

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5756518号

(P5756518)

(45) 発行日 平成27年7月29日 (2015. 7. 29)

(24) 登録日 平成27年6月5日 (2015. 6. 5)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 487/04 1 4 2

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

C O 7 D 487/04 1 4 1

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

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 4 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-516964 (P2013-516964)
 (86) (22) 出願日 平成23年6月3日 (2011. 6. 3)
 (65) 公表番号 特表2013-529652 (P2013-529652A)
 (43) 公表日 平成25年7月22日 (2013. 7. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2011/000935
 (87) 国際公開番号 W02012/000304
 (87) 国際公開日 平成24年1月5日 (2012. 1. 5)
 審査請求日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)
 (31) 優先権主張番号 201010216603. 7
 (32) 優先日 平成22年7月1日 (2010. 7. 1)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

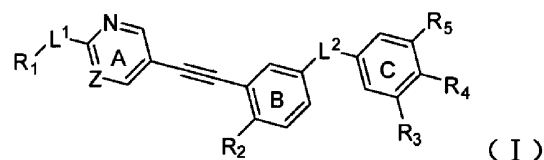
(73) 特許権者 511015560
 中国科学院广州生物医薬及健康研究院
 GUANGZHOU INSTITUTE
 OF BIOMEDICINE AND
 HEALTH, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES
 中国広東省広州市科学城開源大道190号
 190 Kai Yuan Avenue
 , Science Park Guang
 zhou, Guangdong Chin
 a
 (74) 代理人 110000176
 一色国際特許業務法人
 (72) 発明者 丁 克
 中国広東省広州市科学城開源大道190号
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環アルキニルベンゼン化合物と、その医療用組成物および使用

(57) 【特許請求の範囲】

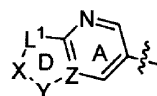
【請求項 1】

式 (I) を持つ複素環アルキニルベンゼン化合物、およびその薬学的に許容される塩または立体異性体。

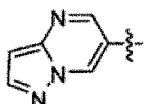


(式中、 L^2 は $-CONH-$ または $-NHCO-$ として選択され；

R_1 はZ原子部位の L^1 を介してA環を縮合して、



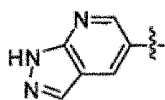
で表される縮合ペンター複素環であって、



または

10

20



を形成する基であり；

R_2 はメチル基であり；

R_3 は CF_3 であり；

R_5 がHである場合、 R_4 は

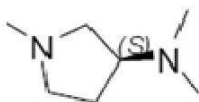
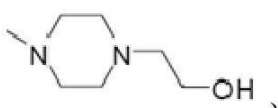
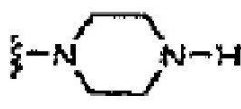
$(CH_2)_n-Het^1$ であるか、

あるいは、 R_4 がHである場合、 R_5 は、

Het^2 である

(式中、 n は0または1として選択され；

Het^1 は、



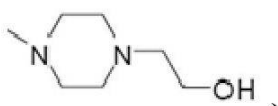
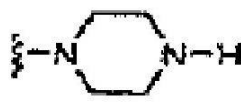
または



であり；

Het^2 はイミダゾリル基かトリアゾリル基であり；

前記



イミダゾリル基、

または

トリアゾリル基

の、CまたはNの位置にC₀～C₅アルキルが組み込まれる)

【請求項2】

前記複素環アルキニルベンゼン化合物は

4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド;

N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド;

4-メチル-N-(3-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド;

3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド;

3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

N-(4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド;

(S)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド;

(R)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド;

(S)-3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

(R)-3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドビメシレート;

3-(2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドジヒドロクロリド;

メチル-N-(3-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-

10

20

30

40

50

6-イル)エチニル)ベンズアミドメシレート;
 N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-
 4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)
 ベンズアミドメシレート;
 3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチ
 ル-N-(3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(ト
 リフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドメシレート

から選択される

請求項1に記載の複素環アルキニルベンゼン化合物および薬学的に許容される塩または立
 体異性体。

10

【請求項3】

請求項1または2の複素環アルキニルベンゼン化合物、またはその薬学的に許容される
 塩もしくは立体異性体を薬学的に許容されるキャリアと共に含む、腫瘍を治療するための
 医薬組成物。

【請求項4】

白血病を予防または治療するための薬剤を調製するための、請求項1～3のいずれか1
 項の複素環アルキニルベンゼン化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性
 体の使用方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、式(I)の複素環アルキニルベンゼン化合物、薬学的に許容される塩および
 立体異性体、および式(I)のその化合物のプロドラッグ、ならびに腫瘍を予防または治
 療するための薬剤、特に臨床的に生じるグリベック耐性を克服する薬剤を調製するための
 活性成分としてのその応用に関する。

【背景技術】

【0002】

がんは、ヒトの死因では循環器疾患に次いで第2位である。環境汚染および他の要因の
 ため、悪性腫瘍の発生率が急速に高まっている。WHOが2003年に発表したデータに
 よると、悪性腫瘍患者は世界で1億人を超える。約620万人の悪性腫瘍の患者ががんで
 死亡しており、総死亡数の12%～25%を占めている。2020年には新規症例が全世
 界で年間1500万例に達すると推定される。最近、プロテインチロシン阻害剤の新規な
 抗がん剤がいくつか開発されており、大きな臨床効果を上げている。しかしながら、がん
 患者の増大する臨床的ニーズを満たすには依然としてほど遠い。抗がん剤はなお世界の薬
 剤開発において最も盛んな分野の1つである。

30

【0003】

化学的または生物学的アプローチにより腫瘍細胞の増殖の重要な調節因子を阻害して腫
 瘍細胞を選択的に殺す戦略として分子標的がん治療法がある。分子標的治療法は、従来
 の細胞傷害性薬物と比較して、腫瘍増殖と密接に関連する重要な分子を選択的に調節するた
 め、毒性および副作用が少なく、高い特異性および選択性で患者を治療することができる
 。また分子標的がん治療法は、従来の化学療法および放射線療法と組み合わせることで効
 力を高めて、手術後の再発を抑えることもできる。プロテインチロシンキナーゼ阻害剤グ
 リベック(STI571)は、がんの分子標的治療法の新時代を切り開くものであった。
 この分子標的治療法はここ数年で急速に発達した。がんの分子標的治療法の出現は、従来
 の薬剤投与の概念および方法に影響を与えた。たとえば、分子標的治療法は毒性および副
 作用が少ないため、標的剤は通常、第I相の臨床(c l i n i c)試験で用量制限毒性お
 よび最大耐量に到達しない。分子標的治療剤の最大耐量の適用を必要とすることなく、満
 足のいく有効性を達成することができる。標的がん治療法はホットな話題の1つであり、
 がん治療法として開発される傾向にある。

40

【0004】

50

プロテインチロシンキナーゼ（PTK）は、多くの重要なタンパク質のチロシン残基のフェノール性ヒドロキシル基をリン酸化し、さらに機能タンパク質の機能を活性化することもできる。ヒトの体には520を超えるプロテインキナーゼが存在し、その約半分がプロテインチロシンキナーゼ（PTK）である。これらのタンパク質は、細胞内のシグナル伝達経路で非常に重要な役割を果たしており、細胞の広範囲に及ぶ生物学的プロセス、たとえば増殖、分化、死を調節する。プロテインチロシンキナーゼの機能が低下すると、一連の疾患が引き起こされる。研究により、プロトオンコジーンおよびオンコジーンの活性化の半分がプロテインチロシンキナーゼに関係することが示されている。プロテインチロシンキナーゼの異常発現は、細胞増殖の調節障害を引き起こし、さらに腫瘍をも引き起こす可能性がある。さらに、プロテインチロシンキナーゼの異常発現は、腫瘍の浸潤および転移、新生血管の形成、ならびに化学療法剤に対する耐性とも密接に関係する。新規なプロテインチロシンキナーゼ阻害剤の開発は、世界で最もホットな話題の1つとなっており、どの国の研究開発機関も主眼とするところである。

10

【0005】

プロテインチロシンキナーゼの数十を超える小分子阻害剤および抗体がこれまでに臨床試験に入っており、その中には臨床使用が承認され、優れた治療効果を達成しているものもある。すなわち、フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病および消化管間質腫瘍を治療するBCR-ABL阻害剤グリベック；非小細胞癌腫を治療するEGFR阻害剤イレッサおよびタルセバ等である。グリベックは、がんの発生病理が分かった後に設計された、顕著な効果を有する最初の腫瘍剤である。この薬剤は、分子標的がん治療法において画期的な出来事である。グリベックの素晴らしさは2001年に、米国SCIENCE誌の科学および技術における10大ニュースの1つとして取り上げられていた。

20

【0006】

また、承認を受けたプロテインチロシンキナーゼ阻害剤の大成功により、プロテインチロシンキナーゼが臨床の（clinical）がん治療にとって有望な分子標的として確認される一方で、腫瘍の発生におけるプロテインチロシンキナーゼの重要性も確認されている。蓄積された証拠からは、突然変異遺伝子がコードするプロテインチロシンキナーゼが腫瘍の発生と直接的な関係を有すること、たとえばBCR-ABLと慢性骨髄性白血病との関係、c-KITとGIST、SCCLおよび全身性肥満細胞症との関係、PDGFRと慢性骨髄単球性白血病、隆起性皮膚線維肉腫および好酸球増加症候群との関係、Flt3と急性顆粒球性白血病との関係、B-Rafとメラノーマとの関係、RETと甲状腺癌（carcinoma）との関係が示される。さらに、c-KITは小細胞肺癌とも密接に関係する。

30

【0007】

プロテインチロシンキナーゼ阻害剤の最初の標的治療剤STI571（グリベック、メシル酸イマチニブ、中国名「Geliewei」、Novartis Pharmaceuticals）は、慢性顆粒球性白血病（CML）を治療するため2001年に米国FDAにより承認された。この薬剤は主にBcr-Abl、cKit、PDGFR等を標的とする。臨床現場（clinical）では、STI571を用いた単剤による治療によりCML患者の98%が臨床血液学的検査で良くなっており、その53%が細胞遺伝学検査で良くなっている。

40

【0008】

しかしながら、CMLの臨床管理では獲得耐性の出現が大きな問題になっている

【0009】

臨床現場（clinical）でSTI571が広く応用されているため、薬剤耐性は深刻な問題になっている。たとえば、がん患者の中にはSTI571に対して一次耐性を示す患者もあれば、投与の開始時には効果を示すものの、薬物療法の過程で徐々に二次耐性を示す患者もある。耐性とは、STI571による治療後に、慢性期の患者が血液学的完全寛解が得られないか、または急性転化期および移行期の患者が慢性期に回復できないことをいう。臨床現場（clinical）では、急性転化期のCML患者およびBCR-ABL

50

陽性のALL患者は耐性を発現するのがより一般的である。この2種の患者の約70%は、薬剤投与から3～6ヶ月後にSTI571耐性を発現する。一度耐性が起こると、状況は悪化する。耐性は、殺されることから逃れるための腫瘍細胞の1つの防御と考えられ、以下を含む多くの機構を有する：1. 標的遺伝子（BCR-ABL、c-KIT、PDGFR）の増幅；2. 標的遺伝子の突然変異；3. 標的遺伝子と無関係の腫瘍クローンの形成；4. α -1酸性糖タンパク質の産生および多剤耐性遺伝子MDR1の過剰発現。ただし、一般に認められた主な機構は、キナーゼのキナーゼドメイン（BCR-ABL、c-KIT、PDGFR）の二次突然変異である。研究により、耐性と密接に関連する共通の点突然変異には、BCR-ABLのE255K、E255V、T315IおよびD276G、ならびにc-KITのD816V等があることが立証されている。これらの突然変異のある患者は再発しやすい可能性があり、予後不良である。いくつかの報告によれば、c-KIT膜貫通ドメインのV560G突然変異を有する転移性消化管間質腫瘍（GIST）の患者で、STI571に反応し、良好な有効性が得られるのは50%に過ぎないことが示されている。一方、転移性消化管間質腫瘍の患者の別の50%は、STI571に反応しない。c-KITチロシンキナーゼの点突然変異（たとえばD816V、T315I）は、STI571に対して強い耐性を示す。インビトロ実験からは、STI571が、c-KITのD816VおよびT315I変異体を有する細胞の増殖を阻害できないこと、すなわちD816V c-KITを有する全身性肥満細胞症の患者がSTI571に反応しないことが示されている。

10

【0010】

20

いかにしてSTI571の耐性を克服するかは、現在の腫瘍医学研究の主要かつ重要なテーマである。チロシンキナーゼの新しい小分子阻害剤の開発は、STI571の耐性を克服するための重要なアプローチである。たとえば、最近販売が開始された小分子チロシンキナーゼ阻害剤、ニロチニブ（AMN107）、ダサチニブ（BMS-354825）は、STI571耐性のBCR-ABL点突然変異（T315突然変異を除く）を有する患者の一部（すべてではない）に効果を示す。AMN107は、STI571と同様に、非活性型のAb1キナーゼに競合的に結合する。AMN107は、STI571より強い親和性を示し、STI571より10～50倍強力である。AMN107は、T315Iを除く15の点突然変異を有する細胞に顕著な阻害を示し、 IC_{50} 値は10～1000nMである。BMS-354825は、STI571およびAMN107と異なり、非活性BCR-ABLおよび活性BCR-ABLの両方に結合し、阻害することができる。BMS-354825は、T315Iを除く15の点突然変異を有する細胞に顕著な阻害を示し、 IC_{50} 値は10nM～125nMの範囲である。しかしながら、AMN107もBMS-354825も、BCR-ABLのT315I変異体に効果を持たない。AMN107およびSTI571は、c-KITのD816V点突然変異を有する細胞に効果を持たない。したがって、世界のがん治療に関連する学界および産業界の双方でSTI571耐性c-KIT点突然変異（D816V）および／またはBCR-ABL点突然変異（T315Iを含む）を持つ細胞を効率的に殺すことができる新しい小分子化合物の一刻も早い開発が求められている。

