

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-509897  
(P2021-509897A)

(43) 公表日 令和3年4月8日(2021.4.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 6
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A61P 37/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02	
<b>A61K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-536965 (P2020-536965)  
 (86) (22) 出願日 平成31年1月3日 (2019.1.3)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年8月24日 (2020.8.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2019/070228  
 (87) 国際公開番号 W02019/134662  
 (87) 国際公開日 令和1年7月11日 (2019.7.11)  
 (31) 優先権主張番号 201810005326.1  
 (32) 優先日 平成30年1月3日 (2018.1.3)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 中国 (CN)

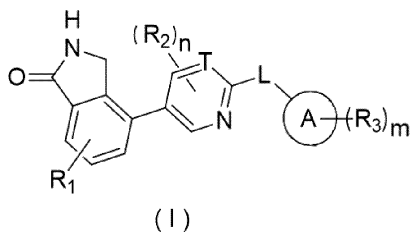
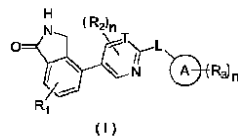
(71) 出願人 516304780  
 メッドシャイン ディスカバリー インコーポレイテッド  
 中華人民共和国, ジャンス 210032, ナンジン, ジャンベイ ニュー ディストリクト, ガオシン ロード ナンバー9, ルーム218  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100123582  
 弁理士 三橋 真二  
 (74) 代理人 100117019  
 弁理士 渡辺 陽一  
 (74) 代理人 100141977  
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C S F - 1 R 阻害剤としての複素環式化合物及びその使用

(57) 【要約】

本発明は、イソインドリノン誘導体の一つのクラス、およびその新規コロニー刺激因子 1 受容体 ( C S F - 1 R ) の阻害剤に関連する疾患を治療するための医薬の調製における使用に関する。具体的には、式 ( I ) で表される化合物およびその薬学的に許容される塩又は立体異性体に関する。

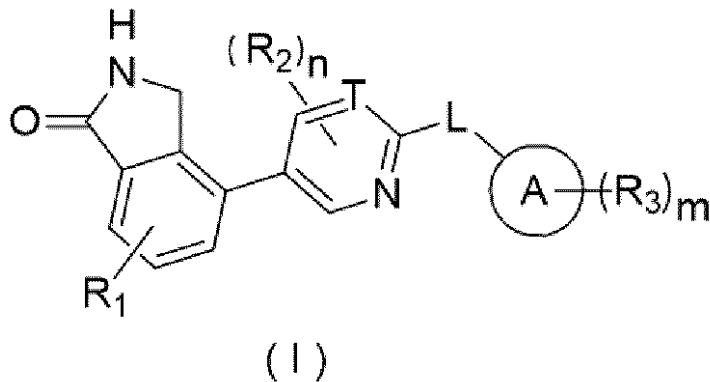


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【化 1】



10

20

[ただし、

T は、- N - および - CH - から選ばれ；

R<sub>1</sub> は、N ( R<sub>4</sub> ) ( R<sub>5</sub> ) から選ばれ；

R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN から選ばれるか、又はそれぞれ独立に任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された C<sub>1-3</sub> アルキルから選ばれ；

R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキル - O - から選ばれ、前記 C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキル - O - は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換され；

30

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、それぞれ独立に H、C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> アルキル - C ( = O ) - から選ばれ、前記 C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> アルキル - C ( = O ) - は、独立に F、Cl、Br、I、NH<sub>2</sub> および OH から選ばれる任意に 1、2 又は 3 個の置換基で置換され；

L は、- NH - および - NHCH<sub>2</sub> - から選ばれ；

環 A は、フェニル、5 - 6 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロシクロアルケニルから選ばれ；

n は、0、1 及び 2 から選ばれ；

m は、1、2 及び 3 から選ばれ；

各 R は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキルから選ばれ、前記 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキルは、任意に 1、2、又は 3 個の R' で置換され；

40

R' は、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN および Me から選ばれ；

前記 C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、5 - 6 員ヘテロアリールおよび 6 員ヘテロシクロアルケニルは、それぞれ - O -、- S -、N 又は - NH - から独立に選ばれる 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。]

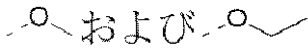
## 【請求項 2】

前記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> アルコキシから選ばれ、前記 C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> ヘテロアルキルは、任意に 1、2 又は 3 個の R' で置換された、請求項 1 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

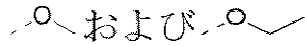
50

## 【請求項 3】

前記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、Et、



から選ばれ、前記 Me、Et、



は、任意に 1、2、又は 3 個の R' で置換された、請求項 2 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。 10

## 【請求項 4】

前記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、Et、



から選ばれる、請求項 3 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

前記 R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me および Et から選ばれ、前記 Me および Et は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。 20

## 【請求項 6】

前記 R<sub>2</sub> は Me から選ばれる、請求項 5 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

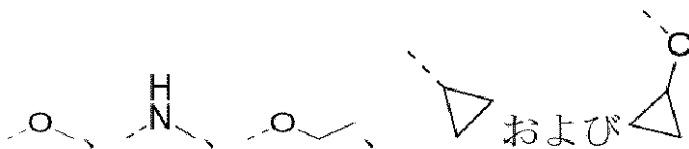
## 【請求項 7】

前記 R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、シクロプロピル、およびシクロプロピル - O - から選ばれ、前記 C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、シクロプロピルおよびシクロプロピル - O - は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。 30

## 【請求項 8】

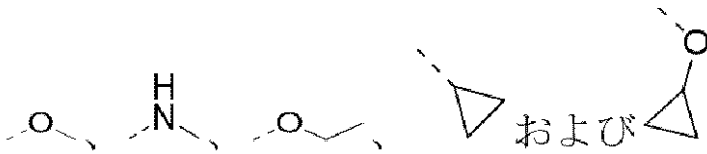
前記 R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

## 【化 2】



から選ばれ、前記 Me、

## 【化 3】



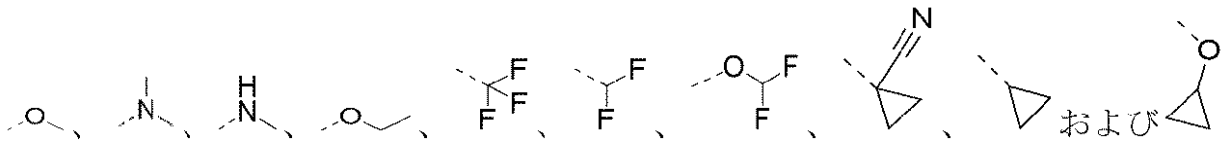
10

は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された、請求項 7 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

前記 R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

## 【化 4】



20

から選ばれる、請求項 8 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

前記 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、それぞれ独立に H、Me、Et および

## 【化 5】



30

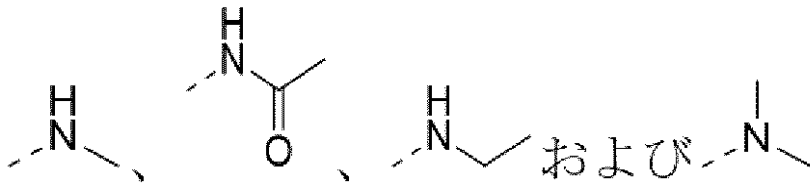
から選ばれる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 11】

前記 R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub>、

40

## 【化 6】



10

から選ばれる、請求項 10 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 12】

前記環 A は、フェニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジン - 2 (1 H) オンおよびピリジルから選ばれる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 13】

前記構造単位

20

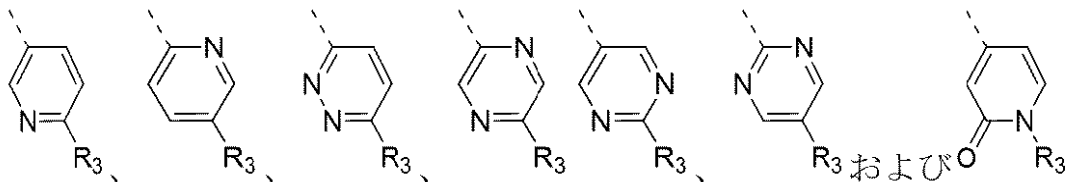
## 【化 7】



30

は、

## 【化 8】



40

から選ばれる、請求項 12 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 14】

前記構造単位

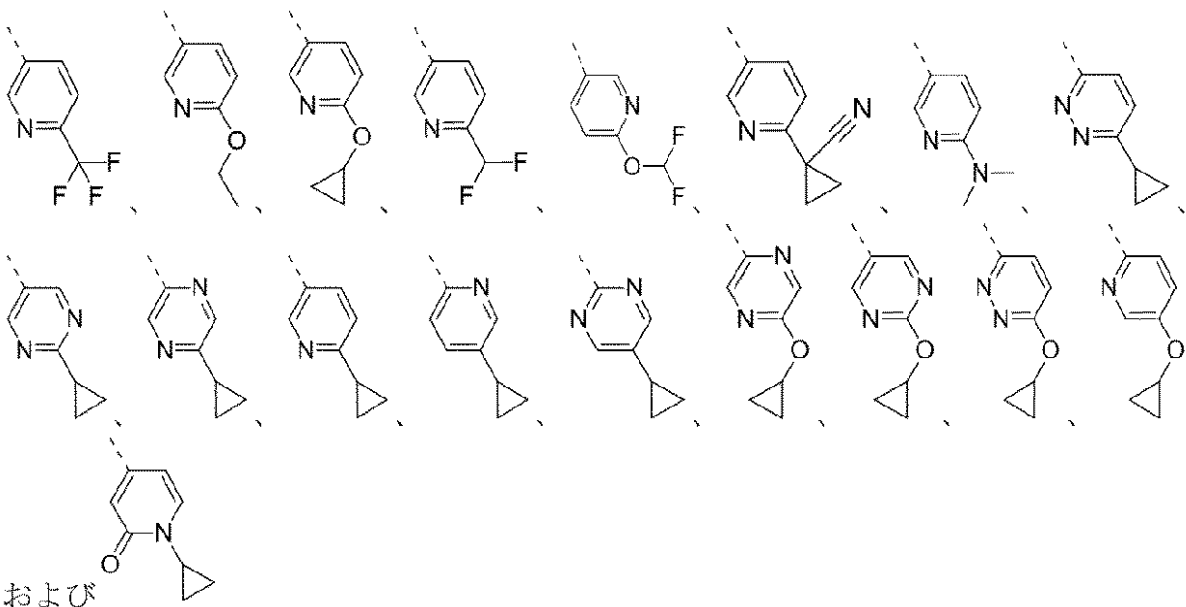
【化 9】



10

は、

【化 10】



20

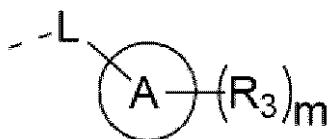
30

から選ばれる、請求項 1 又は 1 3 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

前記構造単位

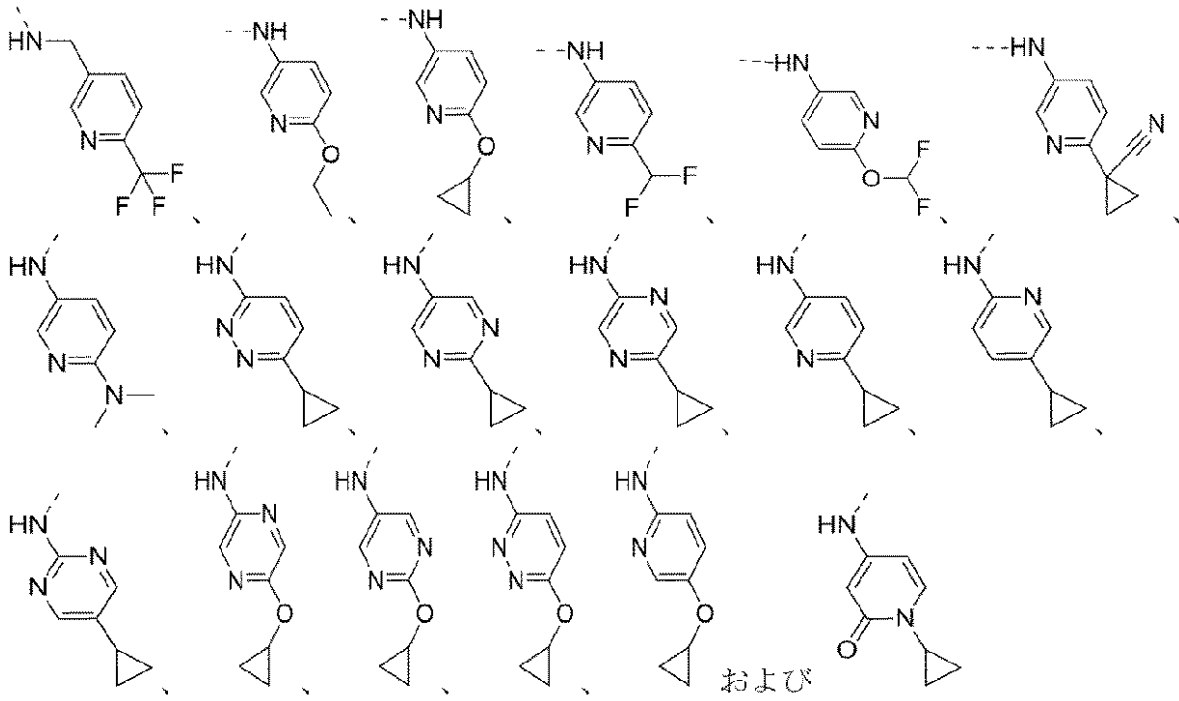
【化 11】



40

は、

【化 1 2】

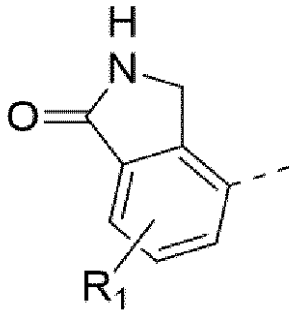


から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

前記構造単位

【化 1 3】

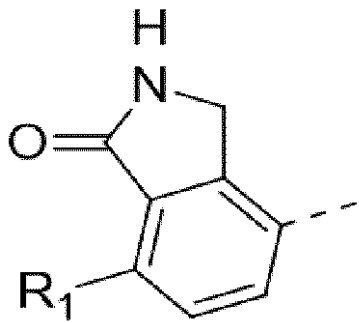


30

は、

40

【化 1 4】



10

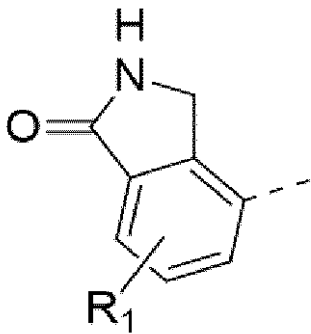
から選ばれる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 7】

前記構造単位

【化 1 5】

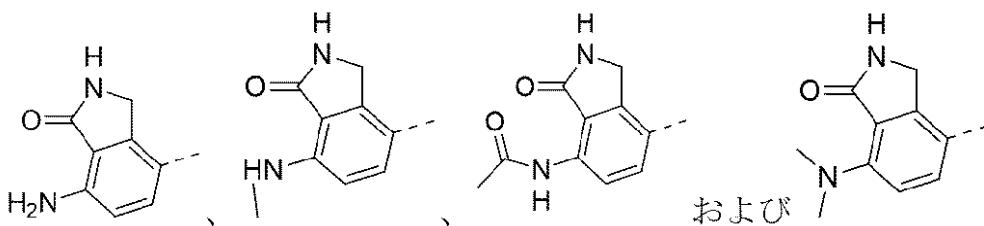


30

は、

【化 1 6】

40



から選ばれる、請求項 1 又は 1 1 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容され

50

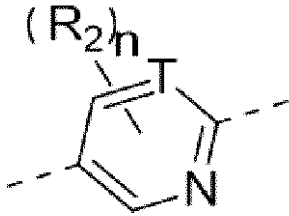


る塩。

【請求項 18】

前記構造単位

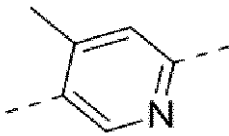
【化 17】



10

は、

【化 18】



20

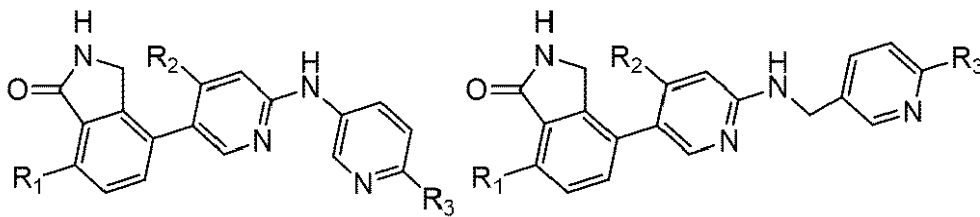
から選ばれる、請求項 1 又は 6 に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 19】

以下の式から選ばれる、請求項 1 ~ 11 のいずれか1項に記載の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 19】



40

(1-1)

(1-2)

[ただし、

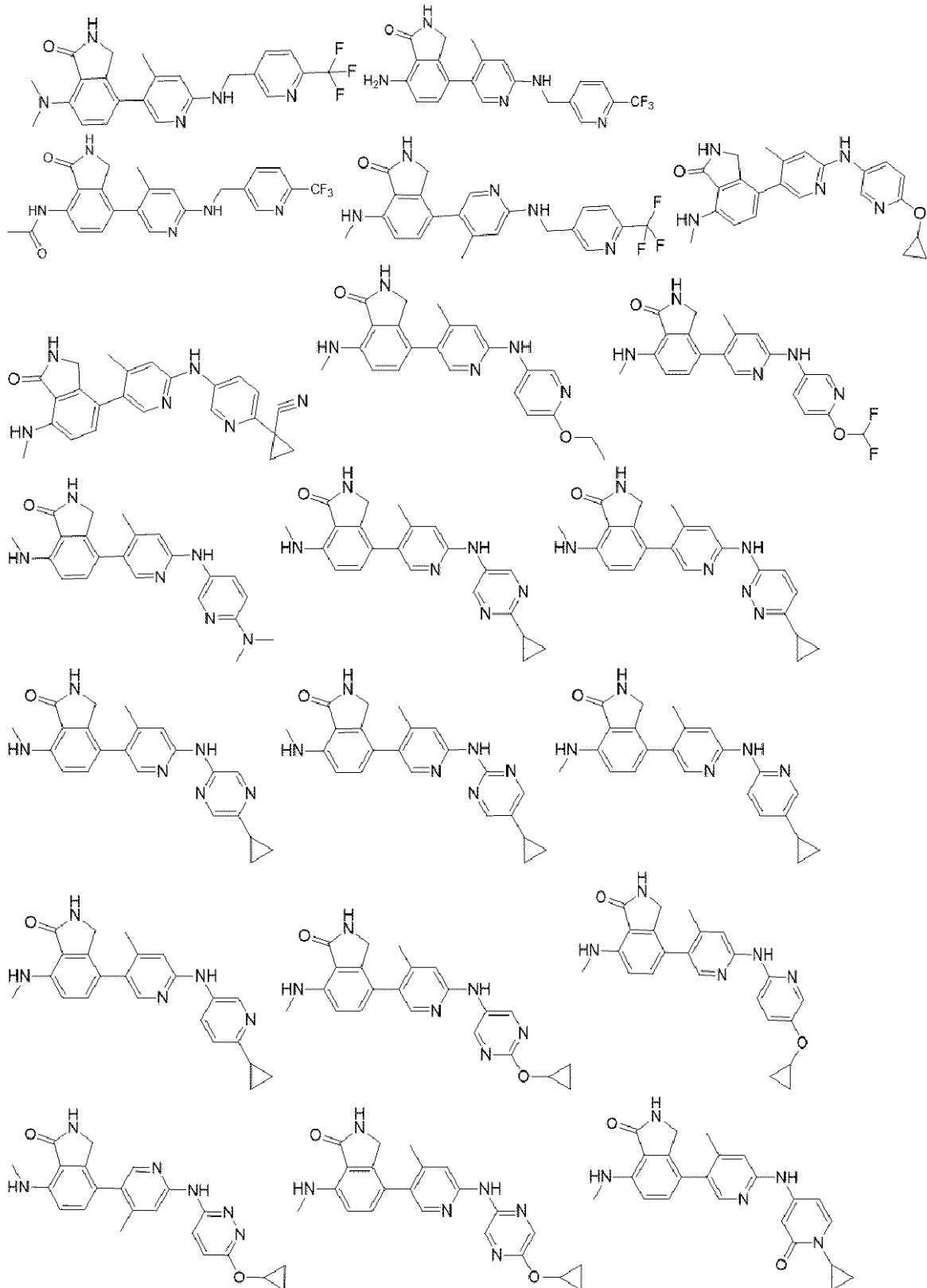
$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、請求項 1 ~ 11 のいずれか1項に定義されたとおりである。]

50

## 【請求項 20】

以下の式で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【化 20】



10

20

30

40

## 【請求項 21】

有効成分として治療有効量の請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

50

## 【請求項 2 2】

新規コロニー刺激因子 - 1 受容体の阻害剤に関連する医薬の調製における、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は請求項 2 1 に記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 2 3】

前記新規コロニー刺激因子 - 1 受容体の阻害剤に関連する医薬は、腫瘍および自己免疫類疾患を治療するための薬物であることを特徴とする、請求項 2 2 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、下記の優先権を主張する。

C N 2 0 1 8 1 0 0 0 5 3 2 6 . 1、出願日 2 0 1 8 年 0 1 月 0 3 日

## 【0002】

本発明は、イソインドリノン誘導体の一つのクラス、およびその新規コロニー刺激因子 - 1 受容体 ( colony stimulating factor 1 receptor , C S F - 1 R ) 阻害剤に関連する疾患を治療するための医薬の調製における使用に関する。具体的には、式 ( I ) で表される化合物およびその薬学的に許容される塩又は立体異性体に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

コロニー刺激因子 1 ( C S F - 1 R、マクロファージコロニー刺激因子、M - C S F と呼ばれる。 ) は、骨髄前駆細胞、単球、マクロファージ、およびマクロファージから分化した破骨細胞および樹状細胞などの成長を制御することに、重要な成長因子である。その生物学的効果を発揮するために、その唯一の細胞表面受容体である C S F - 1 R と結合する必要がある。C S F - 1 R は、癌原遺伝子 c - F M S によってコードされるため、c - F M S と呼ばれる。また、受容体チロシンキナーゼとして、C S F - 1 R と C S F - 1 とは、細胞外ドメインで結合し、C S F - 1 R の二量体化を誘導して、さらに、細胞内の C S F - 1 R キナーゼ領域での自己リン酸化を引き起こす。リン酸化が起こると、C S F - 1 R は複数の細胞質シグナル伝達分子のドッキングサイトとして機能し、最終的に一連のシグナル伝達カスケード反応を引き起こす。例えば、C S F - 1 R の 6 9 7 番目のチロシン残基のリン酸化作用は、M A P K シグナル伝達経路を活性化できる一方、その 7 2 1 番目のチロシン残基のリン酸化作用は、P I 3 K および P L C シグナル経路を引き起こす。

## 【0004】

多くの腫瘍細胞は、成長の過程において C S F - 1 のような成長因子を分泌することができ、後者はマクロファージ ( 腫瘍関連マクロファージ、T A M ) を動員して腫瘍領域に入ることができる。腫瘍細胞と同様に、マクロファージは、C S F - 1 を分泌することもできる。これら成長因子の参加は、腫瘍での複雑な微小環境形成を促進して、腫瘍細胞が自身の免疫機能に対する免疫耐性の獲得に寄与し、そして体内の腫瘍細胞の増殖、浸潤、および転移を促進する。C S F - 1 R を阻害することにより、破骨細胞、樹状細胞、およびマクロファージ病変によって引き起こされる自己免疫 / 感染症、癌及び骨関連疾患などの疾患を治療することに有利になる場合がある。

## 【0005】

最近の研究に示されるように、C S F - 1 R の阻害剤は、さまざまな方法で疾患治療の分野で使用でき、単独で、又は抗血管新生、T 細胞の養子移入、放射線療法、化学療法、免疫チェックポイント療法などのさまざまな抗癌治療と組み合わせて使用できる。多くの市販薬、例えば、イマチニブ、ダサチニブ、スニチニブなどには C S F - 1 R 阻害活性があるが、選択的 C S F - 1 R 阻害剤はまだ市販されていない。P l e x x i k o n より開発され、第一三共株式会社に買収された P l e x i d k o n i n i b ( P L X - 3 3 9 7 ) は、C S F - 1 R と c - K i t の二重阻害剤として、現在臨床第 I I I 相にあり、腱滑膜

10

20

30

40

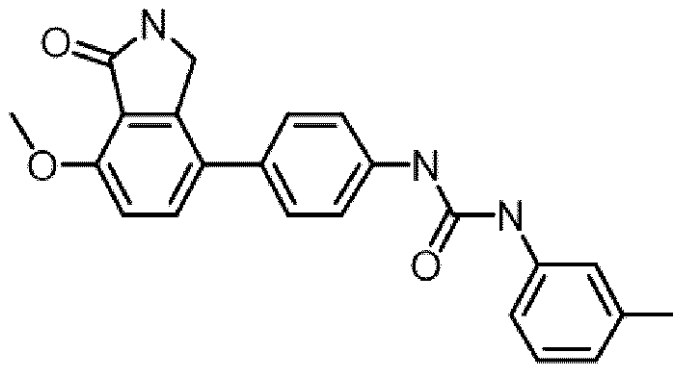
50

巨細胞腫（TGCT）などのさまざまな癌の治療に使用されている。アレイ社のARRY-382およびノバルティス社のBLZ-945は、より選択性を有するCSF-1R阻害剤として、現在臨床第II相にある。

【0006】

特許US2005026976は、対照化合物を開示しており、その主な標的は、腫瘍癌を治療するために使用されるKDRであり、その構造は以下の通りである。

【化1】



対照化合物

10

20

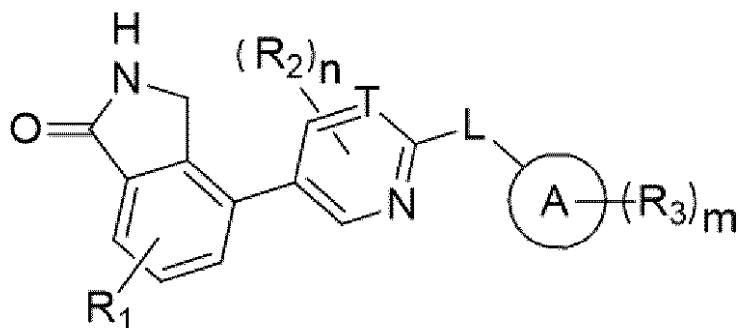
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、式(I)で表される化合物およびその薬学的に許容される塩又は立体異性体を提供する。

【化2】



(I)

30

40

ただし、

Tは、-N-および-CH-から選ばれ；

R<sub>1</sub>は、N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)から選ばれ；

R<sub>2</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CNから選ばれるか、

50

又はそれぞれ独立に任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された  $C_{1-3}$  アルキルから選ばれ  
;

$R_3$  は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキル - O - から選ばれ、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキル - O - は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された ;

$R_4$ 、 $R_5$  は、それぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキルおよび  $C_{1-3}$  アルキル - C (= O) - から選ばれ、前記  $C_{1-3}$  アルキルおよび  $C_{1-3}$  アルキル - C (= O) - は、独立に F、Cl、Br、I、 $NH_2$  および OH から選ばれる任意に 1、2 又は 3 個の置換基で置換され ;

L は、-NH- および -NHCH<sub>2</sub>- から選ばれ ;

環 A は、フェニル、5 - 6 員のヘテロアリールおよび 6 員のヘテロシクレニルから選ばれ ;

n は、0、1、2 から選ばれ ;

m は、1、2、3 から選ばれ ;

各 R は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  ヘテロアルキルから選ばれ、前記  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  ヘテロアルキルは、任意に 1、2、又は 3 個の R' で置換され ;

R' は、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN および Me から選ばれ ;

前記  $C_{1-6}$  ヘテロアルキル基、5 - 6 員ヘテロアリール基および 6 員ヘテロシクレニル基は、それぞれ - O -、- S -、N 又は - NH - から独立に選ばれる 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。

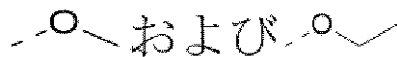
#### 【0008】

本発明の一部の形態において、上記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-3}$  アルキルおよび  $C_{1-3}$  アルコキシから選ばれ、前記  $C_{1-3}$  アルキルおよび  $C_{1-3}$  ヘテロアルキル基は、任意に 1、2 又は 3 個の R' で置換され、他の変数は本発明で定義されているとおりである。

#### 【0009】

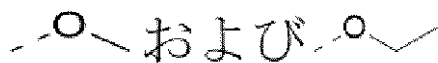
本発明の一部の形態において、上記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、Et、

#### 【化 3】



から選ばれ、前記 Me、Et、

#### 【化 4】



は、任意に 1、2、又は 3 個の R' で置換され、他の変数は本発明において定義されると

おりである。

【0010】

本発明の一部の形態において、上記Rは、H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、Et、

【化5】



10

から選ばれ、他の変数は本発明において定義されるとおりである。

【0011】

本発明の一部の形態において、上記R<sub>2</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、MeおよびEtから選ばれ、前記MeおよびEtは、任意に1、2、又は3個のRで置換され、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0012】

