

(19)日本国特許庁(JP)

(12) **公表特許公報(A)**

(11) 公表番号

特表2024-547090

(P2024-547090A)

(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1 4 C 0 8 6
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	C S P
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
審査請求	未請求	予備審査請求
未請求	(全90頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-537471(P2024-537471)	(71)出願人	519416819
(86)(22)出願日	令和4年12月14日(2022.12.14)		ウィゲン・バイオメディシン・テクノロジー・(シャンハイ)・カンパニー・リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月16日(2024.8.16)		WIGEN BIOMEDICINE TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/138955		中国 シャンハイ 201203 ジャン
(87)国際公開番号	WO2023/116527		ジャン・ハイ・テック・パーク リビン
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		・ロード 67 ビルディング 11
(31)優先権主張番号	202111574916.4		BUILDING 11, LIBING
(32)優先日	令和3年12月21日(2021.12.21)		ROAD 67, ZHANGJIANG
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		HI-TECH PARK, SHANGHAI 201203, CHINA
(31)優先権主張番号	202210377379.2		
(32)優先日	令和4年4月11日(2022.4.11)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	110001818

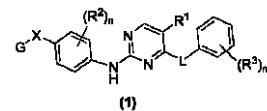
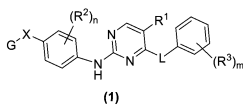
[最終頁に続く](#)

(54)【発明の名称】 FAK阻害剤としての化合物およびその使用

(57) 【要約】

FAK阻害剤としての一組の化合物およびその使用が、本発明において開示される。具体的には、本発明は、一般式(1)の化合物、その調製方法、ならびに一般式(1)の化合物およびその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物のFAK阻害剤としての使用に関する。本発明の一般式(1)の化合物、およびその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物または溶媒和物は、FAKによって介在される関連疾患を処置または予防するための医薬を調製するために使用され得る。

【化1】

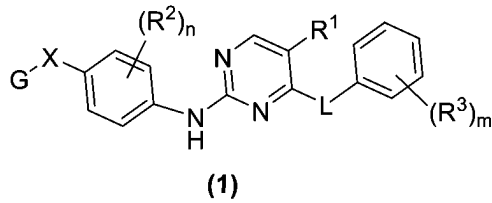


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

【化 1】



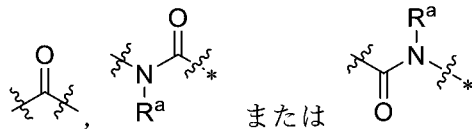
10

（一般式（１）中、

L は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ から選択され；

X は、化学結合、

【化 2】



20

から選択され、* は、フェニル環への結合を表し；

G は、（９員～１８員）ヘテロシクロアルキル、（Ｃ９～Ｃ１８）シクロアルキル、または（９員～１８員）ヘテロアリールから選択され、ここで、前記（９員～１８員）ヘテロシクロアルキル、前記（Ｃ９～Ｃ１８）シクロアルキル、または前記（９員～１８員）ヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、３または４つの R^c で任意に置換されていてもよく；

R^1 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、（Ｃ１～Ｃ８）アルコキシ、（Ｃ１～Ｃ８）ハロアルキル、（Ｃ２～Ｃ８）アルケニル、（Ｃ２～Ｃ８）アルキニル、（Ｃ３～Ｃ１４）シクロアルキル、（３員～１４員）ヘテロシクロアルキル、（Ｃ６～Ｃ１４）アリール、または（５員～１４員）ヘテロアリールから選択され、ここで、前記（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、前記（Ｃ１～Ｃ８）アルコキシ、前記（Ｃ１～Ｃ８）ハロアルキル、前記（Ｃ２～Ｃ８）アルケニル、前記（Ｃ２～Ｃ８）アルキニル、前記（Ｃ３～Ｃ１４）シクロアルキル、前記（３員～１４員）ヘテロシクロアルキル、前記（Ｃ６～Ｃ１４）アリール、または前記（５員～１４員）ヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、３または４つの R^c で任意に置換されていてもよく；

30

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

40

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{3a})-\text{NR}^{3b}\text{R}^{3c}$ 、 $-\text{NR}^3$

50

$aCOR^3b$ 、 $-NR^3aCONR^3bR^3c$ 、 $-NR^3aCO_2R^3b$ 、 $-NR^3aS(O)_pNR^3bR^3c$ 、 $-NR^3aS(O)_pR^3b$ 、 $(C1\sim C8)$ アルキル、 $(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $(C1\sim C8)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C8)$ アルケニル、 $(C2\sim C8)$ アルキニル、 $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C14)$ アリール、 $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリール、 $-(C1\sim C8)$ アルキレンー $(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $-(C1\sim C8)$ アルキレンー $(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $-(C1\sim C8)$ アルキレンー $(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1\sim C8)$ アルキレンー $(C6\sim C14)$ アリール、および $-(C1\sim C8)$ アルキレンー $(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールであり；あるいは2つの隣接する炭素原子に結合している2つの R^3 は、それらに結合している前記2つの隣接する炭素原子とともに、1つの部分不飽和 $(C4\sim C7)$ シクロアルキルまたは部分不飽和 $(4員\sim 7員)$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記部分不飽和 $(C4\sim C7)$ シクロアルキルまたは前記部分不飽和 $(4員\sim 7員)$ ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、1、2、3、4または5つの R^c で任意に置換されていてもよく；

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

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

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

10

20

30

40

50

14) アリール、または－(C1～C8)アルキレン－(5員～14員)ヘテロアリールであり；

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

pは、0、1または2の整数であり；

mは、0、1、2または3の整数であり；

nは、0、1、2または3の整数である。）

【請求項2】

一般式(1)において、Lが、－CH₂－または－O－であり、Lが、好ましくは－O－である、請求項1に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項3】

一般式(1)において、Gが、(9員～15員)ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記(9員～15員)ヘテロシクロアルキルが、以下の基：－H、－D、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－NH₂、－CN、－NO₂、－OCH₃、－NHCH₃、－N(CH₃)₂、－C(O)NH₂、－OCH₂CH₃、－OCF₃、－CH₃、－CD₃、－CH₂CH₃、－CH₂F、－CHF₂、

【化3】

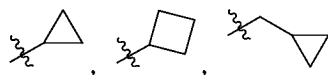


、または、－CF₃のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している2つの置換基は、1つのオキソを形成してもよい、請求項1または2に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項4】

一般式(1)において、Gが、(9員～12員)ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記(9員～12員)ヘテロシクロアルキルが、以下の基：－H、－D、－CH₃、－CD₃、－CH₂CH₃、

【化4】



、または－OCH₃、好ましくは、－H、または－CH₃、のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している2つの置換基が、1つのオキソを形成してもよく；好ましくは、Gが、(9員～11員)複素環スピロシクロアルキルである、請求項3に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項5】

一般式(1)において、Gが、

10

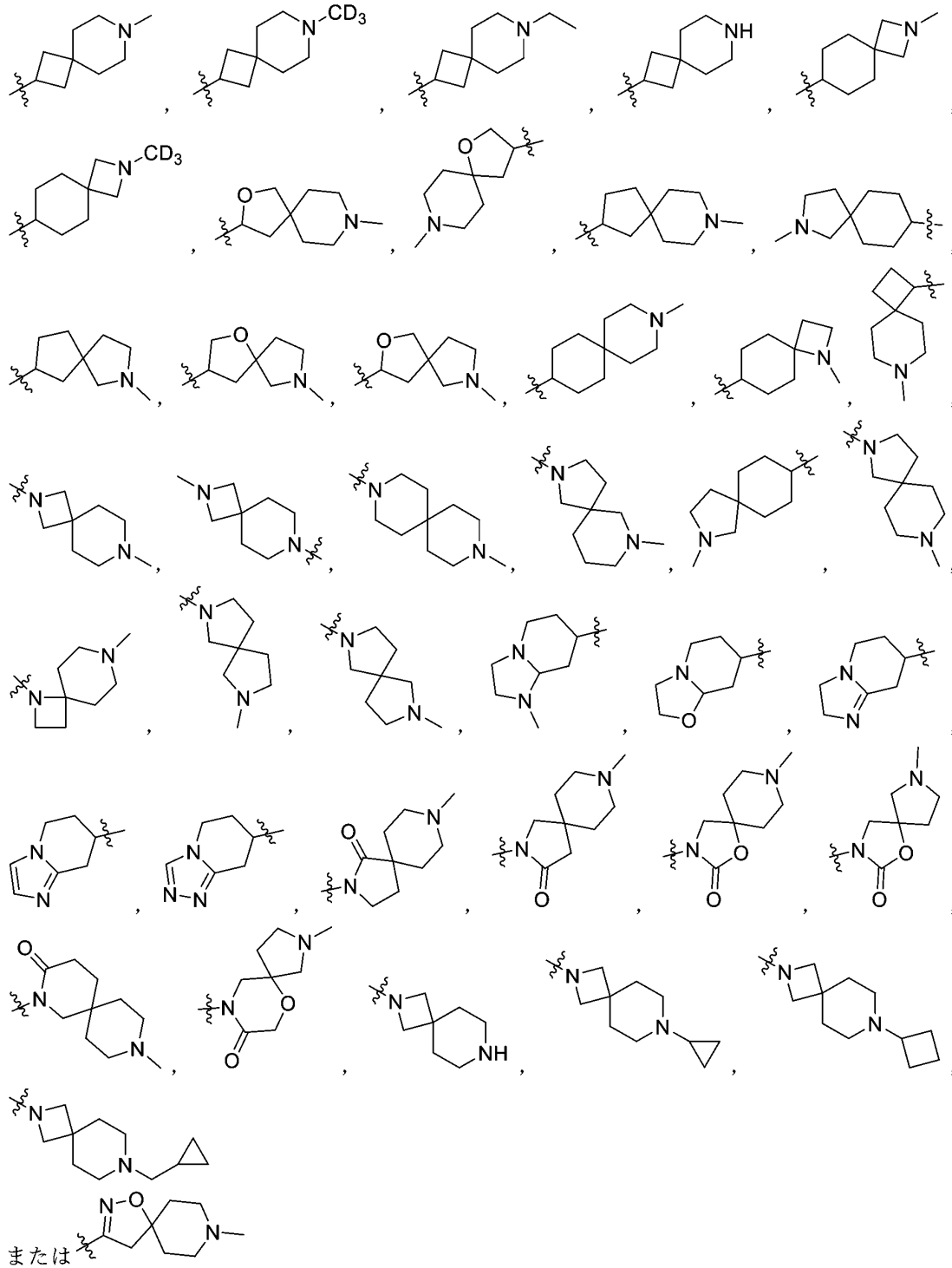
20

30

40

50

【化 5】



10

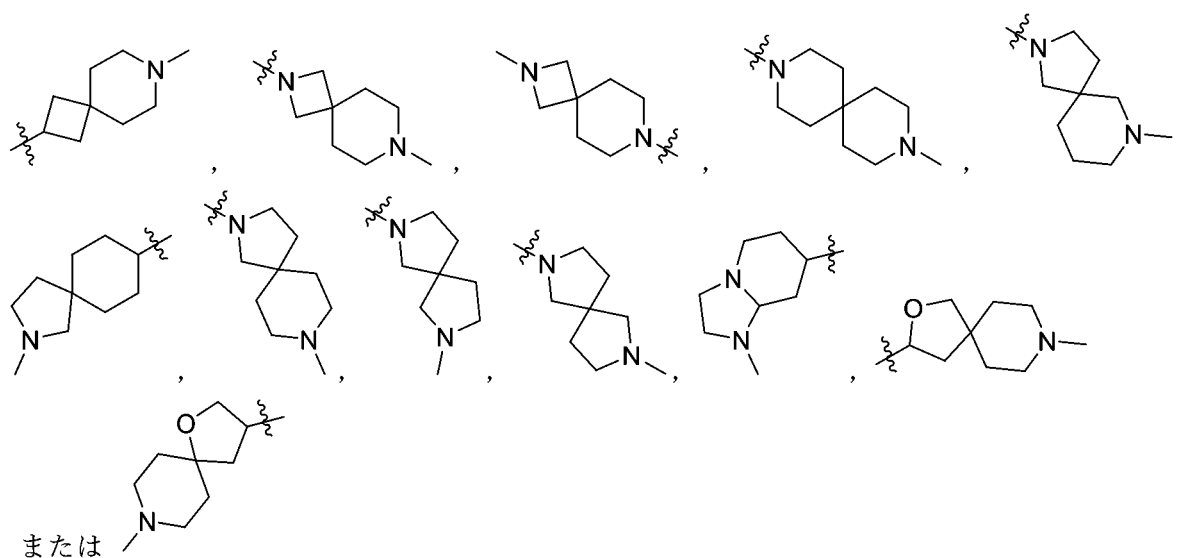
20

30

40

から選択され；Gが、好ましくは、

【化 6】



10

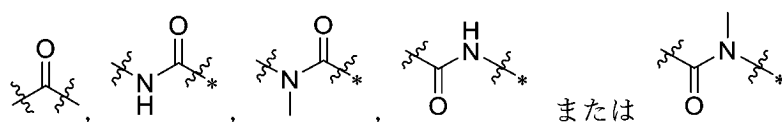
である、請求項 4 に記載の、一般式 (1) の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

20

一般式 (1) において、X が、化学結合、

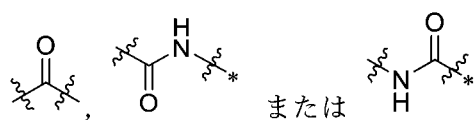
【化 7】



から選択され；X が、好ましくは、化学結合、

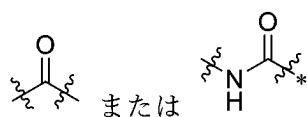
【化 8】

30



から選択され；X が、より好ましくは、化学結合、

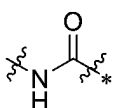
【化 9】



から選択され；X が、より好ましくは、

40

【化 10】



であり；X が、より好ましくは、

【化 11】



50

であり、 X が、より好ましくは化学結合であり；ここで、 $*$ が、フェニル環への結合を表す、請求項1から5のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項7】

一般式(1)において、 R^1 が、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ から選択され； R^1 が、好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-C(O)NH_2$ であり； R^1 が、より好ましくは $-CF_3$ であり； R^1 は、より好ましくは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ である、請求項1から6のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項8】

一般式(1)において、 R^2 が、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $(C1\sim C3)$ アルキル、 $(C1\sim C3)$ アルコキシ、 $(C1\sim C3)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C4)$ アルケニル、 $(C2\sim C4)$ アルキニル、 $(C3\sim C6)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 6員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1\sim C3)$ アルキル、前記 $(C1\sim C3)$ アルコキシ、前記 $(C1\sim C3)$ ハロアルキル、前記 $(C2\sim C4)$ アルケニル、前記 $(C2\sim C4)$ アルキニル、前記 $(C3\sim C6)$ シクロアルキル、前記 $(3員\sim 6員)$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6\sim C10)$ アリール、または前記 $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、以下の基： $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよい、請求項1から7のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

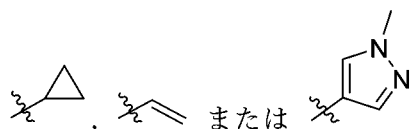
20

【請求項9】

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

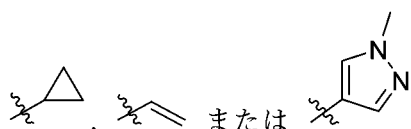
30

【化12】



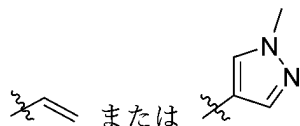
40

【化13】



50

【化 1 4】



であり、 n が、1または2であり； R^2 が、より好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-OCH_3$ であり、 n が、1または2であり； R^2 が、より好ましくは、 $-F$ 、または $-OCH_3$ であり、 n が、1または2である、請求項8に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項10】

一般式(1)において、 R^3 が、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-S(O)_pR^{3a}$ 、 $-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}$ 、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}COR^{3b}$ 、 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}$ 、 $(C1\sim C6)$ アルキル、 $(C1\sim C6)$ アルコキシ、 $(C1\sim C6)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C6)$ アルケニル、 $(C2\sim C6)$ アルキニル、 $(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 10員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、 $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリール、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(C1\sim C6)$ アルコキシ、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(3員\sim 10員)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(C6\sim C10)$ アリール、または $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールから選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

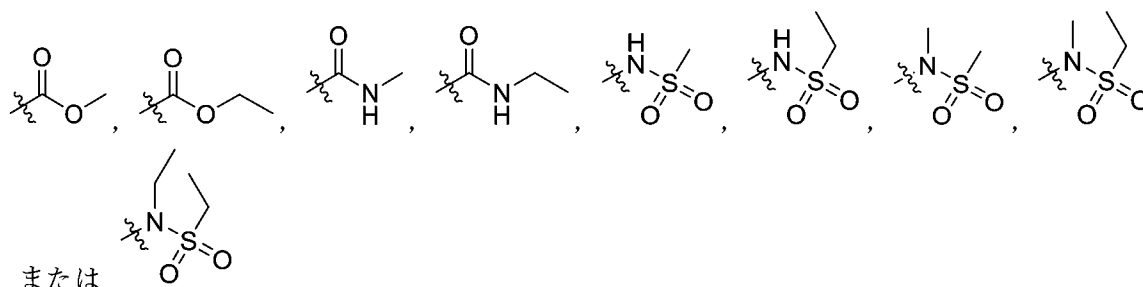
20

【請求項11】

一般式(1)において、 R^3 が、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

30

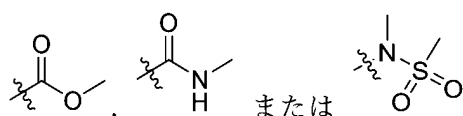
【化 1 5】



40

から選択され； R^3 が、好ましくは、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、

【化 1 6】



から選択され； R^3 が、より好ましくは、 $-H$ 、

50

【化 1 7】

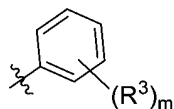


である、請求項 10 に記載の、一般式 (1) の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

一般式 (1) において、構造単位：

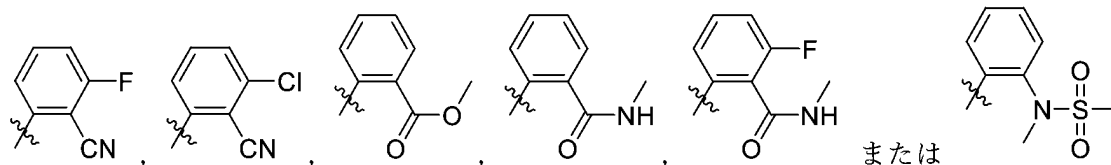
【化 1 8】



10

が、

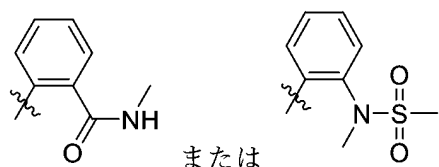
【化 1 9】



20

から選択され、好ましくは、

【化 2 0】



30

である、請求項 11 に記載の、一般式 (1) の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

一般式 (1) において、2つの隣接する炭素原子に結合した2つの R^3 が、それらに結合している2つの隣接する炭素原子とともに、1つの部分不飽和 (C 4 ~ C 7) シクロアルキルまたは部分不飽和 (4 員 ~ 7 員) ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記部分不飽和 (C 4 ~ C 7) シクロアルキルまたは前記部分不飽和 (4 員 ~ 7 員) ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-OCH_3$ 、好ましくは $-H$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ のうちの1、2、3、4 または5つの置換基で任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している2つの置換基が、1つのオキソを形成していてもよく；好ましくは、2つの隣接する炭素原子に結合している2つの R^3 は、それらに結合している2つの隣接する炭素原子と一緒に、1つの部分不飽和 (C 5) シクロアルキルまたは部分不飽和 (5 員) ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記部分不飽和 (C 5) シクロアルキルまたは前記部分不飽和 (5 員) ヘテロシクロアルキルが、それぞれ独立して、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-OCH_3$ のうちの1、2または3つの置換基で任意に置換されていてもよく、前記置換基が、好ましくは、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ のうちの1、2または3個の基であり；より好ましくは、2つの隣接する炭素原子に結合している2つの R^3 が、それらに結合している前記2つの隣接する炭素原子とともに、1つのオキソで置換された部分不飽和 (C 5) シクロアルキルまたは1つのオキソで置換された部分不飽和 (

40

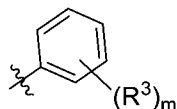
50

5員)ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記1つのオキソで置換された部分不飽和(C5)シクロアルキルまたは前記1つのオキソで置換された部分不飽和(5員)ヘテロシクロアルキルが、それぞれ独立して、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ のうちの1、2、または3つの置換基で任意に置換されていてもよい、請求項1から9のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項14】

一般式(1)において、構造単位：

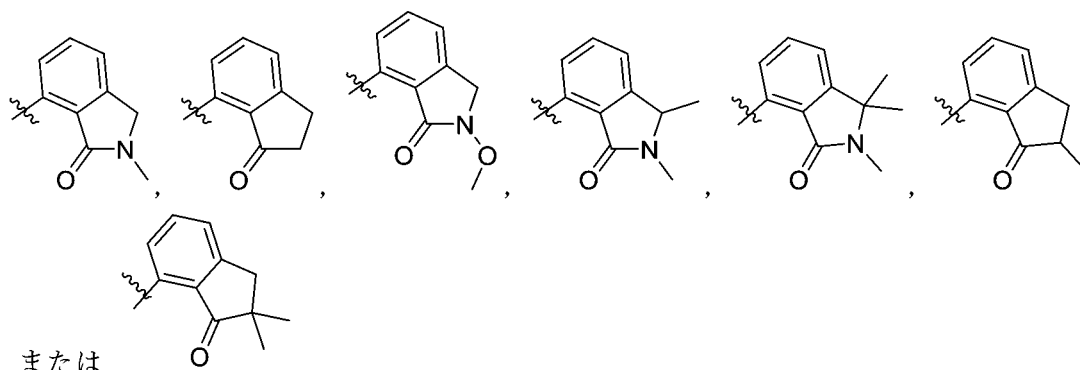
【化21】



10

は、

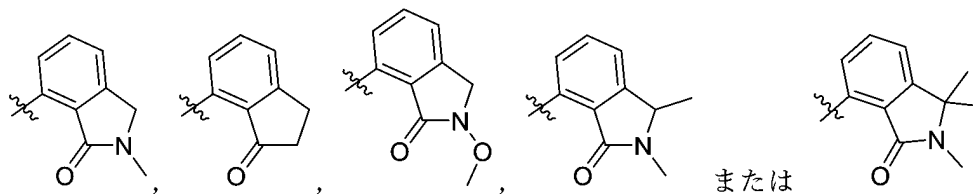
【化22】



20

から選択され、好ましくは、

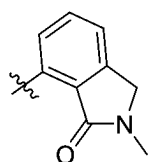
【化23】



30

から選択され、より好ましくは、

【化24】



40

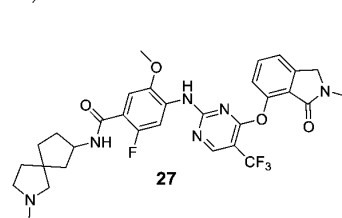
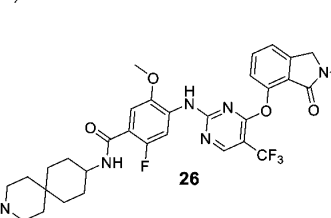
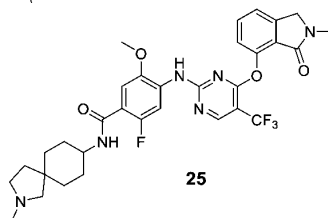
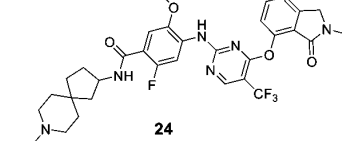
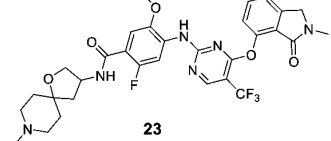
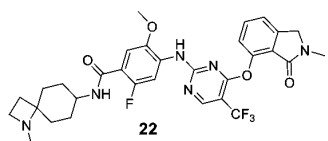
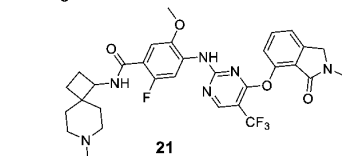
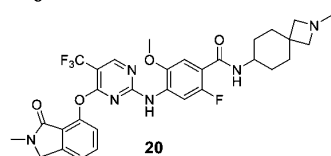
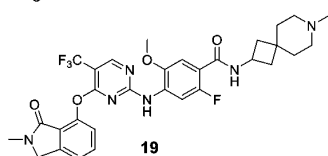
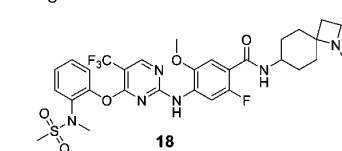
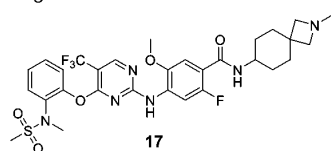
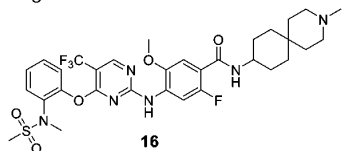
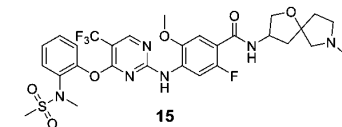
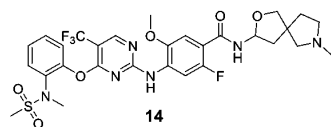
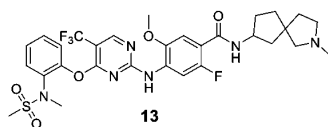
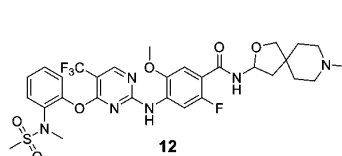
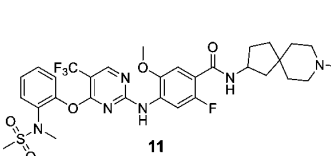
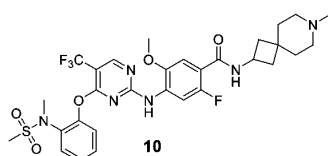
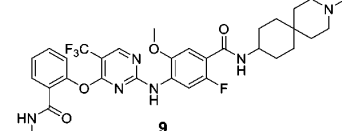
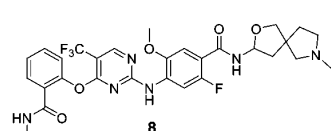
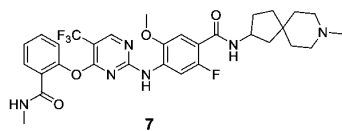
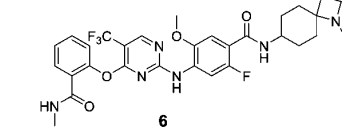
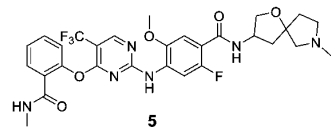
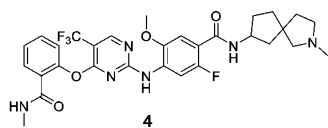
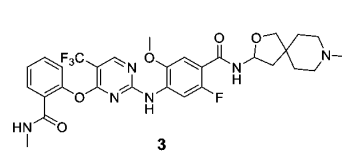
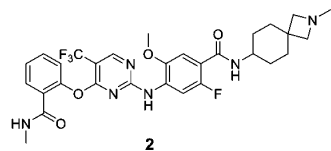
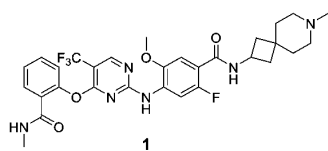
から選択される、請求項13に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項15】

