

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5026076号  
(P5026076)

(45) 発行日 平成24年9月12日 (2012. 9. 12)

(24) 登録日 平成24年6月29日 (2012. 6. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 235/06 (2006. 01)

C O 7 F 9/09 (2006. 01)

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/06 (2006. 01)

C O 7 D 417/06 (2006. 01)

C O 7 D 235/06 C S P

C O 7 F 9/09

C O 7 D 405/12

C O 7 D 405/06

C O 7 D 417/06

請求項の数 13 (全 101 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-524761 (P2006-524761)  
(86) (22) 出願日 平成16年8月20日 (2004. 8. 20)  
(65) 公表番号 特表2007-504139 (P2007-504139A)  
(43) 公表日 平成19年3月1日 (2007. 3. 1)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2004/027199  
(87) 国際公開番号 W02005/023251  
(87) 国際公開日 平成17年3月17日 (2005. 3. 17)  
審査請求日 平成19年8月7日 (2007. 8. 7)  
(31) 優先権主張番号 10/652, 733  
(32) 優先日 平成15年8月29日 (2003. 8. 29)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504344509  
アレイ バイオファーマ、インコーポレイ  
テッド  
アメリカ合衆国 80301 コロラド、  
ボールダー、 ウォールナット ストリ  
ート 3200  
(74) 代理人 100066692  
弁理士 浅村 皓  
(74) 代理人 100072040  
弁理士 浅村 肇  
(74) 代理人 100102897  
弁理士 池田 幸弘  
(74) 代理人 100088926  
弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

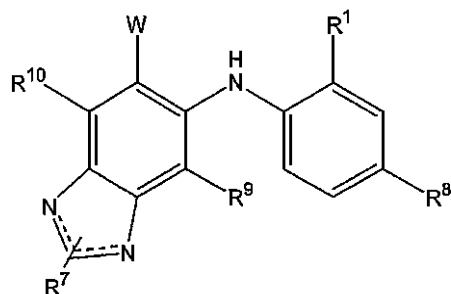
(54) 【発明の名称】 MEK阻害剤としてのN3アルキル化ベンズイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物、

【化 1】



10

又は、薬剤として許容されるその塩、若しくは溶媒和化合物

[式中、

- - - は、任意選択の結合であり、但し、環の一方のみの窒素が二重結合を有し；

R<sup>1</sup>、R<sup>9</sup>、及びR<sup>10</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、  
ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、-OR<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-C  
(O)OR<sup>3</sup>、NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-SO  
2NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>

20

$R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキル、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$  - アリ - ル、アリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-O(CR^4R^5)_m$  - アリ - ル、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - アリ - ル、 $-O(CR^4R^5)_m$  - ヘテロアリ - ル、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - ヘテロアリ - ル、 $-O(CR^4R^5)_m$  - ヘテロシクリル、又は  $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、

各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 個 ~ 5 個の基によって任意選択で置換されており、

$R^3$  は、水素、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキル、アリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、及びヘテロシクリルの部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、ヘミコハク酸、ジメチルアミノ酢酸、ホスホンアミド、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''$ 、 $NR'C(NCN)NR''R''$ 、 $-OR'$ 、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 個 ~ 5 個の基によって任意選択で置換されており、或いは

$R^3$  及び  $R^4$  は、結合相手の原子と一緒にあって、4 ~ 10 員のヘテロアリ - ル環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R''$ 、 $-OR'$ 、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 個 ~ 3 個の基によって任意選択で置換されており；

$R'$ 、 $R''$ 、及び  $R'''$  は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリ - ル、及びアリ - ルアルキルからそれぞれ独立に選択されており；

$R''$  は、低級アルキル、低級アルケニル、アリ - ル、及びアリ - ルアルキルから選択されており；或いは

$R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、又は  $R''$  のうちのいずれか 2 個は、結合相手の原子と一緒にあって、4 ~ 10 員のヘテロアリ - ル環、又は複素環を形成し、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 個 ~ 3 個の基によって任意選択で置換されており；

$R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ独立に、水素又は  $C_1 \sim C_6$  アルキルを表し；或いは

$R^4$  及び  $R^5$  は、結合相手の原子と一緒にあって、4 ~ 10 員の炭素環、ヘテロアリ -

10

20

30

40

50

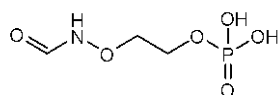
ル環、又は複素環を形成し、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R'''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基によって任意選択で置換されており；

$R^6$  は、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)OR''R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R'''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

$R^7$  は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

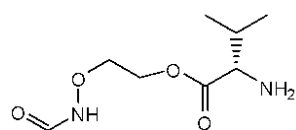
Wは、

【化2】



及び

【化3】



から選択され；

$R^8$  は、水素、 $-SCF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$

、 $-C(O)OR^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキル、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$  - アリ - ル、アリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-O(CR^4R^5)_m$  - アリ - ル、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - アリ - ル、 $-O(CR^4R^5)_m$  - ヘテロアリ - ル、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - ヘテロアリ - ル、 $-O(CR^4R^5)_m$  - ヘテロシクリル、又は  $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - ヘテロシクリルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 個 ~ 5 個の基によって任意選択で置換されており；

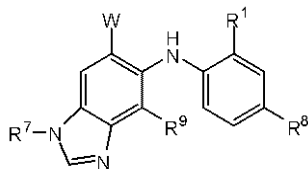
$m$  は、0、1、2、3、4、又は 5 であり；

$j$  は、1 又は 2 である ]。

#### 【請求項 2】

次式

#### 【化 4】



を有する、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$R^7$  が  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアルキル、 $C_3 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、又は  $C_3 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキルアルキルであり、このそれぞれが、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、アリ - ルアルキル、ヘテロアリ - ルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の基によって任意選択で置換されており；

$R^9$  が水素又はハロゲンであり；

$R^1$  が低級アルキル又はハロゲンであり、

$R^8$  が  $-OCF_3$  又はハロゲンである、請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$R^9$  がフルオロである、請求項 3 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

$R^1$  がメチル又はクロロである、請求項 4 に記載の化合物。

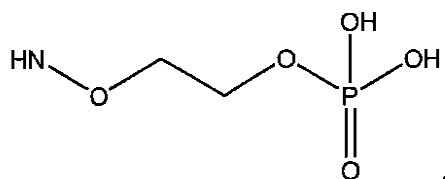
#### 【請求項 6】

R<sup>8</sup> がクロロ又はブromoである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

W が次式

【化 5】



10

である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

7 - フルオロ - 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド、

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド、

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ ) - アミド

20

、  
6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド、

[ 6 - ( 5 - アミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾ - ル - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - イル ] - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル ) - アミン、

1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - エタノン、

1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - イル ] - 2 - メトキシ - エタノン、

30

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エトキシ ) - アミド、

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド、

6 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 tert - ブトキシ - アミド、

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド、

40

6 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾ - ル - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド、

5 - ( ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド；

50

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - イソブチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( シクロブチルメチル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( 2 - シクロヘキシルエチル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ヒドロキシブチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

1 - ベンジル - 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( ( 2 - メチルチアゾール - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - フルオロベンジル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( 3, 5 - ジメトキシベンジル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - エチル - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ブチル - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

ド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( 3, 4 - ジヒドロキシブトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) オキシ ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 1 - ( 3, 4 - ジヒドロキシブチル ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 1 - ( 3, 4 - ジヒドロキシブチル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 1 - ( 4, 5 - ジヒドロキシペンチル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 1 - ( 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) ブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - モルホリノブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 3 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) エチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( 3 - オキソ - 3 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) プロピル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) オキシ ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 1 - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

エトキシ) - 1 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - N - ( ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - ( 2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( 5 - ( ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オール;

( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル) メタノール;

1 - ( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン;

1 - ( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン;

1 - ( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール;

( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル) (ピリジン - 2 - イル) メタノール;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - クロロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド;

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - クロロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミド; 及び

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - N - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾ - ル - 6 - カルボキサミドから選択される化合物(ただし、

( i ) 該化合物のヒドロキシル基はリン酸エステル又はホスホリルオキシメチルオキシカルボニルによって誘導体化されているか、又は

( ii ) 該化合物のヒドロキシル基はアミノ酸残基に共有結合しているか、又は

( iii ) 該化合物のアミノ基はアミノ酸残基に共有結合している)。

#### 【請求項 9】

前記アミノ酸残基が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン ( d e m o s i n e )、イソデモシン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、 - アラニン、 - アミノ酪酸、シルツリン ( c i r t u l l i n e )、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンから選択される、請求項 8 記載の化合物。

#### 【請求項 10】

前記アミノ酸残基がバリンである請求項 9 記載の化合物。

#### 【請求項 11】

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - フルオロ - 1 - メチル - N - ( 2 - (メチルアミノ) エトキシ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキ

10

20

30

40

50



サミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( イソプロピルアミノ ) ブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( ( ピリジン - 2 - イルメチル ) アミノ ) ブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( メチルアミノ ) ブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロピル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 3 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロピル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ブタ - 2 - イン - 1 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) ブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ブチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 3 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロピル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - フルオロ - 1 - ( 3 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) プロピル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - N - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド；

5 - ( 5 - ( ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン；

5 - ( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン；

( 5 - ( ( 4 - エチニル - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) ( ピペラジン - 1 - イル ) メタノン；

( 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ) ( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) メタノン； 及び

( 5 - ( ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) ( ピペラジン - 1 - イル ) メタノン

から選択される化合物（ただし、アミノ酸残基は該化合物のアミノ基に共有結合している

10

20

30

40

50

)。

【請求項 1 2】

前記アミノ酸残基がアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン ( d e m o s i n e )、イソデモシン、3 - メチルヒスチジン、ノルバリン、 - アラニン、 - アミノ酪酸、シルツリン ( c i r t u l l i n e )、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンから選択される、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記アミノ酸残基がバリンである請求項 9 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における癌や炎症などの過剰増殖性疾患の治療に有用な一連のアルキル化された ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - ( 4 - 置換 - フェニル ) - アミン誘導体に関する。本発明はまた、哺乳動物、特にヒトにおける過剰増殖性疾患の治療にこの種の化合物を使用する方法、並びにこの種の化合物を含有する薬剤組成物に関する。本出願は、参照により全体が本明細書に援用される 2003 年 8 月 29 日出願の米国特許出願第 10 / 652733 号の優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

増殖因子受容体及びプロテインキナーゼによる細胞のシグナル伝達は、細胞の成長、増殖、及び分化の重要な調節因子である。正常な細胞増殖では、増殖因子 ( すなわち、PDGF 又は EGF 他 ) は、受容体の活性化によって、MAP キナーゼ経路を活性化する。正常かつ制御されていない細胞増殖に関与する、最も重要であり最もよく分かっている MAP キナーゼ経路の 1 つは、Ras / Raf キナーゼ経路である。活性のある GTP 結合型 Ras は、Raf を活性化し、間接的にリン酸化するようになる。次いで Raf が、MEK1 及び MEK2 の 2 個のセリン残基 ( MEK1 の S218 及び S222、MEK2 の S222 及び S226 ) をリン酸化する ( Ahn ら、Methods in Enzymology 2001 年、第 332 巻、417 ~ 431 ページ )。次いで、活性化された MEK が、その知られている唯一の基質である MAP キナーゼ、すなわち ERK1 及び ERK2 をリン酸化する。MEK による ERK のリン酸化は、ERK1 では Y204 及び T202 で、ERK2 では Y185 及び T183 で起こる ( Ahn ら、Methods in Enzymology 2001 年、第 332 巻、417 ~ 431 ページ )。リン酸化された ERK は二量体化され、次いで核に移行し、そこに集まる ( Khokhlatchev ら、Cell 1998 年、第 93 巻、605 ~ 615 ページ )。ERK は、核内で、核移行、シグナル伝達、DNA 修復、ヌクレオソームの構築及び移行、mRNA のプロセッシング及び翻訳を含むがこれに限らない、重要な細胞機能に関与している ( Ahn ら、Molecular Cell 2000 年、第 6 巻、1343 ~ 1354 ページ )。全体として、細胞が増殖因子による処理を受けると、ERK1 及び ERK2 が活性化され、それによって増殖するようになり、場合によっては分化がもたらされる ( Lewis ら、Adv. Cancer Res. 1998 年、第 74 巻、49 ~ 139 ページ )。

【0003】

増殖性疾患では、遺伝子の突然変異、及び / 又は ERK キナーゼ経路に関与する増殖因子レセプター、下流のシグナル伝達タンパク質、若しくはプロテインキナーゼの過剰発現が、制御されない細胞増殖、ついには腫瘍の形成をもたらす。例えば、ある種の癌は、増殖因子の連続的な産生のために、この経路が絶え間なく活性化されるようになる突然変異を含む。他の突然変異は、活性化された GTP 結合型 Ras 複合体の非活性化に欠陥をもたらすことがあり、これも MAP キナーゼ経路を活性化させることになる。突然変異した

10

20

30

40

50

発癌性の形の R a s は、大腸癌の 5 0 %、膵臓癌の > 9 0 % のほか、他の多くの種類の癌で見出される ( K o h l ら、S c i e n c e 1 9 9 3 年、第 2 6 0 巻、1 8 3 4 ~ 1 8 3 7 ページ)。最近では、悪性黒色腫の 6 0 % 以上で b R a f 突然変異が同定されている ( D a v i e s , H . ら、N a t u r e 2 0 0 2 年、第 4 1 7 巻、9 4 9 ~ 9 5 4 ページ)。このような b R a f の突然変異は、M A P キナーゼカスケードを構成的活性型にする。原発腫瘍サンプルと細胞系の研究も、膵臓癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、及び腎臓癌で、M A P キナーゼ経路が構成的若しくは過剰に活性化されることを示している ( H o s h i n o , R . ら、O n c o g e n e 1 9 9 9 年、第 1 8 巻、8 1 3 ~ 8 2 2 ページ)。したがって、癌と、遺伝子の突然変異のために起こる過剰に活性な M A P キナーゼ経路とは強い相関がある。

10

#### 【 0 0 0 4 】

M A P キナーゼカスケードの構成的若しくは過剰な活性化は、細胞の増殖及び分化において中心的な役割を担うので、過剰増殖性疾患ではこの経路の障害が有益であると考えられている。M E K は、R a s 及び R a f の下流にあるので、この経路に欠かせない中心的存在である。加えて、M E K によるリン酸化のための既知の基質が、M A P キナーゼである E R K 1 及び 2 だけであるので、M E K は、魅力的な治療ターゲットである。M E K の障害は、いくつかの研究で、潜在的に治療利益を有することが示されている。例えば、低分子の M E K 阻害剤は、ヌードマウスの異種移植片においてヒト腫瘍の増殖を抑制し ( S e b o l t - L e o p o l d ら、N a t u r e - M e d i c i n e 1 9 9 9 年、第 5 巻 ( 7 )、8 1 0 ~ 8 1 6 ページ ; T r a c h e t ら、A A C R 2 0 0 2 年 4 月 6 ~ 1 0 日、P o s t e r # 5 4 2 6 ; T e c l e , H . 、I B C 第 2 回 I n t e r n a t i o n a l C o n f e r e n c e o f P r o t e i n K i n a s e s、2 0 0 2 年 9 月 9 ~ 1 0 日)、動物において静的な異痛症をブロックし ( 2 0 0 1 年 1 月 2 5 日に公開の W O 0 1 / 0 5 3 9 0 )、急性骨髄性白血病細胞の増殖を抑制する ( M i l e l l a ら、J C l i n I n v e s t 2 0 0 1 年、第 1 0 8 巻 ( 6 )、8 5 1 ~ 8 5 9 ページ) ことがわかっている。

