

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-523402

(P2015-523402A)

(43) 公表日 平成27年8月13日 (2015. 8. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 237/20 (2006. 01)	C 0 7 D 237/20	4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-524599 (P2015-524599)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月30日 (2013. 7. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年3月30日 (2015. 3. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/000897
 (87) 国際公開番号 W02014/019338
 (87) 国際公開日 平成26年2月6日 (2014. 2. 6)
 (31) 優先権主張番号 13/561, 960
 (32) 優先日 平成24年7月30日 (2012. 7. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515028458
 アスター バイオテック リミテッド ラ
 イアビリティ カンパニー
 アメリカ合衆国 バージニア州 2 3 2 1
 9 リッチモンド イースト リー スト
 リート 8 0 0 バージニア バイオテッ
 ク センター スイート # 5 3
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 稲田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

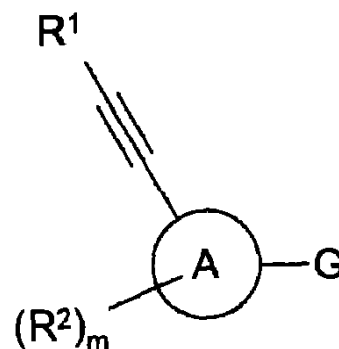
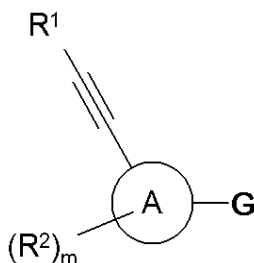
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害薬

(57) 【要約】

式 I:

【化 1】



I

I

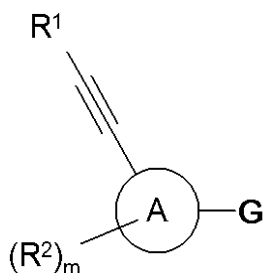
の化合物、及びこれらの医薬上許される塩、水和物、異性体、又は溶媒和物が開示される。また、式 I の化合物を含む医薬組成物、並びにタンパク質キナーゼの抑制方法及び癌、炎症などの疾患の治療方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、又はその医薬上許される塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物。

【化 1】



I

〔式中、

環 A は O、N 及び S から選ばれた 1-2 個のヘテロ原子を含む 4～8 員複素環、O、N 及び S から選ばれた 1-3 個のヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール環、又は 6～12 員アリール環であり、前記複素環、ヘテロアリール環及びアリール環は独立に $(R^2)_m$ で置換されていてもよく、

R^2 は独立に H、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、又は $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ であり、

R^1 はアリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル、又はシクロアルキルであり、前記アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル及びシクロアルキルは独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、 $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ 、アリール、複素環、又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

夫々の R^a は独立に H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール及びアリールは独立にアリール、ヘテロアリール又は複素環で置換されていてもよく、

夫々の R^b は独立に C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル及びアリールは独立に C_3-C_{10} シクロアルキル置換基及びハロ置換基から選ばれた 1～3 個の基で置換されていてもよく、

夫々の R^c は独立に H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール及びアリールは独立にアリール、ヘテロアリール又は複素環で置換されていてもよく、

夫々の R^d は独立に H、 C_1-C_6 アルキル又はアリールであり、前記アルキル及びアリールは 1～3 個のハロ置換基で置換されていてもよく、

R^e 及び R^f の夫々は独立に C_1-C_6 アルキル、又は 1～2 個のヘテロ原子（夫々独立に O、S、又は N から選ばれる）を含む 4～8 員複素環であり、前記複素環及びアルキルはハロ基及びアルキル基から選ばれた 1～4 個の基で置換されていてもよく、

夫々の R^g は独立に H、F、 C_1-C_6 アルキル、アリール又は CF_3 であり、前記アルキル及びアリールは独立にアリール、 CF_3 及びハロ置換基から選ばれた 1～3 個の基で置換されていてもよく、

夫々の R は独立に H、 C_1-C_6 アルキル又は C_3-C_{10} シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキルは独立に 1～4 個のハロ置換基で置換されていてもよく、

m は 0、1、2、又は 3 であり、

v は 0、1、2、又は 3 であり、

p は 0、1、又は 2 であり、

t は 0、1、2、又は 3 であり、かつ

G は下記の基から選ばれ、

10

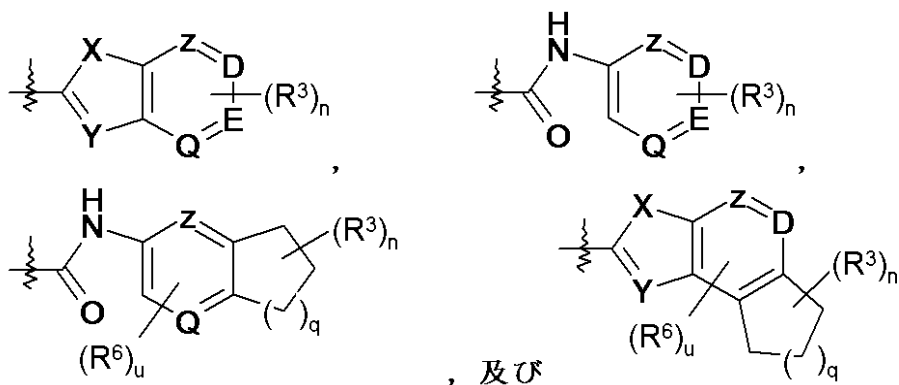
20

30

40

50

【化 2】



式中、

R^3 は独立にH、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $(CH_2)_k$ - (5員又は6員) ヘテロアリール、又は $(CH_2)_k$ - (5員又は6員) 複素環であり、前記ヘテロアリール、複素環、アルキル、及びシクロアルキルは独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^e R^f$ 、 $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、アリール、複素環、又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

R^6 は独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、又は $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ であり、

XはNH又はOであり、

YはCH又はNであり、

Z、D、E及びQは独立にCH又はNであり、

kは0、1、2、又は3であり、

nは0、1、2、又は3であり、

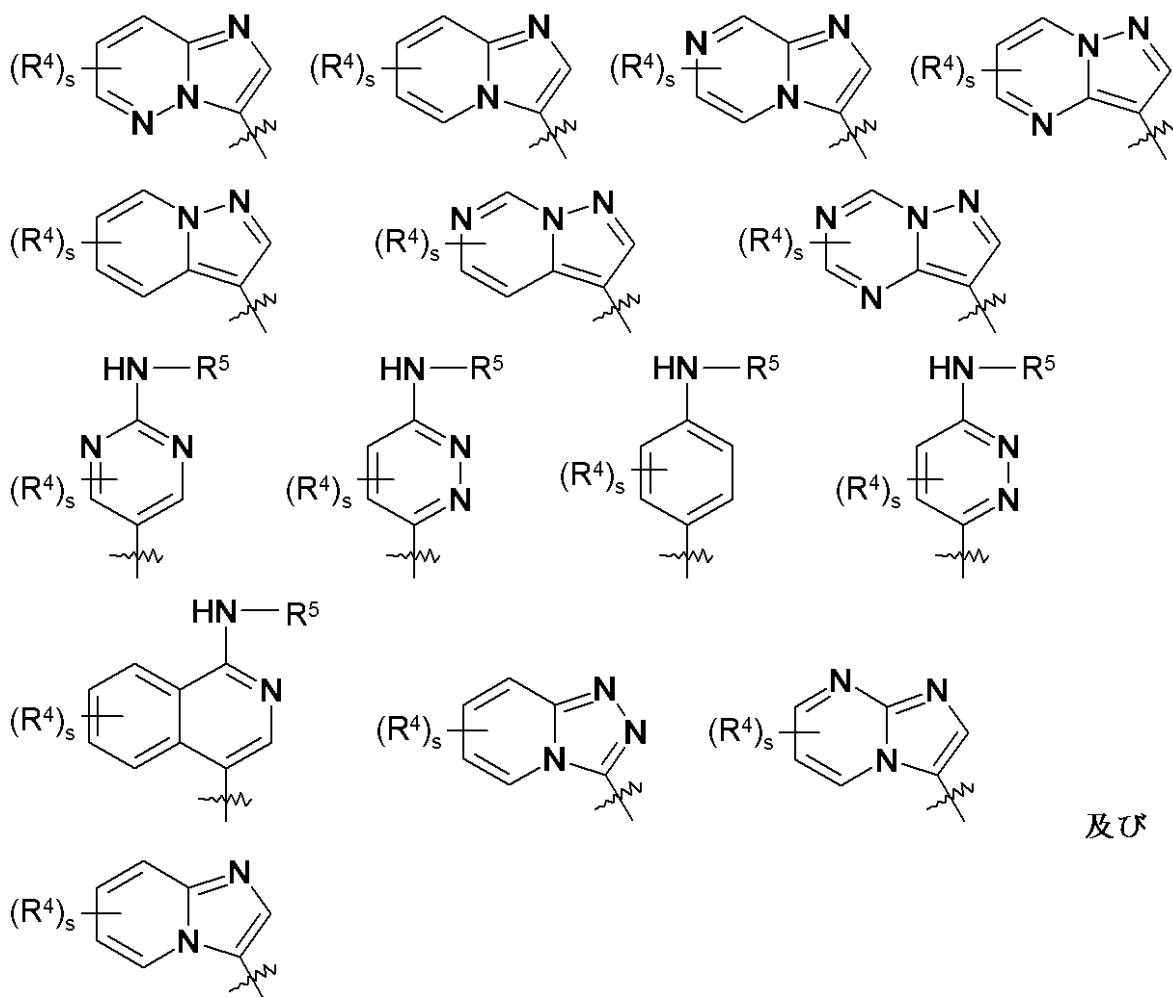
qは1、又は2であり、かつ

uは0、1、2、又は3である]

【請求項 2】

R^1 が下記の基から選ばれ、

【化 3】



10

20

及び

式中、

R^4 は独立にH、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、OR、SR、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $(\text{CR}_2)_v\text{-S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 NR^eR^f 、又は $(\text{CR}^g_2)_t\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^c$ であり、

30

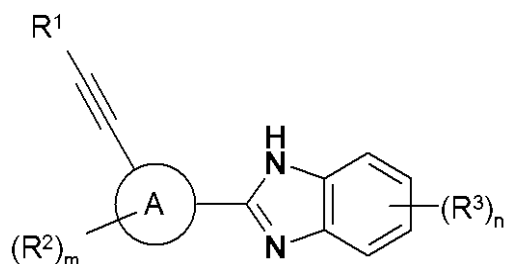
R^5 はH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、かつ

s は0、1、又は2である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式 II:

【化 4】



40

II

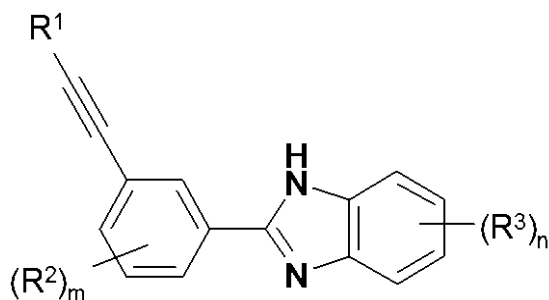
により表される、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

式 III:

50

【化 5】



III

10

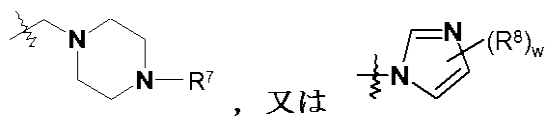
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 6】



20

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、かつ

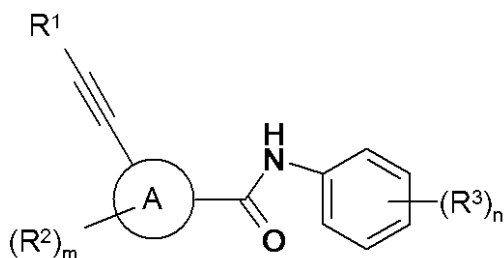
s が0、1、又は2である、請求項3記載の化合物。

30

【請求項 5】

式 IV:

【化 7】



IV

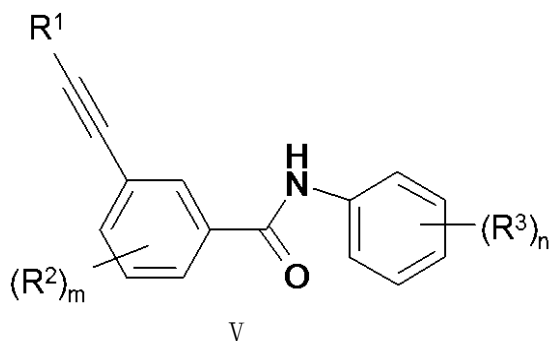
40

により表される、請求項2記載の化合物。

【請求項 6】

式 V:

【化 8】



10

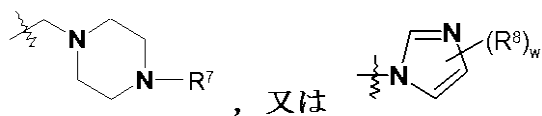
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 9】



20

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

nが0、1、又は2であり、

wが0、1、又は2であり、かつ

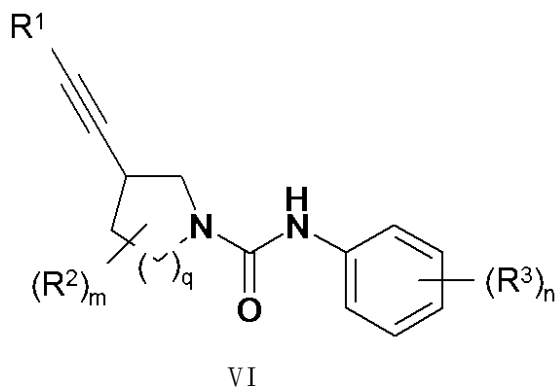
sが0、1、又は2である、請求項5記載の化合物。

30

【請求項 7】

式 VI:

【化 10】



40

により表され、

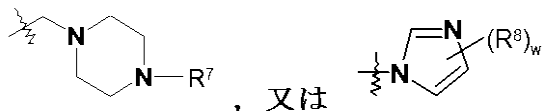
式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

50

【化 1 1】



R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHC(=O)CH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、

s が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2である、請求項5記載の化合物。

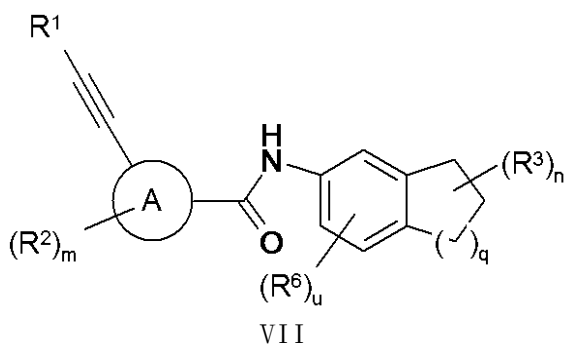
10

【請求項8】

式 VII:

20

【化 1 2】



VII

30

により表され、

式中、

R^6 が独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、OR、SR、 $\text{NR}^a\text{S(=O)}_2\text{R}^b$ 、 $(\text{CR}_2)_v\text{-S(=O)}_p\text{R}^c$ 、 C(=O)OR^c 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^d$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)OR}^d$ 、 NR^eR^f 、又は $(\text{CR}^g_2)_t\text{-S(=O)}_2\text{R}^c$ であり、

u が0、1、2、又は3であり、かつ

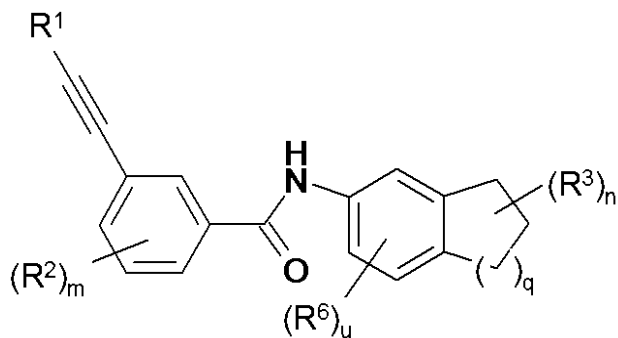
q が1又は2である、請求項2記載の化合物。

【請求項9】

式 VIII:

40

【化 1 3】



VIII

50

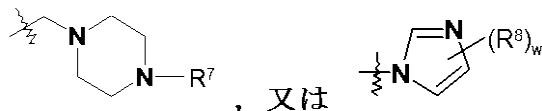
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化14】



10

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

20

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、

s が0、1、又は2であり、

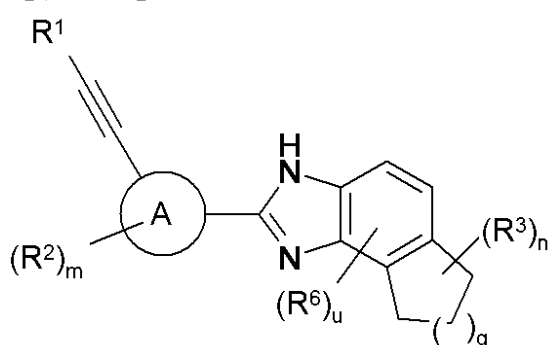
u が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

式 IX:

【化15】



IX

30

により表され、

40

式中、

R^6 が独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、OR、SR、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $(\text{CR}_2)_v\text{-S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 NR^eR^f 、又は $(\text{CR}^g_2)_t\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^c$ であり、

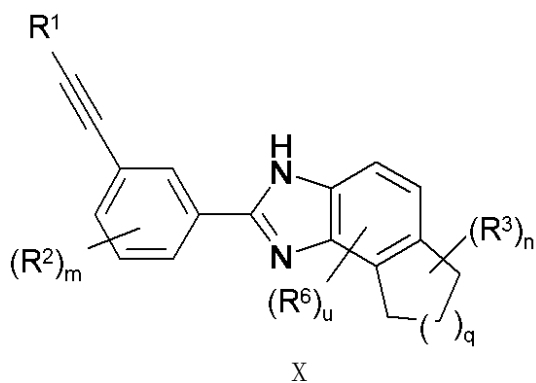
u が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2である、請求項2記載の化合物。

【請求項11】

式 X:

【化 1 6】



10

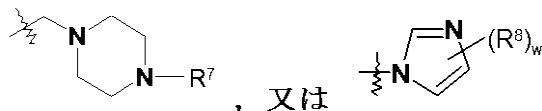
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 1 7】



20

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

30

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、

s が0、1、又は2であり、

u が0、1、又は2であり、かつ

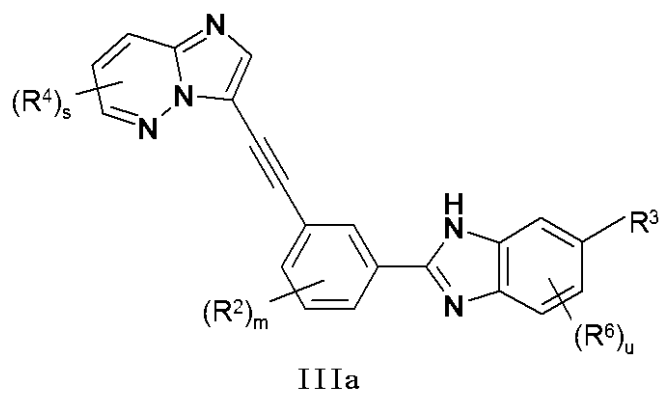
q が1又は2である、請求項10記載の化合物。

【請求項 1 2】

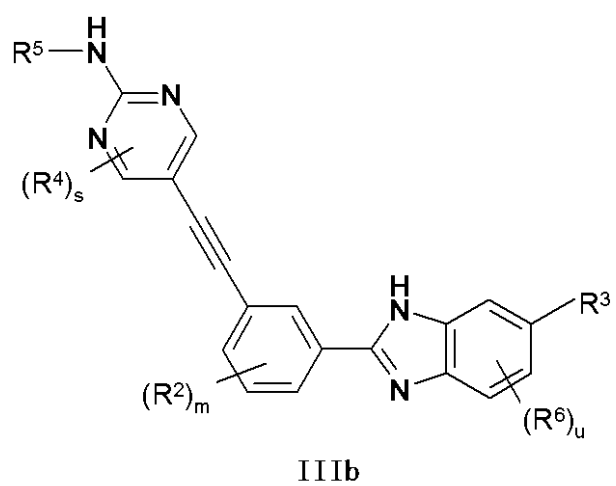
式IIIa、IIIb、IIIc、Va、Vb、VIa、VIIIa、VIIIb、VIIIc、Xa、Xb、又はXc:

40

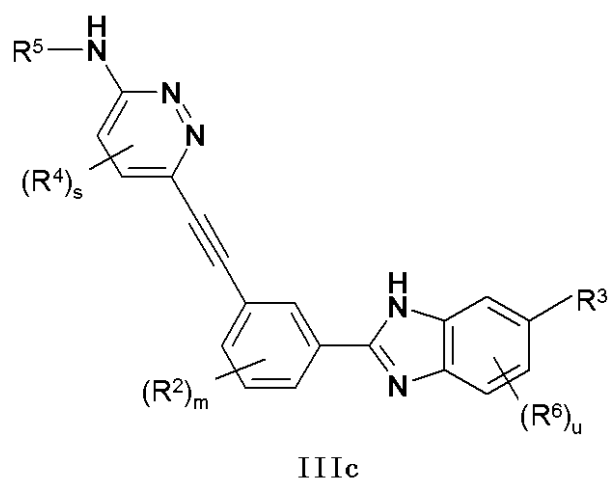
【化 18】



10

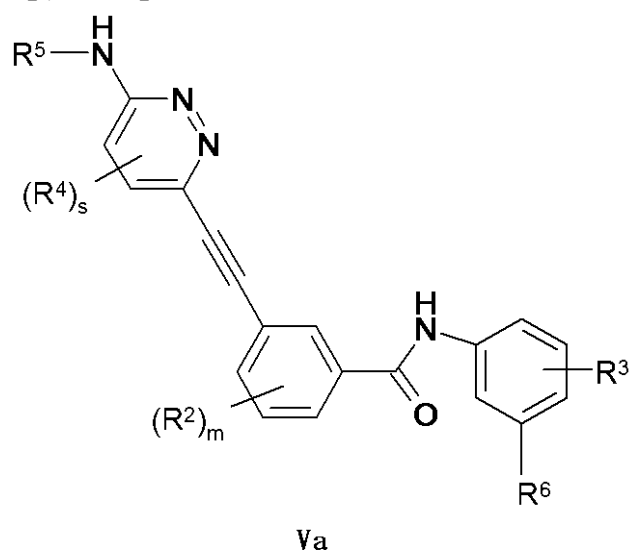


20

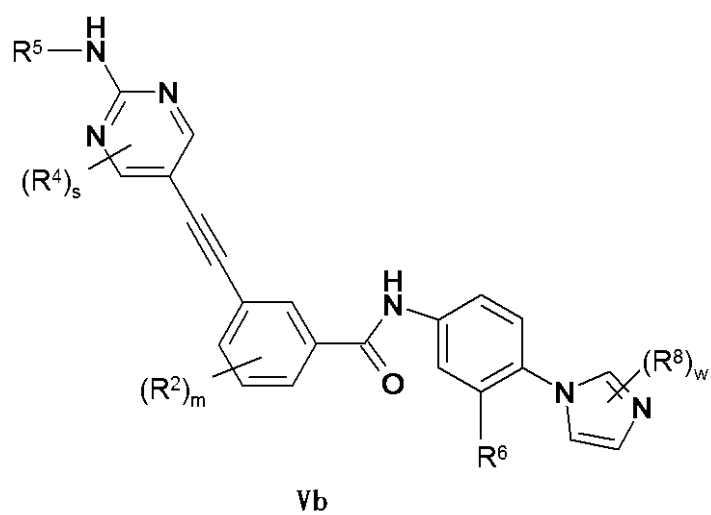


30

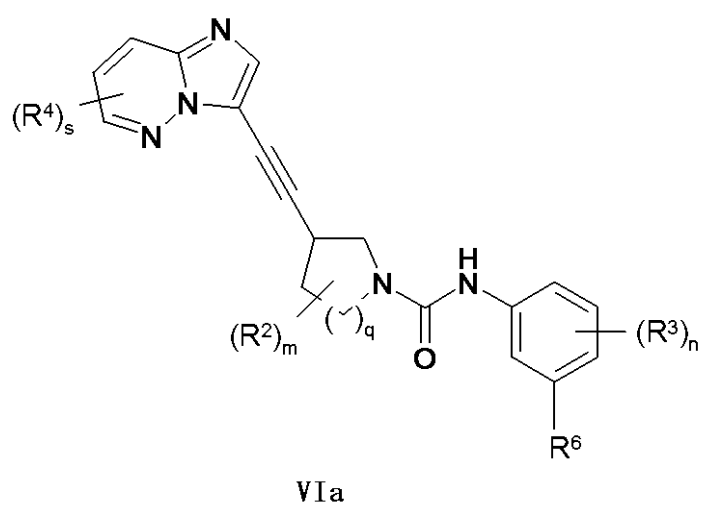
【化 1 9】



10



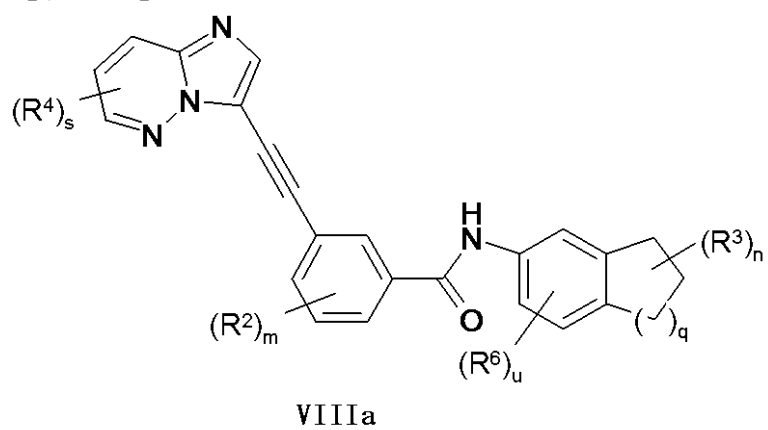
20



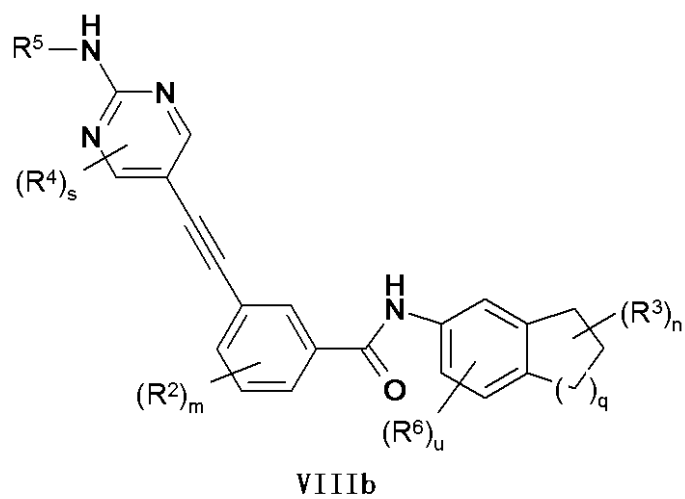
30

40

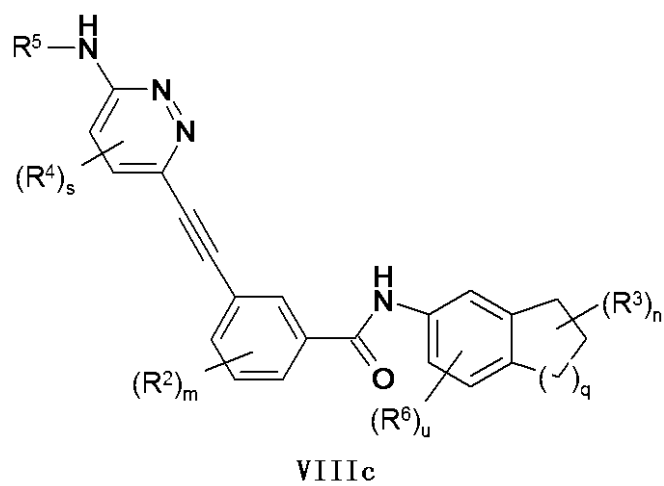
【化 20】



10



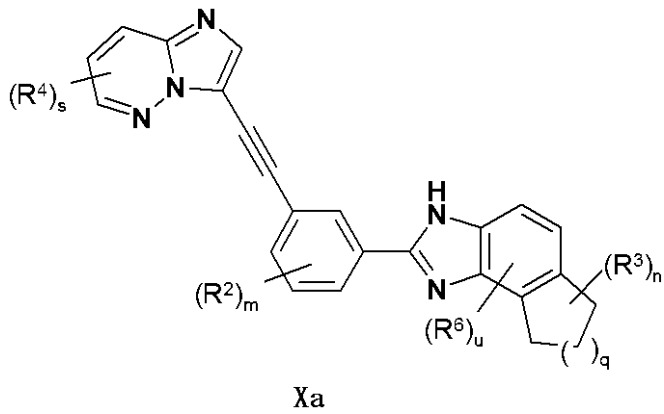
20



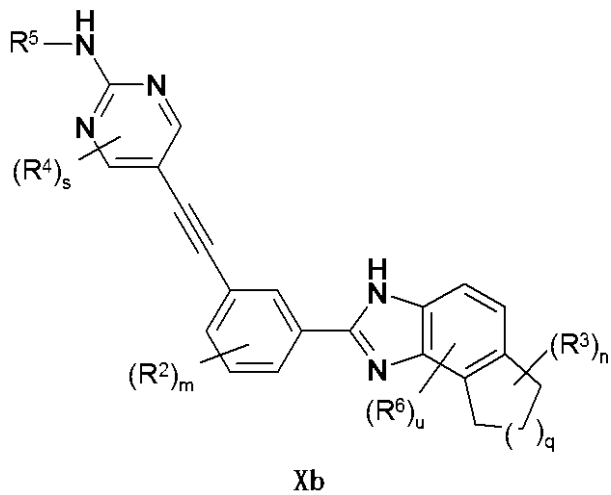
30

40

【化 2 1】

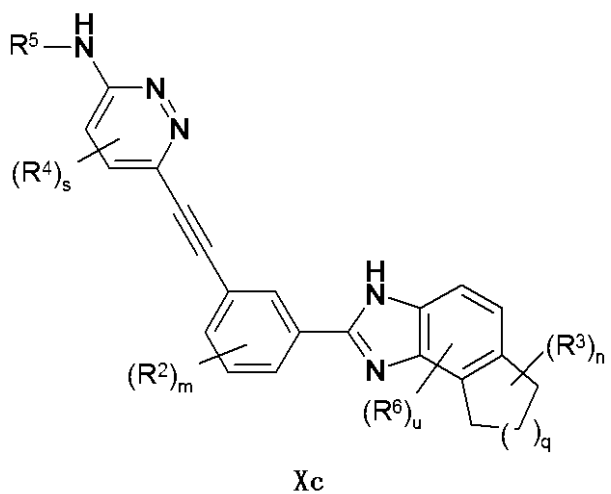


10



20

又は



30

40

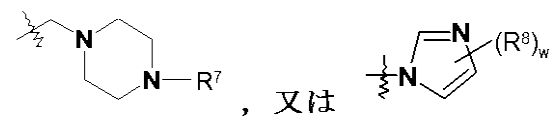
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 2 2】



50

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

nが0、1、又は2であり、

wが0、1、又は2であり、

qが1、又は2であり、

sが0、1、又は2であり、かつ

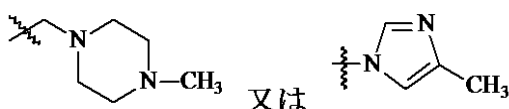
uが0、1、又は2である、請求項1記載の化合物。

10

【請求項13】

R^2 がH、 CH_3 、又はClであり、 R^3 が下記の基であり、

【化23】



20

R^5 がシクロプロピル、シクロブチル、又はイソプロピルであり、 R^6 がH又は CF_3 であり、かつsが0であり、uが0であり、mが0又は1であり、nが1であり、wが1であり、かつqが1又は2である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

N-シクロブチル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン；

N-シクロプロピル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン；

30

3-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン；

N-イソプロピル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン；

N-シクロプロピル-5-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリミジン-2-アミン；

3-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン；

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロプロピルピリダジン-3-アミン；

40

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロブチルピリダジン-3-アミン；

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-イソプロピルピリダジン-3-アミン；

5-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン；

3-(2-(2-メチル-5-(6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン；

3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-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；

50

50

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 記載の少なくとも一種の化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、及び一種以上の医薬上許される担体及び／又は添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 6】

治療有効量の請求項 1 記載の化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、或いは請求項 1 5 記載の医薬組成物を投与することを含む、タンパク質キナーゼの抑制方法。

【請求項 1 7】

前記タンパク質キナーゼがBcr-Abl である、請求項 1 6 記載の方法。

10

【請求項 1 8】

治療有効量の請求項 1 記載の化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、或いは請求項 1 5 記載の医薬組成物を投与することを含む、治療を要するヒト患者の癌の治療方法。

【請求項 1 9】

治療有効量の請求項 1 記載の化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、或いは請求項 1 5 記載の医薬組成物を投与することを含む、治療を要するヒト患者の炎症の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、タンパク質キナーゼに対する抑制活性を有する新規アルキニル誘導体及び異常な細胞増殖を伴う疾患を予防又は治療するための医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼはタンパク質のセリン部分、スレオニン部分、及びチロシン部分中のヒドロキシル基のリン酸化のための酵素のグループである。それらは細胞成長、分化、及び増殖を誘発する成長因子シグナル伝達に必須である。ヒトタンパク質キナーゼはチロシンタンパク質キナーゼ及びセリン／スレオニンタンパク質キナーゼに分けられる。チロシンタンパク質キナーゼは更に受容体キナーゼ及び細胞質／非受容体キナーゼに分けられる (Manning ら著, Science, 2002, 298, 1912)。受容体チロシンキナーゼは成長因子と相互作用するための細胞表面ドメイン、及びチロシン部分のリン酸化を行なうための細胞質ドメインを有する。このようなものとして、成長因子が成長因子受容体部位に結合することができ、それにより受容体チロシンキナーゼの重合、及び細胞質中のチロシン部分の自己リン酸化を誘発し得る。続いて、シグナル伝達が進行するにつれて、サブファミリータンパク質の連続のリン酸化が進行して、転写因子の過剰発現そして最終的に癌をもたらす。或る種のタンパク質キナーゼの突然変異又は過剰発現が正常な細胞中のシグナル伝達に影響して生体中のホメオスタシスのアンバランスをもたらし得る。例えば、連続のシグナル伝達が癌、炎症、代謝症候群、及びCNS 疾患をもたらし得る。

30

染色体 9 の c-abl プロトオンコジーンによる染色体 22 の切断点クラスター領域の再配置により生成される、bcr/abl 融合遺伝子は、CML (慢性骨髄性白血病) 患者に存在する。bcr/abl 遺伝子を含む染色体はフィラデルフィア染色体と称される (Nowell 著, J.Natl.Cancer Inst., 1960;25:85)。bcr/abl 融合遺伝子中で、bcr 遺伝子部分がオリゴマー化ドメインを含み、またabl 遺伝子部分がチロシンドメインを含む。bcr 遺伝子の切断点により測定された、3 種の主要な形態 (p190、p210及びp230 kDa) が、報告されていた。グリーベック (Gleevec) (イマチニブメシレート, STI-571) がノバルチスにより開発され、2002年にリリースされた最初の標的抗癌剤である。グリーベックはabl のチロシンキナーゼを抑制することによりbcr/ablを選択的に抑制し得る。グリーベックはCML の通常の治療として普通に使用されている。しかしながら、グリーベックについての後天的耐性が重大な問題になった。bcr/abl 遺伝子の増幅、bcr/abl 遺伝子の損失、bcr/abl 遺伝子の点

40

50

突然変異を含む後天的グリーベック耐性を生じる種々のメカニズムがある。それらの中で、後天的グリーベック耐性を誘発する最も重要な因子はabl キナーゼドメイン内のT315I-bcr/abl 点突然変異である。後天的グリーベック耐性を解消するための多くの創造的試みが着手された。最近リリースされた薬物、例えば、ニロチニブ及びダサチニブは後天的グリーベック耐性により生成されたabl キナーゼドメインの多くの点突然変異を有効に抑制する。しかしながら、ニロチニブ及びダサチニブはT315I-bcr/abl 突然変異体種を抑制することができない。それ故、T315I-bcr/abl 突然変異を抑制する薬物を開発しようとする幾つかの試みがある。血管内皮成長因子(VEGF)は内皮細胞中の多くの生物学的プロセス、例えば、細胞生存、増殖、分化、血管形成、及び移動を媒介する。VEGFは低酸素に応答して、かつ成長因子、例えば、TGF、PDGF又はインターロイキンの刺激後に血管内皮細胞、造血細胞及びストローマ細胞により主として生成される。VEGFはそれらの高アフィニティー特異性受容体VEGFR (VEGFR-1、-2、及び-3) に結合する。夫々のVEGFイソ型がこれらの受容体の特別なサブセットに結合して別々のシグナリング経路を活性化し、その生物学的機能、例えば、血管形成を履行する受容体ホモ二量体及びヘテロ二量体の生成をもたらす [Cebe-Suarez S, Zehnder-Fjallman A, Ballmer-Hofer K. Cell Mol Life Sci. 2006 Mar; 63(5): 601-15]。血管形成は腫瘍に栄養、酸素、及び癌細胞広がりのための進路を与える。それ故、それは癌細胞増殖及び広がりには必須である。正常な生体中の血管形成は血管形成刺激物質及び血管形成抑制物質の間の同時調節により均衡される。しかしながら、バランスを崩した癌細胞中では、VEGFR が血管内皮細胞に大きな作用を有するVEGFの如き成長因子により活性化される [Ann Hoeben, Bart L及びuyt, Martin S. Highley, Hans Wildiers, Allan T. Van Oosterom 及びErnst A. De Bruijn. Pharmacological Reviews. 2004 vol. 56(4): 549-580]。VEGF受容体チロシンキナーゼの種々の阻害薬(合成小分子)が開発されつつあり、これらの殆どが充実性腫瘍に使用でき、癌細胞中でのみ活性化される血管形成を抑制することができ、かなり低い副作用で大きな医療作用を有し得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

