

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7300552号
(P7300552)

(45)発行日 令和5年6月29日(2023.6.29)

(24)登録日 令和5年6月21日(2023.6.21)

(51)国際特許分類

C 07 D 239/84 (2006.01)	F I	C 07 D 239/84
C 07 D 401/14 (2006.01)		C 07 D 401/14
C 07 D 403/12 (2006.01)		C 07 D 403/12
C 07 D 403/14 (2006.01)		C 07 D 403/14
C 07 D 417/14 (2006.01)		C 07 D 417/14

C S P
Z N A

請求項の数 28 (全133頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-503815(P2022-503815)
 (86)(22)出願日 令和2年7月17日(2020.7.17)
 (65)公表番号 特表2022-536549(P2022-536549
 A)
 (43)公表日 令和4年8月17日(2022.8.17)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2020/102653
 (87)国際公開番号 WO2021/013084
 (87)国際公開日 令和3年1月28日(2021.1.28)
 審査請求日 令和4年4月14日(2022.4.14)
 (31)優先権主張番号 201910654591.7
 (32)優先日 令和1年7月19日(2019.7.19)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 中国(CN)
 (31)優先権主張番号 202010667271.8
 (32)優先日 令和2年7月13日(2020.7.13)
 最終頁に続く

(73)特許権者 511076044
 中国科学院上海薬物研究所
 SHANGHAI INSTITUTE
 OF MATERIA MEDICA,
 CHINESE ACADEMY OF
 SCIENCES
 中国上海市 201203 浦東張江祖沖
 之路555号
 555 Zu Chong Zhi Roa
 d Zhang Jiang Pudong
 Shanghai 201203 Chi
 na
 (74)代理人 110001818
 弁理士法人 R & C
 (72)発明者 熊 兵
 最終頁に続く

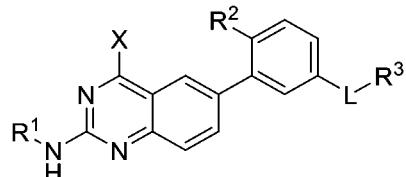
(54)【発明の名称】 縮合環ピリミジンアミノ化合物、その調製方法、医薬組成物及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の構造を有する式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【化1】



(ここで、Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリール、又は、未置換若しくはR³⁻³に置換されたC₆₋₁₀アリール縮合C₃₋₈シクロアルキルであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立して、ヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R^{3-3} は独立して 1 つ又は複数のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルであり、
 R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

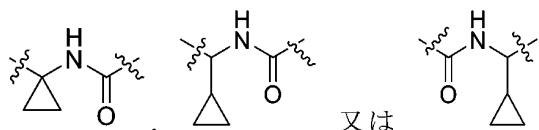
$R^{3-1-1-1}$ は C_{1-4} アルキルであり、

R^2 はメチル、エチル、イソプロピル、又は、シクロプロピルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 L は $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO$
 $-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH$
 $-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$

10

【化 2】



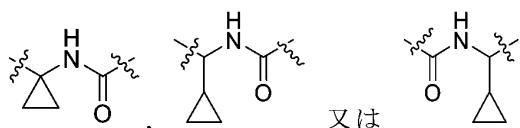
であり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 R^1 は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$

20

【化 3】



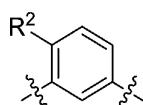
30

であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 R^1 は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

L の左端は

【化 4】



40

に連結され、右端は R^3 に連結されており、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、又は、 C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して、未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロア

50

ルキル、又は $N R^{1-1-4} R^{1-1-5}$ であり、

$R^{1-1-1} \sim R^{1-1-5}$ は独立してヒドロキシ、又は、 C_{1-6} アルキルである。)

【請求項 2】

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

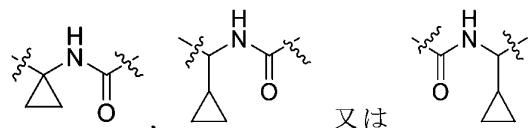
R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立して、シアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{3-1-1-1}$ は C_{1-4} アルキルであり、

R^2 はメチル、エチル、イソプロピル又はシクロプロピルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、L は $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ 、

【化 5】

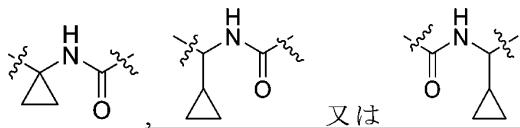


であり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 R^1 は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ 、

【化 6】



であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 R^1 は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

L の左端は

10

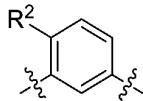
20

30

40

50

【化7】



に連結され、右端は R^3 に連結されており、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、又は、 C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は $N R^{1-1-4} R^{1-1-5}$ であり、

$R^{1-1-1} \sim R^{1-1-5}$ は独立してヒドロキシ、又は、 C_{1-6} アルキルである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項 3】

R^3 が未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{3-1} の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R^{3-1} が存在する場合、前記 R^{3-1} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 C_{6-10} アリールはフェニルであり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{3-2} の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R^{3-2} が存在する場合、前記 R^{3-2} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 6 員の」ヘテロアリールであり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R^{3-1-1} が存在する場合、前記 R^{3-1-1} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは C_{1-4} アルキルであり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R^{3-1-4} が存在する場合、前記 R^{3-1-4} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 C_{6-10} アリールはフェニルであり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R^{3-1-1} が存在する場合、前記 R^{3-1-1} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは C_{1-4} アルキルであり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R^{3-1-4} が存在する場合、前記 R^{3-1-4} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 C_{6-10} アリールはフェニルであり、

10

20

30

40

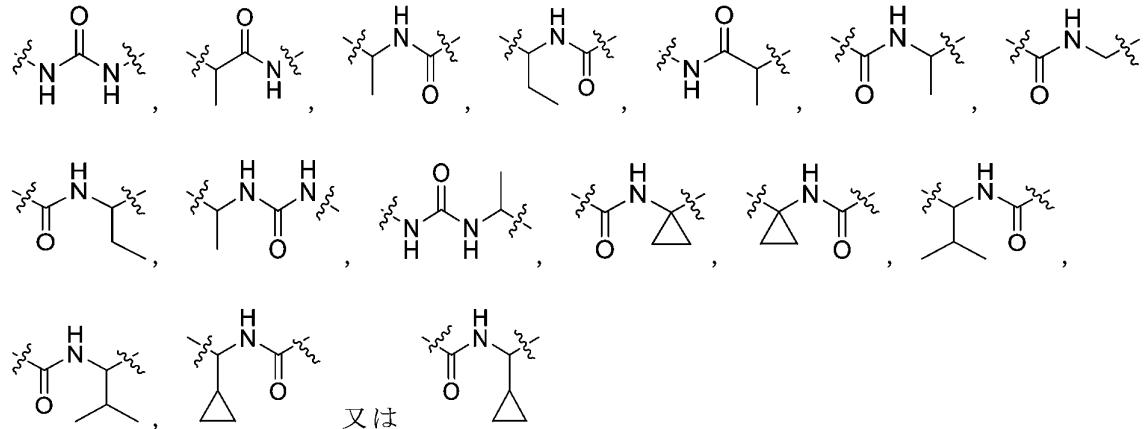
50

或いは、 $R^3 - 1 - 1$ がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、

或いは、 $R^3 - 1 - 4$ がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、

或いは、R²がメチル又はエチルである場合、Lは、

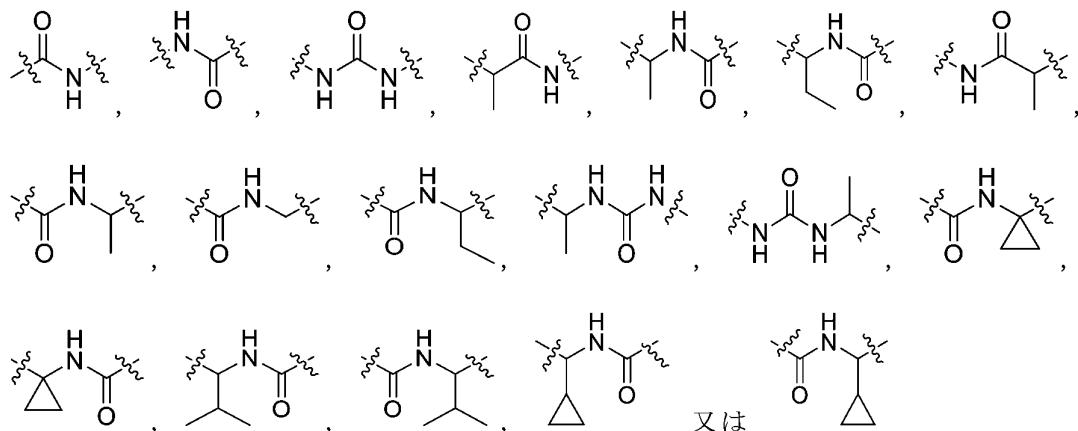
【化 8】



であり、

或いは、 R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は、

【化 9】



であり、

或いは、 R^{1-1} が未置換若しくは R^{1-1} に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記 R^{1-1} の数は1つ又は複数であり、複数個の R^{1-1} が存在する場合、前記 R^{1-1} は同一、又は、異なり、

或いは、R¹が未置換若しくはR^{1'-1}に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記C₆₋₁₀アリールはフェニルであり、

或いは、R¹が未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである場合、前記R¹⁻²の数は1つ又は複数であり、複数個のR¹⁻²が存在する場合、前記R¹⁻²は同一、又は、異なり、

或いは、R¹が未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～6員の」ヘテロアリールであり、

或いは、 R^{1-1} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合

、前記 R¹⁻¹⁻¹ の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R¹⁻¹⁻¹ が存在する場合、前記 R¹⁻¹⁻¹ は同一、又は、異なり、

或いは、R¹⁻¹ が未置換若しくは R¹⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキルである場合

、前記 C₁₋₆ アルキルは C₁₋₄ アルキルであり、

或いは、R¹⁻¹ が C₁₋₆ アルコキシである場合、前記 C₁₋₆ アルコキシは C₁₋₄ アルコキシであり、

或いは、R¹⁻¹ が未置換若しくは R¹⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキルである場合、前記 R¹⁻¹⁻² の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R¹⁻¹⁻² が存在する場合、前記 R¹⁻¹⁻² は同一、又は、異なり、

或いは、R¹⁻¹ が未置換若しくは R¹⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキルである場合、前記 C₃₋₁₀ シクロアルキルは C₃₋₆ シクロアルキルであり、

或いは、R¹⁻² が未置換若しくは R¹⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキルである場合

、前記 R¹⁻¹⁻¹ の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R¹⁻¹⁻¹ が存在する場合、前記 R¹⁻¹⁻¹ は同一、又は、異なり、

或いは、R¹⁻² が未置換若しくは R¹⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキルである場合

、前記 C₁₋₆ アルキルは C₁₋₄ アルキルであり、

或いは、R¹⁻² が C₁₋₆ アルコキシである場合、前記 C₁₋₆ アルコキシは C₁₋₄ アルコキシであり、

或いは、R¹⁻² が未置換若しくは R¹⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキルである場合、前記 R¹⁻¹⁻² の数は 1 つ又は複数であり、複数個の R¹⁻¹⁻² が存在する場合、前記 R¹⁻¹⁻² は同一、又は、異なり、

或いは、R¹⁻² が未置換若しくは R¹⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキルである場合、前記 C₃₋₁₀ シクロアルキルは C₃₋₆ シクロアルキルであり、

或いは、R¹⁻¹⁻² が C₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルキルは C₁₋₄ アルキルであり、

或いは、R¹⁻¹⁻⁴ が C₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルキルは C₁₋₄ アルキルであり、

或いは、R¹⁻¹⁻⁵ が C₁₋₆ アルキルである場合、前記 C₁₋₆ アルキルは C₁₋₄ アルキルであり、

或いは、R^{4-1～4-6} が独立して C₁₋₄ アルキルである場合、前記 C₁₋₄ アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又は tert-ブチルであり、

或いは、R⁴⁻⁷ 及び R⁴⁻⁸ がそれらの間の炭素原子と一緒にになって C₃₋₆ シクロアルキルを形成する場合、前記 C₃₋₆ シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項 4】

R³ が未置換若しくは R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリールである場合、前記 R³⁻¹ の数は 1 個、2 個、3 個又は 4 個であり、

或いは、R³ が未置換若しくは R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリールである場合、前記 R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリールは、

10

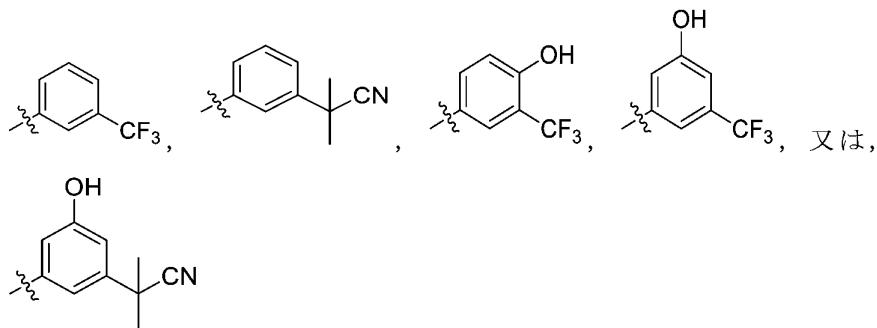
20

30

40

50

【化 1 0】



10

であり、

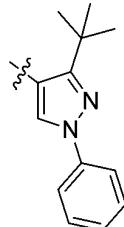
或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{3-2} の数は 1 個、2 個又は 3 個であり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、フラザニル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ジアジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル (dithiainyl)、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル又はテトラジニルであり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールは、

【化 1 1】

30



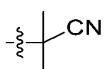
であり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は 1 個、2 個又は 3 個であり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルは -CF₃、又は、

【化 1 2】



50

であり、

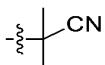
或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は1個、2個、3個又は4個であり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は1個、2個又は3個であり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} に置換されたC₁₋₆アルキルは-CF₃、又は、

【化13】



であり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は1個、2個、3個又は4個であり、

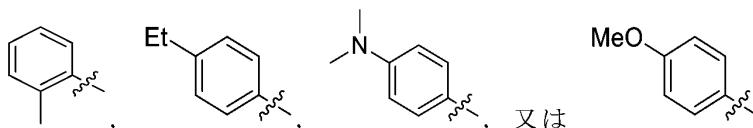
或いは、 R^{3-1-1} がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素であり、

或いは、 R^{3-1-4} がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素であり、

或いは、 R^1 が未置換若しくは R^{1-1} に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記 R^{1-1} の数は1個、2個、3個又は4個であり、

或いは、 R^1 が未置換若しくは R^{1-1} に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記 R^{1-1} に置換されたC₆₋₁₀アリールは

【化14】



であり、

或いは、 R^1 が未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{1-2} の数は1個、2個又は3個であり、

或いは、 R^1 が未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、フラザニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ジアジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル(dithiiny1)、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル又はテトラジニルであり、

或いは、 R^1 が未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{1-2} に置換されたヘテロアリールは

10

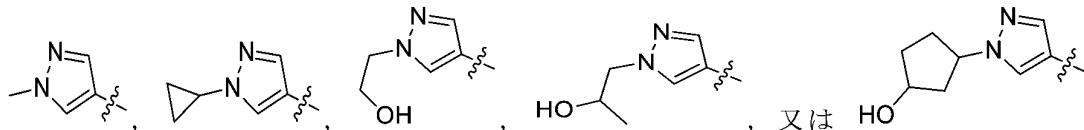
20

30

40

50

【化15】



であり、

或いは、R¹ - 1 が未置換若しくはR¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルである場合
、前記R¹ - 1 - 1の数は1個、2個又は3個であり、

或いは、R¹ - 1 が未置換若しくはR¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルである場合
、前記C₁ - 6アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、

或いは、R¹ - 1 が未置換若しくはR¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルである場合
、前記R¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルは

【化16】



であり、

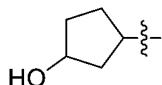
或いは、R¹ - 1 がC₁ - 6アルコキシである場合、前記C₁ - 6アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシであり、

或いは、R¹ - 1 が未置換若しくはR¹ - 1 - 2に置換されたC₃ - 10シクロアルキルである場合、前記R¹ - 1 - 2の数は1個、2個又は3個であり、

或いは、R¹ - 1 が未置換若しくはR¹ - 1 - 2に置換されたC₃ - 10シクロアルキルである場合、前記C₃ - 10シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロ pentチル又はシクロヘキシルであり、

或いは、R¹ - 1 が未置換若しくはR¹ - 1 - 2に置換されたC₃ - 10シクロアルキルである場合、前記R¹ - 1 - 2に置換されたC₃ - 10シクロアルキルは

【化17】



であり、

或いは、R¹ - 1 が-NR¹ - 1 - 4 R¹ - 1 - 5である場合、前記-NR¹ - 1 - 4 R¹ - 1 - 5は-N(Me)₂であり、

或いは、R¹ - 2 が未置換若しくはR¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルである場合
、前記R¹ - 1 - 1の数は1個、2個又は3個であり、

或いは、R¹ - 2 が未置換若しくはR¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルである場合
、前記C₁ - 6アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、

或いは、R¹ - 2 が未置換若しくはR¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルである場合
、前記R¹ - 1 - 1に置換されたC₁ - 6アルキルは

【化18】



10

20

30

40

50

であり、

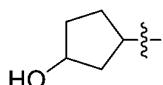
或いは、 R^{1-2} が C_{1-6} アルコキシである場合、前記 C_{1-6} アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシであり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-2} の数は1個、2個又は3個であり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-10} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルは

【化19】



であり、

或いは、 R^{1-2} が $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ である場合、前記 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ は $-N(Me)_2$ であり、

或いは、 R^{1-1-4} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルであり、

或いは、 R^{1-1-5} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチルであり、

或いは、 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ が独立して C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルはメチル又はエチルであり、

或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} がそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピルである、ことを特徴とする請求項1又は2に記載の式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項5】

R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはピラゾリルであり、

或いは、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、イソプロピル、又は、tert-ブチルであり、

或いは、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、イソプロピル、又は、tert-ブチルであり、

或いは、 R^1 が未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールはピラゾリルであり、

或いは、 R^{1-1} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、又は、イソプロピルであり、

或いは、 R^{1-1} が C_{1-6} アルコキシである場合、前記 C_{1-6} アルコキシはメトキシであり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-10} シクロアルキルはシクロプロピル、又は、シクロペンチルであり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルはメチル、エチル、又は、イソプロピルであり、

或いは、 R^{1-2} が C_{1-6} アルコキシである場合、前記 C_{1-6} アルコキシはメトキシ

10

20

30

40

50

であり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-10} シクロアルキルはシクロプロピル、又は、シクロペンチルであることを特徴とする請求項4に記載の式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項6】

R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 R^{3-3} の数は1つ又は複数であり、複数個の R^{3-3} が存在する場合、前記 R^{3-3} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 C_{6-10} アリールはフェニルであり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-8} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、

或いは、 R^{3-3} が1つ又は複数のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記ハロゲンの数は1、2又は3個であり、

或いは、 R^{3-3} が1つ又は複数のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、

或いは、 R^{3-3} が1つ又は複数のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは C_{1-4} アルキルであり、

或いは、 R^{3-1-1} が未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記 $R^{3-1-1-1}$ の数は1つ又は複数であり、複数個の $R^{3-1-1-1}$ が存在する場合、前記 $R^{3-1-1-1}$ は同一、又は、異なり、前記 $R^{3-1-1-1}$ の数は1個、2個、3個又は4個であり、

或いは、 R^{3-1-1} が未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記ヘテロシクロアルキルは「ヘテロ原子がNであり、ヘテロ原子の数が1個又は2個である5～6員の」ヘテロシクロアルキルであり、

或いは、 $R^{3-1-1-1}$ が C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-3} の数は1つ又は複数であり、複数個の R^{1-1-3} が存在する場合、前記 R^{1-1-3} は同一、又は、異なり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルは「ヘテロ原子がNであり、ヘテロ原子の数が1個又は2個である5～6員の」ヘテロシクロアルキルであり、

或いは、 R^{1-1-3} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは C_{1-4} アルキルであることを特徴とする請求項1又は2に記載の式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項7】

R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 R^{3-3} の数は1個、2個、3個又は4個であり、

或いは、 R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-8} シクロアルキルはシクロペンチルであり、

10

20

30

40

50

或いは、 R^{3-3} が1つ又は複数のハロゲンに置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記ハロゲンはフッ素であり、

或いは、 R^{3-3} が1つ又は複数のハロゲンに置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルはメチルであり、

或いは、 R^{3-1-1} が未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記ヘテロシクロアルキルはピペラジニルであり、

或いは、 $R^{3-1-1-1}$ がC₁₋₄アルキルである場合、前記C₁₋₄アルキルはエチルであり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-3} の数は1個、2個又は3個であり、

或いは、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルはピペリジニルであり、

或いは、 R^{1-1-3} がC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルはメチルである、ことを特徴とする請求項6に記載の式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項8】

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

或いは、 R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R^{3-1-1} に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換されたフェニルであり、

或いは、 R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

或いは、 R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

或いは、 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

或いは、 R^2 がメチル又はエチルである場合、Lは-CH₂R⁴⁻¹-CO-NH-、-CH₂R⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CH₂R⁴⁻³-、-CO-NH-CH₂R⁴⁻⁴-、-CH₂R⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CH₂R⁴⁻⁶-であり、

或いは、 R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CH₂R⁴⁻¹-CO-NH-、-CH₂R⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CH₂R⁴⁻³-、-CO-NH-CH₂R⁴⁻⁴-、-CH₂R⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CH₂R⁴⁻⁶-である、ことを特徴とする請求項1又は2に記載の式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項9】

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換されたフェニルであり、

或いは、 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立してC₁₋₆アルキルであり、

或いは、 R^2 がメチル又はエチルである場合、Lは-CH₂R⁴⁻²-NH-CO-であり、

或いは、 R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CH₂R⁴⁻²-NH-

10

20

30

40

50

- CO - である、ことを特徴とする請求項 8 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項 10】

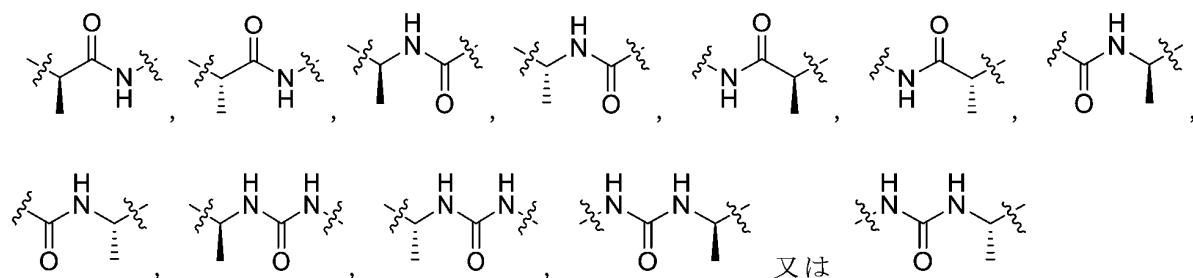
R¹⁻² は未置換若しくは R¹⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキル、未置換若しくは R¹⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキル、未置換若しくは R¹⁻¹⁻³ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵ であり、

或いは、R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻³、R¹⁻¹⁻⁴ 及び R¹⁻¹⁻⁵ は独立して C₁₋₆ アルキルであり、

或いは、前記式 I で表される化合物がキラル C 原子を含む場合、前記 C 原子は S 配置又は R 配置であり、

或いは、L が - CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH- 又は - NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶- である場合、前記 - CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH- 又は - NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶- は

【化 20】

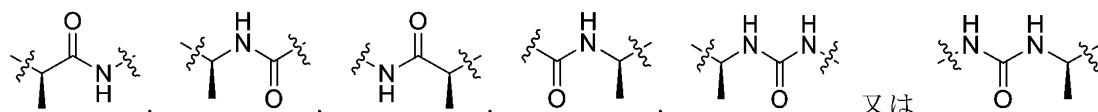


である、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項 11】

L が - CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH- 又は - NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶- である場合、前記 - CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH- 又は - NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶- は

【化 21】



である、ことを特徴とする請求項 10 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項 12】

前記式 I で表される化合物は下記のスキームのいずれかであって、

スキーム 1 :

X は水素であり、

R³ は未置換若しくは R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリール、又は、未置換若しくは R³⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘ

10

20

30

40

50

テロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、又は、C₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成し、

スキーム2：

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻²は未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、又は、C₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成し、

スキーム3：

10

20

30

40

50

X は水素であり、

R³ は未置換若しくは R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリール、又は、未置換若しくは R³⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹ 及び R³⁻² は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R³⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキル、又は、未置換若しくは R³⁻¹⁻⁴ に置換された C₆₋₁₀ アリールであり、

R³⁻¹⁻¹ 及び R³⁻¹⁻⁴ は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹⁻¹ 及び R¹⁻² は独立して未置換若しくは R¹⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、未置換若しくは R¹⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキル、又は、N R¹⁻¹⁻⁴ R¹⁻¹⁻⁵ であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴ 及び R¹⁻¹⁻⁵ は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆ アルキルであり、

R² がメチル又はエチルである場合、L は - C H R⁴⁻² - N H - C O - であり、

R² がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は - C H R⁴⁻² - N H - C O - であり、

R⁴⁻² は水素、又は、C₁₋₄ アルキルであり、

スキーム 4 :

X は水素であり、

R³ は未置換若しくは R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリール、又は、未置換若しくは R³⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹ 及び R³⁻² は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R³⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキル、又は、未置換若しくは R³⁻¹⁻⁴ に置換された C₆₋₁₀ アリールであり、

R³⁻¹⁻¹ 及び R³⁻¹⁻⁴ は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹ は未置換若しくは R¹⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリール、又は、未置換若しくは R¹⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹ 及び R¹⁻² は独立して未置換若しくは R¹⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、未置換若しくは R¹⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキル、又は、N R¹⁻¹⁻⁴ R¹⁻¹⁻⁵ であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴ 及び R¹⁻¹⁻⁵ は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆ アルキルであり、

R² はシクロプロピルであり、

L は - C O - N H - 、 - N H - C O - 、 - N H - C O - N H - 、 - C H R⁴⁻¹ - C O - N H - 、 - C H R⁴⁻² - N H - C O - 、 - N H - C O - C H R⁴⁻³ - 、 - C O - N H - C H R⁴⁻⁴ - 、 - C H R⁴⁻⁵ - N H - C O - N H - 、 - N H - C O - N H - C H R⁴⁻⁶ - 、 又は、 - C O - N H - C R⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸ - であり、

R⁴⁻¹ ~ R⁴⁻⁸ は独立して水素、又は、C₁₋₄ アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷ 及び R⁴⁻⁸ はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C₃₋₆ シクロアルキルを形成し、

スキーム 5 :

X は水素であり、

R³ は未置換若しくは R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリール、又は、未置換若しくは R³⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹ 及び R³⁻² は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R³⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキル、又は、未置換若しくは R³⁻¹⁻⁴ に置換された C₆₋₁₀ アリールであり、

R³⁻¹⁻¹ 及び R³⁻¹⁻⁴ は独立してシアノ又はハロゲンであり、

10

20

30

40

50

R^1 は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立してヒドロキシ、又は、 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 はイソプロピルであり、

L は - CO - NH - 、 - NH - CO - 、 - NH - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - 、又は、 - CO - NH - CR⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸ - であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、又は、 C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

スキーム 6 :

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 L は - NH - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - 、又は、 - CO - NH - CR⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸ - であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は - CO - NH - 、 - NH - CO - 、 - NH - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - 、又は、 - CO - NH - CR⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸ - であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、又は、 C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらが連結する炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

スキーム 7 :

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

10

20

30

40

50

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 はイソプロピル又はシクロプロピルであり、

L は -CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、又は、 C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

スキーム 8 :

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 L は -CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は -CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ は独立して水素、又は、 C_{1-4} アルキルである、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

【請求項 13】

前記式 I で表される化合物は下記のスキームのいずれかであって、

スキーム 9 :

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリール、又は、未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-3} は 1 つ又は複数のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{3-1-1-1}$ は C_{1-4} アルキルであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-2} は未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、L は -NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸- であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は -CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸- であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、又は、 C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらが連結する炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成し、

スキーム 10 :

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリール、又は、未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-3} は 1 つ又は複数のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{3-1-1-1}$ は C_{1-4} アルキルであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^2 はイソプロピル又はシクロプロピルであり、

L は - CO - NH - 、 - NH - CO - 、 - NH - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - 、 又は、 - CO - NH - CR⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸ - であり、

R^{4-1} ~ R^{4-8} は独立して水素、又は、C₁₋₄アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C₃₋₆シクロアルキルを形成し、

スキーム 1 1 :

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C₆₋₁₀アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{3-1-1-1}$ は C₁₋₄アルキルであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C₁₋₆アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C₃₋₁₀シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C₁₋₆アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 L は - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 又は、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 又は、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - であり、

R^{4-1} ~ R^{4-6} は独立して水素、又は、C₁₋₄アルキルであり、

スキーム 1 2 :

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C₆₋₁₀アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C₁₋₆アルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は、

10

20

30

40

50

未置換若しくは R¹ - 1 - 2 に置換された C₃ - 10 シクロアルキルであり、

R¹ - 1 - 1、R¹ - 1 - 2、及び、R¹ - 1 - 3 は独立して C₁ - 6 アルキルであり、

R² がメチルである場合、L は - NH - CO - NH - 、 - CHR⁴ - 1 - CO - NH - 、 - CHR⁴ - 2 - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴ - 3 - 、 - CO - NH - CHR⁴ - 4 - 又は - CHR⁴ - 5 - NH - CO - NH - であり、

R² がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は - CO - NH - 、 - NH - CO - CHR⁴ - 3 - 、 - CHR⁴ - 5 - NH - CO - NH - 又は - CO - NH - CR⁴ - 7 R⁴ - 8 - であり、

R⁴ - 1 ~ R⁴ - 8 は独立して水素、又は、C₁ - 4 アルキルであり、或いは、R⁴ - 7 及び R⁴ - 8 はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C₃ - 6 シクロアルキルを形成し、

スキーム 13 :

R¹ は未置換若しくは R¹ - 2 に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

スキーム 14 :

R² はシクロプロピルであり、

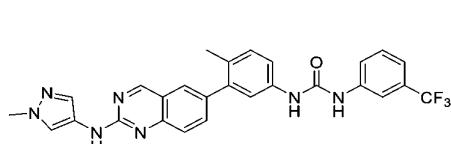
スキーム 15 :

R² はイソプロピルである、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

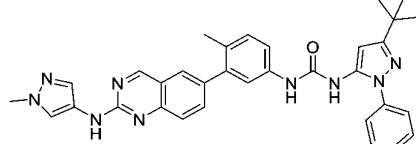
【請求項 14】

式 I で表される化合物は下記の化合物のいずれかである、ことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体。

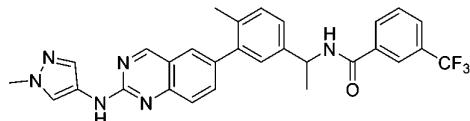
【化 22】



S1



S2



S4

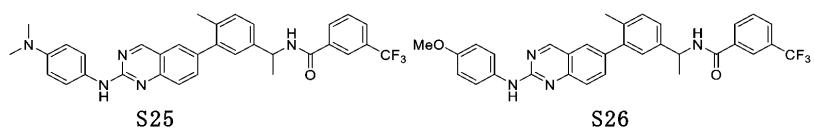
10

20

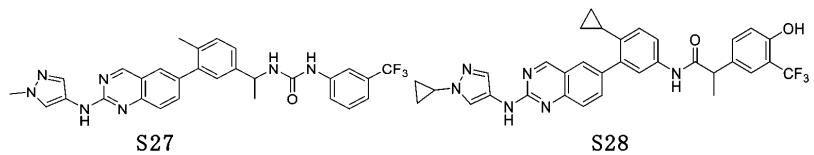
30

40

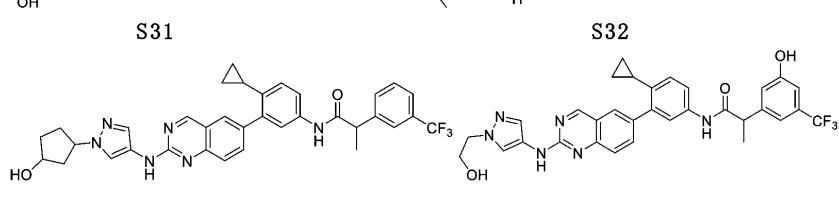
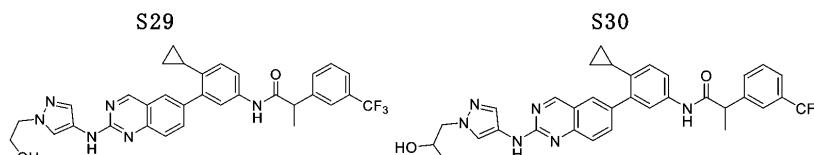
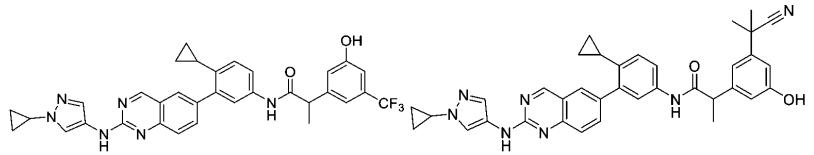
50



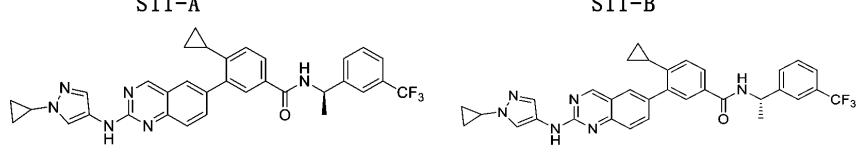
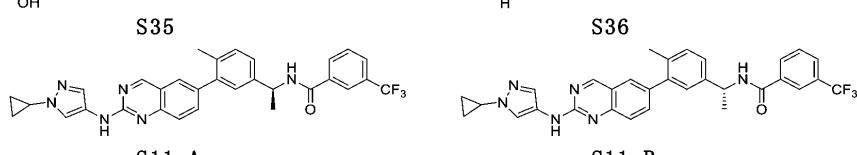
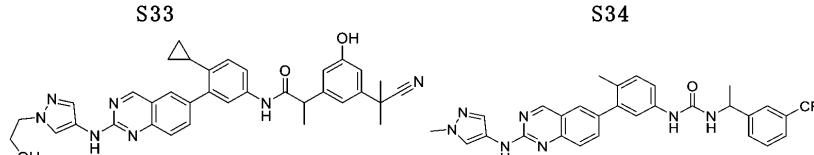
10



