

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6941900号
(P6941900)

(45) 発行日 令和3年9月29日(2021.9.29)

(24) 登録日 令和3年9月9日(2021.9.9)

(51) Int. Cl.

F I

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	CSP
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377	
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 1/00	
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 1/04	

請求項の数 9 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-506201 (P2020-506201)
 (86) (22) 出願日 平成30年8月1日(2018.8.1)
 (65) 公表番号 特表2020-528923 (P2020-528923A)
 (43) 公表日 令和2年10月1日(2020.10.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/098078
 (87) 国際公開番号 WO2019/024876
 (87) 国際公開日 平成31年2月7日(2019.2.7)
 審査請求日 令和2年4月3日(2020.4.3)
 (31) 優先権主張番号 201710661244.8
 (32) 優先日 平成29年8月4日(2017.8.4)
 (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 セラピューティクス カンパ
 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

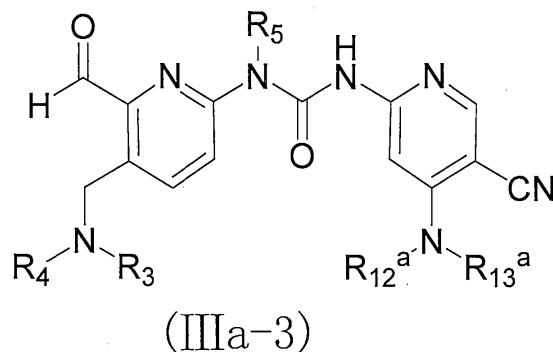
(54) 【発明の名称】 FGFR4阻害活性が示されるアルデヒド基ピリジン誘導体、その製造方法および応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式(IIIa-3)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。

【化8】



(ただし、

R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、=O、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

R₅は重水素、C₁₋₄アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基または3-8員複素環基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3-6員複素環基またはC₁₋₄アルキルオキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

R₁₂^aは水素または重水素から選ばれ、

R₁₃^aは(i) C₁₋₈アルキル基から選ばれ、前記C₁₋₈アルキル基はさらにC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルオキシ基、3-8員複素環基または3-8員複素環オキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、前記C₃₋₈シクロアルキル基、3-8員複素環基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、C₃₋₈シクロアルキル基、3-8員複素環基、ヒドロキシ基またはC₁₋₄アルキルオキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、または

10

(ii) C₃₋₁₀シクロアルキル基または3-10員複素環基から選ばれ、前記C₃₋₁₀シクロアルキル基または3-10員複素環基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルオキシ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルオキシ基、3-8員複素環基または3-8員複素環オキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、前記C₁₋₄アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、3-8員複素環基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、C₃₋₈シクロアルキル基、3-8員複素環基、ヒドロキシ基またはC₁₋₄アルキルオキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、

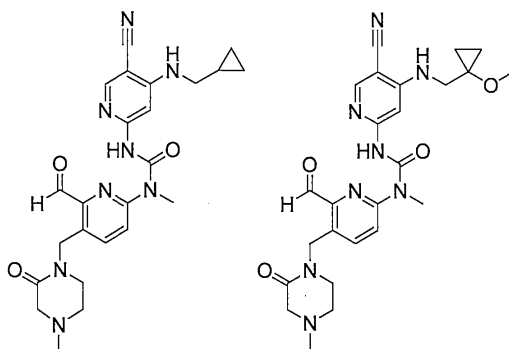
あるいは、R₁₂^a、R₁₃^aはそれに直接に連結した窒素原子とともに4-10員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルオキシ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルオキシ基、3-8員複素環基または3-8員複素環オキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

20

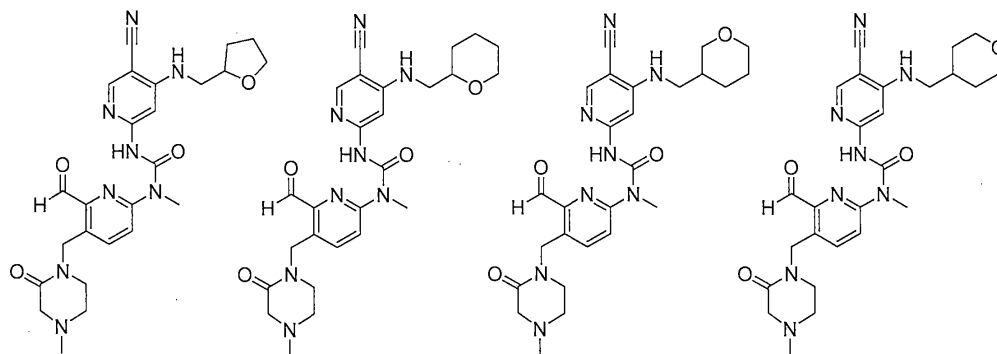
【請求項2】

下記の化合物から選ばれることを特徴とする請求項1に記載の式(IIIa-3)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：

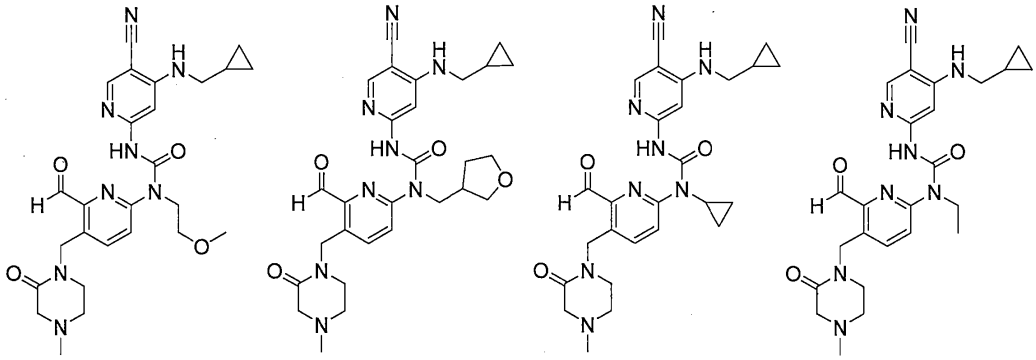
【化9】



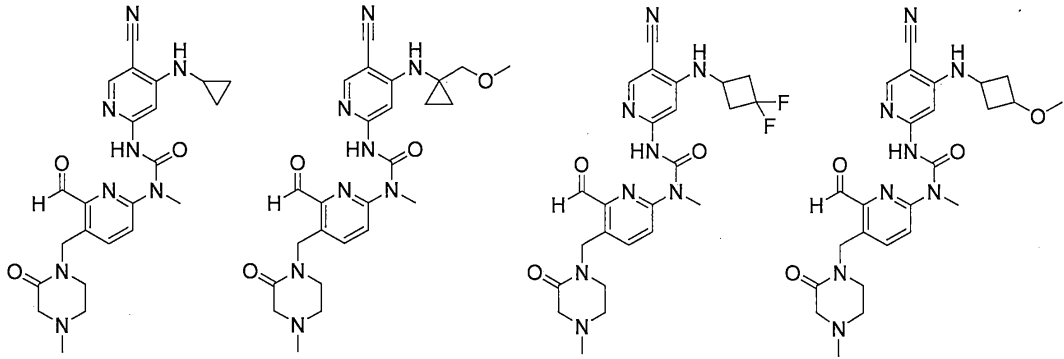
30



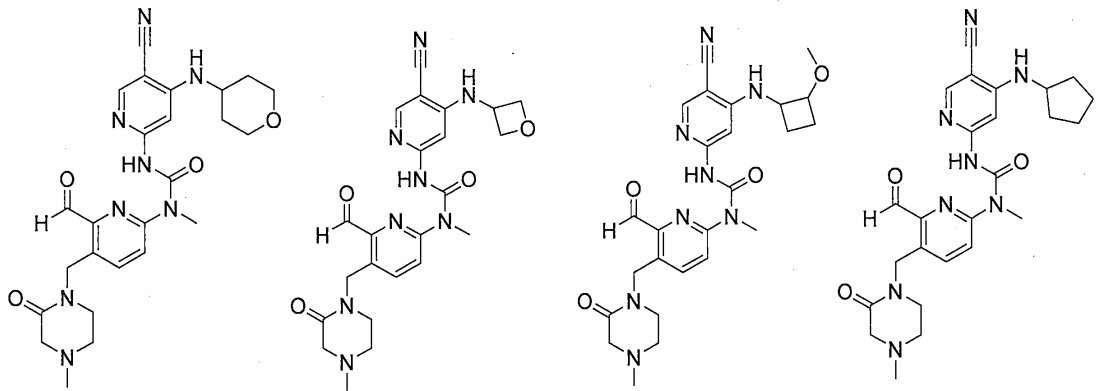
40



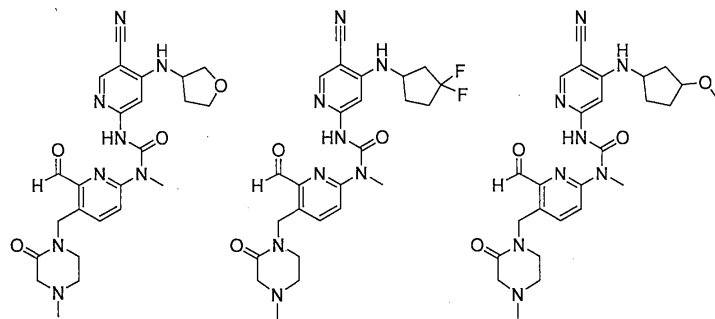
10



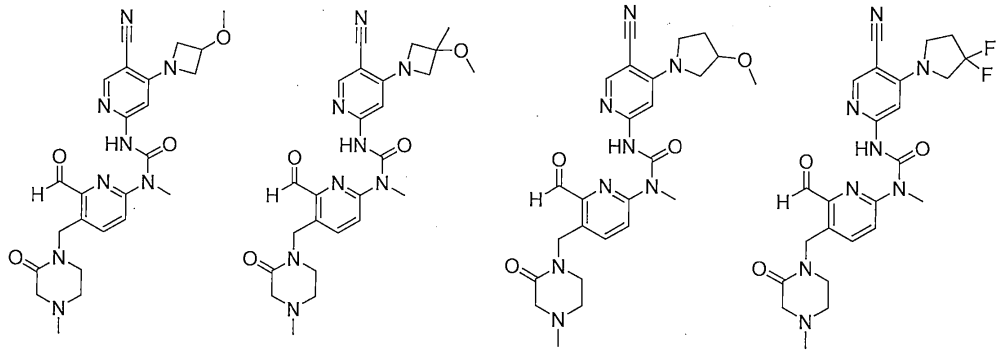
20



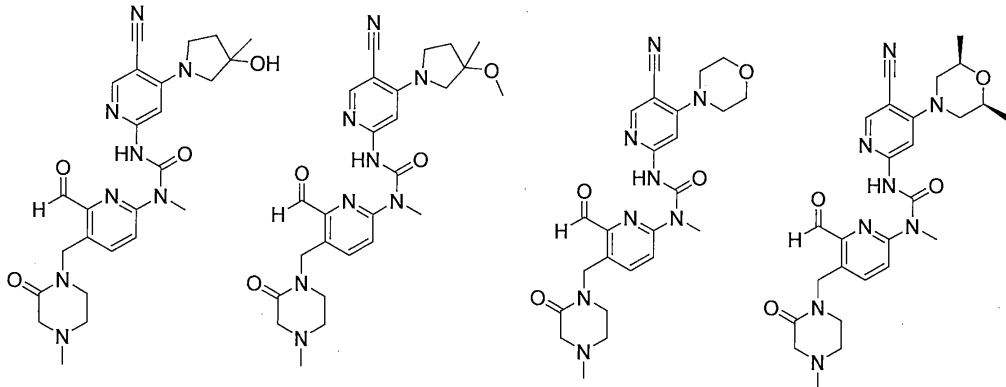
30



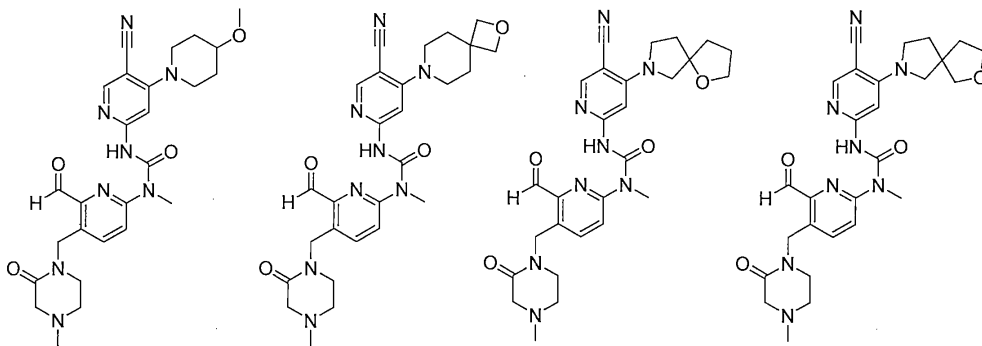
40



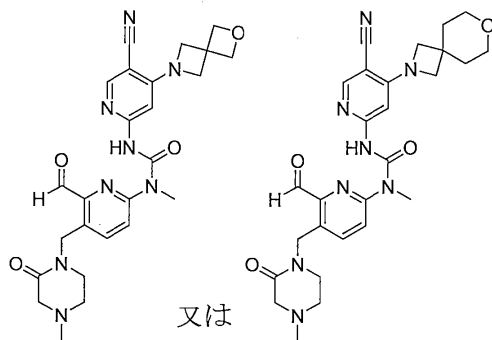
10



20



30

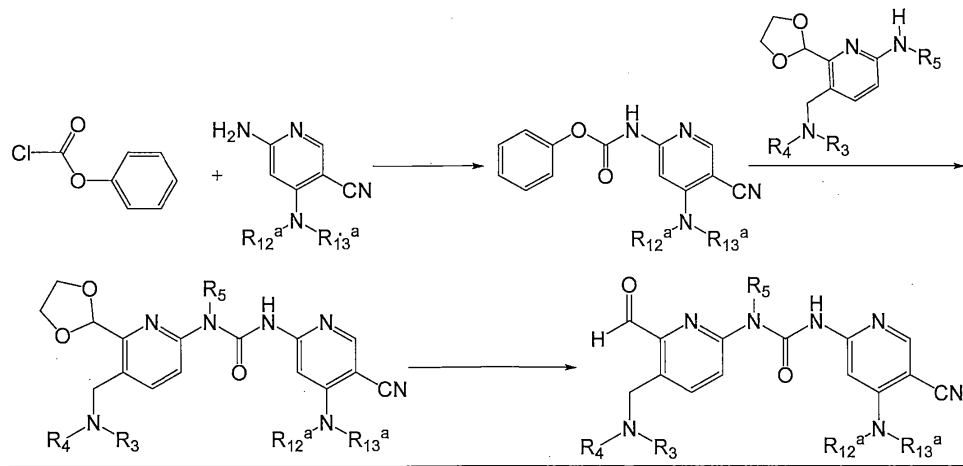


【請求項3】

40

請求項1又は2に記載の式(IIIa-3)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の製造方法であって、以下に示される工程を含む：

【化 1 2】



10

ただし、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{12}^a 、及び R_{13}^a は請求項1に記載の通りである方法。

