

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6719679号
(P6719679)

(45) 発行日 令和2年7月8日(2020.7.8)

(24) 登録日 令和2年6月18日(2020.6.18)

| (51) Int.Cl. | F I | |
|------------------------------|---------|--------------|
| C07D 401/14 (2006.01) | C O 7 D | 401/14 C S P |
| C07D 417/14 (2006.01) | C O 7 D | 417/14 |
| C07D 413/14 (2006.01) | C O 7 D | 413/14 |
| A61K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 |
| A61P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |

請求項の数 14 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-540379 (P2019-540379)
 (86) (22) 出願日 平成29年10月27日(2017.10.27)
 (65) 公表番号 特表2019-535806 (P2019-535806A)
 (43) 公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/107964
 (87) 国際公開番号 W02018/077227
 (87) 国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)
 審査請求日 令和1年7月24日(2019.7.24)
 (31) 優先権主張番号 201610954377.X
 (32) 優先日 平成28年10月27日(2016.10.27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 519157897
 フーチェン コサントール ファーマスー
 ティカル カンパニー リミテッド
 中華人民共和国 355300 フーチェ
 ン ニントー チェロン カウンティ ド
 ンヤン タウン フーチェン インダスト
 リアル ゾーン
 (74) 代理人 110000578
 名古屋国際特許業務法人
 (72) 発明者 シュー ションビン
 中華人民共和国 200131 シャンハ
 イ プードン ニュー エリア フーテ
 ジョン ロード 288

早期審査対象出願

最終頁に続く

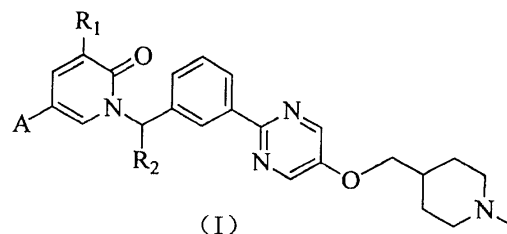
(54) 【発明の名称】 c-MET阻害剤としてのピリドン系化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



[R₁ は H 又は F から選択され ;
 R₂ は H 又は C H₃ から選択され ;
 R₂ が H ではない場合に、R₂ と連結する炭素原子が R 配置又は S 配置であり ;
 A は 1、2 又は 3 個の R₃ によって任意に置換されたフェニル、ピリジル、ピラゾリル、
 イソオキサゾリル、イソチアゾリル又はチアゾリルから選択され ;
 R₃ は C N、F、C l、B r、C H₃、C H₃ C H₂、C F₃、C H F₂、C H₂ F、
 C H₃ O、及び C (= O) N H₂ からなる群から選択される。]

【請求項2】

R₁ は H から選択される請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R₁ は F から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R₂ は H から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R₂ は CH₃ から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R₂ と連結する炭素原子は R 配置である請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

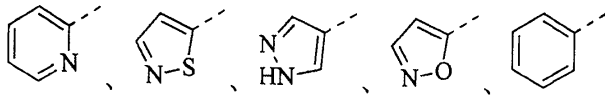
【請求項 7】

R₂ と連結する炭素原子は S 配置である請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

A は 1、2 又は 3 個の R₃ によって任意に置換された

【化 2】

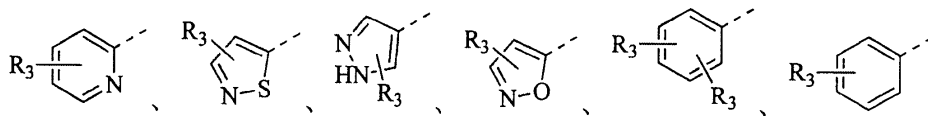


から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

A は

【化 3】

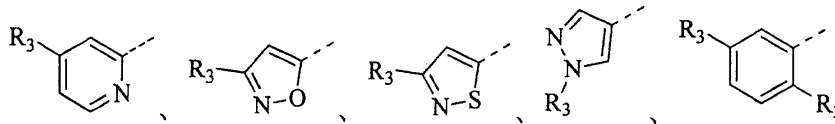


から選択される請求項 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

A は

【化 4】

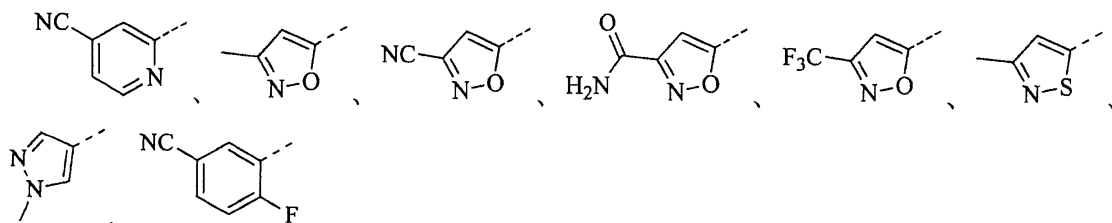


から選択される請求項 9 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

A は

【化 5】



から選択される請求項 10 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

10

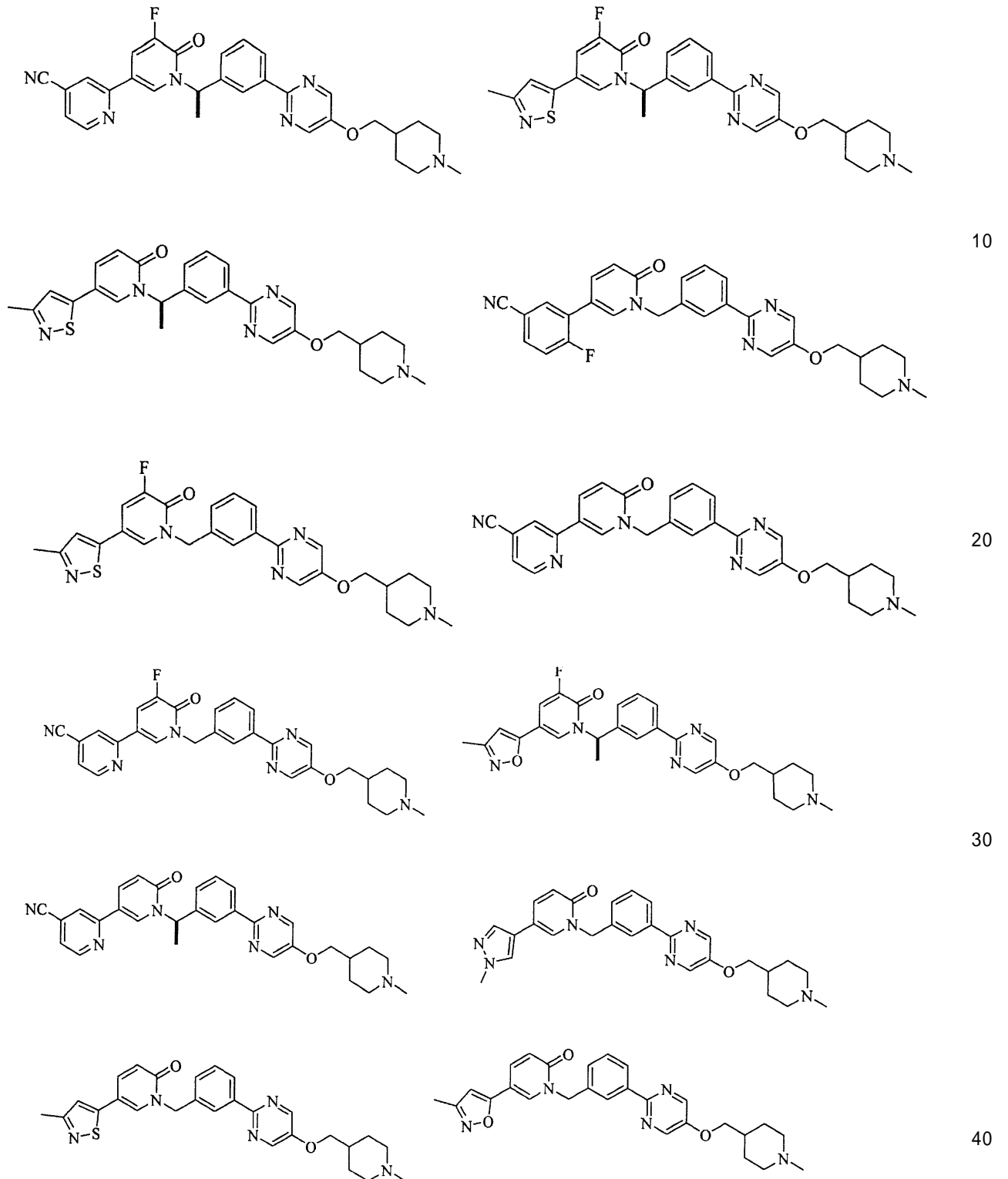
20

30

40

50

【化6】



から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

有効治療量の請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項14】

腫瘍治療に使用されるための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、又は請求項13に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一連のc-MET阻害剤としてのピリドン系化合物に関し、具体的に式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を公開した。

【背景技術】

【0002】

癌原遺伝子Metでコードされたc-Metは、高度の結合性を有する受容体チロシンキナーゼであり、RONサブファミリーに属し、散乱因子又は肝細胞増殖因子(HGF)に対する唯一の既知の受容体である。c-Metタンパク質は、50kDのサブユニットと145kDのサブユニットとがジスルフィド結合によって連結されたヘテロ二量体であり、細胞外ドメインと細胞内ドメインに分けられる。細胞外ドメインは、全鎖及び鎖の一部を覆うN-末端リガンド結合ドメイン(SEMA領域)と、4つの保存されたジスルフィド結合を有するシスチンに富む領域と、免疫グロブリン様ドメインとの3つの機能的に異なるドメインを含む。細胞内ドメインもTyr1003リン酸化部位を有する膜近傍ドメインと、Tyr1234及びTyr1235リン酸化部位を有するチロシンキナーゼ触媒ドメインと、Tyr1349及びTyr1356結合チロシンを有するC-末端多機能結合ドメインとの3つの調節領域から構成されている。

10

【0003】

HGFがc-Metの細胞外ドメインと結合した後に、c-Metのリン酸化を誘導し、そしてC末端多機能ドメインにおいてGAB1(成長因子受容体結合タンパク質-1)、GAB2(成長因子受容体結合タンパク質-2)のような種々の間質因子を募集し、さらにSHP2、PI3Kなどの分子をここに結合させ、それによってRAS/MAPK、PI3K/AKT、JAK/STAT経路などを活性化し、それによって細胞の成長、移動、増殖及び生存を調節する。異常なc-Met経路は腫瘍の形成及び転移を誘発する。膀胱癌、胃癌、肺癌及び乳癌のような種々のヒト悪性腫瘍において、異常に高レベルのc-Metの発現が見出される。さらに、c-Metは種々のキナーゼ阻害剤に対する腫瘍の耐性と関連している。

20

【0004】

c-Metは、様々な膜受容体との間にクロストーク(crosstalk)があり、複雑なネットワークシステムを構成している。c-Metは、接着受容体CD44との相互作用がシグナルペプチドの応答作用を増幅し；脳タンパク質受容体とタンパク質の相互作用が非依存性リガンドHGFのc-Metを活性化し、浸潤作用を増強し；アポトーシス促進性受容体FASとの相互作用がアポトーシスを促進し；EGFR、VEGFRのような種々の受容体チロシンキナーゼとの相互作用が互いの間の活性化を調節させ、血管形成過程に影響を及ぼす。c-Metとこれらの膜受容体との間の相互作用は、腫瘍形成及び転移を促進し、薬物耐性の産生を誘導する。

30

【0005】

転写因子HIF-1は、腫瘍細胞が低酸素環境ストレスを適応する主要な調節因子である。VEGFR阻害剤は治療の初期段階で腫瘍低酸素を引き起こす。低酸素環境では、HIF-1はc-Metレベルをアップレギュレートし、c-Met濃度の上昇は腫瘍細胞の転移を促進し、腫瘍の局所的拡大又は転移を引き起こし、その結果、腫瘍が酸素欠乏環境から脱出することを引き起こし、より侵襲的で増殖可能なクロニングシステムを確立する。EGFR阻害剤に対する腫瘍の薬物耐性の発生原因は、リガンドHGFレベルのアップレギュレーションに関連している可能性がある。ゲフィチニブ及びエルロチニブに耐性のある非小細胞肺癌患者の4%~20%では、c-Metの増幅が検出された。HGFはGAB1を介してPI3K/AKT及びERK経路を調節し、直接にEGFRキナーゼ阻害剤に対して薬物耐性を生み出す。BRAFA突然変異のメラノーマ細胞株において、研究者らはHGFのアップレギュレーションがBRAFA阻害剤ramurafenibの作用に対して抵抗性を生み出すことを見出した。従って、c-Metと膜受容体との相互作用はキナーゼ標的療法に対する薬物耐性を誘導する。

40

50

【0006】

現在、市場に出回っている抗腫瘍薬がたくさんであり、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、免疫調節剤などがある。しかし、それらのほとんどは、高い毒性のために患者が耐えられない。腫瘍分子生物学の研究が深まるにつれて、腫瘍の発生及び成長の分子メカニズムがますます明らかになってきている。様々な悪性腫瘍に対する分子標的療法は、広く注目されており、高い注目を集めている。分子標的薬物は選択性が高く、広域スペクトル効果があり、そしてそれらの安全性が細胞毒性化学療法薬物よりも優れており、現在の腫瘍治療の分野における新しい方向である。

【0007】

現在では、c - M e t 経路について2つの抗腫瘍薬物がある：1つは抗H G F又はc - M e tのモノクローナル抗体であり、そしてもう1つはc - M e tに対する小分子阻害剤である。研究されているか又は臨床研究に入っているc - M e t小分子阻害剤には、P F - 2 3 4 1 0 6 6、E M D - 1 2 1 4 0 6 3、X L - 1 8 4又はA R Q - 1 9 7などがある。

10

【0008】

そのうち、T e p o t i n i b (E M D 1 2 1 4 0 6 3) (W O 2 0 0 9 0 0 6 9 5 9、公開日：2009年1月15日)は、抗腫瘍活性が最も優れており、様々なc - M E T高発現腫瘍細胞に対して強い阻害効果を有し(c - M E T酵素活性I C 5 0 = 3 . 6 7 n M、M H C C 9 7 H細胞I C 5 0 = 6 . 2 n M)、今は既に臨床第I I相研究段階に入った。

20

【0009】

しかし、T e p o t i n i b (E M D 1 2 1 4 0 6 3)は、高い選択性があるが、依然として低い代謝安定性及び高いインピボでのクリアランス速度という欠点を有する。従って、臨床的には、この欠点を補うための代謝的に安定なc - M e t阻害剤が緊急に必要とされている。

【発明の概要】

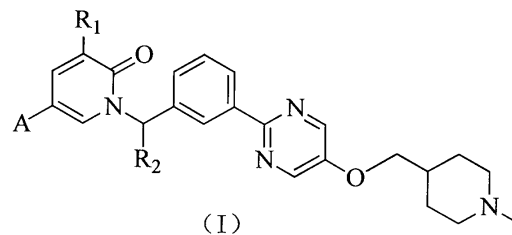
【0010】

本発明は、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0011】

【化1】

30



【0012】

R₁ はH、Fから選択され；

R₂ はH、C H₃から選択され；

R₂ がHではない場合に、R₂と連結する炭素原子がR配置又はS配置であり；

Aは1、2又は3個のR₃によって任意に置換されたフェニル、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル又はチアゾリルから選択され；

R₃はCN、ハロゲン、C(=O)NH₂から選択され、或いは1、2又は3個のR₀によって任意に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル又はC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

R₀はF、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、C(=O)NH₂から選択され、或いは1、2又は3個のR'によって任意に置換されたC₁₋₃アルキル、C₁₋₃ヘテロアルキルから選択され；

