

明 細 書

発明の名称：DDR1キナーゼ阻害剤としての化合物および医薬
技術分野

[0001] 本発明は、DDR1キナーゼ阻害剤としての化合物および医薬に関する。

背景技術

[0002] Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1ともいう) は、Discoidinドメイン受容体ファミリーに属するチロシンキナーゼ受容体であり、細胞の増殖、分化の他、遊走や浸潤、接着に関与することが知られている。主に、肺や腎臓、乳腺、消化管などの上皮細胞に発現する。

[0003] DDR1は、そのDiscoidin Domainによりリガンドであるコラーゲンと結合することでコラーゲンシグナルを細胞内へと伝達する。DDR1はリガンドとして、タイプI等の線維性コラーゲンの他、タイプIVコラーゲンのような基底膜コラーゲンも認識する点が特徴である。コラーゲンと結合したDDR1において、受容体の細胞質側に存在するkinase domainの特定のチロシン残基がリン酸化され、Src homology 2やphosphotyrosine binding domainを有する分子が結合することで、下流の様々なシグナル経路が活性化される。

[0004] DDR1の活性化は、様々な腎疾患に関与している。IV型コラーゲン遺伝子変異により発症するアルポート症候群（非特許文献1、2）をはじめとして、IgA腎症（非特許文献3）、Goodpasture症候群（非特許文献4）、ループス腎炎（非特許文献4）、ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連腎炎（非特許文献5）、糖尿病性腎症（非特許文献6）などの腎疾患では、それぞれの病態にDDR1の活性化が関与している。

[0005] また、DDR1の活性化は、様々な線維化疾患に関与していることが報告

されている。例えば、肺線維症（非特許文献7）や肝硬変（非特許文献8）などが知られている。

[0006] さらに、自己免疫疾患やアレルギーに関与するTh17細胞の機能に、DDR1が関与することが報告されている（非特許文献9）。Th17細胞は、関節リウマチ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病などの疾患の病態形成に関与する。

[0007] 癌関連の病態形成にも関与することが報告されている。例えば、急性骨髄性白血病（非特許文献10）、急性リンパ性白血病（非特許文献11）、慢性リンパ性白血病（非特許文献12）、ホジキンリンパ腫（非特許文献13）、神経膠腫（非特許文献14）、非小細胞性肺がん（非特許文献15）、乳がん（非特許文献16）、卵巣がん（非特許文献17）、前立腺がん（非特許文献18）、大腸がん（非特許文献19）などが知られている。

[0008] その他、全身性エリテマトーデス（非特許文献5）、変形性関節症（非特許文献20）、ヘパリン起因性血小板減少症（非特許文献21）、アテローム性動脈硬化症（非特許文献22）、尋常性白斑（非特許文献23）などの病態にも、DDR1が関与することが報告されている。

[0009] これらの疾患の治療の多くは、対症療法や疾患の進行の抑制、生活の質の向上に留まり、効率的な治療は困難を極める。したがって、これらDDR1関連の疾患に対して、DDR1阻害剤は、新たな治療法を提供することができると考えられる。

先行技術文献

非特許文献

[0010] 非特許文献1: Gross et al., Matrix Biol. 2010 Jun; 29 (5) : 346-56.

非特許文献1: Richter et al., ACS Chem Biol. 2019 Jan 18; 14 (1) : 37-49.

非特許文献1: Hahn et al., Int J Mol Med. 2010 May; 25 (5) : 785-91.

非特許文献1: Kerroch et al., FASEB J. 2012 Oct; 26 (10) : 4079-91.

非特許文献1: Moll et al., J Transl Med. 2018 Jun 1; 16 (1) : 148.

非特許文献1: Salem et al., J Am Soc Nephrol. 2019 Oct; 30 (10) : 2000-2016.

非特許文献1: Matsuyama et al., J Immunol. 2005 May 15; 174 (10) : 6490-8.

非特許文献1: Shackel et al., Am J Pathol. 2002 Feb; 160 (2) : 641-54.

非特許文献1: Azreq et al., Oncotarget. 2016 Jul 19; 7 (29) : 44975-44990.

非特許文献1: Favreau et al., Cancer Med. 2014 Apr; 3 (2) : 265-72.

非特許文献1: Guo et al., Exp Ther Med. 2019 Mar; 17 (3) : 1593-1600.

非特許文献1: Barisione et al., Blood Cancer J. 2017 Jan 6; 6 (1) : e513.

非特許文献1: Cader et al., Blood. 2013 Dec 19; 122 (26) : 4237-45.

非特許文献1: Ram et al., J Neurooncol. 2006 Feb; 76 (3) : 239-48.

非特許文献1: Miao et al., Med Oncol. 2013; 30 (3) : 626.

非特許文献1: Zhong et al., Oncol Rep. 2019 Dec; 42 (6) : 2844-2854.

非特許文献1: Heinzelmann-Schwarz et al., Clin Cancer Res. 2004 Jul 1; 10 (13)

: 4427-36.

非特許文献1: Azizi et al., J Cell Physiol. 2019 Nov; 234 (11): 19539-19552.

非特許文献1: Le et al., Front Cell Dev Biol. 2020 Jun 3; 8: 412.

非特許文献1: Han et al., PLoS One. 2020 Apr 24; 15 (4): e0231501.

非特許文献1: Witten et al., J Mol Med. 2018 Aug; 96 (8): 765-775.

非特許文献1: Franco et al., Circ Res. 2008 May 23; 102 (10): 1202-11.

非特許文献1: Almasi-Nasrabadi et al., Gene. 2019 Jun 5; 700: 17-22.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の目的は、DDR1キナーゼ阻害活性を有する化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を提供することである。

課題を解決するための手段

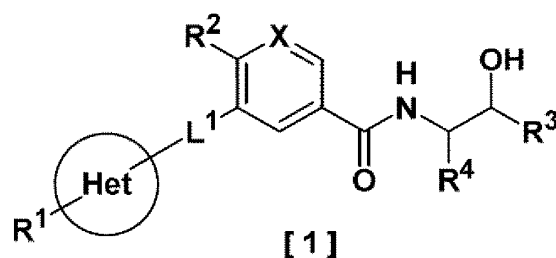
[0012] 本発明者らは、後述する化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物が優れたDDR1キナーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0013] すなわち、本発明は、以下の(項1)～(項16)の発明を挙げることができる。

[0014] (項1)

次の式[1]:

[化1]



[式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているアミノ、場合により置換されているアルコキシ、場合により置換されているアリール、ハロアルキル、シクロアルキル、場合により置換されているスルホニル、シアノ、場合により置換されているカルバモイル、ヘテロアリール、およびジアルキルホスホリルから選択される1つまたは2つの基であり、

Het は、5員～10員のヘテロアリールであり、

L^1 は、結合手、 $-CO-NH-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CO-NH-$ のカルボニル基($C=O$)は、 Het に結合し、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、 Het に結合し、

R^a は、水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^b は、水素原子、またはハロゲン原子であり、

X は、 N 、または $C-R^c$ であり、

ここで R^c は、水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^2 は、水素原子、エチル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^3 は、水素原子であり、

R^4 は、水素原子、場合により置換されているフェニル、または場合により置換されているアルキルであり、

或いは

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルを形成する]で表される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(項2)

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されているアミノ、場合により置換されているアルコキシ、場合により置換されているアリール、ハロアルキル、場合により置換されているカルバモイルから選択される1つまたは2つの基であり、

H e t は、5員～10員のヘテロアリールであり、

L^1 は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、 $-CO-NH-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CO-NH-$ のカルボニル基($C=O$)は、H e t に結合し、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、H e t に結合し、

R^a は水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^b は水素原子、またはハロゲン原子であり、

Xは、N、または $C-R^\circ$ であり、 R° は水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^2 は、エチル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^3 は、水素原子であり、

R^4 は、水素原子、場合により置換されているフェニル、または場合により置換されているアルキルであり、

或いは

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルである、項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(項3)

R^1 が、水素原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されて

いるアミノ、場合により置換されているカルバモイルから選択される1つまたは2つの基であり、

H e t は、5員～10員のヘテロアリアルであり、

L¹は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、H e t に結合し、

R^aは水素原子であり、

R^bはハロゲン原子であり、

Xは、N、または $C-R^\circ$ であり、R[°]は水素原子であり、

R²は、C₁–C₆ハロアルコキシ、またはC₁–C₆ハロアルキルであり、

R³とR⁴は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているC₃–C₈シクロアルキルである、項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(項4)

R¹が、水素原子、アルキル、アミノ、カルバモイルから選択される1つまたは2つの基であり、

H e t が、ピリミジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニルであり、

L¹は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、H e t に結合し、

R^aは水素原子であり、

R^bはハロゲン原子であり、

Xは、N、または $C-R^\circ$ であり、R[°]は水素原子であり、

R²は、C₁–C₆フルオロアルコキシ、C₁–C₆ジフルオロアルコキシ、C₁–C₆トリフルオロアルコキシ、C₁–C₆フルオロアルキル、C₁–C₆ジフルオロアルキル、またはC₁–C₆トリフルオロアルキルであり、

R³とR⁴は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているシクロペンチル、場合により置換されているシクロヘキシル、場

合により置換されているスピロ〔2, 4〕ヘプタニルである、(項1)に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(項5)

R^1 が、水素原子、アルキル、アミノ、カルバモイルから選択される基であり、

Hetが、ピリミジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニルであり、

L^1 は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、Hetに結合し、

R^a は水素原子であり、

R^b はハロゲン原子であり、

Xは、N、または $C-R^\circ$ であり、 R° は水素原子であり、

R^2 は、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 ジフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 トリフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジフルオロアルキル、または C_1-C_6 トリフルオロアルキルであり、

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲン、およびハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換されたシクロペンチル、ハロゲン、およびハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換されたシクロヘキシル、ハロゲン、およびハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換されたスピロ〔2, 4〕ヘプタニルである、(項1)に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

(項6)

次の(1)～(47)の化合物からなる群から選択される、(項1)に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-〔(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシー-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル〕-3-〔(ピリ

ミジン-5-イル) エチニル] ベンズアミド、

(2) 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[2-(5-フルオロピリジン-3-イル) エチニル]-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、

(3) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、

(4) 3-[2-(5-アミノピラジン-2-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、

(5) 3-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド

。

(6) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンチル]-3-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチニル] ベンズアミド、

(7) 3-[2-(5-アミノピラジン-2-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) ブタン-2-イル] ベンズアミド、

(8) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] ベンズアミド、

(9) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル) プロパン-2-イル] ベンズアミド、

(10) 3-[(1Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4

S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、

(11) 5 - [(1Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロエテニル] - 6 - エチル - N - [(1S, 2S, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(12) 3 - [(1Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] ベンズアミド、

(13) 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - [(1Z) - 1 - フルオロ - 2 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) エテニル] - N - [(1S, 2S, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、

(14) 7 - (5 - {[(1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(15) 5 - {3 - カルバモイルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル} - N - [(1S, 2S, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(16) N - (2 - エチル - 5 - {[(1S, 2S, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] カルバモイル} フェニル) - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボキサミド、

(17) 2 - (シクロプロピルメチル) - N - (2 - エチル - 5 - {[(1S, 2S, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] カルバモイル} フェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、

(18) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-3-[2-(ピリミジン-5-イル)エチル]ベンズアミド、

(19) 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル]-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(20) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチル]-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド、

(21) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(22) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]ベンズアミド、

(23) 3-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(24) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-3-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]ベンズアミド、

(25) 3-[(1Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド、

(26) 3-[(1Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(27) 7-(5-{[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロ

キシシクロヘキシル] カルバモイル} - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(28) 7 - (5 - { [(5 S, 6 S) - 6 - ヒドロキシピロ [2, 4] ヘプタン - 5 - イル] カルバモイル} - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(29) 7 - (5 - { [(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] カルバモイル} - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(30) 5 - {3 - カルバモイルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル} - N - [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(31) 7 - (5 - { [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] カルバモイル} - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(32) N - (2 - エチル - 5 - { [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] カルバモイル} フェニル) - 5 - (3 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(33) N - (2 - エチル - 5 - { [(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] カルバモイル} フェニル) - 5 - (3 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(34) 3 - [(1 Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 2 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 S) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] ベンズアミド、

(35) 3 - [2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) エチニル] - N - [(2 S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) ベンズアミド ヒドロクロリド、

(36) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]ベンズアミド ヒドロクロリド、

(37) 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド、

(38) 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]ベンズアミド、

(39) 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ベンズアミド、

(40) 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシピロ[2, 4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(41) 5-{3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(42) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(43) 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-エチル-5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(44) 2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-(2-エチル-5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキ

サミド、

(45) 2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(46) 2-シクロプロピル-N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(47) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(2-エチル-5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}フェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド。

(項7)

上記(項1)に記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

(項8)

上記(項1)に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有するDDR1キナーゼ阻害剤。

(項9)

上記(項1)に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、DDR1キナーゼの阻害方法。

(項10)

DDR1キナーゼ阻害における使用のための上記(項1)に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(項11)

DDR1キナーゼ阻害剤の製造における上記(項1)に記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用

(項12)

上記（項１）に記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を含有する、DDR１キナーゼが関与する疾患の予防剤又は治療剤。

（項１３）

上記（項１）に記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、DDR１キナーゼが関与する疾患の予防又は治療方法。

（項１４）

DDR１キナーゼが関与する疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物又はその医薬上許容される塩。

（項１５）

DDR１キナーゼが関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

（項１６）

（項１）に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、アルポート症候群、IgA腎症、Goodpasture症候群、抗糸球体基底膜腎炎、ループス腎炎、ANCA関連腎炎、糖尿病性腎症、紫斑病性腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎不全、微小変化型ネフローゼ症候群、メサングウム増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体性糸球体腎炎、膜性腎症、肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、非小細胞性肺癌、小細胞性肺癌、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、大腸がんまたは変形性関節症の治療剤。

発明を実施するための形態

[0015] 以下に本明細書において用いられるそれぞれの用語の意味を説明する。それぞれの用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

- [0016] 「アルキル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～6個の炭素原子、好ましくは1個～4個の炭素原子、より好ましくは1個～3個の炭素原子を有するアルキルを挙げることができる。具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、*tert*-ペンチル、2-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、1-エチルブチル、イソヘキシル、ネオヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、2,2-ジメチルブチル、等を挙げることができる。
- [0017] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を表す。
- [0018] 「アミノ」とは-NH₂を表す。
- [0019] 「アルコキシ」とは、上記「アルキル」が、酸素原子に結合した基を表す。例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～6個の炭素原子、好ましくは1個～4個の炭素原子を有するアルコキシを挙げることができる。具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、及び*n*-ヘキシルオキシ等を挙げることができる。
- [0020] 「ハロアルコキシ」のアルコキシ部分としては、上記と同様の「アルコキシ」を挙げることができる。
- [0021] 「アリール」としては、例えば、単環～3環性であって、炭素数が6～14個の芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、10-フェナントリル等を挙げることができる。なかでもフェニルが好ましい。
- [0022] 「ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン原子」が、上記「アルキル」の水

素原子と置き換わった基を示す。具体的には、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、フルオロエチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、及びトリフルオロエチル等を挙げることができる。

[0023] 「シクロアルキル」とは、単環～3環性であって、環状の非芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを挙げることができる。

[0024] 上記の「非芳香族炭化水素基」は、橋かけ式炭化水素基であってもよい。

かかる橋かけ式炭化水素基としては、例えば、

- ・ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタニル (例えば、ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-1-イル、ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-2-イル、ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-7-イル)、

- ・ビシクロ [1, 1, 1] ペンタニル (例えば、ビシクロ [1, 1, 1] ペンタン-1-イル、ビシクロ [1, 1, 1] ペンタン-2-イル)、

- ・ビシクロ [4, 1, 0] ヘプタニル (例えば、ビシクロ [4, 1, 0] ヘプタン-1-イル、ビシクロ [4, 1, 0] ヘプタン-2-イル、ビシクロ [4, 1, 0] ヘプタン-3-イル、ビシクロ [4, 1, 0] ヘプタン-7-イル)、

- ・ビシクロ [2, 2, 2] オクタニル (例えば、ビシクロ [2, 2, 2] オクタン-1-イル、ビシクロ [2, 2, 2] オクタン-2-イル)、

- ・ビシクロ [3, 1, 1] ヘプタニル (例えば、ビシクロ [3, 1, 1] ヘプタン-1-イル、ビシクロ [3, 1, 1] ヘプタン-2-イル、ビシクロ [3, 1, 1] ヘプタン-3-イル、ビシクロ [3, 1, 1] ヘプタン-6-イル)、または

- ・キュバン-1-イルを挙げることができる。

[0025] 上記の「非芳香族炭素環式基」は、スピロ環式基であってもよい。かかるスピロ環式基としては、例えば、

- ・スピロ [3, 3] ヘプタニル (例えば、スピロ [3, 3] ヘプタン-1-イル、スピロ [3, 3] ヘプタン-2-イル)、
- ・スピロ [2, 4] ヘプタニル (例えば、スピロ [2, 4] ヘプタン-1-イル、スピロ [2, 4] ヘプタン-4-イル、スピロ [2, 4] ヘプタン-5-イル)、
- ・スピロ [4, 4] ノナニル (例えば、スピロ [4, 4] ノナン-1-イル、スピロ [4, 4] ノナン-2-イル)、
- ・スピロ [5, 5] ウンデカニル (例えば、スピロ [5, 5] ウンデカン-1-イル、スピロ [5, 5] ウンデカン-2-イル、スピロ [5, 5] ウンデカン-3-イル)、または
- ・スピロ [2, 5] オクタニル (例えば、スピロ [2, 5] オクタン-1-イル、スピロ [2, 5] オクタン-4-イル、スピロ [2, 5] オクタン-5-イル、スピロ [2, 5] オクタン-6-イル) を挙げるができる。

[0026] 「カルバモイル」とは —CO—NH_2 を表す。

[0027] 「カルボニル」とは —C(=O)— を表す。

[0028] 「ヘテロアリール」としては、例えば、単環～3環性であって、構成原子として、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有し、炭素数が6～14個の芳香環を挙げるができる。具体的には、例えば、

- ・フリル (例えば、2-フリル、3-フリル)、
- ・チエニル (例えば、2-チエニル、3-チエニル)、
- ・ピロリル (例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、
- ・イミダゾリル (例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、
- ・ピラゾリル (例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、
- ・トリアゾリル (例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、

- ・テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、
- ・オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、
- ・イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、
- ・オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、
- ・チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、
- ・チアジアゾリル（例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル）、
- ・イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、
- ・ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、
- ・ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、
- ・ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、
- ・ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、
- ・イミダゾ [1, 5-a] ピリジル（例えば、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-6-イル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-8-イル）、
- ・ベンゾチアジアゾリル（例えば、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル）、