【請求項 4】

請求項1又は2に記載の式(IIIa-3)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。

【請求項 5】

20

請求項1又は2に記載の式(IIIa-3)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、あるいは請求項4に記載の薬物組成物の使用であって、FGFR4阻害剤薬物の製造における使用。

【請求項 6】

請求項1又は2に記載の式(IIIa-3)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、あるいは請求項4に記載の薬物組成物の使用であって、癌を治療する薬物の製造における使用。

【請求項 7】

癌を治療するための薬物として使用されるための、請求項1又は2に記載の式(IIIa-3)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、あるいは請求項4に記載の薬物組成物。

30

【請求項 8】

請求項1又は2に記載の式(IIIa-3)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、あるいは請求項4に記載の薬物組成物の使用であって、前立腺癌、肝癌、膵臓腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、皮膚癌、神経膠芽細胞腫または横紋筋肉腫を治療する薬物の製造における使用。

【請求項 9】

前立腺癌、肝癌、膵臓腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、皮膚癌、神経膠芽細胞腫または横紋筋肉腫を治療するための薬物として使用されるための、請求項1又は2に記載の式(IIIa-3)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、あるいは請求項4に記載の薬物組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物合成の分野に属し、具体的に、FGFR4阻害活性が示されるアルデヒド基ピリジン誘導体、その製造方法と応用に関する。

【背景技術】

【0002】

繊維芽細胞増殖因子(FGF)は、22種類の異なる生物学活性を有する構造関連ポリペプチドの一つのファミリーとして、細胞の増殖、分化、遷移を調節することができ、かつ肢

50

体発育、血管新生、組織修復、および腫瘍形成などの過程において重要な作用を発揮する。

【 0 0 0 3 】

FGFに相応する受容体 (FGFR) は受容体チロシンキナーゼの一つのファミリーRPTKに属する。現在、すでにFGFR1、FGFR2、FGFR3およびFGFR4という4種類の受容体が発見された。これらと相応するリガンドであるFGFの相互作用は受容体の二量体化および自己リン酸化につながることで、下流のMAPKおよびAKTが含まれるいくつかのシグナル伝達カスケードを開始させる。

【 0 0 0 4 】

FGFR1 - 3はすでに多くの腫瘍 (骨髄腫、乳癌、胃癌、結腸癌、膀胱癌、膜腺癌や肝細胞癌など) において過剰発現、突然変異、転位が発見され、かつ癌を駆動する遺伝子だと考えられ、いくつかのFGFR阻害剤はすでに臨床および臨床前の研究・開発の過程にある。しかし、従来の研究では、FGFR1は細胞内におけるリン酸化レベルを調節することができることが示されたため、汎FGFR阻害剤による安全性の懸念がある。

【 0 0 0 5 】

肝細胞癌 (HCC) は中国の癌に関連する死亡につながる要因の一つにで、毎年発症の人数の増加スピードが一番速い癌の一つでもある。現在の第一選択治療はソラフェニブで、かつ許可された第二選択薬物がなく、まだ抗腫瘍剤を有する標的薬物が必要である。

【 0 0 0 6 】

5 ~ 10% の肝細胞癌の患者には、FGF19の過剰発現があるが、FGFR4はヒト肝細胞に存在する優位なFGFRで、かつその肝細胞における高発現が肝細胞腫瘍の浸潤性に関連すると考えられる。そのため、FGFR4は肝臓癌において非常に重要な作用を有する。また、FGF19とFGFR4の相互作用もほかの種類の癌 (たとえば胃癌、前立腺癌、肺癌、結腸・直腸癌、膵臓腺癌、卵巣癌) の浸潤性に関連すると考えられる。

【 0 0 0 7 】

現在、いくつかのFGFR阻害剤がすでに抗腫瘍薬物として臨床研究の段階に入ったが、主にFGFR1、2および3に対する阻害剤として、FGFR4の活性に対する阻害は弱く、かつFGFR1 ~ 3の阻害は高リン酸血症などの標的に関連する副作用がある。FGFR4高選択的阻害剤は有効にFGFR4シグナル経路の異常による癌疾患を治療することができ、かつFGFR1 - 3の阻害による高リン酸血症などに関連する副作用を避けることができ、FGFR4に対する高選択的
小分子阻害剤は腫瘍の標的治療の分野において非常に応用の将来性がある。そのため、
選択的にFGFR4を標的とする好適な薬物の候補にできる新規な抗腫瘍試薬は国内の肝臓癌お
よびほかの腫瘍を標的とする薬物の需要を満足させ、安全性が良くて特異性がより強い利
点をもたらすことができる。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

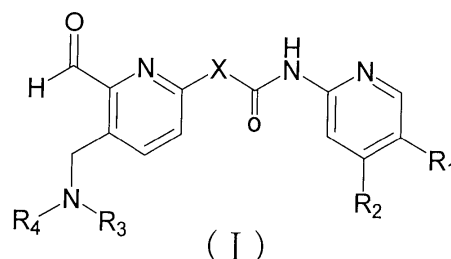
本発明の目的は、FGFR4阻害剤、その製造方法と薬学的な応用を提供することにある。

【 0 0 0 9 】

本発明の第一の側面では、一般式 (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を提供する。

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】



10

20

30

40

50

(ただし、Xは-N(R₅)- または-C(R₆R₇)-から選ばれる。

【0011】

R₁は水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、上記基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

10

【0012】

R₂は水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、上記基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

20

30

【0013】

R₃、R₄はそれぞれ独立に水素、重水素、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)(=NR₈)R₉、-C₀₋₈-P(O)(R₉)₂、-C₀₋₈-S(O)R₉、-C₀₋₈-S(O)₂R₉、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁から選ばれるか、或いはR₃とR₄はそれに直接に連結した窒素原子とともに3-10員複素環基または5-10員ヘテロアリール基を形成しており、

40

上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、=O、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0014】

R₅は水素、重水素、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基または5-10員ヘテロアリール基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アジド基、C₁₋₈

50

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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0015】

R_6 、 R_7 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ から選ばれるか、あるいは R_6 と R_7 およびそれと直接に連結した炭素原子とともにC(O)、 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、

上記基はまた任意にさらに重水素、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、 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0016】

各 R_8 は独立に水素、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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ から選ばれる。

【0017】

各 R_9 は独立に水素、重水素、ヒドロキシ基、 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} シクロアルキルオキシ基、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 $-NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 $=O$ 、 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} シクロアルキルオキシ基、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 $-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0018】

各 R_{10} は独立に水素、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、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、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} シクロアルキルオキシ基、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 $-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。上記基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 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} シクロアルキルオキシ基、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1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0019】

各 R_{11} は独立に水素、重水素、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルオキシ基

、 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} シクロアルキルオキシ基、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 $-NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基、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 $-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0020】

各 R_{12} 、各 R_{13} はそれぞれ独立に水素、重水素、ヒドロキシ基、 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、トシル基、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、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基、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1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、上記基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基、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1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

あるいは、 R_{12} と R_{13} はそれぞれと直接に連結した窒素原子とともに3-10員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基、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1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0021】

各 r は独立に0、1または2から選ばれる。

好適な形態として、前記の式(1)化合物、その立体異性体または薬学的に許容される塩において R_1 は水素、重水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、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、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-4}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、上記基はまた任意にさらに重水素、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、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-4}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0022】

さらに好適な形態として、前記の式(1)化合物、その立体異性体または薬学的に許容

される塩において R_1 は重水素、ハロゲン、シアノ基、 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、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ または $-C_{0-4}-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 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、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ または $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、上記基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0023】

またさらに好適な形態として、前記の式(1)化合物、その立体異性体または薬学的に許容される塩において R_1 は重水素、ハロゲン、シアノ基、メチル基、エチニル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホリル基、 C_{5-6} アリール基、5-6員ヘテロアリール基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アミノアシル基、ジメチルアミノアシル基、メチルチオ基、スルホニル基またはメチルスルホニル基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、塩素、メチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホリル基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、上記基はまた任意にさらに重水素、フッ素、塩素、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0024】

好適な形態として、前記の式(1)化合物、その立体異性体または薬学的に許容される塩において R_3 、 R_4 はそれぞれ独立に水素、重水素、 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、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれるか、あるいは R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに3-8員複素環基または5-8員ヘテロアリール基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 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、 $=O$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ または $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0025】

さらに好適な形態として、前記の式(1)化合物、その立体異性体または薬学的に許容される塩において R_3 は水素、重水素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、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、トリフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、アミノメチル基またはシアノメチル基から選ばれ、 R_4 は $-C_{0-2}-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-2}-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $=O$ 、 $-C_{0-2}-O-R_{10}$ または $-C_{0-2}-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいか、あるいは、 R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-8員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $=O$ 、 $-C_{0-2}-O-R_{10}$ または $-C_{0-2}-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0026】

またさらに好適な形態として、前記の式(1)化合物、その立体異性体または薬学的に許容される塩において R_3 は水素、重水素、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、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、 R_4 は $-C(O)R_{11}$ または $-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミ

10

20

30

40

50

ノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、あるいは、 R_3 と R_4 はそれぞれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

好適な形態として、前記の式(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Xは $-N(R_5)-$ または $-C(R_6R_7)-$ から選ばれ、

R_5 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、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 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、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ または $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、

R_6 、 R_7 はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、 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、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ または $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ から選ばれるか、あるいは R_6 と R_7 はそれぞれと直接に連結した炭素原子とともに $C(O)$ 、 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、上記基はまた任意にさらに重水素、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、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-4}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-4}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0027】

さらに好適な形態として、前記の式(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Xは $-N(R_5)-$ または $-C(R_6R_7)-$ から選ばれ、

R_5 は重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または3-8員複素環基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $-S-R_9$ または $-O-R_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、

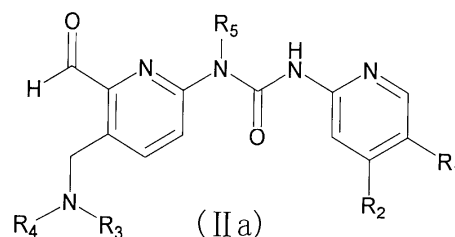
R_6 、 R_7 はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 $-S-R_9$ または $-O-R_{10}$ から選ばれるか、あるいは R_6 と R_7 はそれぞれと直接に連結した炭素原子とともに $C(O)$ 、 C_{3-6} シクロアルキル基または3-6員複素環基を形成しており、上記基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、 $-S-R_9$ 、 $-O-R_{10}$ または $-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0028】

好適な形態として、前記の式(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ける式(1)の化合物には下記式(IIa)に示される化合物構成がある。

【0029】

【化2】



(ただし、 R_1 は重水素、ハロゲン、シアノ基、メチル基、エチニル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホリル基、 C_{5-6} アリール基

10

20

30

40

50

、5-6員ヘテロアリール基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アミノアシル基、ジメチルアミノアシル基、メチルチオ基、スルホニル基またはメチルスルホニル基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、塩素、メチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホリル基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、上記基はまた任意にさらに重水素、フッ素、塩素、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0030】

10

R_3 は水素、重水素、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、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、

R_4 は $-C(O)R_{11}$ または $-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、

あるいは、 R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

20

【0031】

R_5 は重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または3-8員複素環基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $-S-R_9$ または $-O-R_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0032】

R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 r は式(1)化合物の通りである。))

さらに好適な形態として、前記式(1)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 は重水素、ハロゲン、エチニル基またはシクロプロピル基から選ばれ、前記エチニル基またはシクロプロピル基は任意にさらに重水素、フッ素、塩素、メチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホリル基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、上記基はまた任意にさらに重水素、フッ素、塩素、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、

30

R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、

40

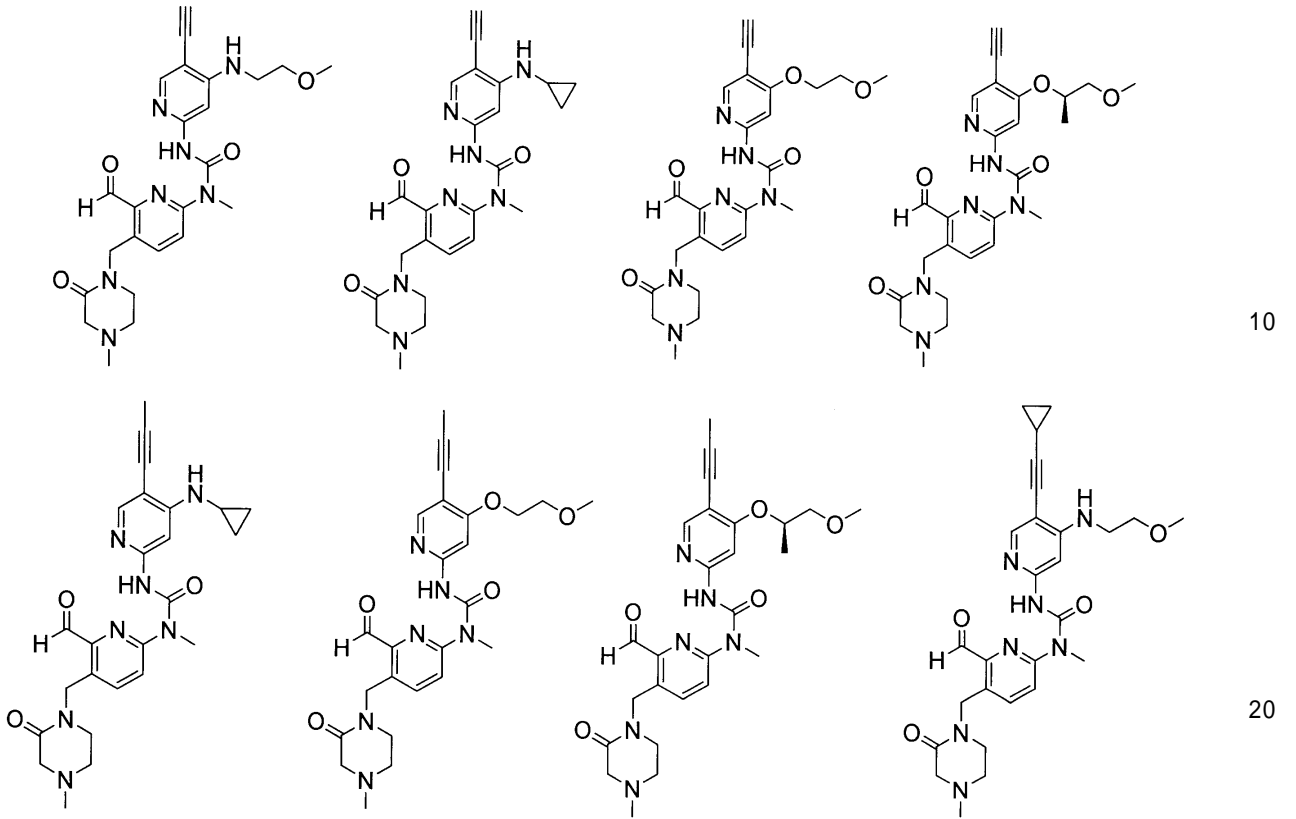
R_5 は重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または3-8員複素環基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $-S-R_9$ または $-O-R_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