R'はF、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、C

40

50

HF_2 、 CH_2F から選択され；

「 C_{1-3} ヘテロアルキル」、 C_{1-6} ヘテロアルキル」における「ヘテロ」は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{NH}-$ から選択され；

以上のいずれの場合でも、ヘテロ原子又はヘテロ原子団の数はそれぞれ独立して1、2又は3から選択される。

【0013】

本発明のいくつかの様態において、前記 R_0 は F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CN 、 NH_2 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2CH_2 、 $(\text{NH}_2)_2\text{CH}$ 、 CH_3O 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 CH_3OCH_2 、 CH_3NH 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ から選択される。

10

【0014】

本発明のいくつかの様態において、前記 R_1 は H から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記 R_1 は F から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記 R_2 は H から選択される。

【0015】

本発明のいくつかの様態において、前記 R_2 は CH_3 から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記 R_2 と連結する炭素原子は R 配置である。

本発明のいくつかの様態において、前記 R_2 と連結する炭素原子は S 配置である。

【0016】

本発明のいくつかの様態において、前記 R_3 は CN 、ハロゲン、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ から選択され、或いは1、2又は3個の R_0 によって任意に置換された C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ヘテロアルキルから選択される。

20

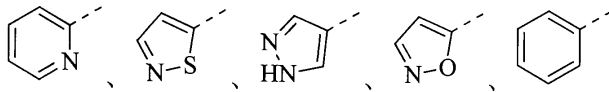
【0017】

本発明のいくつかの様態において、前記 R_3 は CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_3O 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記 A は1、2又は3個の R_3 によって任意に置換された

【0018】

【化2】



30

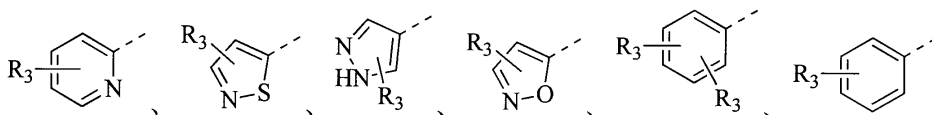
【0019】

から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記 A は

【0020】

【化3】



40

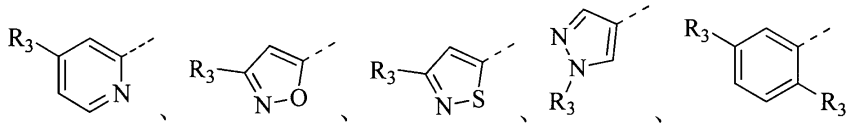
【0021】

から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記 A は

【0022】

【化4】



【0023】

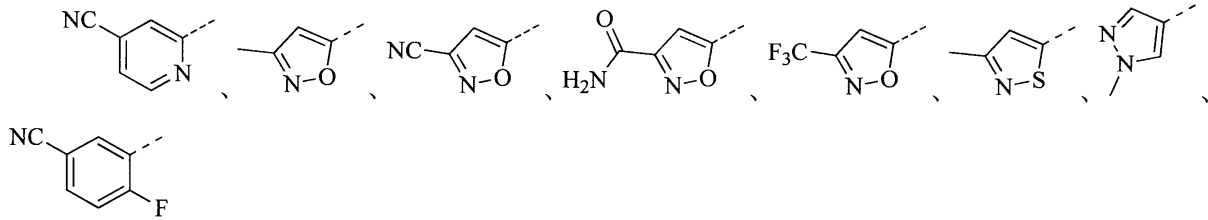
から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記Aは

【0024】

【化5】

10



【0025】

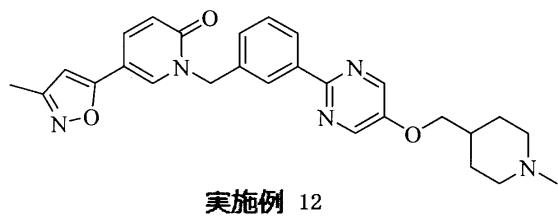
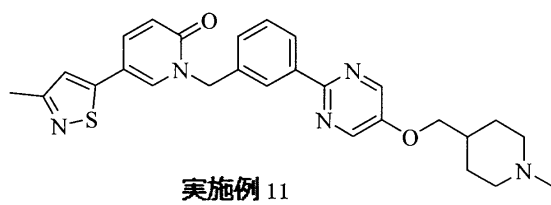
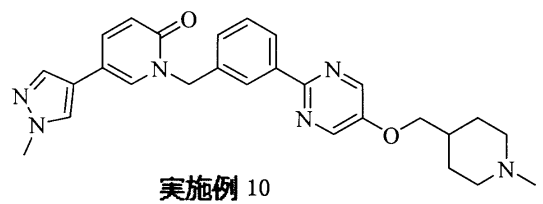
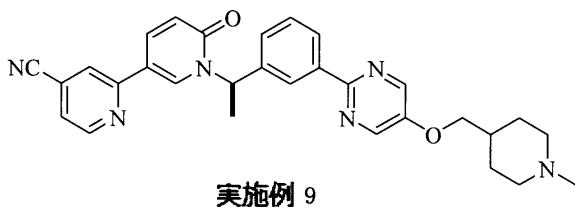
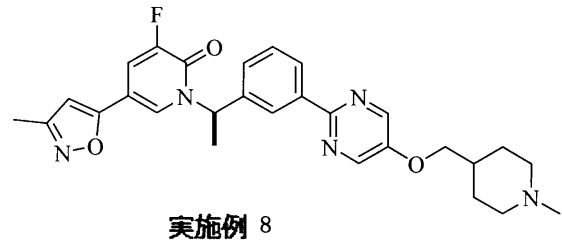
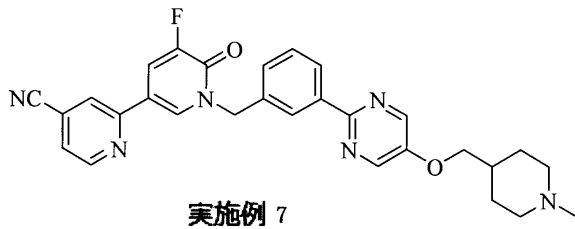
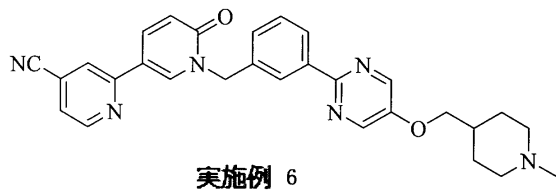
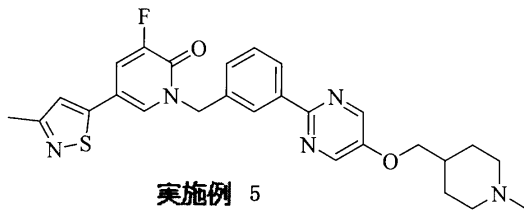
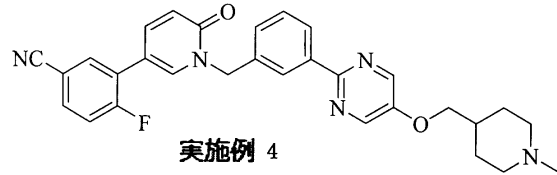
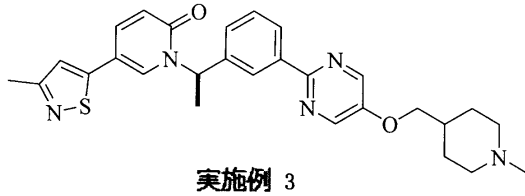
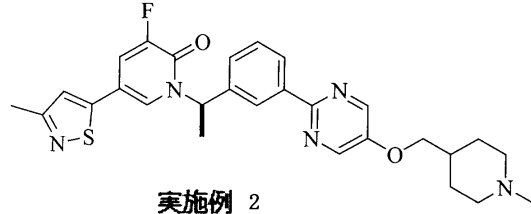
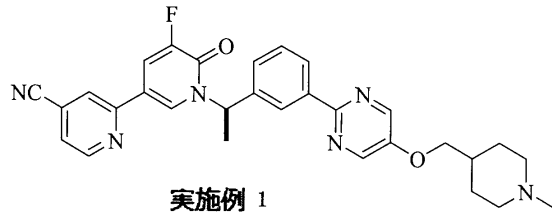
から選択される。

本発明のいくつかの様態において、前記化合物は、

20

【0026】

【化6】



【0027】

から選択される。

本発明は、さらに有効治療量の前記化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0028】

本発明は、さらに腫瘍治療のための医薬の製造における前記化合物又はその薬学的に許容される塩、又は前記医薬組成物の応用を提供する。

技術効果

本発明は、代謝しやすい部位への正確な構造的修飾に焦点を合わせて、標的化合物の代

10

20

30

40

50

謝安定性を大幅に向上させた。また、新規ピリドンコア構造を設計し合成して、標的化合物の c - M E T 酵素への結合力を顕著に増強し、従って腫瘍増殖を阻害するためのより優れた活性を得た。それとともに、インビボ薬力学的結果によれば、本発明の化合物を投与したマウスの腫瘍増殖速度が同じ用量で T e p o t i n i b (E M D 1 2 1 4 0 6 3) のそれより有意に低く、さらに本発明の化合物がより優れた腫瘍抑制活性を有することを実証した。本発明の化合物は、半減期が増加し、標的に対する作用時間が延長し、代謝安定性が増強するので、より優れた阻害活性を有する。

定義と説明

特に説明しない限り、本文で使用される下記の用語及びフレーズは、下記の意味を指す。特定の用語およびフレーズは、特に定義されない場合に、不確かまたは不明瞭であると理解すべきではなく、その普通の意味で理解すべきである。また、本文に商品名が現れる場合は、それに対応する商品またはその有効成分を指すものである。

【 0 0 2 9 】

ここで用いられる用語「薬学的に許容される」は、化合物、材料、組成物及び/又は剤形に向けられることで、信頼できる医学判断の範囲内で、ヒトと動物の組織と接触して使うのに適用されて、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応またはその他の問題または合併症がなくて、合理的な利益/リスク比率が釣り合うものである。

【 0 0 3 0 】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩であって、本発明で発見した特定置換基を有する化合物と、比較的非毒性の酸または塩基とから調製されたものである。本発明の化合物が比較的に酸性の官能基を含む場合は、純粋な溶液または適切な不活性溶媒に、十分な量の塩基をこの化合物の中性形態と接触させる方法によって、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アンモニアまたはマグネシウム塩または類似の塩を含む。本発明の化合物が比較的に塩基性の官能基を含む場合は、純粋な溶液または適切な不活性溶媒に、十分な量の酸をこの化合物の中性形態と接触させる方法によって、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の実例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、重炭酸イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イオン、硫酸、硫酸水素イオン、ヨウ化水素酸、亜燐酸などのような無機酸を含む無機酸塩、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸およびメタンスルホン酸など類似の酸のような有機酸を含む有機酸塩を含み、さらにアミノ酸(例えばアルギニンなど)の塩、およびグルクロン酸などのような有機酸の塩を含む(Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1 - 19 (1977)を参照)。本発明のある特定の化合物は、塩基性および酸性の官能基を含むことで、任意の一つの塩基または酸付加塩に変換することができる。

【 0 0 3 1 】

好ましくは、通常の方式で、塩を塩基または酸と接触させてから、母体化合物を分離し、これにより化合物の中性形態を再生する。化合物の母体形態と、その様々な塩の形態との違いは、いくつかの物理性質、例えば極性溶媒での溶解度が異なることにある。

【 0 0 3 2 】

本文で用いられる「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の誘導体を指し、酸付加塩または/および塩基付加塩を生成するように、上記母体化合物を修飾する。薬学的に許容される塩の実例は、アミンのような塩基の無機酸または有機酸塩、カルボン酸のような酸基のアルカリ金属または有機塩等を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、通常非毒性の塩または母体化合物の第四級アンモニウム塩、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成する塩を含む。通常非毒性の塩は、無機酸および有機酸から誘導される塩を含むが、これらに限定されず、前記無機酸または有機酸は、2 - アセトキシ安息香酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼン

10

20

30

40

50

スルホン酸、安息香酸、重炭酸イオン、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトース、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシ、ヒドロキシナフタレン、イセチオン酸、乳酸、ラクトース、ドデシルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、硝酸、蔞酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトースアルデヒド、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸、コハク酸、スルファミン酸、p - アミノベンゼンスルホン酸、硫酸、タンニン、酒石酸および p - トルエンスルホン酸から選択される。

【 0 0 3 3 】

本発明の薬学的に許容される塩は、酸基または塩基を含む母体化合物から、通常の化学方法によって合成することができる。一般的な状況下で、このような塩の製造方法は、下記のようなものである。水または有機溶媒または両者の混合物の中で遊離酸または遊離塩基の形態のこれらの化合物を化学量論の適当な塩基または酸と反応させて製造する。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロピルアルコールまたはアセトニトリルなどの非水媒質が好ましい。

10

【 0 0 3 4 】

塩の形態のほかに、本発明が提供する化合物は、プロドラッグ形態も存在する。本文中で説明する化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学的変化が発生して、本発明の化合物に変換される。このほかに、プロドラッグは、体内環境で化学的または生化学的方法によって本発明の化合物に変換される。

20

【 0 0 3 5 】

本発明の一部化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態で存在することができ、水和物形態が含まれる。一般的には、溶媒和形態は、非溶媒和の形態と同等であり、すべて本発明の本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 3 6 】

本発明の一部化合物は不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有してもよい。ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の異性体は、すべて本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 3 7 】

別途の説明がない限り、くさび形結合と破線結合（

30

【 0 0 3 8 】

【 化 7 】



【 0 0 3 9 】

）で一つの立体中心の絶対配置を表し、

【 0 0 4 0 】

【 化 8 】



40

【 0 0 4 1 】

で一つの立体中心の相対配置を表す。本文中で記述された化合物がオレフィン二重結合またはその他の幾何の不斉中心を含む場合、別途の説明がない限り、これらは E、Z 幾何異性体を含む。同様に、すべての互変異性形態は本発明の範囲内に含まれる

本発明の化合物は、特定の幾何的または立体的異性体形態が存在することができる。本発明は、仮想されるシス型およびトランス型異性体、(-) - と (+) - ペア鏡像体、(R) - と (S) - 鏡像体、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、それらのラセミ混合物および他の混合物、例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマーが豊

50

富となった混合物の全てを含み、このような混合物は、全て本発明の範囲内に含まれる。アルキルなど置換基には、別途の不斉炭素原子が存在することができる。このような異性体およびこれらの混合物は全て本発明の範囲内に含まれる。

【0042】

キラル合成またはキラル試薬またはその他の通常技術により光学活性の(R)-と(S)-異性体およびDとL異性体を製造することができる。本発明のある化合物の1種の鏡像体を得ようとするならば、不斉合成またはキラル補助剤の誘導作用により製造することができ、ここで得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基団が分割して所要の純粋なエナンチオマーを提供する。或いは、分子の中に塩基性官能基(例えば、アミノ基)または酸性官能基(例えば、カルボキシル)を含む場合、適当な光学活性の酸または塩基とジアステレオマーの塩を形成した後、当分野に公知された常法でジアステレオマーを分離した後、回収して純粋な鏡像体を得る。また、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は、通常に、クロマトグラフィー法により完成されており、前記クロマトグラフィー法は、キラル固定相を用いて、任意に化学誘導法と結合する(例えば、アミンによりカルバメート生成する)。

10

【0043】

本発明の化合物は、当該化合物を構成する一つまたは複数の原子に非天然割合の原子同位体を含むことができる。例えば、トリチウム(^3H)、ヨード-125(^{125}I)またはC-14(^{14}C)のような放射性同位体を使って化合物を表記することができる。本発明の化合物のすべての同位体で構成された変換は、放射性があるかどうかを問わず、すべて本発明の範囲内に含まれる。