- ・ベンゾチアゾリル（例えば、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-7-イル）、
- ・インドリル（例えば、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル）、
- ・ベンゾチオフエニル（例えば、1-ベンゾチオフエン-2-イル、1-ベンゾチオフエン-3-イル、1-ベンゾチオフエン-4-イル、1-ベンゾチオフエン-5-イル、1-ベンゾチオフエン-6-イル、1-ベンゾチオフエン-7-イル）、
- ・1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエニル（例えば、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-2-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-3-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-4-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-5-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-6-イル、1, 1-ジオキソ-1-ベンゾチオフエン-7-イル）、
- ・キノリル（キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル）、または
- ・1, 3-ベンズオキサゾール-2-イルを挙げることができる。

[0029] 以下、式 [1] の各記号について説明する。

[0030] 式 [1] における R¹ は、水素原子、ハロゲン原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されているアミノ、場合により置換されているアルコキシ、場合により置換されているアリール、ハロアルキル、シクロアルキル、場合により置換されているスルホニル、シアノ、場合により置換されているカルバモイル、ヘテロアリール、およびジアルキルホスホリルから選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよい。

水素原子、ハロゲン原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されているアミノ、場合により置換されているアルコキシ、場合により置換されているアリール、場合により置換されているスルホニル、シアノ、場合により置換されているカルバモイル、ヘテロアリール、およびジアルキルホスホリルから選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよい。

換されているアリール、ハロアルキル、および場合により置換されているカルバモイルから選択される1つまたは2つの基で置換されていることが好ましく、

水素原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されているアミノ、および場合により置換されているカルバモイルから選択される1つまたは2つの基で置換されていることがより好ましく、

水素原子、アルキル、アミノ、カルバモイルから選択される1つまたは2つの基で置換されていることがさらに好ましく、

水素原子、アルキル、アミノ、カルバモイルから選択される1つの基で置換されていることが最も好ましい。

[0031] 上記R¹における、「場合により置換されているアルキル」としては、シクロアルキルが置換したアルキルが好ましく、シクロプロピルが置換したアルキルが好ましく、シクロプロピルメチルがさらに好ましい。

[0032] 上記R¹における、「場合により置換されているアリール」としては、ハロゲンが置換したアリールが好ましく、フッ素が置換したアリールがさらに好ましい。

[0033] 上記R¹における、「場合により置換されているアルコキシ」としては、シクロアルキルが置換したアルコキシが好ましく、シクロプロピルが置換したアルコキシが好ましく、シクロプロピルメトキシがさらに好ましい。

[0034] H e t は、5員～10員のヘテロアリールである。

ピリミジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジルが好ましく、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、がさらに好ましい。

[0035] L¹は、結合手、 $-CO-NH-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、R^aは水素原子、またはハロゲン原子、R^bは水素原子、またはハロゲン原子である。

結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ が好ましく、ここでR^aは水

素原子が好ましく、 R^b はハロゲン原子が好ましい。

結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ がさらに好ましく、ここで
 R^a は水素原子がさらに好ましく、 R^b はフッ素原子がさらに好ましい。

[0036] X は、 N 、または $C-R^c$ であり、 R^c は水素原子、またはハロゲン原子である。

N 、または $C-R^c$ であり、 R^c は水素原子、またはハロゲン原子が好ましく、 N 、または $C-R^c$ であり、 R^c は水素原子がさらに好ましく、

[0037] R^2 は、水素原子、エチル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルである。

エチル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルが好ましく、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルがより好ましく、

C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 ジフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 トリフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジフルオロアルキル、または C_1-C_6 トリフルオロアルキルがより好ましく、

C_1-C_6 ジフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルキル、または C_1-C_6 トリフルオロアルキルがさらに好ましく、

C_1-C_6 ジフルオロアルコキシがもっとも好ましい。

[0038] R^3 は、水素原子、または R^4 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルである。

R^3 は、 R^4 とそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルが好ましく、 R^3 は、 R^4 とそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ[2.4]ヘプタニルが好ましく、場合により置換されているシクロペンチルがさらに好ましい。

[0039] 上記 R^3 における、「場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキル」としては、ハロゲン、ハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルが好ましく、1つまたは2つのハロアルコ

キシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルがより好ましく、1つまたは2つのトリフルオロアルコキシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルがさらに好ましく、1つのトリフルオロアルコキシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルがさらに好ましく、1つのトリフルオロメトキシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルが最も好ましい。

[0040] R^4 は、場合により置換されているフェニル、または場合により置換されているアルキルであり、もしくは R^4 は R^3 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルである。

R^4 は、場合により置換されているフェニル、または場合により置換されているアルキルであり、もしくは R^4 は R^3 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルが好ましく、場合により置換されているアルキル、または R^4 は R^3 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルがより好ましく、 R^4 は R^3 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルがさらに好ましく、 R^4 は R^3 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ[2, 4]ヘプタニルがさらに好ましく、 R^4 は R^3 と、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているシクロペンチルが最も好ましい。

[0041] 上記 R^4 における、「場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキル」としては、ハロゲン、ハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルが好ましく、1つまたは2つのハロアルコキシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルがより好ましく、1つまたは2つのトリフルオロアルコキシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルがさらに好ましく、1つのトリフルオロアルコキシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルがさらに好ましく、1つのトリフルオロメトキシ基で置換された C_3-C_8 シクロアルキルが最も好ましい。

[0042] 本発明化合物は、公知化合物又は公知化合物から容易に合成可能な中間体

を用い、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱保護することができる。

[0043] 本発明化合物は、そのまま医薬として使用することができるが、公知の方法により医薬上許容される塩、溶媒和物、又は塩の溶媒和物の形にして使用することもできる。医薬上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの鉱酸の塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩、若しくはリチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属の塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩などの有機塩基の塩を挙げることができる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0044] 例えば、本発明化合物が塩酸塩である場合、本発明化合物の遊離塩基を塩化水素の水溶液（塩酸）、塩化水素のアルコール溶液、塩化水素の酢酸エチル溶液、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液、塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液、又は塩化水素のジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0045] 本発明化合物は、大気中に放置したり、または、再結晶をすることにより、溶媒分子を取り込んで溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明化合物に包含される。このような溶媒和物としては、メタノール和物、エタノール和物、イソプロピルアルコール和物、ブタノール和物、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル和物などの溶媒分子との溶媒和物、および一水和物、二水和物を挙げることができる。

[0046] 本発明化合物の一部は不斉炭素を有するが、各光学異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。立体異性体は、例えば、ラセミ体から、

その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、１０－カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。

[0047] 本発明化合物は、後述の試験例に示すように、DDR１キナーゼ阻害活性を有している。

[0048] したがって、本発明の一実施形態では、本発明化合物を含有するDDR１キナーゼ阻害剤を提供する。

[0049] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、DDR１キナーゼの阻害方法を提供する。

[0050] さらに、本発明の一実施形態では、DDR１キナーゼ阻害における使用のための本発明化合物を提供する。

[0051] さらに、本発明の一実施形態では、DDR１キナーゼ阻害剤の製造における本発明化合物の使用を提供する。

[0052] 本発明の一実施形態では、本発明化合物を含有する、DDR１キナーゼが関与する疾患の予防剤又は治療剤を提供する。

[0053] さらに、本発明の一実施形態では、本発明化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、DDR１キナーゼが関与する疾患の予防又は治療方法を提供する。

[0054] さらに、本発明の一実施形態では、DDR１キナーゼが関与する疾患の予防又は治療における使用のための本発明化合物を提供する。

[0055] さらに、本発明の一実施形態では、DDR１キナーゼが関与する疾患の予防剤又は治療剤の製造における本発明化合物の使用を提供する。

[0056] 本発明化合物が適用できる疾患としては、例えば、アルポート症候群、IgA腎症、Goodpasture症候群、抗糸球体基底膜腎炎、ループス腎炎、ANCA関連腎炎、糖尿病性腎症、紫斑病性腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎不全、微小変化型ネフローゼ症候群、メサングウム増殖性糸

球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体性糸球体腎炎、膜性腎症、肺線維症、骨髓線維症、肝線維症、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、非小細胞性肺がん、小細胞性肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、大腸がんまたは変形性関節症などを挙げることができる。

[0057] 「対象」とは、DDR1が関与する疾患又はDDR1が関与する疾患を有する又は有することが疑われるヒトまたは非ヒト動物をいう。本発明の一実施形態では、対象は哺乳動物である。本発明の一実施形態では、対象はヒトである。

[0058] 本発明化合物は、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して、例えば、0.001%～99.5%、好ましくは0.1%～90%含有する医薬組成物とすることにより、例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなどの哺乳動物に対して、前記、各種疾患の治療剤として用いることができる。

[0059] 担体としては、医薬上許容される慣用の、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に投与することができる。本発明に係る医薬組成物は、これらの投与方法に適した剤形で投与される。

[0060] 医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01mg～5g／成人の範囲内、好ましくは、1mg～500mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内

で持続的に投与することができる。

[0061] 本発明化合物の一つ以上の水素、炭素及び／又は他の原子は、それぞれ水素、炭素及び／又は他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及び ^{36}Cl 、すなわち水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素が包含される。かかる同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。

(本発明化合物の製造法)

[0062] 本発明化合物は、それ自身公知の化合物又は公知の化合物から容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。

[0063] 以下の製造方法における各工程で用いられる溶媒、試薬及び原料が市販されている場合には、市販品をそのまま使用することができる。また、後述の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料は、塩を形成していてもよく、公知の方法によって他の種類の塩、又は遊離体に変換することができる。逆に以下の製造方法における各工程で得られた化合物や、用いられる原料が遊離体である場合には、公知の方法によって目的とする塩に変換することができる。かかる塩の例としては、前述の本発明化合物に用いられる塩と同様のものを挙げることができる。

[0064] 本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼし得る置換基を有する場合には、これらの置換基に、あらかじめ公知の方法により保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。このような保護基としては、例えば、ウツ (Wuts) 及びグリーン (Greene) 著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー (P. J. Kocienski) 著、「Prot

ecting Groups」、第3版、Thieme、2005年に示される保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

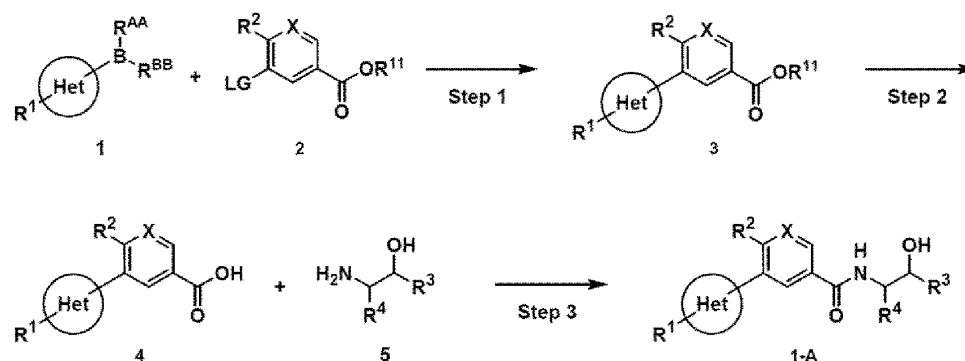
[0065] 以下の製造方法の各工程で得られた化合物は、常法に従い、溶媒抽出、濃縮、蒸留、昇華、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーなどの方法を用いて単離若しくは精製することができ、あるいは、反応混合物若しくは粗生成物の状態で次の工程に使用することもできる。

[0066] 以下の製造方法における各工程の反応は、特に記載の無い限り、公知の方法、例えば、ラロック (R. C. Larock) 著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」、John Wiley & Sons Inc.、1999年、日本化学会編「実験化学講座」、第4版、丸善、1992年、カーティー (L. Kuerti) 及びザコー (B. Czako) 著、富岡清監訳「人名反応に学ぶ有機合成戦略」、化学同人、2006年、ツヴァイフェル (G. S. Zweifel) 及びナンツ (M. H. Nantz) 著、檜山爲次郎訳「最新有機合成法・設計と戦略」化学同人、2009年などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法などを適宜改良したり、組み合わせて使用することによって行われる。

[0067] 本発明化合物は、例えば以下に示す一般合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

[0068] 化合物 1 - A の製法

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Het、X、は前記と同義である。 R^{AA} 、および R^{BB} は、いずれもヒドロキシ基を表すか、又は R^{AA} および R^{BB} が一緒になって、 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、または $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ を挙げることができる。LGは脱離基であり、例えば、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホナートを挙げることができる。 R^{11} はアルキルであり、例えば、メチル、エチル等を挙げることができる。

[0069] Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物1と化合物2とのカップリング反応により、化合物3を得る工程であり、公知の方法に準じて行うことができる。

[0070] 本反応は、遷移金属を使用するカップリング反応で通常使用される条件下で行うことができる。遷移金属を使用するカップリング反応としては、鈴木－宮浦（Suzuki－Miyaura）カップリング反応、ヘック（Heck）反応を挙げることができる。

[0071] 鈴木－宮浦カップリング反応の例として、Suzukiら、Chem. Rev., 1995, 95, 2457－2483. などの文献に記載の反応を挙げることができる。

[0072] Heck反応の例として、Heckら、Org. Synth. 2005, 81, 63－76., Heckら、J. Org. Chem. 1972, 37

, 2320-2322. Beletskayaら、Chem. Rev. 2000, 100, 3009-3066. などの文献に記載の反応を挙げることができる。

[0073] 使用する化合物1の量は、化合物2に対して0.5モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

[0074] 本反応において使用する有機金属触媒は特に限定されない。有機金属触媒の好ましい例として、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム・クロロホルム付加体（以下、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 」という）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム（以下、「 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 」という）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（以下、「 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 」という）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ージクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン付加体（以下、「 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 」という）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド（以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 」という）、[1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン]ージクロロパラジウム(II)（以下、「 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 」という）、ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム(II)ジクロリド（以下、「 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 」という）、酢酸パラジウム(II)（以下、「 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 」という）、および[1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン]ニッケル(II)などの金属触媒、ならびにこれらの金属触媒の混合物を挙げることができる。

[0075] 使用する遷移金属の量は、例えば、化合物1に対して0.01モル当量～0.3モル当量の範囲内が適当である。

[0076] 本工程において、必要に応じ、塩基または塩を使用してもよい。使用する塩基、または塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムおよびそれらの溶液ならびにトリエチルアミン（以下、「TEA」という）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（以下

、「D I P E A」という)、塩化リチウム及びヨウ化銅 (I) などの塩基又は塩を挙げることができる。

[0077] 使用する塩基の量は、化合物 1 に対して、例えば、1 モル当量～4 モル当量の範囲内が適当である。

[0078] 本工程は、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用しうる配位子の例としては、例えば、1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (以下、「d p p f」という)、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 (以下、「X a n t p h o s」という)、2 -ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6' -トリイソプロピルビフェニル (以下、「X P h o s」という)、2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1' -ビナフチル (以下、「B I N A P」という)、2 -ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6' -ジイソプロピルビフェニル (以下、「R u P h o s」という)、トリフェニルホスフィン (以下、「P P h₃」という)、トリシクロヘキシルホスフィン (以下、「P C y₃」という) などを挙げることができる。

[0079] 使用する配位子の量は、例えば、使用する遷移金属に対して、1 モル当量～5 モル当量の範囲内が適当である。

[0080] 本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4 -ジオキサン、テトラヒドロフラン (以下、「T H F」という)、ジメトキシエタン (以下、「D M E」という) などのエーテル類、N, N -ジメチルホルムアミド (以下、「D M F」という)、N, N -ジメチルアセトアミド (以下、「D M A」という)、N -メチルピロリドン (以下、「N M P」という) などのアミド類、エタノール、2 -プロパノール、t e r t -ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0081] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0082] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0083] Step 2

本工程は、エステル部分を適当な酸又は塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、化合物4を得る工程である。

[0084] 本工程において、使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸（以下、「TFA」という。）、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0085] 本工程において、酸、又は塩基の使用量は化合物3に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。必要に応じて、化合物3に対して過剰量の酸、又は塩基を用いてもよく、酸を使用する場合には触媒量でも加水分解することができる。

[0086] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0087] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃、好ましくは20℃～100℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0088] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常0.5時間～4日間の範囲内が適当である。

[0089] Step 3

本工程は縮合剤存在下、化合物4、又はその反応性誘導体と、アミン化合物5とを縮合することにより化合物1-Aを得る工程である。

[0090] 化合物4の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロ

リド、酸ブロミド)、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミドなど、アミド縮合反応に通常用いられるものを挙げることができる。

[0091] 本工程で使用する縮合剤、アミン化合物5の使用量としては、化合物4に対してそれぞれ1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

[0092] 本工程で使用する縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(以下、「CDI」という)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(以下、「EDCI」という)、ジイソプロピルカルボジイミド(以下、「DIC」という)、シアノホスホン酸ジエチル、O-(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ェート(以下、「HBTU」という)、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ェート(以下、「HATU」という)などを挙げることができる。

[0093] 本工程において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用しうる塩基としては、例えば、TEA、DIPEA、N, N-ジメチルアニリン、DBUなどの有機塩基を挙げることができる。

[0094] かかる塩基の使用量は化合物4に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

[0095] 本工程において、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、「HOBt」という。)、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(以下、「HOAt」という。)等の添加剤を加えることもできる。

[0096] 本工程で前記添加剤を使用する場合、かかる添加剤の使用量としては、化合物4に対して0.1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

[0097] 用いられる溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMAなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオン、

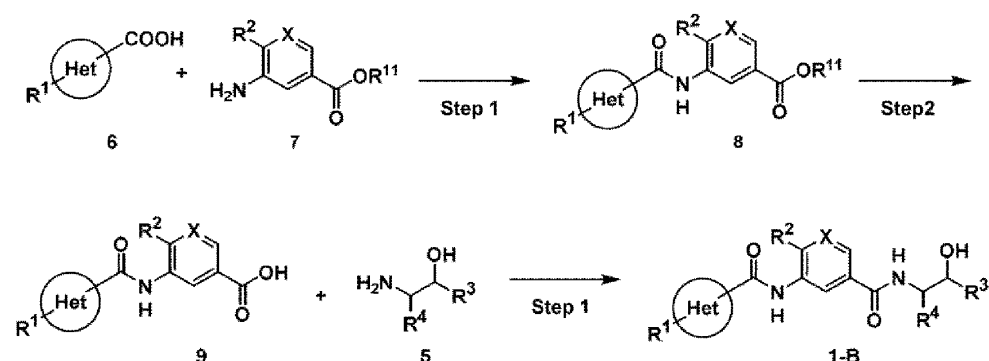
ニトリルなどのニトリル類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0098] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、 -20°C ～ 150°C の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0099] 反応時間は、使用する原料の種類や反応温度によって異なるが、通常、 0.1 時間～ 72 時間の範囲内が適当である。

[0100] 化合物 1-B の製法

[化3]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Het、 X 、は前記と同義である。 R^{11} はアルキルであり、例えば、メチル、エチル等を挙げることができる。)