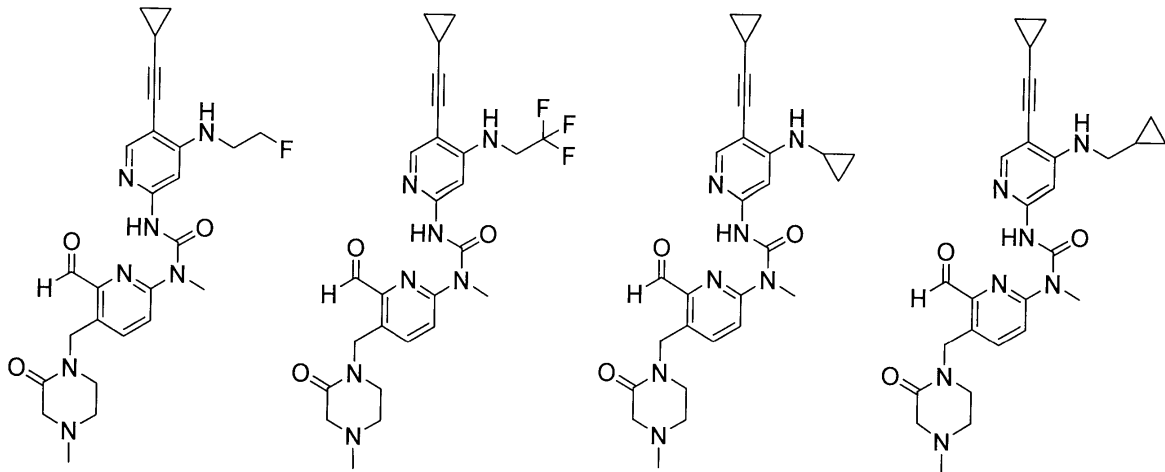
【0033】

最も好適な形態として、前記の式(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は以下に示される化合物を含むが、これらに限定されない。

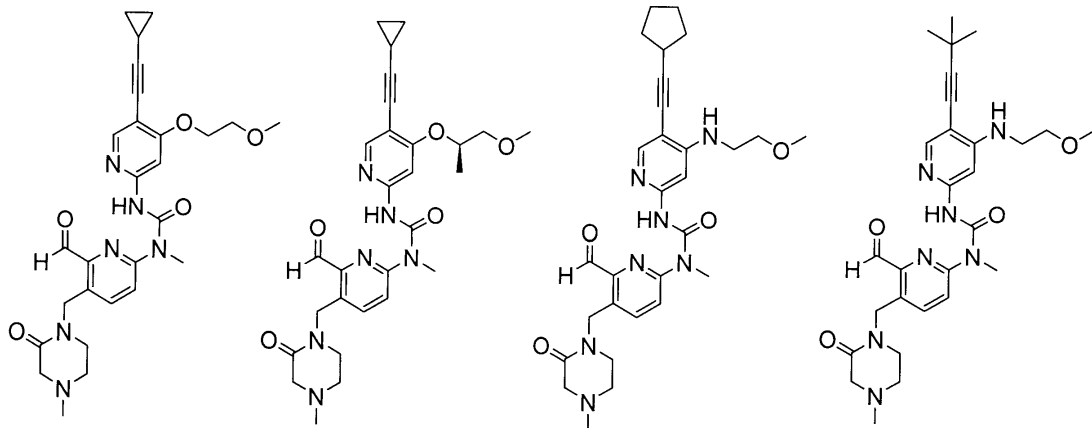
【0034】

【化3】

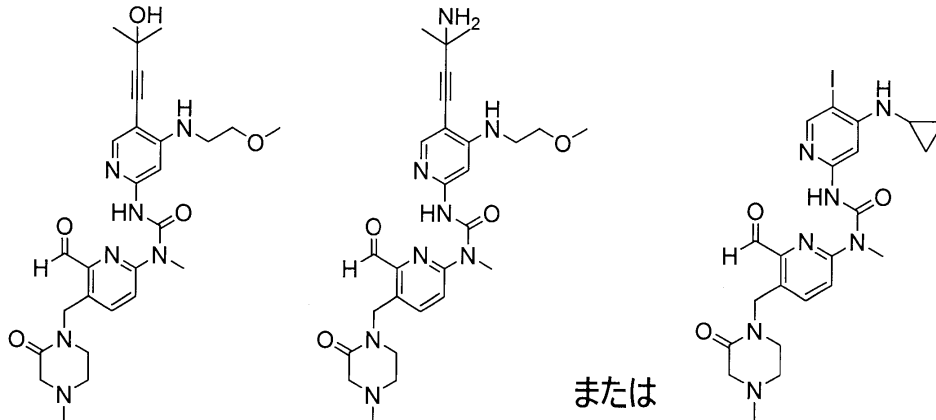




10



20



30

または

さらに好適な形態として、前記の式(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、 R_1 はシアノ基から選ばれ、

R_2 は-S- R_9 、-O- R_{10} または-N R_{12} R $_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、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、 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 $_9$ 、- C_{0-8} -O- R_{10} 、- C_{0-8} -C(O)OR $_{10}$ 、- C_{0-8} -C(O)R $_{11}$ 、- C_{0-8} -O-C(O)R $_{11}$ 、- C_{0-8} -NR $_{12}$ R $_{13}$ 、- C_{0-8} -C(O)NR $_{12}$ R $_{13}$ 、- C_{0-8} -N(R $_{12}$)-C(O)R $_{11}$ または- C_{0-8} -N(R $_{12}$)-C(O)R $_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、上記基はまた任意にさらに重水素、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、 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 $_9$ 、- C_{0-8} -O- R_{10} 、- C_{0-8} -C(O)OR $_{10}$ 、- C_{0-8} -C(O)R $_{11}$ 、- C_{0-8} -O-C(O)R $_{11}$ 、- C_{0-8} -NR $_{12}$ R $_{13}$ 、- C_{0-8} -C(O)NR $_{12}$ R $_{13}$ 、- C_{0-8} -N(R $_{12}$)-C(O)R $_{11}$ または- C_{0-8} -N(R $_{12}$)-C(O)OR $_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、

40

R_3 は水素、重水素、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチ

50

ル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、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、

R_4 は $-C(O)R_{11}$ または $-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、

あるいは、 R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成し、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、

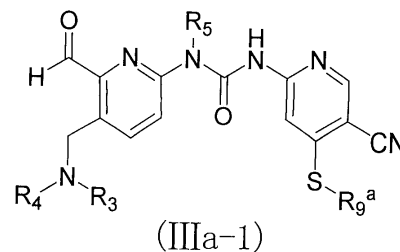
R_5 は重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または3-8員複素環基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $-S-R_9$ または $-O-R_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0035】

またさらに好適な形態として、前記の式(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ける式(1)の化合物には下記式(IIIa-1)に示される化合物構成がある。

【0036】

【化4】



(ただし、

R_3 は水素、重水素、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、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、

R_4 は $-C(O)R_{11}$ または $-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、

あるいは、 R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0037】

R_5 は重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または3-8員複素環基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基、 $-S-R_9$ または $-O-R_{10}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0038】

R_9^a は水素、重水素、 C_{1-4} 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、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボニル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、3-8員複素環基、3

10

20

30

40

50

(ただし、

R_3 は水素、重水素、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、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、

R_4 は $-C(O)R_{11}$ または $-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、

あるいは、 R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

10

【0045】

R_5 は重水素、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または3-8員複素環基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3-6員複素環基または C_{1-4} アルキルオキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0046】

R_{12}^a は水素または重水素から選ばれ、

R_{13}^a は(i) C_{1-8} アルキル基から選ばれ、前記 C_{1-8} アルキル基はさらに重水素、ハロゲン、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、3-8員複素環基または3-8員複素環オキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、前記 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、ヒドロキシ基または C_{1-4} アルキルオキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、または

20

(ii) C_{3-10} シクロアルキル基または3-10員複素環基から選ばれ、前記 C_{3-10} シクロアルキル基または3-10員複素環基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、3-8員複素環基または3-8員複素環オキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、前記 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基はまた任意にさらに

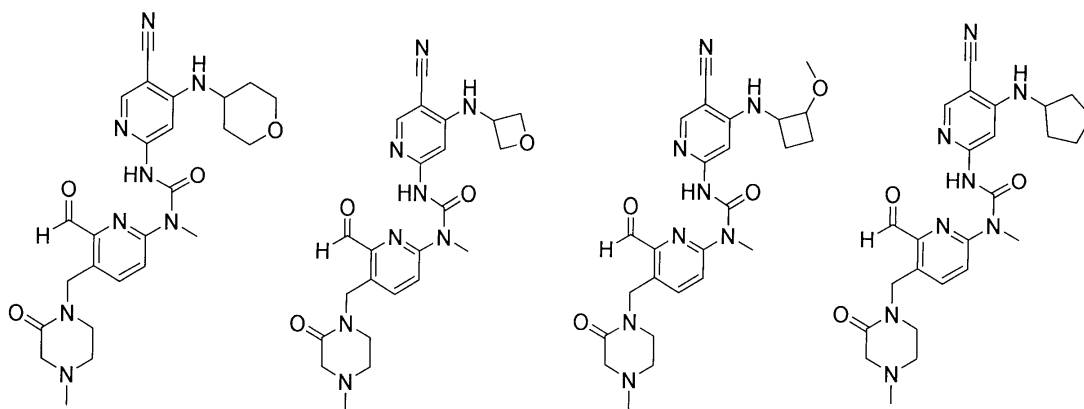
30

重水素、ハロゲン、 C_{3-8} シクロアルキル基、3-8員複素環基、ヒドロキシ基または C_{1-4} アルキルオキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、
あるいは、 R_{12}^a 、 R_{13}^a はそれに直接に連結した窒素原子とともに4-10員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、3-8員複素環基または3-8員複素環オキシ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

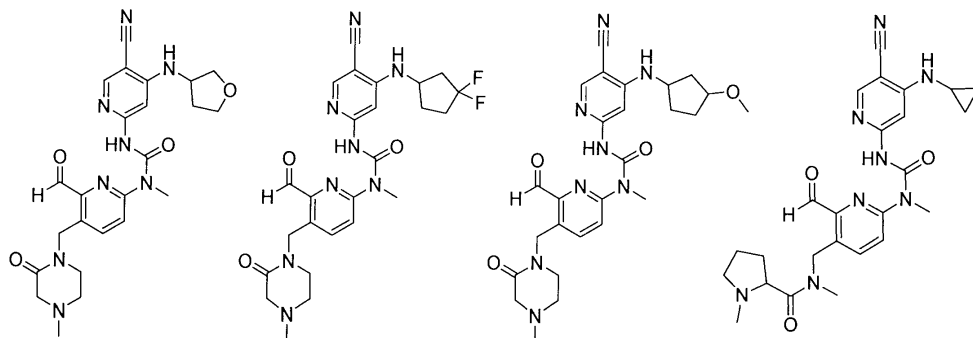
最も好適な形態として、前記の式(1)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩は以下に示される化合物を含むが、これらに限定されない。

【0047】

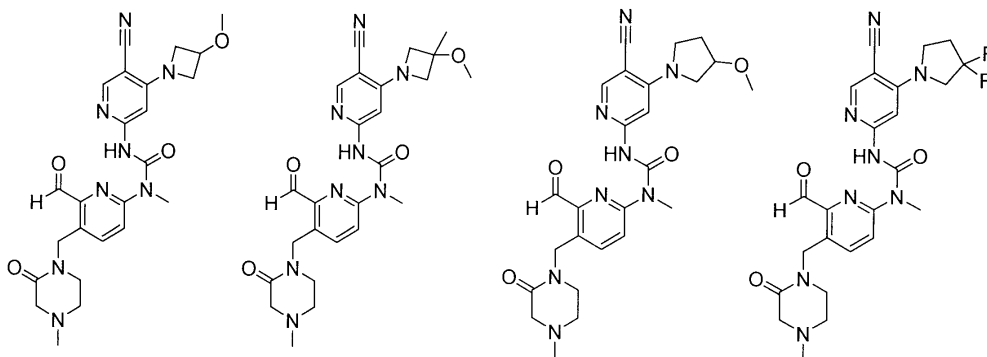
40



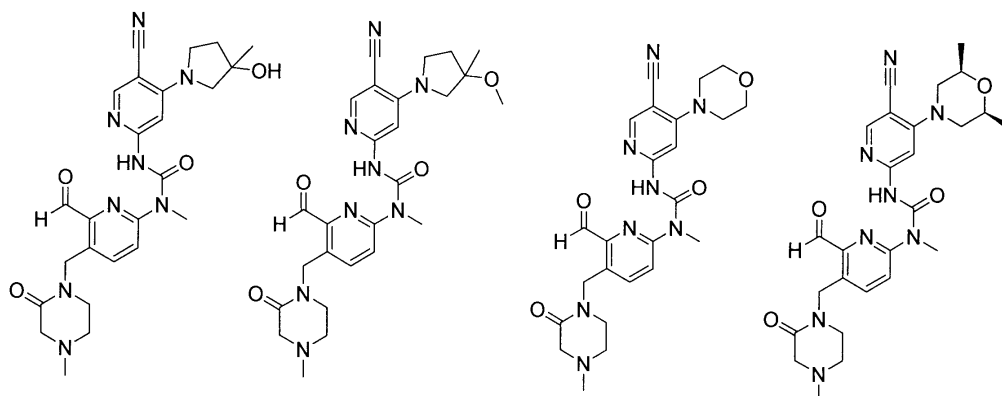
10



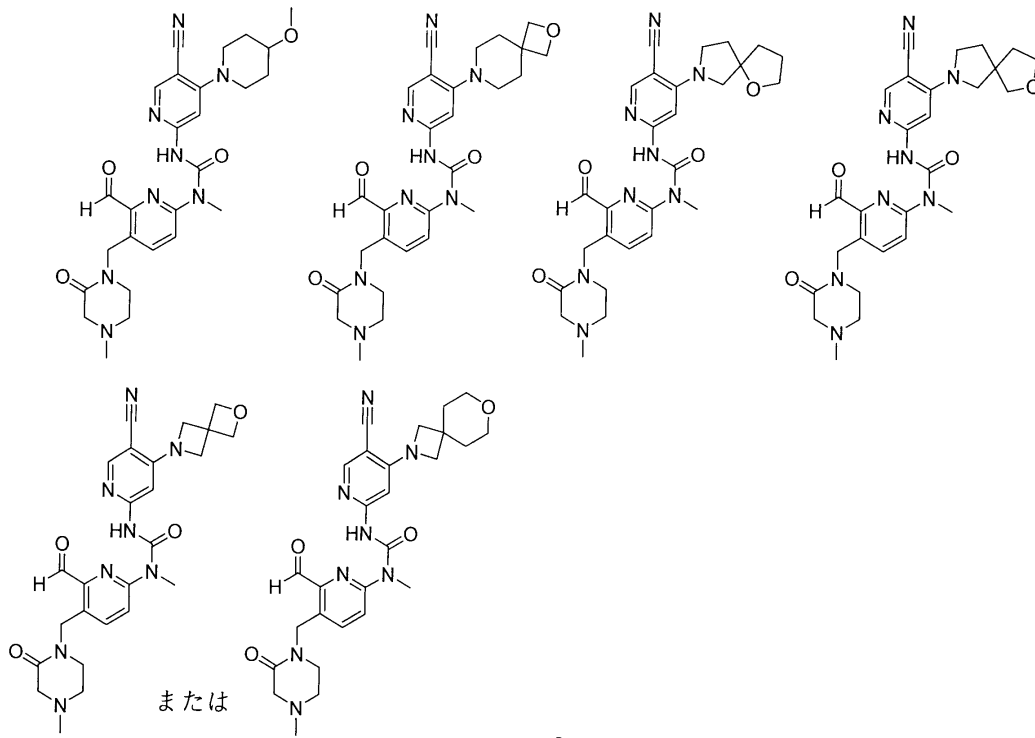
20



30



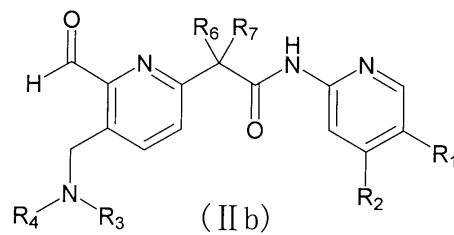
40



さらに好適な形態として、前記の式(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ける式(1)の化合物には下記式(IIb)に示される化合物構成がある。