本発明の一部の形態において、上記R<sub>2</sub>はMeから選ばれ、他の変数は本発明において定義されるとおりである。

20

【0013】

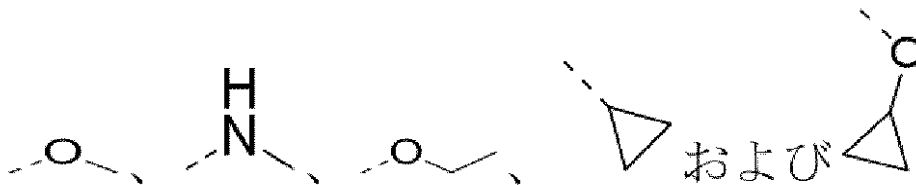
本発明の一部の形態において、上記R<sub>3</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、シクロプロピル、シクロプロピル-O-から選ばれ、前記C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、シクロプロピルおよびシクロプロピル-O-は、任意に1、2、又は3個のRで置換され、他の変数は本発明で定義されているとおりである。

【0014】

本発明の一部の形態において、上記R<sub>3</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

30

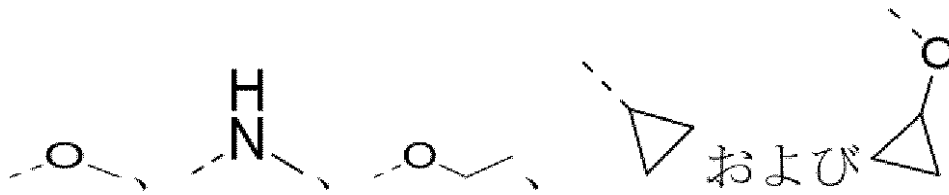
【化6】



40

から選ばれ、前記Me、

## 【化 7】



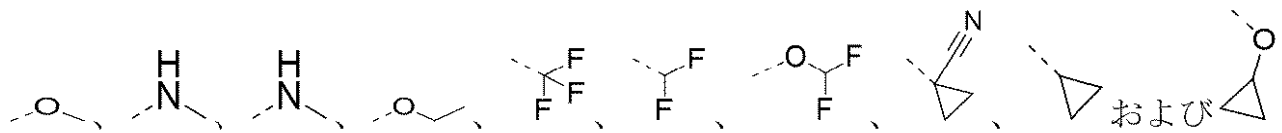
10

は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換され、他の変数は本発明において定義されるとおりである。

## 【0015】

本発明の一部の形態において、上記 R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

## 【化 8】



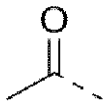
20

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

## 【0016】

本発明の一部の形態において、上記 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、それぞれ独立に H、Me、Et および

## 【化 9】



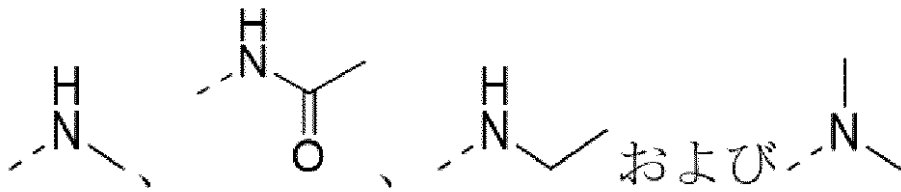
から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

40

## 【0017】

本発明の一部の形態において、上記 R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub>、

【化 1 0】



10

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0018】

本発明の一部の形態において、上記環 A は、フェニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジン - 2 (1H) オンおよびピリジルから選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0019】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

20

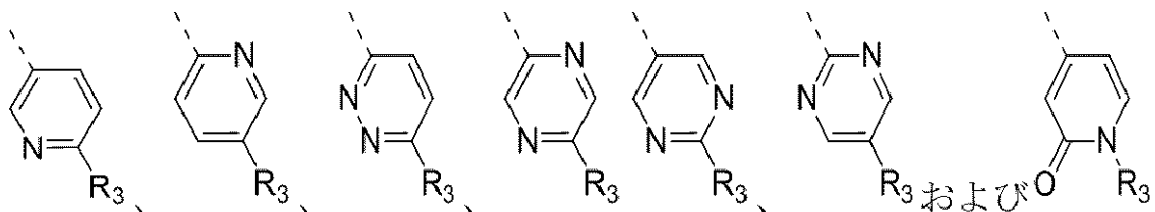
【化 1 1】



30

は、

【化 1 2】



40

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0020】

本発明の一部の形態において、上記構造単位



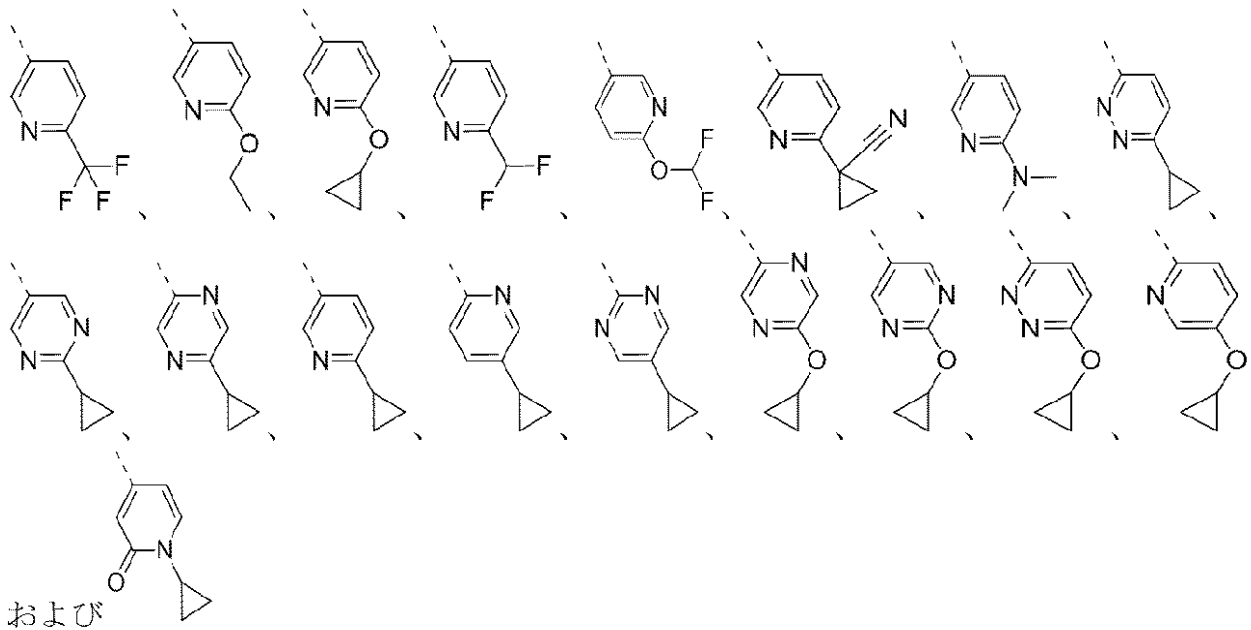
【化 1 3】



10

は、

【化 1 4】



20

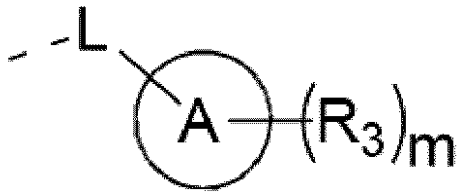
30

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0021】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

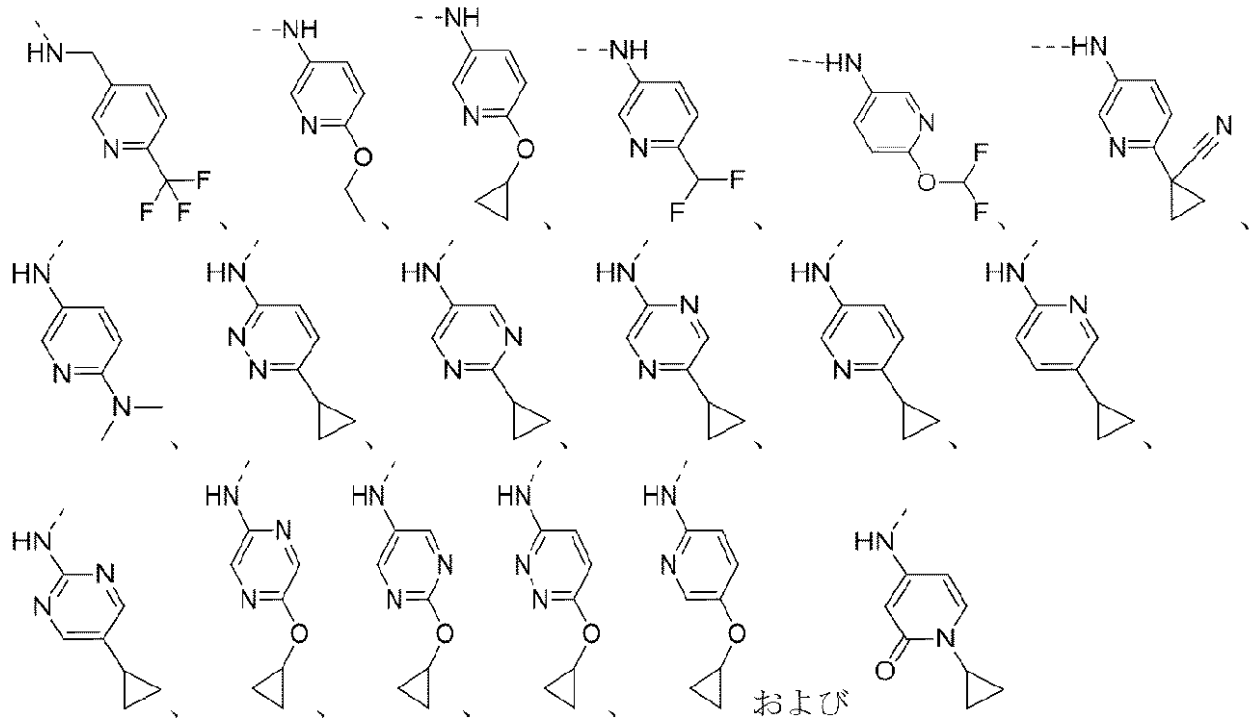
【化 1 5】



10

は、

【化 1 6】



20

30

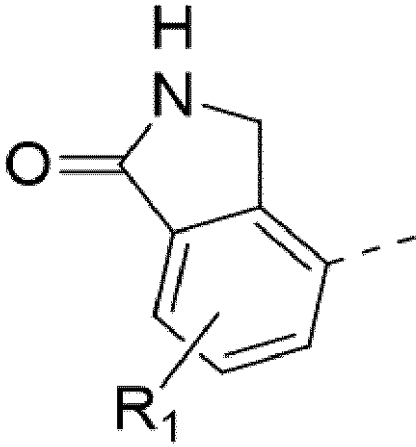
から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0022】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

40

【化 1 7】

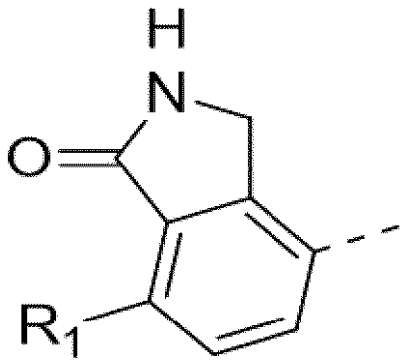


10

は、

【化 1 8】

20



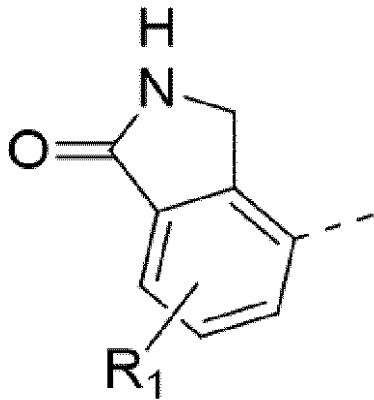
30

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【 0 0 2 3】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

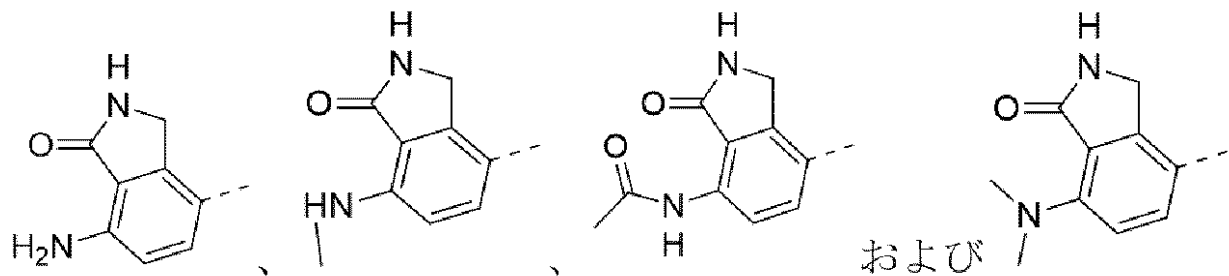
【化 1 9】



10

は、

【化 2 0】



20

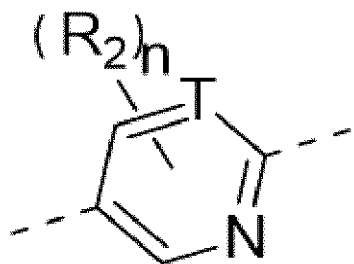
30

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【 0 0 2 4】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

【化 2 1】

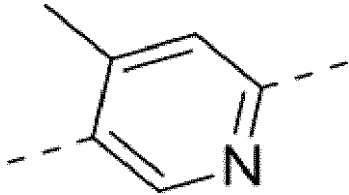


40

50

は、

【化 2 2】



10

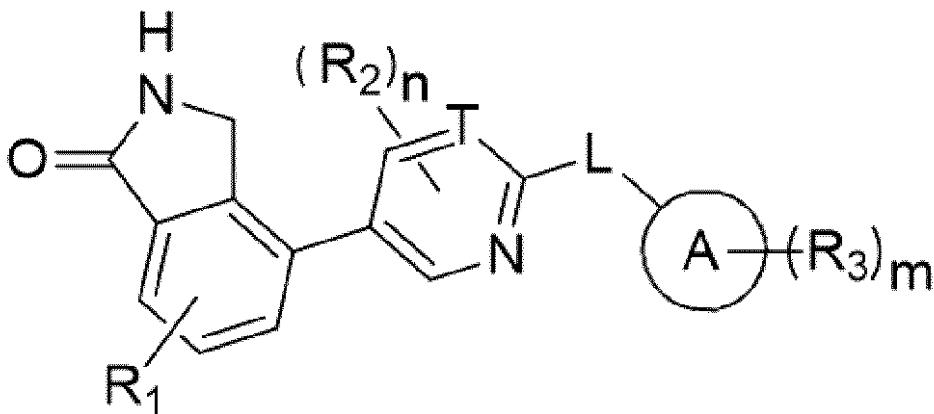
から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0025】

本発明は、式 (I) で表される化合物およびその薬学的に許容される塩又は立体異性体を提供する。

20

【化 2 3】



30

(I)

40

ただし、

T は - N - および - CH - から選ばれ；

R<sub>1</sub> は、N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>) から選ばれ；

R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN から選ばれるか、又は独立に任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された C<sub>1-3</sub> アルキルから選ばれ；

R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキル - O - から選ばれ、前記 C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキル - O - は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換され；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、それぞれ独立に H、C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> アルキル - C(=O) - か

50

ら選ばれ、前記  $C_{1-3}$ アルキルおよび  $C_{1-3}$ アルキル - C(=O) - は、独立に F、Cl、Br、I、 $NH_2$  および OH から選ばれる任意に 1、2 又は 3 個の置換基で置換された；

L は、-NH- および -NHCH<sub>2</sub>- から選ばれ；

環 A は、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリールから選ばれ；

n は、0、1、2 から選ばれ；

m は、1、2、3 から選ばれ；

各 R は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-6}$ アルキル および  $C_{1-6}$ ヘテロアルキルから選ばれ、前記  $C_{1-6}$ アルキルおよび  $C_{1-6}$ ヘテロアルキルは、任意に 1、2、又は 3 個の R' で置換された；

R' は、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN および Me から選ばれ；

10

前記  $C_{1-6}$ ヘテロアルキル基および 5 ~ 6 員ヘテロアリール基は、それぞれ独立に -O-、-S-、N 又は -NH- から選ばれる 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。

【0026】

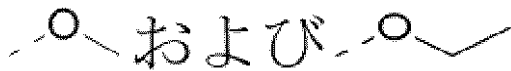
本発明の一部の形態において、上記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $C_{1-3}$ アルキルおよび  $C_{1-3}$ アルコキシから選ばれ、前記  $C_{1-3}$ アルキルおよび  $C_{1-3}$ ヘテロアルキル基は、任意に 1、2 又は 3 個の R' で置換され、他の変数は本発明において定義されているとおりである。

【0027】

本発明の一部の形態において、上記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、Et、

20

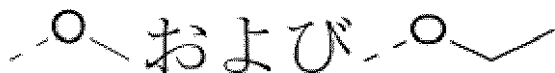
【化24】



30

から選ばれ、前記 Me、Et、

【化25】



40

は、任意に 1、2 又は 3 個の R' で置換され、他の変数は本発明において定義されているとおりである。

【0028】

本発明の一部の形態において、上記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、C

50

N、Me、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、Et、  
【化26】



10

から選ばれ、他の変数は本発明において定義されるとおりである。

【0029】

本発明の一部の形態において、上記R<sub>2</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、MeおよびEtから選ばれ、前記MeおよびEtは、任意に1、2、又は3個のRで置換され、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0030】

本発明の一部の形態において、上記R<sub>2</sub>はMeから選ばれ、他の変数は本発明において

20

定義されるとおりである。

【0031】

本発明の一部の形態において、上記R<sub>3</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、シクロプロピルおよびシクロプロピル-O-から選ばれ、前記C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、シクロプロピル、およびシクロプロピル-O-は、任意に1、2、又は3個のRで置換され、他の変数は本発明において定義されるとおりである。

【0032】

本発明の一部の形態において、上記R<sub>3</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

30

【化27】



40

から選ばれ、前記Me、

【化 2 8】



10

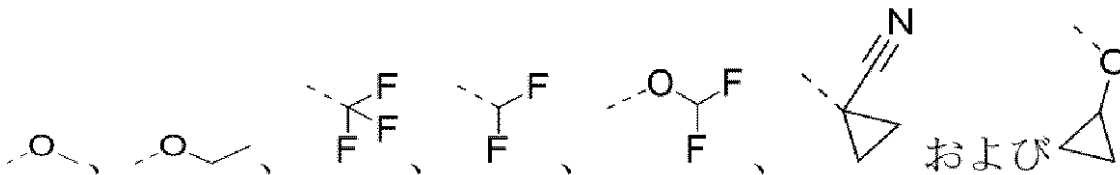
は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換され、他の変数は本発明において定義されるとおりである。

【0033】

本発明の一部の形態において、上記 R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

【化 2 9】

20



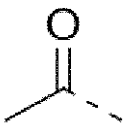
から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

30

【0034】

本発明の一部の形態において、上記 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、それぞれ独立に H、Me、Et 及び

【化 3 0】



40

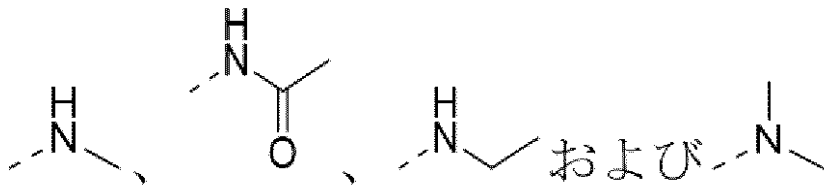
から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0035】

本発明の一部の形態において、上記 R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub>、



【化 3 1】



10

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されたとおりである。

【0036】

本発明の一部の形態において、上記環 A は、フェニルおよびピリジルから選ばれ、他の変数は、本発明において定義されたとおりである。

【0037】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

【化 3 2】

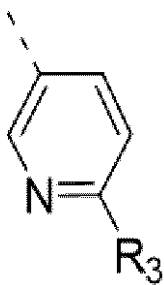
20



30

は、

【化 3 3】



40

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されたとおりである。

【0038】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

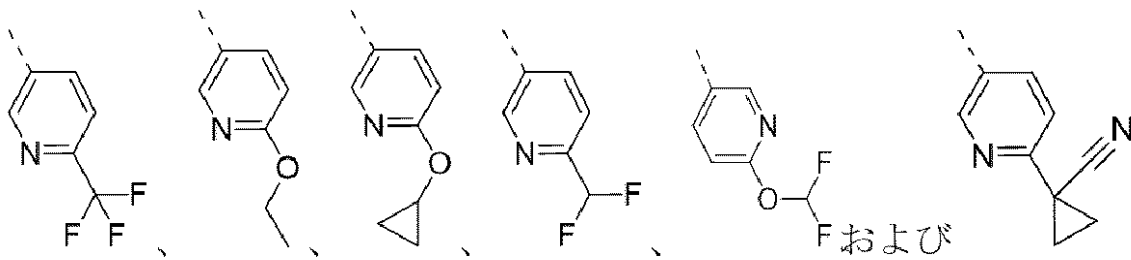
【化 3 4】



10

は、

【化 3 5】



20

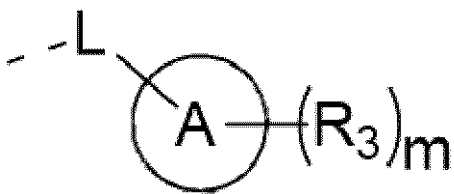
から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0039】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

【化 3 6】

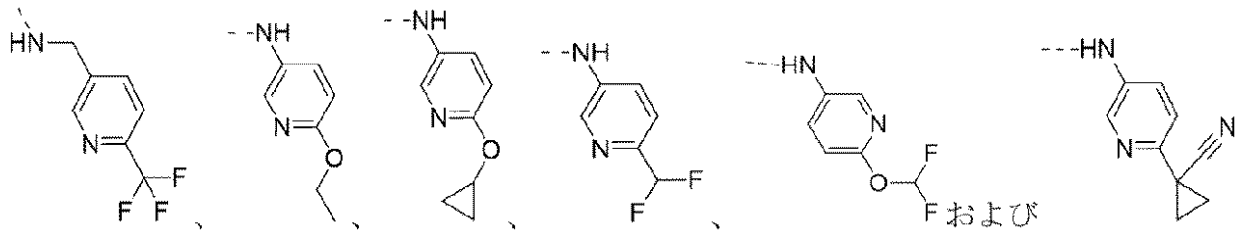
30



40

は、

【化 3 7】



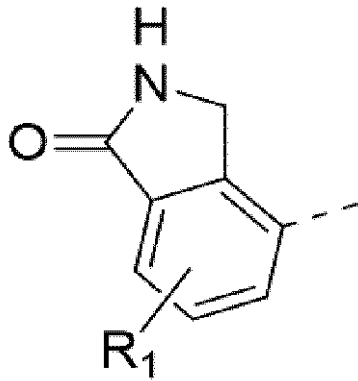
10

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【 0 0 4 0】

本発明の一部の形態において、上記構造単位

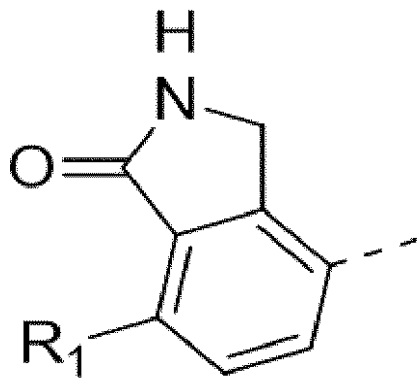
【化 3 8】



20

は、

【化 3 9】



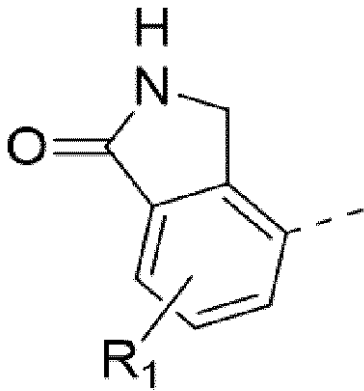
40

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【 0 0 4 1】

50

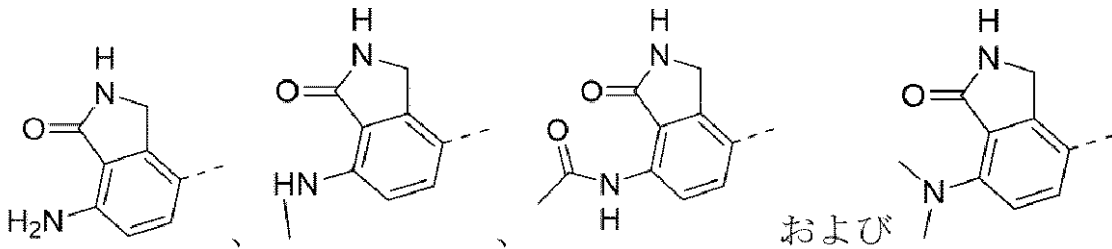
本発明の一部の形態において、上記構造単位  
【化40】



10

は、  
【化41】

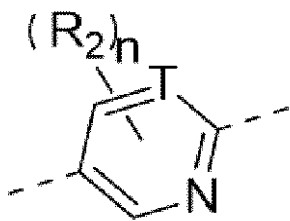
20



30

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。  
【0042】

本発明の一部の形態において、上記構造単位  
【化42】

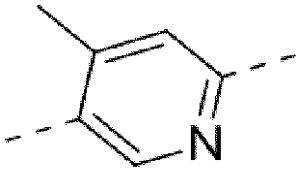


40

は、

50

【化 4 3】



10

から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【0043】

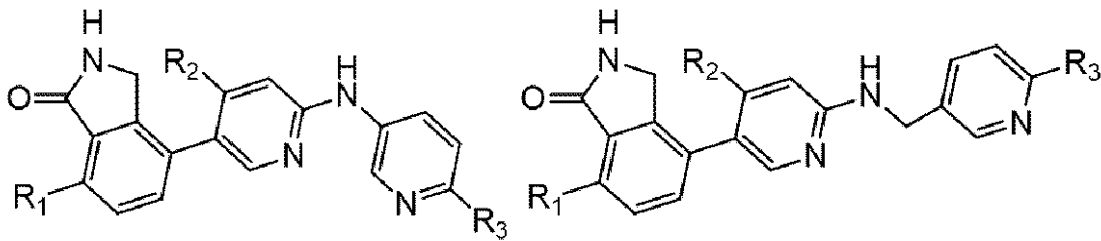
また、本発明の一部の形態は、上記変数の任意の組み合わせからなるものである。

【0044】

本発明の一部の形態において、上記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩は、

【化 4 4】

20



(I-1)

(I-2)

30

から選ばれる。

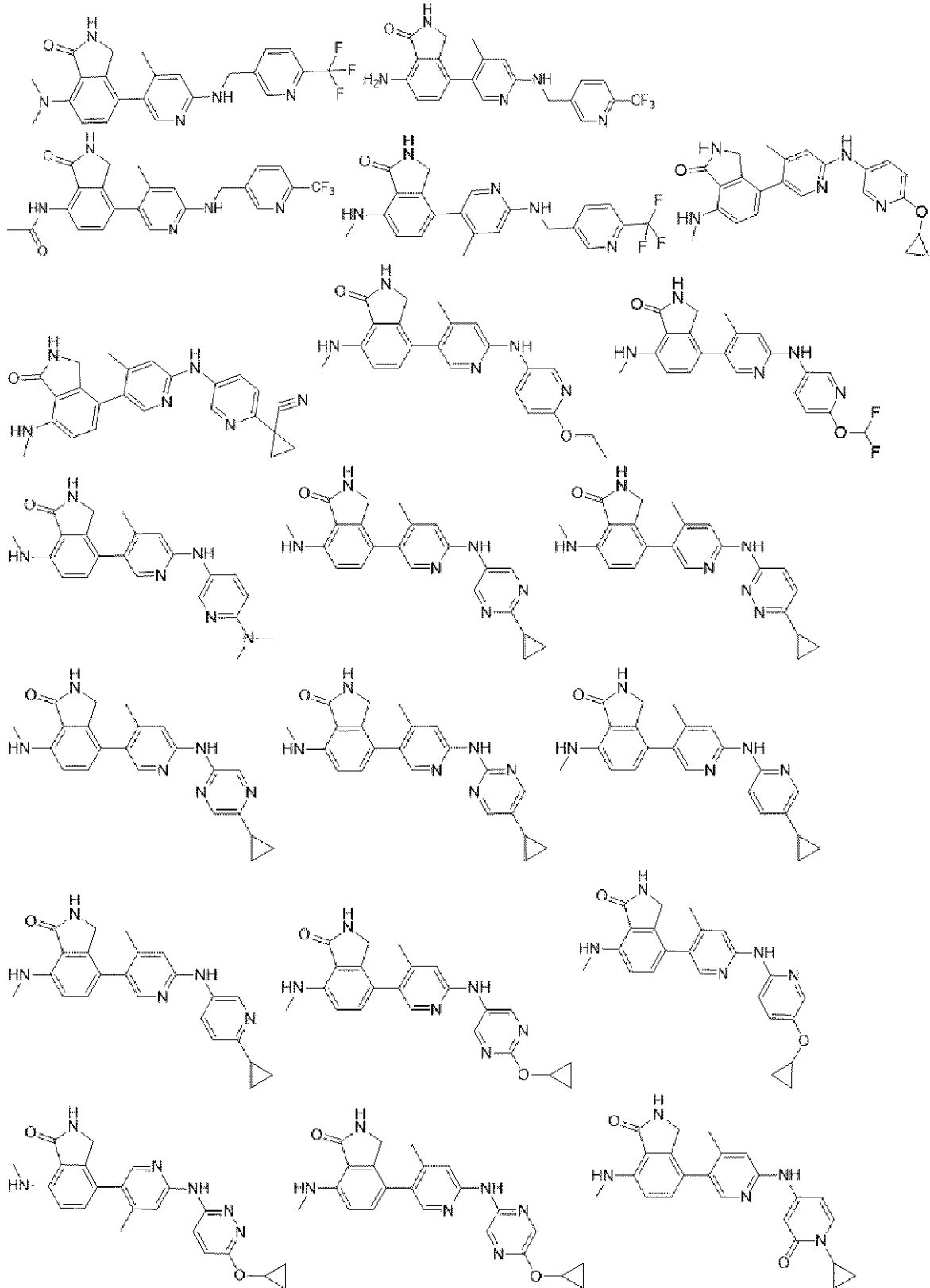
ただし、

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、本発明において定義されたとおりである。

【0045】

また、本発明は、以下の式で表される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【化 4 5】



【 0 0 4 6】

本発明はまた、有効成分として治療有効量の上記化合物又はその薬学的に許容される塩  
および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