[0101] Step 1

本工程は縮合剤存在下、化合物 6、又はその反応性誘導体と、アミン化合物 7 とを縮合することにより化合物 8 を得る工程であり、製法 1 の Step 3 と同様の方法で製造することができる。

[0102] Step 2

本工程は、エステル部分を適当な酸又は塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、化合物 9 を得る工程であり、製法 1 の Step 2 と同様の方法で製造することができる。

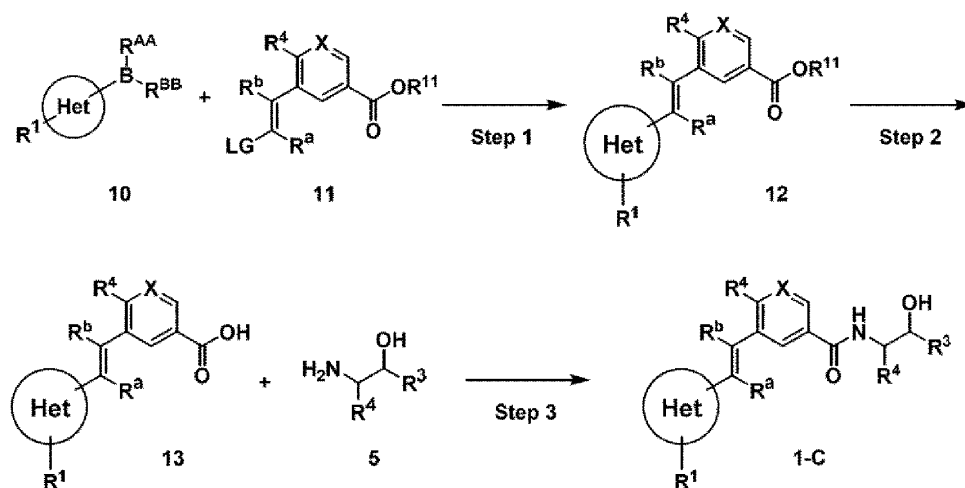
[0103] Step 3

本工程は縮合剤存在下、化合物 9、又はその反応性誘導体と、アミン化合物 5 とを縮合することにより化合物 1-B を得る工程であり、製法 1 の St

e p 3と同様の方法で製造することができる。

[0104] 化合物 1 - C の製法

[化4]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、Het、 R^{AA} 、 R^{BB} 、X、LG、は前記と同義である。)

[0105] Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物 10 と化合物 11 とのカップリング反応により、化合物 12 を得る工程であり、製法 1 の Step 1 と同様の方法で製造することができる。

[0106] Step 2

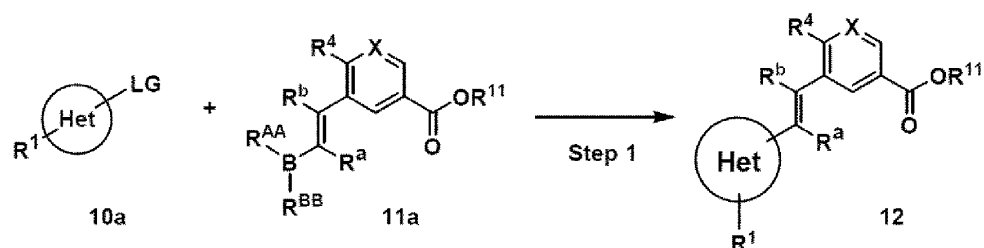
本工程は、化合物 12 のエステル部分を適当な酸又は塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、化合物 13 を得る工程であり、製法 1 の Step 2 と同様の方法で製造することができる。

[0107] Step 3

本工程は縮合剤存在下、化合物 13、又はその反応性誘導体と、アミン化合物 5 とを縮合することにより化合物 1 - C を得る工程であり、製法 1 の Step 3 と同様の方法で製造することができる。

[0108] また、化合物 12 は以下の方法によっても製造することができる。

[化5]



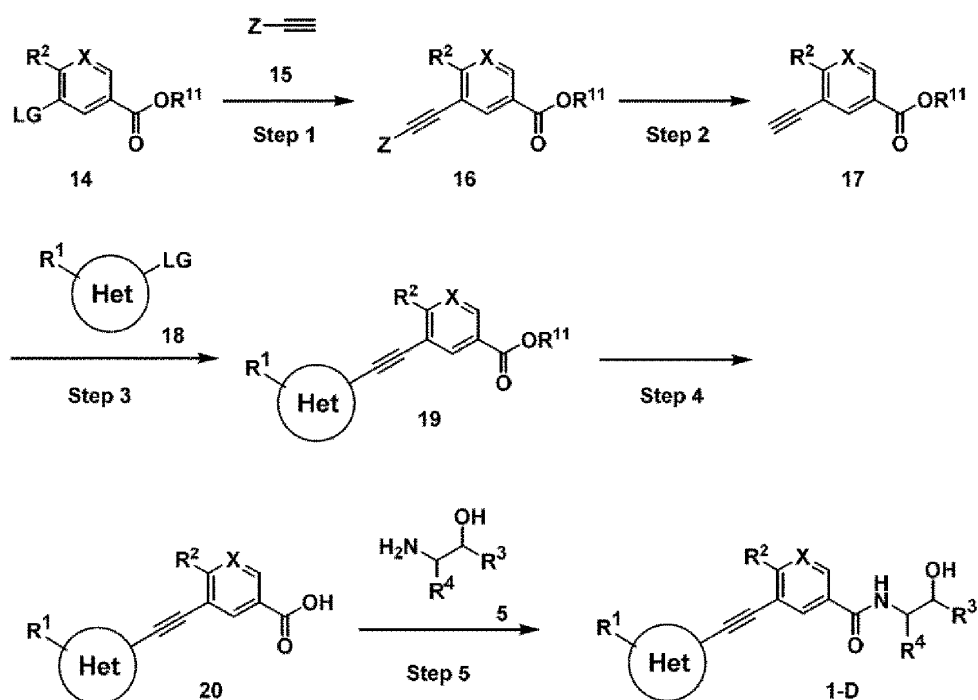
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、Het、 R^{AA} 、 R^{BB} 、X、LG、は前記と同義である。)

[0109] Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物10aと化合物11aとのカップリング反応により、化合物12を得る工程であり、製法1のStep 1と同様の方法で製造することができる。

[0110] 化合物1-Dの製法

[化6]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、Het、X、LGは前記と同義である

。Zは脱離基であり、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリルを挙げることができる。)

[0111] Step 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物14と、化合物15とをカップリング反応させることにより、化合物16を得る工程である。

[0112] 本反応は、遷移金属を使用するカップリング反応で通常使用される条件、具体的には菌頭 (Sonogashira) カップリング反応を適用することができ、Sonogashiraら、J, Organomet. Chem., 2002, 653, 46-49.、Negishiら、Chem. Rev., 2003, 103, 1979-2017. などの文献に記載されている方法などによって行うことができる。

[0113] 使用する化合物15の量は、化合物14に対して0.5モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

[0114] 使用する遷移金属の量は、例えば、化合物14に対して0.01モル当量～0.3モル当量の範囲内が適当である。

[0115] 本工程において、必要に応じ、塩基または塩を使用してもよい。使用する塩基、または塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムおよびそれらの溶液ならびにトリエチルアミン (以下、「TEA」という)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (以下、「DIEA」という)、塩化リチウム及びヨウ化銅 (I) などの塩基又は塩を挙げることができる。

[0116] 使用する塩基の量は、化合物14に対して、例えば、1モル当量～4モル当量の範囲内が適当である。

[0117] 本工程は、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用し得る配位子の例としては、例えば、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (以下、「dppf」という)、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 (以下、「Xantphos」という)、

2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル（以下、「XPhos」という）、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（以下、「BINAP」という）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロピルビフェニル（以下、「RuPhos」という）、トリフェニルホスフィン（以下、「PPh₃」という）、トリシクロヘキシルホスフィン（以下、「PCy₃」という）などを挙げるができる。

[0118] 使用する配位子の量は、例えば、使用する遷移金属に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

[0119] 本工程において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という）、ジメトキシエタン（以下、「DME」という）などのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という）、N, N-ジメチルアセトアミド（以下、「DMA」という）、N-メチルピロリドン（以下、「NMP」という）などのアミド類、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げるができる。

[0120] 反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0121] 反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

[0122] Step 2

本工程は、Zを脱保護し、化合物17を得る工程であり、例えば、ウッツ（Wuts）及びグリーン（Greene）著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー（P. J. Kocienski）著、「Prot

ecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して行うことができる。

[0123] Step 3

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物17と、化合物18とをそれぞれカップリングさせることにより、化合物19を得る工程であり、化合物1-Dの製法、Step1と同様の方法により製造することができる。

[0124] なお、化合物19は、例えば、Tolnaiらの方法(J. Org. Chem., 2018, 83, 8281-8291.)に従い、化合物16、および化合物18から直接製造することができる

[0125] Step 4

本工程は、化合物19のエステル部分を適当な酸又は塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、化合物20を得る工程であり、製法1のStep2と同様の方法で製造することができる。

[0126] Step 5

本工程は縮合剤存在下、化合物20、又はその反応性誘導体と、アミン化合物5とを縮合することにより化合物1-Dを得る工程であり、製法1のStep3と同様の方法で製造することができる。

[0127] 本発明化合物は、後述の試験例に示すように、DDR1キナーゼ阻害活性を有している。また、本発明化合物は、DDR1キナーゼ阻害活性を有することから、アルポート症候群、IgA腎症、Goodpasture症候群、抗糸球体基底膜腎炎、ループス腎炎、ANCA関連腎炎、糖尿病性腎症、紫斑病性腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎不全、微小変化型ネフローゼ症候群、メサングウム増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体性糸球体腎炎、膜性腎症、肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、非小細胞性肺がん、小細胞性肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、大腸がんまたは変形性関節症に

有効である。

[0128] したがって、本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、例えば、DD R 1 キナーゼが関与する疾患の予防剤又は治療剤として用いることができる。

[0129] 以下に、参考例、実施例、及び試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明をこれらのみに限定するものではない。

[0130] 本明細書中で用いる略号は以下の意味を表す。

実施例中、以下の略号を使用する。

Pd-C : パラジウム-炭素

Pd (PPh₃)₄ : テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム

PdCl₂ (PPh₃)₂ : ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド

PPh₃ : トリフェニルホスフィン

Boc₂O : 二炭酸ジ-tert-ブチル

HATU : 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ェート

HBTU : O- (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ェート

EDCI : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

THF : テトラヒドロフラン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

NMP : N-メチルピロリドン

IPA : 2-プロパノール

DIPA : ジイソプロピルアミン

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

TEA : トリエチルアミン

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン

MS : マススペクトロメトリー

LCMS : 高速液体クロマト質量分析

ESI : 電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization)

M : モル濃度 (mol/L)

[0131] MSは、LCMSにより測定した。イオン化法としては、ESI法を用いた。観測された質量分析の値を m/z で表す。

[0132] LCMSの測定条件は以下の通りである。

分析機器 : ACQUITY UPLC MS/PDA システム (ウォータース社製)

質量分析計 : ACQUITY QDa検出器、またはWaters 3100 MS検出器

フォトダイオードアレイ検出器 : ACQUITY PDA 検出器 (UV検出波長 : 210~400 nm)

カラム : Acquity BEH C18, 1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50 mm

流速 : 0.5 mL/min

カラム温度 : 40°C

溶媒 ;

A液 : 0.1%ギ酸/H₂O (v/v ; 以下、同様)

B液 : 0.1%ギ酸/アセトニトリル

[0133] キラルカラムクロマトグラフィーの測定条件は以下の通りである。

Method A :

分析機器 : i-Series UHPLCモデル LC-2060C 3D (PDAモデル) (島津製作所製)

検出波長 : 220 nm

カラム : CHIRALPAK IB, 0.46 cm I.D. $\times$ 25 cm L

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40℃

移動相：n-Hexane/IPA=92/8 (v/v)

Method B:

ポンプ：LC-20AD (島津製作所製)

検出器：SPD-20A (島津製作所製)

検出波長：210 nm

カラム：CHIRALPAK AD, 0.46 cm I.D. × 25 cm L

流速：1.0 mL/min

カラム温度：40℃

移動相：n-Hexane/IPA=90/10 (v/v)

[0134] ¹H NMRスペクトルは、JNM-ECS400型核磁気共鳴装置 (株式

会社JEOL RESONANCE製) により測定した。観測されたピーク

を化学シフト値δ (ppm) で表す (s=シングレット、d=ダブルット、

t=トリプレット、q=カルテット、brs=ブロードシングレット、m=

マルチプレット、dd=ダブルダブルット、dt=ダブルトリプレット)。

[0135] マイクロ波実験は、Initiator 60 (Biotage製) を使用

した。40-250℃の温度を達成でき、20バールまでの圧力に達しう

る。

[0136] 比旋光度 [α]₅₈₉ の測定条件は以下の通りである。

分析機器：自動旋光計 SEPA-500 ((株)堀場製作所製)

測定溶媒：メタノール

光路長：50 mm

[0137] 本明細書における化合物名は、IUPACの規則に準拠した命名ソフトウ

ェア、ACD/NAME (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.) を使用するか、ChemBioD

raw (バージョン19.1、Cambridge Soft社製) を使用

するか、又はIUPAC命名法に準じて命名したものである。

[0138] 化合物名の r 及び s (小文字) は、IUPAC 規則に従って、擬似不斉炭素原子の立体化学を示す。

[0139] 参考例 1 メチル 3-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート
メチル 3-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾアート (10.0 g)、DMF (87 mL) の混合物に、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (13.2 g)、炭酸カリウム (8.97 g) を室温で順次加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (9.5 g) を得た。

[0140] 参考例 2 メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアート
メチル 3-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート (4.0 g)、DMF (14 mL)、TEA (14 mL) の混合物に、エチニル(トリメチル)シラン (3 mL)、ヨウ化銅(I) (27 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (116 mg) を室温で順次加え、80℃で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (3.74 g) を得た。MS (m/z) : 299.0 [M+H]⁺

[0141] 参考例 3 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸

[工程 1] メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]ベンゾアートの製造

参考例 2 で得られたメチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアート (400 mg)、DMF (1.34 mL)、DIPEA (1.34 mL)、水 (0.24 mL)、5-ブロモピリジン (320 mg) の混合物に、ヘキサフルオロケイ酸 (0.020 mL)、ヨウ化銅(I) (13 mg)、PdCl₂(PPh₃)₂ (47 mg) を順

次加え脱気後、アルゴン雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。不溶物をセライト（登録商標）で濾別後、濾液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（283mg）を得た。MS（m/z）：305.0 [M+H]⁺

[工程2] 4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸の製造

メチル 4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕ベンゾアート（283mg）、メタノール（1.9mL）、THF（1.9mL）の混合物に、2M水酸化ナトリウム水溶液（1.4mL）を室温に加えて、終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物（244mg）を得た。MS（m/z）：291.1 [M+H]⁺

[0142] 参考例4 4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（5-フルオロピリジン-3-イル）エチニル〕安息香酸

[工程1] メチル 4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（5-フルオロピリジン-3-イル）エチニル〕ベンゾアートの製造

参考例2で得られたメチル 4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（トリメチルシリル）エチニル〕ベンゾアート（250mg）、DMF（0.84mL）、DIPEA（0.84mL）、水（0.15mL）、3-ブromo-5-フルオロピリジン（140mg）の混合物に、ヘキサフルオロケイ酸（0.012mL）、ヨウ化銅（I）（8.0mg）、Pd（PPh₃）₄（48mg）を順次加え脱気後、アルゴン雰囲気下、90℃で終夜撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（239mg）を得た。MS（m/z）：322.1 [M+H]⁺

[工程2] 4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（5-フルオロピリジン-3-イル）エチニル〕安息香酸の製造

メチル 4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（5-フルオロピリジン-

3-イル) エチニル] ベンゾアート (239 mg)、THF (2.5 mL)、メタノール (0.074 mL) の混合物に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL) を室温に加えて、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水で希釈後、1 M塩酸を加えてpH4とした。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (190 mg) を得た。MS (m/z) : 308.0 [M+H]⁺

[0143] 参考例5 3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ) 安息香酸

[工程1] メチル 3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ) ベンゾアートの製造

参考例2で得られたメチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(トリメチルシリル) エチニル] ベンゾアート (6.0 g)、DMF (20 mL)、DIPA (20 mL)、水 (3.6 mL)、5-ブロモピリミジン-2-アミン (4.55 g) の混合物に、ヘキサフルオロケイ酸 (0.119 mL)、ヨウ化銅(I) (115 mg)、PdCl₂(PPh₃)₂ (423 mg) を順次加え脱気後、アルゴン雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、析出した沈殿を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え懸濁させ沈殿を濾取し、表題化合物 (4.4 g) を得た。MS (m/z) : 320.0 [M+H]⁺

[工程2] 3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ) 安息香酸の製造

メチル 3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ) ベンゾアート (4.4 g)、メタノール (28 mL) の混合物に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を室温に加えて、80℃で3時間攪拌した。不溶物をセライト (登録商標) で濾別後、濾液を減圧濃縮した。水で希釈後、濃塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (3.93 g) を得た。MS (m/z) : 306.0 [M+H]⁺

[0144] 参考例6 3-[(5-アミノピラジン-2-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸

[工程1] メチル 3-[(5-アミノピラジン-2-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアートの製造

参考例2で得られたメチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアート(1.12g)、DMF(4.1mL)、DIPA(4.1mL)、水(0.52mL)、5-ブロモピラジン-2-アミン(500mg)の混合物に、ヘキサフルオロケイ酸(0.025mL)、ヨウ化銅(I)(16mg)、Pd(PPh₃)₄(100mg)を順次加え脱気後、アルゴン雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて、析出した沈殿を濾取し、表題化合物(600mg)を得た。MS(m/z): 320.1 [M+H]⁺

[工程2] 3-[(5-アミノピラジン-2-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸の製造

メチル 3-[(5-アミノピラジン-2-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート(600mg)、メタノール(3.8mL)の混合物に、2M水酸化ナトリウム水溶液(2.8mL)を室温に加えて、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水で希釈後、氷冷下、濃塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物(500mg)を得た。MS(m/z): 306.0 [M+H]⁺

[0145] 参考例7 3-[(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸

[工程1] メチル 3-[(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアートの製造

参考例2で得られたメチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアート(3.22g)、DMF(20mL)、DIPEA(20mL)、水(1.8mL)、5-ブromo-4-メトキシピリミジン-2-アミン(2.00g)の混合物に、ヘキサフルオロケイ

酸 (0.14 mL)、ヨウ化銅 (I) (93 mg)、Pd (PPh₃)₄ (566 mg) を順次加え脱気後、アルゴン雰囲気下、95℃で15時間撹拌した。反応液に水を加えて、析出した沈殿を濾取した。得られた固体をメタノールに懸濁して1時間撹拌後、濾取し、表題化合物 (1.92 g) を得た。

MS (m/z) : 350.1 [M+H]⁺

[工程2] 3-[(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸の製造

メチル 3-[(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート (1.92 g)、THF (28 mL)、メタノール (5.5 mL) の混合物に、2M水酸化ナトリウム水溶液 (8.3 mL) を室温に加えて、40℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、2M塩酸を加えてpH3とした。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (1.78 g) を得た。MS (m/z) : 336.2 [M+H]⁺

[0146] 参考例8 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]安息香酸

[工程1] メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]ベンゾアートの製造

参考例2で得られたメチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアート (344 mg)、4-ヨード-1-メチルピラゾール (200 mg)、DMF (3.2 mL)、DIPEA (0.96 mL) を脱気後、アルゴン雰囲気下、Pd (PPh₃)₄ (56 mg)、ヨウ化銅 (I) (9.2 mg) を加えて再度脱気後、アルゴン雰囲気下とした。ついで、ヘキサフルオロケイ酸 (0.014 mL)、水 (0.17 mL) を順次加え、80℃で11時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、セライト (登録商標) 濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (234 mg) を得た。MS (m/z) : 307.1 [M+H]⁺

[工程2] 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]安息香酸の製造

メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]ベンゾアート (234 mg)、メタノール (2.0 mL)、THF (2.0 mL) の混合物に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 mL) を室温で加えて、4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水で希釈後、酢酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (204 mg) を得た。MS (m/z) : 293.1 [M+H]⁺

[0147] 参考例9 (1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩

[工程1] (1S, 3S, 4S)-3-アジド-4-(ベンジルオキシ)シクロペンタン-1-オールの製造

cis-1-アセトキシシクロペンタン 3,4-エポキシド (200 g) (例えば、J. Org. Chem. 1973, 38 (24), 4122-4126. に記載の方法に準じて合成した)、トリメチルシリルアジド (228 mL) の混合物に、氷浴下 (R, R)-(-)-N, N'-bis(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-シクロヘキサンジアミノジウム(III)クロリド (9.9 g) を加えて、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ヘキサン (703 mL)、トリエチルシラン (337 mL) を加え、氷浴下、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (12.7 mL) を加えた後、ベンズアルデヒド (172 mL) 滴下し、1 時間攪拌した。ついで、炭酸カリウム (292 g)、メタノール (352 mL) を加え80℃で2時間攪拌した。室温とし、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、シリカゲルろ過し、酢酸エチルでシリカゲルを洗浄後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (238 g) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.28 (m, 5H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.

