

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6967302号
(P6967302)

(45) 発行日 令和3年11月17日 (2021. 11. 17)

(24) 登録日 令和3年10月27日 (2021. 10. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

C O 7 D 487/14 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 7

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/14 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-564783 (P2019-564783)
 (86) (22) 出願日 平成30年5月22日 (2018. 5. 22)
 (65) 公表番号 特表2020-520960 (P2020-520960A)
 (43) 公表日 令和2年7月16日 (2020. 7. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/087806
 (87) 国際公開番号 W02018/214866
 (87) 国際公開日 平成30年11月29日 (2018. 11. 29)
 審査請求日 令和2年2月14日 (2020. 2. 14)
 (31) 優先権主張番号 201710375426.9
 (32) 優先日 平成29年5月24日 (2017. 5. 24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 519166372
 アビスコ セラビューティクス カンパニ
 ー リミテッド
 中華人民共和国 201203 シャンハ
 イ ブードン ニュー エリア チャイナ
 (シャンハイ) パイロット フリー トレ
 ード ゾーン ハレイ ロード レーン
 898 ナンバー3
 (74) 代理人 110000578
 名古屋国際特許業務法人

最終頁に続く

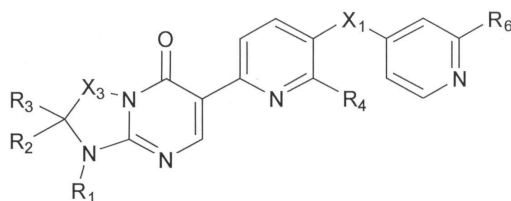
(54) 【発明の名称】 アザアリアル誘導体、その製造方法および薬学上の応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【化 3】



(III)

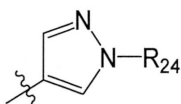
(ただし、 X_1 は -O- である。 X_3 は -CH₂- 又は CH₂-CH₂- である。 R_4 はメチル基である。

R_1 は水素、重水素、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン置換C₁₋₄アルキル基、重水素化C₁₋₄アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル置換C₁₋₄アルキル基、ベンジル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、3-8員複素環基、C₅₋₈アリール基及び5-8員ヘテロアリール基から選ばれ、

R_2 、 R_3 はそれぞれ独立に水素、重水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メト

あるいは、 R_2 、 R_3 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基または3-6員複素環基を形成しているか、あるいは、 R_2 または R_3 は R_1 および直接連結する基と3-6員複素環基を形成しており、前記複素環基の前記ヘテロ原子は酸素または窒素であり、前記シクロアルキル基、前記複素環基は任意にさらに1つまたは複数の重水素及びメチル基から選ばれる置換基で置換されてもよく、

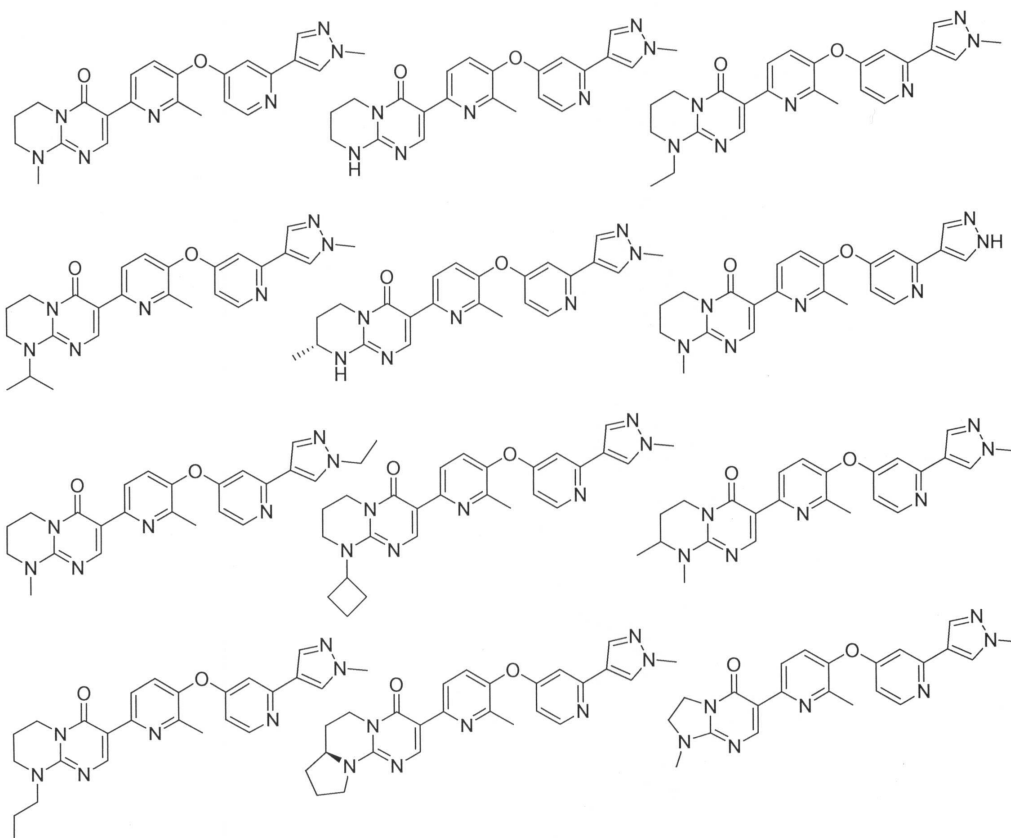
10



R₂₋₄は水素、重水素、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン置換C₁₋₄アルキル基、重水素化C₁₋₄アルキル基、アリル基、エチニル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、オキセタニル基、ピロリジル基、ピペリジル基、フェニル基、ジアゾール、トリアゾール、メチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、スルファモイル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、シアノメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、アミノメチル基、アミノカルボニル基及びジメチルアミノカルボニル基から選ばれることを特徴とする、式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

20

【化 5】



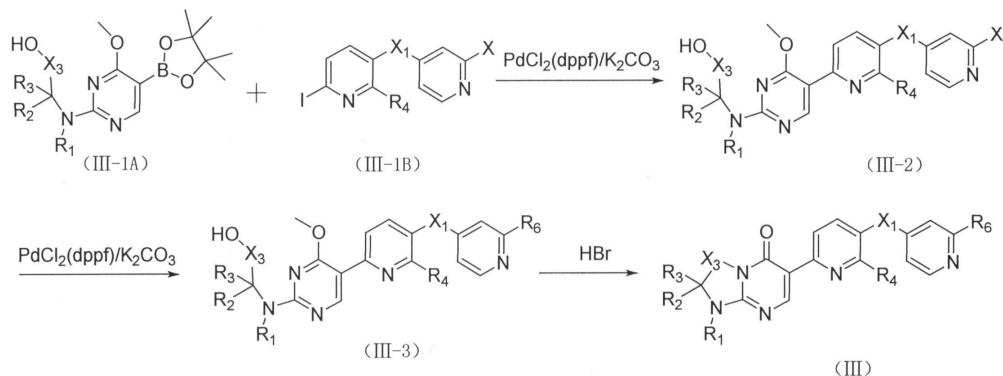
30

40

50

請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、下記工程を含むことを特徴とする製造方法：

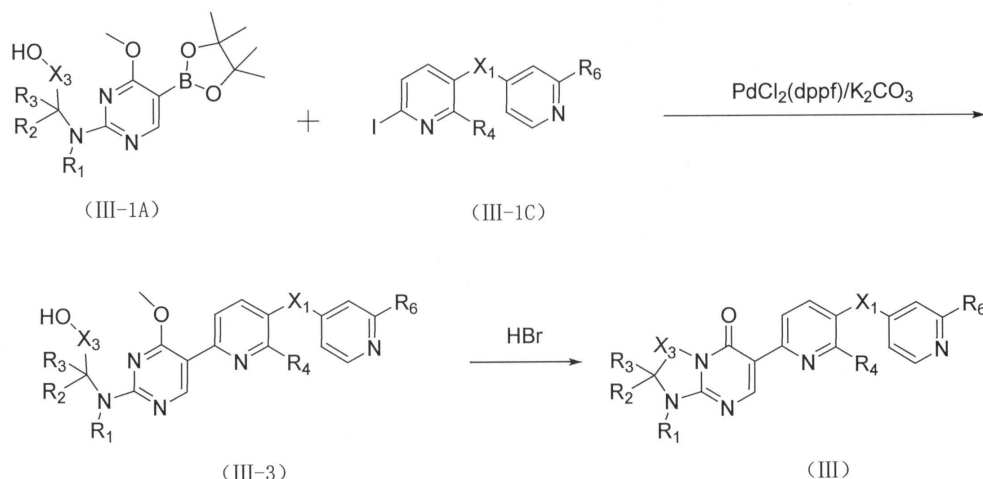
【化6】



10

、または、

【化7】



20

。

30

(ただし、Xは塩素または臭素である。 X_1 、 X_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 は請求項1に記載の通りである。)

【請求項4】

請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩と薬用可能な担体とを含む薬物組成物。

【請求項5】

癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療するための薬物の製造における請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項6】

癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療するための薬物の製造における請求項4に記載の薬物組成物の使用。

40

【請求項7】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、骨転移癌、乳頭状甲状腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、胃腸間質腫瘍、固形腫瘍、メラノーマ、中皮腫、膠芽腫、骨肉腫、多発性骨髄腫、過剰増殖性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移、骨髄増殖性疾患、白血病、リウマチ性関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫腎炎、ループス、クローン病、喘息、慢性閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、高好酸球症候群、肥満細胞増加症または肥満細胞白血病を治療するための薬物の製造における請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬

50

学的に許容される塩の使用。

【請求項 8】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移または骨転移癌を治療するための薬物の製造における請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 9】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、骨転移癌、乳頭状甲状腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、胃腸間質性腫瘍、固形腫瘍、メラノーマ、中皮腫、膠芽腫、骨肉腫、多発性骨髄腫、過剰増殖性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移、骨髄増殖性疾患、白血病、リウマチ性関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫腎炎、ループス、クローン病、喘息、慢性閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、高好酸球症候群、肥満細胞増加症または肥満細胞白血病を治療するための薬物の製造における請求項4に記載の薬物組成物の使用。

10

【請求項 10】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移または骨転移癌を治療するための薬物の製造における請求項4に記載の薬物組成物の使用。

【請求項 11】

癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療するための薬物として使用される、請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 12】

癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療するための薬物として使用される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、骨転移癌、乳頭状甲状腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、胃腸間質性腫瘍、固形腫瘍、メラノーマ、中皮腫、膠芽腫、骨肉腫、多発性骨髄腫、過剰増殖性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移、骨髄増殖性疾患、白血病、リウマチ性関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫腎炎、ループス、クローン病、喘息、慢性閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、高好酸球症候群、肥満細胞増加症または肥満細胞白血病を治療するための薬物として使用される、請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 14】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移または骨転移癌を治療するための薬物として使用される、請求項1または2に記載の式(III)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、骨転移癌、乳頭状甲状腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、胃腸間質性腫瘍、固形腫瘍、メラノーマ、中皮腫、膠芽腫、骨肉腫、多発性骨髄腫、過剰増殖性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移、骨髄増殖性疾患、白血病、リウマチ性関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫腎炎、ループス、クローン病、喘息、慢性閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、高好酸球症候群、肥満細胞増加症または肥満細胞白血病を治療するための薬物として使用される、請求項4に記載の医薬組成物。

40

【請求項 16】

卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移または骨転移癌を治療するための薬物として使用され

50

る、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は薬物合成分野に属し、詳しくはアザアリアル誘導体、その製造方法および薬学上の応用に関するものである。

【背景技術】

【0002】

CSF-1R (cFMS)の全称は細胞コロニー刺激因子-1受容体である。CSF-1RはcKIT、FLT3、PDGFR- α とともにより型成長ホルモン受容体ファミリーに属する。当該受容体は膜タンパク質であり、マクロファージと単球の表面に発現し、その細胞外部分はマクロファージコロニー刺激因子と結合することができ、細胞内部分チロシンキナーゼはマクロファージと単球下流細胞の増殖シグナル経路を活性化することができ、MAPKやPI3K等を含む。そのため、CSF-1Rシグナル経路はマクロファージ、単球の発育、分化及び腫瘍関係のマクロファージ(Tumor-Associated Macrophage, TAM)の生理機能に重要な影響がある(Expert Opin Ther Pat. 2011 Feb;21(2):147-65.; Curr Opin Pharmacol. 2015 Aug;23:45-51.)。