20

【0044】

用語「薬学的に許容される担体」とは、本発明の活性物質の有効量を送達することができる、活性物質の生物学的活性を妨害せず、宿主または患者に対して毒性の副作用がない任意の製剤または担体媒体を指す。代表的な担体は、水、油、野菜及びミネラル、クリーム基剤、ローション基剤、軟膏基剤等を含む。これらの基剤は懸濁剤、増粘剤、浸透促進剤等を含む。これらの製剤は、化粧品分野または局所薬物分野の当業者にとって周知のものである。担体に関する他の情報は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)を参考することができ、当該文献の内容を本願に参照により援用する。

30

【0045】

医薬または薬理学活性剤について、用語「有効量」または「治療有効量」とは、非毒性であって所望の効果を達成するのに医薬または薬剤の十分な用量を指す。本発明における経口剤型について、組成物における活性物質の「有効量」とは、前記組成物における他の活性物質と併用する時に所望の効果を達成するのに必要な用量を指す。有効量の確認は、人によって変わり、受容体の年齢および一般状態によって決まり、また具体的な活性物質によって決まる。個別のケースでは、適切な有効量は、当業者が通常の試験に基づいて確認することができる。

40

【0046】

用語「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」または「活性剤」はケミカルエンティティ(chemical entity)を指し、当該ケミカルエンティティは標的障害、疾患または病状を効果的に治療することができる。

【0047】

「任意」または「任意に」は、後述の事件や状況が発生する可能性があるが、必ず発生することではなく、当該記述は、その記述の事件や状況が発生する場合、およびその記述の事件や状況が発生しない場合を含む。

【0048】

用語「置換された」とは、特定の原子上の任意の1つまたは複数の水素原子が置換基により置換されたことを指し、前記水素原子は、重水素および水素の変体を含み、特定の原

50

子の原子価状態が正常であり、置換された後の化合物が安定であればよい。置換基がケトン基（即ち、 $=O$ ）である場合、2つの水素原子が置換されたことを意味する。ケトン置換は、アリアルで発生しない。用語「任意に置換された」とは、置換されてもよく、置換されなくてもよいことを意味する。別途の説明がない限り、置換基の種類及び数は、化学的に実現可能であれば任意であってよい。

【0049】

任意の変量（例えば、R）は、化合物の組成又は構造で1回以上現れる場合、いずれの状況においても独立に定義される。従って、例えば、1つの基が0 - 2個のRに置換された場合、上記基は、任意に多くとも2個のRに置換されてよく、かついずれの状況においてもRは独立に選択される。さらに、置換基および/またはその変体の組み合わせは、その組み合わせで安定した化合物が生成される場合のみ、許容される。

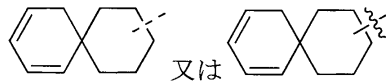
10

【0050】

1つの置換基の結合が交差して1つの環における2つの原子に接続することができる場合、この置換基は、この環における任意の原子と結合することができる。挙げられた置換基においてどの原子を通して化合物（化学構造式に含まれるが具体的に言及していない化合物）に接続するかを明記していない場合、この置換基は、任意の原子を通して結合することができる。置換基および/またはその変体の組み合わせは、その組み合わせで安定した化合物が生成される場合のみ、許容される。例えば、構造単位

【0051】

【化9】



20

【0052】

は、シクロヘキシルまたはシクロヘキサジエンにおいて任意の1つの位置で置換されることを示す。

別途の説明がない限り、用語「ヘテロ」は、ヘテロ原子またはヘテロ原子団（すなわち、ヘテロ原子を含む原子団）を表し、炭素（C）と水素（H）を除いた原子及びこのようなヘテロ原子を含む原子団を含み、例えば、酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、ケイ素（Si）、ゲルマニウム（Ge）、アルミニウム（Al）、ホウ素（B）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2-$ 、及び任意に置換された $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ または $-S(=O)N(H)-$ を含む。

30

【0053】

別途の説明がない限り、用語「ヘテロ炭化水素基」またはその下位概念（例えば、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリアルなど）は、その自体または別の一つの用語と合わせて、安定した直鎖状、分岐鎖状または環状の炭化水素原子団またはその組み合わせを表し、一定の数の炭素原子及び少なくとも一つのヘテロ原子によって形成される。いくつかの実施例において、用語「ヘテロアルキル」は、その自体または別の一つの用語と合わせて、安定した直鎖状、分岐鎖状の炭化水素原子団またはその組成物を表し、一定の数の炭素原子及び少なくとも一つのヘテロ原子によって形成される。一つの典型的な実施例において、ヘテロ原子はB、O、N及びSから選択され、ここで窒素原子と硫黄原子は任意に酸化され、窒素ヘテロ原子は任意に第四級化される。ヘテロ原子またはヘテロ原子団は、ヘテロ炭化水素基の任意の内部位置（前記炭化水素基が分子の残り部分に附着した位置を含む）に位置することができる。用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）は、慣用表現に属し、それぞれ一つの酸素原子、アミノまたは硫黄原子を介して分子の残り部分に連結されるアルキルを指す。事例は、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=C$

40

50

H - O - C H ₃、 - C H ₂ - C H = N - O C H ₃ および - C H = C H - N (C H ₃) - C H ₃ を含むが、これらに限定されない。多くとも二つのヘテロ原子が連続することができる。例えば、 - C H ₂ - N H - O C H ₃ が挙げられる。別途の説明がない限り、用語「アルキル」は、直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基を表し、単置換（例えば、 - C H ₂ F ）または多置換（ - C F ₃ ）されたものであることができ、一価（例えば、メチル基）、二価（例えば、メチレン基）または多価（例えば、メチリデン基）のものであることができる。アルキルの例としては、メチル（ M e ）、エチル（ E t ）、プロピル（例えば、 n - プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、 n - ブチル、イソブチル、 s - ブチル、 t - ブチル）、ペンチル（例えば、 n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などを含む。別途の説明がない限り、シクロアルキルは、如何なる安定する環状または多環状の炭化水素基を含み、すべての炭素原子が飽和であり、単置換または多置換されたものであることができ、一価、二価または多価のものであることができる。これらのシクロアルキルの実例としては、シクロプロピル、ノルボルネニル、[2 . 2 . 2] ビシクロオクタン、[4 . 4 . 0] ビシクロデカンなどを含む。別途の説明がない限り、用語「ハロゲン化」又は「ハロゲン」は、そのもの又は他の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す。また、用語「ハロゲン化アルキル」は、単置換ハロゲン化アルキル又は多置換ハロゲン化アルキルを含む。例えば、用語「ハロゲン化（ C ₁ - C ₄ ）アルキル」は、トリフルオロメチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル及び3 - プロモプロピルなどを含むが、これらに限定されない。別途の説明がない限り、ハロゲン化アルキルの実例としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル及びペンタクロロエチルを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 4 】

本発明の化合物は、当業者が熟知するさまざまな合成方法で製造することができ、下記のような具体的な実施形態、これとその他の化学合成方法との組み合わせによる実施形態、及び当業者が熟知する同等形態を含み、好ましい実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 5 】

本発明で使用された溶媒は、市販によって入手できる。本発明は、下記の略号を使用する。 a q は水を表し； H A T U は O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを表し； E D C は N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩を表し； m - C P B A は 3 - クロロペルオキシ安息香酸を表し； e q は当量、等量を表し； C D I はカルボニルジイミダゾールを表し； D C M はジクロロメタンを表し； P E は石油エーテルを表し； D I A D はアゾジカルボン酸ジイソプロピルを表し； D M F は N , N - ジメチルホルムアミドを表し； D M S O はジメチルスルホキシドを表し； E t O A c は酢酸エチルを表し； E t O H はエタノールを表し； M e O H はメタノールを表し； C B z はベンジルオキシカルボニルを表し、アミンの保護基の一種であり； B O C は t e r t - ブチルカルボニルを表し、アミンの保護基の一種であり； H O A c は酢酸を表し； N a C N B H ₃ はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを表し； r . t . は室温を表し； O / N は一晩中を表し； T H F はテトラヒドロフランを表し； B o c ₂ O はジ - t e r t - ブチルジカーボネートを表し； T F A はトリフルオロ酢酸を表し； D I P E A はジイソプロピルエチルアミンを表し； S O C l ₂ は塩化チオニルを表し； C S ₂ は二硫化炭素を表し； T s O H は p - トルエンスルホン酸を表し； N F S I は N - フルオロ - N - (フェニルスルホニル) ベンゼンスルホニイミドを表し； N C S は 1 - クロロピロリジン - 2 , 5 - ジオンを表し； n - B u ₄ N F はフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムを表し； i P r O H は 2 - プロパノールを表し； m p は融点を表し； L D A はリチウムジイソプロピルアミドを表す。

【 0 0 5 6 】

化合物は、手作りまたは C h e m D r a w < 登録商標 > ソフトウェアにより命名され、市販される化合物は、販売業者のカatalog名を使用する。

【 発明を実施するための形態 】

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

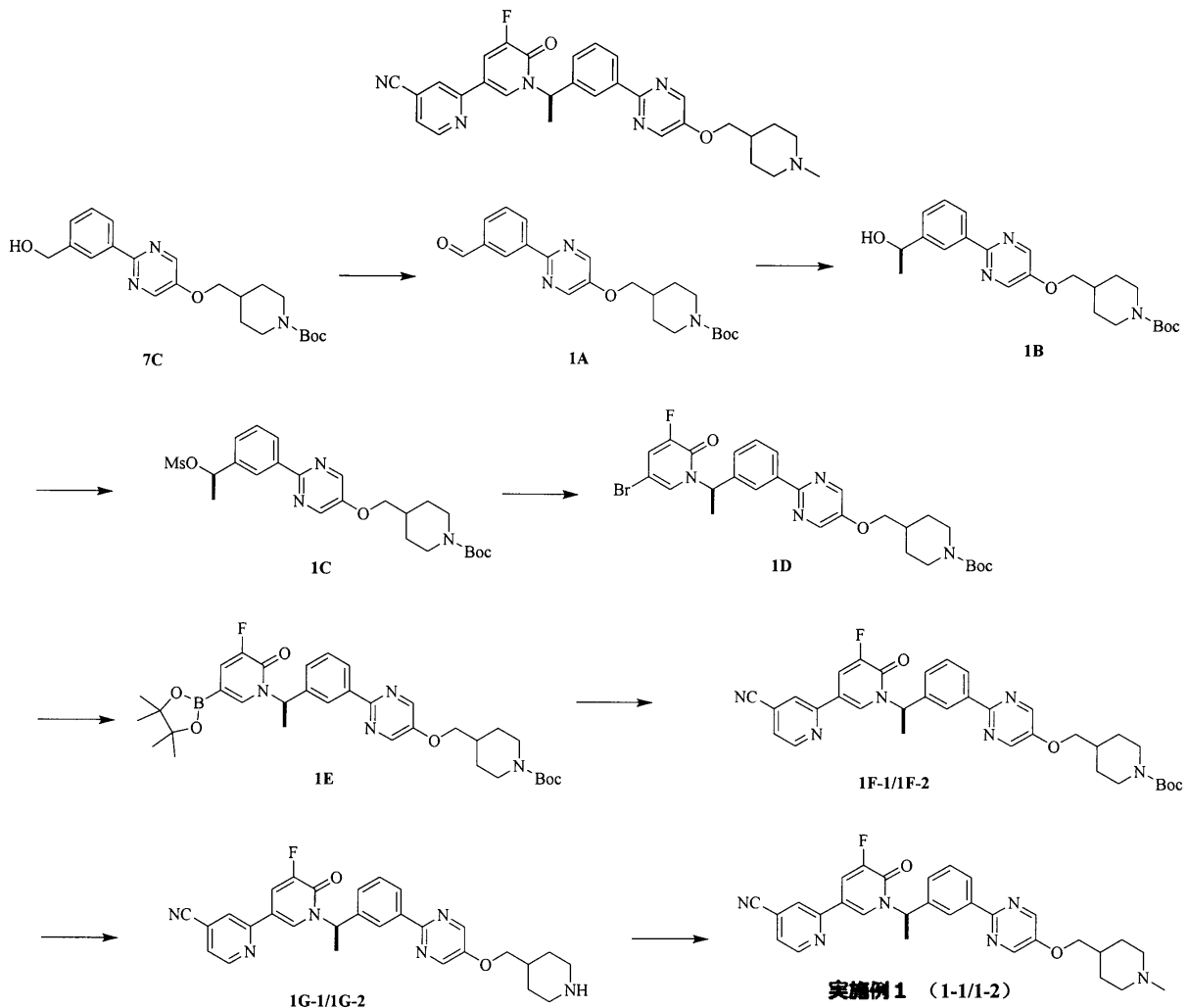
以下は、実施例に基づいて本発明を詳しく説明するが、本発明に対して何らかの不利な制限を意味することがない。本文は本発明を詳しく説明して、その具体的な実施形態をも公開したが、当業者にとって、本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、本発明の具体的な実施形態に対して各種の変更および改良を行ってもよいのは、勿論である。

【 0 0 5 8 】

実施例 1 (1 - 1 及び 1 - 2)

【 0 0 5 9 】

【 化 1 0 】



【 0 0 6 0 】

工程 A :

中間体 7 C (合成方法は実施例 7 を参照) (2 0 . 4 g 、 5 0 . 8 8 m m o l) と二酸化マンガン (4 4 . 2 3 g 、 5 0 8 . 7 m m o l) を D C M (3 0 0 m L) 溶液で室温で 1 6 時間撹拌した。反応が完了した後、反応液を濾過し、濃縮して中間体 1 A (1 8 . 4 g) を得て、次の工程に直接に使用した。LCMS (ESI) m/z : 398 (M+1).

工程 B :

0 で、中間体 1 A (2 3 . 0 g 、 5 7 . 8 7 m m o l) の T H F (2 0 0 m L) 溶液に臭化メチルマグネシウム (3 M , 3 8 . 5 8 m L) を添加した。反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液 (3 0 0 m L) でクエンチさせ、酢酸エチル (2 0 0 m L × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。中間体 1 B (2 2 . 7 6 g 、 9 5 . 1 1 % 収率) を得た。LCMS (ESI) m/z : 414 (M+1). HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.46 (s, 2H), 8.38 - 8.33 (m, 1H

10

20

30

40

50

), 8.26 (td, J=1.9, 6.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 5.02 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 2H), 3.95 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.78 (br t, J=12.1 Hz, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.86 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 1.29 (m, 2H).

工程 C :

0 で、中間体 1 B (22.76 g、55.04 mmol) の DCM (300 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (21.34 g、165.12 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (9.12 g、79.62 mmol) を添加した。反応液を室温で 1 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは反応が完了したことを示した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液 (200 mL) で二回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた中間体 1 C (30 g、粗品) を次の工程に直接に使用した。

10

【 0061 】

工程 D :

室温で、中間体 1 C (19 g、38.65 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に炭酸カリウム (10.68 g、77.30 mmol)、ヨウ化カリウム (641.58 mg、3.86 mmol) 及び 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (11.13 g、57.97 mmol) を添加した。反応液を 90 で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、反応液に酢酸エチル (300 mL) を添加し、かつ飽和食塩水 (500 mL) で 3 回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。中間体 1 D (5.8 g、25.54 % 収率) を得た。HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.47 (s, 2H), 8.41 - 8.32 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.52 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 1.30 (m, 2H).