前記化合物が、以下の構造：

50

【化 2 5】



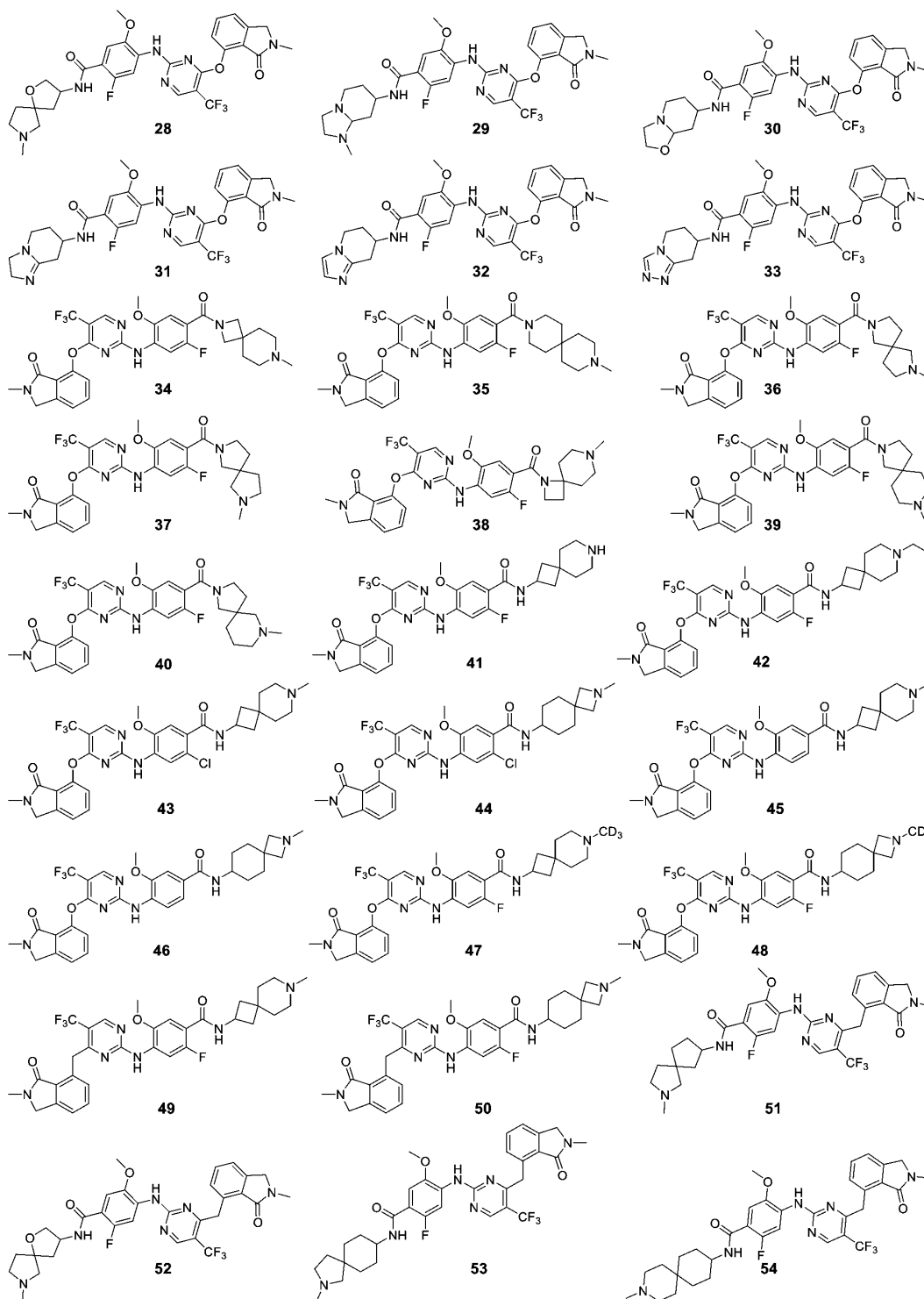
10

20

30

40

50



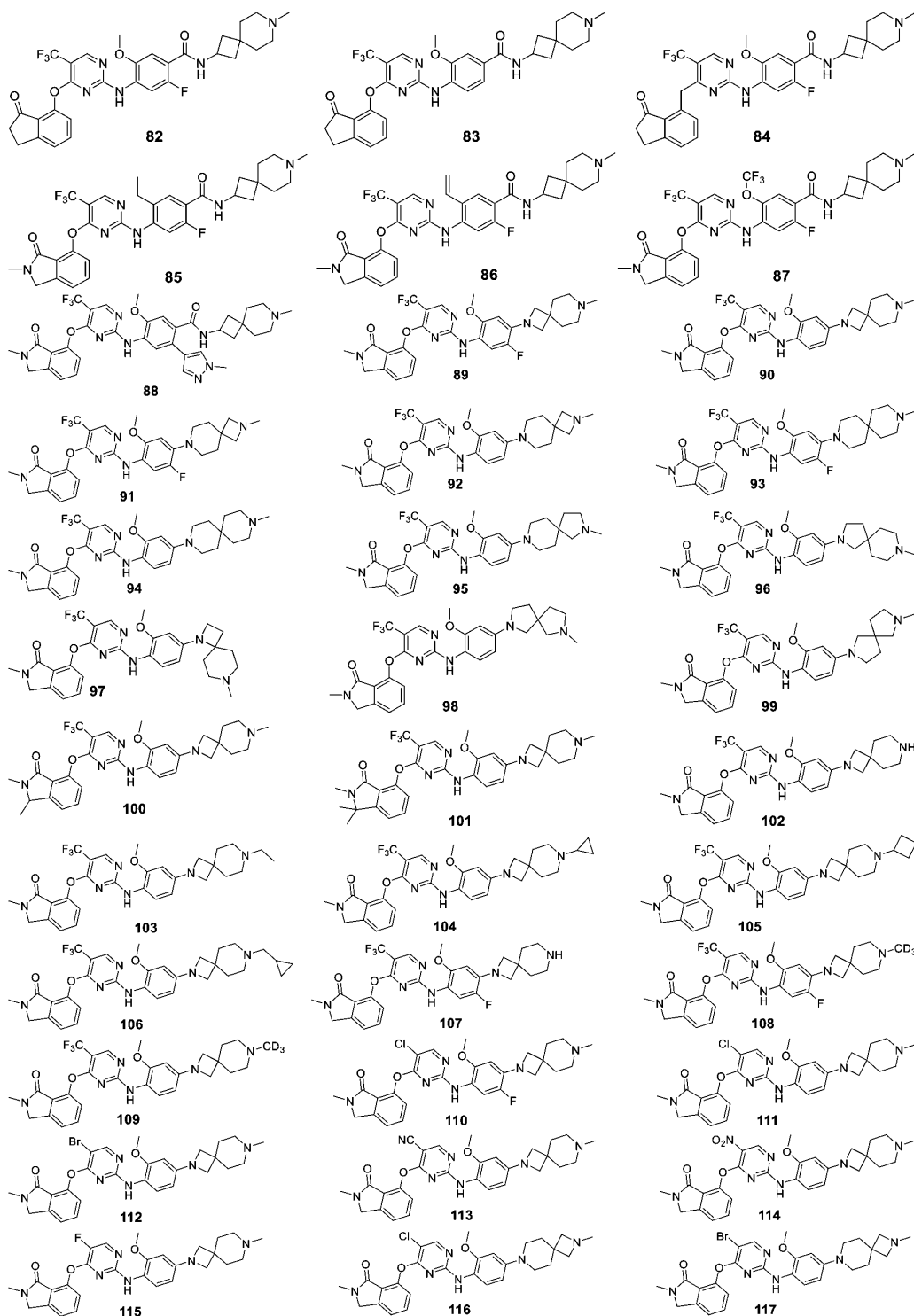
10

20

30

40

50



のうちの1つを有する、請求項1から14のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項16】

薬学的に許容される賦形剤または担体と、有効成分として、請求項1から15のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と、を含有する医薬組成物。

【請求項17】

F A Kキナーゼに関連する疾患を処置するための医薬の調製における、請求項1から15のいずれか一項に記載の、一般式(1)の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的

10

20

30

40

50

に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または請求項 16 に記載の医薬組成物、の使用。

【請求項 18】

前記 FAK キナーゼに関連する疾患が、癌であり、前記癌が、血液癌または固形癌である、請求項 17 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、それらの全体が参照により本明細書中で援用される、2021年12月21日に出願された中国特許出願第202111574916.4号および2022年4月11日に出願された中国特許出願第202210377379.2号の優先権を主張する。

10

【0002】

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

【背景技術】

【0003】

接着斑キナーゼ（FAK）は、細胞間接合部に位置する非受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーである。細胞外マトリックス（ECM）が細胞膜表面のインテグリン受容体に結合すると、FAK は活性化され、それによってインテグリン受容体の下流シグナル伝達経路がアップレギュレートされる。FAK の Tyr 397 の自己リン酸化は、FAK キナーゼ活性のバイオマーカーである。FAK は細胞の生存、増殖、接着、遊走、および浸潤において重要な役割を果たしていることが研究で示されている（McLean ら、2005, Nat Rev Cancer, 5: 505-515）。FAK の発現と活性は癌細胞によってアップレギュレートされ、それによって癌細胞の増殖と浸潤が促進され、*in vivo* での腫瘍転移が増加する。

20

【0004】

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

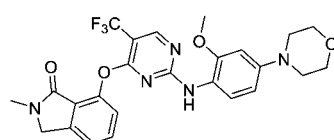
30

【0005】

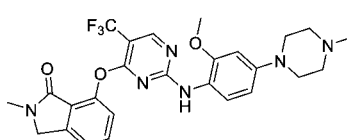
現在、FAK 阻害剤は市販されていない。FAK 阻害剤として機能する一連のピリミジン化合物が国際公開第 2010058032A2 号において報告されており、高選択的 FAK 阻害剤として BI853520 が、現在臨床第 I 相段階にある。

40

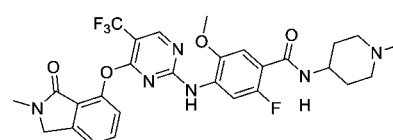
【化 1】



化合物A



化合物B



BI853520

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2010058032A2号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

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

10

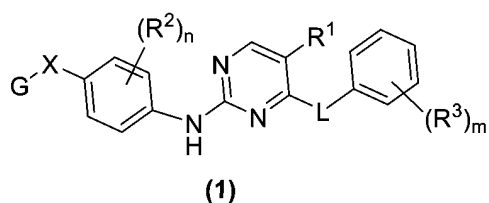
【課題を解決するための手段】

【0008】

（概要）

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

【化2】



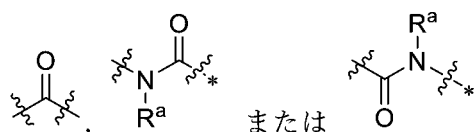
20

（一般式（1）中、

Lは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ から選択され；

Xは、化学結合、

【化3】



30

から選択され、*は、フェニル環への結合を表し；

Gは、（9員～18員）ヘテロシクロアルキル、（C9～C18）シクロアルキル、または（9員～18員）ヘテロアリールから選択され、ここで、前記（9員～18員）ヘテロシクロアルキル、前記（C9～C18）シクロアルキル、または前記（9員～18員）ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つのR^cで任意に置換されていてもよく；

R¹は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、（C1～C8）アルキル、（C1～C8）アルコキシ、（C1～C8）ハロアルキル、（C2～C8）アルケニル、（C2～C8）アルキニル、（C3～C14）シクロアルキル、（3員～14員）ヘテロシクロアルキル、（C6～C14）アリール、または（5員～14員）ヘテロアリールから選択され、ここで、前記（C1～C8）アルキル、前記（C1～C8）アルコキシ、前記（C1～C8）ハロアルキル、前記（C2～C8）アルケニル、前記（C2～C8）アルキニル、前記（C3～C14）シクロアルキル、前記（3員～14員）ヘテロシクロアルキル、前記（C6～C14）アリール、または前記（5員～14員）ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つのR^cで任意に置換されていてもよく；

40

R²は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、（C1～C8）アルキル、（C1～C8）アルコキシ、（C1～C8）ハロアルキル、（C2～C8）アルケニル、（C2～C8）アルキニル、（C3～C14）シクロアルキル、（3員～14員）ヘテロシクロアルキル、（C6～C14）アリール、または（5員～14員）ヘテロアリールから選択され、ここで、前記（C1～C8）アルキル、前記（C1～C8）アルコキシ、前記（C1～C8）ハロアルキル、前記（C2～C8）アルケニル、前記（C2～C8）アルキニル、前記（C3～C14）シクロアルキル、前記（3員～14員）ヘテロシクロアルキル、前記（C6～C14）アリール、または前記（5員～14員）ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つのR^cで任意に置換されていてもよく；

50

NR^aR^b 、(C1～C8)アルキル、(C1～C8)アルコキシ、(C1～C8)ハロアルキル、(C2～C8)アルケニル、(C2～C8)アルキニル、(C3～C14)シクロアルキル、(3員～14員)ヘテロシクロアルキル、(C6～C14)アリール、または(5員～14員)ヘテロアリールから選択され、ここで、前記(C1～C8)アルキル、前記(C1～C8)アルコキシ、前記(C1～C8)ハロアルキル、前記(C2～C8)アルケニル、前記(C2～C8)アルキニル、前記(C3～C14)シクロアルキル、前記(3員～14員)ヘテロシクロアルキル、前記(C6～C14)アリール、または前記(5員～14員)ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1、2、3または4つの R^c で任意に置換されていてもよく；

R^3 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{3a})-\text{NR}^{3b}\text{R}^{3c}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{COR}^{3b}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{CONR}^{3b}\text{R}^{3c}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{CO}_2\text{R}^{3b}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{3b}\text{R}^{3c}$ 、 $-\text{NR}^{3a}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{3b}$ 、(C1～C8)アルキル、(C1～C8)アルコキシ、(C1～C8)ハロアルキル、(C2～C8)アルケニル、(C2～C8)アルキニル、(C3～C14)シクロアルキル、(3員～14員)ヘテロシクロアルキル、(C6～C14)アリール、(5員～14員)ヘテロアリール、 $-(\text{C1～C8})$ アルキレン $-(\text{C1～C8})$ アルコキシ、 $-(\text{C1～C8})$ アルキレン $-(\text{C3～C14})$ シクロアルキル、 $-(\text{C1～C8})$ アルキレン $-(3員～14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{C1～C8})$ アルキレン $-(\text{C6～C14})$ アリール、および $-(\text{C1～C8})$ アルキレン $-(5員～14員)$ ヘテロアリールであり；あるいは2つの隣接する炭素原子に結合している2つの R^3 は、それらに結合している前記2つの隣接する炭素原子とともに、1つの部分不飽和(C4～C7)シクロアルキルまたは部分不飽和(4員～7員)ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記部分不飽和(C4～C7)シクロアルキルまたは前記部分不飽和(4員～7員)ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、1、2、3、4または5つの R^c で任意に置換されていてもよく；

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

R^c は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{D}$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}^{xa}$ 、 $-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{xa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{xa}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{xa}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{xa}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 、 $-\text{CONR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{xa})-\text{NR}^{xb}\text{R}^{xc}$ 、 $-\text{NR}^{xa}\text{COR}^{xb}$ 、 $-\text{NR}^{xa}\text{CONR}^{xb}\text{R}^{xc}$ 、 $-\text{NR}^{xa}\text{CO}_2\text{R}^{xb}$ 、 $-\text{NR}^{xa}\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{xb}\text{R}^{xc}$ 、 $-\text{NR}^{xa}\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{xb}$ 、(C1～C8)アルキル、(C1～C8)アルコキシ、(C1～C8)ハロアルキル、(C2～C8)アルケニル、(C2～C8)アルキニル、(C3～C14)シクロアルキル、(3員～14員)ヘテロシクロアルキル、(C6～C14)アリ

ール、(5員～14員)ヘテロアリール、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(C1\sim C8)$ アルコキシ、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(C3\sim C14)$ シクロアルキル、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(3員\sim 14員)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(C6\sim C14)$ アリール、または $-(C1\sim C8)$ アルキレン $-(5員\sim 14員)$ ヘテロアリールであり；あるいは、2つの R^c が同じ原子に結合している場合、2つの R^c は1つのオキソを形成してもよく；

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

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

p は、0、1または2の整数であり；

m は、0、1、2または3の整数であり；

n は、0、1、2または3の整数である。）

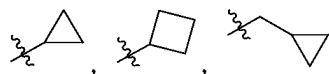
【0009】

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

【0010】

本発明の別の実施形態では、一般式(1)において、 G は、 $(9員\sim 15員)$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 $(9員\sim 15員)$ ヘテロシクロアルキルは、以下の基： $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、

【化4】

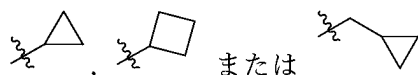


、または、 $-CF_3$ のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している2つの置換基は、1つのオキソを形成してもよい。

【0011】

本発明の別の実施形態では、一般式(1)において、 G は、 $(9員\sim 12員)$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 $(9員\sim 12員)$ ヘテロシクロアルキルは、以下の基： $-H$ 、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、

【化5】



、好ましくは、 $-H$ 、または $-CH_3$ 、のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している2つの置換基は、1つのオキソを形成

してもよく；好ましくは、Gは、（9員～11員）複素環スピロクロアルキルであり、ここで、前記（9員～11員）複素環スピロクロアルキルは、以下の基：-H、-D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、

【化6】



のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよい。

【0012】

本発明の別の実施形態では、一般式（1）において、Gは、

10

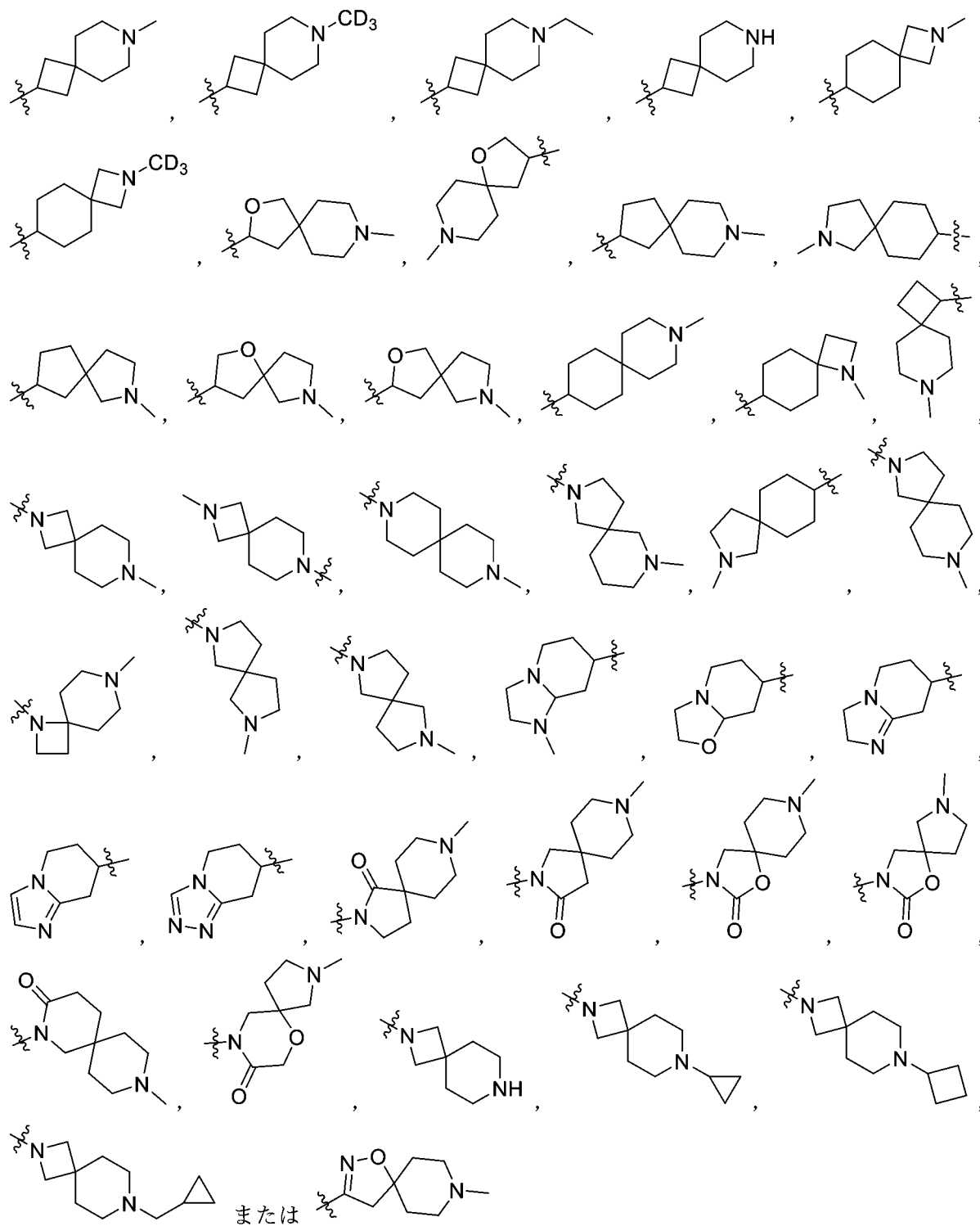
20

30

40

50

【化 7】



から選択され；Gは、好ましくは、

10

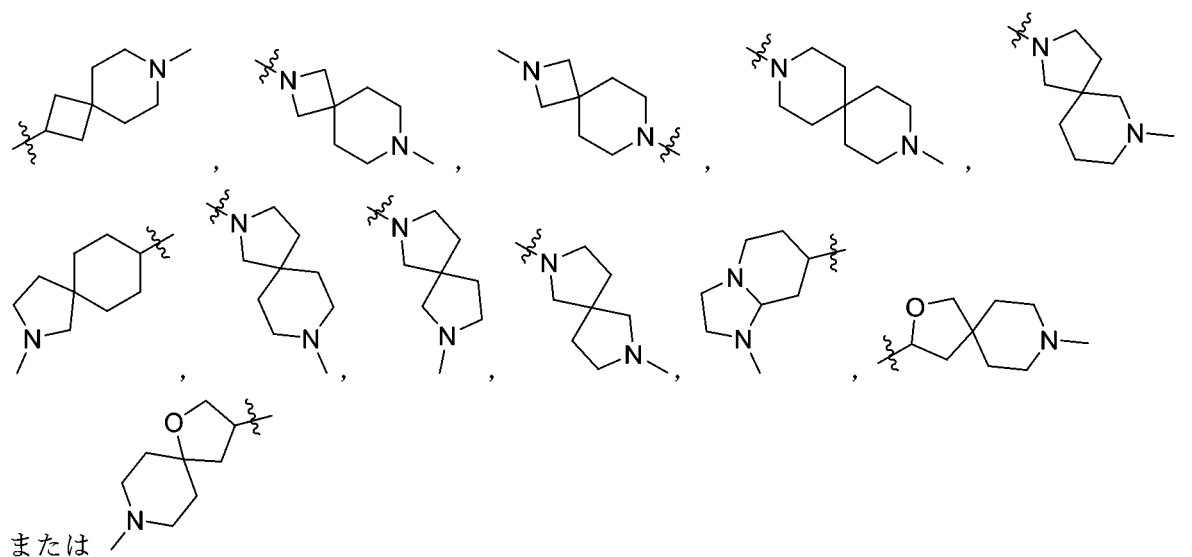
20

30

40

50

【化 8】

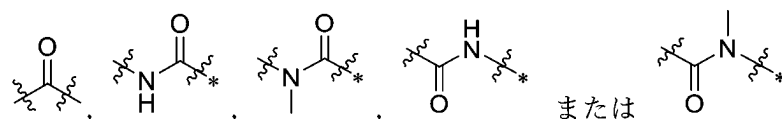


である。

【 0 0 1 3 】

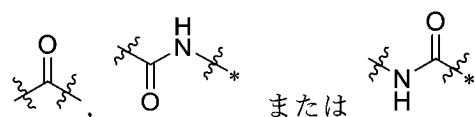
本発明の別の実施形態では、一般式（１）において、Xは、化学結合、

【化 9】



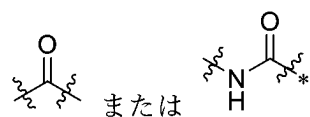
から選択され；Xは、好ましくは、化学結合、

【化 1 0】



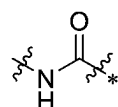
から選択され；Xは、より好ましくは、化学結合、

【化 1 1】



から選択され；Xは、より好ましくは、

【化 1 2】



であり；Xは、より好ましくは、

【化 1 3】



であり、 $\ast$ は、より好ましくは化学結合であり；ここで、 $\ast$ は、フェニル環への結合を表す。

【0014】

本発明の別の実施形態では、一般式(1)において、 R^1 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ から選択され； R^1 は、好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-C(O)NH_2$ であり； R^1 は、好ましくは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ または $-CF_3$ であり； R^1 は、より好ましくは $-CF_3$ であり； R^1 は、より好ましくは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ である。