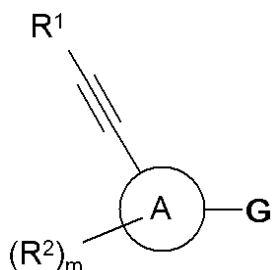
【0003】

本発明はタンパク質キナーゼ抑制活性を有する化合物に関するものであり、これらは異常な細胞増殖疾患、例えば、癌患者の腫瘍を治療するための療法に有益な医薬活性化化合物である。

一局面において、本発明は式 I の化合物、又はこれらの医薬上許される塩、異性体、水和物、及び溶媒和物を提供する。

【0004】

【化1】



I

【0005】

式中、

環 A は O、N 及び S から選ばれた 1-2 個のヘテロ原子を含む 4～8 員複素環、O、N 及び S から選ばれた 1-3 個のヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール環、又は 6～12 員アリール環であり、前記複素環、ヘテロアリール環及びアリール環は独立に $(R^2)_m$ で置換されていてもよく、

R^2 は独立に H、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3

$-C_6$ シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、又は $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ であり、

R^1 はアリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル、又はシクロアルキルであり、前記アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル及びシクロアルキルは独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、 $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ 、アリール、複素環、又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

10

夫々の R^a は独立に H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール及びアリールは独立にアリール、ヘテロアリール又は複素環で置換されていてもよく、

夫々の R^b は独立に C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル及びアリールは独立に C_3-C_{10} シクロアルキル置換基及びハロ置換基から選ばれた 1～3 個の基で置換されていてもよく、

夫々の R^c は独立に H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール及びアリールは独立にアリール、ヘテロアリール又は複素環で置換されていてもよく、

夫々の R^d は独立に H、 C_1-C_6 アルキル又はアリールであり、前記アルキル及びアリールは 1～3 個のハロ置換基で置換されていてもよく、

R^e 及び R^f の夫々は独立に C_1-C_6 アルキル、又は 1～2 個のヘテロ原子（夫々独立に O、S、又は N から選ばれる）を含む 4～8 員複素環であり、前記複素環及びアルキルはハロ基及びアルキル基から選ばれた 1～4 個の基で置換されていてもよく、

20

夫々の R^g は独立に H、F、 C_1-C_6 アルキル、アリール又は CF_3 であり、前記アルキル及びアリールは独立にアリール、 CF_3 及びハロ置換基から選ばれた 1～3 個の基で置換されていてもよく、

夫々の R は独立に H、 C_1-C_6 アルキル又は C_3-C_{10} シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキル独立に 1～4 個のハロ置換基で置換されていてもよく、

m は 0、1、2、又は 3 であり、

v は 0、1、2、又は 3 であり、

p は 0、1、又は 2 であり、

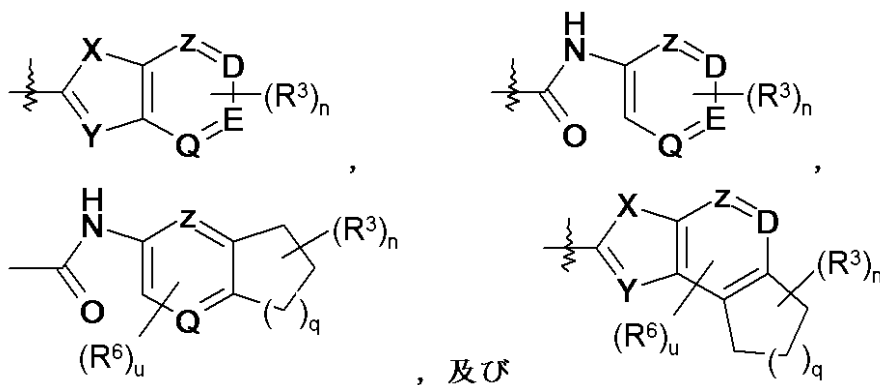
t は 0、1、2、又は 3 であり、かつ

30

G は下記の基から選ばれ、

【0006】

【化2】



40

【0007】

式中、

R^3 は独立に H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(CH_2)_k$ - (5 員又は 6 員) ヘテロアリール、又は $(CH_2)_k$ - (5 員又は 6 員) 複素環であり、前記ヘテロアリール、複素環、アルキル、及びシクロアルキルは独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^e R^f$ 、 $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、アリール、複素環

50

、又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

R^6 は独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、又は $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ であり、

XはNH又はOであり、

YはCH又はNであり、

Z、D、E及びQは独立にCH又はNであり、

kは0、1、2、又は3であり、

nは0、1、2、又は3であり、

qは1、又は2であり、かつ

uは0、1、2、又は3である。

10

【0008】

更なる局面において、本発明は式Iの少なくとも一種の化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、及び一種以上の医薬上許される担体及び／又は添加剤を含む医薬組成物を提供する。

更なる局面において、本発明は治療有効量の式Iの化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物をそれを要する患者に投与することを含むタンパク質キナーゼの抑制方法を提供する。

更なる局面において、本発明は治療有効量の式Iの化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物を投与することを含む、それを要するヒト患者の癌の治療方法を提供する。

20

更なる局面において、本発明は治療有効量の式Iの化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物を投与することを含む、それを要するヒト患者の炎症の治療方法を提供する。

更なる局面において、本発明は癌又は炎症を治療するための薬物の製造における式Iの化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

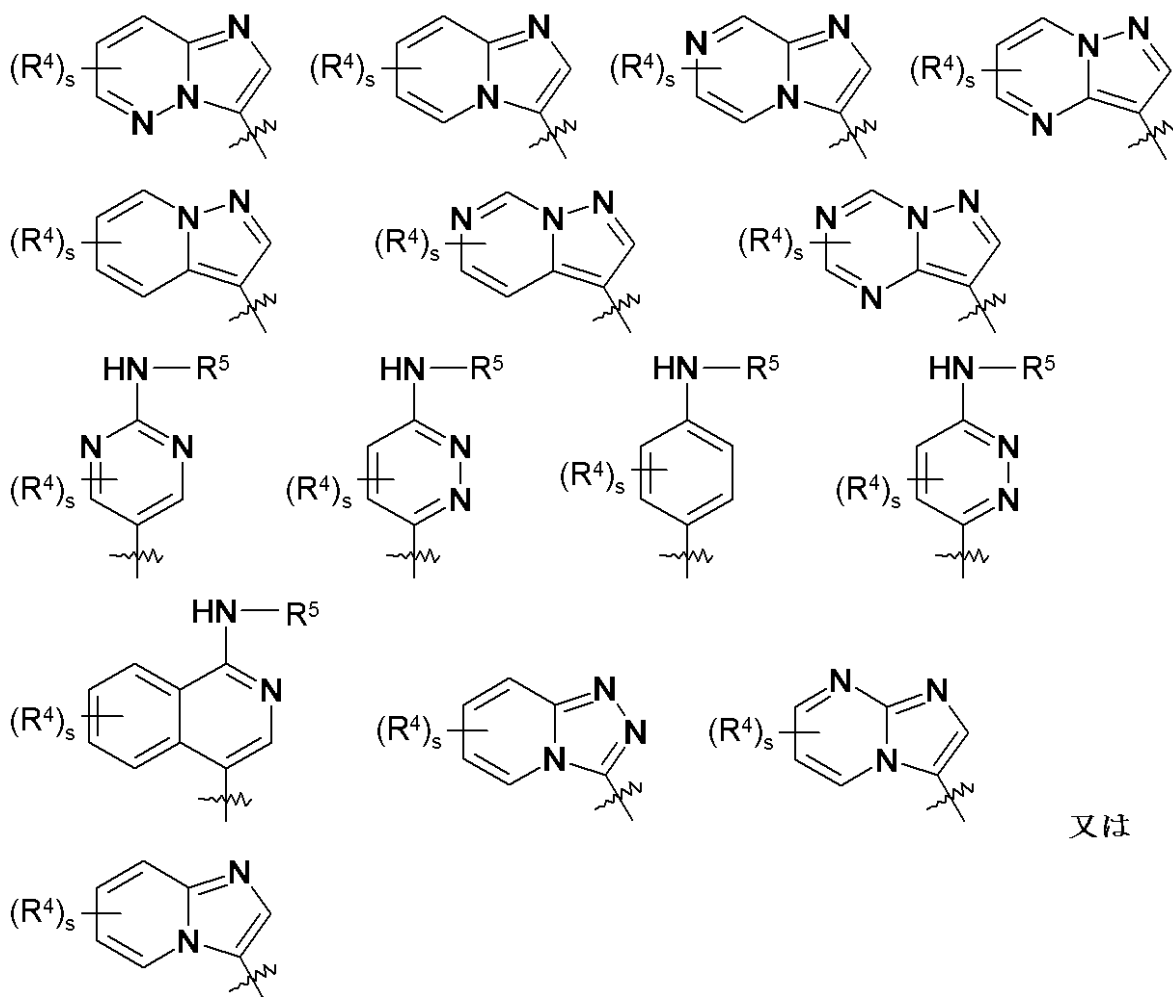
本発明の一局面は先に示され、記載された式Iの新規化合物を提供することである。詳しくは、本発明の化合物はタンパク質キナーゼ阻害薬である。結果として、本発明は式Iの新規化合物だけでなく、これらの医薬上許される塩、水和物、異性体又は溶媒和物を提供する。式I中の変数に関する値及び特別な値が下記のパラグラフに提示される。

30

実施態様において、 R^1 は独立に下記の環から選ばれるアリール環、又はヘテロアリール環である。

【0010】

【化 3】



【0011】

式中、

R^4 は独立にH、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、OR、SR、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $(\text{CR}_2)_v\text{-S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 NR^eR^f 、又は $(\text{CR}^g_2)_t\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^c$ であり、

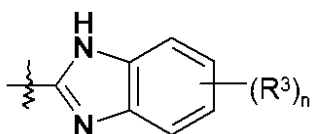
R^5 はH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、かつ

s は0、1、又は2である。

式 I の化合物の実施態様において、Gは下記の式IIの構造を有する下記の基であり、かつ全てのその他の変数は先に式 I で特定されたとおりである。

【0012】

【化 4】



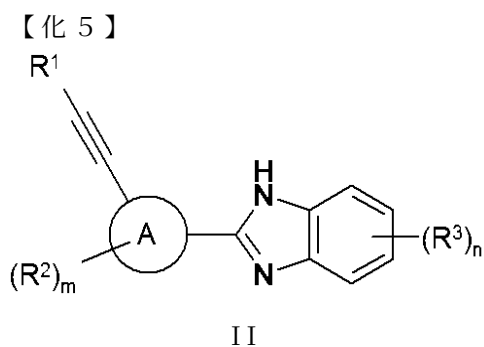
【0013】

10

20

30

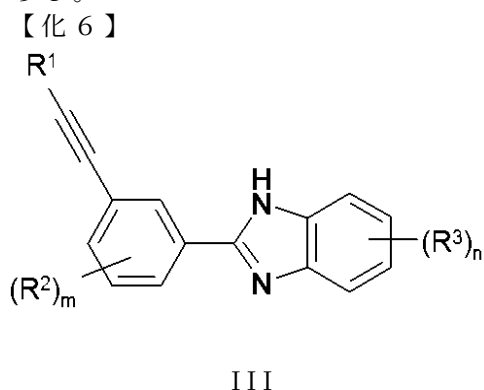
40



【 0 0 1 4 】

10

式IIの化合物の別の実施態様において、環Aが下記の式IIIの構造を有するベンゼンである。



20

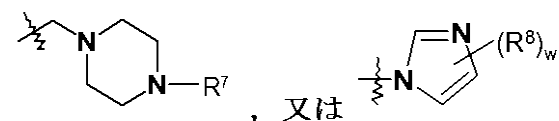
【 0 0 1 5 】

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 7】



30

【 0 0 1 6 】

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

40

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

nが0、1、又は2であり、

wが0、1、又は2であり、かつ

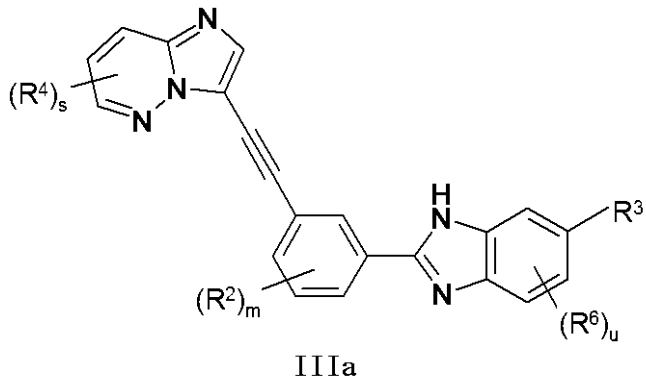
sが0、1、又は2であり、かつ

全てのその他の変数が先に式IIで特定されたとおりである。

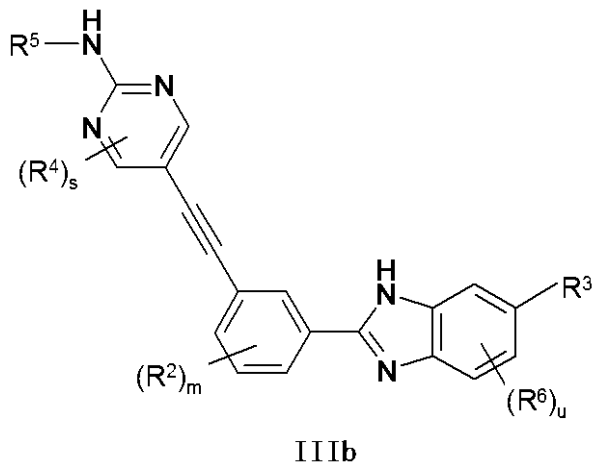
式IIIの化合物の別の実施態様において、化合物が下記の式IIIa、式IIIb、又は式IIIcにより表される。

【 0 0 1 7 】

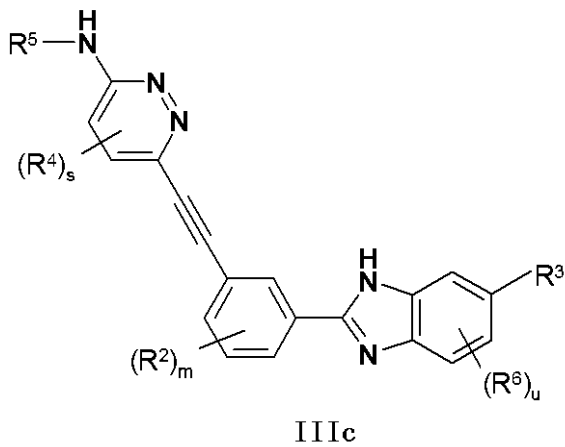
【化 8】



10



20



30

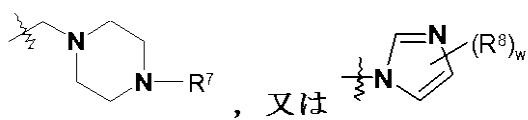
【0018】

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 9】



【0019】

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ であり、

50

R^5 が独立にH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OCH_3 、 $COOCH_3$ 、又は $NHCOCH_2CH_3$ であり、

R^7 が独立にH、 C_1-C_6 アルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 C_1-C_6 アルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に C_1-C_6 アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

wが0、1、又は2であり、

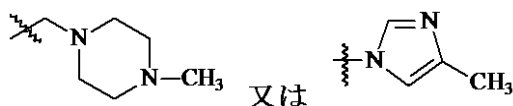
sが0、1、又は2であり、かつ

uが0、1、又は2であり、かつ

全てのその他の変数が先に式Iで特定されたとおりである。

式 IIIa-IIIcの化合物の別の実施態様において、 R^2 がH、 CH_3 、又はClであり、 R^3 が下記の基であり、

【化10】

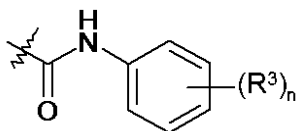


【0020】

R^5 がシクロプロピル、シクロブチル、又はイソプロピルであり、かつ R^6 がH又は CF_3 であり、かつuが0であり、sが0であり、かつmが0又は1である。

式Iの化合物の別の実施態様において、Gが下記の式IVの構造を有する下記の基であり、

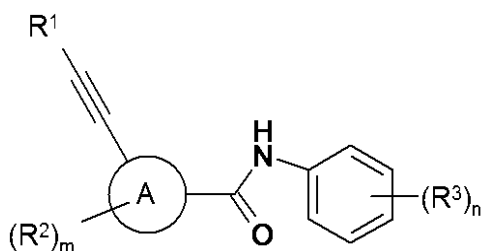
【化11】



【0021】

かつ、全てのその他の変数が先に式Iで特定されたとおりである。

【化12】



IV

【0022】

式IVの化合物の別の実施態様において、環Aが下記の式Vの構造を有するベンゼンであり、

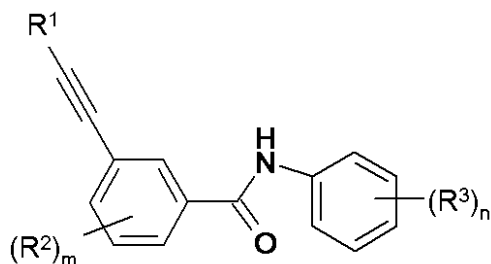
10

20

30

40

【化 1 3】



V

10

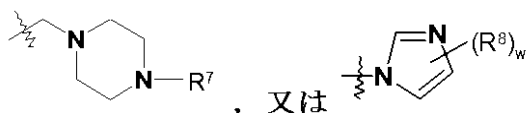
【 0 0 2 3】

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 1 4】



20

【 0 0 2 4】

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、かつ

s が0、1、又は2であり、かつ

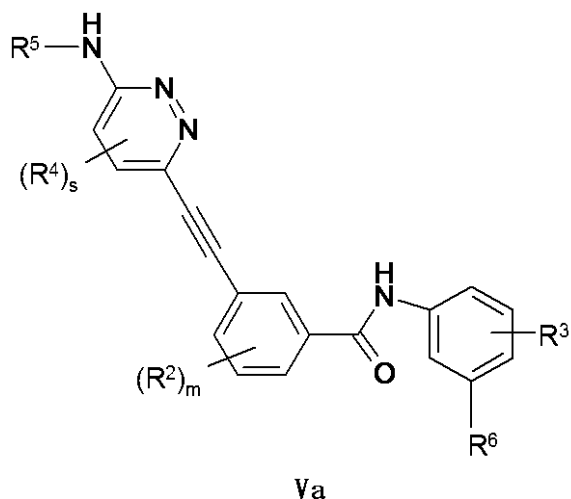
全てのその他の変数が先に式IVで特定されたとおりである。

式Vの化合物の別の実施態様において、化合物が式Va又は式Vbにより表される。

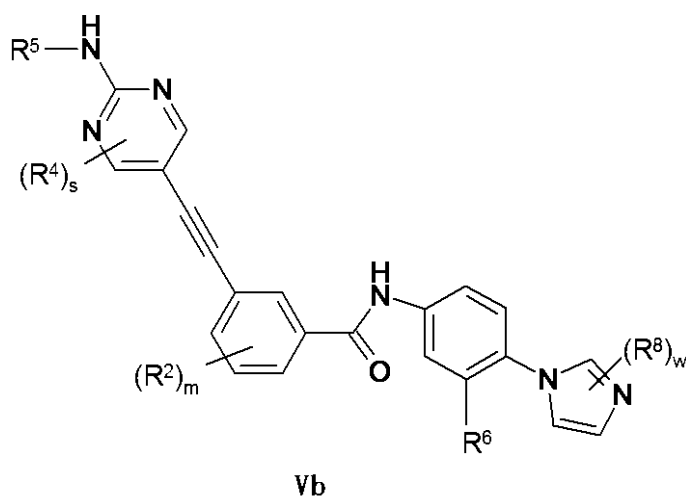
30

【 0 0 2 5】

【化 1 5】



10



20

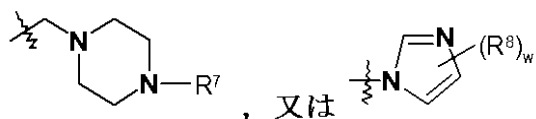
【0026】

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 1 6】



30

【0027】

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

40

50

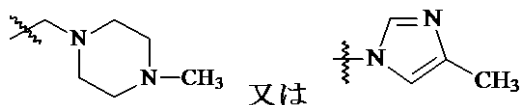
wが0、1、又は2であり、

sが0、1、又は2であり、かつ

全てのその他の変数が先に式Iで特定されたとおりである。

式Va-Vbの化合物の別の実施態様において、 R^2 がH、 CH_3 、又はClであり、 R^3 が下記の基であり、

【化17】



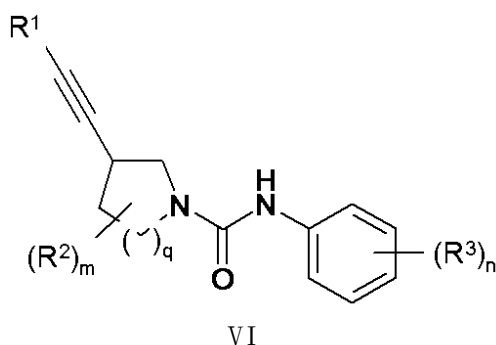
【0028】

10

R^5 がシクロプロピル、シクロブチル、又はイソプロピルであり、 R^6 がH又は CF_3 であり、かつsが0であり、wが1であり、かつmが0又は1である。

式IVの化合物の別の実施態様において、環Aが下記の式VIの構造を有する複素環であり、

【化18】



20

【0029】

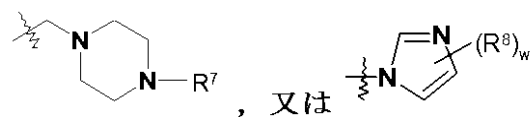
式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OCH_3 、 $COOCH_3$ 、又は $NHCOCH_2CH_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化19】

30



【0030】

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OCH_3 、 $COOCH_3$ 、又は $NHCOCH_2CH_3$ であり、

R^5 が独立にH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 C_1-C_6 アルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり、

40

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 C_1-C_6 アルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に C_1-C_6 アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

nが0、1、又は2であり、

wが0、1、又は2であり、

sが0、1、又は2であり、かつ

qが1又は2であり、かつ

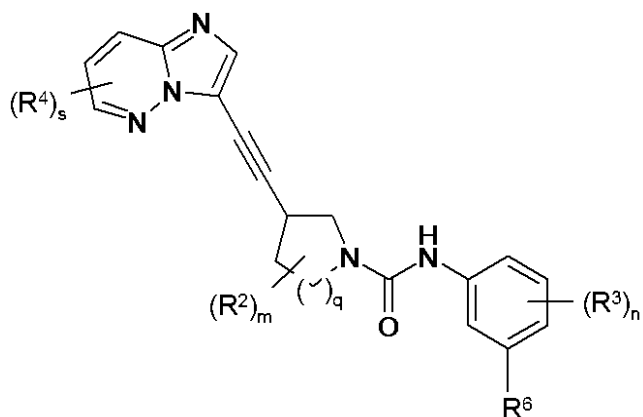
全てのその他の変数が先に式IVで特定されたとおりである。

式VIの化合物の別の実施態様において、化合物が式VIaにより表される。

50

【0031】

【化20】



VIa

10

【0032】

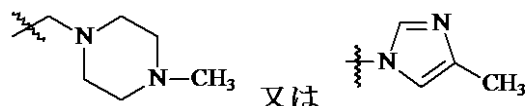
式中、

q が 1、又は 2 であり、n が 0、1、又は 2 であり、かつ全てのその他の変数が先に式 IIIa-IIIc で特定されたとおりである。

式 VIa の化合物の別の実施態様において、R² が H であり、R³ が下記の基であり、

【化21】

20



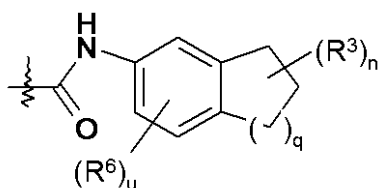
【0033】

R⁶ が H 又は CF₃ であり、かつ s が 0 であり、w が 1 であり、m が 0 であり、かつ n が 1 である。

式 I の化合物の別の実施態様において、G が下記の式 VII の構造を有する下記の基であり、

【化22】

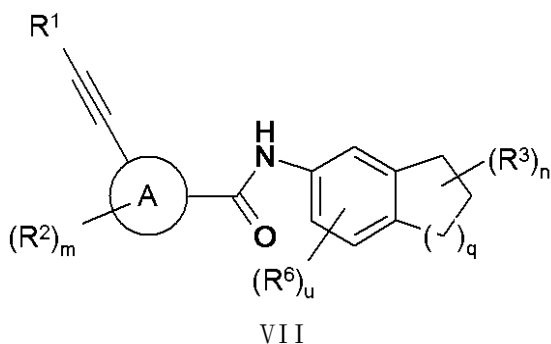
30



【0034】

【化23】

40



VII

【0035】

式中、

R⁶ が独立にハロゲン、CN、CH₂CN、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、OR、SR、NR^aS(O)₂R^b、(CR₂)_v-S(O)_pR^c、C(O)OR^c、NR^aC(O)R^d、NR^aC(

50

0)OR^d、NR^eR^f、又は(CR^g₂)_t-S(O)₂R^cであり、

uが0、1、2、又は3であり、

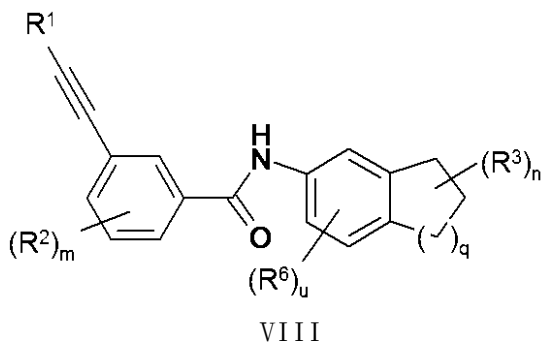
qが1又は2であり、かつ

全てのその他の変数が先に式Iで特定されたとおりである。

式VIIの化合物の別の実施態様において、環Aが下記の式VIIIの構造を有するベンゼンであり、

【0036】

【化24】



10

【0037】

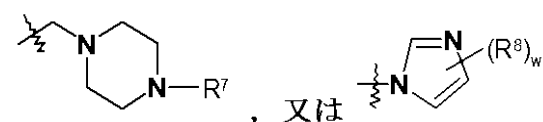
式中、

R²が独立にH、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、NR^eR^f、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、OCH₃、COOCH₃、又はNHCOCH₂CH₃であり、

20

R³が下記の基であり、

【化25】



【0038】

R⁴が独立にH、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、NR^eR^f、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、OCH₃、COOCH₃、又はNHCOCH₂CH₃であり、

30

R⁵が独立にH、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R⁶が独立にH、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、NR^eR^f、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、OCH₃、COOCH₃、又はNHCOCH₂CH₃であり、

R⁷が独立にH、C₁-C₆アルキル、又はC₃-C₆シクロアルキルであり、

R⁸が独立にH、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、NH₂、NR^eR^f、C₁-C₆アルキル、又はC₃-C₆シクロアルキルであり、

R^e及びR^fが独立にC₁-C₆アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

nが0、1、又は2であり、

wが0、1、又は2であり、

sが0、1、又は2であり、

uが0、1、又は2であり、かつ

qが1又は2であり、かつ

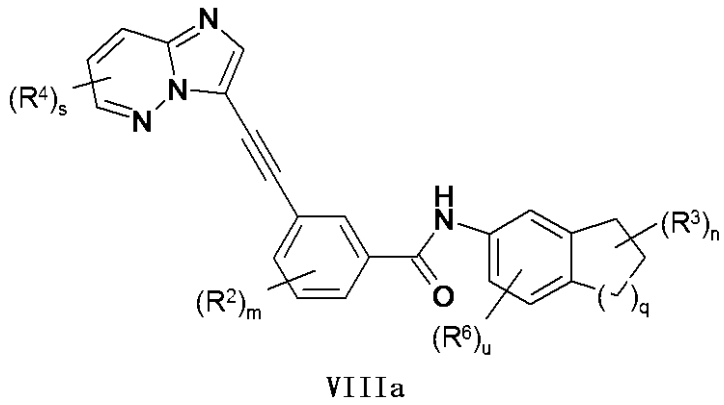
全てのその他の変数が先に式VIIで特定されたとおりである。

40

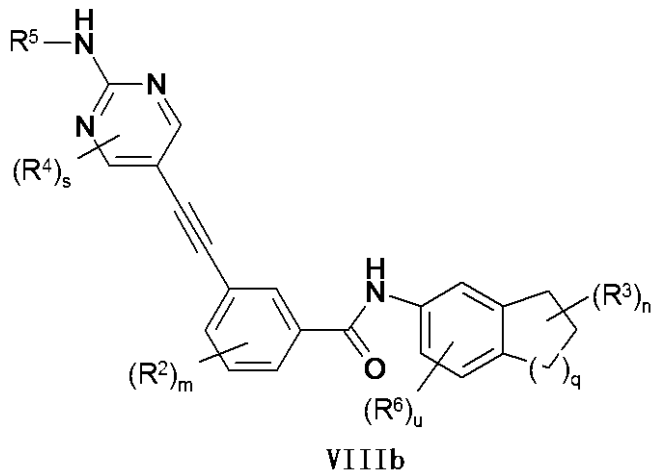
式VIIIの化合物の別の実施態様において、化合物が式VIIIa、式VIIIb、又は式VIIIcにより表される。

【0039】

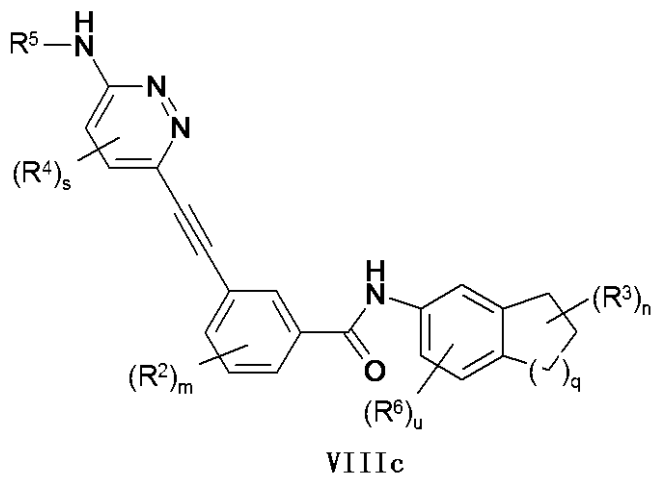
【化 2 6】



10



20



30

【0040】

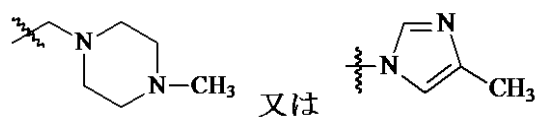
式中、

40

q が 1、又は 2 であり、n が 0、1、又は 2 であり、かつ全てのその他の変数が先に式 IIIa-IIIc で特定されたとおりである。

式 VIIIa-VIIIc の化合物の別の実施態様において、 R^2 が H、 CH_3 、又は Cl であり、 R^3 が下記の基であり、

【化 2 7】



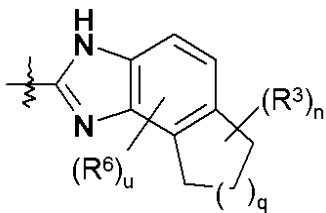
【0041】

50

R^5 がシクロプロピル、シクロブチル、又はイソプロピルであり、 R^6 がH又は CF_3 であり、かつsが0であり、qが1であり、uが0であり、mが0又は1であり、かつnが1である。

式Iの化合物の別の実施態様において、Gが下記の式IXの構造を有する下記の基であり、

【化28】

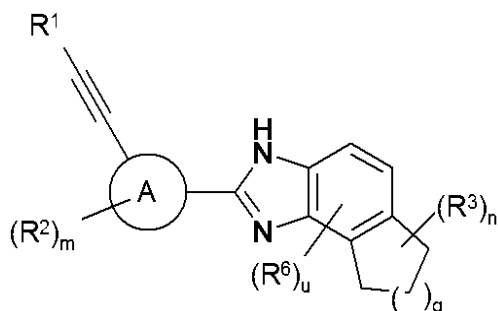


10

【0042】

式中、uが0、1、又は2であり、かつ全てのその他の変数が先に式VIIで特定されたとおりである。

【化29】



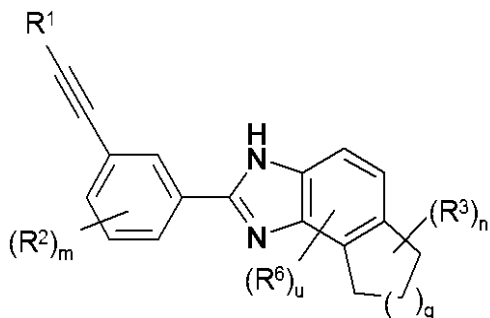
20

IX

【0043】

式IXの化合物の別の実施態様において、環Aが下記の式Xの構造を有するベンゼンであり、

【化30】



30

X

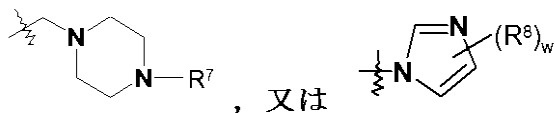
【0044】

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 OCH_3 、 $COOCH_3$ 、又は $NHCOCH_2CH_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化31】



, 又は

50

【 0 0 4 5 】

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、

s が0、1、又は2であり、

u が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2であり、かつ

全てのその他の変数が先に式 VIIで特定されたとおりである。

式 X の化合物の別の実施態様において、化合物が式Xa、式Xb、又は式Xcにより表される

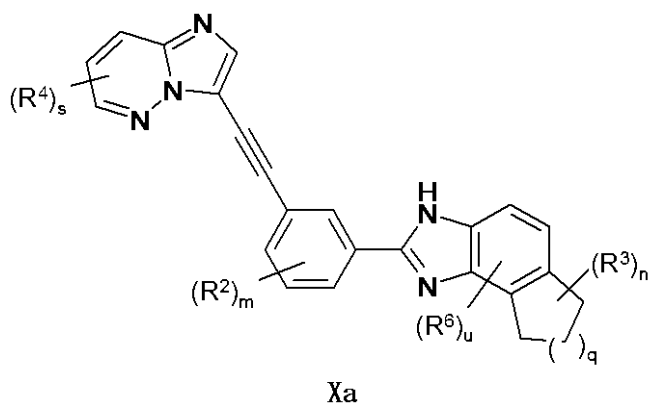
。

【 0 0 4 6 】

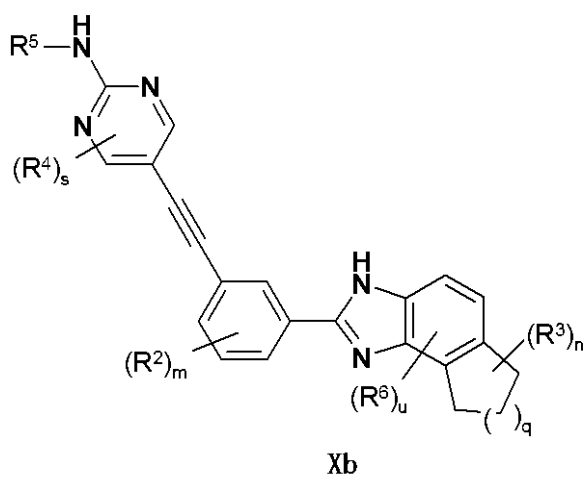
10

20

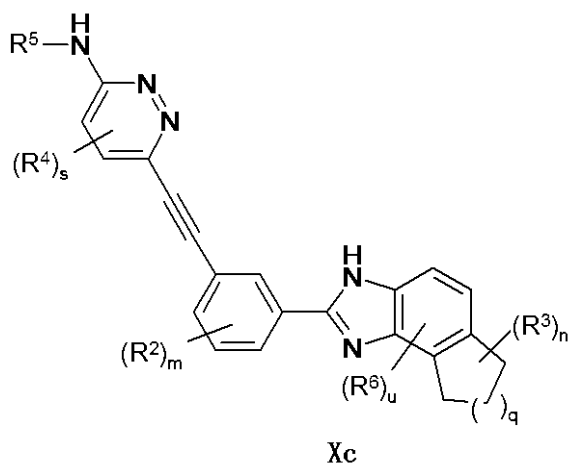
【化 3 2】



10



20



30

【0047】

式中、

uが0、1、又は2であり、

qが1、又は2であり、

nが0、1、又は2であり、かつ

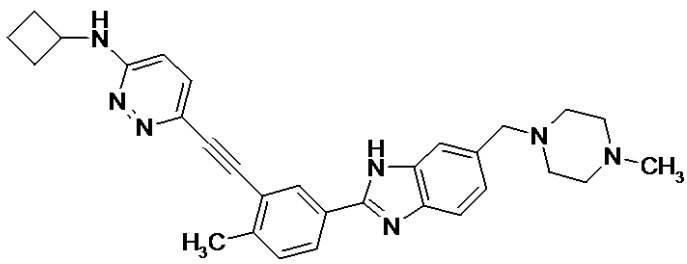
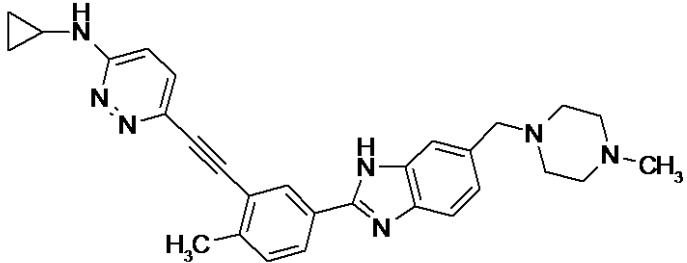
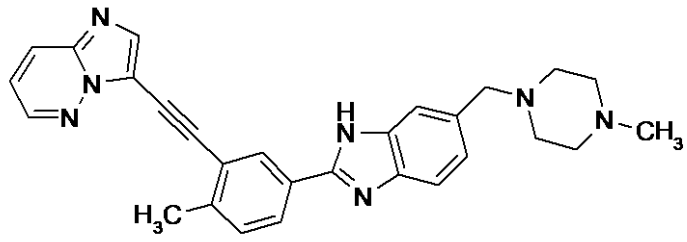
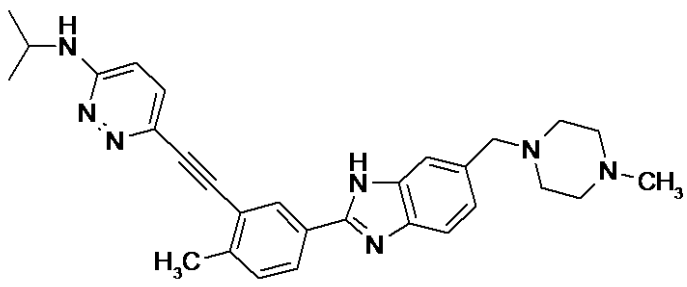
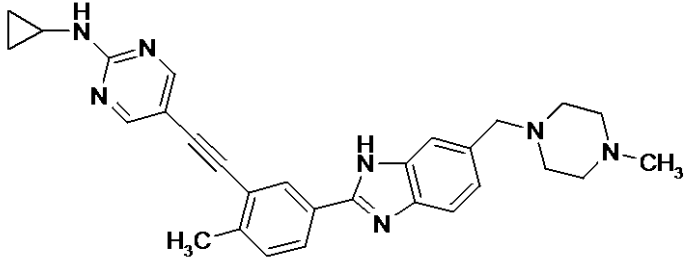
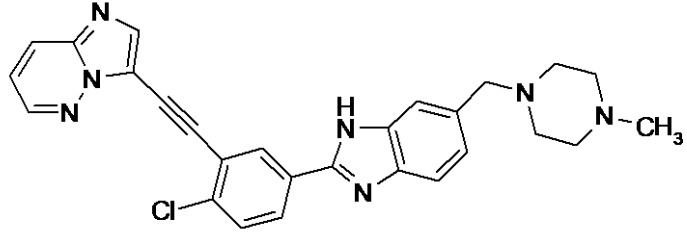
全てのその他の変数が先に式 IIIa-IIIcで特定されたとおりである。