## 【0047】

本発明はまた、新規コロニー刺激因子 - 1 受容体の阻害剤に関連する医薬の調製における、上記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩又は上記組成物の使用を提供する。

## 【0048】

本発明の一部の形態において、上記新規コロニー刺激因子 - 1 受容体の阻害剤に関連する医薬は、腫瘍および自己免疫類疾患を治療するための薬物である。

## 定義と説明

## 【0049】

特に説明しない限り、本願明細書で使用される以下の用語および連語は、以下の意味を有する。一つの特定の用語又は連語は、特別に定義されない場合、不確定又は不明瞭ではなく、普通の定義として理解されるべきである。本願明細書で商品名が出た場合、相応の商品又はその活性成分を指す。本願明細書で用いられる「薬学的に許容される塩」は、それらの化合物、材料、組成物および/又は剤形に対するもので、これらは信頼できる医学的判断の範囲内にあり、ヒトおよび動物の組織との接触に適し、毒性、刺激性、アレルギー反応又はほかの問題又は合併症があまりなく、合理的な利益/リスク比に合う。

10

## 【0050】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩で、本発明で発見された特定の置換基を有する化合物と比較的に無毒の酸又は塩基とで製造される。本発明の化合物に比較的に酸性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の塩基でこれらの化合物の中性の形態と接触することで塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アンモニア又はマグネシウムの塩あるいは類似の塩を含む。本発明の化合物に比較的に塩基性の官能基が含まれる場合、単独の溶液又は適切な不活性溶媒において十分な量の酸でこれらの化合物の中性の形態と接触することで酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の実例は、無機酸塩および有機酸塩、さらにアミノ酸（たとえばアルギニンなど）の塩、およびグルクロン酸のような有機酸の塩を含み、前記無機酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イオン、硫酸、硫酸水素イオン、ヨウ化水素酸、亜リン酸などを含み、前記有機酸は、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、ベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸やメタンスルホン酸などの類似の酸を含む。本発明の一部の特定の化合物は、塩基性および酸性の官能基を含有するため、任意の塩基付加塩又は酸付加塩に転換することができる。

20

30

## 【0051】

本発明の薬学的に許容される塩は、酸基又は塩基性基を含む母体化合物から通常の方法で合成することができる。通常の場合、このような塩の製造方法は、水又は有機溶媒あるいは両者の混合物において、遊離酸又は塩基の形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させて製造する。

## 【0052】

塩形態に加えて、本発明により提供される化合物は、プロドラッグ形態でも存在する。本願明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下容易に化学変化を受けて、本発明の化合物を変換する。さらに、プロドラッグは、インビボ環境において化学的又は生化学的方法によって本発明の化合物に変換され得た。

40

## 【0053】

本発明の特定の化合物は、水和形態を含む非溶媒和形態又は溶媒和形態で存在し得た。一般的に言えば、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲に含まれる。

## 【0054】

本発明の化合物は、特定の幾何又は立体異性体の形態が存在してもよい。本発明は、すべてのこのような化合物を想定し、シスおよびトランス異性体、( - ) - および ( + ) -

50

エナンチオマー、(R) - および (S) - エナンチオマー、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、およびそのラセミ混合物ならびにほかの混合物、たとえばエナンチオマー又はジアステレオマーを多く含有する混合物を含み、すべてのこれらの混合物は本発明の範囲に含まれる。ほかのキラル炭素原子は、アルキルなどの置換基に存在してもよい。これらの異性体およびそれらの混合物はすべて、本発明の範囲に含まれる。

【0055】

特に説明しない限り、「エナンチオマー」又は「光学異性体」という用語は、互いに鏡像関係にある立体異性体を指す。

特に説明しない限り、「シス-トランス異性体」又は「幾何異性体」という用語は、二重結合又は環形成炭素原子の単結合が自由に回転できないということによって引き起こされる。

特に説明しない限り、用語「ジアステレオマー」は、分子が2つ以上のキラル中心を有し、分子間の関係が非鏡像関係である立体異性体を指す。

【0056】

特に説明しない限り、「(D)」又は「(+)」は右旋性、「(L)」又は「(-)」は左旋性、「(DL)」又は「(±)」はラセミ体を意味する。

特に説明しない限り、くさび形の実線キー

【化46】



およびくさび形の破線キー

【化47】



を用いて、ステレオセンターの絶対配置を示し、直線の実線キー



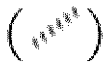
【化 4 8】



10

および直線の破線キ-

【化 4 9】



20

を用いて、ステレオセンターの相対配置を示す。波線

【化 5 0】



30

を用いて、くさび形の実線キ-

【化 5 1】



10

又はくさび形の破線キー

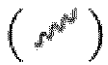
【化 5 2】



20

を示すか、波線

【化 5 3】



30

を用いて直線の実線キー

【化 5 4】



40

と直線の破線キー

【化 5 5】



10

を示す。

【0057】

本発明の化合物は、特異的に存在し得た。特に説明しない限り、「互変異性体」又は「互変異性体形態」という用語は、室温で、異なる官能基の異性体が動的平衡にあり、迅速に互いに変換できることを意味する。互変異性体が可能な場合（例えば、溶液中など）、互変異性体の化学平衡を達成できる。たとえば、プロトン互変異性体（proton tautomer）（プロトトロピック互変異性体（prototropic tautomer）とも呼ばれる）には、ケト-エノール異性化やイミン-エンアミン異性化などのプロトン移動による相互変換が含まれる。原子価互変異性体（valence tautomer）には、結合形成電子のいくつかの再結合による相互変換が含まれる。ケト-エノール互変異性化の具体例は、ペンタン-2,4-ジオンと4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オンの2つの互変異性体間の相互変換である。

20

【0058】

特に説明しない限り、「1つの異性体に富む」、「異性体に富む」、「1つのエナンチオマーに富む」又は「エナンチオマーに富む」という用語は、異性体又はエナンチオマーの1つの含有量が100%未満であり、異性体又はエナンチオマーの含有量が60%以上、又は70%以上、又は80%以上、又は90%以上、又は95%以上、又は96%以上、又は97%以上、又は98%以上、又は99%以上、又は99.5%以上、又は99.6%以上、又は99.7%以上、又は99.8%以上、又は以上99.9%である。

30

【0059】

特に説明しない限り、「異性体過剰」又は「エナンチオマー過剰」という用語は、2つの異性体又は2つのエナンチオマーの相対パーセンテージの間の差を指す。たとえば、一方の異性体又はエナンチオマーの含有量が90%で、もう一方の異性体又はエナンチオマーの含有量が10%の場合、異性体又はエナンチオマーの過剰（ee値）は80%である。

【0060】

光学活性な(R)-および(S)-異性体ならびにDおよびL異性体は、キラル合成又はキラル試薬又は他の従来技術により調製することができる。本発明の化合物のエナンチオマーが望まれる場合、キラル合成又はキラル助剤による誘導体化によって調製することができ、その場合、得られるジアステレオマーの混合物を分離し、補助基を開裂して、純粋な所望のエナンチオマーを提供する。あるいは、分子が塩基性官能基（アミノ基など）又は酸性官能基（カルボキシル基など）を含む場合、ジアステレオマーの塩は適切な光学活性酸又は塩基で形成され、その後、当技術分野で既知の従来方法によりジアステレオマーが分離され、純粋なエナンチオマーが回収される。さらに、通常、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーを使用して行われ、必要に応じて化学的誘導体化法（アミンからのカルバメートの形成など）と組み合わせる。本発明の化合物は、当該化合物を構成する一つ又は複数の原子には、非天然の比率の原子同位元素が含まれてもよい。たとえば、三重水素（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素-125（ $^{125}\text{I}$ ）又はC-14（ $^{14}\text{C}$ ）のような放射性同位元素で化合物を標識することができる。別

40

50

の例として、水素を重水素に置き換えて重水素化薬物を形成することができる。重水素と炭素によって形成される結合は、通常の水素と炭素によって形成される結合よりも強力であった。非重水素化薬物と比較すると、重水素化薬物は毒性の副作用が少なく、薬物の安定性が向上し、有効性を強化し、薬物の生物学的半減期を延長するという利点などがある。本発明の化合物のすべての同位元素の構成の変換は、放射性の有無を問わず、いずれも本発明の範囲内に含まれる。用語「薬学的に許容される担体」とは本発明の有効量の活性物質を送達することができ、活性物質の生物活性を干渉せず、かつ宿主又は患者に毒・副作用がない任意の製剤又は担体媒体を指し、代表的な担体は水、油、野菜やミネラル、クリームベース、洗剤ベース、軟膏ベースなどを含む。これらのベースは懸濁剤、増粘剤、皮膚透過促進剤などを含む。これらの製剤は化粧品分野又は局部薬物分野の技術者に周知である。

10

## 【0061】

「賦形剤」という用語は一般に、有効な医薬組成物を配制するのに必要な担体、希釈剤および/又は溶媒を指す。

## 【0062】

薬物又は薬学的活性剤について、用語「有効量」又は「治療有効量」とは毒性がなく期待の効果が得られる薬物又は薬剤の十分な使用量を指す。本発明における経口投与剤形について、組成物における一つの活性物質の「有効量」とは、当該組成物におけるもう一つの活性物質と併用する時、期待の効果に必要な使用量を指す。有効量の確定は人によるが、被投与者の年齢および基本状況、そして具体的な活性物質で決まり、特定のケースにおける適切な有効量は当業者が通常の試験によって決めてもよい。

20

## 【0063】

「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」又は「活性剤」という用語とは、化学的実体で、有効に目的の障害、疾患又は病症を治療することができる。

## 【0064】

「任意の」又は「任意に」とは後記の事項又は状況によって可能であるが必ずしも現れるわけではなく、かつ当該記述はそれに記載される事項又は状況が生じる場合およびその事項又は状況が生じない場合を含むことを意味する。

## 【0065】

用語「置換された」とは、特定の原子における任意の一つ又は複数の水素原子が置換基で置換されたことで、特定の原子の原子価状態が正常でかつ置換後の化合物が安定していれば、重水素および水素の変形体を含んでもよい。置換基がケトン基（すなわち=O）である場合、2つの水素原子が置換されたことを意味する。ケトン置換は、芳香族基に生じない。用語「任意に置換された」とは、置換されてもよく、置換されていなくてもよく、特別に定義しない限り、置換基の種類と数は化学的に安定して実現できれば任意である。

30

## 【0066】

変数（たとえばR）のいずれかが化合物の組成又は構造に1回以上現れる場合、その定義はいずれの場合においても独立である。そのため、例えば、一つの基が0-2個のRで置換された場合、前記基は任意に2個以下のRで置換され、かついずれの場合においてもRが独立の選択肢を有する。また、置換基および/又はその変形体の組み合わせは、この

40

## 【0067】

連結基の数が0の場合、たとえば-(CRR)<sub>0</sub>-は、当該連結基が単結合であることを意味する。

## 【0068】

そのうちの一つの変数が単結合の場合、それで連結している2つの基が直接連結しており、たとえばA-L-ZにおけるLが単結合を表す場合、この構造は実際にA-Zになる。

## 【0069】

置換基が空いている場合は、置換基が存在しないことを意味し、例えば、A-Xにおい

50

てXが空いている場合は、実際にはAであることを意味する。置換基が環の複数の原子に接続できる場合、置換基は環の任意の原子に結合できる。たとえば、構造単位

【化56】

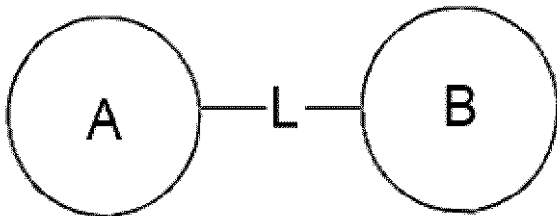


10

は、置換基Rがシクロヘキシル又はシクロヘキサジエンの任意の位置で置換され得ることを意味する。また、挙げられた置換基に対してどの原子を通して置換された基に連結するか明示しない場合、このような置換基はその任意の原子を通して結合してもよく、たとえば、ピリジル基は置換基としてピリジン環における炭素原子のいずれかを通して置換された基に結合してもよい。挙げられた連結基に対してその連結方向を明示しない場合、その連結方向は任意で、たとえば、

【化57】

20

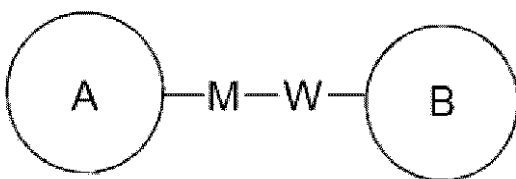


30

における連結基Lは - M - W - で、この時 - M - W - は左から右への読む順と同様の方向で環Aと環Bを連結して

【化58】

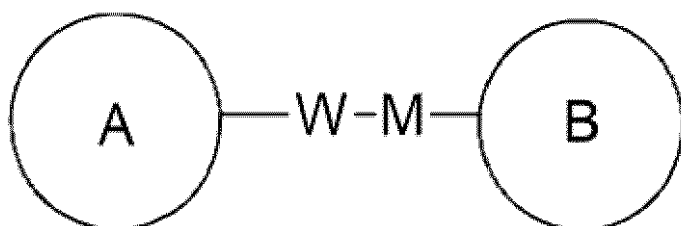
40



を構成してもよく、左から右への読む順と反対の方向で環Aと環Bを連結して

50

【化 5 9】



10

を構成してもよい。前記連結基、置換基および / 又はその変形体の組み合わせは、このような組み合わせで安定した化合物になる場合のみ許容される。

【0070】

特別に定義しない限り、用語「ヘテロ」とは、ヘテロ原子又はヘテロ原子団（すなわちヘテロ原子を含有する原子団）を指し、炭素（C）および水素（H）以外の原子およびこれらのヘテロ原子を含有する原子団を含み、たとえば酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、ケイ素（Si）、ゲルマニウム（Ge）、アルミニウム（Al）、ホウ素（B）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2-$ 、および任意に置換された $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 又は $-S(=O)N(H)-$ を含む。

20

【0071】

特別に定義しない限り、「環」は置換又は無置換のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロアルキニル基、アリール基あるいはヘテロアリール基を表する。いわゆる環は、単環、連結環、スピロ環、縮合環又は橋架け環を含む。環における原子の数は、通常、環の員数と定義され、たとえば「5 - 7員環」とは環状に並ぶ5 - 7個の原子を表する。特別に定義しない限り、当該環は任意に1 - 3個のヘテロ原子を含む。そのため、「5 - 7員環」はたとえばフェニルピリジンおよびペリジル基を含む。一方、用語「5 - 7員ヘテロシクロアルキル基環」はピリジル基およびペリジル基を含むが、フェニル基を含まない。用語「環」はさらに少なくとも一つの環を含む環系を含み、その中の各「環」はいずれも独立に上記定義に準じる。

30

【0072】

特別に定義しない限り、用語「ヘテロ環」又は「ヘテロ環基」とは安定したヘテロ原子又はヘテロ原子団を含有する単環又は二環又は三環で、飽和、部分不飽和又は不飽和（芳香族）のものでよく、炭素原子と1、2、3又は4個の独立にN、OおよびSから選ばれる環ヘテロ原子を含み、ここで、上記任意のヘテロ環がベンゼン環と縮合して二環を形成してもよい。窒素および硫黄のヘテロ原子は、任意に酸化されてもよい（すなわちNOおよび $S(O)_p$ で、pは1又は2である）。窒素原子は、置換されたものでも無置換のものでもよい（すなわちN又はNRで、ここで、RはH又は本明細書で定義されるほかの置換基である）。当該ヘテロ環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子の側基に結合して安定した構造を形成してもよい。形成した化合物が安定したものであれば、ここに記載されたヘテロ環は炭素又は窒素の位置における置換が生じてもよい。ヘテロ環における窒素原子は任意に第四級アンモニウム化されてもよい。一つの好適な形態は、ヘテロ環におけるSおよびO原子の合計が1を超える場合、これらのヘテロ原子はお互いに隣接しない。もう

40

50

一つの好適な形態は、ヘテロ環におけるSおよびO原子の合計が1以下である。本明細書で用いられるように、用語「芳香族ヘテロ環基」又は「ヘテロアリアル基」とは、安定した5、6、7員の単環又は二環あるいは7、8、9又は10の二環ヘテロ環基の芳香環で、炭素原子と1、2、3又は4個の独立にN、OおよびSから選ばれる環ヘテロ原子を含む。窒素原子は、置換されたものでも無置換のものでもよい(すなわちN又はNRで、ここで、RはH又は本明細書で定義されるほかの置換基である)。窒素および硫黄のヘテロ原子は、任意に酸化されてもよい(すなわちNOおよびS(O)<sub>p</sub>で、pは1又は2である)。注意すべきなのは、芳香族ヘテロ環におけるSおよびO原子の合計が1以下であることである。橋架け環もヘテロ環の定義に含まれる。一つ又は複数の原子(すなわちC、O、N又はS)が2つの隣接しない炭素原子又は窒素原子と連結すると橋架け環になる。好適な橋架け環は、一つの炭素原子、二つの炭素原子、一つの窒素原子、二つの窒素原子および一つの炭素-窒素基を含むが、これらに限定されない。注意すべきなのは、一つの架け橋はいつも単環を三環に変換させることである。橋架け環において、環における置換基も架け橋に現れてもよい。

10

### 【0073】

複素環化合物の実例は、アクリジニル、アゾシニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾメルカプトフリル基、ベンゾメルカプトフェニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾテトラゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリニル基、カルバゾリル基、4aH-カルバゾリル基、カルボリニル基、クロマニル、クロメン、シンノリニルデカヒドロキノリニル基、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフリル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル基、1H-インダゾリル基、インドールアルケニル、ジヒドロインドリル基、インドリジニル基、インドリル基、3H-インドリル基、イソベンゾフリル基、イソインドリル基、イソジヒドロインドリル基、イソキノリニル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、モルホリル基、ナフチリジニル基、オクタヒドロイソキノリニル基、オキサジアゾリル基、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリル基、ヒドロキシインドリル基、ピリミジニル基、フェナントリジニル基、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、ベンゾヒポキサンチニル基、フェノキサジニル基、フタラジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリドニル基、4-ピペリドニル基、ピペロニル基、プテリジニル基、プリニル基、ピラニル基、ピラジニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピロロオキサゾール、ピロロイミダゾール、ピロロチアゾール、ピリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、キナゾリニル基、キノリニル基、4H-キノリジジニル基、キノキサリニル基、キヌクリジン環基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラゾリル基、6H-1,2,5-チアジニル基、1,2,3-チアジニル基、1,2,4-チアジニル基、1,2,5-チアジニル基、1,3,4-チアジニル基、チアントレニル基、チアゾリル基、イソチアゾリルチエニル基、チエノオキサゾリル基、チエノチアゾリル基、チエノイミダゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、1,2,5-トリアゾリル基、1,3,4-トリアゾリル基およびキサンテニル基を含むが、これらに限定されない。さらに、縮合環およびスピロ環の化合物を含む。

20

30

40

### 【0074】

特別に定義しない限り、用語「炭化水素基」又はその下位概念(たとえばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリアル基など)そのもの又はほかの置換基の一部として直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素原子団あるいはその組合せを表し、完全飽和のもの(たとえばアルキル基)、一価不飽和又は多価不飽和のもの(たとえばアルケニル基、ルキニル基、アリアル基)でもよく、単置換のものでも多置換のものでもよく、1価のもの(た

50

たとえばメチル基)、2価のもの(たとえばメチレン基)又は多価のもの(たとえばメチン基)でもよく、2価又は多価の原子団を含んでもよく、所定の数の炭素原子を有する(たとえば $C_{1-12}$ は1-12個の炭素原子を表し、 $C_{1-12}$ は $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ および $C_{12}$ から、 $C_{3-12}$ は $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ および $C_{12}$ から選ばれる)。「炭化水素基」は、脂肪族炭化水素基および芳香族炭化水素基を含み、前記脂肪族炭化水素基は鎖状および環状を含み、具体的にアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を含むが、これらに限定されず、前記芳香族炭化水素基は6-12員の芳香族炭化水素基、たとえばベンゼン、ナフタレンなどを含むが、これらに限定されない。一部の実施例において、用語「炭化水素基」は直鎖、分枝鎖の原子団あるいはその組合せを表し、完全飽和、一価不飽和又は多価不飽和のものでもよく、2価又は多価の原子団を含んでもよい。飽和炭化水素原子団の実例は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、イソブチル基、シクロヘキシル基、(シクロヘキシル)メチル基、シクロプロピルメチル基、および*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基などの原子団の同族体および異性体などを含むが、これらに限定されない。不飽和炭化水素基は一つ又は複数の二重結合又は三重結合を有し、実例は、ビニル基、2-プロペニル基、ブテニル基、クロチル基、2-イソペンテニル基、2-(ブタジエニル)基、2,4-ペンタジエニル基、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル基、1-及び3-プロピニル基、3-ブチニル基、及びより高級の同族体と異性体を含むが、これらに限定されない。

10

20

## 【0075】

特別に定義しない限り、用語「ヘテロ炭化水素基」又はその下位概念(たとえばヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、ヘテロアリール基など)そのもの又はもう一つの用語と合わせて、安定した直鎖、分枝鎖又は環状の炭化水素原子団あるいはその組合せを表し、所定の数の炭素原子および一つ以上のヘテロ原子からなる。一部の実施例において、用語「ヘテロアルキル基」そのもの又はもう一つの用語と合わせて、安定した直鎖、分枝鎖の炭化水素原子団あるいはその組合せを表し、所定の数の炭素原子および一つ以上のヘテロ原子からなる。一つの典型的な実施例において、ヘテロ原子はB、O、NおよびSから選ばれ、その中では、窒素および硫黄原子は任意に酸化され、窒素ヘテロ原子は任意に第四級アンモニウム化された。ヘテロ原子又はヘテロ原子団はヘテロ炭化水素基の内部の任意の箇所に位置してもよく、当該炭化水素基の分子のほかの部分に付着する箇所を含むが、用語「アルコキシ基」、「アルキルアミノ基」および「アルキルチオ基」(又はチオアルコキシ基)は通常の実例で、それぞれ一つの酸素原子、アミノ基又は硫黄原子を通して分子のほかの部分と連結するアルキル基を指す。実例は、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ を含むが、これらに限定されない多くとも二個のヘテロ原子が連続してもよく、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ が挙げられる。

30

40

## 【0076】

特別に定義しない限り、用語の「環状炭化水素基」、「ヘテロ環状炭化水素基」又はその下位概念(たとえばアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクロアルキニル基など)そのもの又はほかの用語と合わせて、環化した「炭化水素基」、「ヘテロ炭化水素基」を表す。また、ヘテロ炭化水素基又はヘテロ環状炭化水素基(たとえばヘテロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基)について、ヘテロ原子は当該基が分子のほかの部分に付着した位置を占めてもよい。環状炭化水素基の実例は、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、シクロヘプチル基などを含むが、これらに限定されない。ヘテロシクロ基の非制限的な実例は、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)基、1-ピペリジニル基、2-ピペ

50



リジニル基、3 - ピペリジニル基、4 - モルホリニル基、3 - モルホリニル基、テトラヒドロフラン - 2 - イル基、テトラヒドロフリルインドール - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル基、テトラヒドロチエン - 3 - イル基、1 - ピペラジニル基および2 - ピペラジニル基を含む。

【0077】

特別に定義しない限り、用語「アルキル基」は直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を表し、単置換のもの（たとえば - CH<sub>2</sub>F）でも多置換のもの（たとえば - CF<sub>3</sub>）でもよく、1価のもの（たとえばメチル基）、2価のもの（たとえばメチレン基）又は多価のもの（たとえばメチン基）でもよい。アルキル基の例は、メチル基（Me）、エチル基（Et）、プロピル基（たとえば、n - プロピル基やイソプロピル基）、ブチル基（たとえば、n - 10  
- ブチル基、イソブチル基、s - ブチル基、t - ブチル基）、ペンチル基（たとえば、n - ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基）などを含む。

【0078】

特別に定義しない限り、用語「アルケニル基」は鎖の任意の箇所にも1つ又は複数の炭素 - 炭素二重結合があるアルキル基をいうが、単置換のものでも多置換のものでもよく、1  
価のもの、2価のもの又は多価のものでもよい。アルケニル基の例は、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ブタジエニル基、ペンタジエニル基、ヘキサジエニル基などを含む。

【0079】

特別に定義しない限り、用語「アルキニル基」は鎖の任意の箇所にも1つ又は複数の炭素 - 炭素三重結合があるアルキル基をいうが、単置換のものでも多置換のものでもよく、1  
20  
価のもの、2価のもの又は多価のものでもよい。アルキニル基の例は、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基などを含む。

【0080】

特別に定義しない限り、用語「シクロアルキル基」は任意の安定した環状又は多環炭化水素基を含み、炭素原子のいずれも飽和のもので、単置換のものでも多置換のものでもよく、1  
価のもの、2価のもの又は多価のものでもよい。このようなシクロアルキル基の実例は、シクロプロピル基、ノルボルナニル基、[2.2.2]ビシクロオクタン、[4.4.0]ビシクロデカンなどを含むが、これらに限定されない。

【0081】

特別に定義しない限り、用語「シクロアルケニル基」は任意の安定した環状又は多環炭化水素基を含み、当該炭化水素基は環の任意の箇所にも1つ又は複数の不飽和の炭素 - 炭素二重結合を含有し、単置換のものでも多置換のものでもよく、1  
30  
価のもの、2価のもの又は多価のものでもよい。このようなシクロアルケニル基の実例は、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などを含むが、これらに限定されない。

【0082】

特別に定義しない限り、用語「シクロアルキニル基」は任意の安定した環状又は多環炭化水素基を含み、当該炭化水素基は環の任意の箇所にも1つ又は複数の炭素 - 炭素三重結合を含有し、単置換のものでも多置換のものでもよく、1  
40  
価のもの、2価のもの又は多価のものでもよい。

【0083】

特別に定義しない限り、「シクロアルケニルアルキル」又は「シクロアルケニルアルキル」は、シクロアルケニルで置換されたアルキルを指す。

【0084】

特別に定義しない限り、「シクロアルキニル」又は「シクロアルキニルアルキル」は、シクロアルキニルで置換されたアルキルを指す。

【0085】

特別に定義しない限り、用語「ハロ」又は「ハロゲン」そのもの又はもう一つの置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素の原子を表す。また、用語「ハロアルキル基」とは、モノハロアルキル基とポリハロアルキル基を含む。例えば、用語「ハロ（C  
50

1 - C<sub>4</sub>) アルキル基」とは、トリフルオロメチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、4 - クロロブチル基および3 - プロモプロピル基などを含むが、これらに限定されない。特に定義しない限り、ハロアルキル基の実例は、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基およびペンタクロロエチル基を含むが、これらに限定されない。

【0086】

「アルコキシ基」とは酸素橋で連結された特定の数の炭素原子を有する上記アルキル基を表し、特に定義しない限り、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>およびC<sub>6</sub>のアルコキシ基を含む。アルコキシ基の例は、メトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、s - ブトキシ基、t - ブトキシ基、n - ペントキシ基およびS - ペントキシ基を含むが、これらに限定されない。