20

#### 【 0 0 0 5 】

低分子の M E K 阻害剤が開示されている。この数年で少なくとも次の 1 3 件の特許出願が発生している。すなわち、1 9 9 5 年 1 月 2 4 日出願の U S 5 , 5 2 5 , 6 2 5、1 9 9 8 年 1 0 月 8 日公開の W O 9 8 / 4 3 9 6 0、1 9 9 9 年 1 月 1 4 日公開の W O 9 9 / 0 1 4 2 1 及び W O 9 9 / 0 1 4 2 6、2 0 0 0 年 7 月 2 0 日公開の W O 0 0 / 4 1 5 0 5、W O 0 0 / 4 2 0 0 2、W O 0 0 / 4 2 0 0 3、W O 0 0 / 4 1 9 9 4、W O 0 0 / 4 2 0 2 2、及び W O 0 0 / 4 2 0 2 9、2 0 0 0 年 1 1 月 1 6 日公開の W O 0 0 / 6 8 2 0 1、2 0 0 1 年 9 月 2 0 日公開の W O 0 1 / 6 8 6 1 9、及び 2 0 0 2 年 1 月 2 4 日公開の W O 0 2 / 0 6 2 1 3。

30

#### 【 発明の開示 】

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 0 6 】

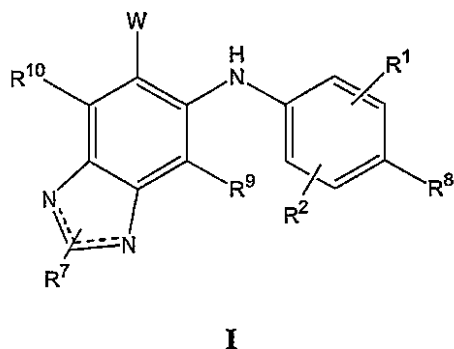
本発明は、過剰増殖性疾患の治療に有用な、式 I のアルキル化された ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - ( 4 - 置換フェニル ) - アミン化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びプロドラッグを提供する。詳細には、本発明は、M E K 阻害剤として働く式 I の化合物に関する。また、癌の治療方法も提供する。また、式 I の化合物を含有する製剤、並びにその化合物を使用してその必要のある患者を治療する方法も提供する。さらに、式 I の阻害化合物を調製するための方法を記載している。

40

#### 【 0 0 0 7 】

したがって、本発明は、次式 I の化合物、

## 【化 1】



10

並びに薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、及び溶媒和化合物

[ 式中、

- - - は、任意選択の結合であり、但し、環の一方のみの窒素が二重結合を有し；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -アリーール、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-O(CR^4R^5)_m$ -アリーール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -アリーール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリーール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリーール、 $-O(CR^4R^5)_m$ -ヘテロシクリル、又は $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており、

20

30

$R^3$ は、水素、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $(CH_2)_n$  $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R'''$ 、 $-OR'$ 、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基によって任意選択で置換されており；

40

$R'$ 、 $R''$ 、及び $R'''$ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリーール、及びア

50

リーアルキルからそれぞれ独立に選択されており；

$R^3$  及び  $R^4$  は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリー  
ル環、又は複素環を形成してよく、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニト  
ロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'$   
 $SO_2R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)$   
 $R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO$   
 $_2R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R$   
 $'''$ 、 $-OR'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキ  
ル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～  
3個の基によって任意選択で置換されており；

10

$R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ独立に、水素又は  $C_1 \sim C_6$  アルキルを表し；或いは

$R^4$  及び  $R^5$  は、結合相手の原子と一緒にあって、4～10員の炭素環、ヘテロアリー  
ル環、又は複素環を形成し、これらの環はそれぞれ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフ  
ルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R$   
 $''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N$   
 $R'R'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-$   
 $NR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R'''$ 、 $-O$   
 $R'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロ  
シクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～3個の基に  
よって任意選択で置換されており；

20

$R^6$  は、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、  
アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリ  
ル、ヘテロシクリルアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘ  
テロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフ  
ルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR'SO_2R$   
 $''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N$   
 $R'R'C(O)OR''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-$   
 $NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR''R'''$ 、 $-NR'C(NCN)NR''R'''$ 、 $-O$   
 $R'$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロ  
シクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～5個の基に  
よって任意選択で置換されており；

30

$R^7$  は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキ  
ニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキル、アリール、  
アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロ  
シクリルアルキルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル  
、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、  
ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-$   
 $NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)$   
 $R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-$   
 $SO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3$   
 $R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキ  
ル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1個～  
5個の基によって任意選択で置換されており；

40

Wは、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、  
 $-C(O)NR^4OR^3$ 、 $-C(O)R^4OR^3$ 、 $-C(O)(C_3 \sim C_{10}$  シクロアル  
キル)、 $-C(O)(C_1 \sim C_{10}$  アルキル)、 $-C(O)$ (アリール)、 $-C(O)$ (  
ヘテロアリール)、及び $-C(O)$ (ヘテロシクリル)から選択され、これらはそれぞれ  
、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^2$ 、又は $-NR^3R^4$  及び  $-OR^3$  からそれぞれ独立に  
選択された1又は2個の基によってそれぞれが任意選択で置換されている  $C_1 \sim C_{10}$  ア  
ルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、及び  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニルからそれぞれ独立に選択

50

された 1 ~ 5 個の基によって任意選択で置換されており；

$R^8$  は、水素、 $-SCF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、又は  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキル、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$  - アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-O(CR^4R^5)_m$  - アリール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - アリール、 $-O(CR^4R^5)_m$  - ヘテロアリール、 $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - ヘテロアリール、 $-O(CR^4R^5)_m$  - ヘテロシクリル、又は  $-NR^4(CR^4R^5)_m$  - ヘテロシクリルから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル部分は、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 個 ~ 5 個の基によって任意選択で置換されており；

$m$  は、0、1、2、3、4、又は 5 であり；

$j$  は、1 又は 2 である】。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明に含まれる新規な化合物は、上記の一般式 I に記載される化合物、並びに薬剤として許容されるその塩及びプロドラッグである。

【0009】

本発明は、 $R^7$  が  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアルキル、 $C_3 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル、又は  $C_3 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の基によって任意選択で置換されていてよい式 I の化合物も提供する。

【0010】

本発明は、 $R^8$  が  $-OCF_3$ 、 $-Br$ 、又は  $-Cl$  であり、 $R^2$  が水素であり、 $R^1$  が低級アルキル又はハロゲンである式 I の化合物も提供する。

【0011】

本発明は、 $R^9$  が水素又はハロゲンであり、 $R^{10}$  が水素である式 I の化合物も提供する。

【0012】

本発明は、 $W$  が  $-C(O)OR^3$  又は  $-C(O)NR^4OR^3$  である式 I の化合物も提供する。

【0013】

本発明は、 $W$ 、 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  が、式 I について上で規定したとおりである次式 II の化合物

10

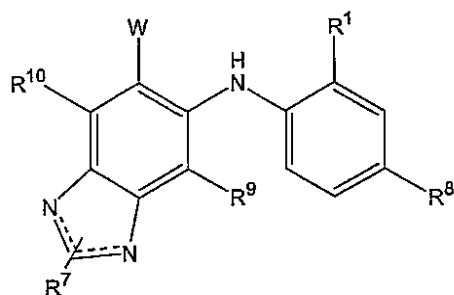
20

30

40

50

## 【化 2】



II

10

も提供する。

## 【0014】

本発明は、 $R^7$  が  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、又は  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1～3個の基によって任意選択で置換されていてよい式IIの化合物も提供する。

20

## 【0015】

本発明は、 $R^8$  が  $-OCF_3$ 、Br、又はClであり、 $R^1$  が低級アルキル又はハロゲンである式IIの化合物も提供する。

## 【0016】

本発明は、 $R^9$  が水素又はハロゲンであり、 $R^{10}$  が水素である式IIの化合物も提供する。

30

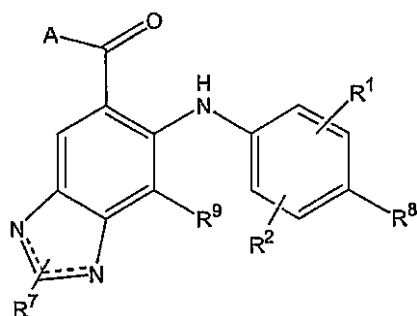
## 【0017】

本発明は、Wが  $-C(O)OR^3$  又は  $-C(O)NR^4OR^3$  である式IIの化合物も提供する。

## 【0018】

本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$  が式Iについて上で規定したとおりであり、Aが  $-OR^3$  又は  $-NR^4OR^3$  であり、 $R^3$  及び $R^4$  が式Iについて上で規定したとおりである次式IIIの化合物

## 【化 3】



III

40

50

も提供する。

【0019】

本発明は、 $R^7$  が  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、又は  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1～3個の基によって任意選択で置換されていてよい式IIIの化合物も提供する。

10

【0020】

本発明は、 $R^8$  が  $-OCF_3$ 、 $Br$ 、又は  $Cl$  であり、 $R^2$  が水素であり、 $R^1$  が低級アルキル又はハロゲンである式IIIの化合物も提供する。

【0021】

本発明は、 $R^9$  が水素又はハロゲンである式IIIの化合物も提供する。

【0022】

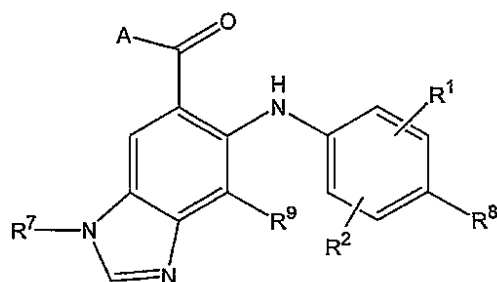
本発明は、 $A$  が  $-OR^3$  であるとき、 $R^3$  が水素又は低級アルキルであり、 $A$  が  $-NR^4OR^3$  であるとき、 $R^4$  が水素である式IIIの化合物も提供する。

【0023】

本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び  $R^9$  が、式Iについて上で規定したとおりであり、 $A$  が  $-OR^3$  又は  $-NR^4OR^3$  であり、 $R^3$  及び  $R^4$  が式Iについて上で規定したとおりである次式IIIaの化合物

20

【化4】



IIIa

30

も提供する。

【0024】

本発明は、 $R^7$  が  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、又は  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された1～3個の基によって任意選択で置換されていてよい式IIIaの化合物も提供する。

40

【0025】

本発明は、 $R^8$  が  $-OCF_3$ 、 $Br$ 、又は  $Cl$  であり、 $R^2$  が水素であり、 $R^1$  が低級アルキル又はハロゲンである式IIIaの化合物も提供する。

50



## 【0026】

本発明は、 $R^9$  が水素又はハロゲンである式 I I I a の化合物も提供する。

## 【0027】

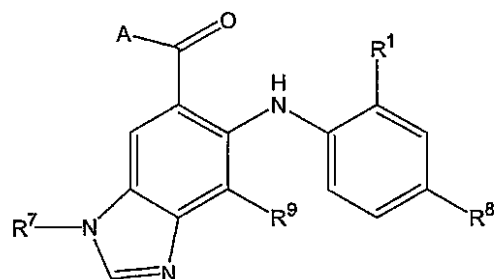
本発明は、A が  $-OR^3$  であるとき  $R^3$  が水素又は低級アルキルであり、A が  $-NR^4OR^3$  であるとき  $R^4$  が水素である式 I I I a の化合物も提供する。

## 【0028】

本発明は、 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び  $R^9$  が式 I について上で規定したとおりであり、A が  $-OR^3$  又は  $-NR^4OR^3$  であり、 $R^3$  及び  $R^4$  が式 I について上で規定したとおりである次式 I I I b の化合物

## 【化5】

10



IIIb

20

も提供する。

## 【0029】

本発明は、 $R^7$  が  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、又は  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルアルキルであり、これらがそれぞれ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^4SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-NR^4C(O)OR^6$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択された 1 ~ 3 個の基によって任意選択で置換されていてよい式 I I I b の化合物も提供する。

30

## 【0030】

本発明は、 $R^8$  が  $-OCF_3$ 、Br、又は Cl であり、 $R^1$  が低級アルキル又はハロゲンである式 I I I a の化合物も提供する。

## 【0031】

本発明は、 $R^9$  がフルオロ又はクロロである式 I I I の化合物も提供する。

## 【0032】

本発明は、A が  $-OR^3$  であるとき  $R^3$  が水素又は低級アルキルであり、A が  $-NR^4OR^3$  であるとき  $R^4$  が水素である式 I I I の化合物も提供する。

40

## 【0033】

特に定めない限り、この明細書中では以下の用語の定義付けを用いる。

## 【0034】

「 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル」、「アルキル」、及び「低級アルキル」とは、本発明では、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチル、ヘプチル、オクチルなど、1 ~ 10 個の炭素原子を有する線状又は分子鎖状のアルキル基を意味する。好ましいアルキル基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである。より好ましいアルキル基は、 $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

50

## 【0035】

「 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル」、「低級アルケニル」、及び「アルケニル」とは、2～10個の炭素原子と少なくとも1個の二重結合とを有する線状及び分子状の炭化水素基を意味し、これには、エテニル、プロペニル、1-ブタ-3-エニル、1-ペンタ-3-エニル、1-ヘキサ-5-エニルなどが含まれる。最も好ましいものは、3～5個の炭素原子を有する低級アルケニルである。

## 【0036】

「 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル」、「低級アルキニル」、及び「アルキニル」とは、2～10個の炭素原子と少なくとも1種の三重結合とを有する線状及び分枝状の炭化水素基を意味し、これには、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが含まれる。より好ましいものは、3～5個の炭素原子を有するアルキニルである。

10

## 【0037】

用語「ハロゲン」とは、本発明では、フッ素、臭素、塩素、及びヨウ素を意味する。

## 【0038】

「アリール」とは、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリール、及びヒドロキシによって任意選択で一、二、若しくは三置換されている、少なくとも1個が芳香族である単環（例えばフェニル）、多環（例えばビフェニル）、又は縮合多環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、ナフチル）を有する芳香族炭素環基を意味する。

## 【0039】

20

「ヘテロアリール」とは、5、6、若しくは7員環からなる1種又は複数の芳香族環系を意味し、これには、窒素、酸素、又は硫黄から選択された少なくとも1個かつ最多で4個のヘテロ原子を含む5～10個の原子からなる縮合環系（そのうちの少なくとも1個が芳香族である）が含まれる。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インドラジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。スピロ部分も本発明の範囲内に含まれる。ヘテロアリール基は、例えばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヒドロキシによって任意選択で一、二、若しくは三置換されている。