本発明の化合物の幾つかの特別な例として、下記の化合物が挙げられる。

【0048】

40

【化 3 3】

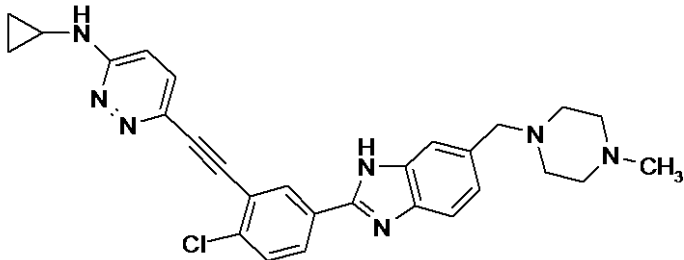
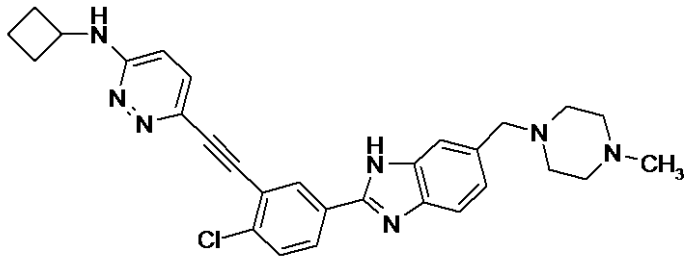
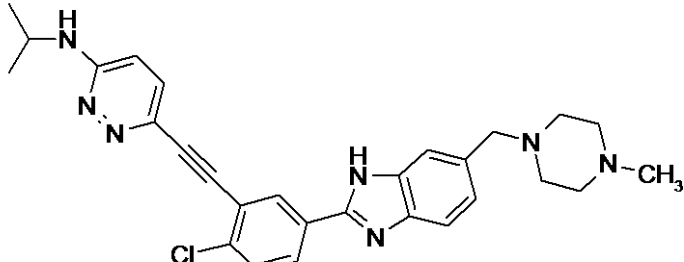
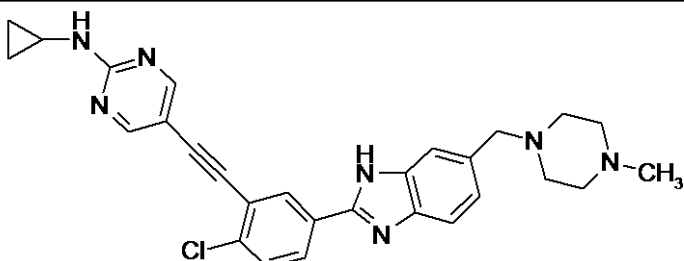
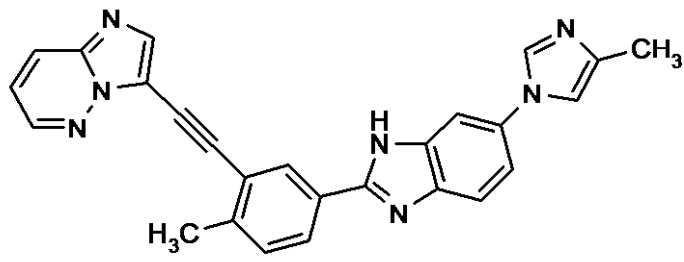
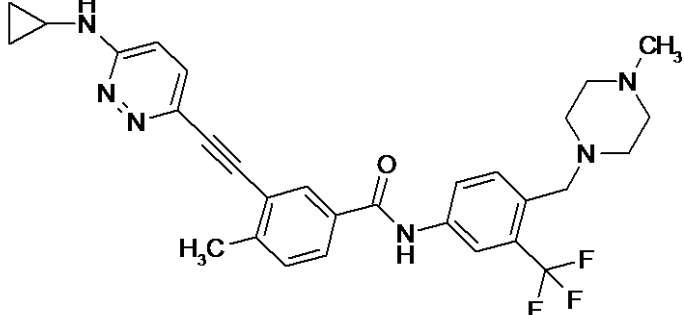
化合物	構造	HR/MS[M+H] ⁺
1		492.2856
2		478.2708
3		462.2413
4		480.2847
5		478.2718
6		482.1841

10

20

30

40

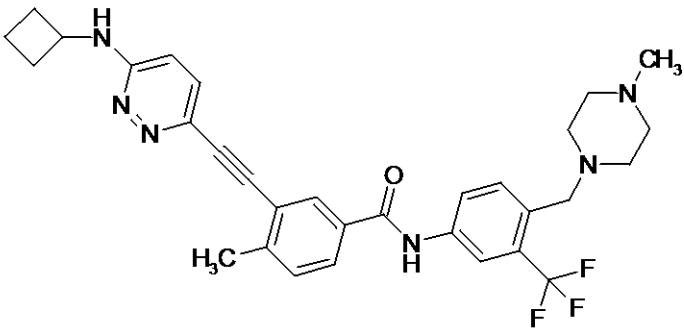
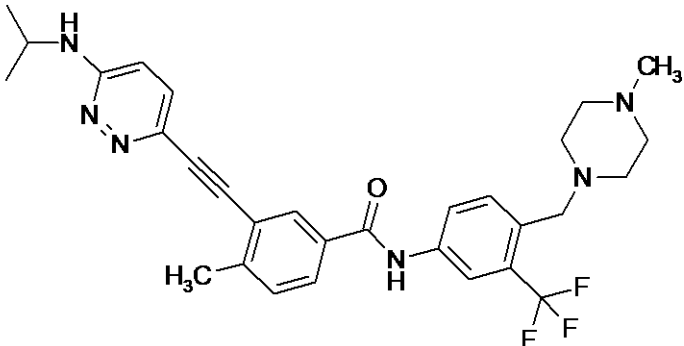
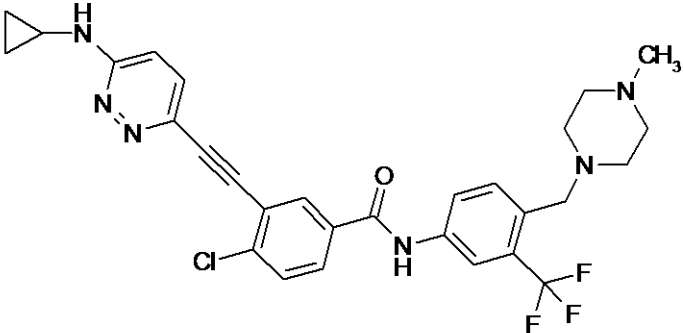
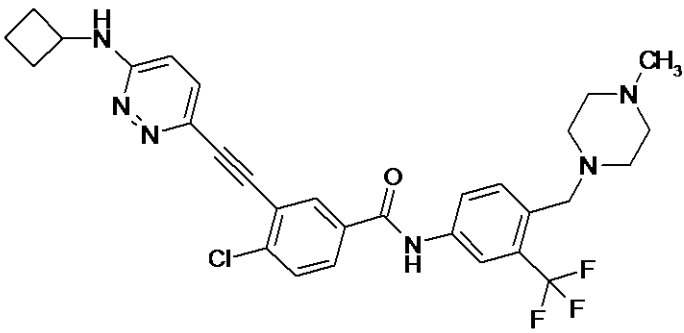
7		498.2150
8		512.2303
9		500.2313
10		498.2163
11		430.1778
12		549.2568

10

20

30

40

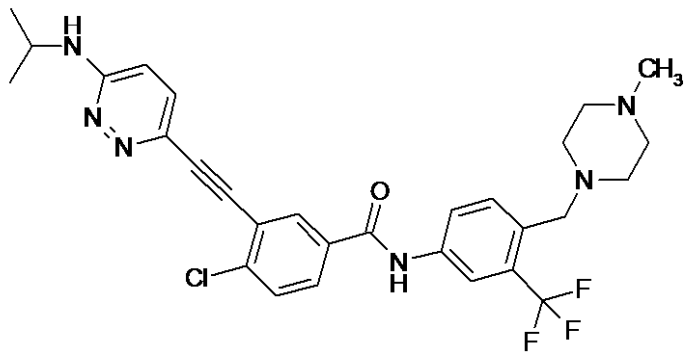
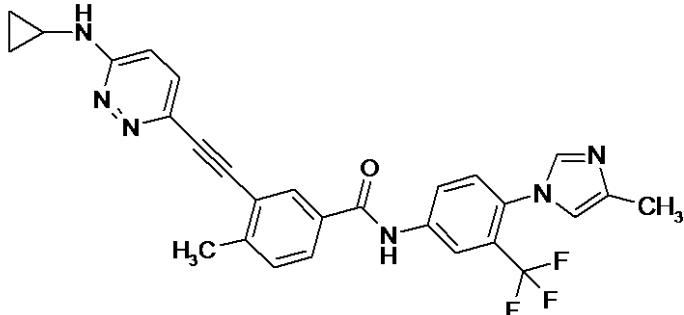
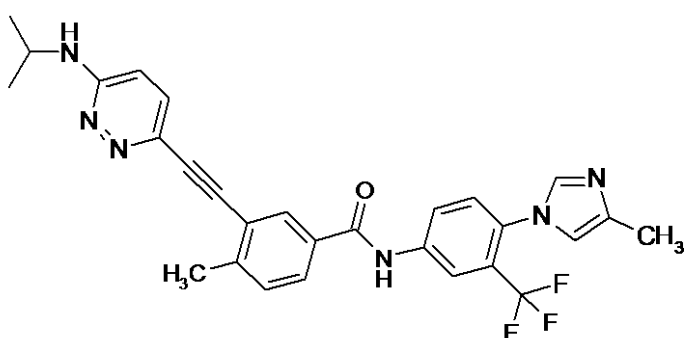
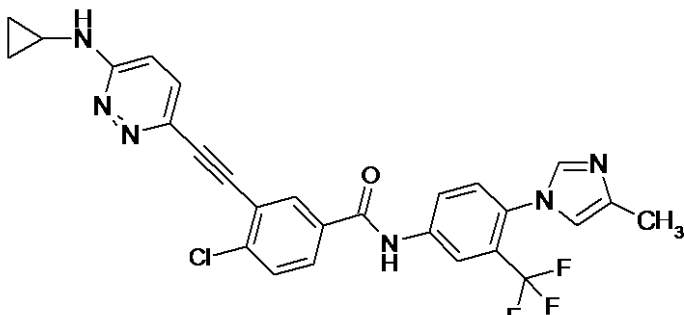
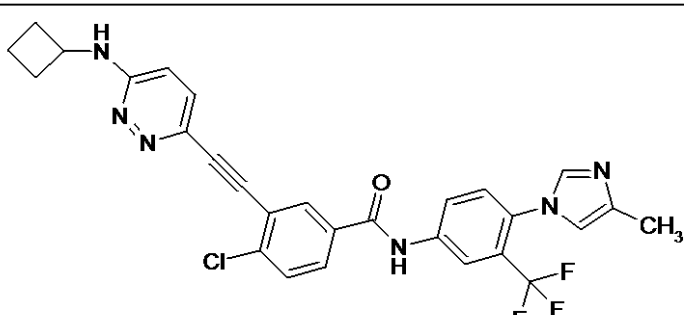
13	 <chem>CC1(C)CC1Nc2cc(C#Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F)nn2</chem>	563.2768
14	 <chem>CC(C)Nc1cc(C#Cc2ccc(cc2)C(=O)Nc3ccc(cc3)C(F)(F)F)nn1</chem>	551.2734
15	 <chem>CC1(C)CC1Nc2cc(C#Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F)nn2</chem>	569.2000
16	 <chem>CC1(C)CC1Nc2cc(C#Cc3ccc(cc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(F)(F)F)nn2</chem>	583.2174

10

20

30

40

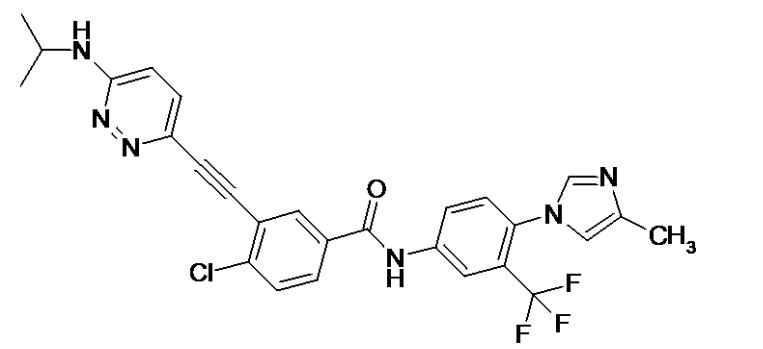
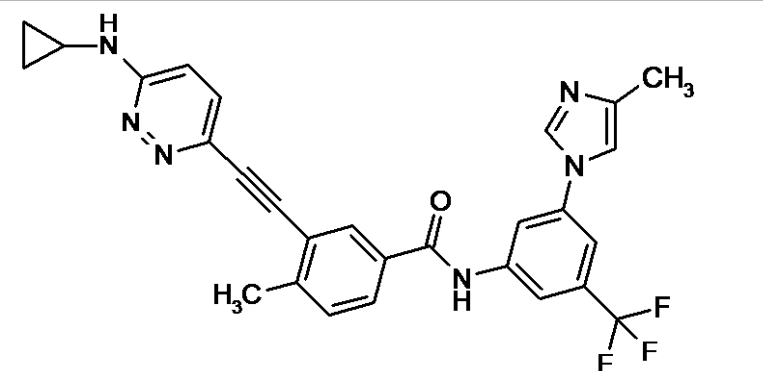
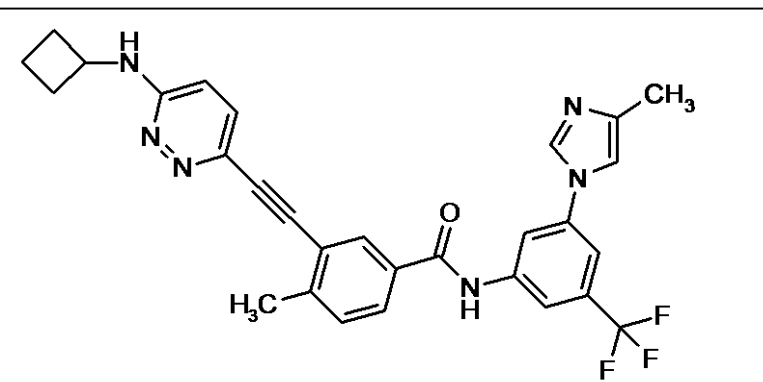
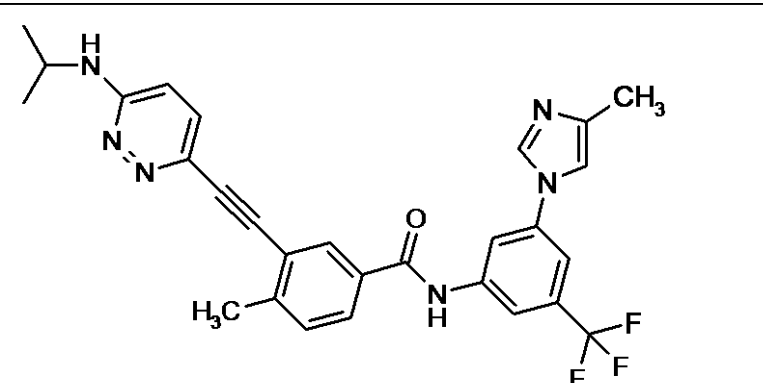
17		571.2209
18		259.1023* [M+H] ⁺²
19		519.2116
20		269.0735* [M+H] ⁺²
21		276.0817* [M+H] ⁺²

10

20

30

40

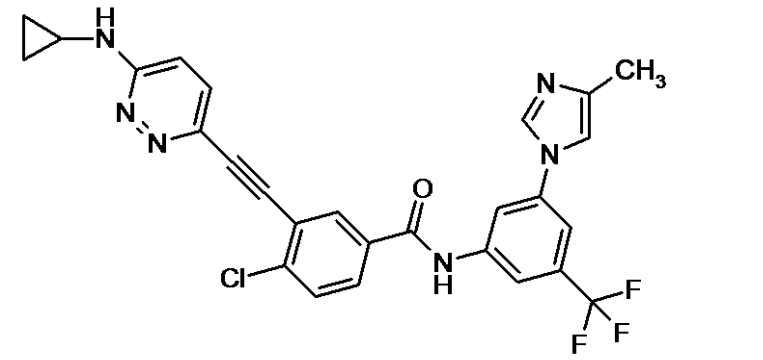
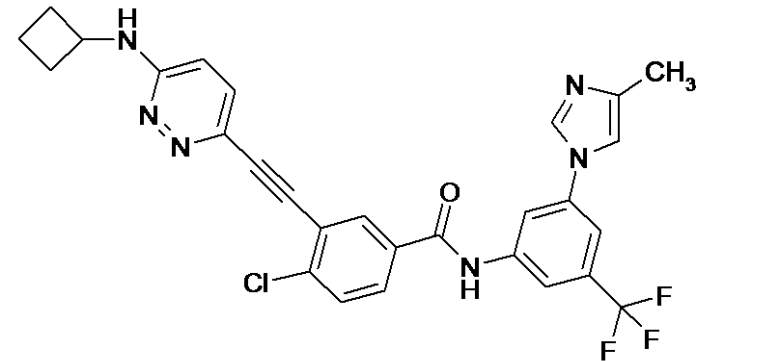
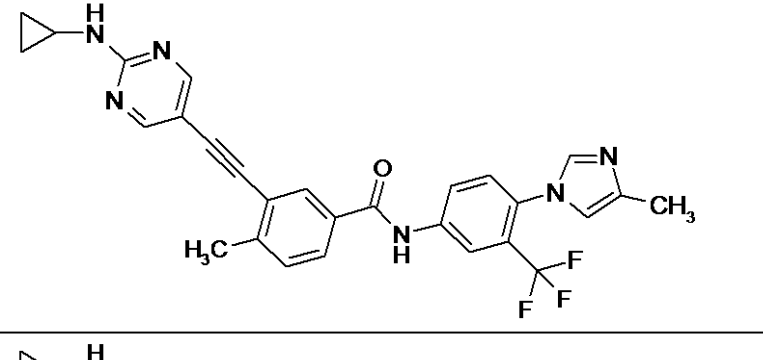
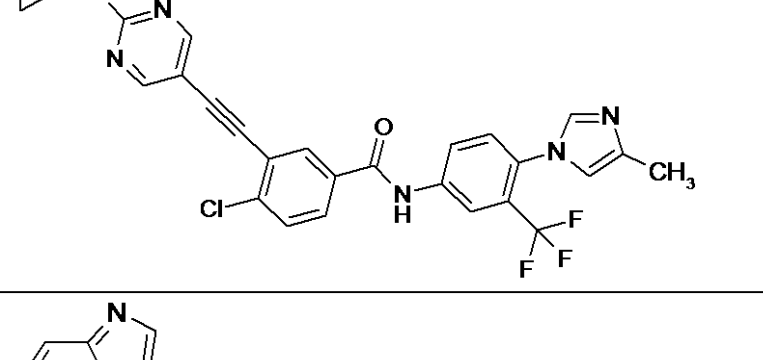
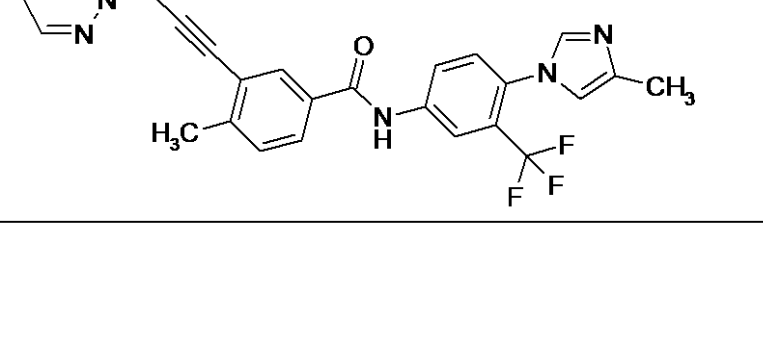
22	 <chem>CC(C)Nc1cc(C#Cc2ccc(cc2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)n4cc(C)cnc4)nn1</chem>	539.1592
23	 <chem>CC1CN(C1)C#Cc2ccc(cc2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)n4cc(C)cnc4</chem>	517.1950
24	 <chem>CC1CN(C1)C#Cc2ccc(cc2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)n4cc(C)cnc4</chem>	531.2113
25	 <chem>CC(C)Nc1cc(C#Cc2ccc(cc2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(F)(F)F)n4cc(C)cnc4)nn1</chem>	519.2121

10

20

30

40

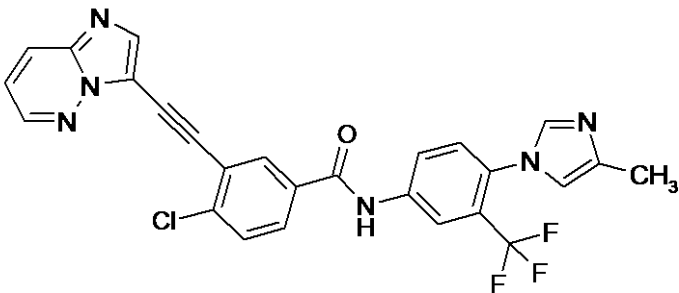
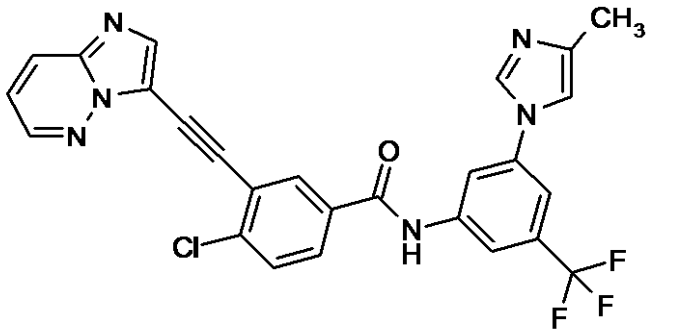
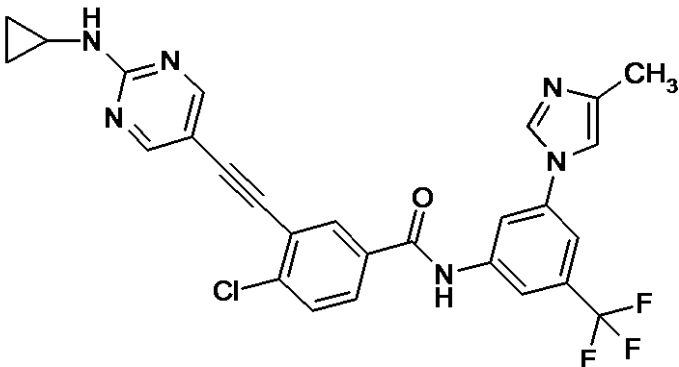
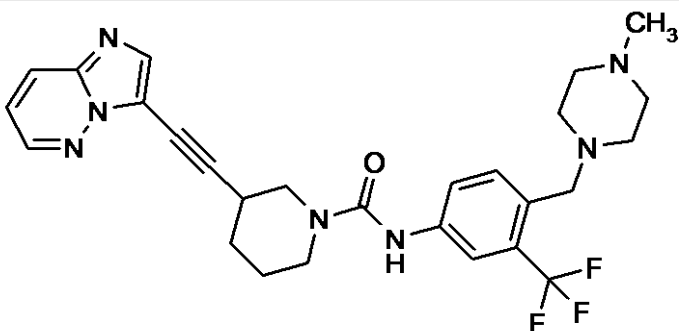
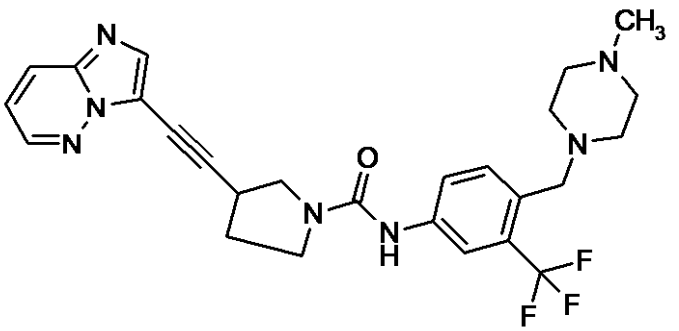
26		537.1413
27		276.0819* [M+H] ⁺²
28		517.1960
29		537.1417
30		501.1626

10

20

30

40

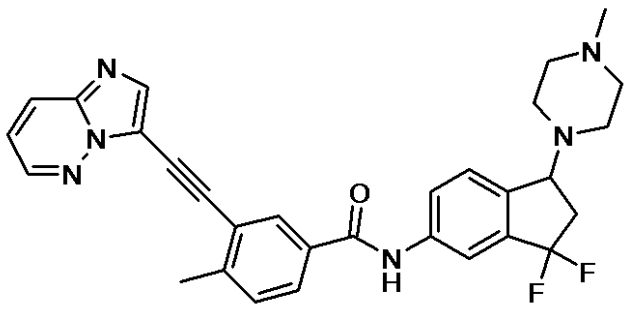
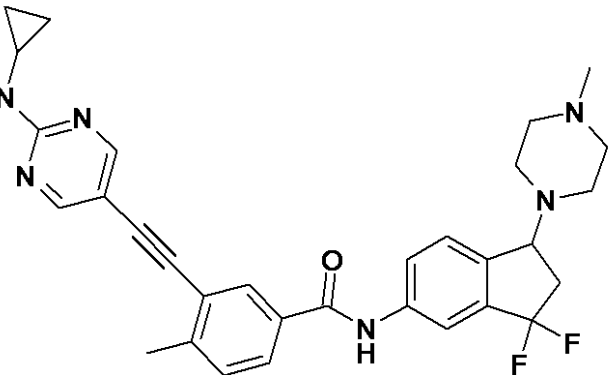
31		521.1099
32		261.0584* [M+H] ⁺²
33		537.1399
34		526.2536
35		512.2375

10

20

30

40

36		264.1212* [M+2H] ⁺²
37		272.1370* [M+2H] ⁺²

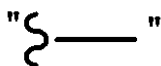
10

20

【0049】

本明細書に使用される“アルキル”は、特に示されない限り、明記された炭素原子数を有する分枝鎖及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含む。アルキル基について普通に使われる略号が本件出願中に使用され、例えば、メチルが“Me”もしくはCH₃を含む通常の略号又は特定末端基を含まない延長された結合である記号、例えば、

【化34】



30

により表されてもよく、エチルが“Et”又はCH₂CH₃により表され、プロピルが“Pr”又はCH₂CH₂CH₃により表され、ブチルが“Bu”又はCH₂CH₂CH₂CH₃等により表される。“C₁₋₆アルキル”(又は“C₁-C₆アルキル”)は明記された炭素原子の数を有する、分枝又は線状鎖のアルキル基(全ての異性体を含む)を意味する。C₁₋₆アルキルはヘキシルアルキル異性体及びペンチルアルキル異性体の全てだけでなく、n-、iso-、sec-及びt-ブチル、n-及びイソプロピル、エチル及びメチルを含む。数が提示されない場合、1-10個の炭素原子が線状又は分枝アルキル基について意図されている。C₁₋₆アルキルは置換されていなくてもよく、又は1-3個のフッ素原子もしくは1-3個の塩素原子により置換されていてもよい。

40

“シクロアルキル”はヘテロ原子を含まないC₃₋₁₀炭素環を意味する。例えば、シクロアルキルとして、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、デカヒドロナフチル等が挙げられる。

“アリール”は6-12個の炭素原子を含む単環式及び二環式の芳香族環を意味する。アリの例として、フェニル、ナフチル、インデニル等が挙げられるが、これらに限定されない。アリールはまたアリール基に融合された単環式環を含む。例として、テトラヒドロナフチル、インダニル等が挙げられる。

【0050】

“複素環”は、特に示されない限り、N、O及びSから選ばれた1-2個のヘテロ原子を含む4員、5員、6員、7員又は8員の単環式飽和環を意味し、その結合の位置は炭素又は窒素であってもよい。“複素環”の例として、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリ

50

ニル、アゼチジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、2,3-ジヒドロフロ (2,3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニル等が挙げられるが、これらに限定されない。その用語はまた芳香族ではない部分不飽和単環式環、例えば、窒素を介して結合された2-もしくは4-ピリドン又はN置換 (1H, 3H)-ピリミジン-2, 4-ジオン (N-置換ウラシル)を含む。複素環はまた荷電された形態のこのような部分、例えば、ピペリジニウムを含んでもよい。

【0051】

“ヘテロアリアル”は5～10個の原子を有し、かつN、O及びSから選ばれた1-3個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の芳香族環又は環系を意味する。例として、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル等が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアルはまた非芳香族又は部分芳香族ではない複素環に融合された芳香族複素環基、並びにシクロアルキル環に融合された芳香族複素環基を含む。ヘテロアリアルの追加の例として、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル、ピラゾロピラゾリル、インダゾリル、チエノピラゾリル、ピラゾロピリジニル、及びイミダゾチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアルはまた荷電された形態のこのような基、例えば、ピリジニウムを含む。実施態様において、ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、及びピリジニルである。

“複素環アルキル”は、特に示されない限り、先に記載された複素環の炭素原子又は窒素原子に結合されている分枝及び直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含む。

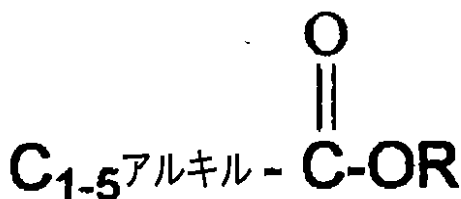
“ハロゲン (又はハロ)”はフッ素 (フルオロ)、塩素 (クロロ)、臭素 (ブロモ) 及びヨウ素 (ヨード) を含む。一実施態様において、ハロゲンが塩素又はフッ素である。

挙げられた置換基による置換が環 (例えば、アリアル、ヘテロアリアル環、又は飽和複素環) 中のあらゆる原子で許されるが、但し、このような置換が化学的に可能とされ、安定な化合物をもたらすことを条件とする。“安定な”化合物が調製でき、単離でき、その構造及び性質が記載された目的のための化合物の使用を可能にする時間の期間にわたって残り、又は実質的に変化されないで残らせ得る。

この開示中に使用される通常の命名法のもとで、指定された側鎖の末端位置が最初に記載され、続いて結合の位置に向かって隣接官能性が記載される。例えば、C₁₋₅ アルキル COORは下記のものと同等である。

【0052】

【化35】



【0053】

変数 (例えば、R、R^x、等) がいずれかの成分又は式中で1回より多く現れる場合、夫々の出現についてのその特定はその他の出現毎におけるその特定とは独立である。加えて、置換基及び／又は変数の組み合わせはこのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許される。

本開示の化合物を選ぶ際に、当業者は種々の置換基、即ち、R¹、R²、R等が化学構造連結及び安定性の普通の原理と合致して選ばれるべきであることを認めるであろう。

“置換された”という用語は挙げられた置換基による多くの置換の程度を含むのに使用される。多くの置換基が主張される場合、置換される化合物は一つ以上の置換基により独

立に置換し得る。独立に置換されることは、（二つ以上の）置換基が同じ又は異なり得ることを意味する。

置換基又は変数が多くの定義を有する場合、その置換基又は変数は示された定義からなる群から選ばれと定義される。

異性体：（光学異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、アトロブ異性体、幾何異性体）：

構造式 I の化合物は一つ以上のキラル中心を含んでもよく、ラセミ混合物、単一鏡像体、ジアステレオ異性体混合物及び単一ジアステレオ異性体として生じ得る。本発明は適用可能な場合に式 I によりカバーされる化合物の全てのこのような異性体形態を含む。

【0054】

構造式 I の化合物は好適な溶媒からの分別結晶化、又は光学活性固定相を使用するキラルクロマトグラフィーによりそれらの個々の鏡像体又はジアステレオ異性体に分離し得る。絶対配置は結晶性生成物もしくは中間体の X 線結晶学、又はキラル物質を提供した売主からのキラリティにより決定し得る。

式 I の化合物の立体異性体又は異性体は光学的に純粋な出発物質又は既知の絶対配置の試薬を使用する立体選択的合成により得られてもよい。

化合物のラセミ混合物は当業界で公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィー、分別結晶化、ジアステレオ異性体混合物を生成するための鏡像体上純粋な化合物への化合物のラセミ混合物のカップリング、続いてクロマトグラフィーによる個々のジアステレオ異性体の分離により分離されてもよい。そのカップリング反応は鏡像体上純粋な酸又は塩基を使用する塩の生成であってもよい。ジアステレオマー誘導体はその後にキラル添加剤の除去により純粋な鏡像体に変換されてもよい。

この開示に提供される化合物の幾つかは一つ以上の二重結合シフトにより伴われる水素の結合の異なる位置を有する互変異性体として存在し得る。例えば、ケトン及びそのエノール形態はケト-エノール互変異性体である。個々の互変異性体だけでなく、これらの混合物が両方とも本発明の化合物でカバーされる。

オレフィン性二重結合を含む本明細書に記載された化合物につき、特に明記されない限り、それらは E オレフィン異性体及び Z オレフィン異性体の両方を含む。

式 I によりカバーされる化合物の全てのアトロブ異性体は、適用可能な場合に、本件出願中に含まれる。アトロブ異性体は回転に対する立体的歪バリヤーが配座異性体の単離を可能にするのに有意に充分である場合に単結合の妨げられた回転から生じる立体異性体である。アトロブ異性体の分離はおそらくキラル分割方法、例えば、キラルクロマトグラフィー又は選択的結晶化による。

式 I の化合物中で、原子はそれらの自然な同位体存在度を示し得る。また、一つ以上の原子が同じ原子数を有するが、自然に主に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する特別な同位元素に人工的に濃縮し得る。本件出願は式 I の化合物の全ての好適な同位元素変化を含む。例えば、水素 (H) の異なる同位元素形態として、プロチウム (^1H) 及び重水素 (^2H 、また D と表される) が挙げられる。重水素の濃縮は或る種の治療上の利点、例えば、代謝安定性の増大、生体内半減期の増大、又は用量要求の減少を与え、又は生物学的サンプルの特性決定のための標準物質として有益な化合物を与え得る。構造式 I 内の同位元素濃縮化合物は、通常の技術により調製し得る。

本発明は式 I の化合物の、あらゆる比の、全ての立体異性体形態（先に記載された）を含む。

【0055】

塩：

構造式 I の化合物はまた医薬上許される塩、及びそれらが遊離化合物もしくはそれらの医薬上許される塩の前駆体として、又は塩変換中に使用される場合に医薬上許されない塩をカバーする。

本発明の化合物は医薬上許される塩の形態で投与されてもよい。“医薬上許される塩”という用語は無機又は有機の塩基又は酸を含む医薬上許される塩基又は酸から調製された

10

20

30

40

50

塩を意味する。塩基性化合物の医薬上許される塩は遊離塩基を好適な有機酸又は無機酸と混合することにより一般に調製される本発明の化合物の無毒性塩を表す。本発明の塩基性化合物の代表的な塩として下記の塩が挙げられるが、これらに限定されない：酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、ショウノウ塩、ショウノウスルホン酸塩、カムシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシラート、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、臭化メチル塩、硝酸メチル塩、硫酸メチル塩、メタンスルホン酸塩、ムコ酸塩、ナプシラート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸、硫酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、トリエチオダイド、吉草酸塩等。式 I によりカバーされる酸の好適な医薬上許される塩として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄 (III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン (III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む無機塩基から生成された塩が挙げられるが、これらに限定されない。医薬上許される有機無毒性塩基から誘導された塩として、一級アミン、二級アミン、及び三級アミン、環状アミン、ジシクロヘキシルアミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の塩が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0056】

カルボン酸 (-COOH) 又はアルコールが本発明の化合物中に存在する場合、カルボン酸誘導体の医薬上許されるエステル、例えば、メチル、エチル、もしくはピバロイルオキシメチル、又はアルコールのアシル誘導体、例えば、O-アセチル、O-ピバロイル、O-ベンゾイル、及びO-アミノアシルが、利用し得る。制御放出製剤又はプロドラッグ製剤としての使用のために溶解性特性又は加水分解特性を改質するための当業界で知られているエステル及びアシル基が含まれる。