9.2–3.86 (m, 1H), 2.24–2.07 (m, 3H), 1.99–1.83 (m, 2H).

[工程2] ({ [(1S, 2S, 4S)–2–アジド–4–(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル] オキシ } メチル) ベンゼンの製造

トリフルオロメタンスルホン酸銀 (220g)、フッ化カリウム (54.8g)、トルエン (429mL) を室温で均一になるまで攪拌した。2–フルオロピリジン (111mL) を室温で加えた。20℃で (1S, 3S, 4S)–3–アジド–4–(ベンジルオキシ)シクロペンタン–1–オール (100g)、セレクトフルオル (登録商標) (227g)、2, 6–ジ–tert–ブチル–4–メチルフェノール (9.4g)、脱水酢酸エチル (1.43L) を加えて脱気した。アルゴン雰囲気下、20–23℃で (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (127mL) を3時間かけて滴下し、2時間攪拌した。反応溶液をヘキサンで希釈し、シリカゲルろ過し、ヘキサン／酢酸エチル (1／1) でシリカゲルを洗浄後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (95g) を得た。¹H–NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.28 (m, 5H), 4.76–4.67 (m, 1H), 4.62–4.52 (m, 2H), 4.12–4.03 (m, 1H), 3.85–3.79 (m, 1H), 2.52–2.40 (m, 1H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 2H).

[工程3] tert–ブチル [(1S, 2S, 4S)–2–ヒドロキシー–4–(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル] カルバメートの製造

({ [(1S, 2S, 4S)–2–アジド–4–(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル] オキシ } メチル) ベンゼン (15.7g)、5%Pd–C (4.71g)、メタノール (52mL)、濃塩酸 (6.51mL) の混合物を、水素雰囲気下 (0.4MPa) 50℃で6時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却しTEA (14.5mL)、Boc₂O (18.0mL) を加えて室温で1時間攪拌した。不溶物をセライト (登録商標) で濾別し、メタ

ノールで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（9.0 g）を得た。なお、例えば、Tetrahedron, 2013, 69, 5407-5412. を参考とした、リパーゼを用いる光学分割（表題化合物、カンディダ・アンタラクティカ（*Candida antarctica*）由来のリパーゼB（アクリル樹脂担持）（0.05 g/g）、ビニル酢酸、TEA、1,4-ジオキサンの混合物を40℃にて19時間攪拌）により、100% eeまで光学純度を高めた。（表題化合物、3,5-ジニトロベンゼンクロリド、ピリジン、THFの混合物を60℃で1時間攪拌することで、表題化合物の3,5-ジニトロベンゼンエステル誘導体とし、キラルHPLCにより光学純度を決定した）¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 4.83-4.73（m, 1H）, 3.97-3.88（m, 1H）, 3.88-3.79（m, 1H）, 2.53-2.40（m, 1H）, 2.30-2.17（m, 1H）, 1.95-1.83（m, 1H）, 1.83-1.72（m, 1H）, 1.44（s, 9H）。HPLC analysis: Method A, t（1S, 2S, 4S）isomer = 15.7 min.

〔工程4〕（1S, 2S, 4S）-2-アミノ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の製造

tert-ブチル [（1S, 2S, 4S）-2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル] カルバメート（3.25 g）、メタノール（11 mL）、塩化水素（4M 1,4-ジオキサン溶液、1.7 mL）を60℃で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、沈殿を濾取することで表題化合物（2.48 g）を得た。MS（m/z）: 186.1 [M+H]⁺、¹H-NMR（400 MHz, D₂O） δ 4.85-4.77（m, 1H）, 4.18-4.09（m, 1H）, 3.60-3.51（m, 1H）, 2.53-2.41（m, 1H）, 2.4

1-2.31 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H). $[\alpha]_{589}^{20} = +24.3^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

[0148] 参考例 10 メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(Z)-2-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)エテニル]ベンゾアート

[工程1] メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-エテニルベンゾアートの製造

参考例1で得られたメチル 3-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート (10.0 g)、2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (9.0 mL)、リン酸三カリウム (15.1 g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.45 g)、1,4-ジオキサン (71 mL)、水 (12 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下 80℃ で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (6.84 g) を得た。MS (m/z) : 299.1 [M+H]⁺

[工程2] メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-ホルミルベンゾアートの製造

メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-エテニルベンゾアート (6.84 g)、塩化メチレン (60 mL)、メタノール (60 mL) の混合物を -78℃ に冷却し、O₃ をバブリングしながら 4 時間撹拌した。ついで、酸素ガスを 15 分バブリングした後、-78℃ で PPh₃ (9.43 g) を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (5.6 g) を得た。

[工程3] メチル 3-(2,2-ジフルオロエテニル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアートの製造

メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-ホルミルベンゾアート (5.

6 g)、 PPh_3 (7.7 g)、DMF (49 mL) の混合物に、 100°C でクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (5.6 g) の DMF (24 mL) 溶液を滴下漏斗で滴下し、 100°C で30分撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (5.1 g) を得た。

[工程4] メチル 4- (ジフルオロメトキシ) -3- [(Z)-2-フルオロ-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) エテニル] ベンゾアートの製造

メチル 3- (2, 2-ジフルオロエテニル) -4- (ジフルオロメトキシ) ベンゾアート (1.0 g)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.44 g)、酢酸カリウム (557

mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (106 mg) 及び塩化銅 (I) (19 mg) に THF (12 mL) を加え 40°C で4時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) を加えて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加えて生じた沈殿を濾取し、表題化合物 (1.05 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

[0149] 参考例11 3- [(Z)-2- (5-アミノピラジン-2-イル) -2-フルオロエテニル] -4- (ジフルオロメトキシ) 安息香酸

[工程1] メチル 3- [(Z)-2- (5-アミノピラジン-2-イル) -2-フルオロエテニル] -4- (ジフルオロメトキシ) ベンゾアートの製造

参考例10の [工程4] で得られたメチル 4- (ジフルオロメトキシ) -3- [(Z)-2-フルオロ-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1

, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) エテニル] ベンゾアート (600 mg)、5-ブロモピラジン-2-アミン (286 mg)、炭酸ナトリウム (513 mg)、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (66 mg)、1, 4-ジオキサン (2.0 mL)、水 (0.54 mL) の混合物を脱気後、アルゴン雰囲気下90℃で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (430 mg) を得た。MS (m/z) : 340.0 [M+H]⁺

[工程2] 3-[(Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ) 安息香酸の製造

メチル 3-[(Z)-2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ) ベンゾアート (430 mg)、メタノール (1.3 mL)、THF (1.3 mL) の混合物に、2M水酸化ナトリウム水溶液 (3.2 mL) を室温に加えて、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1M塩酸を加えてpH3とした。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (350 mg) を得た。MS (m/z) : 326.1 [M+H]⁺

[0150] 参考例12 (2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ) ブタン-1-オール 塩酸塩

[工程1] メチル N-[(ベンジルオキシ) カルボニル]-O-(トリフルオロメチル)-L-ホモセリナートの製造

ナスフラスコに入れたフッ化カリウム (6.7 g) を減圧下ヒートガンで1分加熱した。室温とし、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (26.9 g)、2-フルオロピリジン (13.5 mL)、脱水酢酸エチル (262 mL) を加えて、室温で15分攪拌した。この反応液に、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (1.15 g)、セレクトフルオル (登録商標) (27.8 g)、メチル N-[(ベンジルオキシ) カルボニル]-L-ホモセリナート (14 g) (例えば、WO2009127546に記載の

方法に準じて合成した)の酢酸エチル(52 mL)溶液を加えた。(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(13.9 mL)を滴下漏斗で加え、遮光条件にて室温で72時間攪拌した。反応液をシリカゲルで濾過し、酢酸エチルでシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物(10.5 g)を得た。MS (m/z) : 336.1 [M+H]⁺

[工程2] ベンジル [(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバメートの製造

メチル N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-O-(トリフルオロメチル)-L-ホモセリナート(10.5 g)、メタノール(31 mL)の混合物に、氷浴下、水素化ホウ素ナトリウム(3.55 g)を加えてそのまま15分攪拌後、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物(9.2 g)を得た。MS (m/z) : 308.1 [M+H]⁺

[工程3] (2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩の製造

ベンジル [(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバメート(300 mg)、メタノール(3.9 mL)、塩化水素(2M メタノール溶液、0.49 mL)、10% Pd-C(100 mg)を加えて水素雰囲気下(0.3 MPa)室温で4時間攪拌した。不溶物をセライト(登録商標)にて濾別後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(200 mg)を得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 4.25-4.16 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H).

[0151] 参考例13 5-[(Z)-2-(2-アミノピリジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-6-エチルピリジン-3-カルボン酸

[工程1] エチル 5-エテニル-6-エチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

エチル 5-ブロモ-6-エチルピリジン-3-カルボキシレート (1.0 g) (例えば、WO 2013 164 769に記載の方法に準じて合成した)、2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.9 mL)、リン酸三カリウム (1.64 g)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (158 mg)、1,4-ジオキサン (13 mL)、水 (1.3 mL) の混合物を 80°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (180 mg) を得た。MS (m/z) : 206.1 [M+H]⁺

[工程2] エチル 6-エチル-5-ホルミルピリジン-3-カルボキシレートの製造

エチル 5-エテニル-6-エチルピリジン-3-カルボキシレート (350 mg)、塩化メチレン (5.7 mL)、メタノール (5.7 mL) の混合物を -78°C に冷却し、オゾンをバブリングしながら 1 時間攪拌した。-78°C で PPh_3 (537 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (165 mg) を得た。MS (m/z) : 208.1 [M+H]⁺

[工程3] エチル 5-(2,2-ジフルオロエテニル)-6-エチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

エチル 6-エチル-5-ホルミルピリジン-3-カルボキシレート (165 mg)、 PPh_3 (251 mg)、DMF (1.6 mL) の混合物に、100°C でクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (158 mg) の DMF 溶液 (0.4 mL) をシリンジポンプで 30 分かけて滴下し、100°C で 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製することにより、表題化合物（130mg）を得た。MS（m/z）：242.1 [M+H]⁺

[工程4] エチル 5-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-6-エチルピリジン-3-カルボキシレートの製造

エチル 5-(2,2-ジフルオロエテニル)-6-エチルピリジン-3-カルボキシレート（160mg）、ビス（ピナコラト）ジボロン（337mg）、酢酸カリウム（130mg）、トリシクロヘキシルホスフィン（74mg）及び塩化銅（I）（13mg）にTHF（4.4mL）を加え50℃で3時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に、5-ブロモピリミジン-2-アミン（115mg）、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（54mg）、炭酸カリウム（183mg）、1,4-ジオキサン（2.2mL）、水（0.22mL）を加えて80℃で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（22mg）を得た。MS（m/z）：317.2 [M+H]⁺

[工程5] 5-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-6-エチルピリジン-3-カルボン酸の製造

エチル 5-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-6-エチルピリジン-3-カルボキシレート（22mg）、メタノール（0.070mL）、THF（0.070mL）、水（0.070mL）の混合物に、水酸化リチウム-水和物（15mg）を室温で加えて3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水で希釈後、1M塩酸を加えた。析出した沈殿を濾取し、表題化合物（10mg）を得た。MS（m/z）：289.2 [M+H]⁺

[0152] 参考例14 メチル 3-「(Z)-2-ブロモ-1-フルオロエテニル」

－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾアート

参考例２で得られたメチル ４－（ジフルオロメトキシ）－３－〔（トリメチルシリル）エチニル〕ベンゾアート（４．９ｇ）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．７ｇ）、アセトン（５５ｍＬ）の混合物に硝酸銀（Ⅰ）（１４０ｍｇ）の水（１．２ｍＬ）溶液を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液をアミノシリカゲルで濾過し、酢酸エチルでシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣にフッ化銀（Ⅰ）（６．３ｇ）、アセトニトリル（５５ｍＬ）、水（３ｍＬ）を加えて８０度で終夜撹拌した。不溶物をセライト（登録商標）で濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（２．６ｇ）を得た。¹H-NMR（４００MHz, CDCl₃）δ 8.28（d, 1H）, 8.09（dd, 1H）, 7.25－7.21（m, 1H）, 6.64（t, 1H）, 6.52（d, 1H）, 3.94（s, 3H）.

[0153] 参考例１５ ３－〔（Z）－２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－１－フルオロエテニル〕－４－（ジフルオロメトキシ）安息香酸

〔工程１〕 メチル ３－〔（Z）－２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－１－フルオロエテニル〕－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾアートの製造

参考例１４で得られた、メチル ３－〔（Z）－２－ブロモ－１－フルオロエテニル〕－４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾアート（３００ｍｇ）、（２－アミノピリミジン５－イル）ボロン酸（１９２ｍｇ）、炭酸カリウム（２２０ｍｇ）、Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（３８ｍｇ）、１，４－ジオキサン（４．６ｍＬ）、水（０．４６ｍＬ）の混合物を脱気後、アルゴン雰囲気下１００℃で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（２７０ｍｇ）を得た。MS（m/z）：３４０．０〔M+H〕⁺

〔工程２〕 ３－〔（Z）－２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－１－フルオロエテニル〕－４－（ジフルオロメトキシ）安息香酸の製造

メチル 3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート (270 mg)、メタノール (4 mL) の混合物に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を室温に加えて、50℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水で希釈後、酢酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (238 mg) を得た。MS (m/z) : 326.0 [M+H]⁺

[0154] 参考例 16 メチル 3-[(Z)-2-ブロモ-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロベンゾアート

[工程1] メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアートの製造

メチル 3-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロベンゾアート (2.48 g) (例えば、WO2020100959に記載の方法に準じて合成した)、DMF (8.3 mL)、TEA (8.3 mL) の混合物に、エチニル(トリメチル)シラン (1.7 mL)、ヨウ化銅(I) (15.8 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (67.7 mg) を室温で順に加え、アルゴン雰囲気下80℃で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (1.97 g) を得た。

[工程2] メチル 3-[(Z)-2-ブロモ-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロベンゾアートの製造

メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾアート (1.00 g)、N-ブロモスクシンイミド (703 mg)、アセトン (10.5 mL) の混合物に硝酸銀(I) (26.8 mg) の水 (1.05 mL) 溶液を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液をアミノシリカゲルで濾過し、酢酸エチルでシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣にフッ化銀(I) (1.00 g)、アセトニトリル (10.5 mL)、水 (0.57 mL) を加えて80度で4時間撹拌した。

反応液をシリカゲルで濾過し、酢酸エチルでシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（692 mg）を得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.07（t, 1H）, 7.89（dd, 1H）, 6.71（td, 1H）, 6.60（d, 1H）, 3.95（s, 3H）.

[0155] 参考例 17 4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-[(Z)-1-フルオロ-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)エテニル]安息香酸

参考例 16 の工程 2 で得られたメチル 3-[(Z)-2-ブromo-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロベンゾアート（150 mg）、（2-アミノピリミジン5-イル）ボロン酸（100 mg）、炭酸ナトリウム（139 mg）、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（35.7 mg）、1,4-ジオキサン（2.0 mL）、水（0.4 mL）の混合物を脱気後、アルゴン雰囲気下 100℃で 3 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、メチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-[(Z)-1-フルオロ-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)エテニル]ベンゾアートを得た。これとメタノール（4 mL）の混合物に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液（0.66 mL）を室温に加えて、50℃で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、2 M 塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物（125 mg）を得た。MS（m/z）：357.9 [M+H]⁺

[0156] 参考例 18 7-ブromoイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸
[工程 1] 7-ブromoイミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-カルバルデヒドの製造

2,2-ジメトキシアセトアルデヒド（45% 2-メトキシ-2-メチルプロパン溶液、11.9 mL）、酢酸（90 mL）、酢酸アンモニウム（5.80 g）に水（7.4 mL）、4-ブromoピリジン-2-カルバルデヒド

ド (5.00 g) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水および水を加えて室温で30分攪拌した。沈殿を濾取することで、表題化合物 (4.86 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.37–8.32 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H).