【0048】

【化10】



(ただし、 R_1 は重水素、ハロゲン、シアノ基、メチル基、エチニル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホルリル基、 C_{5-6} アリール基、5-6員ヘテロアリール基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アミノアシル基、ジメチルアミノアシル基、メチルチオ基、スルホニル基またはメチルスルホニル基から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、塩素、メチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホルリル基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換され、上記基はまた任意にさらに重水素、フッ素、塩素、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ヒドロキシ基、メトキシ基またはアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

40

【0049】

R_6 、 R_7 はそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、 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、 $-S-R_9$ または $-O-R_{10}$ から選ばれるか、あるいは、 R_6 と R_7 はそれぞれと直接に連結した炭素原子とともに $C(O)$ 、 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おり、

50

上記基はまた任意にさらに重水素、ハロゲン、シアノ基、 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、 $-S-R_9$ 、 $-O-R_{10}$ または $-NR_{12}R_{13}$ から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0050】

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 r は式(1)化合物の通りである。

またさらに好適な形態として、前記式(1)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 はシアノ基またはエチニル基から選ばれ、前記エチニル基は任意にさらに重水素、フッ素、塩素、メチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、オキセタニル基、ピペリジル基、モルホリル基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブトキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリデューテロメチル基、シクロプロピルメチル基、メトキシ基、アミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよく、

R_3 は水素、重水素、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、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、

R_4 は $-C(O)R_{11}$ または $-C(O)NR_{12}R_{13}$ から選ばれ、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよいが、

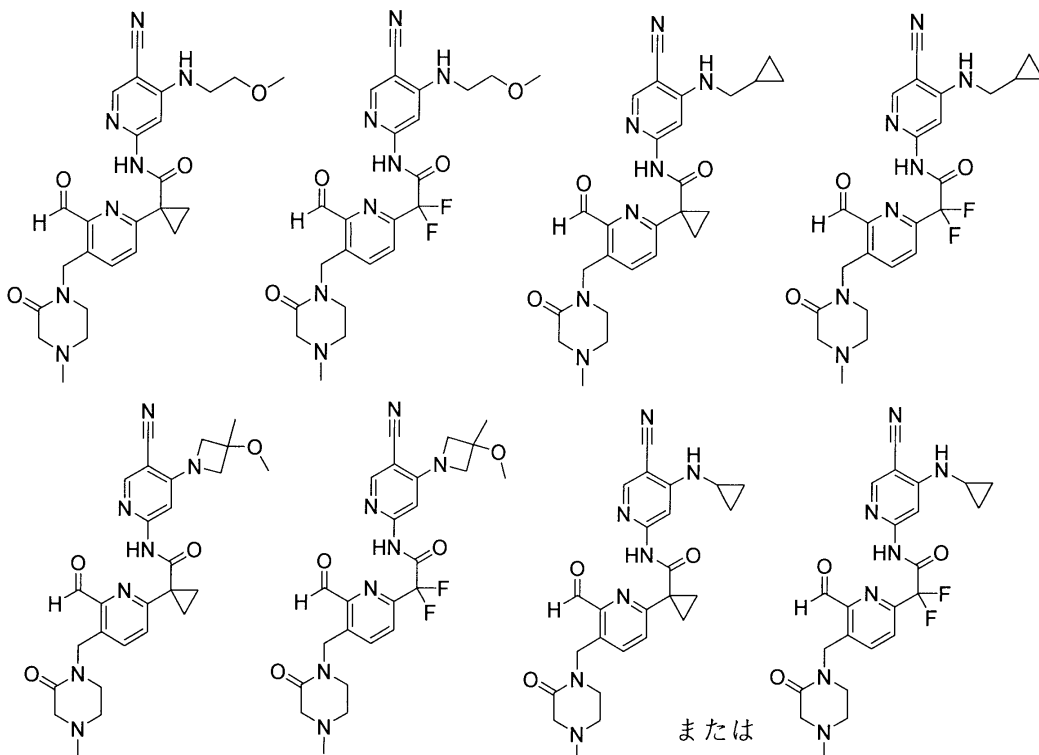
あるいは、 R_3 と R_4 はそれと直接に連結した窒素原子とともに5-6員複素環基を形成しており、上記基は任意にさらに重水素、フッ素、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、オキセタニル基、 $=O$ 、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基から選ばれる1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。

【0051】

最も好適な形態として、前記の式(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は以下に示される化合物を含むが、これらに限定されない。

【0052】

【化11】



10

20

30

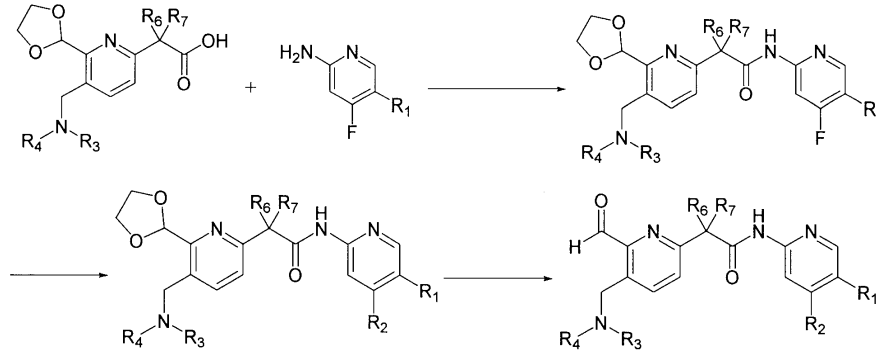
40

50

本発明の第二の側面では、前記式(1)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、Xが-C(R₆R₇)-から、Yが-C(O)-から選ばれる場合、以下に示される工程を含む：

【0053】

【化12】



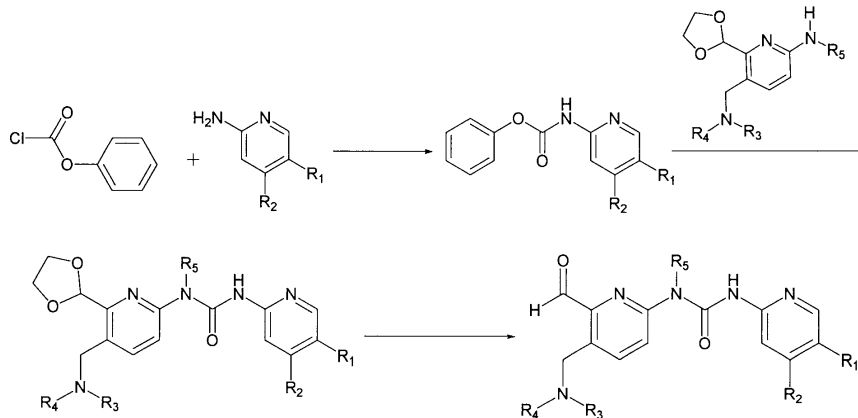
10

あるいは、Xが-N(R₅)-から、Yが-C(O)-から選ばれる場合、以下に示される工程を含む

:

【0054】

【化13】



20

30

ただし、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、rは式(1)化合物の通りである方法。

【0055】

本発明の第三の側面では、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と薬用可能な担体とを含む薬物組成物を提供する。

【0056】

40

本発明の第四の側面では、FGFR4阻害剤薬物の製造における、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、あるいは前記薬物組成物の使用を提供する。

【0057】

本発明の第五の側面では、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、あるいは前記薬物組成物の使用であって、癌、好ましくは前立腺癌、肝癌、膵臓腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、皮膚癌、神経膠芽細胞腫または横紋筋肉腫を治療する薬物の製造における使用。

【0058】

本発明の第六の側面では、前記式(1)の化合物、その立体異性体またはその薬学的に

50

許容される塩、あるいは前記薬物組成物の使用であって、癌、好ましくは前立腺癌、肝癌、膵臓腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、皮膚癌、神経膠芽細胞腫または横紋筋肉腫を治療する薬物における使用。

【0059】

本発明の第七の側面では、癌を治療する方法を提供し、治療が必要な患者に、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、あるいは前記薬物組成物を投与する工程を含み、好ましくは前記癌は前立腺癌、肝癌、膵臓腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、皮膚癌、神経膠芽細胞腫または横紋筋肉腫である方法。

【0060】

もちろん、本発明の範囲内において、本発明の上記の各技術特徴および下記(たとえば実施例)の具体的に記述された各技術特徴は互いに組合せ、新しい、または好適な技術方案を構成できることが理解される。紙数に限りがあるため、ここで逐一説明しない。

【発明を実施するための形態】

【0061】

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FGFR4阻害剤を研究・開発し、当該一連の化合物はFGFR4キナーゼの活性に対して強い阻害作用を有し、かつ非常に高い選択性を有し、癌、特に前立腺癌、肝癌、膵臓腺癌、食道癌、胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、皮膚癌、神経膠芽細胞腫または横紋筋肉腫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FGFR4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。

【0062】

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。

【0063】

「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、「 C_{1-8} 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、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異性体などを含むが、これらに限定されない。

【0064】

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、 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_1)_2-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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。

【0065】

10

20

30

40

50

「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、

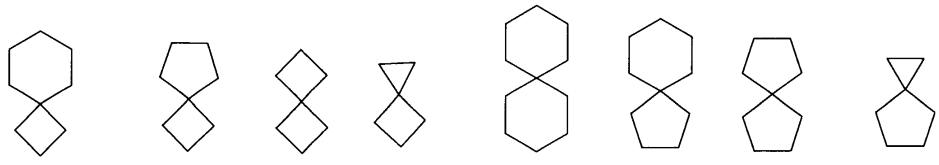
単環式シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプタトリエニル基、シクロオクチル基などを含むが、これらに限定されない。

【0066】

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：

【0067】

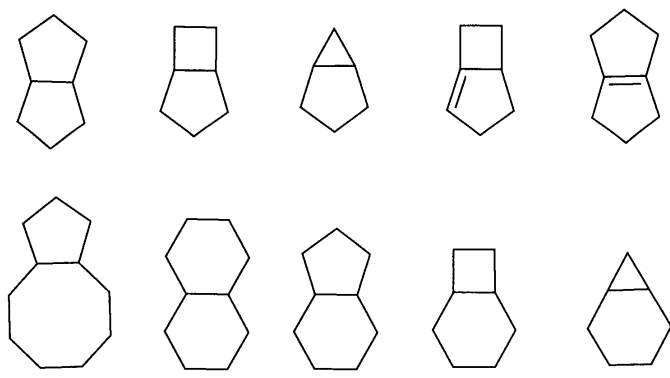
【化14】



「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：

【0068】

【化15】



「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：

【0069】

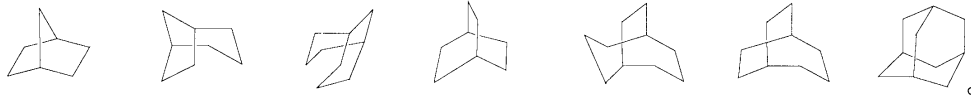
10

20

30

40

【化16】



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複素環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。

【0070】

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、 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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。

【0071】

「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1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。

【0072】

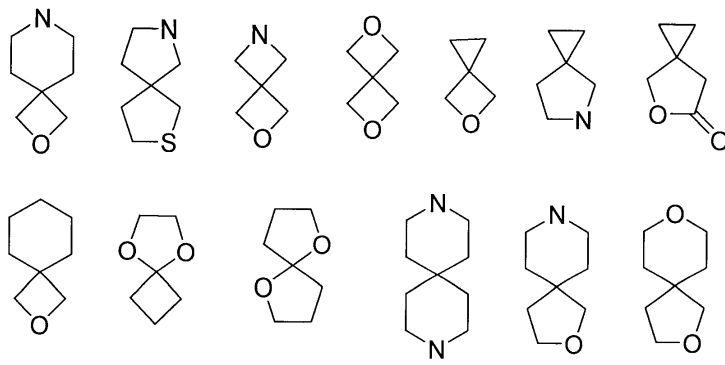
単環式複素環基は、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、ホモピペラジル基などを含むが、これらに限定されない。

【0073】

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1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：

【0074】

【化17】



「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

10

20

30

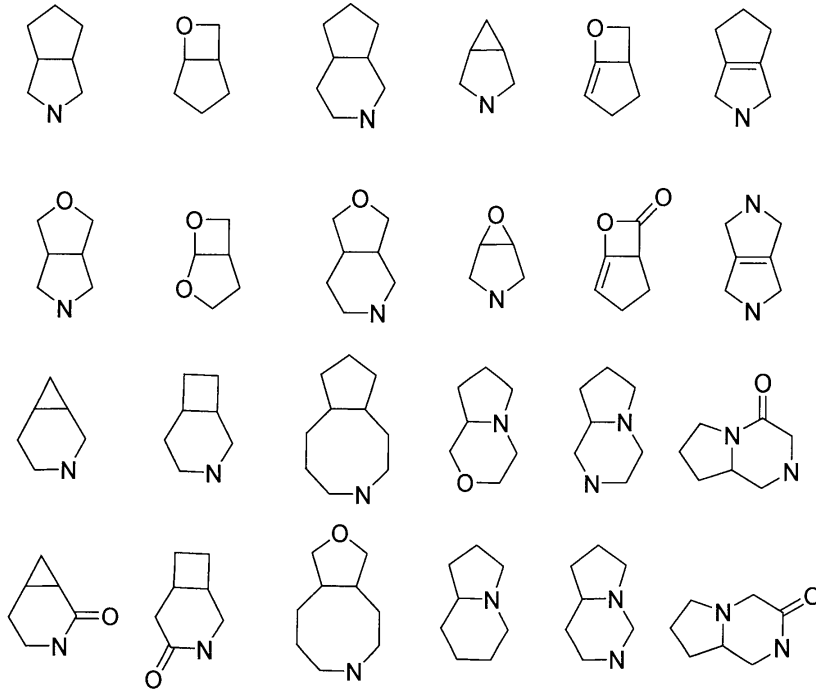
40

50

でもよいが、完全共役の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：

【0075】

【化18】



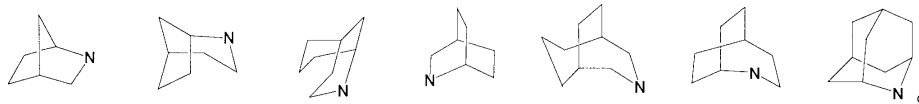
10

20

「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：

【0076】

【化19】



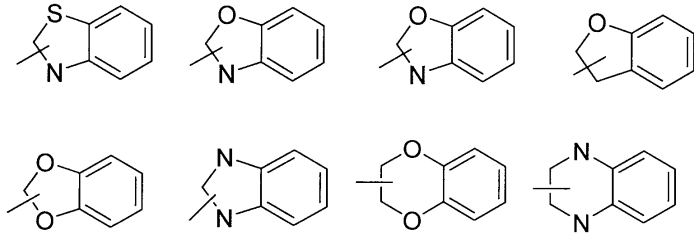
前記複素環基の環はアリール基、ヘテロアリール基またはシクロアルキル基の環に縮合してもよいが、ここで、母体構造と連結した環は複素環基で、以下のものを含むが、これらに限定されない：