【0003】

腫瘍免疫チェックポイント阻害剤は近年来腫瘍治療分野で話題となり、この類の薬物は臨床上腫瘍成長を著しく抑制することができ、さらに一部の固形腫瘍は治療後に完全に消失したという。ところが、臨床試験により、PD-1/PD-L1などの免疫チェックポイント阻害剤がわずかほぼ30%の患者に奏効することがわかる。関連するバイオマーカーの欠如のために、奏効できる可能性がある患者たちをどのように選択することも、現在解決されていない問題である。また、免疫チェックポイント阻害剤は臨床実践において免疫系関連副作用を引き起こすことがあり、順調に治療を進めるには経験豊富な臨床医師と医療機関が必要である。そのため、いかに免疫チェックポイント阻害剤を小分子阻害剤と合わせて利用し、毒性副作用を低下し腫瘍患者に対する奏効率を向上させることは、現在抗腫瘍薬物研究開発の解決すべき課題である(Front Pharmacol. 2017 Feb 8;8:49.; Nat Rev Drug Discov. 2015 Sep;14(9):603-22.; Nature Reviews Clinical Oncology 14, 131-132 (2017))。

【0004】

近年の腫瘍免疫治療の進展に伴い、腫瘍関連マクロファージ(TAM)と骨髄由来抑制細胞(MDSC)は腫瘍内部免疫抑制微小環境の形成と腫瘍成長を支持する血管形成と直接関係があると考えられている。同時に、臨床研究により、TAMの含有量は腫瘍患者の予後と負の相関を呈することが明らかになった。マウス体内での薬効実験により、CSF-1Rシグナル経路を抑制することで、腫瘍内部の免疫系に対する抑制性マクロファージ数を著しく低下させ、CD8陽性のT細胞含有量を高めることができることが証明された。これらの実験結果は、CSF-1R小分子阻害剤が腫瘍内部の免疫抑制環境を逆転させ、免疫系の活性化を促進し、腫瘍患者の生命を延長させる可能性があることを示している(Nat Med. 2013 Oct;19(10):1264-72; PLoS ONE 7(12): e50946.; Cancer Cell. 2014 Jun 16;25(6):846-59.)。

【0005】

小分子キナーゼ阻害剤は、特に同じキナーゼファミリーの他のメンバーについて、選択性の問題を有することが一般である。本特許による小分子薬物は、将来の臨床試験において他の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される可能性があるので、発明者は、長期にわたる研究において、分子構造を最適化してCSF-1R標的の阻害作用および他のキナーゼ受容体に対する選択性を向上させることにより、治療ウィンドウを向上させ、臨床毒性副作用の可能性を低下させようとしていた。したがって、どのようにしてより高い選択性を有するCSF-1R小分子阻害剤を発見し、国内の肺癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、メラノーマ、膵臓癌、頭頸部癌、神経膠腫および腱鞘巨細胞腫などの腫瘍標的治療に対する需要を満たすことは科学者達の現在の研究の重要な内容となっている。

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

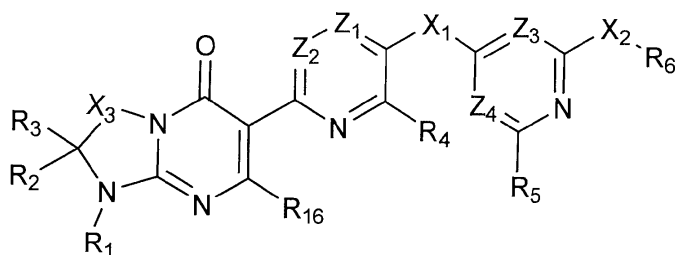
本発明の目的は、CSF-1R小分子阻害剤を提供することである。

【 0 0 0 7 】

本発明の第一の側面は、式(I)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】



(I)

【 0 0 0 9 】

ただし、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 はそれぞれ独立にC(R_7)またはNから選ばれる。

【 0 0 1 0 】

X_1 、 X_2 はそれぞれ独立に、結合、-O-、-S-、 $-(CR_8R_9)_m-$ 、 $-N(R_{10})-$ 、 $-N(R_{11})-C(O)-$ または $-C(O)-N(R_{11})-$ から選ばれる。

【 0 0 1 1 】

X_3 は $-(CR_{12}R_{13})_n-$ 、 $-N(R_{14})-$ または $-C(O)-N(R_{15})-$ から選ばれる。

【 0 0 1 2 】

R_1 は水素、重水素、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基または5-10員ヘテロアリール基から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選

【 0 0 1 3 】

R_2 、 R_3 はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-B(OR_{19})_2$ 、 $-C_{0-8}-P(O)(R_{20})_2$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれるか、あるいは、 R_2 、 R_3 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基または3-10員複素環基を形成しているか、あるいは、 R_2 または R_3 は R_1 および直接連結する基と3-10員複素環基を形成しており、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【 0 0 1 4 】

R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_{16} はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-B(OR_{19})_2$ 、 $-C_{0-8}-P(O)(R_{20})_2$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$

10

20

30

40

50

、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ と $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【0015】

R_6 は水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-B(OR_{19})_2$ 、 $-C_{0-8}-P(O)(R_{20})_2$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよく、前記基はまた任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよく、ここで、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基はまた任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【0016】

R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-B(OR_{19})_2$ 、 $-C_{0-8}-P(O)(R_{20})_2$ 、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれるか、あるいは、 R_8 と R_9 、 R_{12} と R_{13} は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基または3-10員複素環基を形成しており、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【0017】

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{14} 、 R_{15} はそれぞれ独立に水素、重水素、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基または $-NR_{21}R_{22}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニト

10

20

30

40

50

ロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【0018】

各 R_{17} はそれぞれ独立に水素、重水素、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる。

10

【0019】

各 R_{18} はそれぞれ独立に水素、重水素、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基または $-NR_{21}R_{22}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、水酸基、カルボニル基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基または $-NR_{21}R_{22}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

20

【0020】

各 R_{19} はそれぞれ独立に水素、重水素、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基または5-10員ヘテロアリール基から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、水酸基、カルボニル基、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基または $-NR_{21}R_{22}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【0021】

30

各 R_{20} はそれぞれ独立に水素、重水素、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基または $-NR_{21}R_{22}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、水酸基、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基または $-NR_{21}R_{22}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【0022】

40

各 R_{21} 、 R_{22} はそれぞれ独立に水素、重水素、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、スルホニル基、メチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基または C_{1-8} アルカノイル基から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基または C_{1-8} アルカノイル基から選ばれる置換されてもよい。あるいは、 R_{21} 、 R_{22} は直接連結する窒素原子

50

と4-10員複素環基を形成しており、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルコキシ基、3-10員複素環基、3-10員複素環オキシ基、 C_{5-10} アリール基、 C_{5-10} アリールオキシ基、5-10員ヘテロアリール基、5-10員ヘテロアリールオキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基または C_{1-8} アルカノイル基から選ばれる置換基で置換されてもよいが、

mは0、1、2、3、4または5から選ばれる。

【0023】

nは0、1、2または3から選ばれる。

【0024】

各rは独立して0、1、または2である。

【0025】

好ましい形態として、前記式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、 R_4 は水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{19})_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(R_{20})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよく、

R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} とrの定義は式(I)の化合物の定義の通りである。

【0026】

さらに好ましい形態として、前記式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、 R_4 は水素、重水素、フッ素、塩素、シアノ基、ニトロ基、アジド基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、アリル基、エチニル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、オキセタニル基、ピロリジル基、ピペリジル基、フェニル基、ジアゾール、トリアゾール、メチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、スルファモイル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、アセトキシ基、アセトキシメチル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、アミノメチル基、アミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基またはアセチルアミノ基から選ばれる。

【0027】

さらに好ましい形態として、式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、 R_4 は、水素、重水素、フッ素、塩素、シアノ基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、オキセタニル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる。

【0028】

さらに好ましい形態として、前記式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、 R_4 は水素、重水素、フッ素、塩素、シアノ基、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基、ア

10

20

30

40

50

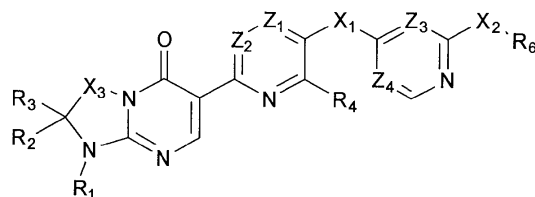
ミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる。

【0029】

さらに好ましい形態として、前記式(I)の化合物は、下記式(II)で表される構造を有する。

【0030】

【化2】



(II)

10

【0031】

ただし、 X_1 は-O-または-C(R_8R_9)-から選ばれる。 X_3 は-($CR_{12}R_{13}$) $_n$ から選ばれる。

【0032】

R_2 、 R_3 はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{19})_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(R_{20})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれるか、あるいは、 R_2 、 R_3 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基または3-10員複素環基を形成しているか、あるいは、 R_2 または R_3 は R_1 および直接連結する基と3-10員複素環基を形成しており、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

20

【0033】

R_4 は水素、重水素、フッ素、塩素、シアノ基、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる。

30

【0034】

X_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R_1 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 r 、 n は式(I)の化合物の定義の通りである。

【0035】

さらに好ましい形態として、前記式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、 R_2 、 R_3 はそれぞれ独立に水素、重水素、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基またはアミノメチル基から選ばれるか、あるいは、 R_2 、 R_3 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基または3-6員複素環基を形成しているか、あるいは R_2 または R_3 は R_1 および直接連結する基と3-6員複素環基を形成しており、前記ヘテロ原子は酸素または窒素から選ばれ、前記シクロアルキル基、複素環基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、メチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはアミノメチル基から選ばれる置換基で置換されてもよい。

40

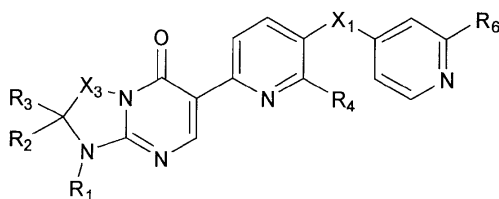
50

【0036】

さらに好ましい形態として、前記式(I)の化合物は、下記式(III)で表される化合物構造を有する。

【0037】

【化3】



(III)

10

【0038】

そのうち、 X_1 は-O-または-C(R_8R_9)-から選ばれる。 X_3 は-CH₂-またはCH₂-CH₂-から選ばれる。

【0039】

R_1 は水素、重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基または5-8員ヘテロアリール基から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。 R_2 、 R_3 はそれぞれ独立に水素、重水素、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基またはアミノメチル基から選ばれるか、あるいは、 R_2 、 R_3 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基または3-6員複素環基を形成しているか、あるいは、または、 R_2 または R_3 は R_1 は直接連結する基と3-6員複素環基を形成しており、前記ヘテロ原子は酸素または窒素から選ばれ、前記シクロアルキル基、複素環基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、メチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはアミノメチル基から選ばれる置換基で置換されてもよい。

20

30

【0040】

R_4 は水素、重水素、フッ素、塩素、シアノ基、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる。

40

【0041】

R_8 、 R_9 はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{19})_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(R_{20})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれるか、あるいは、 R_8 と R_9 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または3-8員複素環基を形成しており、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環

50

基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【0042】

R_6 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 r は式(I)の化合物の定義の通りである。

【0043】

さらに好ましい形態として、前記式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、 R_1 は水素、重水素、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、重水素化 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル置換 C_{1-4} アルキル基、ベンジル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基または5-8員ヘテロアリール基から選ばれ、

R_2 、 R_3 はそれぞれ独立に水素、重水素、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチル基、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、ジフルオロメチル基、ジデューテロメチル基またはアミノメチル基から選ばれるか、あるいは、 R_2 、 R_3 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基または3-6員複素環基を形成しているか、あるいは、 R_2 または R_3 は R_1 および直接連結する基と3-6員複素環基を形成しており、前記ヘテロ原子は酸素または窒素から選ばれ、前記シクロアルキル基、複素環基は任意にさらに1つまたは複数の重水素またはメチル基から選ばれる置換基で置換されてもよく、

R_6 は C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリールまたは5-8員ヘテロアリール基から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよく、前記基はまた任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよく、前記基はまた任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよく、ここで、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基はまた任意にさらに1つまたは複数のハロゲン、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよく、

R_8 、 R_9 は、それぞれ独立に、水素、重水素、フッ素、塩素、メチル基、トリフルオロメチル基またはトリデューテロメチル基から選ばれるか、あるいは、 R_8 、 R_9 は直接連結する炭素原子とカルボニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、またはオキセタニル基を形成しており。

