

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 9 月 26 日 (2019.9.26)

【公表番号】特表 2018-527340 (P2018-527340A)

【公表日】平成 30 年 9 月 20 日 (2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報 2018-036

【出願番号】特願 2018-506998 (P2018-506998)

【国際特許分類】

C 07D 401/04 (2006.01)

A 61K 31/4709 (2006.01)

C 07D 401/14 (2006.01)

C 07D 405/14 (2006.01)

C 07D 413/14 (2006.01)

C 07D 417/14 (2006.01)

A 61K 31/497 (2006.01)

A 61K 31/506 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 17/00 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 37/02 (2006.01)

A 61P 19/02 (2006.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 17/06 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 401/04

A 61K 31/4709

C 07D 401/14

C 07D 405/14

C 07D 413/14

C 07D 417/14

A 61K 31/497

A 61K 31/506

A 61P 43/00 1 1 1

A 61P 17/00

A 61P 35/00

A 61P 29/00

A 61P 37/02

A 61P 19/02

A 61P 1/04

A 61P 17/06

A 61P 25/00

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 8 月 13 日 (2019.8.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

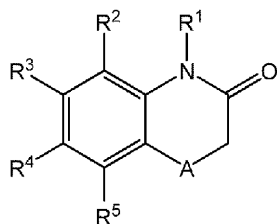
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

[式中、

A は、-CH₂- 又は酸素であり、

R¹ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R² 及び R⁵ は、独立して、水素、ハロゲン、-CH₃、-C(R^a)(R^b)(R^c)、-N(R^d)(R^e) 又は -O(R^f) を表し、

(式中、

R^a は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^b は、水素、ヒドロキシル又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^c は、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(C₆ ~ C₁₀ アリール)C₁ ~ C₆ アルキル又は (5 ~ 10 員のヘテロアリール)C₁ ~ C₆ アルキル、-O(R^g) 又は -N(R^g)(R^h) であり、

R^d は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^e は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(C₆ ~ C₁₀ アリール)C₁ ~ C₆ アルキル、(5 ~ 10 員のヘテロアリール)C₁ ~ C₆ アルキル、ケト(C₆ ~ C₁₀ アリール) 又は ケト(5 ~ 10 員のヘテロアリール) であり、

R^f は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(C₆ ~ C₁₀ アリール)C₁ ~ C₆ アルキル又は (5 ~ 10 員のヘテロアリール)C₁ ~ C₆ アルキルであり、

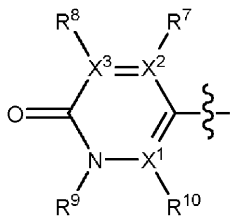
R^g は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル)C₁ ~ C₆ アルキル、(C₆ ~ C₁₀ アリール)C₁ ~ C₆ アルキル又は (5 ~ 10 員のヘテロアリール)C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^h は、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、-C(O)(R⁶)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(R⁶) 又は -C(O)N(R⁶)(R^{6'}) である

R³ 及び R⁴ の 1 つは、式 (II) の基を表すが、但し、R³ が式 (II) の基である場合、R⁴ は、R² 及び R⁵ と同じ定義を有しており、R⁴ が式 (II) の基である場合、R³ は、R² 及び R⁵ と同じ定義を有しており、

式 (II) の基は、以下の構造：

【化 2】



(II)

(式中、

X^1 、 X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、N 又は C であり、 X^1 、 X^2 又は X^3 が N である場合、それらに結合している R^7 、 R^8 又は R^{10} は存在しないが、但し、 X^1 、 X^2 及び X^3 の少なくとも 2 つは C であり、

R^7 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、線状又は分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 OR^6 、 SR^6 、 NHR^6 、 $N(R^6)(R^{6'})$ 、 $NHC(O)R^6$ 又は $N(R^6)C(O)R^{6'}$ であり、

R^8 は、ハロゲン、CN、線状又は分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 OR^6 、 SR^6 、 NHR^6 、 $N(R^6)(R^{6'})$ 、 $NHC(O)R^6$ 又は $N(R^6)C(O)R^{6'}$ であり、

R^6 及び $R^{6'}$ は、同一又は異なっており、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、

R^9 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基である) を有しており、

アルキル基はそれぞれ、線状又は分岐状であり、ハロゲン、CN、アルコキシ又はハロアルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されており、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールはそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されており、

R^3 が、式 (II) の基である場合、 R^2 、 R^4 及び R^5 のうちの 1 つは、 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-N(R^d)(R^e)$ 又は $-O(R^f)$ であり、 R^2 、 R^4 及び R^5 のうちの他の 2 つは、独立して、水素、ハロゲン又は $-CH_3$ であるか、又は

R^4 が、式 (II) の基である場合、 R^2 、 R^3 及び R^5 のうちの 1 つは、 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-N(R^d)(R^e)$ 又は $-O(R^f)$ であり、 R^2 、 R^3 及び R^5 のうちの他の 2 つは、独立して、水素、ハロゲン又は $-CH_3$ である]

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグ。

【請求項 2】

A が $-CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が水素又はメチルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-C(R^a)(R^b)O(R^g)$ 、 $-C(R^a)(R^b)N(R^g)(R^h)$ 、 $-N(R^d)(R^e)$ 又は $-O(R^f)$ 基を表し、

R^a が、H であり、

R^b が、H 又はメチルであり、

R^c が、ベンジル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、

プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、[1 , 3] ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル又はテトラヒドロピラニル基であり、 R^c 基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである、1 ~ 3 つの基によって任意選択で置換されており、

R^d が、水素又はメチルであり、

R^e が、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、[1 , 3] ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、又はテトラヒドロピラニル基であり、これらの基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されているか、又は R^e は、 $-CH(R^h)(C_3 \sim C_6 \text{ アリール})$ 若しくは $-CH(R^h)(5 \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})$ 基であり、

R^f が、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、 $-CH(R^h)(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-CH(R^h)(C_3 \sim C_6 \text{ アリール})$ 、 $-CH(R^h)(3 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 又は $-CH(R^h)(5 \sim 10 \text{ 員のヘテロアリール})$ であり、

R^g が、メチル、エチル、プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、[1 , 3] ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル又はテトラヒドロピラニル基であり、 R^g 基はそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである、1 ~ 3 つの基によって任意選択で置換されており、

R^h が、水素、線状若しくは分岐状 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は $-(CO)R^6$ であり、 R^6 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり、

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、ハロゲン、CN、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ又はハロアルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、 $-C(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-C(R^a)(R^b)O(R^g)$ 、 $-C(R^a)(R^b)N(R^g)(R^h)$ 、 $-N(R^d)(R^e)$ 又は $-O(R^f)$ 基を表し、

R^a が、H であり、

R^b が、H 又はメチルであり、

R^c が、フェニル、ベンジル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル又はピリジニル基であり、

R^d が、水素又はメチルであり、

R^e が、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、テトラヒドロピラニル、 $-CH_2$ (ピリジニル) 又は $-CH(CH_3)$ (ピリジニル) であり、

R^f が、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、 $-CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH(CH_3)$ (ピリジニル)、 $-CH_2$ (ピラジニル)、 $-CH_2$

(ピリミジニル)、 $-\text{CH}_2$ (テトラヒドロピラニル)、 $-\text{CH}_2$ (シクロペンチル)、 $-\text{CH}_2$ (シクロヘキシル)、 $-\text{CH}_2$ (オキサゾリル)又は $-\text{CH}_2$ (チアゾリル)であり、