20

工程 E :

室温、窒素保護下で、中間体 1 D (2.0 g、3.4 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1.04 g、4.09 mmol)、酢酸カリウム (668.21 mg、6.81 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂ (498.20 mg、680.87 μmol) をジオキサン (30 mL) に溶解させた。反応液を 90 で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、中間体 1 E のジオキサン溶液 30 mL を得て、当該反応液を次の工程に直接に使用した。

30

【 0062 】

工程 F (1 F - 1、1 F - 2) :

室温、窒素保護下で、中間体 1 E のジオキサン溶液 30 mL (1.92 g、3.03 mmol)、炭酸ナトリウム (642.30 mg、6.06 mmol)、2 - ブロモ - 5 - シアノピリジン (665.42 mg、3.64 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂ (443.43 mg、606.0 μmol) をジオキサン (40 mL) と水 (6 mL) に溶解させた。反応液を 90 で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、反応液を濾過し、ろ液に水 (100 mL) を添加し、かつ酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗品を分取プレートにより精製し、産品を SFC (カラムモデル : AS (250 mm × 30 mm, 10 μm) ; 移動相 : [B : 0.1 % NH₃ H₂O ETOH] ; B % : 55 % ~ 55 %, 10 min ; 200 min min) により分離し、中間体 1 F - 1 (t = 2.819, 490 mg、26.04 % 収率) と中間体 1 F - 2 (t = 3.933, 480 mg、25.95 % 収率) を得た。

40

【 0063 】

LCMS (ESI) m/z: 611 (M+1).

HNMR (中間体 1F-1) (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.73 (dd, J=0.9, 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.58 - 7.49

50

(m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.3 Hz, 2H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.97 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.87 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.28 (m, 2H).

HNMR (中間体1F-2) (400MHz, METHANOL-d4) = 8.73 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 3H), 1.87 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.29 (m, 2H).

工程 G (1G-1、1G-2) :

0 で、中間体1F-1 (490 mg、786.01 μ mol) のDCM (10 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加した。反応液を室温で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応液を濃縮し回転乾燥して、中間体1G-1 (502 mg、粗品) を得て、次の工程に直接に使用した。中間体1G-1の調製方法のように中間体1G-2 (491 mg、粗品) を得た。

【0064】

工程 H :

0 で、中間体1G-1 (502.00 mg、803.74 mmol) のDCM (10 mL) 溶液にホルムアルデヒド水溶液 (326.27 mg、4.02 mmol, 37%純度) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (511.03 mg, 2.41 mmol) を添加した。反応液を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応液を水 (50 mL) でクエンチさえ、DCM (30 mL \times 2) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗品を分取HPLCにより精製した。実施例1-1 (150 mg、35.41%収率) を得た。

【0065】

実施例1-1の調製方法のように中間体1G-2により実施例1-2 (100.6 mg、23.91%収率) を得た。

実施例1-1 :

LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

HNMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.53 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.03 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 1.97 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H).

実施例1-2 :

LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

HNMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.72 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 6.49 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.2 Hz, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2H).

実施例2 (2-1及び2-2)

【0066】

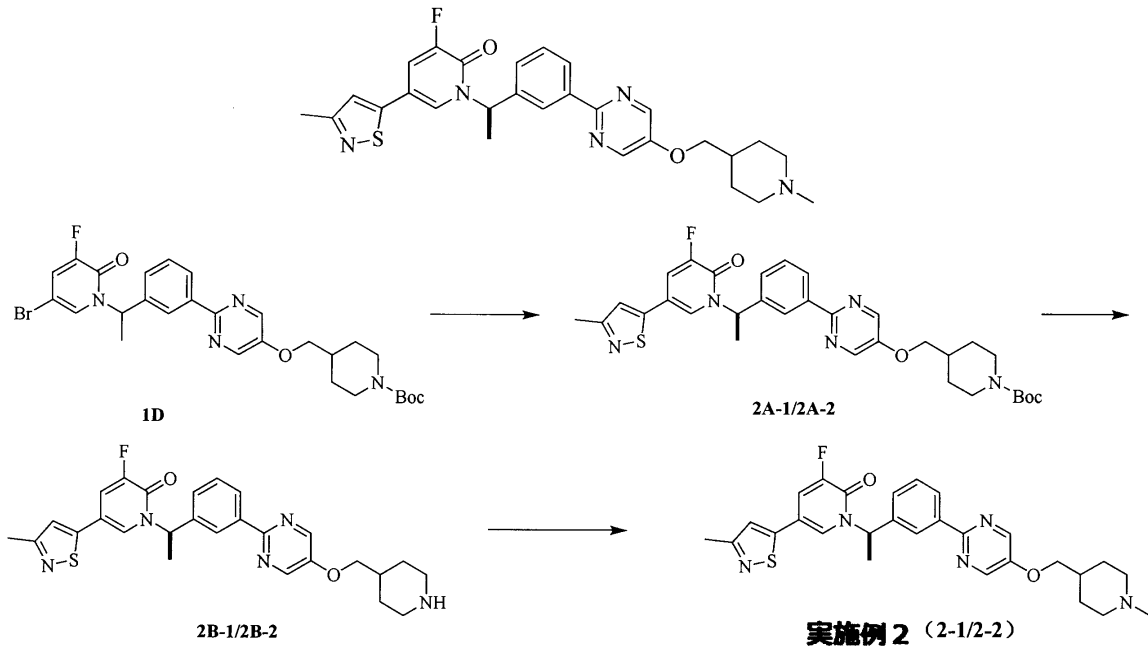
10

20

30

40

【化 1 1】



10

【 0 0 6 7 】

工程 A :

室温、窒素保護下で、中間体 1 D (1 . 0 g × 2 , 1 . 7 0 m m o l)、3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソチアゾール (1 . 1 5 g、5 . 1 0 m m o l)、リン酸カリウム (1 M、3 . 4 m L) 及び 1 , 1 - ジ (tert - ブチルホスフィン) フェロセンパラジウムジクロリド (1 1 0 . 8 0 m g、1 7 0 . 0 0 μ m o l) を T H F (1 0 m L) に溶解させた。反応液を 7 0 ° C で 1 6 時間撹拌した。反応液を濾過して水 (5 0 m L) を添加した。混合溶液を酢酸エチル (3 0 m L * 3) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗品を分取 H P L C により精製した。産品を S F C (カラムモデル : A S (2 5 0 m m × 3 0 m m , 1 0 μ m) ; 移動相 : [0 . 1 % N H ₃ H ₂ O E T O H] ; B % : 3 5 % ~ 3 5 % , 7 . 2 m i n ; 2 0 0 m i n m i n) を分離して、中間体 2 A - 1 (t = 2 . 5 2 9 , 5 6 0 m g、2 4 . 2 8 % 収率) 及び中間体 2 A - 2 (t = 3 . 4 9 4 , 5 0 0 m g、2 7 . 1 9 % 収率) を得た。

20

30

【 0 0 6 8 】

LCMS (ESI) m/z: 605 (M+1)。

HNMR (中間体 2A-1) (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.61 - 8.50 (m, 2H), 8.41 - 8.26 (m, 2H), 7.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.1, 10.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.45 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.16 (br d, J=13.3 Hz, 2H), 4.07 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.37 - 1.29 (m, 2H)。

40

HNMR (中間体 2A-2) (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.59 - 8.53 (m, 2H), 8.41 - 8.27 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.45 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.16 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 4.06 (dd, J=3.9, 6.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.44 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.07 (td, J=3.7, 9.6 Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.36 - 1.27 (m, 2H)。

工程 B : 中間体 1 G - 1 の調製方法のように中間体 2 B - 1 及び中間体 2 B - 2 を得た。

【 0 0 6 9 】

工程 C : 実施例 1 の調製方法のように実施例 2 - 1 及び 2 - 2 を得た。

実施例 2 - 1 :

50

LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.73 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.63 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.15 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.06 (m, 3H), 1.99 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2H).

実施例 2 - 2 :

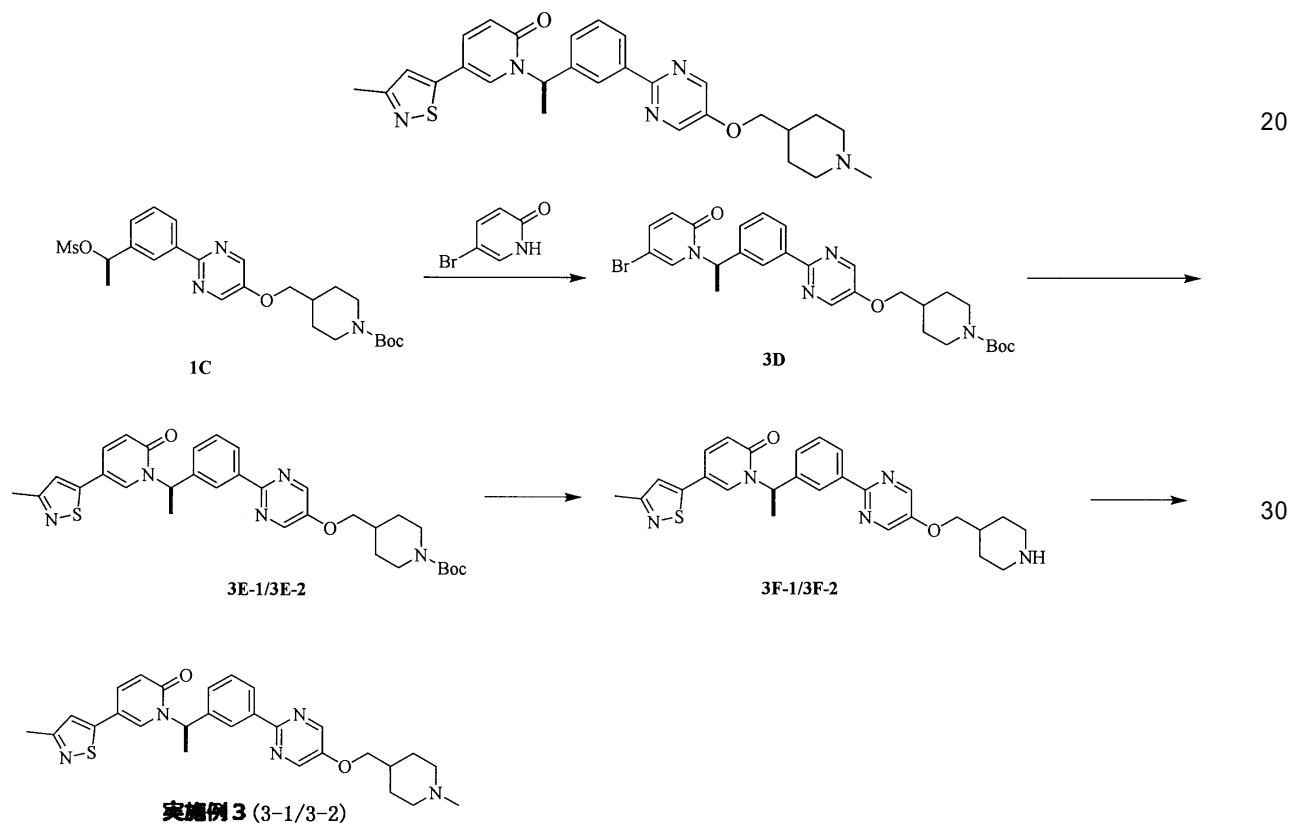
LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.75 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.62 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.12 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 - 2.08 (m, 3H), 1.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 2H).

実施例 3

【 0 0 7 0 】

【 化 1 2 】



【 0 0 7 1 】

工程 A :

中間体 1 D の調製方法のように中間体 3 D を得た。

工程 B :

中間体 1 F の調製方法のように中間体 3 E を得た。産物を SFC (カラムモデル: AS (250 mm x 30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% NH₃ H₂O EtOH]; B%: 40% ~ 40%, 5 min; 80 min min) により分離して中間体 3 E - 1 (t = 2.805, 33 mg、33.0% 収率) 及び中間体 3 E - 2 (t = 3.255, 33 mg、33.0% 収率) を得た。LCMS (ESI) m/z: 588 (M+1).

工程 C :

中間体 1 G の調製方法のように中間体 3 F - 1 (580 mg、粗品)、3 F - 2 (520 mg、粗品) を得た。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 2 】

工程 D :

実施例 1 の調製方法のように実施例 3 - 1 及び 3 - 2 を得た。

実施例 3 - 1 :

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.62 - 8.49 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.71 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.42 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.13 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 2.97 (br t, J=12.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 3H), 1.91 (br d, J=7.1 Hz, 3H), 1.80 - 1.61 (m, 2H).

10

実施例 3 - 2 :

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

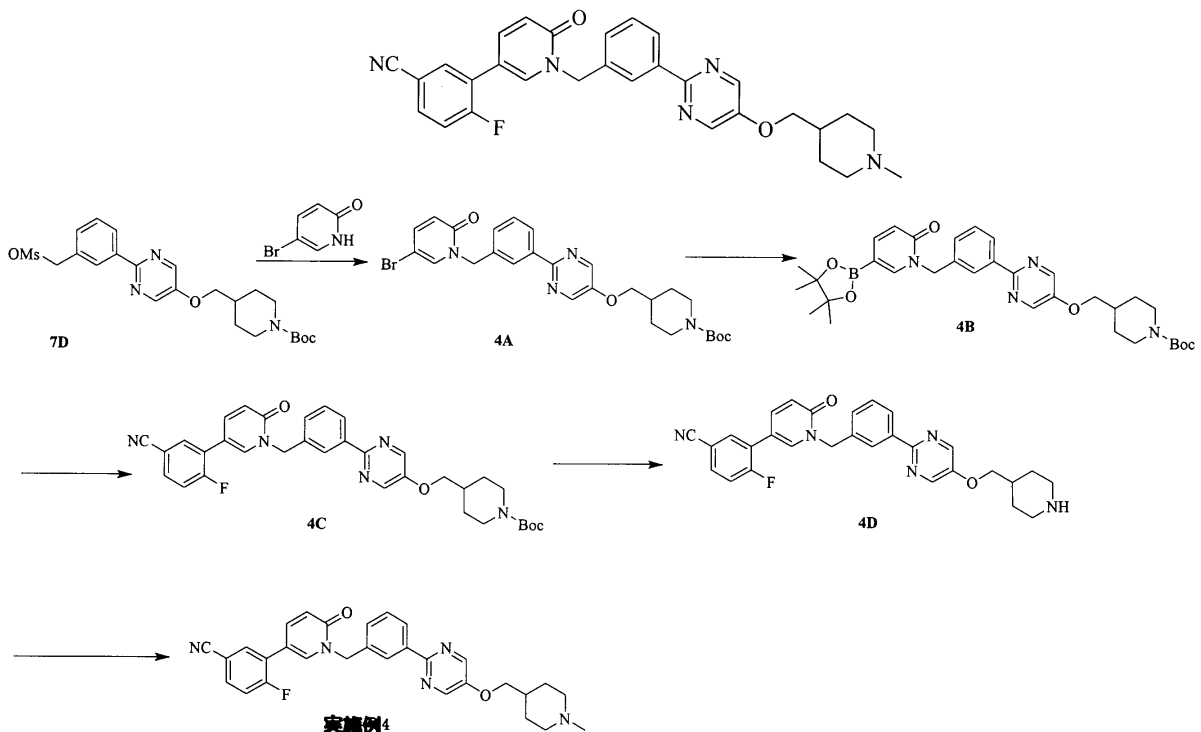
¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.56 (s, 2H), 8.49 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.4, 9.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.70 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.41 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.54 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 3.05 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 1.91 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H).