【0044】

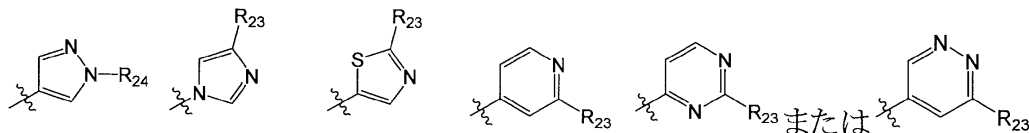
R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 r は式(I)の化合物の定義の通りである。

【0045】

さらに好ましい形態として、前記式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、 R_6 は5-6員ヘテロアリール基から選ばれ、前記5-6員ヘテロアリール基は以下の構造から選ばれる。

【0046】

【化 4】



【 0 0 4 7 】

ただし、各 R_{23} はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。

【 0 0 4 8 】

R_{24} は水素、重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ または $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ から選ばれ、前記基は任意にさらに1つまたは複数の重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 C_{5-8} アリール基、5-8員ヘテロアリール基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-4}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる置換基で置換されてもよい。 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 r は式(1)の化合物の定義の通りである。

【 0 0 4 9 】

さらに好ましい形態として、前記式(1)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩において、各 R_{23} はそれぞれ独立に水素、重水素、フッ素、塩素、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基または重水素化 C_{1-4} アルキル基、アリル基、エチニル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、オキセタニル基、ピロリジル基、ピペリジル基、フェニル基、ジアゾール、トリアゾール、メチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、スルファモイル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、シアノメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、アセトキシ基、アセトキシメチル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、アミノメチル基、アミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基またはアセチルアミノ基から選ばれ、

R_{24} は水素、重水素、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基または重水素化 C_{1-4} アルキル基、アリル基、エチニル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、オキセタニル基、ピロリジル基、ピペリジル基、フェニル基、ジアゾール、トリアゾール、メチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、スルファモイル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、シアノメチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、アミノメチル基、アミノカルボニル基またはジメチルアミノカルボニル基から選ばれる。

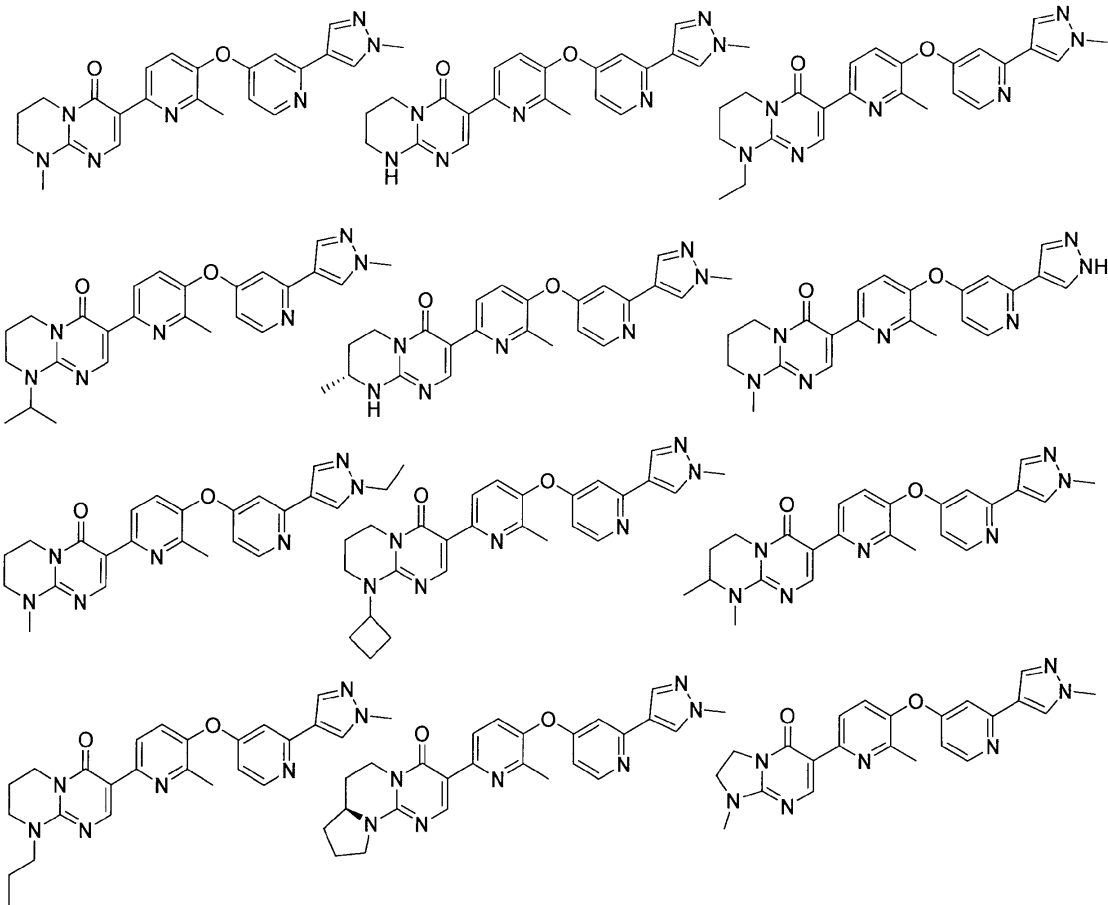
【 0 0 5 0 】

最も好適な形態として、前記の式(1)で表される化合物、その立体異性体またはその薬

学的に許容される塩は以下に示されるな化合物を含むが、これらに限定されない：

【 0 0 5 1 】

【 化 5 】



10

20

【 0 0 5 2 】

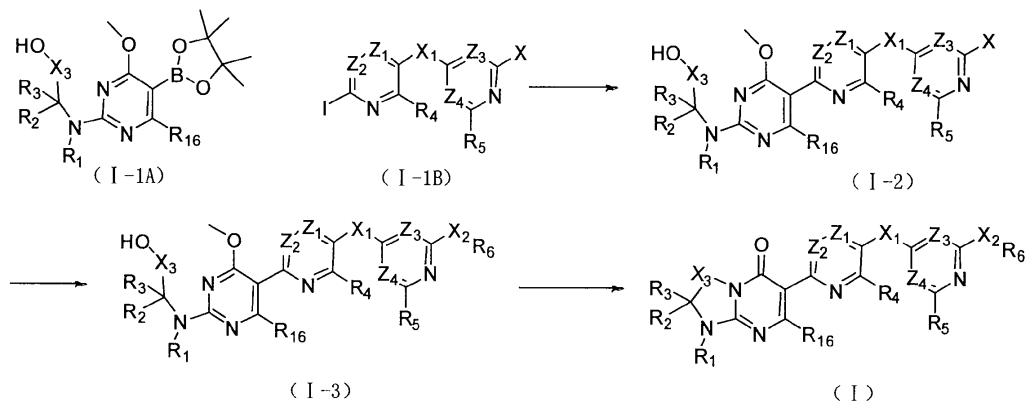
。

【 0 0 5 3 】

本発明の第二の側面は、前記式(I) で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩の製造方法を提供し、下記工程を含める。

【 0 0 5 4 】

【 化 6 】



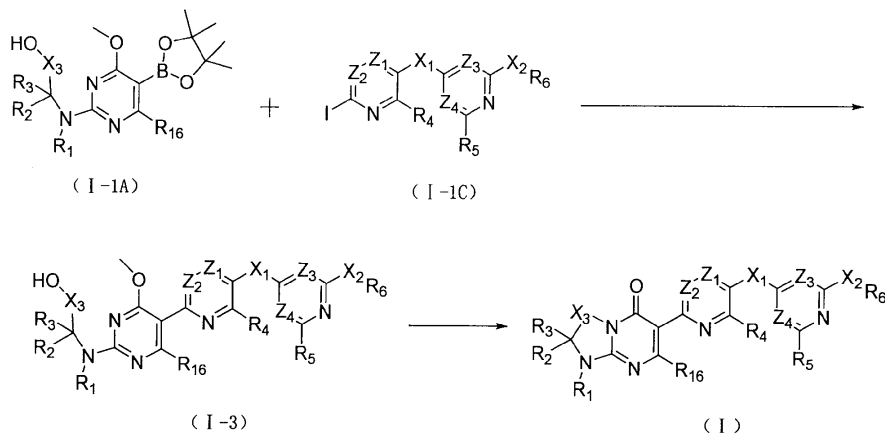
40

【 0 0 5 5 】

、
または、

【 0 0 5 6 】

【化7】



10

【0057】

。

【0058】

ただし、Xは塩素または臭素から選ばれる。X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、m、n、rは式(I)の化合物の定義の通りである。

【0059】

本発明の第三の側面では、前記式(I)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩と薬用可能な担体とを含む薬物組成物を提供する。

20

【0060】

本発明の第四の側面では、癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療するための医薬の製造における、前記式(I)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、あるいは前記薬物組成物の応用を提供する。

【0061】

本発明の第五の側面では、卵巢癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、骨転移癌、乳頭状甲状腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、胃腸間質腫瘍、固形腫瘍、メラノーマ、中皮腫、膠芽腫、骨肉腫、多発性骨髄腫、過剰増殖性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移、骨髄増殖性疾患、白血病、リウマチ性関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫腎炎、ループス、クローン病、喘息、慢性閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、高好酸球症候群、肥満細胞増加症または肥満細胞白血病を治療するための薬物の製造における、前記式(I)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、あるいは前記薬物組成物の応用を提供する。

30

【0062】

好ましい形態として、卵巢癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移または骨転移癌を治療するための薬物の製造における、前記式(I)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、あるいは前記薬物組成物の応用である。

40

【0063】

本発明の第六の側面では、癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療するための薬物として利用される、前記式(I)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、あるいは前記薬物組成物を提供する。

【0064】

本発明の第七の側面では、卵巢癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、骨転移癌、乳頭状甲状腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、胃腸間質腫瘍、固形腫瘍、メラノーマ、中皮腫、膠芽腫、骨肉腫、多発性骨髄腫、過剰増殖性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移、骨髄増殖性疾患、白血病、リウマチ性関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫腎炎、ループス、クローン病、喘息、慢性

50

閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、高好酸球症候群、肥満細胞増加症または肥満細胞白血病を治療するための薬物として利用される、前記式(1)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、あるいは前記薬物組成物を提供する。

【0065】

好ましい形態として、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移または骨転移癌を治療するための薬物として利用される、前記式(1)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、あるいは前記薬物組成物である。

【0066】

本発明の第八側面はでは、癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療する方法であって、前記式(1)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、または前記医薬組成物を患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0067】

本発明の第九の側面では、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、骨転移癌、乳頭状甲状腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、胃腸間質腫瘍、固形腫瘍、メラノーマ、中皮腫、膠芽腫、骨肉腫、多発性骨髄腫、過剰増殖性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移、骨髄増殖性疾患、白血病、リウマチ性関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、自己免疫腎炎、ループス、クローン病、喘息、慢性閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、高好酸球症候群、肥満細胞増加症または肥満細胞白血病を治療する方法であって、前記式(1)で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩、あるいは前記薬物組成物を患者に投与することを含む方法を提供する。

20

【発明を実施するための形態】

【0068】

具体的な実施形態

本願の発明者は、幅広く、深く研究したところ、初めて、式(1)の構造を有するアザアリール誘導体、その製造方法および薬学上の応用を研究・開発した。本発明の一連の化合物はCSF-1Rキナーゼ活性に対して強い抑制作用を有し、癌、腫瘍、自己免疫疾患、代謝性疾患または転移性疾患を治療する薬物、特に卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、子宮頸癌、膠芽腫、多発性骨髄腫、代謝性疾患、神経変性疾患、原発性腫瘍部位の転移または骨転移性癌を治療する薬物の製造に幅広く応用することができ、新世代のCSF-1R阻害剤薬物として開発されることが期待されている。これに基づき、本発明を完成させた。

30

【0069】

詳述：相反する陳述がない限り、以下の明細書と請求の範囲で使用される用語は下記の意味となります。

【0070】

「アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖含有の飽和の脂肪族炭化水素基をいうが、たとえば、「C₁₋₈アルキル基」とは炭素原子を1~8個含む直鎖アルキル基および分岐鎖含有アルキル基をいい、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、s-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、n-オクチル基、2,3-ジメチルヘキシル基、2,4-ジメチルヘキシル基、2,5-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、2-メチル-2-エチルペンチル基、2-メチル-3-エチルペンチル基やその様々な分岐鎖

40

50

異性体などを含むが、これらに限定されない。

【0071】

アルキル基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

【0072】

10

「シクロアルキル基」とは飽和または部分不飽和の単環または多環の環状炭化水素の置換基をいうが、たとえば、「 C_3-10 シクロアルキル基」とは炭素原子を3~10個含むシクロアルキル基をいい、単環式シクロアルキル基、多環式シクロアルキル基に分かれ、中では、