R^g が、エチル、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はテトラヒドロピラニルであり、

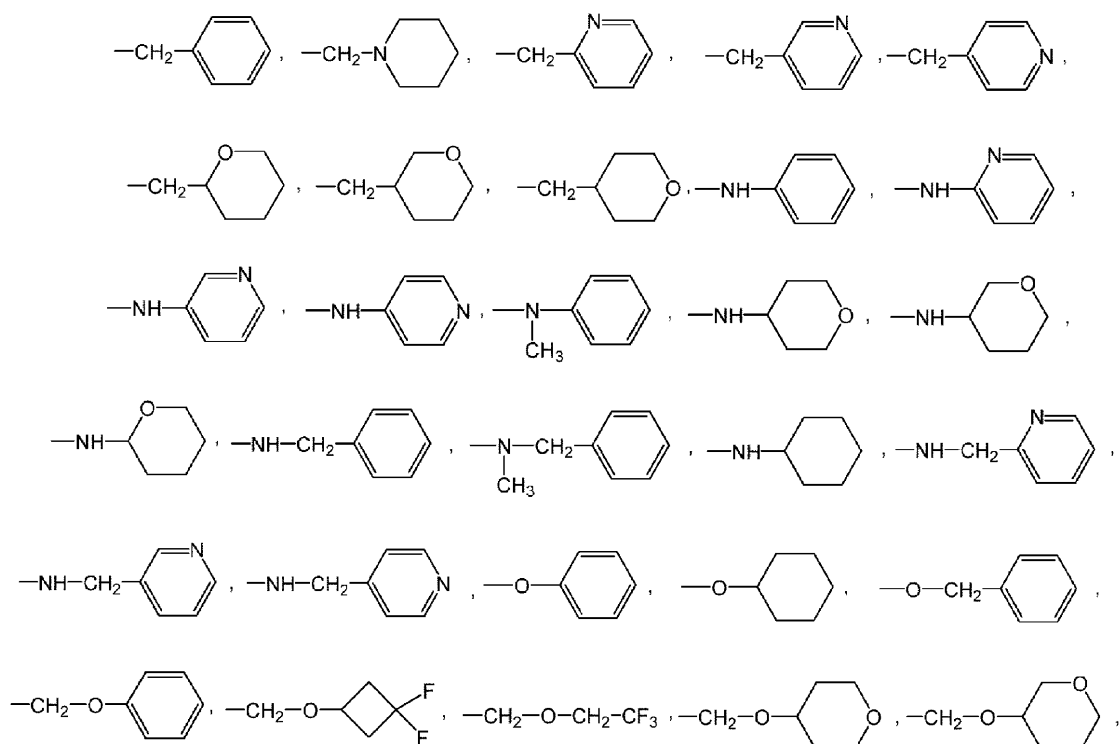
R^h が、水素、メチル又はアセチルであり、

R^c 、 R^e 、 R^f 及び R^g がそれぞれ、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシである 1 ~ 3 つの基により任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