[工程2] 7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸の製造

7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルバルデヒド (3.15 g)、tert-ブタノール (32 mL)、THF (64 mL)、2-メチル-2-ブテン (15.6 mL) の懸濁液に別途調製したリン酸二水素ナトリウム (5.04 g) の水 (10 mL) 溶液を加えた。氷浴下、亜塩素酸ナトリウム (3.85 g) を加えて1時間攪拌後、室温として1時間攪拌した。亜塩素酸ナトリウム (385 mg) を追加してさらに室温で1時間攪拌した。氷浴下、反応液に2 M塩酸を加えてpH 5とした。析出した沈殿を濾取することで、表題化合物 (3.23 g) を得た。MS (m/z): 240.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0157] 参考例19 3-(3-カルバモイルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル) 安息香酸

[工程1] 7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミドの製造

参考例18の工程2で得られた、7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸 (6.34 g)、DIPEA (13.7 mL)、DMF (88 mL) の混合物に、氷浴下、HBTU (13.0 g) を加えて室温で5分攪拌した。塩化アンモニウム (2.81 g) を加えて室温で2時間攪拌した。氷浴下、反応液に飽和重曹水および水を加えた。生じた沈殿を濾取することで、表題化合物 (5.02 g) を得た。MS (m/z): 240.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[工程2] メチル 3-(3-カルバモイルイミダゾ [1, 5-a] ピリジ

ン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアートの製造

7-ブロモイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (3.48 g)、メチル 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート (5.54 g) (例えば、WO2016161572に記載の方法に準じて合成した)、炭酸ナトリウム (4.61 g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (592 mg)、1, 4-ジオキサン (73 mL)、水 (7.3 mL) の混合物を脱気後、アルゴン雰囲気下95℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加えて生じた沈殿を濾取した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (1/1) に懸濁し、室温で1時間攪拌した。沈殿を濾取し、表題化合物 (4.86 g) を得た。MS (m/z) : 364.1 [M+H]⁺

[工程3] 3-(3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸の製造

メチル 3-(3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート (4.86 g)、THF (67 mL)、メタノール (13 mL)、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (21 mL) を室温に加えて、2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、2 M塩酸を加えてpH5とした。析出した沈殿を濾取し、酢酸エチルに懸濁して、沈殿を濾取することで、表題化合物 (4.35 g) を得た。MS (m/z) : 350.0 [M+H]⁺

[0158] 参考例20 5-(3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸

[工程1] メチル 5-(3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート

の製造
参考例19の工程1で得られた7-ブロモイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (500 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (635 mg)、酢酸カリウム (409 mg)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂

Cl_2 (85 mg)、1, 4-ジオキサン (6.5 mL) の混合物を脱気後、アルゴン雰囲気下 100°C で 16 時間撹拌した。室温とし、メチル 5-プロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート (550 mg) (例えば、WO 2009 141 398 に記載の方法に準じて合成した)、炭酸ナトリウム (616 mg)、水 (0.97 mL) を加えて 100°C で 41 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えて生じた沈殿を濾取した。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (211 mg) を得た。MS (m/z): 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[工程 2] 5-(3-カルバモイルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の製造

メチル 5-(3-カルバモイルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート (211 mg)、THF (5.8 mL)、メタノール (0.58 mL) の混合物に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.16 mL) を室温で加えて 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、2 M 塩酸を加えて pH 4 とした。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (144 mg) を得た。MS (m/z): 351.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0159] 参考例 21 4-エチル-3-[(2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボニル) アミノ] 安息香酸

[工程 1] メチル 4-エチル-3-[(2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボニル) アミノ] ベンゾアートの製造

2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボン酸 (70 mg)、メチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート (70 mg)、HATU (169 mg)、DMF (0.74 mL) の混合物に DIPEA (0.13 mL) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (84 mg) を得た。MS (m/z): 351.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[工程2] 4-エチル-3-[(2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボニル) アミノ] 安息香酸の製造

メチル 4-エチル-3-[(2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボニル) アミノ] ベンゾアート (84 mg)、メタノール (0.24 mL)、THF (0.24 mL) の混合物に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.60 mL) を室温で加えて終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、1 M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (75 mg) を得た。MS (m/z) : 337.2 [M+H]⁺

[0160] 参考例22 3-{[2-(シクロプロピルメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ}-4-エチル安息香酸

[工程1] メチル 3-{[2-(シクロプロピルメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ}-4-エチルベンゾアートの製造

2-(シクロプロピルメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (300 mg)、HATU (747 mg)、DMF (3.3 mL) の混合物に DIPEA (0.85 mL) を加え、室温で10分撹拌した。メチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート (323 mg) を加えて室温で3時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (600 mg) を得た。MS (m/z) 345.1 [M+H]⁺

[工程2] 3-{[2-(シクロプロピルメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル] アミノ}-4-エチル安息香酸の製造

メチル 4-エチル-3-[(2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボニル) アミノ] ベンゾアート (600 mg)、メタノール (5.8 mL)、THF (5.8 mL)、水 (5.8 mL) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (200 mg) を室温で加えて終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、1 M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (400 mg) を得た。MS (m/z) 331.1 [M+H]⁺

[0161] 参考例 23 (1S, 2S) - 2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサノン-1-オール 塩酸塩

[工程1] (4, 4-ジフルオロシクロヘキシリデン) アミノ 4-メチルベンゼン-1-スルホナートの製造

4, 4-ジフルオロシクロヘキサノン (20 g) のアセトニトリル (75 mL) の混合物に、氷浴下50%ヒドロキシルアミン水溶液 (13.2 mL) を加え、氷浴下で1時間攪拌した。水浴35℃にて減圧濃縮し、残留物に水を加えて濾取、乾燥しN-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシリデン) ヒドロキシルアミン (23.6 g) を得た。

続いて、上記で得られたN-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシリデン) ヒドロキシルアミン (13 g)、アセトニトリル (87 mL) の混合物に氷浴下2M水酸化ナトリウム水溶液 (48 mL)、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (17.0 g) を加えて、氷浴下で1時間攪拌した。水浴30℃にて減圧濃縮し、残渣に水を加えて生じた沈殿物を濾取した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (10/1) でスラリー攪拌し、濾取、乾燥することで表題化合物 (22.8 g) を得た。MS (m/z) : 304.0 [M + H]⁺

[工程2] ベンジル N-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソシクロヘキシル) カルバマートの製造

(4, 4-ジフルオロシクロヘキシリデン) アミノ 4-メチルベンゼン-1-スルホナート (29 g)、トルエン (640 mL) の混合物に、氷浴下カリウムエトキシド (48 mL、24% w/w エタノール溶液) を加えて氷浴下1時間攪拌した。不溶物を濾過、ジエチルエーテルで洗いこみを行った。濾液に炭酸水素ナトリウム (8.0 g)、水 (150 mL)、ベンジルクロロホルマート (17.7 mL) を加えて氷浴下30分攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷浴下THF (48 mL)、濃塩酸 (16 mL) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (21.4 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43–7.30 (m, 5H), 5.70–5.51 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.64–4.47 (m, 1H), 3.20–3.03 (m, 1H), 2.80–2.65 (m, 1H), 2.62–2.42 (m, 2H), 2.34–2.08 (m, 1H), 2.08–1.89 (m, 1H).

[工程3] ベンジル N-[(1S, 2R)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバマートの製造

ベンジル N-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソシクロヘキシル) カルバマート (9.84 g)、[(R, R)-N-(2-アミノ-1, 2-ジフェニルエチル)-p-トルエンスルホンアミド] クロロ (p-シメン) ルテニウム (II) (111 mg)、5:2 のギ酸-TEA 複合体 (35 mL) をアルゴン雰囲気下、50°C で6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (5.78 g, 94% ee) を得た。なお、得られた立体については例えば、日本プロセス化学会2017サマーシンポジウム講演要旨集, 2P-06, 2017, 178–179. および Org. Lett., 2006, 8, 1, 127–130. および Tetrahedron, 2007, 63, 6755–6763. を参考とした。MS (m/z): 286.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42–7.30 (m, 5H), 5.25–5.02 (m, 3H), 4.13–3.86 (m, 2H), 2.25–1.73 (m, 7H)、HPLC analysis: Method B、t (1S, 2R) isomer = 8.3 min. t (1R, 2S) isomer = 10.2 min.

[工程4] ベンジル N-[(1S, 2R)-5, 5-ジフルオロ-2-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキシル] カルバマートの製造

ベンジル N-[(1S, 2R)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバマート (5.78 g)、トルエン (58 mL)、トリメチルアミン塩酸塩 (194 mg)、TEA (8.47 mL) の混合物に、氷浴下メタンスルホニルクロリド (2.6 mL) を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をヘキサンでスラリー攪拌し、濾取、乾燥することで表題化合物 (7.3 g) を得た。MS (m/z): 364.1 $[M+H]^+$

[工程5] ベンジル N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバマートの製造

酢酸 (4.6 mL)、トルエン (20 mL) の混合物にDBU (6 mL) を加えて、室温で5分攪拌した。そこにベンジル N-[(1S, 2R)-5, 5-ジフルオロ-2-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキシル]カルバマート (7.3 g) を加え、100℃で6時間攪拌後、室温で2日間攪拌後、120℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、(1S, 2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4, 4-ジフルオロシクロヘキシル アセタートを得た。

続いて、上記で得られた (1S, 2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4, 4-ジフルオロシクロヘキシル アセタート、メタノール (20 mL)、炭酸カリウム (5.55 g) を室温で15時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に飽和塩化アンモニア水溶液を加えて酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、EtOAc/ヘキサンにて再結晶を行い、表題化合物 (2.53 g, 100% ee) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.30 (m, 5H), 5.17–4.93 (m, 3H), 3.87–3.74 (m, 1H), 3.74–3.61 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 1H), 2.51–2.37 (m, 1H), 2.22–2.06 (m, 1H),

2.03–1.93 (m, 1H), 1.92–1.66 (m, 3H)、HPLC analysis: Method B、t (1S, 2S) isomer = 10.1 min.

[工程6] (1S, 2S)–2–アミノ–4, 4–ジフルオロシクロヘキサン–1–オール 塩酸塩

ベンジル N–[(1S, 2S)–5, 5–ジフルオロ–2–ヒドロキシシクロヘキシル]カルバマート (4.2 g)、メタノール (30 mL)、塩化水素 (2M メタノール溶液、15 mL)、10% Pd/C (2.1 g) を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を濃縮し表題化合物 (2.7 g) を得た。MS (m/z): 152.1 [M+H]⁺、¹H–NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.69–3.57 (m, 1H), 3.23–3.10 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.17–1.73 (m, 4H), 1.59–1.43 (m, 1H)。

[0162] 参考例24 (5S, 6S)–6–アミノスピロ[2.4]ヘプタン–5–オール塩酸塩

[工程1] (5S, 6S)–6–ブロモスピロ[2.4]ヘプタン–5–オールの製造

シクロペンター3–エン–1, 1–ジイルジメタノール (7.4 g) (例えば、Tetrahedron, 2009, 65, 1162–1170. に記載の方法に準じて合成した)、PPh₃ (38 g)、イミダゾール (12 g)、THF (290 mL) の混合物にヨウ素 (37 g) を加えて80℃で2時間攪拌した。反応液をヘキサンで希釈し、シリカゲルを用いて濾過後、ヘキサン/酢酸エチル (10/1) でシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧濃縮することにより、4, 4–ビス (ヨードメチル) シクロペンター1–エンを得た。

続いて、上記で得られた4, 4–ビス (ヨードメチル) シクロペンター1–エン、インジウム (16 g)、1, 4–ジオキサン (118.8 mL)、水 (1.2 mL) を100℃で終夜攪拌した。不溶物をセライト (登録商標

）にて濾別後、濾液を減圧濃縮することにより、スピロ〔2. 4〕ヘプター5-エンを得た。

続いて、上記で得られたスピロ〔2. 4〕ヘプター5-エン、水（120 mL）にN-ブロモスクシンイミド（12 g）を加え室温で30分撹拌した。反応液に亜硫酸ナトリウムを加え30分撹拌した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（7. 1 g）を得た。

〔工程2〕 （5S, 6S）-6-アミノスピロ〔2. 4〕ヘプタン-5-オール 塩酸塩の製造

（5S, 6S）-6-ブロモスピロ〔2. 4〕ヘプタン-5-オール（7. 1 g）、ジエチルエーテル（74 mL）の混合物に水酸化ナトリウム（4. 5 g）を加えて室温で1時間撹拌した。反応液をシリカゲルを用いて濾過し、シリカゲルをジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧濃縮することにより、6-オキサスピロ〔ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3, 1'-シクロプロパン〕を得た。

続いて、上記で得られた6-オキサスピロ〔ビスクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-3, 1'-シクロプロパン〕、トリメチルシリルアジド（9. 8 mL）の混合物に、（R, R）-（-）-N, N'-ビス（3, 5-ジ-*tert*-ブチルサリチリデン）-1, 2-シクロヘキサンジアミノロジウム（III）クロリド（520 mg）を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液をアミノシリカゲルを用いて濾過し、アミノシリカゲルをヘキサン／酢酸エチル（10／1）で洗浄した。濾液を減圧濃縮することにより、{〔（5S, 6S）-6-アジドスピロ〔2. 4〕ヘプタン-5-イル〕オキシ}トリメチルシランを得た。

続いて、上記で得られた{〔（5S, 6S）-6-アジドスピロ〔2. 4〕ヘプタン-5-イル〕オキシ}トリメチルシラン、メタノール（37 mL）、5%Pd/C（2. 1 g）、塩化水素（4M 1, 4-ジオキサン溶液

、9.3 mL)を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。不溶物をセライト（登録商標）にて濾別後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物（3.3 g）を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, D_2O ） δ 4.29–4.11（m, 1H）, 3.54–3.36（m, 1H）, 1.96（dd, 1H）, 1.87（dd, 1H）, 1.62–1.52（m, 2H）, 0.45–0.32（m, 4H）。

[0163] 参考例 25 4-エチル-3-[5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミド]安息香酸

[工程1] メチル 4-エチル-3-[5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミド]ベンゾアートの製造

5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-カルボン酸（150 mg）、HATU（315 mg）、DMF（1.4 mL）の混合物にDIPEA（0.36 mL）を加え、室温で10分撹拌した。メチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート（136 mg）を加えて室温で3時間撹拌した。反応液に飽和重用水を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物（200 mg）を得た。MS（ m/z ）：379.2 [M+H]⁺

[工程2] 4-エチル-3-[5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミド]安息香酸の製造

メチル 4-エチル-3-[5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミド]ベンゾアート（200 mg）、メタノール（1.1 mL）、THF（1.1 mL）の混合物に、2 M水酸化ナトリウム水溶液（0.80 mL）を室温に加えて終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、1 M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物（160 mg）を得た。MS（ m/z ）：365.1 [M+H]⁺

[0164] 参考例 26 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸

[工程1] メチル 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアートの製造

参考例10の工程4で得られたメチル 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(Z)-2-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)エテニル]ベンゾアート(1.50g)、5-ブロモピリミジン-2-アミン(700mg)、炭酸カリウム(1.10g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(160mg)、DMF(13mL)、水(1.3mL)の混合物を脱気後、アルゴン雰囲気下85℃で4時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物(820mg)を得た。MS(m/z):340.0[M+H]⁺

[工程2] 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸の製造

メチル 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート(820mg)、メタノール(2.4mL)、THF(2.4mL)、水(2.4mL)の混合物に、水酸化リチウム-水和物(530mg)を室温に加えて、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物(720mg)を得た。MS(m/z):326.0[M+H]⁺

[0165] 参考例27 3-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-アミド]-4-エチル安息香酸

[工程1] メチル 3-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-アミド]-4-エチルベンゾアートの製造

5-(シクロプロピルメトキシ)ニコチン酸(300mg)、HATU(709mg)、DMF(3.1mL)の混合物にDIPEA(0.81mL)を加え、室温で10分攪拌した。メチル 3-アミノ-4-エチルベンゾ

アート (306 mg) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (500 mg) を得た。MS (m/z) : 355.1 $[M+H]^+$

[工程2] 3-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-アミド]-4-エチル安息香酸の製造

メチル 3-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-アミド]-4-エチルベンゾアート (500 mg)、メタノール (4.7 mL)、THF (4.7 mL)、水 (4.7 mL) の混合物に、水酸化リチウム-水和物 (200 mg) を室温で加えて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (430 mg) を得た。MS (m/z) : 341.1 $[M+H]^+$

[0166] 参考例28 3-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-アミド}-4-エチル安息香酸

[工程1] メチル 3-(2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-アミド)-4-エチルベンゾアートの製造

メチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート (431 mg)、2-ブロモチアゾール-5-カルボン酸 (500 mg)、HATU (1.10 g)、DMF (20 mL) の混合物にDIPEA (0.83 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (100 mg) を得た。

[工程2] メチル 3-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-アミド}-4-エチルベンゾアートの製造

メチル 3-(2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-アミド)-4-エチルベンゾアート (100 mg)、シクロプロピルメタンアミン (96 mg)、NMP (0.9 mL) の混合物を80℃で終夜攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (65

mg)を得た。MS (m/z) : 360.3 [M+H]⁺

[工程3] 3-{2-[(シクロプロピルメチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-アミド} -4-エチル安息香酸の製造

メチル 3-{2-[(シクロプロピルメチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-アミド} -4-エチルベンゾアート (65 mg)、メタノール (0.72 mL) の混合物に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.27 mL) を室温で加えて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (60 mg) を得た。MS (m/z) : 346.2 [M+H]⁺

[0167] 参考例29 3-(2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-5-アミド) -4-エチル安息香酸

[工程1] メチル 3-(2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-5-アミド) -4-エチルベンゾアートの製造

2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (70 mg)、メチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート (78 mg)、HATU (189 mg)、DMF (0.83 mL) の混合物にDIPEA (0.143 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 (120 mg) を得た。MS (m/z) : 331.1 [M+H]⁺

[工程2] 3-(2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-5-アミド) -4-エチル安息香酸の製造

メチル 3-(2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-5-アミド) -4-エチルベンゾアート (120 mg)、メタノール (0.36 mL)、THF (0.36 mL) の混合物に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.90 mL) を室温で加えて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1 M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (80 mg) を得た。MS (m/z) : 317.2 [M+H]⁺

[0168] 実施例1 4-(ジフルオロメトキシ) -N-[(1S, 2S, 4S) -2

ーヒドロキシー４ー（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ー３ー〔（ピリミジンー５ーイル）エチニル］ベンズアミド

参考例３の工程２で得た、４ー（ジフルオロメトキシ）ー３ー〔（ピリミジンー５ーイル）エチニル］安息香酸（３０ｍｇ）のDMF（０．３４ｍＬ）溶液に、HATU（４７ｍｇ）、およびDIPEA（０．０５４ｍＬ）を順次加え、室温で１５分撹拌した。ついで、（１Ｓ，２Ｓ，４Ｓ）ー２ーアミノー４ー（トリフルオロメトキシ）シクロペンタンー１ーオール 塩酸塩（２７ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３１ｍｇ）を得た。MS（ m/z ）：４５８．１〔 $M+H$ 〕⁺

[0169] 実施例２ ４ー（ジフルオロメトキシ）ー３ー〔２ー（５ーフルオロピリジンー３ーイル）エチニル］ーＮー〔（１Ｓ，２Ｓ，４Ｓ）ー２ーヒドロキシー４ー（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ベンズアミド

実施例１に準じた方法により、４ー（ジフルオロメトキシ）ー３ー〔（ピリミジンー５ーイル）エチニル］安息香酸の代わりに、参考例４の工程２で得られた、４ー（ジフルオロメトキシ）ー３ー〔（５ーフルオロピリジンー３ーイル）エチニル］安息香酸（３０ｍｇ）を用い、表題化合物（３５ｍｇ）を得た。MS（ m/z ）：４７５．１〔 $M+H$ 〕⁺