単環式シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプタトリエニル基、シクロオクチル基などを含むが、これらに限定されない。

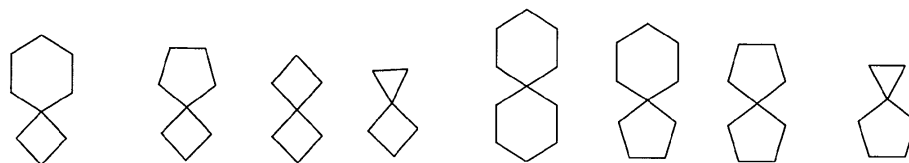
【0073】

多環式シクロアルキル基は、スピロ環、縮合環および架橋環のシクロアルキル基を含む。「スピロシクロアルキル基」とは、単環の間で一つの炭素原子(スピロ原子と呼ぶ)を共有する多環基をいい、これらの基は一つまたは複数の二重結合を含んでもよいが、完全共役の π 電子系を有する環がない。環と環の間で共有するスピロ原子の数によってスピロシクロアルキル基はモノスピロシクロアルキル基、ジスピロシクロアルキル基またはポリスピロシクロアルキル基に分かれ、スピロシクロアルキル基は以下のものを含むが、これらに限定されない：

20

【0074】

【化8】



30

【0075】

。

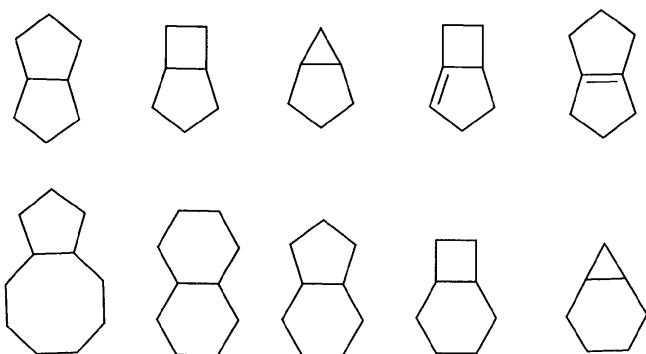
【0076】

「縮合シクロアルキル基」とは、系における各環が系におけるほかの環と隣接する一対の炭素原子を共有する全炭素多環基をいい、その一つまたは複数の環は一つまたは複数の二重結合を含んでもよいが、完全共役の π 電子系を有する環がない。構成環の数によって二環、三環、四環または多環の縮合シクロアルキル基に分かれ、縮合シクロアルキル基は以下のものを含むが、これらに限定されない：

40

【0077】

【化 9】



10

【0078】

。

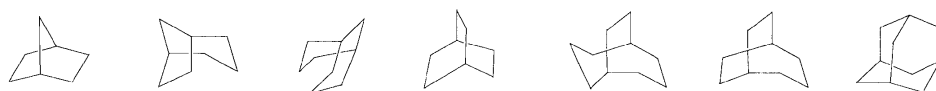
【0079】

「架橋シクロアルキル基」とは、任意の二つの環が直接連結しない二つの炭素原子を共有する全炭素多環基をいい、これらの基は一つまたは複数の二重結合を含んでもよいが、完全共役の π 電子系を有する環がない。構成環の数によって二環、三環、四環または多環の架橋シクロアルキル基に分かれ、架橋シクロアルキル基は以下のものを含むが、これらに限定されない：

【0080】

20

【化 10】



【0081】

。

【0082】

前記シクロアルキル基の環はアリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキルの環に縮合してもよいが、ここで、母体構造と連結した環はシクロアルキル基で、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ベンゾシクロヘプチル基などを含むが、これらに限定されない。

30

【0083】

シクロアルキル基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

40

【0084】

「複素環基」とは、飽和または部分飽和の単環または多環の環状炭化水素の置換基で、そのうちの一つまたは複数の環原子が窒素、酸素または $S(O)_r$ （ここで、 r は整数の0、1、2である）から選ばれるヘテロ原子で、 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ または $-S-S-$ の環部分を含まず、残りの環原子が炭素である基をいう。たとえば、「5-10員複素環基」とは、5～10個の環原子を含む環基を、「3-10員複素環基」とは、3～10個の環原子を含む環基をいう。

【0085】

単環式複素環基は、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、モルホルリル基、チオモルホルリル基、ホモピペラジル基などを含むが、これらに限定されない。

【0086】

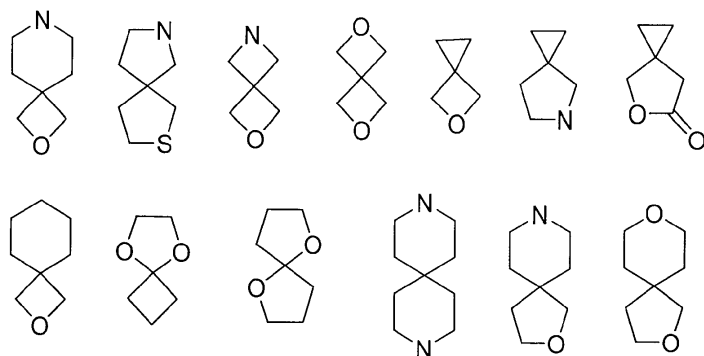
50

多環式複素環基は、スピロ環、縮合環および架橋環の複素環基を含む。「スピロ複素環基」とは、単環の間で一つの原子(スピロ原子と呼ぶ)を共有する多環式複素環基で、そのうちの一つまたは複数の環原子が窒素、酸素または $S(O)_r$ (ここで、 r は整数の0、1、2である)から選ばれるヘテロ原子で、残りの環原子が炭素である基をいう。これらの基は一つまたは複数の二重結合を含んでもよいが、完全共役の π 電子系を有する環がない。環と環の間で共有するスピロ原子の数によってスピロ複素環基はモノスピロ複素環基、ジスピロ複素環基またはポリスピロ複素環基に分かれる。スピロ複素環基は、以下のものを含むが、これらに限定されない：

【 0 0 8 7 】

【 化 1 1 】

10



20

【 0 0 8 8 】

。

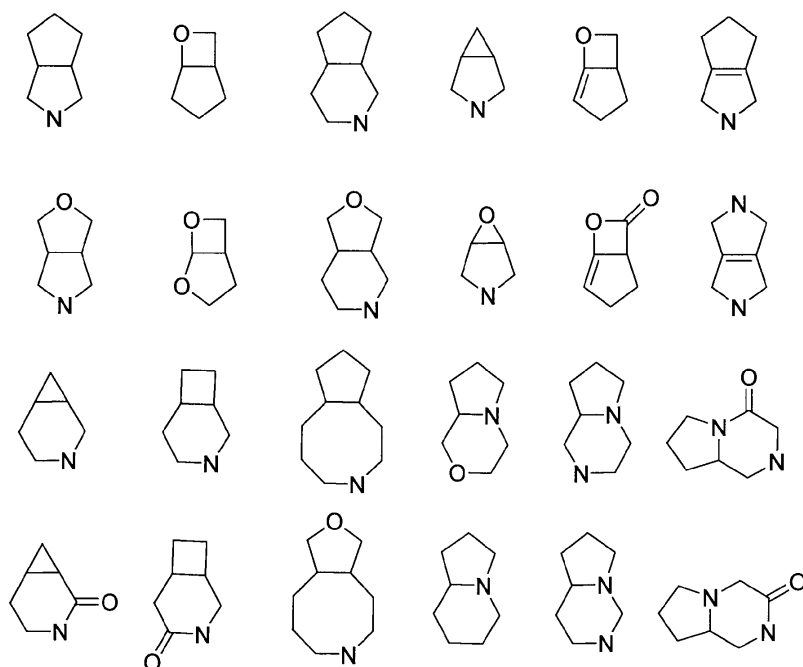
【 0 0 8 9 】

「縮合複素環基」とは、系における各環が系におけるほかの環と隣接する一対の原子を共有する多環式複素環基をいい、一つまたは複数の環は一つまたは複数の二重結合を含んでもよいが、完全共役の π 電子系を有する環がなく、そのうちの一つまたは複数の環原子が窒素、酸素または $S(O)_r$ (ここで、 r は整数の0、1、2である)から選ばれるヘテロ原子で、残りの環原子が炭素である。構成環の数によって二環、三環、四環または多環の縮合複素環基に分かれ、縮合複素環基は以下のものを含むが、これらに限定されない：

【 0 0 9 0 】

30

【 化 1 2 】



40

【 0 0 9 1 】

50

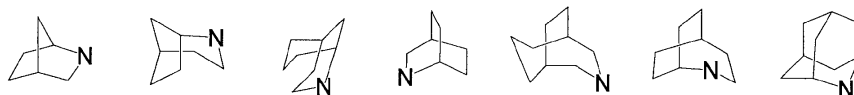
。
【0092】

「架橋複素環基」とは、任意の二つの環が直接連結しない二つの炭素原子を共有する多環式複素環基をいい、これらの環は一つまたは複数の二重結合を含んでもよいが、完全共役の π 電子系を有する環がなく、そのうちの一つまたは複数の環原子が窒素、酸素または $S(O)_r$ (ここで、 r は整数の0、1、2である)から選ばれるヘテロ原子で、残りの環原子が炭素である。構成環の数によって二環、三環、四環または多環の架橋複素環基に分かれ、架橋複素環基は以下のものを含むが、これらに限定されない：

【0093】

【化13】

10



【0094】

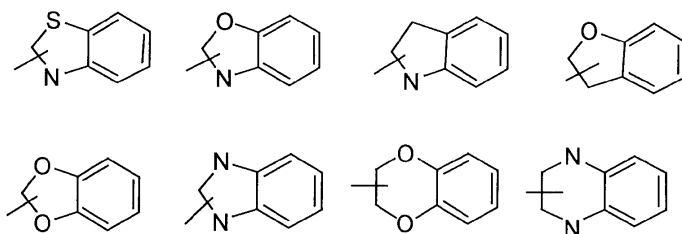
【0095】

前記複素環基の環はアリール基、ヘテロアリール基またはシクロアルキル基の環に縮合してもよいが、ここで、母体構造と連結した環は複素環基で、以下のものを含むが、これらに限定されない：

20

【0096】

【化14】



30

【0097】

【0098】

複素環基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_r$ 、 R_{18} 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

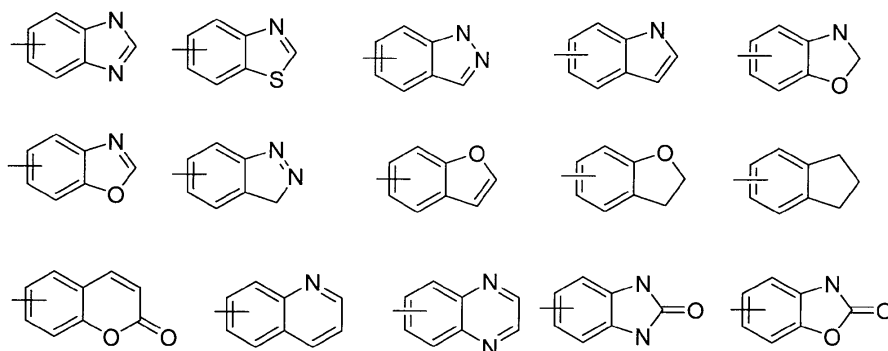
40

【0099】

「アリール基」とは全炭素の単環または縮合多環(すなわち隣接する炭素原子対を共有する環)の基で、共役の π 電子系を有する多環(すなわち隣接する炭素原子対を持つ環)の基をいい、たとえば、「 C_{5-10} アリール基」とは5～10個の炭素を含む全炭素アリール基を、「5-10員アリール基」とは5～10個の炭素を含む全炭素アリール基をいい、フェニル基やナフチル基を含むが、これらに限定されない。前記アリール基の環はヘテロアリール基、複素環基またはシクロアルキル環に縮合してもよいが、ここで、母体構造と連結した環はアリール環で、以下のものを含むが、これらに限定されない：

