態に基づき評価した。

【0312】

MC38 in vivo 実験

各群は以下の通りである：

1) 溶媒対照群、2) 対照化合物BI853520群、3) PD-1モノクローナル抗体群、4) 化合物79群、5) 化合物136群、6) 化合物120群、7) 化合物79群+PD-1モノクローナル抗体群、8) 化合物136群+PD-1モノクローナル抗体群、9) 化合物120群+PD-1モノクローナル抗体群、および10) 対照化合物BI853520+PD-1モノクローナル抗体群。結果を以下の表25に示す。

【0313】

【表25】

MC38モデルにおける本発明の化合物のうちのいくつかのin vivo有効性

群	化合物	用量	投与期間	投与経路	TGI(%)	体重における変化
1	溶媒対照群	--	QD (21 日)	PO	--	+30.81%
2	BI853520	50mg/kg	QD (21 日)	PO	52.64%	+18.74%
3	PD-1 モノクローナル抗体	1.5mg/kg	QW (21 日)	IV	65.49%	+20.53%
4	化合物 79	50mg/kg	QD(21 日)	PO	69.21%	+14.99%
5	化合物 136	50mg/kg	QD(21 日)	PO	32.53%	+6.55%
6	化合物 120	50mg/kg	QD(21 日)	PO	66.33%	+13.2%
7	化合物 79 +PD-1 モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg	QD(21 日) +QW(21 日)	PO +IV	80.55%	+9.03%
8	化合物 136 +PD-1 モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg	QD(21 日) +QW(21 日)	PO +IV	88.89%	+6.12%
9	化合物 120 +PD-1 モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg	QD(21 日) +QW(21 日)	PO +IV	83.94%	+17.06%
10	BI853520 +PD-1 モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg	QD(21 日) +QW(21 日)	PO +IV	70.50%	+18.66%

10

20

30

【0314】

上述したin vivo実験の結果からわかるように、本発明の化合物とPD-1モノクローナル抗体との併用は、マウス結腸癌MC-38モデルにおける腫瘍増殖に対して比較的良好な抑制効果を示したが、対照化合物は、このモデルに対して実質的に併用効果を示さなかった。また、すべての化合物は、良好な毒性耐性を示した。

【0315】

以上、本発明の具体的な実施形態について説明したが、これらの実施形態は単なる例示であり、本発明の原理および趣旨から逸脱することなく、これらの実施形態に多くの変更または修正を加えることができることが当業者には理解されよう。したがって、本発明の保護範囲は、添付の特許請求の範囲によって定められる。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/077893
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/12(2006.01)i; C07D401/12(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D407/14(2006.01)i; C07D487/00(2006.01)i; A61K31/397(2006.01)i; A61K31/4035(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/02(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D403/-,C07D401/-,C07D407/-,C07D487/-,A61K31/-,A61P35/- Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, DWPI, VEN, CNTXT, ENTXTC, STN(REG, CAPLUS): 微境生物, 谢雨礼, 刘文中, 钱立晖, FAK, 激酶, 粘着斑激酶, 黏着斑激酶, 癌症, 肿瘤, kinase, focal w adhesion w kianse, caner, tumour, tumor.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102292322 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 21 December 2011 (2011-12-21) claims 1-14	1-17
A	CN 104478865 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 01 April 2015 (2015-04-01) claims 1-14	1-17
A	CN 108948019 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 December 2018 (2018-12-07) entire document	1-17
A	WO 2021154929 A1 (VERASTEM, INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) entire document	1-17
A	WO 2021222278 A1 (VERASTEM, INC.) 04 November 2021 (2021-11-04) entire document	1-17
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 May 2023		Date of mailing of the international search report 06 June 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/077893

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022028367 A1 (INXMED (NANJING) CO., LTD.) 10 February 2022 (2022-02-10) entire document	1-17
A	ZHANG, Baoyuan et al. "Focal Adhesion Kinase (FAK) Inhibition Synergizes with KRAS G12C Inhibitors in Treating Cancer through the Regulation of the FAK-YAP Signaling" <i>Advanced Science</i> , Vol. 8, 31 December 2021 (2021-12-31), pages 1-15	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077893