10

【0087】

特に定義しない限り、用語「アリアル基」とは、多不飽和の芳香族炭化水素置換基を表し、単置換のものでも多置換のものでもよく、1 価のもの、2 価のもの又は多価のものでもよく、単環又は多環（たとえば<sub>1-3</sub>個の環で、ここで、少なくとも1 個の環が芳香族のものである）でもよく、一つに縮合してもよく、共役結合してもよい。用語の「ヘテロアリアル基」とは1 - 4 個のヘテロ原子を含むアリアル基（又は環）である。一つの例示的な実例において、ヘテロ原子はB、N、OおよびSから選ばれ、その中では、窒素および硫黄原子は任意に酸化され、窒素ヘテロ原子は任意に第四級アンモニウム化された。ヘテロアリアル基はヘテロ原子を通して分子のほかの部分と連結してもよい。アリアル基又はヘテロアリアル基の非制限的な実施例は、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、オキサゾリル基、フェニルオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キノリル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基、4 - ピフェニル基、1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基、3 - ピラゾリル基、2 - イミダゾリル基、4 - イミダゾリル基、ピラジニル基、2 - オキサゾリル基、4 - オキサゾリル基、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル基、5 - オキサゾリル基、3 - イソオキサゾリル基、4 - イソオキサゾリル基、5 - イソオキサゾリル基、2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基、2 - フリル基、3 - フリル基、2 - チエニル基、3 - チエニル基、2 - ピリジニル基、3 - ピリジニル基、4 - ピリジニル基、2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ベンゾチアゾリル基、プリニル基、2 - ベンゾイミダゾリル基、5 - インドリル基、1 - イソキノリル基、5 - イソキノリル基、2 - キノキサリニル基、5 - キノキサリニル基、3 - キノリル基および6 - キノリル基を含む。上記アリアル基およびヘテロアリアル基の環系の置換基はいずれも後記の許容される置換基から選ばれる。

20

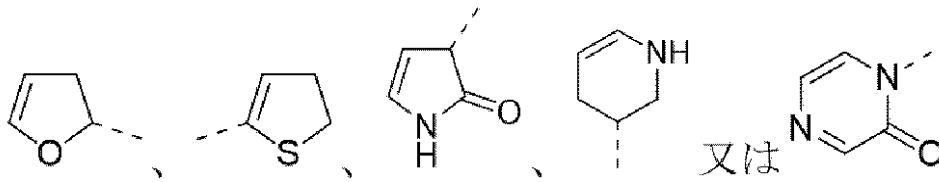
30

【0088】

特に定義しない限り、「5 - 6 員のヘテロシクレニル」という用語とは、それ自体、又は他の用語と組み合わせて、少なくとも1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む5 - 6 個の環原子からなる部分不飽和環状基を意味する。ここで、1、2、3、又は4 個の環原子は、O、S、およびNから独立に選ばれるヘテロ原子であり、残りは炭素原子である。その中、窒素原子は、任意に四級化されてもよい。窒素および硫黄のヘテロ原子は、任意に酸化されてもよい（すなわちNOおよびS(O)<sub>p</sub>で、pは1又は2である）。ここで、単環式および二環式系を含み、二環式系はスピロ環、平行環および架橋環を含み、この系のいずれの環も非芳香族である。また、「5 - 6 員のヘテロシクレニル基」について、ヘテロ原子は、ヘテロシクロアルケニル基と分子の残りの部分との連結箇所を占めていてもよい。「5 - 6 員のヘテロシクロアルケニル基」には、5 員および6 員のヘテロシクロアルケニル基などが含まれる。5 - 6 員のヘテロシクロアルケニルの例には、

40

## 【化 6 0】



10

が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0089】

特別に定義しない限り、アリアル基はほかの用語と合わせて使用する場合（たとえばアリールオキシ基、アリアルチオ基、アルアルキル基）上記のように定義されるアリアル基およびヘテロアリアル基環を含む。そのため、用語「アルアルキル基」とはアリアル基がアルキル基に付着した原子団（たとえばベンジル基、フェネチル基、ピリジルメチル基など）を含み、その炭素原子（たとえばメチレン基）がたとえば酸素に置換されたアルキル基、たとえばフェノキシメチル基、2-ピリジルオキシメチル3-(1-ナフトキシ)プロピル基などを含む。

20

## 【0090】

用語「脱離基」とは別の官能基又は原子で置換反応（たとえば求核置換反応）で置換されてもよい官能基又は原子を指す。たとえば、代表的な脱離基は、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、塩素、臭素、ヨウ素、たとえばメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル、p-プロモベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル基、たとえばアセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基などのアシルオキシ基を含む。

## 【0091】

用語「保護基」は「アミノ保護基」、「ヒドロキシ保護基」又は「メルカプト保護基」を含むが、これらに限定されない。用語「アミノ保護基」とはアミノ基の窒素の位置における副反応の防止に適する保護基を指す。代表的なアミノ保護基は、ホルミル基、アルカノイル基（たとえばアセチル基、トリクロロアセチル基又はトリフルオロアセチル基）のようなアシル基、t-ブトキシカルボニル（Boc）基のようなアルコキシカルボニル基、ベンゾキシカルボニル（Cbz）基および9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）基のようなアリアルメトキシカルボニル基、ベンジル（Bn）基、トリフェニルメチル（Tr）基、1,1-ビス(4'-メトキシフェニル)メチル基のようなアリアルメチル基、トリメチルシリル（TMS）基およびt-ブチルジメチルシリル（TBS）基のようなシリル基などを含むが、これらに限定されない。用語「ヒドロキシ保護基」とはヒドロキシ基の副反応の防止に適する保護基を指す。代表的なヒドロキシ保護基は、メチル基、エチル基およびt-ブチル基のようなアルキル基、アルカノイル基（たとえばアセチル基）のようなアシル基、ベンジル（Bn）基、p-メトキシベンジル（PMB）基、9-フルオレニルメチル（Fm）基およびジフェニルメチル（DPM）基のようなアリアルメチル基、トリメチルシリル（TMS）基およびt-ブチルジメチルシリル（TBS）基のようなシリル基などを含むが、これらに限定されない。

30

40

## 【0092】

本発明の化合物は当業者に熟知の様々な合成方法によって製造するができ、以下挙げられた具体的な実施形態、ほかの化学合成方法と合わせた実施形態および当業者に熟知の同等の代替方法を含み、好適な実施形態は本発明の実施例を含むが、これらに限定されない。

## 【0093】

50

本発明に使用される溶媒は市販品として入手可能である。本発明は下記略号を使用する。a q は水を、H A T U は O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートを、E D C は N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩を、m - C P B A は 3 - クロロ過安息香酸を、e q は当量、等量を、C D I はカルボニルジイミダゾールを、D C M ジクロロメタンを、P E は石油エーテルを、D I A D はアゾジカルボン酸ジイソプロピルを、D M F は N , N - ジメチルホルムアミドを、D M S O はジメチルスルホキシドを、E t O A c は酢酸エチルを、E t O H はエタノールを、M e O H はメタノールを、C B z はアミン保護基のベントキシカルボニル基を、B O C はアミン保護基の t - ブトキシカルボニル基を、H O A c は酢酸を、N a C N B H <sub>3</sub> はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを、r . t . は室温を、O / N は一晩行うことを、T H F はテトラヒドロフランを、B o c <sub>2</sub> O はジカルボン酸ジ - t - ブチルを、T F A はトリフルオロ酢酸を、D I P E A はジイソプロピルエチルアミンを、S O C l <sub>2</sub> は塩化チオニルを、C S <sub>2</sub> は二硫化炭素を、T s O H は p - トルエンスルホン酸を、N F S I は N - フルオロ - N - ( ベンゼンスルホニル ) ベンゼンスルホニルアミドを、N C S は 1 - クロロピロリジン - 2 , 5 - ジオンを、n - B u <sub>4</sub> N F はテトラブチルアンモニウムフルオリドを、i P r O H は 2 - プロパノールを、m p は融点を、L D A はリチウムジイソプロピルアミドを、E D C I は 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を、N B S は N - プロモスクシンイミドを、P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> はトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウムを、A I B N はアゾビスイソブチロニトリルを、P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> は 1 , 1' - ビスジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムジクロリドを、X P h o s は 2 - ジシクロヘキシルホスホニウム - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニルを、D I B A L - H は水素化ジイソブチルアルミニウムを、N a B H <sub>3</sub> C N はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを、E G T A はエチレングリコールビス ( 2 - アミノエチルエーテル ) 四酢酸を、A C N はアセトニトリルを、N M P は N - メチルピロリドン、X a n t p h o s は 4 , 5 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテンを表す。

10

20

## 【 0 0 9 4 】

化合物は人工的に又は C h e m D r a w < 登録商標 > ソフトによって名付けられ、市販化合物はメーカーのカタログの名称が使用された。

30

## 【 0 0 9 5 】

本発明の化合物は、有意な C S F - 1 R キナーゼ阻害効果を有し、その透過性および代謝安定性は有意に改善される。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 9 6 】

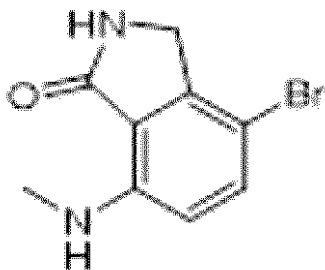
以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、本発明の何らの不利な制限にもならない。ここで、本発明を詳しく説明し、その具体的な実施例の形態も公開したため、本発明の精神と範囲を逸脱することなく、本発明の具体的な実施形態に様々な変更や改良を加えることができることは、当業者にとって明らかである。

## 【 0 0 9 7 】

中間体 I

40

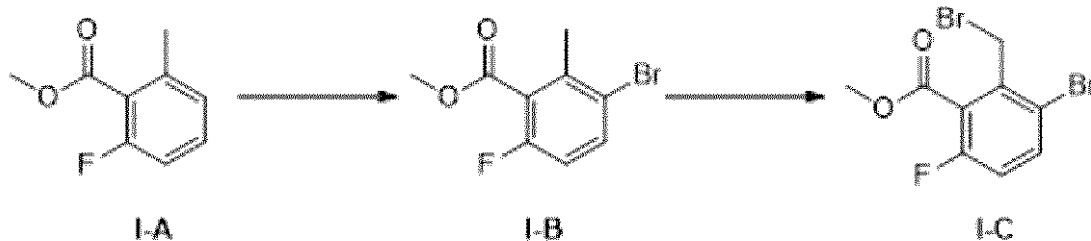
## 【化 6 1】



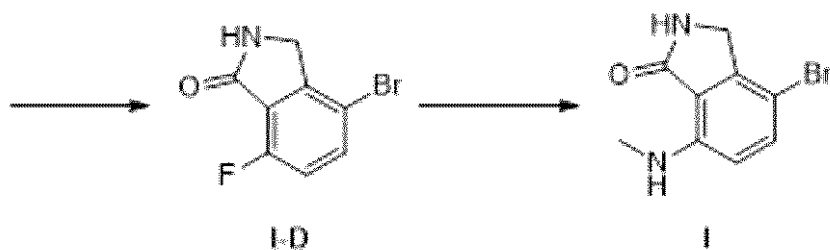
10

合成スキーム：

## 【化 6 2】



20



30

## 【 0 0 9 8 】

40

工程 1：化合物 I - B の合成

化合物 I - A の  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 mL) 溶液に NBS (756.75 mg、4.25 mmol) を 0 で加え、反応液を 0 で 3 時間攪拌した。反応液をゆっくりと水に注ぎ、EA (30 mL) で抽出し、飽和食塩水 (20 mL) で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1) により精製して、生成物 I - B を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD) ppm 7.69 (dd,  $J = 8.78, 5.27$  Hz, 1 H) 7.01 (t,  $J = 8.91$  Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H)

工程 2：化合物 I - C の合成

50

化合物 I - B ( 6 . 2 g , 2 5 . 1 0 m m o l ) と N B S ( 5 . 3 6 g , 3 0 . 1 1 m m o l ) を  $CCl_4$  ( 6 0 m L ) に溶解し、AIBN ( 8 2 4 . 1 6 m g , 5 . 0 2 m m o l ) を加え、窒素置換を 3 回行い、反応液を 8 0 で 1 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( P E : E A = 2 0 : 1 ) により精製して、生成物 I - C を得た。

工程 3 : 化合物 I - D の合成

化合物 I - C ( 0 . 0 4 g , 1 2 2 . 7 2  $\mu$  m o l ) をアンモニア水 ( 0 . 5 m L , 2 8 % 純度 ) および MeCN ( 5 m L ) に溶解し、2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、濾過し、水で洗浄し、固体を収集して生成物 I - D を得た。

MS m/z : 2 2 9 . 8 [ M + H ]<sup>+</sup>

10

工程 4 : 化合物 I の合成

化合物 I - D ( 0 . 1 g , 4 3 4 . 7 2  $\mu$  m o l ) をメチルアミン ( 4 5 . 0 0 m g , 4 3 4 . 7 2  $\mu$  m o l , 5 m L , 3 0 - 3 4 % 純度 ) 溶液に溶解し、反応液を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、粗生成物を 1 0 m L のアセトニトリルと水 ( 1 : 1 ) の混合溶媒で洗浄し、ろ過して生成物 I を得た。

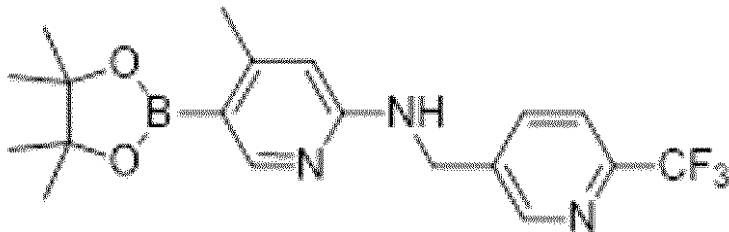
MS m/z : 2 4 0 . 8 [ M + H ]<sup>+</sup>

【 0 0 9 9 】

中間体 I I

【 化 6 3 】

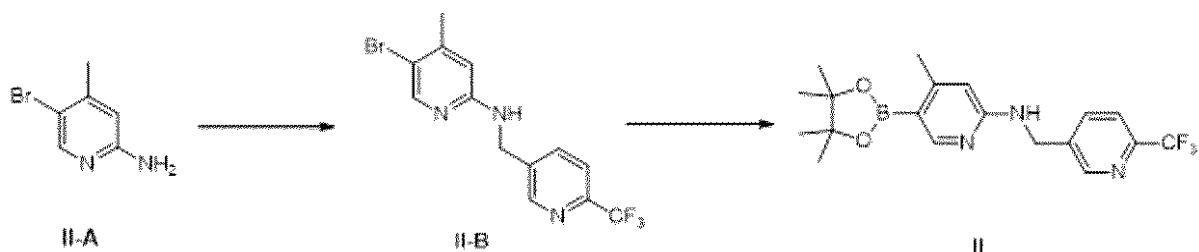
20



30

合成スキーム :

【 化 6 4 】



40

【 0 1 0 0 】

工程 1 : 化合物 I I - B の合成

化合物 I I - A ( 3 . 0 0 g , 1 6 . 0 4 m m o l ) および 2 - トリフルオロメチルピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 2 . 6 0 g , 1 4 . 8 5 m m o l ) をアセトニトリル ( 9 2 . 0 0 m L ) に溶解した。反応系に、トリフルオロ酢酸 ( 6 . 9 1 m g , 6 0 . 6 0 m m o

50

1) およびトリエチルシラン (6.75 g, 58.07 mmol) を加え、93 で4時間攪拌し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を炭酸カリウムの水溶液に入れ、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 8/1 - 2/1) により精製して、II-Bを得た。

MS m/z: 346.1 [M + H]<sup>+</sup>

工程2: 化合物IIの合成

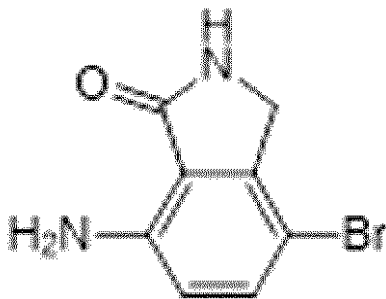
窒素雰囲気下で、化合物II-B (300.00 mg, 866.68 μmol)、酢酸カリウム (170.11 mg, 1.73 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (bis(pinacolato)diboron) (330.13 mg, 1.30 mmol) および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31.71 mg, 43.33 μmol) を1,4-ジオキサン (5.00 mL) の溶液に加え、窒素雰囲気下、90 で14時間攪拌し、水 (4 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。分取 TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 3 / 1) により精製して、IIを得た。

MS m/z: 394.1 [M + H]<sup>+</sup>

【0101】

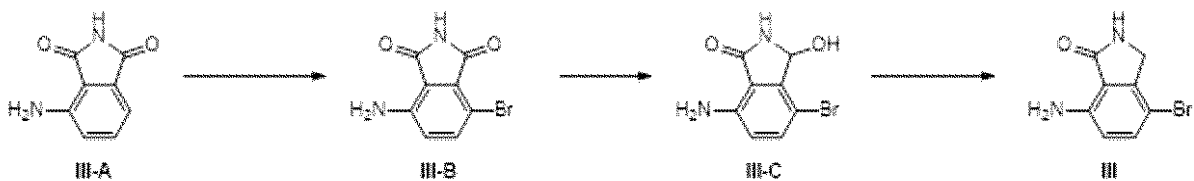
中間体III

【化65】



合成スキーム:

【化66】



【0102】

工程1: 化合物III-Bの合成

化合物III-A (500.00 mg, 3.08 mmol) をメタノール (50.00 mL) に入れ、NBS (548.18 mg, 3.08 mmol) を反応系に加え、28 で1

時間攪拌した後、反応液をろ過し、沈殿した固体を収集し、メタノール（20 mL）で洗浄して、最終的にIII-Bを得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.10 (br s, 1 H)  
7.51 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H) 6.90 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H)  
6.56 (br s, 2 H)

工程2：化合物III-Cの合成

化合物III-B (460.00 mg, 1.91 mmol) をテトラヒドロフラン (35.00 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却してから、DIBAL-H (1 M, 9.55 mL) を反応系に加え、温度を $-78^\circ\text{C}$  に維持した。次に $28^\circ\text{C}$  までゆっくりと加熱し、1.5時間攪拌した後、氷水浴に水 (20 mL) を加え、セライトで濾過して不溶性物質を除去し、濾液を酢酸エチル (30 mL  $\times$  3) で抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を除去し、粗生成物III-Cを得た。粗生成物はそのまま次の反応に供した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.66 (s, 1 H) 7.31 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H) 6.59 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H) 6.23 (d,  $J = 9.54$  Hz, 1 H) 6.17 (s, 2 H) 5.65 (d,  $J = 9.54$  Hz, 1 H)

工程3：化合物IIIの合成

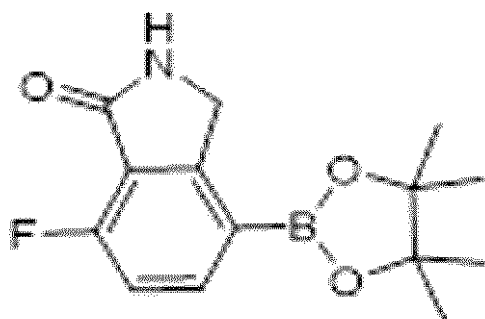
化合物III-C (170.00 mg, 699.42  $\mu\text{mol}$ ) をニトロメタン (7.00 mL) に溶解し、TFA (797.47 mg, 6.99 mmol) とトリエチルシラン (162.66 mg, 1.40 mmol) を反応系に加え、 $28^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した後、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL  $\times$  3) で抽出し、有機相を合併し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、溶媒を減圧下で除去して、生成物IIIを得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.38 (s, 1 H) 7.33 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H) 6.56 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H) 6.19 (s, 2 H) 4.14 (s, 2 H)

【0103】

中間体IV

【化67】



合成スキーム：

10

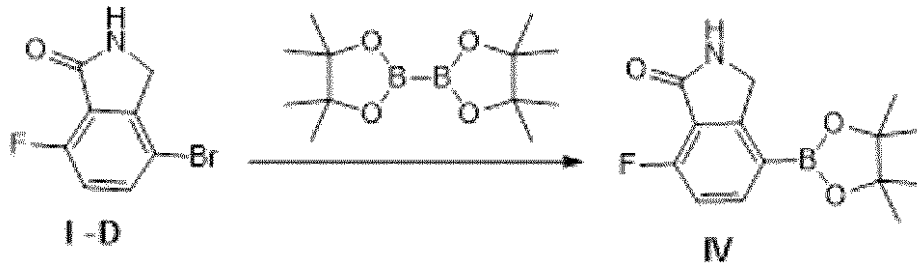
20

30

40



## 【化 6 8】



10

## 【0104】

工程：化合物IVの合成

化合物 I - D (500 mg, 2.17 mmol, 1 eq)、ビス(ピナコラート)ジボロン (662.35 mg, 2.61 mmol, 1.2 eq)、酢酸カリウム (639.96 mg, 6.52 mmol, 3 eq)、トリシクロヘキシルホスフィン (121.91 mg, 434.72 μmol, 140.93 μL, 0.2 eq) を無水ジオキサン (10 mL) に溶解し、窒素で3回置き換えてから、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (199.04 mg, 217.36 μmol, 0.1 eq) を加え、反応系を窒素保護下で90 °C で3.5時間撹拌した。反応液に水20 mLを加え、DCM 40 mL (20 mL \* 2) で抽出した後、飽和食塩水30 mL (30 mL \* 1) で洗浄し、洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液: THF / DCM = 0 - 30%) により精製して、化合物IVを得た。

20

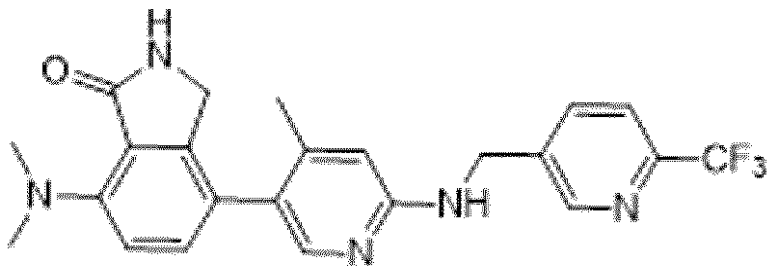
MS m/z: 278.0 [M + H]<sup>+</sup>

## 【実施例】

## 【0105】

実施例1：化合物1

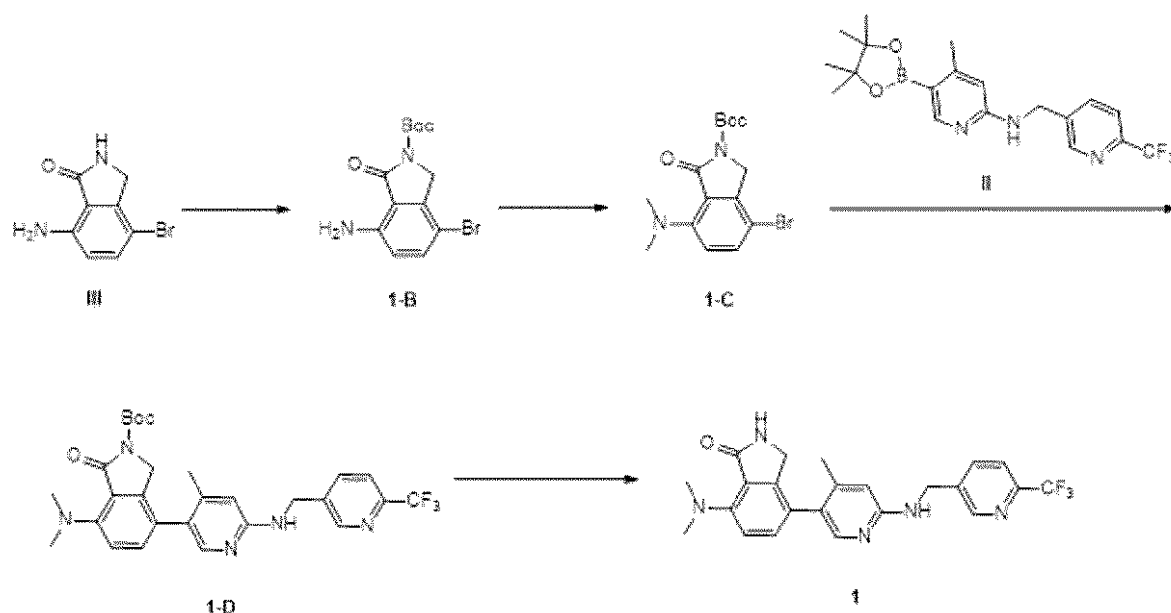
## 【化 6 9】



40

合成スキーム：

## 【化70】



10

20

## 【0106】

## 工程1：化合物1-Bの合成

水素ナトリウム (52.85 mg, 1.32 mmol, 60% 純度) を III (300.00 mg, 1.32 mmol) の THF (10.00 mL) に 0 で加え、反応液を 0 で 30 分間攪拌した。次に、 $\text{Boc}_2\text{O}$  (288.36 mg, 1.32 mmol) を加え、0 でさらに 1 時間攪拌した。水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。分取カラムクロマトグラフィー (DCM : THF = 1 : 1) により精製して、化合物 1-B を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.41 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H) 6.59 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H) 6.49 (s, 2 H) 4.45 - 4.55 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H)

30

## 工程2：化合物1-Cの合成

化合物 1-B (100.00 mg, 305.65  $\mu\text{mol}$ ) を含む AcOH (10.00 mL) に、ホルムアルデヒド (248.07 mg, 3.06 mmol, 37% 純度) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (96.04 mg, 1.53 mmol) を 20 で加えた。反応液を 20 で 12 時間攪拌した。水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。分取カラムクロマトグラフィー (石油エーテル : テトラヒドロフラン = 2 : 1) により精製して、化合物 1-C

40

MS  $m/z$ : 355.0 [M + H] $^+$

## 工程3：化合物1-Dの合成

化合物 1-C (50.00 mg, 140.75  $\mu\text{mol}$ )、II (55.35 mg, 140.75  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (25.78 mg, 28.15  $\mu\text{mol}$ )、Xphos (26.84 mg, 56.30  $\mu\text{mol}$ ) およびリン酸カリウム (89.63 mg, 422.25  $\mu\text{mol}$ ) をジオキサン (5.00 mL) と水 (500  $\mu\text{L}$ ) の溶液に加え、窒素で 3 回脱気し、浄化し、混合系を窒素雰囲気下、85 で 14 時間攪拌し、濾過し、濃縮した。粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC により分離して、化合物 1-D を得た。

50

MS m/z: 542.3 [M + H]<sup>+</sup>

工程4：化合物1の合成

化合物1-D (20.00 mg, 36.93 μmol) を塩酸/酢酸エチル (8 mL) に溶解し、20 で10分間攪拌し、濃縮して化合物1を得た。

MS m/z: 442.1 [M + H]<sup>+</sup>

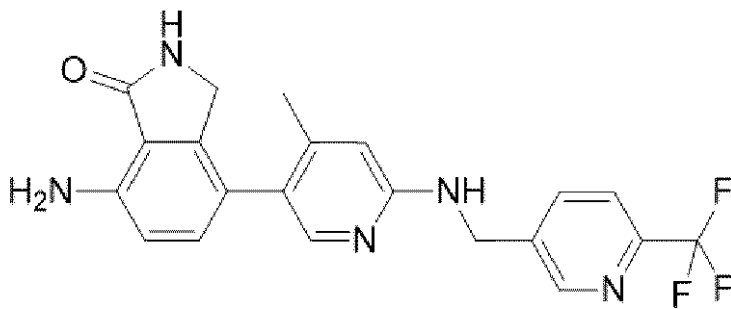
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) ppm 8.81 (s, 1H) 8.13 (br d, J = 7.8 Hz, 1H) 8.00 - 7.85 (m, 3H) 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.49 (s, 1H) 4.84 (br s, 2H) 4.41 (s, 2H) 3.45 (s, 6H) 2.22 (s, 3H)

【0107】

10

実施例2：化合物2

【化71】

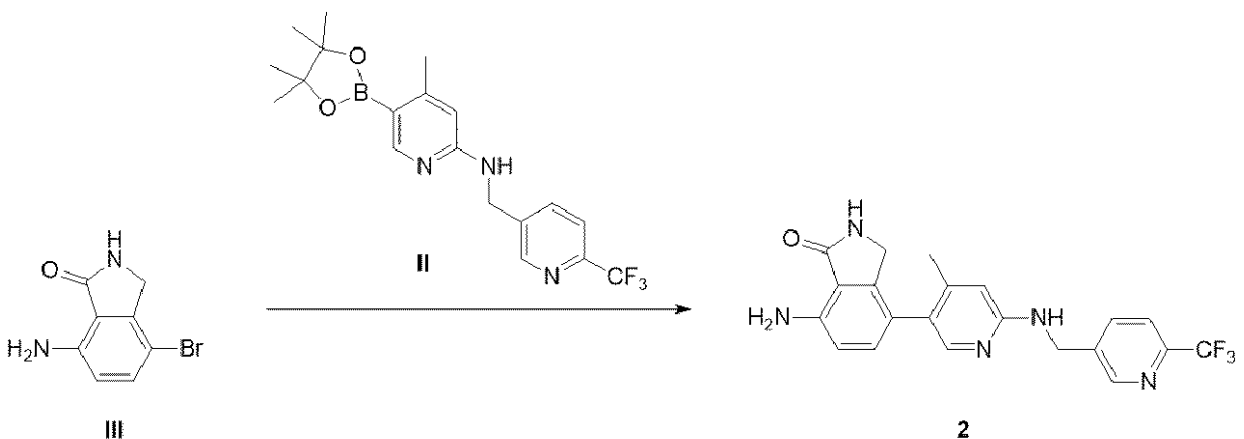


20

合成スキーム：

【化72】

30



40

【0108】

工程1：化合物2の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例1の化合物1-Dの方法と同様に化合物2を調製した。