10

【0015】

本発明の別の実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $(C1\sim C3)$ アルキル、 $(C1\sim C3)$ アルコキシ、 $(C1\sim C3)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C4)$ アルケニル、 $(C2\sim C4)$ アルキニル、 $(C3\sim C6)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 6員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、または $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $(C1\sim C3)$ アルキル、前記 $(C1\sim C3)$ アルコキシ、前記 $(C1\sim C3)$ ハロアルキル、前記 $(C2\sim C4)$ アルケニル、前記 $(C2\sim C4)$ アルキニル、前記 $(C3\sim C6)$ シクロアルキル、前記 $(3員\sim 6員)$ ヘテロシクロアルキル、前記 $(C6\sim C10)$ アリール、または前記 $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールは、それぞれ独立して、以下の基： $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ のうちの1、2、3または4つで任意に置換されていてもよい。

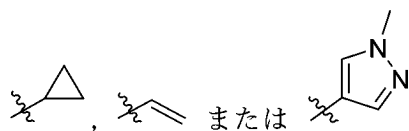
20

【0016】

本発明の別の実施形態では、一般式(1)において、 R^2 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

30

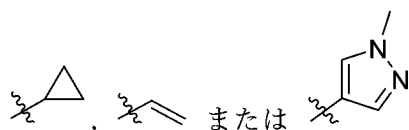
【化14】



から選択され； R^2 は、好ましくは、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、

【化15】

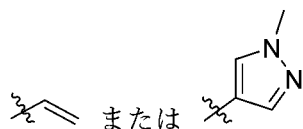
40



であり、 n は、1または2であり； R^2 は、より好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、

50

【化 1 6】



であり、 n は、1または2であり； R^2 は、より好ましくは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-OCH_3$ であり、 n は、1または2であり； R^2 は、より好ましくは、 $-F$ または $-OCH_3$ であり、 n は、1または2である。

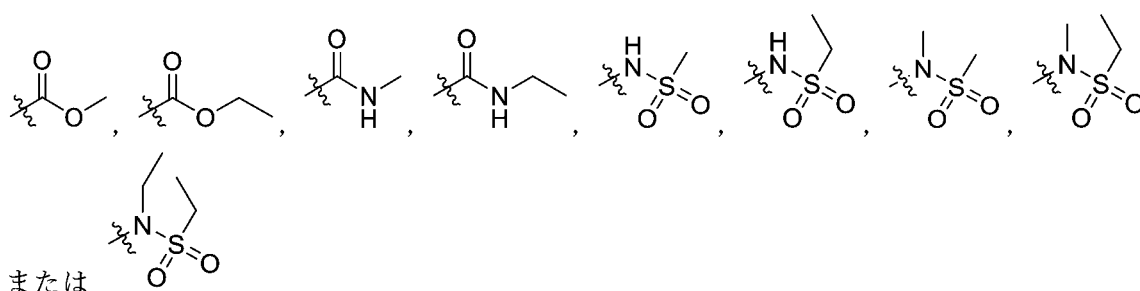
【0017】

本発明の別の実施形態では、一般式(1)において、 R^3 は、 $-H$ 、 $-D$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-S(O)_pR^{3a}$ 、 $-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}$ 、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}COR^{3b}$ 、 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}$ 、 $(C1\sim C6)$ アルキル、 $(C1\sim C6)$ アルコキシ、 $(C1\sim C6)$ ハロアルキル、 $(C2\sim C6)$ アルケニル、 $(C2\sim C6)$ アルキニル、 $(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $(3員\sim 10員)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C6\sim C10)$ アリール、 $(5員\sim 10員)$ ヘテロアリール、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(C1\sim C6)$ アルコキシ、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(C3\sim C10)$ シクロアルキル、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(3員\sim 10員)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(C6\sim C10)$ アリール、または $-(C1\sim C3)$ アルキレン $-(5員\sim 10員)$ ヘテロアリールから選択される。

【0018】

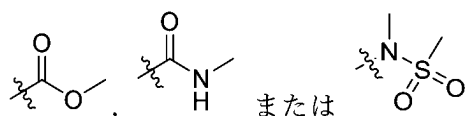
本発明の別の実施態様では、一般式(1)において、 R^3 は、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、

【化 1 7】



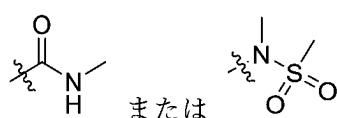
から選択され； R^3 は、好ましくは、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、

【化 1 8】



から選択され； R^3 は、より好ましくは、 $-H$ 、

【化 1 9】



10

20

30

40

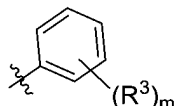
50

である。

【0019】

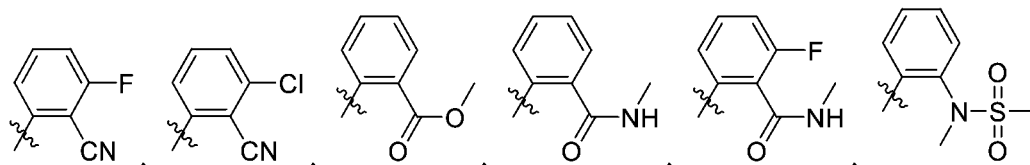
本発明の別の実施形態では、一般式（１）において、構造単位：

【化２０】



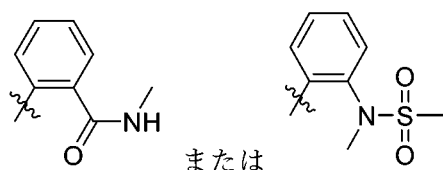
は、

【化２１】



から選択され、好ましくは、

【化２２】



である。

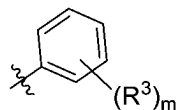
【0020】

本発明の別の実施形態では、一般式（１）において、２つの隣接する炭素原子に結合した２つの R^3 は、それらに結合している２つの隣接する炭素原子とともに、１つの部分不飽和（Ｃ４～Ｃ７）シクロアルキル、または部分不飽和（４員～７員）ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記部分不飽和（Ｃ４～Ｃ７）シクロアルキル、または前記部分不飽和（４員～７員）ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-OCH_3$ 、好ましくは $-H$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ のうちの１、２、３、４または５つの置換基で任意に置換されていてもよく；あるいは、同じ原子に結合している２つの置換基は、１つのオキソを形成していてもよく；好ましくは、２つの隣接する炭素原子に結合している２つの R^3 は、それらに結合している２つの隣接する炭素原子と一緒に、１つの部分不飽和（Ｃ５）シクロアルキル、または部分不飽和（５員）ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記部分不飽和（Ｃ５）シクロアルキル、または前記部分不飽和（５員）ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-OCH_3$ のうちの１、２または３つの置換基で任意に置換されていてもよく、前記置換基は、好ましくは、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ のうちの１、２または３個の基であり；より好ましくは、２つの隣接する炭素原子に結合している２つの R^3 は、それらに結合している前記２つの隣接する炭素原子とともに、１つのオキソで置換された部分不飽和（Ｃ５）シクロアルキル、または１つのオキソで置換された部分不飽和（５員）ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記１つのオキソで置換された部分不飽和（Ｃ５）シクロアルキル、または前記１つのオキソで置換された部分不飽和（５員）ヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ のうちの１、２、または３つの置換基で任意に置換されていてもよい。

【0021】

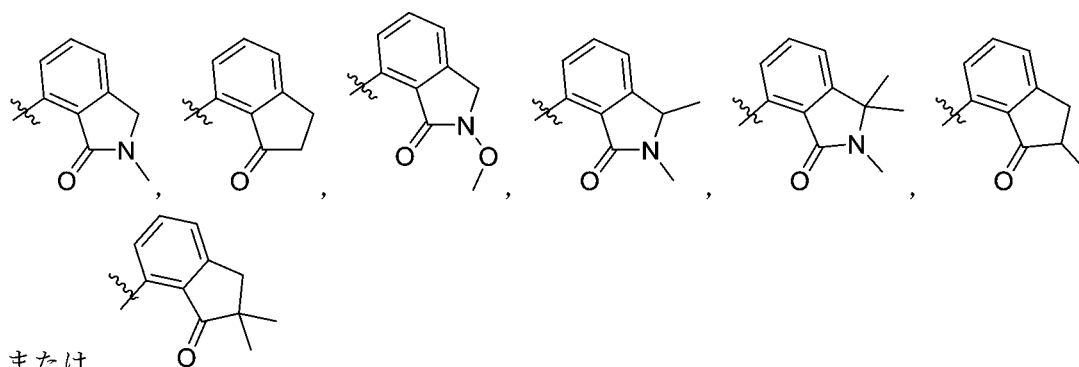
本発明の別の実施形態では、一般式（１）において、構造単位：

【化 2 3】



は、

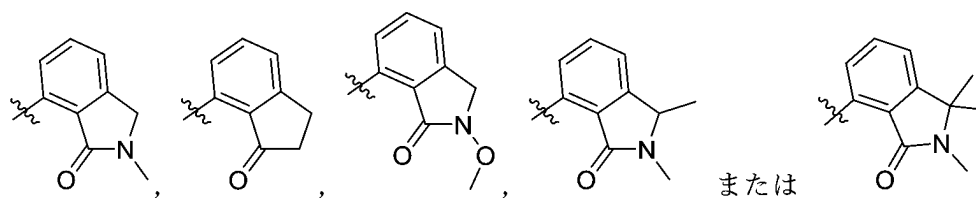
【化 2 4】



10

から選択され、好ましくは、

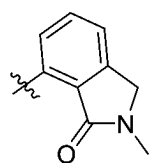
【化 2 5】



20

から選択され、より好ましくは、

【化 2 6】



30

から選択される。

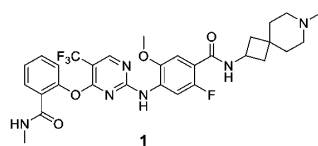
【0022】

本発明の別の具体的な実施形態では、一般式（1）の化合物は、以下の構造：

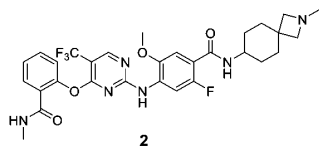
40

50

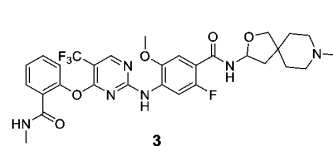
【化 2 7】



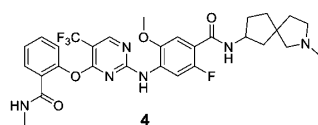
1



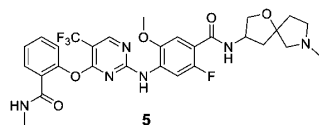
2



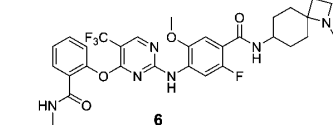
3



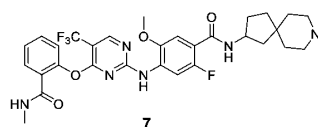
4



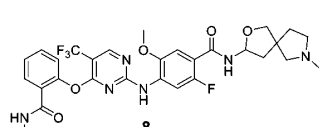
5



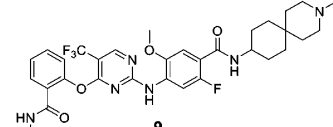
6



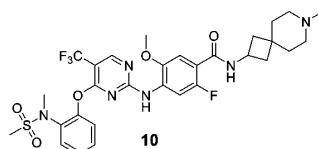
7



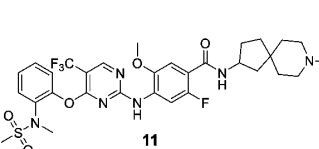
8



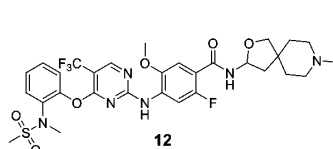
9



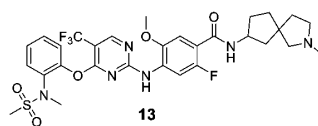
10



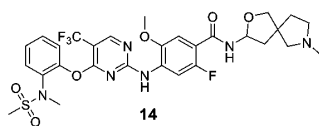
11



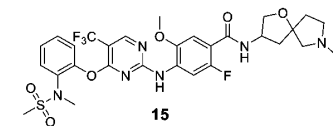
12



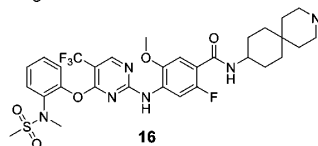
13



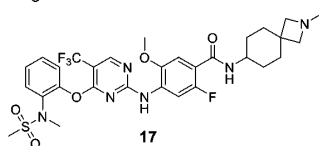
14



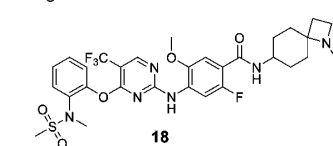
15



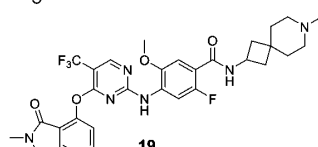
16



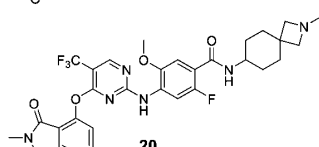
17



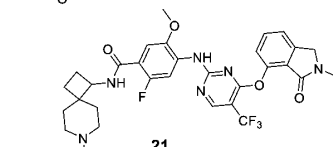
18



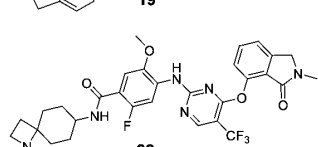
19



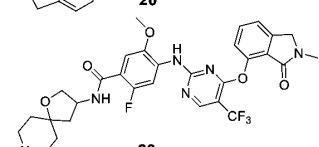
20



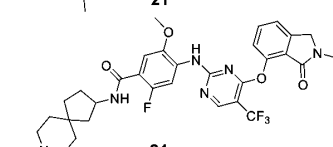
21



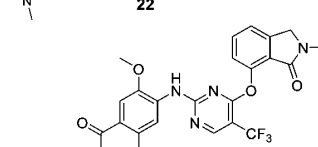
22



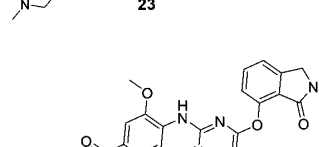
23



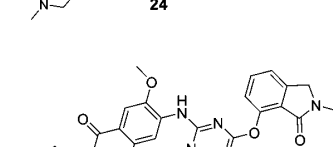
24



25



26



27

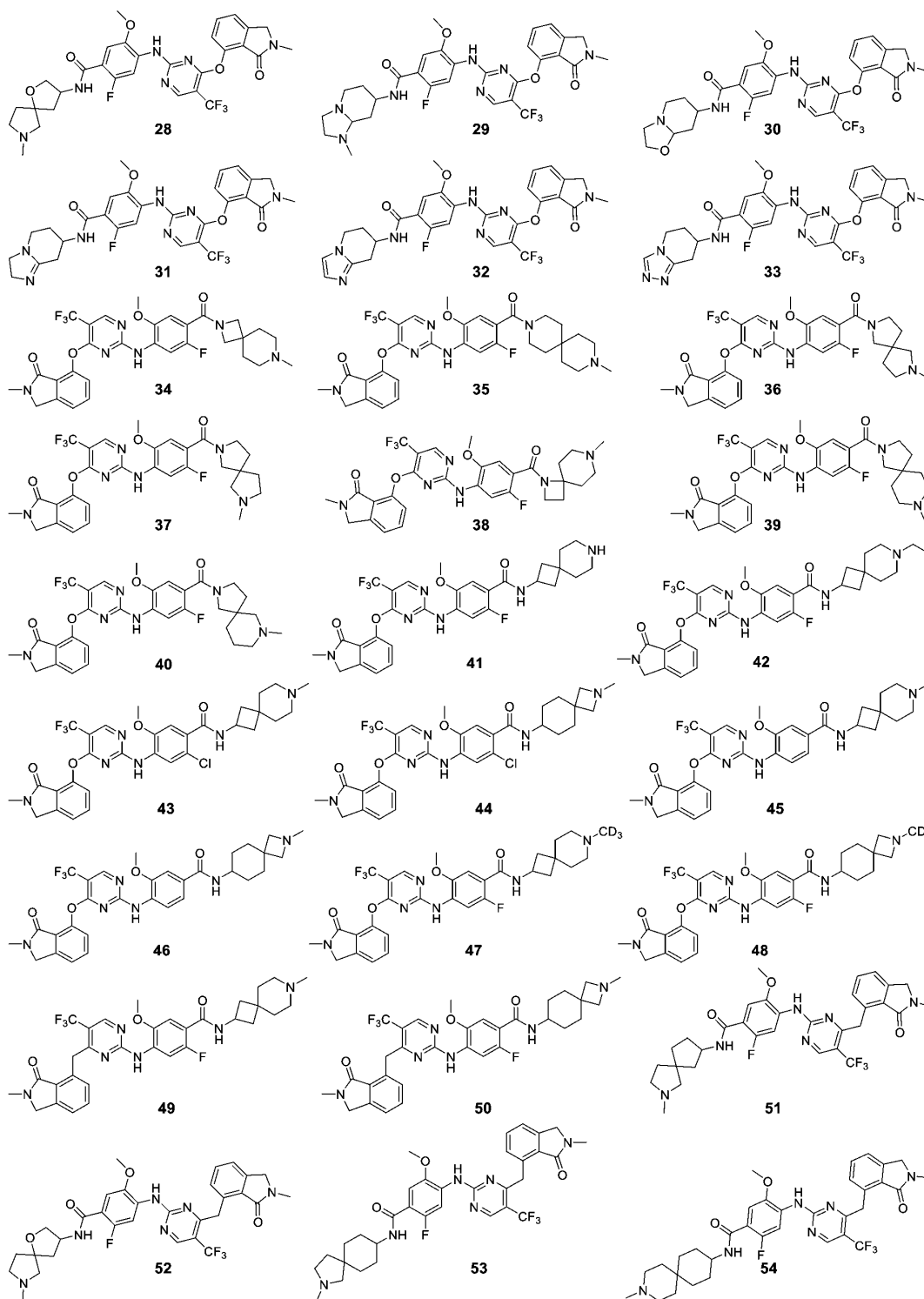
10

20

30

40

50



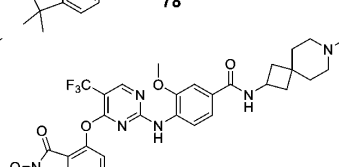
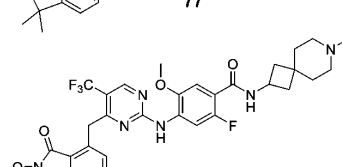
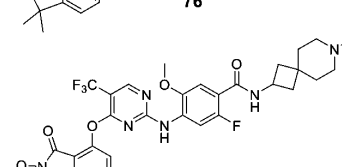
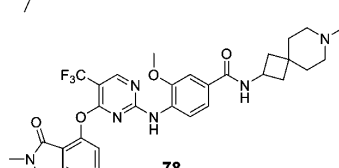
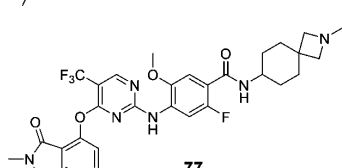
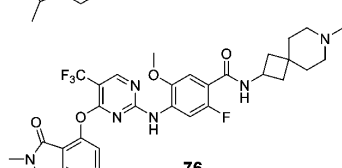
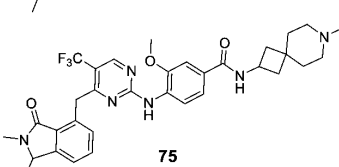
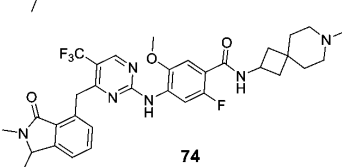
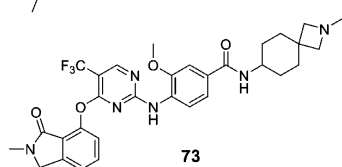
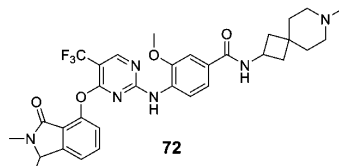
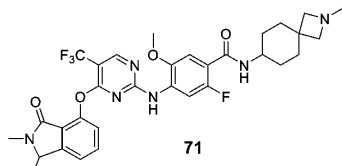
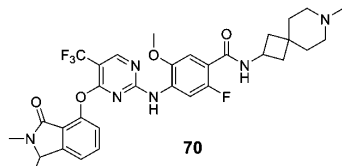
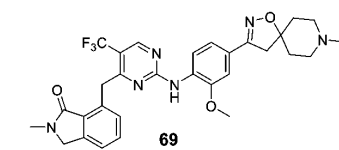
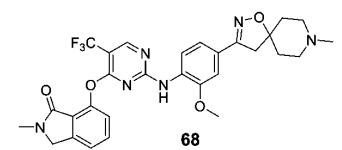
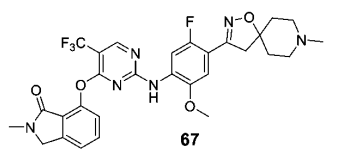
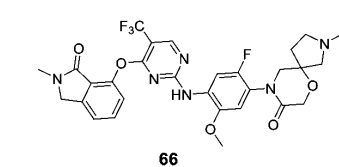
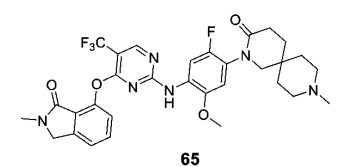
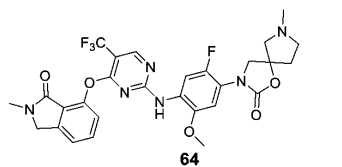
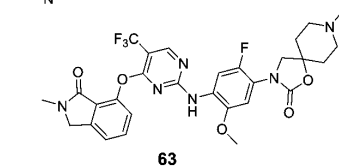
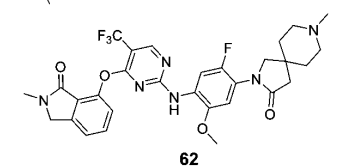
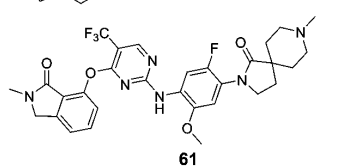
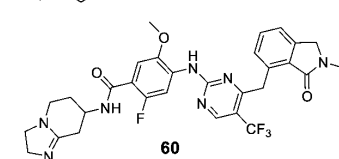
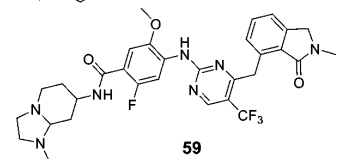
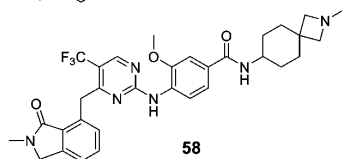
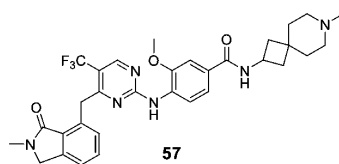
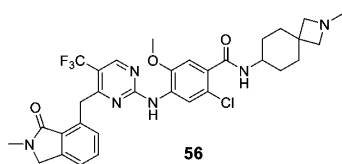
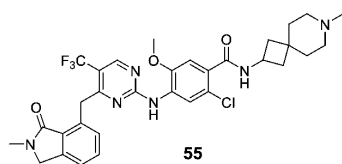
10