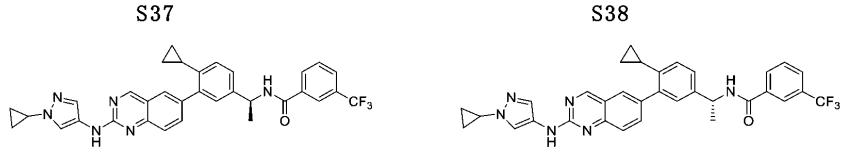
10

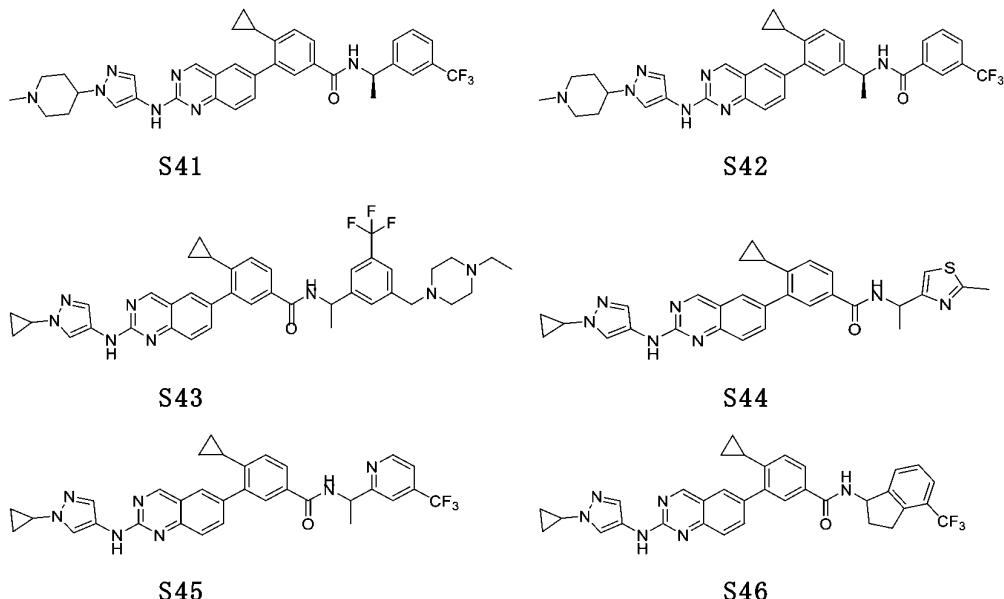


20



40

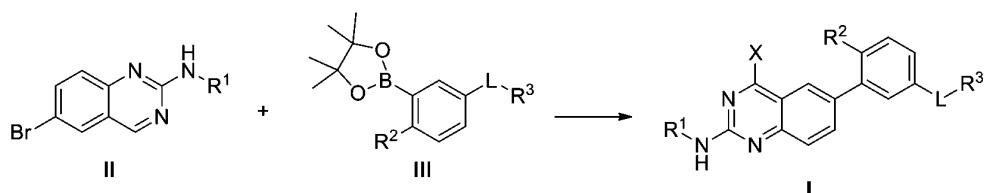




【請求項 15】

溶剤の中で、アルカリ及びパラジウム触媒の作用下で、式 I I で表される化合物と式 I I で表される化合物を下記のカップリング反応させるステップを含む、ことを特徴とする請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物の調製方法。

【化 2 3】



(ここで、X、L、R¹、R²及びR³の定義は請求項1～14のいずれか1項に記載された通りである。)

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体、及び医薬補助剤を含む医薬組成物。

【請求項 17】

DDR 阻害剤の調製における請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体、或いは請求項 1~6 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 18】

医薬は線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症又は腫瘍の治療に使用される、
医薬の調製における請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、そ
の薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体、或いは請求項 1 6 に
記載の医薬組成物の使用。

【請求項 19】

前記医薬は線維症、腫瘍、又は、関節炎の治療に使用される請求項18に記載の使用。

【請求項 20】

前記線維症は肺線維症である、請求項18又は19に記載の使用。

【請求項 21】

D D R 関連疾患の治療に使用される医薬の調製における請求項 1 ~ 14 のいずれか一項

に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体、或いは請求項 1 6 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 2】

前記 D D R 関連疾患は線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症又は腫瘍である請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記 D D R 関連疾患は線維症、腫瘍、又は、関節炎である請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記線維症は肺線維症である、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を含む医薬組成物。

10

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体と、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤と、医薬補助剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

腫瘍を治療するための医薬の調製における請求項 2 5 に記載の医薬組成物、或いは請求項 2 6 に記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項 2 8】

前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤とを併用することを特徴とする、腫瘍を治療するための医薬の調製における請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、又は、その立体異性体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、出願日が 2019 年 7 月 19 日である中国特許出願 C N 2 0 1 9 1 0 6 5 4 5 9 1 . 7 、及び出願日が 2020 年 7 月 13 日である中国特許出願 C N 2 0 2 0 1 0 6 6 7 2 7 1 . 8 の優先権を主張する。本出願は、上記の中国特許出願の全文を引用する。

30

【0 0 0 2】

(技術分野)

本発明は、生物医学の技術分野に属し、縮合環ピリミジンアミノ化合物、その調製方法、医薬組成物及び使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

肺線維症 (pulmonary fibrosis 、 P F) などのさまざまなタイプの線維症は、線維芽細胞 (Fibroblast 、 F b) の増殖と大量の細胞外マトリックス (E C M) の蓄積を特徴としている。職業性粉塵 (S i O ₂ など) 、放射線障害、及び特定の薬剤 (ブレオマイシン) など、多くの要因が肺線維症を引き起こす可能性があり、さらに、病因不明の肺線維症 - 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis 、 I P F) もある。その原因が異なるが、線維症の発症と結果は基本的に類似していて、つまり、下気道の炎症細胞の浸潤から始まり、肺胞上皮細胞と血管内皮細胞に徐々に損傷を与え、筋線維芽細胞 (myofibroblast 、 M F) 及び I I 型肺胞上皮細胞の増殖によるサイトカインなどの放出を伴い、細胞外マトリックステンパク質及びコラーゲンの沈着をもたらし、最終的には肺構造に損傷を引き起こす。肺線維症の後期はしばしば心臓と肺の機能障害と死を引き起こし、人間に非常に有害である。現在、肺線維症の正確なメカニズムはまだ不明であり、早期の予防と治療に画期的な進歩はない。

40

50

【0004】

ジスコイジンドメイン受容体 (discoidin domain receptors、DDR_s) は、受容体型プロテインチロシンキナーゼ (protein tyrosine kinases、RTK_s) である。現在、当該ファミリには、DDR1とDDR2の2つのメンバーが含まれていることが発見された。

【0005】

ジスコイジンドメイン受容体は、体の正常な発達と密接に関連している。マウスの全身性ジスコイジンドメイン受容体遺伝子をノックアウトすると、マウスの胚は正常に発達するが、遺伝子のノックアウトは広範囲の組織及び臓器の欠陥をもたらす。ジスコイジンドメイン受容体遺伝子の欠失から直接生じる最も顕著な表現型は、骨のサイズ、体重の大きさ、脂肪量などの体のサイズの変化である。DDR1遺伝子をノックアウトすると、腓骨の石灰化が減少し、乳腺の形態が変化して、授乳障害が発生し、胚盤胞が子宮壁に着床できず、生殖障害が引き起こされる。DDR2遺伝子をノックアウトすると、軟骨細胞の増殖の減少を引き起こして、骨の成長の欠陥を引き起こし、線維芽細胞の増殖が減少して、創傷が治癒しなくなる。従って、ジスコイジンドメイン受容体は、正常な骨の発達、乳腺の分化、及び胚盤胞の着床にとって非常に重要である。ジスコイジンドメイン受容体は、体の発達から成熟までのさまざまな段階で重要な役割を果たす。細胞及び組織の分布では、DDR1とDDR2は有意な特異性を持っている。DDR1の発現は主に上皮細胞に制限されているが、DDR2の発現は主に間葉系細胞に制限されている。免疫細胞及び発達中の神経系におけるジスコイジンドメイン受容体の幅広い発現に加えて、DDR1はマウス及びヒトの脳、肺、腎臓、脾臓、胎盤などの組織でのみ高度に発現されるが、DDR2は骨、心臓、筋肉、腎臓、及び肺で高度に発現される。さらに、異なる組織では、異なるサブタイプの分布にも有意な差異性がある。DDR1bは主に胚及び成体組織で発現するが、DDR1aはヒト乳がん細胞及び神経膠腫細胞で高度に発現する。ジスコイジンドメイン受容体が、人体で広く発現しているため、器官の発達の調節、細胞接着、分化、増殖、遊走に影響を及ぼし、マトリックスメタロプロテイナーゼの発現及び上皮間葉の転換を調節し、細胞外マトリックスのリモデリング等で重要な役割を果たす。ジスコイジンドメイン受容体の異常な活性化は、病気につながる可能性がある。現在の研究により、ジスコイジンドメイン受容体が、シグナル伝達経路の活性化を通じて、腫瘍、線維症、アテローム性動脈硬化症、変形性関節症、及びその他の疾患の発生と進行を調節していることが示された。

【0006】

ジスコイジンドメイン受容体の変異と発現レベルの変化は腫瘍の発生によく見られ、これは、それらが同じ腫瘍のさまざまな段階又はさまざまな腫瘍の種類で腫瘍の発生を促進する上で重要な役割を果たす可能性があることを示唆している。図に示されているように、ジスコイジンドomain受容体は、腫瘍細胞の増殖とアポトーシスにおいて異なる役割を果たす。DDR1は、悪性腫瘍細胞と非悪性腫瘍細胞の両方で腫瘍細胞の増殖と成長を促進することができ、例えば、ヒト結腸直腸癌、ヒト神経膠腫細胞、乳癌などの悪性腫瘍細胞で、腫瘍細胞の増殖とアポトーシスを促進することができるが、DDR1がいくつかの腫瘍細胞において腫瘍細胞の増殖と成長を阻害する可能性があるといういくつかの文献報告もある。DDR2は、ヒト扁平上皮細胞癌、結腸癌などの細胞の増殖と成長を促進することができる。上皮 - 間葉転換は、胚発生、組織リモデリング、慢性炎症反応、さまざまな線維性疾患、及び癌転移において重要な役割を果たす。上皮 - 間葉転換により、上皮細胞は細胞極性を失い、同時にマトリックス膜への結合などの上皮表現型を失い、それによって移動及び侵入する能力を獲得し、同時にアポトーシスに抵抗し、細胞外マトリックスを分解する能力を獲得する。ジスコイジンドomain受容体は、上皮 - 間葉転換において重要な役割を果たし、ヒト肺癌細胞におけるジスコイジンドomain受容体 (DDR1及びDDR2) のノックアウトは、上皮 - 間葉系転移の発生を阻害する可能性がある。[38] ジスコイジンドomain受容体の1つの重要な機能は、細胞接着の調節である。細胞外マトリックスのコラーゲンへの腫瘍細胞の接着を促進することにより、シグナル伝達経路を開始

10

20

30

40

50

させ、カスケード反応を増幅し、これにより、ミオシンの収縮とアクチンの重合を引き起こして、腫瘍細胞を拡散させる。[39、40]腫瘍の細胞外マトリックス微小環境の変化により、腫瘍細胞は攻撃的な表現型を獲得することができる。細胞外マトリックスへの腫瘍細胞の侵入は、複数の遺伝子が関与する複雑なプロセスであるが、最終的には、細胞外マトリックスの受容体と細胞外マトリックスにおけるマトリックスメタロプロテイナーゼに依存する。腫瘍細胞は、組織バリアを突破するために細胞外マトリックスを破壊する必要がある。腫瘍細胞では、ディスコイジン受容体が正常な細胞とマトリックスとの間のシグナル伝達を妨害し、それによって腫瘍細胞の遊走と浸潤を促進する。

【0007】

国内外のさまざまな種類の線維症臨床サンプル患者の組織検体を分析することにより、さまざまな肺線維症組織におけるコラーゲン受容体の分布と含有量が明らかになった。線維性組織では、DDR1、DDR2、インテグリン1、インテグリン10などの4つのコラーゲン受容体遺伝子のmRNA発現レベルが正常肺組織よりも有意に高く、その中で最も顕著なのは、DDR2発現の平均レベルがほぼ100倍を超えており、mRNA発現レベルにより、順番はDDR1、インテグリン1、インテグリン10である。ジスコイジンドメイン受容体ファミリーDDR1及びDDR2は、正常な肺組織では非常に低いレベルで発現し、異なることは、特発性肺線維症においてDDR2の発現は非常に有意で、すべての症例ではDDR2のmRNA含有量はいずれも正常な肺組織よりも有意に高くなり、かつタンパク質レベルも大幅に增加了。DDR1は個人によって大きく異なるが、特発性肺線維症患者の肺組織におけるインテグリン1、インテグリン10のmRNAの発現レベルは正常な肺組織よりも低くなっている。

10

【0008】

現在、ジスコイジンドメイン受容体を標的とする肺線維症のメカニズムに関する研究は、主に遺伝子欠失マウスモデルの確立に焦点を合わせている。特発性肺線維症モデルでは、DDR2は肺線維症を促進する重要な要因である。DDR2のタンパク質及びmRNAレベルは、I型コラーゲン及びブレオマイシンで誘発された肺線維症モデルの両方で有意にアップレギュレートでき、DDR2遺伝子の欠失は肺線維症損傷の程度を有意に減少させる。DDR1の発現は主に上皮細胞とマクロファージに集中するが、DDR2はTGF-刺激後の肺線維芽細胞、肺線維症中の筋線維芽細胞のような間質細胞で高度に発現し、肺線維症において、I型コラーゲンに誘導されるDDR1の発現は、主にDDR2受容体の活性化後のシグナル伝達に依存し、これは、DDR2が初期段階と後期段階の両方でより重要な役割を果たすことを暗示する。

20

【0009】

DDR2は、活性化と不活性化の方法を通じて筋線維芽細胞の活性化を調節することができる。TGF- β は、筋線維芽細胞の活性化を誘導できる最も重要なサイトカインの一つである。線維症の全過程において、TGF- β の発現レベルは最初に増加し、次に減少する傾向がある。TGF- β の発現は、炎症反応が最も重篤な期間にピークに達す。一方、コラーゲンは、炎症の後期、すなわち線維症の段階で多量に発現し始める。TGF- β 誘導又はコラーゲン刺激の場合、DDR2はさまざまなシグナル伝達経路を介して線維症の進行を調節する。炎症の初期及び中期では、DDR2受容体自体は、TGF- β 1によって誘導されるp38/Aktのリン酸化を調節することにより、活性化に依存しない方式で筋線維芽細胞の形成を促進することができる。線維症の段階では、DDR2は活性化に依存する方式で、細胞外マトリックス内の大量のコラーゲンを感知することにより、下流のErk1/2経路を活性化して筋線維芽細胞を活性化し、肺線維症のプロセスを加速する。

30

【0010】

DDR2は、内皮細胞の活性と血管新生の重要な調節因子である。[120]線維症のプロセスにおいて、DDR2の過剰発現は、臍帯静脈内皮細胞の体外増殖、遊走を促進し、VEGFRで誘発された血管新生を促進する可能性がある。DDR2は、血管新生を促進する血管内皮増殖因子、ヒトアンジオポエチン、及び線維芽細胞増殖因子の発現を調節

40

50

することにより、肺線維症のプロセスで血管新生のプロセスを調節することができる。同時に、DDR2は肺線維症の組織修復プロセスを調節することもできる。

【0011】

アテローム性動脈硬化症は、一般的な心血管及び脳血管疾患の1つであり、罹患率と致死率が高いいため、徐々に注目を集めている。炎症反応はアテローム性動脈硬化症の発生と進行に重要な役割を果たし、ジスコイジンドメイン受容体はアテローム性動脈硬化症の炎症反応の調節に関与している。DDR1は、炎症細胞の浸潤と蓄積を調節し、仮足を伸ばして3次元コラーゲンネットワークを介した遊走速度を高め、ジスコイジンドメイン受容体のコラーゲンへの接着と浸潤を高め、マクロファージの内皮下への凝集と炎症細胞の浸潤を促進し、最終的にアテローム性動脈硬化症の発生につながる。さらに、DDR1は、細胞の分化を調節して、ケモカインとサイトカインを産生し、DDR1シグナル伝達経路を継続的に活性化することによって、アテローム性動脈硬化症の進行を促進する。DDR2は、ヒト樹状細胞機能の活性化を特異的に媒介し、TNF-、IL-12、IFN-などのサイトカインのレベルを上げることにより、抗原取り込み能力を高めるとともに、Tリンパ球の浸潤を活性化する。アテローム性動脈硬化症のモデルでは、マクロファージにおけるDDR2の発現レベルは大幅に増加し、DDR2がアテローム性動脈硬化症の発生と進行にも重要な役割を果たしていることを証明している。平滑筋細胞は、アテローム性動脈硬化症において重要な役割を果たす。成熟した動脈血管平滑筋細胞は、炎症性刺激下で収縮性平滑筋細胞から分化度の低い分泌性平滑筋細胞に脱分化し、継続的な増殖と脱分化を経て、内膜に移動して細胞外マトリックスタンパク質を大量に合成し、アテローム性動脈硬化の発生につながる。平滑筋細胞によって産生されるI型コラーゲン及びII型コラーゲンは、弾性回復力、引張強度、及びplaquesの安定性を維持することにより、平滑筋細胞の表現型の形質転換及び炎症性細胞の凝集を促進する。アテローム硬化性plaquesでは、平滑筋細胞上のジスコイジンドメイン受容体はさまざまなコラーゲンと結合でき、これはジスコイジンドメイン受容体が平滑筋細胞の表現型変換の調節に関与し、増殖、移動、及び平滑筋細胞が関与する細胞外マトリックスの合成の促進に重要な役割を果たしていることを意味する。アテローム性動脈硬化症のplaquesの安定性は、心筋梗塞、心臓突然死、及び脳卒中などの末期イベントを予防する重要な要素である。細胞外マトリックスの蓄積は、アテローム性動脈硬化症のplaquesを安定させる重要な因子である。アテローム性動脈硬化症の後期では、plaquesの安定性はコラーゲン分解酵素--細胞外マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の影響を受ける。ジスコイジンドメイン受容体は、平滑筋細胞及びマクロファージによるMMP-1、MMP-2、MMP-8、及びMMP-9などのマトリックスメタロプロテイナーゼの産生を調節することによって細胞外マトリックスを分解し、それによってアテローム性動脈硬化症のplaquesを不安定にし、plaquesを破裂させる。

【0012】

関節リウマチは、関節滑膜炎を主な特徴とし、過度の滑膜過形成及び激しい炎症の繰り返しにより関節軟骨及び骨が破壊される自己免疫疾患である。ジスコイジンドメイン受容体DDR2は、関節リウマチの滑膜組織で特異的に高度に発現している。II型コラーゲンの刺激下で、DDR2は、軟骨を破壊できるマトリックスメタロプロテイナーゼ-1又は13を滑膜細胞に過剰発現させることができる。実験によると、関節軟骨の間質成分はII型コラーゲンであり、異常な免疫状態では、関節腔内での崩壊によって非常に少量のII型コラーゲンが生成され、コラーゲンがDDR2に作用し、マトリックスメタロプロテイナーゼ-1又は13の過剰発現を引き起こし、関節軟骨に損傷を与える。溶解したII型コラーゲンはDDR2の過剰発現とMMP-1の分泌を再刺激し、このサイクルが繰り返され、カスケード効果のある悪循環を形成する。研究によると、適切な受容体遮断薬は、II型コラーゲンのDDR2への結合を効果的に遮断し、それによって軟骨の破壊を軽減できている。これは、関節リウマチの治療のための新しいアイデアを提供する。

【0013】

10

20

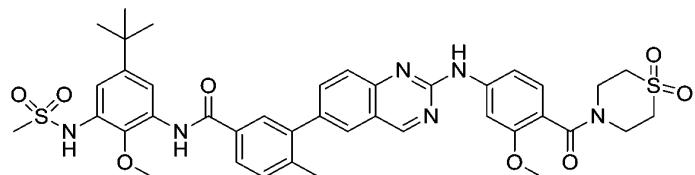
30

40

50

特許出願 WO 2016 / 051186 A1 は、縮合環ピリミジンアミノ化合物を開示し、具体的に下記の構造を有する化合物を開示している。当該化合物は p38 MAPK 阻害剤であり、炎症によって引き起こされる疾患の治療に使用できる。

【化 1】



10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【文献】国際特許公開第 2016 / 051186 号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明が解決しようとする技術的問題は、既存の DDRs 阻害剤の構造が単一である欠陥を克服することであり、縮合環ピリミジンアミノ化合物、その調製方法、医薬組成物及び使用を提供する。本発明の縮合環ピリミジンアミノ化合物は、DDR_s、特に DDR₂ に対して良好な阻害活性を有し、肺の炎症及び肺線維症に対して良好な治療効果を有する。

20

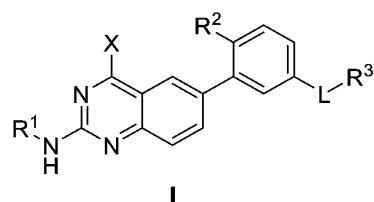
【0016】

本発明は、下記の技術的解決策によって上記の技術的問題を解決する。

【0017】

本発明は、下記の構造を有する式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグを提供し、

【化 2】



30

ここで、X は水素又はアミノであり、

R³ は未置換若しくは R³⁻¹ に置換された C₆₋₁₀ アリール、未置換若しくは R³⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリール、未置換若しくは R³⁻³ に置換された C₆₋₁₀ アリール縮合 C₃₋₈ シクロアルキル、又は、未置換若しくは R³⁻⁴ に置換された C₆₋₁₀ アリール縮合「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 8 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

40

R³⁻¹ 及び R³⁻² は独立して重水素、ヒドロキシ、未置換若しくは R³⁻¹⁻¹ に置換された C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、未置換若しくは R³⁻¹⁻² に置換された C₃₋₁₀ シクロアルキル、未置換若しくは R³⁻¹⁻³ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、未置換若しくは R³⁻¹⁻⁴ に置換された C₆₋₁₀ アリール、又は、未置換若しくは R³⁻¹⁻⁵ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 5 ~ 6 員の」ヘテロアリールであり、

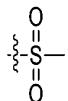
50

R^{3-3} 及び R^{3-4} は独立して水素又は1つ又は複数のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルであり、

$R^{3-1-1} \sim R^{3-1-5}$ は独立してヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{3-1-1-1}$ は、ヒドロキシ、

【化3】



10

C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、又は、-NR³⁻¹⁻¹⁻¹'R³⁻¹⁻¹⁻¹' であり、 $R^{3-1-1-1}$ 及び $R^{3-1-1-1}$ ' は独立して水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸- であり、

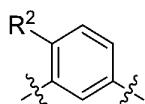
R^2 がメチル又はエチルである場合、R¹は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸- であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、R¹は水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である5～10員の」ヘテロアリール、未置換若しくは R^{1-3} に置換されたヘテロシクロアルキル、未置換若しくは R^{1-4} に置換されたヘテロシクロアルキル-C₁₋₆ アルキル、未置換若しくは R^{1-5} に置換された C_{3-7} シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-6} に置換された C_{3-7} シクロアルキル-C₁₋₆ アルキル、未置換若しくは R^{1-7} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個であり、炭素原子の数が1～6個である」C₁₋₆ ヘテロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルであり、

Lの左端は

【化4】



40

に連結され、右端は R^3 に連結されており、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、 C_{1-4} アルキル、「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～2個であり、炭素原子の数が1～4個である」 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、「ヘテロ原子がN、O

50

及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～2個である3～7員の」ヘテロシクロアルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成し、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して重水素、未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、未置換若しくはR¹⁻¹⁻³に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキル、又はNR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹～R¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、又は、「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルであり、

R¹⁻³～R¹⁻⁷は独立してハロゲン、ヒドロキシ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₄アシリオキシ-C₁₋₃アルキル又はC₁₋₃ヒドロキシアルキルである。

【0018】

本発明において、R³が未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記R³⁻¹の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が化学結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個のR³⁻¹が存在する場合、前記R³⁻¹は同一であってもよく、異なっていてもよい。

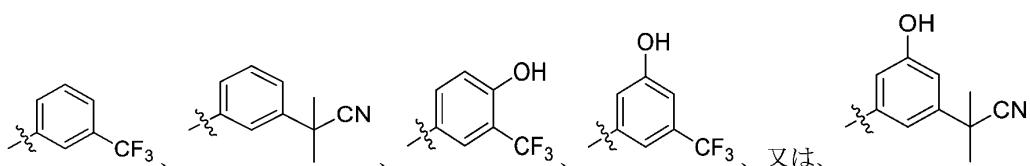
【0019】

本発明において、R³が未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記C₆₋₁₀アリールは好ましくはフェニルである。

【0020】

本発明において、R³が未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記R³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリールは好ましくは、

【化5】



である。

【0021】

本発明において、R³が未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである場合、前記R³⁻²の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個）、複数個のR³⁻²が存在する場合、前記R³⁻²は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0022】

本発明において、R³が未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは好ましくは「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～6員の」ヘテロアリールであり、例えば、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、フラザニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾ

10

20

30

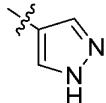
40

50

リル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ジアジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル(dithiinyl)、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル又はテトラジニルであり、より好ましくはピラゾリル、

例えば、

【化6】



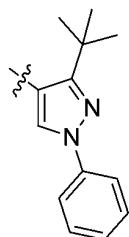
10

である。

【0023】

本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールは好ましくは

【化7】



20

である。

【0024】

本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 R^{3-3} の数は1個又は複数個であってもよく(その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個)、複数個の R^{3-3} が存在する場合、前記 R^{3-3} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

30

【0025】

本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 C_{6-10} アリールはフェニルであってもよい。

【0026】

本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-8} シクロアルキルは C_{3-6} シクロアルキルであってもよく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシリであってもよく、例えば、シクロペンチルである。

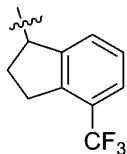
40

【0027】

本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルである場合、前記 R^{3-3} に置換された C_{6-10} アリール縮合 C_{3-8} シクロアルキルは

50

【化 8】



であってもよい。

【0028】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個）、複数個の R^{3-1-1} が存在する場合、前記 R^{3-1-1} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

10

【0029】

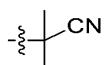
本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル、イソプロピル又はtert-ブチルである。

20

【0030】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルは好ましくは- CF_3 、又は、

【化 9】



である。

【0031】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個の R^{3-1-4} が存在する場合、前記 R^{3-1-4} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

30

【0032】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 C_{6-10} アリールは好ましくはフェニルである。

【0033】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個）、複数個の R^{3-1-1} が存在する場合、前記 R^{3-1-1} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

40

【0034】

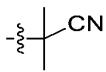
本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル、イソプロピル又はtert-ブチルである。

【0035】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルは好ましくは- CF_3 、

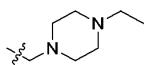
50

【化10】



又は

【化11】



である。

10

【0036】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個の R^{3-1-4} が存在する場合、前記 R^{3-1-4} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0037】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 C_{6-10} アリールは好ましくはフェニルである。

20

【0038】

本発明において、 R^{3-3} が1個又は複数個のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記ハロゲンの数は1、2又は3個であってもよい。

【0039】

本発明において、 R^{3-3} が1個又は複数個のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であってもよく、好ましくはフッ素である。

【0040】

本発明において、 R^{3-3} が1個又は複数個のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは C_{1-4} アルキルであってもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチルである。

30

【0041】

本発明において、 R^{3-3} が1個又は複数個のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記1個又は複数個のハロゲンに置換された C_{1-6} アルキルは- CF_3 である。

【0042】

本発明において、 R^{3-1-1} がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であってもよく、好ましくはフッ素である。

【0043】

本発明において、 R^{3-1-1} が未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記 $R^{3-1-1-1}$ の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個の $R^{3-1-1-1}$ が存在する場合、前記 $R^{3-1-1-1}$ は同一であってもよく、異なっていてもよい。

40

【0044】

本発明において、 R^{3-1-1} が未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記ヘテロシクロアルキルは「ヘテロ原子がNであり、ヘテロ原子の数が1個又は2個である5～6員の」ヘテロシクロアルキ

50

ルであってもよく、また、ピペラジニルであってもよい。

【 0 0 4 5 】

本発明において、R³-1-4がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であってもよく、好ましくはフッ素である。

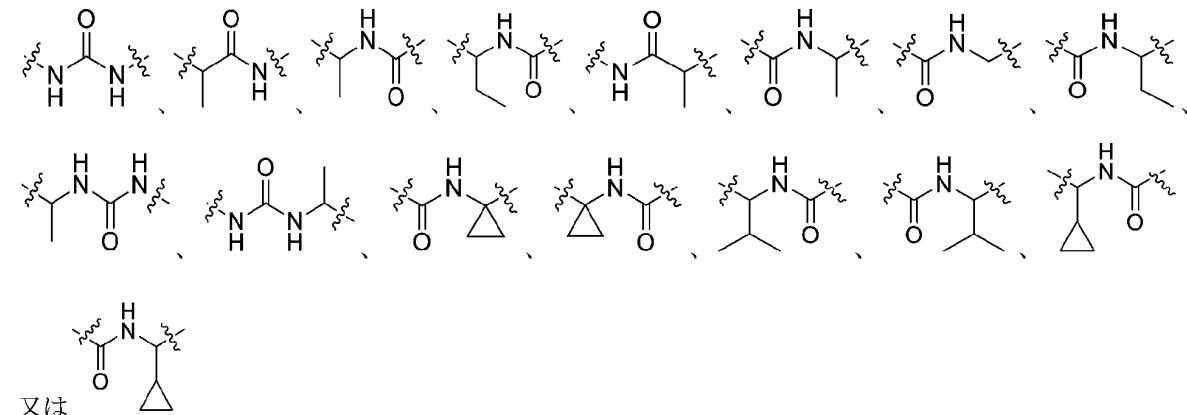
【 0 0 4 6 】

本発明において、 $R^3-1-1-1$ がC₁₋₄アルキルである場合、前記C₁₋₄アルキルは例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、エチルであってもよい。

【 0 0 4 7 】

本発明において、 R^2 がメチル又はエチルである場合、L は好ましくは

【化 1 2】

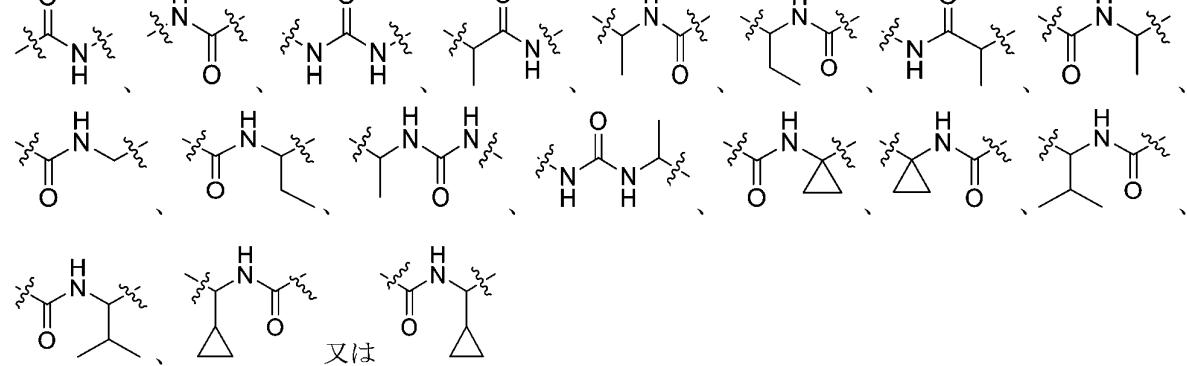


である。

【 0 0 4 8 】

本発明において、 R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は好ましくは
【化 13】

8



である。

【 0 0 4 9 】

本発明において、 R^{1-1} が未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{1-1} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個の R^{1-1} が存在する場合、前記 R^{1-1} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

[0 0 5 0]

本発明において、R¹が未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリールである場合、前記C₆₋₁₀アリールは好ましくはフェニルである。

【 0 0 5 1 】

本発明において、R¹が未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリールである。

10

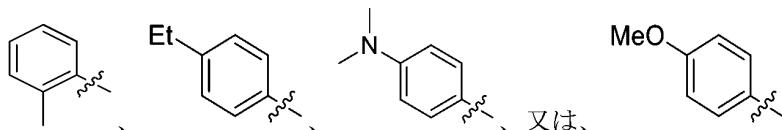
20

30

40

50

場合、前記 R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリールは好ましくは
【化 14】



である。

【0052】

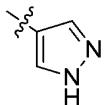
本発明において、 R^1 が未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{1-2} の数は 1 個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1 個、2 個又は 3 個）、複数個の R^{1-2} が存在する場合、前記 R^{1-2} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0053】

本発明において、 R^1 が未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは好ましくは「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 6 員の」ヘテロアリールであり、例えば、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、フラザニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ジアジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチニル (dithiinyl)、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル又はテトラジニルであり、より好ましくはピラゾリル、

例えば、

【化 15】

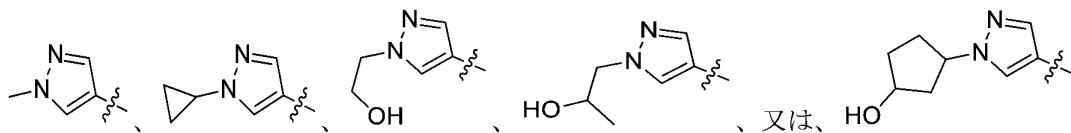


である。

【0054】

本発明において、 R^1 が未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{1-2} に置換されたヘテロアリールは好ましくは、

【化 16】



である。

【0055】

本発明において、 R^{1-1} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{1-1-1} の数は 1 個又は複数個であってもよく（その数は置換された後

10

20

30

40

50

の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個)、複数個のR¹⁻¹⁻¹が存在する場合、前記R¹⁻¹⁻¹は同一であってもよく、異なっていてもよい。

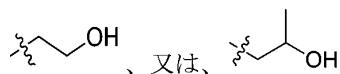
【0056】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルは好ましくはC₁₋₄アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル、エチル又はイソプロピルである。

【0057】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルは好ましくは、

【化17】



である。

【0058】

本発明において、R¹⁻¹がC₁₋₆アルコキシである場合、前記C₁₋₆アルコキシは好ましくはC₁₋₄アルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシであり、より好ましくはメトキシである。