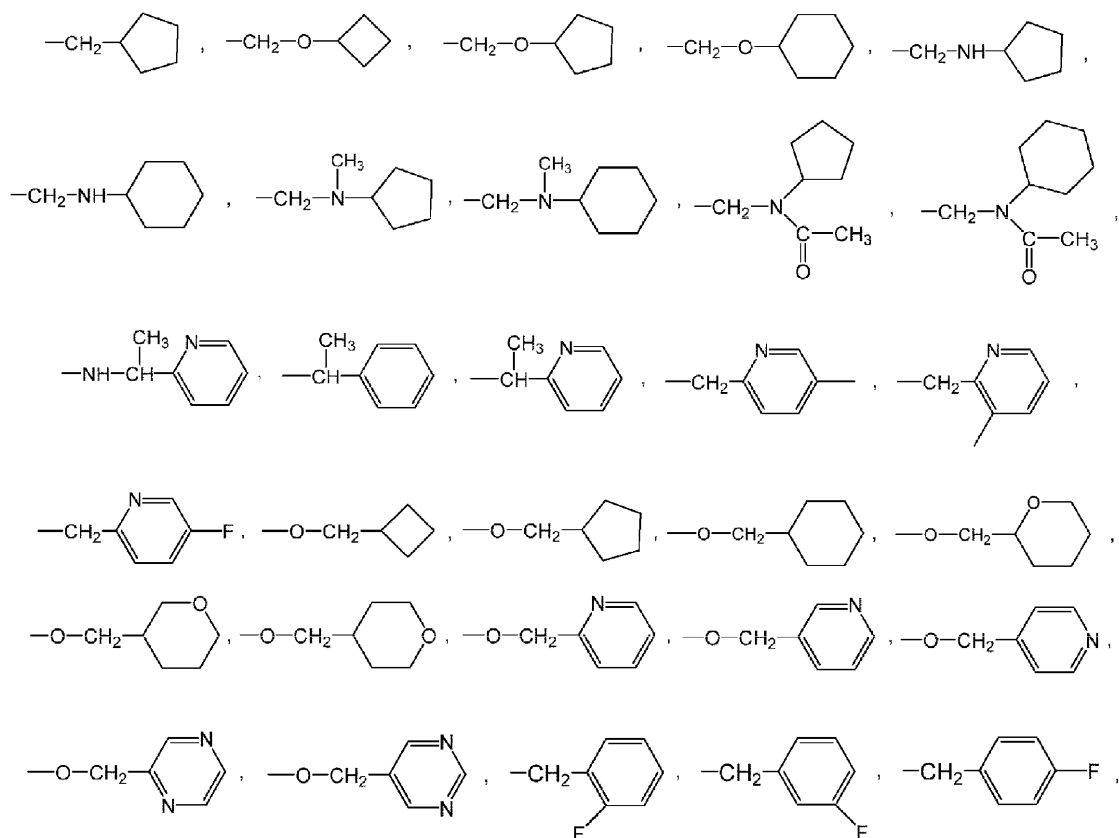
【請求項 6】

R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、以下の基：

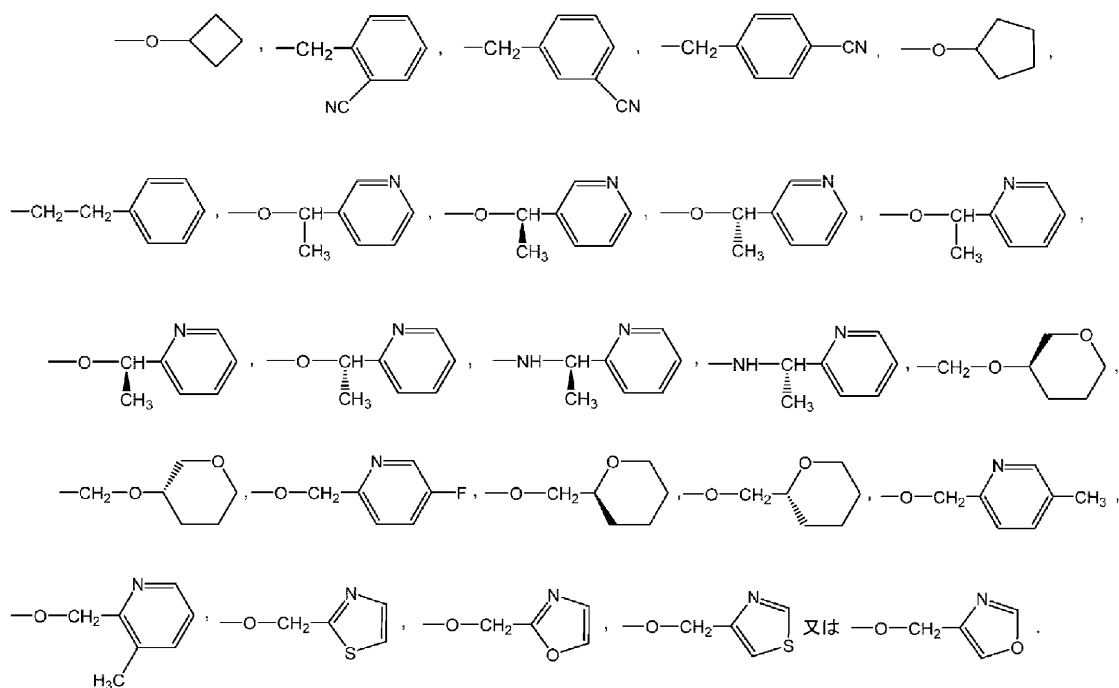
【化 3】



【化 4】



【化 5】

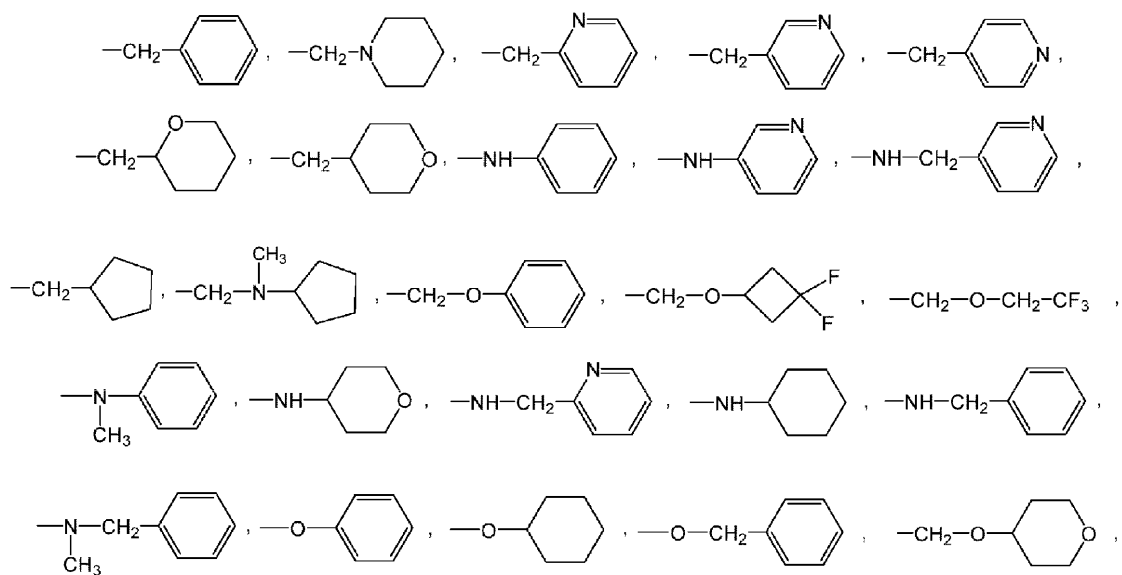


を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

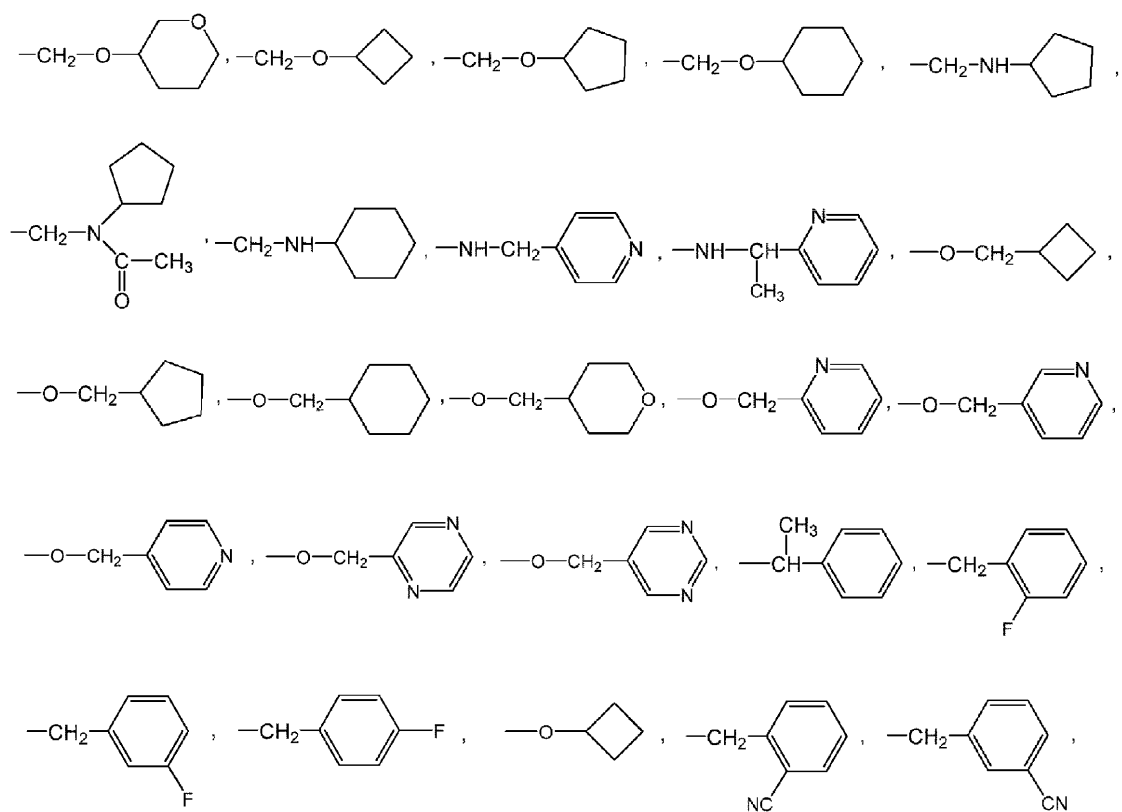
【請求項 7】

R²、R³、R⁴ 又は R⁵ が、以下の基：

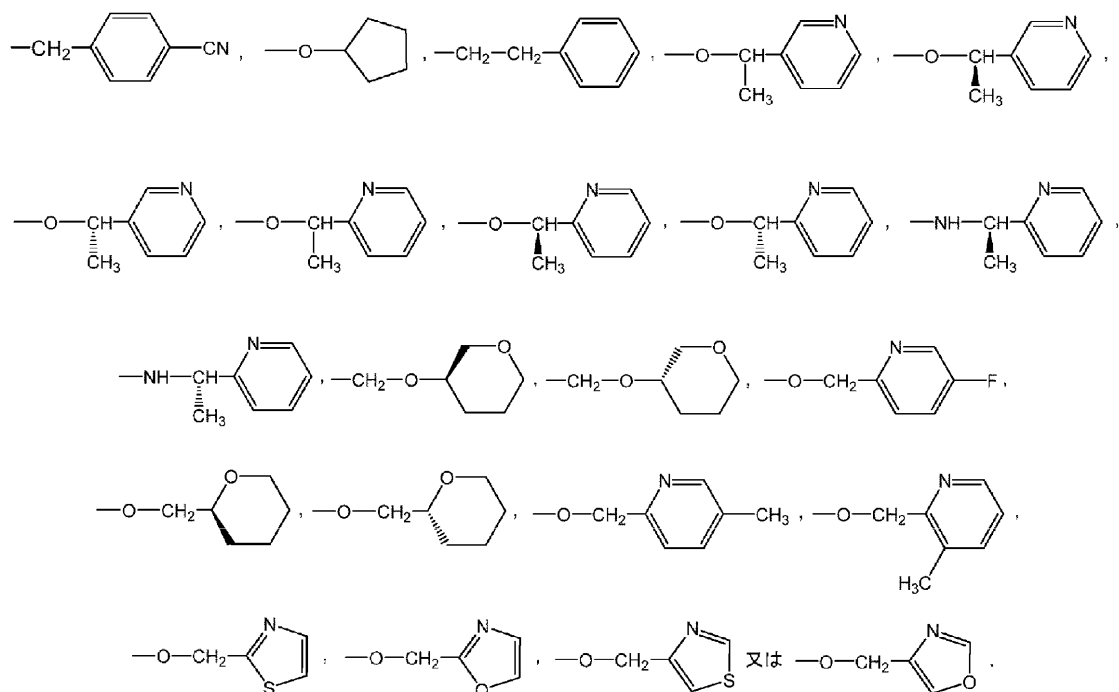
【化 6】



【化 7】



【化 8】



を表す、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X^1 、 X^2 及び X^3 が、すべて炭素原子であり、

R^7 及び R^{10} が、水素であり、

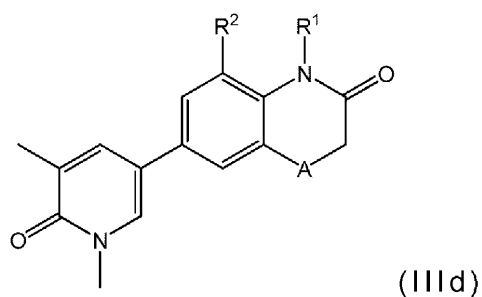
R^8 が、 $C1$ 、 CN 、 NHR^6 、又は、置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

R^9 が、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル又はシクロプロピルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

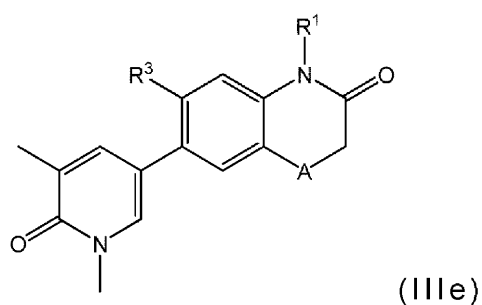
【請求項 9】

以下の式 (III d)、(III e) 又は (III f) :

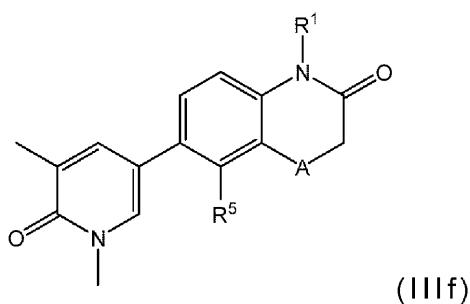
【化 9】



【化 10】



【化 1 1】



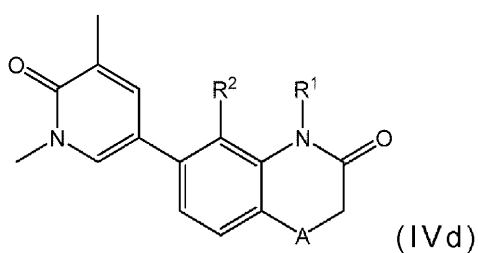