20

30

40

50



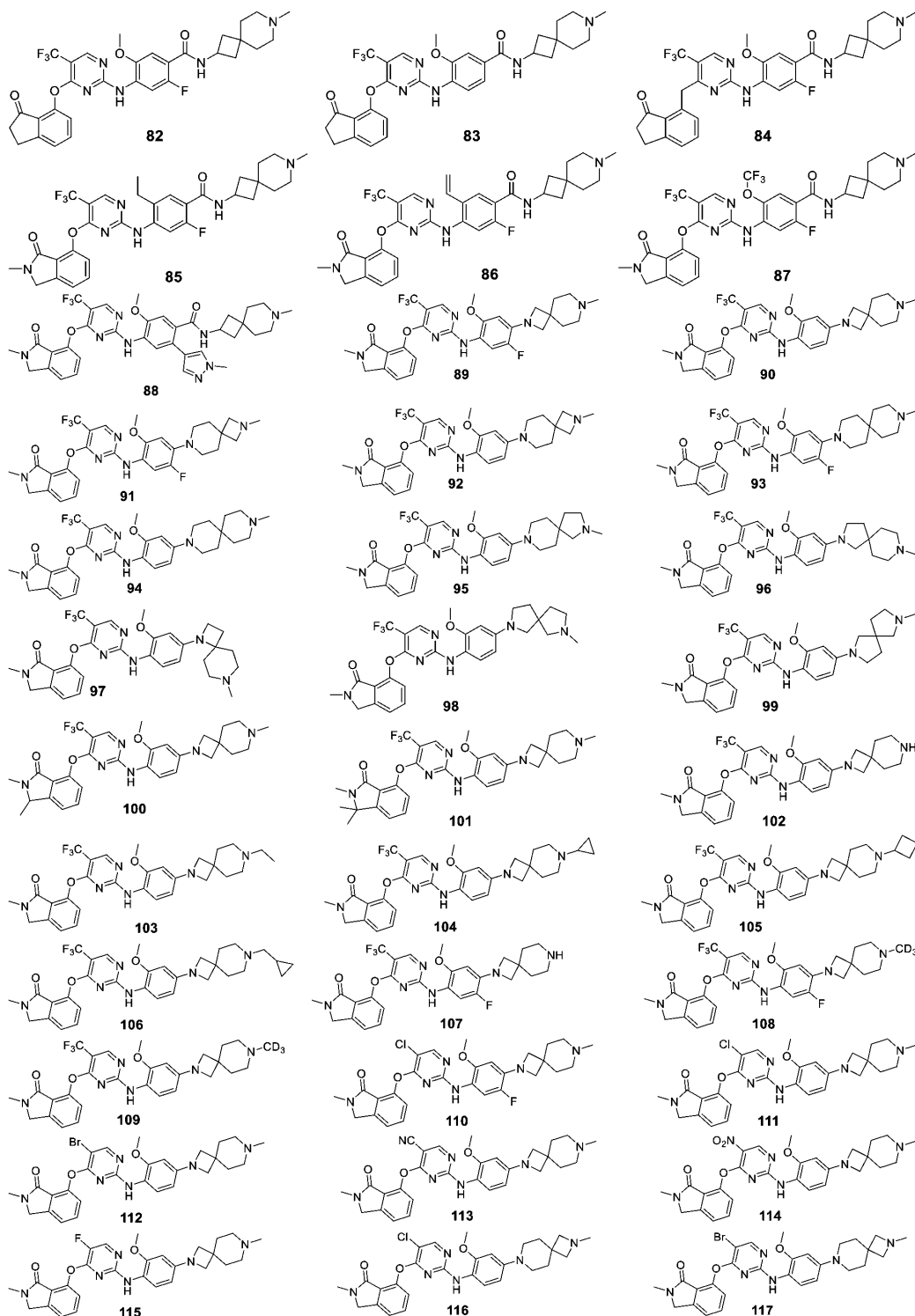
10

20

30

40

50



10

20

30

40

のうちの1つを有する。

【0023】

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

【0024】

本発明はさらに、FAKタンパク質キナーゼに関連する疾患を処置、調節または予防するための医薬の調製における、本発明の一般式（1）の化合物、またはその異性体、結晶体、薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または上記の医薬組成物、の使用

50

を提供することを目的とし、ここで、前記疾患は、好ましくは癌であり、前記癌は、血液癌または固形癌である。

【0025】

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

【0026】

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

10

【0027】

(化合物の合成)

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

【0028】

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

20

【0029】

1つの態様において、本明細書に記載された化合物は、当該技術分野で周知の方法に従って調製される。ただし、反応物、溶媒、塩基、使用する化合物の量、反応温度、反応に要する時間などの方法の条件は、以下の記載に限定されない。また、本発明の化合物は、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の種々の合成方法を任意に組み合わせて簡便に調製され得、このような組み合わせは、本発明が関連する当業者によって容易に決められ得る。1つの態様において、本発明は、さらに、以下の一般反応スキーム1〜3を使用して製造される、一般式(1)の化合物の製造方法を提供する。

30

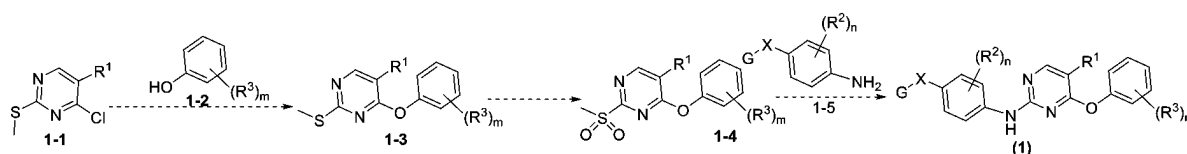
【0030】

一般反応スキーム1

【0031】

【化28】

40



【0032】

一般式(1)の化合物は、一般反応スキーム1に従って調製され得、ここで、R¹、R²、R³、X、G、mおよびnは上記で定義した通りである。一般反応スキーム1に示すように、化合物1-1を、アルカリ条件下で化合物1-2と反応させて化合物1-3を得

50

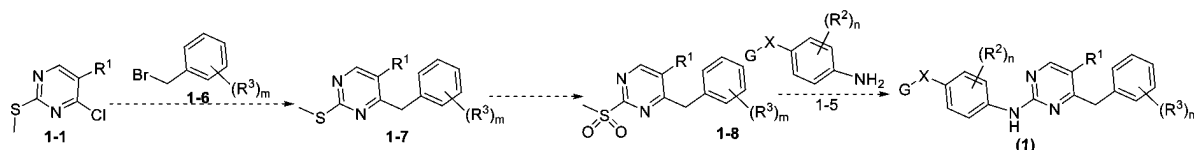
、化合物 1-3 を酸化して化合物 1-4 を得、化合物 1-4 を適切な条件下で化合物 1-5 と反応させて目的化合物 (1) を得る。

【0033】

一般反応スキーム 2

【0034】

【化29】



10

【0035】

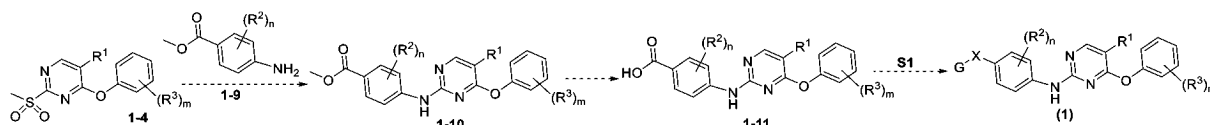
一般式 (1) の化合物は、一般反応スキーム 2 に従って調製され得、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 G 、 m 、および n は、上記で定義した通りである。一般反応スキーム 2 に示すように、化合物 1-1 を、化合物 1-6 とカップリング反応させて化合物 1-7 を得、化合物 1-7 を酸化して化合物 1-8 を得、化合物 1-8 を適当な条件下で化合物 1-5 と反応させて目的化合物 (1) を得る。

【0036】

一般反応スキーム 3

【0037】

【化30】



20

【0038】

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

30

【0039】

化合物のさらなる形態

【0040】

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

【0041】

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

40

【0042】

薬学的に許容可能な塩は、溶媒付加形態または結晶形態、特に溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量の溶媒を含み、

50

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

【0043】

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

【0044】

別の態様では、一般式(1)の化合物は、キラル中心および／または軸不斉を有し得、したがって、ラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー化合物、単一ジアステレオマーおよびシーストランス異性体の形態で存在し得る。各キラル中心または軸不斉は、独立して2つの光学異性体を生成し、すべての可能な光学異性体、ジアステレオマー混合物および純粋または部分的に純粋な化合物が、本発明の範囲に含まれる。本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性体を含むことを意味する。

【0045】

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

【0046】

用語の説明

【0047】

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

【0048】

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

10

20

30

40

50

ルキルは、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{C}$
 H 、 iPr 、 nPr 、 iBu 、 nBu 、または tBu から選択される。

【0049】

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

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

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

【0053】

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

【0054】

特に明記しない限り、「シクロアルキル」は、非芳香族炭化水素環系（単環式、二環式
、または多環式）を指し、部分的に不飽和のシクロアルキルは、炭素環が少なくとも1つ
の二重結合を含む場合、「シクロアルケニル」、または炭素環が少なくとも1つの三重結
合を含む場合、「シクロアルキニル」と呼ばれることがある。シクロアルキルは、単環式
基または多環式基（例えば、2個、3個、または4個の縮合環を有する）、およびスピロ
環を含み得る。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは単環式である。いくつか
の実施形態において、シクロアルキルは、単環式または二環式である。シクロアルキルの
環炭素原子は、任意に、酸化されてオキソ基またはチオ基を形成し得る。シクロアルキル
は、シクロアルキレンをさらに含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、
0個、1個または2個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキル
は、1個または2個の二重結合を含む（部分不飽和シクロアルキル）。いくつかの実施形
態において、シクロアルキルは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘ
テロシクロアルキルと縮合していてもよい。いくつかの実施形態において、シクロアルキ
ルは、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルと縮合していてもよい。
いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、アリールおよびヘテロシクロアルキル
と縮合していてもよい。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、アリールおよ
びシクロアルキルと縮合していてもよい。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル
、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル
、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルカンファニ
ル、ノルピナニル、ノルカルニル、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ビスシクロ[2.1
.1]ヘキシルなどが挙げられる。

【0055】

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

【0056】

特に明記しない限り、「アルコキシ」は、エーテル酸素原子を介して分子の残りの部分
に結合するアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキ
シ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブト
キシなどの1～6個の炭素原子を有するものである。本明細書で使用される場合、「アル
コキシ」は、非置換および置換アルコキシ、特に1つ以上のハロゲンで置換されたアルコ

10

20

30

40

50

キシを含む。好ましいアルコキシは、 OCH_3 、 OCF_3 、 CHF_2O 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $i\text{-PrO}$ 、 $n\text{-PrO}$ 、 $i\text{-BuO}$ 、 $n\text{-BuO}$ 、および $t\text{-BuO}$ から選択される。

【0057】

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

【0058】

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

10

【0059】

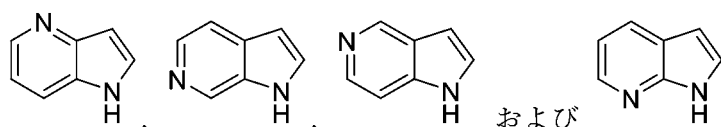
特に明記しない限り、「アリーレン」は、上記で定義された2価のアリールを指す。アリーレンの例としては、フェニレン、ナフチレン、およびフェナントリレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0060】

特に明記しない限り、「ヘテロアリール」は、1つ以上のヘテロ原子（O、S、またはN）を含む芳香族基を指し、前記「ヘテロアリール」は単環式または多環式である。例えば、単環式ヘテロアリール環は、1つ以上の炭素環式芳香族基または他の単環式ヘテロシクロアルキル基と縮合する。ヘテロアリールの例としては、ピリジル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピリジニル、ピロロピリミジニル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、

20

【化31】



30

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

特に明記しない限り、「ヘテロシクロアルキル」は、ホウ素、リン、窒素、硫黄、酸素、およびリンから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する、環状構造の部分として任意に1つ以上のアルケニレンを含み得る非芳香族環または環系を指す。部分不飽和ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクロアルキルが少なくとも1つの二重結合を含む場合、「ヘテロシクロアルケニル」と呼ばれることがあり、前記ヘテロシクロアルキルが少なくとも1つの三重結合を含む場合、「ヘテロシクロアルキニル」と呼ばれることがある。ヘテロシクロアルキルは、単環式、二環式、スピロ環式、または多環式系（例えば、2つの縮合環または架橋環を有する）を含み得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する単環式基である。ヘテロシクロアルキルの環炭素原子およびヘテロ原子は、任意に、酸化されて、オキソ基もしくはチオ基または他の酸化結合（例えば、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ もしくは $\text{S}(\text{O})_2$ 、N-オキシドなど）を形成していてもよく、または窒素原子は4級化されていてもよい。ヘテロシクロアルキルは、環炭素原子または環ヘテロ原子を介して結合していてもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、0～3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、0～2個の二重結合を含む。また、ヘテロシクロアルキルの定義には

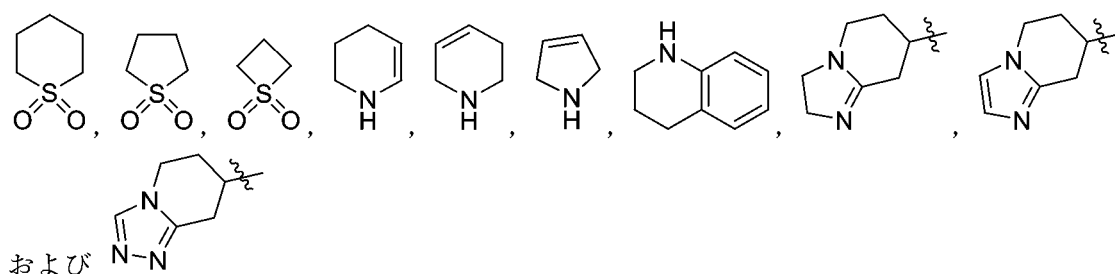
40

50

、ヘテロシクロアルキル環に縮合した（すなわち、結合を共有する）1つ以上の芳香族環を有する部分（部分不飽和複素環とも呼ばれる）、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピン、チエニルなどのベンゾ誘導体も含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキルは、縮合芳香環の環原子を含む任意の環原子を介して結合していてもよい。ヘテロシクロアルキルの例としては、アゼチジニル、アゼピニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、N-モルホリニル、3-オキサ-9-アザスピロ〔5.5〕ウンデシル、1-オキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デシル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、キニニル（quininylyl）、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、トロパニル、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ〔5,4-c〕ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン、N-メチルピペリジニル、テトラヒドロイミダゾリル、ピラゾリジニル、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノニル（imidazolidinonyl）、ヒダントイニル、ジオキサニル、フタルイミジル、ピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S, S-オキシド、ピペラジニル、ピラニル、ピリドニル、3-ピロリニル、チオピラニル、ピロニル、テトラヒドロチエニル、2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタニル、インドリニル、

10

【化32】



20

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

特に明記しない限り、「複素環スピロシクロアルキル」とは、2つ以上の飽和または部分不飽和単環式環の間で1つの炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有することによって形成される多環式ヒドロカルビルを指し、ここで1つ以上（例えば、1、2または3）の環原子は、窒素、酸素またはS(O)_p（式中、pは0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素原子である。ヘテロ原子が窒素原子である場合、窒素原子は置換されていても置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、Rは水素または本明細書で既に定義されている他の置換基である）。各単環式環は、1つ以上の二重結合を含み得るが、いずれの環も完全に共役したπ電子系を有していない。環間で共有されるスピロ原子の数に応じて、スピロヘテロシクリルは、モノスピロヘテロシクリル、ビススピロヘテロシクリル、またはポリスピロヘテロシクリルであり得る。用語「（5～15員）複素環スピロシクロアルキル」は、5～15個の環原子を有する複素環スピロシクロアルキルを指し、スピロ原子を共有する単環式環は、3～8員単環式環であり、少なくとも1つの単環式環はヘテロシクロアルキル環である。9～18個の環原子を有し、そのうち1～3個の環原子がヘテロ原子である（6～18員）複素環スピロシクロアルキルが、好ましい。9～15個の環原子を有し、そのうち1～3個の環原子がヘテロ原子である（7員～15員）複素環スピロシクロアルキルが、より好ましい。9員（4員単環式（ヘテロシクリル）環／6員単環式（ヘテロシクリル）環、5員単環式（ヘテロシクリル）環／5員単環式（ヘテロシクリル）環）モノスピロヘテロシクリル、10員（5員単環式（ヘテロシクリル）環／6員単環式（ヘテロシクリル）環）モノスピロヘテロシクリル、または11員（6員単環式（ヘテロシクリル）環／6員単環式（ヘテロシ

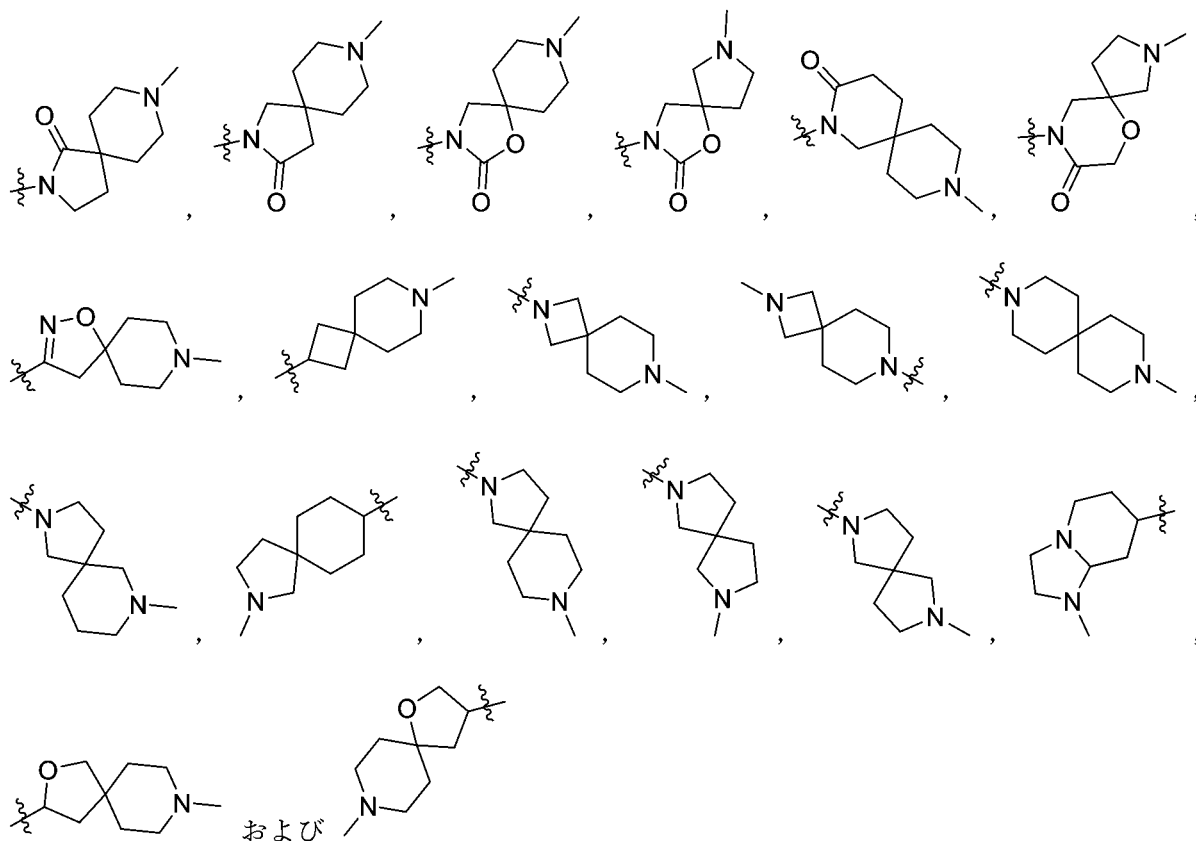
30

40

50

クリル)環)モノスピロヘテロシクリルが、最も好ましい。複素環スピロクロアルキルの具体例としては、

【化 3 3】



10

20

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

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

30

【化 3 4】



であり；硫黄が1つのオキシで置換されて形成される基は、スルフィニル

【化 3 5】



40

であり、硫黄が2つのオキシで置換されて形成される基は、スルホニル

【化 3 6】



である。

【0064】

特に明記しない限り、「ハロゲン」（またはハロ）は、フッ素、塩素、臭素、またはヨ

50

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

【0065】

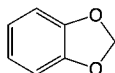
「任意の」または「任意に」は、その後に記載される事象または状況が生じる可能性があるが、必ずしも生じないことを意味し、その記載には、その事象または状況が生じる例および生じない例が含まれる。

【0066】

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

10

【化37】



【0067】

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

【0068】

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

20

【0069】

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

【0070】

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

【0071】

30

特に記載のない限り、立体中心の絶対配置は、くさび形実線結合

【化38】



およびくさび形破線結合

【化39】



により表され、立体中心の相対配置は、直線実線結合

【化40】

40



および直線破線結合

【化41】



により表される。波線

【化42】



50

は、くさび形実線結合

【化 4 3】



またはくさび形破線結合

【化 4 4】



を表し、あるいは波線

【化 4 5】



は直線実線結合

【化 4 6】



または直線破線結合

【化 4 7】



を表す。

【0 0 7 2】

特に記載のない限り、単結合または二重結合は、

【化 4 8】



により表される。

【0 0 7 3】

具体的な医薬品・医療用語

【0 0 7 4】

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

【0 0 7 5】

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

【0 0 7 6】

「有効成分」は、一般式（1）の化合物、および一般式（1）の化合物の薬学的に許容可能な無機塩または有機塩を指す。本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心（キラル中心または軸不斉）を含んでいてもよく、したがって、ラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー化合物、および単一ジアステレオマーの形態で存在し得る。存在し得る不斉中心は、分子上の様々な置換基の特性に依存して存在し得る。このような

10

20

30

40

50

不斉中心はそれぞれ独立して2つの光学異性体を生成し、すべての可能な光学異性体、ジアステレオマー混合物、および純粋なまたは部分的に純粋な化合物が、本発明の範囲に含まれる。本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性体形態を含むことを意味する。

【0077】

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

【0078】

「投与される、投与する、または投与」という用語は、本明細書では化合物もしくは組成物の直接投与、または活性化合物のプロドラッグ、誘導体、アナログ等の投与を意味する。

【0079】

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

【0080】

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

【0081】

治療用途

【0082】

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

【0083】

いくつかの実施形態において、癌を処置するための方法が提供され、当該方法は、構造一般式(1)の化合物を含む有効量の任意の前述の医薬組成物を、必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、癌はF A Kキナーゼに関連する。他の実施形態において、前記癌は、白血病、乳癌、肺癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、脳腫瘍、尿路上皮癌、前立腺癌、肝臓癌、卵巣癌、頭頸部癌、胃癌、中皮腫、またはすべての癌転移を含むが、これらに限定されない、血液癌および固形癌である。

【0084】

投与経路

【0085】

本発明の化合物およびその薬学的に許容可能な塩は、安全かつ有効な量の、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤または担体とを含む種々の製剤にすることができ、ここで「安全かつ有効な量」とは、重篤な副作用を引き起

10

20

30

40

50

こすことなく状態を著しく改善するのに十分な化合物の量を意味している。化合物の安全かつ有効な量は、処置される対象の年齢、状態、処置の経過、および他の特定の状態に従って決定される。

【0086】

「薬学的に許容可能な賦形剤または担体」とは、ヒトでの使用に適し、かつ、十分な純度および低毒性を有していなければならない、1つ以上の適合性のある固体または液体の充填剤またはゲル物質を指す。「適合性」とは、本明細書では、組成物の成分が、化合物の医薬的効力を著しく低下させることなく、本発明の化合物と相互混合することが可能であることを意味する。薬学的に許容可能な賦形剤または担体の例としては、セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースナトリウムまたは酢酸セルロース）、ゼラチン、タルク、固体潤滑剤（例えば、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム）、硫酸カルシウム、植物油（例えば、大豆油、ゴマ油、落花生油、またはオリーブ油）、ポリオール（例えば、プロピレングリコール、グリセロール、マンニトール、またはソルビトール）、乳化剤（例えば、T w e e n（登録商標））、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）、着色剤、香料、安定剤、酸化防止剤、防腐剤、パイロジェンフリー水、などが挙げられる。

10

【0087】

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

【0088】

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

20

30

【0089】

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

40

【0090】

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

【0091】

50

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

【0092】

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

【0093】

非経口注射用組成物は、生理学的に許容可能な滅菌水溶液または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、および滅菌注射用溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含み得る。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または賦形剤には、水、エタノール、ポリオール、およびそれらの適切な混合物が含まれる。

10

【0094】

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

【0095】

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

20

【0096】

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

【発明を実施するための形態】

【0097】

詳細な説明

30

【0098】

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

【0099】

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

40

【0100】

本発明では、以下の略語が使用される：ACNはアセトニトリル；AcOHは氷酢酸；(Boc)₂Oはジ-tert-ブチルジカーボネート；BPOは過酸化ベンゾイル；CCl₄は四塩化炭素；CDCl₃は重水素化クロロホルム；CD₃Iは重水素化ヨードメタン；CuBr₂は臭化銅；Cs₂CO₃は無水炭酸セシウム；DCMはジクロロメタン；DIPEAはジイソプロピルエチルアミン；Dioxaneは1,4-ジオキサン；DMFはN,N-ジメチルホルムアミド；DMAPは4-(ジメチルアミノ)ピリジン；MSOはジメチルスルホキシド；EAは酢酸エチル；EDCIは1-(3-ジメチルアミ

50

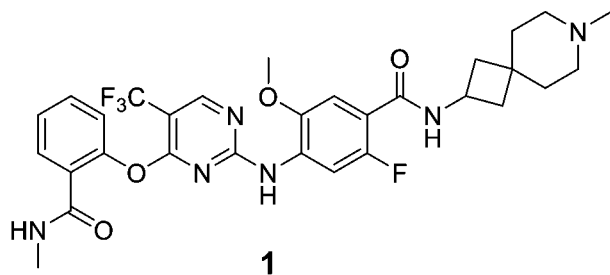
ノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩; Flashはフラッシュ分取中圧液体クロマトグラフィーによる精製; H_2 は水素; $HCHO$ はホルムアルデヒド; Hexaneはn-ヘキサン; $HOBt$ は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; $HPLC$ は、高速液体クロマトグラフィー; h は時間; $HCl/Diox$ は塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液; IPA はイソプロパノール; IV は静脈内投与; K_2CO_3 は炭酸カリウム; $KOAc$ は酢酸カリウム; K_3PO_4 はリン酸カリウム; $LiOH$ は水酸化リチウム; min は分; $MeOH$ はメタノール; mL はミリリットル; MS は質量分析; $MSOH$ はメタンスルホン酸; $m-CPCA$ は、m-クロロ過安息香酸; $NaBH(OAc)_3$ は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム; $NaNO_2$ は亜硝酸ナトリウム; NBS はN-ブロモスクシンイミド; $n-BuLi$ はn-ブチルリチウム; $NaBH_4$ は水素化ホウ素ナトリウム; $n-BuOH$ はn-ブタノール; NH_3/THF はアンモニアのテトラヒドロフラン溶液; NMP は、N-メチルピロリドン; NMR は核磁気共鳴; $Oxone$ はペルオキシ硫酸カリウム; Pd/C はパラジウム炭素; $Pd(PPh_3)_4$ はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム; $Pd_2(dba)_3$ はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0); PE は石油エーテル; $PPTS$ はp-トルエンスルホン酸ピリジニウム; PO は経口投与; QD は1日1回投与; QW は週1回投与; $SOCl_2$ は塩化チオニル; TFA はトリフルオロ酢酸; THF はテトラヒドロフラン; TLC は薄層クロマトグラフィー; $Toluene$ はメチルベンゼン; T_3P は1-プロパンホスホン酸無水物; $XantPhos$ は、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン; $XPhos$ は、2-ジシクロヘキシルホスホニウム-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル; Zn は亜鉛粉末、を表す。