【0100】

【化15】



10

【0101】

。

【0102】

アリール基は、置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

20

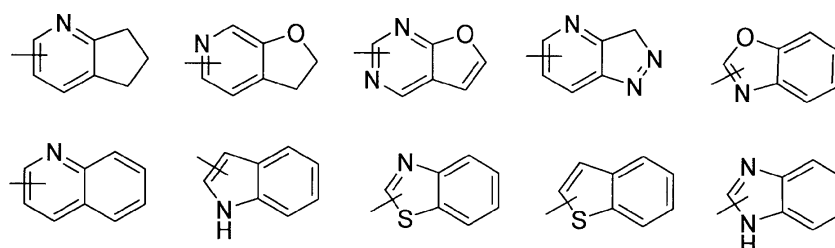
【0103】

「ヘテロアリール基」とは1~4個のヘテロ原子を含むヘテロ芳香族系で、前記ヘテロ原子が窒素、酸素または $S(O)_r$ (ここで、 r は整数の0、1、2である)から選ばれるヘテロ原子である基をいうが、たとえば、5-8員ヘテロアリール基とは5~8個の環原子を含むヘテロ芳香族系を、5-10員ヘテロアリール基とは5~10個の環原子を含むヘテロ芳香族系をいい、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリル基、N-アルキルピロリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基などを含むが、これらに限定されない。前記ヘテロアリール基の環はアリール基、複素環基またはシクロアルキル環に縮合してもよいが、ここで、母体構造と連結した環はヘテロアリール環で、以下のものを含むが、これらに限定されない：

30

【0104】

【化16】



40

【0105】

。

【0106】

ヘテロアリール基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基

50

であることが好ましい。

【0107】

「アルケニル基」とは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合からなる、前記のように定義されるアルキル基をいうが、たとえば、 C_{2-8} アルケニル基とは2~8個の炭素を含む、直鎖または分岐鎖含有のアルケニル基をいう。ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基や3-ブテニル基などを含むが、これらに限定されない。

【0108】

アルケニル基は、置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

10

【0109】

「アルキニル基」とは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合からなる、前記のように定義されるアルキル基をいうが、たとえば、 C_{2-8} アルキニル基とは2~8個の炭素を含む、直鎖または分岐鎖含有のアルキニル基をいう。エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基や3-ブチニル基などを含むが、これらに限定されない。

20

【0110】

アルキニル基は、置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

【0111】

「アルコキシ基」とは $-O-(\text{アルキル基})$ をいうが、そのアルキル基の定義は前記の通りで、たとえば、「 C_{1-8} アルコキシ基」とは1~8個の炭素を含むアルキルオキシ基をいい、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などを含むが、これらに限定されない。

30

【0112】

アルコキシ基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ または $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

40

【0113】

「シクロアルキルオキシ基」とは $-O-(\text{無置換のシクロアルキル基})$ をいうが、そのシクロアルキル基の定義は前記の通りで、たとえば、「 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基」とは3~10個の炭素を含むシクロアルキルオキシ基をいい、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などを含むが、これらに限定されない。

【0114】

シクロアルキルオキシ基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置

50

換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ または $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

【0115】

「3-10員複素環オキシ基」とは $-O-$ (無置換の3-10員複素環基)をいうが、その3-10員複素環基の定義は前記の通りで、3-10員複素環オキシ基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ または $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

10

【0116】

「 C_{5-10} アリールオキシ基」とは $-O-$ (無置換の C_{5-10} アリール基)をいうが、その C_{5-10} アリール基の定義は前記の通りで、 C_{5-10} アリールオキシ基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ または $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

20

【0117】

「5-10員ヘテロアリールオキシ基」とは $-O-$ (無置換の5-10員ヘテロアリール基)をいうが、その5-10員ヘテロアリール基の定義は前記の通りで、5-10員ヘテロアリールオキシ基は、任意に置換されたものまたは無置換のものでもよいが、置換されたものの場合、置換基は独立に重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、ハロゲン置換 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリール基、5-10員ヘテロアリール基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{12}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{14}R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{14}R_{15}$ または $-C_{0-8}-N(R_{14})-C(O)R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の基であることが好ましい。

30

【0118】

「 C_{1-8} アルカノイル基」とは C_{1-8} アルキル酸からヒドロキシ基を除いて残った1価の原子団をいうが、通常、「 $C_{0-7}-C(O)-$ 」とも表示され、たとえば、「 $C_1-C(O)-$ 」とはアセチル基を、「 $C_2-C(O)-$ 」とはプロピオニル基を、「 $C_3-C(O)-$ 」とはブチリル基またはイソブチリル基をいう。

【0119】

「 $-C_{0-8}-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ 」とは $-S(O)(=NR_{17})R_{18}$ における硫黄原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

40

【0120】

「 $-C_{0-8}-B(OR_{19})_2$ 」とは $-B(OR_{19})_2$ におけるホウ素原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

【0121】

「 $-C_{0-8}-P(O)(R_{20})_2$ 」とは $-P(O)(R_{20})_2$ におけるチオリン原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

50

【 0 1 2 2 】

「 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{18}$ 」とは $-S(O)_rR_{18}$ における硫黄原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

【 0 1 2 3 】

「 $-C_{0-8}-O-R_{19}$ 」とは $-O-R_{19}$ における酸素原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

【 0 1 2 4 】

「 $-C_{0-8}-C(O)OR_{19}$ 」とは $-C(O)OR_{19}$ におけるカルボニル基が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

10

【 0 1 2 5 】

「 $-C_{0-8}-C(O)R_{20}$ 」とは $-C(O)R_{20}$ におけるカルボニル基が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

【 0 1 2 6 】

「 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{20}$ 」とは $-O-C(O)R_{20}$ における酸素原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

【 0 1 2 7 】

「 $-C_{0-8}-NR_{21}R_{22}$ 」とは $-NR_{21}R_{22}$ における窒素原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

【 0 1 2 8 】

「 $-C_{0-8}-C(O)NR_{21}R_{22}$ 」とは $-C(O)NR_{21}R_{22}$ におけるカルボニル基が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

20

【 0 1 2 9 】

「 $-C_{0-8}-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ 」とは $-N(R_{21})-C(O)R_{20}$ における窒素原子が C_{0-8} アルキル基に連結したものをいうが、その C_0 アルキル基とは結合で、 C_{1-8} アルキル基の定義は前記の通りである。

【 0 1 3 0 】

「ハロゲン置換の C_{1-8} アルキル基」とはアルキル基における水素が任意にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の原子で置換された、炭素1~8個のアルキル基をいうが、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基などを含むが、これらに限定されない。

30

【 0 1 3 1 】

「ハロゲン置換の C_{1-8} アルコキシ基」とはアルキル基における水素が任意にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の原子で置換された、炭素1~8個のアルコキシ基をいう。ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリブロモメトキシ基などを含むが、これらに限定されない。

【 0 1 3 2 】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【 0 1 3 3 】

「任意の」または「任意に」とは後記の事項または環境によって可能であるが必ずしも発生するわけではないという意味で、当該記述は当該事項または環境が発生する場合または発生しない場合を含む。たとえば、「任意にアルキル基で置換された複素環基」とはアルキル基が存在しうるが必ずしも存在するわけではないという意味で、当該記述は複素環基がアルキル基で置換された場合および複素環基がアルキル基で置換されていない場合を含む。

40

【 0 1 3 4 】

「置換」とは基における1個または複素の水素原子が互いに独立に相応する数の置換基で置換されることをいう。もちろん、置換基はこれらが化学的に可能な位置にあるだけで、当業者は格別な努力を要することなく(実験的にまたは理論的に)置換が可能か不可能か

50

確認することができる。たとえば、遊離水素を有するアミノ基またはヒドロキシ基は不飽和結合を有する炭素原子(たとえばオレフィン)と結合する場合不安定な可能性がある。

【0135】

「薬物組成物」とは、一つまたは複数の本明細書に記載された化合物あるいはその生理学/薬用可能な塩またはプロドラッグとほかの化学成分の混合物と、ほかの成分、たとえば、生理学/薬用可能な担体および賦形剤とを含有するものを表す。薬物組成物の目的は生物体への投与を促進し、活性成分の吸収に貢献することによって生物活性を発揮させることである。

【0136】

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく、全面的に説明するが、本発明を制限するものではなく、本発明は実施例の内容のみに限定されないものでもない。

10

【0137】

本発明の化合物の構造は、核磁気共鳴(HNMR)および/または液相質量分析(LC-MS)によって確認された。NMRの化学シフト(?)は百万分の一(ppm)の単位で表示する。NMRの測定は、Bruker AVANCE-400核磁気共鳴装置が使用され、測定の溶媒は重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)、重水素化メタノール(CD₃OD)および重水素化クロロホルム(CDCl₃)で、内部標準はテトラメチルシラン(TMS)であった。

【0138】

液相質量分析LC-MSの測定はAgilent 6120質量分析装置を使用した。HPLCの測定はアジレントの1200DAD高圧液相クロマトグラフ(Sunfire C18 150×4.6 mmカラム)およびWaters 2695-2996高圧液相クロマトグラフ(Gimini C18 150×4.6 mmカラム)を使用した。

20

【0139】

薄層クロマトグラフィーのシリカゲル板は煙台黄海HSGF254または青島GF254のシリカゲル板が使用され、TLCに使用された規格は0.15 mm~0.20 mmで、薄層クロマトグラフィーによる製品の分離・精製に用いられた規格は0.4 mm~0.5 mmである。カラムクロマトグラフィーは通常煙台黄海シリカゲルの200~300メッシュのシリカゲルが担体として使用された。

【0140】

本発明の実施例における出発原料は既知の市販品、あるいは本分野で既知の方法によって合成することができるものである。

30

【0141】

特別に説明しない限り、本発明のすべての反応はいずれも連続的な磁気攪拌で、乾燥窒素またはアルゴンの雰囲気において行われ、溶媒は乾燥溶媒で、反応温度の単位はセルシウス度である()。

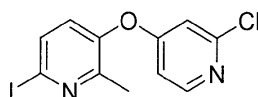
【0142】

一、中間体の製造

1、3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-ヨード-2-メチルピリジン(中間体A)の製造

【0143】

【化17】



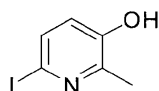
40

【0144】

第一工程：6-ヨード-2-メチルピリジン-3-フェノールの製造

【0145】

【化 1 8】



【 0 1 4 6 】

2-メチルピリジン-3-フェノール(10.0 g、91.7 mmol)を水/メタノール(160 mL/100 mL)に溶解させ、炭酸ナトリウム(19.4 g、183 mmol)および単体ヨウ素(23.2 g、91.7 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌し反応させ、1 Mの塩酸でpH = 2-3になるように調整した。酢酸エチルと水で分層し、有機相を水および飽和塩化ナトリウムで順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮してから、カラムクロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル]、6-ヨード-2-メチルピリジン-3-フェノール(5.0 g、収率23%)を得た。MS m/z (ESI): 236 [M+H]⁺。

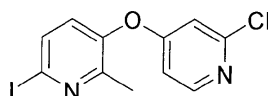
10

【 0 1 4 7 】

第二工程：3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-ヨード-2-メチルピリジンの製造

【 0 1 4 8 】

【化 1 9】



20

【 0 1 4 9 】

6-ヨード-2-メチルピリジン-3-フェノール(5.0 g、21.3 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(50 mL)に溶解させ、2,4-ジクロロピリジン(6.2 g、42.7 mmol)と炭酸カリウム(2.9 g、21.3 mmol)を加え、110 °Cで一晩反応させた。酢酸エチルと水で分層し、有機相を水および飽和塩化ナトリウムで順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮してから、カラムクロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル(6:1) ~ 石油エーテル/酢酸エチル(3:1)]、3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-ヨード-2-メチルピリジン(5.7 g、収率78%)を得た。MS m/z (ESI): 347 [M+H]⁺。

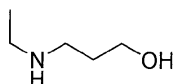
30

【 0 1 5 0 】

2、3-(エチルアミノ)プロパン-1-オール(中間体B1)の製造

【 0 1 5 1 】

【化 2 0】



【 0 1 5 2 】

3-アミノプロパン-1-オール(5 g、67 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、0 °Cでアセトアルデヒド(1.76 g、40 mmol)を滴下し、室温で16時間反応させた。0 °Cまで降温して、数回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(2.7 g、80 mmol)を加えた。半時間攪拌し続けた。水をいれ、ジクロロメタンにより抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮してから、3-(エチルアミノ)プロパン-1-オール(3 g、収率50%)の粗製品を得た。そのまま次の工程に利用した。

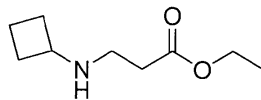
40

【 0 1 5 3 】

3、エチル3-(シクロブチルアミノ)プロピオン酸エステル(中間体B2)の製造

【 0 1 5 4 】

【化 2 1】



【 0 1 5 5 】

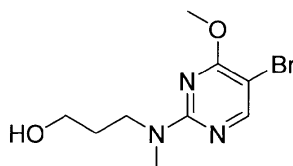
シクロブチルアミン(1 g、14.08 mmol)とアクリル酸エチル(1.4 g、14.08 mmol)をエタノール(10 mL)とテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、室温で16時間反応させた。反応液を濃縮してエチル3-(シクロブチルアミノ)プロピオン酸エステル(2.4 g、収率95%)を得た。そのまま次の工程に利用した。