式 I の化合物が本発明において酸性基及び塩基性基の両方を含む場合、内部塩又はベタイン（双性イオン）が当業者に知られている通例の方法により得られる。例えば、有機又は無機の酸又は塩基を溶媒又は分散剤中で、又はその他の塩からの陰イオン交換もしくは陽イオン交換により組み合わせることができる。本発明はまた医薬品として適さないかもしれないが、生理学上許される塩の調製に使用し得る式 I の化合物の全ての塩をカバーする。

式 I の化合物の溶媒和物及び水和物がまた本発明に含まれる。

本発明はまた以下に記載される式 I の化合物の合成方法を開示する。

【0057】

重要である本発明の一局面は治療によるヒトの治療の方法における使用のための式 I の化合物又はその医薬上許される塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物に関する。

本発明の別の局面はヒトの抗癌剤としての使用のための式 I の化合物又はその医薬上許される塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物に関するものであり、前記癌として、慢性骨髄性白血病 (CML) 及び急性リンパ芽球性白血病 (ALL) が挙げられるが、これらに限定されない。

重要である本発明の別の局面は治療有効量の式 I の化合物又はその医薬上許される塩、

水和物、異性体、もしくは溶媒和物を投与することを含むこのような治療を要するヒト患者の炎症の治療方法である。

本発明はまた活性成分としての有効用量の式 I の少なくとも一種の化合物、及び／又はその生理学上許される塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、並びに一種以上の医薬上許される担体物質及び／又は添加剤を含む医薬製剤又は医薬組成物に関する。

本発明に基づく医薬組成物は経口投与（例えば、ピル、錠剤、顆粒、硬質及び軟質のゼラチンカプセル、ラッカー被覆錠剤、糖被覆錠剤、水溶液、シロップ、アルコール溶液又は油性溶液、エマルション、懸濁液等の形態で）、直腸投与（例えば、座薬の形態で）、非経口投与、皮下投与、筋肉内投与又は静脈内投与（注射又は注入のための溶液の形態で）、経皮投与又は局所投与（例えば、軟膏、チンキ剤、スプレー又は経皮治療系の形態で）又は吸入投与し得る（例えば、鼻スプレー又はエアロゾル混合物、マイクロカプセル、インプラント又はロッドの形態で）。好ましい投与形態は治療される疾患の進行及び重度に依存する。

【0058】

式 I の化合物及びそれらの生理学上許される塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物はそれら自体で、互いに混合して、又は医薬製剤の形態で医薬品として動物、特にヒトに投与し得る。

治療有効量は組織、系、動物又はヒトの生物学的応答又は医療応答を誘発する薬物又は医薬剤の量を意味する。

医薬製剤中の式 I の活性化合物及び／又はその生理学上許される塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物の量は投薬当り通常 1 mg から 2000 mg まで、好ましくは 1 mg から 500 mg までであるが、医薬組成物の型に応じてそれよりも多くてもよい。医薬製剤は典型的には 0.5 質量%～90 質量%の式 I の化合物及び／又はそれらの生理学上許される塩を含む。式 I の一種以上の化合物及び／又はそれらの生理学上許される塩は、一種以上の固体又は液体の医薬担体物質及び／又は添加剤（又は補助物質）と一緒に、かつ、所望により、治療作用を有するその他の医薬活性化合物と組み合わせて、その後ヒト又は動物の健康における医薬品として使用し得る好適な形態で製剤化し得る。

ピル、錠剤、糖被覆錠剤及び硬質ゼラチンカプセルを製造するために、ラクトース、澱粉、例えば、トウモロコシ澱粉、もしくは澱粉誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を使用することが可能である。軟質ゼラチンカプセル及び座薬のための担体として、脂肪、ワックス、半固体、液体のポリオール、天然オイル又は硬化油等が挙げられる。溶液、例えば、注射用の溶液、又はエマルションもしくはシロップの調製に適した担体として、例えば、水、生理塩化ナトリウム溶液、アルコール、例えば、エタノール、グリセロール、ポリオール、蔗糖、マンニトール、植物油、転化糖、グルコース等が挙げられる。式 I の化合物及びそれらの生理学上許される塩は凍結乾燥物を生成するのに使用されてもよく、これらは注射又は注入のための製剤を調製するのに使用し得る。マイクロカプセル、インプラント又はロッドに適した担体は、例えば、乳酸及びグリコール酸のコポリマーである。

【0059】

活性化合物及び担体の他に、医薬製剤はまた通例の添加剤、例えば、芳香剤、緩衝剤物質、充填剤、希釈剤、崩壊剤、分散剤、バインダー、着色剤、風味料、乳化剤、滑剤、防腐剤、安定剤、増粘剤、甘味料、湿潤剤、溶媒、可溶化剤、デポー効果を得るための薬剤、浸透圧を変えるための塩、被覆剤又は酸化防止剤を含み得る。

投与される式 I の活性化合物及び／又はその生理学上許される塩の用量は個々のケース、例えば、治療される疾患の性質及び重度、治療されるヒト又は動物の性別、年齢、体重及び個々の応答性、使用される化合物の作用の効力及び期間、その治療が急性もしくは慢性又は予防であるか否か、或いはその他の活性化合物が式 I の化合物に加えて投与されるか否かに依存する。一般に、約 0.01～100 mg/kg、好ましくは 0.3～10 mg/kg（夫々の場合に体重 1 kg 当りの mg 数）の毎日の用量が所望の結果を得るために成人への投与に適している。毎日の用量は単一投薬又は多投薬で投与し得る。

前記化合物はまたその他の薬理学上活性な化合物と組み合わせて使用される。本発明の化合物と組み合わせて使用し得る付加的な活性化合物（同時投与され、又は多剤混合薬中の）として、抗癌剤、アルキル化剤又はインターカレート剤、坑代謝産物剤、プリンアンタゴニスト又はピリミジンアンタゴニスト、紡錘体毒、ポドフィロトキシン、抗生物質、ニトロソ尿素、無機イオン、酵素、ホルモン、mTOR阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、NF-κB阻害薬、キナーゼのその他の阻害薬（例えば、Src、Bcr/Abl、kdr、Flt3、Aurora、GSK-3、EGFR、VEGFR、FGFR、JNK、PKC、CDKs、Syk、JAK、PDGFR、cMET、MEK、AKT、PI3K、c-kit、fit-3、IGFR、ErbB2等）、抗体、可溶性受容体又は癌に係る受容体もしくはホルモンに対するその他の受容体アンタゴニスト等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0060】

式Iの化合物と組み合わせて投与し得るその他の活性成分（別々に、又は同じ医薬組成物中で投与される）の例として、メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イフォスファミド、メトトレキセート、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ミトマイシン、カルムスチン、ロムスチン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、オキシプラチン、アスパラギナーゼ、タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、メゲステロール、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、AP23573、ベルカド、イレッサ、タルセバ、ヘルセプチン、アバスチン、エルビツクス、ジロプリム、アテムツズマブ、アルトレタミン、アミフォスチン、ナストロゾール、MLN-591、MLN591RL、MLN2704、三酸化ヒ素、ベキサロテン、ブスルファン、カペシタビン、グリアダール・ウェファー、セレコキシブ、クロラムブシル、シスプラチン-エピネフリンゲル、クラドリビン、シタラビンリボソーマル、ダウノルビシンリボソーマル、ダウノルビシン、ダウノマイシン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エリオットB溶液、エピルビシン、エストラムスチン、エトポシドホスフェート、エトポシド、エキセメスタン、フルダラビン、5-FU、フルベストラント、ゲムシタビン、ゲムツズマブ-オゾガマイシン、ゴセレリンアセテート、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イダマイシン、イマチニブメシレート、イリノテカン、MLN576、レトロゾール、ロイコボリン、ロイコボリンレバミソール、メルファラン、L-PAM、メスナ、ミトマイシンC、ミトキサントロン、メトクスサレン、MLN518、MLN608、イトキサントロン、リツキシマブ、タルク、テモゾラミド、テニポシド、VM-26、トポテカン、ペガデマラーゼ、ペントスタチン、ポルフィマーナトリウム、2C4、トレチノイン、ATRA、バルルビシン、ビノレルビン、パミドロネート、ゾレドロネートが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

更に、重要である本発明は治療有効量の式Iの化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、或いは上記医薬組成物を投与することを含むタンパク質キナーゼの抑制方法である。上記タンパク質キナーゼとして、Bcr-Ablが挙げられるが、これに限定されない。

式Iの化合物は、提示される特別な実施例を考慮して、以下に提示される一般スキームに従って合成し得る。好ましい方法として、以下に記載される方法が挙げられるが、これらに限定されない。合成スキーム及び実施例中、特に示されない限り、略号が下記の意味で使用される。

40

【0061】

Acはアセテート、又はアセチルであり、

aq. は水性であり、

AIBNは2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)であり、

Arはアリールであり、

Bnはベンジルであり、

Bocはtertブチルカルバモイルであり、

brはブロードであり、

50

Buはブチルであり、
^tBu はtert-ブチルであり、
セライトはセライト（登録商標）ケイソウ土であり、
^cPr はシクロプロピルであり、
DCM はジクロロメタンであり、
DIPEA はN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり、
DMAPは4-ジメチルアミノピリジンであり、
DMF はN,N-ジメチルホルムアミドであり、
DMSOはジメチルスルホキシドであり、

【0062】

EDCIはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩であり、
EDTAはエチレンジアミンテトラ酢酸であり、
ES-MS は電子噴霧イオン-質量分析法であり、
Etはエチルであり、
Et₃Nはトリエチルアミンであり、
Et₂Oはジエチルエーテルであり、
EtOHはエタノールであり、
EtOAc は酢酸エチルであり、
ハロはハロゲン（好ましくはフッ素又は塩素）であり、
HetAr 又はHAR はヘテロアリールであり、
¹HNMR はプロトン核磁気共鳴であり、
HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、
HPLCは高性能液体クロマトグラフィーであり、
Hzはヘルツであり、
i はイソであり、
kgはキログラムであり、
LC/MS は液体クロマトグラフィー／質量分析法であり、
M はモルであり、
Meはメチルであり、
μg はマイクログラムであり、
MeCNはアセトニトリルであり、

【0063】

MeOHはメタノールであり、
MHz はメガヘルツであり、
mmはミリリットルであり、
μL はマイクロリットルであり、
mMはミリモルであり、
μM はマイクロモルであり、
mmolはミリモルであり、
MSは質量スペクトルであり、ES-MS により得られた質量スペクトルが本明細書中“ES”
により表されてもよく、
mwはマイクロウェーブであり、
m/z は質量対電荷比であり、
n はノルマルであり、
NBS はN-ブロモスクシンイミドであり、
nmはナノメートルであり、
nPr はn-プロピルであり、
p はパラであり、
PEは石油であり、
Phはフェニルであり、

Prはプロピルであり、
 rtは室温であり、
 sec は二級であり、
^tBu はtert-ブチルであり、
^tBuOH はtert-ブタノールであり、
 tertはターシャリーであり、
 TBAFはフッ化テトラブチルアンモニウムであり、
 TFA はトリフルオロ酢酸であり、
 THF はテトラヒドロフランであり、
 TLC は薄層クロマトグラフィーであり、
 TMSAはトリメチルシリルアセチレンであり、
 TMSOTfはトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートであり、
 U は単位であり、
 UVは紫外線である。

10

【0064】

スキーム

反応スキーム1-12は式Iの化合物の合成に使用される方法を示す。全ての略号は、特に示されない限り、先に定義されたとおりである。スキーム中、全ての置換基は、特に示されない限り、式Iで先に定義されたとおりである。

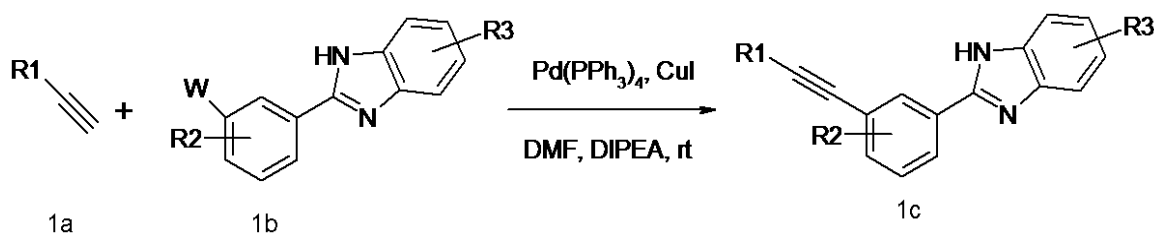
本発明の化合物を調製するための合成方法が下記のスキーム及び実施例に示される。出発物質は市販されており、又は当業界で知られている操作に従って、又は本明細書に示されるようにつくられてもよい。

20

【0065】

スキーム 1ベンゾイミダゾール生成物(1c)の調製

【化36】



30

【0066】

スキーム 1に示されたように、パラジウム触媒ソノガシラカップリング反応を使用して最終生成物1cを得る。スキーム 1において、ソノガシラカップリング反応をアセチレン部分1a及びベンゾイミダゾール部分1b（これは反応性基、W（これはI、Br又は所望のカップリング反応を可能にする別の反応性基である）の存在により活性化されていた）を用いて行なう。

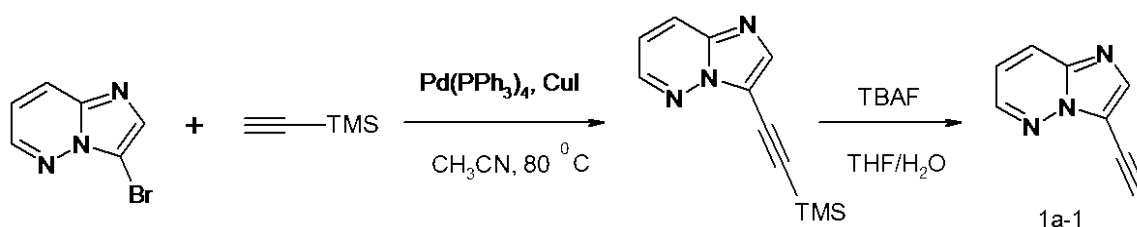
既知の変換に基づく、アセチレン部分の調製への幾つかの例示の総合の合成アプローチが、スキーム 2～4に以下に記載される。

40

【0067】

スキーム 2 3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (1a-1)の調製

【化37】

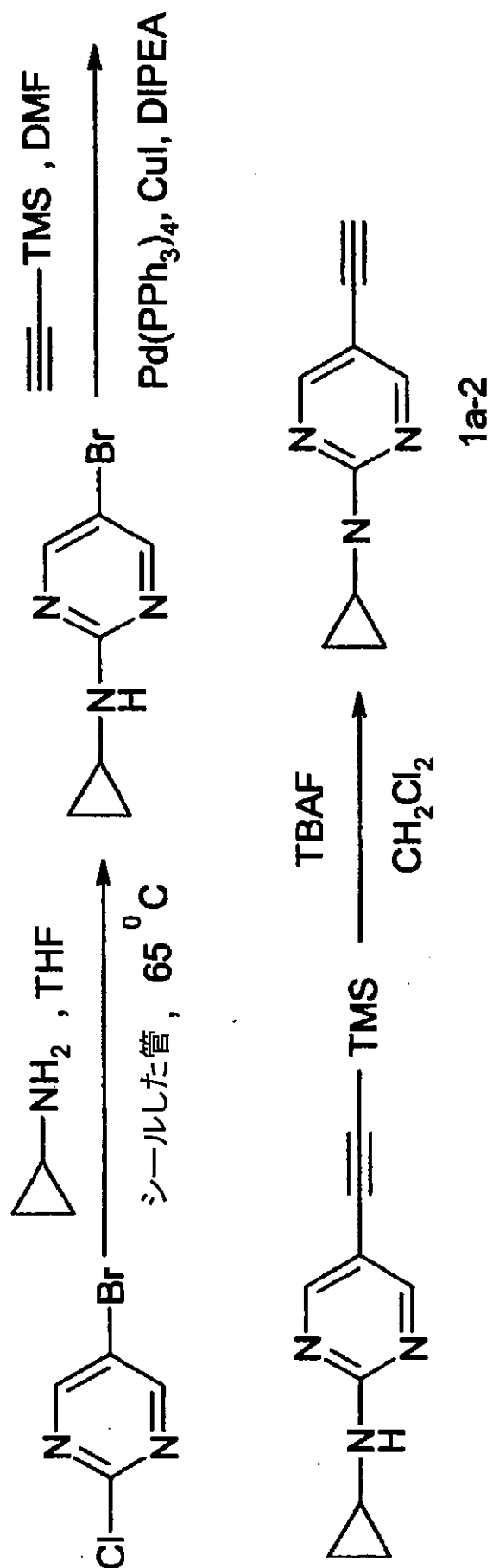


50

【 0 0 6 8 】

スキーム 3 5-エチニル-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン (1a-2) の調製

【化 3 8】



【0069】

10

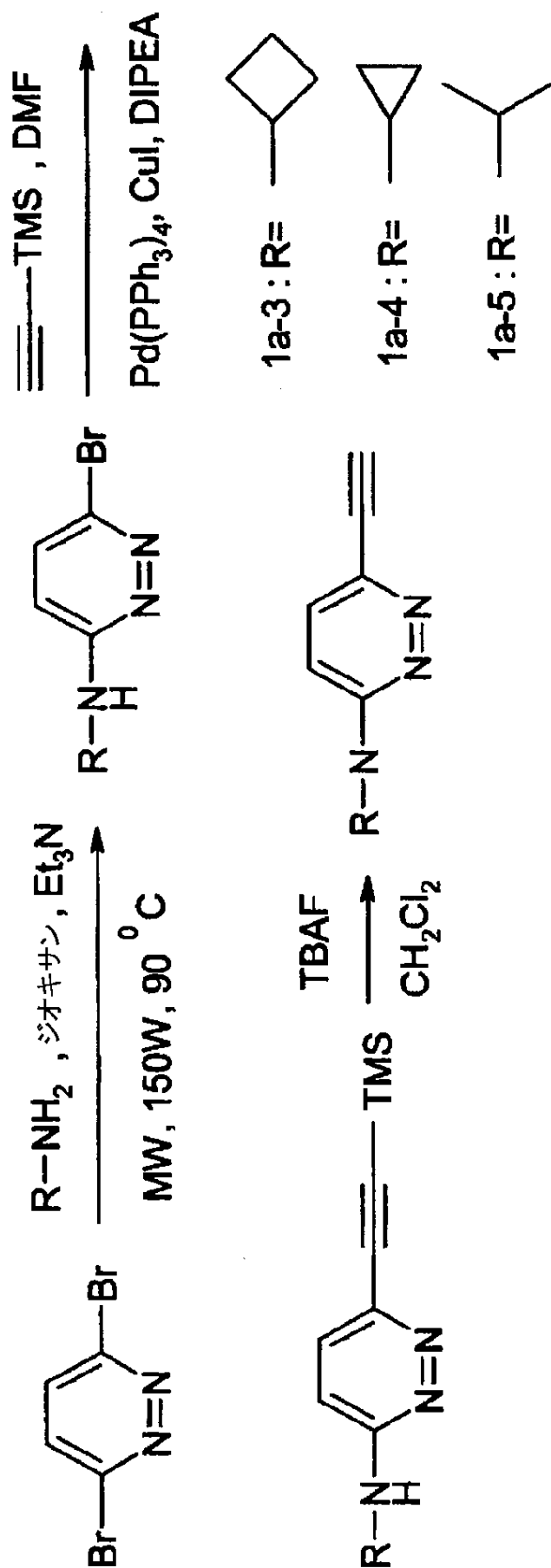
20

30

40

50

スキーム 4 6-エチニル-N-置換ピリダジン-2-アミン (1a-3~1a-5) の調製
 【化 3 9】



10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

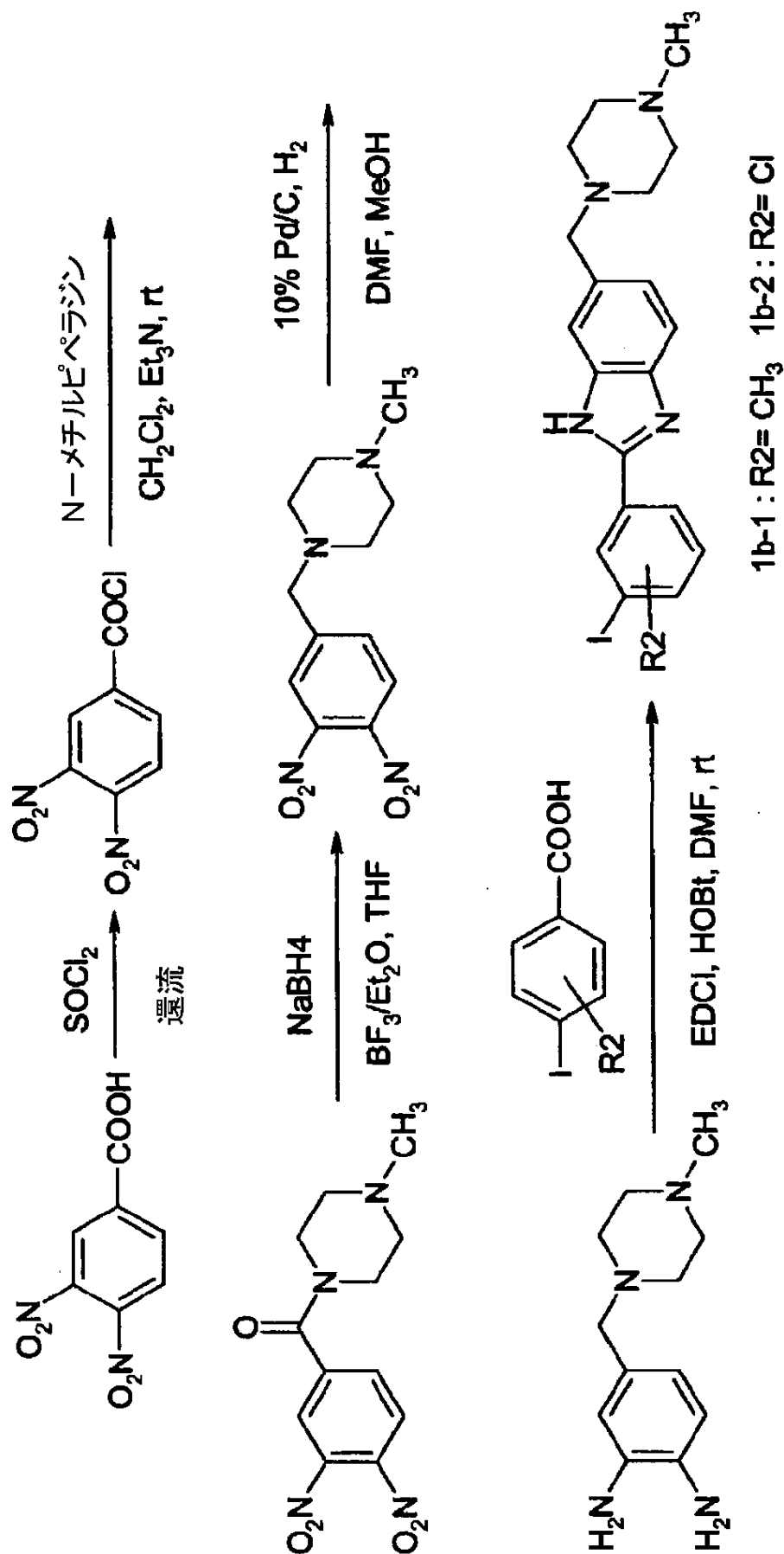
下記のスキーム 5 ～ 6 は式 1b の幾つかの代表的なベンゾイミダゾール化合物（これらはスキーム 1 に記載されたカップリング反応における中間体として有益である）の合成を示す。

スキーム 5 は式 1b-1 及び 1b-2（式中、R³ は (4-メチルピペラジン-1-イル)メチルであり、かつ R² は夫々メチル及びクロロである）の化合物の例示の合成を記載する。

【 0 0 7 1 】

スキーム 5

【化 4 0】



10

20

30

40

【 0 0 7 2 】

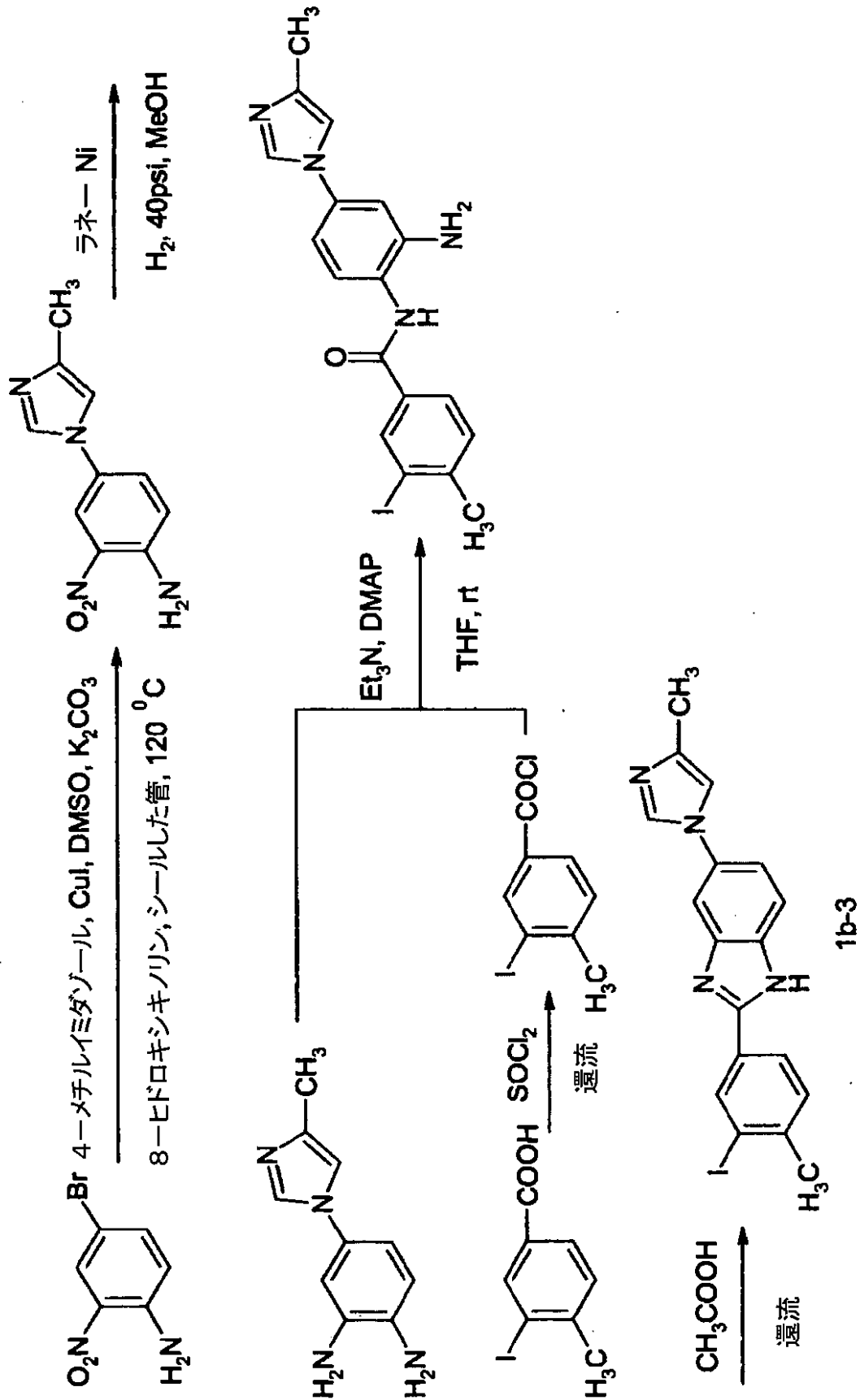
50

スキーム 6は式1b-3（式中、R3は4-メチル-1H-イミダゾール-1-イルであり、かつR2はメチルである）の化合物の例示の合成を記載する。

【0073】

スキーム 6

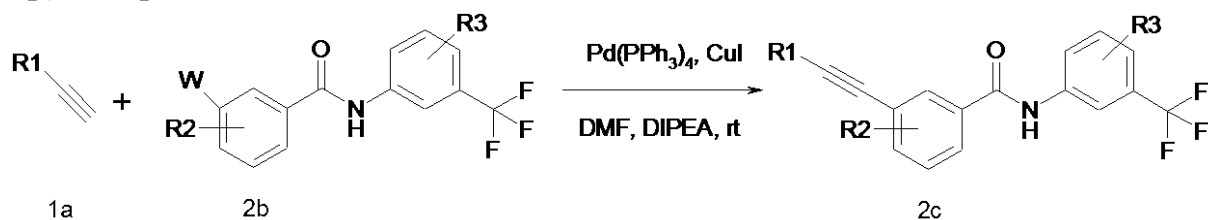
【化 4 1】



【0074】

スキーム 7ベンズアミド生成物(2c)の調製

【化 4 2】



【 0 0 7 5 】

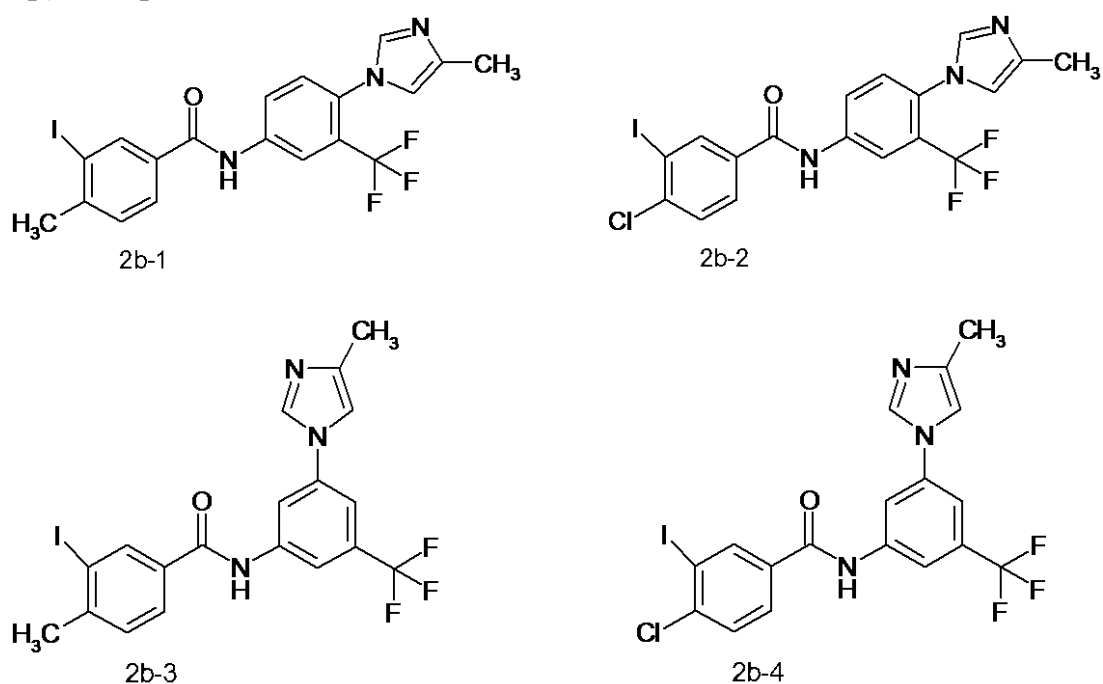
スキーム 1のように、スキーム 7において、アセチレン部分1aをソノガシラカップリング反応によりベンズアミド部分2bと縮合してベンズアミド類似体2cを得る。

下記のスキーム 8～10は式2bの幾つかの代表的なベンズアミド化合物（これらはスキーム 1に記載されたカップリング反応における中間体として有益である）の合成を示す。

スキーム 8 及び 9 は 2b（式中、R3は4-メチル-1H-イミダゾール-1-イルであり、R2は夫々メチル基又はクロロ基である）の合成を示す。幾つかの代表的な中間体は下記の構造を含む。

【 0 0 7 6 】

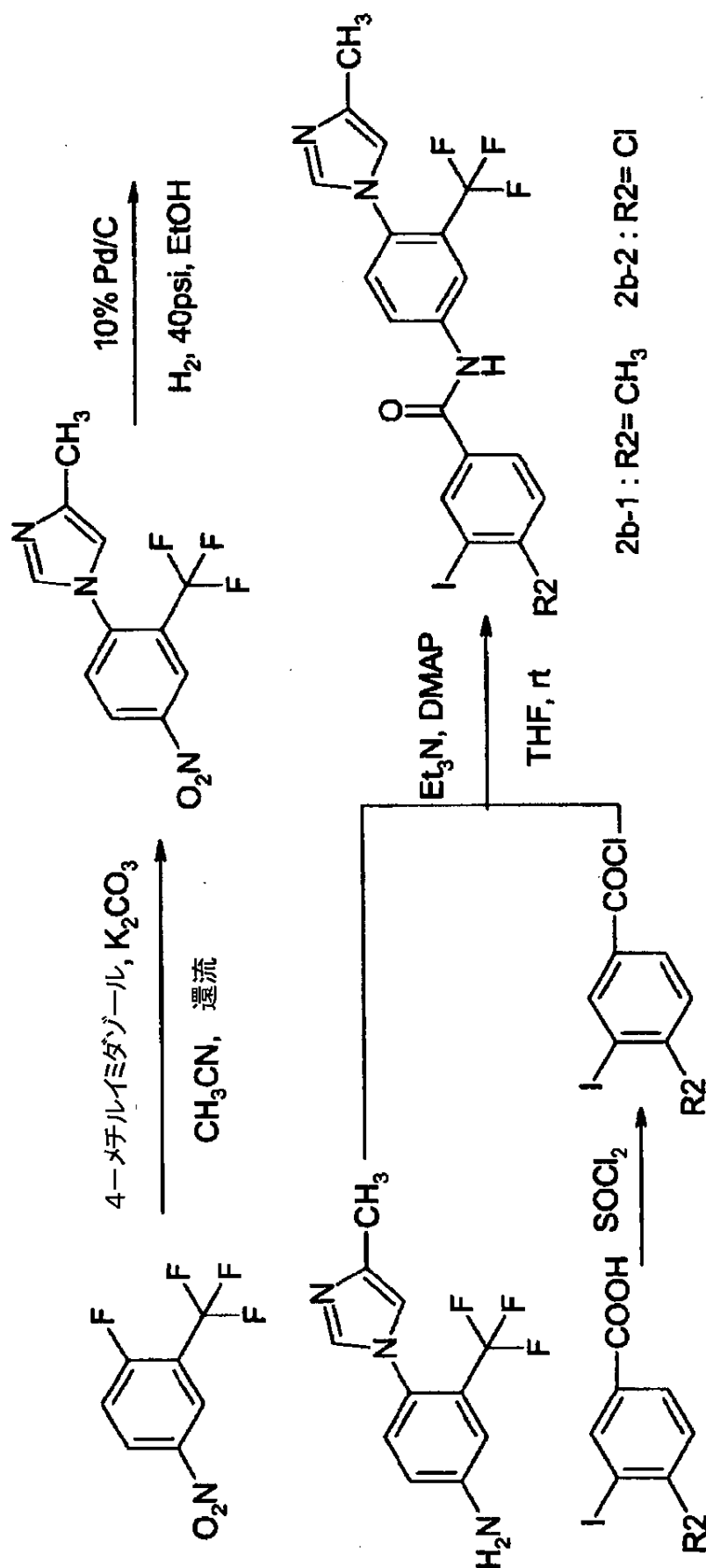
【化 4 3】



【 0 0 7 7 】

スキーム 8

【化 4 4】



【0078】

10

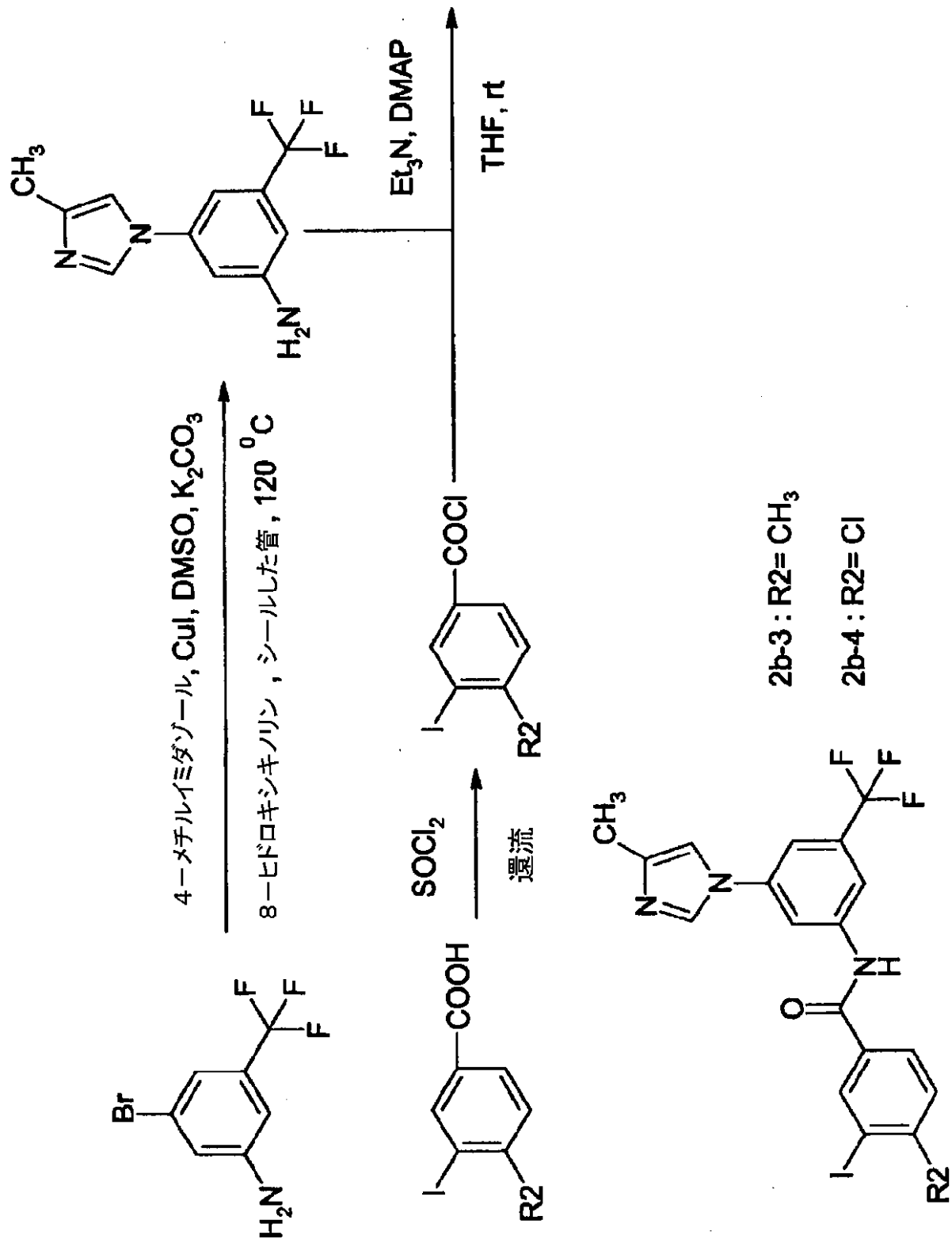
20

30

40

50

スキーム 9
【化 4 5】

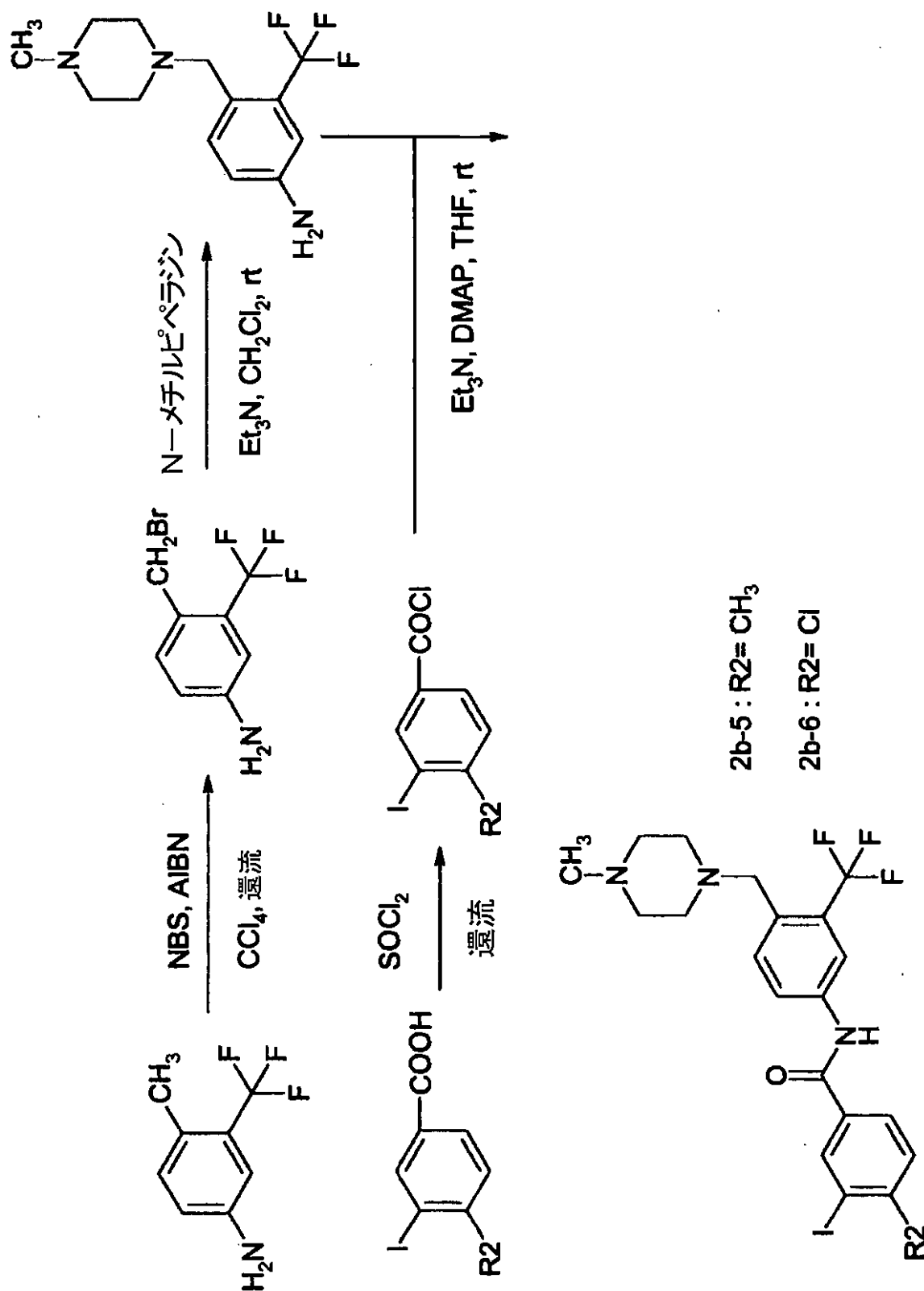


【0079】

スキーム10は2b（式中、 R_3 は(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルであり、 R_2 は夫々メチル基又はクロロ基である）の合成を記載する。