30

## 【0040】

本明細書では、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「シクロアルキル」、又は「 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル」とは、3個～10個の炭素原子を有する飽和炭素環基を指す。シクロアルキルは、単環式でも、多環式縮合系でもよく、芳香族の環に縮合してよい。そのような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキル基は、本明細書では、非置換であるか、又は指定のとおり1箇所又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えば、そのようなシクロアルキル基は、例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、ジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、モノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、又はジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルによって任意選択で置換されていてよい。

40

## 【0041】

「炭素環」又は「ヘテロシクリル」とは、5、6、若しくは7員環からなる1種又は複数の炭素環系を意味し、これには、窒素、酸素、又は硫黄から選択された少なくとも1個

50

かつ最多で4個のヘテロ原子を含み、但し、その基の環が、2個の隣接するO又はS原子を含まない、4～10個の原子からなる縮合環系が含まれる。縮合系は、芳香族基に縮合した複素環としてよい。好ましい複素環には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリル、及びキノリジニルが含まれるがこれに限らない。スピロ部分もこの規定の範囲に含まれる。前述の基は、上で挙げたその基から誘導される限り、それが可能であれば、Cに結合していても、Nに結合していてもよい。例えば、ピロールから誘導された基は、ピロール-1-イル(N結合型)でもピロール-3-イル(C結合型)でもよい。また、イミダゾールから誘導された基は、イミダゾール-1-イル(N結合型)でも、イミダゾール-3-イル(C結合型)でもよい。2個の環上炭素原子がオキソ(=O)部分で置換されている複素環基の例は、1, 1-ジオキソ-チオモルフォリニルである。複素環基は、本明細書では、非置換であるか、又は指定のとおり1箇所又は複数の置換可能な位置が様々な基で置換されている。例えば、そのような複素環基は、例えばC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、アミノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、モノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、又はジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルによって任意選択で置換されていてよい。

#### 【0042】

用語「アリールアルキル」とは、(上で規定したような)1個又は複数のアリール部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいアリールアルキル基は、アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>-アルキルである。例には、ベンジル、フェニルエチルなどが含まれる。

#### 【0043】

用語「ヘテロアリールアルキル」とは、(上で規定したような)ヘテロアリール部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいヘテロアリールアルキル基は、5若しくは6員ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>-アルキルである。例には、オキサゾリルメチル、ピリジルエチルなどが含まれる。

#### 【0044】

用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、(上で規定したような)ヘテロシクリル部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいヘテロシクリルアルキル基は、5若しくは6員ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>-アルキルである。例には、テトラヒドロピラニルメチルが含まれる。

#### 【0045】

用語「シクロアルキルアルキル」とは、(上で規定したような)シクロアルキル部分で置換された(これも上で規定したような)アルキル部分を意味する。より好ましいヘテロシクリル基は、5若しくは6員シクロアルキル-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>-アルキルである。例には、シクロプロピルメチルが含まれる。

#### 【0046】

用語「Me」はメチルを意味し、「Et」はエチルを意味し、「Bu」はブチル、「Ac」はアセチルを意味する。

## 【 0 0 4 7 】

本明細書では、別段の指示がない限り、語句「薬剤として許容される塩」には、本発明の化合物中に存在してよい酸性及び塩基性の基の塩が含まれる。本来塩基性である本発明の化合物は、様々な無機酸及び有機酸と広範な種類の塩を形成することができる。こうした本発明の塩基性化合物の薬剤として許容される酸の付加塩の調製に使用してよい酸は、非毒性の酸の付加塩、すなわち、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、カムシル酸塩 (c a m s y l a t e)、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩 (e s t o l a t e)、エシル酸塩 (e s y l a t e)、エチルコハク酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸 (h e x y l r e s o r c i n a t e)、ヒドラバミン酸、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、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、メシラート、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩 (n a p s y l a t e)、硝酸塩、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/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート、トリエトヨウ化物 (t r i e t h i o d o d e)、及び吉草酸塩など、薬剤として許容されるアニオンを含む塩を形成するものである。本発明の単一の化合物は、1種を超える酸性若しくは塩基性部分を含んでよいので、本発明の化合物は、単一の化合物中に単塩、二重塩、又は三重塩を含んでよい。

## 【 0 0 4 8 】

本発明の化合物中に酸性部分がある場合では、本発明の化合物を塩基性化合物、特に無機塩基で処理して塩を形成することができる。好ましい無機塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、バリウム、カルシウムなどのアルカリ金属及びアルカリ土類金属で形成されたものである。好ましい有機塩基の塩には、例えば、アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジル-エチレンジアミンなどの塩が含まれる。酸性部分の他の塩には、例えば、プロカイン、キニン、及びN-メチルグルコサミンで形成された塩に加え、グリシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルグリシン、リジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸で形成された塩を含めることができる。特に好ましい塩は、本発明の化合物のナトリウム若しくはカリウム塩である。

## 【 0 0 4 9 】

塩基性部分については、本発明の化合物を酸性化合物で処理して塩を形成する。この種類の好ましい無機の塩には、例えば、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などを含めることができる。この種類の好ましい有機の塩には、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、パルミチン酸、コール酸、パモ酸、粘液酸、D-グルタミン酸、D-樟脳酸、グルタル酸、グリコール酸、フタル酸、酒石酸、ラウリン酸、ステアリン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ソルビン酸、p u r i c (プリン)酸、安息香酸、コハク酸などの有機酸で形成された塩を含めることができる。この種類の特に好ましい塩は、本発明の化合物の塩酸塩又は硫酸塩である。

## 【 0 0 5 0 】

本発明の化合物では、 $(CR^4R^5)_m$  や  $(CR^4R^5)_t$  などの用語を用いる場合、 $R^4$  及び  $R^5$  は、m又はtの1を上回るそれぞれの繰返しに応じて様々となる。例えば、m又はtが2である場合、用語  $(CR^4R^5)_m$  又は  $(CR^4R^5)_t$  は、 $-CH_2CH_2-$  若しくは  $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、或いは  $R^4$  及び  $R^5$  の規定の範囲に入る任意の数字の同様部分と等しい。

## 【 0 0 5 1 】

本発明のある化合物は、不斉中心をもつことがあり、したがって異なる鏡像異性の形で存在することがある。本発明の化合物の光学異性体及び立体異性体、並びにその混合物は

すべて、本発明の範囲内にあるとみなす。本発明の化合物に関して、本発明は、ラセミ化合物、1種又は複数の鏡像異性体の形、1種又は複数のジアステレオ異性体の形、或いはこれらの混合物の使用を含む。本発明の化合物は、互変異性体として存在することもある。本発明は、そのようなすべての互変異性体及びその混合物の使用に関する。

#### 【0052】

本発明は、1個又は複数の原子が、自然界で通常見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されていること以外は本発明で列挙したものと同一である、同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体の例には、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ など、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体が含まれる。本発明の化合物、そのプロドラッグ、並びに前述の同位体及び/又は他原子の他の同位体を含む前記化合物又は前記プロドラッグの薬剤として許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識化合物のあるもの、例えば、 $^3\text{H}$ や $^{14}\text{C}$ などの放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び/又は基質の組織分布アッセイにおいて有用である。3重水素、すなわち $^3\text{H}$ 同位体と炭素-14、すなわち $^{14}\text{C}$ 同位体は、その調製のしやすさと検出性から特に好ましい。さらに、重水素、すなわち $^2\text{H}$ などのより重い同位体で置換すると、代謝安定性がより高いために生じる治療利益を得ることができ、例えば、*in vivo*半減期を延長し、又は投与必要量を低減することができ、したがって、ある種の状況で特に好ましいことがある。本発明の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識試薬を使用して、以下のスキーム及び/又は実施例及び調製例に記載の手順を実施することによって調製できる。

#### 【0053】

本発明は、式I~IIIbの化合物のプロドラッグを含有する薬剤組成物、並びに本発明の化合物のプロドラッグを投与することによる増殖性障害又は異常な細胞増殖の治療方法も含む。拘束されていないアミノ、アミド、ヒドロキシ、又はカルボキシル基を有する本発明の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグには、アミノ酸残基、又は2個以上(例えば、2個、3個、4個)のアミノ酸残基からなるポリペプチド鎖が、本発明の化合物の拘束されていないアミノ、ヒドロキシ、又はカルボン酸基に、アミド結合又はエステル結合によって共有結合している化合物が含まれる。アミノ酸残基には、それだけに限らないが、一般に3文字表記で示される天然に存在する20種のアミノ酸に加え、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン(*demosine*)、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 $\alpha$ -アラニン、 $\beta$ -アミノ酪酸、シルツリン(*cirtulline*)、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンが含まれる。ある好ましいプロドラッグは、バリン残基に共有結合した本発明の化合物を含む。追加の種類のプロドラッグも含む。例えば、非拘束のカルボキシル基を、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化することができる。Advanced Drug Delivery Reviews 1996年、第19巻、115ページに概略が述べられているように、ヘミコハク酸エステル、リン酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステル、及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルが含まれるがこれに限らない基を使用して、非拘束のヒドロキシ基を誘導体化することができる。ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバマートプロドラッグも含み、ヒドロキシ基のカルボナートプロドラッグ、スルホン酸エステル、及び硫酸エステルも含む。ヒドロキシ基の(アシルオキシ)メチル及び(アシルオキシ)エチルエステルとしての誘導体化であって、アシル基が、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基が含まれるがこれに限らない基によって任意選択で置換されたアルキルエステルでよいもの、或いはアシル基が上述のようにアミノ酸エステルである例も含む。この種類のプロドラッグは、J. Med. Chem. 1996年、第39巻、10ページに記載されている。非拘束のアミンも、アミド、スルホンアミド、又はホスホンアミドとして誘導体化することができる。これらのプロドラッグ部分にはすべて、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基を含むがそれだけに限らない基が組み

込まれていてよい。

【 0 0 5 4 】

構造に結合する置換基を規定するのに 2 種以上の基を連続して用いる場合、最初に示した基を末端とみなし、最後に示した基が問題の構造に結合するものとみなすことは理解されよう。したがって、例えば、基アリールアルキルは、アルキル基によって問題の構造に結合している。

【 0 0 5 5 】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物の過剰増殖性障害を治療するための薬剤組成物に関する。一実施形態では、前記薬剤組成物は、脳、肺、扁平細胞、膀胱、胃、脾臓、乳房、頭、首、腎臓 (renal)、腎臓 (kidney)、卵巣、前立腺、直腸結腸、食道、精巣、婦人科、又は甲状腺の癌などの癌治療向けである。別の実施形態では、前記薬剤組成物は、皮膚の良性過形成 (例えば乾癬)、再狭窄、前立腺 (例えば、良性前立腺肥大症 (BPH)) など、癌性でない過剰増殖性障害の治療向けである。

10

【 0 0 5 6 】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物の肺炎若しくは腎疾患 (増殖性糸球体腎炎及び糖尿病性腎疾患を含む)、又は痛みを治療するための薬剤組成物に関する。

20

【 0 0 5 7 】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物における胚盤胞の着床を妨害するための薬剤組成物に関する。

【 0 0 5 8 】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と、薬剤として許容される担体とを含む、哺乳動物の脈管形成又は血管新生に関する疾患を治療するための薬剤組成物に関する。一実施形態では、前記薬剤組成物は、腫瘍血管新生; リウマチ様関節炎、アテローム性動脈硬化症、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患; 乾癬、湿疹、強皮症などの皮膚疾患; 糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑病変、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カボジ肉腫、並びに卵巣、乳房、肺、脾臓、前立腺、大腸、及び類表皮の癌からなる群から選択された疾患の治療向けである。

30

【 0 0 5 9 】

本発明はまた、哺乳動物の過剰増殖性障害の治療方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。一実施形態では、前記方法は、脳、肺、扁平細胞、膀胱、胃、脾臓、乳房、頭、首、腎臓 (renal)、腎臓 (kidney)、卵巣、前立腺、直腸結腸、食道、精巣、婦人科、又は甲状腺の癌などの癌治療に関する。別の実施形態では、前記方法は、皮膚の良性過形成 (例えば乾癬)、再狭窄、前立腺 (例えば、良性前立腺肥大症 (BPH)) など、癌性でない過剰増殖疾患の治療に関する。

40

【 0 0 6 0 】

本発明はまた、哺乳動物の過剰増殖性障害の治療方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物と組み合わせて、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入用抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期抑制剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節剤、抗ホルモン剤、血管新生抑制剤、及び抗アンドロゲン剤からなる群から選択された抗腫瘍剤を投与することを含む方法に関する。

【 0 0 6 1 】

本発明はまた、哺乳動物の肺炎又は腎疾患の治療方法であって、前記哺乳動物に、治療

50

有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。

【0062】

本発明はまた、哺乳動物における胚盤胞の着床を妨害する方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。

【0063】

本発明はまた、哺乳動物における脈管形成又は血管新生に関連した疾患の治療方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、プロドラッグ、若しくは水和物を投与することを含む方法に関する。一実施形態では、前記方法は、腫瘍血管新生、リウマチ様関節炎、アテローム性動脈硬化症、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患、乾癬、湿疹、強皮症などの皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑病変、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、並びに卵巣、乳房、肺、膵臓、前立腺、大腸、及び類表皮の癌からなる群から選択された疾患の治療向けである。

【0064】

本発明の方法に従い、本発明の化合物、又は前記化合物の薬剤として許容される塩、プロドラッグ、及び水和物によって治療することのできる患者には、例えば、乾癬、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、BPH、肺癌、骨癌、CMMI、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚若しくは眼内の黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、大腸癌、乳癌、精巣癌、婦人科系の腫瘍（例えば、子宮肉腫、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌）、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌（例えば、甲状腺、副甲状腺、副腎の癌）、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性若しくは急性白血病、幼児期の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓若しくは尿道の癌（例えば、腎細胞癌、腎盂癌）、又は中枢神経系の新生物（例えば、原発性CNSリンパ腫、骨髄（spinal axis）腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫）であると診断された患者が含まれる。

【0065】

本発明はまた、哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制するための薬剤組成物であって、ある量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグをある量の化学療法薬との組合せで含み、前記化合物、塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグと前記化学療法薬の量が、全体として異常な細胞増殖を阻害するのに有効である組成物に関する。現在、数多くの化学療法薬が当業者に知られている。一実施形態では、化学療法薬は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入用抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期抑制剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節剤、抗ホルモン剤、血管新生抑制剤、及び抗アンドロゲン剤から選択される。

【0066】

本発明はさらに、哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制し、又は過剰増殖性障害を治療する方法であって、前記哺乳動物に、ある量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグを放射線療法との併用で投与することを含み、前記化合物、塩、溶媒和化合物、若しくはプロドラッグの量が、放射線療法との併用で哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制し、又は過剰増殖性障害を治療するのに有効である方法に関する。放射線療法を施すための技術は、当業者に知られており、そうした技術を本明細書に記載の併用療法で使うことができる。この併用における本発明の化合物の投与については、本明細書に記載のとおり決定してよい。

【0067】

本発明の化合物は、異常な細胞を死滅させ、かつ／又はその増殖を抑制する目的で、そのような細胞の放射線治療に対する感受性を高めることができると考えられる。したがって、本発明はさらに、哺乳動物の異常な細胞の放射線治療に対する感受性を高めるための方法であって、前記哺乳動物に、異常な細胞の放射線治療に対する感受性を高めるのに有効な量の本発明の化合物、又は薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、若しくはプロ