【0059】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻²の数は1個又は複数個であってもよく(その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個)、複数個のR¹⁻¹⁻²が存在する場合、前記R¹⁻¹⁻²は同一であってもよく、異なっていてもよい。

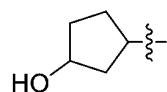
【0060】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルである場合、前記C₃₋₁₀シクロアルキルは好ましくはC₃₋₆シクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、より好ましくはシクロプロピル又はシクロペンチルである。

【0061】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルは好ましくは

【化18】



である。

【0062】

本発明において、R¹⁻¹が-NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵である場合、前記-NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵は好ましくは-N(Me)₂である。

【0063】

本発明において、R¹⁻²が未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻¹の数は1個又は複数個であってもよく(その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個)、複数個のR¹⁻¹⁻¹が存在する場合、前記R¹⁻¹⁻¹は同一であってもよく、異なっていてもよい。

10

20

30

40

50

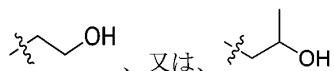
【0064】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル、エチル又はイソプロピルである。

【0065】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルは好ましくは、

【化19】



10

である。

【0066】

本発明において、 R^{1-2} が C_{1-6} アルコキシである場合、前記 C_{1-6} アルコキシは好ましくは C_{1-4} アルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシであり、より好ましくはメトキシである。

【0067】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-2} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個）、複数個の R^{1-1-2} が存在する場合、前記 R^{1-1-2} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

20

【0068】

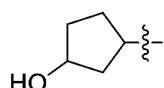
本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-10} シクロアルキルは好ましくは C_{3-6} シクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、より好ましくはシクロプロピル又はシクロペンチルである。

【0069】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルは好ましくは、

30

【化20】



である。

【0070】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-3} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個）、複数個の R^{1-1-3} が存在する場合、前記 R^{1-1-3} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

40

【0071】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルである場合、前記「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキル

50

アルキルは「ヘテロ原子がNであり、ヘテロ原子の数が1個又は2個である5～6員の」ヘテロシクロアルキルであってもよく、ピペリジルであってもよい。

【0072】

本発明において、 R^{1-2} が $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ である場合、前記 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ は好ましくは $-N(Me)_2$ である。

【0073】

本発明において、 R^{1-1-2} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルである。

【0074】

本発明において、 R^{1-1-3} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、また、メチルであってもよい。

10

【0075】

本発明において、 R^{1-1-4} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチルである。

【0076】

本発明において、 R^{1-1-5} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチルである。

20

【0077】

本発明において、 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ が独立して C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルは例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル又はエチルである。

【0078】

本発明において、 R^{4-7} 及び R^{4-8} がそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであってもよく、好ましくはシクロプロピルである。

30

【0079】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）： R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである。

【0080】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）： R^2 はシクロプロピルである。

40

【0081】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）： R^2 はイソプロピルである。

【0082】

ある実施形態において、

Xは水素であり、

50

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

、 R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、C₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成する。

【0083】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

、 R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻²は未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-

10

20

30

40

50

O - 、 - NH - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - 、 又は、 - CO - NH - CR⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸ - であり、

R⁴⁻¹ ~ R⁴⁻⁸ は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成する。

【0084】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-CHR⁴⁻²-NH-CO-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CHR⁴⁻²-NH-CO-であり、

R⁴⁻²は水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルである。

【0085】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1~4個である5~10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²はシクロプロピルであり、

10

20

30

40

50

Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成する。

【0086】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²はイソプロピルであり、

Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成する。

【0087】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリール、又は、未置換若しくはR³⁻³に置換されたC₆₋₁₀アリール縮合C₃₋₈シクロアルキルであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立して未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻³は水素又は1個又は複数個のハロゲンに置換されたC₁₋₆アルキルであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹⁻¹に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルであり、

R³⁻¹⁻¹⁻¹はC₁₋₄アルキルであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された

10

20

30

40

50

1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻²は未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、未置換若しくはR¹⁻¹⁻³に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻³、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してC₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらが連結する炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成する。

【0088】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立して未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してC₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらが連結する炭素原子と一緒にになって

10

20

30

40

50

C₃-6シクロアルキルを形成する。

【0089】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆-10アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリール、又は、未置換若しくはR³⁻³に置換されたC₆-10アリール縮合C₃-8シクロアルキルであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立して未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁-6アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆-10アリールであり、

R³⁻³は水素又は1つ又は複数のハロゲンに置換されたC₁-6アルキルであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹⁻¹に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルであり、

R³⁻¹⁻¹⁻¹はC₁-4アルキルであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁-6アルキル、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃-10シクロアルキル、未置換若しくはR¹⁻¹⁻³に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻³、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してC₁-6アルキルであり、

R²はイソプロピル又はシクロプロピルであり、

Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁-4アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃-6シクロアルキルを形成する。

【0090】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆-10アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立して未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁-6アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆-10アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁-6アルキル、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃-10シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

10

20

30

40

50

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 はイソプロピル又はシクロプロピルであり、

L は $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、又は、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。

10

【0091】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルであり、

$R^{3-1-1-1}$ は C_{1-4} アルキルであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 L は $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、又は、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、又は、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルである。

20

【0092】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキ

40

50

ル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、L は -CHR₄₋₁-CO-NH-、-CHR₄₋₂-NH-CO-、-NH-CO-CHR₄₋₃-、-CO-NH-CHR₄₋₄-、-CHR₄₋₅-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CHR₄₋₆- であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は -CHR₄₋₁-CO-NH-、-CHR₄₋₂-NH-CO-、-NH-CO-CHR₄₋₃-、-CO-NH-CHR₄₋₄-、-CHR₄₋₅-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CHR₄₋₆- であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルである。

【0093】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルであり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチルである場合、L は -NH-CO-NH-、-CHR₄₋₁-CO-NH-、-CHR₄₋₂-NH-CO-、-NH-CO-CHR₄₋₃-、-CO-NH-CHR₄₋₄- 又は -CHR₄₋₅-NH-CO-NH- であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、L は -CO-NH-、-NH-CO-CHR₄₋₃-、-CHR₄₋₅-NH-CO-NH- 又は -CO-NH-CHR₄₋₇R₄₋₈- であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。

【0094】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、X は

10

20

30

40

50

水素である。

【 0 0 9 5 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである。

【 0 0 9 6 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換されたフェニルである。

【 0 0 9 7 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換されたフェニルである。

【 0 0 9 8 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ、ハロゲン、又は、未置換若しくは $R^{3-1-1-1}$ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルである。

【 0 0 9 9 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンである。

【 0 1 0 0 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

$R^{3-1-1-1}$ は C_{1-4} アルキルである。

【 0 1 0 1 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^1 は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである。

【 0 1 0 2 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである。

【 0 1 0 3 】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^{1-2} は未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、未置換若しくは R^{1-1-3} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ で

10

20

30

40

50

ある。

【0104】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵である。

【0105】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻³、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してC₁₋₆アルキルである。

【0106】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルである。

【0107】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してC₁₋₆アルキルである。

【0108】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-である。

【0109】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-である。

【0110】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-CHR⁴⁻²-NH-CO-である。

【0111】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-である。

【0112】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

10

20

30

40

50

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は $-CH_2R^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CH_2R^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CH_2R^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CH_2R^{4-4}-$ 、 $-CH_2R^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、又は、 $-NH-CO-NH-CH_2R^{4-6}-$ である。

【0113】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は $-CH_2R^{4-2}-NH-CO-$ である。

【0114】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、 R^2 はイソプロピル又はシクロプロピルである。

【0115】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、 R^2 はシクロプロピルである。

【0116】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、 R^2 はイソプロピルである。

【0117】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。

【0118】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルである。

【0119】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^{4-2} は水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルである。

【0120】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物がキラル C 原子を含む場合、前記 C 原子は S 配置又は R 配置であり得る。

【0121】

ある実施形態において、 L が $-CH_2R^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CH_2R^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CH_2R^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CH_2R^{4-4}-$ 、 $-CH_2R^{4-5}-NH-CO-NH-$ 又は $-NH-CO-NH-CH_2R^{4-6}-$ である場合、前記 $-CH_2R^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CH_2R^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CH_2R^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CH_2R^{4-4}-$ 、 $-CH_2R^{4-5}-NH-CO-NH-$ 又は $-NH-CO-NH-CH_2R^{4-6}-$ は

10

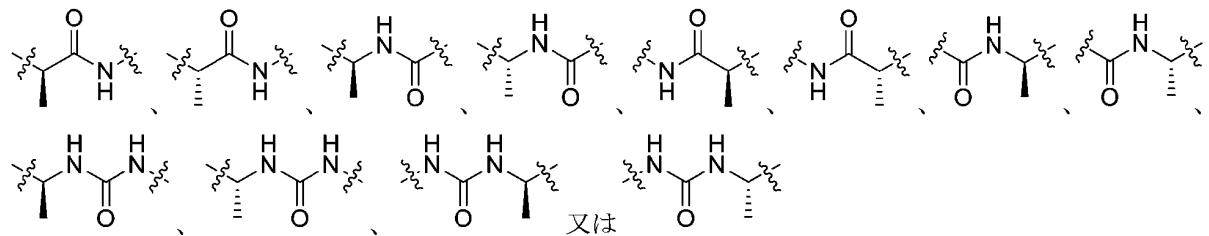
20

30

40

50

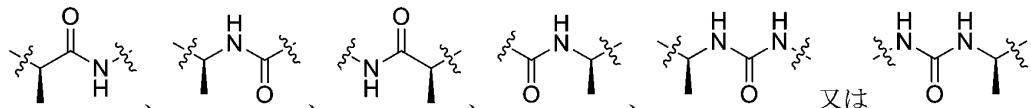
【化 2 1】



であってもよく、好ましくは

10

【化 2 2】



である。

【0 1 2 2】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物は下記の構造のいずれかであり得る。

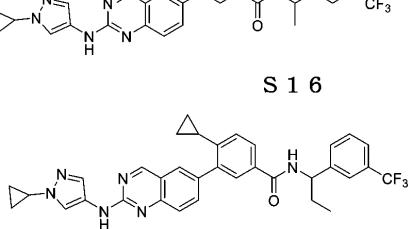
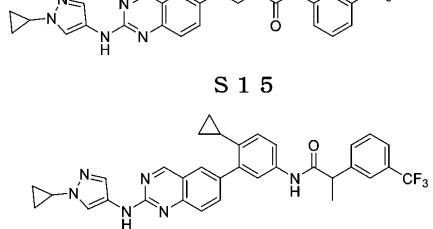
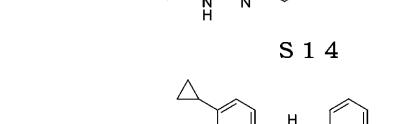
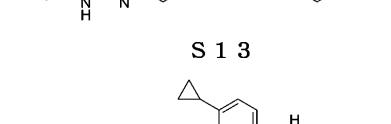
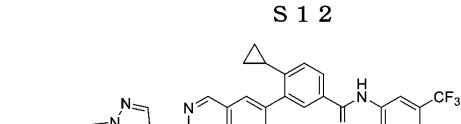
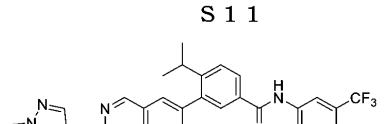
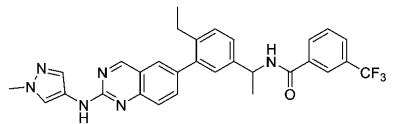
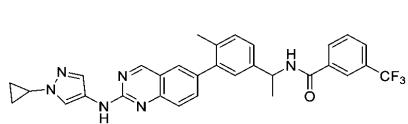
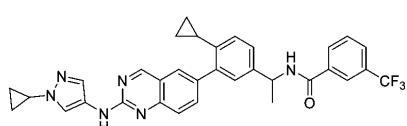
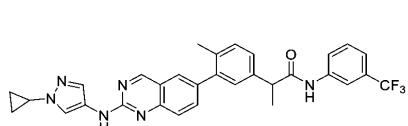
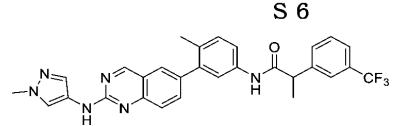
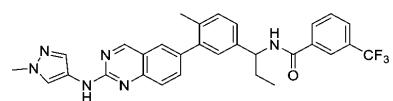
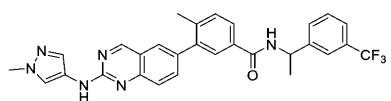
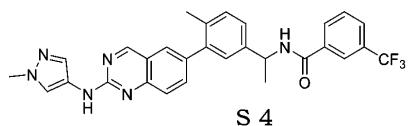
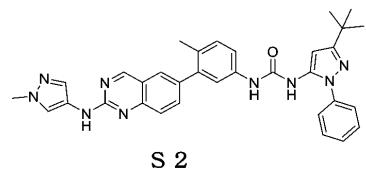
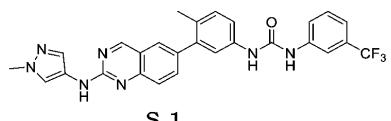
20

30

40

50

【化 2 3 - 1】



10

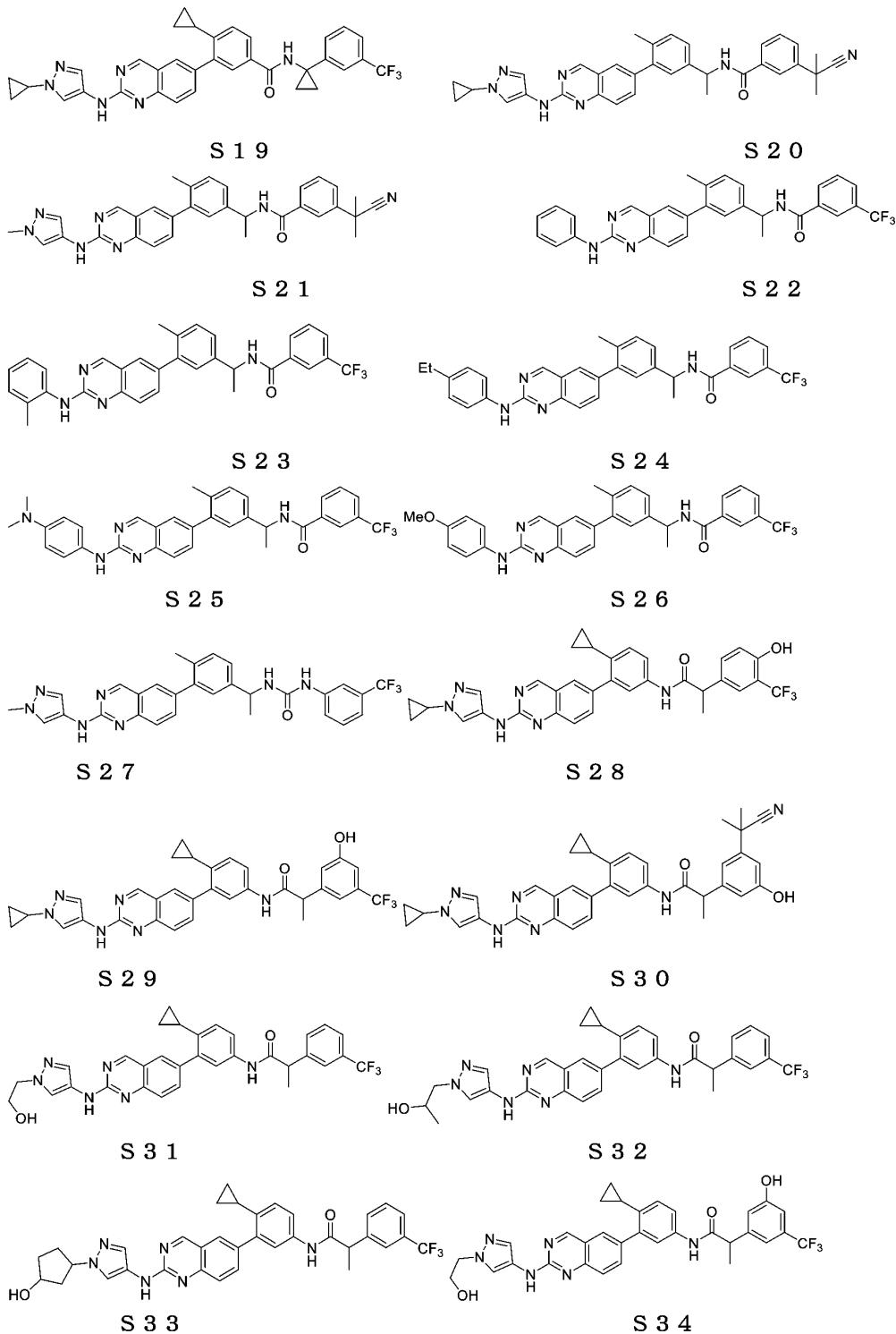
20

30

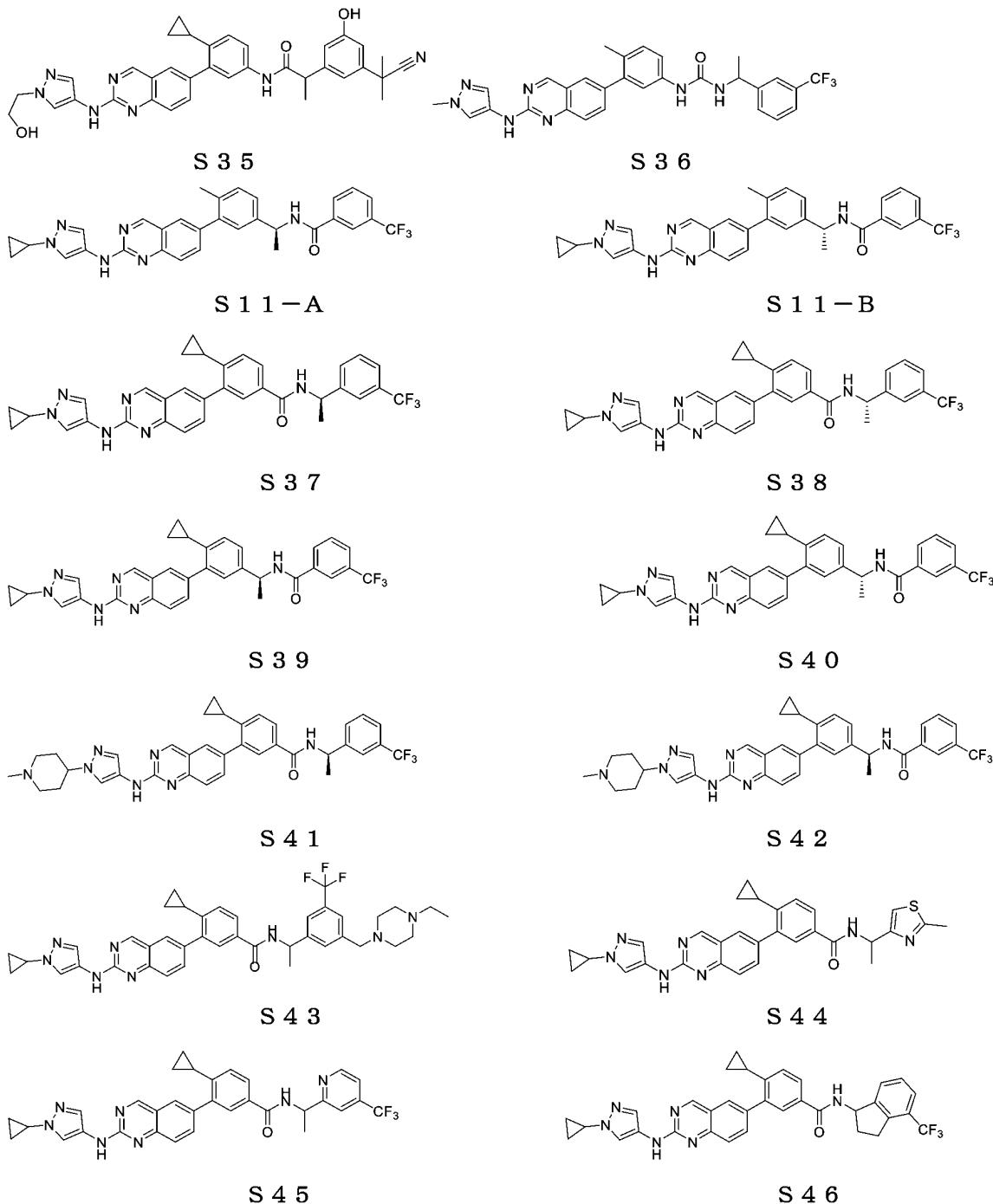
40

50

【化 2 3 - 2】



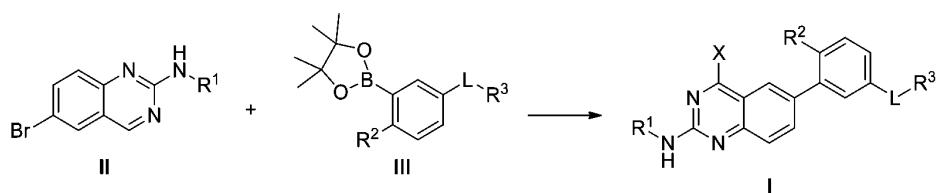
【化 2 3 - 3】



【0123】

本発明はまた、下記のステップ：溶剤の中で、アルカリ及びパラジウム触媒の作用下で、式I-Iで表される化合物と式II-Iで表される化合物を下記のカップリング反応させるステップを含む式Iで表される化合物の調製方法を提供し、

【化 2 4】



ここで、X、L、R¹、R²及びR³の定義は前述に記載された通りである。

【0124】

本発明において、前記カップリング反応は好ましくは保護ガスの雰囲気下で実施され、前記保護ガスは当技術分野で通常の保護ガスであり得、例えば、アルゴンガス及び／或いは窒素ガスである。

【0125】

本発明において、前記溶剤は当技術分野で通常の溶剤であり得、好ましくは水及び／或いはエーテル系溶剤である。前記エーテル系溶剤は好ましくはジオキサンである。

【0126】

本発明において、前記アルカリは当技術分野で通常のアルカリであり得、好ましくはアルカリ金属炭酸塩であり、例えば、炭酸カリウムである。 10

【0127】

本発明において、前記パラジウム触媒は当技術分野で通常のパラジウム触媒であり得、好ましくはゼロ価パラジウム触媒であり、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体である。

【0128】

本発明において、溶剤の中における前記式IIで表される化合物のモル濃度は当技術分野で通常のモル濃度であり得、好ましくは0.01～0.05mol/Lであり、例えば、0.0186mol/L、0.01925mol/L、0.03285mol/Lである。 20

【0129】

本発明において、前記式IIIで表される化合物と前記式IIで表される化合物のモル比は当技術分野で通常のモル比であり得、好ましくは0.8：1～1.5：1であり、例えば、1：1、1.1：1である。

【0130】

本発明において、前記アルカリと前記式IIで表される化合物のモル比は当技術分野で通常のモル比であり得、好ましくは1：1～3：1であり、例えば、2：1である。

【0131】

本発明において、前記パラジウム触媒と前記式IIで表される化合物のモル比は当技術分野で通常のモル比であり得、好ましくは1：30～1：35であり、例えば、1：30.8、1：31.8、1：32.85である。 30

【0132】

本発明において、前記カップリング反応の温度は当技術分野で通常の温度であり得、好ましくは70～90である。

【0133】

本発明において、前記カップリング反応の進行は当技術分野で通常の手段(例えば、TLC、HPLC又はLCMS)によってモニタリングでき、前記時間は好ましくは2～4時間であり、例えば、3時間である。

【0134】

本発明において、前記カップリング反応終了後、好ましくは、後処理ステップをさらに含みえる。前記後処理の条件及び操作は当技術分野で通常の後処理の条件及び操作であり得、以下のステップ：反応液を冷却させ、溶剤を加え、抽出して有機層を得、乾燥させ、濾過し、濾液中の溶剤を除去して残留物を得、残留物を分離し、精製するステップを含む。前記冷却は好ましくは室温までの冷却である。前記溶剤は好ましくは食塩水であり、例えば、飽和食塩水である。前記抽出の条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得、前記抽出溶剤は好ましくはエステル系溶剤であり、例えば、酢酸エチルである。前記乾燥の条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得、前記乾燥試薬は当技術分野で通常の試薬であり得、例えば、無水硫酸ナトリウムである。前記濾過の条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得る。前記溶剤を除去する条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得、例えば、溶剤を蒸発乾固させることである 40

。前記分離精製は好ましくはカラムクロマトグラフィー分離である。

【 0 1 3 5 】

特に明記しない限り、本発明に記載の「室温」は 20 ~ 30 を指す。

【 0 1 3 6 】

本発明はまた、前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び医薬補助剤を含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 3 7 】

前記医薬組成物において、前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグの使用量は治療有効量であり得る。

10

【 0 1 3 8 】

本発明はまた、 D D R s (ディスコイジンドメイン受容体) 阻害剤の調製における式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。

【 0 1 3 9 】

本発明において、前記 D D R s 阻害剤は好ましくは D D R 1 及び / 或いは D D R 2 阻害剤であり、より好ましくは D D R 2 阻害剤である。

【 0 1 4 0 】

本発明はまた、医薬の調製における式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。

20

【 0 1 4 1 】

本発明はまた、医薬の調製における式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供し、前記医薬は線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症又は腫瘍、好ましくは線維症、腫瘍又は関節炎の治療に使用されることができ、前記線維症は好ましくは、肺線維症である。

【 0 1 4 2 】

30

本発明はまた、 D D R s 関連疾患を治療するための医薬の調製における式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。

【 0 1 4 3 】

本発明において、前記 D D R s 関連疾患は、線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症又は腫瘍を含むが、これらに限定されなく、好ましくは線維症、腫瘍又は関節炎であり、前記線維症は好ましくは肺線維症である。

【 0 1 4 4 】

本発明はまた、治療有効量の前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグを患者に投与することを含む、線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症又は腫瘍を治療するための方法を提供する。

40

【 0 1 4 5 】

本発明はまた、式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を含む医薬の組み合わせを提供する。前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

【 0 1 4 6 】

50

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記医薬の組み合わせの使用を提供する。

【0147】

本発明はまた、前記の式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、PD-1/PD-L1阻害剤と、医薬補助剤を含む医薬組成物を提供する。前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及びPD-1/PD-L1阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

【0148】

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記医薬組成物の使用を提供する。

【0149】

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグの使用を提供し、前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグはPD-1/PD-L1阻害剤と併用される。前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及びPD-1/PD-L1阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

10

20

30

【0150】

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及びPD-1/PD-L1阻害剤の使用を提供し、前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグは前記PD-1/PD-L1阻害剤と併用される。前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及びPD-1/PD-L1阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

【0151】

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製におけるPD-1/PD-L1阻害剤の使用を提供し、前記PD-1/PD-L1阻害剤は前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグと併用される。前記PD-1/PD-L1阻害剤、及び前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグは同時に、又は別々に投与することができる。

【0152】

本発明において、前記腫瘍は、肺癌、乳癌、頭頸部扁平上皮癌、肝臓癌、胃癌、又は結腸直腸癌を含むが、これらに限定されない。

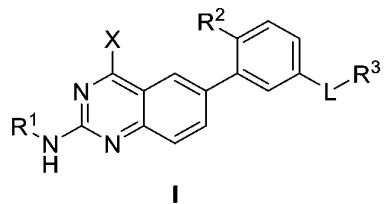
40

【0153】

本発明は、下記の構造で表される式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグを提供し、

50

【化 2 5】



ここで、Xは水素又はアミノであり、

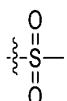
R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立して重水素、ヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、未置換若しくはR³⁻¹⁻³に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキル、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁵に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である5～6員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹⁻¹～R³⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹⁻¹に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である3～10員の」ヘテロシクロアルキルであり、

R³⁻¹⁻¹⁻¹はヒドロキシ、

【化 2 6】



、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキルカルボニル、又は、-NR₃₋₁₋₁₋₁'R³⁻¹⁻¹⁻¹⁻¹'であり、R³⁻¹⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻¹⁻¹⁻¹'は独立して水素又はC₁₋₄アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がメチル又はエチルである場合、R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、R¹は水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～3個である5～10員の」ヘテロアリール、未置換若しくは

10

20

30

40

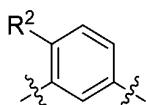
50

R¹ - R³ に置換されたヘテロシクロアルキル、未置換若しくは R¹ - R⁴ に置換されたヘテロシクロアルキル - C₁ - 6 アルキル、未置換若しくは R¹ - R⁵ に置換された C₃ - 7 シクロアルキル、未置換若しくは R¹ - R⁶ に置換された C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 6 アルキル、未置換若しくは R¹ - R⁷ に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個であり、炭素原子の数が 1 ~ 6 個である」C₁ - 6 ヘテロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

L の左端は

【化 27】

10



に連結され、右端は R³ に連結されており、

R⁴ - R⁸ は独立して水素、C₁ - 4 アルキル、「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 2 個であり、炭素原子の数が 1 ~ 4 個である」C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 2 個である 3 ~ 7 員の」ヘテロシクロアルキルであり、或いは、R⁴ - R⁸ はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C₃ - 6 シクロアルキルを形成し、

20

R¹ - R² は独立して重水素、未置換若しくは R¹ - R² に置換された C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、未置換若しくは R¹ - R² に置換された C₃ - 10 シクロアルキル、未置換若しくは R¹ - R² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキル、又は N R¹ - R² であり、

R¹ - R⁵ は独立してヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 10 シクロアルキル、又は、「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 3 個である 3 ~ 10 員の」ヘテロシクロアルキルであり、

R¹ - R⁷ は独立してハロゲン、ヒドロキシ、C₆ - 10 アリール、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 3 アルコキシ、C₁ - 4 アシリルオキシ - C₁ - 3 アルキル又は C₁ - 3 ヒドロキシアルキルである。

30

【0154】

本発明において、R³ が未置換若しくは R³ - 1 に置換された C₆ - 10 アリールである場合、前記 R³ - 1 の数は 1 個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1 個、2 個、3 個又は 4 個）、複数個の R³ - 1 が存在する場合、同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0155】

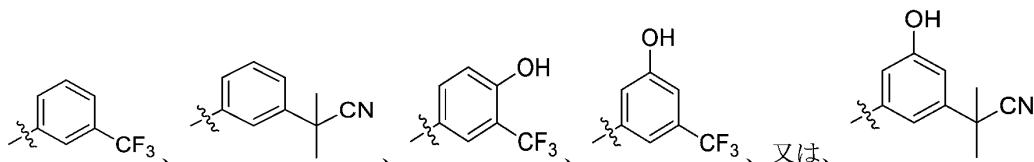
本発明において、R³ が未置換若しくは R³ - 1 に置換された C₆ - 10 アリールである場合、前記 C₆ - 10 アリールは好ましくはフェニルである。

40

【0156】

本発明において、R³ が未置換若しくは R³ - 1 に置換された C₆ - 10 アリールである場合、前記 R³ - 1 に置換された C₆ - 10 アリールは好ましくは

【化 28】



50

である。

【0157】

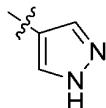
本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{3-2} の数は 1 個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1 個、2 個又は 3 個）、複数個の R^{3-2} が存在する場合、前記 R^{3-2} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0158】

本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは好ましくは「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 6 員の」ヘテロアリールであり、例えば、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、フラザニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ジアジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチアニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル又はテトラジニルであり、より好ましくはピラゾリル、

例えば、

【化 29】

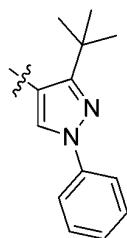


である。

【0159】

本発明において、 R^3 が未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールは好ましくは

【化 30】



である。

【0160】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は 1 個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1 個、2 個又は 3 個）、複数個の R^{3-1-1} が存在する場合、前記 R^{3-1-1} は同一であって

10

20

30

40

50

もよく、異なっていてもよい。

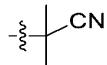
【0161】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル、イソプロピル又はtert-ブチルである。

【0162】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルは好ましくは- CF_3 、又は、

【化31】



である。

【0163】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個の R^{3-1-4} が存在する場合、前記 R^{3-1-4} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0164】

本発明において、 R^{3-1} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 C_{6-10} アリールは好ましくはフェニルである。

【0165】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個）、複数個の R^{3-1-1} が存在する場合、前記 R^{3-1-1} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

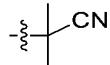
【0166】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル、イソプロピル又はtert-ブチルである。

【0167】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルは好ましくは- CF_3 、又は、

【化32】



である。

【0168】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールである場合、前記 R^{3-1-4} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個の R^{3-1-4} が存在する場合、前記 R^{3-1-4} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0169】

本発明において、 R^{3-2} が未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリール

10

20

30

40

50

である場合、前記 C₆-10アリールは好ましくはフェニルである。

【0170】

本発明において、R³⁻¹⁻¹がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であってもよく、好ましくはフッ素である。

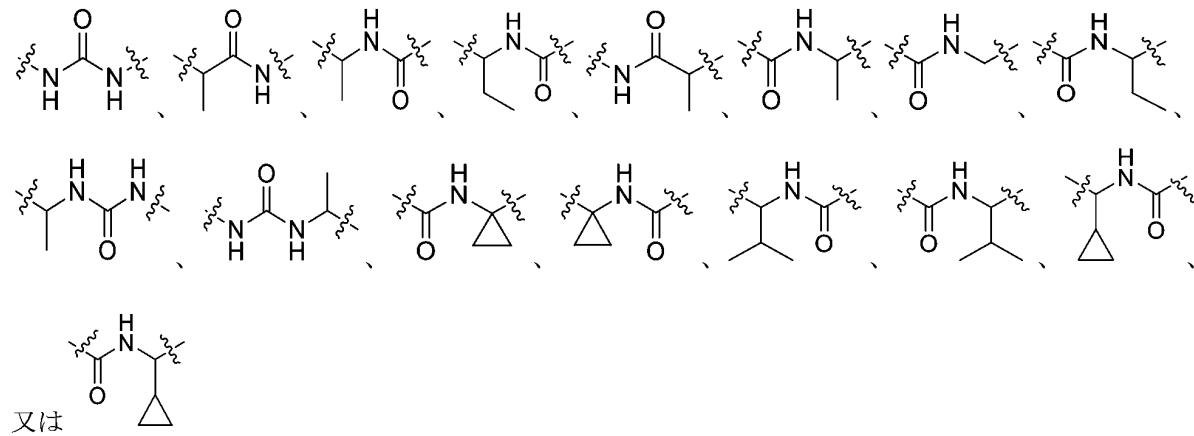
【0171】

本発明において、R³⁻¹⁻⁴がハロゲンである場合、前記ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であってもよく、好ましくはフッ素である。