10

20

【0101】

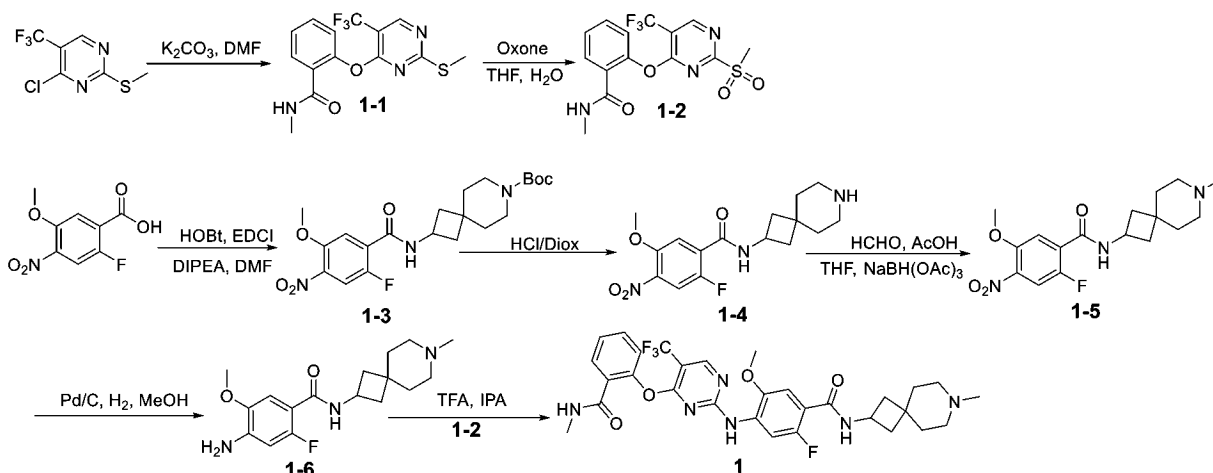
実施例1: 2-フルオロ-5-メトキシ-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-4-(4-(2-(メチルカルバモイル)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド(化合物1)の合成【化49】



30

【0102】

【化50】



40

50

【0103】

1-1の合成：

2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド (250 mg、1.65 mmol) および無水炭酸カリウム (456 mg、3.3 mmol) を DMF (11 mL) に加え、混合溶液をアルゴンでパージした。4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (378 mg、1.65 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を、室温で滴下添加した。滴下終了後、混合溶液を室温で3時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、系を水 (30 mL) でクエンチした。混合溶液を室温で30分間攪拌した後、濾過して不純な生成物を得た。この不純な生成物を Flash で精製し、白色固体生成物を得た (299 mg、収率：53%)。

ESI-MS m/z : 344.0 $[M+H]^+$ 。

10

【0104】

1-2の合成：

化合物 1-1 (200 mg、0.583 mmol) を THF (10 mL) / 水 (2 mL) の混合溶液に加え、Oxone (1.8 g、2.93 mmol) を加えた。混合物を、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、水 (20 mL) を系に加え、次いで EA (20 mL) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、淡褐色固体の粗生成物 (248 mg、収率:>100%) を得た。

ESI-MS m/z : 376.0 $[M+H]^+$ 。

20

【0105】

1-3の合成：

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

ESI-MS m/z : 438.2 $[M+H]^+$ 。

30

【0106】

1-4の合成：

上記の 1-3 (930 mg、粗生成物、2.08 mmol) を EA (10 mL) に加えた。完全に溶解した後、4 M HCl / Diox (10 mL、40 mmol) を加えた。混合物を、室温で3時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物を濃縮乾固した。EA (20 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を、残渣に加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相を EA (20 mL × 2) で2回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮乾固し、褐黄色油 (508 mg、収率：72.4%) を得た。

ESI-MS m/z : 338.1 $[M+H]^+$ 。

40

【0107】

1-5の合成：

上記の化合物 1-4 (508 mg、1.51 mmol) を THF (10 mL) に加え、氷酢酸 (136 mg、2.265 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (147 mg、37%、1.8 mmol) を室温で加えた。混合溶液を室温で30分間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃ (479 mg、2.26 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液に EA (20 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を加えた。得られた混合溶

50

液を20分間攪拌し、液体分離を行った。水相をEA(20mL×2)で2回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮乾固し、粗生成物(630mg、収率：>100%)を褐色油として得た。

ESI-MS m/z: 352.1 [M+H]⁺。

【0108】

1-6の合成：

上記の1-5(630mg、粗生成物、1.51mmol)および10%湿潤Pd/C(100mg、50～55%の水分含有)を、MeOH(20mL)に加えた。混合溶液を水素で3回パージし、常圧下、室温で20時間激しく攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液をセライトで濾過した。濾過ケーキをMeOHで洗浄し、濾液を濃縮乾固して白色固体の生成物(433mg、収率：89%)を得た。

ESI-MS m/z: 322.1 [M+H]⁺。

【0109】

化合物1の合成：

上記の化合物1-6(50mg、0.156mmol)および1-2(70mg、0.187mmol)をイソプロパノール(5mL)に加え、室温でTFA(35.6mg、0.312mmol)を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱し、3時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥して、オフホワイトの固体生成物(18mg、収率：18.7%)を得た。

ESI-MS m/z: 617.2 [M+H]⁺。

【0110】

実施例2～実施例18：化合物2～化合物18の合成

異なる出発原料を用い、実施例1と同様の合成方法を参照して、表1の目的化合物2～18を得た。

【0111】

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
2		617.2	3		633.2
4		617.2	5		619.2
6		617.2	7		631.2
8		619.2	9		645.2
10		667.2	11		681.2
12		683.2	13		667.2
14		669.2	15		669.2
16		695.2	17		667.2
18		667.2			

10

20

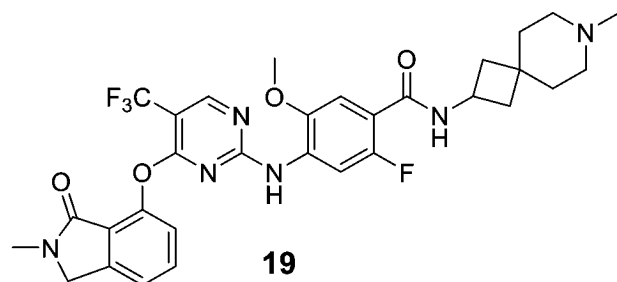
30

40

【0112】

実施例 19：2-フルオロ-5-メトキシ-4-((4-((2-メチル-3-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ベンズアミド (化合物 19) の合成

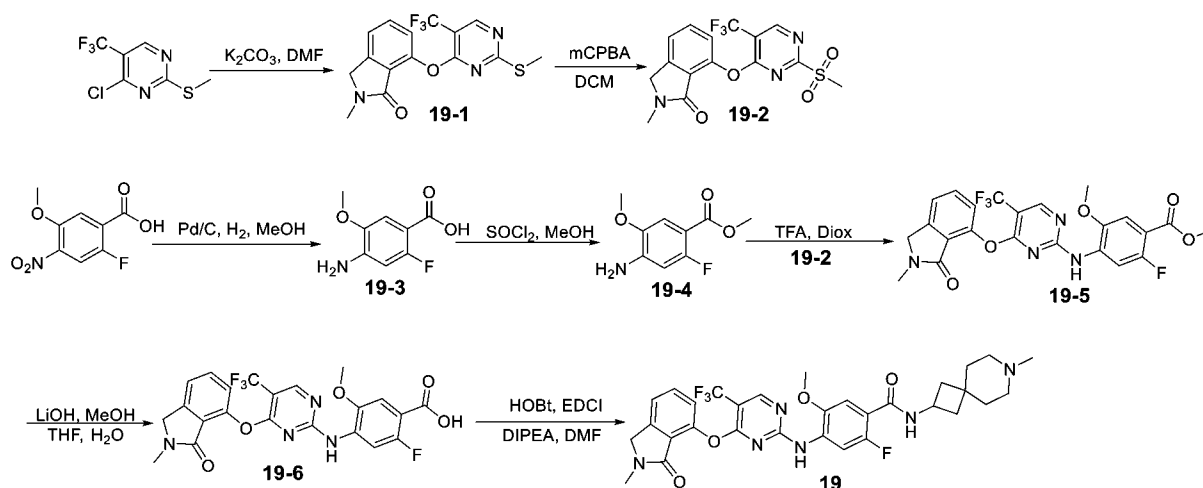
【化 5 1】



10

【 0 1 1 3 】

【化 5 2】



20

【 0 1 1 4 】

化合物 19-1 の合成：

7-ヒドロキシ-2-メチルイソインドリン-1-オン（1.7 g、10.44 mmol）および無水炭酸カリウム（2.42 g、17.5 mmol）を DMF（60 mL）に加え、混合溶液をアルゴンでパージした。DMF（10 mL）中の 4-クロロ-2-（メチルチオ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン（2 g、8.7 mmol）の溶液を室温で滴下添加した。滴下終了後、混合溶液を室温で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、系を水（30 mL）でクエンチした。混合溶液を室温で 30 分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水でリンスし、真空下で乾燥して、オフホワイトの固体生成物（3.048 g、収率：98%）を得た。

ESI-MS m/z : 356.0 $[M+H]^+$ 。

30

【 0 1 1 5 】

化合物 19-2 の合成：

化合物 19-1（3.048 g、8.6 mmol）を DCM（50 mL）に加え、mCPBA（6.1 g、30.1 mmol）を氷浴中で数回に分けて加えた。混合溶液を室温で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が確認された後、混合溶液を飽和チオ硫酸ナトリウム（50 mL）および飽和炭酸水素ナトリウム溶液（50 mL）でクエンチした。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで液体分離を行った。水相を DCM（50 mL）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（50 mL × 2）で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して濾過し、濾液を濃縮乾固して粗生成物（3.38 g、収率：>100%）を白色固体として得た。

ESI-MS m/z : 388.0 $[M+H]^+$ 。

40

【 0 1 1 6 】

化合物 19-3 の合成：

50

2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (32 g、0.149 mol) および 10% 湿潤 Pd/C (3 g、50%~55% の水分を含む) を、MeOH (300 mL) に加えた。混合溶液を水素で 3 回パージし、常圧下、室温で 20 時間激しく攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液をセライトで濾過した。濾過ケーキを MeOH でリンスし、濾液を濃縮乾固して淡灰色の生成物 (29 g、収率：>100%) を得た。

ESI-MS m/z : 186.0 $[M+H]^+$ 。

【0117】

化合物 19-4 の合成：

上記の化合物 19-3 (29 g、0.149 mol) を MeOH (300 mL) に加え、SOCl₂ (35.7 g、0.3 mol) を氷浴中でゆっくりと滴下した。滴下が完了した後、混合溶液を 40℃ の一定温度で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣に EA (300 mL) を加えた。次に、飽和炭酸ナトリウム溶液 (300 mL) を注意深く加え、pH を 7~8 に調整した。混合溶液を室温で 10 分間攪拌し、液体分離を行った。水相を EA (100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (200 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮乾固して褐色の固体生成物 (27 g、収率：91%) を得た。

ESI-MS m/z : 200.0 $[M+H]^+$ 。

【0118】

化合物 19-5 の合成：

上記の化合物 19-4 (1.028 g、5.2 mmol) および 19-2 (2 g、粗生成物、5.2 mmol) を Diox (20 mL) に加え、TFA (593 mg、5.2 mmol) を室温で加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、95℃ に加熱して 3 時間攪拌した。LC-MS により反応の基本的な完了を検出した後、混合物を濃縮し、残渣を Flash で精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (1.432 g、収率：43%) を得た。

ESI-MS m/z : 507.1 $[M+H]^+$ 。

【0119】

化合物 19-6 の合成：

上記の化合物 19-5 (1.4 g、2.76 mmol) を THF (20 mL) / MeOH (10 mL) / 水 (10 mL) に加え、水酸化リチウム一水和物 (464 mg、11.06 mmol) を室温で加えた。混合溶液を、室温で 6 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を少量まで濃縮し、水 (10 mL) を加えた。2N HCl 水溶液で pH を 2~3 に調整し、得られた混合物を EA (30 mL × 3) で 3 回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、濾液を濃縮乾固して、淡褐色の固体生成物 (1.029 g、収率：71%) を得た。

ESI-MS m/z : 493.0 $[M+H]^+$ 。

【0120】

化合物 19 の合成：

上記の化合物 19-6 (100 mg、0.203 mmol)、7-メチル-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-アミン (32 mg、0.208 mol)、HOBt (42 mg、0.31 mmol)、EDCI (60 mg、0.31 mg) および DIPEA (0.11 mL) を、DMF (5 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を Flash で精製し、凍結乾燥して白色固体生成物 (56 mg、収率：44%) を得た。

ESI-MS m/z : 629.2 $[M+H]^+$ 。

【0121】

実施例 20~実施例 48：化合物 20~化合物 48 の合成

異なる出発原料を用い、実施例 2 と同様の合成方法を参照して、表 2 の目的化合物 20
～ 48 を得た。

【 0 1 2 2 】

【 表 2 】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
20		629.2	21		629.2
22		629.2	23		645.2
24		643.2	25		643.2
26		657.2	27		629.2
28		631.2	29		630.2
30		617.2	31		614.2
32		612.1	33		613.1
34		615.2	35		643.2

10

20

30

40

50

36		615.2	37		615.2
38		615.2	39		629.2
40		629.2	41		614.2
42		643.2	43		645.1
44		645.1	45		611.2
46		611.2	47		632.2
48		632.2			

10

20

30

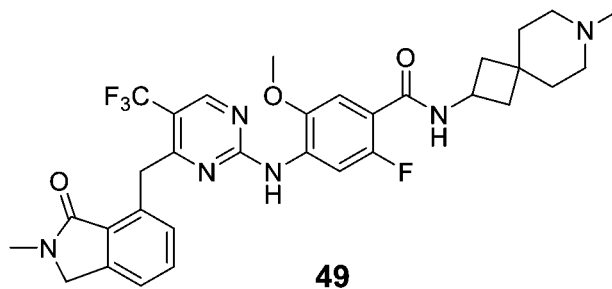
【 0 1 2 3 】

実施例 49：2-フルオロ-5-メトキシ-4-((4-((2-メチル-3-オキソイソインドリン-4-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ベンズアミド(化合物49)の合成

40

50

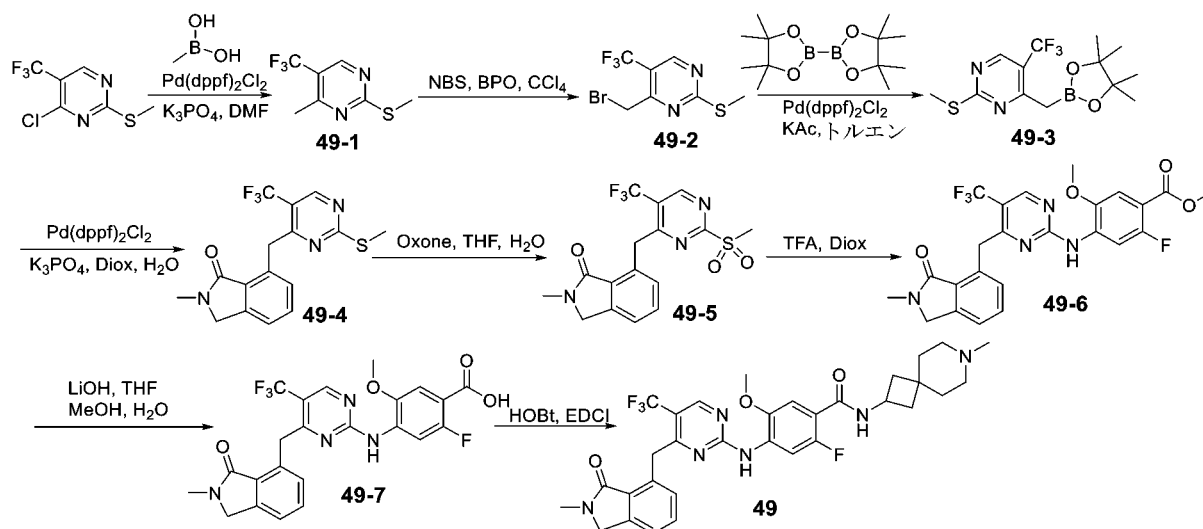
【化 5 3】



10

【0 1 2 4】

【化 5 4】



20

【0 1 2 5】

4 9 - 1 の合成：

4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (5 g、21.93 mmol)、無水リン酸カリウム (13.9 g、65.8 mmol)、およびメチルボロン酸 (4 g、65.8 mmol) を、DMF (100 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂ (1.61 g、2.2 mmol) を加えた。混合溶液を 100 °C に加熱し、アルゴン雰囲気下で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、濾過ケーキを EA (50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して生成物 (3.28 g、収率：72%) を得た。

30

ESI-MS m/z: 209.0 [M+H]⁺。

【0 1 2 6】

4 9 - 2 の合成：

上記の化合物 4 9 - 1 (3.2 g、15.38 mmol) および BPO (372 mg、1.538 mmol) を、四塩化炭素 (100 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、NBS (3.29 g、18.456 mmol) をバッチで加えた。混合溶液を 80 °C に加熱し、アルゴン雰囲気下で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮乾固し、残渣を Flash で精製して生成物 (1.62 g、収率：36.8%) を得た。

40

ESI-MS m/z: 287.0/289.0 [M+H]⁺。

【0 1 2 7】

4 9 - 3 の合成：

上記の化合物 4 9 - 2 (1.62 g、5.644 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボ

50

ロン (2.15 g、8.467 mmol)、および酢酸カリウム (1.66 g、16.932 mmol) をトルエン (50 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂ (402 mg、0.55 mmol) を加えた。混合溶液を50℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液をカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (1.31 g、収率：69.5%) を得た。

ESI-MS m/z: 335.1 [M+H]⁺。

【0128】

49-4の合成：

上記の化合物49-3 (1.22 g、3.653 mmol)、7-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン (0.991 g、4.383 mmol)、およびリン酸カリウム (2.323 g、10.96 mmol) を、Diox (50 mL) / 水 (10 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂ (270 mg、0.37 mmol) を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して生成物 (735 mg、収率：57%) を得た。

ESI-MS m/z: 354.1 [M+H]⁺。

【0129】

49-5の合成：

上記の化合物49-4 (700 mg、1.983 mmol) をTHF (10 mL) / 水 (2 mL) の混合溶液に加え、Oxone (4.9 g、7.93 mmol) を加えた。混合物を室温で6時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、水 (20 mL) を系に加え、EA (20 mL) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、濾液を濃縮乾固して、淡褐色固体の粗生成物 (760 mg、収率：>100%) を得た。

ESI-MS m/z: 386.0 [M+H]⁺。

【0130】

49-6の合成：

上記の化合物49-5 (500 mg、1.3 mmol) および19-4 (259 mg、1.3 mmol) をDiox (10 mL) に加え、TFA (296 mg、2.6 mmol) を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、95℃に加熱して5時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (472 mg、収率：72%) を得た。

ESI-MS m/z: 505.1 [M+H]⁺。

【0131】

49-7の合成：

上記の化合物49-6 (450 mg、0.893 mmol) をTHF (10 mL) / MeOH (5 mL) / 水 (5 mL) に加え、室温で水酸化リチウム-水和物 (188 mg、4.465 mmol) を加えた。混合溶液を室温で6時間撹拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を少量に濃縮し、次に水 (10 mL) を加えた。2N HCl水溶液でpHを2~3に調整し、得られた混合物をEA (20 mL × 3) で3回抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、濾液を濃縮乾固して淡褐色の固体生成物 (271 mg、収率：62%) を得た。

ESI-MS m/z: 491.0 [M+H]⁺。

【0132】

化合物49の合成：

上記の化合物49-7 (50 mg、0.102 mmol)、7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン (16 mg、0.104 mmol)、HOBt (21 mg、0.155 mmol)、EDCI (30 mg、0.155 mmol)、およびDIPEA (

10

20

30

40

50

39 mg、0.302 mmol) を、DMF (5 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液をpre-TLC (DCM: MeOH = 20:1) で精製し、白色固体生成物 (12 mg、収率: 18.8%) を得た。

ESI-MS m/z : 627.2 $[M+H]^+$ 。

【0133】

実施例50～実施例60：化合物50～化合物60の合成

異なる出発原料を用い、実施例49と同様の合成方法を参照して、表3の目的化合物50～60を得た。

【0134】

【表3】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
50		627.2	51		627.2
52		629.2	53		641.2
54		655.2	55		643.2
56		643.2	57		609.2
58		609.2	59		628.2
60		612.2			

【0135】

実施例61：2-((2-フルオロ-5-メトキシ-4-((4-((2-メチル-3-オキソインドール-4-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イ

10

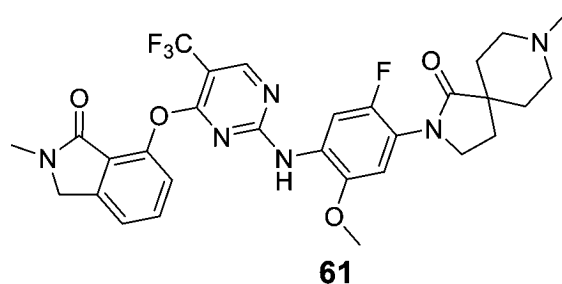
20

30

40

50

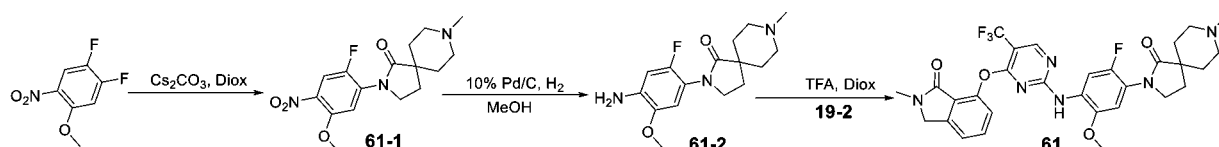
ル) アミノ) フェニル) - 8 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (化合物 6 1) の合成
【化 5 5】



10

【 0 1 3 6 】

【化 5 6】



【 0 1 3 7 】

20

6 1 - 1 の合成：

1 , 2 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (2 5 0 m g 、 1 . 3 2 3 m m o l) および無水炭酸セシウム (8 6 4 m g 、 2 . 6 5 m m o l) を、D i o x (1 0 m L) に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、5 0 ° C に加熱して4時間攪拌した。L C - M S により反応の完了が検出された後、系を水 (2 0 m L) でクエンチした。混合溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、その後濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥させて、褐色の固体生成物 (3 2 1 m g 、 収率 : 7 2 %) を得た。

ESI-MS m/z : 338.1 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 3 8 】

6 1 - 2 の合成：

上記の化合物 6 1 - 1 (3 2 1 m g 、 0 . 9 5 3 m m o l) および 1 0 % 湿潤 P d / C (5 0 m g 、 5 0 % ~ 5 5 % の水分を含む) を、M e O H (1 0 m L) に加えた。混合溶液を水素で3回パージし、常圧下、室温で20時間激しく攪拌した。L C - M S により反応の完了が検出された後、混合溶液をセライトで濾過した。濾過ケーキを M e O H でリンスし、濾液を濃縮乾固して茶黒色の固体生成物 (3 2 0 m g 、 収率 : > 1 0 0 %) を得た。

ESI-MS m/z : 308.1 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 3 9 】

化合物 6 1 の合成：

上記の化合物 6 1 - 2 (5 0 m g 、 0 . 1 6 3 m m o l) および 1 9 - 2 (5 0 m g 、 0 . 1 2 9 m m o l) を D i o x (5 m L) に加え、T F A (1 8 . 6 m g 、 0 . 1 6 3 m m o l) を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、8 0 ° C に加熱して3時間攪拌した。L C - M S により反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣を P r e - T L C (D C M : M e O H = 2 0 : 1) で精製して、オフホワイトの固体生成物 (9 m g 、 収率 : 1 1 . 4 %) を得た。

ESI-MS m/z : 615.2 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 4 0 】

実施例 6 2 ~ 実施例 6 6 : 化合物 6 2 ~ 化合物 6 6 の合成

異なる出発原料を用い、実施例 6 1 と同様の合成方法を参照して、表 4 の目的化合物 6 2 ~ 6 6 を得た。

【 0 1 4 1 】

50

【表 4】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
62		614.2	63		617.2
64		603.1	65		629.2
66		617.2			

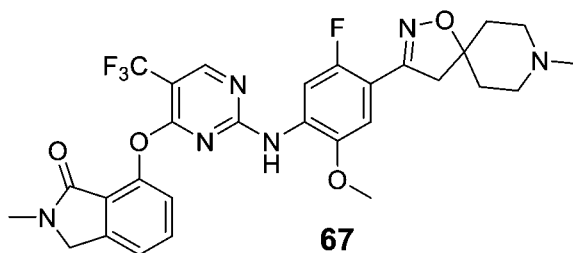
10

20

【0142】

実施例 67：2-（2-フルオロ-5-メトキシ-4-（（4-（（2-メチル-3-オキソイソインドール-4-イル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）-8-メチル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（化合物 67）の合成