ロドラッグを投与することを含む方法に関する。この方法における化合物、塩、若しくは溶媒和化合物の量は、本明細書に記載のそうした化合物の有効量を確かめるための手段に従って決定することができる。

【0068】

本発明はまた、哺乳動物の異常な細胞増殖を抑制する方法及び薬剤組成物であって、ある量の本発明の化合物、薬剤として許容されるその塩若しくは溶媒和化合物、そのプロドラッグ、又はその同位体標識された誘導体と、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、及び抗増殖剤から選択された1種又は複数のある量の物質とを含むものに関する。

【0069】

MMP - 2 (マトリックスメタロプロテイナーゼ2) 阻害剤、MMP - 9 (マトリックスメタロプロテイナーゼ9) 阻害剤、COX - II (シクロオキシゲナーゼII) 阻害剤などの抗血管新生剤は、本発明の化合物及び本明細書に記載の薬剤組成物と共に使用することができる。有用なCOX - II 阻害剤の例には、CELEBREX (商標) (アレコキシブ)、バルデコキシブ、及びロフェコキシブが含まれる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼの例は、WO 96 / 33172 (1996年10月24日公開)、WO 96 / 27583 (1996年3月7日公開)、欧州特許出願第97304971.1号 (1997年7月8日出願)、欧州特許出願第No. 99308617.2号 (1999年10月29日出願)、WO 98 / 07697 (1998年2月26日公開)、WO 98 / 03516 (1998年1月29日公開)、WO 98 / 34918 (1998年8月13日公開)、WO 98 / 34915 (1998年8月13日公開)、WO 98 / 33768 (1998年8月6日公開)、WO 98 / 30566 (1998年7月16日公開)、欧州特許公開第606,046号 (1994年7月13日公開)、欧州特許公開第931,788号 (1999年7月28日公開)、WO 90 / 05719 (1990年5月31日公開)、WO 99 / 52910 (1999年10月21日公開)、WO 99 / 52889 (1999年10月21日公開)、WO 99 / 29667 (1999年6月17日公開)、PCT国際出願第PCT / IB98 / 01113号 (1998年7月21日出願)、ヨーロッパ特許出願第99302232.1号 (1999年3月25日出願)、英国特許出願第9912961.1号 (1999年6月3日出願)、米国特許仮出願第60 / 148,464号 (1999年8月12日出願)、米国特許第5,863,949号 (1999年1月26日発行)、米国特許第5,861,510号 (1999年1月19日発行)、及び欧州特許公開第780,386号 (1997年6月25日公開) に記載されており、これら特許はすべて、参照によりその全体を本明細書に援用する。好ましいMMP - 2 及びMMP - 9 阻害剤は、MMP - 1 を阻害する活性をほとんど又はまったくもたないものである。より好ましいものは、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ (すなわち、MMP - 1、MMP - 3、MMP - 4、MMP - 5、MMP - 6、MMP 7、MMP - 8、MMP - 10、MMP - 11、MMP - 12、及びMMP - 13) よりもMMP - 2 及び / 又はMMP - 9 を選択的に阻害するものである。

【0070】

本発明で有用なMMP阻害剤のいくつかの詳細な例は、AG - 3340、RO32 - 3555、及びRS13 - 0830である。

【0071】

用語「異常な細胞増殖」及び「過剰増殖性障害」は、この出願中で交換可能に使用する。

【0072】

「異常な細胞増殖」とは、本明細書では、別段の指示がない限り、正常な調節機構と無関係な細胞増殖 (例えば、接触阻止性の喪失) を指す。これには、例えば、(1) 突然変異したチロシンキナーゼの発現又はレセプター型チロシンキナーゼの過剰発現によって増殖する腫瘍細胞 (腫瘍)、(2) チロシンキナーゼの異常な活性化が生じる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞、(3) レセプター型チロシンキナーゼによって増殖する任意の腫瘍、(4) セリン / スレオニンキナーゼの異常な活性化によって増殖する任意の腫瘍、及



び(5)セリン/スレオニンキナーゼの異常な活性化が生じる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞の異常な増殖が含まれる。

【0073】

用語「治療する」とは、本明細書では、別段の指示がない限り、この用語を適用する障害若しくは状態、又はそのような障害若しくは状態の1種又は複数の症状を逆転させ、軽減し、その進行を阻止し、又は予防することを意味する。用語「治療」とは、本明細書では、別段の指示がない限り、治療する行為を指し、「治療する」は、直前で規定したとおりである。

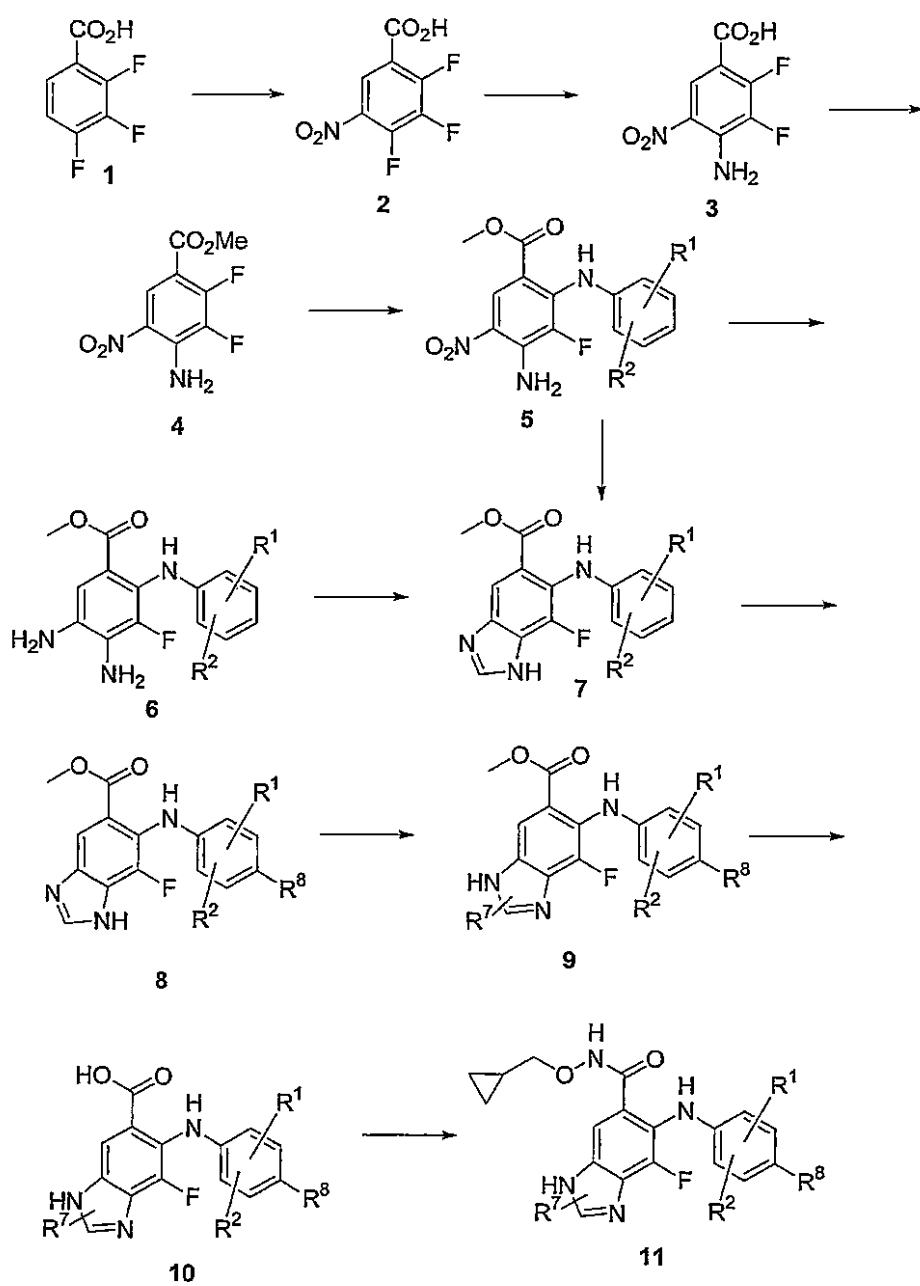
【0074】

本発明に含まれる本発明のそれぞれの化合物には、実施例の化合物、並びに薬剤として許容されるその酸若しくは塩基の付加塩又はそのプロドラッグが含まれるがこれに限らない。本発明の一部の化合物の調製について参照することのできる一般合成法は、PCT出願公開W000/42022号(2000年7月20日公開)に載っている。前述の特許出願の全体を参照により本明細書に援用する。本発明の化合物のいくつかの調製法の実例をスキーム1～5に示す。

【0075】

(スキーム1)

## 【化 6】



10

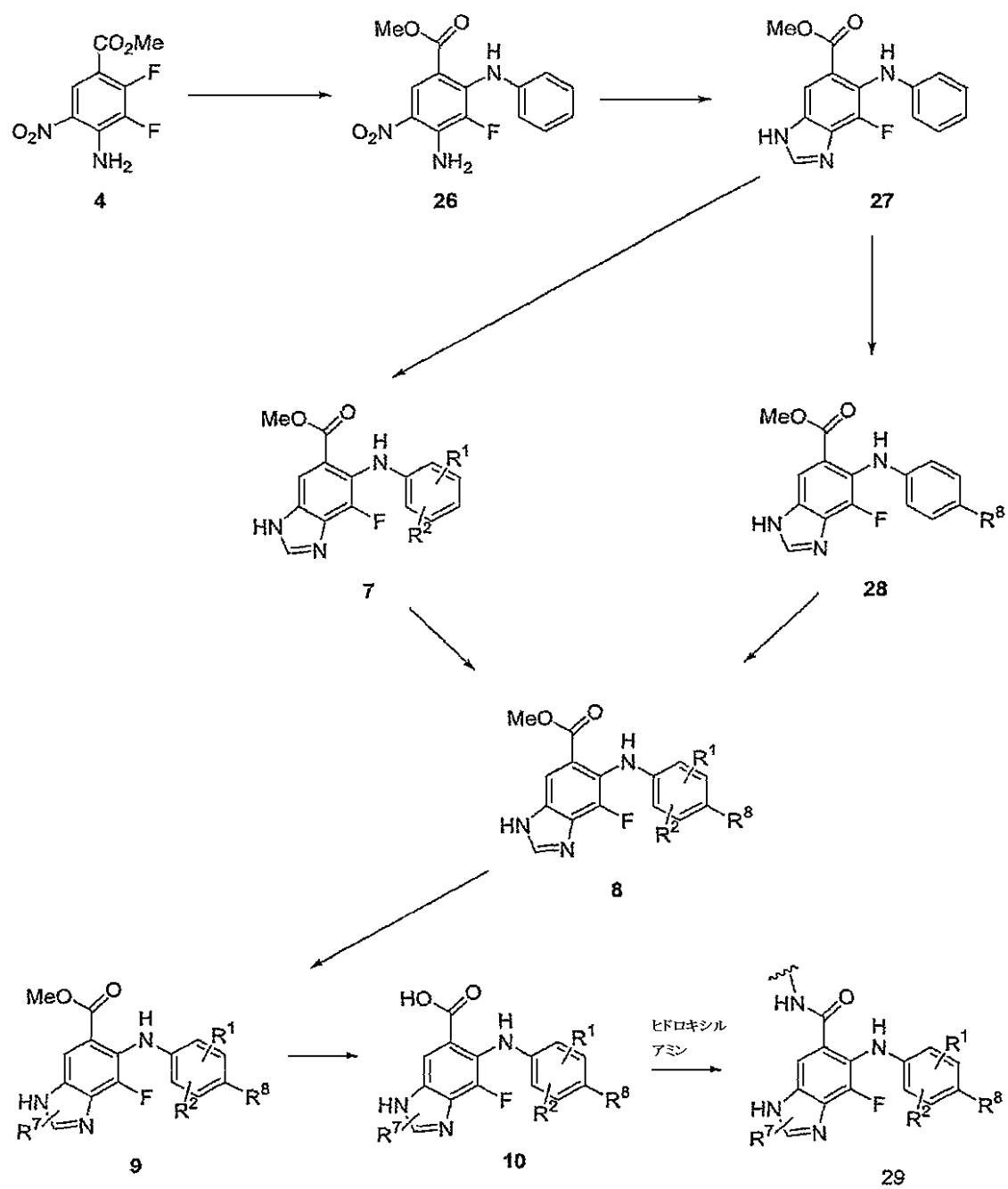
20

30

## 【 0 0 7 6 】

(スキーム 1 a)

## 【化 7】



【 0 0 7 7 】  
( スキーム 2 )