スキーム 10

【化 4 6】



10

20

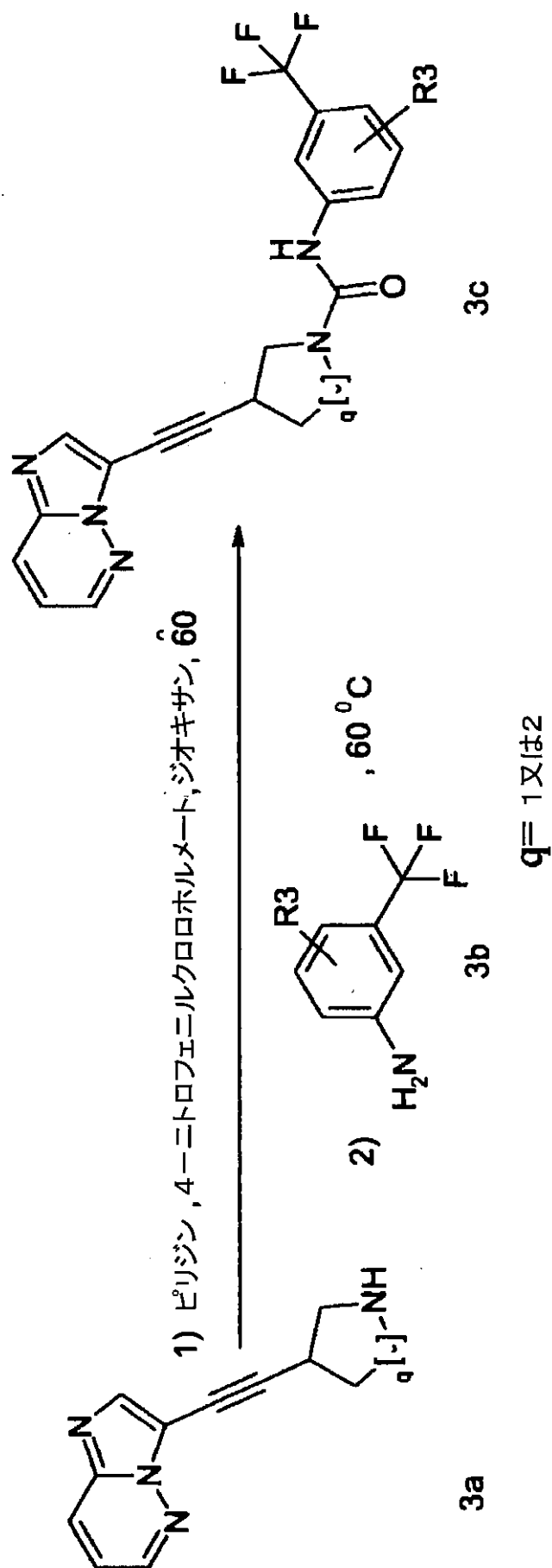
30

40

【0080】

スキーム 11 尿素生成物(3c)の調製

【化 4 7】



【0081】

10

20

30

40

50

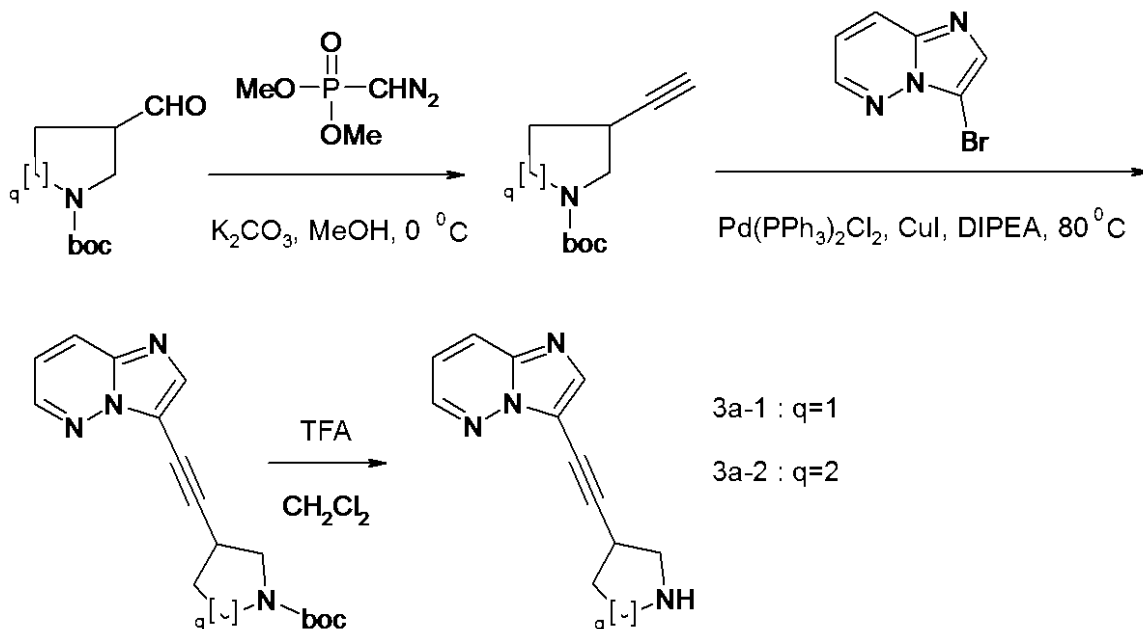
スキーム11に示されたように、アセチル部分を含むアミン3aを置換芳香族アミン部分3bと縮合して尿素類似体3cを得る。

下記のスキーム12は式3aの幾つかの代表的な化合物（これらはスキーム11に記載された縮合反応における中間体として有益である）の合成を示す。式3bの芳香族アミン化合物の合成は2b-1～2b-6の合成についてスキーム8～10に記載された。

【0082】

スキーム 12

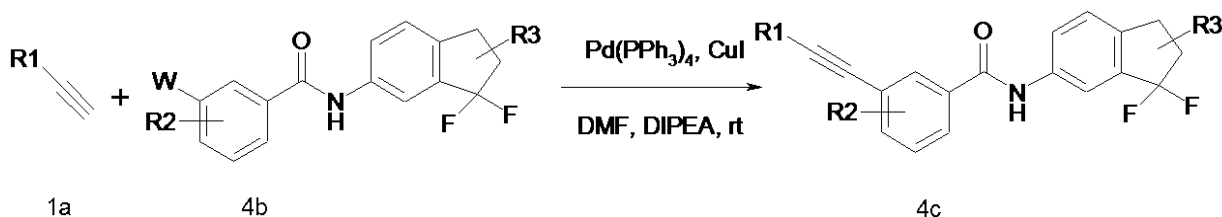
【化48】



【0083】

スキーム 13 二環式ベンズアミド生成物(4c)の調製

【化49】



【0084】

スキーム1のように、スキーム13において、アセチレン部分1aをソノガシラカップリング反応によりベンズアミド部分4bと縮合してベンズアミド類似体4cを得る。

スキーム14は4b（式中、R3は(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルであり、かつR2はメチルである）の合成を記載する。

【0085】

スキーム 14

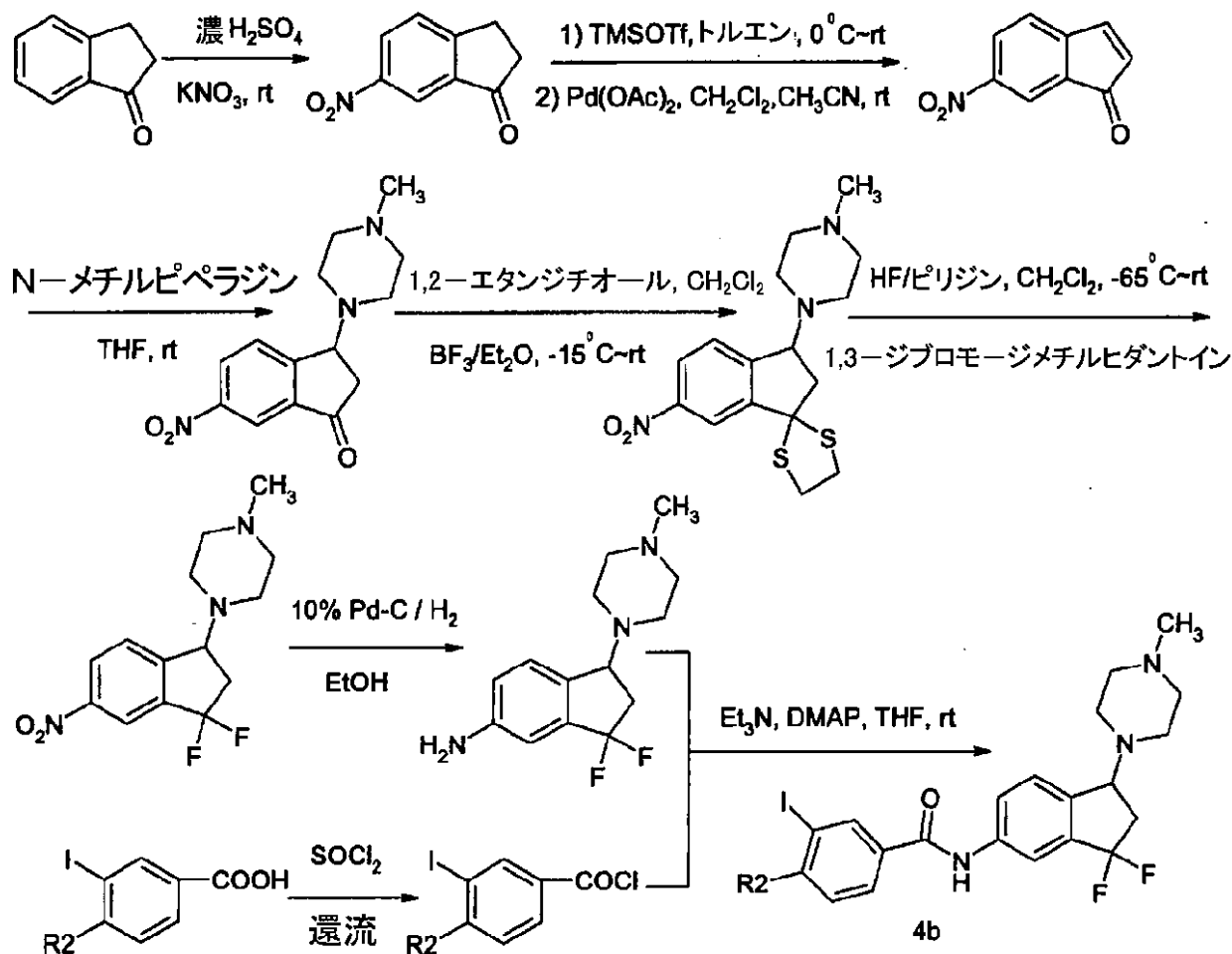
10

20

30

40

【化50】



【実施例】

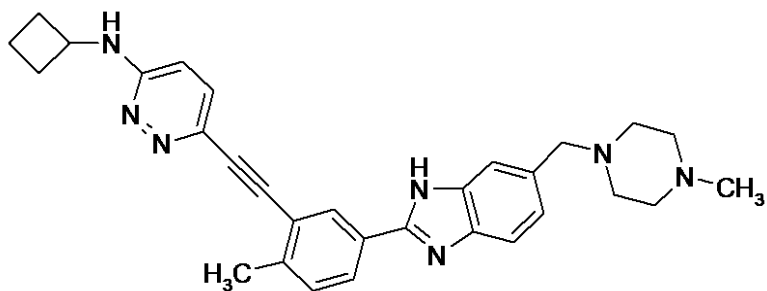
【0086】

下記の代表的な実施例は本発明を説明することを助けることを目的とし、それらがその範囲を限定することを目的とするものではなく、またそのように見なされるべきではない。

実施例 1

N-シクロブチル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン

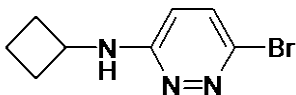
【化51】



【0087】

工程 1.6-プロモ-N-シクロブチルピリダジン-3-アミン

【化 5 2】



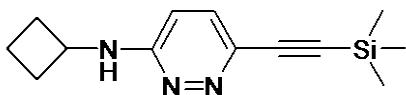
【0088】

ジオキサン (5 mL) 中の3,6-ジブromoピリダジン (1.19 g, 5 ミリモル) の溶液にシクロブチルアミン (0.39 g, 5.5 ミリモル)、及びEt₃N (0.60 g, 6 ミリモル) を添加した。その反応をマイクロウェーブで、90℃で、150Wで0.45時間行なった。その反応をTLC により監視し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: n-ヘキサン中30% の酢酸エチル) により精製して、所望の生成物 (0.63 g, 55.3%)を得た。¹H NMR (300 MHz, C 10
DCl₃) δ: 7.25-7.28 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 6.49-6.52 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 5.27 (1 H, s), 4.16-4.24 (1 H, m), 2.40-4.49 (2 H, m), 1.87-1.95 (2 H, m), 1.75-1.84 (2 H, m).

【0089】

工程 2.N-シクロブチル-6-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ピリダジン-3-アミン

【化 5 3】



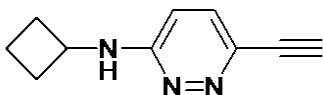
【0090】

6-ブromo-N-シクロブチルピリダジン-3-アミン (0.60 g, 2.63 ミリモル)、トリメチルシリルアセチレン (TMSA) (1.29 g, 13.1 ミリモル)、Pd(PPh₃)₄ (0.15 g)、及びCuI (0.04 mg)をゴム栓を備えたバイアルに入れた。その混合物が3サイクルの真空/Ar₂ による充満を受けた後、DMF (3.0 mL)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.41 g, 3.2 ミリモル) を添加した。次いでその混合物を80℃で16時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: n-ヘキサン中30% の酢酸エチル, 酢酸エチルに0.5% Et₃N を添加した) により精製してオフホワイトの固体 (0.48 g, 74.5%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.26-7.29 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 6.50-6.53 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 5.55 (1 H, s), 4.17-4.24 (1 H, m), 2.40-2.46 (2 H, m), 1.89-1.98 (2 H, m), 1.77-1.85 (2 H, m), 0.28(9 H, s). 20
30

【0091】

工程 3.N-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン

【化 5 4】



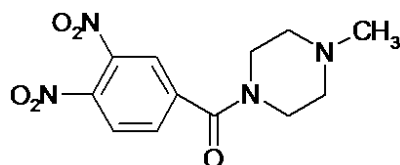
【0092】

CH₂Cl₂中のN-シクロブチル-6-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ピリダジン-3-アミン (0.49 g, 2 ミリモル) の溶液に、TBAFを添加した。その反応をTLC により監視した。その反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: n-ヘキサン中30% の酢酸エチル, 酢酸エチルに0.5% Et₃N を添加した) により精製してオフホワイトの固体 (0.26 g, 75.1%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.26-7.29 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 6.51-6.54 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 5.57 (1 H, s), 4.17-4.24 (1 H, m), 3.21 (1 H, s), 2.40-2.46 (2 H, m), 1.89-1.98 (2 H, m), 1.77-1.85 (2 H, m). 40

【0093】

工程 4.(3,4-ジニトロフェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン

【化 5 5】



【0094】

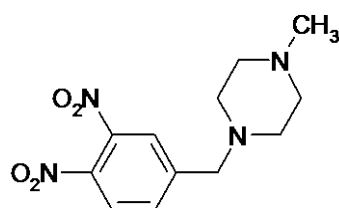
3,4-ジニトロ安息香酸 (10.6 g, 50 ミリモル) 及び SOCl_2 (50 mL) の混合物を 6 時間にわたって加熱、還流した。次いでその混合物を真空で蒸発、乾燥させた。残渣を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解し、5 °C に冷却した。この溶液に、N-メチルピペラジン (5.5 g, 55 ミリモル) 及び Et_3N (5.5 g, 55 ミリモル) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中の溶液として滴下して添加した。室温で一晩攪拌した後、合わせた有機相を水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 中 5% の MeOH) により精製して黄色の固体 (14.0 g, 95.2%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.29 (1 H, s), 8.25-8.27 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.95-7.98 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.62 (2 H, m), 3.28 (2 H, m), 2.38 (2 H, m), 2.26 (2 H, m), 2.19 (3 H, s).

10

【0095】

工程 5.1-(3,4-ジニトロベンジル)-4-メチルピペラジン

【化 5 6】



20

【0096】

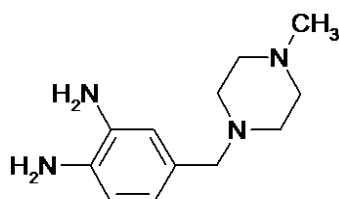
THF 中の (3,4-ジニトロフェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (5.88 g, 20 ミリモル) の冷却溶液 (-5 °C) に、温度を 5 °C より下に保ちながら、粉末 NaBH_4 (1.89 g, 50 ミリモル) を添加し、続いて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.4 mL, 50 ミリモル) を滴下して添加した。その混合物を 2 時間にわたって室温にし、次いで室温で更に 3 時間攪拌した。次いで MeOH をその混合物に慎重に添加し、攪拌を 10 分間続け、次いでその混合物を濃縮した。残渣を EtOAc (150 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (150 mL) の間に分配した。有機層を水 (100 mL)、食塩水 (100 mL) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 により乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: CH_2Cl_2 中 2% の MeOH) により精製して黄色の固体 (4.5 g, 80.3%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.90-7.92 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.90 (1 H, s), 7.69-7.71 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (2 H, s), 3.07-3.10 (2 H, m), 2.94-2.99 (2 H, m), 2.76-2.81 (2 H, m), 2.67 (3 H, s), 2.53-2.56 (2 H, m).

30

【0097】

工程 6.1-(3,4-ジアミノベンジル)-4-メチルピペラジン

【化 5 7】



40

【0098】

1-(3,4-ジニトロベンジル)-4-メチルピペラジン (2.8 g, 10 ミリモル) を $\text{DMF}:\text{MeOH}$ (1:1, 20 mL) に溶解し、 H_2 の雰囲気下で 12 時間にわたって 10% Pd/C (280 mg) とともに攪拌した。その反応を TLC により監視した。次いでその混合物を濾過し、蒸発させて暗色の

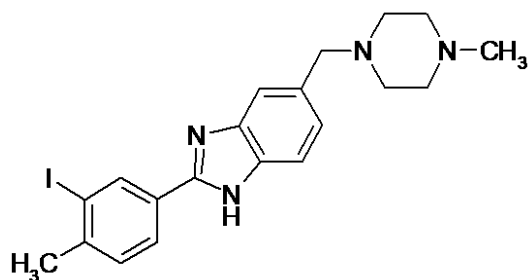
50

固体を得、これを更に精製しないで直ちに使用した。

【0099】

工程7.2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化58】



10

【0100】

乾燥DMF (25 mL) 中の1-(3,4-ジアミノベンジル)-4-メチルピペラジン (10 ミリモル)、3-ヨード-4-メチル安息香酸 (2.6 g, 10 ミリモル)、EDCI (11 ミリモル)、及びHOBt (11 ミリモル) の混合物を周囲温度で24時間攪拌した。次いでその混合物を真空で蒸発させ、粗残渣をCH₂Cl₂ (100 mL) に溶解し、水 (100 mL)、食塩水 (100 mL) で洗浄し、次いでNa₂SO₄により乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をAcOH (30 mL) に溶解し、3時間にわたって加熱、還流した。その反応混合物を真空で蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂中10% のMeOH、MeOHに0.5% Et₃N を添加した) により精製して黄色の固体 (1.35g, 30.3%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.50 (1 H, s), 7.94-7.97 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.53-7.56 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.52-7.55 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1 H, s), 7.20-7.23 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 3.60 (2 H, s), 2.54 (8 H, brs), 2.45 (3 H, s), 2.32 (3 H, s).

20

【0101】

工程 8.

N-シクロブチル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン

N-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン (62 mg, 0.36 ミリモル)、2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (134 mg, 0.3 ミリモル)、Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.015 ミリモル) 及びCuI (4.3 mg, 0.023 ミリモル) をゴム栓を備えた2口フラスコに入れた。その混合物が3サイクルの真空及びAr₂による充満を受け、DIPEA (58 mg, 0.45 ミリモル) 及びDMF (2 mL) の溶液をそのフラスコに注入した。その混合物を室温で20時間攪拌し、次いで水25 mL に注ぎ、CH₂Cl₂ (20 mL×3) で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1 ~ 97:3) により精製して粗生成物0.12 gを得、分取TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH 120:8) により精製を続けて淡黄色の固体として生成物87 mg を得た。Mp: 148-150°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.07-8.10 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.63-7.66 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (1 H, s), 7.26-7.24 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 7.20 (1 H, m), 7.15 (1 H, m), 6.60-6.63 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 5.63 (1 H, s), 4.26-4.33 (1 H, m), 3.62 (2 H, s), 2.58 (8 H, brs), 2.35 (3 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.94-2.03 (2 H, m), 1.82-1.85 (2 H, m). HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₃₀H₃₄N₇ としての計算値: 492.2870; 実測値: 492.2856.

30

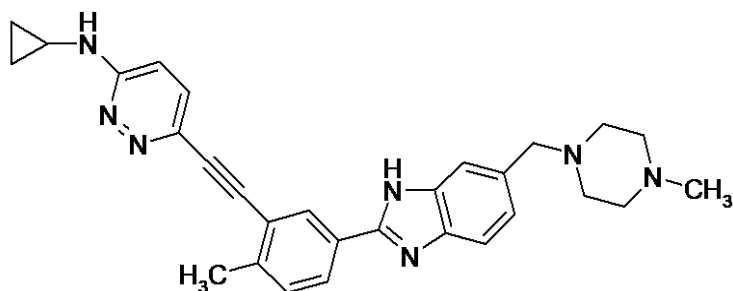
40

【0102】

実施例 2

N-シクロプロピル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン

【化 5 9】



【0103】

10

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン 及び2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (実施例 1で調製された) から合成した。その中間体化合物 N-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミンを実施例 1 (工程 1~3) のように下記のスペクトルでつくった: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.41 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96-6.99 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.99 (1 H, s), 3.25-3.27 (1 H, m), 2.57 (1 H, s), 0.87-0.89 (2 H, s), 0.61-0.63 (2 H, s).

標題化合物をカーキ色の固体として得た。Mp:145-146°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1 H, s), 8.11-8.13 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.64 (2 H, m), 7.37-7.40 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.21-7.24 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.14-7.17 (1 H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.01-7.04 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.19 (1 H, s), 3.67 (2 H, s), 2.74 (8 H, brs), 2.58 (1 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.34 (3 H, s), 0.84-0.87 (2 H, m), 0.64 (2 H, m); HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_7$ としての計算値:478.2714; 実測値: 478.2708.

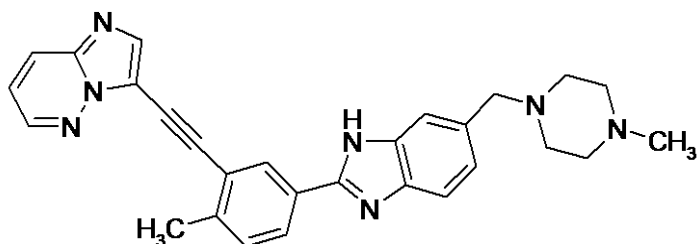
20

【0104】

実施例 3

3-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 6 0】



30

【0105】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式で3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン及び2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (実施例 1で調製された) から合成した。その中間体化合物3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを実施例 1 (工程 1~3) のように下記のスペクトルでつくった。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.63-8.64 (1 H, m), 8.18-8.21 (1 H, m), 8.10 (1 H, s), 7.32-7.35 (1 H, m), 4.94 (1 H, s).

40

標題化合物を淡黄色の固体として得た。Mp:114-115°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.46-8.48 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.25 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 8.09-8.12 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.96-7.99 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.59 (1 H, s), 7.35-7.37 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26 (1 H, s), 7.22 (1 H, s), 7.10-7.15 (1 H, m), 3.64 (2 H, s), 2.60 (8 H, brs), 2.58 (3 H, s), 2.34 (3 H, s).HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_7$ としての計算値:462.2401; 実測値: 462.2413.

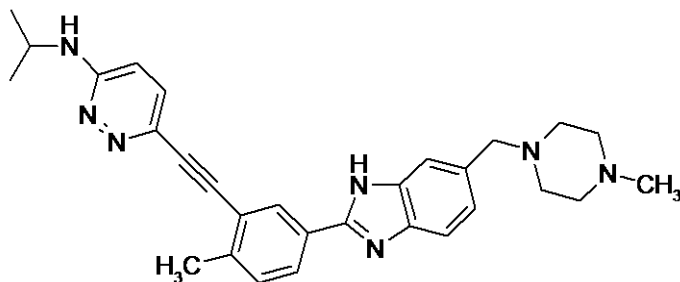
【0106】

実施例 4

50

N-イソプロピル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン

【化 6 1】



10

【0107】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-イソプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (実施例 1で調製された) から合成した。その中間体化合物N-イソプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミンを実施例 1 (工程 1~3) のように下記のスペクトルでつくった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.26-7.29 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 6.54-6.57 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 5.00 (1 H, s), 3.97-4.04 (1 H, m), 3.25 (1 H, s), 1.29 (3 H, s), 1.27 (3 H, s).

標題化合物を淡黄色の固体として得た。Mp:129-130°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06-8.08 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 7.87 (1 H, s), 7.65 (2 H, m), 7.27 (1 H, s), 7.25 (1 H, s), 7.19-7.21 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 6.61-6.64 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 5.01-5.04 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 4.11-4.15 (1 H, m), 3.61 (2 H, s), 2.43 (8 H, brs), 2.32 (3 H, s), 2.27 (3 H, s), 1.25-1.32 (6 H, m).HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₉H₃₄N₇としての計算値:480.2870; 実測値: 480.2847.

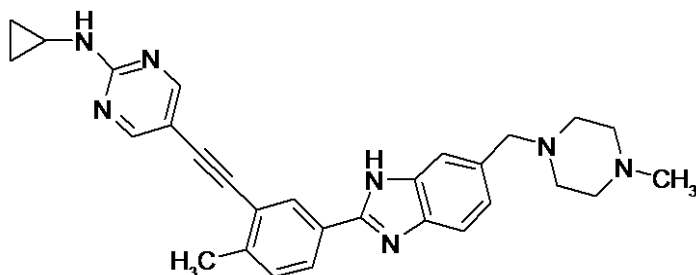
20

【0108】

実施例 5

N-シクロプロピル-5-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリミジン-2-アミン

【化 6 2】



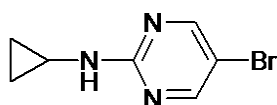
30

【0109】

工程 1.5-ブromo-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン

40

【化 6 3】



【0110】

THF 20 mL 中の5-ブromo-2-クロロピリミジン (3.87 g, 20 ミリモル) 及びシクロプロピルアミン (5.7 g, 0.1モル) の溶液をシールした管中で65°Cで5時間加熱した。その混合物を真空で蒸発させて、残渣にエタノールを添加し、濾過後に、ケーキをエタノールで洗浄して生成物4.07 gを無色の固体 (95.5%)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (2 H, s), 5.58 (1 H, brs), 2.72 (1 H, brs), 0.82-0.84 (2 H, m), 0.54 (2 H,

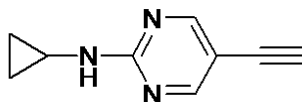
50

brs).LCMS: m/z [M+H]⁺ 214.0011.

【0111】

工程 2.N-シクロプロピル-5-エチニルピリミジン-2-アミン

【化64】



【0112】

5-ブromo-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン (1.06 g, 5 ミリモル)、トリメチルシリルアセチレン (2.5 g, 25 ミリモル)、Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 0.25 ミリモル) 及びCu I (71 mg, 0.375 ミリモル) をゴム栓を備えた2口フラスコに入れた。その混合物が3サイクルの真空及びAr₂ による充填を受け、DIPEA (968 mg, 0.45 ミリモル) 及びDMF (10 mL) の溶液をフラスコに注入した。その混合物を80℃で15時間攪拌し、次いで水50 mL に注ぎ、EtOAc (30 mL×3)で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (PE/ EtOAc 82:18 ~64:36)により精製してN-シクロプロピル-5-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ピリミジン-2-アミン1.1gを得た。この化合物をCH₂Cl₂ 20 mLに溶解し、CH₂Cl₂ 10mL中のTBAF (1.3 g, 5 ミリモル) の溶液を上記溶液に添加した。その混合物を室温で1時間攪拌し、真空で蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (PE/ EtOAc 82:18 ~ 64:36)により精製して生成物0.55 gを淡黄色の固体 (72.8%)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (2 H, s), 5.77 (1 H, brs), 3.18 (1 H, s), 2.76-2.81 (1 H, m), 0.82-0.87 (2 H, m), 0.54-0.59 (2 H, m).LCMS: m/z [M+H]⁺ 160.0863.

【0113】

工程 3.

N-シクロプロピル-5-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリミジン-2-アミン

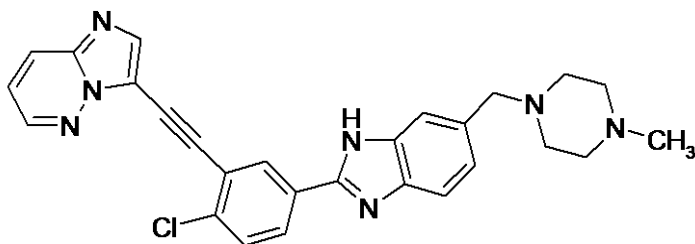
標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-5-エチニルピリミジン-2-アミン (先に調製された) 及び2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (実施例1で調製された) から合成した。標題化合物を褐色の固体として得た。Mp: 136-137℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (2 H, s), 8.21 (1 H, s), 7.96-7.99 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.52-7.55 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.49-7.52 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.23-7.26 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.15-7.18 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 5.81 (1 H, s), 5.28 (1 H, s), 3.57 (2 H, s), 2.78 (1 H, s), 2.55 (8 H, brs), 2.46 (3 H, s), 2.32 (3 H, s), 0.83-0.87 (2 H, m), 0.56 (2 H, brs).HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₉H₃₂N₇としての計算値:478.2714; 実測値: 478.2718.

【0114】

実施例 6

3-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化65】



【0115】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式で3-エチニルイミダゾ[1,2-b

]ピリダジン (実施例 3で調製された) 及び2-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾイミダゾールから合成した。その中間体化合物2-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを実施例 1 (工程 4~7)のように下記のスペクトルでつくった。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.52 (1 H, s), 7.95-7.98 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.45-7.48 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.43-7.46 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (1 H, s), 7.21-7.24 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 3.59 (2 H, s), 2.51 (8 H, brs), 2.29 (3 H, s).

標題化合物をカーキ色の固体として得た。Mp: 156-157°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.11-8.14 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 8.11 (1 H, s), 7.92-7.95 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.54-7.57 (2 H, m), 7.45-7.45 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.18-7.21 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.10-7.11 (1 H, m), 3.60 (2 H, s), 2.61 (8 H, brs), 2.31 (3 H, s).HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₇H₂₅ClN₇としての計算値:482.1854; 実測値: 482.1841.

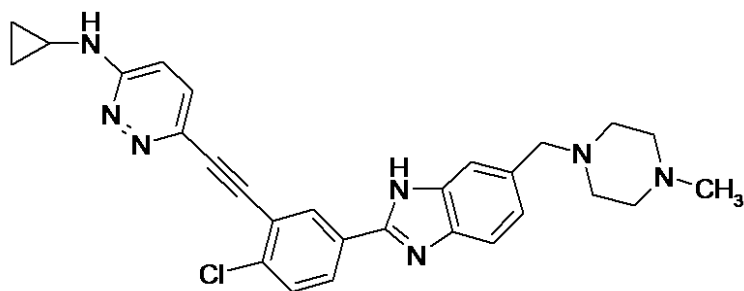
10

【0116】

実施例 7

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロプロピルピリダジン-3-アミン

【化66】



20

【0117】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び2-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから合成した。その標題化合物をカーキ色の固体として得た。Mp: 130-131°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.11-8.13 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.64 (2 H, m), 7.42-7.45 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.39-7.42 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (1 H, s), 7.01-7.04 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 6.00 (1 H, s), 3.61 (2 H, s), 2.60 (1 H, m), 2.44 (8 H, brs), 2.27 (3 H, s), 0.87-0.89 (2 H, m), 0.65 (2 H, m).HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₈H₂₉ClN₇としての計算値:498.2167; 実測値: 498.2150.