MS m/z: 414.0 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.74 (s, 1H) 8.1

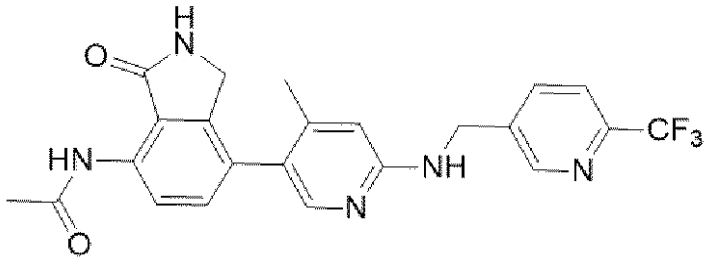
50

2 (s, 1 H) 8.00 (br d, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.86 (br d, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.17 (br t, J = 5.65 Hz, 1 H) 6.99 (d, J = 8.28 Hz, 1 H) 6.59 (br d, J = 8.03 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 6.09 (s, 2 H) 4.61 (br d, J = 5.77 Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 1.98 (s, 3 H)

【0109】

実施例3：化合物3

【化73】

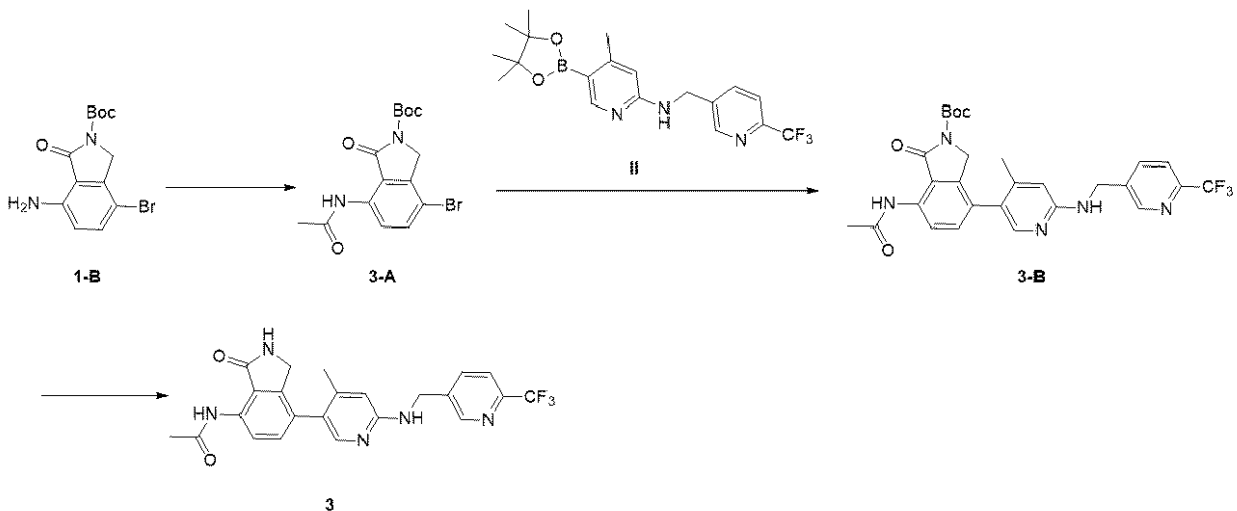


10

20

合成スキーム：

【化74】



30

【0110】

工程1：化合物3-Aの合成

化合物1-B (100.00 mg, 305.65  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) と塩化アセチル (35.99 mg, 458.49  $\mu\text{mol}$ , 32.72  $\mu\text{L}$ , 3.00 eq) をテトラヒドロフラン (10.00 mL) に溶解し、反応液を70 で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、生成物3-Aを得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.01 (s, 1 H) 8.25 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 7.82 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 1.52 (s, 9 H)

工程2：化合物3-Bの合成

50

対応する原料を用いたこと以外、実施例 1 の化合物 1 - D の方法と同様に化合物 3 - B を調製した。

MS  $m/z$ : 556.1  $[M + H]^+$

工程 3 : 化合物 3 の合成

化合物 3 - B (40.00 mg, 72.00  $\mu\text{mol}$ ) を塩酸/酢酸エチル (5 mL) に溶解し、20 で 10 分間撹拌した。濃縮後、粗生成物を得、水酸化ナトリウム (10%) を加えて  $\text{pH} = 9$  に調整し、分取 TLC (石油エーテル/酢酸エチル、0/1) で粗生成物を単離し、化合物 3 を得た。

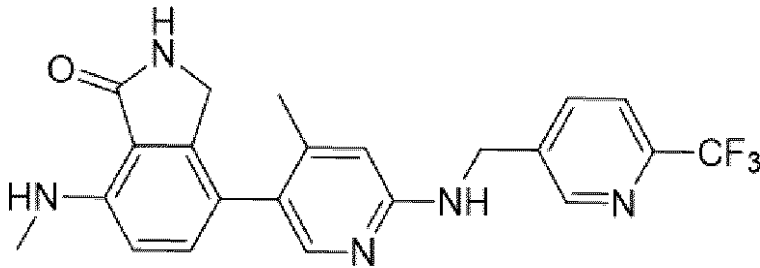
MS  $m/z$ : 456.0  $[M + H]^+$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) ppm 8.70 (s, 1H) 8.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 8.02 (br d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) 7.77 (t,  $J = 3.8$  Hz, 2H) 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) 6.56 (s, 1H) 4.69 (s, 2H) 4.21 (s, 2H) 2.19 (s, 3H) 2.06 (s, 3H)

【0111】

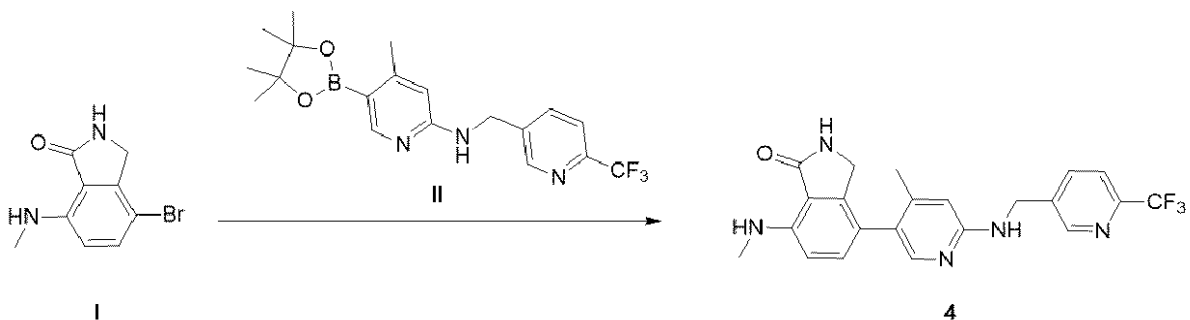
実施例 4 : 化合物 4

【化 75】



合成スキーム :

【化 76】



【0112】

工程 1 : 化合物 4 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 1 の化合物 1 - D の方法と同様に化合物 4 を調製した。

MS m/z: 428.2 [M+H]

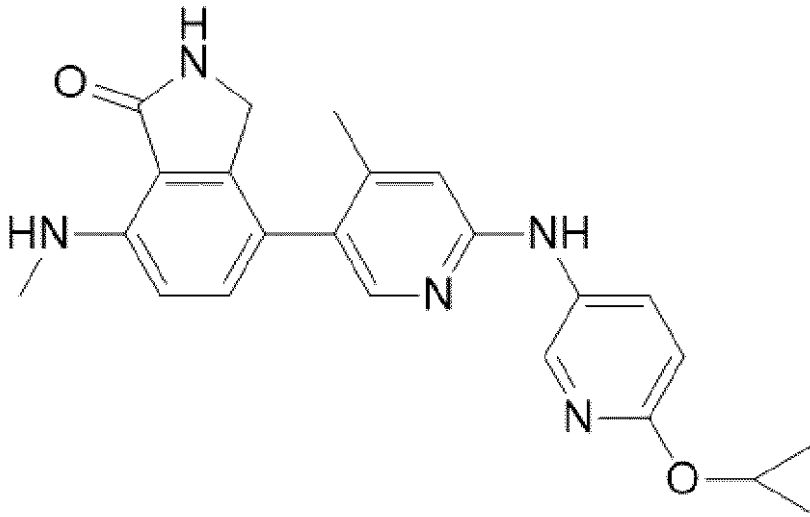
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) ppm 8.72 (s, 1 H) 8.04 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H) 7.79 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.19 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H) 6.66 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H)

【0113】

実施例 5 : 化合物 5

【化 7 7】

10

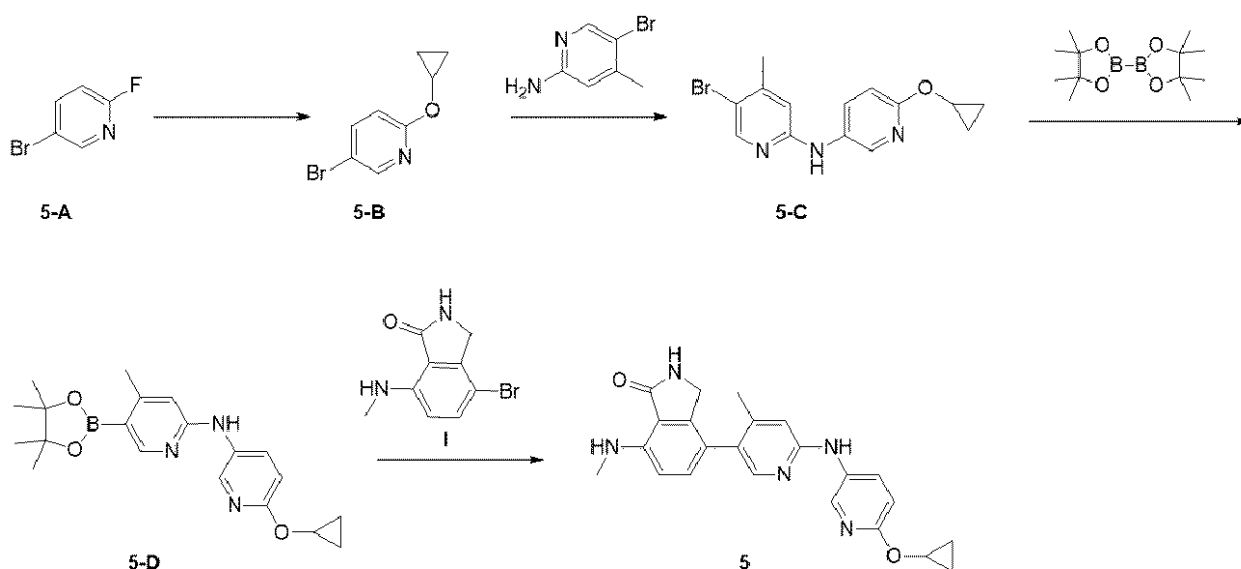


20

30

合成スキーム :

## 【化 7 8】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 1 4】

## 工程 1：化合物 5 - B の合成

化合物 5 - A (460 mg, 2.61 mmol, 269.01  $\mu$ L) とシクロプロパノール (227.71 mg, 3.92 mmol) を NMP (1 mL) に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (1 M, 3.92 mL) を氷水浴にゆっくりと滴下した。次に混合物を 28  $^{\circ}$ C で 4 時間攪拌した。それを酢酸エチルおよび石油エーテル (20 mL, v/v = 1; 1) で抽出し、水 (30 mL  $\times$  1) で洗浄し、次に飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液：石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 0 - 40 : 1) で精製して、化合物 5 - B を得た。

MS  $m/z$ : 213.9 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 8.31 (d, *J* = 2.51 Hz, 1 H) 7.92 (dd, *J* = 8.78, 2.51 Hz, 1 H) 6.87 (d, *J* = 8.78 Hz, 1 H) 4.16 (tt, *J* = 6.21, 3.07 Hz, 1 H) 0.73 - 0.79 (m, 2 H) 0.64 - 0.69 (m, 2 H)

## 工程 2：化合物 5 - C の合成

化合物 5 - B (170 mg, 794.17  $\mu$ mol)、5 - プロモ - 4 - メチル - 2 - アミノピリジン (148.54 mg, 794.17  $\mu$ mol)、炭酸セシウム (776.27 mg, 2.38 mmol)、Xantphos (91.90 mg, 158.83  $\mu$ mol) と酢酸パラジウム (17.83 mg, 79.42  $\mu$ mol) を無水 1,4 - ジオキサン (2 mL) に溶解し、窒素保護下で 100  $^{\circ}$ C で 15 時間反応させた。反応液をセライトでろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC (展開溶媒：石油エーテル/酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、化合物 5 - C を得た。

MS  $m/z$ : 319.8 [M + H]<sup>+</sup>

## 工程 3：化合物 5 - D の合成

化合物 5 - C (200 mg, 624.64  $\mu$ mol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (237.93 mg, 936.96  $\mu$ mol)、酢酸カリウム (153.26 mg, 1.56 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (17.52 mg, 62.46  $\mu$ mol) を無水 1,4 - ジオキサン (8 mL) 環に溶解し、攪拌して、窒素で 3 回置き換えてから、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28.60 mg, 31.23  $\mu$ mol) を窒素下に加え、90

で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチル20mlで希釈した後、セライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル/テトラヒドロフラン=10：1-6：1）で精製して、化合物5-Dを得た。

MS m/z: 368.2 [M+H]<sup>+</sup>

工程4：化合物5の合成

化合物5-D (99 mg, 269.57 μmol)、化合物I (54.16 mg, 224.64 μmol)、無水リン酸カリウム (143.05 mg, 673.93 μmol)、Xphos (21.42 mg, 44.93 μmol)を無水1,4-ジオキサン(2ml)と水(0.2ml)に溶解し、窒素で3回置換し、次にPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20.57 mg, 22.46 μmol)を加え、マイクロ波下で110℃で10分間反応させた。反応液を酢酸エチル20mlで希釈した後、セライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（中性、アセトニトリル、水）により精製して、化合物5を得た。

10

MS m/z: 402.2 [M+H]<sup>+</sup>

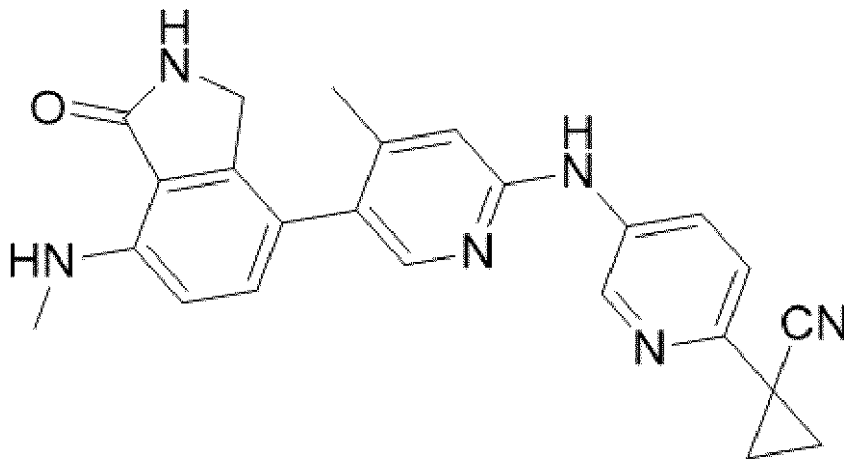
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.93 (s, 1 H) 8.41 (d, J = 2.51 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.05 (dd, J = 8.92, 2.89 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.17 (d, J = 8.28 Hz, 1 H) 6.82 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 6.67 - 6.72 (m, 2 H) 6.56 - 6.61 (m, 1 H) 4.13 (tt, J = 6.12, 3.04 Hz, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 2.87 (d, J = 5.02 Hz, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 0.72 - 0.75 (m, 2 H) 0.64 (br s, 2 H)

20

【0115】

実施例6：化合物6

【化79】



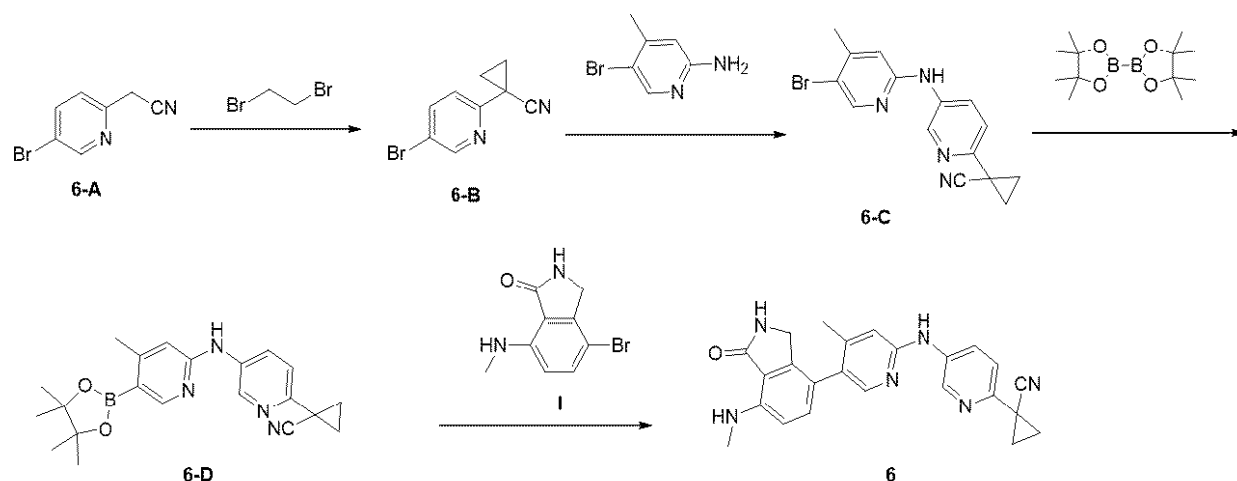
30

合成スキーム：

40



## 【化 8 0】



10

## 【 0 1 1 6】

工程 1：化合物 6 - B の合成

化合物 6 - A ( 500 mg , 2.54 mmol )、1,2 - ジブromoエタン ( 953.46 mg , 5.08 mmol )、および臭化テトラブチルアンモニウム ( 818.06 mg , 2.54 mmol ) をアセトニトリル ( 10 mL ) に溶解した。その後、反応系に水酸化ナトリウム水溶液 ( 50% ) 12.5 mL を加え、19 で 2 時間攪拌した後、反応液に水 30 mL を加え、酢酸エチル 30 mL で抽出し、飽和食塩水 30 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別した後、減圧下で溶媒を留去して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー ( 溶離液：石油エーテル/酢酸エチル = 10 : 1 ) により精製して、化合物 6 - B を得た。

20

MS m/z : 222.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2：化合物 6 - C の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 6 - C を調製した。

30

MS m/z : 329.0 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3：化合物 6 - D の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - D の方法と同様に化合物 6 - D を調製した。

MS m/z : 377.1 [M + H]<sup>+</sup>

工程 4：化合物 6 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 6 を調製した。

MS m/z : 411.1 [M + H]<sup>+</sup>

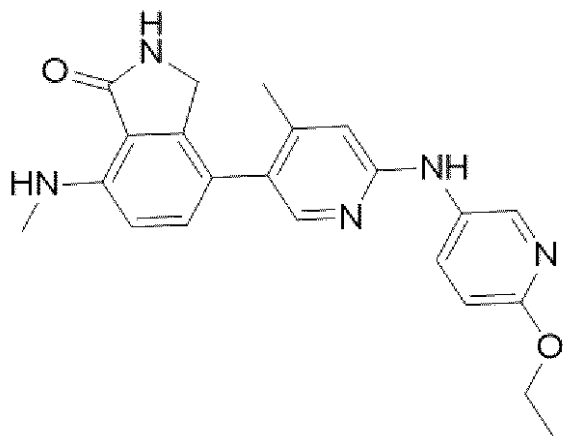
40

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 9.30 ( s , 1 H ) 8.74 ( d , J = 2.51 Hz , 1 H ) 8.23 - 8.27 ( m , 2 H ) 7.99 ( s , 1 H ) 7.45 ( d , J = 8.78 Hz , 1 H ) 7.19 ( d , J = 8.28 Hz , 1 H ) 6.78 ( s , 1 H ) 6.71 ( br d , J = 5.02 Hz , 1 H ) 6.60 ( d , J = 8.53 Hz , 1 H ) 4.08 ( s , 2 H ) 2.87 ( d , J = 5.02 Hz , 3 H ) 2.08 ( s , 3 H ) 1.70 - 1.74 ( m , 2 H ) 1.59 - 1.63 ( m , 2 H )

## 【 0 1 1 7】

実施例 7：化合物 7

## 【化 8 1】

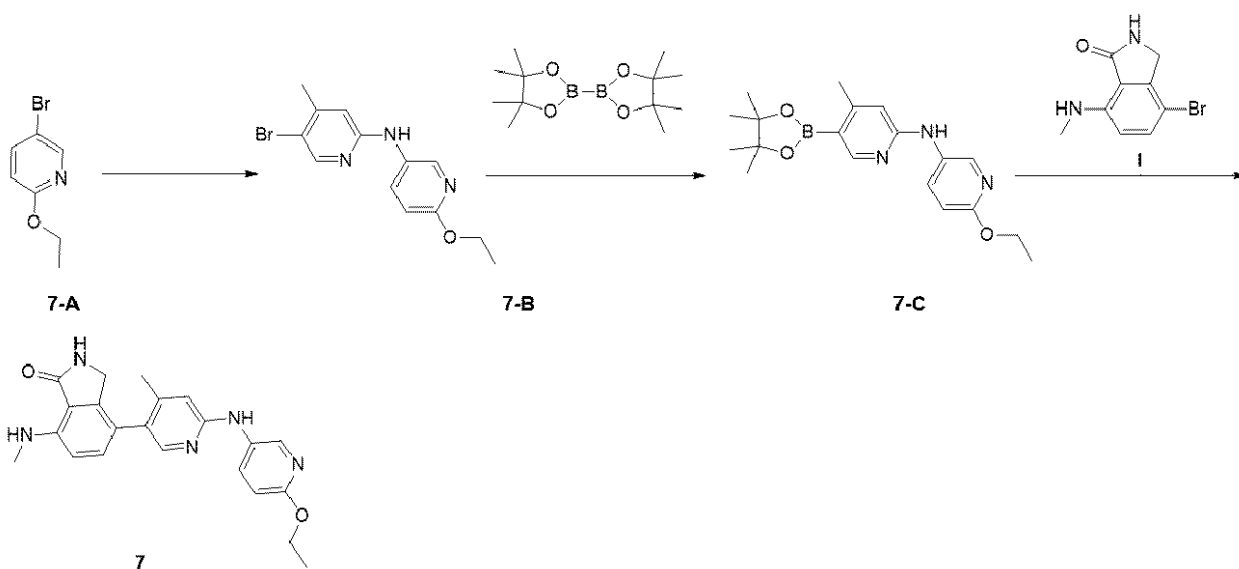


10

合成スキーム：

20

## 【化 8 2】



30

## 【 0 1 1 8】

工程 1：化合物 7 - B の合成

40

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 7 - B を調製した。

MS m/z: 307.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2：化合物 7 - C の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - D の方法と同様に化合物 7 - C を調製した。

MS m/z: 356.2 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3：化合物 7 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 7 を調製した。

50

MS  $m/z$ : 390.0  $[M+H]^+$

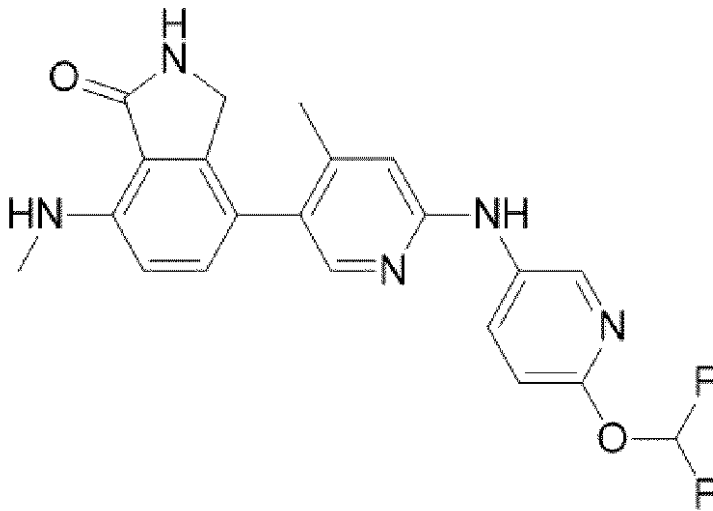
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.87 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J = 3.0, 9.0$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.77 - 6.65 (m, 3H), 6.59 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.87 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

【0119】

実施例 8 : 化合物 8

【化 8 3】

10

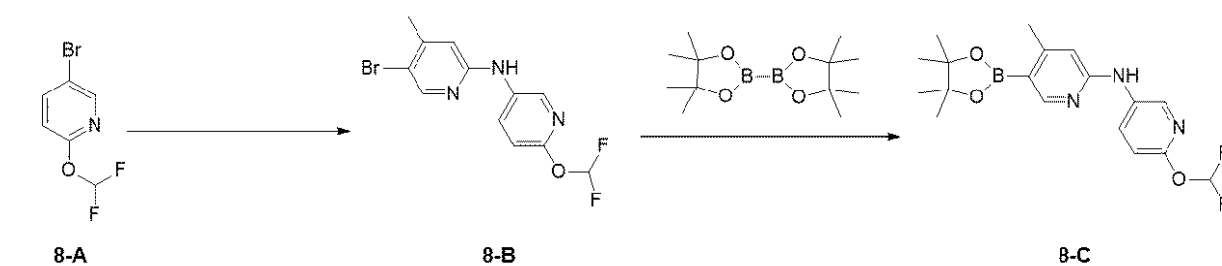


20

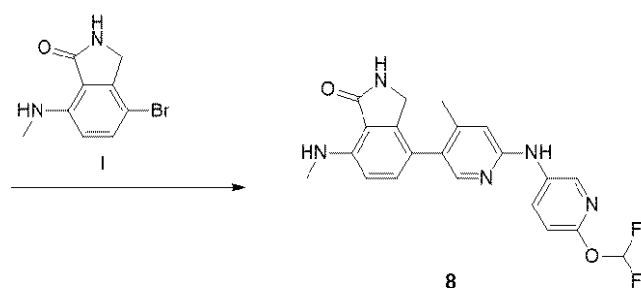
合成スキーム :

30

## 【化 8 4】



10



20

## 【 0 1 2 0】

工程 1：化合物 8 - B の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 8 - B を調製した。

MS  $m/z$ : 329.8 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d) ppm 8.23 - 8.18 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H) 6.34 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H)

工程 2：化合物 8 - C の合成

30

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - D の方法と同様に化合物 8 - C を調製した。

MS  $m/z$ : 378.2 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3：化合物 8 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 8 を調製した。

MS  $m/z$ : 412.0 [M + H]<sup>+</sup>

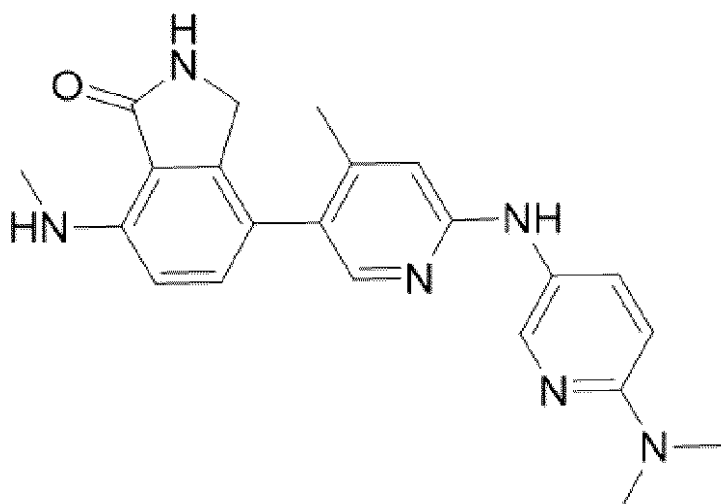
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL - d<sub>4</sub>) ppm 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.61 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