【0077】

30

40

【化20】



10

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、 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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。

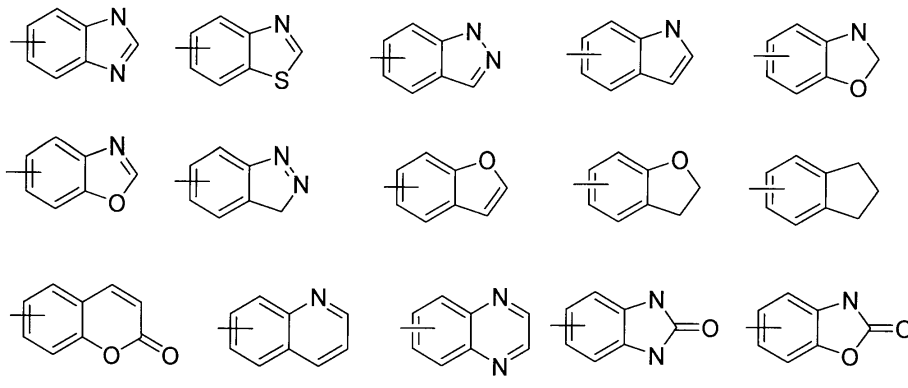
【0078】

「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：

20

【0079】

【化21】



30

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、 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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

【0080】

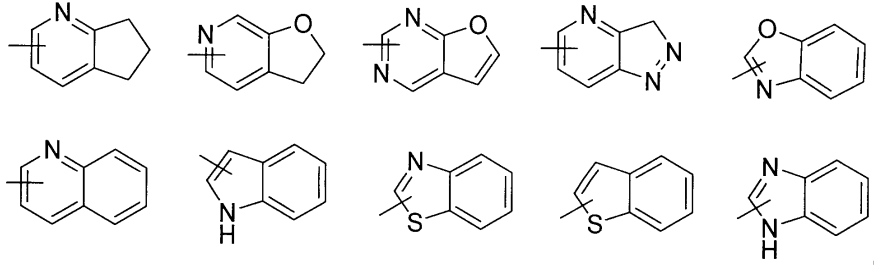
「ヘテロアリール基」とは1~4個のヘテロ原子を含むヘテロ芳香族系で、前記ヘテロ原子が窒素、酸素または $S(O)_r$ （ここで、 r は整数の0、1、2である）から選ばれるヘテロ原子である基をいうが、たとえば、5-7員ヘテロアリール基とは5~7個の環原子を含むヘテ

50

口芳香族系を、5-10員ヘテロアリアル基とは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。前記ヘテロアリアル基の環はアリアル基、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アル環で、以下のものを含むが、これらに限定されない：

【0081】

【化22】



10

ヘテロアリアル基は、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、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリアル基、5-10員ヘテロアリアル基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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

【0082】

「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、上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-プロベニル基、2-プロベニル基、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。

30

【0083】

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、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリアル基、5-10員ヘテロアリアル基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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。

【0084】

「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、上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。

40

【0085】

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、 C_{3-10} シクロアルキル基、3-10員複素環基、 C_{5-10} アリアル基、5-10員ヘテロアリアル基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})$

50

-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀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。

【0086】

「アルコキシ基」とは-O-(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、「C₁₋₈アルコキシ基」とは1~8個の炭素を含むアルコキシ基をいい、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。

【0087】

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、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀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。

【0088】

「シクロアルキルオキシ基」とは-O-(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、「C₃₋₁₀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。

【0089】

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、置換されたもの場合、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、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀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。

【0090】

「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、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀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。

【0091】

「C₅₋₁₀アリールオキシ基」とは-O-(無置換のC₅₋₁₀アリール基)をいうが、そのC₅₋₁₀アリール基の定義は前記の通りで、C₅₋₁₀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、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₈アルケニル基、C₂₋₈アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、3-10員複素環基、C₅₋₁₀アリール基、5-10員ヘテロアリール基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)R₁₁または-C₀₋₈-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀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。

【0092】

「5-10員複素アリールオキシ基」とは-O-(無置換の5-10員複素アリール基)をいうが、その5-10員複素アリール基の定義は前記の通りで、5-10員複素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、置換されたもの場合、置換基は独立

10

20

30

40

50

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、 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、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ または $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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。

【0093】

「 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個の原子団をいうが、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。

【0094】

「 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 」とは $-S(O)_rR_9$ 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上記の通りである。

【0095】

「 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 」とは $-O-R_{10}$ 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上記の通りである。

【0096】

「 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 」とは $-C(O)OR_{10}$ 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上記の通りである。

【0097】

「 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 」とは $-C(O)R_{11}$ 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上記の通りである。

【0098】

「 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 」とは $-O-C(O)R_{11}$ 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上記の通りである。

【0099】

「 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 」とは $-NR_{12}R_{13}$ 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上記の通りである。

【0100】

「 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 」とは $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 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上記の通りである。

【0101】

「 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 」とは $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 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上記の通りである。

【0102】

「 $-C_{0-8}-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 」とは $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 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上記の通りである。

【0103】

「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、ジプロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリプロモメチル基などを含むが、これらに限定されない。

【0104】

「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、ジプロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリク

10

20

30

40

50

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。

【0105】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。「H₂O」とは水をいう。「THF」とは、テトラヒドロフランをいう。「EA/EtOAc」とは酢酸エチルをいう。「MeOH」とはメタノールをいう。「EtOH」とはエタノールをいう。「DMSO」とはジメチルスルホキシドをいう。「DMF」とはN,N-ジメチルホルムアミドをいう。「DIPEA」とはジイソプロピルエチルアミンをいう。「PE」とは石油エーテルをいう。「CH₂Cl₂」とはジクロロメタンをいう。「Et₃N」とはトリエチルアミンをいう。「HOAc」とは酢酸をいう。「NaHCO₃」とは炭酸水素ナトリウムをいう。「Na₂SO₄」とは硫酸ナトリウムをいう。「K₂CO₃」とは炭酸カリウムをいう。「CuI」とはヨウ化第一銅をいう。「Pd₂(dba)₃」とはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムをいう。「brettPhos」とはジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル[1,1'-ビフェニル]-2-イル]ホスフィンをいう。「NBS」とはN-ブロモスクシンイミドをいう。「NIS」とはN-ヨードスクシンイミドをいう。「AIBN」とはアゾビスイソブチロニトリルをいう。「MeNH₂」とはメチルアミンをいう。「NaBH(OAc)₃」とはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドをいう。「LDA」とはリチウムジイソプロピルアミドをいう。「NH₄Cl」とは塩化アンモニウムをいう。「LiOH」とは水酸化リチウムをいう。「Na₂S₂O₃」とはチオ硫酸ナトリウムをいう。「LiHMDS」とはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドをいう。「EDCI」とは塩酸1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドをいう。

10

【0106】

「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。

20

【0107】

「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。

30

【0108】

「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。

【0109】

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。

40

【0110】

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。

【0111】

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

50

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。

【0112】

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。

【0113】

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製造することができるものである。

10

【0114】

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。

【0115】

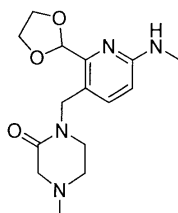
一、中間体の製造

1、1-((2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オンの製造

【0116】

20

【化23】

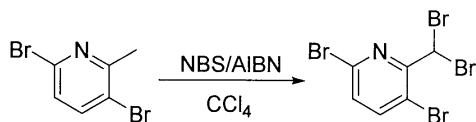


工程1：3,6-ジブromo-2-(ジブromoメチル)ピリジンの合成

30

【0117】

【化24】



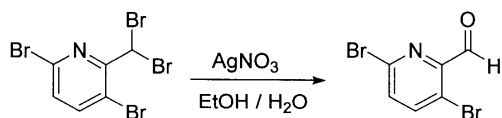
3,6-ジブromo-2-メチルピリジン(10.0 g, 39.86 mmol)を四塩化炭素(100 mL)に溶解させ、さらにNBS(14.189 g, 79.71 mmol)およびAIBN(1.307 g, 7.97 mmol)を入れ、還流まで加熱し、一晚反応させた。反応させた後、ジクロロメタンを入れて希釈し、さらに順に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[石油エーテル：酢酸エチル=5：1] 3,6-ジブromo-2-(ジブromoメチル)ピリジンを得た(15.0 g, 収率：92%)。ESI-MS 410.0 [M+H]⁺。

40

工程2：3,6-ジブromoメチルピリジンアルデヒドの合成

【0118】

【化25】

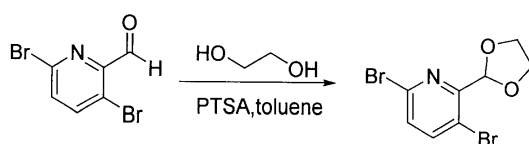


3,6-ジブロモ-2-(ジブロモメチル)ピリジン (20.0 g, 48.94 mmol) をエタノール-水の混合溶剤 (200 mL / 50 mL) に溶解させ、硝酸銀を入れ (16.63 g, 97.87 mmol)、80 10
 まで加熱し、一晩反応させた。反応させた後、ろ液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー
 によって分離させ、[石油エーテル：酢酸エチル=5：1] 3,6-ジブロモメチルピリジンアル
 デヒドを得た (11.0 g, 収率：85%)。ESI-MS 266.0 [M+H]⁺。

工程3：3,6-ジブロモ-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジンの合成

【0119】

【化26】

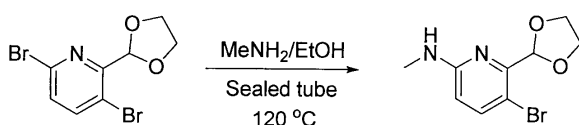


3,6-ジブロモメチルピリジンアルデヒド (10.0 g, 37.75 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解させ、エチレングリコール (5.85 g, 94.38 mmol) を入れ、さらにp-トルエンスル
 ホン酸 (3.23 g, 18.88 mmol) を入れ、分水器で110 まで加熱し、一晩反応させた。反
 応させた後、濃縮し、粗製品3,6-ジブロモ-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジンを得て
 、直接に次の反応に使用した。ESI-MS 310.0 [M+H]⁺。

工程4：5-ブロモ-6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-N-メチルピリジン-2-アミンの合成

【0120】

【化27】

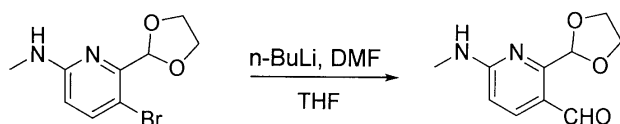


3,6-ジブロモ-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン (8.0 g, 25.89 mmol) をMeNH₂/E
 tOH (70 mL, 7.0 M) に溶解させ、試験管に入れ、120 で一晩反応させた。反応させた後
 、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[石油エーテル：酢酸エチル=2
 :1] 5-ブロモ-6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-N-メチルピリジン-2-アミンを得た (4.7
 2 g, 収率：70%)。ESI-MS 259.2, 261.2 [M+H]⁺。

工程5：2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ニコチンアルデヒドの合成

【0121】

【化28】



5-ブロモ-6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン (4.72 g, 18.22

10

20

30

40

50

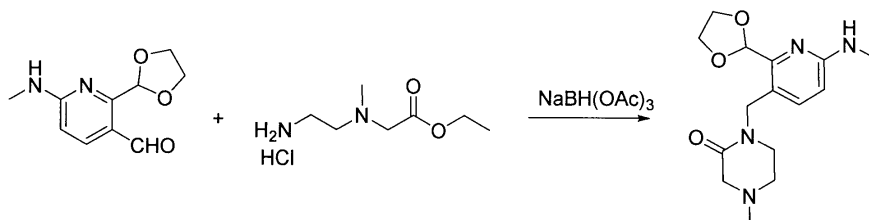
mmol) を乾燥THF (100 mL) に溶解させ、反応液で-78 に冷却し、n-ブチルリチウム (28.5 mL, 1.6 M, 45.54 mmol) を滴下し、低温に維持したまま2時間反応させた後、DMF (13.3 g, 182.17 mmol) を滴下し、室温に戻し、一晩反応させた。反応させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を入れてクエンチングし、ジクロロメタンで3回抽出した。有機相を合併し、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[石油エーテル：酢酸エチル=2：1] 2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ニコチンアルデヒドを得た (2.0 g, 収率：53%)。ESI-MS 209.2 [M+H]⁺。

工程6：1-((2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オンの合成

【0122】

【化29】

10



2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ニコチンアルデヒド (600 mg, 2.88 mmol) およびエチル N-(2-アミノエチル)-N-メチルグリシン酸塩塩酸 (1.847 g, 11.53 mmol) を1,2-ジクロロエタン (100 mL) に溶解させた後、DIPEA (1.859 g, 14.41 mmol)、MgSO₄ (3.47 g, 28.82 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (916 mg, 4.32 mmol) を入れ、室温で一晩反応させた。反応させた後、飽和NaHCO₃水溶液を入れてクエンチングし、ジクロロメタンで3回抽出した。有機相を合併し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[ジクロロメタン：メタノール=10：1] 生成物1-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-ケトンを得た (602 mg, 収率：68%)。ESI-MS 307.4 [M+H]⁺。

【0123】

中間体2～5は中間体1の合成方法を参照して製造した。

20

30

【表 A】

中間体番号	化合物構造	化合物名称	MS: m/z [M+1] ⁺
2		1-((6-(エチルアミノ)-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン	321
3		1-((2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン	351
4		1-((2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン	377
5		1-((2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-((シクロプロピル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン	333