【0172】

本発明において、R²がメチル又はエチルである場合、Lは好ましくは

【化33】

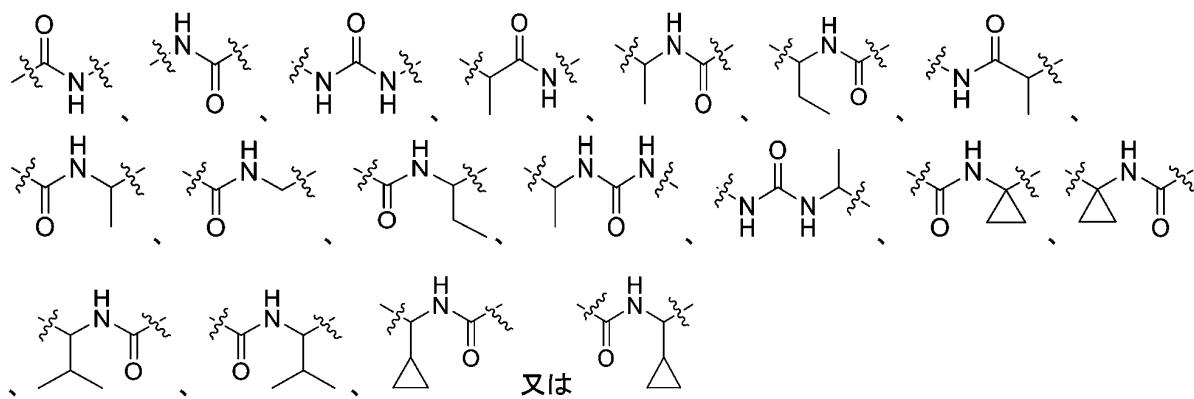


である。

【0173】

本発明において、R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは好ましくは、

【化34】



である。

【0174】

本発明において、R¹が未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆-10アリールである場合、前記R¹⁻¹の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個、3個又は4個）、複数個のR¹⁻¹が存在する場合、前記R¹⁻¹は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0175】

本発明において、R¹が未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆-10アリールである場合、前記C₆-10アリールは好ましくはフェニルである。

【0176】

本発明において、R¹が未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆-10アリールである

10

20

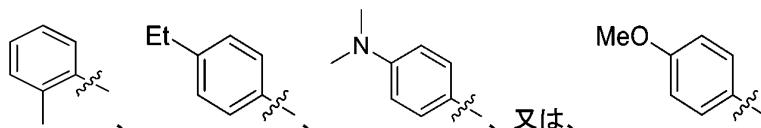
30

40

50

場合、前記 R¹⁻¹ に置換された C₆-10 アリールは好ましくは

【化 3 5】



である。

【0177】

本発明において、R¹ が未置換若しくは R¹⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R¹⁻² の数は 1 個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1 個、2 個又は 3 個）、複数個の R¹⁻² が存在する場合、前記 R¹⁻² は同一であってもよく、異なっていてもよい。

10

【0178】

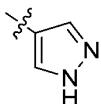
本発明において、R¹ が未置換若しくは R¹⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは好ましくは「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 6 員の」ヘテロアリールであり、例えば、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ジアジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチアニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル又はテトラジニルであり、より好ましくはピラゾリル、

20

例えば、

【化 3 6】

30



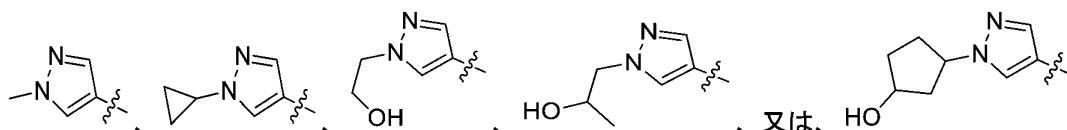
である。

【0179】

本発明において、R¹ が未置換若しくは R¹⁻² に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである場合、前記 R¹⁻² に置換されたヘテロアリールは好ましくは、

【化 3 7】

40



である。

【0180】

本発明において、R¹⁻¹ が未置換若しくは R¹⁻¹⁻¹ に置換された C₁-6 アルキルである場合、前記 R¹⁻¹⁻¹ の数は 1 個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1 個、

50

2個又は3個)、複数個のR¹⁻¹⁻¹が存在する場合、前記R¹⁻¹⁻¹は同一であってもよく、異なっていてもよい。

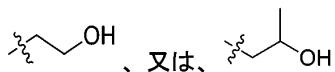
【0181】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記C₁₋₆アルキルは好ましくはC₁₋₄アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル、エチル又はイソプロピルである。

【0182】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルは好ましくは

【化38】



である。

【0183】

本発明において、R¹⁻¹がC₁₋₆アルコキシである場合、前記C₁₋₆アルコキシは好ましくはC₁₋₄アルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシであり、より好ましくはメトキシである。

【0184】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻²の数は1個又は複数個であってもよく(その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個)、複数個のR¹⁻¹⁻²が存在する場合、前記R¹⁻¹⁻²は同一であってもよく、異なっていてもよい。

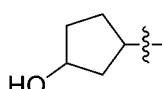
【0185】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルである場合、前記C₃₋₁₀シクロアルキルは好ましくはC₃₋₆シクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、より好ましくはシクロプロピル又はシクロペンチルである。

【0186】

本発明において、R¹⁻¹が未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルは好ましくは

【化39】



である。

【0187】

本発明において、R¹⁻¹が-NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵である場合、前記-NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵は好ましくは-N(Me)₂である。

【0188】

本発明において、R¹⁻²が未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキルである場合、前記R¹⁻¹⁻¹の数は1個又は複数個であってもよく(その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個)、複数個のR¹⁻¹⁻¹が存在する場合、前記R¹⁻¹⁻¹は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【0189】

10

20

30

40

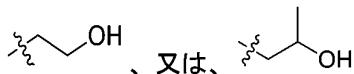
50

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s e c -*ブチル又は*t e r t -*ブチルであり、より好ましくはメチル、エチル又はイソプロピルである。

【0190】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルである場合、前記 R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキルは好ましくは

【化40】



10

である。

【0191】

本発明において、 R^{1-2} が C_{1-6} アルコキシである場合、前記 C_{1-6} アルコキシは好ましくは C_{1-4} アルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*s e c -*ブトキシ又は*t e r t -*ブトキシであり、より好ましくはメトキシである。

【0192】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-2} の数は1個又は複数個であってもよく（その数は置換された後の基が価格結合理論に適合し、安定的に存在することにより決定される。例えば、1個、2個又は3個）、複数個の R^{1-1-2} が存在する場合、前記 R^{1-1-2} は同一であってもよく、異なっていてもよい。

20

【0193】

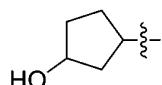
本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 C_{3-10} シクロアルキルは好ましくは C_{3-6} シクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、より好ましくはシクロプロピル又はシクロペンチルである。

【0194】

本発明において、 R^{1-2} が未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルである場合、前記 R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキルは好ましくは

30

【化41】



である。

【0195】

本発明において、 R^{1-2} が $-N R^{1-1-4} R^{1-1-5}$ である場合、前記 $-N R^{1-1-4} R^{1-1-5}$ は好ましくは $-N(Me)_2$ である。

40

【0196】

本発明において、 R^{1-1-2} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s e c -*ブチル又は*t e r t -*ブチルである。

【0197】

本発明において、 R^{1-1-4} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s e c -*ブチル又は*t e r t -*ブチルであり、より好ましくはメチルである。

【0198】

50

本発明において、 R^{1-1-5} が C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルは好ましくは C_{1-4} アルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチルである。

【0199】

本発明において、 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ が独立して C_{1-4} アルキルである場合、前記 C_{1-4} アルキルは例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチルであり、より好ましくはメチル又はエチルである。

【0200】

本発明において、 R^{4-7} 及び R^{4-8} がそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する場合、前記 C_{3-6} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであってもよく、好ましくはシクロプロピルである。

【0201】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立してヒドロキシ、又は、 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、Lは $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、又は、 $-CO-NH-CHR^{4-7}R^{4-8}-$ であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、又は、 $-CO-NH-CHR^{4-7}R^{4-8}-$ であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、 C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。

【0202】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘ

10

20

30

40

50

テロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻²は未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成する。

【0203】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-CHR⁴⁻²-NH-CO-であり、

R²がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは-CHR⁴⁻²-NH-CO-であり、

R⁴⁻²は水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルである。

【0204】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通り

であり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²はシクロプロピルであり、

Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルであり、或いは、R⁴⁻⁷及びR⁴⁻⁸はそれらの間の炭素原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルを形成する。

【0205】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

Xは水素であり、

R³は未置換若しくはR³⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR³⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立してヒドロキシ、未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたC₆₋₁₀アリールであり、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールであり、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵であり、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルであり、

R²はイソプロピルであり、

Lは-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-であり、

R⁴⁻¹～R⁴⁻⁸は独立して水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄ア

10

20

30

40

50

ルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。

【0206】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 L は $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、又は、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、又は、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらが連結する炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。

【0207】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^2 はイソプロピル又はシクロプロピルであり、

L は - CO - NH - 、 - NH - CO - 、 - NH - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - 、 又は、 - CO - NH - CR⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸ - であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。

【0208】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通り 10 であり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

X は水素であり、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールであり、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立して未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換された C_{6-10} アリールであり、

R^{3-1-1} 及び R^{3-1-4} は独立してシアノ又はハロゲンであり、

R^1 は未置換若しくは R^{1-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールで 20 あり、

R^{1-1} 及び R^{1-2} は独立して未置換若しくは R^{1-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、未置換若しくは R^{1-1-2} に置換された C_{3-10} シクロアルキル、又は、 $NR^{1-1-4} R^{1-1-5}$ であり、

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-4} 及び R^{1-1-5} は独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^2 がメチル又はエチルである場合、 L は - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 又は、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - であり、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、 L は - CHR⁴⁻¹ - CO - NH - 、 - CHR⁴⁻² - NH - CO - 、 - NH - CO - CHR⁴⁻³ - 、 - CO - NH - CHR⁴⁻⁴ - 、 - CHR⁴⁻⁵ - NH - CO - NH - 、 又は、 - NH - CO - NH - CHR⁴⁻⁶ - であり、

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルである。

【0209】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通り 30 であり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）： X は水素である。

【0210】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通り 40 であり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^3 は未置換若しくは R^{3-1} に置換された C_{6-10} アリール、又は、未置換若しくは R^{3-2} に置換された「ヘテロ原子が N、O 及び S から選択された 1 つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が 1 ~ 4 個である 5 ~ 10 員の」ヘテロアリールである。

【0211】

ある実施形態において、前記式 I で表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通り 40 であり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^{3-1} 及び R^{3-2} は独立してヒドロキシ、未置換若しくは R^{3-1-1} に置換された C_{1-6} アルキル、又は、未置換若しくは R^{3-1-4} に置換されたフェニルである。

【0212】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R³⁻¹及びR³⁻²は独立して未置換若しくはR³⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、又は、未置換若しくはR³⁻¹⁻⁴に置換されたフェニルである。

【0213】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R³⁻¹⁻¹及びR³⁻¹⁻⁴は独立してシアノ又はハロゲンである。

【0214】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹は未置換若しくはR¹⁻¹に置換されたC₆₋₁₀アリール、又は、未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである。

【0215】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹は未置換若しくはR¹⁻²に置換された「ヘテロ原子がN、O及びSから選択された1つ又は複数であり、ヘテロ原子の数が1～4個である5～10員の」ヘテロアリールである。

10

【0216】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹⁻¹及びR¹⁻²は独立して未置換若しくはR¹⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、未置換若しくはR¹⁻¹⁻²に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、又は、NR¹⁻¹⁻⁴R¹⁻¹⁻⁵である。

【0217】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してヒドロキシ、又は、C₁₋₆アルキルである。

20

【0218】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻⁴及びR¹⁻¹⁻⁵は独立してC₁₋₆アルキルである。

【0219】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-NH-CO-NH-、-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-、又は、-CO-NH-CR⁴⁻⁷R⁴⁻⁸-である。

30

【0220】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R²がメチル又はエチルである場合、Lは-CHR⁴⁻¹-CO-NH-、-CHR⁴⁻²-NH-CO-、-NH-CO-CHR⁴⁻³-、-CO-NH-CHR⁴⁻⁴-、-CHR⁴⁻⁵-NH-CO-NH-、又は、-NH-CO-NH-CHR⁴⁻⁶-である。

40

50

【0221】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^2 がメチル又はエチルである場合、Lは $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ である。

【0222】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、又は、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ である。10

【0223】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、又は、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ である。20

【0224】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^2 がイソプロピル又はシクロプロピルである場合、Lは $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ である。

【0225】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）： R^2 はイソプロピル又はシクロプロピルである。

【0226】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^2 はシクロプロピルである。

【0227】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

R^2 はイソプロピルである。

【0228】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルであり、或いは、 R^{4-7} 及び R^{4-8} はそれらの間の炭素原子と一緒にになって C_{3-6} シクロアルキルを形成する。40

【0229】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ は独立して水素、未置換若しくは R^{4-1-1} に置換された C_{1-4} アルキルである。

【0230】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物のいくつかの基の定義は以下の通りであり（定義されない基は、前述の実施形態のいずれかで説明された通りである）、

10

20

30

40

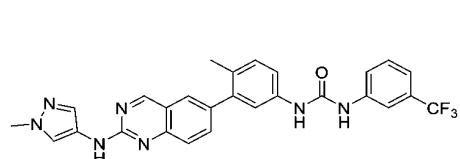
50

R⁴⁻²は水素、未置換若しくはR⁴⁻¹⁻¹に置換されたC₁₋₄アルキルである。

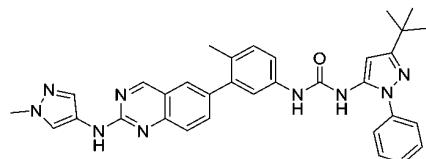
【0231】

ある実施形態において、前記式Iで表される化合物は下記の構造のいずれかであり得る。

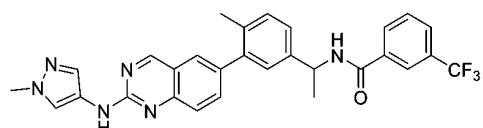
【化42-1】



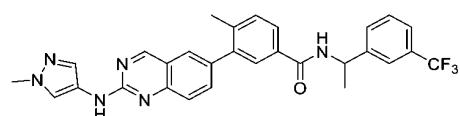
S 1



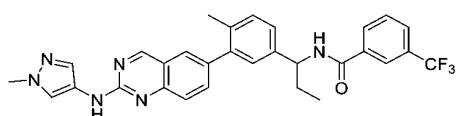
S 2



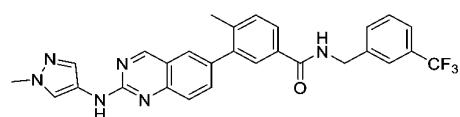
S 4



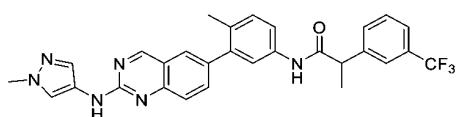
S 5



S 6



S 7



S 8

10

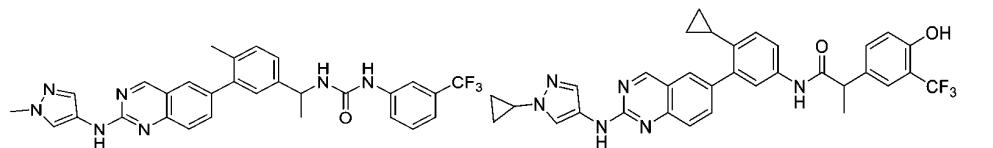
20

30

40

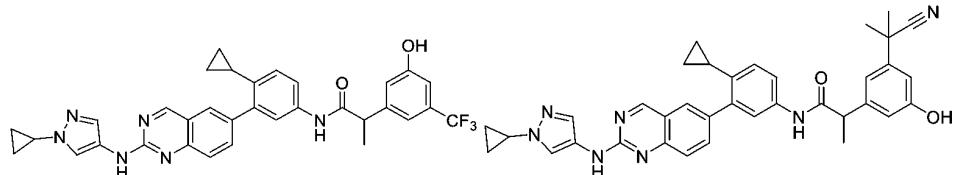
50

【化 4 2 - 3】



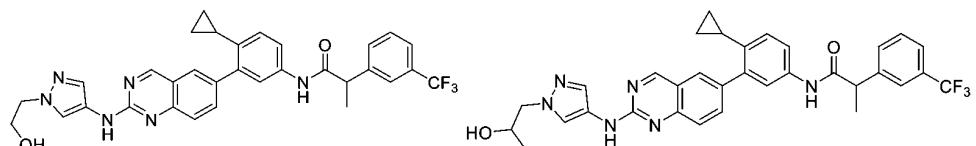
S 27

S 2 8



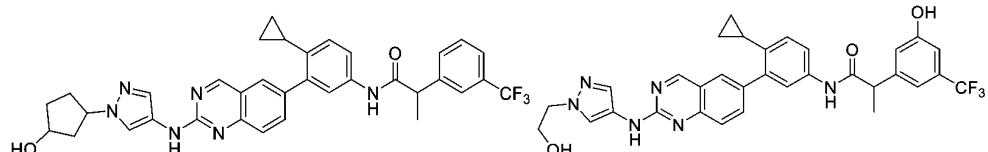
S 2 9

S 30



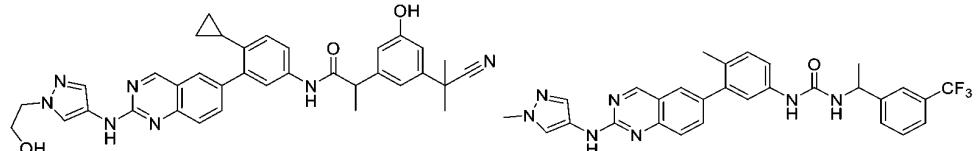
S 3 1

S 3 2



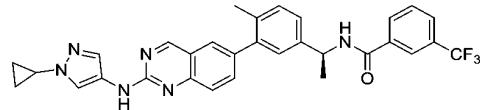
S 3 3

S 3 4

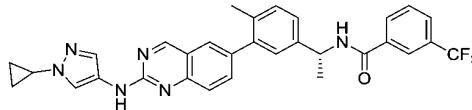


S 3 5

S 3 6



S 1 1 - A

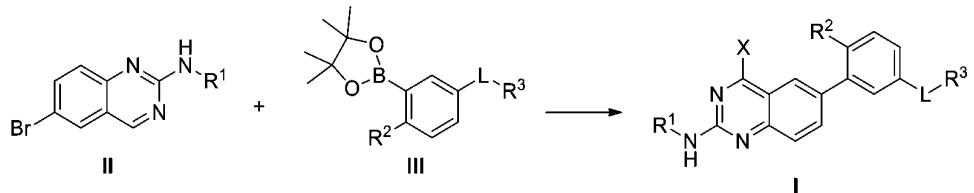


S 1 1 - B

【 0 2 3 2 】

本発明はまた、下記のステップ：溶剤の中で、アルカリ及びパラジウム触媒の作用下で、式ⅠⅠで表される化合物と式ⅠⅠⅠで表される化合物を下記のカップリング反応させるステップを含む式Ⅰで表される化合物の調製方法を提供し、

【化 4 3】



ここで、 X 、 L 、 R^1 、 R^2 及び R^3 の定義は前述で記載された通りである。

【 0 2 3 3 】

本発明において、前記カップリング反応は好ましくは保護ガスの雰囲気下で実施され、前記保護ガスは当技術分野で通常の保護ガスであり得、例えば、アルゴンガス及び／或いは窒素ガスである。

【 0 2 3 4 】

本発明において、前記溶剤は当技術分野で通常の溶剤であり得、好ましくは水及び／或いはエーテル系溶剤である。前記エーテル系溶剤は好ましくはジオキサンである。

【 0 2 3 5 】

本発明において、前記アルカリは当技術分野で通常のアルカリであり得、好ましくはアルカリ金属炭酸塩であり、例えば、炭酸カリウムである。

【 0 2 3 6 】

本発明において、前記パラジウム触媒は当技術分野で通常のパラジウム触媒であり得、好ましくはゼロ価パラジウム触媒であり、例えば、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体である。

10

【 0 2 3 7 】

本発明において、溶剤における前記式IIで表される化合物のモル濃度は当技術分野で通常のモル濃度であり得、好ましくは0.01~0.05mol/Lであり、例えば、0.0186mol/L、0.01925mol/L、0.03285mol/Lである。

【 0 2 3 8 】

本発明において、前記式IIIで表される化合物と前記式IIで表される化合物のモル比は当技術分野で通常のモル比であり得、好ましくは0.8:1~1.5:1であり、例えば、1:1、1.1:1である。

【 0 2 3 9 】

本発明において、前記アルカリと前記式IIで表される化合物のモル比は当技術分野で通常のモル比であり得、好ましくは1:1~3:1であり、例えば、2:1である。

20

【 0 2 4 0 】

本発明において、前記パラジウム触媒と前記式IIで表される化合物とのモル比は当技術分野で通常のモル比であり得、好ましくは1:30~1:35であり、例えば、1:30.8、1:31.8、1:32.85である。

【 0 2 4 1 】

本発明において、前記カップリング反応の温度は当技術分野で通常の温度であり得、好ましくは70~90である。

【 0 2 4 2 】

本発明において、前記カップリング反応の進行は当技術分野で通常の手段(例えば、TLC、HPLC又はLCMS)によってモニタリングでき、前記時間は好ましくは2~4時間であり、例えば、3時間である。

30

【 0 2 4 3 】

本発明において、前記カップリング反応終了後、好ましくは、後処理ステップをさらに含む。前記後処理の条件及び操作は当技術分野で通常の後処理の条件及び操作であり得、以下のステップ、反応液を冷却させ、溶剤を加え、抽出して有機層を得、乾燥させ、濾過し、濾液中の溶剤を除去して残留物を得、残留物を分離し、精製するステップを含む。前記冷却は好ましくは室温に冷却させることである。前記溶剤は好ましくは食塩水であり、例えば、飽和食塩水である。前記抽出の条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得、前記抽出溶剤は好ましくはエステル系溶剤であり、例えば、酢酸エチルである。前記乾燥の条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得、前記乾燥試薬は当技術分野で通常の試薬であり得、例えば、無水硫酸ナトリウムである。前記濾過の条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得る。前記溶剤を除去する条件及び操作は当技術分野で通常の条件及び操作であり得、例えば、溶剤を蒸発乾固させることある。前記分離精製は好ましくはカラムクロマトグラフィー分離である。

40

【 0 2 4 4 】

特に明記しない限り、本発明に記載の「室温」は20~30を指す。

【 0 2 4 5 】

本発明はまた、前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び医薬補

50

助剤を含む医薬組成物を提供する。

【0246】

前記医薬組成物において、前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグの使用量は治療有効量であり得る。

【0247】

本発明はまた、DDR_s阻害剤の調製における式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。

【0248】

本発明において、前記DDR_s阻害剤は好ましくはDDR1及び／或いはDDR2阻害剤であり、より好ましくはDDR2阻害剤である。

【0249】

本発明はまた、医薬の調製における式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。

【0250】

本発明はまた、医薬の調製における式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供し、前記医薬は線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症又は腫瘍の治療に使用でき、好ましくは線維症、腫瘍又は関節炎であり、前記線維症は肺線維症である。

10

【0251】

本発明はまた、DDR_s関連疾患を治療するための医薬の調製における式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、或いは前記医薬組成物の使用を提供する。

【0252】

本発明において、前記DDR_s関連疾患は、線維症、関節炎、アテローム性動脈硬化症又は腫瘍を含むが、これらに限定されなく、好ましくは線維症、腫瘍又は関節炎であり、前記線維症は好ましくは肺線維症である。

20

【0253】

本発明はまた、式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及びPD-1/PD-L1阻害剤を含む医薬組成物を提供する。前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及びPD-1/PD-L1阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

30

【0254】

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記医薬の組み合わせの使用を提供する。

40

【0255】

本発明はまた、前記の式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、PD-1/PD-L1阻害剤と、医薬補助剤を含む医薬組成物を提供する。前記式Iで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及びPD-1/PD-L1阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

【0256】

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記医薬組成物の使用を提供する。

50

【 0 2 5 7 】

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグの使用を提供し、前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグと P D - 1 / P D - L 1 阻害剤とを併用する。前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

【 0 2 5 8 】

10

本発明はまた、腫瘍を治療するための医薬の調製における前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の使用を提供し、前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグは前記 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤と併用する。前記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は同時に、又は別々に投与することができる。

【 0 2 5 9 】

本発明において、前記腫瘍は、肺癌、乳癌、頭頸部扁平上皮癌、肝臓癌、胃癌、又は結腸直腸癌を含むが、これらに限定されない。

20

【 0 2 6 0 】

用語「P D - 1 / P D - L 1 阻害剤」とは、P D - 1 と P D - L 1 の結合をブロックし、負の調節シグナルをブロックして、T 細胞の活性を回復させ、それによって免疫応答を高めることができる物質を指す。

【 0 2 6 1 】

用語「同時に投与」とは、同じ時点での投与を指し、例えば、I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を同時に含む単独の医薬組成物を投与すること、或いは、同じ時点で「I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグを含む単独の医薬組成物」及び「P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を含む単独の医薬組成物」を投与することを指す。

30

【 0 2 6 2 】

用語「別々に投与」とは、異なる時点での投与を指し、例えば、異なる時点で「I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグを含む単独の医薬組成物」及び「P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を含む単独の医薬組成物」を投与すること、或いは、例えば、先に「I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグを含む単独の医薬組成物」及び「P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を含む単独の医薬組成物」のうちの一種を投与し、その後にもう一種を投与することを指す。別々に投与することは、時間的に近くても、長い間をあけてよいが、I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグ、及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が一緒に作用して、望ましい治療効果を提供することを保証する必要がある。例えば、I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その互変異性体、その立体異性体、その代謝産物、その代謝前駆体又はそのプロドラッグは、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を投与する前（例えば、5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、8 週間、又は12 週間前）に、優先的に投与されるか、或いは、

40

50

P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を投与した後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後）に、投与される。

【0263】

前記医薬補助剤は、医薬製造の分野で広く使用されている補助剤であり得る。補助剤は、主に安全で、安定して、機能的な医薬組成物を提供するために使用され、また、対象に投与した後に有効成分が所望の速度で溶解できる方法を提供するために使用され、また、対象に組成物を投与した後に有効成分が効率的に吸収できることを促進するために使用される。前記医薬補助剤は、不活性充填剤であり得、または組成物の全体的なpH値を安定化するか、又は組成物の有効成分の分解を防止するなどのいくつかの機能を提供することができる。前記医薬補助剤は、結合剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、充填剤、造粒剤、接着剤、崩壊剤、潤滑剤、粘着防止剤、流動促進剤、湿潤剤、ゲル化剤、吸収遅延剤、溶解阻害剤、増強剤、吸着剤、緩衝剤、キレート剤、防腐剤、着色剤、矯味薬及び甘味料のうちの一種又は複数種を含むことができる。

10

【0264】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られている任意の方法を使用して、本開示に従って調製することができる。例えば、従来の混合、溶解、造粒、乳化、粉碎、カプセル化、包埋又は凍結乾燥プロセスである。

【0265】

本発明の医薬組成物は、注射（静脈内）、粘膜、経口（固体及び液体製剤）、吸入、眼、直腸、局所又は非経口（注入、注射、移植、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内）を含む任意の形態で投与することができる。本発明の医薬組成物はまた、制御放出又は遅延放出剤形（例えば、リポソーム又はミクロスフェア）であり得る。固形経口製剤の例には、粉末、カプセル、カプレット、ソフトゲル、及び錠剤が含まれるが、これらに限定されない。経口又は粘膜投与用の液体製剤の例には、懸濁液、乳濁液、秘薬、及び溶液が含まれるが、これらに限定されない。局所用の製剤の例には、乳剤、ゲル、軟膏、クリーム、パッチ、ペースト、フォーム、ローション、ドロップ、又は血清製剤が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与用の製剤の例には、注射用の溶液、薬学的に許容される担体に溶解または懸濁することができる乾燥製剤、注射用の懸濁液、及び注射用のエマルジョンが含まれるが、これらに限定されない。前記医薬組成物の他の適切な製剤の例には、点眼薬及び他の眼科用製剤、点鼻薬または吸入剤などのエアゾール、非経口投与に適した液体剤形、坐剤及びトローチ剤が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0266】

用語「薬学的に許容される塩」とは、化合物と比較的毒性のない、薬学的に許容される酸又は塩で製造される塩を指す。化合物に比較的に酸性の官能基が含まれる場合、単独溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の塩基でこれらの化合物の中性の形態と接触することで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、有機アミン又はマグネシウムの塩又は類似の塩を含む。本発明の化合物に比較的に塩基性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の酸でこれらの化合物の中性の形態と接触することで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には無機酸が含まれ、前記無機酸は：塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素イオン、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、ヨウ化水素酸および亜リン酸等を含むが、これらに限定されない、前記有機酸の塩には：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、及びメタンスルホン酸などの酸が含まれ、又、アミノ酸（アルギニン酸など）の塩、およびグルクロン酸などの有機酸の塩（Berge et al.、「Pharmaceutical Salts」、Journal of Pharmaceutical Science 66:1

30

40

50

- 19 (1977) を参照) が含まれる。本発明のいくつかの特定の化合物は、塩基性及び酸性の官能基を含み、従って、塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換することができる。好ましくは、従来の方法で塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を単離することによって化合物の中性形態を再生させる。化合物の親形態と、そのさまざまな塩形態の相違点は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性が異なることがある。

【 0 2 6 7 】

本発明の「薬学的に許容される塩」は、酸基又は塩基性基を含む母体化合物から通常の方法で合成することができる。通常の場合、このような塩の製造方法は、水又は有機溶媒或いは両者の混合物において、遊離酸又は塩基の形態のこれらの化合物を化学量論の適切な塩基又は酸と反応させて製造する。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。

10

【 0 2 6 8 】

用語「互変異性体」とは、分子内の 2 つの位置での原子の急速な移動から生じる官能基の異性体を指し、低エネルギー障壁を介して相互変換できる異なるエネルギーを有する。用語「立体異性体」とは、空間内の分子内の原子のさまざまな配置によって生成される異性体を指し、シス - トランス異性体、エナンチオマー、及び立体配座異性体に分類することができ、また、エナンチオマーとジアステレオマーの 2 つの種類に分類することもできる。前記シス - トランス異性体とは、二重結合又は環を形成する炭素原子の単結合が自由に回転できないことによって引き起こされる異性体であり、例えば、シス - 2 - プテンやトランス - 2 - プテンがある。エナンチオマーとは、互いに実像と鏡像であり、重ね合わせることができない立体異性体を指し、例えば、L - 乳酸やD - 乳酸がある。立体配座異性体とは、単結合の回転によって生じる立体異性体を指し、例えば、いす形のシクロヘキサンやボート形のシクロヘキサンがある。

20

【 0 2 6 9 】

用語「代謝産物」とは、式 I の化合物又はその塩のインビオ代謝によって生成される薬理学的に活性な生成物を指す。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、グルコロン酸化 (glucuronidation)、酵素的切断などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を哺乳動物とその代謝産物を得るために十分な期間接触させる方法によって生成される化合物を含む、本発明の化合物の代謝産物を含む。

30

【 0 2 7 0 】

代謝産物は、典型的には、本発明の化合物の放射性標識（例えば、¹⁴C または ³H）同位体を調製し、それをラット、マウス、モルモット、サルなどの動物、又はヒトに、検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg / kg より多い）で非経口的に投与し、代謝が起るのに十分な時間（典型的に、約 30 秒から 30 時間）を与え、尿、血液、またはその他の生物学的サンプルからその変換生成物を分離することによって同定される。これらの生成物は標識されているため、簡単に分離できる（その他は、代謝産物に存在するエピトープに結合できる抗体を使用して分離される）。代謝産物の構造は、従来の方法で、例えば MS、LC / MS、又は NMR 分析によって同定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に知られている従来の薬物代謝研究と同じ方法で行われる。代謝産物が他の方式で体内で検出されない限り、それらは、本発明の化合物の治療有効量の投与のための検定に使用できる。本発明の化合物は、化合物を構成する 1 つ又は複数の原子に不自然な割合の原子同位体を含み得る。例えば、化合物は、トリチウム (³H)、ヨウ素 - 125 (¹²⁵I)、又は C - 14 (¹⁴C) などの放射性同位元素で標識できる。本発明の化合物の同位体組成のすべての変換は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。

40

【 0 2 7 1 】

塩の形態に加えて、本明細書で提供される化合物はまた、プロドラッグの形態で存在する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学的に改変されて、本発明の化合物に変換される。体内で変換して生物学的に活性な物質（すなわち、

50

式 I で表される化合物)を提供できる任意の化合物は、本発明の範囲及び精神の範囲内のプロドラッグである。例えば、カルボキシル基を含む化合物は、生理学的に加水分解可能なエステルを形成することができ、プロドラッグとして体内での加水分解によって式 I で表される化合物自体が得られるプロドラッグとして機能する。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下で起こるため、プロドラッグは経口投与することが好ましい。非経口投与は、エステル自体が活性である場合、又は血中で加水分解が起こる場合に使用できる。

【0272】

プロドラッグの具体的な調製方法については、Saulnier, M.G., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4, 1985-1990; Greenwald, R.B., et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 475 を参照できる。

10

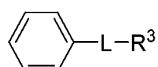
【0273】

「有効成分」、「治療薬」、又は「活性物質」という用語は、標的の障害、疾患、又は病症を治療するのに有効な化学物質を指す。

【0274】

例示された連結基がその連結方向を示さない場合、その連結方向は、左から右への読み取り順と同じ方向に連結され、例えば、

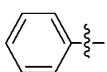
【化44】



20

における連結基 L が - CO - NH - であるとき、- CO - は

【化45】



に連結され、- NH - は R³ に連結される。

【0275】

当業者は、当分野で使用される慣例によれば、本願に記載の基の構造式で使用される

【化46】



30

は、対応する基が当該部分を介して式 I で表される化合物中の他のセグメント、基に接続されていることを意味することを理解できる。

【0276】

本発明における「置換」は、1つ又は複数であり得、複数個の「置換」が存在する場合、前記「置換」は同一であっても異なっていてもよい。

【0277】

用語「複数」とは、2個、3個、4個又は5個を指す。

40

【0278】

用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0279】

用語「アルキル」とは、特定の数の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキルを指す。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、及びこれらに類似しているアルキルが含まれる。