40

## 【 0 1 2 1】

実施例 9：化合物 9

## 【化 8 5】

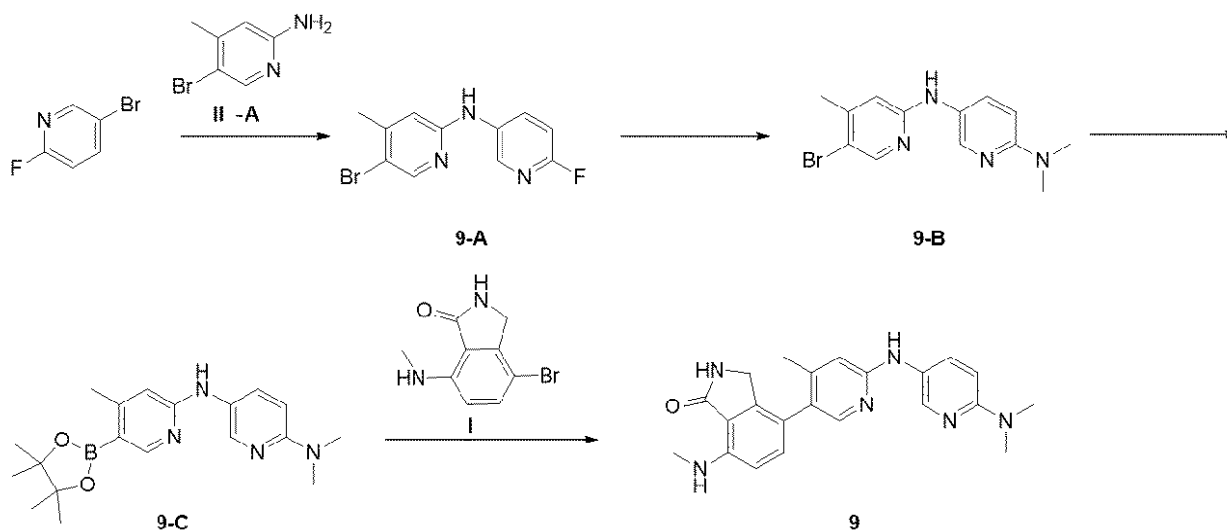


10

20

合成スキーム：

## 【化 8 6】



30

40

## 【 0 1 2 2】

工程 1：化合物 9 - A の合成

化合物 2 - フルオロ - 5 プロモピリジン (200 mg, 1.14 mmol)、化合物 I - A (212.56 mg, 1.14 mmol)、炭酸セシウム (1.11 g, 3.41 mmol)、4,5 - ビスジフェニルホスフィノ - 9,9 - ジメチルキサンテン (131.51 mg, 227.29 μmol) を無水 1,4 - ジオキサン (5 ml) に溶解し、攪拌し、窒素で 3 回置き換えた後、酢酸パラジウム (25.51 mg, 113.65 μmol) を加えた。窒素保護下、100 で 12 時間攪拌後、反応液に水 30 ml を加え、酢酸工

50

チル 30 ml で抽出し、飽和食塩水 20 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別した後、溶媒を留去して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル/酢酸エチル = 7 : 1 - 4 : 1）により精製して、化合物 9 - A を得た。

MS  $m/z$ : 281.9 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2 : 化合物 9 - B の合成

化合物 9 - A (100 mg、354.47  $\mu\text{mol}$ ) をジメチルアミン (10 ml、33%) の水溶液に溶解し、130 で管を密封し、12 時間攪拌した。5 ml の水を加え、ろ過して排水し、粗生成物を得た。粗生成物を 3 ml の水で洗浄し、濾過し、乾燥させて、化合物 9 - B を得た。

MS  $m/z$ : 306.9 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3 : 化合物 9 - C の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - D の方法と同様に化合物 9 - C を調製した。

MS  $m/z$ : 354.9 [M + H]<sup>+</sup>

工程 4 : 化合物 9 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 9 を調製した。

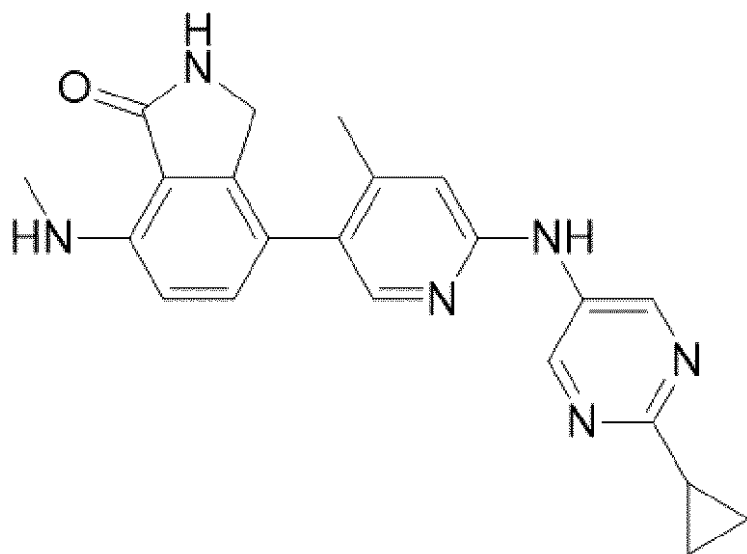
MS  $m/z$ : 389.1 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL - d<sub>4</sub>) ppm 8.22 (s, 1H), 8.09 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

【0123】

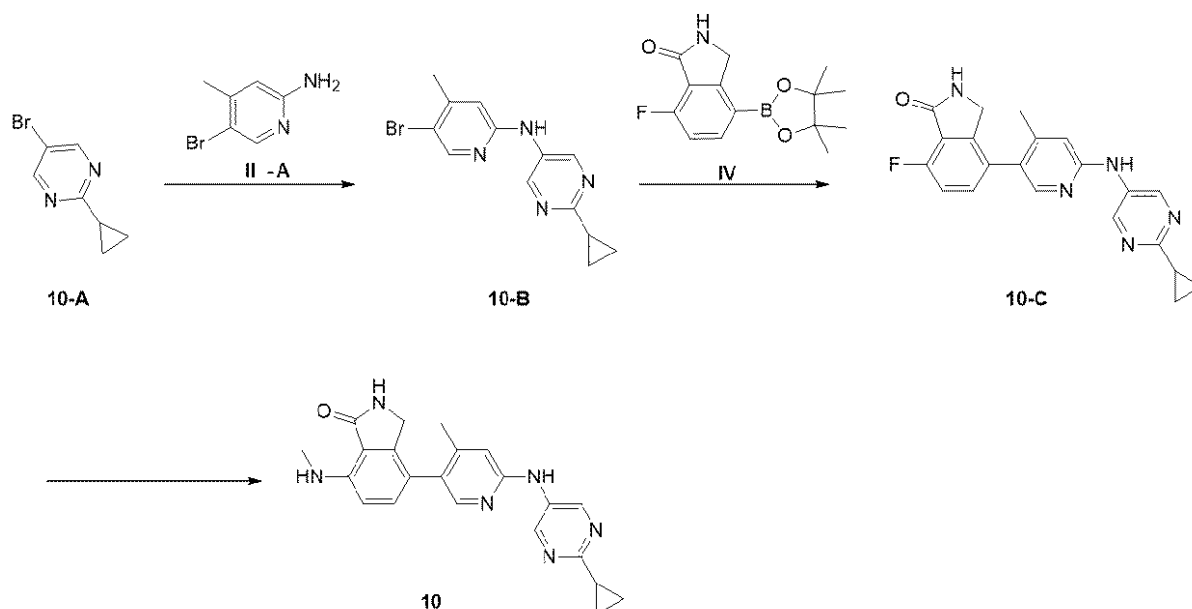
実施例 10 : 化合物 10

【化 87】



合成スキーム :

## 【化 8 8】



10

20

## 【 0 1 2 4】

工程 1：化合物 10 - B の合成

化合物 10 - A (500 mg, 2.51 mmol)、1 - 1 (469.83 mg, 2.51 mmol)、炭酸セシウム (2.46 g, 7.54 mmol, 3 eq) および Xantphos (290.69 mg, 502.39 μmol) を無水ジオキサン (8 mL) に溶解し、窒素で 3 回置換した後、酢酸パラジウム (56.40 mg, 251.20 μmol) を加え、反応液を窒素保護下、100 で 5 時間撹拌した。反応液に水 (40 mL) を加え、EA (40 mL) で抽出し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離液：THF / PE = 0 - 50%) で精製して、化合物 10 - B を得た。

30

MS m/z : 304.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2：化合物 10 - C の合成

化合物 10 - B (300 mg, 983.05 μmol)、1 - 2 (272.40 mg, 983.05 μmol)、無水リン酸カリウム (626.02 mg, 2.95 mmol)、XPhos (93.73 mg, 196.61 μmol) を無水ジオキソ (15 mL) と水 (1.5 mL) に溶解し、窒素で 3 回置換した後、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (90.02 mg, 98.31 μmol) を加え、反応物を窒素保護下で 100 で 3 時間撹拌し、反応液を減圧し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：DCM : THF (NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O, 1%) = 4 : 1 - 1 : 1) で精製して、化合物 10 - C を得た。

40

MS m/z : 376.0 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3：化合物 10 の合成

化合物 10 - C (323 mg, 860.42 μmol, 1 eq) をメチルアミンのエタノール溶液 (5.52 mg, 53.28 μmol, 5 mL, 30% 純度) に溶解し、反応物を 100 で 12 時間撹拌し、反応液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をアセトニトリル (5 mL) で洗浄した後、アセトニトリル (4 mL) で洗浄し、得られた化合物を酢酸エチル (5 mL) に加え、その中に HCl/EtOAc (2 mL) 系を滴下し、16 で撹拌した。20 分後、反応液を減圧濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をアセトニトリル (4 mL) で洗浄して、化合物 10 を得た。

50

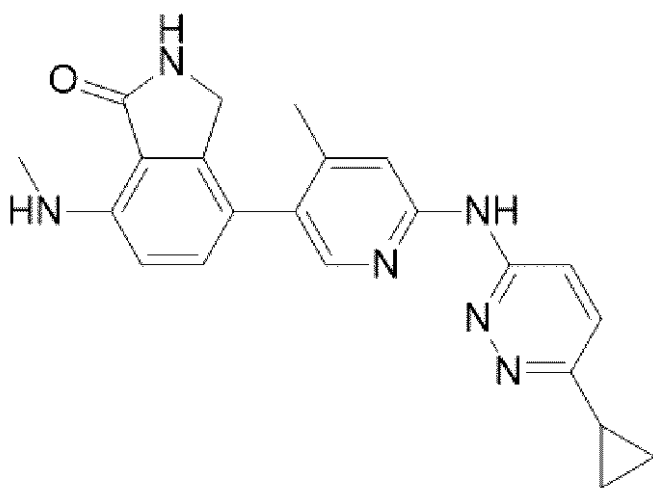
MS  $m/z$  : 386.9  $[M+H]^+$

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 9.76 (br s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.05 - 0.95 (m, 4H)

【0125】

実施例 11 : 化合物 11

【化 89】

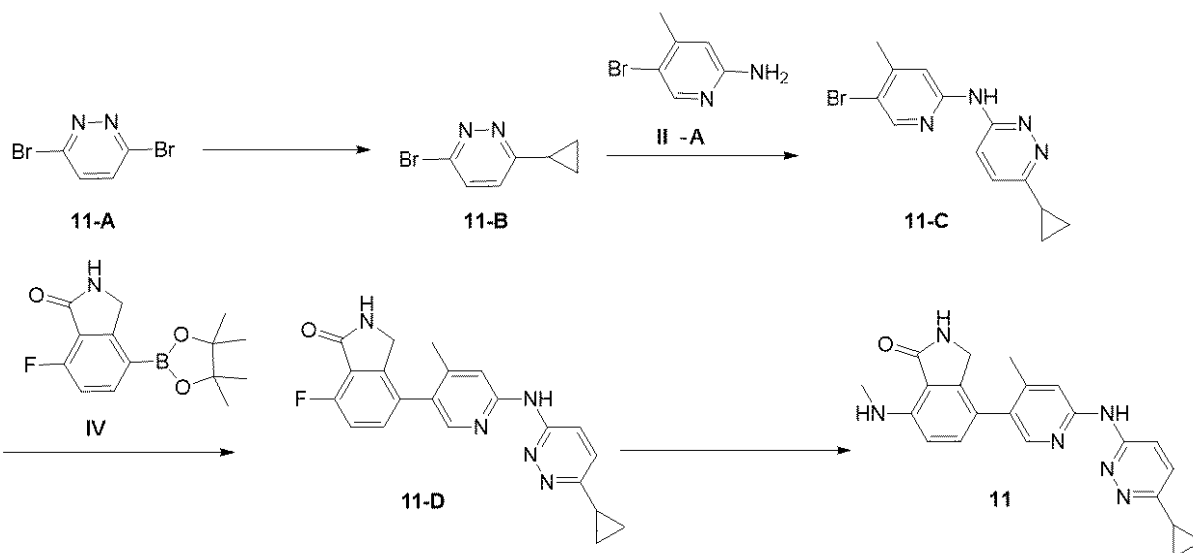


10

20

合成スキーム :

【化 90】



30

40

50



## 【0126】

工程1：化合物11-Bの合成

シクロプロピルボロン酸(1g, 11.64 mmol)を水(5 mL)とトルエン(50 mL)に溶解し、II-A(3.32 g, 13.97 mmol)、炭酸セシウム(11.38 g, 34.93 mmol)を加えた。反応液を窒素で3回置換した後、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM(950.72 mg, 1.16 mmol)を加え、窒素保護下、120で3時間攪拌し、反応液を分散させ、酢酸エチル(50 mL)で抽出して、有機相を収集した。有機相を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1)で分離、精製して、化合物11-Bを得た。

10

MS m/z: 200.8 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 7.47(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.11(tt, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 1.21 - 1.13(m, 4H)

工程2：化合物11-Cの合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例5の化合物5-Cの方法と同様に化合物11-Cを調製した。

MS m/z: 304.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程3：化合物11-Dの合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例5の化合物5の方法と同様に化合物11-Dを調製した。

20

MS m/z: 376.0 [M + H]<sup>+</sup>

工程4：化合物11の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例5の化合物5の方法と同様に化合物11-Dを調製した。

化合物11-D(120 mg, 319.66 μmol)をメチルアミン/エタノール溶液(33.09 mg, 319.66 μmol, 15 mL、純度30%)に溶解し、100でタンク内で12時間反応させた後、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を調製し、分離して[水(0.05% HCl) - ACN]、化合物11を得た。

MS m/z: 387.0 [M + H]<sup>+</sup>

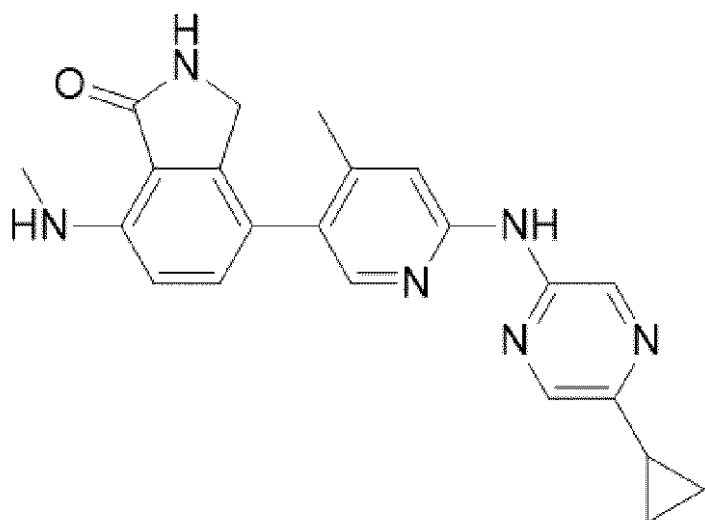
30

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) ppm 8.32(br s, 1H), 7.91(br s, 1H), 7.77(br s, 1H), 7.40(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33(br s, 1H), 6.97(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23(s, 2H), 3.04(s, 3H), 2.66(s, 1H), 2.32(br s, 3H), 1.28(br d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.18(br d, J = 3.8 Hz, 2H)

## 【0127】

実施例12：化合物12

## 【化 9 1】

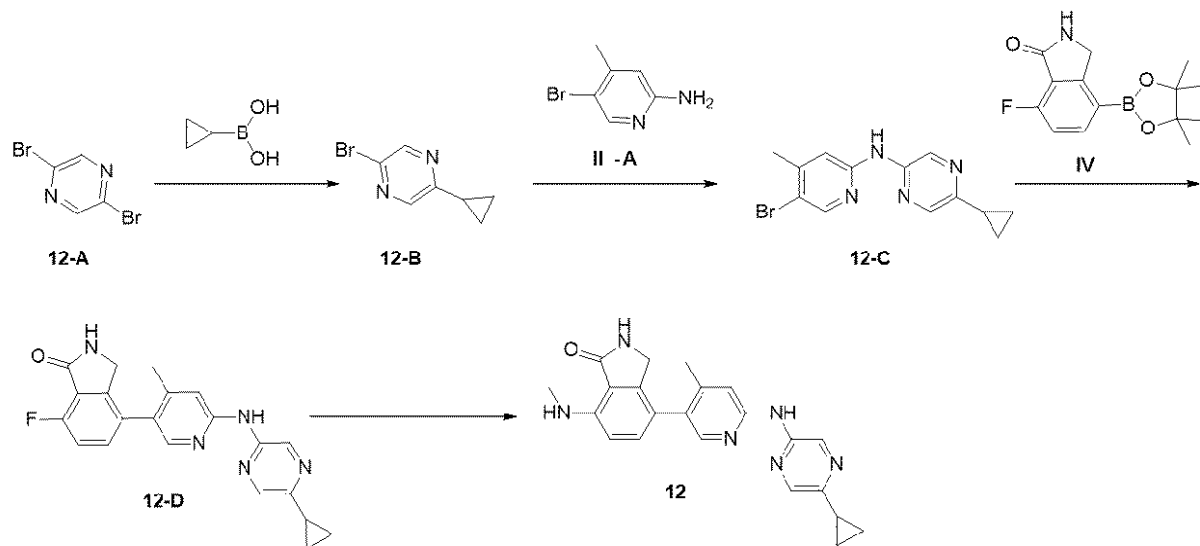


10

20

合成スキーム：

## 【化 9 2】



30

40

## 【 0 1 2 8 】

工程 1：化合物 12 - B の合成

化合物 12 - A (2 g, 8.41 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (866.63 mg, 10.09 mmol)、炭酸セシウム (8.22 g, 25.22 mmol) を無水トルエン (90 mL) と水 (9 mL) に溶解し、窒素で 3 回置換した後、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (615.19 mg, 840.76 μmol) を加え、反応物を窒素保護下で 100 で 4 時間撹拌した。反応液に水 (50 mL) を加え、EA (40 mL) で抽出し、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：PE：EA = 60 / 1) により精製して、化合物 12 - B を得た。

50

MS m/z : 198.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2 : 化合物 12 - C の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 12 - C を調製した。

MS m/z : 304.9 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3 : 化合物 12 - D の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 12 - D を調製した。

MS m/z : 376.0 [M + H]<sup>+</sup>

工程 4 : 化合物 12 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 10 の化合物 10 の方法と同様に化合物 12 を調製した。

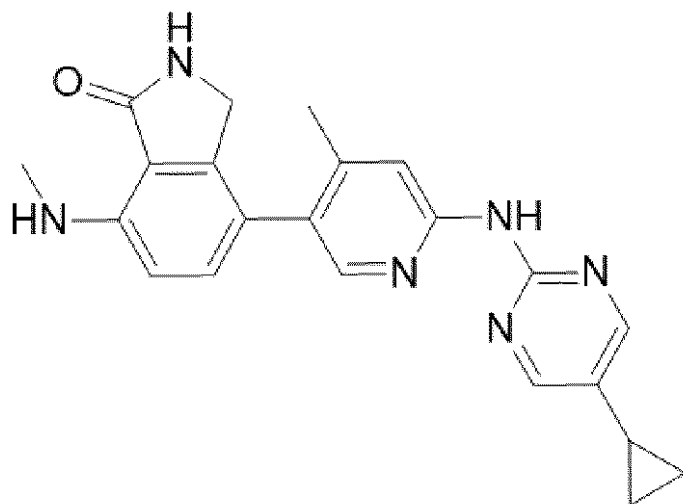
MS m/z : 387.0 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL - d<sub>4</sub>) ppm 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 4H)

【0129】

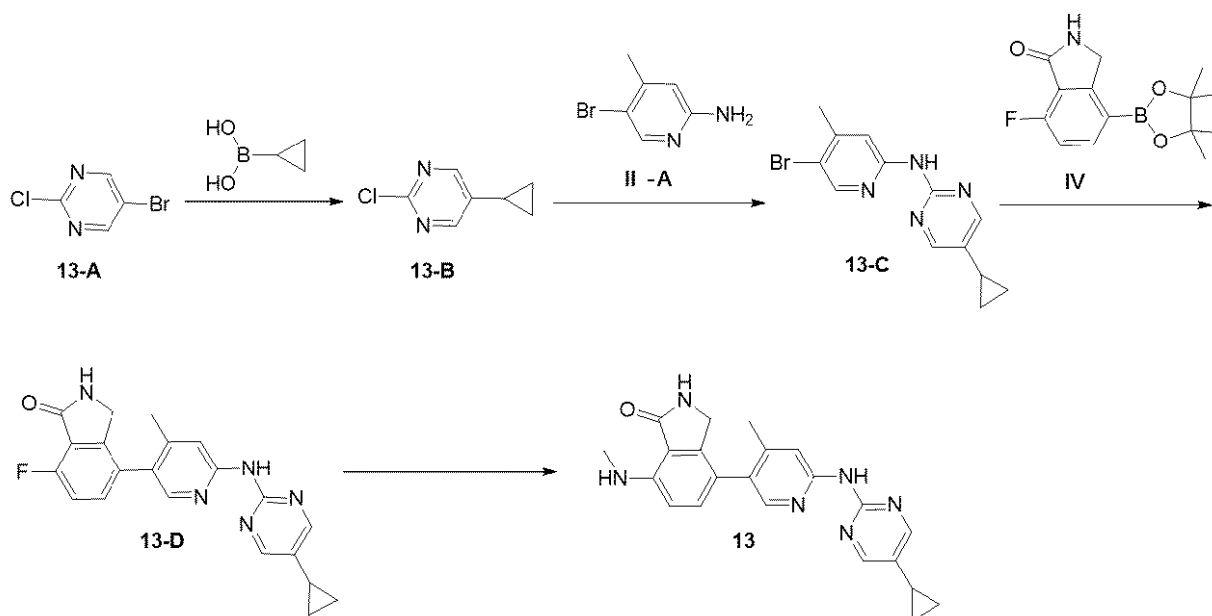
実施例 13 : 化合物 13

【化 93】



合成スキーム :

## 【化 9 4】



10

20

## 【 0 1 3 0 】

## 工程 1：化合物 13 - B の合成

13 - A (1 g, 5.17 mmol) をトルエン (30 mL)、水 (6 mL) に溶解し、それにシクロプロピルボロン酸 (53.89 mg, 6.20 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (289.96 mg, 1.03 mmol)、リン酸カリウム (3.29 g, 15.51 mmol) を添加し、反応を  $N_2$  で 3 回置き換えた後、酢酸パラジウム (116.07 mg, 516.99  $\mu$ mol) を加え、反応物を  $N_2$  で保護し、100 で 12 時間攪拌した後、反応液をセライトで濾過した。濾液を減圧下で回転蒸発させた後、水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出し、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) により精製して、化合物 13 - B を得た。

30

MS  $m/z$ : 154.8  $[M + H]^+$

## 工程 2：化合物 13 - C の合成

II - A (542.01 mg, 2.90 mmol) を 1,4 - ジオキサン (20 mL) に溶解し、13 - B (560 mg, 3.62 mmol, 1 eq)、BINAP (451.10 mg, 724.47  $\mu$ mol, 0.2 eq)、炭酸セシウム (3.54 g, 10.87 mmol, 3 eq) を加え、反応を  $N_2$  で 3 回置き換えた後、酢酸パラジウム (81.32 mg, 362.23  $\mu$ mol, 0.1 eq) を加え、反応物を  $N_2$  保護下、100 で 1 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、濾液に  $H_2O$  (100 mL) を加え、DCM (100 mL) で抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 13 - C を得た。

40

MS  $m/z$ : 304.8  $[M + H]^+$

## 工程 3：化合物 13 - D の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 13 - D を調製した。

MS  $m/z$ : 376.0  $[M + H]^+$

## 工程 4：化合物 13 の合成

50

対応する原料を用いたこと以外、実施例 10 の化合物 10 の方法と同様に化合物 13 を調製した。

MS  $m/z$ : 387.0 [M + H]<sup>+</sup>

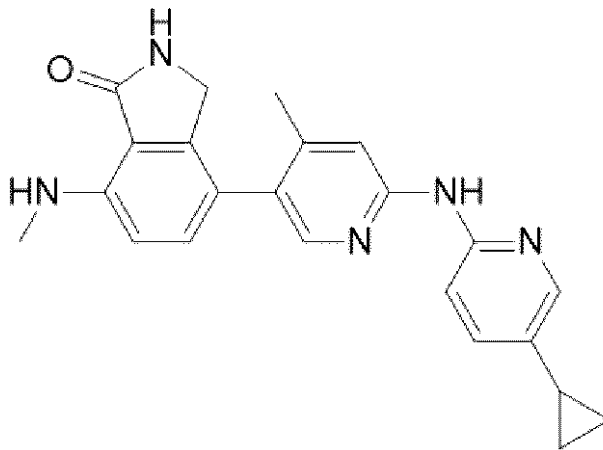
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.18 (br s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (dt, J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H)。

【0131】

実施例 14 : 化合物 14

【化95】

10

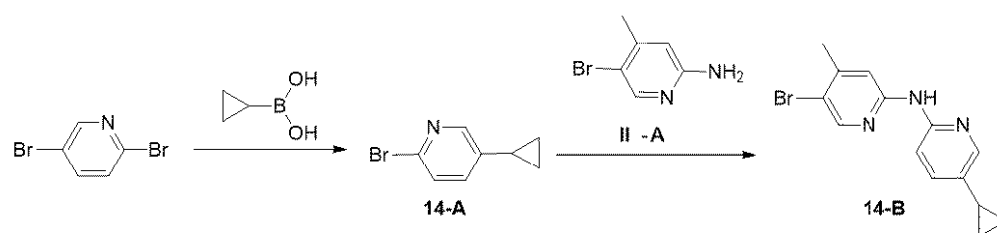


20

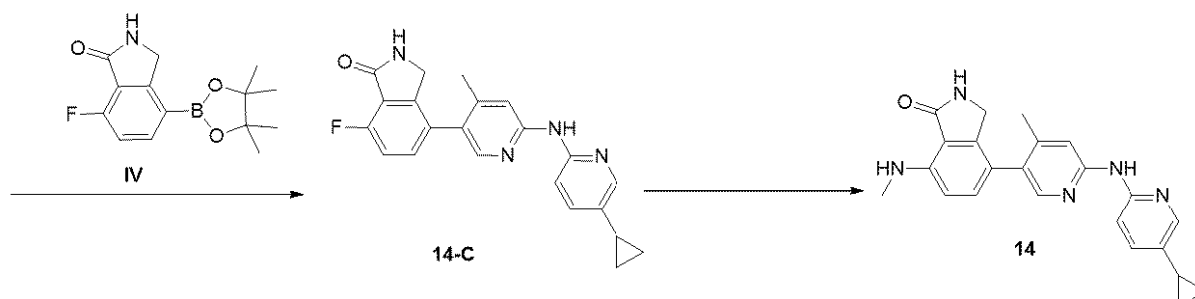
合成スキーム :

30

## 【化 9 6】



10



20

## 【 0 1 3 2】

工程 1：化合物 14 - A の合成

2,5 - ジブロモピリジン ( 15 g , 63.32 mmol ) をトルエン ( 200 mL )、水 ( 20 mL ) に溶解し、その中にシクロプロピルボロン酸 ( 16.32 g , 189.96 mmol )、 $K_3PO_4$  ( 40.32 g , 189.96 mmol ) を加え、反応を  $N_2$  で 3 回置き換えた後、その中にトリシクロヘキシルホスフィン ( 3.55 g , 12.66 mmol )、 $Pd(OAc)_2$  ( 1.42 g , 6.33 mmol ) を加え、 $N_2$  保護下で反応させ、100 で 4 時間撹拌した。その後、 $H_2O$  ( 400 mL ) を反応液に加え、酢酸エチル ( 300 mL ) で抽出し、分離し、 $H_2O$  ( 400 mL ) で 2 回洗浄し、飽和食塩水 ( 250 mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤をろ過し、減圧濃縮して、濃縮物を得た。濃縮物をカラムクロマトグラフィー ( 溶離液：石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 - 8 : 1 ) により精製して、14 - A を得た。

30

MS  $m/z$ : 197.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2：化合物 14 - B の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 14 - B を調製した。

MS  $m/z$ : 303.9 [M + H]<sup>+</sup>

$^1H$  NMR ( 400 MHz , CHLOROFORM - d ) ppm 8.25 ( s , 1 H ) , 8.10 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 7.50 ( s , 1 H ) , 7.35 - 7.28 ( m , 2 H ) , 7.15 ( s , 1 H ) , 2.38 ( s , 3 H ) , 1.91 - 1.81 ( m , 1 H ) , 1.00 - 0.92 ( m , 2 H ) , 0.70 - 0.62 ( m , 2 H )

40

工程 3：化合物 14 - C の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 14 - C を調製した。

MS  $m/z$ : 375.1 [M + H]<sup>+</sup>

工程 4：化合物 14 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 11 の化合物 11 の方法と同様に化合物 14 を調製した。

MS  $m/z$ : 386.1 [M + H]<sup>+</sup>

$^1H$  NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) = 12.86 - 12.71 ( m , 1 H