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102292322	A	21 December 2011	AR	074210	A1	29 December 2010
				MX	2011005420	A	16 June 2011
				MX	337116	B	12 February 2016
				AU	2009317170	A1	27 May 2010
				AU	2009317170	B2	28 May 2015
				AP	201105706	A0	30 June 2011
				AP	2011005706	A0	31 August 2014
				ES	2664499	T3	19 April 2018
				ES	2664499	T9	03 January 2022
				HK	1160841	A1	17 August 2012
				AP	201105706	D0	30 June 2011
				ECSP	11011079	A	30 June 2011
				CO	6511283	A2	31 August 2012
				NZ	592925	A	26 April 2013
				CL	2011001215	A1	30 September 2011
				EA	201100794	A1	30 January 2012
				EA	021997	B1	30 October 2015
				PE	20120034	A1	19 February 2012
				WO	2010058032	A2	27 May 2010
				WO	2010058032	A3	15 July 2010
				IL	212814	A0	31 July 2011
				IL	212814	B	31 May 2018
				US	2016362404	A1	15 December 2016
				US	9676762	B2	13 June 2017
				US	2011288071	A1	24 November 2011
				US	8846689	B2	30 September 2014
				MA	32811	B1	01 November 2011
				US	2015376141	A1	31 December 2015
				KR	20110084551	A	25 July 2011
				KR	101710058	B1	24 February 2017
				UY	32259	A	30 June 2010
				TW	201026682	A	16 July 2010
				TWI	491605	B	11 July 2015
				GEP	20146072	B	10 April 2014
				BRPI	0922801	A2	04 August 2020
				TN	2011000259	A1	17 December 2012
				EP	2367800	A2	28 September 2011
				EP	2367800	B1	28 February 2018
				EP	2367800	B9	20 October 2021
				MY	176944	A	27 August 2020
				CA	2744351	A1	27 May 2010
				CA	2744351	C	04 July 2017
				JP	2012509864	A	26 April 2012
				JP	5622740	B2	12 November 2014
				US	2014371205	A1	18 December 2014
CN	104478865	A	01 April 2015	None			
CN	108948019	A	07 December 2018	None			
WO	2021154929	A1	05 August 2021	None			
WO	2021222278	A1	04 November 2021	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

International application No.

PCT/CN2023/077893

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022028367	A1	10 February 2022	KR	20230048089	A	10 April 2023
				CA	3188244	A1	10 February 2022
				AU	2021323235	A1	02 March 2023
				TW	202206425	A	16 February 2022
				BR	112023001962	A2	11 April 2023

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2023/077893
A. 主题的分类 C07D403/12(2006.01)i; C07D401/12(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D407/14(2006.01)i; C07D487/00(2006.01)i; A61K31/397(2006.01)i; A61K31/4035(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/02(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D403/-, C07D401/-, C07D407/-, C07D487/-, A61K31/-, A61P35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, DWPI, VEN, CNTXT, ENTXT, STN(REG, CAPLUS):微境生物, 谢雨礼, 刘文中, 钱立晖, FAK, 激酶, 粘着斑激酶, 黏着斑激酶, 癌症, 肿瘤, kinase, focal w adhesion w kianse, caner, tumour, tumor.		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 102292322 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2011年12月21日 (2011 - 12 - 21) 权利要求1-14	1-17
A	CN 104478865 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2015年4月1日 (2015 - 04 - 01) 权利要求1-14	1-17
A	CN 108948019 A (广东东阳光药业有限公司) 2018年12月7日 (2018 - 12 - 07) 全文	1-17
A	WO 2021154929 A1 (VERASTEM INC) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 全文	1-17
A	WO 2021222278 A1 (VERASTEM INC) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 全文	1-17
A	WO 2022028367 A1 (INXMED NANJING CO LTD) 2022年2月10日 (2022 - 02 - 10) 全文	1-17
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。 * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年5月30日		国际检索报告邮寄日期 2023年6月6日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		受权官员 马良晓 电话号码 (+86) 010-62086312