(式中、Aは、請求項1又は2に記載された通りであり、 R^1 は、請求項1又は3に記載された通りであり、 R^2 、 R^3 及び R^5 は、請求項1及び4～7のいずれか一項に記載された通りである)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラッグである、請求項1に記載の化合物。

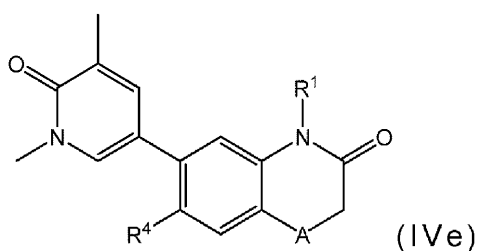
【請求項 1 0】

以下の式 (IV d)、(IV e) 又は (IV f) :

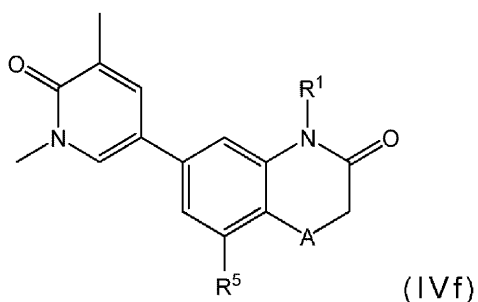
【化 1 2】



【化 1 3】



【化 1 4】



(式中、Aは、請求項1又は2に記載された通りであり、 R^1 は、請求項1又は3に記載された通りであり、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、請求項1及び4～7のいずれか一項に記載された通りである)

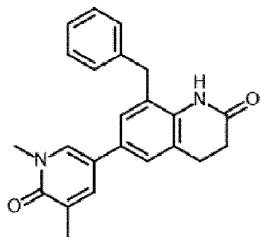
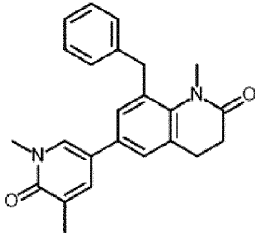
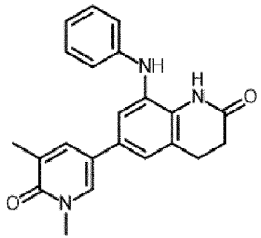
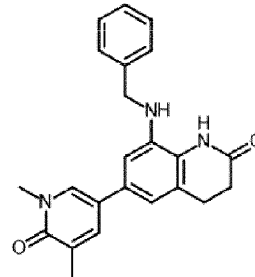
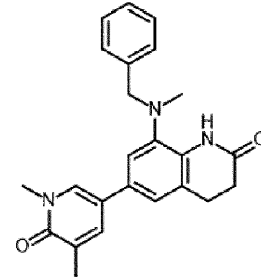
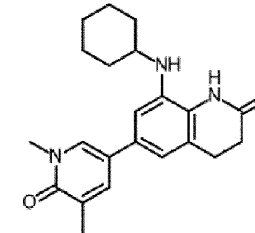
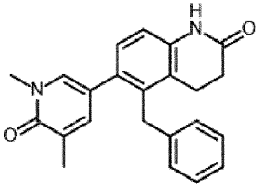
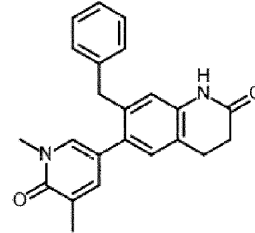
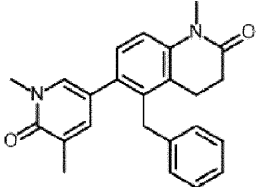
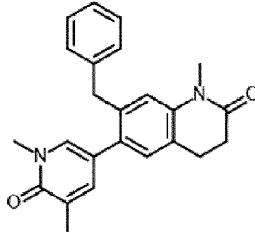
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル若しくはプロドラ