[0170] 実施例３ ３ー〔２ー（２ーアミノピリミジンー５ーイル）エチニル］ー４ー（ジフルオロメトキシ）ーＮー〔（１Ｓ，２Ｓ，４Ｓ）ー２ーヒドロキシー４ー（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ベンズアミド

実施例１に準じた方法により、４ー（ジフルオロメトキシ）ー３ー〔（ピリミジンー５ーイル）エチニル］安息香酸の代わりに、参考例５の工程２で得られた、３ー〔（２ーアミノピリミジンー５ーイル）エチニル］ー４ー（ジフルオロメトキシ）安息香酸（３０ｍｇ）を用い、表題化合物（３５ｍｇ）を得た。MS（ m/z ）：４７３．１〔 $M+H$ 〕⁺

[0171] 実施例４ ３ー〔２ー（５ーアミノピラジンー２ーイル）エチニル］ー４ー（ジフルオロメトキシ）ーＮー〔（１Ｓ，２Ｓ，４Ｓ）ー２ーヒドロキシー

4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル] ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸の代わりに、参考例6の工程2で得られた、3-〔（5-アミノピラジン-2-イル）エチニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（35mg）を用い、表題化合物（45mg）を得た。MS（m/z）：473.2 [M+H]⁺

[0172] 実施例5 3-〔2-（2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル）エチニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1S, 2S, 4S）-2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル〕ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸の代わりに、参考例7の工程2で得られた、3-〔（2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル）エチニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（30mg）を用い、表題化合物（25mg）を得た。MS（m/z）：503.2 [M+H]⁺

[0173] 実施例6 4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1S, 2S, 4S）-2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル〕-3-〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル〕ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸の代わりに、参考例8の工程2で得られた、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル〕安息香酸（20mg）を用い、表題化合物（27mg）を得た。MS（m/z）：460.2 [M+H]⁺

[0174] 実施例7 3-〔2-（5-アミノピラジン-2-イル）エチニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（2S）-1-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）ブタン-2-イル〕ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸、（1S, 2S, 4S）-2-ア

ミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例6の工程2で得られた、3-[(5-アミノピラジン-2-イル) エチニル] -4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(30 mg)、参考例12の工程3で得られた、(2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩(23 mg)を用い、表題化合物(35 mg)を得た。MS (m/z) : 461. 1 [M+H]⁺

[0175] 実施例8 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4-(ジフルオロメトキシ) -N-[(1S) -1-(3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル) エチニル]安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例5の工程2で得られた、3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(30 mg)、(2S)-2-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)エタノール(18 mg)を用い、3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4-(ジフルオロメトキシ) -N-[(1S) -1-(3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] ベンズアミド(34 mg)を得た。得られた3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4-(ジフルオロメトキシ) -N-[(1S) -1-(3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] ベンズアミド(34 mg)を1, 4-ジオキサン(2 mL)に溶解し、塩化水素(4M 1, 4-ジオキサン溶液、0.020 mL)を加えて室温で20分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物(25 mg)を得た。MS (m/z) : 443. 1 [M+H]⁺

[0176] 実施例9 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4-(ジフルオロメトキシ) -N-[(2S) -1-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル) プロパン-2-イル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例 1 に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸、（1S, 2S, 4S）-2-アミノ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 5 の工程 2 で得られた、3-〔（2-アミノピリミジン-5-イル）エチニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（30 mg）、（2S）-2-アミノ-3-（4-メトキシフェニル）プロパン-1-オール（21 mg）を用い、3-〔2-（2-アミノピリミジン-5-イル）エチニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（2S）-1-ヒドロキシ-3-（4-メトキシフェニル）プロパン-2-イル〕ベンズアミド（41 mg）を得た。得られた 3-〔2-（2-アミノピリミジン-5-イル）エチニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（2S）-1-ヒドロキシ-3-（4-メトキシフェニル）プロパン-2-イル〕ベンズアミド（40 mg）を 1, 4-ジオキサン（2 mL）に溶解し、塩化水素（4M 1, 4-ジオキサン溶液、0.022 mL）を加えて室温で 20 分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物（25 mg）を得た。MS（m/z）：469.1 [M+H]⁺

[0177] 実施例 10 3-〔（1Z）-2-（5-アミノピラジン-2-イル）-2-フルオロエテニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（1S, 2S, 4S）-2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル〕ベンズアミド

実施例 1 に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸の代わりに、参考例 11 の工程 2 で得られた、3-〔（Z）-2-（5-アミノピラジン-2-イル）-2-フルオロエテニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（30 mg）を用い、表題化合物（22 mg）を得た。MS（m/z）：493.2 [M+H]⁺

[0178] 実施例 11 5-〔（1Z）-2-（2-アミノピリミジン-5-イル）-2-フルオロエテニル〕-6-エチル-N-〔（1S, 2S, 4S）-2-

ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸の代わりに、参考例13の工程5で得られた、5-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-6-エチルピリジン-3-カルボン酸(10mg)を用い、表題化合物(3mg)を得た。MS(m/z): 456.2 [M+H]⁺

[0179] 実施例12 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例15の工程2で得られた、3-[(Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(30mg)、参考例12の工程3で得られた、(2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩(21mg)を用い、表題化合物(29mg)を得た。MS(m/z): 481.2 [M+H]⁺

[0180] 実施例13 4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-[(1Z)-1-フルオロ-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)エテニル]-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸の代わりに、参考例17で得られた、4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-[(Z)-1-フル

オロ-2-(5-メトキシピリジン-3-イル)エテニル]安息香酸(30 mg)を用い、表題化合物(22 mg)を得た。MS (m/z) : 525.2 [M+H]⁺
+

[0181] 実施例 14 7-(5-{[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

参考例 19 の工程 3 で得た、3-(3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(22 mg)、(1S, 2S)-2-アミノシクロヘキサノール 塩酸塩(14 mg)、HATU(35 mg)、DMF(0.5 mL)の混合物に、DIPEA(0.037 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(23 mg)を得た。MS (m/z) : 447.3 [M+H]⁺

[0182] 実施例 15 5-{3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

参考例 20 の工程 2 で得た、5-(3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(30 mg)、塩化メチレン(0.29 mL)の混合物に、TEA(0.048 mL)、EDCI-HCl(164 mg)、およびHOBt(12 mg)を順次加え、室温で5分攪拌した。ついで、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩(25 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(35 mg)を得た。MS (m/z) : 518.2 [M+H]⁺

[0183] 実施例 16 N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒド

ロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸の代わりに、参考例23の工程2で得られた、4-エチル-3-[(2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-カルボニル)アミノ]安息香酸(40mg)を用い、表題化合物(50mg)を得た。MS(m/z): 504.3 [M+H]⁺

[0184] 実施例17 2-(シクロプロピルメチル)-N-(2-エチル-5-{[(1S,2S,4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸の代わりに、参考例22の工程2で得られた、3-{[2-(シクロプロピルメチル)-1,3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-エチル安息香酸(30mg)を用い、表題化合物(33mg)を得た。MS(m/z): 498.2 [M+H]⁺

[0185] 実施例18 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S,6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-3-[2-(ピリミジン-5-イル)エチニル]ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、(1S,2S,4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール塩酸塩の代わりに、参考例24の工程2で得られた、(5S,6S)-6-アミノスピロ[2.4]ヘプタン-5-オール塩酸塩(20mg)を用い、表題化合物(29mg)を得た。MS(m/z): 400.1 [M+H]⁺

[0186] 実施例19 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(5S,6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピ

リミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例4の工程2で得られた、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(5-フルオロピリジン-3-イル) エチニル] 安息香酸(30mg)、参考例24の工程2で得られた、(5S, 6S)-6-アミノスピロ[2.4]ヘプタン-5-オール 塩酸塩(19mg)を用い、表題化合物(34mg)を得た。MS (m/z) : 417.1 [M+H]⁺

[0187] 実施例20 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド p-トルエンスルホン酸塩

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例5の工程2で得られた、3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(30mg)、参考例23の工程6で得られた、(1S, 2S)-2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-オール 塩酸塩(22mg)を用い、3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミドを得た。これを少量のメタノールに溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(22mg)を加え、溶媒を減圧留去した。2-プロパノール/酢酸エチルで粉末化させ、表題化合物(22mg)を得た。MS (m/z) : 439.2 [M+H]⁺

[0188] 実施例21 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピ

リミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1 S, 2 S, 4 S) - 2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例5の工程2で得られた、3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] - 4-(ジフルオロメトキシ) 安息香酸(200 mg)、参考例24の工程2で得られた、(5 S, 6 S) - 6-アミノスピロ[2.4]ヘプタン-5-オール 塩酸塩(161 mg)を用い、表題化合物(194 mg)を得た。MS (m/z) : 415. 2 [M+H]⁺

[0189] 実施例22 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] - 4-(ジフルオロメトキシ) - N-[(2 S) - 1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) ブタン-2-イル] ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ) - 3-[(ピリミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1 S, 2 S, 4 S) - 2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例5の工程2で得られた、3-[(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] - 4-(ジフルオロメトキシ) 安息香酸(30 mg)、参考例12の工程3で得られた、(2 S) - 2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ) ブタン-1-オール 塩酸塩(25 mg)を用い、表題化合物(25 mg)を得た。MS (m/z) : 461. 2 [M+H]⁺

[0190] 実施例23 3-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) エチニル] - 4-(ジフルオロメトキシ) - N-[(5 S, 6 S) - 6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル] ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ) - 3-[(ピリミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1 S, 2 S, 4 S) - 2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例7の工程2で得られた、3-[(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル) エチニル] - 4-(ジフルオロメトキシ) 安息香酸(30 mg)、参考例24の工程2で得られた、(5 S, 6 S) - 6-アミノスピロ[2.4]ヘプタン-5-オール 塩酸塩(18 mg)を用い

、表題化合物（20 mg）を得た。MS（ m/z ）： 445. 2 [M+H]⁺

[0191] 実施例 24 4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（2S）-1-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメトキシ）ブタン-2-イル〕-3-〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル〕ベンズアミド

実施例 1 に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸、（1S, 2S, 4S）-2-アミノ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 8 の工程 2 で得られた、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル〕安息香酸（30 mg）、参考例 12 の工程 3 で得られた、（2S）-2-アミノ-4-（トリフルオロメトキシ）ブタン-1-オール 塩酸塩（24 mg）を用い、表題化合物（27 mg）を得た。MS（ m/z ）： 448. 2 [M+H]⁺

[0192] 実施例 25 3-〔（1Z）-2-（5-アミノピラジン-2-イル）-2-フルオロエテニル〕-N-〔（1S, 2S）-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕-4-（ジフルオロメトキシ）ベンズアミド

実施例 1 に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリミジン-5-イル）エチニル〕安息香酸、（1S, 2S, 4S）-2-アミノ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 11 の工程 2 で得られた、3-〔（Z）-2-（5-アミノピラジン-2-イル）-2-フルオロエテニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（30 mg）、参考例 23 の工程 6 で得られた、（1S, 2S）-2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩（21 mg）を用い、表題化合物（19 mg）を得た。MS（ m/z ）： 459. 1 [M+H]⁺

[0193] 実施例 26 3-〔（1Z）-2-（5-アミノピラジン-2-イル）-2-フルオロエテニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）-N-〔（5S, 6S）-6-ヒドロキスピロ〔2. 4〕ヘプタン-5-イル〕ベンズアミド

実施例 1 に準じた方法により、4-（ジフルオロメトキシ）-3-〔（ピリジン-5-イル）エチニル〕安息香酸、（1S, 2S, 4S）-2-アミノ-4-（トリフルオロメトキシ）シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 11 の工程 2 で得られた、3-〔（Z）-2-（5-アミノピラジン-2-イル）-2-フルオロエテニル〕-4-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（30 mg）、参考例 24 の工程 2 で得られた、（5S, 6S）-6-アミノスピロ〔2.4〕ヘプタン-5-オール 塩酸塩（17 mg）を用い、表題化合物（32 mg）を得た。MS（m/z）： 435.2 [M+H]⁺

[0194] 実施例 27 7-（5-〔（1S, 2S）-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル〕カルバモイル}-2-（トリフルオロメチル）フェニル）イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-3-カルボキサミド

参考例 19 の工程 3 で得られた、3-（3-カルバモイルイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-7-イル）-4-（トリフルオロメチル）安息香酸（30 mg）の DMF（0.29 mL）溶液に、DIPEA（0.045 mL）、および HBTU（42 mg）を順次加え、室温で 15 分撹拌した。ついで、参考例 23 の工程 6 で得られた、（1S, 2S）-2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩（18 mg）を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（28 mg）を得た。MS（m/z）： 483.2 [M+H]⁺

[0195] 実施例 28 7-（5-〔（5S, 6S）-6-ヒドロキシスピロ〔2.4〕ヘプタン-5-イル〕カルバモイル}-2-（トリフルオロメチル）フェニル）イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 27 に準じた方法により、（1S, 2S）-2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 24 の工程 2 で得られた、（5S, 6S）-6-アミノスピロ〔2.4〕ヘプタン-5-オール 塩酸塩（15 mg）を用い、表題化合物（26 mg）を得た。MS（m/z）： 459.2 [M+H]⁺

[0196] 実施例 29 7-(5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 27 に準じた方法により、(1S, 2S)-2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 9 の工程 4 で得られた、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩 (25 mg) を用い、表題化合物 (23 mg) を得た。MS (m/z) : 517.1 [M+H]⁺

[0197] 実施例 30 5-{3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 15 に準じた方法により、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 12 の工程 3 で得られた、(2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩 (23 mg) を用い、表題化合物 (31 mg) を得た。MS (m/z) : 506.3 [M+H]⁺

[0198] 実施例 31 7-(5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 27 に準じた方法により、(1S, 2S)-2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 12 の工程 3 で得られた、(2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩 (23 mg) を用い、表題化合物 (22 mg) を得た。MS (m/z) : 505.1 [M+H]⁺

[0199] 実施例 32 N-(2-エチル-5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}フェニル)-

5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例25の工程2で得られた、4-エチル-3-[5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミド]安息香酸(30mg)、参考例12の工程3で得られた、(2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩(19mg)を用い、表題化合物(29mg)を得た。MS (m/z) : 520.3 [M+H]⁺

[0200] 実施例33 N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸の代わりに、参考例25の工程2で得られた、4-エチル-3-[5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミド]安息香酸(30mg)を用い、表題化合物(26mg)を得た。MS (m/z) : 532.3 [M+H]⁺

[0201] 実施例34 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例26の工程2で得られた、3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)安息香酸(30mg)、(2S)-2-アミノ-(3-フルオロフェニル)エタノール(17mg)を用い、表題化合物(24mg)を得た。MS (m/z) : 463.1 [M+H]⁺

[0202] 実施例 3 5 3- [2- (2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -
N- [(2 S) -1- (4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン-
2-イル] -4- (ジフルオロメトキシ) ベンズアミド 塩酸塩

実施例 1 に準じた方法により、4- (ジフルオロメトキシ) -3- [(ピリミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1 S, 2 S, 4 S) -2-アミノ-4- (トリフルオロメトキシ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 5 の工程 2 で得られた、3- [(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4- (ジフルオロメトキシ) 安息香酸 (30 mg)、(3 S) -3-アミノ-3- (4-クロロフェニル) -1-プロパノール (24 mg) を用い、3- [2- (2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -N- [(2 S) -1- (4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン-2-イル] -4- (ジフルオロメトキシ) ベンズアミド (43 mg) を得た。得られた 3- [2- (2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -N- [(2 S) -1- (4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン-2-イル] -4- (ジフルオロメトキシ) ベンズアミド (43 mg) をメタノール (2 mL) に溶解し、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、0.023 mL) を加えて室温で 20 分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (34 mg) を得た。MS (m/z) : 473.4 [M+H]⁺

[0203] 実施例 3 6 3- [2- (2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -
4- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1 S) -2-ヒドロキシ-1-フェ
ニルエチル] ベンズアミド 塩酸塩

実施例 1 に準じた方法により、4- (ジフルオロメトキシ) -3- [(ピリミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1 S, 2 S, 4 S) -2-アミノ-4- (トリフルオロメトキシ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 5 の工程 2 で得られた、3- [(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4- (ジフルオロメトキシ) 安息香酸 (30 mg)、(2 S) -2-アミノ-2-フェニルエタノール (16 mg) を用い、

3- [2- (2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1S) -2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル] ベンズアミド (33 mg) を得た。得られた3- [2- (2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -N- [(2S) -1- (4-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン-2-イル] -4- (ジフルオロメトキシ) ベンズアミド (33 mg) を1, 4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、0.020 mL) を加えて室温で20分撹拌した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (20 mg) を得た。MS (m/z) : 425.5 [M+H]⁺

[0204] 実施例37 3- [(1Z) -2- (2-アミノピリミジン-5-イル) -2-フルオロエテニル] -N- [(1S, 2S) -5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル] -4- (ジフルオロメトキシ) ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4- (ジフルオロメトキシ) -3- [(ピリミジン-5-イル) エチニル] 安息香酸、(1S, 2S, 4S) -2-アミノ-4- (トリフルオロメトキシ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例26の工程2で得られた、3- [(1Z) -2- (2-アミノピリミジン-5-イル) -2-フルオロエテニル] -4- (ジフルオロメトキシ) 安息香酸 (60 mg)、参考例23の工程6で得られた、(1S, 2S) -2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩 (42 mg) を用い、表題化合物 (61 mg) を得た。MS (m/z) : 459.1 [M+H]⁺

[0205] 実施例38 3- [(1Z) -2- (2-アミノピリミジン-5-イル) -2-フルオロエテニル] -4- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド

参考例26の工程2で得られた、3- [(1Z) -2- (2-アミノピリミジン-5-イル) -2-フルオロエテニル] -4- (ジフルオロメトキシ) 安息香酸 (20 mg) のDMF (0.12 mL) 溶液に、HATU (28 mg)、およびDIPEA (0.032 mL) を順次加え、室温で5分撹拌

した。ついで、(1 S, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキサノール 塩酸塩 (11 mg) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、生じた沈殿を濾取することで、表題化合物 (22 mg) を得た。MS (m/z) : 423.3 [M+H]⁺

[0206] 実施例39 3 - [(1 Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド

実施例27に準じた方法により、3 - (3 - カルバモイルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸、(1 S, 2 S) - 2 - アミノ - 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサノール 塩酸塩の代わりに、参考例15の工程2で得られた、3 - [(Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) 安息香酸 (30 mg)、参考例9の工程4で得られた、(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩 (25 mg) を用い、表題化合物 (35 mg) を得た。MS (m/z) : 493.1 [M+H]⁺

[0207] 実施例40 3 - [(1 Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(5 S, 6 S) - 6 - ヒドロキスピロ [2, 4] ヘプタン - 5 - イル] ベンズアミド