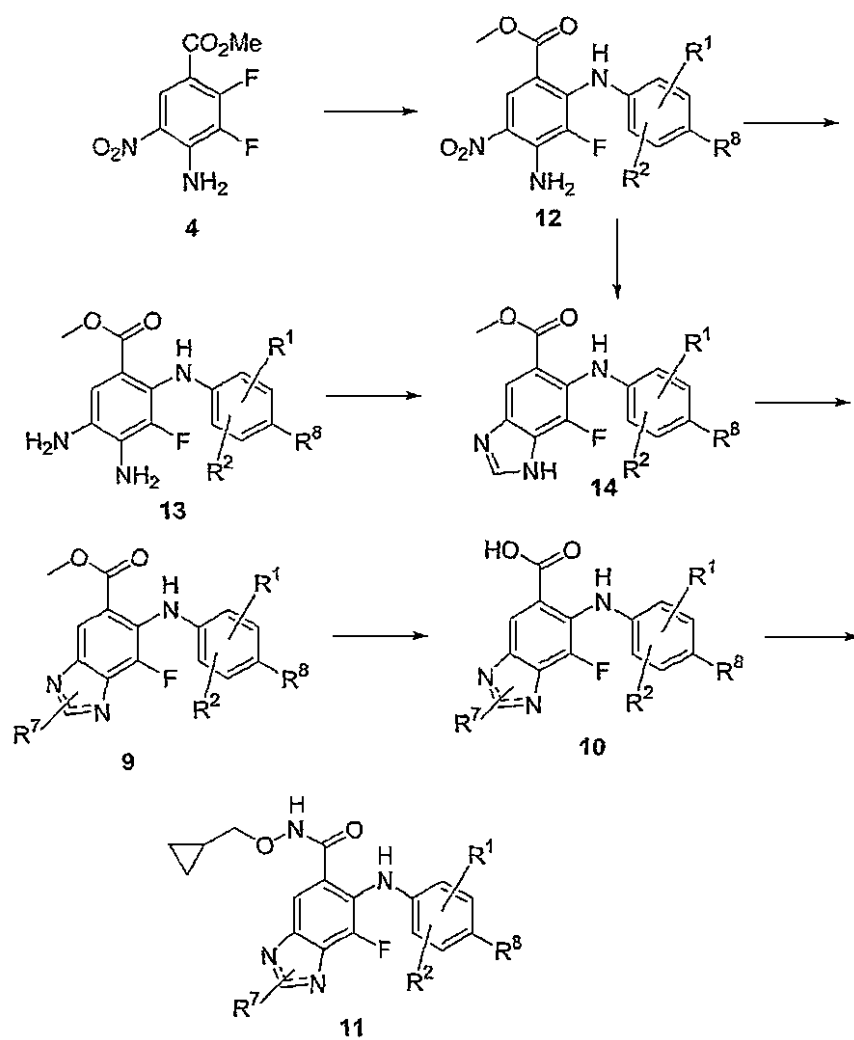
10

20

30

40

【化 8】



10

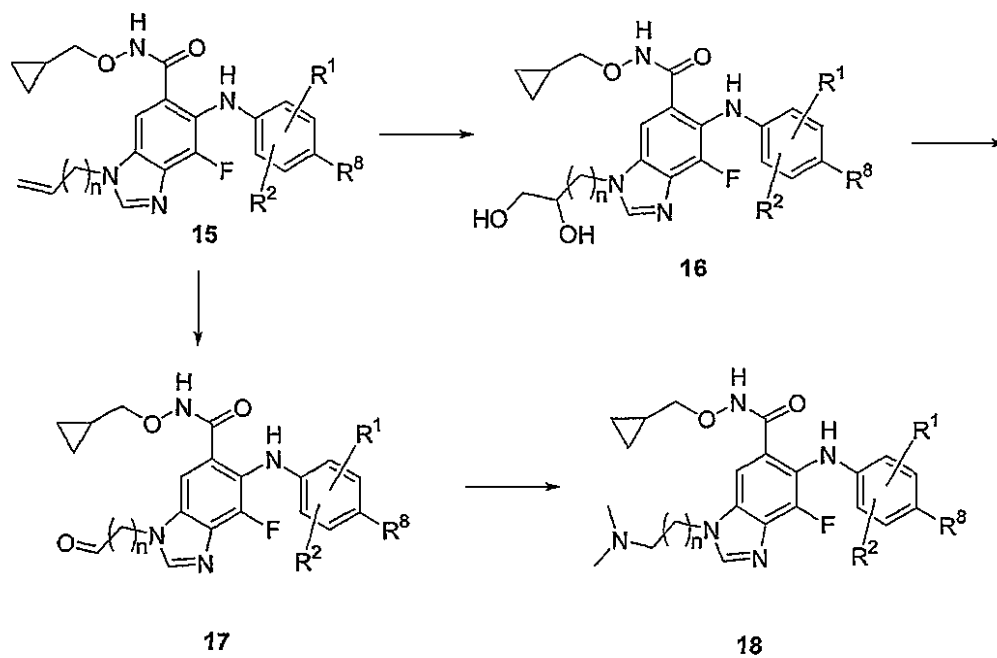
20

30

【 0 0 7 8 】

( スキーム 3 )

## 【化 9】



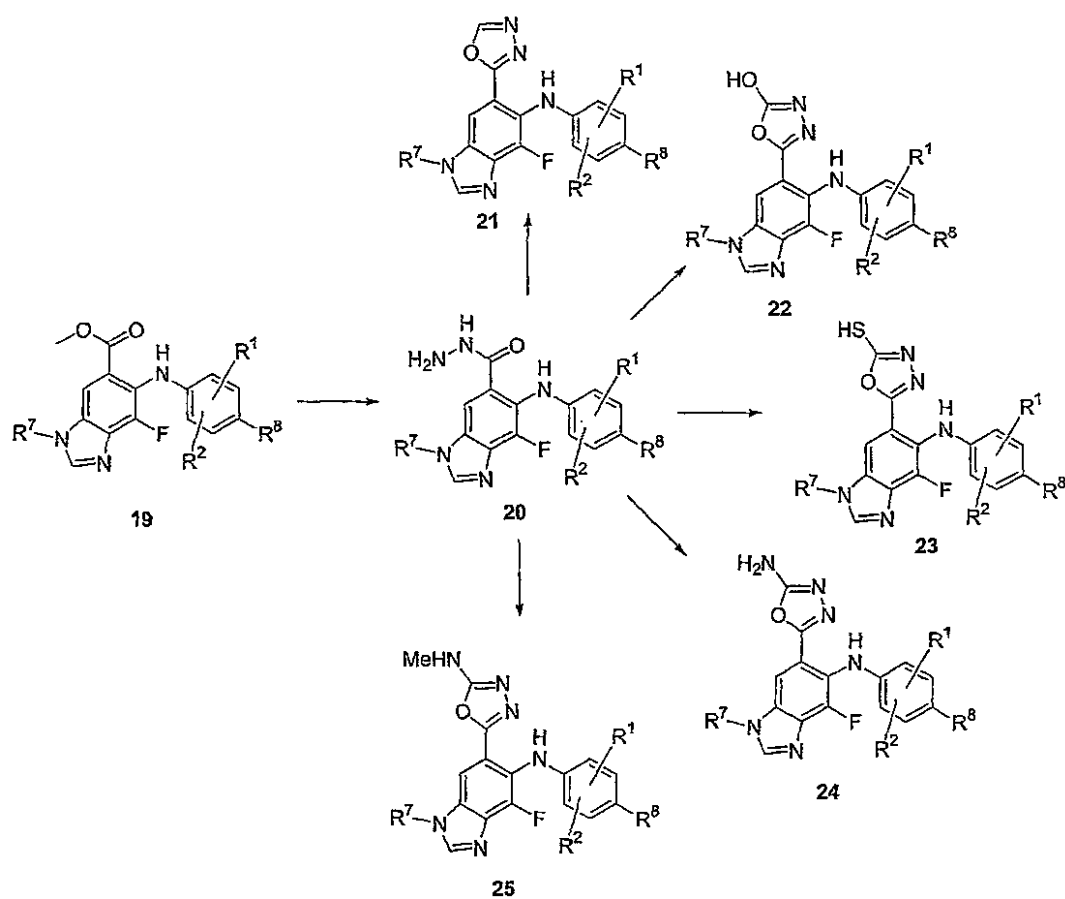
10

20

## 【 0 0 7 9 】

(スキーム 4)

## 【化 10】



30

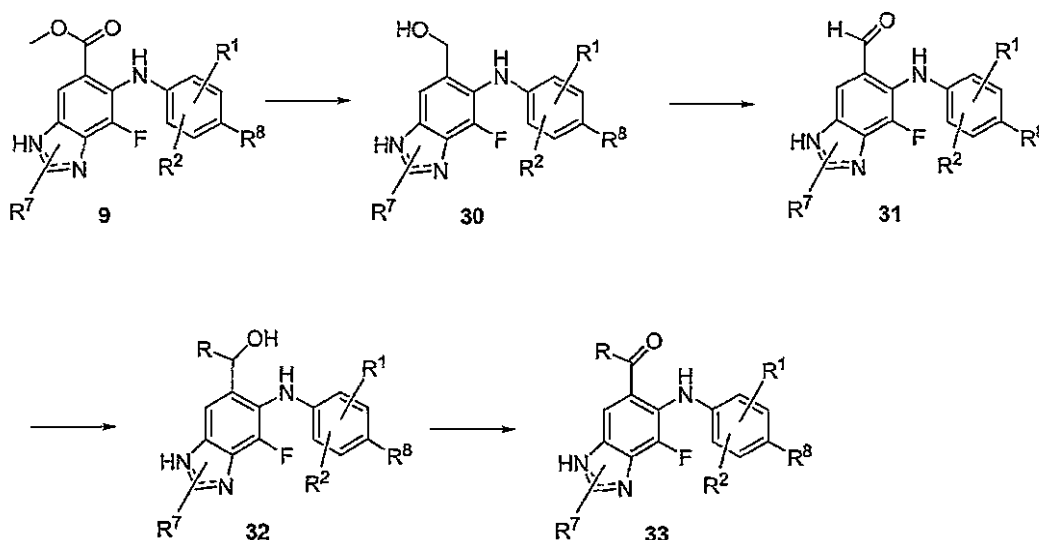
40

## 【 0 0 8 0 】

50

(スキーム5)

【化11】



10

【0081】

20

スキーム1は、本発明の化合物の合成を図示している。ステップ1では、標準の条件、好ましくは $H_2SO_4$ 中発煙硝酸を使用して、酸をニトロ化する。ステップ2では、フッ化物を室温の水中で $NH_4OH$ によって置換した後、濃鉍酸を用いてpH0付近に慎重に酸性化して、アニリンを調製する。ステップ3では、フィッシャーのエステル化( $MeOH$ 、 $H_2SO_4$ )、並びに $PhMe/MeOH$ 若しくは $THF/MeOH$ のような適切な有機溶媒中での $TMSCHN_2$ との反応を含むがこれに限らない標準の方法によって、エステルを調製する。ステップ4では、そのエステルを、単独又はキシレンのような有機溶媒中の適切な過剰のアニリンと共に加熱( $60 \sim 200$ )して、ジアニリノ誘導体を調製する。例えば、 $R^1 = Me$ であり、 $R^2 = H$ であるとき、好ましい方法は、エステルと10当量のアニリンを、反応が完了するまで還流させながら攪拌する。ステップ5では、 $H_2$ と、 $EtOH$ 若しくは $THF$ のような有機溶媒中の $Pd/C$ 若しくは $Pd(OH)_2/C$ 若しくはラネーニッケル、 $AcOH$ 中 $Fe$ 、 $AcOH$ 中 $Zn$ 若しくは $Zn/MeOH$ 中 $NH_4Cl$ (水性)を含むがこれに限らない標準の還元条件によって、ニトロアレーンを還元し、ジアミンを生成する。ステップ6では、そのジアミンを、希釈していないギ酸、又は $EtOH$ のような適切な溶媒中の酢酸ホルムアミジンと共に加熱して環化する。或いは、 $R_1$ 又は $R_2$ がハロゲンでないとき、ギ酸中で $Pd(OH)_2/C$ 、又は $Pd/C$ のような他のパラジウム源と共に加熱して、ニトロアレーンを直接ステップ7のベンズイミダゾールに変換することができる。ステップ8では、 $THF$ や $MeOH$ のような有機溶媒中の $NBS$ 若しくは $NCS$ 及び $pTsOH$ を含むがこれに限らない標準の方法によって、ハロゲン化物を組み込むことができる。ステップ9では、ベンズイミダゾールをアルキル化して、N1生成物とN3生成物のほぼ当量の混合物を得るが、この混合物は、例えばクロマトグラフィーや摩砕を含む標準の技術によって分離することができる。アルキル化は、ハロゲン化アルキルのようなアルキル化剤と、 $NaH$ 、若しくは $DMF$ や $THF$ のような適切な有機溶媒中の $K_2CO_3$ のような塩基を $0 \sim 80$ の範囲の温度で使用して実施する。 $R^7$ は、以下に例示するように、当業者に知られている様々な合成方法によってさらに変更することができる。ステップ10では、エステルを標準のけん化法によって加水分解する。次いで、 $EDCI$ 、 $HOBt$ 、若しくは $PyBOP$ と、 $DMF$ 、 $THF$ 、若しくは塩化メチレンのような適切な有機溶媒中の適切なヒドロキシルアミンを含むがこれに限らない標準の結合手順によって、酸をステップ11の所望のヒドロキサム酸エステルに変換する。

30

40

50

## 【 0 0 8 2 】

スキーム 2 は、ニトロエステルとの結合手順より前に  $R^8$  置換基がアニリン上にある例を図示する。 $R^8$  が始めからアニリン中に存在しているので、それを組み込む必要がないことを除き、この反応の説明は、スキーム 1 についてのものとまさに同様である。

## 【 0 0 8 3 】

スキーム 3 は、N3 アルキルアミノベンズイミダゾール誘導体の調製を図示している。ステップ 1 では、適切な溶媒中の  $OsO_4$ 、又は  $KMnO_4$  若しくは  $I_2$  のような適切な酸化剤、 $AgOAc$ 、 $AcOH$ 、水を使用して、N3 アルキル化ベンズイミダゾールヒドロキサム酸エステルの末端アルケンをジヒドロキシル化する。次いで、ステップ 2 では、適切な二相混合物中の  $NaIO_4$  又は  $Pb(OAc)_4$  によってジオールをさらに酸化させて、アルデヒドを得る。或いは (ステップ 3)、オゾン/ $Me_2S$ 、 $NaIO_4/OsO_4$ 、又は  $KMnO_4$  を含むがこれに限らない標準の方法によって、アルケンを直接にアルデヒドに変換することもできる。ステップ 4 では、塩化メチレン、アセトニトリル、THF などの適切な溶媒中の、 $AcOH$  を加えたか、又は加えない  $Na(CN)BH_3$ 、 $Na(OAc)_3BH$ 、 $NMe_4BH(OAc)_3$  などの標準の方法を使用する還元アミノ化によって、アミンを調製する。好ましい還元アミノ化は、室温の  $MeCN$  中で、アルデヒドをアミン、 $Me_4NBH(OAc)_3$ 、及び酢酸で処理するものである。

## 【 0 0 8 4 】

スキーム 4 は、W が複素環である本発明の化合物の調製を図示している。ステップ 1 では、メチルエステルを、50 ~ 100 の温度の、 $EtOH$  のような適切な溶媒中でヒドラジンと共に攪拌して、ヒドラジドに変換する。次いで、適切な試薬を用い環化して、所望の複素環誘導体を調製する。オキサジアゾール 21 については、温度を上昇させた (50 ~ 100)、 $EtOH$  のような適切な有機溶媒中で、ヒドラジドをオルトギ酸トリエチルのようなオルトギ酸エステル、及び  $pTsOH$  のような酸触媒で処理する。ヒドロキシオキサジアゾール 22 については、温度が 50 ~ 120 の範囲の、トルエンのような適切な有機溶媒中で、ホスゲン、又はトリホスゲンやカルボニルジイミダゾールのようなホスゲン相当物を用い、ヒドラジドを環化することができる。メルカプトオキサジアゾール 23 は、温度を上昇させた (50 ~ 100)、 $EtOH$  のような適切な有機溶媒中で、二硫化炭素、さらに  $KOH$  のような塩基と反応させて調製することができる。アミノオキサジアゾール 24 は、ジオキサンと水のような、室温の適切な二相性溶媒系中で、 $BrCN$ 、及び  $NaHCO_3$  のような塩基と反応させて生成することができる。最後に、置換アミノオキサジアゾール 25 は、まず、温度が 25 ~ 100 の範囲の、DMF や THF のような適切な有機溶媒中でヒドラジドと適切なイソチオシアナートを反応させて調製することができる。中間体は、単離することもでき、或いは温度が室温から 80 の範囲の、THF や DMF のような適切な有機溶媒中で、EDCI 又は他のカルボジイミドを用い、直接に環化することもできる。

## 【 0 0 8 5 】

スキーム 5 は、ケトベンズイミダゾール誘導体の調製を図示している。ステップ 1 では、標準の還元方法、好ましくは 0 の THF 中  $LAH$ 、室温の  $EtOH:THF$  中  $NaBH_4$  によって、メチルエステルをベンジルアルコールに変換する。ステップ 2 で、50 のアセトン: $THF$  中  $MnO_2$  を使用して、アルデヒドへと酸化させることができる。ステップ 3 では、低温 (例えば -78) の THF 中アルデヒドに、有機リチウム試薬やグリニャール試薬などの有機金属試薬を加えて、置換ベンジルアルコールを得ることができる。ステップ 4 で、Swern 若しくは Dess-Martin 酸化などの標準の条件下でベンジルアルコールを酸化させて、ケト誘導体を調製することができる。