ツグである、請求項 1 に記載の化合物。

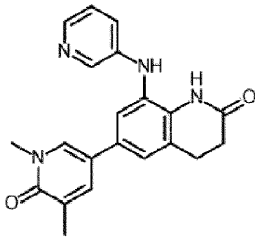
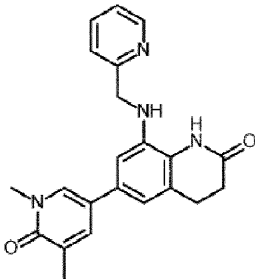
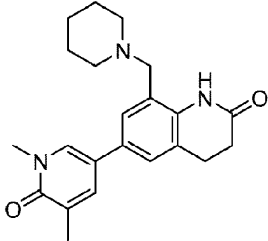
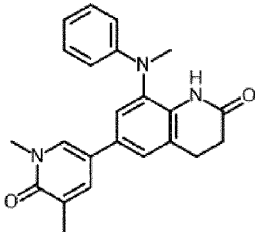
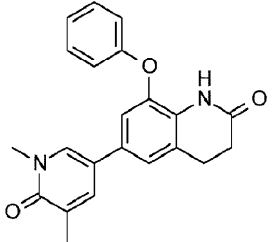
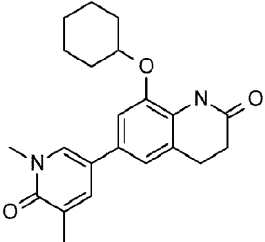
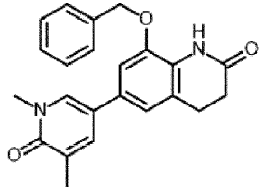
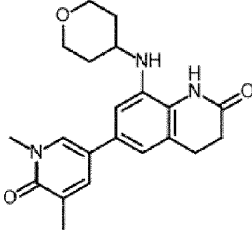
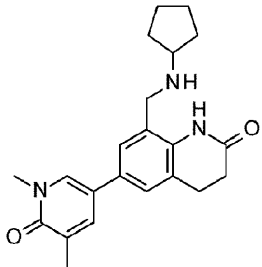
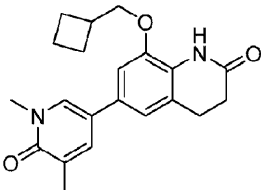
【請求項 1 1】

下記化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

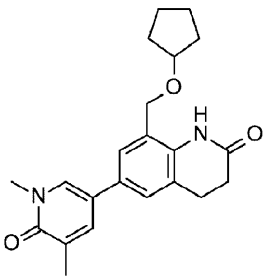
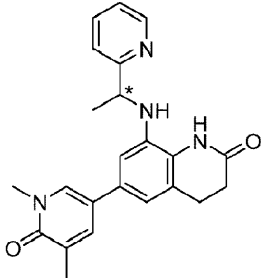
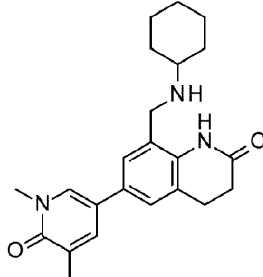
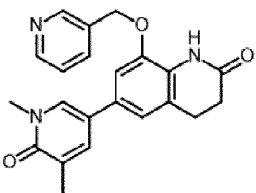
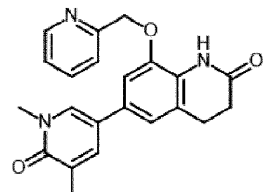
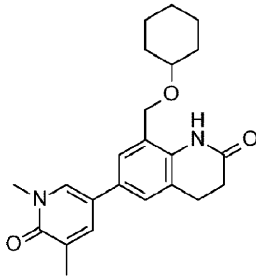
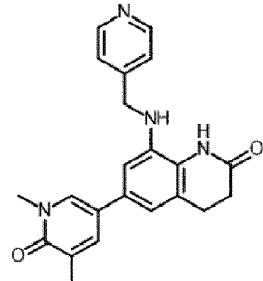
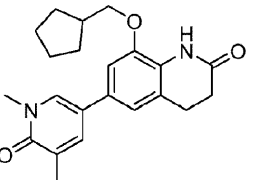
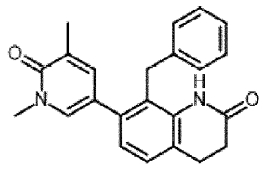
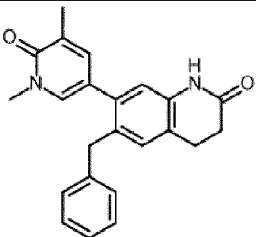
【化 1 5】

 化合物 1	 化合物 2
 化合物 3	 化合物 4
 化合物 5	 化合物 6
 化合物 7	 化合物 8
 化合物 9	 化合物 10

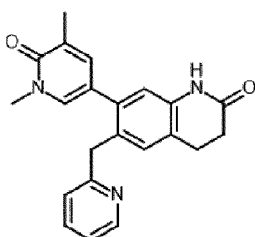
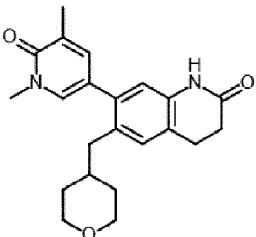
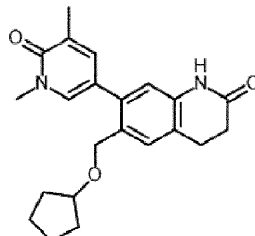
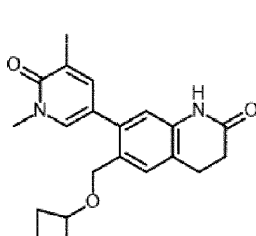
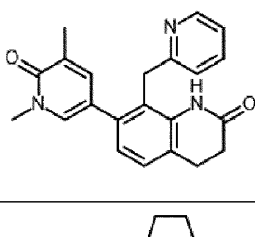
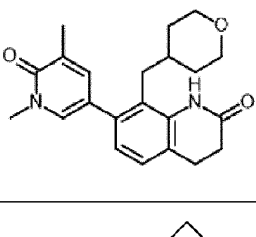
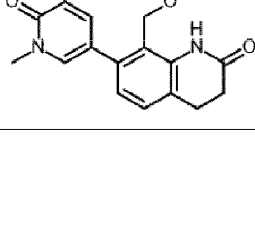
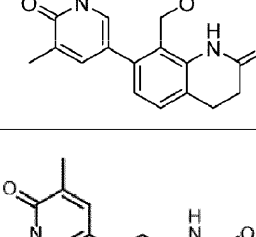
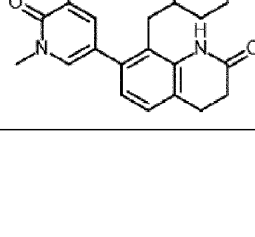
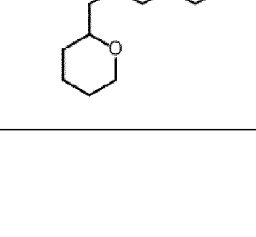
【化 16】

 <p>化合物 11</p>	 <p>化合物 12</p>
 <p>化合物 13</p>	 <p>化合物 14</p>
 <p>化合物 15</p>	 <p>化合物 16</p>
 <p>化合物 17</p>	 <p>化合物 18</p>
 <p>化合物 19</p>	 <p>化合物 20</p>