10

20

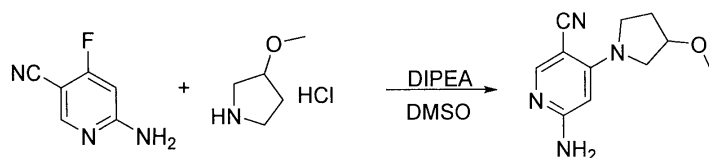
30

【 0 1 2 4 】

6、6-アミノ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ニコチンニトリルの製造

【 0 1 2 5 】

【 化 3 0 】



40

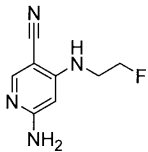
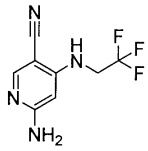
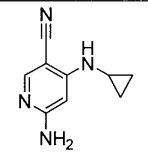
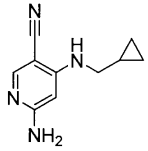
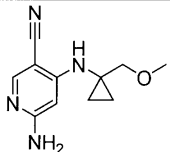
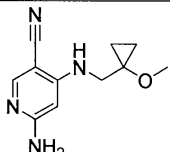
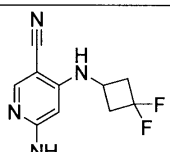
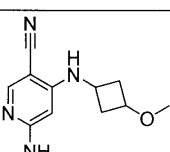
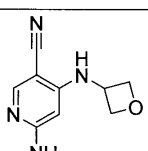
6-アミノ-4-フッ素ニコチンニトリル (200 mg, 1.46 mmol) を DMSO (10 mL) に溶解させ、3-メトキシピロリジン塩酸塩 (603 mg, 4.38 mmol) および DIPEA (942 mg, 7.30 mmol) を入れ、80 °C まで加熱し、攪拌しながら一晩反応させた。反応させた後、ジクロロメタンを入れて希釈し、順に水、飽和塩で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、濃縮し、快速にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離させ、[CH₂Cl₂/MeOH 10:1] 6-アミノ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ニコチンニトリルを得た (270 mg, 収率: 85%)。ESI-MS 219.2 [M+H]⁺。

【 0 1 2 6 】

中間体7~52は中間体6の合成方法を参照して製造した。

50

【表 B】

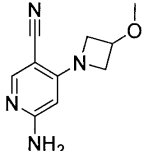
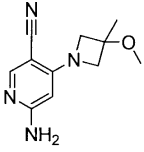
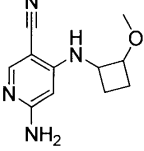
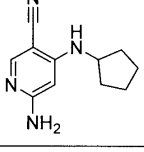
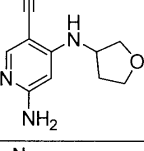
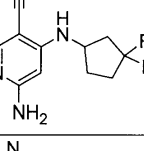
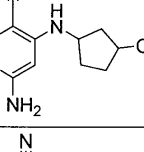
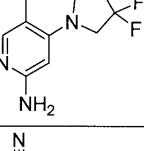
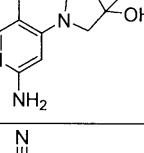
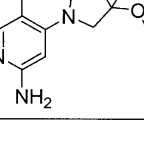
中間体番号	化合物構造	化合物名称	MS: m/z [M+1] ⁺
7		6-アミノ-4-((2-フルオロエチル)アミノ)ニコチンニトリル	181
8		6-アミノ-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ニコチンニトリル	217
9		6-アミノ-4-(シクロプロピルアミノ)ニコチンニトリル	175
10		6-アミノ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ニコチンニトリル	189
11		6-アミノ-4-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)アミノ)ニコチンニトリル	219
12		6-アミノ-4-(((1-メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)ニコチンニトリル	219
13		6-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ニコチンニトリル	225
14		6-アミノ-4-((3-メトキシシクロプロピル)アミノ)ニコチンニトリル	219
15		6-アミノ-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ニコチンニトリル	191

10

20

30

40

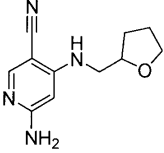
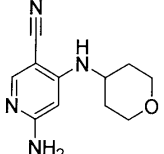
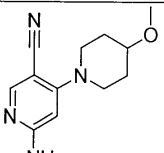
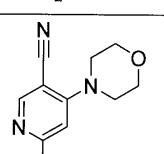
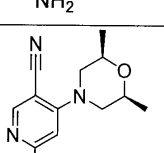
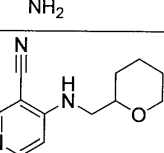
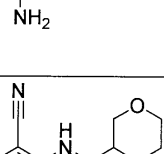
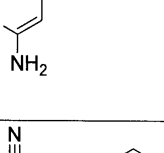
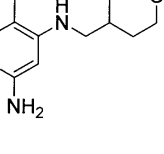
16		6-アミノ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ニコチンニトリル	205
17		6-アミノ-4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ニコチンニトリル	219
18		6-アミノ-4-((2-メトキシシクロプロピル)アミノ)ニコチンニトリル	219
19		6-アミノ-4-(シクロペンチルアミノ)ニコチンニトリル	203
20		6-アミノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ニコチンニトリル	205
21		6-アミノ-4-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)アミノ)ニコチンニトリル	239
22		6-アミノ-4-((3-メトキシシクロペンチル)アミノ)ニコチンニトリル	233
23		6-アミノ-4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ニコチンニトリル	225
24		6-アミノ-4-(3-ヒドロキシル-3-メチルピロリジン-1-イル)ニコチンニトリル	219
25		6-アミノ-4-(3-メトキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ニコチンニトリル	233

10

20

30

40

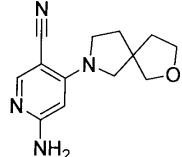
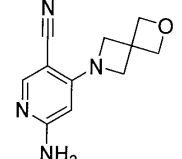
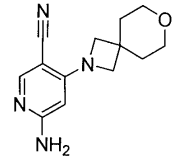
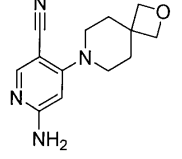
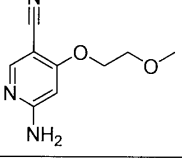
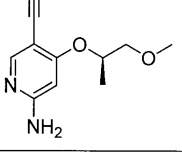
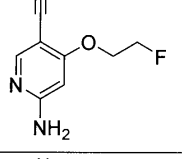
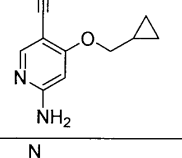
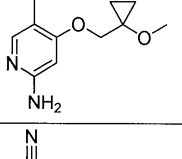
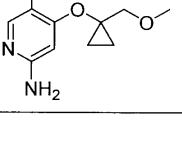
26		6-アミノ-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル) アミノ)ニコチンニトリル	219
27		6-アミノ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ニコチンニトリル	219
28		6-アミノ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ニコチンニトリル	233
29		6-アミノ-4-モルホリノニコチンニトリル	205
30		6-アミノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ニコチンニトリル	233
31		6-アミノ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)アミノ)ニコチンニトリル	233
32		6-アミノ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル)アミノ)ニコチンニトリル	233
33		6-アミノ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)ニコチンニトリル	233
34		6-アミノ-4-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ニコチンニトリル	245

10

20

30

40

35		6-アミノ-4-(2-オキサ-7-アザ スピロ[4.4]ノナン-7-イル) ニコチンニトリル	245
36		6-アミノ-4-(2-オキサ-6-アザ スピロ[3.3]ヘプタン-6-イ ル)ニコチンニトリル	217
37		6-アミノ-4-(7-オキサ-2-アザ スピロ[3.5]ノナン-2-イル) ニコチンニトリル	245
38		6-アミノ-4-(2-オキサ-7-アザ スピロ[3.5]ノナン-7-イル) ニコチンニトリル	245
39		6-アミノ-4-(2-メトキシエト キシ)ニコチンニトリル	194
40		(R)-6-アミノ-4-((1-メトキシ プロパン-2-イル)オキシ ル)ニコチンニトリル	208
41		6-アミノ-4-(2-フルオロエト キシ)ニコチンニトリル	182
42		6-アミノ-4-(シクロプロピル メトキシ)ニコチンニトリル	190
43		6-アミノ-4-((1-メトキシシ クロプロピル)メトキシ)ニ コチンニトリル	220
44		6-アミノ-4-(1-(メトキシメ チル)シクロプロピルオキ シ)ニコチンニトリル	220

10

20

30

40

45		6-アミノ-4-(オキセタン-2-イルメトキシ)ニコチンニトリル	206
46		6-アミノ-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ニコチンニトリル	220
47		6-アミノ-4-(シクロペンチルオキシ)ニコチンニトリル	204
48		6-アミノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキサ)ニコチンニトリル	206
49		6-アミノ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ニコチンニトリル	220
50		6-アミノ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)ニコチンニトリル	234
51		6-アミノ-4-(イソプロピルチオ)ニコチンニトリル	194
52		6-アミノ-4-((トリフルオロメチル)チオ)ニコチンニトリル	220

10

20

30

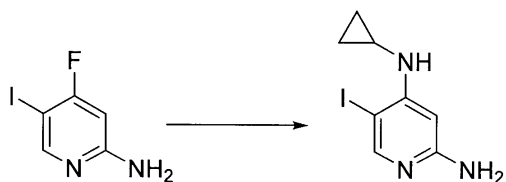
40

【 0 1 2 7 】

53、N⁴-シクロプロピル-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミンの製造

【 0 1 2 8 】

【 化 3 1 】



50

4-フッ素-5-ヨードピリジン-2-アミン(1.4g, 5.88mmol)をシクロプロピルアミン(20 mL)に溶解させ、80 °Cの外気温で96時間反応させ、濃縮した後、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[溶離剤: CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂/MeOH (20:1)] N⁴-シクロプロピル-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミンを得た(1.38g, 収率: 85%)。MS m/z (ESI): 276.2 [M+H]⁺。

【0129】

中間体56-58は中間体53の合成方法を参照して製造した。

【表C】

中間体番号	化合物構造	化合物名称	MS: m/z [M+1] ⁺
56		N ⁴ -(2-フルオロエチル)-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミン	282
57		5-ヨード-N ⁴ -(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-2,4-ジアミン	318
58		N ⁴ -(シクロプロピルメチル)-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミン	290

10

20

【0130】

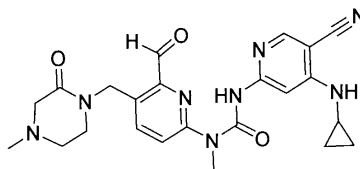
具体的な実施例の化合物の製造

実施例1 3-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の製造

30

【0131】

【化32】

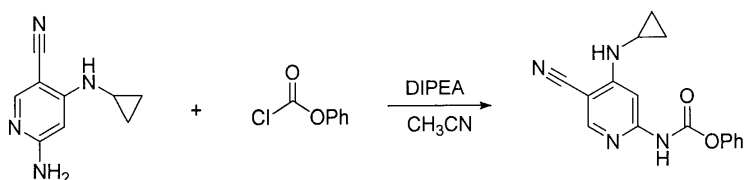


工程1: フェニル(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメートの合成

40

【0132】

【化33】



50

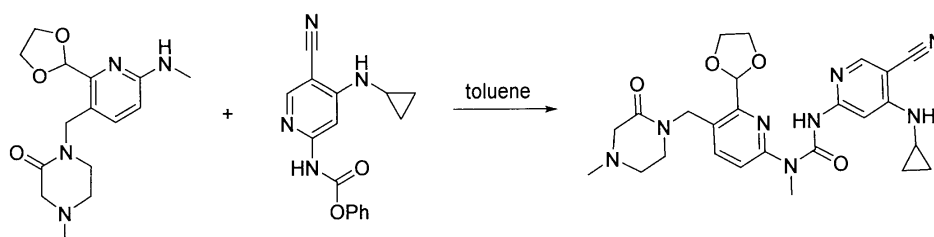
6-アミノ-4-(シクロプロピルアミノ)ニコチノニトリル (100 mg, 0.574 mmol) を乾燥アセトニトリル (10 mL) に溶解させ、DIPEA (222 mg, 1.722 mmol) を入れ、最後フェニルクロロホルメート (180 mg, 1.148 mmol) を滴下し、室温で攪拌しながら1時間反応させた。反応させた後、ジクロロメタンを入れて希釈し、さらに順に水、飽和塩で洗浄し、無水塩化ナトリウムで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、快速にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離させ、[石油エーテル：酢酸エチル1:1] フェニル (5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメート (120 mg, 収率：71%) を得た。ESI-MS 295.3 [M+H]⁺。

【0133】

工程2：1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の合成

【0134】

【化34】



10

20

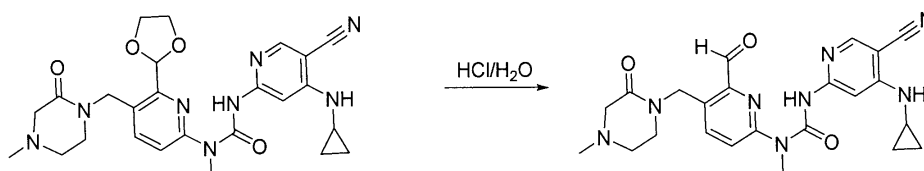
1-((2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン (40 mg, 0.131 mmol) およびフェニル (5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメート (38 mg, 0.131 mmol) を乾燥トルエン (10 mL) に溶解させ、マイクロ波で120 °Cまで加熱し、5時間反応させた。反応させた後、濃縮し、粗製品をPTLCによって分離させ、[ジクロロメタン：メタノール=10:1] 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素 (14 mg, 収率：21%) を得た。ESI-MS 507.6 [M+H]⁺。

【0135】

工程3：3-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の合成

【0136】

【化35】



30

40

1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素 (14 mg, 0.028 mmol) をTHF/H₂Oの混合液 (10 mL, 4:1) に溶解させ、濃塩酸を3滴滴下し、室温で攪拌しながら一晩反応させた。反応させた後、飽和炭酸水素ナトリウムを入れて弱アルカリ性に中和し、ジクロロメタンで3回抽出し、有機相を合併し、順に水、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、ろ液を濃縮し、PTLCによって分離させ、[ジクロロメタン：メタノール=10:1] 3-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) 50

メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(8 mg, 収率: 62%)を得た。ESI-MS 463.4 [M+H]⁺。

【 0 1 3 7 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 13.03 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.49(s, 1H), 3.47-3.42(m, 1H), 3.30-3.26(m,2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.70-2.51 (m,1H), 2.43(s, 3H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

実施例2~51は実施例1の合成方法を参照して製造した。

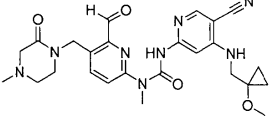
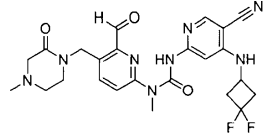
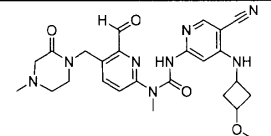
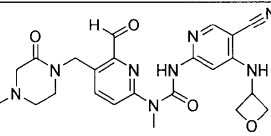
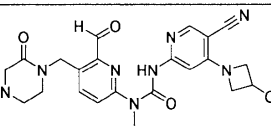
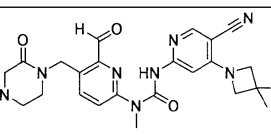
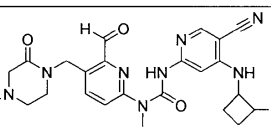
【表 D】

実施例番号	化合物構造	化合物名称	MS: m/z [M+1] ⁺
2		3-(5-シアノ-4-(2-フルオロエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	469
3		3-(5-シアノ-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	505
4		3-(5-シアノ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	477
5		3-(5-シアノ-4-((1-メトキシメチル)シクロプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-	507