30

【0011】

40

実際、現在のプロテインチロシンキナーゼ阻害剤抗腫瘍剤の大部分は、耐性関連の遺伝子突然変異を誘発する可能性があり、臨床（clinical）応用できる範囲が狭いという問題に直面している。したがって、第2世代のプロテインチロシンキナーゼ阻害剤の開発および臨床（clinical）効果の改善が極めて重要である。

【0012】

本発明は、式（I）を持つ化合物に関する。こうした化合物は、インビトロおよびインビボの両方で複数種の腫瘍細胞を効果的に阻害し、グリベック耐性変異体に対して阻害効力を示し得る。こうした阻害剤は、新世代のプロテインチロシンキナーゼ阻害剤である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

50

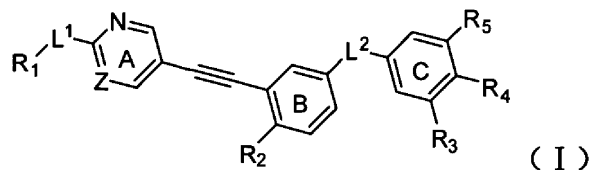
【0013】

本発明は、新型の複素環アルキニルベンゼン化合物を提供することを目的とする。

【0014】

上記の問題を解決する技術的な解決法は、下記の通りである：

式（I）を有する化合物、およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは立体異性体。



10

(I)

（式中、ZはCHまたはNとして選択され；

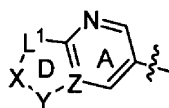
L^1 はNH、 $-N=$ 、CHから独立に選択され；

L^2 は $-CONH-$ または $-NHCO-$ として選択され；

R_1 は

1. H；
2. $C_1 \sim C_6$ アルキル；
3. $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；
4. 1つまたは2つのヒドロキシル基（単数または複数）で置換された $C_1 \sim C_5$ アルキル；
5. フェニル；
6. Z原子部位の L^1 を介してA環を縮合して、

20



のような1～3個のN原子を含む縮合ペンター複素環（式中、 L^1 は上記の通り定義した；X、Y、Zは独立にN、CHとして選択され；環Dは1～3個のN原子を含む芳香族複素環である）を形成することができる基；

30

から独立に選択され：

R_2 は、

1. H；
 2. ハロゲン（F、Cl、Br）；
 3. $C_1 \sim C_5$ アルキル；
 4. $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；
 5. Fを含む $C_1 \sim C_5$ アルキル；
- から独立に選択され

R_3 は

40

1. H；
 2. ハロゲン（F、Cl、Br）；
 3. $C_1 \sim C_4$ アルキル；
 4. $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；
 5. Fを含む $C_1 \sim C_4$ アルキル；
- から独立に選択され：

R_5 がHである場合、 R_4 は、

1. H；
2. $(CH_2)_n NR_6 R_7$ ；
3. $(CH_2)_n -Het^1$ ；

50

から独立に選択される

あるいは、 R_4 がHである場合、 R_5 は、

1. H ;
2. Het² ;

から独立に選択され

(nは0または1から独立に選択され；

Het¹ は1～3個のN原子を含む非芳香族複素環と定義され；Het² はN、O、Sのような1～3個のヘテロ原子を含む芳香族5員複素環と定義され；アルキル、シクロアルキルまたは NR_6R_7 が、Het¹ およびHet² の置換されていてもよい任意のCまたはNの位置に組み込まれる) ；

R_6 または R_7 は、

1. H ;
2. $C_1 \sim C_3$ アルキル；
3. Fを含む $C_1 \sim C_3$ アルキル；
4. $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；

から独立に選択され：

R_6 および R_7 はさらに、C原子、O原子、N原子、S原子を介して5原子、6原子、7原子または8原子の環構造を形成していてもよい)。

【0015】

好ましくは、ZはNであり、 L^1 はNHであり、

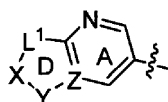
R^1 は好ましくは、

1. メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル；
2. 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；

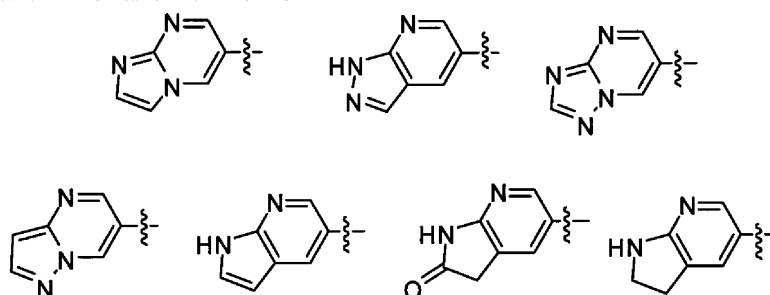
から選択される。

【0016】

好ましくは R_1 およびAは



として縮合環を形成し、縮合環は、好ましくは



から選択される。

【0017】

R_2 は、

1. H
2. メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル；
3. シクロプロピル；
4. F、Cl、Br；
5. CF_3

から選択される。

【0018】

10

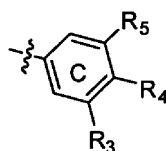
20

30

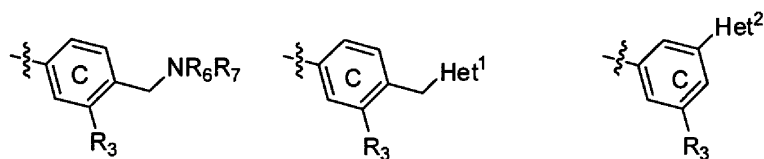
40

50

好ましくはC環



は、



10

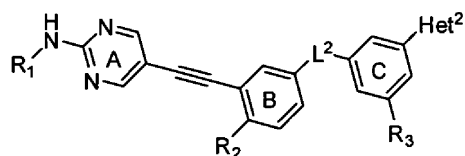
から選択され

R_3 、 R_6 、 R_7 は上記と同じ定義を有し； Het^1 は上記と同じ定義を有し、 Het^2 は、置換されたイミダゾール、置換されたピラゾール、置換されたオキサゾール、置換されたトリアゾール、置換されたオキサゾリジン、置換されたチアゾールから選択される。

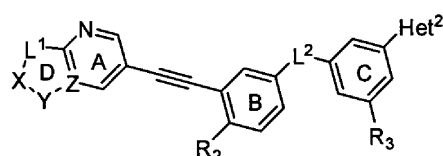
【0019】

好ましくは、別の実施形態では、式(I)を持つ化合物、およびその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは立体異性体は、

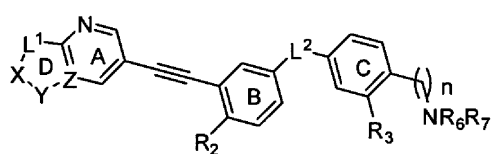
20



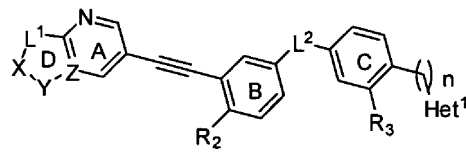
(II)



(III)



(IV)

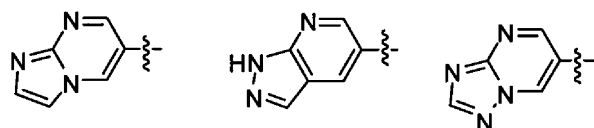


(V)

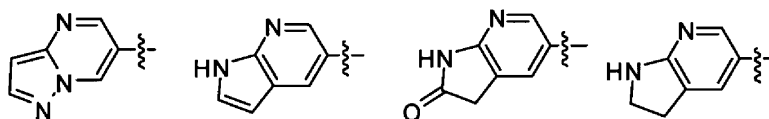
30

から選択されることが一層好ましく、式中、

X、Y、ZはN、CHから独立に選択され；D複素環は1～3個のN原子を含み；DとA環との縮合環は、



40



から選択され

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 n 、 L^1 、 L^2 、 Het^1 、 Het^2 は、上記と同じ定義を有する。

50

【0020】

本発明の別の目的は、上記の化合物の応用を提供することである。

【0021】

上記の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、立体異性体またはそのプロドラッグは、がんの治療または予防の新しい治療薬として使用することができる。

【0022】

本発明はさらに、過剰増殖疾患、たとえば消化管間質腫瘍（GIST）、組織球性リンパ腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌（adenocarcinoma）、肺扁平上皮癌（carcinoma）、膵癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、皮膚癌、扁平上皮癌（carcinoma）、上咽頭癌、白血病およびその他の治療に有効用量の上記の化合物を使用することができることに関する。

10

【0023】

本発明の上記の化合物およびその薬学的に許容される塩は、多くのがんの増殖を効果的に阻害すること、およびBCR-ABL、c-KIT、PDGFなどのプロテインキナーゼを阻害することができ、抗腫瘍剤として使用し、臨床的に生じるグリベックに対する耐性を克服することができる。当業者であれば理解できるように、本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩は、ヒトのがんまたは哺乳類のがんを含む過剰増殖疾患の治療用途に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0024】

20

【図1】実施例1のK562の異種移植モデルにおける体重に対する化合物D747ヒドロクロリド（po、qd）の作用に関する略図である。

【図2】実施例1のK562の異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D747ヒドロクロリド（po、qd）の作用に関する略図である。

【図3】実施例21のK562の異種移植モデルにおける体重に対する化合物D822メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

【図4】実施例21のK562の異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D822メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

【図5】実施例17のK562の異種移植モデルにおける体重に対する化合物D767メシレート（po、qd）および化合物D800メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

30

【図6】実施例17のK562の異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D767メシレート（po、qd）および化合物D800メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

【図7】実施例41のK562の異種移植モデルにおける体重に対する化合物D824メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

【図8】実施例41のK562の異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D824メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

【図9】実施例41のBAF3-T315Iの異種移植モデルにおける体重に対する化合物D824メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

40

【図10】実施例41のBAF3-T315Iの異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D824メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

【図11】実施例41のBAF3-T315Iの異種移植モデルにおける体重に対する化合物D824メシレート（po、q2d）の作用に関する略図である。

【図12】実施例41のBAF3-T315Iの異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D824メシレート（po、q2d）の作用に関する略図である。

【図13】実施例48のK562の異種移植モデルにおける体重に対する化合物D856メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

【図14】実施例48のK562の異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D856メシレート（po、qd）の作用に関する略図である。

50

【図15】実施例34のK562の異種移植モデルにおける体重に対する化合物D968メシレート（p o、q d）の作用に関する略図である。

【図16】実施例34のK562の異種移植モデルにおける腫瘍容積に対する化合物D968メシレート（p o、q d）の作用に関する略図である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明に言及する化合物では、任意の構成要素において任意の可変基（R1、R等）が2回以上出現する場合、可変基が出現するたびに、その定義は、可変基が出現した他のときの定義とは独立している。また、置換基と可変基との組み合わせも、その組み合わせにより安定な化合物が作られる限り許容される。置換基から環系に交わる線は、表記の結合が、置換されていてよい環の任意の原子と結合できることを意味する。環系が多環系である場合、その結合が、隣接する環の任意の適切な炭素原子にのみ結合することを意味する。当業者であれば、化学的に安定であり、かつ当該分野の技術および下記の方法により容易に入手できる材料から合成することが可能である合成化合物を得るため、化合物の置換基および置換の種類を選択することができる。置換基自体が2つ以上の基で置換されている場合、これらの基は、構造が安定である限り、同一の炭素原子の基でも、または異なる炭素原子の基でもよい。

【0026】

本発明では、「アルキル」および「下付きアルキル」という用語は、一定数の炭素原子を持つ分岐鎖または直鎖アルキル基を意味する。たとえば、「C₁～C₅アルキル」の「C₁～C₅」の定義は、1個、2個、3個、4個または5個の炭素原子を持つ直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。たとえば、「C₁～C₅アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル等を含む。「シクロアルキル」という用語は、一定数の炭素原子を持つ特定の飽和単環式アルキルをいう。たとえば、「シクロアルキル」として、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、2,2-ジメチルシクロブチル、2-エチルシクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0027】

本発明では、「ヘテロアリール基」という用語は、最大6個の原子を持つ安定な単環式環、または各環が最大6個の原子を含む安定な二環式環である。環の少なくとも1つは、O、NまたはSから選択される1～4個の原子を含む芳香環である。ヘテロアリール基には、以下に限定されるものではないが、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリルがある。ヘテロアリールの定義に関しては、N原子を含む、任意のヘテロアリールのN-酸化誘導体も加えるものとする。ヘテロアリールの置換基が二環式環であり、かつ2つの環の1つが非芳香族であるか、または非ヘテロ原子含有環である場合、この二環式環は芳香環またはヘテロ原子で縮合している。

【0028】

「複素環」とは、1～4個のヘテロ原子、たとえばO、N、Sを含む、5～6個の原子を含む芳香族環または非芳香環をいう。「複素環」は、その上、上記のようなヘテロ芳香環を含む。複素環としてはさらに、ジヒドロおよびテトラヒドロ類似体を含む。「複素環」は、以下に限定されるものではないが、イミダゾリル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、1,4-アルキルジオキシニル、アルキルピロリジニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、メチレ

ンジオキシーベンゾフェノンアシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、およびそのN-オキシド等をさらに含む。複素環の置換基の結合は、C原子を介しても、またはヘテロ原子を介してもよい。一実施形態では、複素環は、イミダゾリル、ピリジル、1-ピロリドン、2-ピペリドン、2-ピリミドン、2-ピロリドン、チエニル、オキサゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル等から選択される。

【0029】

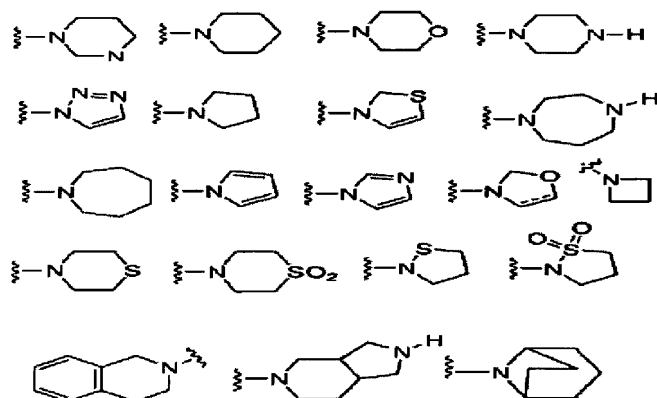
当業者であれば理解するように、本明細書の「ハロ」または「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0030】