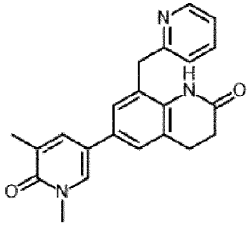
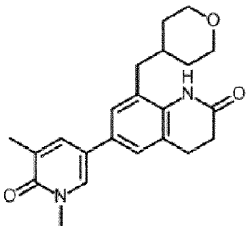
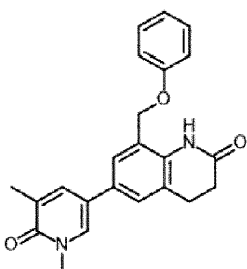
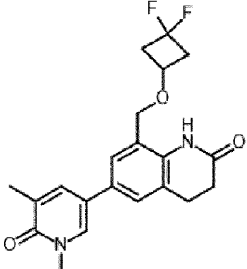
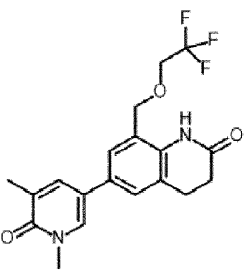
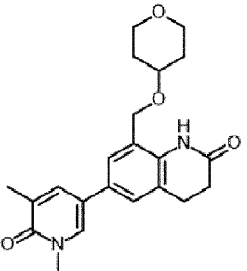
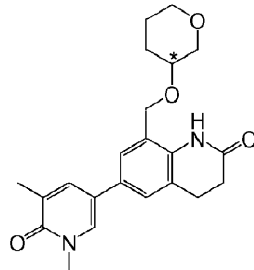
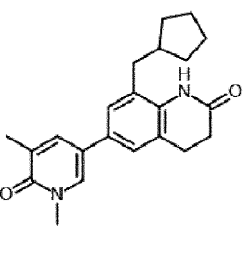
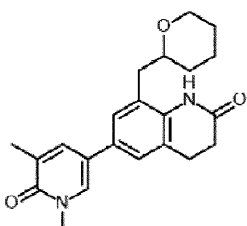
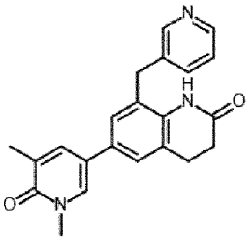
【化 17】

 <p>化合物 21</p>	 <p>化合物 22 及び 23 (化合物 22 及び 23 は、鏡像異性体である)</p>
 <p>化合物 24</p>	 <p>化合物 25</p>
 <p>化合物 26</p>	 <p>化合物 27</p>
 <p>化合物 28</p>	 <p>化合物 29</p>
 <p>化合物 30</p>	 <p>化合物 31</p>

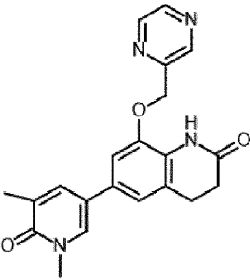
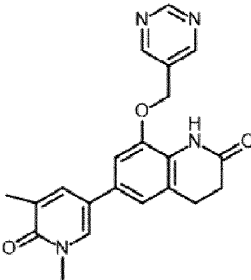
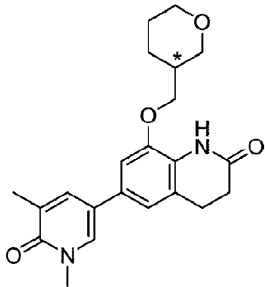
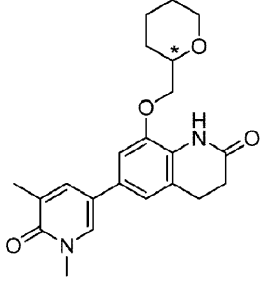
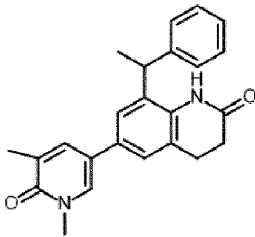
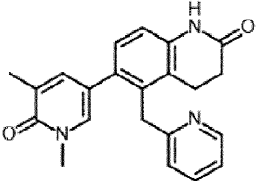
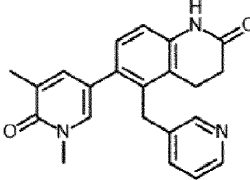
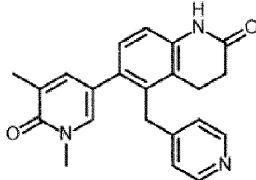
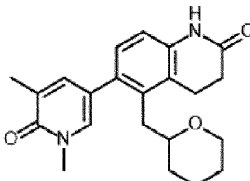
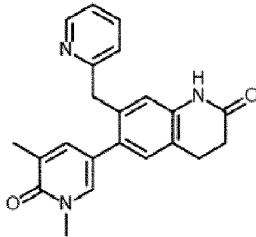
【化 18】

 化合物 32	 化合物 33
 化合物 34	 化合物 35
 化合物 36	 化合物 37
 化合物 38	 化合物 39
 化合物 40	 化合物 41

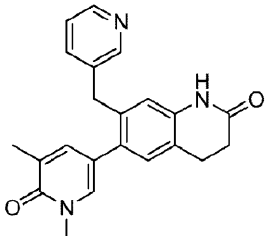
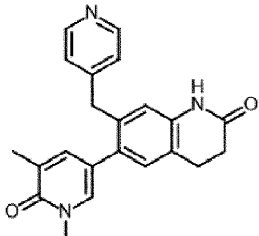
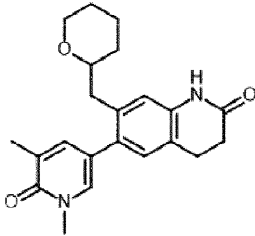
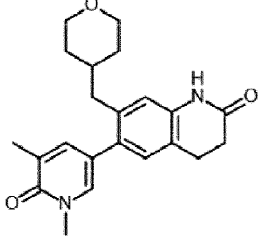
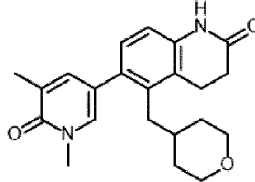
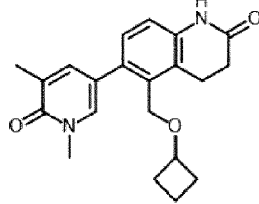
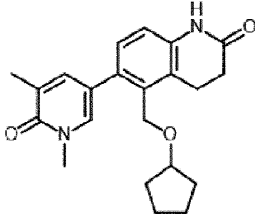
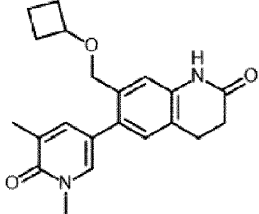
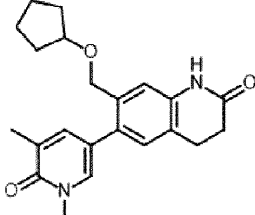
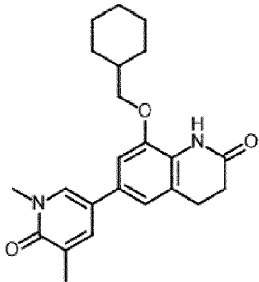
【化 19】

 化合物42	 化合物43
 化合物44	 化合物45
 化合物 46	 化合物 47
 化合物 48a 及び 48b (化合物 48a 及び 48b は鏡像異性体である)	 化合物 49
 化合物50	 化合物51