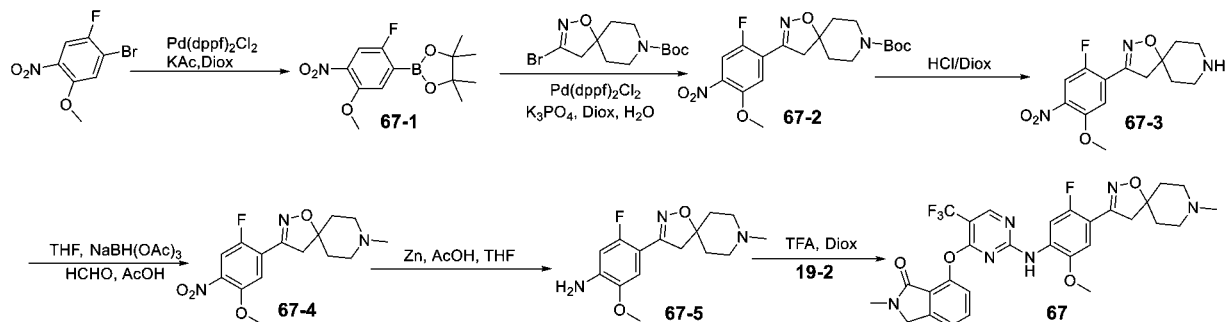
【化 57】



30

【0143】

【化 58】



40

【0144】

67-1 の合成：

上記の化合物 1-ブromo-2-フルオロ-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン（1.0

50

g、4.016 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.04 g、8.032 mmol)、および酢酸カリウム(1.41 g、16 mmol)を、Diox(20 mL)に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂(293 mg、0.4 mmol)を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液をカラムクロマトグラフィーで精製して生成物(620 mg、収率：52%)を得た。

ESI-MS m/z: 298.1 [M+H]⁺。

【0145】

67-2の合成：

上記の化合物67-1(280 mg、0.943 mmol)、tert-ブチル3-ブ
ロモ-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-8-カルボキシレ
ート(200 mg、0.629 mmol)、およびリン酸カリウム(400 mg、1.8
87 mmol)を、Diox(10 mL)/水(2 mL)に加えた。混合物をアルゴンで
パージした後、Pd(dppf)₂Cl₂(73 mg、0.1 mmol)を加えた。混合
溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で5時間攪拌した。LC-MSにより反応の
完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して、生成物(122
mg、収率：47.4%)を得た。

ESI-MS m/z: 410.1 [M+H]⁺。

【0146】

67-3の合成：

上記の67-2(122 mg、0.298 mmol)をEA(5 mL)に加えた。完全
に溶解した後、4M HCl/Diox(2 mL、8 mmol)を加えた。混合物を室温
で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合物を濃縮乾固した
。EA(20 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)を残渣に加えた。得
られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相をEA(20 mL×2)で2回抽出した
。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ
、濾過した。濾液を濃縮乾固して、黄褐色油(95 mg、収率：>100%)を得た。

ESI-MS m/z: 310.1 [M+H]⁺。

【0147】

67-4の合成：

上記の化合物67-3(95 mg、0.298 mmol)をTHF(10 mL)に加え
、氷酢酸(30 mg、0.5 mmol)およびホルムアルデヒド水溶液(122 mg、3
7%、1.5 mmol)を室温で加えた。混合溶液を室温で30分間攪拌した。次にNa
BH(OAc)₃(318 mg、1.5 mmol)を加え、混合溶液を室温でさらに2時
間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、EA(20 mL)および飽和
炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)を混合溶液に加えた。得られた混合物を20分間攪
拌し、液体分離を行った。水相をEA(20 mL×2)で2回抽出した。有機相を合わせ
、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液
を濃縮乾固し、粗生成物を茶色の油状物(110 mg、収率：>100%)として得た。

ESI-MS m/z: 324.1 [M+H]⁺。

【0148】

67-5の合成：

上記の化合物67-4(110 mg、0.298 mmol)および亜鉛粉末(192 m
g、3.0 mmol)をTHF(10 mL)に加え、氷酢酸(180 mg、3 mmol)
のTHF(3 mL)溶液を室温で滴下した。滴下が完了した後、混合物を室温で5時間攪
拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮し
た。残渣をFlashで精製し、凍結乾燥して淡褐色の固体生成物(47 mg、収率：5
3.8%)を得た。

ESI-MS m/z: 294.1 [M+H]⁺。

【0149】

10

20

30

40

50

化合物 67 の合成：

上記の化合物 67-5 (47 mg、0.160 mmol) および 19-2 (50 mg、0.129 mmol) を Diox (5 mL) に加え、TFA (18.6 mg、0.163 mmol) を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱して3時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣を Pre-TLC (DCM: MeOH = 20:1) で精製してオフホワイトの固体生成物 (13 mg、収率: 16.8%) を得た。

ESI-MS m/z : 601.2 $[M+H]^+$ 。

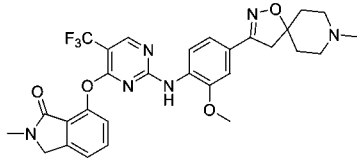
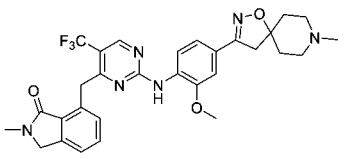
【0150】

実施例 68 および実施例 69：化合物 68 および化合物 69 の合成

異なる出発原料を用い、実施例 67 と同様の合成方法を参照して、表 5 の目的化合物 68 および 69 を得た。

【0151】

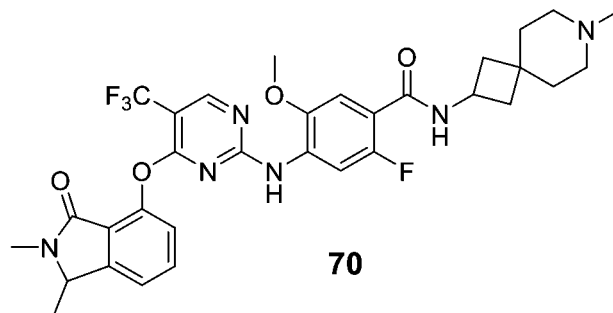
【表 5】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
68		583.2	69		581.2

【0152】

実施例 70：4-((4-((1,2-ジメチル-3-オキソイソインドール-4-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メトキシ-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ベンズアミド (化合物 70) の合成

【化 59】



【0153】

10

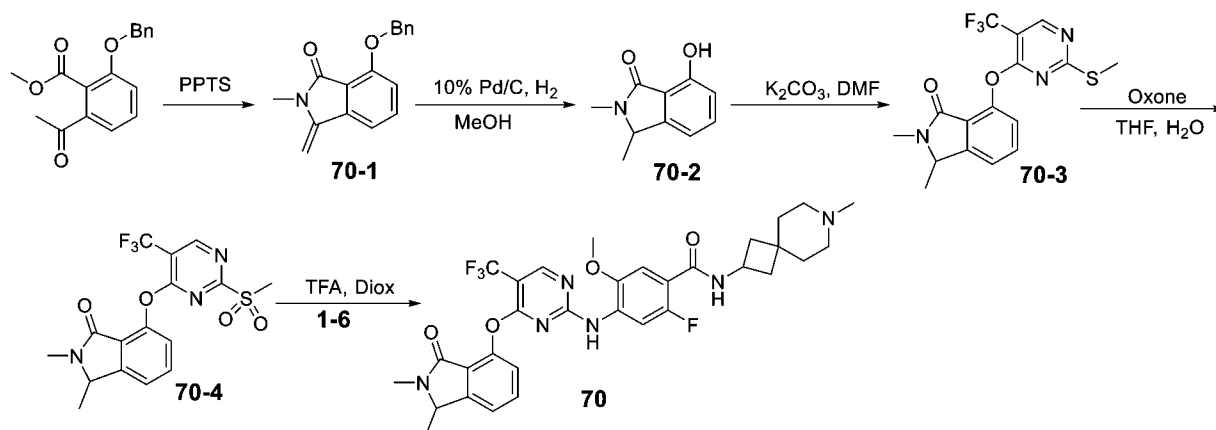
20

30

40

50

【化 6 0】



10

【0154】

70-1の合成:

メチル 2-アセチル-6-(ベンジルオキシ)ベンゾエート (1.0 g、3.52 mmol)、メチルアミン/エタノール溶液 (2 mL)、および PPTS (250 mg、1.0 mmol) をトルエン (50 mL) に加えた。混合溶液を 100℃ に加熱し、アルゴン雰囲気下で 20 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を混合溶液に加えた。得られた混合物を撹拌し、液体分離を行った。水相を EA (20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して粗生成物 (1.1 g、収率: >100%) を得た。

20

ESI-MS m/z : 266.1 $[M+H]^+$ 。

【0155】

70-2の合成:

上記の 70-1 (1.1 g、粗生成物、3.52 mmol) および 10% 湿潤 Pd/C (100 mg、50%~55% の水分を含む) を MeOH (20 mL) に加えた。混合溶液を水素で 3 回パージし、常圧下室温で 20 時間激しく撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液をセライトで濾過した。濾過ケーキを MeOH でリンスし、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体生成物 (442 mg、収率: 71%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 178.0 $[M+H]^+$ 。

【0156】

70-3の合成:

上記の化合物 70-2 (400 mg、2.26 mmol) および無水炭酸カリウム (624 mg、4.52 mmol) を DMF (10 mL) に加え、混合溶液をアルゴンでパージした。4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (518 mg、2.26 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を室温で滴下した。滴下終了後、混合溶液を室温で 3 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、系を水 (30 mL) でクエンチした。混合溶液を室温で 30 分間撹拌した後、濾過して不純な生成物を得た。この不純な生成物を Flash で精製して、白色の固体生成物 (509 mg、収率: 61%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 370.1 $[M+H]^+$ 。

【0157】

70-4の合成:

上記の化合物 70-3 (455 mg、1.232 mmol) を THF (10 mL) / 水 (2 mL) の混合溶液に加え、Oxone (3.78 g、6.16 mmol) を加えた。混合物を室温で 20 時間撹拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、水 (2

50

0 mL) を系に加え、EA (20 mL) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (20 mL) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、濾液を濃縮乾固して、淡褐色の固体として粗生成物を得た (480 mg、収率：>100%)。

ESI-MS m/z : 376.0 $[M+H]^+$ 。

【0158】

化合物70の合成:

上記の化合物70-4 (100 mg、粗生成物) および1-6 (50 mg、0.156 mmol) をDiox (5 mL) に加え、TFA (35.6 mg、0.312 mmol) を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱して3時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製して凍結乾燥し、オフホワイトの固体生成物 (12 mg、収率: 12%) を得た。

ESI-MS m/z : 643.2 $[M+H]^+$ 。

【0159】

実施例71～実施例73：化合物71～化合物73の合成

異なる出発原料を用い、実施例70と同様の合成方法を参照して、表6の目的化合物71～73を得た。

【0160】

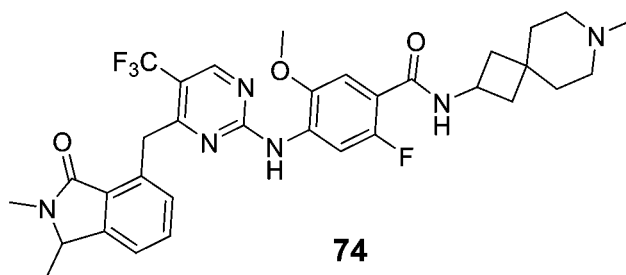
【表6】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
71		643.2	72		625.2
73		625.2			

【0161】

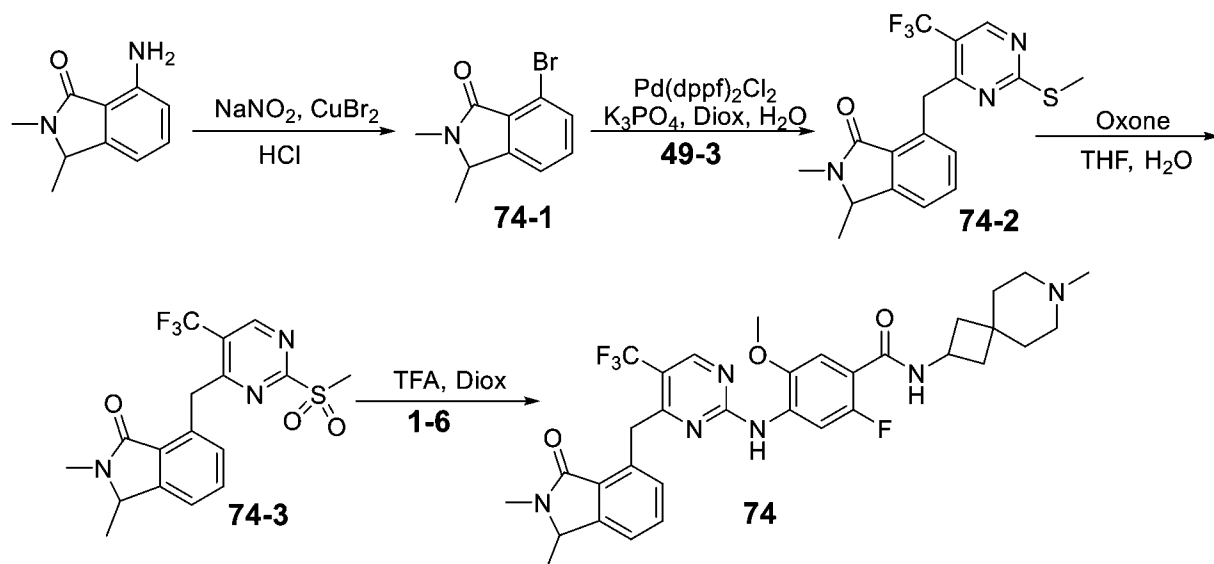
実施例74：4-((4-((1,2-ジメチル-3-オキソイソインドール-4-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メトキシ-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ベンズアミド (化合物74) の合成

【化61】



【0162】

【化 6 2】



10

【0163】

74-1の合成：

7-アミノ-2,3-ジメチルイソインドリン-1-オン (250 mg、1.42 mmol) を THF (10 mL) および 1 N HCl (3 mL) に加え、次に NaNO₂ 水溶液 (196 mg、2.84 mmol) を室温で滴下した。滴下終了後、混合物を室温で 10 分間攪拌し、続いて CuBr₂ (636 mg、2.84 mmol) を加えた。混合物を加熱還流し、8 時間反応させた。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣を Flash で精製して、生成物 (162 mg、収率：47.5%) を得た。

20

ESI-MS m/z : 240.0/242.0 [M+H]⁺。

【0164】

74-2の合成：

上記の化合物 74-1 (162 mg、0.675 mmol) および化合物 49-3 (225 mg、0.675 mmol) とリン酸カリウム (430 mg、2.025 mmol) とを、Diox (10 mL) / 水 (2 mL) に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂ (73 mg、0.1 mmol) を加えた。混合溶液を 100 °C に加熱し、アルゴン雰囲気下で 20 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣を Flash で精製して生成物 (86 mg、収率：34.7%) を得た。

30

ESI-MS m/z : 368.1 [M+H]⁺。

【0165】

74-3の合成：

上記の化合物 74-2 (86 mg、0.234 mmol) を THF (10 mL) / 水 (2 mL) の混合溶液に加え、Oxone (723 mg、1.17 mmol) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、水 (10 mL) を系に加え、EA (10 mL) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、濾液を濃縮乾固して、淡褐色固体の粗生成物 (110 mg、収率：>100%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 400.1 [M+H]⁺。

【0166】

化合物 74 の合成：

上記の化合物 74-3 (50 mg、粗生成物) および化合物 1-6 (40 mg、0.125 mmol) を Diox (5 mL) に加え、TFA (28 mg、0.25 mmol) を

50

室温で加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱して3時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をpre-TLCで精製して、オフホワイトの固体生成物(8mg、収率:10%)を得た。

ESI-MS m/z : 641.2 $[M+H]^+$ 。

【0167】

実施例75～実施例84：化合物75～化合物84の合成

異なる出発原料を用い、実施例70～実施例74と同様の合成方法を参照して、表7の目的化合物75～84を得た。

【0168】

【表7】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
75		623.2	76		657.2
77		657.2	78		639.2
79		645.2	80		643.2
81		627.2	82		614.2
83		596.2	84		612.2

【0169】

実施例85：2-フルオロ-4-((4-((2-メチル-3-オキソイソインドール-4-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-(7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-5-エチルベンズアミド(化合物85)の合成

10

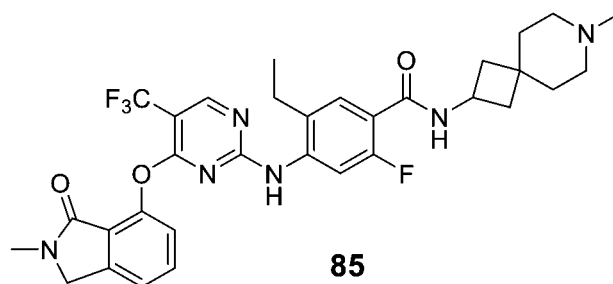
20

30

40

50

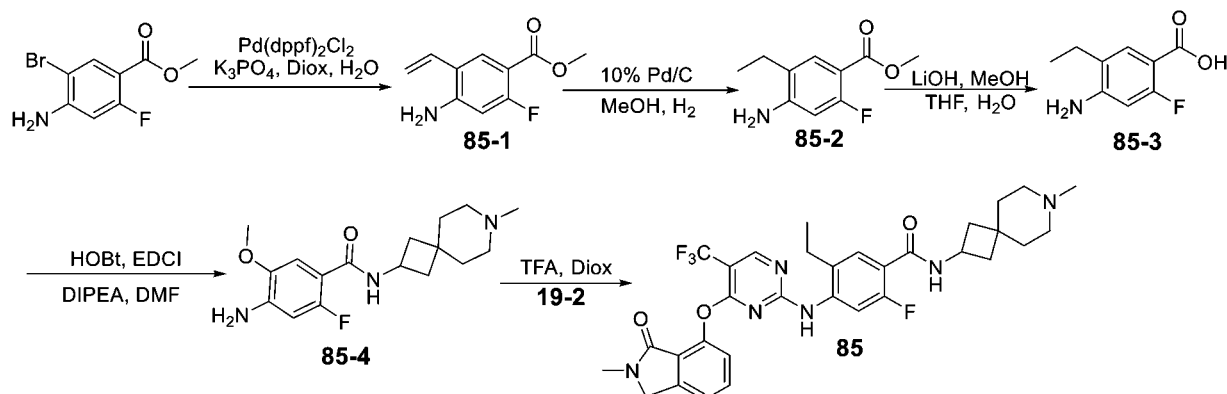
【化 6 3】



10

【0170】

【化 6 4】



20

【0171】

85-1の合成：

メチル 4-アミノ-5-ブロモ-2-フルオロベンゾエート（1.0 g、4.032 mmol）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（1.08 g、8.06 mmol）、およびリン酸カリウム（2.54 g、12 mmol）を、Diox（50 mL）／水（10 mL）に加えた。混合物をアルゴンでパージした後、Pd(dppf)₂Cl₂（293 mg、0.4 mmol）を加えた。混合溶液を100℃に加熱し、アルゴン雰囲気下で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して生成物（512 mg、収率：65%）を得た。

30

ESI-MS m/z: 196.0 [M+H]⁺。

【0172】

85-2の合成：

上記の85-1（200 mg、1.026 mmol）および10%湿潤Pd/C（30 mg、50%～55%の水分を含む）を、MeOH（10 mL）に加えた。混合溶液を水素で3回パージし、常圧下、室温で20時間激しく攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液をセライトで濾過した。濾過ケーキをMeOHでリンスし、濾液を濃縮して白色固体生成物（212 mg、収率:>100%）を得た。

40

ESI-MS m/z: 198.0 [M+H]⁺。

【0173】

85-3の合成：

上記の化合物85-2（212 mg、1.026 mmol）を、THF（10 mL）／MeOH（5 mL）／水（5 mL）に加え、室温で水酸化リチウム-水和物（188 mg、4.465 mmol）を加えた。混合溶液を室温で6時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を少量に濃縮し、水（10 mL）を加えた。2N HCl水溶液でpHを2～3に調整し、得られた混合物をEAで3回抽出した（20 mL×3）。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（20 mL×2）で洗浄し、無水硫酸

50

ナトリウムで乾燥させて濾過し、濾液を濃縮乾固してオフホワイトの固体生成物（135 mg、収率：72%）を得た。

ESI-MS m/z : 184.0 $[M+H]^+$ 。

【0174】

85-4の合成:

上記の化合物85-3（65 mg、0.355 mmol）、7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン（55 mg、0.355 mmol）、HOBt（68 mg、0.5 mmol）、EDCI（97 mg、0.5 mmol）、およびDIPEA（129 mg、1.0 mmol）を、DMF（10 mL）に加えた。混合物をアルゴンでパージし、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液をFlashで精製し、白色固体生成物（55 mg、収率：48.2%）を得た。

ESI-MS m/z : 322.1 $[M+H]^+$ 。

【0175】

化合物85の合成:

上記の化合物85-4（55 mg、0.171 mmol）および化合物19-2（50 mg、0.129 mmol）を、Diox（5 mL）に加え、TFA（28 mg、0.25 mmol）を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、80℃に加熱して3時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了を検出した後、混合物を濃縮し、残渣をpre-TLCで精製して、オフホワイトの固体生成物（16 mg、収率：19.8%）を得た。

ESI-MS m/z : 627.2 $[M+H]^+$ 。

【0176】

実施例86～実施例88：化合物86～化合物88の合成

異なる出発原料を用い、実施例85と同様の合成方法を参照して、表8の目的化合物86～化合物88を得た。

【0177】

【表8】

化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$	化合物	構造式	MS: $[M+H]^+$
86		625.2	87		683.2
88		691.2			

【0178】

実施例89：7-（（2-（（5-フルオロ-2-メトキシ-4-（7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルイソインドリン-1-オン（化合物89）の合成

10

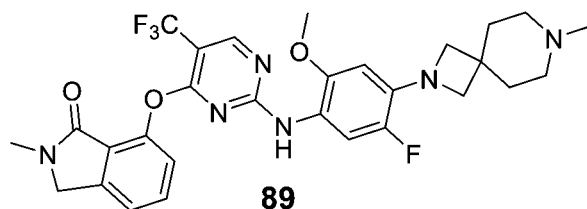
20

30

40

50

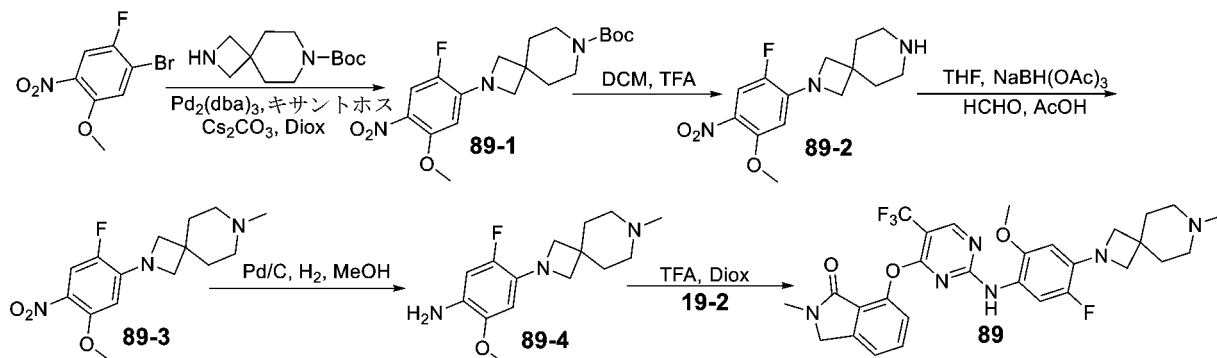
【化 6 5】



【0179】

【化 6 6】

10



20

【0180】

89-1の合成：

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

30

ESI-MS m/z : 396.2 [M+H]⁺。

【0181】

89-2の合成：

上記の化合物 89-1 (450 mg、1.138 mmol) および TFA (1 mL) を、DCM (2 mL) に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、室温で 2 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮して粗生成物 (737 mg、収率：>100%) を得た。

40

ESI-MS m/z : 296.1 [M+H]⁺。

【0182】

89-3の合成：

上記の化合物 89-2 (737 mg、粗生成物、1.138 mmol) および DIPEA (455 mg、3.527 mmol) を、THF (10 mL) / MeOH (2 mL) に加えた。混合溶液を室温で 10 分間攪拌した。次に氷酢酸 (137 mg、2.276 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (111 mg、37% 水溶液、1.366 mmol) を加え、混合溶液を室温で 20 分間攪拌した。次に NaBH(OAc)₃ (482 mg、2.276 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに 1 時間攪拌した。LC-MS に

50

より反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して黄色の固体生成物（335mg、収率：95%）を得た。

ESI-MS m/z : 310.1 $[M+H]^+$ 。

【0183】

89-4の合成：

上記の化合物89-3（335mg、1.083mmol）および10% Pd/C（34mg）をMeOH（10mL）に加えた。混合溶液をH₂で3回パージし、常圧下、室温で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が確認された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して暗紫色の油状生成物（303mg、収率：100%）を得た。