## 【 0 0 8 6 】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を有することがある。ジアステレオ異性体混合物は、その物理化学的差異に基づき、当業者に知られている方法、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶化によって、個々のジアステレオ異性体に分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物 (例えばアルコール) との反応によって、鏡像異性体混合物を

10

20

30

40

50

ジアステレオ異性体混合物に変換して、ジアステレオ異性体を分離し、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋な鏡像異性体に変換する（例えば加水分解する）ことによって調製することができる。ジアステレオ異性体混合物及び純粋な鏡像異性体を含むそのような異性体はすべて、本発明の一部であるとみなす。

#### 【 0 0 8 7 】

本発明の化合物の活性は、以下の手順によって決定することができる。N末端側第6 His にタグの付いた構成的に活性なMEK1 ( 2 - 3 9 3 ) を大腸菌中に発現させ、従来  
の方法 ( A h n ら、S c i e n c e 1 9 9 4 年、第2 6 5 巻、9 6 6 ~ 9 7 0 ページ )  
によってタンパク質を精製する。MEK1の活性は、N末端側His にタグの付いたER  
K 2 への  $-^3^3\text{P} - \text{ATP}$  由来  $-^3^3\text{P}$  リン酸の取り込みを測定して評価するが、この  
ERK2は、MEK1存在下で大腸菌中に発現させ、従来の方法によって精製する。こ  
のアッセイは、96穴ポリプロピレンプレート中で実施する。インキュベーション混合物  
( 1 0 0  $\mu\text{L}$  ) は、2 5 m M の pH 7 . 4 H e p e s 、1 0 m M の  $\text{MgCl}_2$ 、5 m M の  
- グリセロリン酸、1 0 0  $\mu\text{M}$  のオルトバナジン酸ナトリウム、5 m M のDTT、5 n  
M のMEK1、及び1  $\mu\text{M}$  のERK2を含む。阻害剤は、DMSOに懸濁させ、対照を含  
むすべての反応を、DMSO中1 %の最終濃度で実施する。1 0  $\mu\text{M}$  のATP ( 0 . 5  $\mu$   
Ci の  $-^3^3\text{P} - \text{ATP}$  / ウェルを含む ) を加え、周囲温度で4 5 分間インキュベート  
して、反応を開始する。等体積の2 5 % T C A を加えて、反応を停止し、タンパク質を沈  
殿させる。T o m t e c M A C H I I I ハーベスターを使用して、沈殿したタンパク質  
をガラス繊維製B フィルタープレート上にトラップし、過剰な標識ATPを洗い落とす。  
プレートを風乾してから、3 0  $\mu\text{L}$  / ウェルのP a c k a r d M i c r o s c i n t 2  
0 を加え、P a c k a r d T o p C o u n t を使用してプレートのカウントを行う。こ  
のアッセイで本発明の化合物が示したIC<sub>50</sub>は、5 0 マイクロモル未満であった。

#### 【 0 0 8 8 】

以下の化合物は、上記アッセイで評価して活性があることがわかった。

#### 【 0 0 8 9 】

#### 【表 1】

化合物番号 #	活性
8n	あり
11b	あり
11c	あり
11p	あり
18i	あり
29c	あり
29i	あり
29s	あり
29t	あり
29bb	あり
29III	あり
29mmm	あり

#### 【 0 0 9 0 】

本発明の化合物（以下では、「活性化合物」）の投与は、化合物の作用部位への送達を  
可能にするどんな方法によって行ってもよい。そのような方法には、経口経路、十二指腸  
内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、又は注入を含む）、局所、及び直  
腸投与が含まれる。

#### 【 0 0 9 1 】

投与する活性化合物の量は、治療する対象、障害若しくは状態の重症度、投与速度、化  
合物の性質、及び処方箋を出す医師の裁量に応じて変わってくる。しかし、有効な投与量  
は、体重1 k g あたり1 日約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 m g、好ましくは約 1 ~ 約 3 5 m g /



kg / 日の範囲を、1 回又は数回で投与するものである。70 kg のヒトでは、この量は、約 0.05 ~ 7 g / 日、好ましくは約 0.05 ~ 約 2.5 g / 日になるはずである。ある例では、前述の範囲の下限を下回る用量レベルで十分に足りることもあり、別の症例では、有害な副作用を起こすことなくそれよりも多い用量を用いることもできるが、但し、そのような多い用量は、最初に、数回分に細かく分けて、日中を通して投与する。

#### 【0092】

活性化合物は、単独の療法として適用してもよく、又は 1 種又は複数の他の抗腫瘍物質、例えば、有糸分裂阻害剤、例えばビンブラスチン；アルキル化剤、例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド；代謝拮抗剤、例えば 5 - フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、又は例えば、N - ( 5 - [ N - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - メチル - 4 - オキシキナゾリン - 6 - イルメチル ) - N - メチルアミノ ] - 2 - テノイル ) - L - グルタミン酸など、欧州特許出願第 239362 号に記載されている好ましい代謝拮抗剤のうちの 1 種；増殖因子阻害剤、細胞周期抑制剤；挿入用抗生物質、例えばアドリアマイシンやブレオマイシン；酵素、例えばインターフェロン；及び抗ホルモン剤、例えば Nolvadex ( 商標 ) ( タモキシフェン ) などの抗エストロゲン剤や、例えば Casodex ( 商標 ) ( 4' - シアノ - 3 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3' - ( トリフルオロメチル ) プロピオンアニリド ) などの抗アンドロゲン剤から選択されたものを含んでもよい。このような併用治療は、個々の治療成分を同時に、連続して、又は別々投与して実施してよい。

#### 【0093】

薬剤組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液としての経口投与に適する形態、無菌の溶液、懸濁液、若しくは乳濁液としての非経口注射に適する形態、軟膏若しくはクリームとしての局所投与に適する形態、又は座剤としての直腸投与に適する形態にしてよい。薬剤組成物は、正確な投与量を 1 度に投与するのに適する単位剤形にしてもよい。薬剤組成物は、従来の薬剤用担体若しくは賦形剤と、活性成分としての本発明による化合物とを含むことになる。さらに、薬剤組成物は、医科向け若しくは薬剤用の他の薬品、担体、佐剤などを含んでもよい。

#### 【0094】

具体例としての非経口投与形態には、活性化合物を無菌水溶液、例えばプロピレングリコールやデキストロス水溶液に入れた溶液又は懸濁液が含まれる。このような剤形は、所望であれば、適切に緩衝剤処理してよい。

#### 【0095】

適切な薬剤用担体には、不活性な希釈剤若しくは充填剤、水、及び様々な有機溶媒が含まれる。薬剤組成物は、所望であれば、香料、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有してよい。すなわち、経口投与では、クエン酸などの種々の賦形剤を含有する錠剤には、デンプン、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩など、種々の崩壊剤、またスクロース、ゼラチン、アカシアなどの結合剤も共に使用してよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクなどの滑沢剤は、打錠の目的にしばしば有用である。同様の種類の固体組成物を軟及び硬ゼラチンカプセル剤中に用いてもよい。したがって、好ましい材料には、ラクトース ( 乳糖 ) 及び高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性の懸濁液又はエリキシルが経口投与に望ましいとき、その中の活性化合物に、様々な甘味剤、着香剤、着色物質、又は色素、さらに所望であれば、乳化剤又は懸濁化剤、並びに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、又はこれらの混合物などの希釈剤を配合してよい。

#### 【0096】

所定の量の活性化合物を含む様々な薬剤組成物の調製方法は、知られており、或いは当業者に明らかとなる。例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Company、米国ペンシルヴェニア州 Ester、第 15 版 ( 1975 年 ) を参照されたい。

#### 【0097】

以下に示す実施例及び調製例では、本発明の化合物、及びその化合物の調製方法をさらに図示し、例示する。本発明の範囲が、以下の実施例及び調製例の範囲によって決して限定されないことは理解されよう。以下の実施例では、別段の注釈がない限り、単一のキラル中心を有する分子は、ラセミ混合物として存在する。2個以上のキラル中心を有する分子は、別段の注釈がない限り、ジアステレオ異性体のラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体／ジアステレオ異性体は、当業者に知られている方法によって得ることができる。

#### 【0098】

この出願における、特許を含むすべての論文及び参考文献を参照により本明細書に援用する。

10

#### 【0099】

本発明を以下の実施例によってさらに例示するが、実施例は、本発明の範囲又は意図をそこに記載されている特定の手順に限定するものでないと解釈される。

#### 【0100】

出発材料及び様々な中間体は、市販品として得ても、市販されている有機化合物から調製しても、又は周知の合成方法を利用して調製してもよい。

#### 【0101】

本発明の中間体を調製する方法の典型例を以下に記載する。

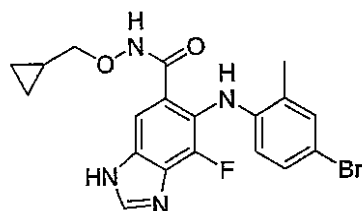
#### 【実施例】

#### 【0102】

20

#### (実施例1)

#### 【化12】



30

7-フルオロ-6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド(11a)

ステップA: 2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロ-安息香酸2: 3リットル容三口丸底フラスコに125mLの $H_2SO_4$ を装入する。発煙硝酸(8.4mL、199ミリモル)を加え、混合物を穏やかに攪拌する。2, 3, 4-トリフルオロ安息香酸1(25g、142ミリモル)を90分間かけて5gずつ加える。暗褐色がかった黄色の溶液を60分間攪拌すると、反応が完了する。反応混合物を1リットルの氷: 水混合物中に注ぎ、ジエチルエーテル(3×600mL)での抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ( $MgSO_4$ )、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得る。この固体をヘキサンに懸濁させ、30分間攪拌し、その後これを濾過すると、純粋な所望の生成物29g(92%)が、灰色がかった黄色(off-yellow)の固体として得られる。MS APCI(-) m/z 220(M-1)を検出。

40

#### 【0103】

ステップB: 4-アミノ-2, 3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸3: 2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロ-安息香酸2(15g、67.8ミリモル)を30mLの水に溶かした溶液に、0で水酸化アンモニウムの溶液(水中約30%)(35mL、271ミリモル)を攪拌しながら加える。水酸化アンモニウムを加え終わったら、反応混合物を攪拌しながら室温に温める。2.5時間後、反応混合物を0に冷却し、反応混合物のpHが0付近になるまで濃HClを慎重に加える。反応混合物を水(30mL)で希釈し、ジエチルエーテル(3×50mL)での抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ(

50

MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物14g(95%)が得られる。MSAPCI(-)m/z217(M-1)を検出。

【0104】

ステップC: 4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル4: 4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸3(2.00g、9.17ミリモル)を25mLの4:1のTHF:MeOHに懸濁させた懸濁液に、窒素雰囲気中、0でTMSジアゾメタンのヘキサン(6.88mL、13.75ミリモル)中2M溶液を加える。加え終えたら、反応混合物を室温に温める。0.5時間後、酢酸を慎重に加えて、過剰のTMSジアゾメタンを失活させる。次いで、減圧下で反応液を濃縮し、真空中で乾燥させると、純粋な所望の生成物1.95g(92%)が得られる。MSAPCI(-)m/z231(M-1)を検出。

10

【0105】

ステップD: 4-アミノ-3-フルオロ-5-ニトロ-2-o-トリルアミノ-安息香酸メチルエステル5a: 4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル4(12.0g、51.7ミリモル)をキシレン(60mL)に懸濁させ、o-トルイジンを加える(55.2mL、517ミリモル)。反応混合物を窒素雰囲気中で攪拌しながら加熱還流する。36時間後、反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、10%のHCl水溶液で洗浄する。水性の洗液をジエチルエーテルでの抽出にける。有機抽出物を合わせて減圧下で濃縮する。残渣を塩化メチレンに溶解させ、ガラス漏斗(fritted funnel)中でシリカゲルを通して濾過し、塩化メチレンですすぐ。3画分を回収する。第1画分(2リットル)は、HPLCによるとほぼ純粋である。第2画分(1リットル)及び第3画分(1リットル)は、完全には純粋でない。第1画分を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで摩砕すると、純粋な所望の生成物11.2g(68%)が明黄色の固体として得られる。MSAPCI(-)m/z318(M-1)を検出。

20

【0106】

ステップE: 7-フルオロ-6-o-トリルアミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル7a: 4-アミノ-3-フルオロ-5-ニトロ-2-o-トリルアミノ-安息香酸メチルエステル5a(1.57g、4.92ミリモル)、ギ酸(25mL、26.5ミリモル)、及び20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(1.57g、2.95ミリモル)の入った25mLのEtOHを、攪拌しながら95に加熱する。16時間後、反応混合物を室温に冷却し、0.5gの20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C及び10mLのギ酸を加える。反応混合物を攪拌しながら95に加熱する。16時間後、反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOHですすぐ。濾液を、所望の生成物が沈殿するまで減圧下で濃縮する。所望の生成物を濾過によって収集する。所望の生成物がさらに沈殿するまで、濾液を再度濃縮する。生成物を濾過によって収集する。EtOHの濃縮、生成物の濾過を数回繰り返す。純粋な所望の生成物1.09g(74%)が回収される。MSAPCI(+ )m/z300(M+1)を検出。MSAPCI(-)m/z298(M-1)を検出。

30

【0107】

ステップF: 7-フルオロ-6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル8a: 窒素雰囲気中で、7-フルオロ-6-o-トリルアミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル7a(2.00g、6.68ミリモル)を、1:1のTHF:MeOH混合物(60mL)に懸濁させ、-78に冷却する。NBS(1.20g、6.75ミリモル)の、1:1のTHF/MeOH(5mL)溶液を加えた後、TsOH·H<sub>2</sub>O(1.9g、10.0ミリモル)のMeOH(5mL)溶液を加える。30分後、反応混合物を0に温め、次いで1時間後、室温に温める。16時間後、さらにNBS(0.12g、0.67ミリモル)を加え、反応混合物を3時間攪拌する。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の10%溶液を加えて反応混合物を失活させる。30分後、反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、各層を分離

40

50

する。水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。回収した固体を塩化メチレンで摩砕すると、純粋な所望の生成物 2.00 g (79%) が得られる。MS APC I (+)  $m/z$  380、378 ( $M+1$  Br パターン) を検出。

#### 【0108】

ステップ G: 7 - フルオロ - 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 10a: 7 - フルオロ - 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8a (63 mg、0.167 ミリモル) を MeOH (1.5 mL) に懸濁させ、20% NaOH (400  $\mu\text{L}$ ) を加える。16 時間後、反応混合物を 0 に冷却し、pH が 2 ~ 3 になるまで HCl の 1 N 溶液を滴下する。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 58 mg (95%) が得られる。MS APC I (+)  $m/z$  366、364 ( $M+1$  Br パターン) を検出。MS APC I (-)  $m/z$  364、362 ( $M-1$  Br パターン) を検出。

#### 【0109】

ステップ H: 7 - フルオロ - 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 11a: 7 - フルオロ - 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 10a (48 mg、0.132 ミリモル) を、1:1 の THF: 塩化メチレン (1 mL) に溶解させ、Hunig 塩基 (0.23  $\mu\text{L}$ 、1.32 ミリモル) を加えた後、PyBOP (82 mg、0.158 ミリモル) を加える。数分後、シクロプロピルメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (20 mg、0.158 ミリモル) (WO0042022) を加える。反応が完了した後、混合物を塩化メチレンと  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液とに分配する。各層を分離し、有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。FCC (20:1 の塩化メチレン: MeOH を溶離液とする) によって精製した後、純粋な所望の生成物 25 mg (45%) が単離される。MS ESI (+)  $m/z$  435、433 ( $M+1$  Br パターン) を検出。MS ESI (-)  $m/z$  433、431 ( $M-1$  Br パターン) を検出。

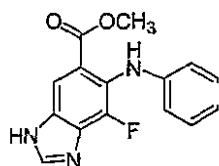
#### 【化 13】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.86 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.13 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -134.05 (s).