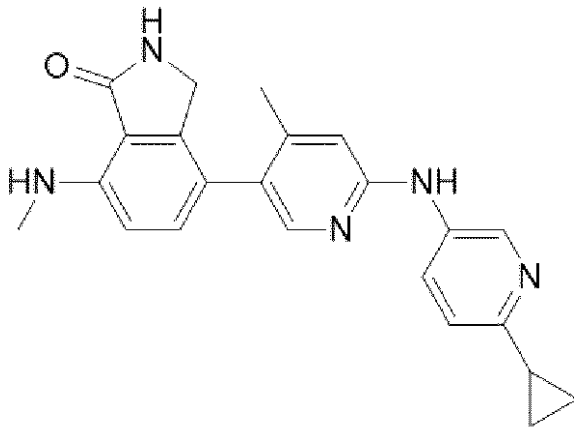
50

), 8.34 (br s, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 2.1, 8.9$  Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.77 - 0.72 (m, 2H)

【0133】

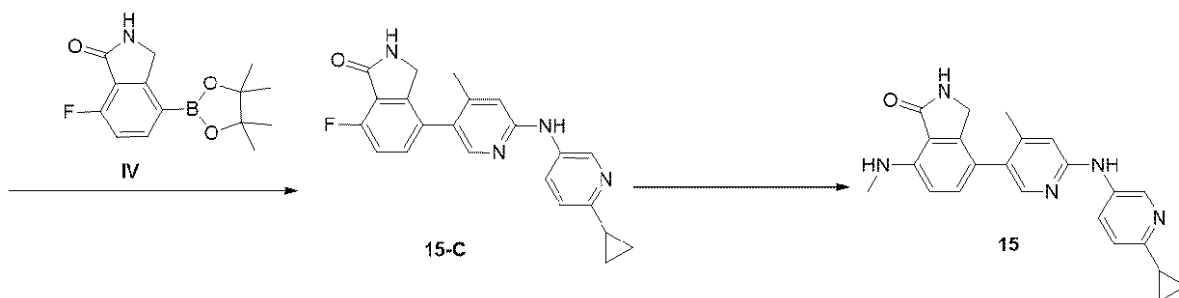
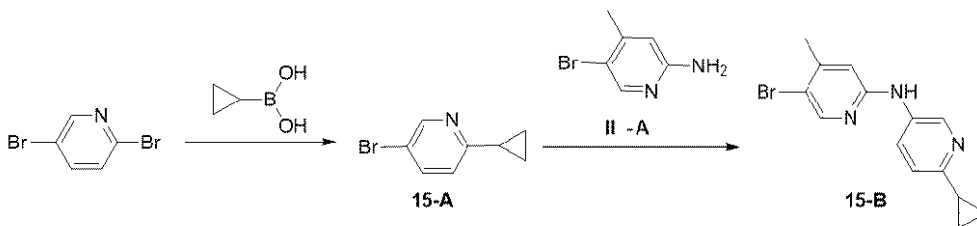
実施例15：化合物15

【化97】



合成スキーム：

【化98】



【0134】

工程1：化合物15-Aの合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例14の化合物14-Aの方法と同様に化合物15-Aを調製した。

10

20

30

40

50

MS m/z: 197.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2 : 化合物 15 - B の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 15 - B を調製した。

MS m/z: 303.9 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3 : 化合物 15 - C の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 15 - C を調製した。

MS m/z: 375.1 [M + H]<sup>+</sup>

工程 4 : 化合物 15 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 11 の化合物 11 の方法と同様に化合物 15 を調製した。

MS m/z: 386.1 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 10.79 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.47 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.64 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.14 (br s, 2H)

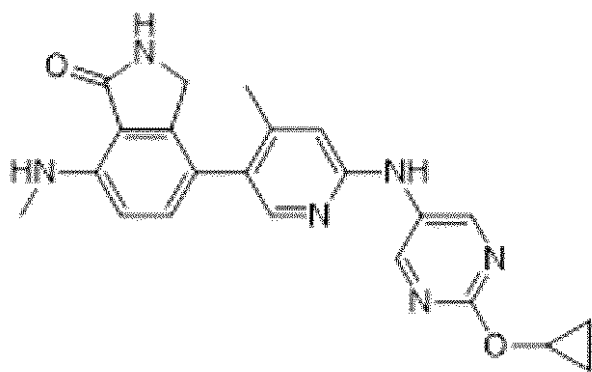
10

20

【0135】

実施例 16 : 化合物 16

【化99】

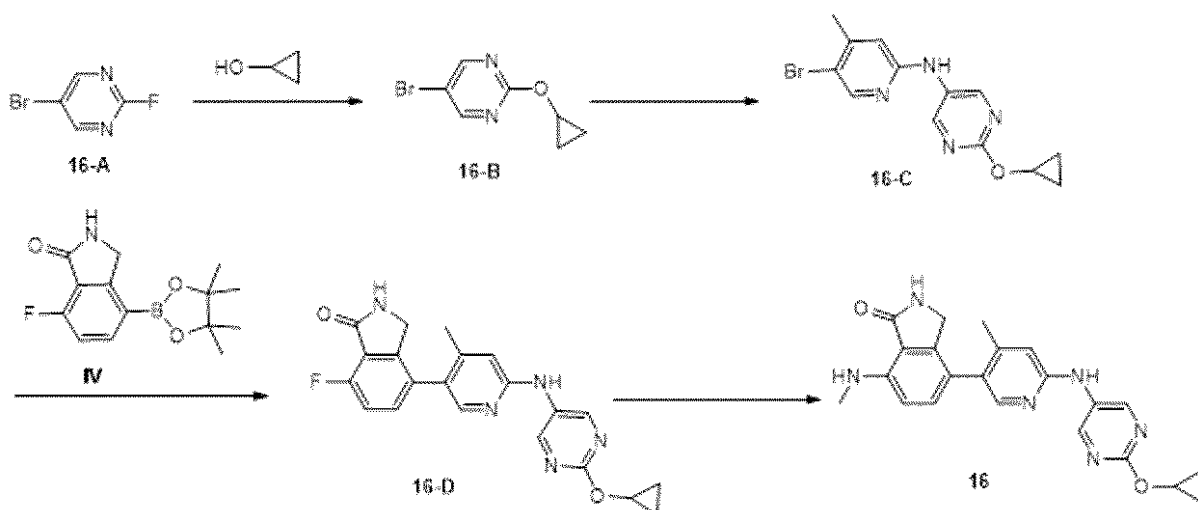


30

合成スキーム :



## 【化100】



10

## 【0136】

工程1：化合物16-Bの合成

窒素保護下、テトラヒドロフラン(20 mL)に水素ナトリウム(518.67 mg, 12.97 mmol, 純度60%)を加え、0℃でシクロプロパノール(376.58 mg, 6.48 mmol)を加え、反応を17℃で0.5時間攪拌した後、0℃で16-A(765 mg, 4.32 mmol)を加え、窒素保護下、17℃で2時間攪拌した。0℃で、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液(10 mL)を滴下し、酢酸エチル(40 mL)で抽出し、飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離液PE:EA=80:1-10:1)により精製して、化合物16-Bを得た。

20

MS m/z: 214.7 [M+H]<sup>+</sup>

工程2：化合物16-Cの合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例5の化合物5-Cの方法と同様に化合物16-Cを調製した。

30

MS m/z: 320.7 [M+H]<sup>+</sup>

工程3：化合物16-Dの合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例5の化合物5の方法と同様に化合物16-Dを調製した。

MS m/z: 392.0 [M+H]<sup>+</sup>

工程4：化合物16の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例11の化合物11と同様の方法で化合物16を調製した。

MS m/z: 403.1 [M+H]<sup>+</sup>

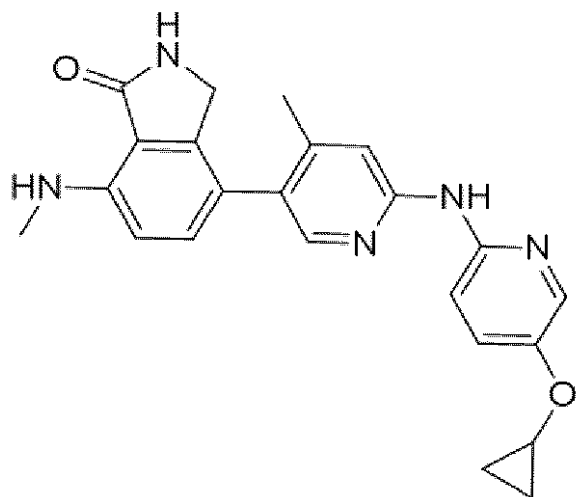
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) ppm 8.72 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 3.2, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 4H)

## 【0137】

実施例17：化合物17

## 【化 1 0 1】

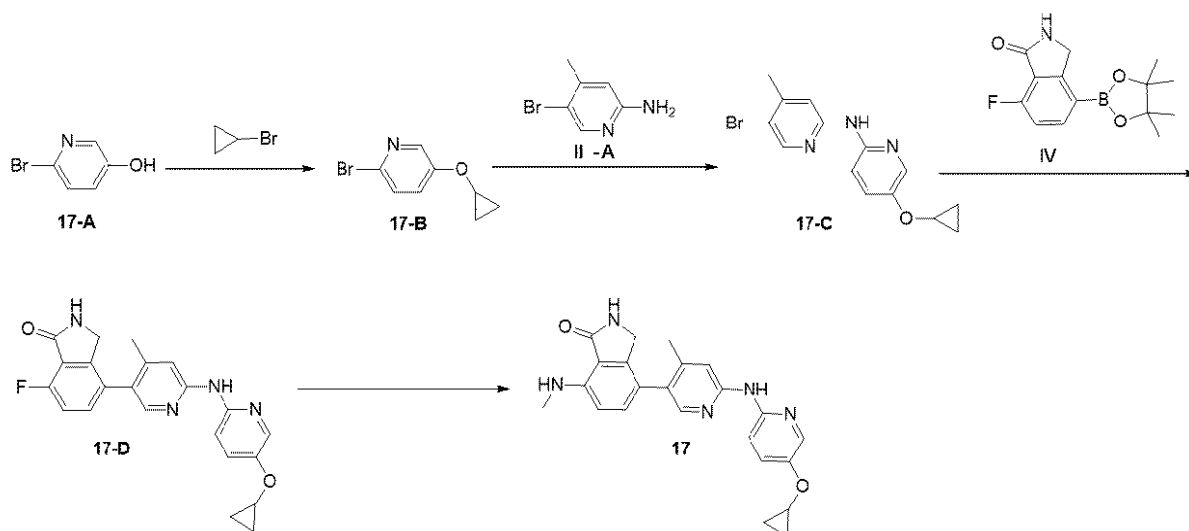


10

合成スキーム：

20

## 【化 1 0 2】



30

## 【 0 1 3 8】

40

工程 1：化合物 17 - B の合成

17 - A (2 g, 11.49 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解し、臭化シクロプロピル (4.17 g, 34.48 mmol)、炭酸セシウム (11.24 g, 34.48 mmol)、ヨウ化カリウム (1.91 g, 11.49 mmol) を加え、反応を N<sub>2</sub> 保護下で、140 で 20 時点攪拌した後、反応液に水 (500 mL) を加え、酢酸エチル (500 mL) で抽出し、水 (200 mL) で洗浄し、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物を分取カラムクロマトグラフィー (溶離液、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) により精製して、化合物 17 - B を得た。

MS m/z : 213.8 [M + H]

50

工程 2 : 化合物 17 - C の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 17 - C を調製した。

MS m/z : 319.9 [M + H]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 8.23 (s, 1 H) 8.10 (d, J = 2.76 Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 0.79 (d, J = 4.52 Hz, 4 H)

工程 3 : 化合物 17 - D の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 17 - D を調製した。

MS m/z : 391.0 [M + H]

工程 4 : 化合物 17 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 11 の化合物 11 と同じ様式で化合物 17 を調製した。

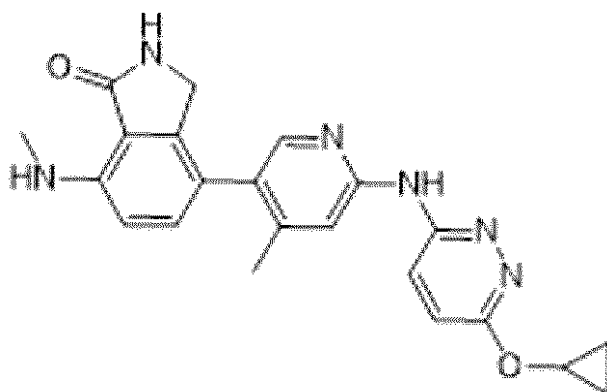
MS m/z : 402.1 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) ppm 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.77 (dd, J = 2.8, 9.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.96 (td, J = 3.0, 5.7 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 0.93 - 0.86 (m, 2 H), 0.82 - 0.77 (m, 2 H)

【0139】

実施例 18 : 化合物 18

【化103】



合成スキーム :

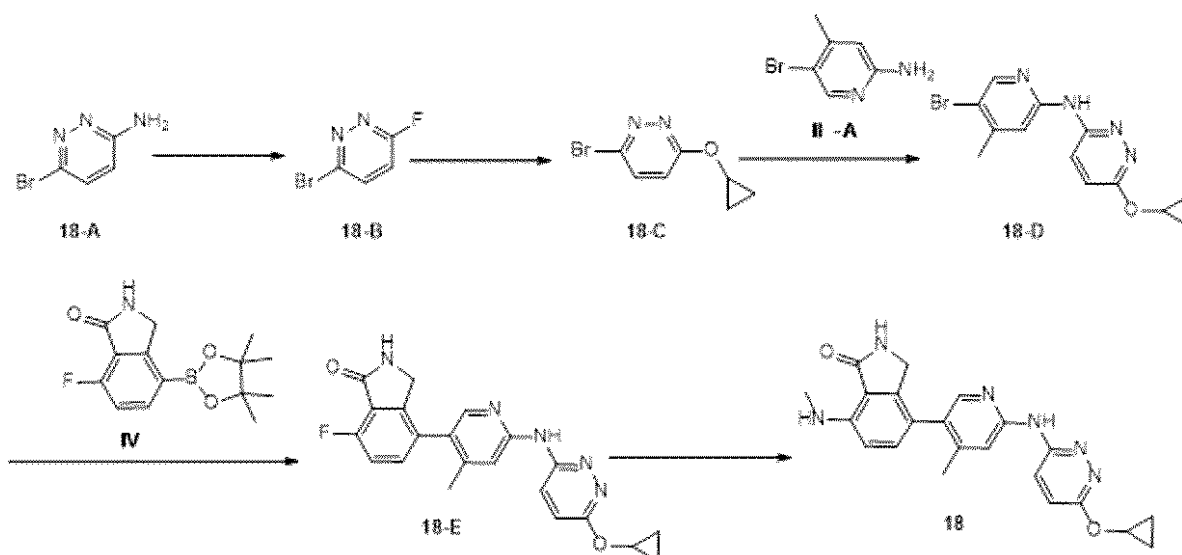
10

20

30

40

## 【化 1 0 4】



10

## 【 0 1 4 0】

## 工程 1：化合物 18 - B の合成

20

18 - A (200 mg, 1.15 mmol) をピリジンフッ化水素酸溶液 (5 mL) に溶解し、亜硝酸ナトリウム (79.31 mg, 1.15 mmol) を 0 でゆっくりと加えた。0 で 1.5 時間攪拌した後、反応液を飽和重炭酸ナトリウム溶液を pH = 8 に調整し、水 (300 mL) で洗浄し、酢酸エチル (150 mL) で抽出し、分離し、有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮して濃縮物を得た。濃縮物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤：PE : EA = 10 : 1 - 8 : 1) により精製し、減圧下での回転蒸発により、化合物 18 - B を得た。

MS m/z : 176.8 [M + H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d) ppm 7.77 (dd, J = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H)

30

## 工程 2：化合物 18 - C の合成

水素ナトリウム (113.00 mg, 2.83 mmol) を 3 つ口フラスコに加え、THF (5 mL) を加え、THF (1 mL) に溶解したシクロプロパノール (24.61 mg, 423.79 μmol) を 0 で滴下し、0 で 0.5 時間攪拌した後、18 - B (50 mg, 245.80 μmol) を加え、窒素保護下で、攪拌し、30 で 1 時間反応させ、気泡が出なくなるまで 0 で塩化アンモニウム溶液を加え、粗生成物を  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) で洗浄し、EA (50 mL) で抽出し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、乾燥剤をろ過し、減圧濃縮して濃縮物を得た。濃縮物をカラムクロマトグラフィー (溶離液：PE : EA = 20 : 1 - 5 : 1) により精製して、減圧濃縮 18 - C を得た。

40

MS m/z : 214.8 [M + H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d) ppm 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.47 (tt, J = 3.0, 6.2 Hz, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 2H)

## 工程 3：化合物 18 - D の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 - C の方法と同様に化合物 18 - D を調製した。

MS m/z : 320.8 [M + H]<sup>+</sup>

## 工程 4：化合物 18 - E の合成

50

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 18 - E を調製した。

MS m/z: 392.0 [M + H]<sup>+</sup>

工程 5 : 化合物 18 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 11 の化合物 11 の方法と同様に化合物 18 を調製した。

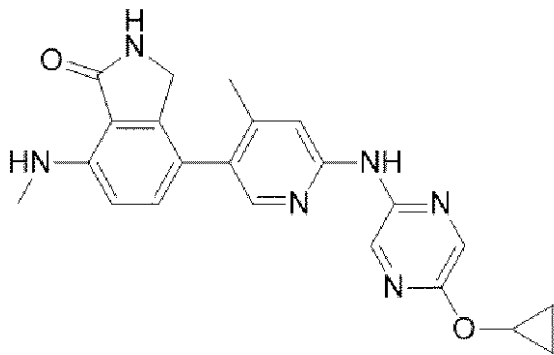
MS m/z: 403.0 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 8.36 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.18 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m, 2H)

【0141】

実施例 19 : 化合物 19

【化105】

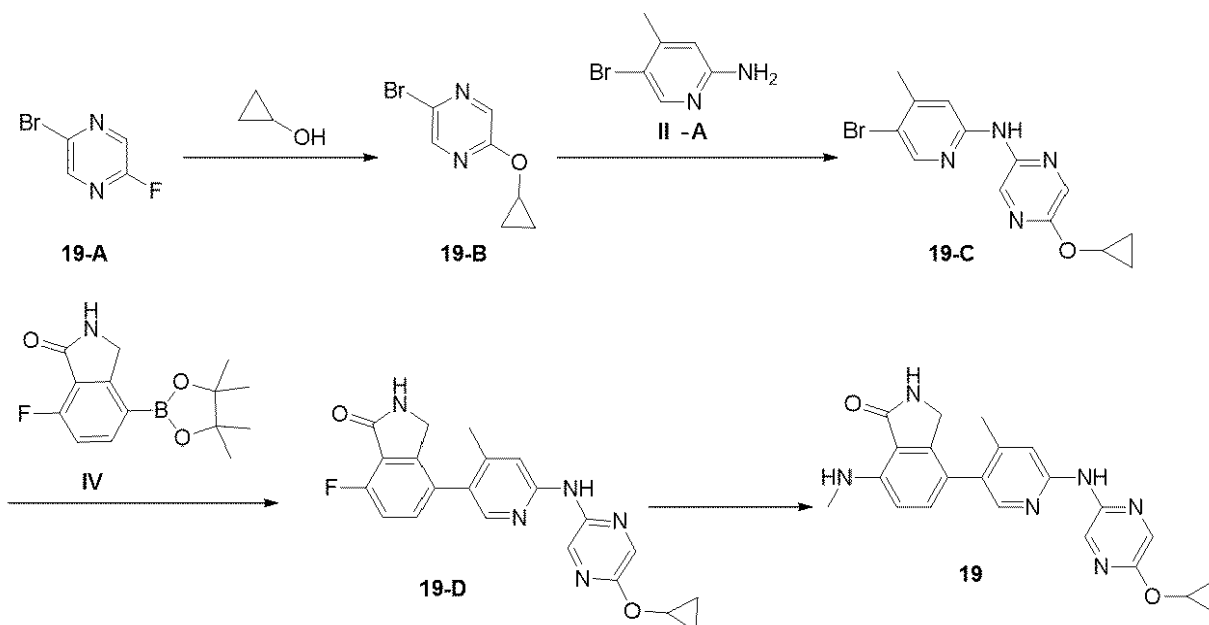


20

30

合成スキーム :

## 【化 1 0 6】



10

## 【 0 1 4 2】

20

## 工程 1 : 化合物 19 - B の合成

NaH (33.90 mg, 847.58  $\mu\text{mol}$ , 60% 純度) をテトラヒドロフラン (5 mL) に加え、シクロプロパノール (24.61 mg, 423.79  $\mu\text{mol}$ ) を 0 で加えた。反応を 25 で 30 分間攪拌した後、温度を 0 に下げ、19 - A (50 mg, 282.53  $\mu\text{mol}$ ) を加え、反応物を 25 で 1.5 時間攪拌した後、0 で飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) を滴下して、反応をクエンチングし、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過し、減圧濃縮により粗生成物を得、粗生成物を分取 TLC (展開剤 : 石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1) で精製して 19 - B を得た。

MS  $m/z$ : 214.5  $[\text{M} + \text{H}]^+$

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.27 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 4.25 (tt,  $J = 6.05, 3.11$  Hz, 1 H) 0.78 - 0.91 (m, 4 H)

## 工程 2 : 化合物 19 - C の合成

19 - B (50 mg, 232.51  $\mu\text{mol}$ ) をジオキサン (10 mL) に溶解し、これに 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - プロモピリジン (39.14 mg, 209.26  $\mu\text{mol}$ )、4,5 - ビスジフェニルホスフィノ - 9,9 - ジメチルキサンテン (53.81 mg, 93.00  $\mu\text{mol}$ )、炭酸セシウム (227.27 mg, 697.52  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応を  $\text{N}_2$  で 3 回置き換えた後、酢酸パラジウム (10.44 mg, 46.50  $\mu\text{mol}$ ) を加え、 $\text{N}_2$  保護下、反応を 90 で 12 時間攪拌した後、反応液をセライトで濾過し、水 (50 mL) を濾液に加え、酢酸エチル (80 mL) で抽出し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物を分取 TLC (展開剤、石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、化合物 19 - C を得た。

40

MS  $m/z$ : 320.7  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.55 (d,  $J = 1.25$  Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.85 (d,  $J = 1.51$  Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 4.05 - 4.16 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 0.70 - 0.78 (m, 4 H)

## 工程 3 : 化合物 19 - D の合成

50

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 19 - D を調製した。

MS  $m/z$ : 392.0 [M + H]<sup>+</sup>

工程 4 : 化合物 19 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 11 の化合物 11 の方法と同様に化合物 19 を調製した。

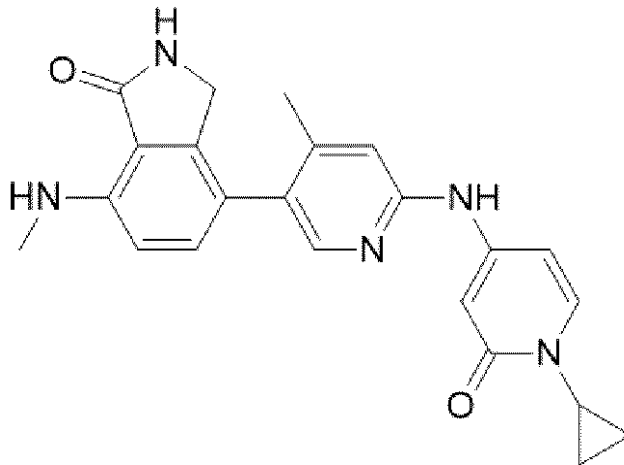
MS  $m/z$ : 403.1 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL - d<sub>4</sub>) ppm 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (tt, J = 3.0, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H)

【0143】

実施例 20 : 化合物 20

【化107】

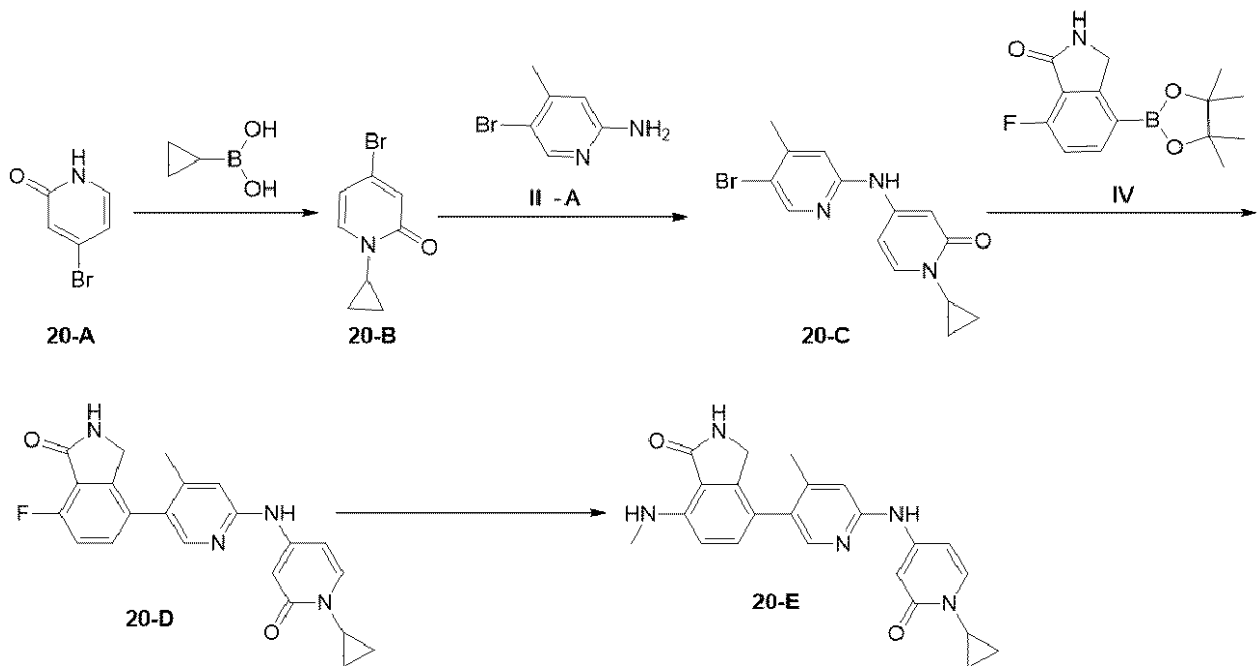


20

30

合成スキーム :

## 【化 1 0 8】



10

20

## 【 0 1 4 4】

工程 1：化合物 20 - B の合成

化合物 20 - A (2 g, 11.49 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (1.97 g, 22.99 mmol) を 1,2 - ジクロロエタン (30 mL) に溶解し、酢酸銅 (2.09 g, 11.49 mmol)、ピリジン (909.22 mg, 11.49 mmol, 927.78  $\mu$ L) および炭酸ナトリウム (3.05 g, 28.74 mmol) を加えた。反応系を 70 で 12 時間攪拌した後、混合系をセライトでろ過し、ろ液を集め、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 0 - 1 : 1) により分離し、精製して、化合物 20 - B を得た。

30

MS m/z: 213.8 [M + H]<sup>+</sup>

工程 2：化合物 20 - C の合成

化合物 20 - B (500 mg, 2.34 mmol)、5 - プロモ - 4 - メチル - ピリジン - 2 - ピリジン (655.32 mg, 3.50 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、Xantphos (270.31 mg, 467.16  $\mu$ mol)、炭酸セシウム (2.28 g, 7.01 mmol) を加えた。窒素雰囲気下で酢酸パラジウム (78.66 mg, 350.37  $\mu$ mol) を加え、反応系を窒素雰囲気下 90 で 5 時間攪拌し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、ジクロロメタン/テトラヒドロフラン = 1 : 1 - ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) により分離し、精製して、化合物 20 - C を得た。

40

MS m/z: 319.9 [M + H]<sup>+</sup>

工程 3：化合物 20 - D の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 5 の化合物 5 の方法と同様に化合物 20 - D を調製した。

MS m/z: 391.1 [M + H]<sup>+</sup>

工程 4：化合物 20 の合成

対応する原料を用いたこと以外、実施例 11 の化合物 11 の方法と同様に化合物 20 を調製した。

MS m/z: 402.1 [M + H]<sup>+</sup>

50



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) ppm 8.19 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H)。

【0145】

実験例1：本発明の化合物のインビトロでのCSF-1R酵素阻害活性

本発明の実験用化合物はすべて本願発明者より作ったものであり、それらの構造式は各化合物の調製例に示されているとおりである。実験テストは米国のReaction Biology Corporationで行われ、また実験結果は同社から提供された。

10

実験試薬：

基本的な反応バッファー：20 mMヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸 (pH 7.5)、10 mM塩化マグネシウム、1 mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02 mg/mLウシ血清アルブミン、0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、2 mM DTT、1% DMSO。

必要な補因子は、CSF-1Rキナーゼ反応に別途に添加された。

酵素：CSF-1R濃度2.5 nM

化合物の前処理：

試験用化合物を100% DMSOで特定の濃度の溶液に調製し、インテリジェントなピペティングアシスタントIntegra Viaflo Assistを介してDMSOで段階希釈を行った。