10

20

30

		(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	
6		3-(5-シアノ-4-(((1-(メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	507
7		3-(5-シアノ-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	513
8		3-(5-シアノ-4-((3-メトキシシクロブチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	507
9		3-(5-シアノ-4-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	479
10		3-(5-シアノ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	493
11		3-(5-シアノ-4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素	507
12		3-(5-シアノ-4-((2-メトキシシクロブチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキ	507

10

20

30

40

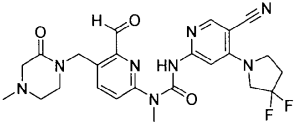
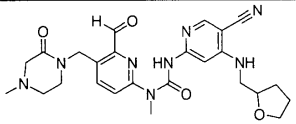
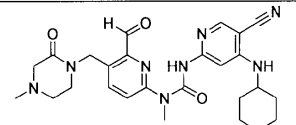
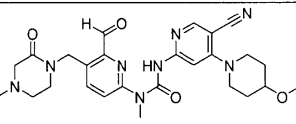
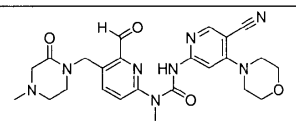
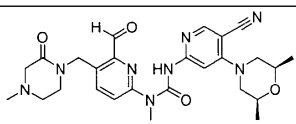
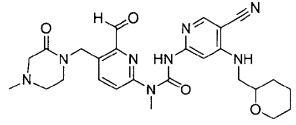
		ソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	
13		3- (5-シアノ-4- (シクロペンチルアミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	491
14		3- (5-シアノ-4- (テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	493
15		3- (5-シアノ-4- (3,3-ジフルオロシクロペンチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	527
16		3- (5-シアノ-4-((3-メトキシシクロペンチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	521
17		3- (5-シアノ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	507
18		3- (5-シアノ-4-(3-ヒドロキシル-3-メチルピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	507
19		3- (5-シアノ-4-(3-メトキシ-3-メチルピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキシピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	521

10

20

30

40

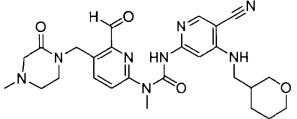
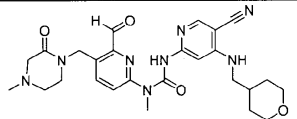
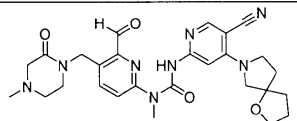
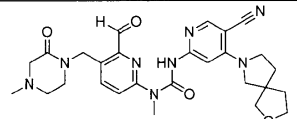
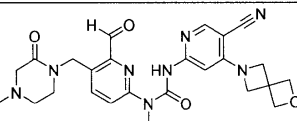
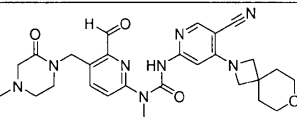
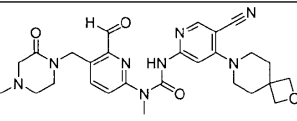
20		3- (5-シアノ-4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	513
21		3- (5-シアノ-4- ((テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	507
22		3- (5-シアノ-4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	507
23		3- (5-シアノ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	521
24		3- (5-シアノ-4-モルホリノピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	493
25		3- (5-シアノ-4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	521
26		3- (5-シアノ-4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	521

10

20

30

40

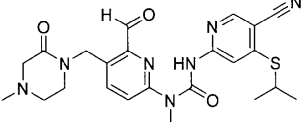
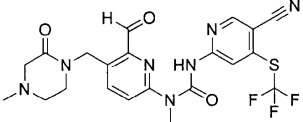
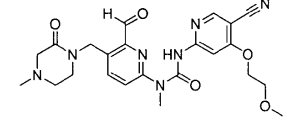
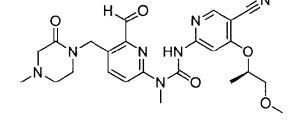
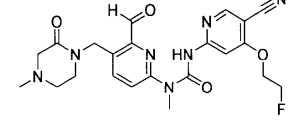
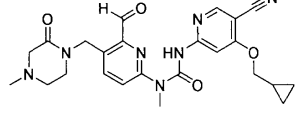
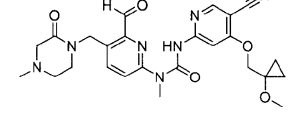
27		3- (5-シアノ-4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	521
28		3- (5-シアノ-4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	521
29		3- (5-シアノ-4-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	533
30		3- (5-シアノ-4-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	533
31		3- (5-シアノ-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	505
32		3- (5-シアノ-4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	533
33		3- (5-シアノ-4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	533

10

20

30

40

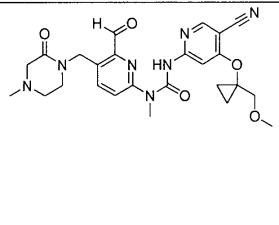
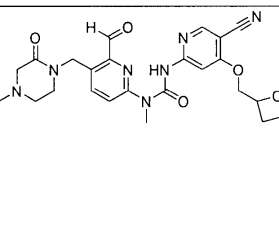
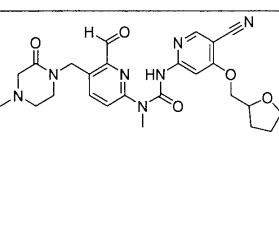
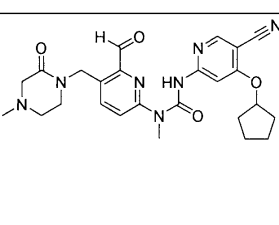
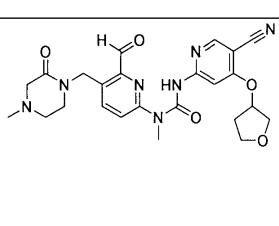
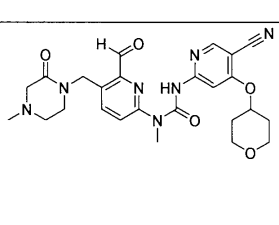
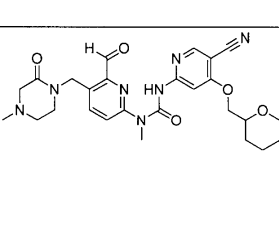
34		3- (5-シアノ-4- (イソプロピルチオ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	482
35		3- (5-シアノ-4- ((トリフルオロメチル) チオ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	508
36		3- (5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	482
37		(R)-3- (5-シアノ-4-(1-メトキシプロパン-2-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	496
38		3- (5-シアノ-4- (2-フルオロエトキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	470
39		3- (5-シアノ-4- (シクロプロピルメトキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	478
40		3- (5-シアノ-4-((1-(メトキシシクロプロピル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	508

10

20

30

40

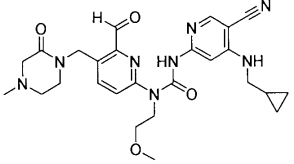
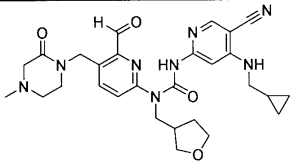
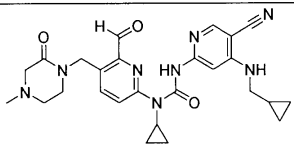
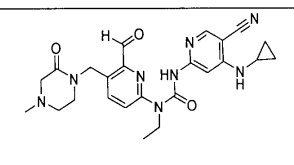
41		3- (5-シアノ-4- (1-(メトキシメチル) シクロプロポキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	508
42		3- (5-シアノ-4- (オキセタン-2-イルメトキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	494
43		3- (5-シアノ-4- (テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	508
44		3- (5-シアノ-4- (シクロペンチルオキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	492
45		3- (5-シアノ-4- (テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	494
46		3- (5-シアノ-4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	508
47		3- (5-シアノ-4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	522

10

20

30

40

48		3-(5-シアノ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-(2-メトキシエチル)尿素	521
49		3-(5-シアノ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)尿素	547
50		3-(5-シアノ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-シクロプロピル-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)尿素	503
51		3-(5-シアノ-4-((シクロプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-エチル-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)尿素	477

10

20

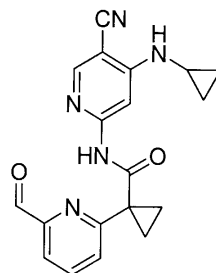
30

【0138】

実施例52 N-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミルピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミドの製造

【0139】

【化36】



40

工程1: 1-(6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ニトリルの合成

【0140】

【化37】



シクロプロパンニトリル(800 mg, 11.9 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解させ、室温でヘキサメチルジシラジドカリウムのテトラヒドロフラン溶液(14.3 mL, 14.3 mol)を入れ、20分撹拌した後、さらに2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-フルオロピリジン (4.02 g, 23.8 mmol) を入れ、70 で撹拌しながら16時間反応させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[溶離剤: PE ~ PE /EtOAc (3:1)] 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ニトリル(450 mg, 収率18%)を得た。MS m/z (ESI): 217.2 [M+H]⁺。

10

【0141】

工程2: 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミドの合成

【0142】

【化38】



20

1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ニトリル(450 mg, 2.08 mmol)をメタノールおよび水の混合溶液 (50 mL) に溶解させ、室温で水酸化ナトリウム(333 mg, 8.33 mmol)を入れ、還流まで16時間撹拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[溶離剤: CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂/MeOH (10:1)] 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド(70 mg, 収率: 14%)を得た。MS m/z (ESI): 235.2 [M+H]⁺。

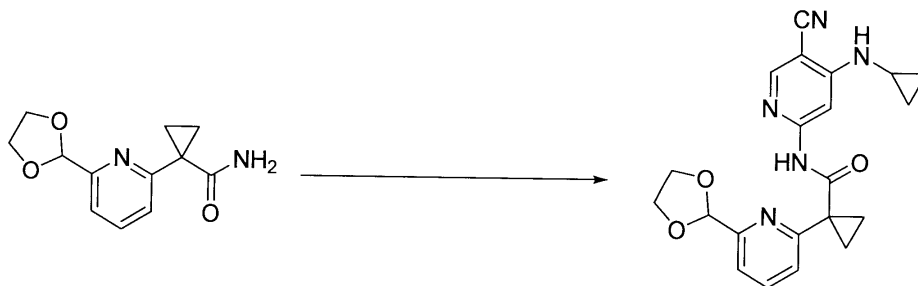
30

【0143】

工程3: 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミドの合成

【0144】

【化39】



40

1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド(70 mg, 0.29 mmol)、6-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)ニコチンニトリル(69.2 mg, 0.36 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(27.2 mg, 0.03 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィン)-9,9-ジメチルオキサゼピン(17.3 mg, 0.03 mmol)をメタノール (30 mL) に溶解させ、炭酸セシウム(193 mg, 0.59 mmol) を130 のマイクロ波で2時

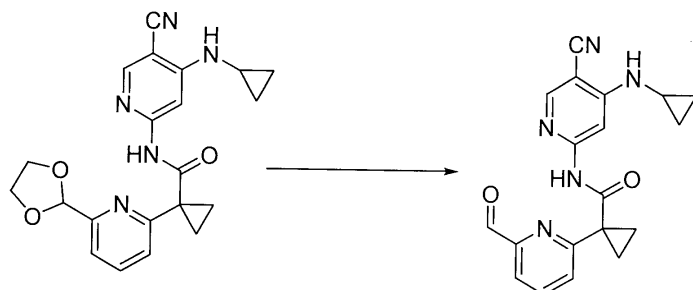
50

間攪拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[溶離剤：CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂/MeOH (10:1)] 1-(6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド(100 mg, 収率：14%)を得た。MS m/z (ESI)：392.0 [M+H]⁺。

工程4：N-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミルピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミドの合成

【0145】

【化40】



10

1-(6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド(100 mg, 0.25 mmol) をテトラヒドロフランおよび水(10:1)の混合溶液(11 mL)に溶解させ、濃塩酸(0.3 mL)を
20
入れ、4時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(4 mL)で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し(20 mL * 3)、有機相を合併し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後、薄層クロマトグラフィー法によって分離させ[溶離剤：CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂/MeOH (10:1)] N-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミルピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド(3 mg, 収率：3%)を得た。MS m/z (ESI)：348.3 [M+H]⁺。

【0146】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 11.21 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).

実施例53～55は実施例52の合成方法を参照して製造した。

30

【表 E】

実施例番号	化合物構造	化合物名称	MS: <i>m/z</i> [M+1] ⁺
53		N-(5-シアノ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド	488
54		N-(5-シアノ-4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド	518
55		N-(5-シアノ-4-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド	474

10

20

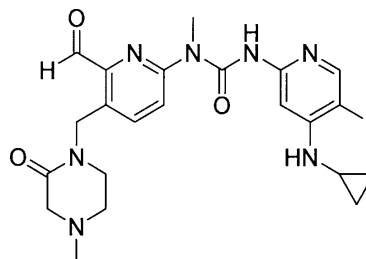
30

【0147】

実施例56 3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の製造

【0148】

【化41】

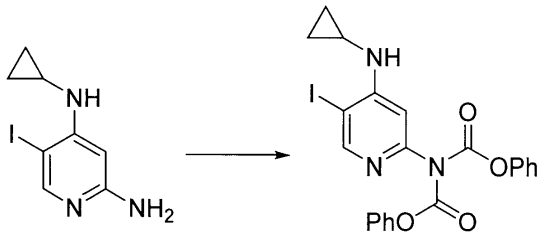


40

工程1: N²-ジ(フェノキシオキソ)-N⁴-シクロプロピル-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミンの合成

【0149】

【化42】



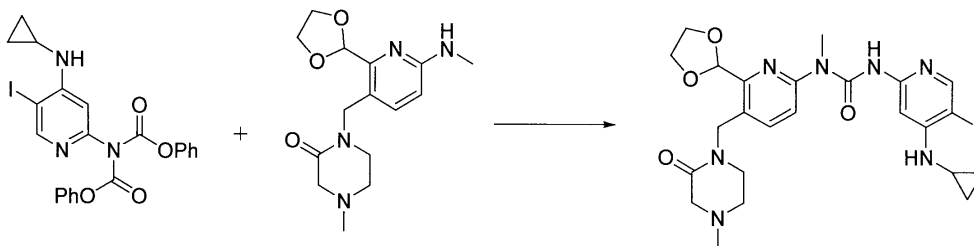
N^4 -シクロプロピル-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミン(200 mg, 0.73 mmol)をアセトニトリル溶液(15 mL)に溶解させ、氷水浴でDIPEA(282 mg, 2.19 mmol)、クロロギ酸ベンジル(240 mg, 1.53 mmol)を入れ、0 で2時間攪拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)] N^2 -ジ(フェノキシオキソ)- N^4 -シクロプロピル-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミン(200 mg, 収率: 53%)を得た。MS m/z (ESI): 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

工程2: 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の合成

【0150】

【化43】



20

N^2 -ジ(フェノキシオキソ)- N^4 -シクロプロピル-5-ヨードピリジン-2,4-ジアミン(50 mg, 0.10 mmol)、1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン(30 mg, 0.10 mmol)をトルエン(4 mL)に溶解させ、120 のマイクロ波で3時間攪拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離させ、[溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15:1)] 1-(6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(11 mg, 収率: 18%)を得た。MS m/z (ESI): 608.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