特に記載がある場合を除き、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、複素環式基は置換されている、または置換されていなくてもよい。たとえば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、OH、ハロゲン、アルコキシル、ジアルキルアミノまたは複素環式環、たとえばモルホリニル基、ピペリジニル基から選択される1つ、2つまたは3つの置換基 (substituent) で置換されている、または置換されていてもよい。

【0031】

実施形態の1つでは、Hetは4～7個の原子を含む単環を形成している、またはHetと結合するN原子を介して各環が4～7個の原子を含む二環式環を形成している、または単環または二環式環は、N、O、Sから選択される1～2個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよく、前記複素環はさらに、 R_2 から選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、または置換されていてもよい。形成される複素環式環は、限定されるものではないが、以下の複素環を含み、前記複素環は選択的に、 R_2 から選択される1つまたは複数 (好ましくは1つ、2つまたは3つ) の置換基で置換されている、または置換されていてもよいことを銘記されたい。



【0032】

本発明は、式 (I) ～ (II) を持つ化合物の遊離形態に関し、本発明はさらに、その薬学的に許容される塩または立体異性体 (stereoisomer) に関する。本発明の具体的な例は、アミンのプロトン化塩である。

【0033】

したがって、本発明の「薬学的に許容される塩」は、本発明の塩基性化合物と有機酸および無機酸とにより形成される通常は無毒の塩を意味する。たとえば、通常は無毒の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、レモン酸、アスコルビン酸、bashing酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、ヒドロキシエチルスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から形成される。

【0034】

Berg et alは、Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19に、上記のような薬学的に許容される塩または他の代表的な薬学的に許容される塩の調製についてより詳細に記載した。

【0035】

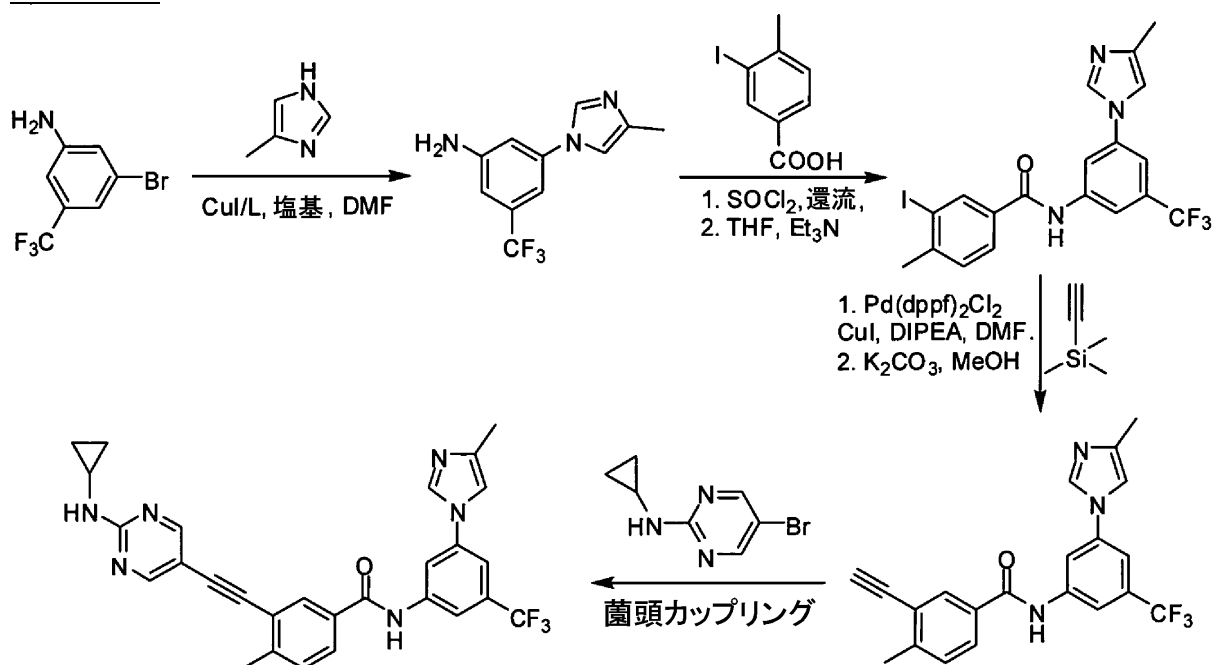
本発明の化合物は、実験手順で十分に検証されている方法、または論文に発表されている方法以外に、以下の方法を用いることにより調製してもよい。したがって以下の合成スキームは、例を概説するものであり、化合物または特定の置換基を限定するものではない。スキームにおける置換基の数は、特許請求の範囲で特定した数に従う必要はない。さらに、説明を分かりやすくするため、式（I）に示す置換が1つのみの場合であっても、化合物が複数の置換基を有することが許容される場合がある。

【0036】

スキームAに示すように、式（I）の化合物は、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを出発材料として使用して5つのステップにより合成した。

【0037】

スキームA



【0038】

一実施形態では、本発明は、ヒトがんまたは哺乳動物がんなどの過剰増殖疾患の治療のために式（I）の化合物およびその薬学的に許容される塩を使用する方法を提供する。

【0039】

一実施形態では、本発明はさらに、過剰増殖疾患、たとえば消化管間質腫瘍（GIST）、組織球性リンパ腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌（adenocarcinoma）、肺扁平上皮癌（carcinoma）、膀胱癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、皮膚癌、扁平上皮癌（carcinoma）、上咽頭癌、白血病およびその他の治療または予防のために本発明で設計された化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0040】

一実施形態では、本発明で意図される化合物およびその薬学的に許容される塩を臨床現場（clinic）で、またはその臨床効力を増強させるための研究に他のモジュレーター、たとえばエストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒/細胞障害剤、抗増殖剤、プロテイントランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HIVプロテインキナーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、細胞増殖および生存シグナル阻害剤、細胞周期チェックポイント剤の阻害およびアポトーシス誘導剤、細胞傷害性薬物、プロテインチロシン阻害剤、EGFR、VEGFR阻害剤、セリン/トレオニンプロテイン阻害剤、Bcr-Abl阻害剤、c-KIT阻害剤、Met阻害剤、Raf阻害剤、MEK阻害剤、MMP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヒスチジンデアセチラーゼ阻害剤、プロテアソーム

阻害剤、CDK阻害剤、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤、MDM2ファミリータンパク質阻害剤、IAPファミリータンパク質の阻害剤、STATファミリータンパク質の阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、インテグリン阻害剤、INF- α 、インターロイキン-12、COX-2阻害剤、p53、p53活性化因子、VEGF抗体、EGF抗体等と組み合わせて使用してもよい。

【0041】

本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩は、以下の方法に従い以下の疾患のほか、以下に記載していない他の疾患を治療するために使用してもよい。

【0042】

(1) 乳癌の治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の乳癌を治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。乳癌には、以下に限定されるものではないが、浸潤性腺癌(carcinoma)、浸潤性小葉癌(carcinoma)、非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌がある。

10

【0043】

(2) 気道癌の治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の気道癌を治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。気道癌には、以下に限定されるものではないが、小細胞肺癌(cancer)、非小細胞肺癌、気管支腺腫および胸膜肺芽腫がある。

20

【0044】

(3) 脳腫瘍の治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の脳腫瘍を治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。脳腫瘍には、以下に限定されるものではないが、脳幹および脳の奥の神経膠腫、小脳および大脳星細胞腫、上皮細胞腫、神経外胚葉性および松果体腫瘍がある。

【0045】

(4) 男性(雄性)/女性(雌性)生殖器のがんの治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の男性(雄性)/女性(雌性)生殖器のがんを治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。男性(雄性)生殖器のがんには、以下に限定されるものではないが、前立腺癌および精巣癌がある。女性(雌性)生殖器のがんには、以下に限定されるものではないが、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、膣および外陰部のがんならびに子宮がんがある。

30

【0046】

(5) 消化器官のがんの治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の消化器官のがんを治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。消化管のがんには、以下に限定されるものではないが、肛門癌、結腸癌、結腸癌、食道癌ストレート、胃癌、膵癌、小腸または唾液腺癌がある。

【0047】

40

(6) 尿道のがんの治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の尿道のがんを治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。尿道のがんには、以下に限定されるものではないが、膀胱癌、陰茎癌、腎細胞癌(carcinoma)、腎盂の癌腫、尿管癌または尿道の癌腫がある。

【0048】

(7) 眼のがんの治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の眼のがんを治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。眼のがんには、以下に限定されるものではないが、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫がある。

50

【0049】

(8) 肝臓のがんの治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の肝臓のがんを治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。肝臓のがんには、以下に限定されるものではないが、肝細胞腫瘍(悪性腫瘍(carcinoma))のファイバーボードの変化を含むあるいは含まない)、胆管癌(carcinoma)(肝内胆管癌(carcinoma))および胆管の混合肝細胞癌(carcinoma)がある。

【0050】

(9) 皮膚のがんの治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の皮膚のがんを治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。皮膚のがんには、以下に限定されるものではないが、扁平上皮癌(carcinoma)、カポジ肉腫、悪性メラノーマ、皮膚癌のMerck's細胞およびメラノーマ細胞癌がある。

【0051】

(10) 頭頸部のがんの治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の頭頸部のがんを治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。頭頸部のがんには、以下に限定されるものではないが、喉頭癌、下咽頭癌、鼻咽頭癌、中咽頭癌、ならびに口および唇のがんがある。

【0052】

(11) リンパ腫の治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者のリンパ腫を治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。リンパ腫には、以下に限定されるものではないが、AIDS関連リンパ腫、非ホッキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホッキン病および中枢神経系リンパ腫がある。

【0053】

(12) 肉腫の治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の肉腫を治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。眼のがんには、以下に限定されるものではないが、軟部組織肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ管肉腫および横紋筋肉腫がある。

【0054】

(13) 白血病の治療を必要とするヒト患者または他の哺乳動物患者の白血病を治療する方法であって、本発明の式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を患者に投与することを含む方法。白血病には、以下に限定されるものではないが、急性骨髄性白血病、急性白血病、慢性リンパ球性白血病およびフォレスト細胞白血病、慢性骨髄性白血病および有毛細胞白血病がある。

【0055】

投与および用量範囲

本発明の化合物については、標準的な薬学技術に基づき、哺乳動物、好ましくはヒトに対して単独で使用しても、あるいは薬学的に許容される受容体、補助成分または希釈液と薬学的に組み合わせて使用してもよい。たとえば、経口投与、直腸投与、局所投与、非経口投与、点眼投与、経肺投与、経鼻投与、ならびに腸および胃投与を使用してもよい。

【0056】

一実施形態では、式(I)の化合物を使用して患者のがんを治療または制御する場合、投与される本発明の化合物の経口1日投与量は、約0.1~500mg/日/kg体重である。適切な投与は、1日1回の投与、または1日2~4回の分割投与、または徐放形態での投与である。大部分の大型哺乳動物では、1日総投与量は、約0.1~1500mg/日/kg体重、好ましくは約0.5~100ミリグラム/日/kg体重である。70kg成人ヒトの場合、1日総用量は一般に0.5~100mg/日/kg体重となる。70kg成人ヒトの場合、1日総用量は一般に約1ミリグラム~約500ミリグラムとなる。

特に強力な化合物では、成人ヒトの投与量は 0.1 mg/日という低投与量でもよい。

【0057】

代謝物—プロドラッグ

本発明の化合物およびその薬学的塩の代謝物と、本発明の化合物およびその薬学的塩に変換されるプロドラッグとは、本出願の特許請求の範囲に含まれる。

【0058】

組み合わせ療法

式 I ~ I I の化合物は、上記疾患または類似の疾患の治療または軽減に有用であることが分かっている他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。組み合わせ投与では、式 I ~ I I の化合物とそうした他の薬剤とを一般に用いられる経路投与および量で同時に投与して
10
も、または連続的に投与してもよい。式 I ~ I I の化合物を 1 種または複数種の他の薬剤と同時に使用する場合、1 種または複数種の他の既知の薬剤および式 I ~ I I の化合物を含む医薬組成物が好ましい。組み合わせ療法は、重複するスケジュールで、式 I ~ I I の化合物および 1 種または複数種の他の既知の薬剤を投与する療法をさらに含む。1 種または複数種の他の薬剤と組み合わせて使用する場合、式 (Formula) I ~ I I の化合物および他の既知の薬剤を単独使用する場合より少ない投与量で使用してもよい。式 I ~ I I の化合物と組み合わせて使用される薬剤または活性成分には、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒/細胞障害剤、抗増殖剤、プロテントランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、HIV プロテインキナーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、
20
細胞増殖および生存シグナル阻害剤、細胞周期チェックポイント剤の阻害およびアポトーシス誘導剤、細胞傷害性薬物、プロテインチロシン阻害剤、EGFR、VEGFR 阻害剤、セリン/トレオニンプロテイン阻害剤の阻害剤、Bcr-Abl の阻害剤、c-KIT 阻害剤、Met 阻害剤、Raf の阻害剤、MEK 阻害剤、MMP 阻害剤、トポイソメラーゼの阻害剤、ヒスチジンデアセチラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、CDK の阻害剤、Bcl-2 ファミリータンパク質阻害剤、MDM2 ファミリータンパク質阻害剤、IAP ファミリータンパク質の阻害剤、STAT ファミリータンパク質の阻害剤、PI3K、AKT 阻害剤、インテグリン阻止の阻害剤、INF- α 、インターロイキン-12、COX-2 阻害剤、p53、p53 活性化因子阻害剤、VEGF 抗体、EGF 抗体等があるが、これに限定されるものではない。
30