ESI-MS m/z : 280.1 $[M+H]^+$ 。

【0184】

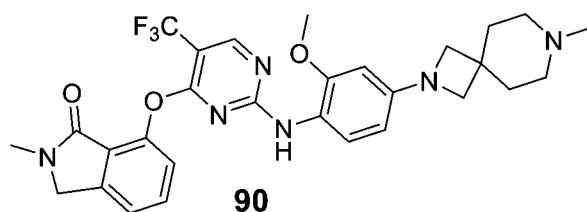
化合物89の合成：

上記の化合物89-4（270mg、0.966mmol）および19-2（374mg、0.966mmol）を、Diox（10mL）に加え、TFA（110mg、0.966mmol）を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱して3時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製して凍結乾燥し、オフホワイトの固体生成物（195mg、収率：34.4%）を得た。

ESI-MS m/z : 587.2 $[M+H]^+$ 。

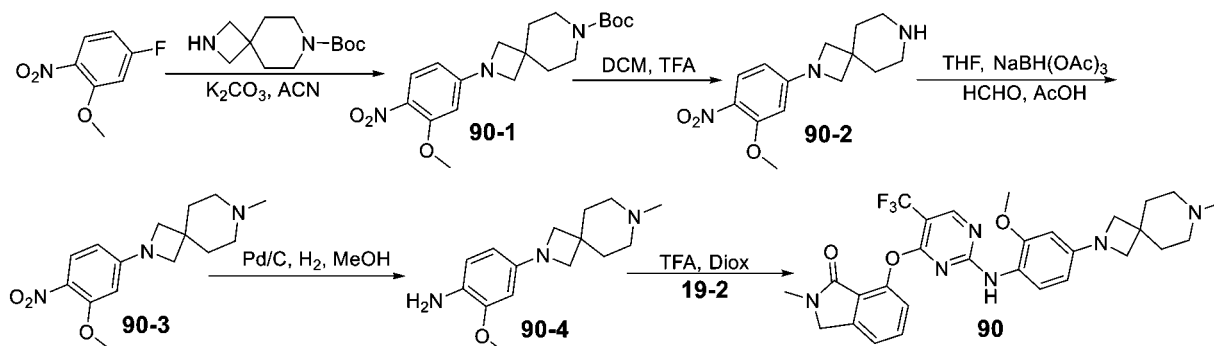
【0185】

実施例90：7-（（2-（（2-メトキシ-4-（7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）オキシ）-2-メチルイソインドリン-1-オン（化合物90）の合成【化67】



【0186】

【化68】



【0187】

90-1の合成：

上記の化合物4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン（794mg、4.64mmol）、tert-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート（1g、4.42mmol）、無水炭酸カリウム（1.3g、9.28mmol）を、アセトニトリル（10mL）に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、85℃に

加熱して40時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了を検出した後、混合溶液を濃縮した。残渣にEA (20 mL) および水 (20 mL) を加えた。得られた混合物を攪拌し、液体分離を行った。水相をEA (20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物 (1.5 g、収率：90%) を得た。

ESI-MS m/z : 378.2 $[M+H]^+$ 。

【0188】

90-2の合成：

上記の化合物90-1 (680 mg、1.8 mmol) およびTFA (2 mL) をDCM (4 mL) に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、室温で2時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮した。EA (5 mL) およびPE (5 mL) を残渣に加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、その後濾過した。濾過ケーキを真空下で乾燥させ、黄色の固体生成物 (730 mg、収率：>100%) を得た。

ESI-MS m/z : 278.1 $[M+H]^+$ 。

【0189】

90-3の合成：

上記の化合物90-2 (730 mg、1.8 mmol) およびDIPEA (233 mg、1.8 mmol) を、THF (20 mL) / MeOH (4 mL) に加えた。混合溶液を室温で10分間攪拌した。次に氷酢酸 (216 mg、3.6 mmol) およびホルムアルデヒド水溶液 (175 mg、37%水溶液、2.16 mmol) を加え、混合溶液を室温で20分間攪拌した。次にNaBH(OAc)₃ (763 mg、3.6 mmol) を加え、混合溶液を室温でさらに1時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、混合溶液を濃縮し、残渣をFlashで精製して黄色の泡状固体生成物 (516 mg、収率：98%) を得た。

ESI-MS m/z : 292.1 $[M+H]^+$ 。

【0190】

90-4の合成：

上記の化合物90-3 (512 mg、1.757 mmol) および10% Pd/C (50 mg) をMeOH (10 mL) に加えた。混合溶液をH₂で3回パージし、常圧下、室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が確認された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して暗紫色の油状生成物 (460 mg、収率：100%) を得た。

ESI-MS m/z : 262.1 $[M+H]^+$ 。

【0191】

化合物90の合成：

上記の化合物90-4 (220 mg、0.843 mmol) および19-2 (327 mg、0.843 mmol) をDiox (10 mL) に加え、TFA (96 mg、0.843 mmol) を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱して3時間攪拌した。LC-MSにより反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥してオフホワイトの不純な生成物 (210 mg) を得た。次に、不純な生成物をpre-TLC (DCM: MeOH = 10:1) で精製して、オフホワイトの固体生成物 (127 mg、収率：26.5%) を得た。

ESI-MS m/z : 569.2 $[M+H]^+$ 。

【0192】

実施例91～実施例106：化合物91～化合物106の合成

異なる出発原料を用い、実施例89および実施例90と同様の合成方法を参照して、表9の目的化合物91～106を得た。

【0193】

10

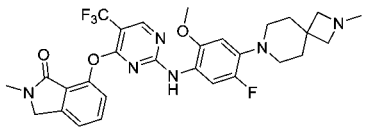
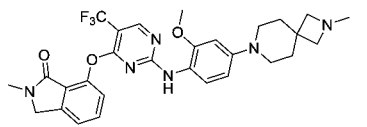
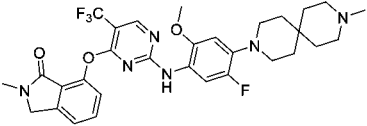
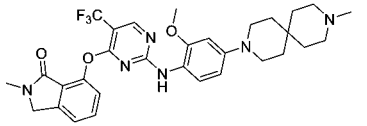
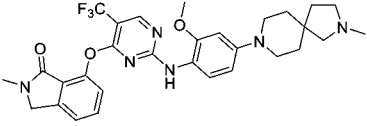
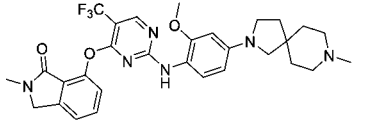
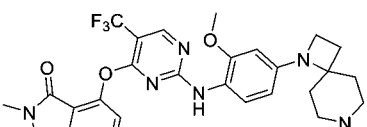
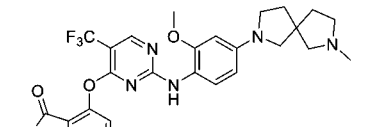
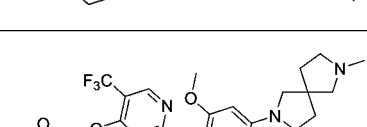
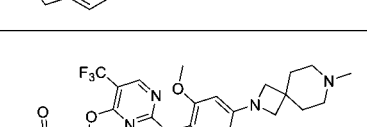
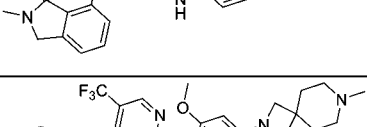
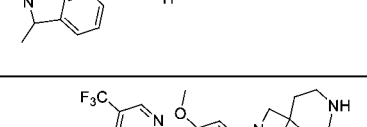
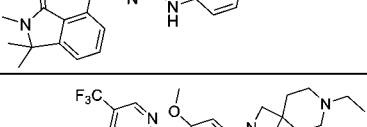
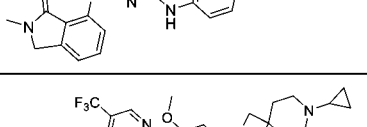
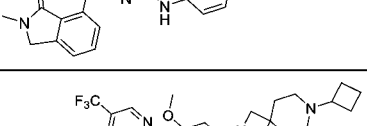
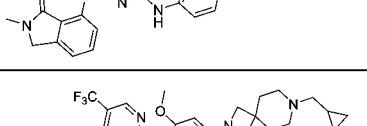
20

30

40

50

【表 9】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
91		587.2	92		569.2
93		615.2	94		597.2
95		583.2	96		583.2
97		569.2	98		569.2
99		569.2	100		583.2
101		597.2	102		555.2
103		583.2	104		595.2
105		609.2	106		609.2

10

20

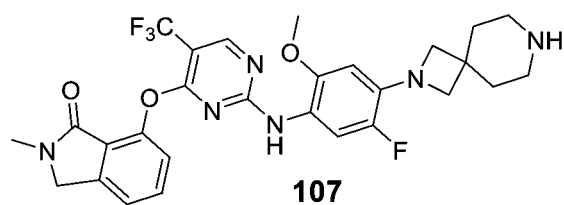
30

【0194】

実施例 107：7-((2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルイソインドリン-1-オン(化合物107)の合成

40

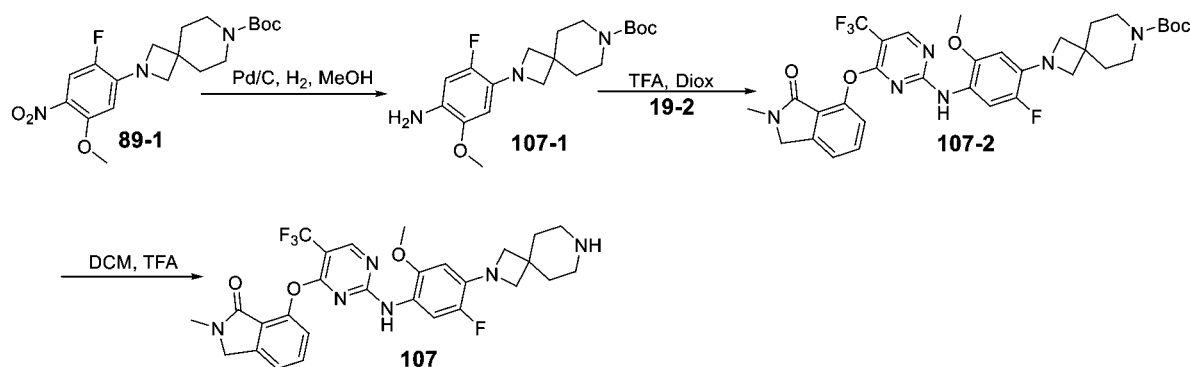
【化69】



50

【 0 1 9 5 】

【 化 7 0 】



10

【 0 1 9 6 】

1 0 7 - 1 の 合 成 :

上記の化合物 89-1 (150 mg、0.38 mmol) および 10% Pd/C (30 mg) を、MeOH (10 mL) に加えた。混合溶液を H₂ で 3 回パージし、常圧下、室温で 2 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了が検出された後、混合溶液を濾過し、濾液を濃縮乾固して紫色の油状生成物 (142 mg、収率: 100%) を得た。

【 0 1 9 7 】

1 0 7 - 2 の 合 成 :

上記の化合物 107-1 (142 mg、0.38 mmol) および 19-2 (147 mg、0.38 mmol) を Diox (5 mL) に加え、室温で TFA (43 mg、0.38 mmol) を加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90 °C に加熱して 3 時間攪拌した。LC-MS により反応の基本的な完了が検出された後、混合物を濃縮して茶黒色の固体生成物を得、粗生成物を次のステップで使用した。

ESI-MS m/z: 673.2 [M+H]⁺。

【 0 1 9 8 】

化合物 1 0 7 の 合 成 :

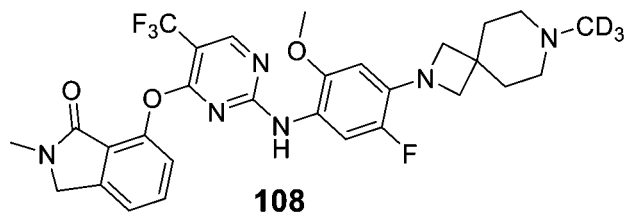
上記の化合物 107-2 (450 mg、0.38 mmol) および TFA (2 mL) を、DCM (5 mL) に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、室温で 2 時間攪拌した。LC-MS により反応の完了を検出した後、混合溶液を濃縮し、残渣を Flash で精製して凍結乾燥し、オフホワイトの固体生成物 (78 mg、収率: 35.8%) を得た。

ESI-MS m/z: 573.2 [M+H]⁺。

【 0 1 9 9 】

実施例 108: 7-((5-クロロ-2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(7-(メチル-d3)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルイソインドリン-1-オン (化合物 108) の合成

【 化 7 1 】

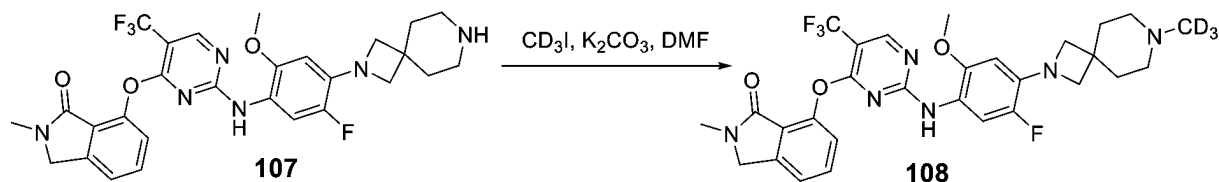


40

【 0 2 0 0 】

50

【化 7 2】



【0201】

化合物 108 の合成:

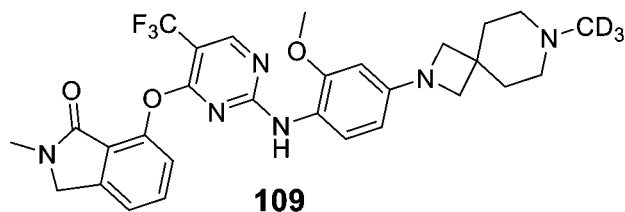
上記の化合物 107 (65 mg、0.114 mmol) および K_2CO_3 (47 mg、0.34 mmol) を DMF (3 mL) に加え、 CD_3I (18 mg、0.125 mmol) を室温で加えた。混合溶液を室温で 3 時間攪拌した。LC-MS により反応の基本的な完了が検出された後、混合物を直接ロードし、Flash で精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物 (23 mg、収率: 34%) を得た。

ESI-MS m/z : 590.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0202】

実施例 109: 7-((2-((2-メトキシ-4-(7-(メチル-d3)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルイソインドリン-1-オン (化合物 109) の合成

【化 7 3】



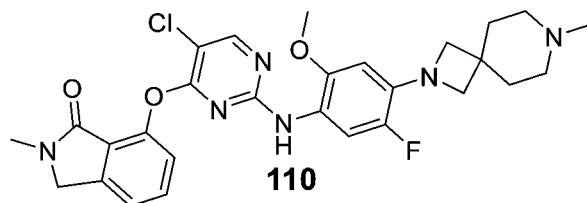
【0203】

異なる出発原料を用い、実施例 107 および実施例 108 と同様の合成方法を参照して、目的化合物 109 を得た。

【0204】

実施例 110: 7-((5-クロロ-2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノン-2-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルイソインドリン-1-オン (化合物 110) の合成

【化 7 4】



【0205】

10

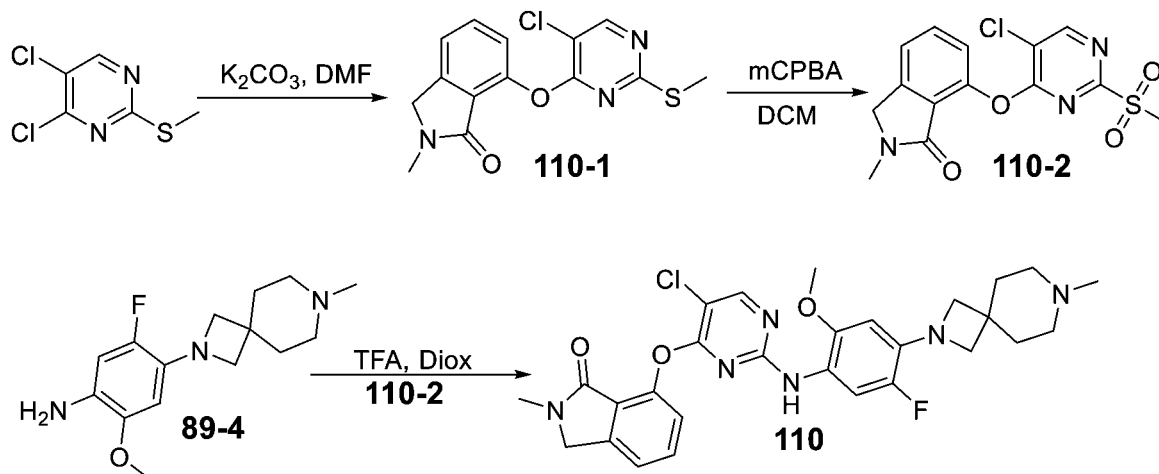
20

30

40

50

【化 7 5】



10

【0206】

110-1の合成：

7-ヒドロキシ-2-メチルイソインドリン-1-オン（0.85 g、5.22 mmol）および無水炭酸カリウム（1.44 g、10.44 mmol）を、DMF（10 mL）に加え、混合溶液をアルゴンでパージした。4,5-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン（1.02 g、5.22 mmol）のDMF（5 mL）溶液を室温で滴下した。滴下終了後、混合溶液を室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が検出された後、系を水（30 mL）でクエンチした。混合溶液を室温で30分間攪拌した後、濾過した。濾過ケーキを水でリンスし、真空乾燥して、オフホワイトの固体生成物（1.42 g、収率：84.5%）を得た。

20

ESI-MS m/z : 322.0 $[M+H]^+$ 。

【0207】

110-2の合成：

化合物110-1（1.40 g、4.35 mmol）をDCM（30 mL）に加え、mCPBA（3.5 g、17.4 mmol）を氷浴中で数回に分けて加えた。混合溶液を室温で20時間攪拌した。LC-MSにより反応の完了が確認された後、混合溶液を、飽和チオ硫酸ナトリウム（30 mL）および飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30 mL）でクエンチした。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、液体分離を行った。水相をDCM（50 mL）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（50 mL × 2）で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮乾固して粗生成物を白色固体（1.56 g、収率：>100%）として得た。

30

ESI-MS m/z : 354.0 $[M+H]^+$ 。

【0208】

化合物110の合成：

上記の化合物110-2（100 mg、0.283 mmol）および89-4（79 mg、0.283 mmol）をDioxane（5 mL）に加え、TFA（97 mg、0.85 mmol）を室温に加えた。混合溶液をアルゴンでパージし、90℃に加熱して20時間攪拌した。少量の出発物質が残っていることが、LC-MSにより検出された。混合物を濃縮し、残渣をFlashで精製し、凍結乾燥してオフホワイトの固体生成物（32 mg、収率：20.4%）を得た。

40

ESI-MS m/z : 553.2 $[M+H]^+$ 。

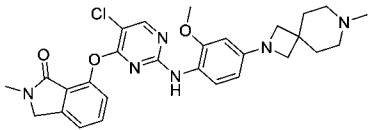
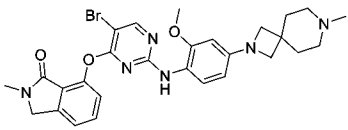
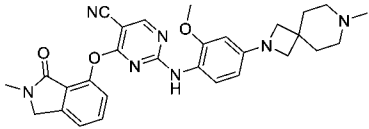
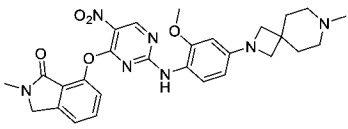
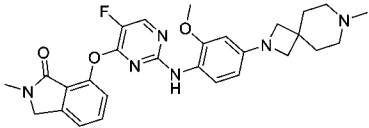
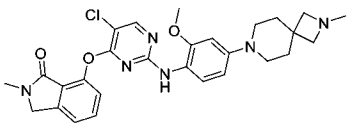
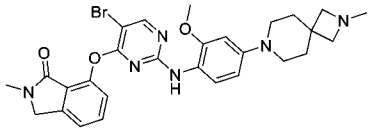
【0209】

実施例111～実施例117：化合物111～化合物117の合成

異なる出発原料を用い、実施例110と同様の合成方法を参照して、表10の目的化合物111～117を得た。

50

【 0 2 1 0 】
【 表 1 0 】

化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺	化合物	構造式	MS: [M+H] ⁺
111		535.2	112		579.1
113		526.2	114		546.2
115		519.2	116		535.2
117		579.1			

【 0 2 1 1 】
本発明の化合物のうちのいくつかの核磁気水素スペクトルを、以下の表 1 1 に示す。
【 0 2 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

化合物	NMR (H スペクトル)
1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.47 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.78 – 1.60 (m, 8H)
19	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.78 – 1.57 (m, 8H)
20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 11.9, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.22 – 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 4H), 1.60 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H)
49	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 8H)
70	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 8H), 1.51 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H)
89	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.47 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.84 (m, 4H).
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.81 (m, 4H)

10

20

30

40

50

92	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.09 (m, 4H)
108	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.47 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).
109	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 1.81 (m, 4H)
111	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.23 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 5.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.84 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H).
113	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.86 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H).

10

20

30

40

50

【 0 2 1 3 】

実施例 118 : FAK 酵素に対する本発明の化合物の阻害活性のアッセイ

DMSO で連続希釈した化合物と FAK 組換えタンパク質とを混合し、混合物を室温で 10 分間放置した。次いで、ビオチン標識 TK 基質 (TK) および ATP を加えた。室温で 40 分間反応させた後、Sa-XL665 および Crytate 標識 TK 抗体を添加した。混合物を室温で 1 時間インキュベートした後、615 nm および 665 nm での蛍光強度を測定した。665 nm と 615 nm との蛍光強度の比を算出した。DMSO 対照群と比較して、当該化合物の阻害率および IC₅₀ を算出した。結果を以下の表 12 に示す。

【 0 2 1 4 】

【表 1 2】

F A K 酵素に対する本発明の化合物の阻害活性（I C₅₀、n M）

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	A	25	A	49	A	73	A	97	A
2	A	26	A	50	A	74	A	98	A
3	A	27	A	51	B	75	A	99	A
4	A	28	A	52	A	76	A	100	A
5	A	29	A	53	A	77	A	101	A
6	A	30	A	54	B	78	A	102	A
7	A	31	A	55	A	79	A	103	A
8	A	32	A	56	A	80	A	104	A
9	B	33	A	57	A	81	A	105	A
10	A	34	A	58	A	82	A	106	A
11	A	35	C	59	A	83	A	107	A
12	A	36	A	60	C	84	A	108	A
13	A	37	A	61	A	85	B	109	A
14	A	38	B	62	A	86	A	110	A
15	A	39	A	63	B	87	A	111	A
16	B	40	A	64	A	88	B	112	A
17	A	41	B	65	C	89	A	113	A
18	A	42	A	66	A	90	A	114	A
19	A	43	A	67	B	91	A	115	A
20	A	44	A	68	B	92	A	116	A
21	B	45	A	69	B	93	A	117	A
22	A	46	A	70	A	94	A	BI853520	A
23	A	47	A	71	A	95	A	化合物A	A
24	A	48	A	72	A	96	A	化合物B	A

Aは、I C₅₀が1 0 n M未満であることを示す。
Bは、I C₅₀が1 0 n M～5 0 n Mであることを示す。
Cは、I C₅₀が5 0 n M超であることを示す。

【0 2 1 5】

実施例 1 1 9：P C 3 細胞増殖に対する本発明の化合物の阻害活性のアッセイ

2 D 活性の検出：1 2 0 0 個のP C 3 細胞を9 6 ウェルプレートに播種した。一晚接着培養した後、連続希釈した化合物を添加した。添加7 2 時間後にC e l l T i t e r - L u m i（B e y o t i m e C 0 0 6 8 X L）を添加し、細胞内のA T P 含量を測定した。細胞の増殖を評価し、細胞増殖に対する当該化合物のI C₅₀を算出した。

【0 2 1 6】

3 D 活性の検出：P C 3 細胞を9 6 ウェルプレートに1 2 0 0 細胞数／ウェルで播種し、3 D 培養を行った。連続希釈した化合物を添加してから1 4 日後に、細胞の増殖を測定

した。DMSO対照群と比較して、当該化合物の阻害率およびIC₅₀を算出した。

【0217】

PC3細胞に対する本発明の化合物の2D／3D阻害活性の結果を、以下の表13に示す。

【0218】

【表13】

PC3細胞に対する本発明の化合物の2D／3D阻害活性（IC₅₀、nM）

化合物	2D IC ₅₀	3D IC ₅₀	化合物	2D IC ₅₀	3D IC ₅₀	化合物	2D IC ₅₀	3D IC ₅₀
1	+	B	41	+	B	81	+	A
2	+	B	42	+	A	82	+	B
3	+	B	43	+	A	83	+	B
4	+	B	44	+	B	84	+	B
5	+	B	45	+	A	85	+	B
6	+	B	46	+	B	86	+	B
7	+	B	47	+	A	87	+	
8	+	B	48	+	B	88	+	B
9	+	B	49	+	A	89	>10000	0.84
10	+	A	50	+	B	90	>10000	0.80(4)*
11	+	B	51	+	B	91	+	A
12	+	A	52	+	A	92	>10000	0.83
13	+	B	53	+	B	93	+	A
14	+	A	54	+	B	94	+	A
15	+	A	55	+	A	95	+	A
16	+	B	56	+	B	96	+	A
17	+	B	57	+	A	97	+	A
18	+	B	58	+	B	98	+	A
19	>10000	1.88 (3)*	59	+	B	99	+	A
20	>10000	4.23	60	+	C	100	+	2.22
21	>10000	1.32 (2)*	61	+	B	101	+	4.86
22	+	A	62	+	A	102	+	A
23	+	3.71	63	+	B	103	+	A
24	+	B	64	+	B	104	+	A
25	+	A	65	+	C	105	+	A
26	+	B	66	+	C	106	+	A
27	+	B	67	+	B	107	+	A
28	+	3.34(2)*	68	+	B	108	+	A