【0280】

用語「アルキルカルボニル」とは、基 - (C=O) - R^X を指し、ここで、R^X は上記で定義したアルキルである。

50

【0281】

用語「アルコキシ」とは、基-O-R^Yを指し、ここで、R^Yは上記で定義したアルキルである。

【0282】

用語「シクロアルキル」とは、飽和单環式又は多環式アルキルを指す。前記单環式シクロアルキルは、好ましくは3～7個の環炭素原子、より好ましくは3～6個の炭素原子を有する一価の飽和環状アルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。前記多環式シクロアルキルの各環は飽和しており、4～10個の炭素原子を有する二環式又は三環式シクロアルキルであり得る。

【0283】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、ヘテロ原子を有する飽和单環式又は多環式基を指す。前記单環式環は好ましくは、1個、2個又は3個の独立してN、O及びSから選択されるヘテロ原子を含む3～7員の飽和单環式ヘテロシクロアルキルであり、その例には、ピロリジニル、テトラヒドロフルフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピロリル、アゼチジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル、ジオキソラニル、ジオキサニルなどが含まれるがこれらに限定されない。前記多環式環は、好ましくは、少なくとも1つの環が1個、2個又は3個の独立してN、O及びSから選択されるヘテロ原子を含む8～10員の飽和多環式ヘテロシクロアルキルであり、二環式または三環式であり得、例には、オクタヒドロピロ口[1,2-a]ピラジニル、(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0284】

用語「アリール」とは、特定の数の炭素原子を有する芳香族基、好ましくは单環式、二環式又は三環式芳香族基を指し、二環式又は三環式の場合、各環はヒュッケル則を満たす。本発明のC₆-10アリールは、6～10個の炭素原子を含む芳香族基を指し、例えは、フェニル又はナフチルである。

【0285】

用語「ヘテロアリール」とは、ヘテロ原子を含む芳香族基を指し、好ましくは、1個、2個又は3個の独立して窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む、芳香族5～6員单環式環又は9～10員二環式環である。前記5～6員单環式環には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、フラザニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ジアジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、ジチイニル(dithiiny1)、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル又はテトラジニルが含まれるが、これらに限定されない。前記9～10員二環式環には、ベンズイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンジイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、キノリニル、イソキノリニルが含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0286】

当技術分野の常識に違反しないことに基づいて、上記の好ましい各条件を任意に組み合わせて、本発明の好ましい各例を得ることができる。

【0287】

本発明で使用される試薬及び原材料はすべて市販されている。

【0288】

本発明の積極的な進歩効果は、次の通りである。

(1) 本発明の縮合環ピリミジンアミノ化合物は、DDR_s、特にDDR₂に対して良好

40

50

な阻害活性を有する。

(2) 本発明の化合物は、肺の炎症及び肺線維症に対して良好な治療効果を有する。

(3) さらに、本発明の化合物は、キナーゼに対して良好な選択性を有し、副作用の発生を低減することができる。

【図面の簡単な説明】

【0289】

【図1】図1は、効果実施例3において肺線維芽細胞株MRC-5に対する陽性薬物Nintedanib及び化合物S15の細胞毒性活性を示している。

【図2】図2は、効果実施例3において気管支上皮細胞株Beas-2Bに対する陽性薬物Nintedanib及び化合物S15の細胞毒性活性を示している。 10

【図3】図3は、効果実施例4におけるH&E染色された肺切片組織を示している。

【図4】図4は、効果実施例4におけるHE染色のスコアを示している。

【図5】図5は、効果実施例4におけるBALF内の細胞の総数を示している。

【図6】図6は、効果実施例4におけるBALF中のタンパク質濃度を示している。

【図7】図7は、効果実施例4におけるALP血清レベルを示している。

【図8】図8は、効果実施例4におけるLDHの血清レベルを示している。

【図9】図9は、効果実施例4におけるTNF-αのmRNAレベルを示している。

【図10】図10は、効果実施例4におけるIL-6のmRNAレベルを示している。

【図11】図11は、効果実施例4におけるIL-1のmRNAレベルを示している。

【図12】図12は、効果実施例5におけるMASSON染色及び-SMAの免疫組織を化学的染色した肺切片組織である。 20

【図13】図13は、効果実施例5におけるMASSON染色のスコアを示している。

【図14】図14は、効果実施例5における肺全体のヒドロキシプロリンレベルを示している。

【図15】図15は、効果実施例5のBALF(EG)における活性TGF-1レベルを示している。

【図16】図16は、効果実施例5における線維症に関連するマーカーであるTGF-1のmRNAレベルを示している。

【図17】図17は、効果実施例5における線維症に関連するマーカーであるCollagen1-1のmRNAレベルを示している。 30

【図18】図18は、効果実施例5における線維症に関連するマーカーである-SMAのmRNAレベルを示している。

【図19】図19は、効果実施例6においてMRC-5におけるDDR2、Fibronectin、-SMA、Collagen1-1及び-SMAのレベルに対するTGF-1刺激の効果を示している。

【図20】図20は、効果実施例6においてGAPDHに正規化されたDDR2の定量化結果を示している。

【図21】図21は、効果実施例6においてMRC-5におけるDDR2、Fibronectin、-SMA、Collagen1-1及び-SMAのレベルに対する化合物S15及び陽性薬物Nintedanib(OFEV)の効果を示している。 40

【図22】図22は、効果実施例6においてMRC-5におけるFibronectin、Collagen1-1及び-SMAのレベルに対する化合物S15の異なる濃度の効果を示している。

【図23】図23は、効果実施例6においてDDR2、AKT、Erk1/2及びp38のリン酸化レベルに対する化合物S15の効果を示している。a)各サイトカイン及びそのリン酸化レベルに対する化合物S15の効果であり、b) DDR2のリン酸化レベルに対する化合物S15の効果であり、c) AKTのリン酸化レベルに対する化合物S15の効果であり、d) Erk1/2のリン酸化レベルに対する化合物S15の効果であり、e) p38のリン酸化レベルに対する化合物S15の効果である。

【図24】図24は、効果実施例7におけるH&E染色及びMASSON染色の肺切片組 50

織を示している。

【図25】図25は、効果実施例7におけるH & E染色のスコアを示している。

【図26】図26は、効果実施例7におけるM A S S O N染色のスコアを示している。

【図27】図27は、効果実施例7において肺全体のヒドロキシプロリンのレベルに対する化合物S11-A及びS11-Bの効果を示している。

【図28】図28は、効果実施例7においてF i b r o n e c t i nのm R N A レベルに対する化合物S11-A及びS11-Bの効果を示している。

【図29】図29は、効果実施例7においてC O L - 1のm R N A レベルに対する化合物S11-A及びS11-Bの効果を示している。

【図30】図30は、効果実施例7において-S M Aのm R N A レベルに対する化合物S11-A及びS11-Bの効果を示している。 10

【図31】図31は、効果実施例7においてT G F - 1のm R N A レベルに対するS11-A及びS11-Bの効果を示している。

【発明を実施するための形態】

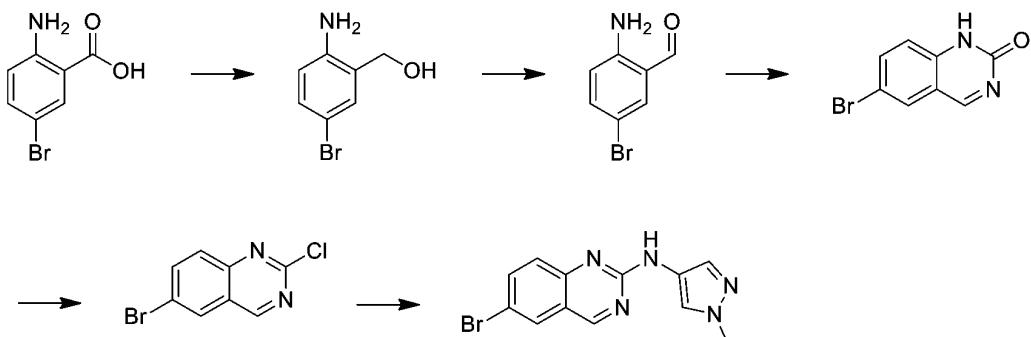
【0290】

本発明は、実施例の方式によって以下でさらに説明されるが、本発明が前記実施例の範囲内に制限されるものではない。以下の実施例において具体的な条件が明記されない実験方法は、従来の方法及び条件に従い、または商品の説明書に従って選択される。

【0291】

実施例1：6 - ブロモ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 2 - アミンの合成 20

【化47】



【0292】

ステップ1：(2 - アミノ - 5 - ブロモフェニル) メタノールの合成

2 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸 (10 g、46.3 mmol) を秤量し、80 ml の乾燥テトラヒドロフランに溶解し、氷浴条件下で、1 M ボランテトラヒドロフラン溶液 (231 ml) を、定圧滴下漏斗を使用して反応液にゆっくりと滴下した。滴下完了後、室温まで冷却し、一晩攪拌した。反応終了後、反応液に水を注意深く滴下してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、水と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶剤を蒸発乾固して、9 g の白色固体を得た。収率 96 %。 40

【0293】

¹H N M R (400 M H z , クロロホルム - d) : 7.24 - 7.17 (m , 2 H), 6.57 (d , J = 8.3 H z , 1 H), 4.61 (s , 2 H)。

【0294】

ステップ2：2 - アミノ - 5 - ブロモベンズアルデヒドの合成

中間体 (2 - アミノ - 5 - ブロモフェニル) メタノール (9 g、44.54 mmol) 、二酸化マンガン (27 g、312 mmol) を 100 ml のジクロロメタンに秤量し、室温で 6 時間攪拌し、反応完了後、濾過により二酸化マンガンを除去した。ケーキをジクロロメタンで洗浄し、濾液を合わせ、溶剤を蒸発乾固させて、7.2 g の黄褐色の固体を得た。収率 80 %。 50

【0295】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 9.79 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 2.4, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.3, 1 H), 6.56 (d, J = 8.8, 1 H), 6.14 (br s, 2 H)。

【0296】

ステップ3：6-ブロモキナゾリン-2(1H)-オンの合成

2-アミノ-5-ブロモベンズアルデヒド(3.7 g、18.5 mmol)と尿素(16.6 g、27.7 mmol)を丸底フラスコに秤量し、油浴で180℃に加熱し、固体が溶解した後、5時間攪拌し、室温まで冷却し、水を加えて攪拌し、この時点で固体が析出し、吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥させて淡黄色の固体4 gを得て、これを次のステップに直接に投入した。収率96%。

10

【0297】

ステップ4：6-ブロモ-2-クロロキナゾリンの合成

前のステップで得られた中間体を丸底フラスコに直接に入れ、25 mLのオキシ塩化リンを加えた。反応液を110℃の油浴に入れ、6時間加熱還流し、反応終了後、室温まで冷却し、反応系に氷水を注意深く加えて反応をクエンチし、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、pH値を8~9に調節し、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶剤を蒸発乾固させ、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白い固体2 gを得た。収率46%。

20

【0298】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.58 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1 H).

【0299】

ステップ5：6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2-アミンの合成

前のステップで得られた中間体(250 mg、1.03 mmol)を丸底フラスコに秤量し、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(122.65 mg、1.23 mmol)、トリフルオロ酢酸(265 mg、2.05 mmol)を加え、30 mLのイソプロパノールに溶解した。反応液を85℃の油浴で4時間加熱した。原料が完全に消失した後、反応液に水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固させて、黄色の固体である粗生成物を得、これをジクロロメタンでスラリー化して精製することにより、黄色の固体240 mgを得た。収率88%。

30

【0300】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.92 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.88 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H).

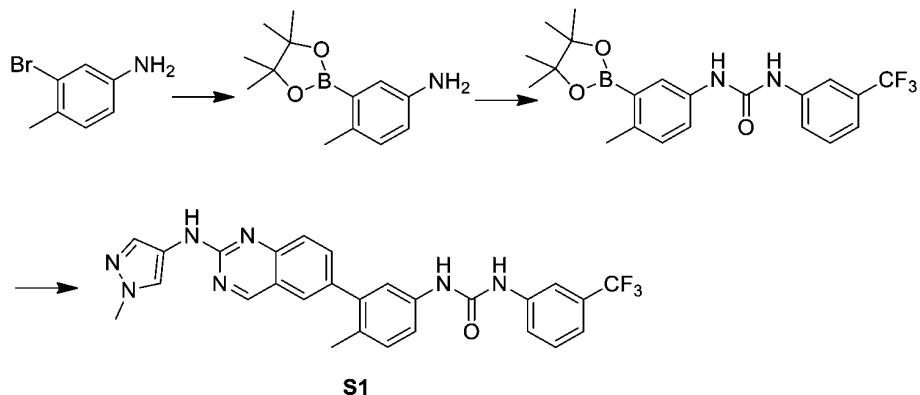
【0301】

実施例2：化合物S1の合成

40

50

【化48】



10

【0302】

ステップ1：4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリンの合成

化合物3 - ブロモ - 4 - メチルアニリン (10 g、53.75 mmol) をシュレンクボトルに秤量し、80 ml 乾燥ジメチルスルホキシドに溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (17.74 g、69.87 mmol) 、酢酸カリウム (15.82 g、161.25 mmol) 、 [1 , 1 ' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) デクロリドジクロロメタン錯体 (1.32 g、1.61 mmol) をそれぞれに加え、真空ポンプ及びアルゴンバルーンによってガス交換を行い、反応系内の空気を除去し、3回の交換処理の後、アルゴンバルーンで保護し、80 の油浴に置いて3時間反応させた。反応完了後、反応系を室温に冷却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色の固体 (10.6 g) を得た。収率 84.6 %。

20

【0303】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 6.94 (d , J = 2.1 Hz , 1 H) , 6.82 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 6.55 (dd , J = 8.0 , 2.3 Hz , 1 H) , 4.82 (s , 2 H) , 2.28 (s , 3 H) , 1.28 (s , 1.2 H) 。

30

【0304】

ステップ2：1 - (4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレアの合成

中間体4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (10 g、42.9 mmol) を乾燥テトラヒドロフランに溶解し、その中に3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアナート (8.0 g、42.9 mmol) をゆっくりと滴下し、室温で3時間攪拌し、白色の固体を析出させ、反応完了後、吸引濾過して白色の固体 (14 g) を得た。収率 77 %。

40

【0305】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 8.90 (s , 1 H) , 8.78 (s , 1 H) , 8.02 (s , 1 H) , 7.72 (s , 1 H) , 7.57 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 7.51 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.45 (dd , J = 8.2 , 2.0 Hz , 1 H) , 7.30 (d , J = 7.7 Hz , 1 H) , 7.11 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 2.41 (s , 3 H) , 1.31 (s , 12 H) 。

【0306】

ステップ3：1 - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フ

50

エニル)ウレア(S1)の合成

化合物6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2-アミン(200mg、0.657mmol)をシュレンクボトルに秤量し、16mlのジオキサンと4mlの水に溶解し、1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(304mg、0.723mmol)、炭酸カリウム(182mg、1.32mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(16mg、0.020mmol)をそれぞれに加え、真空ポンプ及びアルゴンバルーンによってガス交換を行い、反応系内の空気を除去し、3回の交換処理の後、アルゴンバルーンで保護し、80℃の油浴に置いて3時間反応させた。反応完了後、反応系を室温に冷却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体(260mg)を得た。収率76%。

【0307】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.82(s, 1H), 9.28(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.79(dd, J = 8.7, 1.6Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.57(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.50(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.31(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.3Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

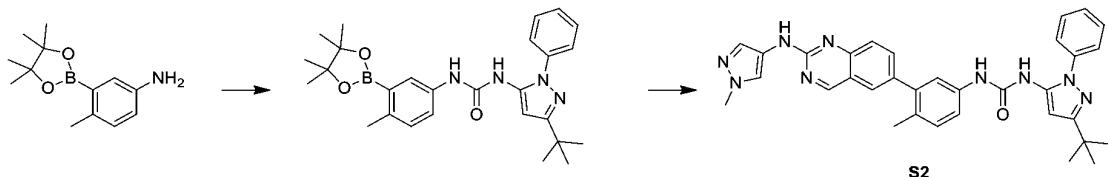
【0308】

HRMS m/z (ESI) found 518.1921 (M + H)⁺, C₂₇H₂₃F₃N₇O⁺ calcd for 518.1911, retention time 3.212 min, 純度: > 99%。

【0309】

実施例3：化合物S2の合成

【化49】



【0310】

ステップ1: 1-(3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ウレアの合成

トリホスゲン(84mg、0.283mmol)を秤量してジクロロメタンに溶解し、3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(184.71mg、0.858mmol)を氷浴下で反応液にゆっくりと加え、30分間反応させた後、300μLのDIPEA、4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(200mg、0.858mmol)を反応液に加え、室温で6時間攪拌し、白色の固体を析出させ、反応完了後、吸引濾過により白色の固体を得、ケーキをジエチルエーテルで洗浄した。収率86%。

【0311】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.03(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.53(d, J = 3.6Hz, 4H), 7

10

20

30

40

50

. 4 . 1 (d , J = 7 . 9 H z , 2 H) , 7 . 0 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 3 8 (s , 1 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 2 9 (d , J = 2 . 6 H z , 2 2 H) .

【 0 3 1 2 】

ステップ2：1 - (3 - (t e r t - ブチル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) ウレア (S 2) の合成

化合物6 - ブロモ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 2 - アミン (2 0 0 m g 、 0 . 6 5 7 m m o l) をシュレンクボトルに秤量し、 1 6 m l のジオキサンと 4 m l の水に溶解し、 1 - (3 - (t e r t - ブチル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ウレア (3 1 2 m g 、 0 . 6 5 7 m m o l) 、炭酸カリウム (1 8 2 m g 、 1 . 3 2 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体 (1 6 m g 、 0 . 0 2 0 m m o l) をそれぞれに加え、真空ポンプ及びアルゴンバルーンによってガス交換を行い、反応系内の空気を除去し、 3 回の交換処理の後、アルゴンバルーンで保護し、 8 0 °C の油浴に置いて 3 時間反応させた。反応完了後、反応系を室温に冷却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体 (2 8 3 m g) を得た。収率 7 5 %。

【 0 3 1 3 】

¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 8 1 (s , 1 H) , 9 . 2 6 (s , 2 H) , 8 . 5 6 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d d , J = 8 . 5 , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (s , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 0 (m , 4 H) , 7 . 4 8 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 9 (m , 1 H) , 7 . 2 8 (d d , J = 8 . 3 , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (s , 9 H) .

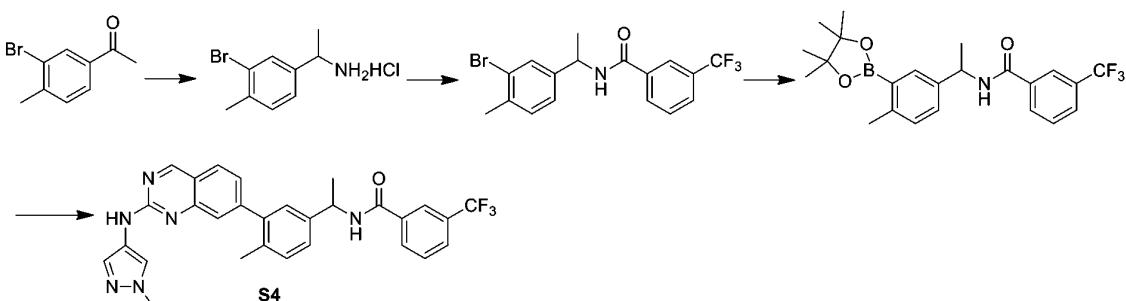
【 0 3 1 4 】

H R M S m / z (E S I) f o u n d 5 7 2 . 2 8 9 3 (M + H) ⁺ , C 3 3 H 3 4 N 9 O ⁺ c a l c d f o r 5 7 2 . 2 8 8 1 , 純度 > 9 9 %.

【 0 3 1 5 】

実施例 4 : 化合物 S 4 の合成

【 化 5 0 】



【 0 3 1 6 】

ステップ1：1 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩の合成

3 - ブロモ - 4 - メチルアセトフェノン (5 g 、 2 3 . 4 7 m m o l) を 1 0 0 m l の無水メタノールに溶解し、 2 g の 4 A モレキュラーシーブをそれに加えた。固体酢酸アンモニウム (1 8 g 、 2 3 4 . 7 m m o l) を秤量し、無水エタノールにバッヂで加えた。室温で 2 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4 . 4 2 g 、 7 0 . 4 m m o l) を氷浴条件下でゆっくりと加えた。添加後、室温で 4 8 時間攪拌し、原料が完全に反

10

20

30

40

50

応した後、溶剤メタノールを減圧下で蒸留除去し、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄して過剰の固体を除去し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸留して、酢酸エチルを除去した。得られた油状物をジエチルエーテルの塩酸溶液に加えて超音波処理し、この時点で大量の白色固体を析出させ、吸引濾過し、ケーキを無水ジエチルエーテルで洗浄して、合計4.8gの白色固体を得た。収率81.7%。

【0317】

ステップ2：合成N-(1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

中間体1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩(3g、1.97mmol)、HATU(5g、11.97mmol)及びDIPPEA(4.64g、35.92mmol)を丸底フラスコに秤量し、50mLの無水N,N-ジメチルホルムアミドをそれに加え、室温で30分間攪拌した後、3-トリフルオロメチル安息香酸(2.3g、11.97mmol)を反応液に滴下した。反応液を室温で4時間攪拌し続け、反応が完了した後、飽和食塩水を反応液に加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計4gの黄色の油状液体を得た。収率86.5%。

10

【0318】

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.04(s, 1H), 7.97(d, J=7.8Hz, 1H), 7.77(d, J=7.8Hz, 1H), 7.58(d, J=7.9Hz, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.24(d, J=1.6Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 5.31-5.26(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.61(d, J=6.9Hz, 3H)。

20

【0319】

ステップ3：N-(1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

中間体N-(1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(3g、7.77mmol)をシュレンクボトルに秤量し、30mLの乾燥ジメチルスルホキシドに溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.17g、8.54mmol)、酢酸カリウム(2.29g、23.30mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(189mg、0.23mmol)をそれぞれに加え、真空ポンプ及びアルゴンバルーンによってガス交換を行い、反応系内の空気を除去し、3回の交換処理の後、アルゴンバルーンで保護し、80°Cの油浴に置いて3時間反応させた。反応完了後、反応系を室温に冷却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計3gの白色固体を得た。収率89%。

30

【0320】

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.03(s, 1H), 7.96(d, J=7.7Hz, 1H), 7.80(d, J=2.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58(t, J=7.8Hz, 1H), 7.38(dd, J=9.0, 1.1Hz, 1H), 7.20(d, J=7.9Hz, 1H), 6.33(d, J=9.1Hz, 1H), 5.33(p, J=7.6Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 1.65(d, J=6.9Hz, 3H), 1.37(s, 12H)。

40

【0321】

ステップ4：N-(1-(4-メチル-3-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-7-イル)フェニル)エチル)-3-(トリフルオロメ

50

チル)ベンズアミド(S4)の合成

化合物6-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2-アミン(140mg、0.462mmol)をシュレンクボトルに秤量し、20mlのジオキサンと4mlの水に溶解し、N-(1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(200mg、0.462mmol)、炭酸カリウム(138mg、0.923mmol)、[1,1']-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(I)ジクロリドジクロロメタン錯体(15mg、0.015mmol)をそれぞれに加え、真空ポンプ及びアルゴンバルーンによってガス交換を行い、反応系内の空気を除去し、3回の交換処理の後、アルゴンバルーンで保護し、80°Cの油浴に置いて3時間反応させた。反応完了後、反応系を室温に冷却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計150mgの黄色の固体を得た。収率77%。

【0322】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.0Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.9Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.23 (p, J = 7.8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0Hz, 3H).

【0323】

HRMS m/z (ESI) found 531.2118 (M + H)⁺, C₂₉H₂₆F₃N₆O⁺ calcd for 531.2115, 純度 > 99%.

【0324】

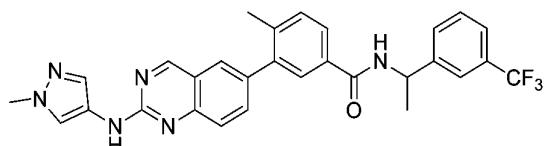
以下の実施例5~8の化合物S5~S8は、いずれも上記実施例の合成方法によって得ることができ、対応する原料を置き換えるだけでよい。

【0325】

実施例5：化合物S5の合成

4-メチル-3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-N-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ベンズアミド(S5)

【化51】



S5

【0326】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 9.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.0Hz, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.71 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 16.7, 8.0Hz, 3H), 7.45 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.27 (p, J = 8.0, 7.5Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.0Hz, 3H)。

【0327】

10

20

30

40

50

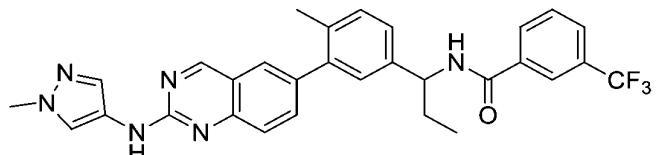
HRMS m/z (ESI) found 531.212 (M+H)⁺, C29H26F3N6O⁺ calcd for 531.2115, 純度: > 99%。

【0328】

実施例6：化合物S6の合成

N-(1-(4-メチル-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)フェニル)プロピル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(S6)

【化52】



S6

10

【0329】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (q t, J = 13.7, 6.6 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

【0330】

HRMS m/z (ESI) found 545.2284 (M+H)⁺, C30H28F3N6O⁺ calcd for 545.2271, 純度: > 99%。

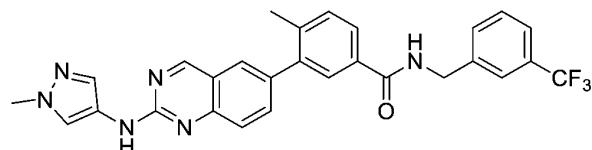
【0331】

実施例7：化合物S7の合成

4-メチル-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド(S7)

30

【化53】



S7

30

【0332】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

40

【0333】

HRMS m/z (ESI) found 517.1948 (M+H)⁺, C28H24F3N6O⁺ calcd for 517.1958, 純度: > 99%。

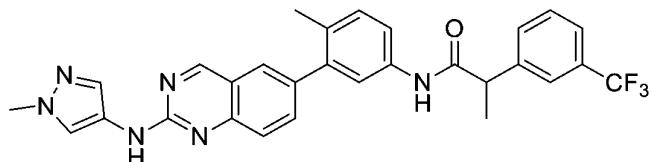
【0334】

50

実施例 8：化合物 S 8 の合成

N - (4 - メチル - 3 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロピオンアミド (S 8)

【化 5 4】



S8

10

【0335】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.21 (s , 1 H) , 9.81 (s , 1 H) , 9.25 (s , 1 H) , 8.22 (s , 1 H) , 7.82 (s , 1 H) , 7.75 (d , J = 10.7 Hz , 2 H) , 7.70 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.63 (d , J = 7.9 Hz , 2 H) , 7.60 (d , J = 7.4 Hz , 2 H) , 7.49 (d , J = 1.8 Hz , 1 H) , 7.26 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 3.96 (q , J = 7.5 Hz , 1 H) , 3.86 (s , 3 H) , 2.22 (s , 3 H) , 1.46 (d , J = 6.9 Hz , 3 H) .

20

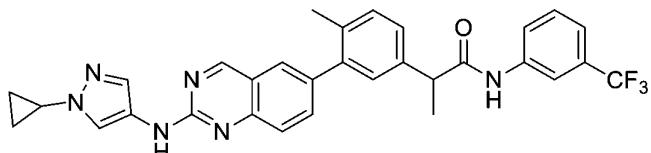
【0336】

HRMS m/z (ESI) found 531.2123 (M + H)⁺ , C₂₉H₂₆F₃N₆O⁺ calcd for 531.2115 , 純度 : > 99 %.

【0337】

実施例 9：化合物 S 9 の合成

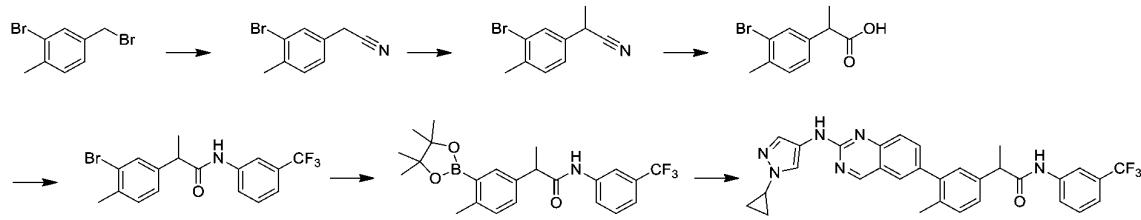
【化 5 5】



S9

30

【化 5 6】



S9

40

【0338】

ステップ 1 : 2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) アセトニトリルの合成

2 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 1 - メチルベンゼン (5 g , 18.94 mmol) を 30 mL の無水アセトニトリルに溶解し、それに 18 - クラウンエーテル - 6 (1.5 g , 5.6 . 83 mmol) を加え、シアノ化カリウム (1.36 g , 20.84 mmol) をゆっくりと加え、室温で 6 時間攪拌した後、原料が完全に反応するまで待ち、酢酸エチル及び水で 3 回抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸留して酢酸エチルを除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計 2 g の無色の油状液体を得た。収率 50 %。

50

【0339】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

【0340】

ステップ2：2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロピオニトリルの合成

中間体2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)アセトニトリル(1 g、4.76 mmol)を10 mlの無水DMFに溶解し、水素化ナトリウム(60%、209 mg、5.24 mmol)を冰浴条件下でゆっくりと加え、冰浴条件下で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(675 mg、4.76 mmol)を反応液に滴下した。約5時間の反応後、原料が完全に反応するまで待ち、酢酸エチルと水で3回抽出し、有機相を集めて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により酢酸エチルを除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計700 mgの黄色の油状液体を得た。収率66%。

10

【0341】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0342】

20

ステップ3：2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロピオン酸の合成

中間体2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロピオニトリル(500 mg、2.23 mmol)を20 mlの4N水酸化ナトリウム溶液に溶解し、125で6時間攪拌した後、黄色の油状懸濁物が完全に消失した後、酢酸エチル及び水で抽出し、有機相を捨てて水層を保留し、水層を塩酸でPH = 2~3に酸性化し、酢酸エチルで抽出し、有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により酢酸エチルを除去した。無色の油状液体400 mgを得た。収率74%。

【0343】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.53 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.71 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

30

【0344】

ステップ4：2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミドの合成

中間体2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロピオン酸(300 mg、1.23 mmol)、HATU(516 mg、1.36 mmol)及びDIPSEA(319 mg、2.47 mmol)を丸底フラスコに秤量し、これに15 mlの無水N,N-ジメチルホルムアミドを加えた。室温で30分間攪拌した後、m-アミノトリフルオロトルエン(199 mg、1.23 mmol)を反応液に滴下した。反応液を室温で4時間攪拌し、反応物が完全に反応した後、飽和食塩水を反応液に加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計400 mgの黄色の油状液体を得た。収率84%。

40

【0345】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 3.65 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0346】

50

ステップ5：2 - (4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミドの合成

中間体2 - (3 - プロモ - 4 - メチルフェニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミド(300 mg、0.777 mmol)をシュレンクボトルに秤量し、10 mlの乾燥ジメチルスルホキシドに溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン(217 mg、0.854 mmol)、酢酸カリウム(229 mg、2.33 mmol)、[1 , 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(19 mg、0.02 mmol)をそれぞれに加え、真空ポンプ及びアルゴンバルーンによってガス交換を行い、反応系内の空気を除去し、3回の交換処理の後、アルゴンバルーンで保護し、80 °Cの油浴に置いて3時間反応させた。反応完了後、反応系を室温に冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計270 mgの白色固体を得た。収率80%。

【0347】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 12H)。

【0348】

ステップ6：2 - (3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)キナゾリン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミド(S9)の合成

中間体6 - プロモ - N - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)キナゾリン - 2 - アミン(136 mg、0.446 mmol)、原料が異なることを除いて、合成方法は実施例1と同じである)をシュレンクボトルに秤量し、20 mlのジオキサンと4 mlの水に溶解し、中間体2 - (4 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミド(200 mg、0.446 mmol)、炭酸カリウム(123 mg、0.892 mmol)、[1 , 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(11 mg、0.014 mmol)をそれぞれに加え、真空ポンプ及びアルゴンバルーンによってガス交換を行い、反応系内の空気を除去し、3回の交換処理の後、アルゴンバルーンで保護し、80 °Cの油浴に置いて3時間反応させた。反応完了後、反応系が室温に冷却するまで待ち、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶剤を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、合計175 mgの黄色の固体を得た。収率77%。

【0349】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 3.76 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.61 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (p, J = 5.0 Hz, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H)。

【0350】

以下の実施例の化合物は、いずれも前記実施例の合成方法によって得ることができ、対応する原料を置き換えるだけでよい。

10

20

30

40

50

【0351】

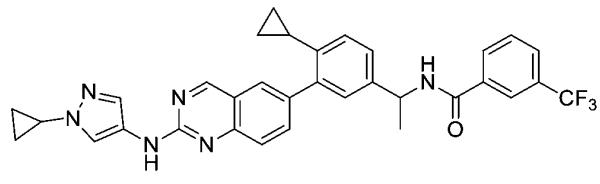
実施例10：化合物S10の合成

その合成方法は実施例4を参照した。

【0352】

N - (1 - (4 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) フェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S10)

【化57】



10

【0353】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.78 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.27 - 8.21 (m, 2 H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.93 - 7.88 (m, 2 H), 7.86 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.22 (p, J = 7.5, 7.0 Hz, 1 H), 3.74 (tt, J = 7.6, 4.1 Hz, 1 H), 1.84 (ddt, J = 12.4, 9.0, 4.2 Hz, 1 H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.09 - 1.02 (m, 2 H), 1.00 - 0.93 (m, 2 H), 0.86 - 0.80 (m, 2 H), 0.67 (q, J = 4.9 Hz, 2 H).

20

【0354】

HRMS m/z (ESI) found 583.2438 (M + H)⁺, C₂₉H₂₇F₃N₇O⁺ calcd for 583.2428, 純度: > 99%.

30

【0355】

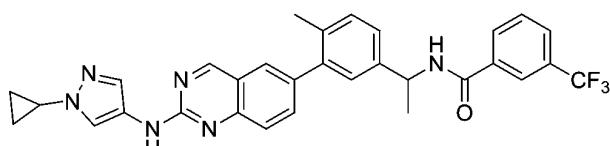
実施例11：化合物S11の合成

その合成方法は実施例4を参照した。

【0356】

N - (1 - (3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S11)

【化58】



40

【0357】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.23 (s, 2 H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.76 - 7.68 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.38 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.31 - 5.16 (m, 1 H), 3.74

50

(t t , J = 7 . 4 , 3 . 9 Hz , 1 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 5 4 (d , J = 7 . 0 Hz , 3 H) , 1 . 0 6 (d t , J = 7 . 8 , 3 . 8 Hz , 2 H) , 0 . 9 7 (d t , J = 6 . 6 , 3 . 0 Hz , 2 H) .