実施例1に準じた方法により、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [(ピリミジン - 5 - イル) エチニル] 安息香酸、(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩の代わりに、参考例15の工程2で得られた、3 - [(Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) 安息香酸 (30 mg)、参考例24の工程2で得られた、(5 S, 6 S) - 6 - アミノスピロ [2, 4] ヘプタン - 5 - オール 塩酸塩 (18 mg) を用い、表題化合物 (25 mg) を得た。MS (m/z) : 435

. 2 [M+H]⁺

[0208] 実施例 4 1 5- {3-カルバモイルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル} -N- [(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド

参考例 20 の工程 2 で得た、5- (3-カルバモイルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボン酸 (10 mg)、塩化メチレン (0.095 mL) の混合物に、TEA (0.016 mL)、EDCI-HCl (55 mg)、および HOBt (4 mg) を順次加え、室温で 5 分撹拌した。ついで、参考例 23 の工程 6 で得られた、(1S, 2S)-2-アミノ-4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール 塩酸塩 (7 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (12 mg) を得た。MS (m/z) : 484.3 [M+H]⁺

[0209] 実施例 4 2 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 1 に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸の代わりに、参考例 27 の工程 2 で得られた、3-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-アミド]-4-エチル安息香酸 (30 mg) を用い、表題化合物 (35 mg) を得た。MS (m/z) : 508.3 [M+H]⁺

[0210] 実施例 4 3 5-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-エチル-5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 1 に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩

の代わりに、参考例 27 の工程 2 で得られた、3-〔5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-アミド〕-4-エチル安息香酸 (30 mg)、参考例 12 の工程 3 で得られた、(2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩 (22 mg) を用い、表題化合物 (29 mg) を得た。MS (m/z) : 496.2 [M+H]⁺

[0211] 実施例 44 2-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕-N-(2-エチル-5-{〔(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル〕カルバモイル}フェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

実施例 1 に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-〔(ピリミジン-5-イル)エチニル〕安息香酸、(1S, 2S, 4S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例 28 の工程 3 で得られた、3-{2-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕-1,3-チアゾール-5-アミド}-4-エチル安息香酸 (20 mg)、参考例 12 の工程 3 で得られた、(2S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩 (13 mg) を用い、表題化合物 (17 mg) を得た。MS (m/z) : 501.3 [M+H]⁺

[0212] 実施例 45 2-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕-N-(2-エチル-5-{〔(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル〕カルバモイル}フェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

実施例 1 に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-〔(ピリミジン-5-イル)エチニル〕安息香酸の代わりに、参考例 28 の工程 3 で得られた、3-{2-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕-1,3-チアゾール-5-アミド}-4-エチル安息香酸 (20 mg) を用い、表題化合物 (23 mg) を得た。MS (m/z) : 513.3 [M+H]⁺

[0213] 実施例 46 2-シクロプロピル-N-(2-エチル-5-{〔(1S, 2

S, 4 S) - 2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸の代わりに、参考例29の工程2で得られた、3-(2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-5-アミド)-4-エチル安息香酸(30 mg)を用い、表題化合物(29 mg)を得た。MS (m/z) : 484. 3 [M+H]⁺

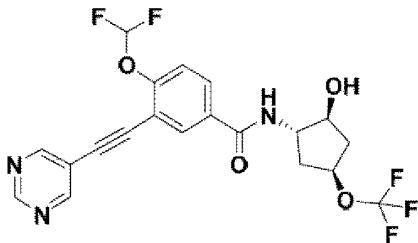
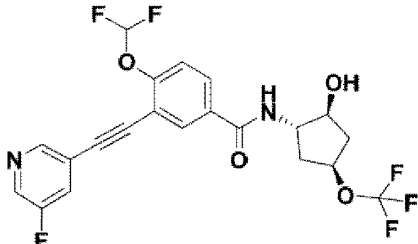
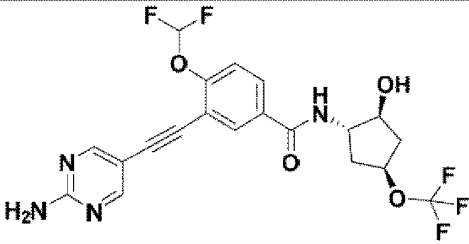
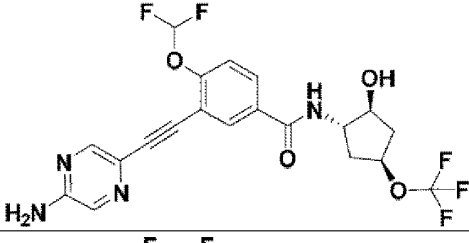
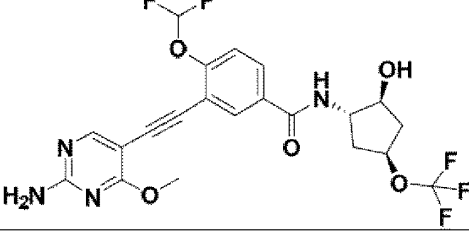
[0214] 実施例47 2-(シクロプロピルメチル)-N-(2-エチル-5-{[(2 S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド

実施例1に準じた方法により、4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]安息香酸、(1 S, 2 S, 4 S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩の代わりに、参考例22の工程2で得られた、3-{[2-(シクロプロピルメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボニル]アミノ}-4-エチル安息香酸(30 mg)、参考例12の工程3で得られた、(2 S)-2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-1-オール 塩酸塩(23 mg)を用い、表題化合物(27 mg)を得た。MS (m/z) : 486. 1 [M+H]⁺

[0215] 実施例1～実施例47の構造式を表1～表4に表す。

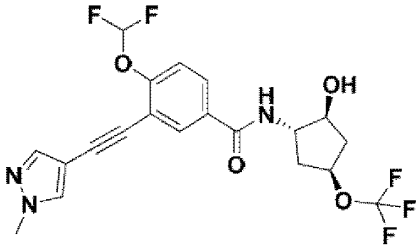
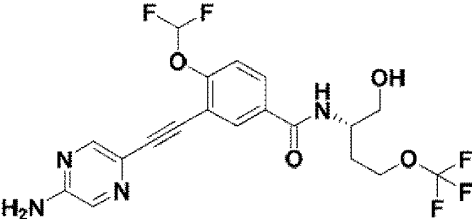
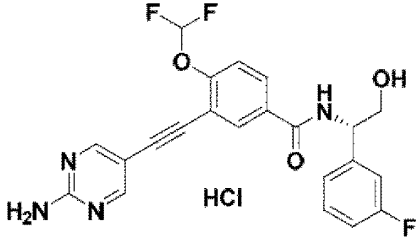
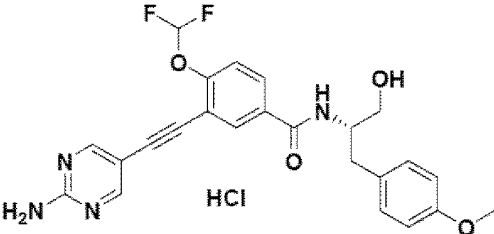
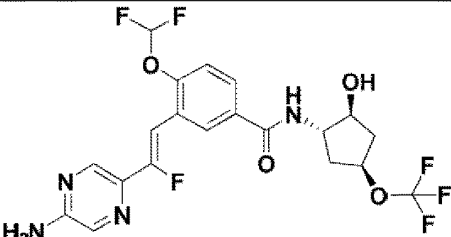
[0216]

[表1]

実施例	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

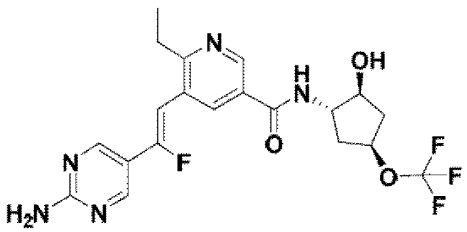
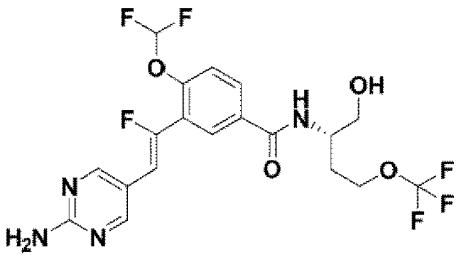
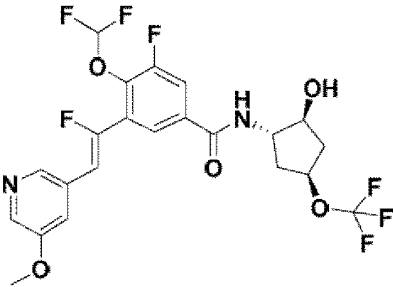
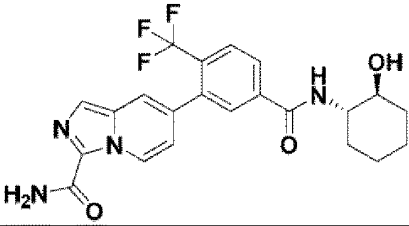
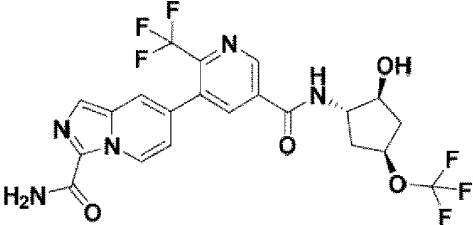
[0217]

[表2]

実施例	構造式
6	
7	
8	
9	
10	

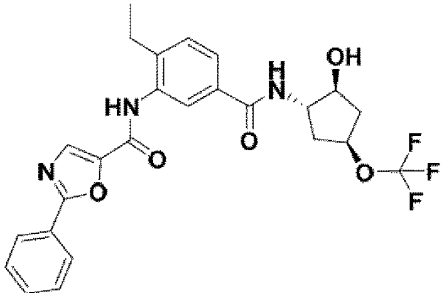
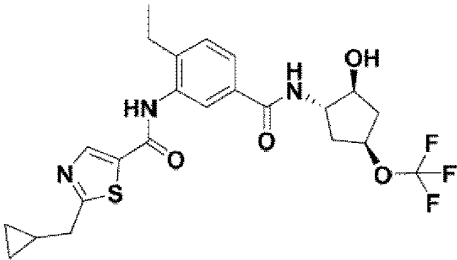
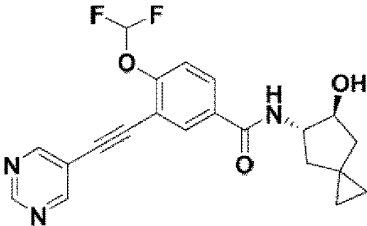
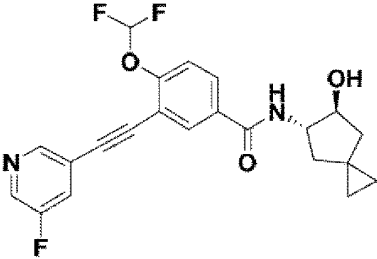
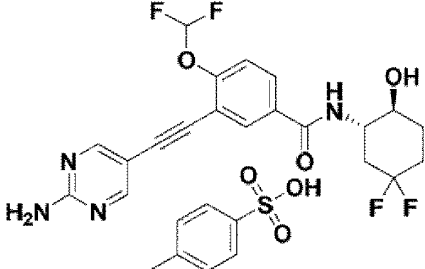
[0218]

[表3]

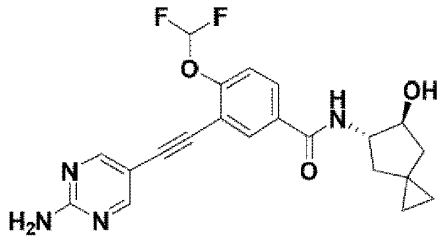
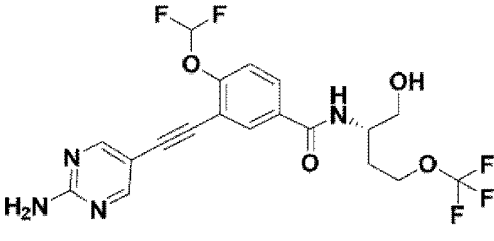
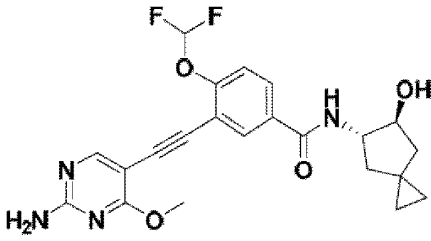
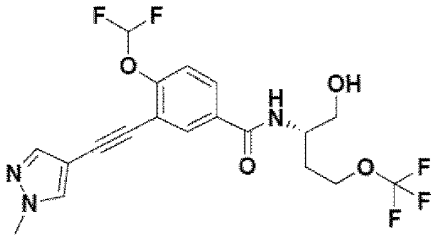
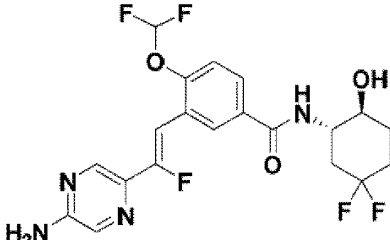
実施例	構造式
1 1	
1 2	
1 3	
1 4	
1 5	

[0219]

[表4]

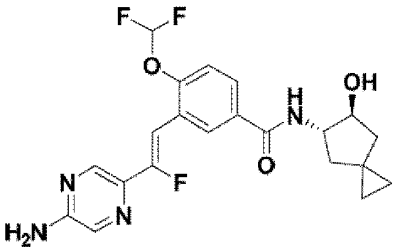
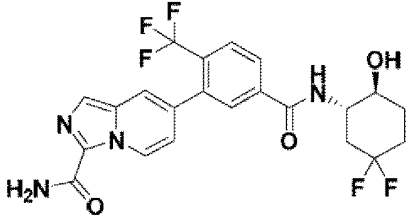
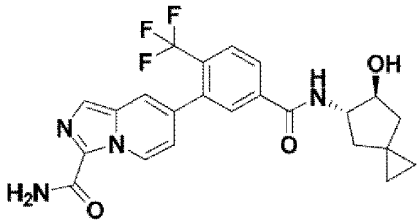
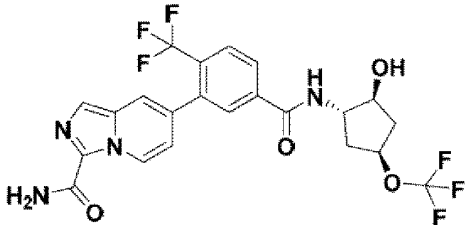
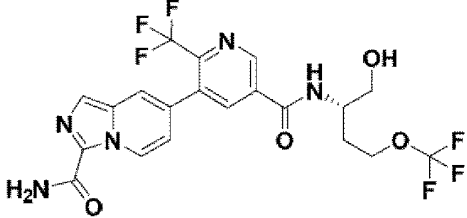
実施例	構造式
1 6	
1 7	
1 8	
1 9	
2 0	

[0220] [表5]

実施例	構造式
2 1	
2 2	
2 3	
2 4	
2 5	

[0221]

[表6]

実施例	構造式
2 6	
2 7	
2 8	
2 9	
3 0	

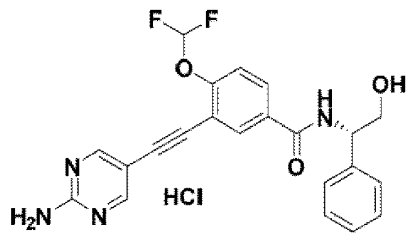
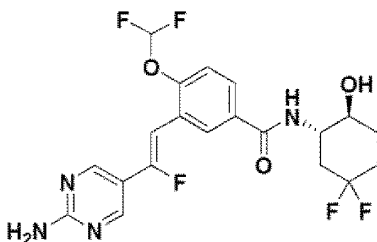
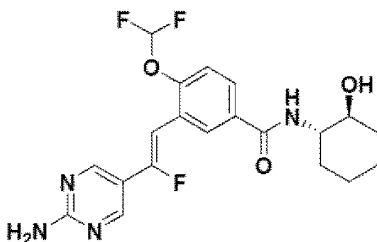
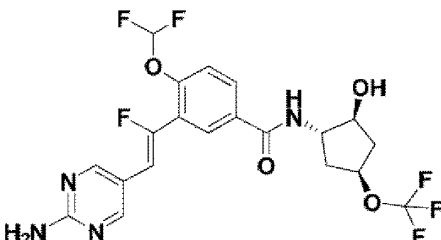
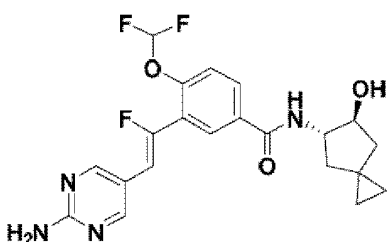
[0222]

[表7]

実施例	構造式
3 1	
3 2	
3 3	
3 4	
3 5	

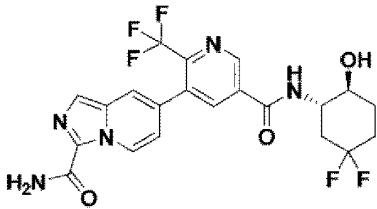
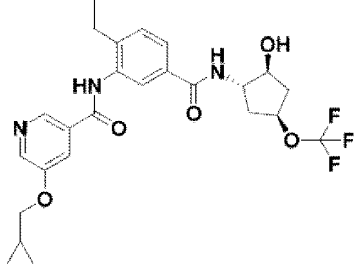
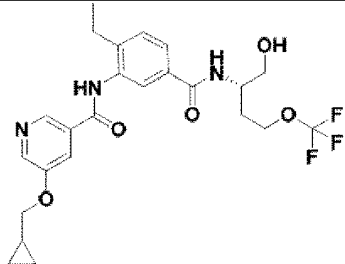
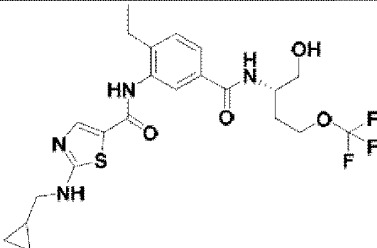
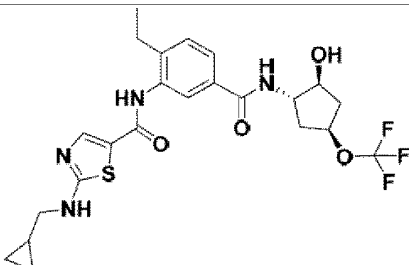
[0223]

[表8]

実施例	構造式
3 6	 <chem>Nc1ccn(C#Cc2ccc(OC(F)F)cc2C(=O)N[C@@H](c3ccccc3)CO)c1.Cl</chem>
3 7	 <chem>Nc1ccn(C=C(F)c2ccc(OC(F)F)cc2C(=O)N[C@@H](C(F)F)CO)c1</chem>
3 8	 <chem>Nc1ccn(C=C(F)c2ccc(OC(F)F)cc2C(=O)N[C@@H]C3CCCCC3O)c1</chem>
3 9	 <chem>Nc1ccn(C=C(F)c2ccc(OC(F)F)cc2C(=O)N[C@@H](CO)C(F)(F)F)c1</chem>
4 0	 <chem>Nc1ccn(C=C(F)c2ccc(OC(F)F)cc2C(=O)N[C@@H]C3CC4C(C3)CC4O)c1</chem>