#### 【0110】

(実施例 2)

#### 【化 14】



7 - フルオロ - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (27a)

ステップ A: 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 26a: 4 - アミノ - 2,3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチル

エステル 4 ( 23 . 48 g、101 . 1ミリモル)、実施例 1 ステップ C の生成物をキシレン ( 125 mL ) に懸濁させ、アニリン ( 92 mL、101 . 1ミリモル) を加える。反応混合物を  $N_2$  中かつ 125 で 16 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却すると、溶液から固体が沈殿する。固体を濾過によって収集し、キシレン、次いでジエチルエーテルで洗浄する。純粋な所望の生成物である黄色の固体 22 . 22 g ( 72 . 78ミリモル) が回収される。減圧下で濾液を濃縮し、塩化メチレンに再び溶解させ、塩化メチレンを分離液としながら、シリカゲル充填物を通してフラッシュする。減圧下で所望の画分を濃縮して、褐色の固体を得、これをジエチルエーテルで摩砕すると、純粋な所望の生成物である黄色の固体 5 . 47 g ( 17 . 91ミリモル) が得られる。生成物の収量は合わせて 27 . 69 g ( 90% ) である。MS APC I ( - )  $m/z$  304 ( M - 1 ) を検出。

10

【 0 1 1 1 】

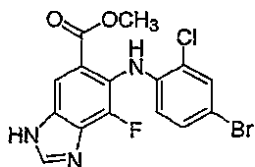
ステップ B : 7 - フルオロ - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 27 a : 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 26 a ( 16 . 70 g、54 . 71ミリモル)、ギ酸 ( 250 mL、6 . 63モル)、及び 20% Pd ( OH )  $_2$  / C ( 9 . 00 g、16 . 91ミリモル) の入ったエタノール ( 250 mL ) を、 $N_2$  中、40 で 2 時間、次いで 95 で 16 時間攪拌する。反応混合物を室温で冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチルですすぎを行う。濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体を得る。固体をジエチルエーテルで摩砕すると、所望の生成物 13 . 47 g ( 86% ) が黄褐色の固体として得られる。MS APC I ( + )  $m/z$  286 ( M + 1 ) を検出。MS APC I ( - )  $m/z$  284 ( M - 1 ) を検出。

20

【 0 1 1 2 】

( 実施例 3 )

【 化 1 5 】



30

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 8 b )

ステップ A : 6 - ( 4 - ブロモ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 28 a : 7 - フルオロ - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 27 a ( 4 . 99 g、17 . 51ミリモル) を  $N,N$  - ジメチルホルムアミド ( 275 mL ) に溶解させる。 $N$  - ブロモスクシンイミド ( 3 . 15 g、17 . 70ミリモル) を固体として加え、反応混合物を  $N_2$  中かつ室温で攪拌する。30 分後、重亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加えて反応混合物を失活させる。次いで、反応混合物を分液漏斗に注ぎ、水及び酢酸エチルで希釈し、各層を分離する。水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機層を合わせて水で 3 回、ブラインで 1 回洗浄し、次いで乾燥させ (  $Na_2SO_4$  )、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 6 . 38 g ( 100% ) が黄褐色の固体として得られる。MS ESI ( + )  $m/z$  364、366 ( M + Br パターン ) を検出。

40

【 0 1 1 3 】

ステップ B : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b : 6 - ( 4 - ブロモ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 28 a ( 6 . 38 g、17 . 51ミリモル) を  $N,N$  - ジメチルホルムアミド ( 275 mL ) に溶解させる。

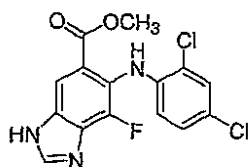
50

L) に溶解させる。N - クロロスクシンイミド ( 2 . 3 6 g 、 1 7 . 7 0 ミリモル ) を固体として加え、反応が完了するまで ( 5 ~ 6 日間 ) 、反応混合物を  $N_2$  中かつ室温で攪拌する。重亜硫酸ナトリウムの飽和水溶液を加えて反応混合物を失活させると、懸濁液が得られる。得られる固体を濾過によって収集し、水及びジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させると、純粋な所望の生成物 6 . 0 7 g ( 8 7 % ) がベージュ色の固体として得られる。MS ESI ( + )  $m/z$  398、400 ( M + Br パターン ) を検出。

【 0 1 1 4 】

( 実施例 4 )

【 化 1 6 】



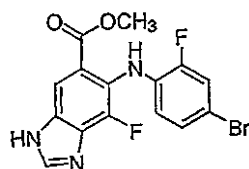
6 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 8 c )

7 - フルオロ - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 2 7 a ( 1 . 0 0 g 、 3 . 5 1 ミリモル ) を、 $N_2$  中で 1 : 1 のテトラヒドロフラン / メタノール ( 2 0 m L ) に懸濁させ、 - 7 8 に冷却する。TsOH ·  $H_2O$  ( 3 . 0 0 g 、 1 0 . 5 0 ミリモル ) を加えた後、N - クロロスクシンイミド ( 0 . 9 5 g 、 7 . 0 8 ミリモル ) を加える。10 分後、反応混合物を 0 に温めて溶液を得、次いで 30 分後に室温に温める。16 時間攪拌した後、反応が完了する。重亜硫酸ナトリウムの飽和水溶液を加えて反応混合物を失活させ、酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。水層を酢酸エチルでの抽出にかけ、有機抽出物を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ (  $Na_2SO_4$  ) 、減圧下で濃縮する。得られる固体残渣を塩化メチレンで摩砕して、白色の固体を得、これを濾過によって収集すると、純粋な所望の生成物 1 . 0 5 g ( 8 5 % ) が得られる。MS ESI ( + )  $m/z$  355、357 ( M + Cl パターン ) を検出。

【 0 1 1 5 】

( 実施例 5 )

【 化 1 7 】



6 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 8 d )

ステップ A : 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - フェニルアミノ ) - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 5 b : 4 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 4 ( 1 . 5 0 g 、 6 . 4 6 ミリモル ) をキシレン ( 7 . 5 m L ) に懸濁させ、2 - フルオロ - フェニルアミン ( 6 . 2 4 m L 、 6 4 . 6 ミリモル ) を加える。反応混合物を  $N_2$  中かつ 1 4 0 で攪拌する。6 日間攪拌した後、反応が完了する。反応混合物を室温に冷却し、塩化メチレンで希釈し、塩化メチレン ( 1 L ) を溶離液としながらシリカゲル充填物を通して濾過して、橙色の濾液を得る。濾液を濃縮して乾燥さ

10

20

30

40

50

せ、次いでジエチルエーテルで摩砕して、明黄色の固体を得る。摩砕を繰り返す。黄色の固体を収集すると、純粋な所望の生成物 1.08 g (52%) が得られる。MS APCI (-)  $m/z$  322 ( $M-1$ ) を検出。

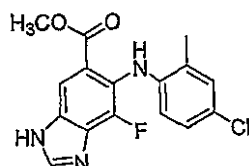
【0116】

ステップ B: 6-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 8d: 4-アミノ-3-フルオロ-2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル 5b を、既述の還元/環化及び臭素化手順によって変換すると、所望の生成物が得られる。MS ESI (+)  $m/z$  382、384 ( $M+$ 、Br パターン) を検出。

【0117】

(実施例 6)

【化 18】



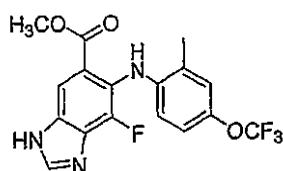
6-(4-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (8e)

N-ブロモスクシンイミドの代わりに N-クロロスクシンイミドを使用することを除き、臭素化についてすでに述べた手順によって、7-フルオロ-6-o-トリルアミノ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 7a を変換すると、所望の生成物が得られる。MS ESI (+)  $m/z$  334、336 ( $M+$ 、Cl パターン) を検出。

【0118】

(実施例 7)

【化 19】



7-フルオロ-6-(2-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (8f)

ステップ A: 4-アミノ-3-フルオロ-2-(2-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル 12a: 4-アミノ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル 4 (0.50 g、2.15 ミリモル) をキシレン (3 mL) に懸濁させ、2-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミン (1.00 g、5.23 ミリモル) を加える。反応混合物を  $N_2$  中かつ 140 で攪拌する。7日間攪拌した後、反応液が出発材料と生成物の混合物になる。反応混合物を室温に冷却する。反応混合物を分液漏斗に注ぎ、ジエチルエーテル及び HCl の 10% 水溶液を加え、各層を分離する。水相を、3分割したジエチルエーテルでの抽出にかける。ジエチルエーテル層を合わせて乾燥させ ( $MgSO_4$ )、減圧下で濃縮する。残渣を塩化メチレンに溶解し直し、塩化メチレンを溶離液としながらシリカゲル充填物を通してフ

10

20

30

40

50

ラッシュする。濾液を減圧下で濃縮して、明黄色の固体を得る。この固体をジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をFCC(100%の塩化メチレンを溶離液とする)によってさらに精製すると、所望の純粋な生成物0.39g(45%)が黄色の固体として得られる。MS APCI(-) m/z 402 (M-1)を検出。

【0119】

ステップB: 7-フルオロ-6-(2-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル8f: 4-アミノ-3-フルオロ-2-(2-メチル-4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-5-ニトロ-安息香酸メチルエステル12aを既述の還元/環化手順によって変換すると、所望の生成物が得られる。MS APCI(+) m/z 384 (M+1)を検出。MS APCI(-) m/z 382 (M-1)を検出。

10

【0120】

(実施例8)

ヒドロキシルアミンの調製

本発明の化合物を合成するのに有用なヒドロキシルアミンは、以下のように調製することができる。

【0121】

(i) O-(2-メトキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン

ステップA: 2-(2-メトキシ-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオン: 2-メトキシエタノール(5.0mL、63ミリモル)、PPh<sub>3</sub>(17g、63ミリモル)、及びN-ヒドロキシフタルイミド(10g、62ミリモル)をTHF(170mL)に混ぜた混合物に、DEAD(10mL、63ミリモル)を加える。得られる橙色の溶液を室温で16時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、固体を濾過し、CHCl<sub>3</sub>で洗浄する。濾液を再度濃縮し、固体を濾過し、CHCl<sub>3</sub>で洗浄する。沈殿が形成されなくなるまでこの手順を繰り返す。最後の黄味がかった固体をEtOHから再結晶化すると、所望の生成物(7.7g、55%)が得られる。

20

【0122】

ステップB: O-(2-メトキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン: 室温の2-(2-メトキシ-エトキシ)-イソインドール-1,3-ジオン(7.7g、35ミリモル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)溶液に、メチルヒドラジン(2.0mL、36ミリモル)を加える。得られる溶液を室温で16時間攪拌する。白色の固体を濾別する。溶媒を減圧下で慎重に留去し、次いで濃縮物を減圧下(20トル、57~58)で蒸留すると、所望の生成物(2.2g、68%)が得られる。

30

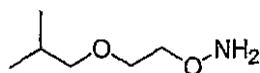
【0123】

(ii) 以下のヒドロキシルアミンは、適切なアルコールを使用して、上述のように調製する。イソインドール-1,3-ジオン中間体は、フラッシュクロマトグラフィーによって精製する。

【0124】

【化20】

40

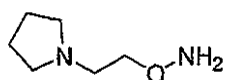


O-(2-イソブトキシ-エチル)-ヒドロキシルアミンは、精製せずにそのまま使用する。

【0125】



## 【化 2 1】

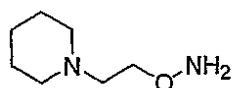


O - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - ヒドロキシルアミンは、精製せずにそのまま使用する。

10

## 【 0 1 2 6 】

## 【化 2 2】

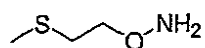


O - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル ) - ヒドロキシルアミンは、K u g e l r o h r 蒸留 ( チャンバー温度 1 4 0 、 1 トル ) によって精製する。

20

## 【 0 1 2 7 】

## 【化 2 3】

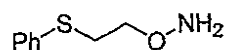


O - ( 2 - メチルスルファニル - エチル ) - ヒドロキシルアミンは、減圧蒸留 ( 7 6 ~ 7 8 、 2 0 トル ) によって精製する。

30

## 【 0 1 2 8 】

## 【化 2 4】

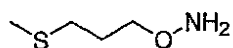


O - ( 2 - フェニルスルファニル - エチル ) - ヒドロキシルアミンは、精製せずにそのまま使用する。

40

## 【 0 1 2 9 】

## 【化 2 5】



O - ( 3 - メチルスルファニル - プロピル ) - ヒドロキシルアミンは、精製せずにそのまま使用する。

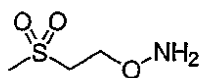
50

【 0 1 3 0 】

( i i i ) 以下のヒドロキシルアミンは、適切なイソインドール - 1 , 3 - ジオンから、オキソソルを使用する酸化 ( T e t r a h e d r o n L e t t . 1 9 8 1 年、第 2 2 巻、1 2 8 7 年)、次いで上述のような脱保護を行って調製する。

【 0 1 3 1 】

【 化 2 6 】

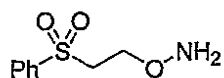


10

O - ( 2 - メタンサルホニル - エチル ) - ヒドロキシルアミンは、精製せずにそのまま使用する。

【 0 1 3 2 】

【 化 2 7 】

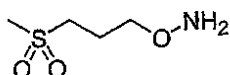


20

O - ( 2 - ベンゼンサルホニル - エチル ) - ヒドロキシルアミンは、フラッシュクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 1 % M e O H ) によって精製する。

【 0 1 3 3 】

【 化 2 8 】



30

O - ( 3 - メタンサルホニル - プロピル ) - ヒドロキシルアミンは、精製せずにそのまま使用する。

【 0 1 3 4 】

【 化 2 9 】



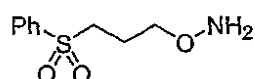
40

O - ( 3 - フェニルスルファニル - プロピル ) - ヒドロキシルアミンは、P h S C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> B r と N - ヒドロキシフタルイミドから、特許の手順 W O 0 0 / 1 8 7 9 0 によって調製し、次いで上述の手順によって脱保護し、精製せずにそのまま使用する。

【 0 1 3 5 】

( i v )