実施例 4

【 0 0 7 3 】

【 化 1 3 】

20



【 0 0 7 4 】

工程 A :

中間体 1 D の調製方法のように中間体 4 A を得た。

工程 B :

中間体 1 E の調製方法のように中間体 4 B を得た。

【 0 0 7 5 】

工程 C :

50

中間体 1 F の調製方法のように中間体 4 C を得た。

工程 D :

中間体 1 G の調製方法のように中間体 4 D を得た。

【 0 0 7 6 】

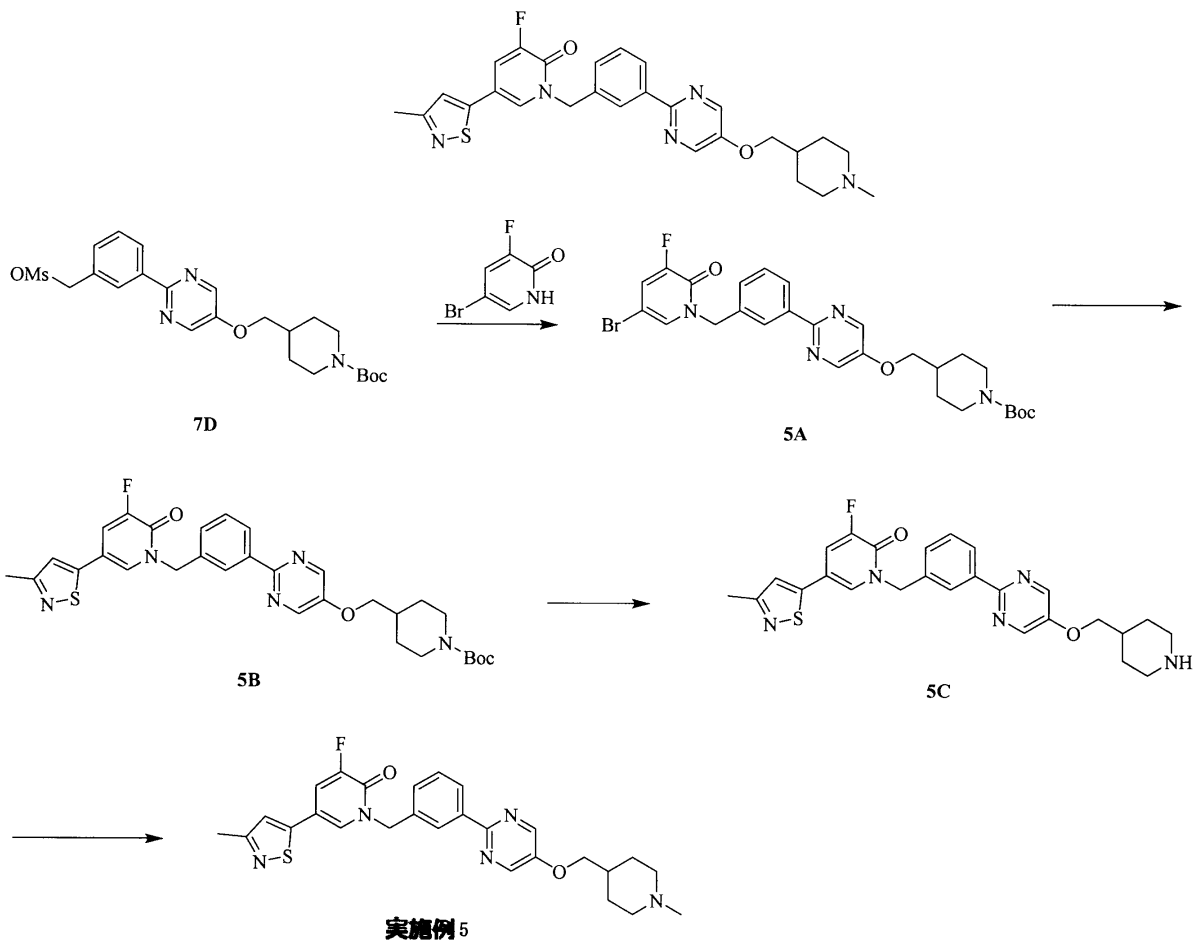
工程 E :

実施例 1 の調製方法のように実施例 4 を得た。LCMS (ESI) m/z : 510 (M+1)。HNMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.59 - 8.47 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.17 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, J=8.6, 10.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.52 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 2H).

実施例 5

【 0 0 7 7 】

【 化 1 4 】



【 0 0 7 8 】

工程 A :

中間体 1 D の調製方法のように中間体 5 A を得た。

工程 B :

中間体 1 F の調製方法のように中間体 5 B を得た。

【 0 0 7 9 】

工程 C :

中間体 1 G の調製方法のように中間体 5 C を得た。

工程 D :

10

20

30

40

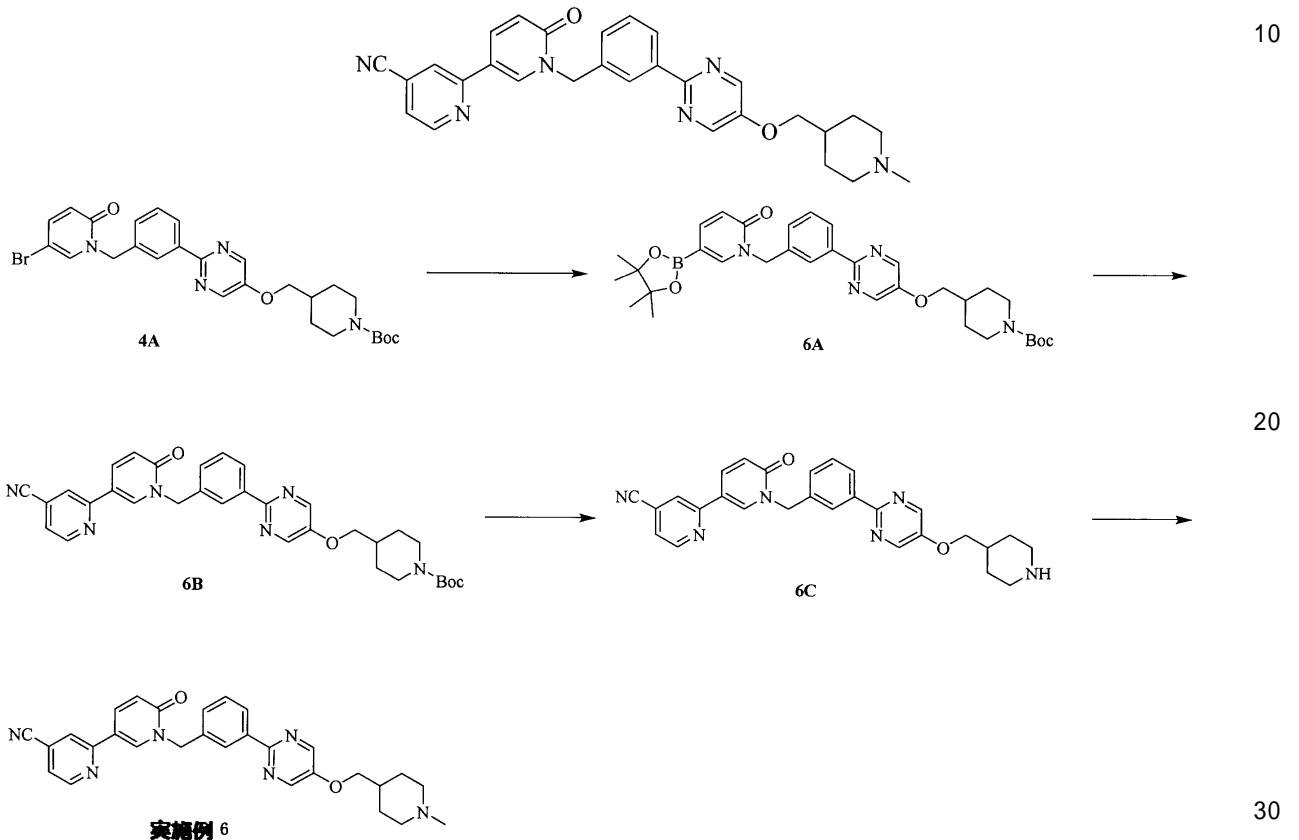
50

実施例 1 の調製方法のように実施例 5 を得た。LCMS (ESI) m/z : 506 (M+1)。HNMR (400 MHz, METHANOL- d_4) = 8.58 - 8.49 (m, 3H), 8.37 - 8.26 (m, 2H), 8.16 (dd, $J=1.3$, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=2.2$, 10.2 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1 H), 5.40 (s, 2H), 4.12 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.51 (br d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2H)。

実施例 6

【 0 0 8 0 】

【 化 1 5 】



【 0 0 8 1 】

工程 A :

中間体 1 E の調製方法のように中間体 6 A を得た。

工程 B :

中間体 1 F の調製方法のように中間体 6 B を得た。

【 0 0 8 2 】

工程 C :

中間体 1 G の調製方法のように中間体 6 C を得た。

工程 D :

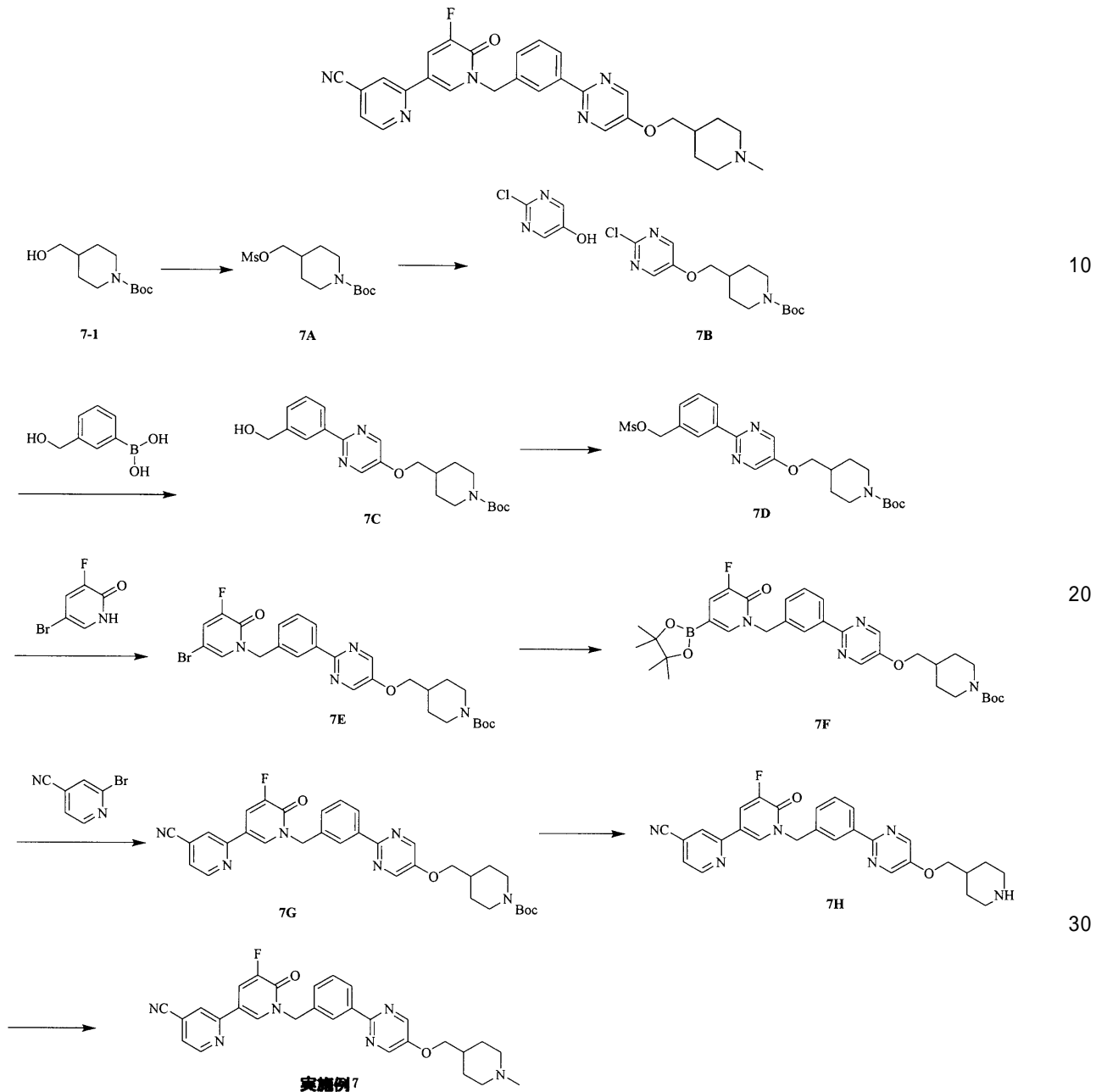
実施例 1 の調製方法のように実施例 6 を得た。LCMS (ESI) m/z : 493 (M+1)。HNMR (400 MHz, METHANOL- d_4) = 8.75 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.58 - 8.43 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=1.1$, 5.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 6.71 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.10 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.54 (br d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.04 (br t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3 H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 2H)。

実施例 7

【 0 0 8 3 】

40

【化16】



【0084】

工程 A :

0、窒素ガス保護下、かつ攪拌下で、tert-ブチル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(68.00g、315.85mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(81.64g、631.71mmol)のジクロロメタン(800mL)溶液に塩化メタンスルホニル(45.15g、394.15mmol)を滴下した。滴下が完了した後に、25℃で2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を検出した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液(500mL×2)及び飽和食塩水(300mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、中間体7A(赤色油状液体、95.00g、100%収率)を得て、精製することなく、次の工程に使用した。

【0085】

工程 B :

10

20

30

40

50

25、窒素ガス保護下で、中間体7A(94.40g、321.77mmol)及び2-クロロピリミジン-5-オール(35.00g、268.14mmol)のDMF(1.00L)液に、炭酸カリウム(74.12g、536.28mmol)を添加した。反応液を80℃で16時間反応させ、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を検出した。反応液を室温に冷却し、濃縮し、残留物に水(500mL)を添加し、酢酸エチル(300mL×3)で抽出し、有機相を飽和食塩水(400mL×2)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体7B(淡黄色固体、84.00g、95.05%収率)を得た。LCMS(ESI)m/z: 327.7(M+1)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.08 - 1.25(m, 2H) 1.40(s, 9H) 1.69 - 1.78(m, 2H) 1.88 - 2.03(m, 1H) 2.58 - 2.88(m, 2H) 3.89 - 4.05(m, 4H) 8.50 - 8.57(m, 2H)

10

工程C:

窒素ガス保護下で、中間体7B(84.00g、254.85mmol)、[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ボロン酸(42.60g、280.34mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(17.89g、25.49mmol)及び炭酸カリウム(70.45g、509.71mmol)を1,4-ジオキサン(1.00升)と水(200.00mL)の混合溶液の中に、80℃で攪拌し16時間反応させた。反応液を室温に冷却して、濾過し、ジクロロメタン(500mL×3)で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水(500mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノールで再結晶させて、中間体7C(白色固体、77.60g、76.22%収率)を得た。LCMS(ESI)m/z: 400.1(M+1)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 - 1.31(m, 2H) 1.45(s, 9H) 1.75 - 1.87(m, 2H) 1.95 - 2.10(m, 1H) 2.66 - 2.93(m, 2H) 3.94 - 4.22(m, 4H) 4.63(d, J=5.62Hz, 2H) 5.34(t, J=5.81Hz, 1H) 7.41 - 7.54(m, 2H) 8.21(d, J=7.46Hz, 1H) 8.35(s, 1H) 8.68(s, 2H)

20

工程D:

0、窒素ガス保護下、かつ攪拌下で、中間体7C(10.00g、25.03mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(6.47g、50.06mmol)のジクロロメタン(100.00mL)溶液に塩化メタンスルホニル(3.44g、30.04mmol)を添加した。滴下が完了した後に、25℃で2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を検出した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液(500mL×2)及び飽和食塩水(300mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、中間体7D(灰色固体、14.00g、100%収率)を得て、精製することなく、次の工程に直接に使用した。LCMS(ESI)m/z: 478.1(M+1)。

30

工程E:

25、窒素ガス保護下で、中間体7D(12.00g、25.13mmol)及び5-プロモ-3-フルオロ-1-ヒドロ-ピリジン-2-オン(5.79g、30.16mmol)のDMF(100.00mL)溶液に、炭酸カリウム(6.95g、50.26mmol)を添加した。反応液を90℃で3時間反応させ、薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を検出した。反応液を室温に冷却し、濃縮し、残留物に水(100mL)を添加し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、有機相を飽和食塩水(200mL×2)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体7E(黄色固体、9.60g、66.62%収率)を得た。LCMS(ESI)m/z: 574.9(M+1)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.09 - 1.27(m, 2H) 1.41(s, 9H) 1.77(br d, J=11.13Hz, 2H) 1.90 - 2.10(m, 1H) 2.62 - 2.91(m, 2H) 3.87 - 4.14(m, 4H) 5.16 - 5.30(m, 2H) 7.39 - 7.52(m, 2H) 7.76(dd, J=9.66, 2.45Hz, 1H) 8.14 - 8.19(m, 1H) 8.24(d, J=7.58Hz, 1H) 8.28(s, 1H) 8.65(s, 2H)

40

工程F:

窒素ガス保護下で、中間体7E(200.00mg、348.77μmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサ

50

ボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (92.99 mg、366.21 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (25.52 mg、34.88 μmol) 及び酢酸カリウム (102.68 mg、1.05 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (10.00 mL) との混合溶液中に、70 で 2 時間反応させ、中間体 7 F のジオキサン溶液を得た。反応液を処理することなく次の工程に直接に使用した。

【0086】

工程 G :

窒素ガス保護下で、中間体 7 F のジオキサン溶液 (210.00 mg、338.43 μmol)、2 - プロモピリジン - 4 - カルボニトリル (185.81 mg、1.02 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (55.28 mg、67.69 μmol) 及び炭酸カリウム (93.55 mg、676.86 μmol) を 1, 4 - ジオキサン (10.00 mL) と水 (2.00 mL) との混合溶液に、80 で 3 時間攪拌反応させた。反応液を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を水 (50 mL) で溶解し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製して中間体 7 G (黄色固体, 50.00 mg、24.76% 収率) を得た。LCMS (ESI) m/z: 619.2 (M+23).