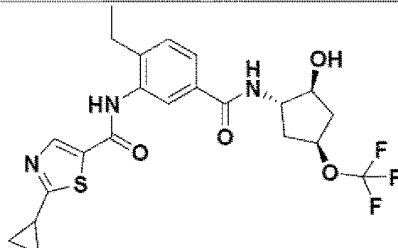
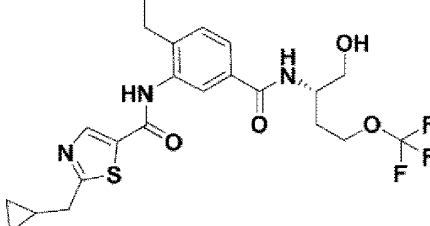
[0224]

[表9]

実施例	構造式
4 1	
4 2	
4 3	
4 4	
4 5	

[0225]

[表10]

実施例	構造式
4 6	
4 7	

[0226] 以下に、本発明に用いられる化合物の生物試験例を示す。

[0227] <試験例1 DDR1キナーゼ阻害作用の評価>

1. 被検物質の調製

被検物質はジメチルスルホキシド（DMSO、ナカライテスク、13445-74）で10mMに調製し、化合物ごとに6濃度を選択し、それぞれ終濃度1000、100、10、1、0.1、0.01、0.001 μ Mの濃度になるようにDMSOで希釈した。さらに、この溶液を50mMのHEPES（富士フィルム 和光純薬、340-01371）、1mMのEGTA（DOJINDO、G002）、10mMの塩化マグネシウム六水和物（ナカライテスク、20908-65）、2mMのジチオトレイトール（ナカライテスク、14112-52）、0.01% Tween20（東京化成工業、T0543）含有のバッファーで、330000、33000、330、33、3、0.3、0.03nMになるように化合物ごとに6濃度を選択して希釈し、被検物質溶液とした。

2. DDR1キナーゼのキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

化合物ごとに6濃度を選択し、調製した被検物質溶液を、それぞれ終濃度

10000、1000、100、10、1、0.1、0.01 nMになるよう、384ウェルプレート（Corning、4512）に3 μ L/wellで添加した。DDR1蛋白（カルナバイオサイエンス、08-113）を終濃度0.5 nMになるよう、2 μ L/wellで添加した。基質としてLANCE Ultra ULight™-poly GAT（パーキンエルマー、TRF0101）とATP（シグマアルドリッチ、A6559）をそれぞれ終濃度50 nM、100 μ Mになるように混和し、5 μ L/wellで添加した。室温で2時間インキュベート後、終濃度10 mMのEDTA（DOJINDO、K001）および終濃度1 nMのEuropium（パーキンエルマー、AD0068）を含むLANCE Detection Buffer（パーキンエルマー、CR97-100）を10 μ L/wellで添加した。室温で1時間インキュベーション後、Envision（パーキンエルマー）もしくはSpectraMax iD5（モレキュラーデバイス）で615 nmおよび665 nmの蛍光強度を測定した。試験は、Duplicateで行った。

3. 測定結果の解析

665 nMの蛍光強度を615 nMの蛍光強度で除した値を算出し、各被験物質における最大阻害率を100%、最低阻害率を0%として、被験物質による阻害率を算出した。被験物質のIC₅₀値（50%阻害濃度）は、ロジスティック回帰分析により算出した。各実施例化合物の結果を以下の表5に示す。

[0228]

[表11]

実施例	DDR-1 IC ₅₀ (nM)	実施例	DDR-1 IC ₅₀ (nM)
1	7	25	1.7
2	3.6	26	5.1
3	0.86	27	4
4	0.56	28	0.86
5	0.25	29	0.81
6	0.39	30	1.8
7	4.4	31	2.2
8	6.4	32	2.6
9	2.9	33	1.8
10	1.2	34	8.2
11	2.2	35	3.3
12	1.1	36	8.6
13	0.87	37	1.5
14	2.5	38	1.2
15	2.2	39	0.39
16	7.5	40	0.48
17	1.6	41	6.0
18	2.2	42	1.6
19	3.2	43	6.8
20	3.1	44	9.4
21	0.27	45	1.3
22	0.82	46	9.1
23	0.25	47	5.1
24	3.6		

<試験例2 DDR1発現U2OS細胞におけるDDR1キナーゼ阻害作用の評価>

1. 被検物質の調製

被検物質はDMSOで10mMに調製し、それぞれ終濃度1000、10

0、10、1、0.1 μ Mの濃度になるようにDMSOで希釈した。さらに、この溶液を10%ウシ胎児血清（FBS、Gibco、10270106）含有E-MEM培地（富士フィルム和光純薬、051-07615）で、60000、6000、600、60、6、0.6 nMになるように希釈し、被験物質溶液とした。

2. DDR1発現U2OS細胞におけるDDR1キナーゼ阻害作用の測定
10%FBS+E-MEM培地に 2.5×10^5 cells/mLに懸濁したDDR1発現U2OS細胞（DiscoverX、93-0894C3）を20 μ Lずつ384ウェルプレート（DiscoverX、92-0013）に播種し、37℃、5%CO₂で一晩培養した。

翌日に、調製した被検物質溶液を、それぞれ終濃度10000、1000、100、10、1、0.1 nMになるよう、5 μ L/wellで添加した。37℃、5%CO₂で1時間インキュベーション後、I型コラーゲン（新田ゼラチン、631-00771）を終濃度50 μ g/mLになるよう、5 μ L/wellで添加し、37℃、5%CO₂で一晩培養した。

翌日に、プレートを1時間室温においた後、PathHunter（登録商標）Detection Kit（DiscoverX、93-0001）の取扱い手順書に従い、検出溶液を5 μ L/wellで添加し、室温で2時間インキュベーション後、Envision（パーキンエルマー）で発光強度を測定した。試験は、Duplicateで行った。

3. 測定結果の解析

Blank（I型コラーゲン刺激のみ）を100%、陰性対照群（I型コラーゲン刺激なし）を0%として、被験物質による阻害率を算出した。被験物質のIC₅₀値（50%阻害濃度）は、ロジスティック回帰分析により算出した。各実施例化合物の結果を以下の表6に示す。

[0229]

[表12]

実施例	DDR-1 IC ₅₀ (nM)	実施例	DDR-1 IC ₅₀ (nM)
1	2.9	25	1.9
2	3.8	26	2.0
3	3.6	27	1.0
4	1.8	28	7.8
5	1.8	29	3.1
6	5.8	30	7.8
7	5.0	31	5.3
8	1.6	32	5.4
9	2.5	33	7.4
10	7.2	34	4.4
11	12.0	35	1.2
12	1.4	36	23.0
13	1.9	37	4.0
14	8.3	38	9.9
15	1.4	39	3.9
16	1.3	40	5.6
17	1.7	41	35.0
18	15.0	42	5.4
19	2.7	43	24.0
20	1.6	44	1.5
21	1.1	45	6.8
22	1.7	46	4.4
23	4.1	47	5.9
24	9.7		

<試験例3 抗糸球体基底膜抗体誘発腎炎モデルを用いた *in vivo* 薬効の検討>

1. 被験物質の調製

被験物質を秤量し、0.5% メチルセルロース（信越化学工業）+99

． 5 % 大塚蒸留水（大塚製薬工場）に懸濁することで、被験物質投与液を調製した。

2．動物モデルの作製

W K Y / N C r l C r l j ラット（7 週齢オス）に、3 3 . 3 μ g / m L の抗糸球体基底膜抗体（Chondrex、7 0 2 2 1）を含有するリン酸緩衝生理食塩水（Wako、0 4 5 - 2 9 7 9 5）を3 0 0 μ L ずつ尾静脈内投与した。7 日後より7 日間、被験物質を1 日2 回投与し、投与開始6 日目から7 日目にかけてラットを代謝・採尿ケージに移動させ、2 4 時間尿を採取した。採取した尿の重量を測定した。

3．尿中アルブミン量の測定

尿1 5 0 μ L をサンプルカップ（6 5 0 - M、B M B i o S T）に移した。J C A - B M 6 0 5 0 自動分析装置（J E O L）を用いて、尿中のアルブミン濃度の定量を行った。測定した尿重量で補正し、尿中アルブミン量を算出した。

4．測定結果の解析

抗糸球体基底膜抗体未投与群および媒体投与群の尿中アルブミン量をそれぞれ0 % および1 0 0 % として、被験物質投与群での尿中アルブミン量の比率を算出した。実験結果を表 7 に示す。

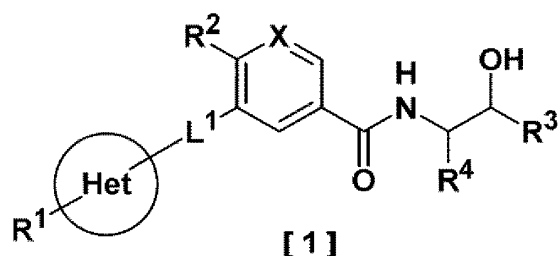
[0230] [表13]

実施例	投与量 (m g / k g)	媒体投与群と比較した尿中アルブミン量 (%)
1	5 0	7 0
3	5 0	7 8
4	2 . 5	6 9
5	1 0	5 7
6	5	7 2
7	3 0	6 9
1 0	1 0	6 9
1 4	5 0	7 6

請求の範囲

〔請求項1〕 次の式〔1〕：

〔化1〕



〔式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されているアミノ、場合により置換されているアルコキシ、場合により置換されているアリール、ハロアルキル、シクロアルキル、場合により置換されているスルホニル、シアノ、場合により置換されているカルバモイル、ヘテロアリール、およびジアルキルホスホリルから選択される1つまたは2つの基であり、

Het は、5員～10員のヘテロアリールであり、

L^1 は、結合手、 $-CO-NH-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CO-NH-$ のカルボニル基($C=O$)は、 Het に結合し、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、 Het に結合し、

R^a は、水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^b は、水素原子、またはハロゲン原子であり、

X は、 N 、または $C-R^c$ であり、

ここで R^c は、水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^2 は、水素原子、エチル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^3 は、水素原子であり、

R^4 は、水素原子、場合により置換されているフェニル、または場

合により置換されているアルキルであり、

或いは

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルを形成する]で表される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項2]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されているアミノ、場合により置換されているアルコキシ、場合により置換されているアリール、ハロアルキル、場合により置換されているカルバモイルから選択される1つまたは2つの基であり、

Hetは、5員～10員のヘテロアリールであり、

L^1 は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、 $-CO-NH-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CO-NH-$ のカルボニル基($C=O$)は、Hetに結合し、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、Hetに結合し、

R^a は水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^b は水素原子、またはハロゲン原子であり、

Xは、N、または $C-R^c$ であり、 R^c は水素原子、またはハロゲン原子であり、

R^2 は、エチル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^3 は、水素原子であり、

R^4 は、水素原子、場合により置換されているフェニル、または場合により置換されているアルキルであり、

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項3] R^1 が、水素原子、場合により置換されているアルキル、場合に置換されているアミノ、場合により置換されているカルバモイルから選択される1つまたは2つの基であり、

Het は、5員～10員のヘテロアリアルであり、

L^1 は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、 Het に結合し、

R^a は水素原子であり、

R^b はハロゲン原子であり、

X は、 N 、または $C-R^c$ であり、 R^c は水素原子であり、

R^2 は、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されている C_3-C_8 シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項4] R^1 が、水素原子、アルキル、アミノ、カルバモイルから選択される1つまたは2つの基であり、

Het が、ピリミジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジルであり、

L^1 は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、 Het に結合し、

R^a は水素原子であり、

R^b はハロゲン原子であり、

X は、 N 、または $C-R^c$ であり、 R^c は水素原子であり、

R^2 は、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 ジフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 トリフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジフルオロアルキル、または C_1-C_6 トリフルオロアル

ルキルであり、

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合により置換されているシクロペンチル、場合により置換されているシクロヘキシル、または場合により置換されているスピロ〔2. 4〕ヘプタニルである、請求項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項5]

R^1 が、水素原子、アルキル、アミノ、カルバモイルから選択される基であり、

H e t が、ピリミジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジルであり、

L^1 は、結合手、 $-CR^a=CR^b-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、

ここで、 $-CR^a=CR^b-$ の $-CR^a$ は、H e t に結合し、

R^a は水素原子であり、

R^b はハロゲン原子であり、

Xは、N、または $C-R^c$ であり、 R^c は水素原子であり、

R^2 は、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、 C_1-C_6 ジフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 トリフルオロアルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジフルオロアルキル、または C_1-C_6 トリフルオロアルキルであり、

R^3 と R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲン、およびハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換されたシクロペンチル、ハロゲン、およびハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換されたシクロヘキシル、ハロゲン、およびハロアルコキシから選択される1つまたは2つの基で置換されたスピロ〔2. 4〕ヘプタニルである、請求項1に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項6]

次の(1)～(47)の化合物からなる群から選択される化合物もし

くはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]-3-[(ピリミジン-5-イル)エチニル]ベンズアミド、

(2) 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ベンズアミド、

(3) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ベンズアミド、

(4) 3-[2-(5-アミノピラジン-2-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ベンズアミド、

(5) 3-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ベンズアミド。

(6) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]-3-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]ベンズアミド、

(7) 3-[2-(5-アミノピラジン-2-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]ベンズアミド、

(8) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル]-

4- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1S) -1- (3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] ベンズアミド、

(9) 3- [2- (2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル] -4- (ジフルオロメトキシ) -N- [(2S) -1-ヒドロキシ-3- (4-メトキシフェニル) プロパン-2-イル] ベンズアミド、

(10) 3- [(1Z) -2- (5-アミノピラジン-2-イル) -2-フルオロエテニル] -4- (ジフルオロメトキシ) -N- [(1S, 2S, 4S) -2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、

(11) 5- [(1Z) -2- (2-アミノピリミジン-5-イル) -2-フルオロエテニル] -6-エチル-N- [(1S, 2S, 4S) -2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ピリジン-3-カルボキサミド、

(12) 3- [(1Z) -2- (2-アミノピリミジン-5-イル) -1-フルオロエテニル] -4- (ジフルオロメトキシ) -N- [(2S) -1-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメトキシ) ブタン-2-イル] ベンズアミド、

(13) 4- (ジフルオロメトキシ) -3-フルオロ-5- [(1Z) -1-フルオロ-2- (5-メトキシピリジン-3-イル) エテニル] -N- [(1S, 2S, 4S) -2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、

(14) 7- (5- { [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロヘキシル] カルバモイル} -2- (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

(15) 5- {3-カルバモイルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-7-イル} -N- [(1S, 2S, 4S) -2-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミド、

(16) N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-カルボキサミド、

(17) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(18) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-3-[2-(ピリミジン-5-イル)エチニル]ベンズアミド、

(19) 4-(ジフルオロメトキシ)-3-[2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチニル]-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(20) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル]-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド、

(21) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(22) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]ベンズアミド、

(23) 3-[2-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S)-6-ヒドロキシピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(24) 4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(2S)-1-ヒドロ

キシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-3-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]ベンズアミド、

(25) 3-[(1Z) -2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S) -5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド、

(26) 3-[(1Z) -2-(5-アミノピラジン-2-イル)-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(5S, 6S) -6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]ベンズアミド、

(27) 7-(5-{ [(1S, 2S) -5, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(28) 7-(5-{ [(5S, 6S) -6-ヒドロキシスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]カルバモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(29) 7-(5-{ [(1S, 2S, 4S) -2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(30) 5-{3-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-イル}-N-[(2S) -1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、

(31) 7-(5-{ [(2S) -1-ヒドロキシ-4-(トリフル

オロメトキシ) ブタン-2-イル] カルバモイル} -2-(トリフル
オロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-カル
ボキサミド、

(32) N-(2-エチル-5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-
(トリフルオロメトキシ) ブタン-2-イル] カルバモイル} フェ
ニル)-5-(3-フルオロフェニル) ピリジン-3-カルボキサミ
ド、

(33) N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒ
ドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] カルバモ
イル} フェニル)-5-(3-フルオロフェニル) ピリジン-3-カル
ボキサミド、

(34) 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)
-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(
1S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] ベ
ンズアミド、

(35) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]
-N-[(2S)-1-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプ
ロパン-2-イル]-4-(ジフルオロメトキシ) ベンズアミド ヒ
ドロクロリド、

(36) 3-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル) エチニル]
-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-
1-フェニルエチル] ベンズアミド ヒドロクロリド、

(37) 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)
-2-フルオロエテニル]-N-[(1S, 2S)-5, 5-ジフル
オロ-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-(ジフルオロメトキシ
) ベンズアミド、

(38) 3-[(1Z)-2-(2-アミノピリミジン-5-イル)
-2-フルオロエテニル]-4-(ジフルオロメトキシ)-N-[(

1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] ベンズアミド、
(39) 3 - [(1 Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] ベンズアミド、
(40) 3 - [(1 Z) - 2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - フルオロエテニル] - 4 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(5 S, 6 S) - 6 - ヒドロキシピロ [2, 4] ヘプタン - 5 - イル] ベンズアミド、
(41) 5 - {3 - カルバモイルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル} - N - [(1 S, 2 S) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
(42) 5 - (シクロプロピルメトキシ) - N - (2 - エチル - 5 - {[(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] カルバモイル} フェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
(43) 5 - (シクロプロピルメトキシ) - N - (2 - エチル - 5 - {[(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] カルバモイル} フェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
(44) 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - N - (2 - エチル - 5 - {[(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ブタン - 2 - イル] カルバモイル} フェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド、
(45) 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - N - (2 - エチル - 5 - {[(1 S, 2 S, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) シクロペンチル] カルバモイル} フェニル) - 1,

3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(46) 2-シクロプロピル-N-(2-エチル-5-{[(1S, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバモイル}フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド、

(47) 2-(シクロプロピルメチル)-N-(2-エチル-5-{[(2S)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ブタン-2-イル]カルバモイル}フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド。

[請求項7] 請求項1に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項8] 請求項1に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有するDDR1キナーゼ阻害剤。

[請求項9] 請求項1に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含んでなる、DDR1キナーゼの阻害方法。

[請求項10] 請求項1に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、DDR1キナーゼが関与する疾患の予防剤又は治療剤。

[請求項11] 請求項1に記載の化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、アルポート症候群、IgA腎症、Goodpasture症候群、抗糸球体基底膜腎炎、ループス腎炎、ANCA関連腎炎、糖尿病性腎症、紫斑病性腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎不全、微小変化型ネフローゼ症候群、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体性糸球体腎炎、膜性腎症、肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、非小細胞性肺癌

、小細胞性肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、大腸がんまたは変形性関節症の治療剤。