30

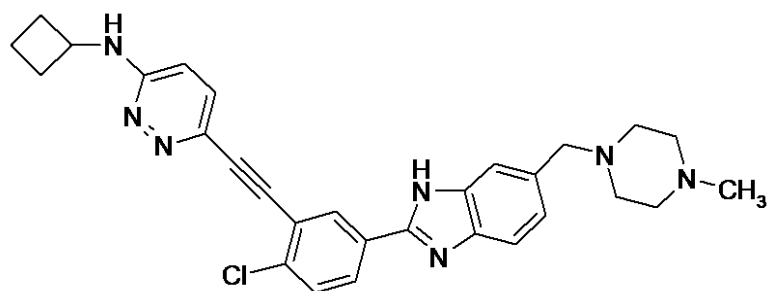
【0118】

実施例 8

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロブチルピリダジン-3-アミン

40

【化67】



【0119】

50

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び2-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから合成した。その標題化合物を淡黄色の固体として得た。Mp:161-163°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.13-8.15 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.95 (1 H, s), 7.62-7.65 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (1 H, s), 7.36-7.39 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29-7.32 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.18-7.21 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.63-6.66 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.80 (1 H, s), 4.28-4.30 (1 H, m), 3.63 (2 H, s), 2.63 (8 H, brs), 2.40-2.44 (2 H, m), 2.40 (3 H, s), 1.96-2.02 (2 H, m), 1.79-1.81 (2 H, m).HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_7$ としての計算値:512.2324; 実測値: 512.2303.

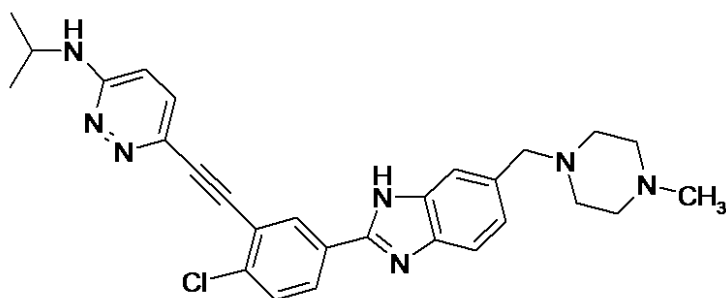
10

【0120】

実施例 9

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-イソプロピルピリダジン-3-アミン

【化68】



20

【0121】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-イソプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び2-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから合成した。その標題化合物をカーキ色の固体として得た。Mp:127-128°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.11-8.13 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.82 (1 H, s), 7.64 (2 H, m), 7.53 (1 H, s), 7.35-7.38 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29-7.32 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.66-6.69 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.22 (1 H, s), 4.12-4.14 (1 H, m), 3.62 (2 H, s), 2.51 (8 H, brs), 2.31 (3 H, s), 1.25-1.31 (6 H, m).HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_7$ としての計算値:500.2324; 実測値: 500.2313.

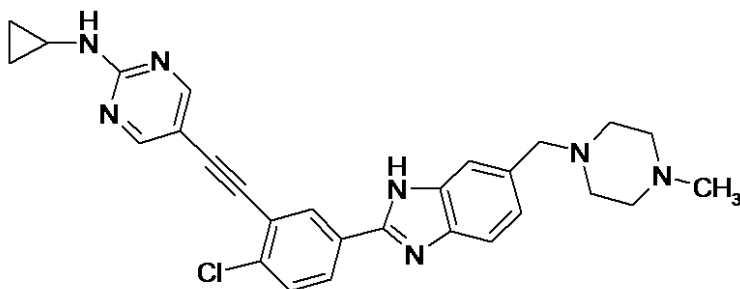
30

【0122】

実施例 10

5-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン

【化69】



40

【0123】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-5-エチニルピリミジン-2-アミン及び2-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-((4-メチルピペラジン-

50

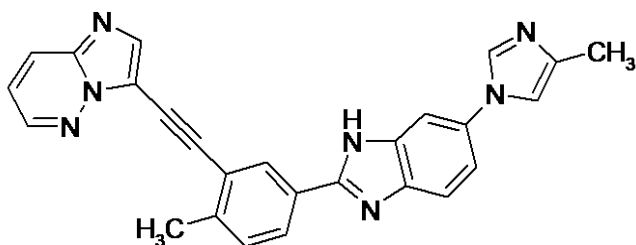
1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから合成した。その標題化合物を褐色の固体として得た。Mp:160-162°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.43-8.45 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.12-8.15 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.58-7.60 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.52 (1 H, s), 7.45-7.47 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.38-7.40 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.15-7.17 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.80 (1 H, s), 3.60 (2 H, s), 2.80 (8 H, brs), 2.59 (3 H, s), 1.35-1.39 (1 H, m), 0.82-0.88 (2 H, m), 0.58-0.60 (2 H, m). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_7$ としての計算値:498.2167; 実測値: 498.2163.

【0124】

実施例 11

3-(2-(2-メチル-5-(6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン 10

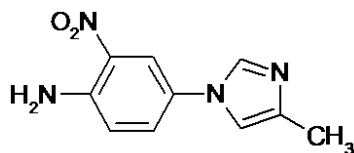
【化70】



【0125】

工程 1.4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアニリン

【化71】



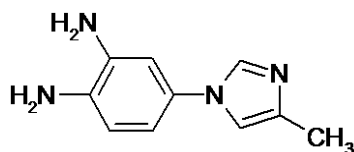
【0126】

DMSO 20 mL中の4-ブロモ-2-ニトロアニリン (4.34 g, 20 ミリモル)、4-メチルイミダゾール (1.97 g, 24 ミリモル)、 K_2CO_3 (3.04 g, 22ミリモル)、CuI (0.57 g, 3 ミリモル) 及び8-ヒドロキシキノリン (0.44 g, 3 ミリモル) の懸濁液をシールした管中で120 °Cで Ar_2 雰囲気下で29時間攪拌した。その混合物を室温に冷却し、28% アンモニア水溶液 (10 mL)を添加し、次いで H_2O 及びEtOAc を添加した。水層をEtOAc (80 mL $\times$ 3)で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過後に、濾液を真空中で蒸発させ、残渣をPE/EtOAcで洗浄して生成物2.47 gを赤色の固体 (56.6%)として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.64-7.68 (1 H, dd, $J = 2.1$ 及び9.0 Hz), 7.53 (2 H, brs), 7.10-7.13 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.12 (3 H, s). LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.0895.

【0127】

工程 2.2-アミノ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン 40

【化72】



【0128】

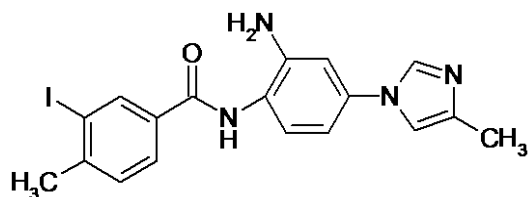
4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロアニリン (0.22 g, 1 ミリモル) を無水メタノール20 mL 中で懸濁させた。その混合物を2.8kg/cm ^{2} (40 psi) で7時間にわたってラネーニッケル0.11 gで還元した。次いでラネーニッケルを濾過により除去した。濾

液を蒸発させて標題化合物0.18 gを黄色の固体 (95.7%)として得た。

【0129】

工程 3.N-(2-アミノ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-3-ヨード-4-メチルベンズアミド

【化73】



10

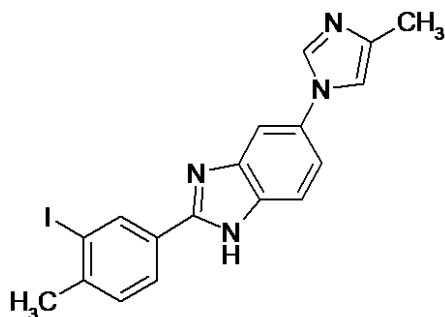
【0130】

SOCl₂ (5 mL)中の3-ヨード-4-メチル安息香酸 (0.26 g, 1 ミリモル) の溶液を2時間還流し、次いで真空中で蒸発させて過剰のSOCl₂ を除去した。残渣を無水THF 5 mLに溶解し、無水THF 5 mL中のトリエチルアミン (0.12 g, 1.2 ミリモル)、2-アミノ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン (0.18 g, 1 ミリモル) 及びDMAP (24 mg)の溶液に滴下して添加した。得られる混合物を室温で20時間攪拌し、真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3)により精製して生成物0.16 gを淡黄色の固体 (37.0%)として得た。LC/MS: m/z [M+H]⁺ 433.0520.

【0131】

工程4.2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化74】



30

【0132】

氷酢酸5 mL中のN-(2-アミノ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-3-ヨード-4-メチルベンズアミド (0.16 g, 0.37 ミリモル) の溶液を8時間還流し、次いでその混合物を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3 ~94:6)により精製して生成物0.1 gを淡黄色の固体 (65.3%)として得た。LC/MS: m/z [M+H]⁺ 415.0415.

【0133】

工程 5.

3-(2-(2-メチル-5-(5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式で3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン及び2-(3-ヨード-4-メチルフェニル)-6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (先に調製された) から合成した。その標題化合物を淡黄色の固体として得た。Mp: 182-184°C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.57 (2 H, brs), 8.26 (1 H, s), 7.98-8.05 (3 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.68-7.70 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.46-7.48 (2 H, m), 7.42-7.44 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.29-7.33 (1 H, dd, J = 4.4 及び 9.2 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.31 (3 H, s).HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₆H₂₀N₇としての計算値:430.1775; 実測値: 430.1778.

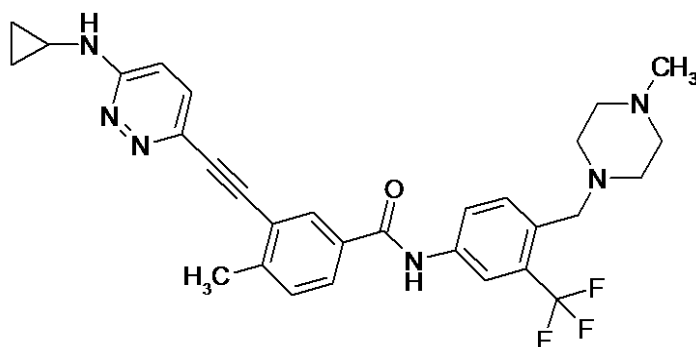
50

【0134】

実施例 12

3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-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

【化75】

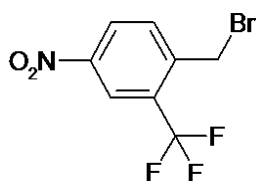


10

【0135】

工程 1.1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)-4-ニトロベンゼン

【化76】



20

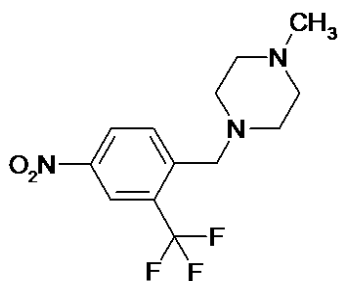
【0136】

四塩化炭素(30 mL)中の1-メチル-4-ニトロ-2-トリフルオロメチルベンゼン(4.1 g, 20 ミリモル)の溶液にNBS(5.4 g, 30 ミリモル)及びAIBN(493 mg, 3 ミリモル)を添加した。その反応液を一夜還流し、次いで水で分配した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出液を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して物質を得、これを精製しないが、次の工程で直接使用した。

【0137】

工程 2.4-メチル-1-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン

【化77】



40

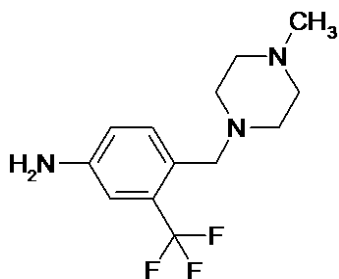
【0138】

CH₂Cl₂(20 mL)中の粗1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)-4-ニトロベンゼン(13.7 ミリモル, 純度60%)の溶液にEt₃N(1.5 g, 15 ミリモル)及び4-メチルピペラジン(1.5 g, 15 ミリモル)を添加した。室温で5時間攪拌した後、H₂O 50mLを添加し、その混合物をCH₂Cl₂ 50mLで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: CH₂Cl₂中10%のMeOH)により精製して生成物(67.4%, 2.8 g)を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8.52(1 H, s), 8.37-8.40(1 H, d, J = 9.0 Hz), 8.00-8.03(1 H, d, J = 9.0 Hz), 3.85(2 H, s), 3.09-3.15(2 H, m), 2.90-2.93(2 H, m), 2.80-2.83(2 H, m), 2.67(3 H, s), 2.53-2.59(2 H, m)。

50

【0139】

工程 3.4-((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)アニリン
【化78】



10

【0140】

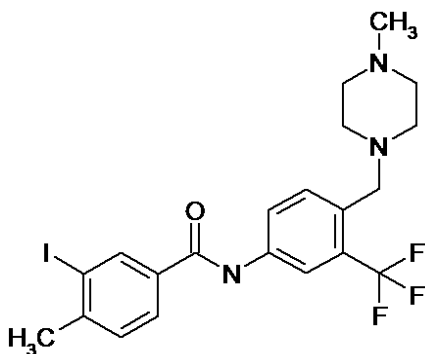
MeOH (250 mL) 中の4-メチル-1-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン (1.5 g, 5 ミリモル) の溶液にラネーニッケル (0.15 g, 10 質量%) を添加した。その懸濁液を水素雰囲気 (3.5kg/cm² (50 psi)) 下で24時間攪拌し、TLC により監視した。その反応混合物をセライトにより濾過し、濾液を減圧で濃縮して所望の生成物 (1.36 g, 100%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.46 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 6.91 (1 H, s), 6.77-6.80 (1 H, d J = 9.0 Hz), 3.77 (2 H, s), 3.54 (2 H, s), 2.53 (8 H, brs), 2.34 (3 H, s)。

20

【0141】

工程 4.3-ヨード-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

【化79】



30

【0142】

3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリド (1.06 g, 3.8 ミリモル) (3-ヨード-4-メチル安息香酸とSOCl₂ の反応から調製された) をTHF (20mL) 中の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)アニリン (1.00 g, 3.6 ミリモル)、Et₃N (0.36 g 3.6 ミリモル)、及び触媒量のDMAPの溶液に添加した。室温で2時間攪拌した後、その反応を水で停止した。EtOAc を添加し、層が分離した。合わせた有機層を濃縮、乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: CH₂Cl₂ 中5%のMeOH、MeOHに0.5%のEt₃Nを添加した) により精製して所望の生成物をオフホワイトの固体 (67.2%, 1.25 g) として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.85 (1 H, m), 7.73-7.76 (2 H, m), 7.31-7.34 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 3.64 (2 H, s), 2.53 (8 H, brs), 2.49 (3 H, s), 2.33 (3 H, s)。

40

【0143】

工程 5.

3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-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

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び3-ヨード-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メ

50

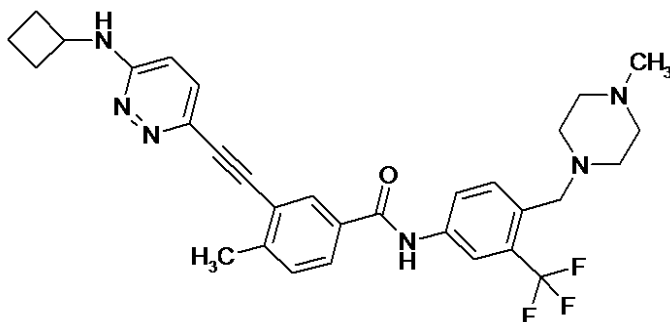
チル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(先に調製された)から合成した。その生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 68-69°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.84 (1 H, s), 7.99-8.01 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.95-7.98 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.82-7.85 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71-7.73 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.40-7.43 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29-7.32 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.99-7.02 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.85 (1 H, s), 3.63 (2 H, s), 2.53 (8 H, brs), 2.34 (3 H, s), 2.03 (3 H, s), 1.43 (1 H, m), 0.86-0.88 (2 H, m), 0.61-0.63 (2 H, m). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値: 549.2584; 実測値: 549.2568.

【0144】

実施例 13

3-(2-(6-(シクロブチルアミノ)ピリダジン-3-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

【化80】



【0145】

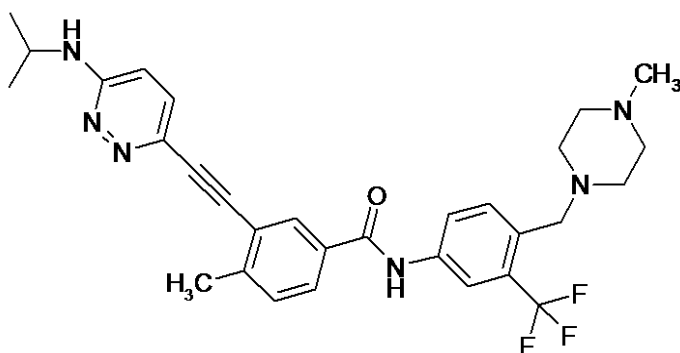
標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式でN-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び3-ヨード-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 120-121°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.10 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 7.97-7.80 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (1 H, s), 7.81-7.83 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.64-7.66 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.28-7.31 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26-7.28 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.57-5.59 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.53 (1 H, s), 4.22-4.27 (1 H, m), 3.64 (2 H, s), 2.65 (8 H, brs), 2.49 (3 H, s), 2.45 (3 H, s), 2.44 (2 H, m), 1.93-1.99 (2 H, m), 1.83-1.89 (2 H, m). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値: 563.2741; 実測値: 563.2768.

【0146】

実施例 14

3-(2-(6-(イソプロピルアミノ)ピリダジン-3-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

【化81】



【0147】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式でN-イソプロピル-6-エチニル

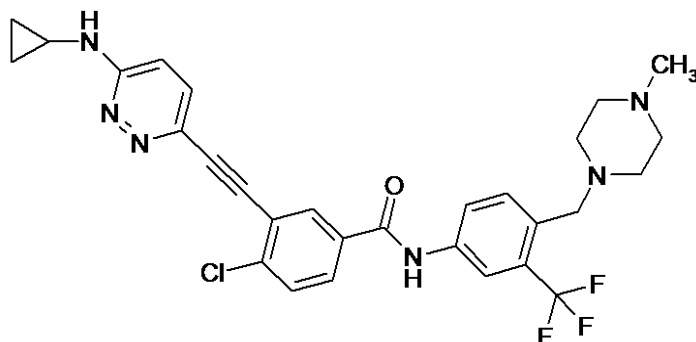
ルピリダジン-3-アミン及び3-ヨード-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:67-68°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.97 (1 H, s), 8.06 (1 H, s), 7.98-8.01 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (1 H, s), 7.83-7.85 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.58-7.60 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.30-7.32 (2 H, m), 6.61-6.64 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.05 (1 H, s), 4.02-4.05 (1 H, m), 3.70 (2 H, s), 2.79-2.99 (8 H, brs), 2.66 (3 H, s), 2.52 (3 H, s), 1.29 (6 H, m).HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:551.2741; 実測値: 551.2734.

【0148】

実施例 15

4-クロロ-3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-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)ベンズアミド

【化82】



【0149】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドから合成した。その中間体化合物 4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドを実施例 12 (工程 1 ~4) のように下記のスペクトルでつくった。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.66 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.19 (1 H, s), 8.02-8.05 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.98-8.01 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.77 (1 H, s), 7.70-7.73 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.62 (2 H, s), 3.33 (2 H, m), 2.82 (2 H, m), 2.54 (4 H, m), 2.50 (3 H, s).

標題化合物を淡黄色の固体として得た。Mp:133-134°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.57 (1 H, s), 8.05-8.08 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85-7.88 (1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.67-7.70 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.42-7.45 (2 H, m), 7.00-7.03 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.00 (1 H, s), 3.61 (2 H, s), 2.53 (8 H, brs), 2.35 (3 H, s), 1.25 (1 H, s), 0.87 (2 H, m), 0.63 (2 H, m).HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:569.2038; 実測値: 569.2000.

【0150】

実施例 16

4-クロロ-3-(2-(6-(シクロブチルアミノ)ピリダジン-3-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)ベンズアミド

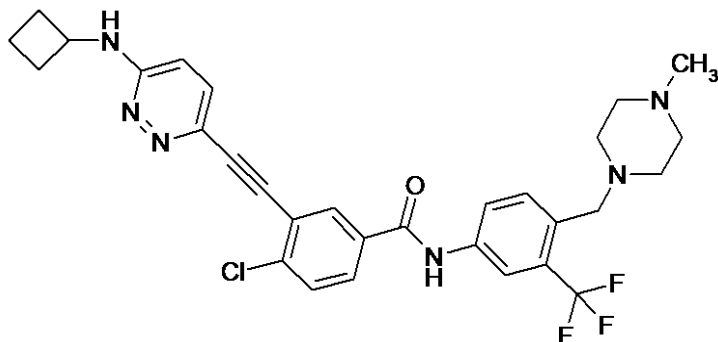
10

20

30

40

【化 8 3】



10

【0151】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:132-133°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.53 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 8.00 (2 H, m), 7.85-7.87 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.66-7.69 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.43-7.45 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.33-7.36 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.58-6.61 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.56 (1 H, s), 4.23-4.25 (1 H, m), 3.64 (2 H, s), 2.61 (8 H, brs), 2.44 (3 H, s), 2.43 (2 H, m), 1.91-1.97 (2 H, m), 1.81-1.86 (1 H, brs). HR MS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:583.2194; 実測値: 583.2174

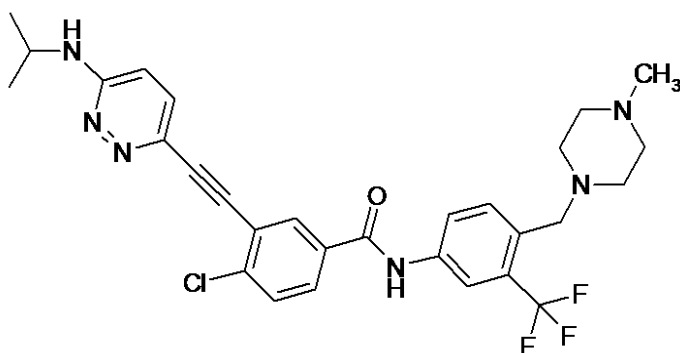
20

【0152】

実施例 17

4-クロロ-3-(2-(6-(イソプロピルアミノ)ピリダジン-3-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)ベンズアミド

【化 8 4】



30

【0153】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-イソプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:133-134°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.62 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 8.01-8.03 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.86-7.88 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.60-7.63 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.44-7.47 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.33-7.36 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.63-6.66 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.99-4.07 (1 H, m), 3.67 (2 H, s), 2.84 (8 H, brs), 2.56 (3 H, s), 1.25-1.30 (6 H, m). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:571.2194; 実測値: 571.2209.

40

【0154】

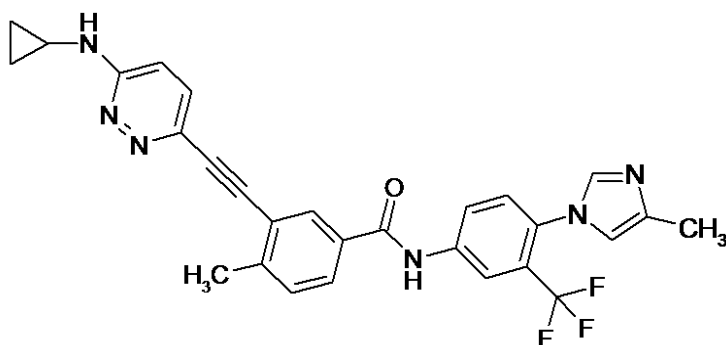
実施例 18

3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチ

50

ル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化 8 5】

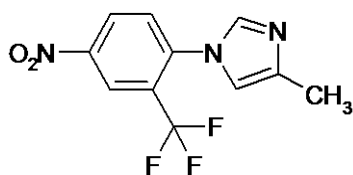


10

【0 1 5 5】

工程 1.4-メチル-1-(2-(トリフルオロメチル)-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール

【化 8 6】



20

【0 1 5 6】

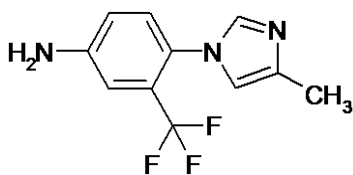
アセトニトリル(20 mL)中の4-メチルイミダゾール (0.63 g, 7.67 ミリモル)、1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-4-ニトロベンゼン (1.06 g, 5.1 ミリモル)、及び K_2CO_3 (1.06 g, 7.67 ミリモル)の混合物を6時間還流した。その混合物をセライトにより濾過し、濾液を真空で蒸発させ、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (PE/EtOAc 1:1)により精製して生成物1.13 gをライトグリーンの油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.71 (1 H, s), 8.52-8.55 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59-7.62 (2 H, m), 6.90 (1 H, s), 2.32 (3 H, s). LCMS: m/z $[M+H]^+$ 272.0660.

【0 1 5 7】

工程 2.4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン

30

【化 8 7】



【0 1 5 8】

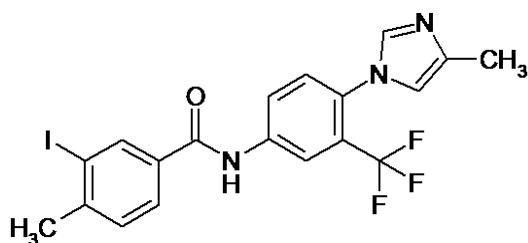
4-メチル-1-(2-(トリフルオロメチル)-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (1.1 g, 4.1 ミリモル)を無水エタノール50 mL中で懸濁させた。その混合物を $2.8 kg/cm^2$ (40 psi)で3時間にわたって10% Pd-C 0.11 gで水素化した。次いでPd-Cを濾過により除去した。濾液を蒸発させて標題化合物1.0 gを黄色の固体 (102.0%)として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.42 (1 H, s), 7.08-7.11 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (1 H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.80-6.84 (1 H, dd, $J = 2.1$ 及び 8.4 Hz), 6.74 (1 H, s), 4.14 (2 H, brs), 2.27 (3 H, s). LCMS: m/z $[M+H]^+$ 242.0957.

40

【0 1 5 9】

工程 3.3-ヨード-4-メチル-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化 8 8】



【0160】

SOCl₂ (5 mL)中の3-ヨード-4-メチル安息香酸 (0.26 g, 1 ミリモル) の溶液を3時間還流し、次いで真空で蒸発させて残留SOCl₂ を除去した。残渣を無水THF 5 mLに溶解し、無水THF 5 mL中のトリエチルアミン (0.12 g, 1 ミリモル)、4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン (0.24 g, 1 ミリモル) 及びDMAP (12 mg) の溶液に滴下して添加した。得られる混合物を室温で40時間攪拌し、真空で蒸発させた。残渣に水を添加し、EtOAc (20 mL×3)で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過後、濾液をシリカゲルによるクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3)により精製して粗生成物0.4 gを得た。粗生成物をPE/EtOAcですり碎いて標題化合物0.35 gを淡黄色の固体 (72.2%)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.91 (1 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.08-8.12 (2 H, m), 7.86-7.83 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1 H, s), 7.34-7.36 (2 H, m), 6.84 (1 H, s), 2.50 (3 H, s), 2.29 (3 H, s). LCMS: m/z [M+H]⁺ 486.0493.

【0161】

工程 4.

3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

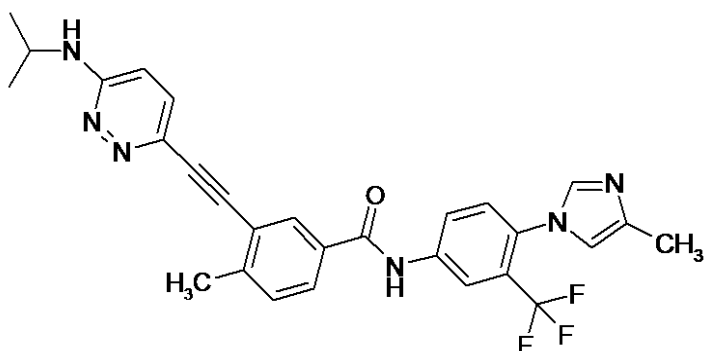
標題化合物を実施例1に記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び3-ヨード-4-メチル-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (先に調製された) から合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:125-126°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.94 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.20-8.23 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1 H, s), 7.86-7.89 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.39-7.42 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.30-7.32 (2 H, m), 7.02-7.05 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 6.80 (1 H, s), 6.02 (1 H, s), 2.58 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 0.87 (2 H, m), 0.64 (2 H, brs). HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+2H]²⁺ C₂₈H₂₅F₃N₆Oとしての計算値:259.1015; 実測値: 259.1023.

【0162】

実施例 19

3-(2-(6-(イソプロピルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化 8 9】



【0163】

10

20

30

40

50

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式で N-イソプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び 3-ヨード-4-メチル-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 141-143°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.82 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 8.20-8.23 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.96 (1 H, s), 7.84-7.86 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (1 H, s), 7.29-7.31 (3 H, m), 6.81 (1 H, s), 6.63-6.66 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.11 (1 H, brs), 4.08 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 1.28-1.31 (6 H, d, $J = 6.3$ Hz). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値: 519.2115; 実測値: 519.2116.

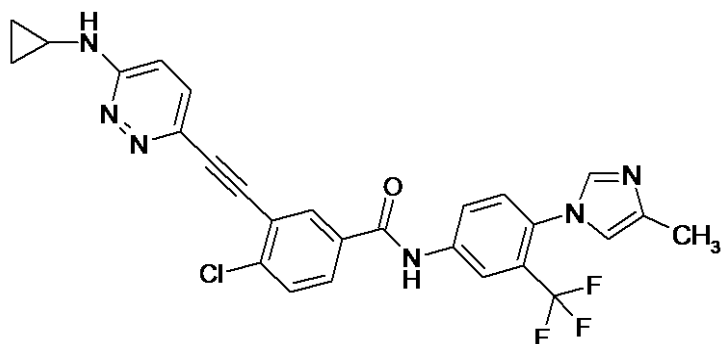
【0164】

10

実施例 20

4-クロロ-3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化90】



20

【0165】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式で N-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び 4-クロロ-3-ヨード-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。中間体化合物 4-クロロ-3-ヨード-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドを実施例 18 (工程 1~3) のように下記のスペクトルでつくった。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.78 (1 H, s), 8.55 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.26 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.99-8.03 (1 H, dd, $J = 2.1$ 及び 8.1 Hz), 7.76-7.80 (2 H, m), 7.49 (1 H, s), 2.19 (3 H, s). LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505.9663.

30

標題化合物を淡黄色の固体として得た。Mp: 150-152°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.45 (1 H, s), 8.38 (1 H, s), 8.24-8.27 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.10 (1 H, s), 7.85-7.87 (1 H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.42-7.52 (3 H, m), 7.29-7.32 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (1 H, s), 6.80 (1 H, s), 6.09 (1 H, s), 2.59 (1 H, brs), 2.28 (3 H, s), 0.88-0.89 (2 H, m), 0.65 (2 H, brs). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+2\text{H}]^{+2}$ $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値: 269.0742; 実測値: 269.0735.

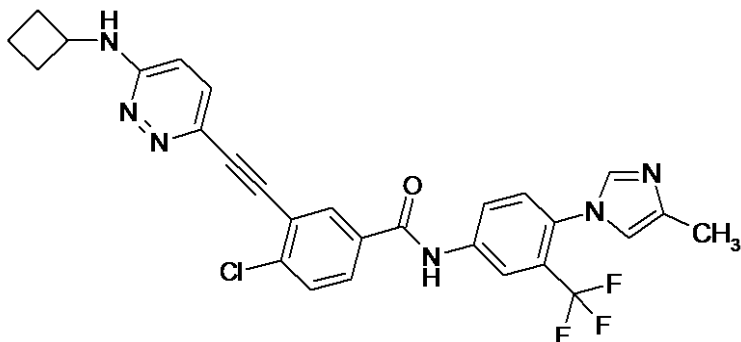
【0166】

40

実施例 21

4-クロロ-3-(2-(6-(シクロブチルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化 9 1】



10

【0167】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:153-155°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.34 (1 H, s), 8.36 (1 H, s), 8.24-8.27 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.03 (1 H, s), 7.82-7.85 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (1 H, s), 7.41-7.44 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.34-7.37 (2 H, t, $J = 9.3$ 及び 8.7 Hz), 6.80 (1 H, s), 6.61-6.64 (1 H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.57-5.59 (1 H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.22-4.29 (1 H, m), 2.45-2.48 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.76-2.01 (4 H, m). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+2\text{H}]^{+2}$ $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:276.0821; 実測値: 276.0817.

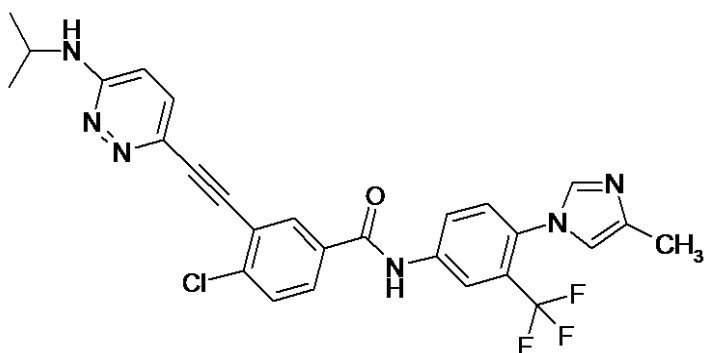
20

【0168】

実施例 22

4-クロロ-3-(2-(6-(イソプロピルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化 9 2】



30

【0169】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-イソプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:133-135°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.46 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.28-8.31 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.04 (1 H, s), 7.82-7.84 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (1 H, s), 7.41-7.43 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34-7.36 (2 H, m), 6.81 (1 H, s), 6.66-6.69 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.13-5.15 (1 H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.08 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.30-1.32 (6 H, d, $J = 6.0$ Hz). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:539.1568; 実測値: 539.1592.

40

【0170】

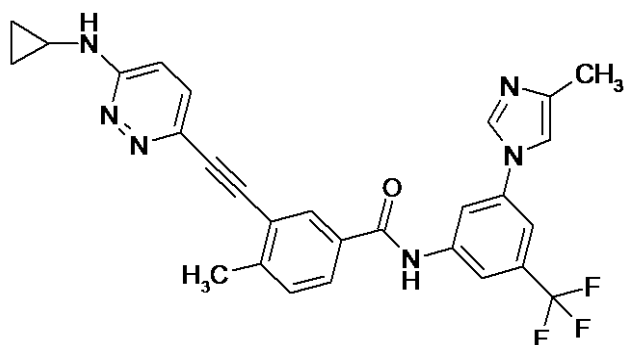
実施例 23

3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(4-メチ

50

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

【化 9 3】



10

【0171】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を無色の固体として得た。Mp: 226-228°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.72 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 8.18-8.24 (2 H, m), 7.94-7.98 (1 H, dd, J = 1.5 及び 8.1 Hz), 7.72-7.74 (2 H, m), 7.55-7.59 (2 H, m), 7.50 (1 H, s), 6.93-6.96 (1 H, d, J = 9.6 Hz), 2.66 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.23 (3 H, s), 0.75-0.81 (2 H, m), 0.47-0.52 (2 H, m). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:517.1958; 実測値: 517.1950.

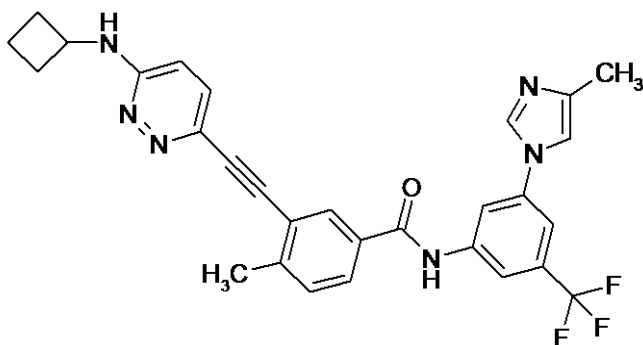
20

【0172】

実施例 24

3-(2-(6-(シクロブチルアミノ)ピリダジン-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

【化 9 4】

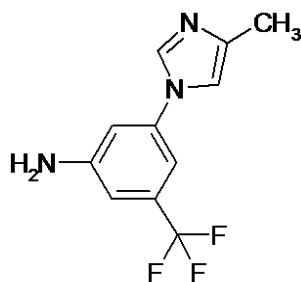


30

【0173】

工程 1.3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

【化 9 5】



40

【0174】

DMSO 20 mL中の3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリン (4.8 g, 20 ミリモル)、4

50

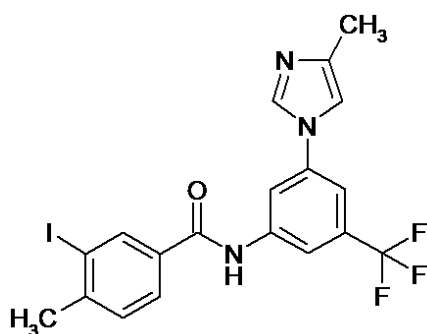
-メチルイミダゾール (1.97 g, 24 ミリモル)、 K_2CO_3 (3.04 g, 22ミリモル)、CuI (0.57 g, 3 ミリモル) 及び8-ヒドロキシキノリン (0.44 g, 3 ミリモル) の懸濁液をシールした管中で Ar_2 雰囲気下で16時間にわたって120 °Cで攪拌した。その混合物を50°Cに冷却し、28% のアンモニア水溶液 (10 mL)を添加した。その混合物を1時間にわたってこの温度に維持した。室温に冷却した後、 H_2O 及びEtOAc を添加した。水層をEtOAc (60 mL×3) で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧で濃縮し、シリカゲルによるクロマトグラフィー(CH_2Cl_2/CH_3OH 97:3)により精製して生成物2.85 g を淡黄色の固体 (59.1%)として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.76 (1 H, s), 7.01 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 6.84 (1 H, s), 6.78 (1 H, s), 4.11 (2 H, brs), 2.29 (3 H, s).LCMS: m/z $[M+H]^+$ 242.0966.

10

【0175】

工程2.3-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

【化96】



20

【0176】

$SOCl_2$ (10 mL) 中の3-ヨード-4-メチル安息香酸 (1.31 g, 5 ミリモル) の溶液を2時間還流し、次いで真空で蒸発させて残留 $SOCl_2$ を除去した。残渣を無水THF 5 mLに溶解し、無水THF 10 mL 中のDIPEA (0.77 g, 6 ミリモル)、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)アニリン (1.21 g, 5 ミリモル) 及びDMAP (24 mg) の溶液に滴下して添加した。得られる混合物を室温で20時間攪拌し、真空で蒸発させた。残渣に水を添加し、EtOAc (50 mL×3)次いで CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を真空で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を CH_2Cl_2 /EtOAcですり碎いて標題化合物2.04 gを無色の固体 (84.3%)として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.67 (1 H, s), 8.46 (1 H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.27 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 8.14 (1 H, s), 7.93-7.96 (1 H, dd, $J = 1.5$ 及び 7.5 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.50-7.55 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.19 (3 H, s).LCMS: m/z $[M+H]^+$ 486.0211.