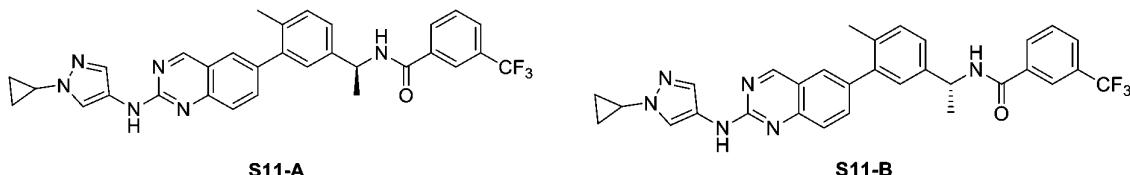
【0358】

HRMS m/z (ESI) found 557.2277 (M + H)⁺, C₃₁H₂₈F₃N₆O⁺ calc'd for 557.2271, 純度: > 99%。

【0359】

実施例12：化合物S11-A及び化合物S11-Bの合成

【化59】



【0360】

化合物S11は1つのキラル中心を持ち、1対のジアステレオマーとして現れる。キラルカラムを使用して、化合物S11のキラル分割を実行した。キラルカラム分割条件は下記の表1に示される通りであり、移動相としてメタノールとN,N-ジメチルエチレンジアミン（容量比100:0.5）を使用した。

【0361】

【表1】

化合物S11のキラル分割条件

キラルカラム	Superchiral		S-OJ
キラルカラムのサイズ	0.46 cm	I.D. × 15 cm	L, 5 μm
注入容積		5 μl	
移動相	MeOH/DEA = 100/0.05 (v/v)		
流速	0.9 ml/min		
波長	UV 220 nm		
温度	40 °C		

【0362】

分割後、1対のジアステレオマーS11-A及びS11-Bが得られ、ee値は下記の表2に示される通りである。

【0363】

【表2】

化合物S11-A及び化合物S11-Bのキラルカラムデータ

番号	t _R (分)	Area	Area %	T. Pla t _e s	Tailing	ee値
S11-A	3.903	4990552	99.9157	435 1.762	1.087	98%
S11-B	4.829	4685583	99.8157	260 0.659	1.077	98%

【0364】

本発明は、初期段階でS及びR配置をキラル合成し、活性差を比較することにより、化

10

20

30

40

50

化合物 S 11 - A、S 11 - B の配置を決定した。

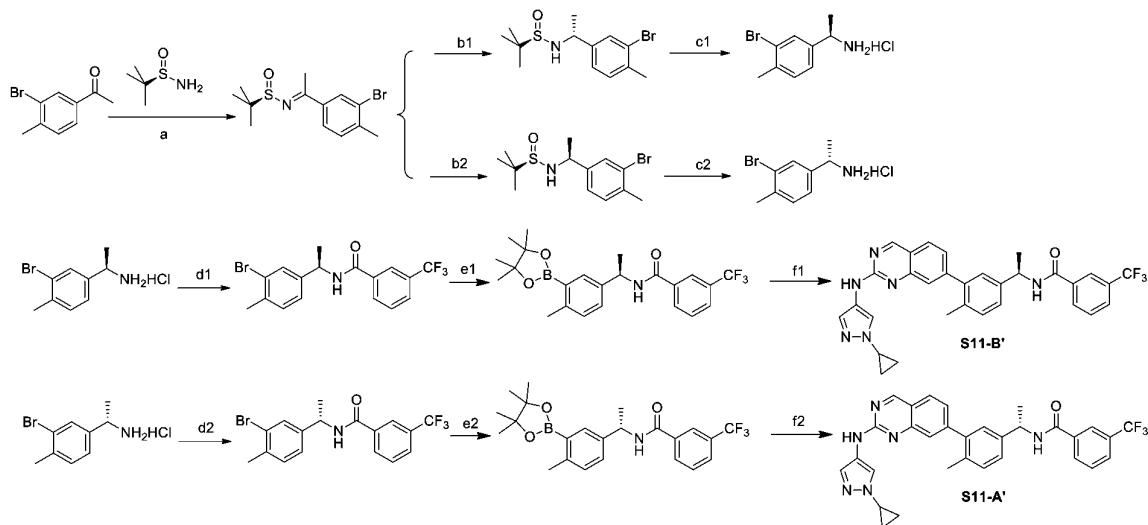
【0365】

化合物 S 11 - A、S 11 - B の NMR 及び MS データは化合物 S 11 のデータと同じである。

【0366】

実施例 13：化合物 S 11 - A' 及び化合物 S 11 - B' のキラル合成

【化 6 0】



【0367】

ここで、ステップ a、ステップ b 1 及びステップ b 2 の操作は文献 (DOI: 10.1021/jo0609834; 10.1021/jo0616512) を参照した。

【0368】

他のステップについては、実施例 4 の操作を参考し、異なる原材料を置き換えるだけよい。

【0369】

得られた化合物 S 11 - A' 及び S 11 - B' の NMR 及び MS データは実施例 11 における S 11 と同じである。

【0370】

実施例 12 で分解により得られた化合物 S 11 - A 及び S 11 - B、実施例 13 でキラル合成された化合物 S 11 - A' 及び S 11 - B' の旋光度及び DDR2 酵素阻害活性を試験し (効果実施例 1 の操作を参照)、結果は下記の表 3 に示される通りである。

【0371】

【表 3】

活性と旋光度の比較

	S 11-A' (キラル合成)	S 11-B' (キラル合成)	S 11-A (分割)	S 11-B (分割)
分子活性の比較	5. 9 ± 0. 3 nM	20. 2 ± 0. 4 nM	5. 0 ± 0. 1 nM	14. 4 ± 2. 1 nM
旋光度の比較	10. 2	-9. 4	9. 4	-6. 4

【0372】

結果：

上記の表から、実施例 13 でキラル合成された化合物 S 11 - A'、S 11 - B' は、それぞれ実施例 11 で分割により得られた化合物 S 11 - A 及び S 11 - B と同じ配置を有することを分かった。

10

20

30

40

50

【0373】

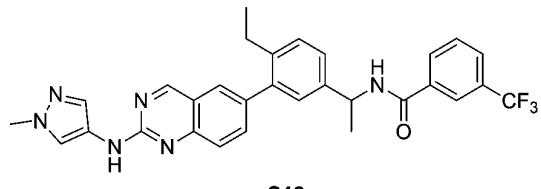
実施例14：化合物S12の合成

その合成方法は実施例4を参照した。

【0374】

N - (1 - (4 - エチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) フェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S12)

【化61】



10

【0375】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.80 (s , 1 H) , 9.25 (s , 1 H) , 9.10 (d , J = 7.9 Hz , 1 H) , 8.23 (s , 1 H) , 8.21 (s , 1 H) , 8.19 (s , 1 H) , 7.91 (d , J = 7.9 Hz , 1 H) , 7.80 (s , 1 H) , 7.76 - 7.67 (m , 3 H) , 7.62 (s , 1 H) , 7.39 (dd , J = 8.0 , 1.7 Hz , 1 H) , 7.34 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.30 (s , 1 H) , 5.23 (p , J = 7.2 Hz , 1 H) , 3.86 (s , 3 H) , 2.58 (q , J = 7.6 Hz , 2 H) , 1.53 (d , J = 7.0 Hz , 3 H) , 1.04 (t , J = 7.5 Hz , 3 H) .

20

【0376】

HRMS m/z (ESI) found 545.228 (M + H)⁺ , C₃₀H₂₈F₃N₆O⁺ calcd for 545.2271 , 純度 : > 99 %.

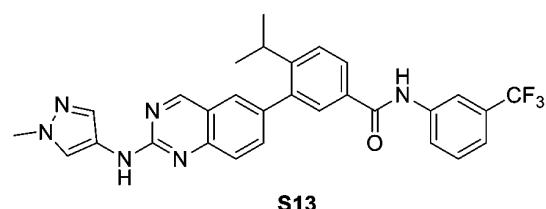
【0377】

実施例15：化合物S13の合成

4 - イソプロピル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (S13)

30

【化62】



40

【0378】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.53 (s , 1 H) , 9.85 (s , 1 H) , 9.30 (s , 1 H) , 8.25 (s , 2 H) , 8.08 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 8.03 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 7.92 (s , 1 H) , 7.88 (s , 1 H) , 7.78 (s , 2 H) , 7.67 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.63 (d , J = 9.9 Hz , 1 H) , 7.59 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.46 (d , J = 7.6 Hz , 1 H) , 3.87 (s , 3 H) , 3.10 (p , J = 7.1 Hz , 1 H) , 1.20 (d , J = 6.7 Hz , 6 H) .

【0379】

HRMS m/z (ESI) found 531.2109 (M + H)⁺ , C₂₉

50

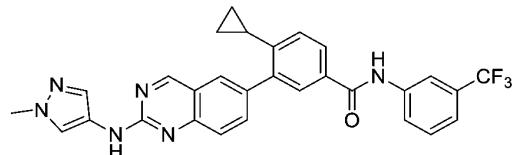
H 2 6 F 3 N 6 O + calc'd for 531.2115, 純度: > 99%。

【0380】

実施例16：化合物S14の合成

4 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (S14)

【化63】



S14

10

【0381】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.53 (s , 1 H) , 9.85 (s , 1 H) , 9.31 (s , 1 H) , 8.25 (s , 2 H) , 8.08 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 8.00 (d , J = 7.6 Hz , 2 H) , 7.98 - 7.89 (m , 2 H) , 7.78 (d , J = 10.3 Hz , 1 H) , 7.63 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.59 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 7.46 (d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.19 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) , 3.87 (s , 3 H) , 1.95 (t d , J = 8.6 , 4.6 Hz , 1 H) , 0.97 (q , J = 5.1 , 3.8 Hz , 2 H) , 0.84 (q , J = 5.1 Hz , 2 H)。

20

【0382】

HRMS m/z (ESI) found 529.197 (M + H)⁺ , C₂₉H₂₄F₃N₆O⁺ calc'd for 529.1958 , 純度: > 99%。

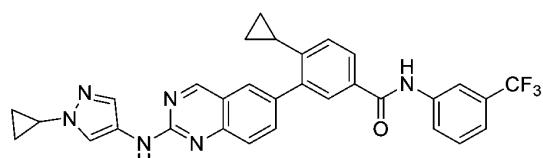
【0383】

実施例17：化合物S15の合成

4 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (S15)

30

【化64】



S15

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.53 (s , 1 H) , 9.84 (s , 1 H) , 9.31 (s , 1 H) , 8.25 (s , 2 H) , 8.09 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 8.01 (s , 1 H) , 7.99 (s , 1 H) , 7.98 - 7.91 (m , 2 H) , 7.79 (d , J = 7.0 Hz , 1 H) , 7.63 (d , J = 7.1 Hz , 1 H) , 7.59 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.45 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.18 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 3.75 (s , 1 H) , 1.95 (p , J = 6.4 Hz , 1 H) , 1.07 (s , 2 H) , 1.02 - 0.93 (m , 4 H) , 0.84 (d , J = 3.5 Hz , 2 H)。

【0385】

¹³C NMR (126 MHz, DMSO - d₆) 165.82 , 162.78

50

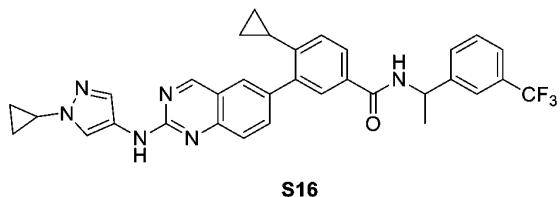
, 157.06, 150.98, 145.56, 141.12, 140.46,
 136.38, 135.23, 131.72, 130.46, 130.30, 1
 29.80 (d, J = 31.5 Hz), 129.17, 128.60, 127.84
 , 125.68, 124.63 (d, J = 272.1 Hz), 124.55, 12
 4.24, 123.50, 120.32 (d, J = 3.9 Hz), 120.27,
 120.17, 116.86 (d, J = 3.8 Hz), 33.15, 14.12,
 10.83, 6.63。

【0386】

実施例18：化合物S16の合成

4 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ベンズアミド (S16)

【化65】



10

20

【0387】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 9.83 (s, 1 H), 9.29
 (s, 1 H), 8.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8
 .03 - 7.93 (m, 1 H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H),
 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.77
 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz
 , 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.60 - 7.58 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.39 - 5
 .16 (m, 1 H), 3.74 (tt, J = 7.5, 4.0 Hz, 1 H), 1.98
 - 1.82 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.06 - 1.0
 2 (m, 2 H), 1.00 - 0.95 (m, 2 H), 0.95 - 0.89 (m, 2 H)
 , 0.82 - 0.74 (m, 2 H)。

30

【0388】

HRMS m/z (ESI) found 583.243 (M + H)⁺, C33H
 30F3N6O⁺ calcd for 583.2428, 純度: > 99%.

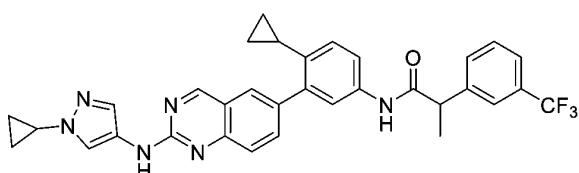
【0389】

実施例19：化合物S17の合成

N - (4 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロピオンアミド (S17)

40

【化66】

**S17**

【0390】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6) 10.20 (s, 1 H), 9.8

50

0 (s , 1 H) , 9 . 27 (s , 1 H) , 8 . 25 (s , 1 H) , 7 . 88 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 83 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 76 - 7 . 67 (m , 3 H) , 7 . 64 (s , 1 H) , 7 . 62 - 7 . 59 (m , 2 H) , 7 . 57 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 50 (dd , J = 8 . 5 , 2 . 1 Hz , 1 H) , 6 . 97 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 95 (q , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 79 - 3 . 70 (m , 1 H) , 1 . 85 - 1 . 76 (m , 1 H) , 1 . 45 (d , J = 7 . 0 Hz , 3 H) , 1 . 07 - 1 . 00 (m , 2 H) , 1 . 00 - 0 . 92 (m , 2 H) , 0 . 84 - 0 . 77 (m , 2 H) , 0 . 68 - 0 . 57 (m , 2 H) 。

【0391】

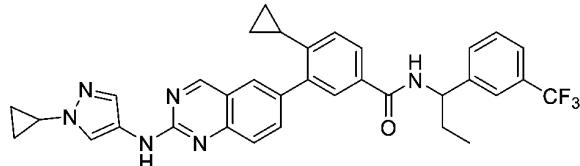
HRMS m/z (ESI) found 583.2433 ($M + H$)⁺, C33H30F3N6O⁺ calcd for 583.2428, 純度: > 99%。

【0392】

実施例20：化合物S18の合成

4 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ベンズアミド (S18)

【化67】



S18

【0393】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 9 . 82 (s , 1 H) , 9 . 29 (s , 1 H) , 8 . 86 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 26 (s , 1 H) , 7 . 96 (d , J = 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 89 (dd , J = 8 . 8 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 87 - 7 . 81 (m , 2 H) , 7 . 81 - 7 . 73 (m , 2 H) , 7 . 70 (d , J = 7 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 62 (s , 1 H) , 7 . 59 (d , J = 2 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 56 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 11 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 08 - 4 . 94 (m , 1 H) , 3 . 74 (tt , J = 7 . 7 , 3 . 7 Hz , 1 H) , 1 . 93 - 1 . 84 (m , 2 H) , 1 . 84 - 1 . 76 (m , 1 H) , 1 . 05 (d , J = 3 . 8 Hz , 2 H) , 0 . 98 (dt , J = 9 . 6 , 4 . 5 Hz , 2 H) , 0 . 91 (t , J = 7 . 3 Hz , 5 H) , 0 . 81 - 0 . 75 (m , 2 H) 。

【0394】

¹³C NMR (126 MHz , DMSO - d6) 166 . 08 , 162 . 75 , 157 . 05 , 150 . 90 , 146 . 09 , 144 . 73 , 141 . 04 , 136 . 39 , 135 . 44 , 131 . 76 , 131 . 33 , 130 . 44 , 129 . 76 , 129 . 42 (d , J = 31 . 0 Hz) , 128 . 76 , 128 . 47 , 127 . 44 , 125 . 60 , 124 . 79 (d , J = 272 . 5 Hz) , 124 . 35 , 123 . 92 , 123 . 50 , 120 . 25 , 120 . 13 , 73 . 98 , 55 . 09 , 33 . 14 , 29 . 25 , 25 . 42 , 11 . 77 , 6 . 62 。

【0395】

HRMS m/z (ESI) found 597.2586 ($M + H$)⁺, C34H32F3N6O⁺ calcd for 597.2584, 純度: > 99%。

【0396】

実施例21：化合物S19の合成

10

20

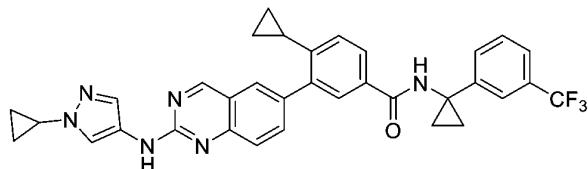
30

40

50

4 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) - N - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロプロピル) ベンズアミド (S 19)

【化 6 8】



S19

10

【0397】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.82 (s, 1 H), 9.30 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 13.2 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 4 H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 2.00 - 1.80 (m, 1 H), 1.42 - 1.28 (m, 4 H), 1.20 (m, 2 H), 0.95 (m, 4 H), 0.83 - 0.65 (m, 2 H).

【0398】

20

HRMS m/z (ESI) found 595.2420 (M + H)⁺, C₃₄H₃₀F₃N₆O⁺ calcd for 595.2519, 純度: > 99%.

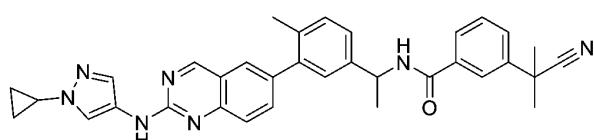
【0399】

実施例 22：化合物 S 20 の合成

3 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (1 - (3 - (2 - ((1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチル) ベンズアミド (S 20)

【化 6 9】

30



S20

【0400】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.79 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.98 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.70 - 7.66 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.32 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.30 - 5.17 (m, 1 H), 3.74 (tt, J = 7.2, 3.8 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.71 (s, 6 H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.10 - 1.02 (m, 2 H), 1.01 - 0.93 (m, 2 H).

【0401】

40

HRMS m/z (ESI) found 556.2803 (M + H)⁺, C₃₄H₃₄N₇O⁺ calcd for 556.2819, 純度: > 99%.

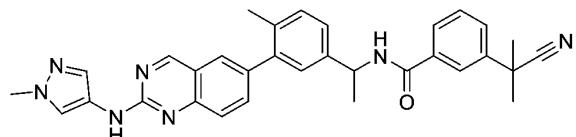
【0402】

実施例 23：化合物 S 21 の合成

50

3 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (1 - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチル) ベンズアミド (S 2 1)

【化 7 0】



S21

10

【0 4 0 3】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 7 9 (s , 1 H) , 9 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 9 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 3 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 6 2 (s , 1 H) , 7 . 5 3 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 3 3 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 5 . 2 3 (p , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 1 . 7 1 (s , 6 H) , 1 . 5 3 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) .

【0 4 0 4】

HRMS m / z (E S I) f o u n d 5 3 0 . 2 6 6 6 (M + H) ⁺ , C 3 2 H 3 2 N 7 O ⁺ c a l c d f o r 5 3 0 . 2 6 6 3 , 純度 : > 9 9 % .

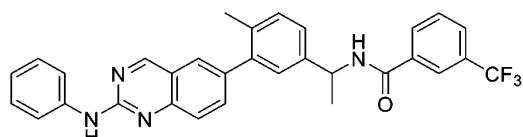
20

【0 4 0 5】

実施例 2 4 : 化合物 S 2 2 の合成

N - (1 - (4 - メチル - 3 - (2 - (フェニルアミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S 2 2)

【化 7 1】



S22

30

【0 4 0 6】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 9 5 (s , 1 H) , 9 . 3 5 (s , 1 H) , 9 . 1 0 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 7 . 9 4 - 7 . 8 7 (m , 2 H) , 7 . 8 2 (dd , J = 8 . 7 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 2 (d t , J = 7 . 8 , 3 . 5 H z , 2 H) , 7 . 3 8 - 7 . 2 9 (m , 5 H) , 7 . 0 0 (t , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 5 . 2 4 (p , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 1 . 5 4 (d , J = 7 . 1 H z , 3 H) .

40

【0 4 0 7】

M S (E S I ⁺) m / z 5 2 7 . 3 3 [M + H] ⁺ .

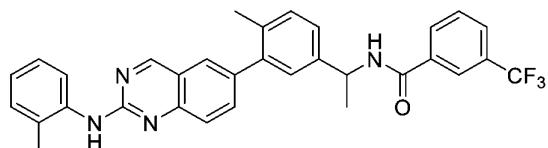
【0 4 0 8】

実施例 2 5 : 化合物 S 2 3 の合成

N - (1 - (4 - メチル - 3 - (2 - (o - ベンジルアミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S 2 3)

50

【化72】



S23

【0409】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 7.27 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.39 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

10

【0410】

MS (ESI⁺) m/z 541.33 [M + H]⁺.

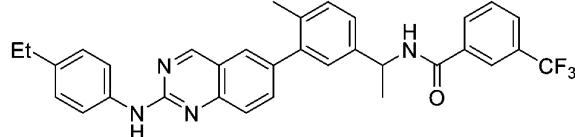
【0411】

実施例26：化合物S24の合成

20

N - (1 - (3 - (2 - ((4 - エチルフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S24)

【化73】



S24

【0412】

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.85 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

40

【0413】

MS (ESI⁺) m/z 555.35 [M + H]⁺.

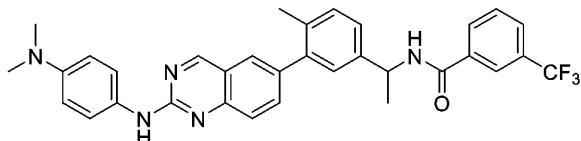
【0414】

実施例27：化合物S25の合成

N - (1 - (3 - (2 - ((4 - (ジメチルアミノ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S25)

50

【化74】



S25

【0415】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.60 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.23 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0416】

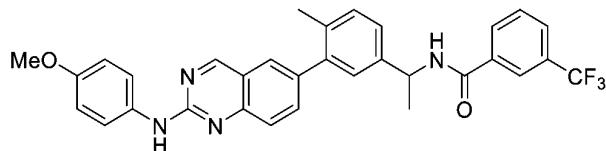
MS (ESI⁺) m/z 570.39 [M + H]⁺.

【0417】

実施例28：化合物S26の合成

N - (1 - (3 - (2 - ((4 - メトキシフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - メチルフェニル) エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (S26)

【化75】



S26

20

30

【0418】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.23 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0419】

MS (ESI⁺) m/z 557.33 [M + H]⁺.

【0420】

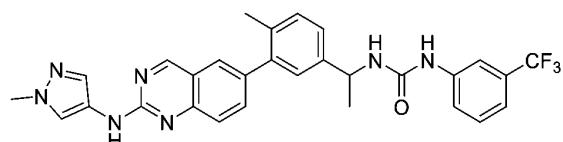
実施例29：化合物S27の合成

1 - (1 - (4 - メチル - 3 - (2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) エチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア (S27)

40

50

【化76】



S27

【0421】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.74 (m, 1H), 4.87 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0422】

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) 162.65, 157.00, 154.70, 150.82, 143.27, 141.66, 140.74, 136.09, 133.80, 130.96, 130.25, 130.20, 129.88 (d, J = 31.2 Hz), 128.03, 127.62, 125.51, 124.70 (d, J = 272.2 Hz), 123.69, 121.58, 121.08, 120.11, 117.73, 113.91, 48.94, 39.21, 23.57, 20.30.

【0423】

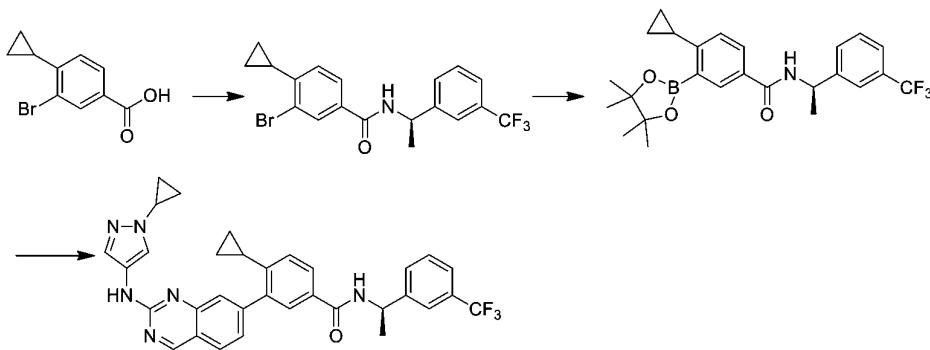
HRMS m/z (ESI) found 546.2235 (M + H)⁺, C₂₉H₂₇F₃N₇O⁺ calcd for 546.2224, 純度: > 99%。

【0424】

実施例30：化合物S37の合成

【化77】

30



S37

40

【0425】

その合成条件は実施例4を参照し、その中のキラルは市販されている原料アミノ自体が持っているものである。

【0426】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 3H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.26

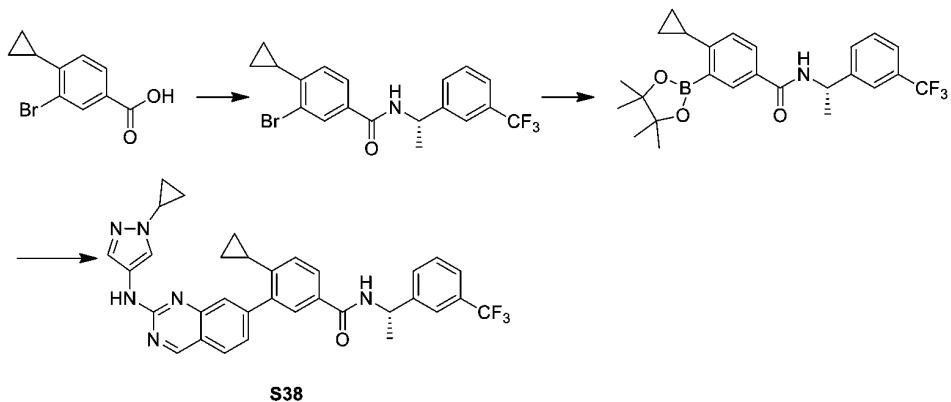
50

(p , $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (tt, $J = 7.1$, 3.5Hz, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 1.06 - 0.83 (m, 3H), 0.81 - 0.75 (m, 2H), ESI: 583 [M + H]。

【0427】

実施例31：化合物S38の合成

【化78】



10

【0428】

その合成条件は実施例4を参照し、その中のキラルは市販されている原料アミノ自体が持っているものである。

【0429】

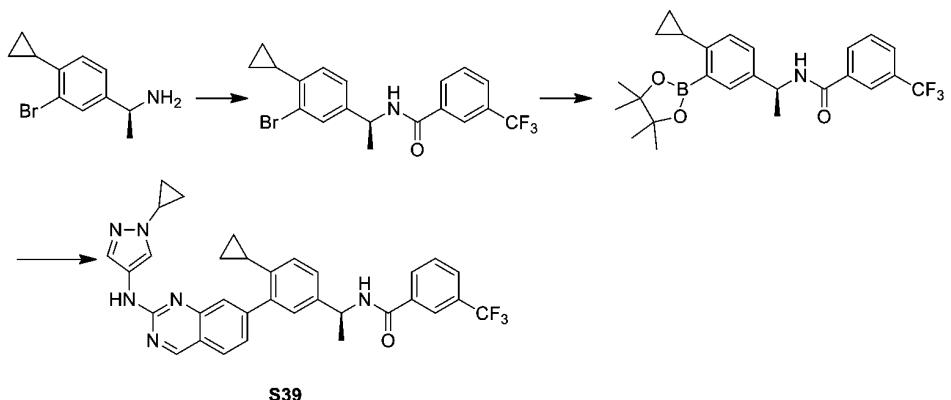
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 3H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 5.26 (p, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (tt, $J = 7.1$, 3.5Hz, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 1.06 - 0.83 (m, 3H), 0.81 - 0.75 (m, 2H), ESI: 583 [M + H]。

20

【0430】

実施例32：化合物S39の合成

【化79】



30

40

【0431】

その合成条件は実施例4を参照し、その中のキラルは市販されている原料アミノ自体が持っているものである。

【0432】

50

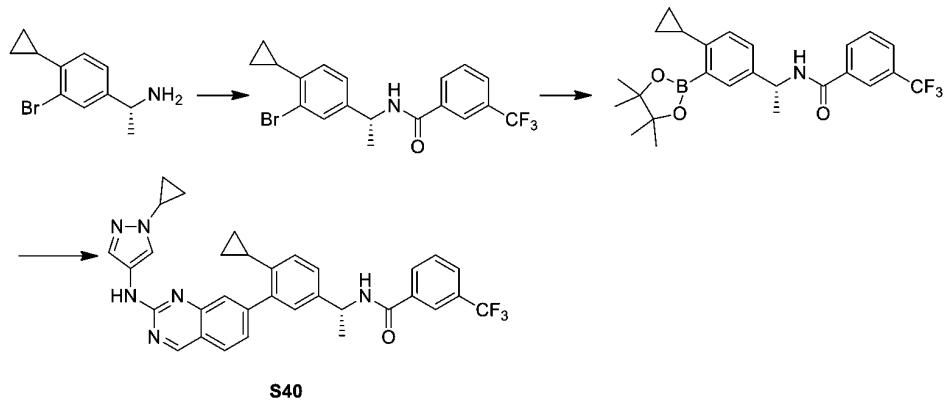
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 0.77 (m, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), ESI: 583 [M + H]。

【0433】

10

実施例33：化合物S40の合成

【化80】



20

【0434】

その合成条件は実施例4を参照し、その中のキラルは市販されている原料アミノ自体が持っているものである。

【0435】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.90 - 0.75 (m, 2H), 0.72 - 0.62 (m, 2H), ESI: 583 [M + H]。

30

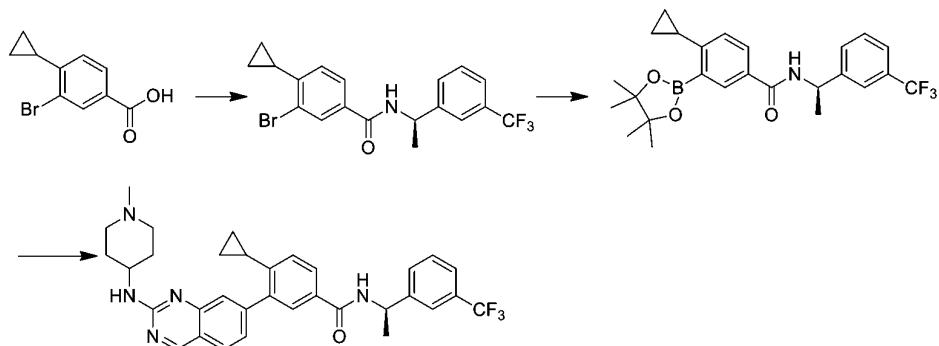
【0436】

実施例34：化合物S41の合成

40

50

【化 8 1】



S41

【0437】

その合成条件は実施例4を参照し、その中のキラルは市販されている原料アミノ自体が持っているものである。

【0438】

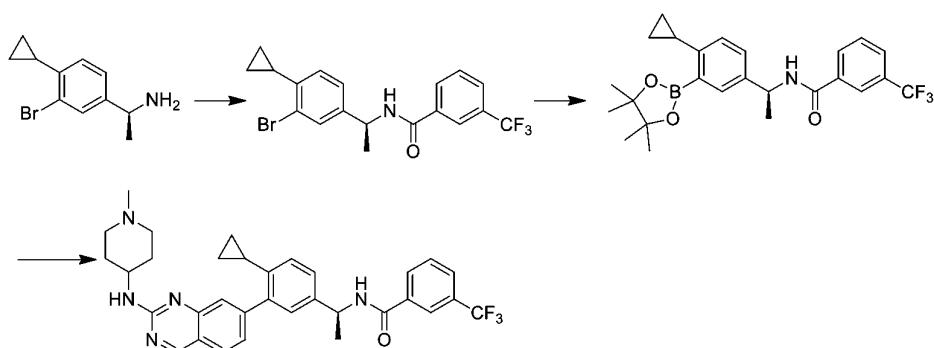
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.92 - 7.80 (m, 3 H), 7.80 - 7.63 (m, 4 H), 7.62 - 7.52 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.26 (p, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.18 - 4.06 (m, 1 H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 2.87 (d, J = 10.3 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 - 1.81 (m, 5 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.97 - 0.87 (m, 2 H), 0.81 - 0.75 (m, 2 H), ESI: 640 [M + H]。

20

【0439】

実施例35：化合物S42の合成

【化 8 2】



S42

40

【0440】

その合成条件は実施例4を参照し、その中のキラルは市販されている原料アミノ自体が持っているものである。

【0441】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 9.08 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.23 (s, 2 H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.93 - 7.88 (m, 2 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1 H)

50

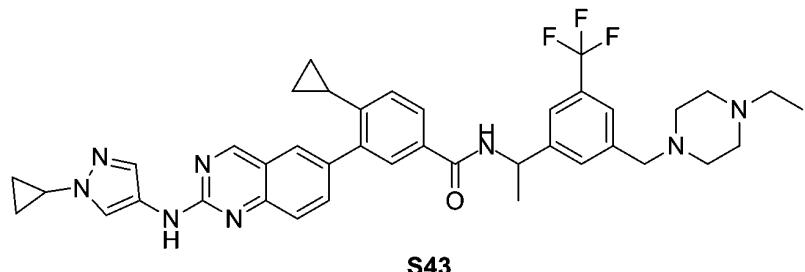
, 5.23 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 8.0 Hz, 1H),
 2.87 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.91 (m, 5H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (dt, J = 8.7, 3.1 Hz, 2H), 0.71-0.62 (m, 2H), ESI: 640 [M+H]⁺.