【0059】

一実施形態では、式 I ~ I I の化合物と組み合わせて使用される薬剤または活性成分には、以下に限定されるものではないが、アルデスロイキン、アレンドロネート、インターフェロン、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリノールナトリウム、パロノセトロン塩酸塩、ヘメル、アミノグルテチミド、アミフォスチン、アムルピシン、アンアクリジン、アナストロゾール、ドラセトロン、アラネスプ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アロマシン、5-Nシチジン、アザチオプリン、BCG もしくは BCG、ベスタチン塩酸塩、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、ブロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、アレムツズマブキャンパス、カペシタビン、カルボプラチン、カソデックス、セフェゾン、セアムスIL、D
40
NR、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クラドリビン、クロリドリン酸、シタラビン、シクロホスファミド、ダカルバジン、アクチノマイシンD、DNX、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、吉草酸エストラジオール、セフジニルインターロイキン2、酢酸メチルプレドニゾロン、デスロレリン、デクスラゾキサソ、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキシフルリジン、ドロナビノール、キン-166-キトサン複合体、エリガード、ラスブリカーゼ、塩酸エピルビシン、アプレピタント、エピルビシン、 α -エポエチン、エリスロポエチン、エプタプラチン、レバミゾール、エストラジオール製剤、17- β -エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、アミフォスチン、ヒドロキシルホスフェート、エトポフォス、エトポシド、ファドロゾール、タモキシフェン、フィルグラス
50

チム、フィナスチリド、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5-フッ素
 BrdUホスフェート、5-フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ホル
 メスタン、塩酸シタラビン、ホテムスチン、フルベストラント、免疫グロブリン、ゲム
 シタピン、ゲムツズマブオゾガマイシン、メシル酸イマチニブ、カルムスチンカプセル、
 ゴセレリン、ヒドロコルチゾン、エリスローヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシ尿素
 、イブリツモマブチウキセタン。イダルビシン、イホスファミド、インターフェロン α 、
 INF- α 2、インターフェロン α -2A、インターフェロン α -2B、インターフェロ
 ン α -n1、INF α -n3、インターフェロン β 、インターフェロン γ -1a、IL-
 2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、キノコの硫酸多糖、レトロゾ
 ール、ロイコボリン、ロイプロリド、酢酸リユープロレリン、レバミゾール、左旋性フォ
 リン酸のカルシウム塩、レボチロキシナトリウム、レボチロキシナトリウム、ロムス
 チン、ロニダミン、ドロナビノール、ナイトロジェンマスタード、メコバラミン、酢酸メ
 ドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、エステル化エストロゲン
 、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、アミノレブリン酸メチルエステル
 、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロンアン
 トラキノン、トリロスタン、クエン酸アドリアマイシンリポソーム、ネダプラチン、ペグ
 フィルグラスチム、オプレルベキン、ニューボジェン、ニルタミド、タモキシフェン、N
 SC-631570、組換えヒトインターロイキン1- β 、オクトレオチド、塩酸オンダ
 ンセトロン、ヒドロプレドニゾン経口溶液、オキサリプラチン、パクリタキセル、プレド
 ニゾン、L-アスパラギナーゼ酵素リン酸ナトリウム調製物、ペガシス、ペントスタチン
 、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、アドジョインTHP、ミトラマイシン、ポルフィマ
 ーナトリウム、プレドニムスチン、プレドニゾロンステアグラート、プレドニゾロン、プ
 レマリン、C κ ウンビリカル、組換えヒトエリスロポエチン、ラルチトレキセド、リ
 ビー、エチドロネートレニウム-186、リツキシマブ、レドクソン-A、ロモペプチド
 、塩酸ピロカルピン錠、オクトレオチド、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン
 、ソブゾキサン、メチルプレドニゾロン、パホス酸、幹細胞治療剤、ストレプトゾシン、
 塩化ストロンチウム-89、レボチロキシナトリウム、タモキシフェン、タムスロシン
 、TNF- α 、タストラクトン、ドセタキセル、テセロイキン、テモゾロミド、テニボシ
 ド、プロピオン酸テストステロン、テストステロンプロピオネート、チオグアニン、チオ
 テパ、甲状腺刺激ホルモン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、
 トラスツズマブ、トレオスルファン、ビクトリアA酸、メトトレキサート錠、3メチルメ
 ラミン、トリメトトレキサート、トリプトレリン、ダブルヒドロキシ酢酸、トリプトレリン
 のナフタレン、UFT、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、アルカリ、ピンクリス
 チン、ビンデシンビノレルビン、ビルリジン、デキストララルラゾキサン、ジノスタチンエ
 ステル、オンダンセトロン、パクリタキセル、アコルビフェン、インターフェロンr-1
 b、アフィニタック、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタ
 ン、アトラセンタン、BAY43-9006、アバスチン、CCI-779、CDC-5
 01、セブレックス、セツキシマブ、クリスナトール、酢酸シプロテロン、デシタピン
 、DN-101、ドキシソルビシン-MTC、dSLIM、デュタステリド、エドテカリン
 、エフロールニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミンヒドロクロリド、ホル
 ミウム-166DOTMP、イバンドロネート、INF- γ 、イントロン-PEG、イク
 サベピロン、イントロンキーホール状ヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、
 ラソフォキシフェン、リブラ、ロナファミブ、ミプロキシフェン、MS-209、リボソ
 ームMTP-PE、MX-6、ナファレリン、ネモルビシン、ネオバスタット、ノラトレ
 キセド、アオリモセン、オンコーTCS、オシデム、パクリタキセルポリグルタミン酸エ
 ステル、パミドロネート二ナトリウム注射薬、PN-401、QS-21、R-1549
 、ラロキシフェン、ランビルナーゼ、13-シス-ビクトリアA酸、サトラプラチン、セ
 オカルシトール、T-138067、タルセバ、DHA-PTX、チモシン α 1、ピラゾ
 フリン、チピファルニブ、チラパザミン、TLK-286、トレミフェン、トランスMI
 D-107R、バルスポダール、バプレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ビンフ

10

20

30

40

50

ルニン、Z-100およびゾレドロン酸またはこれらの組み合わせがある。

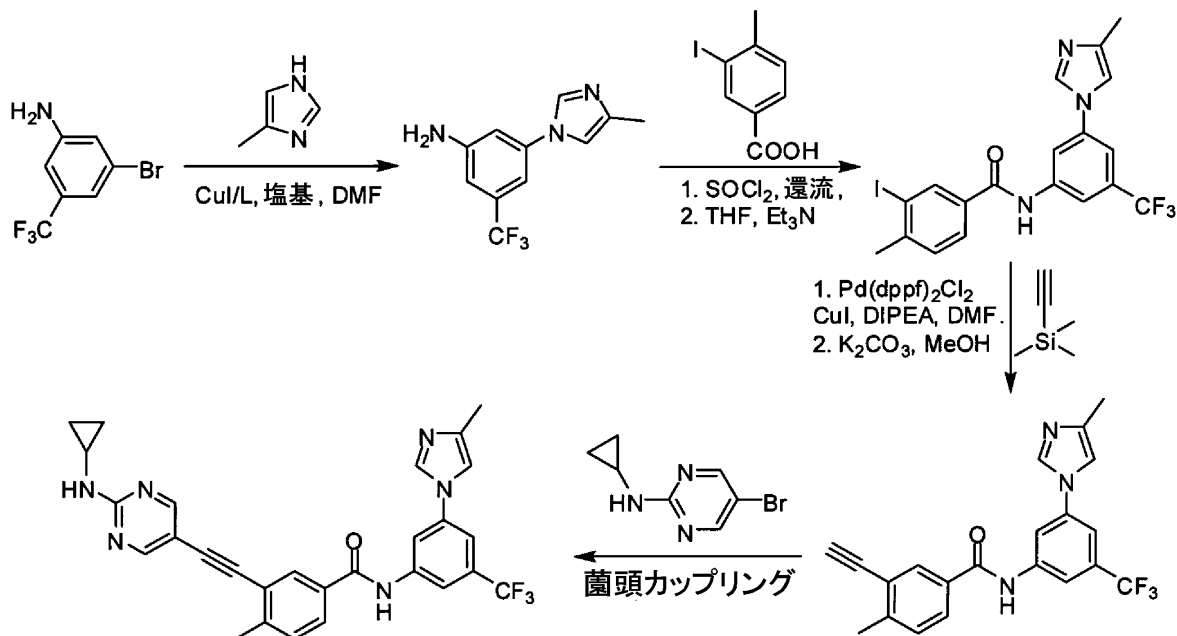
【0060】

以下の通りさらに説明を行うが、そうした実施形態を使用して本発明の保護範囲を限定することはできない。

【実施例1】

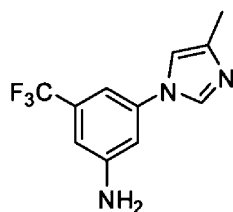
【0061】

3-(2-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド



【0062】

ステップ1. 5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-ベンゼンアミン



【0063】

一端をシールした圧力チューブに、190mgのCuI(1mmol)、1.64gの4-メチル-1H-イミダゾール(20mmol)、3.25gのCs₂CO₃(10mmol)を加える。窒素置換後、2.40gの3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)アニリン(10mmol)、350mgの1-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)エタノン(2mmol)を加え、フラスコに30mLのDMFを加えた。この混合物をシールしながら110℃で18時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を真空下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物2.19gを得た(91%)。

¹H NMR(400MHz, d-DMSO), δ 8.06(s, 1H), 7.35(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.81(s, 1H), 5.87(br, 2H), 2.15(s, 3H)。MS(ESI), m/z: 242(M⁺+H⁺)。

【0064】

ステップ2. 3-ヨード-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-

10

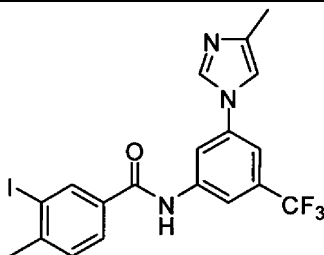
20

30

40

50

1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド



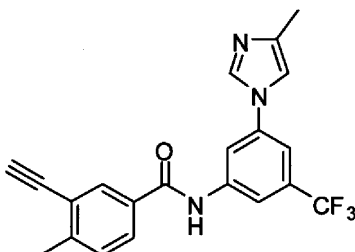
【0065】

628 mg の 3-ヨード-4-メチル安息香酸 (2.2 mmol) を含む 20 mL の SOCl_2 に 2 滴の DMF を加え、2 時間還流させる。 SOCl_2 の真空蒸発後、6.0 mL の無水 THF を加え、淡黄色の溶液を得る。ステップ 1 で得られた生成物、524 mg の 5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-ベンゼンアミン (2.0 mmol) を 6.0 mL の無水 THF に溶解し、10 mmol の Et_3N を加え、前に調製した淡黄色の溶液を全部添加するまで滴下して加える。反応混合物は 1 時間室温まで上昇する。反応をブラインを加えてクエンチし、 EtOAc で抽出した。合わせた抽出有機層を乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物 873 mg を得た。(90%)

MS (ESI), m/z : 486 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$)。

【0066】

ステップ 3. 3-エチニル-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド



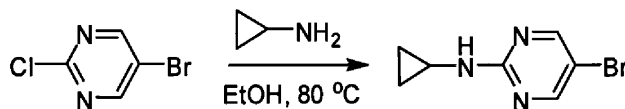
【0067】

一端をシールした圧力チューブに、ステップ 2 で得られた 485 mg の 3-ヨード-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (1.0 mmol) と、500 mg のトリメチルシリルアセチレン (5.0 mmol) と、19 mg の CuI (0.1 mmol) と、7 mg の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.01 mmol) と、1.0 mL の Et_3N を含む 3.0 mL のアセトニトリルを加え、窒素置換後、この混合物を 80 °C で 2 時間攪拌する。室温まで冷却後、この溶液を 2 cm のシリカゲルカラムで濾過した。この濾過を酢酸エチルで 3 回洗浄し、褐色の固体に濃縮し、これをさらに 5 mL のメタノールに溶解させる。次いでこの溶液を 980 mg の K_2CO_3 と一緒に加え、室温で 3 時間攪拌する。固体を濾別し、溶液をカラムクロマトグラフィーで濃縮して所望の生成物 344 mg を得た。(90%)

MS (ESI), m/z : 384 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$)。

【0068】

ステップ 4. 5-ブロモ-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン



【0069】

一端をシールした圧力チューブに、193 mg の 5-ブロモ-2-クロロピリミジン (1.0 mmol) および 285 mg のシクロプロピルアミン (5.0 mmol) を含む 3

10

20

30

40

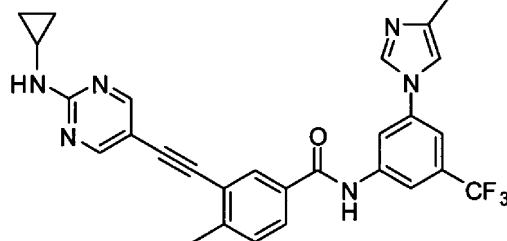
50

． 0 mL のエタノールを加え、混合物を 80℃ に加熱し、3 時間攪拌する。この反応混合物を室温まで冷却し、203 mg の固体生成物を濾過により集めて直接使用する（収率：95％）。

MS (ESI), m/z : 215 ($M^+ + H^+$)。

【0070】

ステップ 5. 3- (2- (2- (シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) -4-メチル-N- (3- (4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (D747)



10

【0071】

一端をシールした圧力チューブに、192 mg のステップ 3 の生成物、3-エチニル-4-メチル-N- (3- (4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド (0.5 mmol)、107 mg のステップ 4 の生成物、5-ブロモ-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン (0.5 mmol)、19 mg の CuI (0.1 mmol)、2.2 mg の Pd(OAc)₂ (0.01 mmol)、2.8 mg の PCy₃ (0.01 mmol) 3.0 mL の DMF、193 mg の DIPEA (1.5 mmol) を加え、窒素置換後、この溶液を 60℃ まで 12 時間加熱する。室温まで冷却後、この固体を 2 cm のシリカルゲルカラムで濾別し、酢酸エチルで 3 回洗浄し、この溶液を真空蒸発により濃縮して所望の生成物 193 mg を得た (75%)。