30

【0177】

工程 3.

3-(2-(6-(シクロブチルアミノ)ピリダジン-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

標題化合物を実施例1に記載されたのと同様の様式でN-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び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 (先に調製された) から合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 223-225°C; ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.72 (1 H, s), 8.31 (1 H, s), 8.17-8.22 (2 H, m), 7.94-7.96 (1 H, dd, $J = 1.5$ 及び 8.1 Hz), 7.75 (1 H, s), 7.47-7.61 (4 H, m), 6.77-6.80 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.42 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.33-2.35 (2 H, m), 2.19 (3 H, brs), 1.88-1.99 (2 H, m), 1.72-1.78 (2 H, m).HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{26}F_3N_6O$ としての計算値:531.2115; 実測値: 531.2113.

40

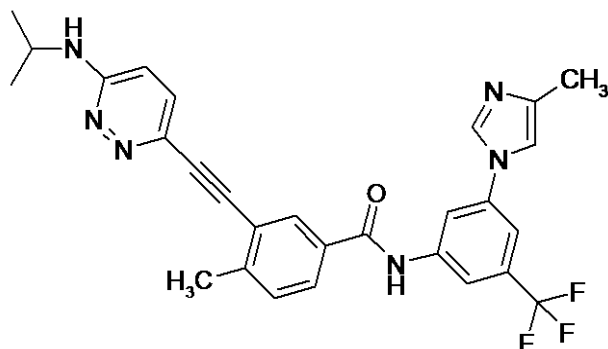
【0178】

実施例 25

50

3-(2-(6-(イソプロピルアミノ)ピリダジン-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

【化 9 7】



10

【0179】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-イソプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び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)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:192-194℃; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.73 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 8.17-8.22 (2 H, m), 7.94-7.96 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 7.76 (1 H, s), 7.54-7.57 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.45-7.48 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.15-7.18 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 6.79-6.82 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 4.14-4.20 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.19 (3 H, brs), 1.20-1.22 (6 H, d, J = 6.3 Hz).HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:519.2115; 実測値: 519.2121.

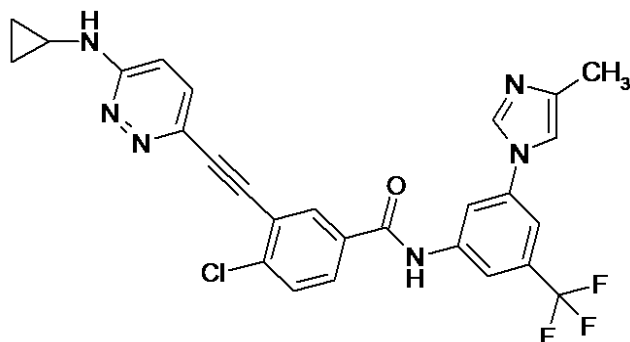
20

【0180】

実施例 26

4-クロロ-3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-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

【化 9 8】



30

【0181】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドから合成した。中間体化合物4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドを実施例 24 (工程 1~2)のように下記のスペクトルでつくった。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.78 (1 H, s), 8.55 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.99-8.03 (1 H, dd, J = 2.1 及び8.1 Hz), 7.76-7.80 (2 H, m), 7.49 (1 H, s), 2.19 (3 H, s).LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505.9663.

40

標題化合物を無色の固体として得た。Mp:213-215℃; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.83 (1 H, s), 8.37 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 8.28 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 8.01-8.05 (1 H, dd, J = 2.1 及び 8.4 Hz), 7.76-7.86 (3 H, m), 7.52-7.63 (2 H, m), 6.94-

50

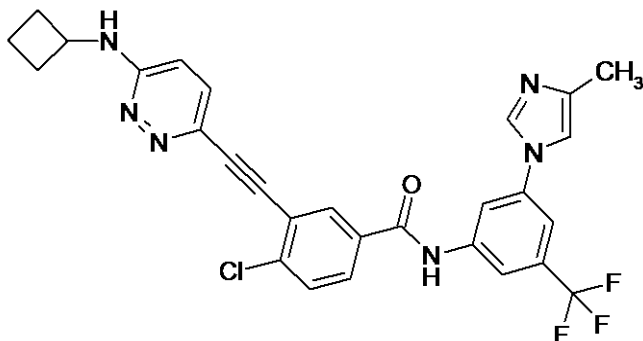
6.97 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 2.67 (1 H, m), 2.19 (3 H, s), 0.75-0.81 (2 H, m), 0.48-0.53 (2 H, m). HRMS (ESI-TOF⁺): m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{21}ClF_3N_6O$ としての計算値:537.1412; 実測値: 537.1413.

【0182】

実施例 27

4-クロロ-3-(2-(6-(シクロブチルアミノ)ピリダジン-3-イル)エチニル)-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

【化99】



10

【0183】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式でN-シクロブチル-6-エチニルピリダジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 225-227°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.82 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.27 (1 H, s), 8.13 (1 H, s), 7.99-8.03 (1 H, dd, $J = 2.1$ 及び 8.1 Hz), 7.81-7.84 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (1 H, s), 7.66-7.68 (2 H, m), 7.46-7.49 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76-6.80 (1 H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.40 (1 H, m), 2.32-2.34 (2 H, m), 2.17 (3 H, brs), 1.87-1.97 (2 H, m), 1.71-1.76 (2 H, m). HRMS (ESI-TOF⁺): m/z $[M+2H]^{+2}$ $C_{28}H_{24}ClF_3N_6O$ としての計算値:276.0821; 実測値: 276.0819.

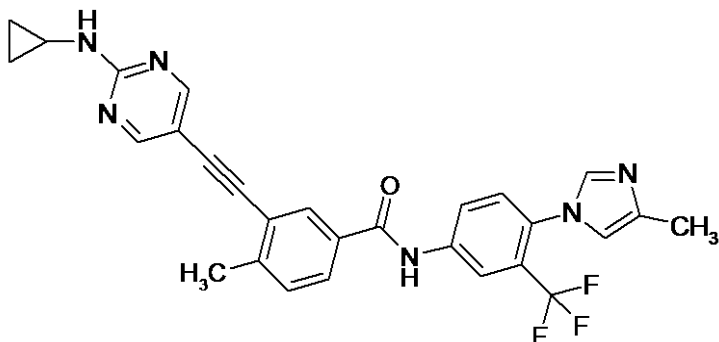
20

【0184】

実施例 28

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-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化100】



40

【0185】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-5-エチニルピリミジン-3-アミン及び3-ヨード-4-メチル-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp:131-133 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.49 (2 H, brs), 8.34 (1 H, s), 8.10 (2 H, m), 7.99 (1 H, s), 7.78-7.81 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (1 H, brs), 7.37-7.40 (2 H, m), 6.83 (1 H, brs), 5.58 (1 H, s), 2.82 (1 H, m), 2.57

50

(3 H, s), 2.31 (3 H, s), 0.87-0.89 (2 H, m), 0.60 (2 H, brs).

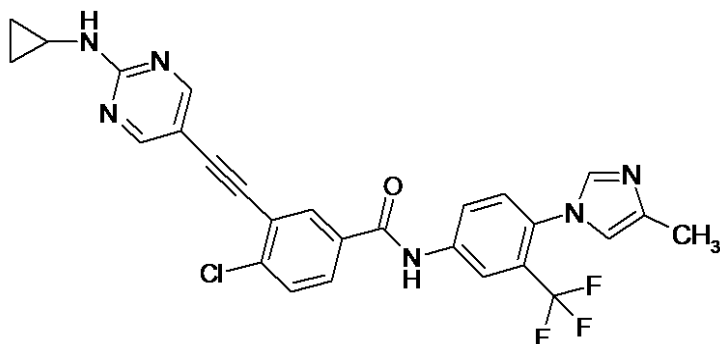
HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₈H₂₄F₃N₆Oとしての計算値:517.1958; 実測値: 517.1960

【0186】

実施例 29

4-クロロ-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)-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化101】



10

【0187】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-5-エチニルピリミジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。生成物を無色の固体として得た。Mp:141-143℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.72 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 8.06-8.09 (3 H, m), 7.82-7.85 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.58 (2 H, m), 7.35-7.38 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 6.83 (1 H, s), 5.64 (1 H, s), 2.82 (1 H, brs), 2.29 (3 H, s), 0.88-0.89 (2 H, m), 0.59 (2 H, brs).HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₇H₂₁ClF₃N₆Oとしての計算値:537.1412; 実測値: 537.1417.

20

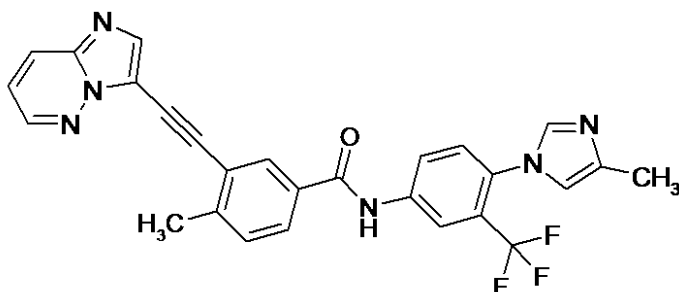
【0188】

実施例 30

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

30

【化102】



【0189】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式で3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン及び3-ヨード-4-メチル-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。標題化合物を明黄色の固体として得た。Mp: 124-126℃; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.00 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 8.17 (1 H, s), 8.09 (3 H, m), 7.93-7.95 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.86-7.89 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (1 H, s), 7.39-7.42 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.34-7.36 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.11-7.16 (1 H, dd, J = 4.2 及び 8.4 Hz), 6.82 (1 H, s), 2.64 (3 H, s), 2.29 (3 H, s).HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₇H₂₀F₃N₆Oとしての計算値:501.1645; 実測値: 501.1626.

40

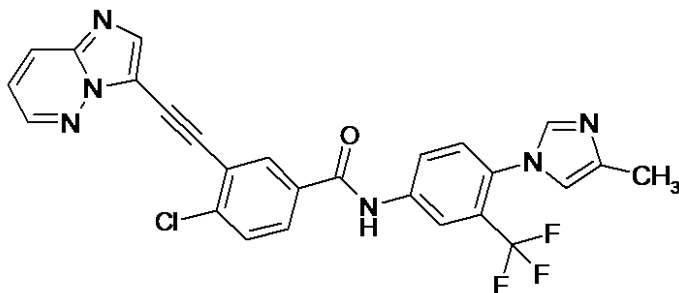
【0190】

50

実施例 31

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

【化103】



10

【0191】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式で3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン及び4-クロロ-3-ヨード-N-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドから合成した。標題化合物を明黄色の固体として得た。Mp: 153-155°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.39 (1 H, s), 8.49 (1 H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.08-8.18 (4 H, m), 7.91-7.94 (2 H, m), 7.57-7.60 (2 H, m), 7.34 (1 H, brs), 7.14-7.16 (1 H, m), 6.85 (1 H, brs), 2.28 (3 H, s). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値: 521.1099; 実測値: 521.1092.

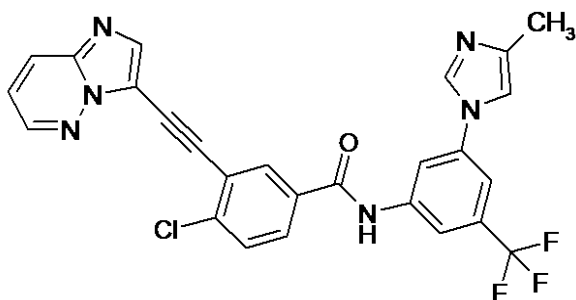
20

【0192】

実施例 32

4-クロロ-3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-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

【化104】



30

【0193】

標題化合物を実施例1について記載されたのと同様の様式で3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン及び4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドから合成した。標題化合物を明黄色の固体として得た。Mp: 153-154 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1 H, s), 8.48-8.49 (1 H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.25 (1 H, s), 8.15 (2 H, brs), 7.89-7.92 (4 H, m), 7.57-7.60 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1 H, s), 7.12-7.16 (1 H, dd, $J = 4.2$ 及び 9.3 Hz), 2.27 (3 H, s). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+2\text{H}]^{+2}$ $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値: 261.0586; 実測値: 261.0584.

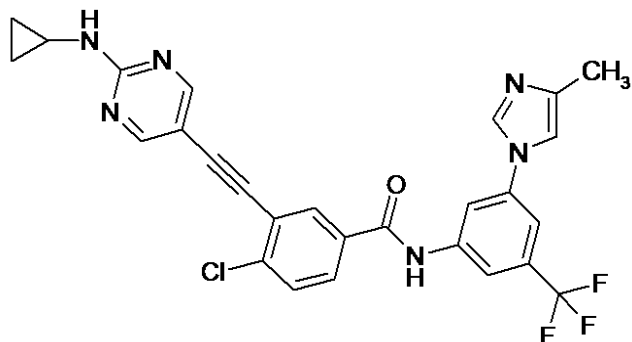
40

【0194】

実施例 33

4-クロロ-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)-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

【化 1 0 5】



10

【0 1 9 5】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-5-エチルピリミジン-3-アミン及び4-クロロ-3-ヨード-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)ベンズアミドから合成した。生成物を無色の固体として得た。Mp: 163-165°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.79 (1 H, s), 8.53 (3 H, brs), 8.19-8.25 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 7.95-8.00 (2 H, m), 7.75-7.79 (2 H, m), 2.75 (1 H, brs), 2.16 (3 H, s), 0.68-0.79 (2 H, m), 0.51 (2 H, brs). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ としての計算値: 537.1412; 実測値: 537.1399.

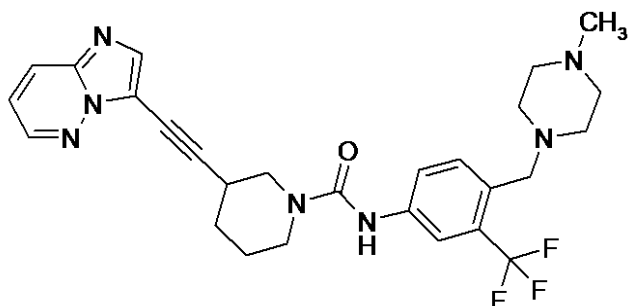
20

【0 1 9 6】

実施例 34

3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピペリジン-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)-1-カルボキサミド

【化 1 0 6】

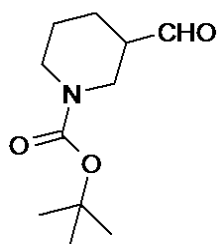


30

【0 1 9 7】

工程 1.1-BOC-3-ホルミルピペリジン

【化 1 0 7】



40

【0 1 9 8】

1-BOC-3-ヒドロキシメチルピペリジン (2.15 g, 10 ミリモル) 及びトリエチルアミン (3.03 g, 30 ミリモル) をDMSO 10 mLに溶解し、 SO_3Py (4.77g, 30 ミリモル) のDMSO溶液15 mLを上記混合物に滴下して添加し、得られる混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を氷-水100 mLに注ぎ、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィー (PE/EtOAc 5:1) により精製して生成物1.46 gを無色の油 (68.5%)として

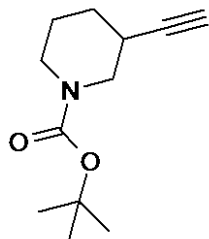
50

得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.70 (1 H, s), 3.91-3.93 (1 H, m), 3.62-3.67 (1 H, m), 3.29-3.36 (1 H, m), 3.05-3.13 (1 H, m), 2.40-2.45 (1 H, m), 1.95-1.97 (1 H, m), 1.63-1.72 (1 H, m), 1.49-1.59 (1 H, m), 1.46 (9 H, s).

【0199】

工程 2.1-BOC-3-エチニルピペリジン

【化108】



10

【0200】

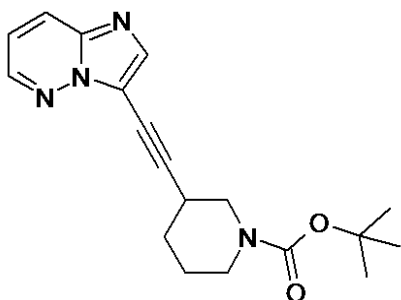
メタノール50 mL中の1-BOC-3-ホルミルピペリジン (1.46 g, 6.85 ミリモル) 及び(ジアゾメチル) ホスホン酸ジメチルエステル (1.79 g, 11.94 ミリモル) の溶液を氷浴中で10分間攪拌し、 K_2CO_3 (1.96 g, 14.2 ミリモル) を上記混合物に添加し、氷浴で2時間攪拌し、次いで室温で一夜攪拌した。その混合物を真空中で蒸発させ、残渣にEtOAc及び水を添加し、有機層を分離し、水層をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水及び食塩水で連続して洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させて生成物 1.44 gを無色の油 (100.0%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (1 H, brs), 3.70-3.75 (1 H, m), 2.95-3.02 (2 H, m), 2.40-2.47 (1 H, m), 2.05 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 1.94-1.99 (1 H, m), 1.69-1.73 (1 H, m), 1.50-1.63 (2 H, m), 1.46 (9 H, s).

20

【0201】

工程 3.1-BOC-3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピペリジン

【化109】



30

【0202】

DMF (20 mL)中の3-ブロモイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (0.40 g, 2 ミリモル)、1-BOC-3-エチニルピペリジン (0.55 g, 2.6 ミリモル)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (70 mg, 0.1 ミリモル)、 CuI (29 mg, 0.15 ミリモル)、及びDIPEA (0.39 g, 3 ミリモル)の溶液を80℃で Ar_2 雰囲気下で6時間攪拌した。その混合物を水100 mLに注ぎ、EtOAc (60 mL×3)で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィー (PE/EtOAc 7:3~3:2)により精製して生成物 0.39 gを黄色の油 (60.0%)として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (1 H, d, J = 4.2 Hz), 7.98-8.08 (2 H, m), 7.13-7.17 (1 H, dd, J = 4.5 及び 8.7 Hz), 4.09 (1 H, brs), 3.76-3.82 (1 H, m), 3.19 (1 H, brs), 3.02-3.09 (1 H, m), 2.81-2.88 (1 H, m), 2.32 (1 H, brs), 2.11-2.15 (1 H, m), 1.67-1.81 (2 H, m), 1.46 (9 H, s). LC MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.2112.

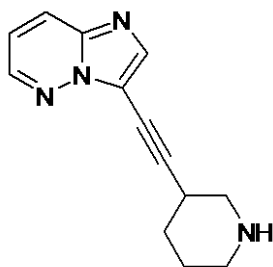
40

【0203】

工程 4.3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピペリジン

50

【化 1 1 0】



【 0 2 0 4】

10

CH₂Cl₂ (10 mL)中の1-BOC-3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピペリジン (0.39 g, 1.2 ミリモル) の溶液にTFA (1.23 g, 10.8 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で一晩攪拌し、真空で蒸発させた。残渣に10% K₂CO₃ 溶液10 mL を添加し、Et OAc (20 mL×3)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧で蒸発させて生成物0.33 gを黄色の油 (107.0%) として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (1 H, d, J = 4.5 Hz), 7.93-7.97 (1 H, dd, J = 1.8 及び 9.0 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.05-7.09 (1 H, dd, J = 4.5 及び 9.0 Hz), 2.82-2.98 (4 H, m), 2.08-2.11 (1 H, m), 1.75-1.84 (2 H, m), 1.53-1.58 (2 H, m).

【 0 2 0 5】

20

工程 5.

3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピペリジン-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)-1-カルボキサミド

無水ジオキサン15 mL 中の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)アニリン (実施例 12 工程 1~3 で調製された) (0.1 g, 0.37 ミリモル) の溶液にピリジン (0.036 mL, 0.45 ミリモル) 及び4-ニトロフェニルクロロホルメート (90 mg, 0.45 ミリモル) を添加し、その混合物を60℃で2時間攪拌し、次いで室温に冷却し、3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピペリジン (0.1 g, 0.44 ミリモル) を上記混合物に添加した。次いでその混合物を60℃で9時間攪拌し、真空で蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/CH₃OH 25:1)により精製して粗生成物140 mgを得、続いて分取TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH 120:15)により精製して生成物60 mgを淡黄色の固体として得た。Mp: 65-70℃。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.58-7.61 (2 H, m), 7.42-7.44 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.06-7.10 (1 H, m), 7.03 (1 H, s), 3.95 (1 H, m), 3.65 (4 H, m), 3.49-3.53 (2 H, m), 3.02 (4 H, m), 2.79 (4 H, brs), 2.69 (3 H, s), 2.13 (1 H, brs), 1.93 (2 H, m), 1.63 (1 H, brs). HRMS (ESI-TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₁F₃N₇Oとしての計算値:526.2537; 実測値: 526.2536.

30

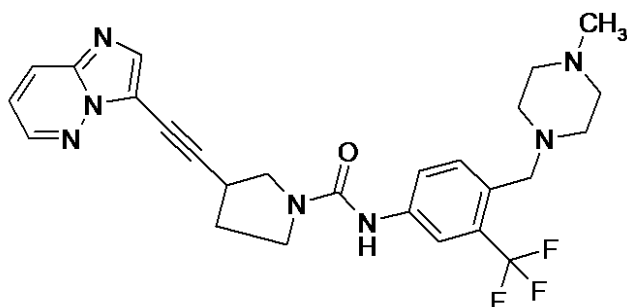
【 0 2 0 6】

実施例 35

3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピロリジン-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)-1-カルボキサミド

40

【化 1 1 1】

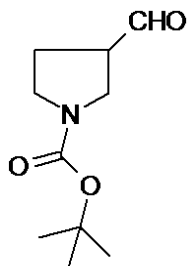


50

【0207】

工程 1.1-BOC-3-ホルミルピロリジン

【化112】



10

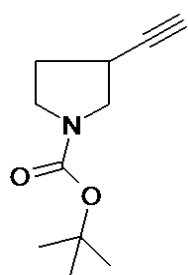
【0208】

標題化合物を実施例30工程1について記載されたのと同様の様式で1-BOC-3-ヒドロキシメチルピロリジンをその物質として使用して合成した。生成物を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.68 (1 H, s), 3.70 (1 H, m), 3.48-3.51 (1 H, m), 3.37 (2 H, brs), 2.99-3.03 (1 H, m), 2.05-2.24 (2 H, m), 1.45 (9 H, s).

【0209】

工程 2.1-BOC-3-エチニルピロリジン

【化113】



20

【0210】

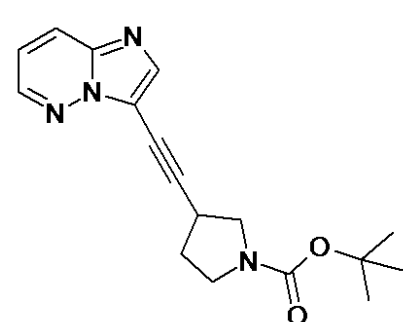
標題化合物を実施例30工程2について記載されたのと同様の様式で1-BOC-3-ホルミルピロリジン (先に調製された) をその物質として使用して合成した。生成物を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.47-3.60 (2 H, m), 3.30 (2 H, brs), 2.90-2.95 (1 H, m), 2.12-2.18 (1 H, m), 2.10 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 1.90-1.96 (1 H, m), 1.45 (9 H, s).

30

【0211】

工程 3.1-BOC-3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピロリジン

【化114】



40

【0212】

標題化合物を実施例30工程3について記載されたのと同様の様式で1-BOC-3-エチニルピロリジン (先に調製された) をその物質として使用して合成した。生成物を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.92-7.99 (2 H, m), 7.07-7.11 (1 H, dd, J = 4.2 及び 9.0 Hz), 3.76 (1 H, m), 3.60 (1 H, m), 3.32-

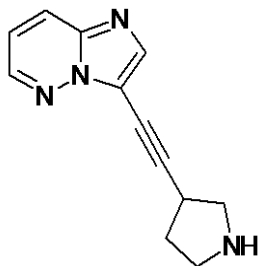
50

3.45 (2 H, m), 2.25-2.32 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 1.71 (1 H, m), 1.47 (9 H, s).

【0213】

工程 4.3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピロリジン

【化115】



10

【0214】

標題化合物を実施例30工程4について記載されたのと同様の様式で1-BOC-3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピロリジン(先に調製された)をその物質として使用して合成した。生成物を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (1 H, d, J = 4.2 Hz), 7.94-7.97 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.06-7.10 (1 H, dd, J = 4.2 及び 9.0 Hz), 3.10-3.35 (5 H, m), 2.24-2.31 (1 H, m), 2.05-2.09 (1 H, m).

【0215】

20

工程 5.

3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピロリジン-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)-1-カルボキサミド

標題化合物を実施例30について記載されたのと同様の様式で3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)ピロリジン(先に調製された)及び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)アニリン(実施例12工程1~3で調製された)から合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 83-85°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (1 H, s), 7.92-7.98 (2 H, m), 7.58-7.64 (3 H, m), 7.07-7.12 (1 H, dd, J = 4.5 及び 9.0 Hz), 6.37 (1 H, s), 3.88-3.93 (1 H, m), 3.76 (1 H, m), 3.49-3.70 (4 H, m), 2.62 (8 H, brs), 2.44 (4 H, brs), 2.29-2.31 (2 H, m). HRMS (ESI -TOF⁺): m/z [M+H]⁺ C₂₆H₂₉F₃N₇Oとしての計算値: 512.2380; 実測値: 512.2375.

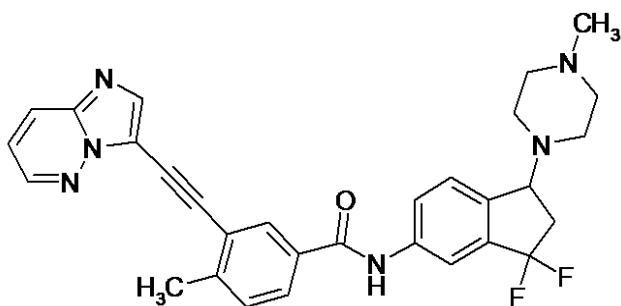
30

【0216】

実施例 36

N-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-インダン-6-イル)-3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド

【化116】

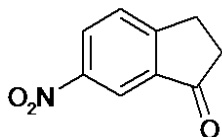


40

【0217】

工程 1.6-ニトロ-1-インドトン

【化 1 1 7】



【0 2 1 8】

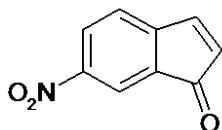
1-インダノン (13.2 g, 0.1 モル) を 0 °C で濃硫酸 (80 mL) に一度に添加した。濃硫酸 (30 mL) 中の硝酸カリウム (10.1 g, 0.1 モル) の溶液を40分の期間にわたって少しずつ添加した。その混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで水 500 g の上に注いだ。その混合物を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させた。粗生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィー (PE/EtOAc 2:1) により精製して生成物 11.58 g を無色の固体 (65.4%) として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.81-2.85 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 3.26-3.29 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 7.65-7.68 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 8.43-8.47 (1 H, dd, J = 8.4 及び 2.1 Hz), 8.57 (1 H, s).

10

【0 2 1 9】

工程 2.6-ニトロ-1H-インデン-1-オン

【化 1 1 8】



20

【0 2 2 0】

0 °C の乾燥トルエン (100 mL) 中の 6-ニトロ-1-インダトン (2.66 g, 15 ミリモル) の溶液に Ar 雰囲気下で Et₃N (2.55 mL, 18 ミリモル) 及び TMSOTf (2.85 mL, 15 ミリモル) を連続して添加した。その混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。その反応混合物を 0 °C に再度冷却し、エーテル (100 mL) 及び NaHCO₃ 溶液 (150 mL) で希釈した。層を分離し、水相をエーテル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を食塩水で洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧で蒸発させてシリルエノールエーテルを明黄色の油として得た。

30

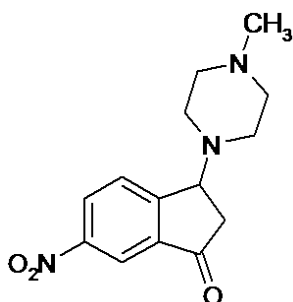
そのシリルエノールエーテルを CH₂Cl₂ (30 mL) に溶解し、乾燥 CH₃CN (80 mL) 中の Pd(OAc)₂ (3.3 g, 15 ミリモル) の懸濁液を含むアルミニウム箔で包まれたフラスコに Ar 雰囲気下で滴下して添加した。その混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いでシリカゲルの短いカラムにより濾過した。濾液を減圧で蒸発させ、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (9%-21% EtOAc / PE) により精製して生成物 0.69 g を黄色の固体 (26.3%) として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.23-6.25 (1 H, d, J = 6.3 Hz), 7.27-7.30 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.71-7.73 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.32-8.35 (1 H, dd, J = 7.8 及び 2.4 Hz).

【0 2 2 1】

工程 3.2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロインダン-1-オン

40

【化 1 1 9】



【0 2 2 2】

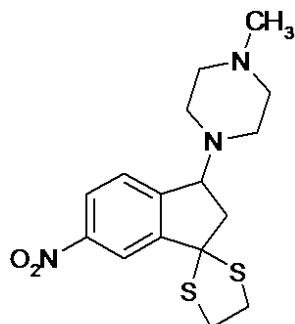
50

THF (10 mL) 中の6-ニトロ-1H-インデン-1-オン (690 mg, 3.9 ミリモル) の溶液にN-メチルピペリジン (0.87 mL, 7.8 ミリモル) を添加し、得られる反応混合物を室温で12時間攪拌した。THF を真空で除去し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (DCM/メタノール= 10:1) により精製して生成物0.86 gを黒色の油 (80.3%)として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.31 (3 H, s), 2.43-2.48 (6 H, m), 2.61 (2 H, brs), 2.71-2.80 (1 H, dd, J = 7.2 及び 12.3 Hz), 2.88-2.94 (1 H, m), 4.66 (1 H, brs), 7.89-7.92 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.48-8.50 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (1 H, s).

【0223】

工程 4.1,1-ジチオアセタール-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロインダン

【化120】



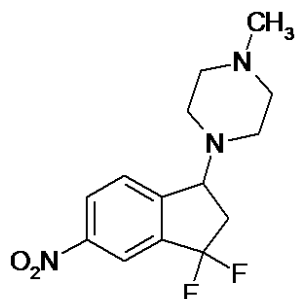
【0224】

2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-ニトロインダン-1-オン (0.86 g, 3.1 ミリモル) 及び1,2-エタンジチオール (0.62 mL, 7.4 ミリモル) をジクロロメタン25 mL に溶解し、Ar雰囲気下で-15 °Cに冷却した。三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (2.2 mL, 8.4 ミリモル) をこの温度で添加した。その混合物を-15 °Cで3時間そして室温で一晩攪拌した。その溶液を飽和NaHCO₃溶液に慎重に注いだ。水層をジクロロメタンで3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/メタノール= 20:1~15:1) により精製して生成物0.6 g を黒色の固体 (55.6%)として得た。LCMS: m/z [M+H]⁺ 352.1149.

【0225】

工程 5.1-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1H-インダン-3-イル)-4-メチルピペラジン

【化121】



【0226】

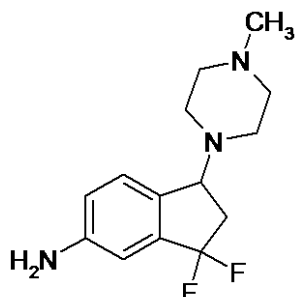
ピリジン中のHFの70%溶液2.03 mL をAr雰囲気下で1,3-ジブromo-ジメチルヒダントイン (2 g, 7 ミリモル) 及びジクロロメタン15 mL の懸濁液に添加した。その混合物を-74 °Cに冷却し、CH₂Cl₂ 5 mL 中の1,1-ジチオアセタール-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-6-ニトロインダン (0.6 g, 1.7 ミリモル) の溶液を-65 °Cより下で添加した。5時間後、冷却浴を除去した。その反応混合物を室温で一晩攪拌し、39% NaHSO₃溶液 3 mlを含む2N NaOH 50 mL に注いだ。水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (DCM/メタノール= 30:1) により精製して生成物90 mg を黒色の固体

(18.0%)として得た。LCMS: m/z $[M+H]^+$ 298.1333.

【0227】

工程 6. 1-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-アミノ-1H-インダン-3-イル)-4-メチルピペラジン

【化122】



10

【0228】

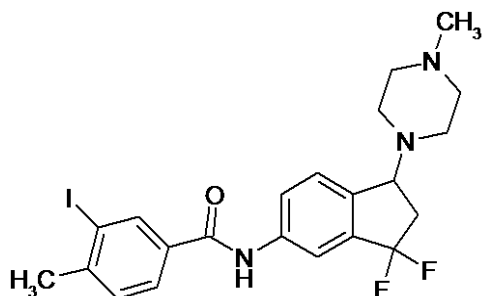
1-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1H-インデン-3-イル)-4-メチルピペラジン (90 mg, 0.3 ミリモル) を無水エタノール10 ml 中で懸濁させた。その混合物を周囲圧力で5時間にわたって10% Pd-C 50 mg で水素化した。次いでPd-Cを濾過により除去した。濾液を蒸発させて標題化合物78 mg を黄色の油 (97.5%) として得た。

【0229】

工程 7. N-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-インダン-6-イル)-3-ヨード-4-メチルベンズアミド

20

【化123】



30

【0230】

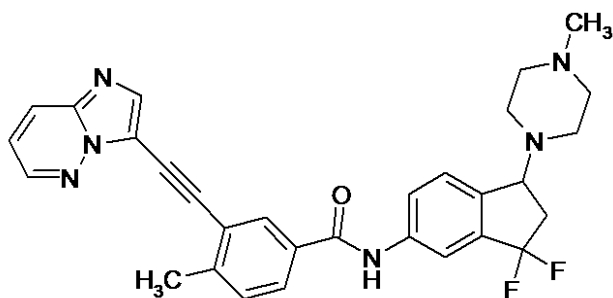
SOCl_2 (5 mL)中の3-ヨード-4-メチル安息香酸 (79 mg, 0.3 ミリモル) の溶液を3時間還流し、次いで真空中で蒸発させて残留 SOCl_2 を除去した。残渣を無水THF 5 mLに溶解し、無水THF 5 mL中のトリエチルアミン (37 mg, 0.36 ミリモル)、1-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-アミノ-1H-インダン-3-イル)-4-メチルピペラジン (78 mg, 0.3 ミリモル) 及びDMAP (2 mg) の溶液に滴下して添加した。得られる混合物を室温で26時間攪拌し、真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3)により精製して生成物140 mgを淡黄色の固体 (91.5%)として得た。LCMS: m/z $[M+H]^+$ 512.1049.

【0231】

40

工程 8. N-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-インダン-6-イル)-3-(2-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド

【化 1 2 4】



【0 2 3 2】

10

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式で3-エチニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン及びN-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-インダン-6-イル)-3-ヨード-4-メチル-ベンズアミドから合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 111-113°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.83-0.87 (2 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.49 (6 H, brs), 2.58-2.67 (5 H, m), 4.50-4.52 (1 H, m), 7.11-7.16 (1 H, dd, J = 9.0 及び 4.5 Hz), 7.38-7.41 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.46-7.49 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.80-7.89 (3 H, m), 7.96-8.00 (1 H, dd, J = 9.6 及び 1.5 Hz), 8.05 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 8.09 (1 H, s), 8.18 (1 H, s), 8.48-8.49 (1 H, d, J = 4.2 Hz). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+2\text{H}]^{+2}$ $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:264.1219; 実測値: 264.1212.

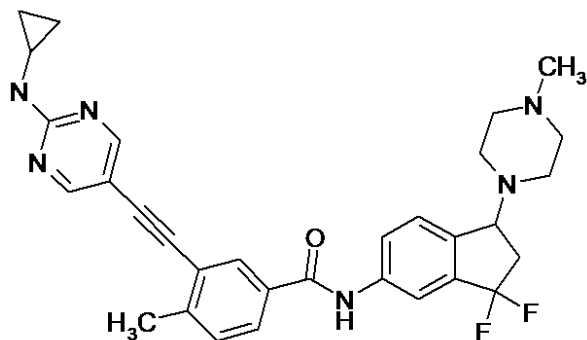
20

【0 2 3 3】

実施例 37

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)-N-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-インダン-6-イル)-4-メチルベンズアミド

【化 1 2 5】



30

【0 2 3 4】

標題化合物を実施例 1 について記載されたのと同様の様式でN-シクロプロピル-5-エチニルピリミジン-3-アミン及びN-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-インダン-6-イル)-3-ヨード-4-メチルベンズアミド (実施例 36 工程 1 ~ 7 で調製された) から合成した。生成物を淡黄色の固体として得た。Mp: 95-97°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.60-0.62 (2 H, m), 0.85-0.94 (4 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.47 (5 H, brs), 2.56-2.67 (6 H, m), 2.82 (1 H, m), 4.49-4.51 (1 H, m), 7.35-7.38 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.46-7.49 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.74-7.79 (2 H, m), 7.83-7.86 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 8.50 (2 H, s). HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z $[\text{M}+2\text{H}]^{+2}$ $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ としての計算値:272.1376; 実測値: 272.1370.