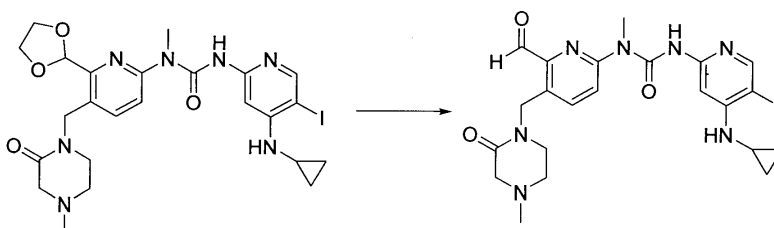
【0151】

工程3: 3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の合成

40

【0152】

【化44】



50

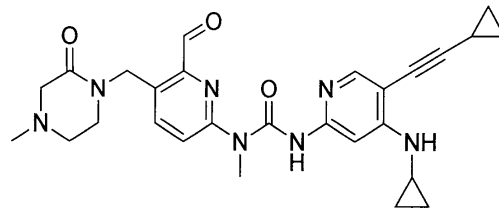
1-(6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(11 mg, 0.02mmol)をテトラヒドロフランおよび水の混合溶剤(3 mL)に溶解させ、濃塩酸を1滴入れ、室温で30分反応させ、炭酸水素ナトリウムで弱アルカリ性に中和し、酢酸エチルおよび水を入れ、順に有機相、飽和塩で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後、準備ボードによって分離させ、[溶離剤: CH₂Cl₂ ~ CH₂Cl₂/MeOH (12:1)] 3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(4 mg, 収率: 39%)を得た。MS m/z (ESI): 564.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.50 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.87 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.59 - 0.55 (m, 2H)。

実施例57 3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の製造

【0153】

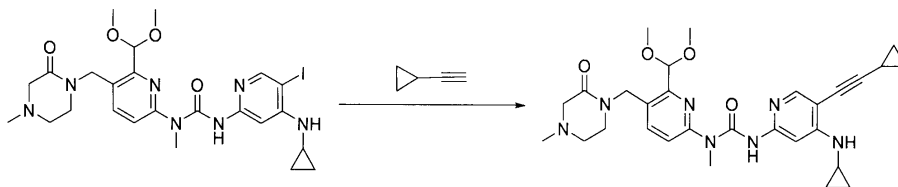
【化45】



工程1: 3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-1-(6-(ジメトキシメチル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の合成

【0154】

【化46】



3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-ヨードピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(300 mg, 0.49 mmol)、シクロプロピルアセチレン(162 mg, 2.45 mmol)、CuI(19 mg, 0.01 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(7 mg, 0.01 mmol)、トリエチルアミン(148 mg, 1.47 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解させ、窒素による保護で80 °Cに加熱し、4時間反応させた。酢酸エチルを入れてる過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離させ、[DCM/MeOH] 3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-1-(6-(ジメトキシメチル)-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(152 mg, 収率: 56%)を得た。MS m/z (ESI): 548 [M+H]⁺。

【0155】

10

20

30

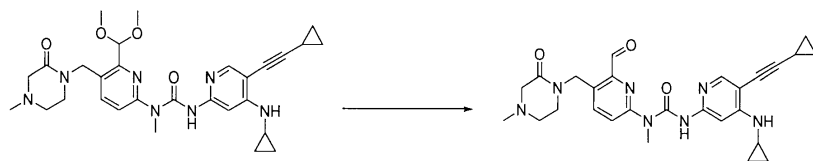
40

50

工程2：3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素の合成

【0156】

【化47】



10

3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-1-(6-(ジメトキシメチル)-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(7 mg, 0.013 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)および水(1 mL)の緩和溶剤に溶解させ、濃塩酸を2滴滴下し、完成までLCMS監視を実施し、直ちに氷水浴で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチングし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、準備ボードによって分離させ、3-(4-(シクロプロピルアミノ)-5-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-2-イル)-1-(6-ホルミル-5-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル尿素(3 mg, 収率：47%)を得た。MS m/z (ESI): 502 [M+H]⁺。

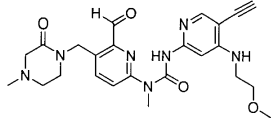
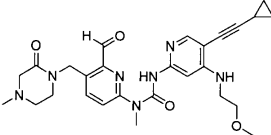
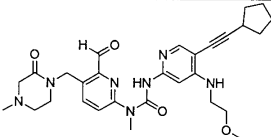
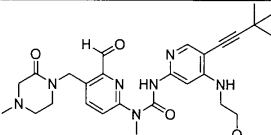
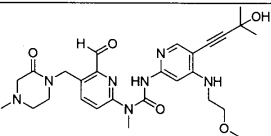
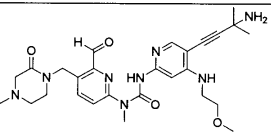
20

【0157】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.22 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 0.85 - 0.75 (m, 8H)

実施例58～74は実施例57の合成方法を参照して製造した。

【表 F】

実施例 番号	化合物構造	化合物名称	MS: <i>m/z</i> [M+1] ⁺
58		3- (5-エチニル-4-((2-メトキシエチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1-(6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	480
59		3- (5- (シクロプロピルエチニル) -4-((2-メトキシエチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	520
60		3- (5- (シクロペンチルエチニル) -4-((2-メトキシエチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	548
61		3- (5- (3,3-ジメチルブチル-1-アルキン-1-イル) -4-((2-メトキシエチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	536
62		1- (6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -3- (5-ヒドロキシル-3-メチルブチル-1-アルキン-1-イル) -4-((2-メトキシエチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	538
63		3- (5- (3-アミノ-3-メチルブチル-1-アルキン-1-イル) -4-((2-メトキシエチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリ	537

10

20

30

40

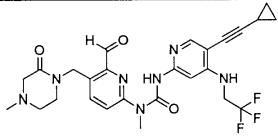
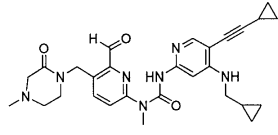
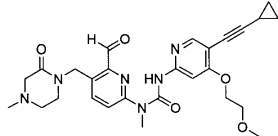
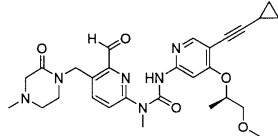
		ジン-2-イル) -1-メチル尿素	
64		3- (4- (シクロプロピルアミノ) -5-エチニルピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	462
65		3- (5-エチニル-4-(2-メトキシエチル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	481
66		(R)-3- (5-エチニル-4-(1-メトキシプロパン-2-イル) オキシル) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	495
67		3- (4- (シクロプロピルアミノ) -5-(プロピル-1-アルキン-1-イル)ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	476
68		1- (6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -3- (4- (2-メトキシエトキシ) -5- (プロピル-1-アルキン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	495
69		(R)-1- (6-ホルミル-5-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -3- (4- (1-メトキシプロパン-2-イル) オキシル) -5-(プロピル-1-アルキン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	509
70		3- (5- (シクロプロピルエチニル) -4-((2-フルオロエチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミル-5- (4-メチル-2-オキソピペラジン-1-	508

10

20

30

40

		イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1- メチル尿素	
71		3- (5- (シクロプロピルエチニル) - 4-((2,2,2-トリフルオロエチル) アミ ノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミ ル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジ ン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イ ル) -1-メチル尿素	544
72		3- (5- (シクロプロピルエチニル) - 4- ((シクロプロピルメチル) アミ ノ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホルミ ル-5- ((4-メチル-2-オキソピペラジ ン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イ ル) -1-メチル尿素	516
73		3- (5- (シクロプロピルエチニル) - 4-(2-メトキシエチル) ピリジン-2-イ ル) -1- (6-ホルミル-5- ((4-メチル- 2-オキソピペラジン-1-イル) メチ ル) ピリジン-2-イル) -1-メチル尿素	532
74		(R)-3- (5- (シクロプロピルエチニル) -4-(1-メトキシプロパン-2-イル) オキサ) ピリジン-2-イル) -1- (6-ホ ルミル-5- ((4-メチル-2-オキソピペ ラジン-1-イル) メチル) ピリジン-2- イル) -1-メチル尿素	560

10

20

30

【 0 1 5 8 】

生物学的測定・評価

I、一、FGFR4の体外の生物化学的キナーゼ分析

本発明では、FGFR4 Caliper Assayによって化合物のFGFR4に対する阻害活性の特性を測定した。具体的な実験過程は以下になる。

40

【 0 1 5 9 】

1、本発明で行われたキナーゼ反応は、384ウェルプレートで行われ、それぞれ12.5 μMのFGFR4と65 μMのATPおよび1 μMのペプチド(5 Fluo Ahx KKKKEEIIYFFFG NH₂)を取った。

【 0 1 6 0 】

2、50 mM HEPES、pH 7.5、1 mM DTT、0.02% Tween 20、0.02% BSA、0.6% DMSO、10 mM -グリセロリン酸塩および10 μM オルトバナジン酸ナトリウム、6 mM MgCl₂の反応系に入れた。

【 0 1 6 1 】

3、30 でインキュベートして40分間反応させた。

50

【 0 1 6 2 】

4、停止溶液（100 mM HEPES、pH7. 5、5% DMSO、0.1% Caliper 塗布試薬、10 mM EDTA および0.015% Brij35）の添加により反応を停止させた。

【 0 1 6 3 】

5、キナーゼ反応が停止した培養プレートを取ってCaliper LC 3000ワークステーションに移してデータをリードし、Caliperマイクロ流体移動度シフト技術によってリン酸化と未リン酸化のペプチドを分離し、そして一定の緩衝液にチップを通して分析物を移し、またその標識の蛍光シグナルで基質であるペプチドの移動をモニタリングし、形成したリン酸基ペプチドの量でキナーゼ活性を計算した。

【 0 1 6 4 】

6、最後に、非線形回帰によって異なる化合物の濃度における阻害百分率を分析してIC₅₀値を測定した。具体的な実施例の化合物の酵素学的活性の検出結果を表1に示す。

I I、FGFR4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。中国科学院細胞ライブラリー由来のHuh7肝細胞癌細胞（カタログ番号TChU182）でDMEM高ブドウ糖(Gibco、カタログ番号1773536)、10%牛胎児血清(Gibco、10099-141)において37℃、5%CO₂インキュベーターで培養した。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、CTG試薬（Promega, #G7573）を使用した。具体的な実験過程は以下のようになる。

【 0 1 6 5 】

1、細胞を3500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）に接種した。

【 0 1 6 6 】

2、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。

【 0 1 6 7 】

3、化合物の5倍段階希釈によって投与量の効果・作用を測定し、10 μMから開始した。

【 0 1 6 8 】

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。

【 0 1 6 9 】

5、プレートリーダー（M1000, Tecan）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半数最大生長阻害に達する化合物の濃度（EC₅₀）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の検出結果を表1に示す。

【 0 1 7 0 】

10

20

30

【表 1】

表 1 酵素学および細胞活性の検出結果

実施例 番号	酵素学的 活性	細胞活性		¹ H-NMR(400 MHz)	
	FGFR4 IC ₅₀ (nM)	HuH-7 EC ₅₀ (nM)	HuH-7 Absolute IC ₅₀ (nM)		
1	2.0	8.3	26.2	(CDCl ₃) δ 13.03 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.49(s, 1H), 3.47-3.42(m, 1H), 3.30-3.26(m,2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.70-2.51 (m,1H), 2.43(s, 3H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H).	10
2	8.0	NT	NT	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.48 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.67 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.57 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.54 – 3.49 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).	20
4	3.8	25.6	77.4	(CDCl ₃) δ 12.96 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.17-5.05 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47-3.30 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.02-2.87 (m,2H), 2.58 (s, 3H), 1.47-1.42 (m,2H), 1.17-1.08 (m, 1H), 0.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 0.32 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H).	30
7	2.8	20.4	63.2	(CDCl ₃) δ 13.13 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.77 – 2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).	
8	5.8	NT	NT	(CDCl ₃) δ 13.00 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.06 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (s,	40

				2H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H).	
11	6.9	82.2	177.4	(CDCl ₃) δ 12.94 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.37 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).	10
14	5.7	20.1	57.4	(CDCl ₃) δ 13.01 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.98 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.35 (dt, <i>J</i> = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.92 – 1.85 (m, 1H).	20
15	2.3	19.3	48.6	(CDCl ₃) δ 13.08 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.73 (dd, <i>J</i> = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.7 Hz, 2H), 2.43 (dt, <i>J</i> = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.88-1.83(m, 2H).	30
17	6.5	38.1	84.9	(CDCl ₃) δ 12.91 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 – 2.20 (m, 2H).	40
21	8.0	22.7	55.4	(CDCl ₃) δ 12.99 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.36 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.66 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H).	

24	52.2	1079	1798	(CDCl ₃) δ 13.09 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.44 (s, 7H), 3.31 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).	
30	NT	76.8	206.5	(CDCl ₃) δ 12.86 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (dt, <i>J</i> = 22.8, 8.9 Hz, 2H), 3.69-3.53 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08-1.83 (m, 4H).	10
34	2.9	40.8	117.9	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.75 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.29 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	20
36	17.1	190.5	409.8	(CDCl ₃) δ 13.34 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.35 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.82-2.56 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H).	
39	3.4	48.8	100.5	(CDCl ₃) δ 13.31 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.51-3.37 (m, 2H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.79 (dt, <i>J</i> = 24.7, 13.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.42 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H).	30
51	1.4	27	65	(CDCl ₃) δ 12.94 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.67 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 0.97 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H).	40

52	16.3	NA	NA	(CDCl ₃): δ 11.21 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H);	
56	8.1	93	223	(CDCl ₃) δ 12.50 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.87 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.59 – 0.55 (m, 2H).	10
57	NA	NA	NA	(CDCl ₃) δ 12.22 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.44 – 1.41 (m, 1H), 0.85 – 0.75 (m, 8H).	20
陽性化合物	7.3	237.8	1008	(CDCl ₃) δ 12.92 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.58 – 3.46 (m, 9H), 3.09 (s, 3H).	
備考	「NT」とは「Not Tested」で、未測定ということである。陽性化合物は WO2016151499A1 実施例 24 の化合物を指す。				30

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FGFR4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った。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FGFR4高発現のHuH-7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。

【 0 1 7 1 】

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。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/107

(72)発明者 デン ハイピン

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 カイルン ロード ナンバー 780 ルーム 72
 1

(72)発明者 ヤン フェイ

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 カイルン ロード ナンバー 780 ルーム 72
 1

(72)発明者 ユ ホンピン

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 カイルン ロード ナンバー 780 ルーム 72
 1

(72)発明者 チェン デュイ

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 カイルン ロード ナンバー 780 ルーム 72
 1

(72)発明者 シュ ヤオチャン

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 カイルン ロード ナンバー 780 ルーム 72
 1

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第2016/151499(WO, A1)

特表2016-535000(JP, A)

特表2013-505245(JP, A)

Karaman, Mazen W. et.al., A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity, Nature Biotechnology, 2008年, 26(1), 127-132

(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)