20

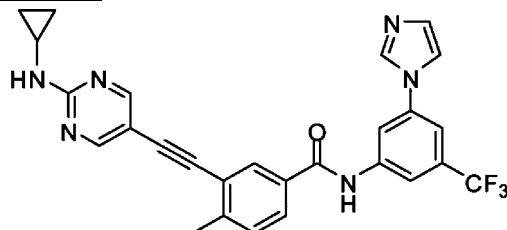
¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.69 (s, 1H), 8.54 (br, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.71 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)。MS (ESI), m/z : 517 ($M^+ + H^+$)。

30

【実施例 2】

【0072】

N- (3- (1H-イミダゾール-1-イル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) -3- (2- (2- (シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) -4-メチルベンズアミド (D729)



40

【0073】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.73 (s, 1H), 8.55 (br, 2H), 8.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1

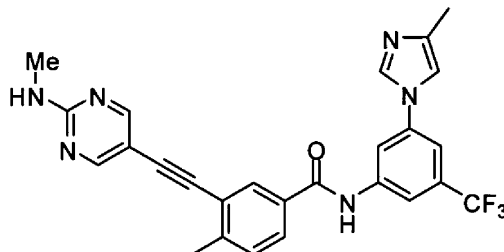
50

H), 2.78–2.73 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.73–0.68 (m, 2H), 0.53–0.49 (m, 2H)。MS (ESI), m/z : 503 ($M^+ + H^+$)。

【実施例3】

【0074】

4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンズアミド (D800)



10

【0075】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

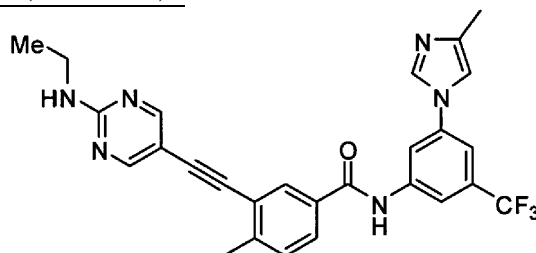
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.69 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.20–8.13 (m, 5H), 7.91 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.73–7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 2.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 491 ($M^+ + H^+$)。

20

【実施例4】

【0076】

3-(2-(2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D755)



30

【0077】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

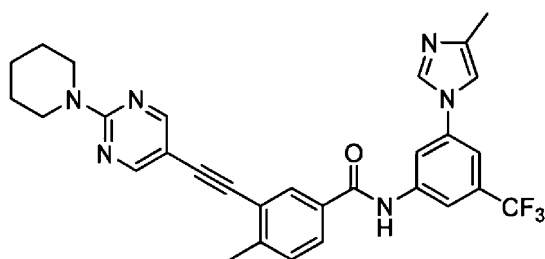
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.69 (s, 1H), 8.52 (br, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.75–7.73 (m, 2H), 7.52–7.49 (m, 2H), 3.35–3.29 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI), m/z : 505 ($M^+ + H^+$)。

40

【実施例5】

【0078】

4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンズアミド (D797)



【0079】

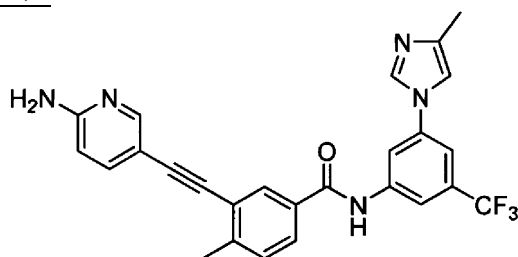
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 1.51 (4H, s), 1.62 (2H, s), 2.16 (3H, s), 3.77 (4H, s), 7.47 (2H, s), 7.70 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.15 (3H, m), 8.28 (1H, s), 8.53 (2H, s), 10.66 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 545 ($M^+ + H^+$)。 10

【実施例6】

【0080】

3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D827)



【0081】

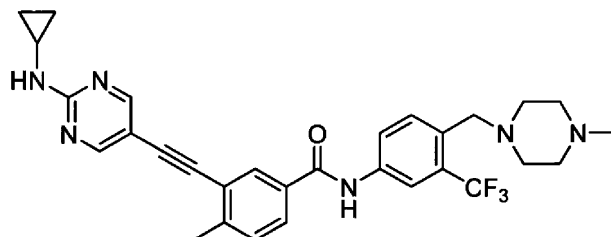
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.53 (3H, s), 6.48 (2H, s), 7.54 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J=8.0, 3.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.18 (2H, s), 8.31 (1.0H, s), 10.68 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 476 ($M^+ + H^+$)。 30

【実施例7】

【0082】

3-(2-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D825)



【0083】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

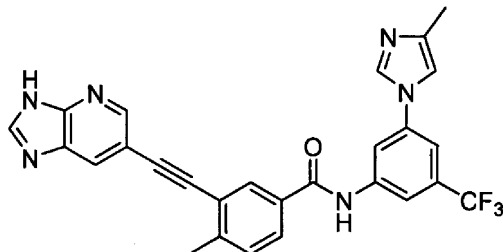
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 0.51 (2H, s), 0.70 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.60 (6H, br), 7.48 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 50

6.9 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.89 (2H, m), 8.09 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.54 (2H, s), 10.51 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 549 ($M^+ + H^+$)。

【実施例 8】

【0084】

3-(2-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D833)



10

【0085】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

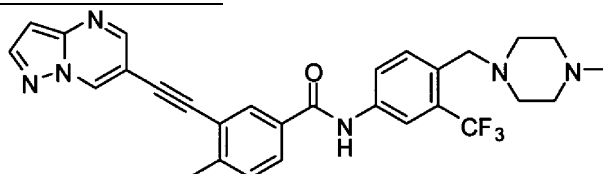
^1H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 2.18 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.20 (4H, m), 8.30 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.72 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 501 ($M^+ + H^+$)。

20

【実施例 9】

【0086】

4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド (D856)



30

【0087】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

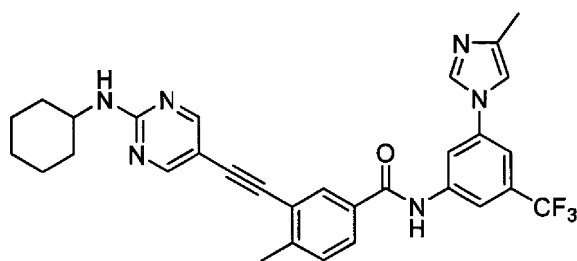
^1H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 2.17 (3H, s), 2.37 (8H, m), 2.60 (3H, s), 3.57 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J=8.0, 3.29$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.00$ Hz), 8.21 (2H, dd, $J=4.2, 2.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.58 (1H, d, $J=2.00$ Hz), 10.56 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 533 ($M^+ + H^+$)。

40

【実施例 10】

【0088】

3-(2-(2-(シクロヘキシルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D828)



【0089】

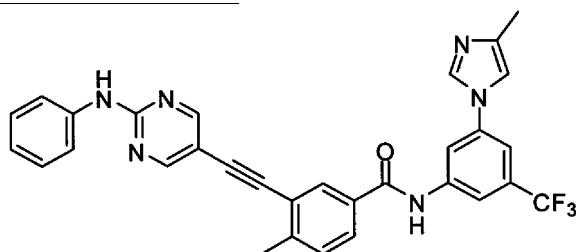
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 1.23 (4H, m), 1.71 (3H, m), 2.17 (2H, s), 2.54 (3H, s), 4.40 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.51 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=7.48\text{ Hz}$), 8.14 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.68 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 559 ($M^+ + H^+$)。

【実施例11】

【0090】

4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-5-イル)エチニル)ベンズアミド (D809)



【0091】

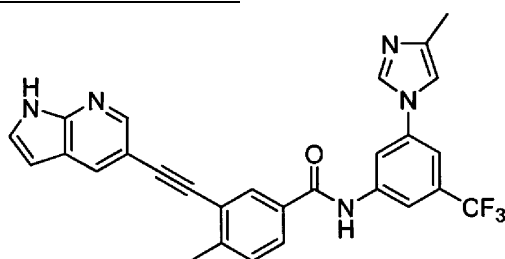
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.18 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.02 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.32 (2.0H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.75 (3H, m), 7.93 (1H, dd, $J=8.0, 3.2\text{ Hz}$), 8.17 (2H, s), 8.21 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.72 (2H, s), 10.06 (1H, s), 10.71 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 553 ($M^+ + H^+$)。

【実施例12】

【0092】

3-(2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D832)



【0093】

本化合物を実施例8と同様の手順で合成した。

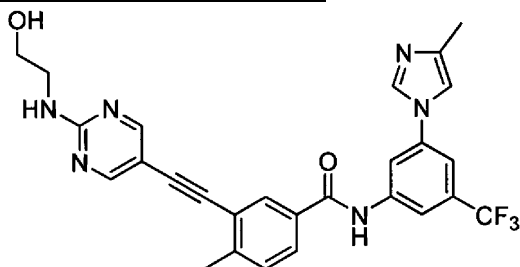
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.18 (3H, s), 2.58 (3H, s), 6.53 (1H, q, $J=1.71\text{ Hz}$), 7.53 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.92 (1H, dd, $J=8.0, 3.2\text{ Hz}$), 8.20 (3H, m), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, s), 10.70 (1H, s), 11.95 (1H, s). MS (ESI), m/z : 500 ($M^+ + H^+$).

【実施例 13】

【0094】

3-(2-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D820)

10



【0095】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

20

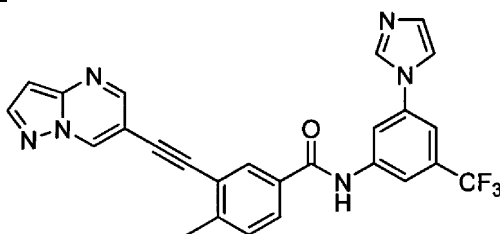
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.19 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.41 (2H, m), 3.53 (2H, m), 4.73 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.16 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.71 (1H, s). MS (ESI), m/z : 521 ($M^+ + H^+$).

【実施例 14】

【0096】

N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド (D819)

30



【0097】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.61 (3H, s), 6.85 (1.0H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.82 (2H, m), 7.98 (1H, dd, $J=8.0, 3.2\text{ Hz}$), 8.23 (2H, m), 8.35 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=2.00\text{ Hz}$), 9.59 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 10.77 (1H, s). MS (ESI), m/z : 487 ($M^+ + H^+$).

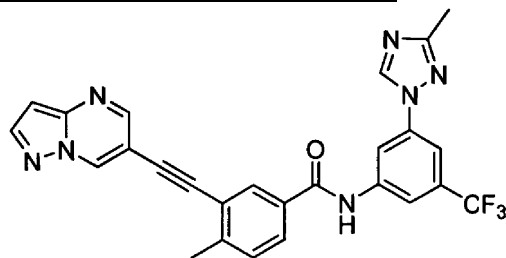
【実施例 15】

【0098】

4-メチル-N-(3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

50

ン-6-イル) エチニル) ベンズアミド (D 8 1 8)



【0099】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

10

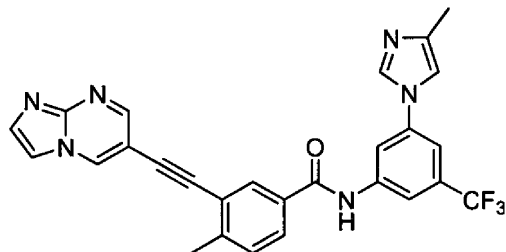
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.40 (3H, s), 2.60 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.99 (2H, m), 8.26 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.64 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.32 (1H, s), 9.58 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 10.80 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 502 ($M^+ + H^+$)。

【実施例16】

【0100】

3-(2-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D 7 9 9)

20



【0101】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

30

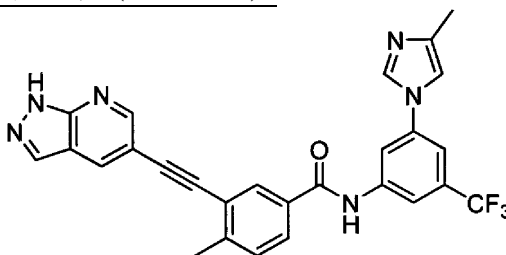
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.19 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.22 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.40 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.73 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 501 ($M^+ + H^+$)。

【実施例17】

【0102】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D 7 6 7)

40



【0103】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

50

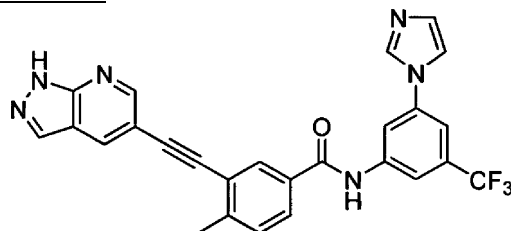
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.95 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 501 ($M^+ + H^+$)。

【実施例 18】

【0104】

N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド (D831)

10



【0105】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

20

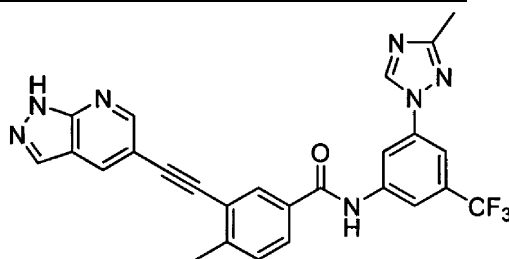
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.92 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.21 (s, 3H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 487 ($M^+ + H^+$)。

【実施例 19】

【0106】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D835)

30



【0107】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

40

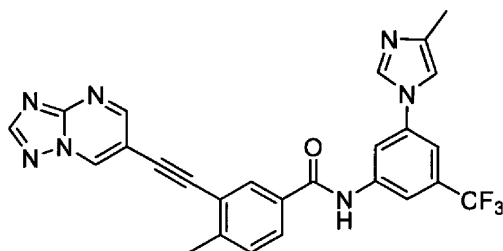
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.92 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.26 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 502 ($M^+ + H^+$)。

【実施例 20】

【0108】

3-(2-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D798)

50



【0109】

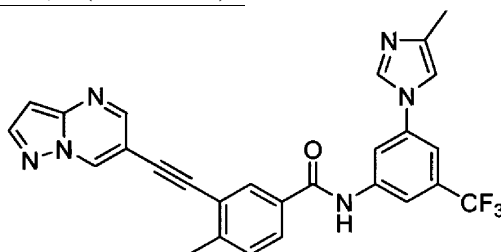
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.17 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.22 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.74 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 502 ($M^+ + H^+$)。 10