10

20

30

40

50

29	+	B	69	+	B	109	+	A
30	+	B	70	+	A	110	+	A
31	+	B	71	+	B	111	+	1.78(2)*
32	+	B	72	+	A	112	+	0.66
33	+	B	73	+	B	113	+	1.58
34	+	41.3	74	+	B	114	+	A
35	+	C	75	+	B	115	+	67
36	+	B	76	+	B	116	+	A
37	+	B	77	+	B	117	+	A
38	+	B	78	+	B	BI853520	>10000	6.49(5)*
39	+	B	79	+	A	化合物A	>10000	10.45
40	+	B	80	+	B	化合物B	>10000	6.85

Aは、 IC_{50} が5 nM未満であることを示す。

Bは、 IC_{50} が5 nM～50 nMであることを示す。

Cは、 IC_{50} が50 nM超であることを示す。

＋は、 IC_{50} が2000 nM超であることを示す。

*印の数値において、括弧内は検出数を表し、 IC_{50} 値は平均値を表す。

【0219】

上記の表のデータからわかるように、本発明の化合物はPC3 2D細胞に対しては実質的に阻害活性を示さなかったが、PC3 3D細胞に対しては強い阻害活性を示した。また、いくつかの化合物は、対照化合物BI853520よりも有意に強い阻害活性を示した。

【0220】

実施例120：本発明の化合物によるPC3細胞接着の阻害アッセイ

PC3細胞を、8000細胞数／ウェルで添加した。当該細胞を化合物で処理した4時間後、接着細胞数をカウントした。当該化合物の阻害率と IC_{50} とを、DMSO群と比較して算出した。結果を以下の表14に示す。

【0221】

【表14】

PC-3細胞接着に対する本発明の化合物の阻害活性（ IC_{50} 、nM）

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
BI853520	10.78	21	8.50	66	7.01	94	2.58	111	1.62
化合物A	16.84	34	86	89	0.73	100	1.33	112	0.93
化合物B	12.50	62	2.88	90	1.86	101	2.26	113	3.56
19	4.23	64	3.33	92	3.05	102	3.01	114	2.63

【0222】

上記の表のデータからわかるように、P C 3 細胞の接着に対する、本発明の化合物のうちのいくつかの阻害活性は、対照化合物 B I 8 5 3 5 2 0 の阻害活性よりも有意に優れていた。

【0223】

実施例121：本発明の化合物による F A K Y 3 9 7 リン酸化の阻害のアッセイ

P C 3 細胞を、8000細胞数／ウェルで添加した。細胞を化合物で処理してから3時間後、F A K Y 3 9 7 部位におけるリン酸化を特異的に認識する抗体を用いた酵素結合免疫吸着測定法（E L I S A）により、細胞内の F A K Y 3 9 7 部位におけるリン酸化レベルを検出した。当該化合物の阻害率と I C 5 0 とを、D M S O 群と比較して算出した。

10

【0224】

実施例122：本発明の化合物の i n v i v o 薬物動態実験

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

【0225】

実験当日、静脈内投与群の動物には、対応する化合物を10mL／kgの投与量で尾静脈から単回注射し、経口投与群の動物には対応する化合物を10mL／kgの投与量で胃内注射により単回投与した。投与前に動物の体重を測定し、体重に応じて投与量を算出した。サンプル採取時間は、0.083時間、0.167時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間とし、各時点で眼窩静脈叢から全血約200μLを採取し、高速液体クロマトグラフータンデム質量分析（L C - M S / M S）による濃度測定のための血漿調製に用いた。血漿中濃度はW i n n o l i n 薬物動態ソフトウェアの非コンパートメントモデルを用いて処理し、薬物動態パラメータは対数線形台形法を用いて算出した。マウスにおけるP K 特性の評価結果を、表15に示す。

20

【0226】

【表15】

本発明の化合物のうちのいくつかの i n v i v o 薬物動態評価の結果

投与経路	薬物動態パラメータ	化合物19	化合物20	化合物89*	化合物90*	BI853520
注射 (2 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	3.95	4.99	5.58	5.34	5.03
	T _{1/2} (時)	2.50	3.46	4.41	3.08	3.62
	Cl (mL/分/Kg)	23.79	26.79	16.95	20.53	22.53
	AUC _{0-last} (時*ng/mL)	1400.88	622.19	983.39	811.61	1479.26
経口投与 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	648	189.67	754.33	634.67	635.67
	T _{max} (時)	4	2	2	4	4
	T _{1/2} (時)	2.98	1.97	5.81	2.82	3.10
	AUC _{0-last} (時*ng/mL)	6689.72	933.77	9400.85	7459.78	7449.81
	F%	95.51	30.02	95.6	91.95	100.72

30

40

*注：化合物89および化合物90の注射群は、1mg／kgの用量で投与した。

【0227】

50

上記の表のデータからわかるように、化合物 19、化合物 89、および化合物 90 は、良好な経口バイオアベイラビリティおよび良好な経口吸収特性を有しており、医薬品の有効性を向上させ、投与量を低減し、投与コストを低減する上で、これらには大きな意義がある。

【0228】

実施例 123：MiaPaCa-2 モデルにおける本発明の化合物の *in vivo* 有効性試験

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

10

【0229】

ヒト膵臓癌 MiaPaCa-2 細胞を、 37°C / $5\% \text{CO}_2$ インキュベーター内で、10% ウシ胎児血清を含む 1640 培地で従来の方式で培養した。継代培養後、所望の量に達したところで細胞を回収した。 1×10^7 個の MiaPaCa-2 細胞を各マウス左背側に注射し、腫瘍が $100 \sim 200 \text{mm}^3$ に成長した後、投与のために動物を無作為に群に分けた。溶媒対照群のマウスには 0.5% MC-Tween-80 を 1 日 2 回胃内投与し、化合物群のマウスには 0.5% MC-Tween-80 懸濁液を 1 日 1 回胃内投与した。毎週火曜日と木曜日にマウスの腫瘍体積と体重を測定し、投与後 21 日目にマウスを殺した。

20

【0230】

化合物の腫瘍増殖抑制能力は、腫瘍増殖抑制率 (TGI) = $1 - (\text{処置群 28 日目の腫瘍体積} - \text{処置群 1 日目の腫瘍体積}) / (\text{対照群 28 日目の投与体積} - \text{対照群 1 日目の腫瘍体積})$ で評価した。化合物の毒性を、マウスの体重に基づき評価した。

【0231】

各群は以下の通りである：

1) 溶媒対照群、2) 対照化合物 BI853520 群、3) 対照化合物 B 群、4) 化合物 19 群、5) 化合物 89 群、6) 化合物 90 群、7) 化合物 111 群。

30

【0232】

結果を以下の表 16 に示す。

【0233】

【表 16】

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

群	化合物	用量	投与期間	投与経路	TGI(%)	体重変化
1	溶媒対照群	--	QD (21日間)	PO	--	+18.9%
2	BI853520	25mg/kg	QD (21日間)	PO	73.51%	+6.48%
3	化合物B	25mg/kg	QD (21日間)	PO	75.24%	+5.05%
4	化合物19	25mg/kg	QD (21日間)	PO	80.54%	+1.86%
5	化合物89	25mg/kg	QD (21日間)	PO	91.42%	+1.26%
6	化合物90	25mg/kg	QD (21日間)	PO	83.72%	+3.67%
7	化合物111	25mg/kg	QD (21日間)	PO	82.32%	+6.08%

40

【0234】

50

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

【0235】

実施例 124：PC-3 モデルにおける本発明の化合物の *in vivo* 有効性試験

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

10

【0236】

ヒト前立腺癌 PC3 細胞を、 37°C / $5\% \text{CO}_2$ インキュベーター内で、10% ウシ胎児血清を含む 1640 培地で従来の方式で培養した。継代培養後、所望の量に達したところで細胞を回収した。 1×10^7 個の PC3 細胞を各ヌードマウスの左背側に注射し、腫瘍が $100 \sim 200 \text{mm}^3$ に成長した後、投与のために動物を無作為に群に分けた。溶媒対照群のマウスには 0.5% MC-Tween-80 を 1 日 2 回胃内投与し、化合物群のマウスには 0.5% MC-Tween-80 懸濁液を 1 日 1 回胃内投与した。毎週火曜日と木曜日にマウスの腫瘍体積と体重を測定し、投与後 21 日目にヌードマウスを

殺 20

【0237】

化合物の腫瘍増殖抑制能力は、腫瘍増殖抑制率 (TGI) = $1 - (\text{処置群 28 日目の腫瘍体積} - \text{処置群 1 日目の腫瘍体積}) / (\text{対照群 28 日目の投与体積} - \text{対照群 1 日目の腫瘍体積})$ で評価した。化合物の毒性を、マウスの体重に基づき評価した。

【0238】

各群は以下の通りである：

1) 溶媒対照群、2) 対照化合物 BI853520 群、3) 化合物 89 群、4) 化合物 90 群、5) 化合物 111 群。

【0239】

結果を以下の表 17 に示す。

30

【0240】

【表 17】

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

群	化合物	用量	投与期間	投与経路	TGI (%)	体重変化
1	溶媒対照群	--	QD (21日間)	PO	--	-0.2%
2	BI853520	25mg/kg	QD (21日間)	PO	74.48%	-2.3%
3	化合物89	25mg/kg	QD (21日間)	PO	88.52%	-1.2%
4	化合物90	25mg/kg	QD (21日間)	PO	81.65%	-0.5%
5	化合物111	25mg/kg	QD (21日間)	PO	87.4%	-1.4%

40

【0241】

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

50

【0242】

実施例125：MC38モデルにおける本発明の化合物の *in vivo* 有効性試験

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

【0243】

マウス結腸癌MC38細胞を、 $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{CO}_2$ インキュベーター内で、10%ウシ胎児血清を含む1640培地で従来の方式で培養した。継代培養後、所望の量に達したところで細胞を回収した。 1×10^6 個のMC38細胞を、BALB/cマウスの右側に皮下注射し、腫瘍を形成させた。腫瘍が約 100mm^3 に成長した後、動物を無作為に溶媒対照群、試験化合物単剤群、試験化合物+PD-1併用群、PD-1単剤(Bio X Cell社より購入)群に分け、次いで投与を開始した。投与後3日目、7日目、10日目、14日目、17日目、および21日目にノギスで腫瘍体積を測定した。

【0244】

化合物の腫瘍増殖抑制能力は、腫瘍増殖抑制率(TGI) = $1 - (\text{処置群28日目の腫瘍体積} - \text{処置群1日目の腫瘍体積}) / (\text{対照群28日目の投与体積} - \text{対照群1日目の腫瘍体積})$ で評価した。化合物の毒性を、マウスの体重に基づき評価した。

【0245】

各群は以下の通りである：

1) 溶媒対照群、2) 対照化合物BI853520群、3) PD-1モノクローナル抗体群、4) 化合物89群、5) 化合物90群、6) 化合物111群、7) 対照化合物BI853520+PD-1モノクローナル抗体群、8) 化合物89+PD-1モノクローナル抗体群、9) 化合物90+PD-1モノクローナル抗体群、10) 化合物111+PD-1モノクローナル抗体群。

【0246】

結果を以下の表18に示す。

【0247】

10

20

30

40

50

【表 18】

MC 38モデルにおける本発明の化合物のうちのいくつかの *in vivo* 有効性

群	化合物	用量	投与期間	投与経路	TGI (%)	体重変化
1	溶媒対照群	--	QD (21日間)	PO	--	+30.81%
2	BI853520	50mg/kg	QD (21日間)	PO	52.64%	+18.74%
3	PD-1モノクローナル抗体	1.5mg/kg	QW (21日間)	IV	65.49%	+20.53%
4	化合物89	50mg/kg	QD (21日間)	PO	42.58%	+18.47%
5	化合物90	50mg/kg	QD (21日間)	PO	59.02%	+13.54%
6	化合物111	50mg/kg	QD (21日間)	PO	47.67%	+21.07%
7	BI853520 + PD-1モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg/kg	QD (21日間) + QW (21日間)	PO +IV	70.50%	+18.66%
8	化合物89 + PD-1モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg/kg	QD (21日間) + QW (21日間)	PO +IV	77.94%	+17.34%
9	化合物90 + PD-1モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg/kg	QD (21日間) + QW (21日間)	PO +IV	83.43%	+9.50%
10	化合物111 + PD-1モノクローナル抗体	50mg/kg +1.5mg/kg	QD (21日間) + QW (21日間)	PO +IV	78.59%	+16.78%

【0248】

上記の *in vivo* 実験の結果からわかるように、本発明の化合物とPD-1モノクローナル抗体との併用は、マウス結腸癌MC-38モデルにおける腫瘍増殖に対して良好な抑制効果を示したが、対照化合物の同モデルに対する併用効果は有意ではなかった。また、すべての化合物は、良好な毒性耐性を示した。

【0249】

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

10

20

30

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/138955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/12(2006.01)i;A61K31/506(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D,A61K,A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, WPI, CNKI, STN: 癌症, 肿瘤, 粘着斑激酶, 嘧啶, 螺, FAK, PTK2, pyrimidine, spiro, kinase, cancer, tumor, 微境生物, 结构检索, structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102292322 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 21 December 2011 (2011-12-21) claims 1-14, and description, paragraphs 5-9 and 58-67	1-18
X	WO 2009017838 A2 (EXELIXIS, INC. et al.) 05 February 2009 (2009-02-05) claims 1 and 18-19, and description, paragraph 102	1-18
X	WO 2008092199 A1 (CYTOPIA RESEARCH PTY LTD. et al.) 07 August 2008 (2008-08-07) claims 1 and 13-20, and description, table 1	1-18
A	CN 110772638 A (SUZHOU ASCENTAGE PHARMA CO., LTD.) 11 February 2020 (2020-02-11) entire description	1-18
A	CN 105916851 A (ACEA BIOSCIENCES INC.) 31 August 2016 (2016-08-31) entire description	1-18
A	CN 105330698 A (南京明德新药研发股份有限公司 NANJING MINGDE NEW DRUG DEVELOPMENT CO., LTD. et al.) 17 February 2016 (2016-02-17) entire description	1-18
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 February 2023		Date of mailing of the international search report 08 March 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

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

International application No.

PCT/CN2022/138955

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105601631 A (BEIJING AILEYING PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 25 May 2016 (2016-05-25) entire description	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/138955

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102292322	A	21 December 2011	AR	074210	A1	29 December 2010
				MX	2011005420	A	16 June 2011
				MX	337116	B	12 February 2016
				AU	2009317170	A1	27 May 2010
				AU	2009317170	B2	28 May 2015
				AP	201105706	A0	30 June 2011
				AP	2011005706	A0	31 August 2014
				ES	2664499	T3	19 April 2018
				ES	2664499	T9	03 January 2022
				HK	1160841	A1	17 August 2012
				AP	201105706	D0	30 June 2011
				ECSP	11011079	A	30 June 2011
				CO	6511283	A2	31 August 2012
				NZ	592925	A	26 April 2013
				CL	2011001215	A1	30 September 2011
				EA	201100794	A1	30 January 2012
				EA	021997	B1	30 October 2015
				PE	20120034	A1	19 February 2012
				WO	2010058032	A2	27 May 2010
				WO	2010058032	A3	15 July 2010
				IL	212814	A0	31 July 2011
				IL	212814	B	31 May 2018
				US	2016362404	A1	15 December 2016
				US	9676762	B2	13 June 2017
				US	2011288071	A1	24 November 2011
				US	8846689	B2	30 September 2014
				MA	32811	B1	01 November 2011
				US	2015376141	A1	31 December 2015
				KR	20110084551	A	25 July 2011
				KR	101710058	B1	24 February 2017
				UY	32259	A	30 June 2010
				TW	201026682	A	16 July 2010
				TWI	491605	B	11 July 2015
				GEP	20146072	B	10 April 2014
				BRPI	0922801	A2	04 August 2020
				TN	2011000259	A1	17 December 2012
				EP	2367800	A2	28 September 2011
				EP	2367800	B1	28 February 2018
				EP	2367800	B9	20 October 2021
				MY	176944	A	27 August 2020
				CA	2744351	A1	27 May 2010
				CA	2744351	C	04 July 2017
				JP	2012509864	A	26 April 2012
				JP	5622740	B2	12 November 2014
				US	2014371205	A1	18 December 2014
WO	2009017838	A2	05 February 2009	WO	2009017838	A3	02 July 2009
WO	2008092199	A1	07 August 2008	US	2014051703	A1	20 February 2014
				US	9040549	B2	26 May 2015
				AU	2008210266	A1	07 August 2008
				AU	2008210266	B2	05 September 2013

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/138955

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				PT	2114900	T		17 January 2019	
				JP	2010516788	A		20 May 2010	
				JP	5539734	B2		02 July 2014	
				US	2014045848	A1		13 February 2014	10
				US	2010239631	A1		23 September 2010	
				US	8846704	B2		30 September 2014	
				ES	2702362	T3		28 February 2019	
				EP	2114900	A1		11 November 2009	
				EP	2114900	A4		29 February 2012	
				EP	2114900	B1		10 October 2018	
				CA	2702647	A1		07 August 2008	
				CA	2702647	C		22 March 2016	
CN	110772638	A	11 February 2020	EP	4011376	A2		15 June 2022	
				EP	4011376	A3		14 September 2022	
				AU	2019314625	A1		25 February 2021	
				AU	2019314625	B2		12 May 2022	20
				US	2021330669	A1		28 October 2021	
				US	11478477	B2		25 October 2022	
				WO	2020024825	A1		06 February 2020	
				EP	3758705	A1		06 January 2021	
				EP	3758705	A4		04 August 2021	
				TW	202007397	A		16 February 2020	
				TWI	726363	B		01 May 2021	
CN	105916851	A	31 August 2016	US	2018251475	A1		06 September 2018	
				US	10562918	B2		18 February 2020	
				JP	2016528209	A		15 September 2016	
				JP	6564771	B2		21 August 2019	
				KR	20160037929	A		06 April 2016	
				KR	102173433	B1		04 November 2020	30
				SG	11201600062	RA		26 February 2016	
				ES	2761572	T3		20 May 2020	
				WO	2015006754	A2		15 January 2015	
				WO	2015006754	A3		12 March 2015	
				HK	1223351	A1		28 July 2017	
				EP	3019496	A2		18 May 2016	
				EP	3019496	B1		11 September 2019	
				RU	2016104388	A		16 August 2017	
				RU	2016104388	A3		27 April 2018	
				RU	2677653	C2		18 January 2019	
				MX	2016000261	A		09 December 2016	
				MX	368491	B		04 October 2019	
				NZ	715687	A		26 April 2019	40
				AU	2014287016	A1		04 February 2016	
				AU	2014287016	B2		01 November 2018	
				DK	3019496	T3		09 December 2019	
				CA	2917364	A1		15 January 2015	
				CA	2917364	C		29 September 2020	
				IL	243420	A0		29 February 2016	
				BR	112016000195	A8		31 December 2019	
CN	105330698	A	17 February 2016	None					

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International application No. PCT/CN2022/138955	
Patent document cited in search report		Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	105601631	A	25 May 2016	None	

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/138955
A. 主题的分类 C07D403/12(2006.01);A61K31/506(2006.01);A61P35/00(2006.01); 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D, A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用)) CNPAT, WPI, CNKI, STN, 癌症, 肿瘤, 粘着斑激酶, 嘧啶, 螺, FAK, PTK2, pyrimidine, spiro, kinase, cancer, tumor, 微境生物, 结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102292322 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2011年12月21日 (2011 - 12 - 21) 权利要求1-14, 说明书第5-9, 58-67段	1-18
X	WO 2009017838 A2 (EXELIXIS, INC. 等) 2009年2月5日 (2009 - 02 - 05) 权利要求1, 18-19, 说明书第102段	1-18
X	WO 2008092199 A1 (CYTOPIA RESEARCH PTY LTD. 等) 2008年8月7日 (2008 - 08 - 07) 权利要求1, 13-20, 说明书中表1	1-18
A	CN 110772638 A (苏州亚盛药业有限公司) 2020年2月11日 (2020 - 02 - 11) 说明书全文	1-18
A	CN 105916851 A (艾森生物科学公司) 2016年8月31日 (2016 - 08 - 31) 说明书全文	1-18
A	CN 105330698 A (南京明德新药研发股份有限公司等) 2016年2月17日 (2016 - 02 - 17) 说明书全文	1-18
A	CN 105601631 A (北京艾莱英医药科技有限公司) 2016年5月25日 (2016 - 05 - 25) 说明书全文	1-18
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。 * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年2月28日		国际检索报告邮寄日期 2023年3月8日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 刘长娥 电话号码 (+86) 010-53962152

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2022/138955			
检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	102292322	A	2011年12月21日	AR	074210	A1	2010年12月29日
				MX	2011005420	A	2011年6月16日
				MX	337116	B	2016年2月12日
				AU	2009317170	A1	2010年5月27日
				AU	2009317170	B2	2015年5月28日
				AP	201105706	A0	2011年6月30日
				AP	2011005706	A0	2014年8月31日
				ES	2664499	T3	2018年4月19日
				ES	2664499	T9	2022年1月3日
				HK	1160841	A1	2012年8月17日
				AP	201105706	D0	2011年6月30日
				ECSP	11011079	A	2011年6月30日
				CO	6511283	A2	2012年8月31日
				NZ	592925	A	2013年4月26日
				CL	2011001215	A1	2011年9月30日
				EA	201100794	A1	2012年1月30日
				EA	021997	B1	2015年10月30日
				PE	20120034	A1	2012年2月19日
				WO	2010058032	A2	2010年5月27日
				WO	2010058032	A3	2010年7月15日
				IL	212814	A0	2011年7月31日
				IL	212814	B	2018年5月31日
				US	2016362404	A1	2016年12月15日
				US	9676762	B2	2017年6月13日
				US	2011288071	A1	2011年11月24日
				US	8846689	B2	2014年9月30日
				MA	32811	B1	2011年11月1日
				US	2015376141	A1	2015年12月31日
				KR	20110084551	A	2011年7月25日
				KR	101710058	B1	2017年2月24日
				UY	32259	A	2010年6月30日
				TW	201026682	A	2010年7月16日
				TWI	491605	B	2015年7月11日
				GEP	20146072	B	2014年4月10日
				BR-PI	0922801	A2	2020年8月4日
				TN	2011000259	A1	2012年12月17日
				EP	2367800	A2	2011年9月28日
				EP	2367800	B1	2018年2月28日
				EP	2367800	B9	2021年10月20日
				MY	176944	A	2020年8月27日
				CA	2744351	A1	2010年5月27日
				CA	2744351	C	2017年7月4日
				JP	2012509864	A	2012年4月26日
				JP	5622740	B2	2014年11月12日
				US	2014371205	A1	2014年12月18日
WO	2009017838	A2	2009年2月5日	WO	2009017838	A3	2009年7月2日
WO	2008092199	A1	2008年8月7日	US	2014051703	A1	2014年2月20日
				US	9040549	B2	2015年5月26日
				AU	2008210266	A1	2008年8月7日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2022/138955			
检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	
						公布日 (年/月/日)	
				AU	2008210266	B2	2013年9月5日
				PT	2114900	T	2019年1月17日
				JP	2010516788	A	2010年5月20日
				JP	5539734	B2	2014年7月2日
				US	2014045848	A1	2014年2月13日
				US	2010239631	A1	2010年9月23日
				US	8846704	B2	2014年9月30日
				ES	2702362	T3	2019年2月28日
				EP	2114900	A1	2009年11月11日
				EP	2114900	A4	2012年2月29日
				EP	2114900	B1	2018年10月10日
				CA	2702647	A1	2008年8月7日
				CA	2702647	C	2016年3月22日
CN	110772638	A	2020年2月11日	EP	4011376	A2	2022年6月15日
				EP	4011376	A3	2022年9月14日
				AU	2019314625	A1	2021年2月25日
				AU	2019314625	B2	2022年5月12日
				US	2021330669	A1	2021年10月28日
				US	11478477	B2	2022年10月25日
				WO	2020024825	A1	2020年2月6日
				EP	3758705	A1	2021年1月6日
				EP	3758705	A4	2021年8月4日
				TW	202007397	A	2020年2月16日
				TWI	726363	B	2021年5月1日
CN	105916851	A	2016年8月31日	US	2018251475	A1	2018年9月6日
				US	10562918	B2	2020年2月18日
				JP	2016528209	A	2016年9月15日
				JP	6564771	B2	2019年8月21日
				KR	20160037929	A	2016年4月6日
				KR	102173433	B1	2020年11月4日
				SG	11201600062	RA	2016年2月26日
				ES	2761572	T3	2020年5月20日
				WO	2015006754	A2	2015年1月15日
				WO	2015006754	A3	2015年3月12日
				HK	1223351	A1	2017年7月28日
				EP	3019496	A2	2016年5月18日
				EP	3019496	B1	2019年9月11日
				RU	2016104388	A	2017年8月16日
				RU	2016104388	A3	2018年4月27日
				RU	2677653	C2	2019年1月18日
				MX	2016000261	A	2016年12月9日
				MX	368491	B	2019年10月4日
				NZ	715687	A	2019年4月26日
				AU	2014287016	A1	2016年2月4日
				AU	2014287016	B2	2018年11月1日
				DK	3019496	T3	2019年12月9日
				CA	2917364	A1	2015年1月15日
				CA	2917364	C	2020年9月29日
				IL	243420	A0	2016年2月29日
				BR	112016000195	A8	2019年12月31日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2022/138955
检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	105330698	A	2016年2月17日	无
CN	105601631	A	2016年5月25日	无

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 8 A

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 1 0 1

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 1

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 D 487/10

A 6 1 K 31/5386 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5386

A 6 1 P 35/00

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

弁理士法人 R & C

(72)発明者

シエ, ユリ

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

(72)発明者

リウ, ウェンジョン

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

(72)発明者

チエン, リフウイ

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

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 CB02 CB03 CB05 CB09 CB22 GA07

MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20 ZC41