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/077893

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	Baoyuan Zhang等. "Focal Adhesion Kinase (FAK) Inhibition Synergizes with KRAS G12C Inhibitors in Treating Cancer through the Regulation of the FAK-YAP Signaling" Adv. Sci., 第8卷, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第1-15页	1-17

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/077893

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102292322	A	2011年12月21日	AR	074210	A1	2010年12月29日
				MX	2011005420	A	2011年6月16日
				MX	337116	B	2016年2月12日
				AU	2009317170	A1	2010年5月27日
				AU	2009317170	B2	2015年5月28日
				AP	201105706	A0	2011年6月30日
				AP	2011005706	A0	2014年8月31日
				ES	2664499	T3	2018年4月19日
				ES	2664499	T9	2022年1月3日
				HK	1160841	A1	2012年8月17日
				AP	201105706	D0	2011年6月30日
				ECSP	11011079	A	2011年6月30日
				CO	6511283	A2	2012年8月31日
				NZ	592925	A	2013年4月26日
				CL	2011001215	A1	2011年9月30日
				EA	201100794	A1	2012年1月30日
				EA	021997	B1	2015年10月30日
				PE	20120034	A1	2012年2月19日
				WO	2010058032	A2	2010年5月27日
				WO	2010058032	A3	2010年7月15日
				IL	212814	A0	2011年7月31日
				IL	212814	B	2018年5月31日
				US	2016362404	A1	2016年12月15日
				US	9676762	B2	2017年6月13日
				US	2011288071	A1	2011年11月24日
				US	8846689	B2	2014年9月30日
				MA	32811	B1	2011年11月1日
				US	2015376141	A1	2015年12月31日
				KR	20110084551	A	2011年7月25日
				KR	101710058	B1	2017年2月24日
				UY	32259	A	2010年6月30日
				TW	201026682	A	2010年7月16日
				TWI	491605	B	2015年7月11日
				GEP	20146072	B	2014年4月10日
				BR- PI	0922801	A2	2020年8月4日
				TN	2011000259	A1	2012年12月17日
				EP	2367800	A2	2011年9月28日
				EP	2367800	B1	2018年2月28日
				EP	2367800	B9	2021年10月20日
				MY	176944	A	2020年8月27日
				CA	2744351	A1	2010年5月27日
				CA	2744351	C	2017年7月4日
				JP	2012509864	A	2012年4月26日
				JP	5622740	B2	2014年11月12日
				US	2014371205	A1	2014年12月18日
CN	104478865	A	2015年4月1日	无			
CN	108948019	A	2018年12月7日	无			
WO	2021154929	A1	2021年8月5日	无			
WO	2021222278	A1	2021年11月4日	无			

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/077893

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022028367	A1	2022年2月10日	KR	20230048089	A	2023年4月10日
				CA	3188244	A1	2022年2月10日
				AU	2021323235	A1	2023年3月2日
				TW	202206425	A	2022年2月16日
				BR	112023001962	A2	2023年4月11日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	C 0 7 D 498/10	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 1
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
A 6 1 K 31/5383(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
C 0 7 D 403/08 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 1
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 403/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
	A 6 1 K 31/55	
	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
	C 0 7 D 487/04	1 3 7
	C 0 7 D 471/04	1 0 2
	C 0 7 D 519/00	3 0 1
	A 6 1 P 35/00	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC
,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士法人 R & C

(72)発明者

シエ, ユリ

中国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3 プドン・ニュー・エリア パイロット・フリー・トレード・ゾーン
リビン・ロード 6 7 レーン ナンバー 1 1

(72)発明者

リウ, ウェンジョン

中国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3 プドン・ニュー・エリア パイロット・フリー・トレード・ゾーン
リビン・ロード 6 7 レーン ナンバー 1 1

(72)発明者

チエン, リフウイ

中国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3 プドン・ニュー・エリア パイロット・フリー・トレード・ゾーン
リビン・ロード 6 7 レーン ナンバー 1 1

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 CB02 CB03 CB05 CB09 CB22 MA01
MA04 NA14 ZB26 ZC20 ZC41