【実施例21】

【0110】

4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド (D822) 20



【0111】

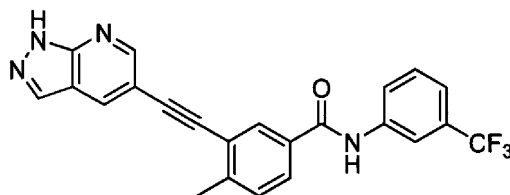
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.18 (3H, s), 2.59 (3H, s), 6.84 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.98 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.21 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.57 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 10.74 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 502 ($M^+ + H^+$)。 30

【実施例22】

【0112】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D821) 40



【0113】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

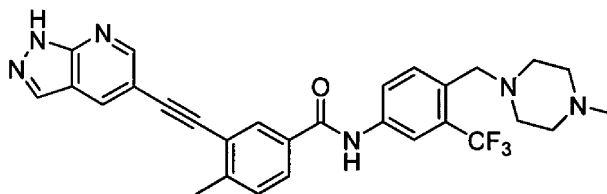
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.94 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) 50

z, 1H), 8.26 (m, 3H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 2.59 (s, 3H)。MS (ESI), m/z: 421 (M⁺+H⁺)。

【実施例 23】

【0114】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D824)



10

【0115】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

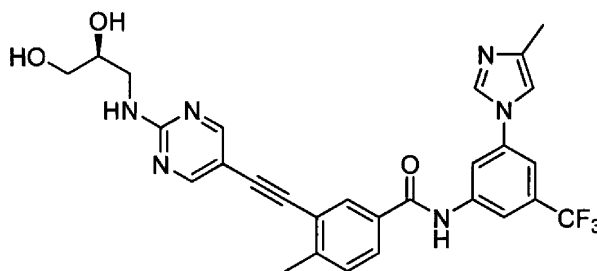
¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 13.92 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (m, 3H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.10 (brs, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。MS (ESI), m/z: 533, (M⁺+H⁺)。

20

【実施例 24】

【0116】

3-(2-(2-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D834)



30

【0117】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

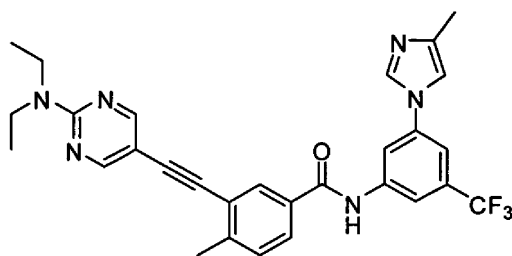
¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 2.31 (3H, s), 2.98 (1H, s), 3.65 (2H, br), 4.57 (1H, s), 4.78 (1H, s), 7.49 (4H, br), 7.70 (1H, br), 7.99 (2H, m), 8.22 (4H, s), 8.50 (2H, s), 10.67 (1H, s)。MS (ESI), m/z: 551 (M⁺+H⁺)。

40

【実施例 25】

【0118】

3-(2-(2-(ジエチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D807)



【0119】

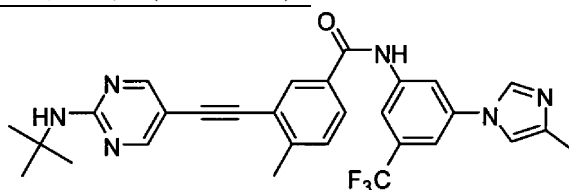
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.65 (s, 1H), 8.54 (br, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)。MS (ESI), m/z : 533 ($M^+ + H^+$)。

【実施例26】

【0120】

3-(2-(2-(tert-ブチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D806)



【0121】

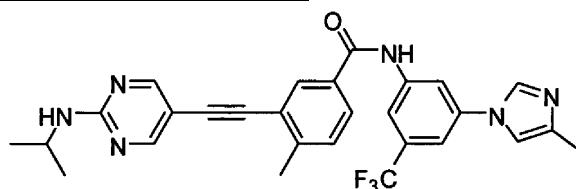
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 10.69 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。MS (ESI), m/z : 533, ($M^+ + H^+$)。

【実施例27】

【0122】

3-(2-(2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (D752)



【0123】

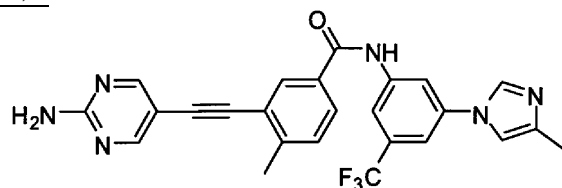
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 10.69 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。MS (ESI), m/z : 519, ($M^+ + H^+$)。

【実施例 28】

【0124】

3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(D803)



10

【0125】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

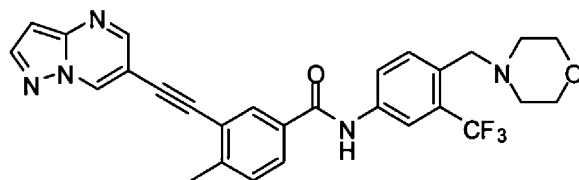
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 10.69 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.31 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 477, ($M^+ + H^+$)。

【実施例 29】

【0126】

4-メチル-N-(4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド(D931)

20



【0127】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.39 (4H, brs), 2.59 (3H, s), 3.61 (6H, m), 6.85 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21 (2H, dd, $J=4.2, 1.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.58 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 10.56 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 520 ($M^+ + H^+$)。

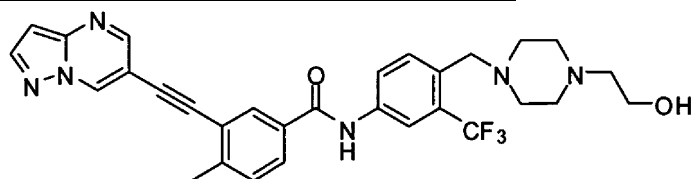
30

【実施例 30】

【0128】

N-(4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド(D942)

40



【0129】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 2.39 (10H, m), 2.59 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.36 (1H, br)

50

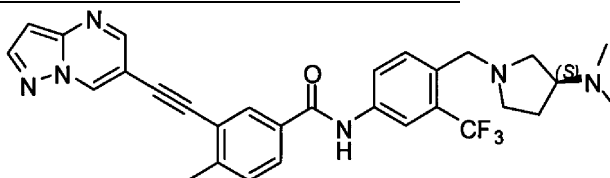
, 6.85 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21 (2H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.58 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 10.55 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 563 ($M^+ + H^+$)。

【実施例 31】

【0130】

(S)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド (D940)

10



【0131】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

^1H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 1.62 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.38 (1H, m), 2.59 (4H, m), 2.61 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.56 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.19 (2H, s), 8.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.56 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 10.55 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 547 ($M^+ + H^+$)。

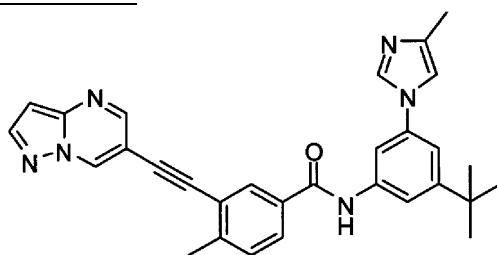
20

【実施例 32】

【0132】

N-(3-tert-butyl-5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド (D941)

30



【0133】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

40

^1H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 1.34 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.59 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, br), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.97 (2H, m), 8.08 (1H, br), 8.21 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.57 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 10.42 (1H, s)。MS (ESI), m/z : 489 ($M^+ + H^+$)。

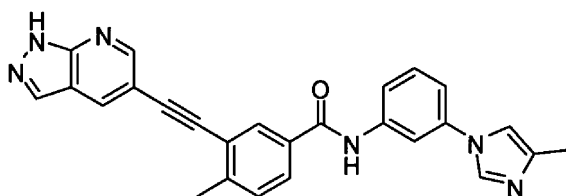
【実施例 33】

【0134】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチ

50

ル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)ベンズアミド
(D967)



【0135】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

10

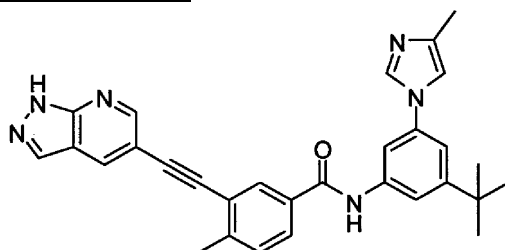
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.95 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 433 ($M^+ + H^+$)。

【実施例34】

【0136】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-N-(3-tert-ブチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-メチルベンズアミド (D968)

20



【0137】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.95 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.30 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。MS (ESI), m/z : 489 ($M^+ + H^+$)。

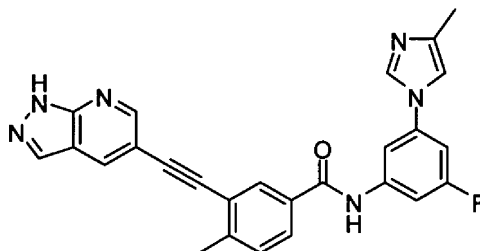
30

【実施例35】

【0138】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-N-(3-フルオロ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-メチルベンズアミド (D963)

40



【0139】

本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.94 (s, 1H), 10.5

50

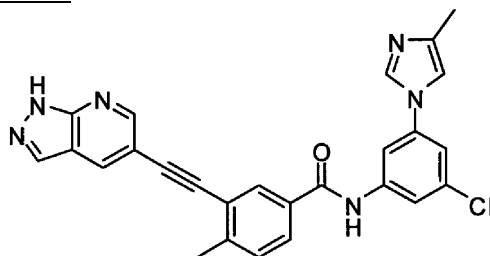
8 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J=10 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。MS (ESI), m/z: 451 (M⁺+H⁺)。

【実施例 36】

【0140】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-メチルベンズアミド (D964)

10



【0141】

20

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

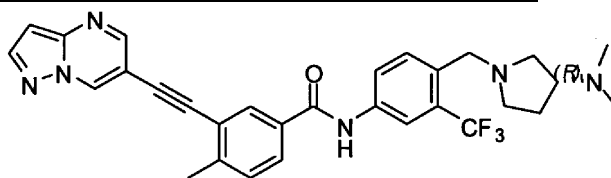
¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 13.94 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。MS (ESI), m/z: 468 (M⁺+H⁺)。

【実施例 37】

【0142】

(R)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミド (D943)

30



【0143】

本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 1.62 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.37 (1H, m), 2.59 (4H, m), 2.61 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.56 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.19 (2H, s), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.56 (1H, d, J=1.2 Hz), 10.55 (1H, s)。MS (ESI), m/z: 547 (M⁺+H⁺)。

40

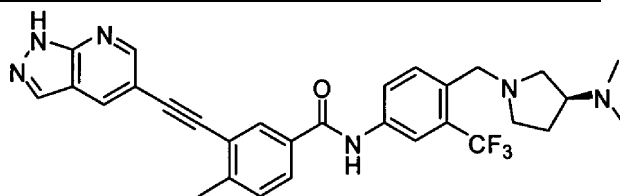
【実施例 38】

【0144】

(S)-3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフ

50

ルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (D 9 6 6)



【0145】

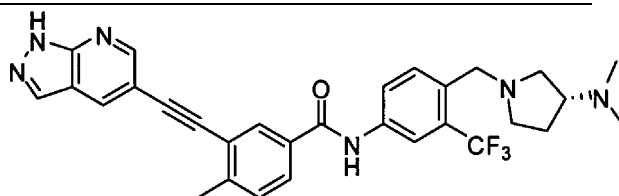
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.95 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (m, 3H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.88 (br, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.91 (s, 4H), 1.70 (m, 2H)。MS (ESI), m/z : 547 ($M^+ + H^+$)。

【実施例39】

【0146】

(R) - 3 - (2 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) エチニル) - N - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (D 9 6 5)



【0147】

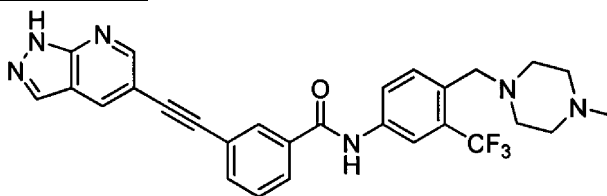
本化合物を、実施例1の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 13.95 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (m, 3H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.88 (br, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.91 (s, 4H), 1.71 (m, 2H)。MS (ESI), m/z : 547 ($M^+ + H^+$)。

【実施例40】

【0148】

3 - (2 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) エチニル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド (D 1 0 7 2)



【0149】

10

20

30

40

50

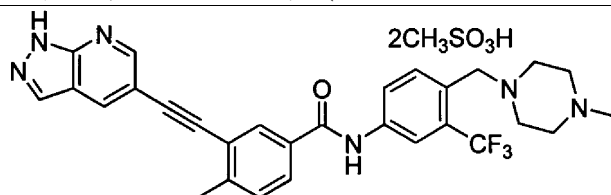
本化合物を、実施例 1 の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 10.62 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.21–8.23 (m, 3H), 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.39 (br, 8H), 2.16 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 519 ($M^+ + H^+$)。

【実施例 41】

【0150】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドジメシレート (D824ジメシレート)



【0151】

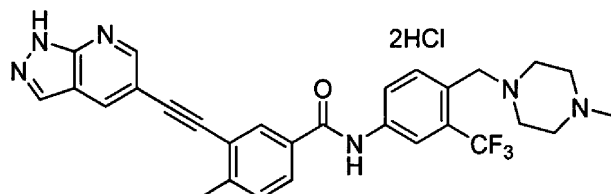
2.24 g のメタンスルホン酸 (23.31 mmol) を、500 mL の丸底フラスコ内の D824 (5.83 mmol) 3.1 g を含む 150 mL のエタノールに滴下して加える。この反応混合物は、沸騰するまで加熱すると透明になる。4 時間の還流後、反応を室温まで冷却し、白色の固体を集めて、濾過後にエタノールで 3 回洗浄する。次いで真空乾燥後、3.86 g の生成物を淡黄色の固体として得た (90%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 10.66 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.19 (br, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (br, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 6H)。MS (ESI), m/z : 533, 627