10

4、3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(中間体C1)の製造

【 0 1 5 6 】

【化 2 2】



20

【 0 1 5 7 】

5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン(1.16 g、5.23 mmol)と3-(メチルアミノ)プロパン-1-オール(698 mg、7.84 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.35 g、10.46 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、80 °Cで16時間反応させた。反応液を濃縮してからカラムクロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル(1:1)]、3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(1.25 g、収率87%)を得た。MS m/z (ESI): 276 [M+H]⁺。

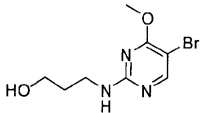
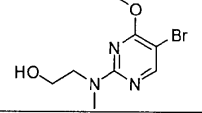
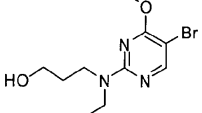
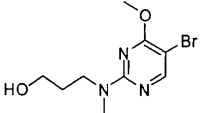
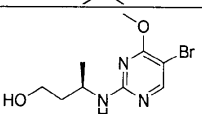
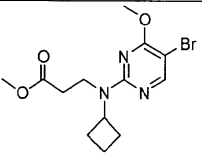
【 0 1 5 8 】

中間体C2～6、C8は、中間体C1の合成方法を参照して製造した：

30

【 0 1 5 9 】

【表 1】

中間体 番号	構造式	日本語名	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
C2		3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	262
C3		2-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタン-1-オール	262
C4		3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン-1-オール	290
C5		3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)プロパン-1-オール	304
C6		(R)-3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン-1-オール	276
C8		メチル 3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(シクロブチル)アミノ)プロピオン酸エステル	344

10

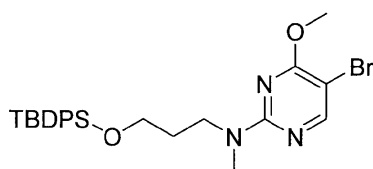
20

【0160】

5、5-ブロモ-N-(3-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン(中間体C7)の製造

【0161】

【化23】



30

【0162】

3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(5g、18.18mmol)とイミダゾール(2.47 g、36.36 mmol)を10 mLのジクロロメタンに溶解させ、0 でt-ブチルジフェニルクロロシラン(9.96 g、36.36 mmol)を滴下して、室温で16時間反応させた。反応液を水洗いして、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してからカラムクロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル(20:1)]、5-ブロモ-N-(3-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン(9 g、収率96%)を得た。MS m/z (ESI): 514 [M+H]⁺。

40

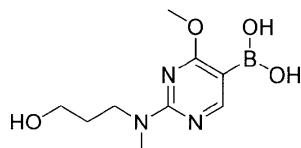
【0163】

6、(2-((3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸(中間体D1)の製造

【0164】

50

【化 2 4】



【 0 1 6 5 】

3-((5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(700 mg、2.54 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'オクタメチル-2,2'-ビス(1,3,2-ジオキサボロラン)(970 mg、3.81mmol)、酢酸カリウム(747 mg、7.62 mmol)と1,1'-ビスジフェニルホスフィンフェロセン二塩化パラジウム(371 mg、0.2 mmol)を1,4-ジオキサン(5 mL)に溶解させ、窒素ガスの保護で、110 で16時間反応させた。反応が完了してから濾過し、1,4-ジオキサン(10 mL)によりケーキを洗浄し、ろ液を濃縮してから薄層板クロマトグラフィー[溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル(1:1)]、(2-((3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸(300 mg、収率36%)を得た。MS m/z (ESI)：242 [M+H]⁺。

10

【 0 1 6 6 】

中間体D2～8は、中間体D1の合成方法を参照して製造した：

【 0 1 6 7 】

20

【表 2】

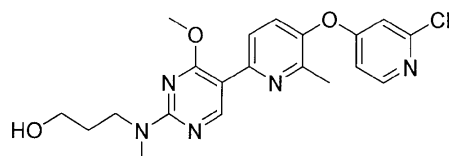
中間体 番号	構造式	日本語名	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
D2		2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸	228
D3		(2-((3-ヒドロキシエタール)(メチル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸	228
D4		(2-(エチル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸	256
D5		(2-((3-ヒドロキシプロピル)(イソプロピル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸	270
D6		(R)-(2-((4-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸	242
D7		N-(3-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-4-メトキシ-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン	562
D8		(2-(シクロブチル(3-メトキシ-3-カルボニルプロピル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸	324

【0168】

7、3-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(中間体E1)の製造

【0169】

【化25】



【0170】

(2-((3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸(300 mg、0.93 mmol)、3-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-ヨード-2-メチルピリジン(322 mg、0.93 mmol)、炭酸カリウム(257 mg、0.86 mmol)と1,1'-ビスジフェニルホスフィンフェロセン二塩化パラジウム(68 mg、0.09 mmol)を1,4-ジオキサン(5 mL)と水(1 mL)に溶解させ、窒素ガスの保護で、90 で2時間反応させた。酢酸エチル(10 mL)により希釈し、有機相を水(5 mL×3)と飽和食塩水(5 mL)により順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してから薄層板クロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル(1:1)]、3-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-

10

20

30

40

50

イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(200 mg、収率52%)を得た。MS m/z (ESI): 416 [M+H]⁺。

【0171】

中間体E2～8は、中間体E1の合成方法を参照して製造した：

【0172】

【表3】

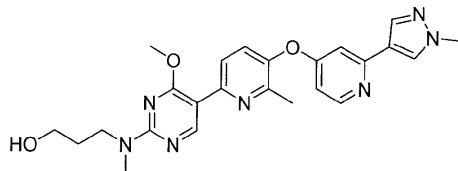
中間体 番号	構造式	日本語名	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
E2		3-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	402
E3		2-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタン-1-オール	402
E4		3-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン-1-オール	430
E5		3-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)プロパン-1-オール	444
E6		(R)-3-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン-1-オール	416
E7		N-(3-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン	654
E8		メチル 3-((5-(5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(シクロブチル)アミノ)プロピオン酸エステル	484

【0173】

8、3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(中間体F1)の製造

【0174】

【化 2 6】



【 0 1 7 5】

3-((5-((2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシ
 ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(200 mg、0.48 mmol)、1-メチル-
 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(150 mg、0.7
 2 mmol)、炭酸カリウム(132 mg、0.96 mmol)と1,1'-ビスジフェニルホスフィンフェロセ
 ン二塩化パラジウム(35 mg、0.048 mmol)を1,4-ジオキサン(5 mL)と水(1 mL)に溶解させ
 、窒素ガスの保護で、90 で2時間反応させた。反応液を酢酸エチル(5 mL)により希釈し
 、水(5 mL×3)と飽和食塩水(5mL)により順次洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥
 し、濃縮してから薄層板クロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：ジクロロメタン/メ
 タノール(40:1)]、3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル
)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパ
 ン-1-オール(200 mg、収率90%)を得た。MS m/z (ESI): 462 [M+H]⁺。

10

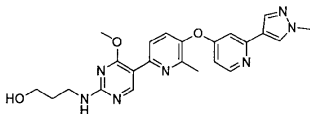
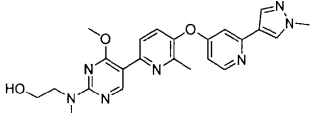
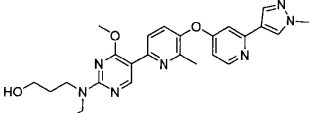
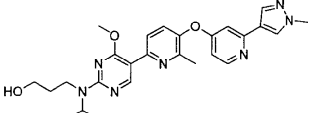
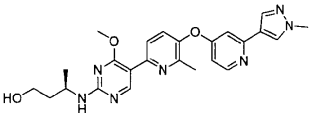
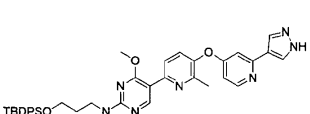
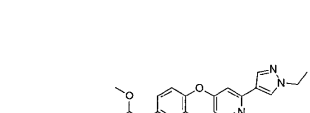
【 0 1 7 6】

中間体F2～6、F7-1、F8-1、F9-1は、中間体F1の合成方法を参照して製造した：

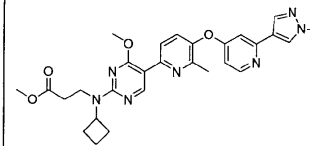
20

【 0 1 7 7】

【表 4】

中間体 番号	構造式	日本語名	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
F2		3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	448
F3		2-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	448
F4		3-(エチル(4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	476
F5		3-(イソプロピル(4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	490
F6		(R)-3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ブタン-1-オール	462
F7-1		5-(5-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-N-(3-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン	686
F8-1		N-(3-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-5-(5-((2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン	714

【 0 1 7 8 】

F9-1		メチル 3-(シクロブチル(4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロピオン酸エステル	530
------	---	--	-----

10

20

30

40

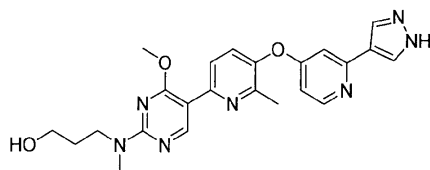
50

【 0 1 7 9 】

9、3-((5-(5-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(中間体F7)の製造

【 0 1 8 0 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 8 1 】

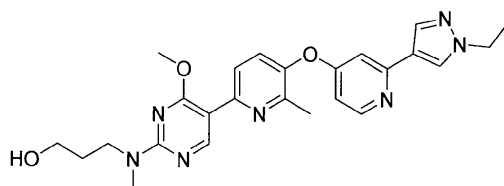
5-(5-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-N-(3-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン(1 g、1.46 mmol)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオライド(2.90 mL、2.9 mmol)を滴下し、室温で2時間反応させた。次いで酢酸エチル(5 mL)により希釈し、水(5 mL×3)と飽和食塩水(5 mL)により順次洗浄し、また無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してからクロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：ジクロロメタン/メタノール=15:1]、3-((5-(5-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(500 mg、収率80%)を得た。MS m/z (ESI): 448 [M+H]⁺。

20

10、3-((5-(5-((2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(中間体F8)の製造

【 0 1 8 2 】

【 化 2 8 】



30

【 0 1 8 3 】

中間体F8は、中間体F7の合成方法を参照して製造した。

【 0 1 8 4 】

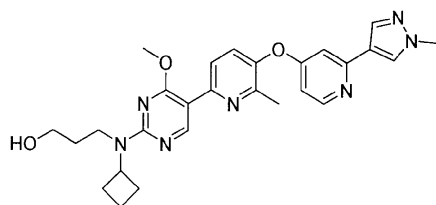
MS m/z (ESI): 476 [M+H]⁺。

11、3-(シクロブチル(4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール(中間体F9)の製造

40

【 0 1 8 5 】

【 化 2 9 】



【 0 1 8 6 】

50

メチル 3-(シクロブチル(4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロピオン酸エステル(450 mg、0.83 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解させ、0℃まで降温し、ゆっくり1Mの水素化リチウムアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液(2.5 mL、2.48 mmol)を滴下し、室温で1時間反応させた。水(10 mL)を入れ、そして酢酸エチル(15 mL×2)により抽出し、有機層を飽和食塩水(20 mL)により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してから薄層板クロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：ジクロロメタン/メタノール(25:1)]、3-(シクロブチル(4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール(70 mg、収率17%)を得た。MS m/z (ESI): 502 [M+H]⁺。

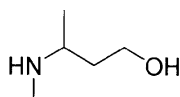
10

【0187】

12、3-(メチルアミノ)ブタン-1-オール(中間体F10-1)の製造

【0188】

【化30】



20

【0189】

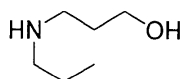
4-ヒドロキシブタン-2-オン(1 g、11.36 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解させ、順次メチルアミン溶液(1.7 mL、22.72 mmol)と10%の重質留分(100 mg)を加え、水素ガス下で室温で16時間反応させた。反応液を濾過し、ろ液を濃縮してから3-(メチルアミノ)ブタン-1-オール(0.8 g、収率70%)を得た。そのまま次の反応に利用した。