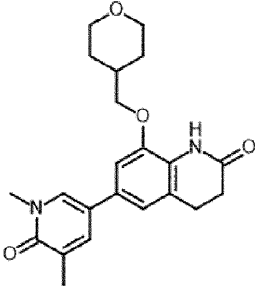
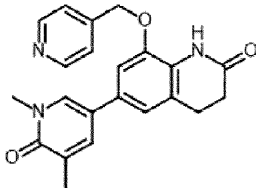
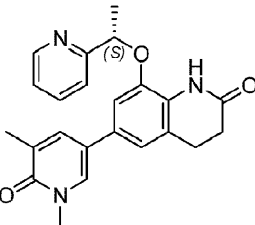
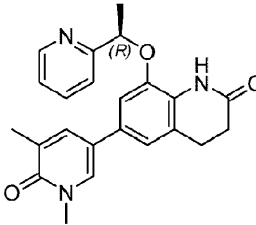
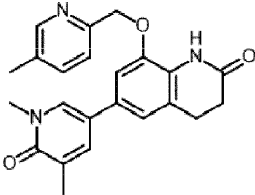
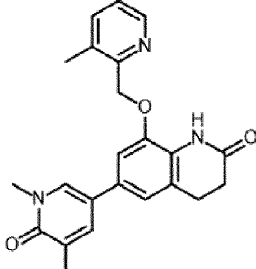
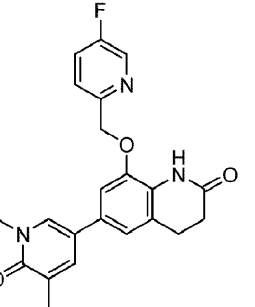
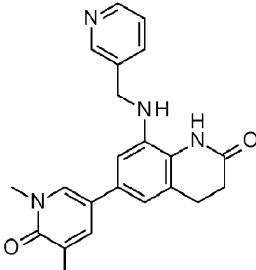
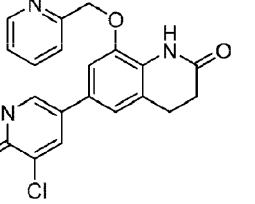
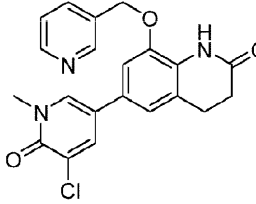
【化 20】

 <p>化合物 52</p>	 <p>化合物 53</p>
 <p>化合物 54a 及び 54b (化合物 54a 及び 54b は、鏡像異性体である)</p>	 <p>化合物 55a 及び 55b (化合物 55a 及び 55b は、鏡像異性体である)</p>
 <p>化合物 56</p>	 <p>化合物 57</p>
 <p>化合物 58</p>	 <p>化合物 59</p>
 <p>化合物 60</p>	 <p>化合物 61</p>

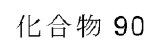
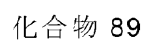
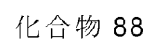
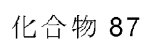
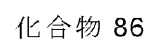
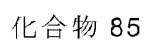
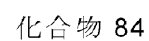
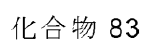
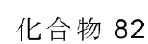
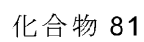
【化 2 1】

 <p>化合物 62</p>	 <p>化合物 63</p>
 <p>化合物 64</p>	 <p>化合物 65</p>
 <p>化合物 66</p>	 <p>化合物 67</p>
 <p>化合物 68</p>	 <p>化合物 69</p>
 <p>化合物 70</p>	 <p>化合物 71</p>

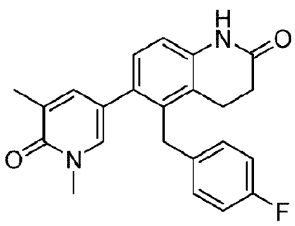
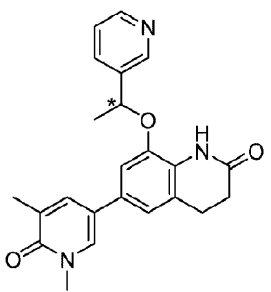
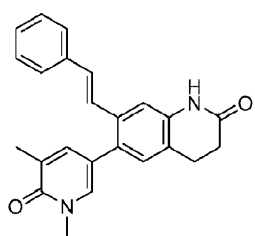
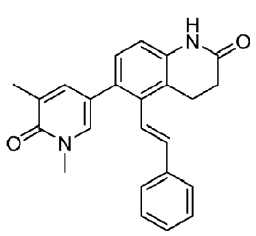
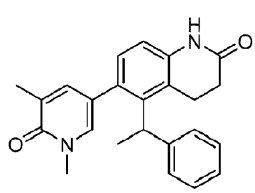
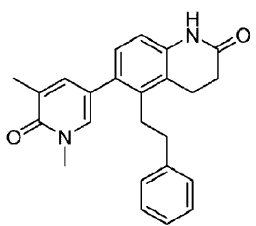
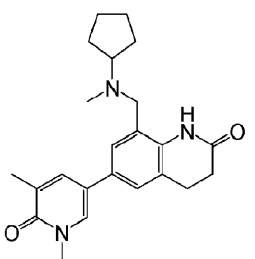
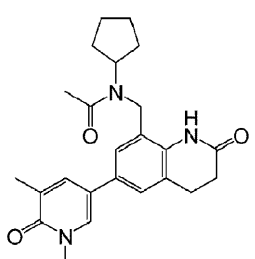
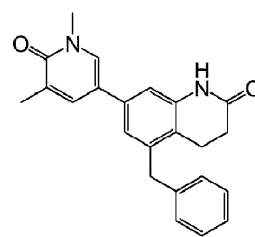
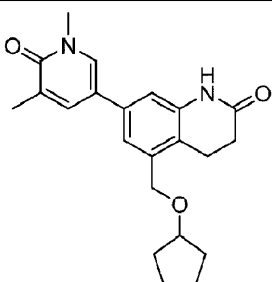
【化 2 2】

 <p>化合物 72</p>	 <p>化合物 73</p>
 <p>化合物 74a</p>	 <p>化合物 74b</p>
 <p>化合物 75</p>	 <p>化合物 76</p>
 <p>化合物 77</p>	 <p>化合物 78</p>
 <p>化合物 79</p>	 <p>化合物 80</p>

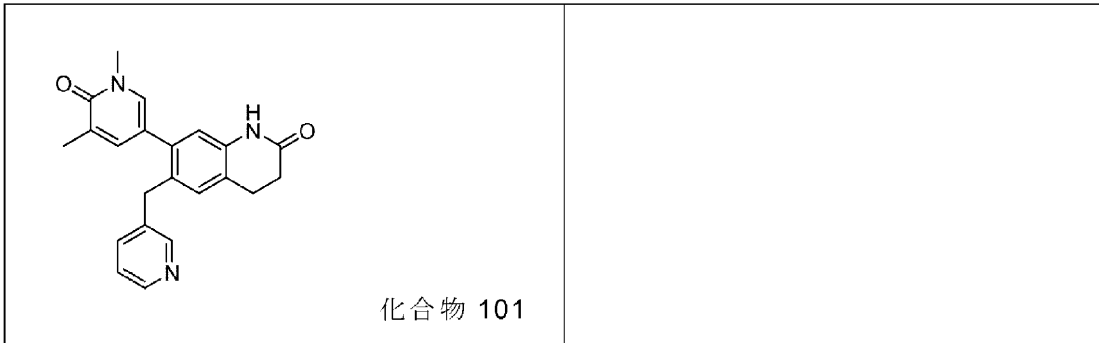
【化 2 3】



【化 2 4】

 <p>化合物 91</p>	 <p>化合物 92a 及び 92b (化合物 92a 及び 92b は、鏡像異性体である)</p>
 <p>化合物 93</p>	 <p>化合物 94</p>
 <p>化合物 95</p>	 <p>化合物 96</p>
 <p>化合物 97</p>	 <p>化合物 98</p>
 <p>化合物 99</p>	 <p>化合物 100</p>