10

工程 H :

0、窒素ガス保護下で、中間体 7 G (50.00 mg、83.80 μmol) のジクロロメタン (10.00 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4.62 g、40.52 mmol, 3.00 mL) を滴下した。反応物を 25 で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮乾燥して、中間体 7 H (ブラウン黒油状液体, 60.00 mg、100% 収率, トリフルオロ酢酸塩) を得て、精製することなく、次の工程に直接に使用した。LCMS (ESI) m/z: 497.2 (M+1).

20

工程 I :

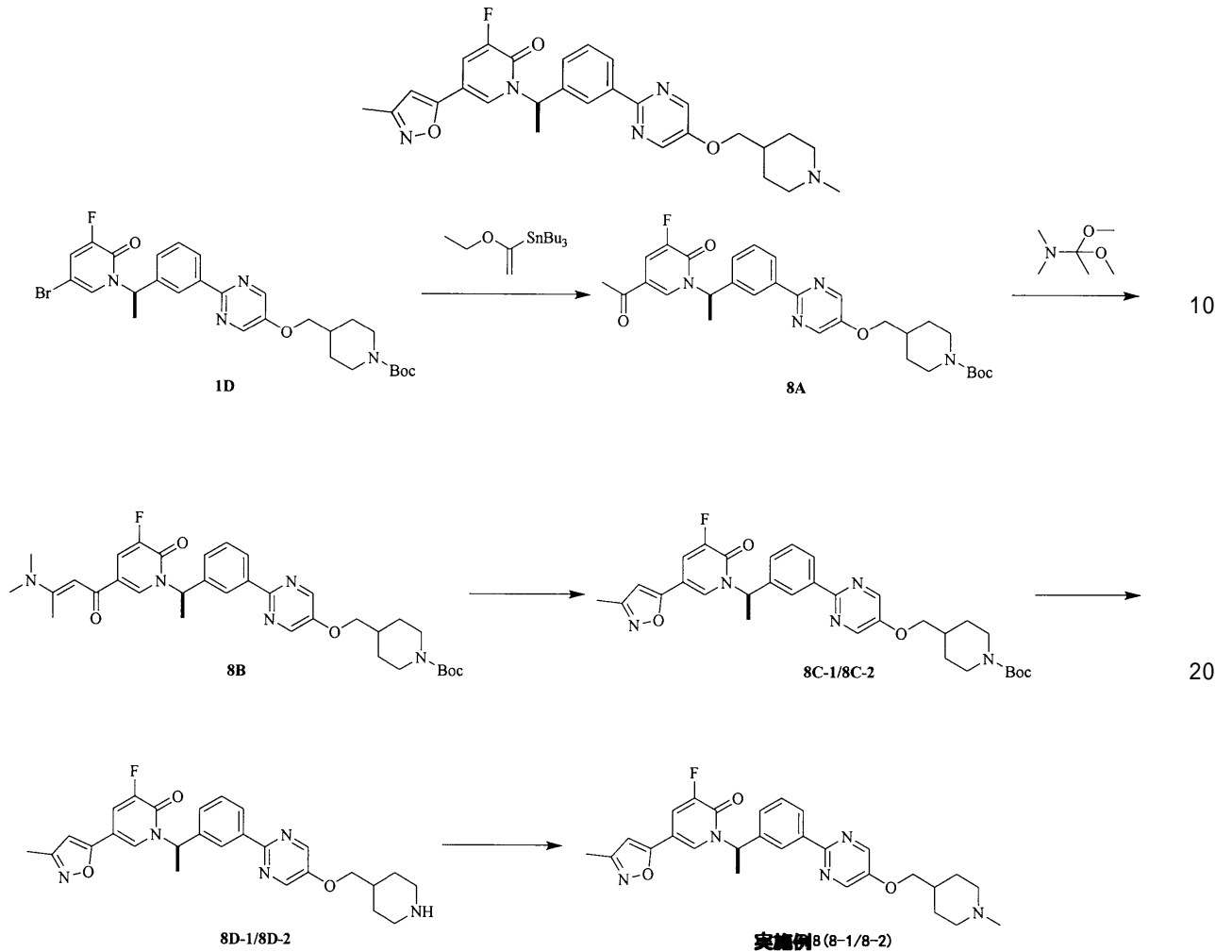
0、窒素ガス保護下で、中間体 7 H (50.00 mg、100.70 μmol) のジクロロメタン (5.00 mL) 溶液にホルムアルデヒド (40.87 mg、503.50 μmol , 37.50 μL , 37% 水溶液) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (64.03 mg、302.10 μmol) を添加した。混合物を 25 で 16 時間反応させ、濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製して、実施例 7 (21.70 mg、38.48% 収率, ギ酸塩) を得た。LCMS (ESI) m/z: 511.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.27 - 1.43 (m, 2 H) 1.77 (br d, J=9.78 Hz, 3 H) 1.99 (br t, J=11.43 Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.85 (br d, J=11.37 Hz, 2 H) 4.05 (d, J=5.99 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.50 (d, J=5.01 Hz, 2 H) 7.75 (dd, J=5.01, 1.22 Hz, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.64 (s, 2 H) 8.78 (d, J=1.34 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=5.01 Hz, 1 H)

30

実施例 8 (8 - 1 及び 8 - 2)

【0087】

【化 17】



【 0 0 8 8 】

工程 A :

窒素ガス保護下で、中間体 1 D (1 . 5 0 g 、 2 . 5 5 m m o l)、トリブチル (1 - エトキシエチレン) スズ (1 . 1 4 g 、 3 . 1 6 m m o l , 1 . 0 7 m L) 及び P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (3 5 8 . 4 3 m g 、 5 1 0 . 6 6 μ m o l) をトルエン (1 0 . 0 0 m L) の溶液に、100 で3時間攪拌反応させた。反応液を室温に冷却し、塩酸 (1 0 . 2 1 m L , 1 N 水溶液) を添加し、25 で1時間攪拌した。濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体 8 A (黄色油状液体 , 1 . 1 3 g 、 8 0 . 4 8 % 収率) を得た。LCMS (ESI) m/z: 573.1 (M+23). ¹HNMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.50 (s, 9 H) 1.89 (d, J=7.03 Hz, 6 H) 1.98 - 2.10 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.72 - 2.86 (m, 2 H) 3.98 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.12 - 4.31 (m, 2 H) 6.54 (q, J=7.28 Hz, 1 H) 7.42 (br d, J=7.65 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=9.66, 2.26 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 1 H) 7.84 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H)

工程 B :

窒素ガス保護下で、中間体 8 A (1 . 1 3 g 、 2 . 0 5 m m o l) を 1 , 1 - ジメトキシ - N , N - ジメチル - エタン (5 . 0 0 m L) の溶液に、120 で3時間攪拌反応させた。反応液を室温に冷却し、反応物を濃縮乾燥し、中間体 8 B (棕黒色油状液体 , 1 . 2 7 g 、 1 0 0 % 収率) を得て、精製することなく次の工程に直接に使用した。LCMS (ESI) m/z: 620.1 (M+1).

工程 C :

窒素ガス保護下で、中間体 8 B (1 . 2 7 g 、 2 . 0 5 m m o l) のエタノール (2 0

. 0 0 m L) 溶液にヒドロキシルアミン (2 1 3 . 6 1 m g 、 3 . 0 8 m m o l , 塩酸塩) を添加した。混合物を 8 0 で 1 6 時間反応させ、濃縮し、残留物を分取 H P L C により精製し、ラセメートに分取 S F C (カラムモデル : A S (2 5 0 m m × 3 0 m m , 1 0 u m) ; 移動相 : [0 . 1 % N H ₃ - H ₂ O E T O H] ; B % : 0 % ~ 5 5 % , 5 . 2 m i n ; 1 5 0 m i n m i n) により分割して、中間体 8 C - 1 (白色固体 , 3 8 0 . 0 0 m g 、 3 1 . 4 4 % 収率 , 1 0 0 % e e 値 , R t = 2 . 4 3 1 m i n) 及び中間体 8 C - 2 (白色固体 , 3 5 0 . 0 0 m g 、 2 8 . 9 5 % 収率 , 1 0 0 % e e 値 , R t = 3 . 2 9 9 m i n) を得た。LCMS (ESI) m/z: 590.4 (M+1). ¹HNMR (中間体 8C-1) (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.31 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 (s, 9 H) 1.82 - 1.94 (m, 5 H) 1.97 - 2.12 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.79 (br t, J=12.23 Hz, 2 H) 3.98 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 4.21 (br s, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 6.59 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.41, 2.20 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 8.36 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H).

10

¹HNMR (中間体 8C-2) (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.30 - 1.37 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H) 1.81 - 1.94 (m, 5 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.79 (br t, J=12.10 Hz, 2 H) 3.98 (d, J=6.24 Hz, 2 H) 4.20 (br s, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 6.59 (q, J=7.05 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.29, 2.20 Hz, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.59 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H)

20

工程 D :

中間体 1 G の調製方法のように中間体 8 D - 1 、 8 D - 2 を得た。

【 0 0 8 9 】

工程 E :

実施例 1 の調製方法のように実施例 8 - 1 、 8 - 2 を得た。

実施例 8 - 1

LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.54 - 1.72 (m, 2 H) 1.85 - 2.13 (m, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.69 - 2.80 (m, 3 H) 2.86 - 3.16 (m, 2 H) 3.19 - 3.52 (m, 2 H) 4.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 6.29 (q, J=7.07 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 2 H) 7.92 (dd, J=10.42, 2.13 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 - 8.35 (m, 2 H) 8.62 - 8.75 (m, 2 H) 10.37 - 10.80 (m, 1 H)

30

実施例 8 - 2

LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1).

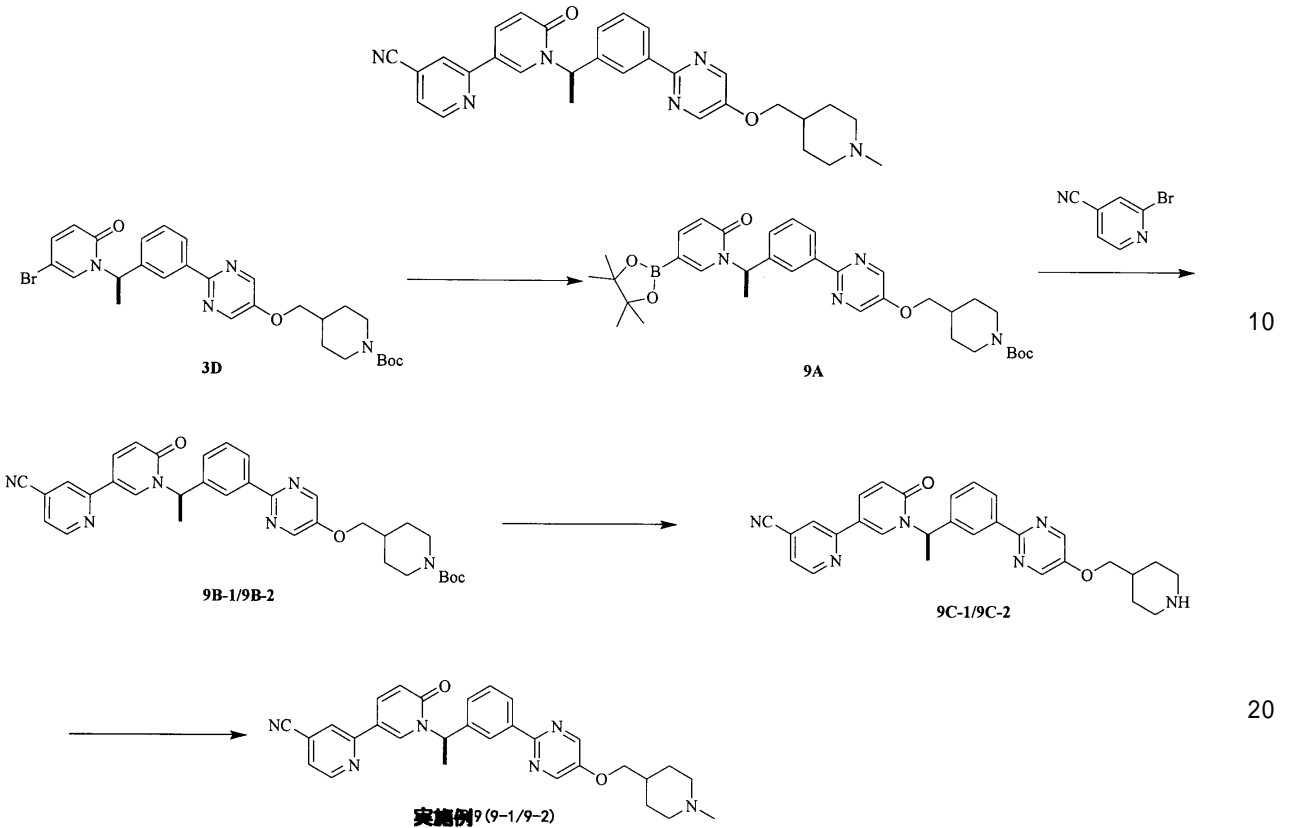
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.57 - 1.74 (m, 2 H) 1.81 - 2.12 (m, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.62 - 2.79 (m, 3 H) 2.86 - 3.05 (m, 2 H) 3.41 (br d, J=11.92 Hz, 2 H) 4.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 6.29 (q, J=6.99 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.53 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 7.92 (dd, J=10.48, 2.07 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.20 - 8.34 (m, 2 H) 8.61 - 8.73 (m, 2 H) 10.75 (br s, 1 H)

実施例 9

【 0 0 9 0 】

40

【化 18】



【0091】

工程 A :

窒素ガス保護下で、中間体 3D (1.00 g、1.76 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (469.28 mg、1.85 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (128.78 mg、176.00 μmol) 及び酢酸カリウム (518.18 mg、5.28 mmol) を 1,4-ジオキサン (15.00 mL) の混合溶液に、80 で 2 時間攪拌反応させた。中間体 9A のジオキサン溶液を得て、反応液を処理することなく次の工程に直接使用した。

30

【0092】

工程 B :

窒素ガス保護下で、中間体 9A ジオキサン溶液 (1.09 g、1.77 mmol)、2-プロモピリジン-4-カルボニトリル (485.89 mg、2.66 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (289.09 mg、354.00 μmol) 及び炭酸カリウム (489.26 mg、3.54 mmol) を 1,4-ジオキサン (20.00 mL) と水 (4.00 mL) との混合溶液に、80 で 3 時間攪拌反応させた。反応液を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、分取 SFC (カラムモデル: AS (250 mm × 30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% NH₃ - H₂O ETOH]; B% : 55% ~ 55%, 8.2 min; 100 min) により分割し、中間体 9B-1 (黄色油状液体, 200.00 mg、100% ee 値, 19.06% 収率, Rt = 2.973 min) 及び中間体 9B-2 (黄色油状液体, 200.00 mg、100% ee 値, 19.06% 収率, Rt = 3.605 min) を得た。LCMS (ESI) m/z: 593.1 (M+1).