【0190】

13、3-(ブチルアミノ)プロパン-1-オール(中間体F11-1)の製造

【0191】

【化31】



30

【0192】

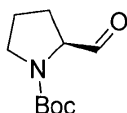
プロピオンアルデヒド(2 g、34.48 mmol)、3-アミノプロパン-1-オール(2.58 g、34.48 mmol)、無水硫酸マグネシウム(8.27 g、68.96 mmol)をメタノール(10 mL)溶液に溶解させ、室温で16時間反応させた。反応液を濾過し、ろ液を0℃まで降温し、数回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(1.96 g、51.72 mmol)を加え、室温でさらに1時間攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン(20 mL)を加え、濾過し、ろ液を濃縮してから3-(ブチルアミノ)プロパン-1-オール(4 g、収率90%)を得た。そのまま次の反応に利用した。

40

14、t-ブチル (S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(中間体F12-1)の製造

【0193】

【化32】



50

【 0 1 9 4 】

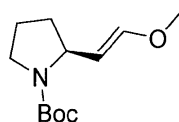
t-ブチル (S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.1 g、10.2 mmol)、デス-マーチン試薬(8.8 g、21.0 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解させ、室温で16時間反応させ、LCMSにより反応が完了したと示してから、反応液を濃縮乾固し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50 mL)、ジクロロメタン(50 mL)により分層し、抽出して、有機相を無水硫酸マグネシウムにより乾燥、濾過した。ろ液を濃縮してから、t-ブチル(S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(2.0 g、収率96%)を得た。MS m/z (ESI): 144 [M-56]⁺、そのまま次の反応に使用し、さらなる精製は不要である。

15、t-ブチル (S,E)-2-(2-メトキシビニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(中間体F12-2)の製造

10

【 0 1 9 5 】

【 化 3 3 】



【 0 1 9 6 】

トリフェニルメトキシメチルホスホニウムクロリド(5.13 g、15.0 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解させ、数回に分けてナトリウム t-ブトキシド(1.96 g、20.0 mmol)を加えた。室温で0.5時間反応させ、次いでt-ブチル (S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(2.0 g、10.0 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を反応液に入れ、室温で6時間反応させ、LCMSにより反応が完了した。反応液をセライトで濾過し、残留物を飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)とジクロロメタン(50 mL)により分層、抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮してからt-ブチル(S,E)-2-(2-メトキシビニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.0 g、収率95%)を得た。MS m/z (ESI): 172 [M-56]⁺、そのまま次の反応に使用した。

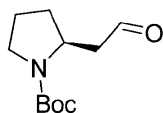
20

16、t-ブチル(S)-2-(2-カルボニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(中間体F12-3)の製造

【 0 1 9 7 】

30

【 化 3 4 】



【 0 1 9 8 】

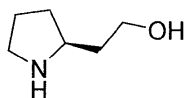
t-ブチル(S,E)-2-(2-メトキシビニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.2 g、9.5 mmol)を塩酸(20 mL)、メタノール(20 mL)に溶解させ、室温で16時間反応させ、反応液を濃縮してからメタノールを除去し、残りの水相を酢酸エチル(10 mL)で洗浄し、水相を飽和水酸化ナトリウム水溶液でpH = 10に調整し、二炭酸ジ-tert-ブチル(4.4 g、20.0 mmol)を加え、室温で1時間反応させ、反応物をジクロロメタン(20 mL)により抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、ろ液を濃縮してからt-ブチル(S)-2-(2-カルボニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.0 g、収率50%)を得た。MS m/z (ESI): 158 [M-56]⁺、そのまま次の反応に使用した。

40

17、(S)-2-(ピロリジン-2-イル)エタン-1-オール(中間体F12-4)の製造

【 0 1 9 9 】

【化 3 5】



【 0 2 0 0】

t-ブチル (S)-2-(2-カルボニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.0 g、4.7mmol)をメタノール(20 mL)に溶解させ、数回に分けて水素化ホウ素ナトリウム(360 mg、9.4 mmol)を加えた。室温で1時間反応させ、LCMSにより反応が完了したと示してから、反応液を濃縮乾固し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)、ジクロロメタン(20 mL)により分層し、抽出して、有機相を無水硫酸マグネシウムにより乾燥、濾過し、ろ液をほぼ(10mL)まで濃縮して、それからトリフルオロ酢酸(2 mL)を加え、室温で1時間反応させ、LCMSにより反応が完了したと示してから、反応液を濃縮乾固し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)、ジクロロメタン(20 mL)により分層、抽出して、有機相を無水硫酸マグネシウムにより乾燥、濾過して(S)-2-(ピロリジン-2-イル)エタン-1-オール(300 mg、収率44%)を得た。MS m/z (ESI): 116 [M+1]⁺、そのまま次の反応に使用した。

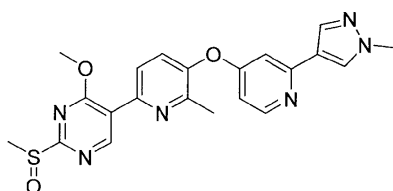
18、4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-(メチルスルフィニル)ピリミジン(中間体F10-2)の製造

10

【 0 2 0 1】

【化 3 6】

20



【 0 2 0 2】

4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン(0.5g、1.19 mmol)をジクロロメタン(30 mL)に溶解させ、ゆっくりm-クロロ過安息香酸(0.266 g、1.31 mmol)を入れてから室温で16時間反応させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 mL)に入れ、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してからカラムクロマトグラフィーにより分離して[溶離剤：ジクロロメタン/メタノール(20:1)]、4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-(メチルスルフィニル)ピリミジン(0.5 g、収率95%)を得た。MS m/z (ESI): 437 [M+H]⁺。

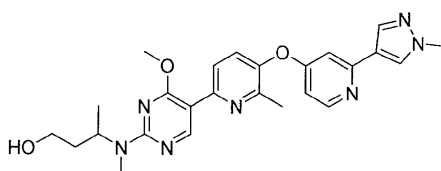
30

19、3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)ブタン-1-オール(中間体F10)の製造

40

【 0 2 0 3】

【化 3 7】



50

【0204】

4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-(メチルスルフィニル)ピリミジン(500 mg、1.15mmol)、3-(メチルアミノ)ブタン-1-オール(130 mg、1.26 mmol)と炭酸カリウム(317 mg、2.3 mmol)アセトニトリル(10mL)に溶解させ、窒素ガスの保護で、90 で2時間反応させた。反応が完了してから水(20 mL)を入れ、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水洗いして、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してから3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)ブタン-1-オール(280 mg、収率50%)を得た。MS m/z (ESI): 476 [M+H]⁺。

10

【0205】

中間体F11～12は、中間体F10の合成方法を参照して製造した：

【0206】

【表5】

中間体 番号	構造式	日本語名	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
F11		3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)(プロピル)アミノ)プロパン-1-オール	490
F12		(S)-2-(1-(4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)エタン-1-オール	488

20

【0207】

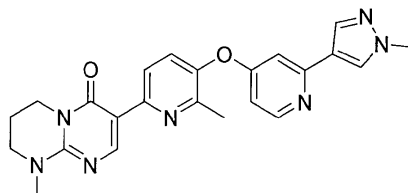
具体的な実施例の化合物の製造

30

実施例1、9-メチル-3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【0208】

【化38】



40

【0209】

3-((4-メトキシ-5-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(200 mg、0.43mmol)を40%の臭化水素酸水溶液(10 mL)に溶解させ、90 まで加熱し、16時間攪拌した。反応が完了してから炭酸水素ナトリウムの水溶液でpHがおよそ8になるまで調製し、酢酸エチル(20 mL×3)により抽出し、有機層を飽和食塩水(50 mL)により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してから薄層板クロマトグラフィーにより分離して[溶

50

離剤：ジクロロメタン/メタノール(20:1)、9-メチル-3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(9 mg、収率5%)を得た。MS m/z (ESI): 430 [M+H]⁺。

【 0 2 1 0 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 2H)。

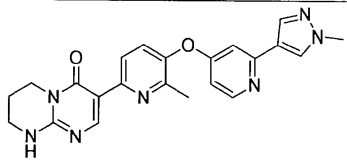
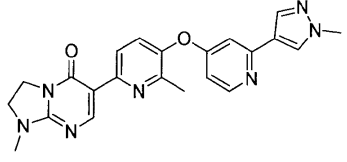
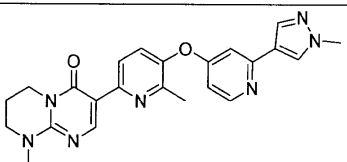
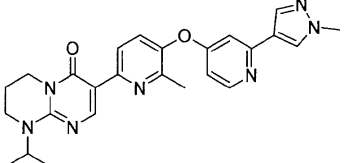
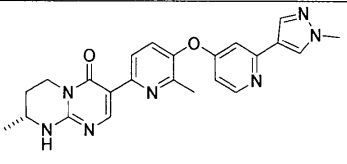
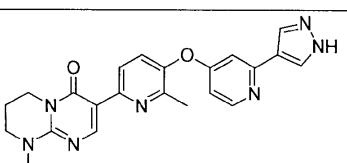
10

【 0 2 1 1 】

実施例2～12は、実施例1の合成方法を参照して製造した：

【 0 2 1 2 】

【表 6】

実施例 番号	構造式	日本語名	MS m/z (ESI): [M+H] ⁺
2		3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	416
3		1-メチル-6-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5(1H)-オン	416
4		9-エチル-3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	444
5		9-イソプロピル-3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	458
6		(R)-8-メチル-3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	430
7		3-(5-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	416

10

20

30

40

8		3-(5-((2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-6-メチルピリジン-2-イル)-9-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	444
9		9-シクロブチル-3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	470
10		8,9-ジメチル-3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	444
11		3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン	458
12		(S)3-(6-メチル-5-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピロロ[1,2-c]ピリミジン-4-オン	456

10

20

30

【 0 2 1 4 】

ここで、前記実施例化合物2～12を製造して得られた核磁気データは、以下の通りである。

【 0 2 1 5 】

【表 7】

番号	¹ H NMR (400 MHz)
2	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 2H).
3	(MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
4	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
5	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.32 – 8.26 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 2H), 3.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.37 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
6	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.27 – 2.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
7	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 – 8.24 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H).
8	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.15 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
9	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.32 – 8.25 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 2H), 2.15 – 2.12 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.68 – 1.65 (m, 2H).
10	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.58 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
11	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.32 – 8.25 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.08 – 2.03 (m, 2H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

12	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 – 3.56 m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 3H), 1.63 – 1.41 (m, 2H).
----	---

【 0 2 1 7 】

生物学的測定・評価

一、CSF-1Rの体外の生物化学的キナーゼ分析

本発明ではCSF-1R ADP-Gloassayにより化合物のCSF-1Rに対する阻害活性の特性を測定した。化合物による阻害はADPの生成(ATPの消耗により生成)を抑止することで、ADP-Glo キット(Promega, cat. No. V9101)を使用し、化合物の活性を評価した。具体的な実験過程は以下の通りである。

10

【 0 2 1 8 】

1、本発明で行われたキナーゼ反応は、384ウェルプレート(Perkinelmer, cat. No. 6007290)で行われ、それぞれ3.95nMのCSF-1Rと500 μMのATPおよび0.2mg/mLのポリペプチド(Poly (Glu4, Try1)およびSigma, cat. No. P0275)を取った。

【 0 2 1 9 】

2、40mM Tris、pH 7.5、20mM MgCl₂、0.01% Triton X-100、0.1mg/mL BSA、2.5mM DTT、0.1% DMSOの反応系に入れ、グラジエントで希釈した一連の化合物を測定した。

20

【 0 2 2 0 】

3、30 で60分間反応させた。

【 0 2 2 1 】

4、キナーゼ反応と同等体積の停止溶液ADP-Gloを添加した。

【 0 2 2 2 】

5、25 で60分間インキュベートしてキナーゼ反応を停止した。

【 0 2 2 3 】

6、キナーゼ反応の2倍の体積の測定試薬を添加した。

【 0 2 2 4 】

7、25 で30分間インキュベートした。

30

【 0 2 2 5 】

8、プレートリーダー(Tecan、M1000)によってGraphpad Prismにおける4パラメーター曲線フィッティングで化合物IC₅₀の値を測定した。具体的な実施例の化合物のキナーゼ学活性は表1を参照する。

二、KIT/PDGFRαの体外の生物化学的キナーゼ実験

1、1倍のキナーゼ緩衝液と停止液

1.1 1倍のキナーゼ緩衝液：50 mM HEPES、pH 7.5、0.0015% Brij-35。

【 0 2 2 6 】

1.2 停止液：100 mM HEPES、pH 7.5、0.015% Brij-35、0.2% Coating Reagent #3
50 mM EDTA

40

2、化合物の製造

2.1、化合物の希釈

1)化合物の測定最終濃度は40 μMであり、50倍濃度、すなわち2 mMに調製した。

【 0 2 2 7 】

2) 96ウェルプレートの第二孔に80 μLの100% DMSOを入れ、さらに20 μL 10mMの化合物溶液を入れ、2 mMの化合物溶液に調製した。他の孔に60 μLの100% DMSOを入れた。第二孔から20 μLの化合物を取り、第三孔に入れ、順に四倍希釈をし、合計10個の濃度に希釈した。