【実施例 42】

【0152】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドジヒドロクロリド (D824ジヒドロクロリド)



【0153】

3.0 g の D824 (5.64 mmol) を含む 100 mL のエタノールを 250 mL の丸底フラスコに加え、この混合物にヒドロクロリドガスを吹き込む。混合物は透明になり、16 時間の攪拌後、黄色の固体が沈殿する。この固体を集めて、エタノールで 3 回洗浄した。そして真空乾燥させて 2.63 g の所望の生成物を得る (82%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ 11.36 (br, 1H), 10.7

10

20

30

40

50

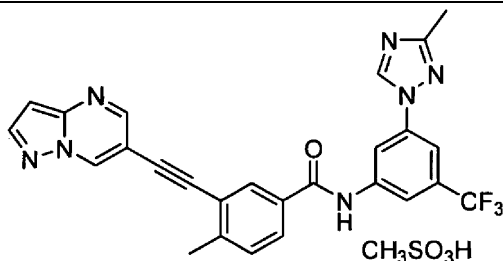
4 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18-8.23 (m, 3H), 8.04 (br, 1H), 7.96 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.15 (br, 2H), 3.55 (m, 6H), 3.08 (br, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。MS (ESI), m/z: 533

【実施例 43】

【0154】

4-メチル-N-(3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミドメシレート (D818メシレート)

10



【0155】

本化合物を、実施例 41 の手順と同様の手順を用いて合成した。

20

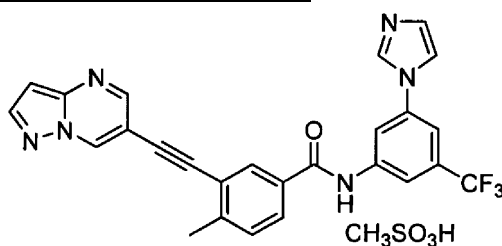
¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。MS (ESI), m/z: 502

【実施例 44】

【0156】

N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミドメシレート (D819メシレート)

30



【0157】

本化合物を、実施例 41 の手順と同様の手順を用いて合成した。

40

¹H NMR (400 MHz, d-DMSO), δ 10.93 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。MS (ESI), m/z: 487

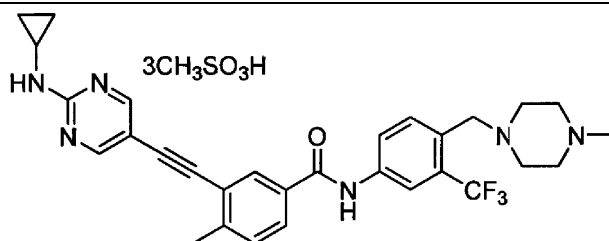
【実施例 45】

【0158】

3-(2-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロ

50

メチル) フェニル) ベンズアミドトリメシレート (D 8 2 5 トリメシレート)



【0159】

本化合物を、実施例41の手順と同様の手順を用いて合成した。

10

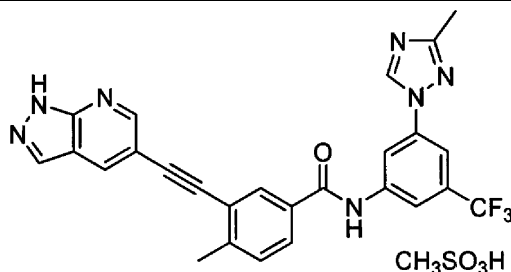
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D2O), δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.54 (br, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (s, 9H), 2.45 (br, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.08 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 0.49 (s, 2H)。MS (ESI), m/z : 549, 644

【実施例46】

【0160】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドメシレート (D 8 3 5 メシレート)

20



30

【0161】

本化合物を、実施例41の手順と同様の手順を用いて合成した。

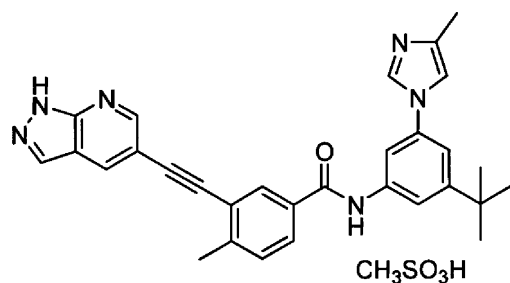
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.22-8.27 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。MS (ESI), m/z : 502

【実施例47】

【0162】

3-(2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-N-(3-tert-ブチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4-メチルベンズアミドメシレート (D 9 6 8 メシレート)

40



【0163】

10

本化合物を、実施例41の手順と同様の手順を用いて合成した。

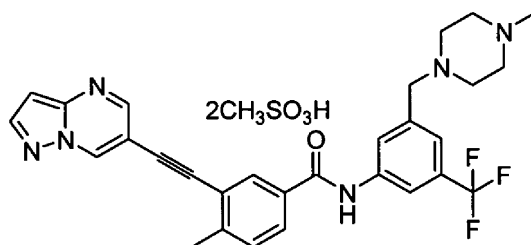
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 13.96 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.58 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.22–8.24 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). MS (ESI), m/z : 489

【実施例48】

【0164】

20

4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)エチニル)ベンズアミドジメシレート (D856ジメシレート)



【0165】

30

本化合物を、実施例41の手順と同様の手順を用いて合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d-DMSO), δ ppm 10.63 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.41–3.47 (m, 4H), 3.07–3.23 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.36 (s, 6H). MS (ESI), m/z : 533, 627

40

【実施例49】

【0166】

様々な濃度 ($1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-5}$ M) の複素環アルキニルベンゼン化合物を個別に6種の細胞株、K562 (ヒトCML細胞株)、MOLT-4 (ヒトALL細胞株)、U937 (ヒトCML細胞株)、MEG-01 (ヒトCML細胞株)、L78 (ヒト肺癌細胞株)、Ba/F3-T315I (Bcr-Abl T315Iで形質転換したマウスPro-B細胞、STI571耐性細胞株)に添加して72時間インキュベートした。72時間のインキュベーション後、細胞増殖をMTTアッセイまたはCCK8アッセイにより判定し、さらに4時間インキュベーションを行い、570 nm (CCK8、450 nm、650 nm) の吸光度を酵素マイクロプレートリーダーを用いて測定した。その結果

50

から、複素環アルキニルベンゼン化合物の処理によりどの種類の細胞もM T Tの吸収が明らかに低下し、上述の細胞、特にK 5 6 2細胞（ヒトC M L株）およびB a / F 3 T 3 1 5 I（B c r - A b l T 3 1 5 Iで形質転換したマウスP r o - B細胞、S T I 5 7 1耐性）の増殖を著しく阻害し、その阻害が用量依存性であることが示された。細胞増殖に対する複素環アルキニルベンゼン化合物の阻害活性に基づき、I C₅₀値を算出し、表1および表2にまとめた（使用した化合物は実施例1～40で合成したものであり、表1に各化合物を一連の薬剤番号で示す）。

【0167】

【表 1】

表 1. 腫瘍細胞増殖に対する一部の化合物の IC_{50} 値。(表示がない場合、単位は μM である)。

薬剤番号	K562 (ヒト慢性骨髄 性白血病細胞株)	MOLT-4 (ヒ ト急性リン パ芽球性白 血病細胞株)	U937 細胞株	MEG-01 (ヒト巨核芽球 性白血病細胞株)	K562R 細 胞	BAF3-T315 I 細胞	L78 (肺癌細 胞株)
D729	2.09nM	5.75		6.58	0.07269	0.04968	
D747	2.6nM	>10	11.54	7.537	0.096	0.09973	10.57
D752	0.003477	12.67	8.988	22.6	0.84	1.027	>10
D755	7.595nM	>10	>10	>10	0.22	0.06097	11.76
D767	0.2081nM	>100nM	>100nM	>100nM	0.089	0.00424	11.77nM
D768	2.597nM	>100nM	>100nM	>100nM	0.16	5.993	>100nM
D770	99.51nM	>100nM	>100nM	3684nM	0.16	5.993	>100nM
D771	128.6nM				1735	>10	>100nM
D797	>100nM	>10nM	>100nM	>100nM	3.366	12.95	
D798	33.99nM	>10nM	>100nM	>100nM	1.222	1.864	
D799	36.2nM	>100nM	>100nM	>100nM	0.6118	>10	
D800	1.097nM	>100nM	>100nM	>100nM	0.08966	0.09979	
D801	141.3nM	>100nM	>100nM	563806nM	0.9063	10.45	
D803	1.517nM	132nM	147.1nM	>100nM	0.06333	0.1245/00 8580	
D806	>100nM	>100nM	147.3nM	131.3nM		1.894	
D807	128.5nM	>100nM	126.3nM	>100nM	14.14	13.45	
D809	>100nM	>100nM	>100nM	114.9nM	0.1769	0.1022/0. 07115	
D818	1.383nM	>100nM	>100nM	210.1nM	0.1423	0.3936	
D819	1.504nM	145.8nM	2208nM	122nM	0.1456	3.12	
D820	1.374nM	134.3nM	>100nM	>100nM	0.03518	0.2763	
D821	0.7241nM	>100nM			0.058	0.01948	
D822	4.343nM	>100nM			0.58	1.104	
D823	>100nM	>100nM			9.63	>10	
D824	0.4941nM	>100nM			0.014	0.001645	
D825	1.882nM	92.89nM			0.05	0.0157	
D827	2.683nM	1851nM			0.059	0.0298	
D828	30.93nM	>100nM			3.07	2.477	
D831	0.4661nM		7134nM		0.054	0.0368	
D832	7.273nM		>100nM		0.2	0.02184	
D834	8.703nM		>100nM		0.19	0.2151	
D835	0.4018nM		>100nM		0.026	0.008578	
D855	0.03455	>10	7.167		1.02	1.84	
D856	0.00224	0.4994	2.001		0.067	0.0108	
D931	>10	7.429	4.596		0.51	2.754	
D940	0.0657	0.9548	0.7154		0.032	0.2447	
D941	0.002341	0.3397	0.6959		0.41	0.1022	
D942	0.003542	0.6737	1.298		0.04404	0.1016	
D943	0.008305	1.626	2.121		0.3197	0.6183	

10

20

30

40

D963	0.0009975		>1		0.07505	0.2426	
D964	0.0009378		>1		0.032	0.02423	
D965	0.0005879		0.8171		0.0057	0.006867	
D966	0.0003239		0.01854			0.01381	
D967	0.000314		5.832		0.2066	0.7981	
D968	0.0007014		>1		0.032	0.006362	

【0168】

注記：K562R：イマチニブ耐性細胞株で、特許出願人ら自身が誘導して得たものであり、この細胞株は、出願日から20年以内に出荷されることが保証される。Ba/F3-T315：BCR/ABL（突然変異T315I）を安定発現するBa/F3細胞株。この細胞株は、特許出願人ら自身が得たものであり、出願日から20年以内に出荷されることが保証されると考えられる。

10

【0169】

表2. Ba/F3細胞（Bcr-Ablの突然変異T315Iを有し、STI571耐性である）の細胞増殖に対する、一部の化合物のIC₅₀（μM）値。

【0170】

【表2】

薬剤番号	Ba/F3（T315I）
D729	<0.1

20

【実施例50】

【0171】

K562細胞（天然のBcr-Ablを発現するヒトCML細胞株）を各BALB/C-nuヌードマウスの右側腹部に接種し（5×10⁶細胞/マウス）、平均腫瘍容積が100～200mm³になったら、マウスを群分けし、経口投与を行った。各化合物の用量は、0、2、5、25および50mg/kg/p.o.、q.dの範囲内であり、各群のマウスは8～10匹であった。腫瘍容積および体重を2日に1回モニターした（各群でその日の始めに腫瘍容積および体重を記録した）。腫瘍容積は、 $\pi/6 \times a \times b \times b$ 、L×W²/2（aおよびbはそれぞれ腫瘍の長さおよび幅）として算出した。データから、D747のヒドロクロリド形態、D822、D767、D800のメシレート形態およびD824のジメチレート形態は、体重減少を引き起こさなかった。これらの化合物は優れた抗腫瘍活性を示し、これらの化合物の有効用量で体重増加を観察することができた。D747のヒドロクロリド形態、D822、D767、D800のメシレート形態およびD824のジメチレート形態はそれぞれ、25mg/kg、25mg/kg、25mg/kg、25mg/kgおよび5mg/kgの用量で腫瘍増殖を完全に阻害し得、腫瘍細胞を根絶し、腫瘍を治癒することができた。D747のヒドロクロリド形態およびD822のメシレート形態は、イマチニブより優れた抗腫瘍効果を示した。これらの結果を図1、図2、図3、図4、図5、図6、図7および図8として図に示した。

30

40

【実施例51】

【0172】

Ba/F3-Bcr/ABL-T315I細胞を各SCIDヌードマウスの右側腹部に接種した（2×10⁶細胞/マウス）。平均腫瘍容積が300～500mm³になったら、マウスを群分けし、経口投与を行った。50mg/kg、20mg/kgおよび10mg/kgのp.o.、q.2dまたはq.dなど様々な投与量群および投与間隔を設定し、各群のマウスは8～10匹とした。腫瘍容積および体重を2日に1回モニターした（各群でその日の始めに、腫瘍容積および体重を記録した）。腫瘍容積は、 $\pi/6 \times a \times b \times b$ 、L×W²/2（aおよびbはそれぞれ腫瘍の長さおよび幅）として算出した。データから、D824のジメシレート形態が25mg/kg、p.o.、q.2dまたはq.dの用量で体重増加

50

に寄与し、ほぼ完全に腫瘍増殖を抑制することができた。D 8 5 6 のジメシレート形態および D 9 6 8 のメチレート形態は、2 0 m g / k g、p o、q 2 d または q d の用量で腫瘍増殖を抑制することができた。これらの結果を図 9、図 1 0、図 1 1、図 1 2、図 1 3、図 1 4、図 1 5、図 1 6 として図に示した。