40

【0 2 3 5】

生物学的アッセイ

下記のアッセイを使用して、鉱質コルチコイド受容体拮抗作用に関する本発明の化合物の活性を評価し得る。

細胞死アッセイの評価

50

細胞死アッセイの方法：

実験 1：

K562細胞を 1.5×10^5 細胞/ml/ウェルで24ウェルプレートに接種し、次いで細胞を48時間にわたって100nM として投与されたAP-24534 及び試験化合物で処理した。次いで細胞を4000rpm x 4 分で回収し、PBS 150 ulで再度懸濁させ、生細胞をトリパンブルー方法によりTC10でカウントした。

結果：

表1 100 nMでK562細胞を死滅する際の化合物活性（対照に対する生細胞の%）

【0 2 3 6】

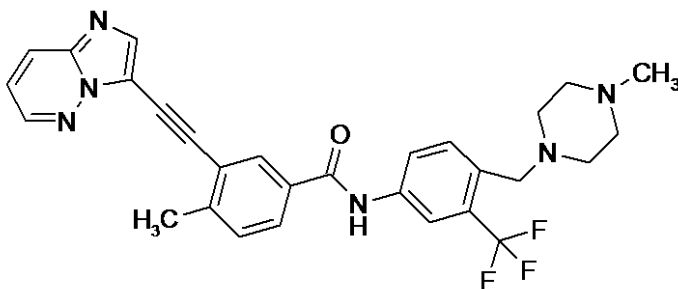
【表 1】

化合物	% 生細胞	化合物	% 生細胞
3	11.3	28	12.7
5	10.8	29	5.87
6	10.1	30	12.6
10	11	31	14.4
12	10.1	32	9.57
13	8.9	33	7.97
14	8.37	34	12
15	17	35	11.3
16	8.46	36	9.48
17	18.3	37	4.32
23	8.6	陰性対照	100
24	16.4	AP-24534*	10.1
26	18.3		

【0 2 3 7】

* AP-24534の構造は下記のとおりである（J.Med.Chem., 2010, 53, 4701-4719），

【化 1 2 6】



【0 2 3 8】

実験 2：

K562細胞（ 2×10^5 細胞/ml）を24ウェル細胞培養プレートに接種し、DMSO又は薬剤で処理した。48時間にわたるDMSO又は薬剤の存在下の処理後に、細胞を500gで5分間遠心分離することにより集め、次いで細胞を適当な容積のPBS 中で再度懸濁させた。細胞懸濁液10 uLをトリパンブルー溶液10uLと混合し、生細胞をTC10（Bio-Rad, リッチモンド, CA）によりカウントした。

結果：

表2 幾つかの代表的な化合物のIC₅₀値

【0 2 3 9】

【表 2】

化合物	IC ₅₀ (nM)
3	3
12	4
13	11
23	16
30	3.6
36	0.87
37	3.4

10

【0240】

上記実験 2 で見られたように、0 nM より大きい、20 nM 未満の IC₅₀ 値を有した本発明の化合物に “A” 等級を与えた。20 nM 以上だが、1000 nM 未満の IC₅₀ 値を有した本発明の化合物に “B” 等級を与えた。

【手続補正書】

【提出日】平成27年3月30日(2015.3.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

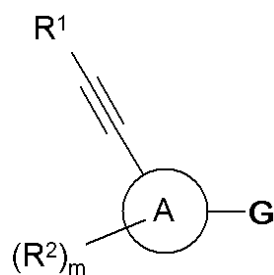
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、又はその医薬上許される塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物。

【化 1】



I

〔式中、

環 A は O、N 及び S から選ばれた 1-2 個のヘテロ原子を含む 4～8 員複素環、O、N 及び S から選ばれた 1-3 個のヘテロ原子を含む 5～10 員ヘテロアリール環、又は 6～12 員アリール環であり、前記複素環、ヘテロアリール環及びアリール環は独立に (R²)_m で置換されていてもよく、

R² は独立に H、ハロゲン、CN、CH₂CN、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、OR、SR、NR^aS(O)₂R^b、(CR₂)_v-S(O)_pR^c、C(O)OR^c、NR^aC(O)R^d、NR^aC(O)OR^d、NR^eR^f、又は (CR^g)_t-S(O)₂R^c であり、

R¹ はアリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル、又はシクロアルキルであり、前記アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル及びシクロアルキルは独立にハロゲン、CN、CH₂CN、NO₂、CF₃、OCF₃、NH₂、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、OR、SR、NR^aS(O)₂R^b、(CR₂)_v-S(O)_pR^c、C(O)OR^c、NR^aC(O)R^d、NR^aC(O)OR^d、NR^eR^f、(CR^g)_t-S(O)₂R^c、アリール、複素環、又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

夫々の R^a は独立に H、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₁₀ シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール及びアリールは独立に

アリール、ヘテロアリール又は複素環で置換されていてもよく、

夫々の R^b は独立に C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル及びアリールは独立に C_3-C_{10} シクロアルキル置換基及びハロ置換基から選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

夫々の R^c は独立にH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールであり、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール及びアリールは独立にアリール、ヘテロアリール又は複素環で置換されていてもよく、

夫々の R^d は独立にH、 C_1-C_6 アルキル又はアリールであり、前記アルキル及びアリールは1～3個のハロ置換基で置換されていてもよく、

R^e 及び R^f の夫々は独立に C_1-C_6 アルキル、又は1～2個のヘテロ原子（夫々独立にO、S、又はNから選ばれる）を含む4～8員複素環であり、前記複素環及びアルキルはハロ基及びアルキル基から選ばれた1～4個の基で置換されていてもよく、

夫々の R^g は独立にH、F、 C_1-C_6 アルキル、アリール又は CF_3 であり、前記アルキル及びアリールは独立にアリール、 CF_3 及びハロ置換基から選ばれた1～3個の基で置換されていてもよく、

夫々のRは独立にH、 C_1-C_6 アルキル又は C_3-C_{10} シクロアルキルであり、前記アルキル及びシクロアルキルは独立に1～4個のハロ置換基で置換されていてもよく、

mは0、1、2、又は3であり、

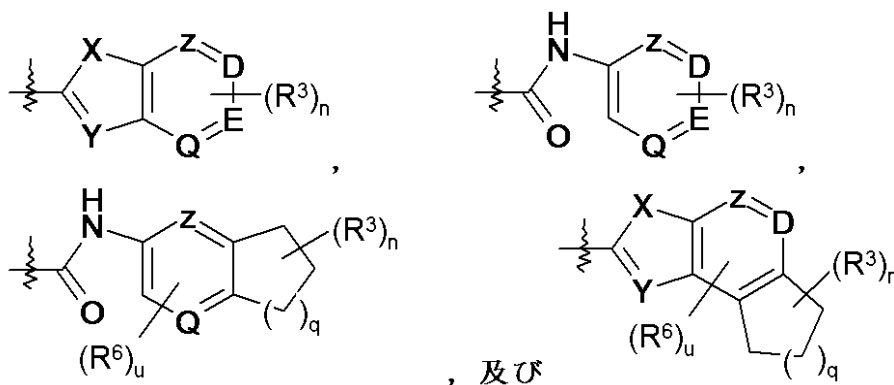
vは0、1、2、又は3であり、

pは0、1、又は2であり、

tは0、1、2、又は3であり、かつ

Gは下記の基から選ばれ、

【化2】



式中、

R^3 は独立にH、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $(CH_2)_k$ - (5員又は6員) ヘテロアリール、又は $(CH_2)_k$ - (5員又は6員) 複素環であり、前記ヘテロアリール、複素環、アルキル、及びシクロアルキルは独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^e R^f$ 、 $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、アリール、複素環、又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

R^6 は独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、又は $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ であり、

XはNH又はOであり、

YはCH又はNであり、

Z、D、E及びQは独立にCH又はNであり、

kは0、1、2、又は3であり、

nは0、1、2、又は3であり、

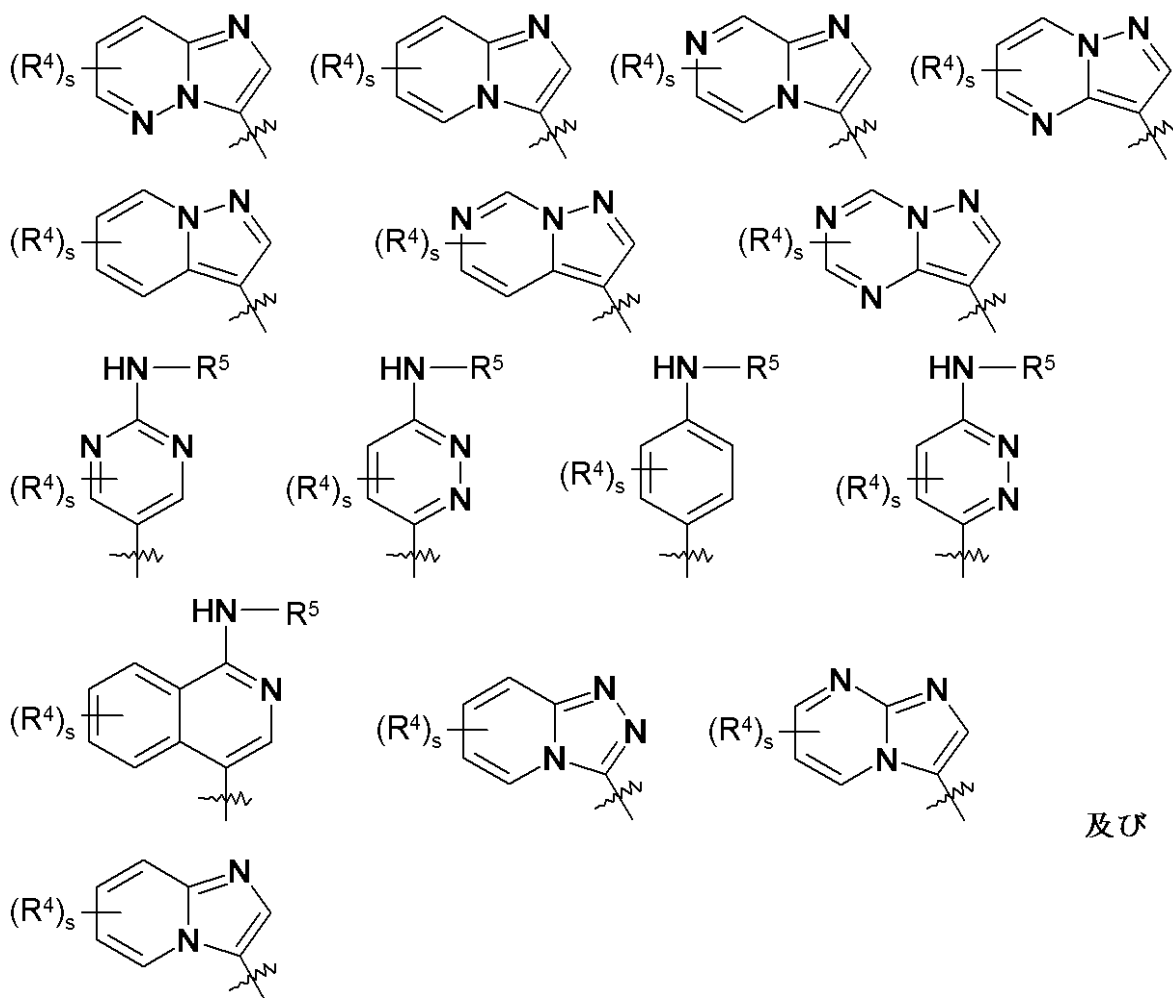
qは1、又は2であり、かつ

uは0、1、2、又は3である]

【請求項 2】

R^1 が下記の基から選ばれ、

【化 3】



及び

式中、

R^4 は独立に H、ハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、OR、SR、 $NR^a S(O)_2 R^b$ 、 $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $NR^a C(O)R^d$ 、 $NR^a C(O)OR^d$ 、 $NR^e R^f$ 、又は $(CR^g_2)_t-S(O)_2 R^c$ であり、

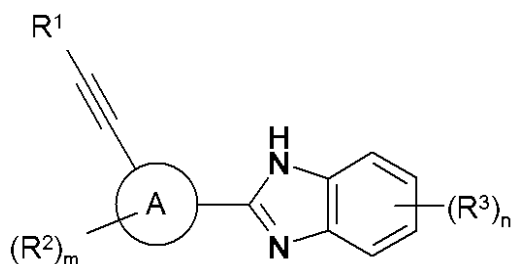
R^5 は H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、かつ

s は 0、1、又は 2 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

式 II:

【化 4】



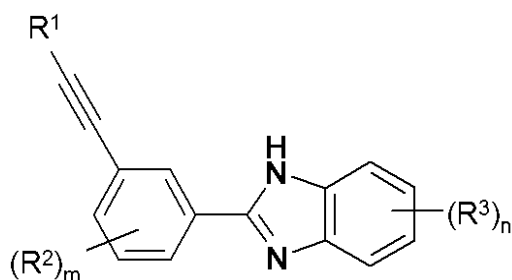
II

により表される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

式 III:

【化 5】



III

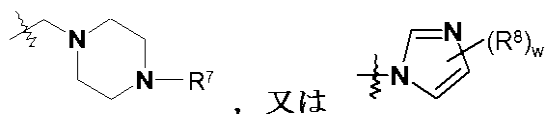
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 6】



, 又は

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

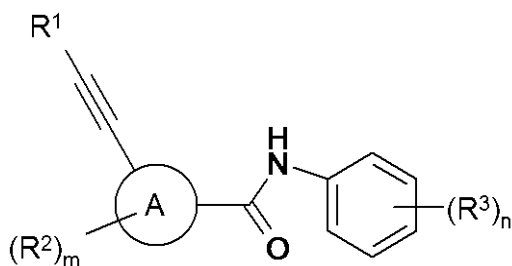
w が0、1、又は2であり、かつ

s が0、1、又は2である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

式 IV:

【化 7】



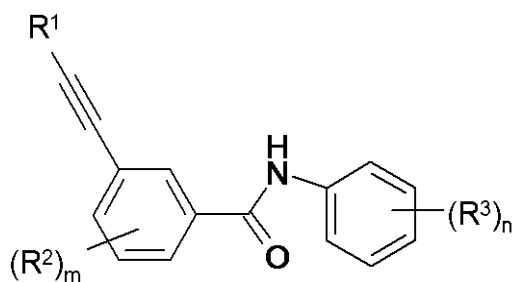
IV

により表される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

式 V:

【化 8】



V

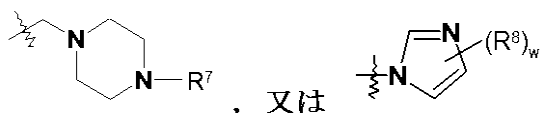
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 9】



, 又は

R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

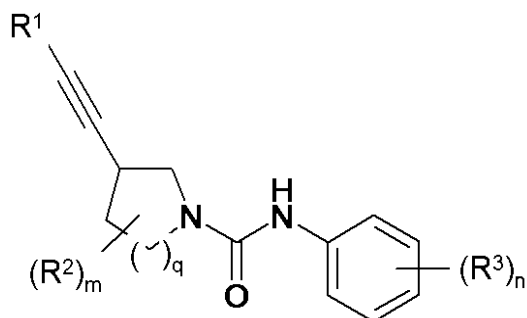
w が0、1、又は2であり、かつ

s が0、1、又は2である、請求項5記載の化合物。

【請求項 7】

式 VI:

【化 10】



VI

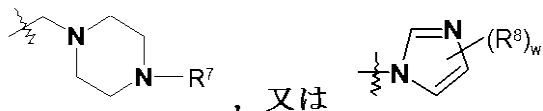
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 1 1】



R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、

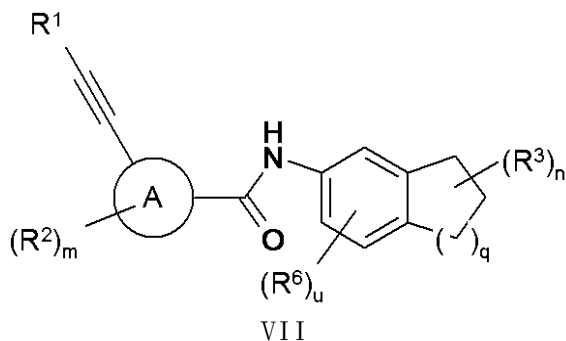
s が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2である、請求項5記載の化合物。

【請求項8】

式 VII:

【化 1 2】



により表され、

式中、

R^6 が独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、OR、SR、 $\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $(\text{CR}_2)_v\text{-S(O)}_p\text{R}^c$ 、 C(O)OR^c 、 $\text{NR}^a\text{C(O)R}^d$ 、 $\text{NR}^a\text{C(O)OR}^d$ 、 NR^eR^f 、又は $(\text{CR}^g_2)_t\text{-S(O)}_2\text{R}^c$ であり、

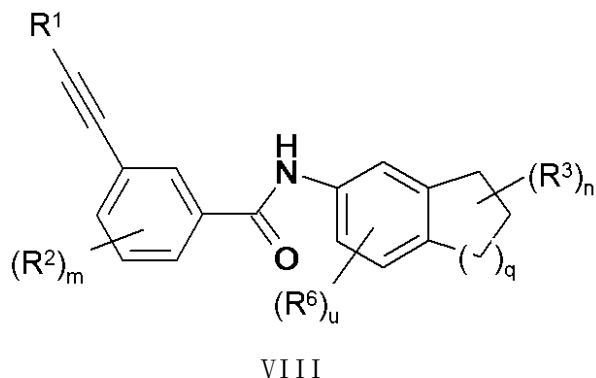
u が0、1、2、又は3であり、かつ

q が1又は2である、請求項2記載の化合物。

【請求項9】

式 VIII:

【化 1 3】



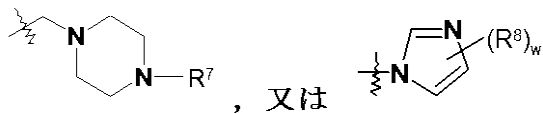
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化14】



R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、

s が0、1、又は2であり、

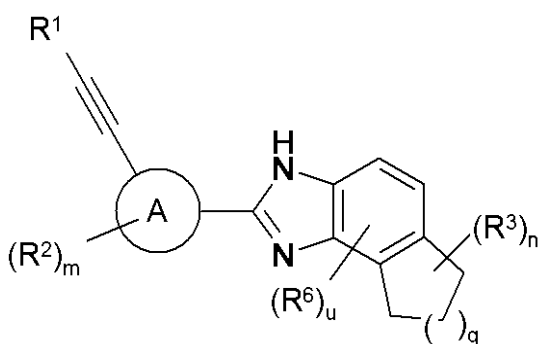
u が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

式 IX:

【化15】



IX

により表され、

式中、

R^6 が独立にハロゲン、CN、 CH_2CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、OR、SR、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $(\text{CR}_2)_v\text{-S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 NR^eR^f 、又は $(\text{CR}^g_2)_t\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^c$ であり、

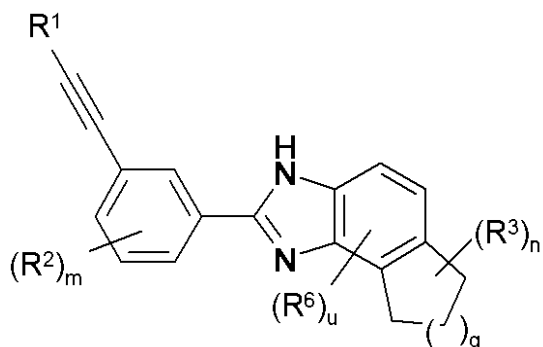
u が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2である、請求項2記載の化合物。

【請求項11】

式 X:

【化 1 6】



X

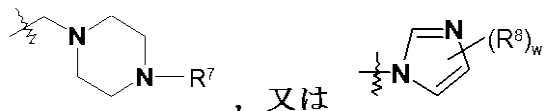
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 1 7】



R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

m が0、1、又は2であり、

n が0、1、又は2であり、

w が0、1、又は2であり、

s が0、1、又は2であり、

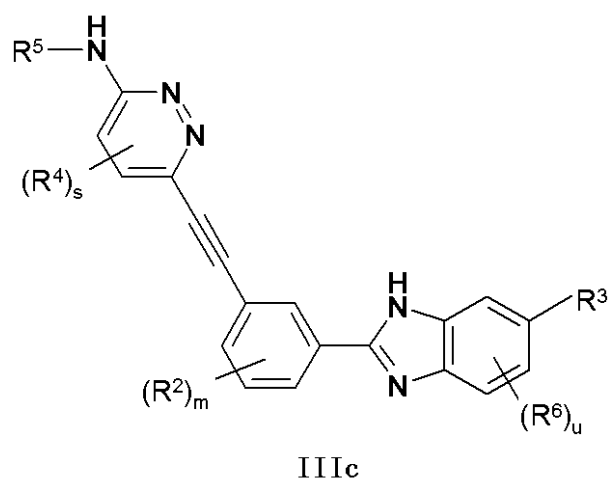
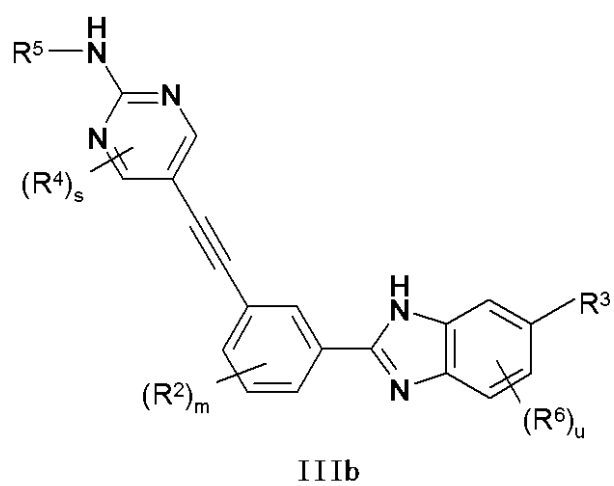
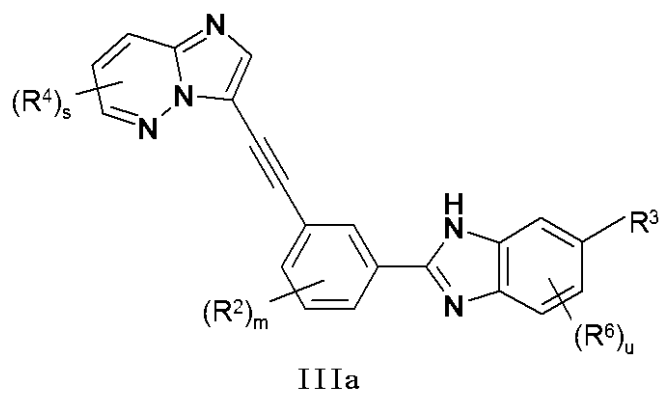
u が0、1、又は2であり、かつ

q が1又は2である、請求項10記載の化合物。

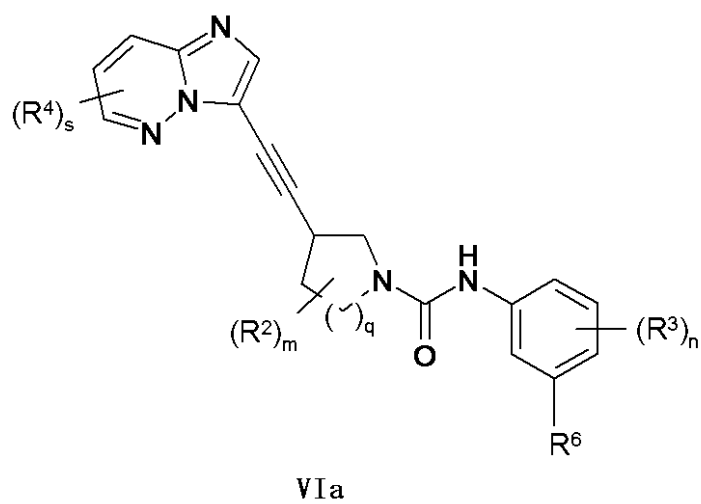
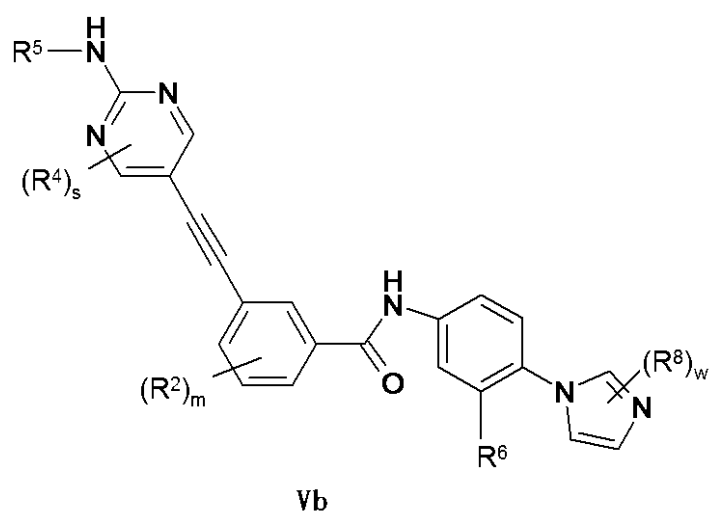
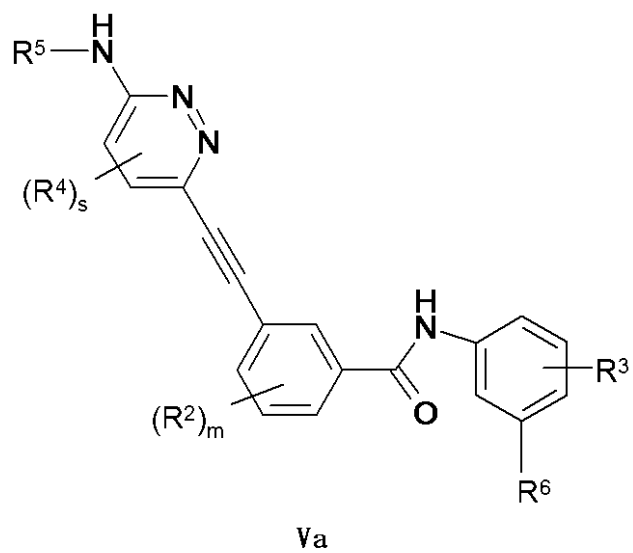
【請求項 1 2】

式IIIa、IIIb、IIIc、Va、Vb、VIa、VIIIa、VIIIb、VIIIc、Xa、Xb、又はXc:

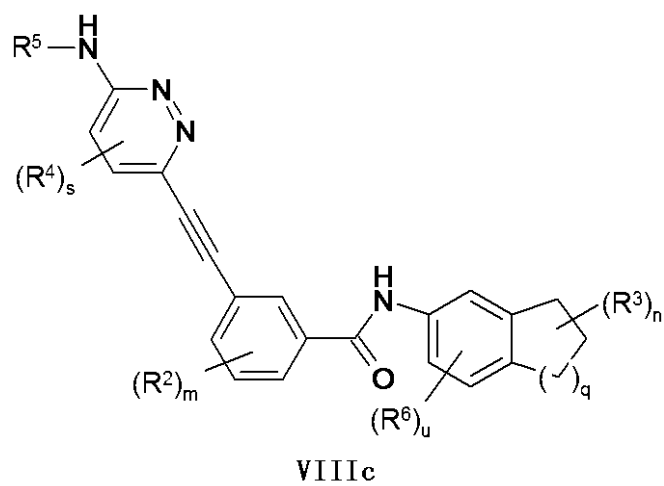
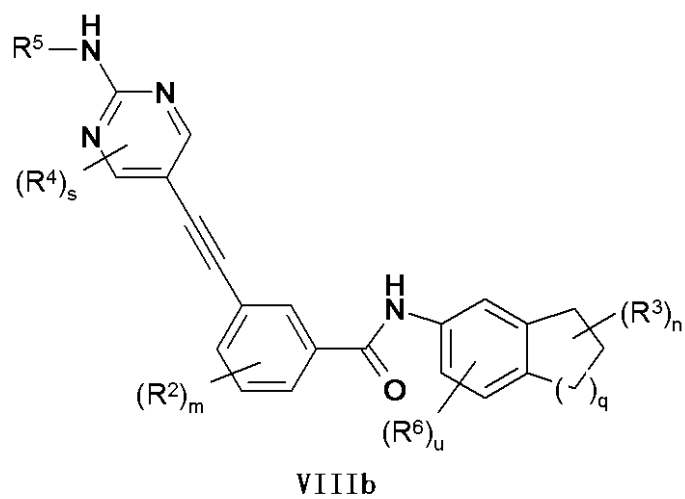
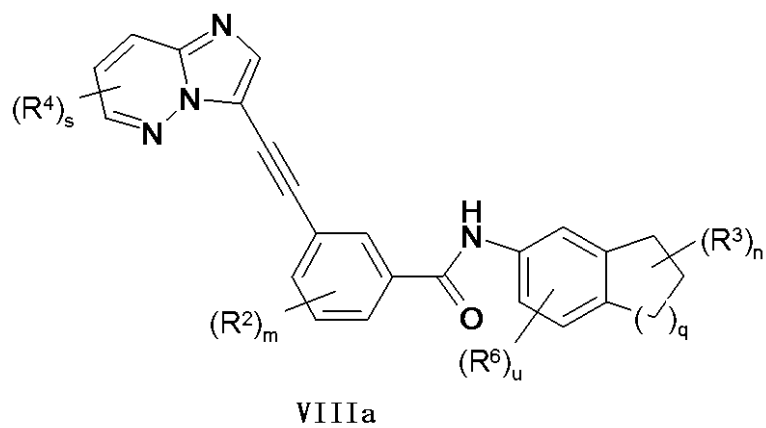
【化 1 8】



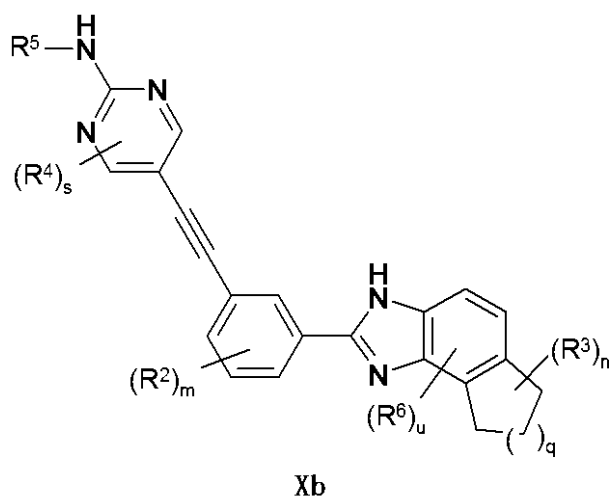
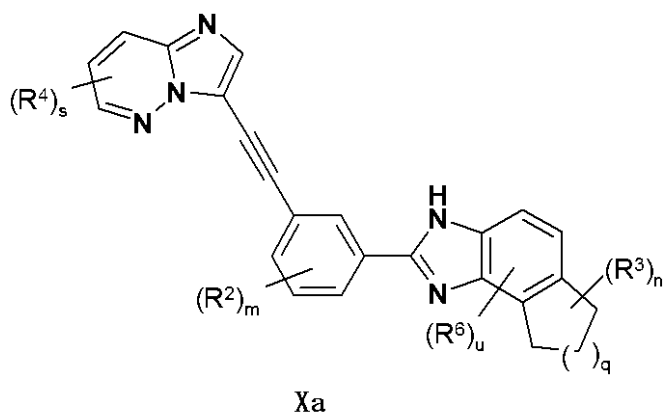
【化 1 9】



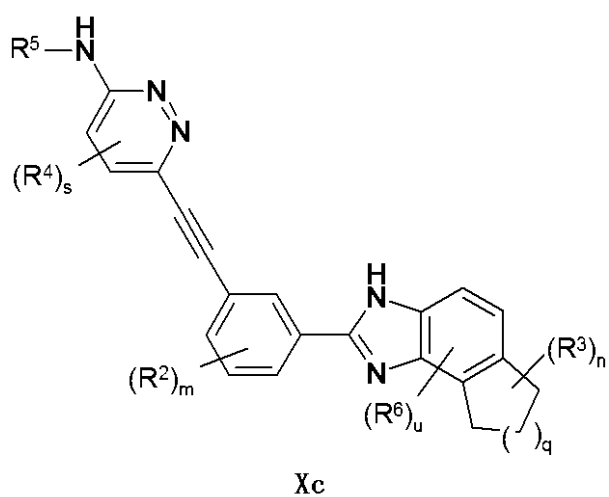
【化 20】



【化 2 1】



又は



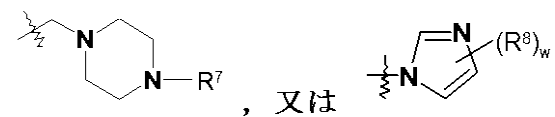
により表され、

式中、

R^2 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^3 が下記の基であり、

【化 2 2】



R^4 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^5 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、フェニル、又はベンジルであり、

R^6 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキル、 OCH_3 、 COOCH_3 、又は $\text{NHCOCCH}_2\text{CH}_3$ であり、

R^7 が独立にH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^8 が独立にH、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、 NR^eR^f 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_3\text{-C}_6$ シクロアルキルであり、

R^e 及び R^f が独立に $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、

mが0、1、又は2であり、

nが0、1、又は2であり、

wが0、1、又は2であり、

qが1、又は2であり、

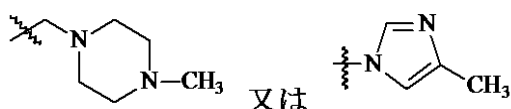
sが0、1、又は2であり、かつ

uが0、1、又は2である、請求項1記載の化合物。

【請求項13】

R^2 がH、 CH_3 、又はClであり、 R^3 が下記の基であり、

【化23】



R^5 がシクロプロピル、シクロブチル、又はイソプロピルであり、 R^6 がH又は CF_3 であり、かつsが0であり、uが0であり、mが0又は1であり、nが1であり、wが1であり、かつqが1又は2である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

N-シクロブチル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン；

N-シクロプロピル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン；

3-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン；

N-イソプロピル-6-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン；

N-シクロプロピル-5-(2-(2-メチル-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)ピリミジン-2-アミン；

3-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン；

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロプロピルピリダジン-3-アミン；

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロブチルピリダジン-3-アミン；

6-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-イソプロピルピリダジン-3-アミン；

5-(2-(2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン；

3-(2-(2-メチル-5-(6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン；

3-(2-(6-(シクロプロピルアミノ)ピリダジン-3-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；

[illegible]

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種の化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、及び一種以上の医薬上許される担体及び／又は添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 6】

タンパク質キナーゼの抑制、治療を要するヒト患者の癌の治療、又は治療を要するヒト患者の炎症の治療のための薬物の製造における、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項記載の少なくとも一種の化合物、又はその塩、水和物、異性体、もしくは溶媒和物、或いは請求項 1 5 記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 7】

前記タンパク質キナーゼがBcr-Abl である、請求項 1 6 記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D519/-; C07D403/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P29/-; A61P17/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNPAT, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS: protein kinase, inhibit+, aromatic, alkyne, cancer, inflam+, aryl, heteroaryl, structural search according to the formulae in the claims.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO2007/075869A2 (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 05 July 2007 (05.07.2007) see the abstract; the description, pages 1-2, pages 2-5, examples 1-6, 8-11, 14-21; claims 1-22.	1-2, 5-6, 12, 15-19 1-19
X Y	WO2012/089106A1 (SUN, Shuping) 05 July 2012 (05.07.2012) see the abstract; the description, examples 11-15, 18-19; claims 1-2, 10-11.	1-2, 8-9, 12, 15-19 1-19
X	CN102584830A (BEIJING SAILINTAI PHARMACEUTICALS, CO., LTD.) 18 July 2012 (18.07.2012) see the abstract; the description, paragraphs 40-44, examples 48-50; claims 1, 11, 13 and 16.	1-2, 8-9, 12, 15-19
PX	CN102775411A (ZHEJIANG DADE PHARMACEUTICALS, CO., LTD.) 14 November 2012 (14.11.2012) see the abstract; the description, examples 1-6, 8-23 and 25-27; claims 8, 10 and 12.	1-2, 8-9, 12, 15-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 October 2013(14.10.2013)Date of mailing of the international search report
07 Nov. 2013 (07.11.2013)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

JIANG Shichao

Telephone No. (86-10)82246761

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000897

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO2012/173521A2(OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYOU FUSION PHARMA et al.) 20 December 2012 (20.12.2012) see all the table compounds on pages 167-169, 177-180, 207-228.	1-2, 5-6, 15-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000897

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter of claims 16-19 relates to the methods of treatment by therapy set out in PCT Regulation 39.1. However, the search has been carried out based on the alleged effects of the claims.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/000897

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2007/075869A2	05.07.2007	US2007191376A1	16.08.2007
		WO2007075869A3	29.11.2007
		AU2006331673A1	05.07.2007
		EP1973545A2	01.10.2008
		CN101389338A	18.03.2009
		KR20080081191A	08.09.2008
		CA2634923A1	05.07.2007
		JP2009521462A	04.06.2009
		INKOLNP200802328E	16.01.2009
		MXPA08008152A	30.09.2008
		US8114874B2	14.02.2012
		US2012135986A1	31.05.2012
		EP2495016A1	05.09.2012
		US2013005738A1	03.01.2013
		US2013018046A1	17.01.2013
		EP1973545B1	30.01.2013
		AU2006331673B2	28.02.2013
		JP2013064004A	11.04.2013
WO2012/089106A1	05.07.2012	None	
CN102584830A	18.07.2012	None	
CN102775411A	14.11.2012	None	
WO2012173521A2	20.12.2012	WO2012173521A3	28.03.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/000897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 519/00 (2006.01) i
C07D 403/12 (2006.01) i
A61K 31/496 (2006.01) i
A61K 31/5025 (2006.01) i
A61K 31/506 (2006.01) i
A61P 35/00 (2006.01) i
A61P 35/02 (2006.01) i
A61P 29/00 (2006.01) i
A61P 17/06 (2006.01) i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D	403/10	C S P
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/5025	(2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	

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

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 ファン ハイホン

中華人民共和国 1 0 0 0 5 0 ベイジン シーチェン ディストリクト シャン ノン タン
ストリート ナンバー 1

(72)発明者 ユー チュンロン

中華人民共和国 1 0 0 0 5 0 ベイジン シーチェン ディストリクト シャン ノン タン
ストリート ナンバー 1

(72)発明者 チャン ドンフォン

中華人民共和国 1 0 0 0 5 0 ベイジン シーチェン ディストリクト シャン ノン タン
ストリート ナンバー 1

(72)発明者 リー ペン

中華人民共和国 1 0 0 0 5 0 ベイジン シーチェン ディストリクト シャン ノン タン
ストリート ナンバー 1

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF05 GG01 HH04

4C063 AA01 BB06 BB08 CC28 CC29 DD25 DD26 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC42 CB05 GA01 GA07 GA12 MA01

MA04 NA14 ZB11 ZB26 ZB27 ZC20