2.2、5倍の化合物を反応プレートに転移した

1)前記96ウェルプレートの各孔から10 μLを取り、別の96ウェルプレートに転移し、90

50

μLのキナーゼ緩衝液を加えた。

2) 前記96ウェルプレートから5 μLを384ウェル反応板に取った。

2. 3、キナーゼ反応

1) KIT/PDGFRキナーゼを1倍のキナーゼ緩衝液に入れ、2.5倍の酵素溶液を形成した。

【0228】

2) FAM標識のポリペプチドおよびATPを1倍のキナーゼバッファーに入れ、2.5倍の基質溶液を形成した。

【0229】

3) 384ウェル反応プレートに10 μLの2.5倍の酵素溶液を入れ、室温で10分間インキュベートした(384ウェル反応プレートにはすでに5 μLの10% DMSOで溶解した5倍化合物がある)。

【0230】

4) 384ウェル反応プレートに10 μLの2.5倍基質溶液を加えた。

【0231】

5) キナーゼ反応と停止: 28 °Cで所定時間インキュベートしてから、25 μLの停止液を加え、反応を停止させた。

2. 4、Caliper EZ Reader IIによりデータを読み取る

2. 5、阻害率、IC₅₀の計算

1) Caliper EZ Reader IIから変換率データをコピーした。

【0232】

2) 変換率を阻害率データに変換した。そのうち、maxはDMSO対照の変換率であり、minは酵素非活性対照の転化率を意味する。

【0233】

【数1】

$$\text{Percent inhibition} = (\text{max-conversion})/(\text{max-min}) \times 100$$

【0234】

3) XLFit excel add-in version 5.4.0.8 によりIC₅₀値をフィッティングし、フィッティング公式は下記である。

【0235】

【数2】

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$$

【0236】

具体的な実施例の化合物のキナーゼ活性は表1を参照する。

三、CSF-1R細胞増殖実験

本発明では、Cell Titer Glo(CTG)実験によって化合物の細胞増殖に対する機能的作用を評価した。中国食品薬品検定研究院由来のM-NFS-60マウス骨髓性白血病リンパ球細胞(カタログ番号CCBJ078)でRPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10%牛胎児血清(Gibco、10099-141)、人間の10ng/mL M-CSFマクロファージコロニー刺激因子(R&D, cat. No. MV N0915101)において37 °C、5% CO₂インキュベーターで培養した。ATPが生細胞新陳代謝の指標であるため、CTG(Promega, #G7573)試薬を使用することはATPの定量測定により培養物における生細胞の数を測定する均質検出方法である。そのため、細胞増殖/生存の化合物による阻害は細胞のATPレベルの定量で評価し、具体的な実験過程は以下の通りである。

【0237】

1、細胞を5000細胞/ウェル/80 μLで新鮮な培地で組織培地で処理された96ウェルプレート(Costar #3904)に接種した。

【0238】

2、24時間後、10 μLのその最終的に必要な濃度の10倍の化合物希釈液を含む培地を入れた。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 9 】

3、同時に、10 μ Lのその最終的に必要な濃度の10倍のM-CSFマクロファージコロニー刺激因子希釈液を含む培地を入れた。

【 0 2 4 0 】

4、化合物の3倍段階希釈によって投与量の効果・作用を測定した。

【 0 2 4 1 】

5、細胞を37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で3日インキュベートした後、50 μ LのCTGを入れて発光測定した後、阻害剤の細胞生存に対する影響を定量した。

【 0 2 4 2 】

6、プレートリーダー(M1000、Tecan)によってGraphpad Prism 7における4パラメーター曲線フィッティングで半数最大生長阻害に達する化合物の濃度(IC₅₀)および絶対半数生長阻害に達する化合物濃度(Absolute IC₅₀)を測定した。具体的な実施例の化合物の細胞活性を表1に示す。

10

四、CSF-1R細胞増殖実験

本発明では、Cell Titer Glo(CTG)実験によって化合物の細胞増殖に対する機能的作用を評価し、そして化合物が異なる細胞に対する増殖作用を観察し、その選択性の強弱状況を判断した。実験はそれぞれ南京科佰生物科技有限公司由来のM07eヒト巨核芽球白血病細胞(カタログ番号CBP60791)で、RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20%牛胎児血清(Gibco, 10099-141)、人間の10ng/mL GM-CSF顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(R&D, cat. No. 215-GM-010)において37 $^{\circ}$ C、5% CO₂インキュベーターで培養した。kasumi-1ヒト急性顆粒球性白血病細胞(カタログ番号CBP60524)で、RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20%牛胎児血清(Gibco, 10099-141)において37 $^{\circ}$ C、5% CO₂インキュベーターで培養した。NCI-H1703ヒト非小細胞肺癌扁平上皮癌細胞(カタログ番号CBP60115)において、RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10%牛胎児血清(Gibco, 10099-141)で37 $^{\circ}$ C、5% CO₂インキュベーターで培養した。MV-4-11ヒト急性単球白血病細胞(カタログ番号CBP60522)においてIMDM (Invitrogen, cat. No. 12440053)、20%牛胎児血清(Gibco, 10099-141)で37 $^{\circ}$ C、5% CO₂インキュベーターで培養した。ATPが生細胞新陳代謝の指標であるため、CTG (Promega, #G7573)試薬を使用することはATPの定量測定により培養物における生細胞の数を測定する均質検出方法である。そのため、細胞増殖/生存の化合物による阻害は細胞のATPレベルの定量で評価し、具体的な実験過程は以下の通りである。具体的な実施例の化合物の細胞活性を表1に示す。

20

30

一)、M07e ヒト巨核芽球白血病細胞：

1、細胞を3500細胞/ウェル/80 μ Lで新鮮な培地で組織培地で処理された96ウェルプレート(Costar #3904)に接種し、24時間培養した。

2、翌日に10 μ Lのその最終的に必要な濃度の10倍の化合物希釈液を含む培地を入れた。

3、同時に、10 μ Lのその最終的に必要な濃度の10倍のSCF組換えヒト幹細胞因子(R&D, cat. No. 7466-SC-010)希釈液を含む培地を入れた。

4、化合物の4倍段階希釈によって投与量の効果・作用を測定し、18 μ Mから開始した。

5、細胞を37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で3日インキュベートした後、50 μ LのCTGを入れて発光測定した後、阻害剤の細胞生存に対する影響を定量した。

40

6、プレートリーダー(M1000、Tecan)によってGraphpad Prism 7における4パラメーター曲線フィッティングで半数最大生長阻害に達する化合物の濃度(IC₅₀)および絶対半数生長阻害に達する化合物濃度(Absolute IC₅₀)を測定した。

二)、NCI-H1703ヒト非小細胞肺癌扁平上皮癌細胞：

1、細胞を5000細胞/ウェル/90 μ Lで新鮮な培地で組織培地で処理された96ウェルプレート(Costar #3904)に接種し、24時間培養した。

2、翌日に10 μ Lのその最終的に必要な濃度の10倍の化合物希釈液を含む培地を入れた。

3、化合物の3倍段階希釈によって投与量の効果・作用を測定し、18 μ Mから開始した。

4、細胞を37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で3日インキュベートした後、50 μ LのCTGを入れて発光測定した後、阻害剤の細胞生存に対する影響を定量した。

50

5、プレートリーダー(M1000、Tecan)によってGraphpad Prism 7における4パラメーター曲線フィッティングで半数最大生長阻害に達する化合物の濃度(IC₅₀)および絶対半数生長阻害に達する化合物濃度(Absolute IC₅₀)を測定した。

三)、MV-4-11ヒト急性単球白血病細胞：

1、細胞を5000細胞/ウェル/90 μLで新鮮な培地で組織培地で処理された96ウェルプレート(Costar #3904)に接種し、24時間培養した。

2、翌日に10 μLのその最終的に必要な濃度の10倍の化合物希釈液を含む培地を入れた。

3、化合物の3倍段階希釈によって投与量の効果・作用を測定し、18 μMから開始した。

4、細胞を37℃、5% CO₂で3日インキュベートした後、50 μLのCTGを入れて発光測定した後、阻害剤の細胞生存に対する影響を定量した。

5、プレートリーダー(M1000、Tecan)によってGraphpad Prism 7における4パラメーター曲線フィッティングで半数最大生長阻害に達する化合物の濃度(IC₅₀)および絶対半数生長阻害に達する化合物濃度(Absolute IC₅₀)を測定した。

【0243】

【表01】

表 1 酵素学および細胞活性の検出結果

実施例 番号	酵素学実験			細胞学実験				
	CSF-1R IC ₅₀ (nM)	KIT IC ₅₀ (nM)	PDGFRA IC ₅₀ (nM)	CSF-1R IC ₅₀ (nM)	CSF-1R Absolute IC ₅₀ (nM)	KIT IC ₅₀ (nM)	FLT3 IC ₅₀ (nM)	PDGFRA IC ₅₀ (nM)
1	73.71*	365.33	9308.93	100.8*	95.6*	>2000.0	>6000.0	>18000.0
2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	157.10	NT	NT	248.6*	184.7*	NT	NT	NT
4	90.66*	20.51	757.11	38.0*	20.2*	436.1	1813.0	>2000.0
5	95.19	22.56	225.53	127.3	114.3	NT	NT	NT
6	295.70	NT	NT	>2000.0	709.8	NT	NT	NT
7	84.22	NT	NT	497.7*	487.6*	>1125.0	>18000.0	>2000.0
8	77.65	NT	NT	151.2*	360.7*	NT	NT	NT
9	68.25	NT	NT	64.8	58.9	321.3*	1998.0*	1580.5*
10	107.73*	NT	NT	134.5*	124.5*	>18000.0	>18000.0	>18000.0
11	318.80	NT	NT	222.2	273.4	>2000.0	>6000.0	>6000.0
12	106.55*	NT	NT	85.2	77.8	755.2	>18000.0	>2000.0
備考	1.「NT」は「Not Tested」の略語であり、検出されていないことを意味する。 2.右上隅の「*」印データは、本発明の実施例による化合物の複数回の試験で検出された平均値である。							

【0244】

具体的な実施例の化合物の酵素学的活性のデータから、本発明の一連の化合物のCSF-1Rキナーゼ活性に対して強い阻害作用を有することがわかり、具体的な実施例の化合物の細胞活性のデータから、本発明の一連の化合物のCSF-1R高発現のM-NFS-60マウス骨髓性白血病リンパ球細胞の増殖活性に対して強い阻害作用を有することがわかった。また、前記実験結果から、本発明の一連の化合物はKIT、FLT 3、PDGFRAに対して強い選択性を有し、臨床応用ニーズを満たすように、次世代の高選択性CSF-1R阻害剤として開発されることが期待される。

【0245】

各文献がそれぞれ単独に引用されるように、本発明に係るすべての文献は本出願で参考として引用する。また、本発明の上記の内容を読み終わった後、当業者が本発明を各種の変動や修正をすることができるが、それらの等価の形態のものは本発明の請求の範囲に含まれることが理解されるはずである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
			A 6 1 P 19/10
			A 6 1 P 13/10

- (72)発明者 ザオ バオウェイ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ ブードン ニュー エリア チャンジアン ハイ - テック パーク リビン ロード レーン 5 7 6 ビルディング 6 フロア 4
- (72)発明者 チャン ミンミン
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ ブードン ニュー エリア チャンジアン ハイ - テック パーク リビン ロード レーン 5 7 6 ビルディング 6 フロア 4
- (72)発明者 ユ ホンピン
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ ブードン ニュー エリア チャンジアン ハイ - テック パーク リビン ロード レーン 5 7 6 ビルディング 6 フロア 4
- (72)発明者 チェン デュイ
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ ブードン ニュー エリア チャンジアン ハイ - テック パーク リビン ロード レーン 5 7 6 ビルディング 6 フロア 4
- (72)発明者 シュ ヤオチャン
中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ ブードン ニュー エリア チャンジアン ハイ - テック パーク リビン ロード レーン 5 7 6 ビルディング 6 フロア 4

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 2 1 2 5 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 5 0 2 3 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 3 6 8 6 5 (J P , A)
FONT, D. et al., A simple approach for the regioselective synthesis of imidazo[1,2-a]pyrimidinones and pyrimido[1,2-a]pyrimidinones, Tetrahedron, 2006年, 62(7), pp. 1433-1443

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)