40

工程 C :

中間体 1G の調製方法のように中間体 9C-1、9C-2 を得た。

【0093】

工程 D :

実施例 1 の調製方法のように実施例 9 - 1、9 - 2 を得た。

実施例 9 - 1

LCMS (ESI) m/z : 507.1 (M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.29 - 1.45 (m, 2 H) 1.80 (br d, $J=10.54$ Hz, 3 H) 1.88 (d, $J=7.28$ Hz, 3 H) 2.14 (br t, $J=11.17$ Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.94 (br d, $J=11.29$ Hz, 2 H) 4.05 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H) 6.32 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.62 (d, $J=9.66$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.69 (dd, $J=5.02, 1.25$ Hz, 1 H) 8.19 - 8.26 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (t, $J=1.07$ Hz, 1 H) 8.49 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H) 8.64 (s, 2 H) 8.77 (dd, $J=5.02, 0.88$ Hz, 1 H)

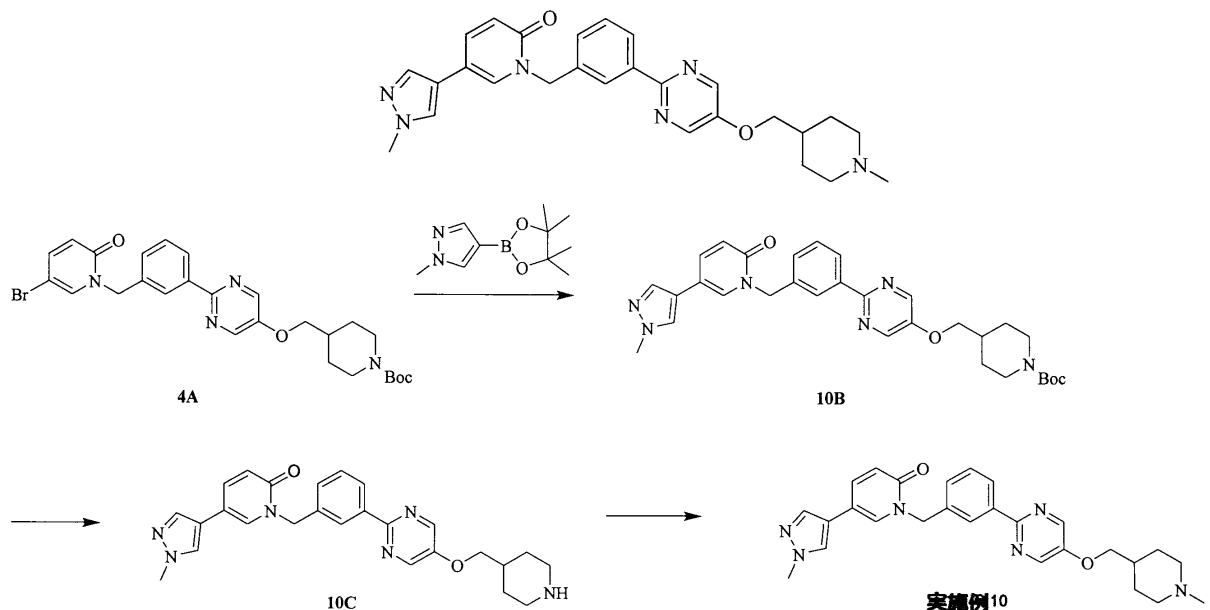
実施例 9 - 2

LCMS (ESI) m/z : 507.1 (M+1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.27 - 1.46 (m, 2 H) 1.81 (br d, $J=10.54$ Hz, 3 H) 1.89 (d, $J=7.28$ Hz, 3 H) 2.17 (br t, $J=11.17$ Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.96 (br d, $J=11.29$ Hz, 2 H) 4.09 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H) 6.35 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.65 (d, $J=9.66$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.57 (m, 2 H) 7.66 (dd, $J=5.02, 1.25$ Hz, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 3 H) 8.29 (s, 1 H) 8.45 (t, $J=1.07$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H) 8.67 (s, 2 H) 8.79 (dd, $J=5.02, 0.88$ Hz, 1 H)

実施例 10

【 0 0 9 4 】

【 化 1 9 】



【 0 0 9 5 】

工程 A :

窒素ガス保護下で、中間体 4 A (2 0 0 . 0 0 m g 、 3 4 6 . 5 3 μmol)、1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾール (1 0 8 . 1 5 m g 、 5 1 9 . 8 0 μmol)、Pd (d p p f) Cl_2 (2 5 . 3 6 m g 、 3 4 . 6 5 μmol) 及び炭酸ナトリウム (1 1 0 . 1 9 m g 、 1 . 0 4 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 0 . 0 0 m L) の溶液に、80 で 2 時間 攪拌 反応させた。反応液を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を水 (6 0 m L) に溶解し、酢酸エチル (5 0 m L \times 3) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (8 0 m L \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、中間体 1 0 B (黄色油状液体 , 2 0 0 . 0 0 m g 、 9 5 . 4 5 % 収率) を得た。LCMS (ESI) m/z : 557.3 (M+1).

工程 B :

10

20

30

40

50

中間体 1 G の調製方法のように中間体 1 0 C を得た。

【 0 0 9 6 】

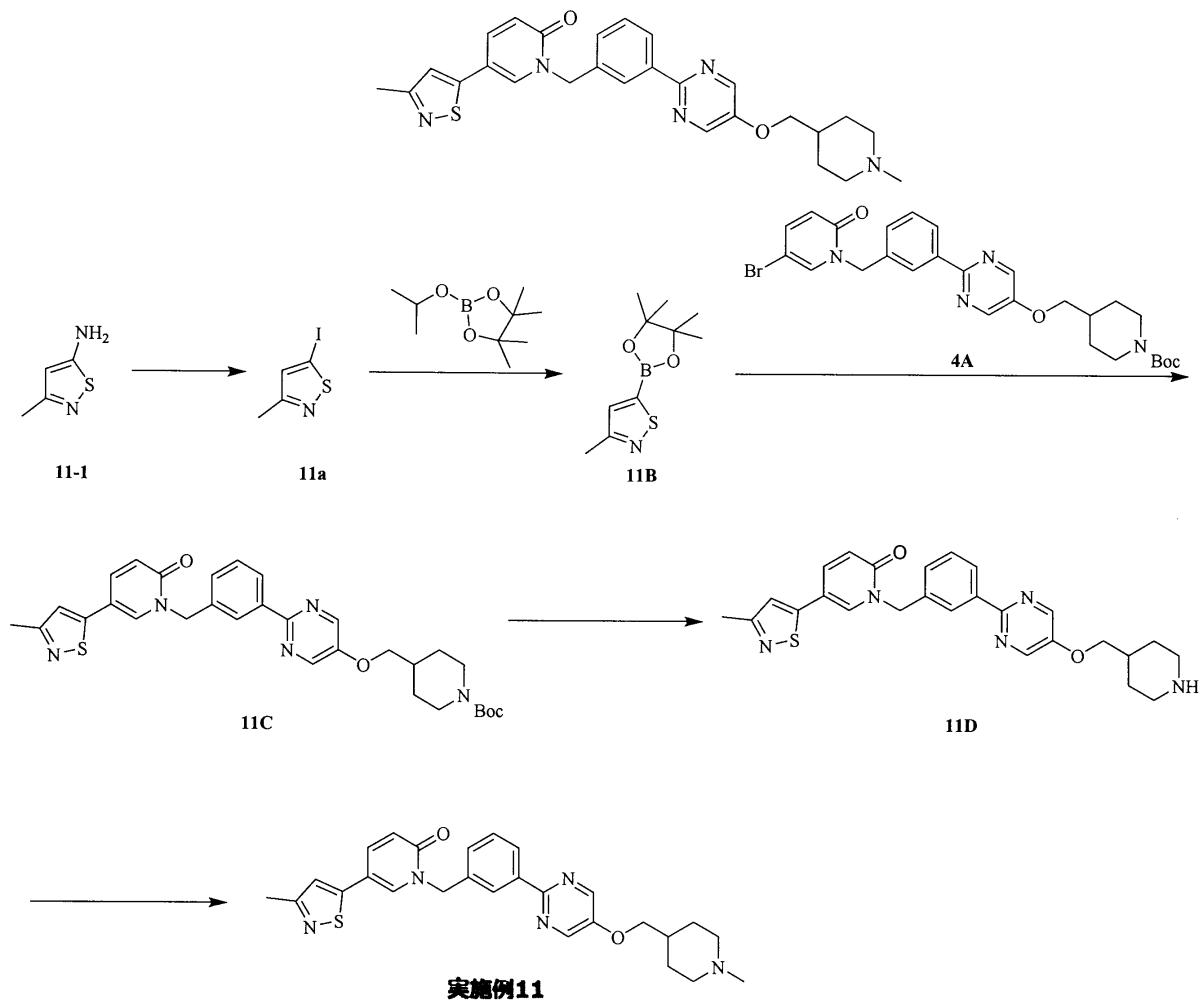
工程 C :

実施例 1 の調製方法のように実施例 1 0 を得た。LCMS (ESI) m/z: 471.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄): 1.63 - 1.80 (m, 2 H) 2.09 - 2.25 (m, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.05 (t, J=12.17 Hz, 2 H) 3.55 (d, J=12.67 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.12 (d, J=5.90 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.67 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.81 (dd, J=9.35, 2.57 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.05 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 8.25 - 8.29 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.55 (s, 2 H).

実施例 11

【 0 0 9 7 】

【 化 2 0 】



【 0 0 9 8 】

工程 A :

0、窒素ガス保護下で、3-メチルイソチアゾール-5-アミン (5.00 g、33.19 mmol、塩酸塩) の水 (14.00 mL) と硫酸 (10.00 mL、98% 純度) との混合溶液に、亜硝酸ナトリウム (2.52 g、36.51 mmol) の水 (50 mL) 溶液を滴ずつ添加し、反応液を 0 で 1 時間攪拌し、ヨウ化カリウム (6.06 g、36.51 mmol) の水 (35 mL) 溶液を添加し、80 で 1 時間反応させた。反応液を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (25 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体 1 1 A

10

20

30

40

50

(黄色固体, 4.00 g, 53.55%収率)を得た。LCMS (ESI) m/z: 225.9 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.39 - 2.48 (m, 3 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H)

工程 B :

- 25、窒素ガス保護下で、中間体 11 A (1.00 g, 4.44 mmol) 及び 2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラヒドロフラン(850 mg, 4.57 mmol) のテトラヒドロフラン(5.00 mL) 溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム複合体(3.66 mL, 1.3 M テトラヒドロフラン溶液) を滴ずつ添加し、反応液を -25 で 0.5 時間撹拌した。反応が完了した後、酢酸(0.24 mL) のテトラヒドロフラン(0.67 mL) 溶液を添加して反応をクエンチさせ、反応液に石油エーテル(48 mL) 及び tert-ブチルメチルエーテル(24 mL) を添加し、濾過し、ろ液に tert-ブチルメチルエーテル(32 mL) を添加し、濾過し、濃縮した。中間体 11 B (黄色油状液体, 512 mg, 51.22%収率) を得て、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.28 (s, 12 H) 2.46 - 2.48 (m, 3 H) 7.31 (s, 1 H).

【0099】

工程 C :

窒素ガス保護下で、中間体 11 B (283.69 mg, 1.26 mmol)、中間体 4 A (500.00 mg, 900.15 μmol)、1,1-ジ(tert-ブチルホスフィン)フェロセンパラジウムクロリド(58.67 mg, 90.02 μmol) 及びリン酸カリウム三水和物(479.44 mg, 1.80 mmol) をテトラヒドロフラン(5.00 mL) と水(1.00 mL) との混合溶液に、65 で 12 時間撹拌反応させた。反応液を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を水(50 mL) で溶解し、酢酸エチル(100 mL × 2) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水(50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、中間体 11 C (黄色固体, 266.00 mg, 51.51%収率) を得た。LCMS (ESI) m/z: 574.2 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.27 - 1.34 (m, 6 H) 1.60 - 1.64 (m, 10 H) 1.60 - 1.65 (m, 10 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.95 (s, 1 H) 2.46 - 2.52 (m, 3 H) 3.95 - 4.01 (m, 2 H) 5.28 - 5.31 (m, 2 H) 6.71 - 6.77 (m, 1 H) 6.94 - 6.97 (m, 1 H) 7.39 - 7.56 (m, 3 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 8.37 (s, 2 H) 8.47 (s, 2 H)

工程 D :

中間体 1 F の調製方法のように中間体 11 D を得た。LCMS (ESI) m/z: 474.2 (M+1).

工程 E :

実施例 1 の調製方法のように実施例 11 を得た。LCMS (ESI) m/z: 488.2 (M+1). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm 1.37 (br d, J=10.54 Hz, 2 H) 1.79 (br d, J=10.04 Hz, 3 H) 2.11 (br s, 2 H) 2.26 - 2.31 (m, 3 H) 2.40 - 2.44 (m, 3 H) 2.89 - 2.97 (m, 2 H) 4.01 - 4.09 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.57 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=11.80 Hz, 3 H) 7.79 (dd, J=9.41, 2.64 Hz, 1 H) 8.20 - 8.26 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.53 - 8.56 (m, 1 H) 8.62 - 8.66 (m, 2 H).