【 0 4 4 2 】

実施例 3 6 : 化合物 S 4 3 の合成

合成条件は実施例4を参照し、異なる原料を置き換えるだけでよい。

【化 8 3】



[0 4 4 3]

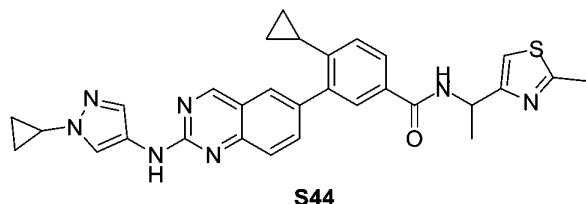
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 9.14 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.89 - 7.78 (m, 4 H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.28 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.68 - 3.59 (m, 3 H), 3.00 - 2.84 (m, 4 H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.68 - 2.56 (m, 4 H), 1.99 - 1.88 (m, 1 H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.15 - 1.09 (m, 2 H), 1.09 - 1.02 (m, 2 H), 0.97 - 0.91 (m, 2 H), 0.81 - 0.75 (m, 2 H). ESI: 709 [M+H]⁺.

[0 4 4 4]

実施例 3.7：化合物 S-4-4 の合成

合成条件は実施例4を参照し、異なる原料を置き換えるだけでよい。

【化 8 4】



[0 4 4 5]

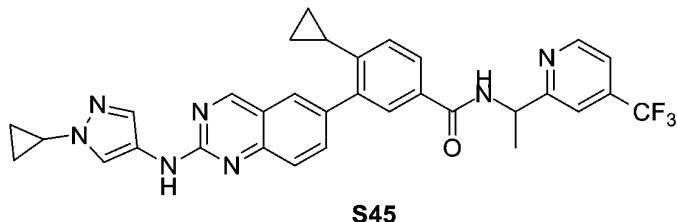
¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 7 8 (s , 1 H) , 9 . 2 8 (s , 1 H) , 8 . 7 8 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 2 - 7 . 8 1 (m , 3 H) , 7 . 8 0 - 7 . 6 9 (m , 1 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 5 . 3 3 - 5 . 2 1 (m , 1 H) , 3 . 7 9 - 3 . 6 6 (m , 1 H) , 2 . 6 1 (s , 3 H) , 1 . 9 3 - 1 . 8 4 (m , 1 H) , 1 . 4 9 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 1 . 1 1 - 1 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 0 0 - 0 . 8 7 (m , 4 H) , 0 . 7 6 (d , J = 5 . 1 H z , 2 H) , E S I : 5 3 6 [M + H] 。

【0446】

実施例38：化合物S45の合成

合成条件は実施例4を参照し、異なる原料を置き換えるだけでよい。

【化85】



10

【0447】

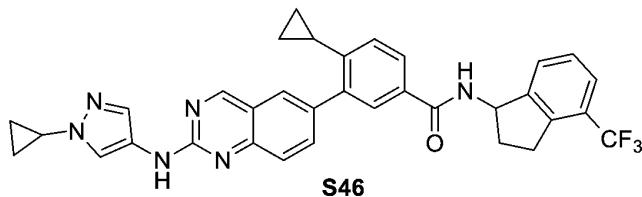
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.29 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 5H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), ESI: 584 [M + H]。 20

【0448】

実施例39：化合物S46の合成

合成条件は実施例4を参照し、異なる原料を置き換えるだけでよい。

【化86】



30

【0449】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.85 - 9.70 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dq, J = 6.1, 2.0 Hz, 3H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 4H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), ESI: 595 [M + H]。 40

【0450】

効果実施例1：DDR2酵素活性試験

【0451】

検出方法：酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）

【0452】

試験の受容体チロシンキナーゼ：DDR2

【0453】

50

試験バッチ：2バッチ

【0454】

試薬、消耗品及び機器：

実験で使用したキナーゼは、当研究室で昆虫バキュロウイルス発現系を利用して発現・精製したプロテインキナーゼDメインの組換えタンパク質であり、ポリグルタミン酸-チロシンペプチドセグメント [Poly (Glu, Tyr) 4 : 1] 及びバナジン酸ナトリウムは Sigma 社から購入され、抗リン酸化モノクローナル抗体 PY99 は Santacruz 社から購入され、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ヤギ抗マウス二次抗体は Calbiochem 社から購入され、ATP 及びOPD は Shanghai Sangon (上海生工) 社から購入され、その他の試薬はすべて Sinopharm (国薬集団化学試薬有限公司) から購入された。反応ELISA プレート (#2592) は Corning 社から購入された。実験でプレート読み取りに使用される全波長マイクロプレートリーダーは、Molecular Device 社の製品であり、モデル：Spec traMax 190 であり、実験用水は Sinopharm 製の蒸留水であった。

10

【0455】

化合物の調製：

化合物 12000 g を 5 分間遠心分離し、DMSO を添加して 10 - 2 M のストック溶液を調製し、均一にボルテックスした後に、10 分間超音波処理して、使用するまでに -40 で保存した。試験中、DMSO を使用して化合物をストック溶液から試験濃度の 100 倍に希釈した（系内の DMSO 濃度は 1 % であった）。

20

【0456】

実験方法：

【0457】

1) 酵素反応基質 Poly (Glu, Tyr) 4 : 1 をカリウムイオンフリーの PBS (10 mM のリン酸ナトリウム緩衝液、150 mM の NaCl, pH 7.2 ~ 7.4) で 20 µg / mL に希釈し、125 µL / ウェルでマイクロタイタープレートをコーティングし、37 に置いて 12 ~ 16 時間反応させた。ウェル内の液体を廃棄した。プレートを T - PBS (0.1 % の Tween - 20 を含むカリウムイオンフリーの PBS、200 µL / ウェル) で 3 回、毎回 5 分間洗浄した。マイクロタイタープレートを 37 のオープンで 1 ~ 2 時間乾燥させた。

30

【0458】

2) 反応緩衝液 (50 mM の HEPES, pH 7.4、50 mM の MgCl₂、0.5 mM の MnCl₂、0.2 mM の Na₃VO₄、1 mM の DTT) で希釈した 49 µL の ATP 溶液を各ウェルに加え、1 µL の試験化合物を各ウェルに加え、さらに反応緩衝液で希釈した DDR2 キナーゼDメイン組換えタンパク質 50 µL を加えて反応を開始させ、各実験で、ATP を含まない 2 つの対照ウェルを設定した。シェーカー (100 rpm) に置いて 37 で 1 時間反応させた。ウェル内の液体を廃棄し、プレートを T - PBS で 3 回洗浄した。

【0459】

3) 100 µL / ウェルの抗体 PY99 希釈液 (抗体を 5 mg / mL の BSA を含む T - PBS で 1 : 500 に希釈) を加え、37 のシェーカーで 0.5 時間反応させた。ウェル内の液体を廃棄し、プレートを T - PBS で 3 回洗浄した。

40

【0460】

4) 100 µL / ウェルのホースラディッシュペルオキシダーゼ標識ヤギ抗マウス二次抗体希釈液 (抗体を 5 mg / mL の BSA を含む T - PBS で 1 : 2000 に希釈) を加え、37 のシェーカーで 0.5 時間反応させた。ウェル内の液体を廃棄し、プレートを T - PBS で 3 回洗浄した。

【0461】

5) 2 mg / mL の OPD 発色溶液 (0.03 % の H₂O₂ を含む 0.1 M のクエン酸 - クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH = 5.4) で希釈) を 100 µL / ウェルで加え、暗所

50

で 25 で 1 ~ 10 分間反応させた。

【0462】

6) 2 M の H₂SO₄ を 50 μL / ウェルで加えて反応を停止させ、波長可変マイクロプレートリーダー VERSAMAX で読み取り、波長は 490 nm であった。

【0463】

7) 結果の分析

【数1】

$$\text{阻害率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{化合物のOD値} - \text{酵素フリー対照ウェルのOD値}}{\text{陰性化合物のOD値} - \text{酵素フリー対照ウェルのOD値}} \right) \times 100\%$$

10

I C₅₀ 値は、マイクロプレートリーダー付属のソフトウェアを使用して 4 パラメータ回帰によって得られた。

【0464】

その結果は下記の表 4 に示される通りである。

【0465】

【表4-1】

DDR2 酵素活性試験

化合物	R ¹	R ²	R ³	L	DDR2 I C ₅₀
S 1		CH ₃			6.6 ± 0.4 nM
S 2		CH ₃			9.7 ± 0.6 nM
S 4		CH ₃			4.1 ± 0.1 nM

20

30

40

50

【表 4 - 2】

S 5		CH ₃		 O N—C(=O)—H	2. 9 ± 0. 8 nM
S 6		CH ₃		 O C—C(=O)—H	5. 0 ± 0. 5 nM
S 7		CH ₃		 O C—C(=O)—H	1. 3 ± 0. 2 nM
S 8		CH ₃		 O C—C(=O)—H	2. 2 ± 0. 2 nM
S 9		CH ₃		 O C—C(=O)—H	2. 7 ± 0. 1 nM
S 10		c-P r		 O N—C(=O)—H	35. 5 ± 3. 9 nM
S 11		CH ₃		 O C—C(=O)—H	4. 3 ± 1. 0 nM
S 11-A		CH ₃		 O C—C(=O)—H	5. 0 ± 0. 1 nM
S 11-B		CH ₃		 O C—C(=O)—H	14. 4 ± 2. 1 nM
S 12		CH ₂ CH ₃		 O N—C(=O)—H	14. 6 ± 3. 3 nM
S 13		i-P r		 O N—C(=O)—H	5. 4 ± 0. 4 nM
S 14		c-P r		 O N—C(=O)—H	4. 3 ± 0. 7 nM
S 15		c-P r		 O N—C(=O)—H	6. 1 ± 0. 5 nM
S 16		c-P r		 O N—C(=O)—H	38. 3 ± 2. 8 nM
S 17		c-P r		 O C—C(=O)—H	1. 7 ± 0. 3 nM
S 18		c-P r		 O C—C(=O)—H	3. 7 ± 0. 2 nM
S 19		c-P r		 O C—C(=O)—C ₃ H ₅	4. 6 ± 0. 3 nM
S 20		CH ₃		 O C—C(=O)—H	5. 6 ± 0. 3 nM
S 27		CH ₃		 O C—C(=O)—H	8. 7 ± 1. 1 nM
S 37		c-P r		 O C—C(=O)—H	13. 5 ± 7. 2 nM
S 38		c-P r		 O C—C(=O)—H	100 nM

10

20

30

40

50

【表4-3】

S 39		c - P r			31. 0 ± 5. 8 nM
S 40		c - P r			336. 2 ± 108. 3 nM
S 41		c - P r			4. 7 ± 0. 01 nM
S 42		c - P r			8. 2 ± 2. 3 nM
S 43		c - P r			57. 6% (0. 1 μM時の阻害率)
S 44		c - P r			72. 9% (0. 1 μM時の阻害率)
S 45		c - P r			68. 4% (0. 1 μM時の阻害率)
S 46		c - P r			47. 7% (0. 1 μM時の阻害率)

【0466】

効果実施例2：化合物の選択性試験

酵素が異なる以外に、他の試験方法及び条件はいずれも、効果実施例1におけるD D R 2 酵素活性試験方法と同じであった。

【0467】

I C 50 試験効果は下記の表5に示される通りであり（単位：nM）、本発明の化合物S 10、S 12、S 15、S 16 及びS 18は、キナーゼに対して良好な選択性を有した。

【0468】

【表5-1】

酵素選択性試験の結果

	VEGFR-1	PDGFR- α	PDGFR- β	C-Kit	Flt-3	EGFR	ErbB2
s 18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s 16	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s 10	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s 12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s 15	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	ErbB4	Src	Abl	EPH-A2	IGF-1R	AXL	Met
s 18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

10

20

30

40

50

【表5-2】

s 1 6	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
s 1 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
s 1 2	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
s 1 5	> 1 0	> 1 0 0	< 1 0	> 1 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
	ALK	RET	FGFR-1	FGFR-2	FGFR-3	FGFR-4	KDR
s 1 8	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
s 1 6	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
s 1 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
s 1 2	> 1 0 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0	> 1 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0
s 1 5	> 1 0 0 0	> 1 0 0 0	> 1 0	--	--	--	< 1 0
	P 3 8 MAPK						
s 1 8	> 1 0 0 0						
s 1 6	> 1 0 0 0						
s 1 0	> 1 0 0 0						
s 6	> 1 0 0 0						
s 1 5	> 1 0 0 0						

【0469】

効果実施例3：化合物S 1 5の細胞毒性活性試験

【0470】

試験の目的：

気管支上皮細胞株B e a s - 2 B 及び肺線維芽細胞株M R C - 5に対する化合物S 1 5の細胞毒性活性を試験することである。

【0471】

1) ヒト気管支上皮細胞株B e a s - 2 B 及びヒト胚性肺線維芽細胞株M R C - 5を収集し、96ウェルプレートに所定の密度(約5 0 0 0 ~ 1 0 0 0 0 細胞)で細胞を接種し(エッジウェルは滅菌水又はP B Sで満たす)、プレート当たり対処群(1 0 0 μ Lの培地を添加)を設定した。

【0472】

2) 3 7 に置き、5 %のC O 2で一晩インキュベーションした。逆転して顕微鏡で観察した。

【0473】

3) 異なる濃度の試験化合物溶液を各ウェルに加え、同時に对照ウェル(細胞を含むが、薬物の培地とM T S 溶液は含まない)、ブランクウェル(細胞、培地、及びM T S 溶液を含まない)を設定し、各群に3~5個の複製ウェルを設定し、3 7 で4 8 ~ 7 2 時間インキュベーションした。

【0474】

4) 1 0 0 μ Lの培地を含む各ウェルに1 0 μ L / ウェルのM T S / P M S (2 0 : 1、P r o m e g a C o r p) 溶液を加えた後、軽く振とうした。3 7 で2 ~ 4 時間インキュベーションした。

【0475】

5) M 5マイクロプレートリーダー(M o l e c u l a r D e v i c e、U S A)を使用して、4 9 0 n mで溶液の吸光度を測定した。

【0476】

10

20

30

40

50

6) データの収集と結果分析：各テストウェルの O D 値からゼロ設定ウェルの O D 値又は対照ウェルの O D 値を差し引いた。各複製ウェルの O D 値は平均数を取った。

【数 2】

$$\text{細胞生存率(cell viability)\%} = \frac{\text{薬物を投与した細胞のOD - ブランク群のOD}}{\text{対照細胞のOD - ブランク群のOD}} \times 100\%$$

【0477】

実験結果：

図 1 は、肺線維芽細胞株 M R C - 5 に対する陽性薬物ニンテダニブ (N i n t e d a n i b) 及び化合物 S 1 5 の細胞毒性活性の試験結果であり、図 2 は、気管支上皮細胞株 B e a s - 2 B に対する陽性薬物ニンテダニブ及び化合物 S 1 5 の細胞毒性活性の試験結果である。図 1 及び図 2 から分かるように、ニンテダニブは 5 μ M の濃度で有意な細胞毒性を示したが、化合物 S 1 5 は 10 μ M でヒト気管支上皮細胞株 B e a s - 2 B 及び肺線維芽細胞株 M R C - 5 にほとんど毒性を示さなかった。上記の結果は、化合物 S 1 5 の細胞毒性が陽性薬物ニンテダニブの細胞毒性よりはるかに低いことを示した。

10

【0478】

効果実施例 4 : B L M による肺損傷及び炎症に対する化合物 S 1 5 の効果の評価

【0479】

試験の目的：

20

本実験の目的は、プレオマイシン (B L M) によって誘発される急性肺損傷及び炎症における化合物 S 1 5 の治療可能性を調査することである。

【0480】

実験の群分け (群あたり 8 匹のマウス) :

モデル群 (B L M) : マウスに気管内注入を介して B L M (1 . 7 U / k g) を一滴づつ注入した。

化合物 S 1 5 群 (S 1 5) : それぞれ 3 0 、 6 0 、 及び 9 0 m g / k g の 3 つの投与群に分けられた。

陽性対照群 (ニンテダニブ) : ニンテダニブ投与群。

陰性対照群 (対照) : 生理食塩水のみを使用した。

30

【0481】

組織パラフィン包埋切片の実験手順 :

【0482】

1) 材料の取得 : 新鮮な組織を 4 % のパラホルムアルデヒドで 2 4 時間以上固定させた。固定液から組織を取り出し、標的部位の組織をトリミングし、トリミングした組織に標記をし、後で使用するために脱水ボックスに入れた。

【0483】

2) 脱水 : 脱水ボックスを脱水機に入れ、順次に異なる濃度勾配のアルコールを使用して脱水した。 7 5 % のアルコール (4 時間) 、 8 5 % のアルコール (2 時間) 、 9 0 % のアルコール (2 時間) 、 9 5 % のアルコール (1 時間) 、 無水エタノール I (3 0 分) 、 無水エタノール II (3 0 分) 、 アルコールベンゼン (5 ~ 1 0 分) 、 キシレン I (5 ~ 1 0 分) 、 キシレン II (5 ~ 1 0 分) 、 ワックス I (1 時間) 、 ワックス II (1 時間) 、 ワックス III (1 時間) 。

40

【0484】

3) 包埋 : 最初に高温で溶かしたワックスを包埋フレームに入れ、ワックスが冷えて固まる前に、脱水ボックスから組織を取り出し、包埋面の要求に応じて包埋フレームに入れて、標記した。そして、 - 2 0 に置いて冷却させ、完全に固化した後、パラフィンプロックを包埋フレームから取り出してトリミングした。

【0485】

4) 切片 : トリミングしたパラフィンプロックをパラフィンミクロトームに置いて切片に

50

し、切片の厚さは約 4 μm であった。切片を 40 の温水の浮選ワークステーションに浮かせて平らにし、スライドガラスで温水から組織を取り出し、60 のオーブンに入れて切片を焼いた。水を乾かし、ワックスを焼いて溶かした後、取り出して使用するまで室温で保存した。

【0486】

パラフィン切片の H E 染色の実験過程

【0487】

1) 切片を順次にキシレン I (20 分)、キシレン II (20 分)、無水エタノール I (10 分)、無水エタノール II (10 分)、95 % のアルコール (5 分)、90 % のアルコール (5 分)、80 % のアルコール (5 分)、70 % のアルコール (5 分) に入れ、蒸留水で洗浄した。

10

【0488】

2) ヘマトキシリンによる細胞核への染色：切片を Harris ヘマトキシリンに入れて 3 ~ 8 分間染色し、その後に水道水で洗浄し、1 % の塩酸アルコール溶液で数秒間分化させ、水道水ですすぎ、0.6 % のアンモニア水で青色に戻させ、次に流水ですすいだ。

【0489】

3) エオシンによる細胞質への染色：切片をエオシン染色液においてに 1 ~ 3 分間染色した。

【0490】

4) 脱水と切片の封入：切片を順次に 95 % のアルコール I (5 分)、95 % のアルコール II (5 分)、無水エタノール I (5 分)、無水エタノール II (5 分)、キシレン I (5 分)、キシレン II (5 分) に入れて脱水し、透明にさせ、キシレンから切片を取り出してしばらく乾燥させ、中性ガムで切片を密封した。

20

【0491】

5) 顕微鏡を使用して鏡検査を行い、画像を収集して分析した。

【0492】

6) 染色結果：細胞核は青色であり、細胞質は赤色であった。

【0493】

マウス肺組織の形態学的等級分類基準（肺胞炎等級分類）：

1. 0 等級 (1 点) : 正常な肺組織、

2. I 等級 (2 点) : 軽度の肺胞炎であり、少量の炎症性細胞の浸潤があり、肺胞中隔はわずかに広がっている、

30

3. II 等級 (3 点) : 中等度の肺胞炎であり、I 等級よりも炎症細胞が多く、肺胞の形が乱れている、

4. III 等級 (4 点) : 重度の肺胞炎であり、大量の炎症細胞が浸潤し、病変がびまん性になり、肺胞構造が完全に破壊されている。

30

【0494】

(1) 組織病理学的評価

BLM で誘発された肺損傷のマウスモデルは、特発性肺線状疾患の研究で広く使用されている。BLM (2 mg / kg) の経口投与後 3 日目に、化合物 S15 を 30、60 および 90 mg / kg の 3 つの投与量で 12 日間、1 日 1 回 (q d) 経口投与した。ニンテダニブを、30 mg / kg の単一の投与量で 12 日間、1 日 1 回 (q d) 経口投与した。次に肺組織切片を作成し、H & E 染色を使用してマウス肺切片の組織病理学的評価を行い、図 3 及び図 4 で示されるように、BLM 誘導は重度の肺損傷を引き起こし、正常な肺胞構造が消失し、肺胞壁の肥厚が明らかであり、大量の炎症性細胞浸潤があり、限局性線状疾患病変が現れたが、化合物 S15 及びニンテダニブの投与群における BLM 誘発性肺損傷は有意に改善された。

40

【0495】

(2) 炎症細胞の数と関連タンパク質の濃度への影響

【0496】

1. BALF における細胞の総数の検出。収集した BALF を 1000 rpm で 10 分間

50

4で遠心分離し、 $25 \times \text{cocktail}$ を上清液に加え、タンパク質濃度の検出とその後のサイトカイン測定のために -80 で保存した。細胞ペレットを $50 \mu\text{L}$ の生理食塩水で再懸濁した。BALFにおける細胞の総数を、細胞計数装置によって検出した。

【0497】

2. タンパク質濃度の測定。実験では、BCAタンパク質濃度測定キット（碧雲天）を使用して、BALFにおける総タンパク質濃度を測定し、実験ステップは次の通りであった。

【0498】

1) タンパク質標準品の調製

a. 0.8 ml のタンパク質標準の調製液をタンパク質標準（20 mg のBSA）チューブに加え、十分溶解させて均一に混合し、25 mg / ml のタンパク質標準液を調製した。調製後すぐに使用でき、-20 で保存した。

b. 適切な量の25 mg / ml タンパク質標準を取り、それを0.5 mg / ml の目標濃度に希釈させた。タンパク質サンプルと標準品は同じ溶液で希釈する必要があり、標準品は0.9%のNaCl又はPBSで希釈することもできることに注意されたい。希釈した後の0.5 mg / ml のタンパク質標準は、-20 で長期間保存できる。

【0499】

2). BCA作業溶液の調製

サンプルの数に応じて、BCA試薬A : BCA試薬Bを50 : 1の容量比で適切な量のBCA作業溶液を調製し、十分に混合した。作業溶液を室温に置き、24時間以内で安定させた。

【0500】

3) タンパク質濃度の検出

a. 標準品を96ウェルプレートの標準品ウェルに0 μl、1 μl、2 μl、4 μl、8 μl、12 μl、16 μl、20 μl の8つの濃度で順次に加え、それに標準品を加えて希釈液を20 μl に定容させ、標準品濃度がそれぞれ0 mg / ml、0.025 mg / ml、0.05 mg / ml、0.1 mg / ml、0.2 mg / ml、0.3 mg / ml、0.4 mg / ml、0.5 mg / ml に相当する。

b. 適切な体積のサンプルを96ウェルプレートのサンプルウェルに加える。サンプルが20 μl 未満の場合は、標準品の希釈液を追加して20 μl に定容させた。

c. 各ウェルに200 μl のBCA作業溶液を加え、37 の環境下で20 ~ 30分間置いた。

d. 540 ~ 595 nm の波長範囲の間の吸光度を測定するか、又はマイクロプレートリーダーでA562を測定した。

e. 使用したサンプルの体積と検量線に基づいて、サンプルのタンパク質濃度を算出した。

【0501】

実験結果 :

実験の各群の気管支肺胞洗浄液を分離し、図5及び図6で示されるように、BLM誘導は、BALFのマクロファージ、好中球を含む炎症細胞の総細胞数とタンパク質濃度を有意に増加できるが、S15は、炎症細胞の数と関連タンパク質の濃度を用量依存的に減らすことができる。

【0502】

(3) 肺損傷炎症反応の評価

アルカリホスファターゼ(ALP)レベルおよび乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)レベル。関連する指標は、全自动血液指標分析装置および関連キット(アルカリホスファターゼアッセイキット及び乳酸デヒドロゲナーゼアッセイキット)を使用して測定された。

【0503】

血清乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)およびアルカリホスファターゼ(ALP)は、肺損傷炎症反応の重要なマーカーである。図7及び図8から、ブレオマイシンは肺損傷を誘発し、血清乳酸デヒドロゲナーゼ及びアルカリホスファターゼの含有量を有意に増加させ、化合物S15はニーダニブと比較してALPレベルをより効果的に抑制することができ

10

20

30

40

50

ることが分かった。化合物 S 1 5 (9 0 m g / k g) は、高用量群においても血清 L D H レベルを効果的に阻害することができた。

【 0 5 0 4 】

(4) 炎症性サイトカインの m R N A レベルの評価

実験では、 q R T - P C R 技術を用いて肺組織における炎症性サイトカインの m R N A レベルを試験した。リアルタイム定量 P C R により T N F - 、 I L - 6 、 I L - 1 、 T G F - などの m R N A レベルを検出した。

【 0 5 0 5 】

1) m R N A の抽出

約 3 0 m g の凍結保存した肺組織を秤量し、 2 0 0 μ L の Trizol (Takara 、 9 1 0 9 #) を加えてホモジナイズして溶解し、 R N A 滅菌級ピペットチップによってウェル内で溶解した後の液体を収集し、対応する滅菌 E P チューブに移した。 4 0 0 μ L のクロロホルムを加え、 3 0 秒間激しく振とうし、 4 に置き、 1 2 0 0 0 r p m 遠心分離機で 1 5 分間遠心分離した。上層の水相層を新しい E P チューブに移し、等量のイソプロパノールを使用して水相中の R N A を沈殿させ、 - 2 0 で 1 時間以上静置した。 4 、 1 2 0 0 0 r p m で 1 5 分間遠心分離し、上清を廃棄した。 7 5 % のエタノールを加えて R N A ペレットを洗浄し、 4 、 1 2 0 0 0 r p m で 1 5 分間遠心分離し、上清を廃棄した。 R N A ペレットを室温で 1 0 ~ 2 0 分間放置して乾燥させた。 2 5 ~ 2 0 0 μ L の R N a s e フリー水を加えて溶解し、 - 8 0 で保存した。

【 0 5 0 6 】

2) c D N A の逆転写

m R N A の逆転写は Prime ScriptTM RT Master Mix (Takara 、 R R 0 3 6 A) を使用して行い、体系は取扱説明書を参照した。簡単に説明すると、 1 μ g の m R N A を 2 0 μ L の体系に加え、均一に混合し、 3 7 の水浴で 1 5 分間一定温度に保存した後、 8 5 で 5 秒間酵素を失活させた。遠心分離後、再蒸留水で 1 0 倍に希釈した。

【 0 5 0 7 】

3) リアルタイム定量 P C R 技術 (Q P C R)

Q - P C R 技術には、 2 x SYBR Green q P C R Master Mix (B 2 1 2 0 2 、 Biomake 社) を使用し、反応系は取扱説明書を参照して調製した (1 0 μ L の 2 x SYB G reen 、 8 . 8 μ L の c D N A テンプレート、 1 . 2 μ L の 5 μ M プライマー M i x) 。反応条件は、 9 5 で 5 分間の予変性、 9 5 で 3 0 秒間の変性反応、 6 0 で 3 0 秒間のアニーリング、 7 2 で 3 0 秒間の伸長であり、反応サイクル数は 4 0 C y c l e s であった。関連するプライマーは下記の表 6 に示される通りである。

【 表 6 】

プライマー

遺伝子名	プライマー 1 (5 ' - 3 ')	プライマー 2 (5 ' - 3 ')
GAPDH	CAT T C C T G G T A T G A C A A C G A	G T C T A C A T G G C A A C T G T G A G
TNF - α	G G T G C C T A T G T C T C A G C C T C T T	G C C A T A G A A C T G A T G A G A G G G A G
I L - 6	T A C C A C T T C A C A A G T C G G A G G C	C T G C A A G T G C A T C A T C G T T G T T C
I L - 1 β	T G G A C C T T C C A G G A T G A G G G A C A	G T T C A T C T C G G A G C C T G T A G T G
α - S M A	C T G A C A G A G G C A C C A C T G A A	C A T C T C C A G A G T C C A G C A C A
T G F - β 1	T G A T A C G C C T G A G T G G C T G T C T	C A C A A G A G C A G T G A G C G C T G A A
コラーゲン 1	G A G C G G A G A G T A C T G G A T C G	T A C T C G A A C G G G A A T C C A T C

10

20

30

40

50

【 0 5 0 8 】

腫瘍壞死因子 - (TNF -)、インターロイキン - 1 (IL - 1)、及びインターロイキン - 6 (IL - 6)は、多くの炎症性サイトカインで重要な役割を果たしている。その中で、炎症反応の過程で、TNF - は最も早く表れ、最も重要な炎症メディエーターであり、リンパ球と好中球を活性化し、血管内皮細胞の透過性を高め、他の組織の代謝活性を調節しながら、他のサイトカインの合成と放出を調節することができる。IL - 1 及び IL - 6 含有量の変化は、HE染色における肺胞炎症の重症度の傾向と一致している可能性がある。炎症反応のプロモーターとしてのIL - 6 は、B細胞の分化を誘導し、抗体を産生させ、それによってT細胞の活性化、増殖、分化を誘導し、生体の免疫応答に関与する。IL - 1 は、体内で最も強力な前炎症性免疫反応の主な誘導因子であり、炎症と損傷後の修復及び過剰修復を媒介する。マクロファージにおけるIL - 1 の過剰発現は、肺がん細胞の増殖を促進することができる。

【 0 5 0 9 】

結果は図9～図11に示される通りであり、対照群(Controll)と比較して、BLN点滴は、肺組織におけるTNF - 、IL - 1 、及びIL - 6 のmRNAレベルを有意に増加させることができる。化合物S15は、用量依存的に炎症性サイトカインのレベルを有意に低下させることができる。

以上の実験結果から、化合物S15はBLNによる肺損傷と炎症反応を効果的に軽減できると判断でき、その同等の用量群は、ニンテダニブと同等又はそれ以上の治療効果を示し、一方、高用量群は、許容できる場合に、より良い治療効果を示した。

【 0 5 1 0 】

効果実施例5：ブレオマイシン誘発性肺線維症に対する化合物S15の効果

【 0 5 1 1 】

マウスの群分けは効果実施例2と同じであった。

【 0 5 1 2 】

1) パラフィン切片を水への脱口ウ：切片をキシレンI(20分) - キシレンII(29分) - 無水エタノールI(5分) - 無水エタノールII(5分) - 75%のアルコール(5分)に順次に入れ、次に水道水で洗浄した。

【 0 5 1 3 】

2) 重クロム酸カリウムによる染色：切片を重クロム酸カリウムに一晩浸し、水道水で洗浄した。

【 0 5 1 4 】

3) 鉄ヘマトキシリソによる染色：鉄ヘマトキシリソA溶液とB溶液を等比率で鉄ヘマトキシリソ染色溶液に混合し、次に切片を鉄ヘマトキシリソに約3分間入れ、水道水で洗浄し、塩酸アルコール溶液で分化させ、その後、水道水で洗浄した。

【 0 5 1 5 】

4) ポンソーア赤酸フクシンによる染色：切片をポンソーア赤酸フクシン溶液に5～10分間浸し、水道水ですすいだ。

【 0 5 1 6 】

5) リンモリブデン酸による染色：切片をリンモリブデン酸水溶液に1～3分間入れて浸した。

【 0 5 1 7 】

6) アニリンブルーによる染色：リンモリブデン酸による染色後、水で洗浄せず、直接にアニリンブルー染料溶液に3～6分間入れて染色した。

【 0 5 1 8 】

7) 分化：切片を1%の冰酢酸で分化させ、2タンクの無水エタノールで脱水した。

【 0 5 1 9 】

8) 透明な封入：切片を3番目の無水エタノールタンクに5分間置き、キシレンに5分間置いて透明になり、中性ガムを使用して切片を封入した。

【 0 5 2 0 】

10

20

30

40

50

9) 顕微鏡を使用して鏡検査を行い、画像を収集し、分析した。

【 0 5 2 1 】

10) 結果の解釈：筋繊維、セルロース及び赤血球は赤色を示し、コラーゲン繊維は青色を示した。

【 0 5 2 2 】

マウス肺組織の形態学的等級分類基準（肺線維症等級分類）：

1 . 0 等級（1点）：正常な肺組織であり、纖維状コラーゲン線維がないか、ほとんどない。

2 . I 等級（2点）：コラーゲン繊維がわずかに増加し、細い束の形をする、

3 . I I 等級（3点）：コラーゲン線維が中等度に増加し、帯状に融合し、肺胞構造が乱れている。 10

4 . I I I （等級4点）：コラーゲン線維が有意に増加し、広帯状又はシート状をしており、肺胞が崩壊して融合し、構造が乱れている。

【 0 5 2 3 】

B L M が初期の肺損傷と炎症を誘発した後、肺は異常な修復を受け、最終的に肺線維症を引き起こす。

【 0 5 2 4 】

(1) 組織病理学的評価及び免疫組織化学的実験

B L M (2 m g / k g) の経口投与後3日目に、化合物 S 1 5 を 3 0 、 6 0 及び 9 0 m g / k g の3つの投与群で12日間、1日1回（q d）経口投与した。ニンテダニブを、 20 3 0 m g / k g の単一の投与群で12日間、1日1回（q d）経口投与した。その後、図 1 2 及び図 1 3 で示されるように、肺組織切片を作製し、MASSON 染色及び - S M A の免疫組織化学的染色を行い、マウス肺切片に対して組織病理学的評価を行った。結果は、B L M がマウスの肺組織の肺胞中隔に大量のコラーゲン蓄積をもたらすことができ、コラーゲン染色が有意であり、肺胞構造がほぼ完全に消失し、肺間質の線維芽細胞が増加し、肺硬変を形成したことを示した。化合物 S 1 5 は、B L M によって誘発された肺の損傷と炎症を有意に軽減でき、肺線維症も軽減することができた。 - 平滑筋アクチン（ - S M A ）陽性を発現する筋線維芽細胞は、コラーゲンの重要な供給源であるため、 - S M A 筋線維芽細胞の特異的マーカーである。 - S M A の免疫組織化学的実験により、プレオマイシンが重度の肺線維症を誘発できることも確認できる。化合物 S 1 5 はコラーゲンと - S M A の発現を用量依存的に低下させることができ、投与群（化合物 S 1 5 群及びニンテダニブ群）のマウスの肺組織における炎症細胞浸潤は前者より軽く、線維芽細胞は有意に減少した。 30