20

実験手順：

1. 新しい基本的な反応バッファーを準備する。
2. 上記反応バッファーに必要なすべての補因子を添加する。
3. CSF-1Rキナーゼを上記マトリックス溶液に加え、軽く振る。
4. 音響技術 (Echo 550、ナノリットル範囲) を利用して、化合物のDMSO溶液を上記キナーゼ反応混合物に加え、室温で20分間インキュベートする。
5.  $^{33}\text{P}$ -ATP (比放射能、10 Ci/L) を上記キナーゼ反応混合物に加えて、反応を刺激する。
6. 室温で2時間インキュベートする。
7. フィルター結合法によるキナーゼ活性を検出する。
8. キナーゼ活性は試験サンプルに残っているキナーゼを溶媒 (DMSO) 群と比較して得られるが、 $\text{IC}_{50}$ 値と曲線は、Prism (Graph Padソフトウェア) を利用して得られる。測定結果を表1に示す。

30

【0146】

【表 1】

表 1 : 本発明の化合物のインビトロでの酵素活性測定の結果 (IC<sub>50</sub>)

化合物番号	CSF-1R (IC <sub>50</sub> nM)
1	3.06
2	1.55
3	24.5
4	1.27
5	1.68
6	5.01
7	1.87
8	4.98
9	1.41
10	2.61
11	4.71
12	1.89
13	3.78
14	2.50
15	0.82
16	2.49
17	4.15
18	3.43
19	2.55
20	12.10

10

20

## 【0147】

実験結論：本発明の化合物は、CSF-1Rキナーゼに対して有意な阻害効果を有する。

30

## 【0148】

実験例 2 : マウスおよびラットの薬物動態試験 (PK)

実験目的：

本実験は、静脈内注射および経口投与後の雄 C57BL/6J マウスおよび SD ラットの血漿中の被験物質の薬物動態を研究することを目的とする。

実験方法：

動物をランダムに 2 つのグループに分け、各グループにオス 2 匹である。化合物を特定の製剤に製剤化され、静脈内製剤は透明な溶液であり、経口製剤は透明又は均質な懸濁液であった。

40

動物について、投与後 5、15、30 分、1、2、4、6 および 8 時間に、頸静脈穿刺又は伏在静脈から全血サンプルを収集した。全血サンプルを抗凝固剤を含む遠心チューブに入れ、3000g で 15 分間 4 で遠心分離し、上澄みの血漿を取り、ドライアイスで早速凍結し、LC-MS/MS 分析になるまで  $-70 \pm 10$  で冷蔵庫に保存した。

データ処理：

WinNonlin™バージョン 6.3.0 (Pharsight, Mountain View, CA) 薬物動態ソフトウェアを利用して、非コンパートメントモデルに基づいて化合物の血漿中薬物濃度データを処理した。ピーク濃度 (C<sub>max</sub>) とピーク時間 (T<sub>max</sub>) および定量化可能な終了時間は、血中濃度 - 時間グラフから直接読み取られた。

対数線形台形法により次の薬物動態パラメータを計算する：血漿クリアランス (CL)

50

、分布容積 ( $V_d$ )、消失半減期 ( $T_{1/2}$ )、投与後 0 時点から終了時点までの体内での薬物の平均滞留時間 ( $MRT_{0-last}$ )、投与後 0 時点から無限時間までの薬物の体内での平均滞留時間 ( $MRT_{0-inf}$ )、投与後 0 時点から終了時点まで時間 - 血漿濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-last}$ )、投与後 0 時点から無限時間まで時間 - 血漿濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-inf}$ ) とバイオアベイラビリティ ( $F$ )、 $C_0$  は初期濃度である。

【0149】

【表 2】

実験結果：

		化合物 10	対照化合物	
P K	IV (1mpk)	$C_0$ (nM)	6292	3721
		$T_{1/2}$ (h) :	2.53	0.92
		Cl (mL/Kg/min)	2.31	46.7
		$V_d$ (L/kg)	0.495	1.48
		$AUC_{0-last}$ (nM.h)	18739	918
	PO (10mpk)	$C_{max}$ (nM)	33050	104
		$AUC_{0-last}$ (nM.h)	198215	333
		F (%)	106	3.92

10

20

【0150】

結論：本発明の化合物は、ラットの薬物動態学的薬物濃度曝露、半減期および生物学的利用能を有意に増加させることができる。

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月3日(2020.9.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

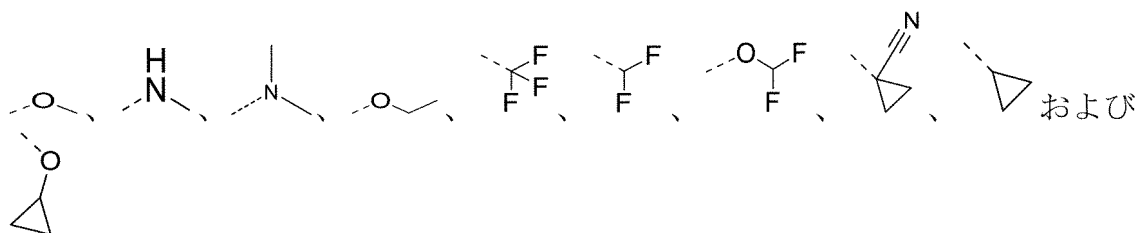
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明の一部の形態において、上記  $R_3$  は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、Me、

【化 8】



から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

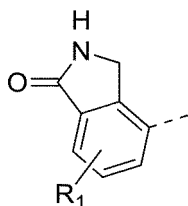
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

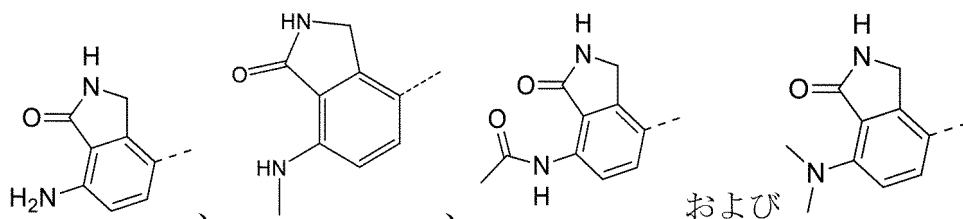
本発明の一部の形態において、上記構造単位

【化19】



は、

【化20】



から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

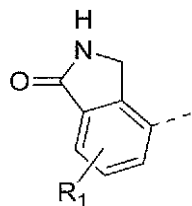
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

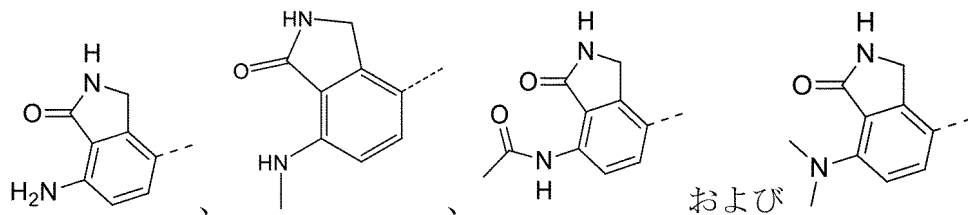
本発明の一部の形態において、上記構造単位

【化37】



は、

【化38】



から選ばれ、他の変数は、本発明において定義されるとおりである。

【手続補正4】

【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

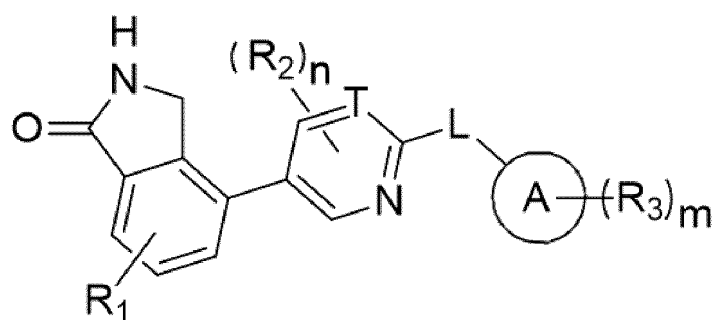
## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) で表される化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【化 1】



(I)

[ただし、

T は、- N - および - CH - から選ばれ；

R<sub>1</sub> は、N ( R<sub>4</sub> ) ( R<sub>5</sub> ) から選ばれ；

R<sub>2</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN から選ばれるか、又はそれぞれ独立に任意に 1、2、又は 3 個の R で置換された C<sub>1-3</sub> アルキルから選ばれ；

R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキル - O - から選ばれ、前記 C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキル - O - は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換され；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> は、それぞれ独立に H、C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> アルキル - C ( = O ) - から選ばれ、前記 C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> アルキル - C ( = O ) - は、独立に F、Cl、Br、I、NH<sub>2</sub> および OH から選ばれる任意に 1、2 又は 3 個の置換基で置換され；

L は、- NH - および - NHCH<sub>2</sub> - から選ばれ；

環 A は、フェニル、5 - 6 員のヘテロアリーールおよび 6 員のヘテロシクロアルケニルから選ばれ；

n は、0、1 及び 2 から選ばれ；

m は、1、2 及び 3 から選ばれ；

各 R は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキルから選ばれ、前記 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキルは、任意に 1、2、又は 3 個の R' で置換され；

R' は、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN および Me から選ばれ；

前記 C<sub>1-6</sub> ヘテロアルキル、5 - 6 員ヘテロアリーールおよび 6 員ヘテロシクロアルケニルは、それぞれ - O -、- S -、N 又は - NH - から独立に選ばれる 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。]

## 【請求項 2】

前記 R は、H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> アルコキシから選ばれ、前記 C<sub>1-3</sub> アルキルおよび C<sub>1-3</sub> ヘテロアルキルは、任意に 1、2

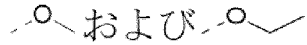
又は3個のR'で置換された、請求項1に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

前記Rは、H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、Et、



から選ばれ、前記Me、Et、



は、任意に1、2、又は3個のR'で置換された、請求項2に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

前記Rは、H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、Et、



から選ばれる、請求項3に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

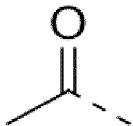
【請求項5】

前記R<sub>2</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、MeおよびEtから選ばれ、前記MeおよびEtは、任意に1、2、又は3個のRで置換され；

および/又は、前記R<sub>3</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、シクロプロパニル、シクロプロパニル-O-から選ばれ、前記C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、シクロプロパニルおよびシクロプロパニル-O-は、任意に1、2、又は3個のRで置換され；

および/又は、前記R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それぞれ独立にH、Me、Etおよび

【化2】



から選ばれ；

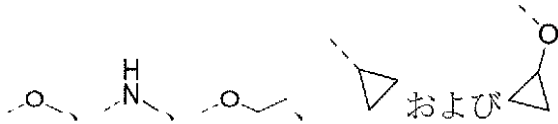
および/又は、前記環Aは、フェニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジン-2(1H)オンおよびピリジルから選ばれる、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

前記R<sub>2</sub>はMeから選ばれ；

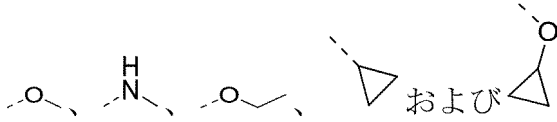
および/又は、前記R<sub>3</sub>は、それぞれ独立にH、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

【化 3】



から選ばれ、そして、前記 Me、

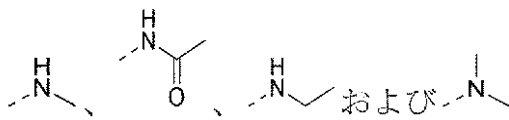
【化 4】



は、任意に 1、2、又は 3 個の R で置換され；

および / 又は、前記 R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub>、

【化 5】



から選ばれ；

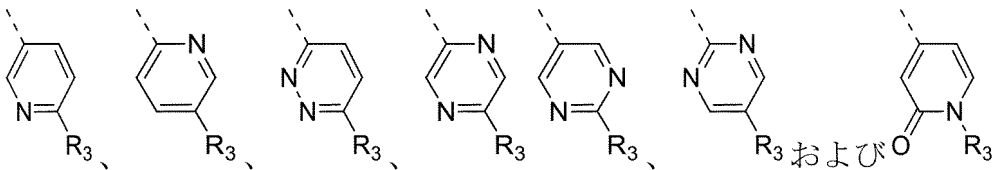
および / 又は、構造単位

【化 6】



は、

【化 7】

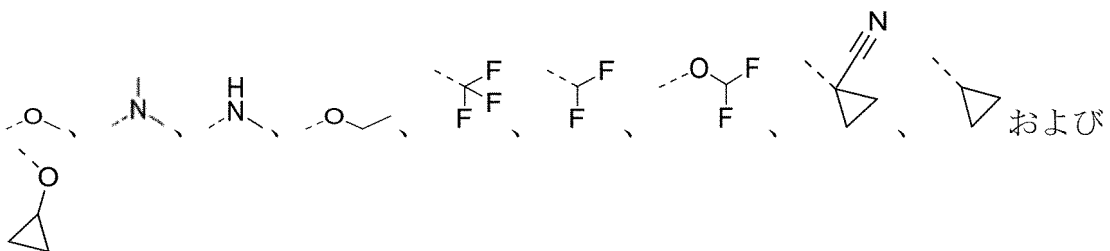


から選ばれる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記 R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に H、F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、Me、

【化 8】



から選ばれる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立

体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

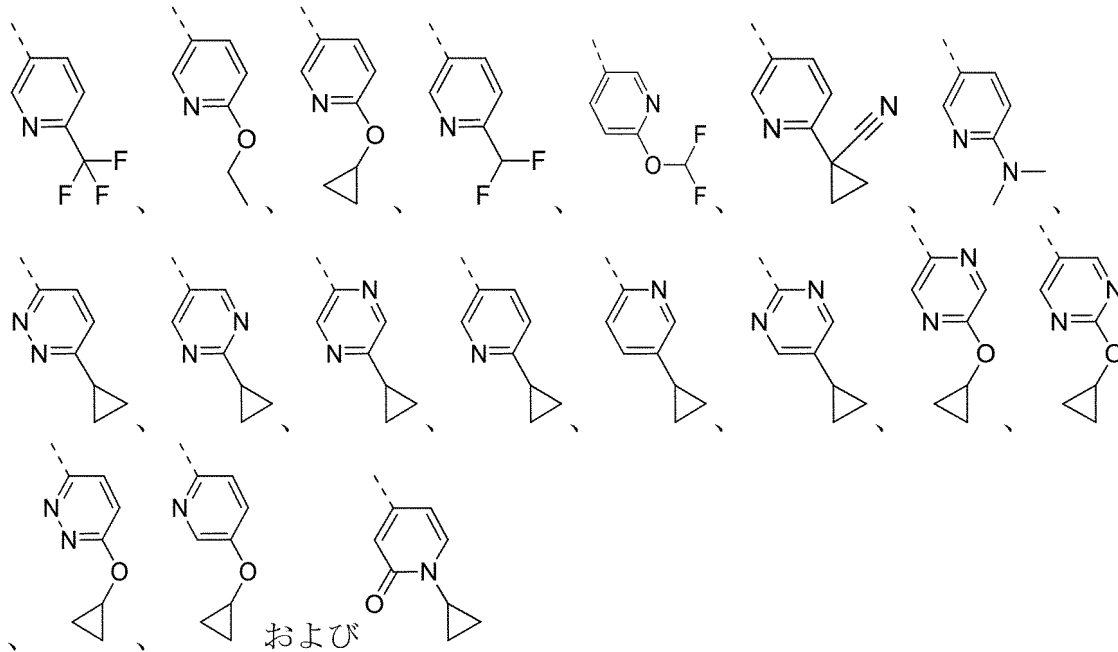
前記構造単位

【化 9】



は、

【化 10】

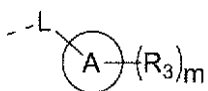


から選ばれる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記構造単位

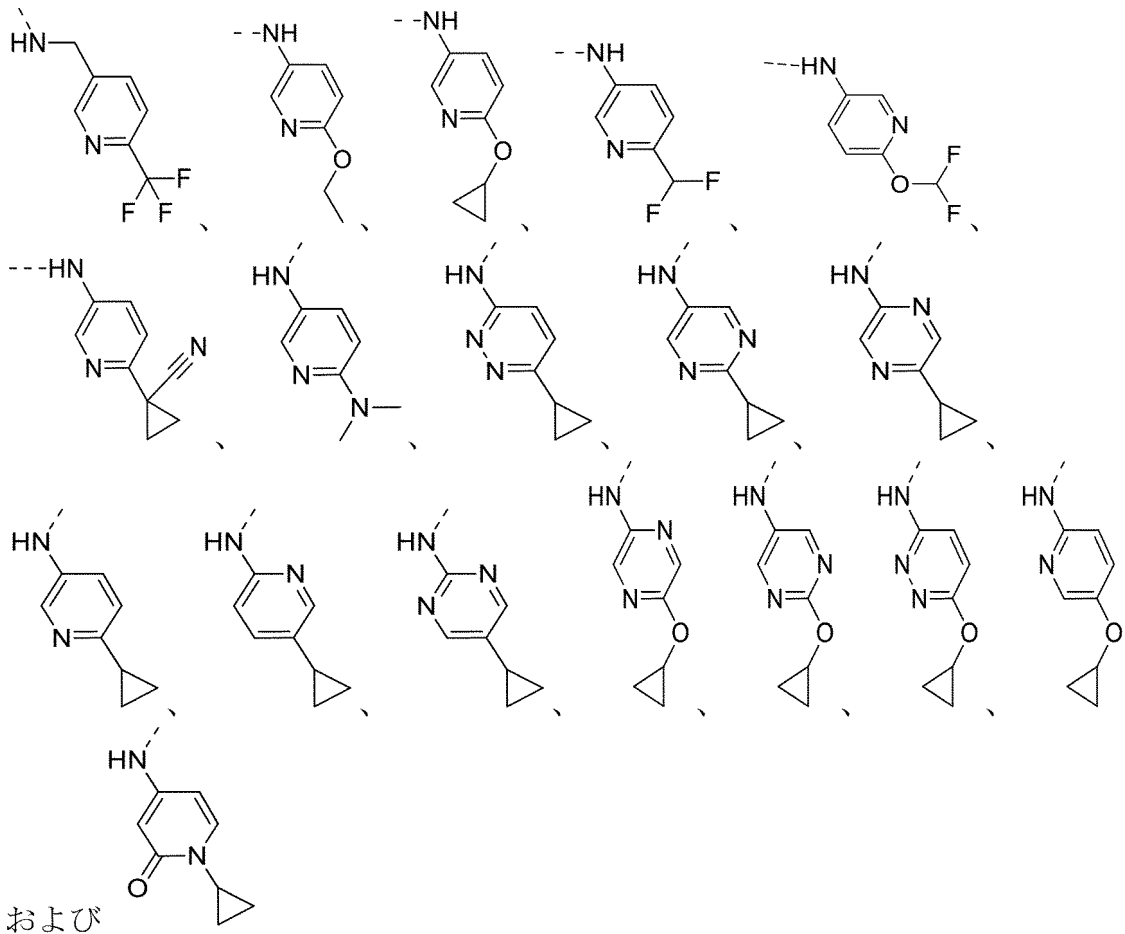
【化 11】



は、



## 【化 1 2】

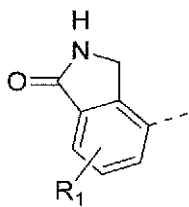


から選ばれる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 0】

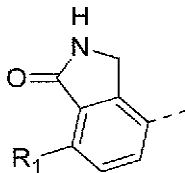
前記構造単位

## 【化 1 3】



は、

## 【化 1 4】

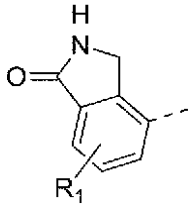


から選ばれる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 1】

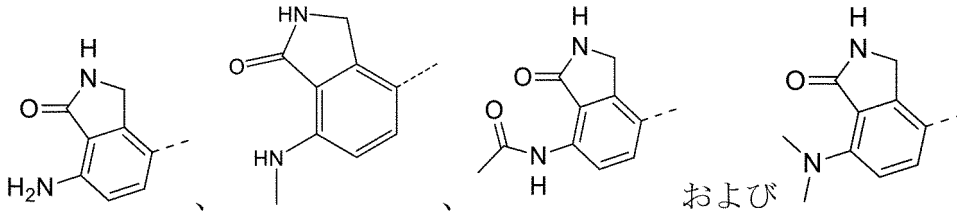
前記構造単位

## 【化 1 5】



は、

## 【化 1 6】

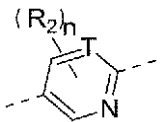


から選ばれる、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 2】

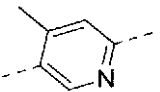
前記構造単位

## 【化 1 7】



は、

## 【化 1 8】

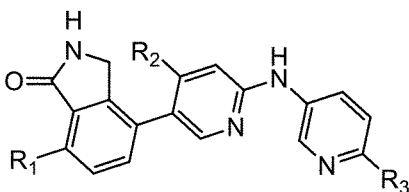


から選ばれる、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 3】

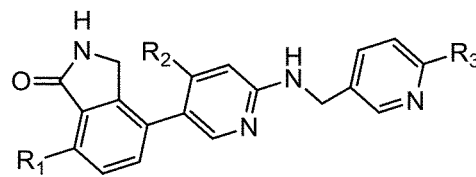
以下の式から選ばれる、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

## 【化 1 9】



(I-1)

および



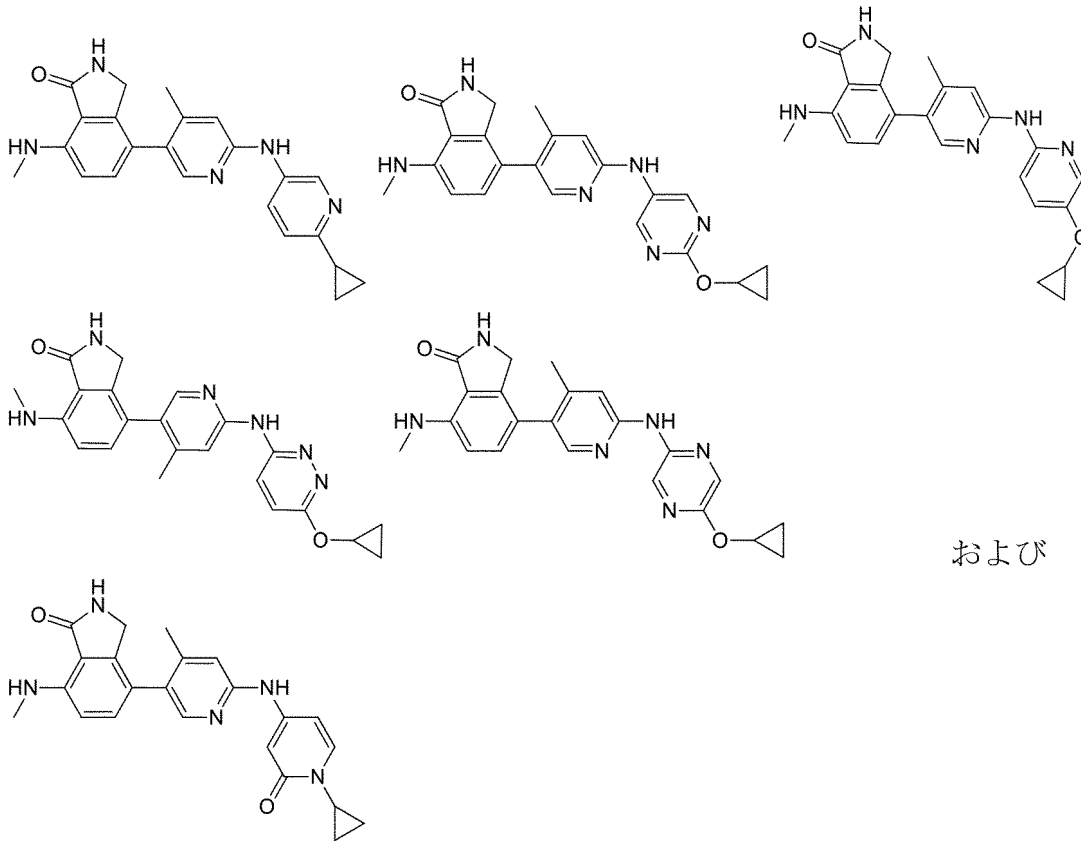
(I-2)

[ただし、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に定義されたとおりである。]



## 【化 2 0 - 2】



## 【請求項 1 5】

有効成分として治療有効量の請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に規定される化合物、その互変異性体もしくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、コロナー刺激因子 - 1 受容体の阻害剤として使用するための医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

腫瘍および自己免疫類疾患の治療において使用するための請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

## 【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CN2019/070228</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 209/12(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, Registry, Caplus, 吡咯烷酮, 吡啶酮, 异吡啶酮, 抗癌, 抗肿瘤, 抗增殖, 免疫, 集落刺激因子, CSF, c-FMS, isoindol, indol, anticancer, antitumor, antiproliferation, immunity.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC. ET AL.) 12 April 2012 (2012-04-12) description, paragraphs 13-22, 46 and 94, and table 1	1-23
X	WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 16 December 2004 (2004-12-16) description, pages 2, 8-9 and 22-65	1-23
X	US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 25 March 2010 (2010-03-25) description, paragraphs 5-11, 70-80 and 154-326	1-23
X	US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 10 November 2011 (2011-11-10) description, paragraphs 5-11, 107-118 and 242-427	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>16 March 2019</b>		Date of mailing of the international search report <b>01 April 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2019/070228**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2012047017	A2	12 April 2012	WO	2012047017	A3	31 May 2012
WO	2004108672	A1	16 December 2004	MX	PA05013076	A	09 March 2006
				JP	2006526648	A	24 November 2006
				CA	2527814	A1	16 December 2004
				EP	1633710	A0	15 March 2006
				MX	2005013076	A1	01 March 2006
				MX	261563	B	21 October 2008
US	2010076051	A1	25 March 2010	US	2005026976	A1	03 February 2005
				US	7129260	B2	31 October 2006
				US	2006287370	A1	21 December 2006
US	2011275630	A1	10 November 2011	WO	2012061602	A1	10 May 2012

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2019/070228															
<b>A. 主题的分类</b> C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 209/12(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, Registry, Caplus, 吡咯烷酮, 吡啶酮, 异吡啶酮, 抗癌, 抗肿瘤, 抗增殖, 免疫, 集落刺激因子, CSF, c-FMS, isoindol, indol, anticancer, antitumor, antiproliferation, immunity.																	
<b>C. 相关文件</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC等) 2012年 4月 12日 (2012 - 04 - 12) 说明书第13-22、46、94段, 表1</td> <td style="text-align: center;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 2004年 12月 16日 (2004 - 12 - 16) 说明书第2、8-9、22-65页</td> <td style="text-align: center;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 2010年 3月 25日 (2010 - 03 - 25) 说明书第5-11、70-80、154-326段</td> <td style="text-align: center;">1-23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 说明书第5-11、107-118、242-427段</td> <td style="text-align: center;">1-23</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC等) 2012年 4月 12日 (2012 - 04 - 12) 说明书第13-22、46、94段, 表1	1-23	X	WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 2004年 12月 16日 (2004 - 12 - 16) 说明书第2、8-9、22-65页	1-23	X	US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 2010年 3月 25日 (2010 - 03 - 25) 说明书第5-11、70-80、154-326段	1-23	X	US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 说明书第5-11、107-118、242-427段	1-23
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC等) 2012年 4月 12日 (2012 - 04 - 12) 说明书第13-22、46、94段, 表1	1-23															
X	WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 2004年 12月 16日 (2004 - 12 - 16) 说明书第2、8-9、22-65页	1-23															
X	US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 2010年 3月 25日 (2010 - 03 - 25) 说明书第5-11、70-80、154-326段	1-23															
X	US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 说明书第5-11、107-118、242-427段	1-23															
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2019年 3月 16日		国际检索报告邮寄日期 2019年 4月 1日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 韦欣煜 电话号码 86-(20)-28950956															

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/070228

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2012047017	A2	2012年 4月 12日	WO	2012047017	A3	2012年 5月 31日
WO	2004108672	A1	2004年 12月 16日	MX	PA05013076	A	2006年 3月 9日
				JP	2006526648	A	2006年 11月 24日
				CA	2527814	A1	2004年 12月 16日
				EP	1633710	A0	2006年 3月 15日
				MX	2005013076	A1	2006年 3月 1日
				MX	261563	B	2008年 10月 21日
US	2010076051	A1	2010年 3月 25日	US	2005026976	A1	2005年 2月 3日
				US	7129260	B2	2006年 10月 31日
				US	2006287370	A1	2006年 12月 21日
US	2011275630	A1	2011年 11月 10日	WO	2012061602	A1	2012年 5月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506	
<b>A 6 1 K 31/501 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/501	
<b>A 6 1 K 31/497 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/497	

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

(74) 代理人 100150810  
弁理士 武居 良太郎

(74) 代理人 100138210  
弁理士 池田 達則

(72) 発明者 チエン ウェンユアン  
中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1 プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 2 8 8

(72) 発明者 ヤン チュンタオ  
中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1 プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 2 8 8

(72) 発明者 シュイ コアンハイ  
中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1 プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 2 8 8

(72) 発明者 リー チエ  
中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1 プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 2 8 8

(72) 発明者 リー チエン  
中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1 プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 2 8 8

(72) 発明者 チェン シューホイ  
中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1 プートン ニュー エリア, フートーチョン ロード 2 8 8

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC12 CC28 CC29 CC34 DD07 DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC41 BC42 BC48 GA07 GA08 MA01  
MA04 NA05 NA14 ZB07 ZB26 ZC42