【実施例 5 2】

【0 1 7 3】

ラットの薬物動態およびバイオアベイラビリティ。S D ラット（雄 2 匹および雌 2 匹）にそれぞれ強制経口投与により 1 回（2 5 m g / k g）、または静脈内注射により投与（2. 5 ~ 1 0 m g / k g）を行った。投与後適切な時点で血液サンプルを採取し、ヘパリン抗凝固剤を加え、血液サンプルの上清を集め（3 0 0 0 r p m、1 0 分）、H P L C - M S 解析のため - 2 0 ° C で保存した。アセトニトリルを用いたタンパク質沈殿の手順後、H P L C - M S による解析のため 1 0 分間の 3 0 0 0 r p m の後上清を集めた。データをソフトウェア D A S 2. 0 で解析してコンパートメントモデルおよびノンコンパートメントモデルのパラメーターを別々に取得した。バイオアベイラビリティは、A U C データにより算出した。化合物 D 7 4 7、D 7 5 2、D 7 5 5、D 7 6 7、D 8 0 0、D 8 2 2、D 8 2 4、D 8 3 1、D 8 5 6 および D 8 2 5 に対応する、薬学的に許容される塩形態は適切な薬物動態パラメーターを有し、その後のインビボでの薬力学試験に好適である。結果を表 3 にまとめてある。

【0 1 7 4】

【表 3】

表 3 一部の化合物の薬物動態データ。

	投与経路	動物数	用量レベル (m g / k g)	AUC (0 ~ ∞) u g / L * h	C m a x (u g / l)	T 1 / 2 (時間)	T m a x (時間)	BA (経口バイオアベイラビリティ (%))
D 7 4 7 ヒドロクロリド塩	P O	♀ 2 ♂ 2	25	251684.381	6205	48.701	4.5	35.3
	I V	♀ 2 ♂ 2	10	285187.275	49750	71.753	0.033	
D 8 2 2 メシレート塩	P O	♀ 2 ♂ 2	25	10736.39	814	8.04	3	31.2
	I V	♀ 2 ♂ 2	10	13754.54	23056.25	3.15	0.033	
D 7 5 2 メシレート塩	P O	♀ 2 ♂ 2	20	70411.149	1900	7.548	20	11.54
	I V	♀ 2 ♂ 2	10	304881.256	19606.25	43.854	0.033	
D 8 0 0 ヒドロクロリド塩	P O	♀ 2 ♂ 2	5	35809.5	10975	7.5	0.033	27.1
	I V	♀ 2 ♂ 2	25	48574.3	3090	7.8	2	
D 7 6 7 ヒドロクロリド塩	P O	♀ 2 ♂ 2	25	62208	3615	7.179	7.75	19
	I V	♀ 2 ♂ 2	5	65534	15319	5.596	0.033	
D 7 5 5 ヒドロクロリド塩	P O	♀ 2 ♂ 2	25	23700	1255	8.298	6.25	63.3
	I V	♀ 2 ♂ 2	2.5	3745	510	26.181	0.033	
D 6 4 8 ヒドロクロリド塩	P O	♂ 4	25	1471.701	509.25	1.117	1	10.9
	I V	♂ 4	5	2694.862	2602.5	3.01	0.183	
D 8 5 6 ジメシレート塩	P O	♂ 4	25	31829.108	899.5	22.199	6.5	78
	I V	♂ 4	5	8165.792	934.375	19.97	0.033	
D 7 5 3 メシレート塩	P O	♂ 4	25	1080.493	147.05	18.275	4	1.6
	I V	♂ 4	5	13128.922	7418.75	58.193	0.083	
D 6 8 0 メシレート塩	P O	♀ 2 ♂ 2	50	4847.264	862	2.728	2	8.7
	I V	♀ 2 ♂ 2	10	11175.59	14168.75	3.699	0.033	

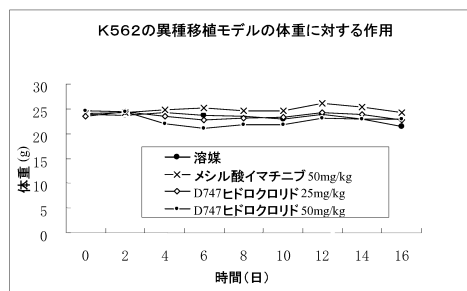
D 8 2 4 ヒドロ クロリド塩	P O	♂4	25	7108.253	390.5	10.55	6	48.7
	I V	♂4	5	2922.411	1375.625	5.557	0.067	
D 7 6 7 メシレ ート塩	P O	♂4	25	27850.615	2322.5	5.949	2.75	9.4
	I V	♂4	5	59222.45	14093.75	4.471	0.033	
D 8 3 5 ヒドロ クロリド塩	P O	♂4	25	3467.961	233	8.813	4	8.1
	I V	♂4	5	8536.548	975.625	16.863	0.033	
D 8 3 1 メシレ ート塩	P O	♂4	25	73862.101	9515	4.665	2.25	13.8
	I V	♂3	5	107229.516	64250	5.237	0.033	
D 8 2 4 ジメシ レート塩	P O	♂4	25	12628.23	774.75	8.72	4.25	58.7
	I V	♂4	5	4304.444	2235.625	6.098	0.033	
D 8 2 5 メシレ ート塩	P O	♂4	25	34561.045	1700	11.492	4.75	58.5
	I V	♂4	5	11819.424	2331.25	11.693	0.033	

10

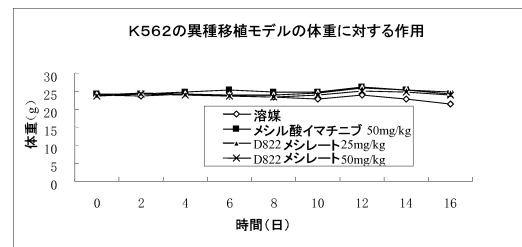
【0175】

上記の記載は本発明の実施形態の詳細および具体的な説明であるが、本発明の範囲を限定するものと理解してはならない。当業者が、本発明の精神内で多くの同等の改変および改良を行うことが考えられるが、それは本発明の保護範囲に含まれるべきものであることに留意されたい。

【図1】

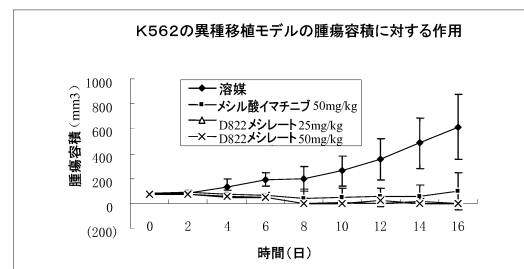
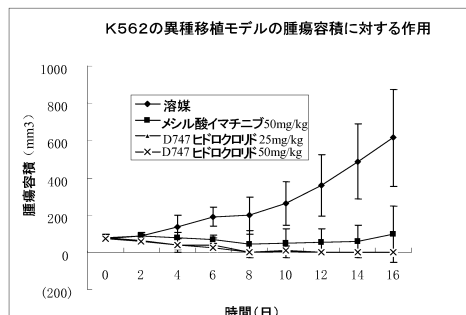


【図3】

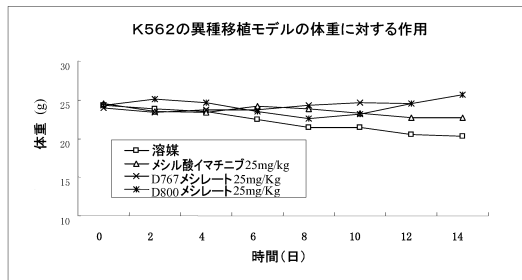


【図4】

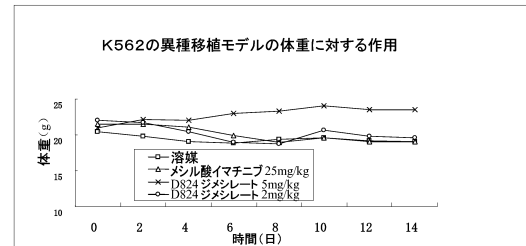
【図2】



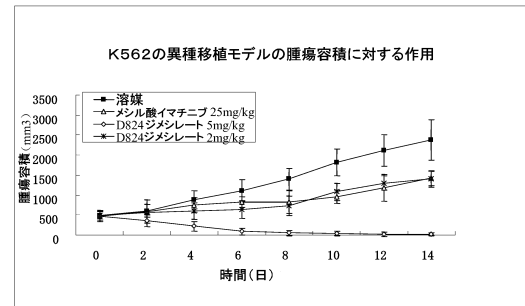
【図 5】



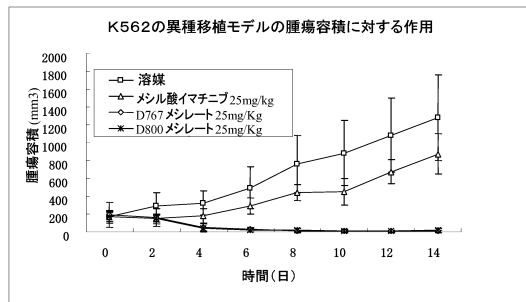
【図 7】



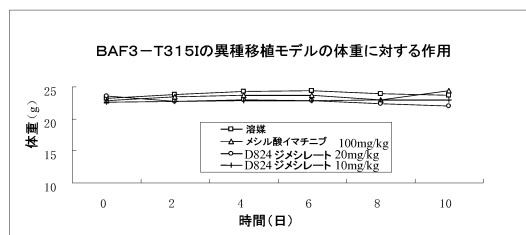
【図 8】



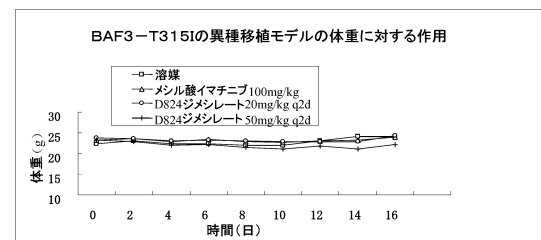
【図 6】



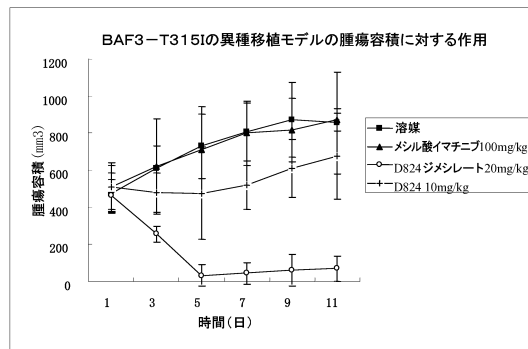
【図 9】



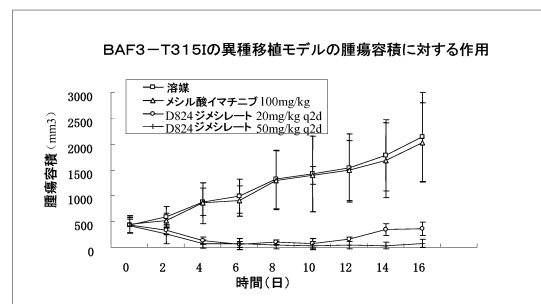
【図 11】



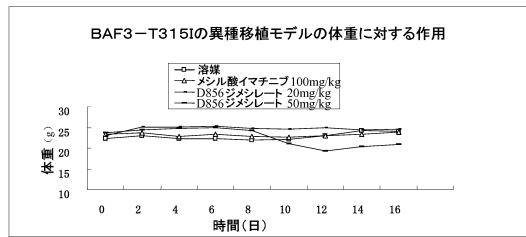
【図 10】



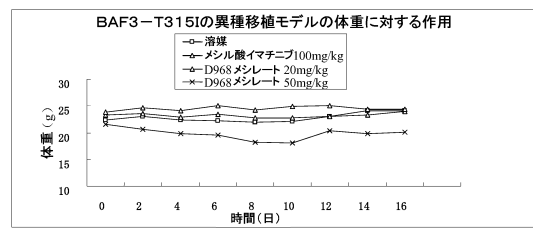
【図 12】



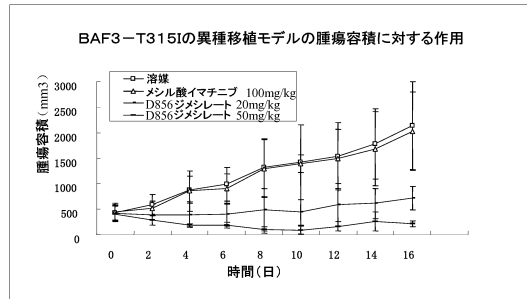
【図 13】



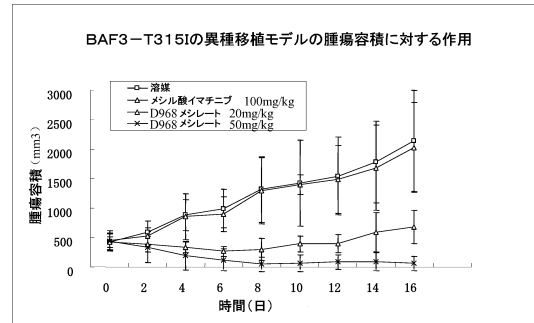
【図 15】



【図 14】



【図 16】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/437 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01) A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/519

(72)発明者 王 徳平
 中国広東省広州市科学城開源大道190号
 (72)発明者 裴 端卿
 中国広東省広州市科学城開源大道190号
 (72)発明者 張 章
 中国広東省広州市科学城開源大道190号
 (72)発明者 沈 夢▲ショウ▼
 中国広東省広州市科学城開源大道190号
 (72)発明者 羅 坤
 中国広東省広州市科学城開源大道190号
 (72)発明者 馮 玉冰
 中国広東省広州市科学城開源大道190号

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2006/044823 (WO, A1)
 特表2009-521462 (JP, A)
 J. Med. Chem. , 2007年, 50 (4) , pp. 627-640
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20
 10年, 20, pp. 4196-4200
 J. Med. Chem. , 2010年, 53 (12) , pp. 4701-4719
 QSAR Comb. Sci. , 2009年, (10) , pp. 1130-1147

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D
 A61K
 CAPLUS/REGISTRY (STN)