【 0 5 2 5 】

(2) ヒドロキシプロリンレベルの評価

ヒドロキシプロリン検出キットを使用してヒドロキシプロリンの変化を測定し、ステップは下記の通りである。

【 0 5 2 6 】

1) 異なる群の肺組織の湿重量を正確に計量し、計量後、肺組織を 2 0 m l の遠心分離管に入れた。 40

【 0 5 2 7 】

2) 1 m l の加水分解液を 2 0 m l の遠心分離管に添加し、一定温度の沸騰水に 2 0 分間置いた。

【 0 5 2 8 】

3) キットが提供する試薬で、サンプルの pH を 6 . 0 ~ 8 . 0 に調節した。

【 0 5 2 9 】

4) 遠心分離管内の試薬を蒸留水で 1 0 m l に定容し、十分に混合した。

【 0 5 3 0 】

5) 遠心分離管から 5 m l の加水分解液を吸引し、適切な量の活性炭を加え、十分混合し、 3 5 0 0 r p m の遠心分離機で 1 0 分間遠心分離し、その後のモニタリングのために 1 50

m 1 の上清を取った。

【 0 5 3 1 】

6) 試薬 1 、 2 、 3 を順次に加え、十分混合した後、 6 0 °C の水浴に 15 分間置き、次に室温で 5 分間置き、 3500 r p m で 10 分間遠心分離した。上澄みを 100 μL 取り、 96 ウェルプレートに入れ、蒸留水をゼロ調整ウェルとして使用し、 550 nm の波長での各サンプルの吸光度値を測定した。

【 0 5 3 2 】

7) 標準品の吸光度に応じて標準曲線を作成し、これに基づいて各サンプルのヒドロキシプロリン含有量を決定した。

【 0 5 3 3 】

ヒドロキシプロリンはコラーゲンの主成分であり、アミノ酸全体の約 13 % を占めし、少量のヒドロキシプロリン（約 1 % ）を含むエラスチンを除いて、いずれもヒドロキシプロリンを含まない。従って、ヒドロキシプロリンは、コラーゲン組織代謝の重要な指標及び線維症の重要なマーカーとして使用できる（図 14）。BLM 対照群と比較して、化合物 S 15 はヒドロキシプロリンのレベルを有意に低下させることができる。

10

【 0 5 3 4 】

(3) TGF - 1 の発現レベルの評価

BALF における活性 TGF - 1 の発現レベルは、 TGF - 1 の E L I S A 検出キット (Shanghai Wuhan Bio - Tech Co . , Ltd) を使用して検出された。その手順は次の通りである。

20

【 0 5 3 5 】

1) 酵素標識コーティングプレートに 10 個の標準ウェルをセットし、標準品を希釈した後、各ウェルに加えるサンプル量は 50 μL であり、濃度はそれぞれ 1800 ng / L 、 1200 ng / L 、 600 ng / L 、 300 ng / L 、 150 ng / L であり、 2 チューブごとの濃度は同じであった。

【 0 5 3 6 】

2) サンプルの添加：それぞれプランクウェル（サンプルと酵素標識試薬を添加せず）と試験サンプルウェルを設置した。酵素標識コーティングプレート上で試験サンプルのウェルに 40 μL のサンプル希釈液を加え、次に 10 μL の試験サンプルを加えた。

【 0 5 3 7 】

3) 培養：試験サンプルをシールフィルムで密封し、 37 °C で 30 分間インキュベーションした。

30

【 0 5 3 8 】

4) 溶液の調製： 30 (48 T の 20 倍) 倍の濃縮洗浄液を蒸留水で 30 倍 (48 T の 20 倍) 希釈して後に使用する。

【 0 5 3 9 】

5) 洗浄：液体を廃棄してスピンドライし、各ウェルに洗浄液を入れ、 30 秒間放置した後、洗浄液を廃棄し、これを 5 回繰り返し、軽くたたいて乾かした。

【 0 5 4 0 】

6) 酵素の添加：プランクウェルを除く各ウェルに 50 μL の酵素標識試薬を添加した。

40

【 0 5 4 1 】

7) 培養・洗浄：操作は上記と同じであった。

【 0 5 4 2 】

8) 発色：まず各ウェルに 50 μL の発色剤 A を加え、次に 50 μL の発色剤 B を加え、軽く振とうして均一に混合し、 37 °C の恒温で約 15 分間暗所で発色させた。

【 0 5 4 3 】

9) 停止：各ウェルに 50 μL の停止溶液を加えて反応を停止させた（色が青から直ちに黄色に変わる）。

【 0 5 4 4 】

10) 測定：反応停止後 15 分以内に、プランクウェルを使用してゼロに設定し、 450 nm の波長で各サンプルの吸光度値を測定した。

50

n m の波長で各ウェルの吸光度(OD値)を順次に測定した。

【0545】

T G F - 1は、I P F 中に線維症の進行を誘発するための重要な主要スイッチであると考えられており、筋線維芽細胞の活性化を誘発する上で最も重要なサイトカインであり、最も強力な既知の線維化促進因子でもある。T G F - 1は、線維芽細胞、内皮細胞、肺胞上皮細胞の筋線維芽細胞への形質転換を促進するだけでなく、コラーゲン合成の最も効果的な刺激因子でもあり、コラーゲンm R N A 転写の安定性を高めることができ、且つ、コラゲナーゼの活性を阻害し、線維性病巣でのマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の過剰発現を促進し、最終的にはコラーゲンの過剰な沈着を引き起こして線維症の進行を加速させる。本実験では、気管支肺胞洗浄液中のT G F - 1に対する化合物S 1 5の阻害効果を調べた。図15から分かるように、化合物S 1 5(90 m g / k g)は、活性T G F - 1を123 p g / m l から48 p g / m l に低減させることができる。10

【0546】

(4) 肺線維症関連マーカーのm R N A レベルの評価

実験では、q R T - P C R 技術を使用して、肺組織における線維症関連マーカーのm R N A レベルを試験した。

【0547】

実験方法は、炎症性サイトカインのm R N A レベルの評価と同じであった。

【0548】

S 1 5(60、90 m g / k g)は、T G F - 1、C o l l a g e n 1 - 1 及び-S M A の発現を約90%減少させることができる(図16～図18)。従って、S 1 5の投与は、B L M 誘発性肺線維症の進行を遅らせるか、ないいは改善することができ、線維症に対するその治療効果は、ニンテダニブと同等であるか、乃至はそれよりも優れている。20

【0549】

効果実施例6：T G F - 1によって誘発された肺線維芽細胞の活性化に対する化合物S 1 5の効果

【0550】

(1) D D R 2、F i b r o n e c t i n 、- S M A 、C o l l a g e n 1 - 1 及びG A P D H の発現に対するT G F - 1 刺激の効果

【0551】

1) 細胞タンパク質サンプルの調製：細胞培養培地を廃棄し、P B S で1回洗浄し、1 × S D S - L o a d i n g を加えて収集した。サンプルを収集した後、100 の金属浴に入れ、10分間煮沸し、その後の検出のために4 で保存した。

【0552】

2) ゲルの準備とサンプルのローディング：検出されたタンパク質の分子量に応じて、異なる濃度の分離ゲルを選択した。1 × 電気泳動緩衝液を満たした後、等量のタンパク質サンプル4 μ l とタンパク質マーカーを左端と右端に順次に加えた。

【0553】

3) 電気泳動：電気泳動タンクを氷水混合物の容器に入れ、液面を電気泳動タンクと同じ高さにし、電流を最大値に設定し、電圧を適切に調整し、サンプルの電気泳動をリアルタイムで観察した。サンプルが濃縮ゲル上にある場合は、電圧を80 Vに設定し、サンプルが分離ゲルに電気泳動する場合は、プロモフェノールブルーがゲルの底に電気泳動されるまで電圧を120 Vに上げ、電気泳動を終了させた。40

【0554】

4) 転写メンブレン：ゲルとN C メンブレンを転写緩衝液に入れた。転写クリップの黒い部分を左側に置き、スポンジパッド、ろ紙、ゲル、N C メンブレン、ろ紙、スポンジパッドを上から順番に置き、隙間の空気を抜いた後、転写緩衝液をクランプして転写ファータンクに配置し、目的の標的タンパク質の分子量に応じて100 Vで時間を1～2時間の範囲で変化した。50

【 0 5 5 5 】

5) ポンソーレッドによる染色：メンブレンをポンソーレッド染色液に入れ、タンパク質サンプルの電気泳動移動を観察した。標的タンパク質の位置をタンパク質マーカーと比較し、余分な N C メンブレンを切り取った。N C 膜の赤色が消えるまで、T B S T で 3 回、毎回約 5 分間すばやく洗浄した。

【 0 5 5 6 】

6) ブロッキング：脱脂粉乳 2 g を秤量し、4 0 m l の T B S T に入れ、攪拌機で均一に攪拌した後、メンブレンを混合溶液に入れ、室温条件下で約 1 時間インキュベーションした。

【 0 5 5 7 】

7) 一次抗体：すべての一次抗体を T B S T で希釈し、それぞれの希釈率は：D D R 2 (1 : 5 0 0) 、 F i b r o n e c t i n 、 - S M A 、 G A P D H などの他の抗体 (1 : 1 0 0 0) であった。混合溶液を 4 度で一晩インキュベーションした。

10

【 0 5 5 8 】

8) 二次抗体：一次抗体のメンブレンを再加温してインキュベーションし、約 3 0 分後、一次抗体を回収し、T B S T 溶液で 3 回、毎回 1 0 分間洗浄した。メンブレンを対応する二次抗体に入れ、再度インキュベーションし、D D R 2 特異的二次抗体の希釈率は 1 : 5 0 0 0 であり、他の二次抗体はすべて 1 : 8 0 0 0 であり、使用するために用意した。室温で約 1 時間インキュベーションした。

【 0 5 5 9 】

9) 化学発光：検出キット (G e n s h a r e 超高感度化学発光基質) を使用してメンブレン上のタンパク質を検出し、A 、 B の発色液を 1 : 1 の体積比で混合した後、すぐにメンブレンに滴下し、 T a n o n 化学発光イメージヤーを使用して画像の取得と分析を実行した。

20

【 0 5 6 0 】

T G F - 1 は、複数の臓器系 (I P F を含む) における線維症プロセスの重要なメディエーターであり、T G F - 1 の高発現は動物モデルで肺線維症を誘発する可能性がある。野生型マウスから単離された初代肺線維芽細胞における化合物 S 1 5 の生物学的機能をさらに研究した。T G F - 1 治療前は、D D R 2 、 (F i b r o n e c t i n) 、 - S M A の非常に低い発現レベルが肺線維芽細胞で見られた。D D R 2 、 F i b r o n e c t i n 、 - S M A 及び C o l l a g e n 1 - 1 の発現レベルは、T G F - 1 刺激により肺線維芽細胞が 4 時間、 8 時間、 1 2 時間、 4 8 時間誘発された後、それぞれ W e s t e r n B l o t によって決定された。上記の図 1 9 及び図 2 0 から分かるように、M R C - 5 における D D R 2 の発現レベルは、T G F - 1 の誘導時間の増加とともに徐々に増加し、 - S M A , C o l l a g e n 1 - 1 及び F i b r o n e c t i n の発現も継続的に増加することを特徴としていた。

30

【 0 5 6 1 】

(2) T G F - 1 で誘導された M R C - 5 に対する化合物 S 1 5 の阻害効果
実験方法は、効果実施例 3 の細胞毒活性試験実験と同じであった。

【 0 5 6 2 】

化合物 S 1 5 は、T G F - 1 で誘導された M R C - 5 の活性化を用量依存的に阻害し、ニンテダニブと同様又はそれよりも優れていることが実証された (図 2 1) 。さらに、化合物 S 1 5 はまた、様々な実験群のマウスから分離された初代肺線維芽細胞において、用量依存的に筋線維芽細胞の活性化を阻害することができた (図 2 2) 。

40

【 0 5 6 3 】

(3) 肺筋線維芽細胞生物学を調節する化合物 S 1 5 の分子メカニズムに関する研究
実験方法はウエスタンプロット実験と同じであった。

【 0 5 6 4 】

体外分子活性と一致して、化合物 S 1 5 は D D R 2 のリン酸化レベルを効果的に阻害することができる。さらに、T G F - の主な下流メディエーターのリン酸化レベルをウエ

50

スタンプロットで分析した。野生型 M R C - 5 と比較して、T G F - 1 処理は、E R K 1 / 2 、A k t 、及び p 3 8 のリン酸化レベルの有意な増加をもたらし、上記図から、化合物 S 1 5 が D D R 2 のリン酸化レベルを阻害することによって下流の E R K 1 / 2 、A k t 、及び p 3 8 のリン酸化レベルを有意に阻害できることが証明された。（図 2 3）

【 0 5 6 5 】

D D R 2 は T G F - 1 を介して p 3 8 及び A K T の非標準的な活性化経路に関与することができ、同時に D D R 2 は E R K 1 / 2 を介して活性化によって筋線維芽細胞の形成を調節することができる。肺筋線維芽細胞の生物学を調節する化合物 S 1 5 の分子メカニズムを研究することにより、化合物 S 1 5 は T G F - 1 で誘導された E R K 1 / 2 の活性化と、p 3 8 及び A k t の不活性化を阻害することにより、肺線維症中の筋線維芽細胞の活性化を阻害する可能性があると考えられる。10

【 0 5 6 6 】

効果実施例 7 : B L M 誘発性肺炎症及び肺線維症に対する化合物 S 1 1 のキラル分割化合物 S 1 1 - A 及び S 1 1 - B の効果

【 0 5 6 7 】

実験の目的 :

本群の実験は、B L M で誘発された急性肺損傷及び炎症における化合物 S 1 1 - A / S 1 1 - B の治療可能性を調査することを目的とする。

【 0 5 6 8 】

実験の群分け（群あたり 8 匹のマウス）：

モデル群（V e h i c l e）：マウスに気管を介して B L M (1 . 7 U / k g) を注入した。

化合物 S 1 5 群（S 1 5）：3 0 、 6 0 、 9 0 m g / k g の 3 つの用量群に分けられた。

陽性対照群（ニンテダニブ）：ニンテダニブ投与群。

陰性対照群（W T）：生理食塩水のみ。

【 0 5 6 9 】

（ 1 ）組織病理学的評価

B L M (1 . 7 U / k g) の経口投与後 3 日目に、化合物 S 1 1 - A を 3 0 m g / k g の 3 つの用量群で 1 2 日間、1 日 1 回（q d）経口投与した。ニンテダニブを、3 0 m g / k g の単一の用量群で 1 2 日間、1 日 1 回（q d）経口投与した。次に、肺組織切片を調製し、H & E 染色を使用してマウス肺切片の組織病理学的評価を行ったところ（図 2 4 及び図 2 5）、プレオマイシンは重度の肺損傷を誘発し、正常な肺胞構造が乱れ、肺胞壁の肥厚が有意であり、多数の炎症細胞が浸潤し、限局性線維性病変が現れたことを示した、経口 S 1 1 - A 及びニンテダニブ投与群では、B L M 誘発性肺損傷が有意に改善された。20

【 0 5 7 0 】

B L M (1 . 7 U / k g) の経口投与後 3 日目に、化合物 S 1 1 - A を、3 0 m g / k g の 3 つの用量群で 1 2 日間、1 日 1 回（q d）経口投与した。ニンテダニブを、3 0 m g / k g の単一の用量群で 1 2 日間、1 日 1 回（q d）経口投与した。次に、肺組織切片を調製し、M a s s o n のトリクローム染色を使用してマウス肺切片の組織病理学的評価を行ったところ（図 2 4 および図 2 6）、プレオマイシンはマウスの肺組織の肺胞中隔に大量のコラーゲン蓄積を引き起こすことができ、コラーゲン染色が有意であり、肺胞構造がほぼ完全に消失したことを示した。肺間質の線維芽細胞が増加し、肺硬変を形成した、ニンテダニブ及び S 1 1 - B と比較して、S 1 1 - A は、B L M で誘発された肺損傷及び炎症を有意に軽減し、肺線維症も軽減することができる。30

【 0 5 7 1 】

（ 2 ）B L M で誘発されたヒドロキシプロリン発現レベルに対する化合物 S 1 1 - A / S 1 1 - B の効果

実験方法は、効果実施例 5 のヒドロキシプロリンレベルの評価方法と同じであった。

ヒドロキシプロリンはコラーゲンの主成分であり、アミノ酸全体の約 1 3 % を占めし、その他は少量のヒドロキシプロリン（約 1 % ）を含むエラスチンを除いて、全部ヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロリンを含まない。従って、ヒドロキシプロリンは、コラーゲン組織代謝の重要な指標及び線維症の重要なマーカーとして使用できる。図27から分かるように、BLM対照群と比較して、化合物S11-A/S11-Bはヒドロキシプロリンのレベルを有意に低下させることができる。

【0572】

(3) ブレオマイシンで誘導されたフィブロネクチン、コラーゲン、-SMA及びTG F-1の発現レベルに対する化合物S11-A/S11-Bの効果

実験では、qRT-PCR技術を使用して、肺組織における線維症関連マーカーのmRNAレベルを測定した。

【0573】

実験方法は、炎症性サイトカインのmRNAレベルの評価と同じであった。

【0574】

実験結果：

S11-A(30mg/kg)は、TGF-1、Collagen1-1及び-SMAの発現を約50%減少させることができる(図28~図31)。従って、S11-Aの投与は、BLM誘発性肺線維症の進行を遅らせるか、さらには改善することができ、線維症に対するその治療効果は、ニンテダニブと同等であるか、それよりも優れている。

【0575】

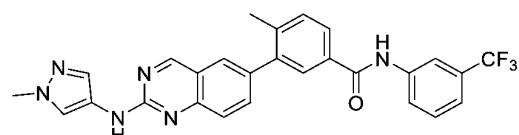
本発明において、図1~30のバーグループは、平均±SDを表し、*は、P<0.05を表し、**は、<0.01を表し、***は、P<0.001を表す。

【0576】

比較実施例1：キナーゼ選択性実験

試験方法は、効果実施例1のDDR2酵素活性の試験方法と同じであり、その結果は下記の表7及び8に示された通りである。

【化87】



【0577】

【表7】

キナーゼ	1000	100	10	キナーゼ	1000	100	10
VEGFR-1	70.4	68.4	52.6	ALK	18.5	17.8	16.3
PDGFR- α	89.5	83.2	43.4	RET	97	97.2	93.9
PDGFR- β	85.7	86.1	62.4	FGFR-1	100	100	62
C-Kit	88.6	84.9	52	KDR	100	100	75.3
Flt-3	76.1	80.3	58	Met	28.1	22.7	12
EGFR	2	0	0	DDR2	100	97.2	85
ErbB2	21.8	13.4	8.7	EPH-A2	100	99.6	88.7
ErbB4	80.6	79.2	58.7	IGF-1R	1	2.8	4.8
Src	91.2	94	85.6	AXL	91.4	80.1	74.5
Ab1	96.2	93.6	69.5				

10

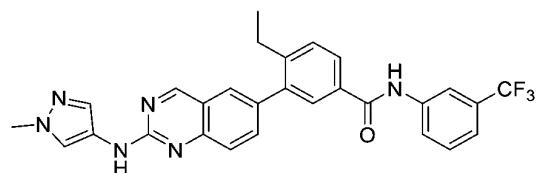
20

30

40

50

【化 8 8】



【0 5 7 8】

【表 8 - 1】

キナーゼ	1 0 0 0	1 0 0	1 0	キナーゼ	1 0 0 0	1 0 0	1 0
VEGFR-1	4 4. 6	4 8. 7	0. 0	ALK	5 0. 4	2 8. 2	2 4. 6
PDGFR- α	7 8. 6	7 5. 2	5 8. 1	RET	7 9. 4	8 3. 6	5 1. 9
PDGFR- β	5 3. 4	5 1. 8	3 5. 0	FGFR-1	9 5. 4	7 5. 1	2 7. 1

10

【表 8 - 2】

C-Kit	3 1. 7	3 0. 4	1 0. 3	KDR	9 2. 2	7 6. 4	3 8. 8
Flt-3	1 8. 5	1 8. 4	1 0. 3	Met	1 1	1 2. 6	- 3. 2
EGFR	1 5. 2	0	1. 7	EPH-A2	9 6. 5	9 5. 5	6 7. 1
Erbb2	2 6. 2	2 8. 6	1 3. 1	IGF-1R	5. 9	9. 0	7. 2
Erbb4	1 6. 1	1 8. 3	1 0. 0	AXL	2 1	0. 5	0. 4
Src	9 6. 6	9 8. 3	8 4. 4				
Abl	9 7. 2	9 9. 3	8 1. 2				

20

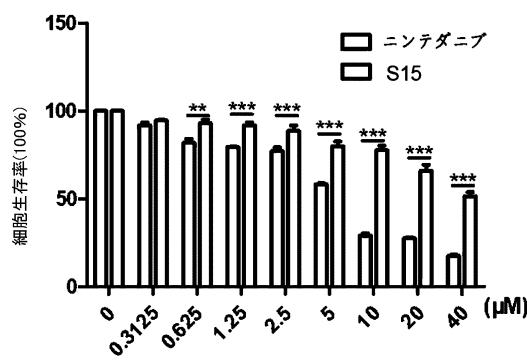
30

40

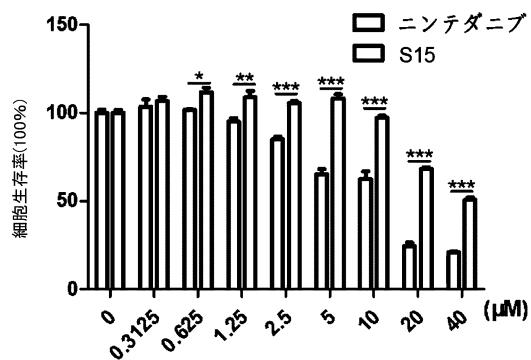
50

【図面】

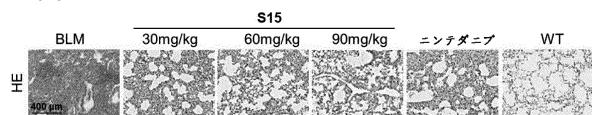
【図 1】



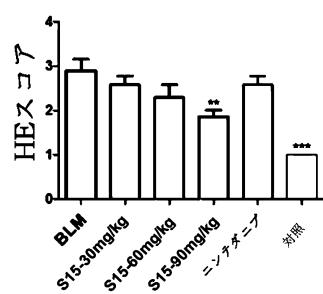
【図 2】



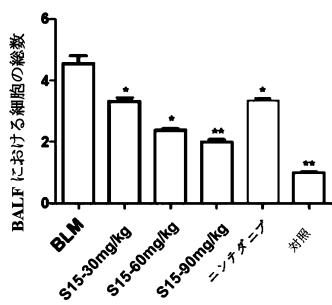
【図 3】



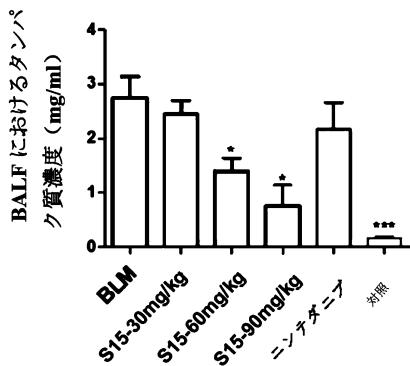
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

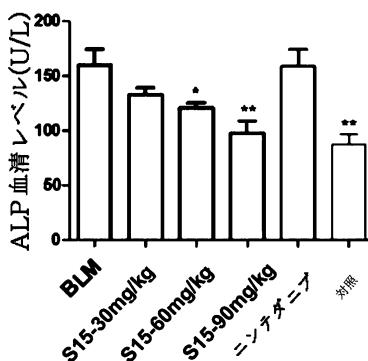
20

30

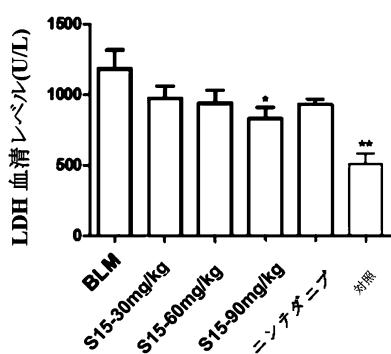
40

50

【図7】

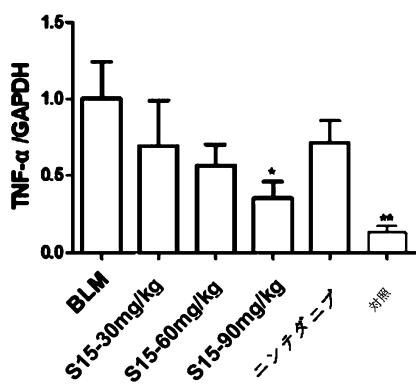


【図8】

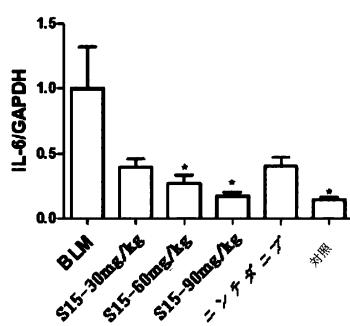


10

【図9】

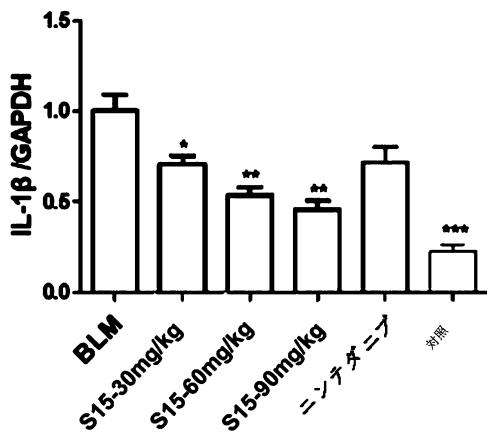


【図10】

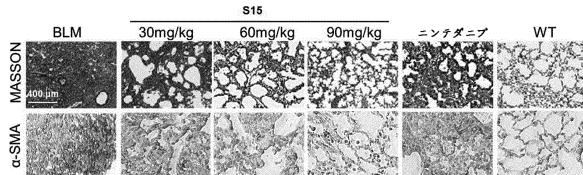


20

【図11】



【図12】

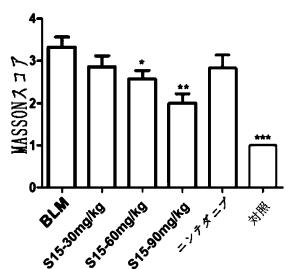


30

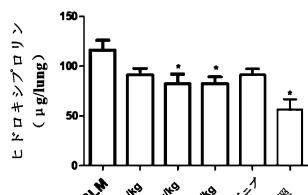
40

50

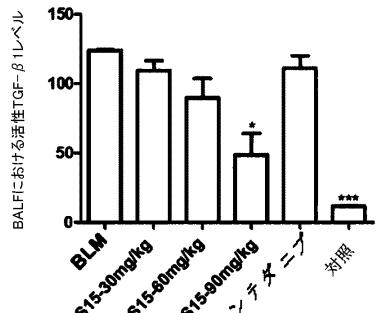
【図13】



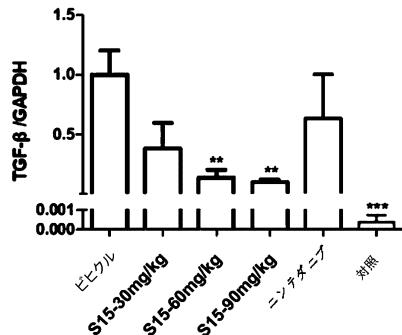
【図14】



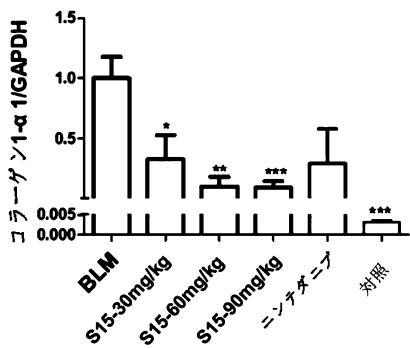
【図15】



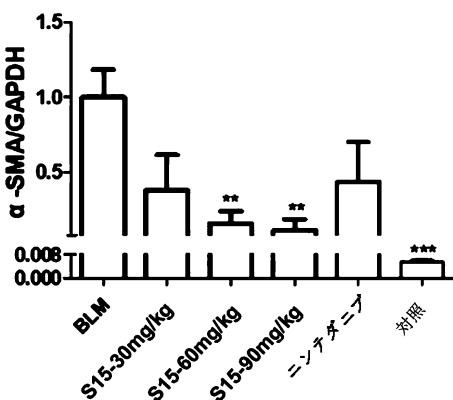
【図16】



【図17】



【図18】



10

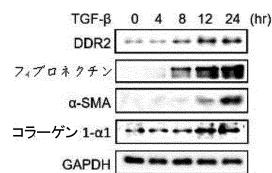
20

30

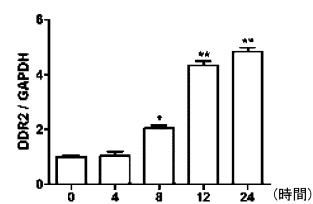
40

50

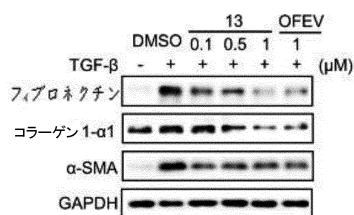
【図 19】



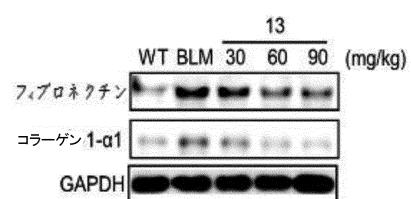
【図 20】



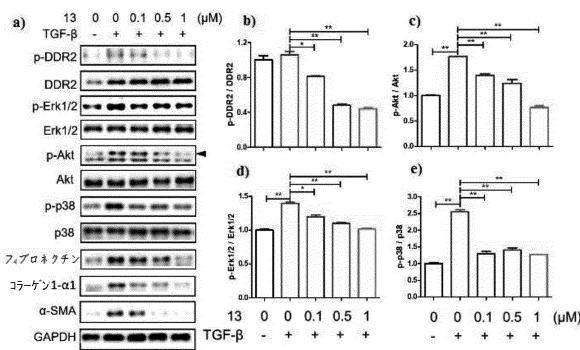
【図 21】



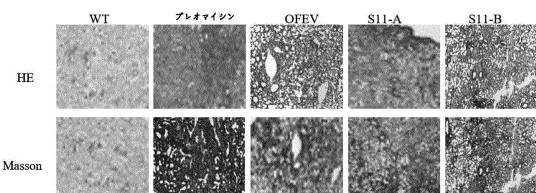
【図 22】



【図 23】



【図 24】



10

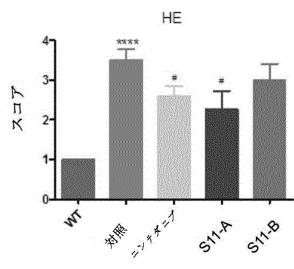
20

30

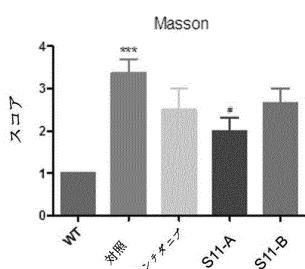
40

50

【図 25】

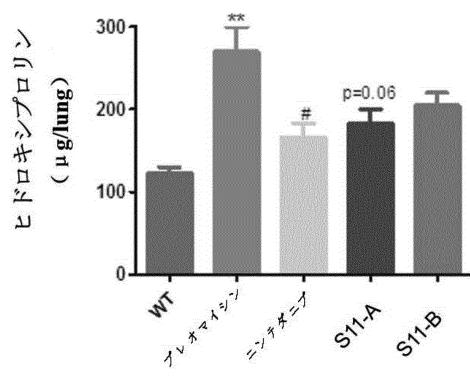


【図 26】

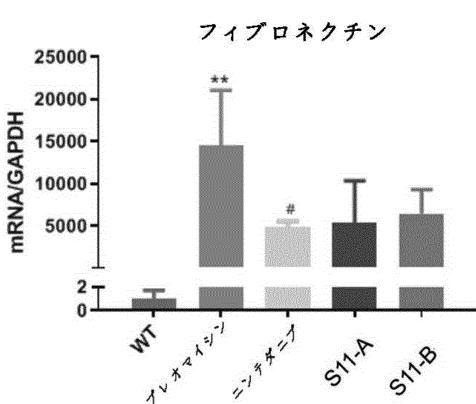


10

【図 27】

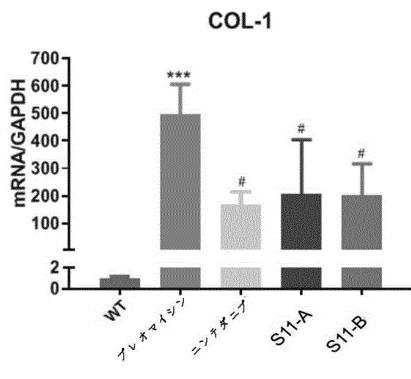


【図 28】

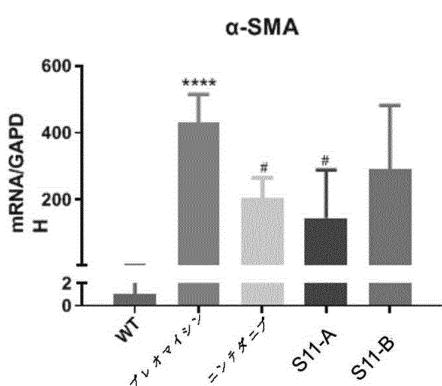


20

【図 29】



【図 30】

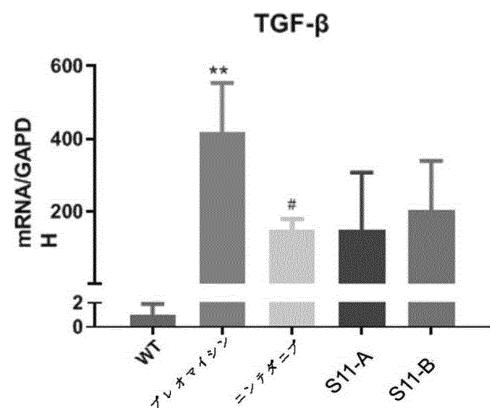


30

40

50

【図 3 1】



10

【配列表】

0007300552000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F	I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
			A 6 1 P	43/00
			A 6 1 K	31/517
				1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

早期審査対象出願

前置審査

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 李 佳

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 耿 美玉

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 沈 竟 康

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 蔡 奕

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 艾 菁

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 陳 丹 チー

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 王 チー

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 董 莹

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 彭 霞

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 季 寅淳

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

(72)発明者 譚 倩

中国上海市 201203 浦東新区張江祖沖之路555号

審査官 三須 大樹

中国特許出願公開第109305944(CN, A)

国際公開第2016/051186(WO, A1)

国際公開第2006/039718(WO, A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 07 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)