実施例 12

【0100】

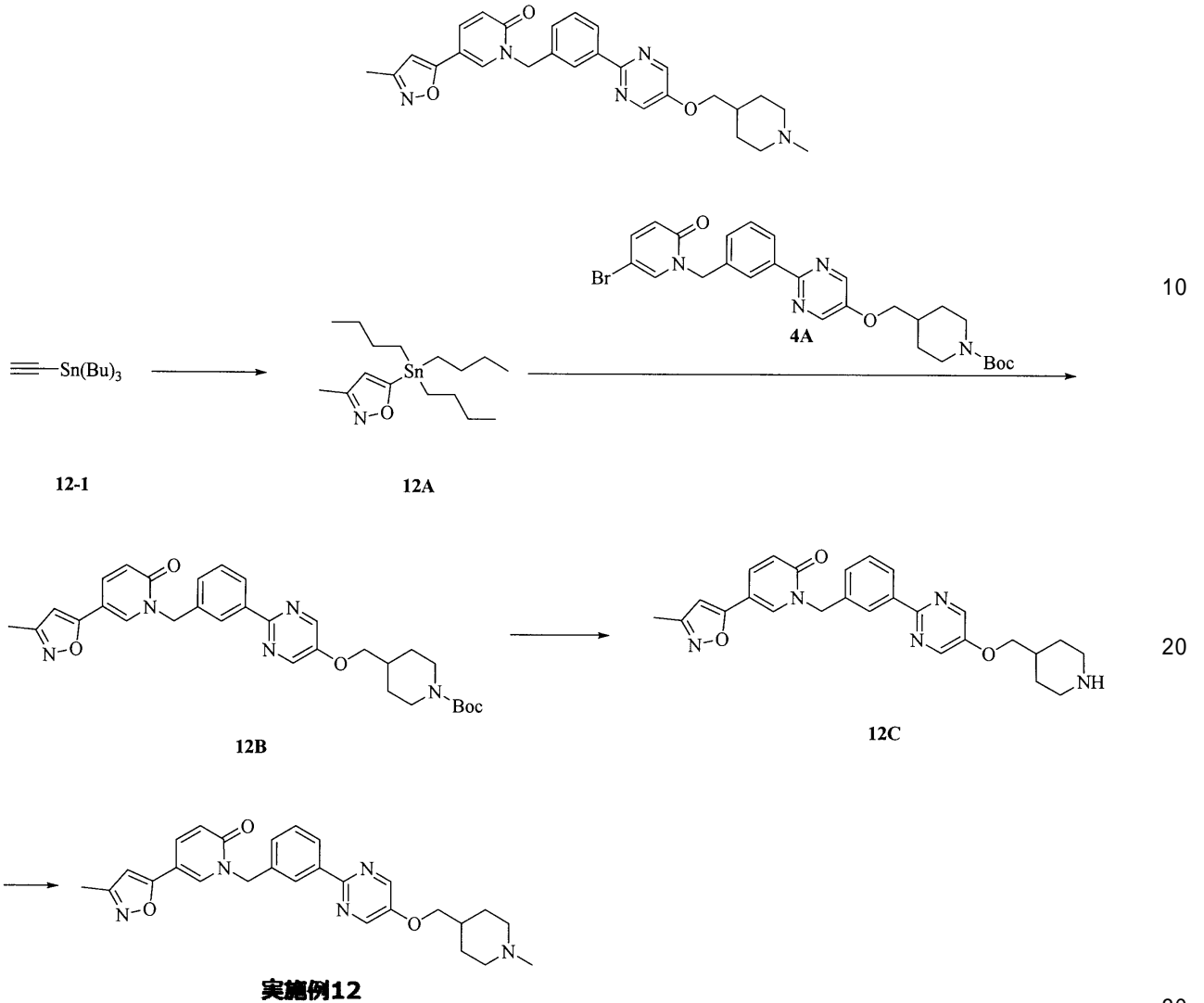
10

20

30

40

【化 2 1】



【 0 1 0 1】

工程 A :

フェニルイソシアネート (830.74 mg、6.97 mmol) のニトロエタン (261.77 mg、3.49 mmol、249.30 μ L) 溶液にトリエチルアミン (32.08 mg、317.00 μ mol、43.94 μ L) を添加し、50 で30分間撹拌した後に、トリブチル(エチニル)スタナン (1.00 g、3.17 mmol) のトルエン (8.00 mL) 溶液を添加し、反応液を50 で5時間反応させた。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を検出した。反応液に水 (100 mL) を添加し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮乾燥し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体 12A (黄色油状液体、700.00 mg、42.13% 収率) を得た。LCMS (ESI) m/z: 373.14 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.82 - 0.85 (m, 9 H) 0.97 - 1.11 (m, 6 H) 1.20 - 1.34 (m, 12 H) 1.49 - 1.52 (m, 3 H) 7.18 - 7.20 (m, 1 H)

工程 B :

20 で、中間体 4A (200.00 mg、360.06 μ mol) のジオキサン (4.00 mL) 溶液に中間体 12A (200.00 mg、348.77 μ mol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25.27 mg、36.01 μ mol) を添加し、その後、窒素ガス保護下で100 に加熱し、12時間撹拌した。薄層クロマトグラフィーにより反応の完了を検出した。反応液に水 (50 mL) を添加し、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽

出した。有機相を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮乾燥し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体12B(黄色固体, 110.00 mg、42.18%収率)を得た。LCMS (ESI) m/z: 557.26 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 1.40 (s, 9 H) 1.72 - 1.81 (m, 2 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.70 (br s, 2 H) 3.88 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 6.63 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.50 (dd, J=9.54, 2.57 Hz, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 1 H) 7.83 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 8.23 - 8.31 (m, 2 H) 8.38 (s, 2 H)

工程 C :

中間体1Gの調製方法のように中間体12Cを得た。LCMS (ESI) m/z: 457.21 (M+1).

10

工程 D :

実施例1の調製方法のように実施例12を得た。LCMS (ESI) m/z: 471.23 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.49 (br s, 2 H) 1.79 - 1.95 (m, 3 H) 1.99 (s, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.38 - 2.38 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.12 (br d, J=10.92 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.47 (br s, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 8.29 (br s, 2 H) 8.63 (s, 2 H)

実験例1 : c-MET 酵素結合活性実験

試薬及び消耗品 :

cMET (in vitrogen PV3143)

Tracer 236 (Lot Number: 10815978)

20

Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K)

PerkinElmer 会社 Envision 検出 665 nm と 615 nm

384 ウェルプレート_アッセイプレート (PerkinElmer #6007299)

実験原理 :

本実験は Lanthascreen™ Eu キナーゼ結合アッセイ (Lanthascreen™ Eu Kinase Binding Assay) を利用し、図1に示されるように、Eu を添加し、抗体を標記することで、Alexa Fluor コンジュゲート又はキナーゼ「トレーサー」結合を検出した。トレーサーと、抗体及びキナーゼとの結合は、高度の FRET を引き起こし、これに対し、トレーサーの代わりに、キナーゼ阻害化合物を使用すると、FRET の喪失をもたらす。

30

実験方法 :

1) 抗体 Eu-Anti-His AB、酵素 cMET、トレーサー Tracer 236 を希釈した。

【0102】

2) 化合物の調製 : 10 mM 試験化合物及び参照化合物を 100% DMSO で 0.667 mM に希釈し、全自動マイクロプレート前処理システム ECHO を使用して 3 倍希釈し、8 つの濃度勾配とし、二重反復ウェルを設置し、1 ウェルあたり 75 nL とした。

【0103】

3) 化合物のプレートに 7.5 uL 抗体 (1/375 nM) とキナーゼ (10 nM) との混合物を添加し、さらに 7.5 uL Tracer (60 nM) を添加した。反応最終濃度 : cMET : 5 nM, Tracer 236 : 30 nM, Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K) : 1/750 nM。

40

【0104】

4) 4 で 60 分間インキュベートした後に、マルチラベルマイクロプレートリーダー Envision を使用して読取りを行った。(665 nm / 615 nm 信号値を Prism 5 でデータ分析を行った ; 励起光 : Laser mirror 446 Em 放射光 : 615 及び 665 nM)。

実験結果 : 表 1 を参照する。

結論 : 本発明化合物は c-MET 酵素に対して強い阻害活性を有する。

50

【 0 1 0 5 】

【表 1】

表 1

| 試験化合物 | c-MET IC ₅₀ (nM) | 試験化合物 | c-MET IC ₅₀ (nM) |
|---------|-----------------------------|---------|-----------------------------|
| 実施例 1-2 | 1.09 | 実施例 7 | 15.50 |
| 実施例 2-2 | 9.33 | 実施例 8-2 | 3.79 |
| 実施例 4 | 6.16 | 実施例 10 | 69.50 |
| 実施例 5 | 2.90 | 実施例 11 | 5.00 |
| 実施例 6 | 4.37 | | |

10

【 0 1 0 6 】

実験例 2 : 細胞増殖抑制効果テスト

試薬及び消耗品 :

1. 細胞培養 : D M E M 培地、ウシ胎児血清、D P B S
2. 細胞株 : M H C C 9 7 - H
3. 検出試薬 : 生細胞検出キット C e l l T i t e r - G l o

20

4. その他の主な消耗品及び試薬 : 化合物希釈プレート、中間プレート、アッセイプレート、D M S O

実験原理 :

A T P の含有量は細胞数及び細胞の状態を直接に反映しており、A T P を定量的に測定することによって生細胞数を検出することができる。生細胞検出キットにはルシフェラーゼとその基質が含まれており、ルシフェラーゼは A T P の関与により基質を触媒し、安定した光シグナルを発生し、シグナルの強度を検出することによって細胞内の A T P 量を測定する。そのうち、光信号は細胞内の A T P の量に比例し、A T P は生細胞の数と正の相関があり、それによって細胞増殖を検出することができる。アッセイプレートは、P E 社の E n v i s i o n によって分析した。

30

実験方法 :

1. 細胞プレートの調製

M H C C 9 7 - H 細胞を 1 ウェルあたり 5 0 0 個の細胞を含むように、3 8 4 ウェルプレートに別々に播種した。細胞プレートを二酸化炭素インキュベーターに入れて一晩中インキュベートした。

【 0 1 0 7 】

2. 化合物の準備

E c h o を用いて 4 倍希釈し、9 つの化合物濃度とし、二重反復ウェル実験を設置した。

【 0 1 0 8 】

3. 化合物による細胞の処理

化合物を 1 0 μ M の開始濃度で細胞プレートに移した。細胞プレートを二酸化炭素インキュベーター中で 3 日間インキュベートした。

40

【 0 1 0 9 】

4. 検出

P r o m e g a C e l l T i t e r - G l o 試薬を細胞プレートに添加し、室温で 1 0 分間インキュベートして発光シグナルを安定化させた。読取りは、P e r k i n E l m e r E n v i s i o n マルチラベルアナライザーを用いてを行った。

実験結果 : 表 2 を参照する。

結論 : 本発明化合物は M H C C 9 7 H 細胞に対して優れた阻害活性を示した。

50

【 0 1 1 0 】

【 表 2 】

表 2

| 試験化合物 | MHCC97H 細胞 IC ₅₀ (nM) | 試験化合物 | MHCC97H 細胞 IC ₅₀ (nM) |
|---------|----------------------------------|---------|----------------------------------|
| 実施例 1-2 | 8.80 | 実施例 7 | 22.30 |
| 実施例 2-2 | 13.80 | 実施例 9-2 | 22.10 |
| 実施例 3-2 | 19.0 | 実施例 10 | 166.00 |
| 実施例 4 | 72.90 | 実施例 11 | 93.80 |
| 実施例 5 | 58.80 | 実施例 12 | 51.40 |
| 実施例 6 | 32.90 | | |

10

【 0 1 1 1 】

実験例 3 : MHCC97H 肝臓癌細胞の皮下異種移植腫瘍モデルの薬力学的実験
細胞培養 :

MHCC97H 細胞体外単層培養、培養条件は RPMI 1640 培地に 10% 熱不活化ウシ胎児血清、1% ペニシリン - ストレプトマイシン二重抗体を添加し、37 °C、5% CO₂ で培養した。トリプシン - EDTA を用いて継代を週に 2 回、日常的に消化した。細胞が対数増殖期にあるとき、細胞を収穫し、計数し、そして接種した。

20

動物 :

BALB/c ノードマウス、雄。6 ~ 8 週齢、体重 18 ~ 22 g。

腫瘍接種 :

5 × 10⁶ 個の MHCC97H を含む細胞懸濁液 0.2 ml を各マウスの右背中の皮下に接種した。腫瘍の平均体積が約 172 mm³ に達したときにグループ毎に投与を開始した。実験では、グループ分け及び投与スケジュールを以下の表に示す。

【 0 1 1 2 】

実験指標 : 実験指標とは、腫瘍増殖が抑制されているか、遅延されているか、又は治癒されているかを調べることである。ノギスを用いて週に 2 回腫瘍直径を測定した。腫瘍体積の計算式は、 $V = 0.5 a \times b^2$ であり、a 及び b は、それぞれ腫瘍の長径及び短径を表す。化合物の腫瘍抑制効果 (TGI) は、T - C (日数) 及び T / C (%) によって評価された。

30

実験結果 : 表 3 を参照する。

結論 : 本発明化合物は、MHCC97H 肝臓癌細胞の皮下異種移植腫瘍モデルの薬力学的実験において Tepotinib より良い腫瘍抑制効果を示した。

【 0 1 1 3 】

【表 3】

表 3 ヒト肝臓癌MHC C 9 7 H細胞の異種移植腫瘍モデルにおける試験薬物の腫瘍抑制効果の評価
(投与後 2 4 日目の腫瘍体積に基づいて算出されたもの)

| グループ別 | 腫瘍体積 (mm ³) ^a (24 日目) | T/C (%) | TGI (%) | p 値 ^b |
|-------------|---|------------|------------|------------------|
| ブランク | 2059±305 | - | - | - |
| (Tepotinib) | 255±5 | 12.4 | 95.6 | <0.001 |
| 実施例 1-2 | 153±12 | 7.4 | 101.0 | <0.001 |
| 実施例 8-2 | 161±6 | 7.8 | 100.6 | <0.001 |

10

注:

- a. 平均値±SEM。
b. p値は腫瘍体積に基づいて算出された。

【 0 1 1 4 】

本発明化合物は、tepotinibよりも優れた代謝安定性を有する。例えば、実施例 1 - 2 では、ヒト、ラット及びマウスの三種における肝臓粒子代謝の $t_{1/2}$ は、それぞれ 62.1 分、36.5 分及び 49.1 分であった。同じ条件下で、tepotinib はヒト、ラット及びマウスの三種における肝臓粒子代謝の $t_{1/2}$ は、それぞれ 48.3 分、10.5 分及び 12.4 分であった。本発明化合物は、半減期が増加し、標的に対する作用時間が延長し、代謝安定性が増強するので、より優れた阻害活性を有する。半減期の延長は、血中濃度を長期間維持することができる。従って、化合物が腫瘍治療に適用され、そして患者の投与量又は投与回数と同じ薬物と比較して減少し、そして患者コンプライアンスが顕著に改善されることが予測され得る。

20

【 0 1 1 5 】

c-MET と HGF とが結合した後に、MAPK、PI3K/AKT、Cdc42/Rac1 などの経路を活性化するため、癌細胞の生存及び増殖をもたらす。それによって腫瘍増殖を促進する。したがって、c-MET 阻害剤としてのピリドン系の化合物は、肝臓癌、非小細胞肺癌、及び胃癌などの標的治療薬において大きな応用の見込みがある。特に肝臓癌の治療において、このような化合物は c-MET の高発現を伴う肝臓癌に対して正確な治療効果を有する。従って、ピリドン系の c-MET 阻害剤としての本発明化合物は、インビボ及びインビトロでのその顕著な阻害活性及び良好な代謝安定性の観点から、類似の製品よりも有効な新規薬物になると期待される。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 リ ゲング
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8
- (72)発明者 ディング チャールズ ゼット.
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8
- (72)発明者 フー リーホン
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8
- (72)発明者 フー クオピン
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8
- (72)発明者 リ チアン
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8
- (72)発明者 チェン シューファー
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8
- (72)発明者 チー ジーゲング
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8
- (72)発明者 ワン クン
 中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 シャンハイ ブードン ニュー エリア フーテージョン ロード 2 8 8

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特表2010-532774(JP,A)
 特表2010-532768(JP,A)
 特表2010-519204(JP,A)
 BLADT,F. et al., CLINICAL CANCER RESEARCH, 2013年, Vol.19, p.2941-2951

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)