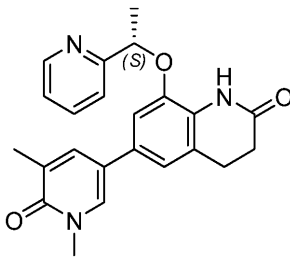
【化 2 5】



【請求項 1 2】

下記式：

【化 2 6】



の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

プロモドメイン阻害剤が適応される疾患又は状態の処置のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 4】

自己免疫性障害、炎症性障害、皮膚障害及び新生物から選択される、疾患又は状態の処置のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 5】

疾患又は状態が、新生物である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

疾患又は状態が、造血性新生物である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 7】

疾患又は状態が、固形新生物である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 8】

がんの処置のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 9】

がんが、膀胱がん、白血病、リンパ腫、脳がん、中枢神経系がん、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、結腸がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、中皮腫、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、皮膚がん又は胃がんである、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

がんが、乳がん、膀胱がん、結腸がん、肺がん、リンパ腫、白血病、中皮腫、卵巣がん又は前立腺がんである、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 1】

がんが、前立腺がんである、請求項 1 8 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 5 5

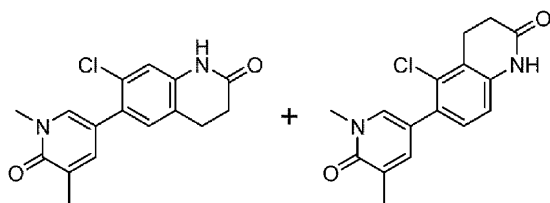
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 5 5 】

工程 3 : 7 - クロロ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 5 - クロロ - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

【化 5 8】



DME (1 0 m L) 及び水 (1 m L) 中の 6 - ブロモ - 7 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 6 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (2 0 0 m g 、 0 . 7 6 8 m m o l) 、 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - オン (米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 5 3 3 6 2 号に記載されている手順を使用して調製した。 2 2 9 m g 、 0 . 9 2 1 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (5 0 0 m g 、 1 . 5 4 m m o l) の脱気した溶液に、 $Pd(PPh_3)_4$ (8 8 m g 、 0 . 0 7 7 m m o l) を加えた。得られた混合物を 3 時間、8 0 に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和 $NaHCO_3$ (5 0 m L) 及び EtOAc (5 0 m L) により希釈し、水相を EtOAc (3 × 5 0 m L) により抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン及び EtOAc からなる混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの生成物を精製すると、表題化合物が分離不能な混合物 (1 6 2 m g) として得られた。MS (ESI) [M + H] ⁺ 3 0 3 . 3 。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 5 6

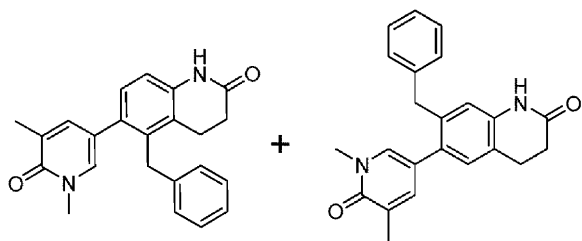
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 5 6 】

工程 4 : 5 - ベンジル - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 7 - ベンジル - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製

【化 5 9】



化合物 7

化合物 8

脱気した DME (3 m L) に $Pd(OAc)_2$ (1 8 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l) 及び

P(Cy)₃ (225 mg、0.161、トルエン中の20重量%)を加え、この溶液を室温で10分間、攪拌した。次に、DME (5 mL) 及び水 (0.8 mL) 中の7-クロロ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン及び5-クロロ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (162 mg、0.54 mmol)、2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (175 mg、0.803 mmol)、Cs₂CO₃ (523 mg、1.61 mmol) の溶液に、上記の混合物を加えた。得られた混合物を16時間、90 に加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を飽和NaHCO₃ (50 mL) 及びEtOAc (50 mL) により希釈し、水相をEtOAc (3×50 mL) により抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄ で脱水してろ過し、減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中のEtOAcの混合物を使用して、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによってこの物質を精製すると、表題化合物の混合物が得られた。SFC (IA10×250 mm、5 µm、イソクラティックな25% IPA + 0.1% NH₄OH、10 mL/分、100 bar) を使用して位置異性体を分離すると、化合物7 (7.8 mg) 及び化合物8 (4.6 mg) が得られた。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

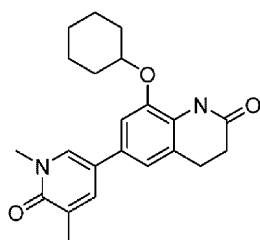
【補正対象項目名】0269

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0269】

実施例14：8-(シクロヘキシルオキシ)-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
【化68】



化合物 16

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0340

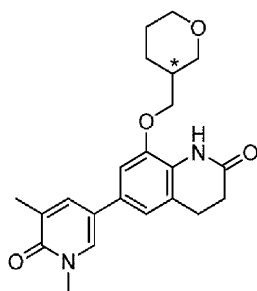
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0340】

実施例39：6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化 1 3 5】



化合物 54a 及び 54b

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 2 1

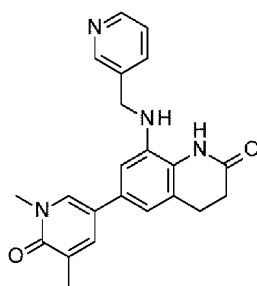
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 2 1】

実施例 55：6 - (1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イ
ル) - 8 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン -
2 - オン

【化 2 0 2】



化合物 78

DCE (4 mL) 中の AcOH (22 μ L、0.388 mmol)、3 - ピリジンカル
ボキシアルデヒド (36 μ L、0.388 mmol) 及び中間体 2 (100 mg、0.3
53 mmol) からなる混合物を室温で撹拌した。20 時間後、LCMS によって対応す
るイミンしか観察されなかった。次に、この混合物に、飽和 NaHCO₃ (10 mL) を
加え、水層を DCM (3 x 20 mL) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより
洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。残留物を MeOH (4 mL)
に溶解し、NaBH₄ (40 mg、1.06 mmol) を加え、この反応混合物を室温
で 2 時間、撹拌した。次に、この混合物に飽和 NaHCO₃ (10 mL) 及び EtOAc
(10 mL) を加えた。水相を EtOAc (3 x 10 mL) により抽出した。合わせた有
機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して減圧下で濃縮した。溶離液としてヘキサン中の E
tOAc の混合物を使用してシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー、次いで分取
HPLC によってこの物質を精製すると、化合物 78 (21 mg、16 %) が固体として
得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 10.01 (s, 1H)、8.
70 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.
38 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.29 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H)、7.
24 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.54 (d, J
= 1.6 Hz, 1H)、5.10 (s, 1H)、4.43 (s, 2H)、3.59 (s,
3H)、2.95 ~ 2.85 (m, 2H)、2.48 ~ 2.36 (m, 2H)、2.19
(s, 3H)。MS (ESI) [M + H]⁺ 375.2。