## 【化 3 0】



O - ( 3 - ベンゼンスルホニル - プロピル ) - ヒドロキシルアミンは、上記イソインドール - 1 , 3 - ジオンから、これをオキソソで酸化させた後、上述のように脱保護を行って調製し、フラッシュクロマトグラフィー ( 1 0 0 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  から  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 2 %  $\text{MeOH}$  ) によって精製する。

10

## 【 0 1 3 6 】

( v ) O - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - ヒドロキシルアミン二塩酸塩

ステップ A : O - ( 2 - ブロモ - エチル ) - ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩 : 2 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンを、1 , 2 - ジブプロモエタンと N - ヒドロキシフタルイミドから、W O O O / 1 8 7 9 0 に記載されているとおりに調製し、次いで J . O r g . C h e m . 1 9 6 3 年、第 2 8 巻、1 6 0 4 ページの手順を踏んで、所望の生成物を得る。

## 【 0 1 3 7 】

ステップ B : ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - カルバミン酸 t - ブチルエステル : O - ( 2 - ブロモ - エチル ) - ヒドロキシルアミン臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 5 ミリモル ) と二炭酸ジ - t - ブチル ( 1 1 0 m g 、 0 . 4 9 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 m L ) に溶かした室温の溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 0 8 m L 、 0 . 5 6 ミリモル ) を加える。得られる懸濁液を室温で 1 6 時間攪拌する。反応混合物を  $\text{EtOAc}$  で希釈し、 $\text{HCl}$  の 1 N 水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( 1 0 0 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) によって精製すると、所望の生成物 ( 8 1 m g 、 7 5 % ) が得られる。

20

## 【 0 1 3 8 】

ステップ C : ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - カルバミン酸 t - ブチルエステル : 室温の ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - カルバミン酸 t - ブチルエステル ( 2 5 2 m g 、 1 . 0 5 ミリモル ) の  $\text{DMF}$  ( 2 m L ) 溶液に、モルホリン ( 0 . 1 4 m L 、 1 . 6 ミリモル ) を加える。反応混合物を 5 0 ° で 7 時間攪拌する。反応混合物を  $\text{EtOAc}$  で希釈し、水で洗浄する。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 2 %  $\text{MeOH}$  ) によって精製すると、所望の生成物 ( 1 1 8 m g 、 4 6 % ) が得られる。MS  $\text{APCI}(+)\text{m/z}$  2 4 7 を検出。

30

## 【 0 1 3 9 】

ステップ D : O - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - ヒドロキシルアミン二塩酸塩 : ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - カルバミン酸 t - ブチルエステル ( 1 1 8 m g 、 0 . 4 8 ミリモル ) の  $\text{MeOH}$  ( 1 m L ) 溶液に、室温でジオキサンの 4 M  $\text{HCl}$  溶液 ( 2 . 4 m L 、 9 . 6 0 ミリモル ) を加える。得られる溶液を室温で 1 6 時間攪拌する。追加の  $\text{HCl}$  ( 2 . 4 m L ) を加えてから 4 時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮すると、黄色の固体 ( 8 2 m g 、 7 8 % ) が得られる。

40

## 【 0 1 4 0 】

( v i ) 次のヒドロキシルアミン、すなわち、O - ブタ - 3 - エニル - ヒドロキシルアミン、O - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル ) - ヒドロキシルアミン、O - ( 3 - メトキシ - プロピル ) - ヒドロキシルアミン、及び O - ( 3 - ベンジルオキシ - プロピル ) - ヒドロキシルアミンのイソインドール - 1 , 3 - ジオン中間体は、適切なハロゲン化アルキルと N - ヒドロキシフタルイミドから、J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 2 0 0 0 年、第 3 7 巻、8 2 7 ~ 8 3 0 ページに記載の手順によって調製する。イソインドール - 1 , 3 - ジオンは、上述の手順によって脱保護する。

50

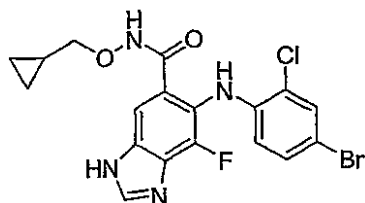
## 【 0 1 4 1 】

( v i i ) 次のヒドロキシルアミン、すなわち、O - ( 2 - ビニルオキシ - エチル ) - ヒドロキシルアミン、2 - アミノオキシ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール、1 - アミノオキシ - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール、3 - アミノオキシ - プロパン - 1 - オール、及び ( 2 - アミノオキシ - エチル ) - メチル - カルバミン酸 t - ブチルエステルは、W O 0 2 / 0 6 2 1 3 に記載されているとおりに調製する。

## 【 0 1 4 2 】

( 実施例 9 )

## 【 化 3 1 】



6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド ( 1 1 b )

ステップ A : 4 - アミノ - 2 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 5 b : 4 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 4 ( 2 . 0 0 g 、 8 . 6 2 ミリモル ) をキシレン ( 1 5 m L ) に懸濁させ、2 - クロロアニリン ( 9 . 0 6 m L 、 8 6 . 1 5 ミリモル ) を加える。窒素雰囲気中で反応混合物を 1 4 0 に加熱する。6 日後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈する。反応混合物を水、H C l の 1 0 % 溶液、及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮する。粗生成物をジエチルエーテルで 2 回摩砕すると、純粋な所望の生成物 0 . 3 5 g ( 1 2 % ) が、褐色がかった固体として得られる。

## 【 0 1 4 3 】

ステップ B : 4 , 5 - ジアミノ - 2 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 3 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル 6 a : 4 - アミノ - 2 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 5 b ( 0 . 3 0 g 、 0 . 8 8 ミリモル ) を A c O H ( 5 m L ) に懸濁させ、亜鉛ダスト ( 0 . 2 9 g 、 4 . 4 2 ミリモル ) を加える。1 5 分後、反応が完了する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過する。濾液を水、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 、1 0 % K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 、及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 0 . 1 3 g ( 4 8 % ) が、白色がかった褐色の泡として得られる。

## 【 0 1 4 4 】

ステップ C : 6 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 7 b : 4 , 5 - ジアミノ - 2 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 3 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル 6 a ( 0 . 1 2 5 g 、 0 . 4 0 4 ミリモル ) を E t O H ( 2 m L ) に懸濁させ、酢酸ホルムアミジン ( 6 3 m g 、 0 . 6 0 5 ミリモル ) を加える。反応混合物を加熱還流する。1 6 時間後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈する。有機層を水、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 、1 0 % K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 、及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 0 . 1 0 9 g ( 8 5 % ) が得られる。

## 【 0 1 4 5 】

ステップ D : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b : 窒素雰囲気中で、6 - ( 2

10

20

30

40

50

- クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 7 b ( 55 mg、0.172 ミリモル ) を 1 : 1 の T H F : M e O H ( 2 m L ) 中に溶解させ、- 78 に冷却する。T s O H · H<sub>2</sub> O ( 49 mg、0.258 ミリモル ) を加えた後、N B S ( 31 mg、0.174 ミリモル ) を加える。10 分後、反応混合物を 0 に温め、次いで 2 時間後に室温に温める。16 時間後、反応混合物を、10 % N a<sub>2</sub> S<sub>2</sub> O<sub>3</sub> を加えて失活させ、酢酸エチル及び水で希釈する。各層を分離し、水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮する。粗生成物を塩化メチレンで摩砕すると、純粋な所望の生成物 58 mg ( 85 % ) が黄褐色の固体として得られる。

#### 【 0 1 4 6 】

10

ステップ E : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 10 : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b ( 58 mg、0.146 ミリモル ) を E t O H ( 2 m L ) に懸濁させ、1 m L の 2 N N a O H を加える。16 時間後、反応混合物を酢酸エチル、水、及び H C l の 10 % 溶液で希釈する。各層を分離し、有機層をブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮する。M e O H で摩砕すると、純粋な所望の生成物 22 mg ( 39 % ) が得られる。

#### 【 0 1 4 7 】

ステップ F : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド ( 11 b ) : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 10 b ( 22 mg、0.057 ミリモル ) を D M F ( 1 m L ) に溶解させ、H O B t ( 9 mg、0.062 ミリモル ) を加えた後、トリエチルアミン ( 18 μ L、0.132 ミリモル ) を加える。シクロプロピルメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 8 mg、0.062 ミリモル ) を加えた後、E D C I ( 14 mg、0.074 ミリモル ) を加える。16 時間後、反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。有機層を飽和 N H<sub>4</sub> C l、ブライン、飽和 N a H C O<sub>3</sub>、水、及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 23 mg ( 89 % ) が得られる。M S A P C I ( + ) m / z 455、453 ( M + B r パターン ) を検出。M S A P C I ( - ) m / z 453、451 ( M - B r パターン ) を検出。

20

30

#### 【 化 3 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.69 (ブロード, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.63 (d, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.19 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -132.95 (s).

#### 【 0 1 4 8 】

次の化合物は、適切なカルボン酸と適切なヒドロキシルアミンを使用して、実施例 1 及びこの実施例 9 に記載のものと類似の方法によって調製する。

40

【表 2】

8g		8k	
8h		8l	
8i		8m	
8j		8n	

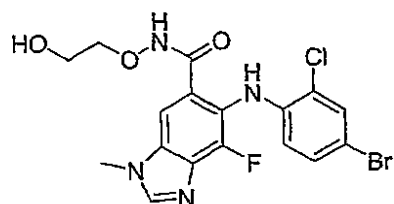
10

20

【 0 1 4 9 】

( 実施例 1 0 )

【 化 3 3 】



30

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ( 2 9 c )

ステップ A . 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 9 a 及び 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b ( 1 5 0 m g 、 0 . 3 8 ミリモル ) 、 ヨードメタン ( 2 8 μ L 、 0 . 4 5 ミリモル ) 、 及び炭酸カリウム ( 7 8 m g 、 0 . 5 6 ミリモル ) のジメチルホルムアミド ( 1 . 5 m L ) 溶液を 7 5 で 1 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウムの飽和水溶液 ( 2 回 ) 、 プラインで洗浄し、乾燥させる ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 2 0 : 1 の塩化メチレン / 酢酸エチル ) にかけると、移動性のより大きい 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H

40

50

- ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 9 a 56 mg (36%) が、白色の固体として得られる。 $^1\text{H}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) - 1.33.5 (s)。MS APC I (+) m/z 412、414 (M+, Br パターン) を検出。54 mg (35%) の 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルも白色固体として単離される。 $^1\text{H}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) - 1.39.9 (s)。MS APC I (+) m/z 412、414 (M+, Br パターン) を検出。

【0150】

ステップ B : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 10 c : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 9 a (56 mg、0.14 ミリモル) を、2 : 1 の THF / 水 (3 mL) に溶解させ、NaOH (0.55 mL、1.0 M 水溶液、0.55 ミリモル) を加える。2 時間攪拌した後、反応液を回転蒸発装置にかけて最初の体積の 4 分の 1 にし、残ったものを水で 50 mL に希釈する。HCl の 1.0 M 水溶液を加えて水溶液を pH 2 に酸性化し、1 : 1 のテトラヒドロフラン / 酢酸エチルでの抽出にかけ (3 回)、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮すると、純粋なカルボン酸 43 mg (79%) がオフホワイトの固体として得られる。MS ESI (+) m/z 397、398 (M+, Br パターン) を検出。

【0151】

ステップ C : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド 29 a : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 10 c (2.00 g、5.0 ミリモル)、O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (0.776 g、7.5 ミリモル)、HOBt (0.88 g、6.5 ミリモル)、トリエチルアミン (1.61 mL、2.3 ミリモル)、及び EDCI (1.3 g、6.5 ミリモル) を、ジメチルホルムアミド (52 mL) に溶解させ、室温で 48 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (3 回)、飽和炭酸カリウム (2 回)、飽和塩化アンモニウム (2 回)、ブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体にする。この固体をジエチルエーテルで摩砕すると、所望の生成物 2.18 g (90%) がオフホワイトの固体として得られる。MS ESI (+) m/z 483、485 (M+ Br パターン) を検出。

【0152】

ステップ D : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド 29 c : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド 29 a (2.18 g、4.50 ミリモル) のエタノール (50 mL) 懸濁液に、塩酸 (14 mL、1.0 M 水溶液、14 ミリモル) を加え、反応混合物を 24 時間攪拌する。反応混合物を回転蒸発装置にかけて濃縮乾燥し、固体を 3 : 1 の酢酸エチル / テトラヒドロフランと飽和炭酸カリウムとに分配する。水相を 3 : 1 の酢酸エチル / テトラヒドロフラン (3 回) での抽出にかけ、有機抽出物を合わせて乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮すると、2.11 g (100%) の 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミドが、オフホワイトの固体として得られる。MS ESI (+) m/z 457、459 (M+, Br パターン) を検出。

## 【化 3 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.26  
(s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (m,  
2H), 3.49 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, MeOH- $\text{d}_4$ ) -133.68 (s).

## 【 0 1 5 3 】

( 実施例 1 1 )

以下の化合物は、メチルエステル 8 b 及び適切なアルキル化剤 ( ステップ A ) と、適切なヒドロキシルアミン ( ステップ C ) を使用して、実施例 1 0 に記載のものと類似の方法によって調製する。

10



【表 3 - 1】

29d		29ff	
29e		29gg	
29f		29hh	
29g		29ii	
29h		29jj	
29i		29kk	

10

20

30

40

【表 3 - 2】

29j		29ll	
29k		29mm	
29l		29nn	
29m		29oo	
29n		29pp	
29o		29qq	

10

20

30

40

【表 3 - 3】

29p		29rr	
29q		29ss	
29r		29tt	
29s		29uu	
29t		29vv	

10

20

30

40

【表 3 - 4】

29u		29ww	
29v		29xx	
29w		29yy	
29x		29zz	
29y		29aaa	

10

20

30

40

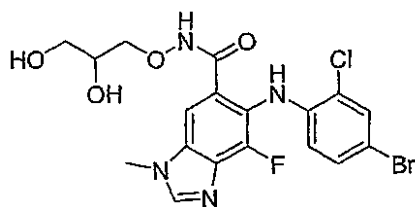
【表 3 - 5】

29z		29bbb	
29aa		29ccc	
29bb		29ddd	
29cc		29eee	
29dd		29fff	
29ee		29ggg	

【 0 1 5 4 】

( 実施例 1 2 )

## 【化 3 5】



10

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ ) - アミド ( 2 9 h h h )

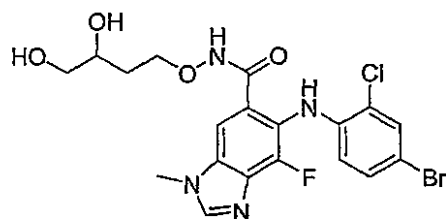
6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸アリルオキシ - アミド 2 9 t t ( 2 0 m g 、 0 . 0 4 ミリモル ) を 0 . 5 0 m L の 4 : 1 のテトラヒドロフラン / 水中に溶かした溶液に、 $\text{OsO}_4$  ( 4 1  $\mu\text{L}$ 、0 . 0 5 4 M の t - B u O H 溶液、0 . 0 0 2 ミリモル ) を加えた後、NMO ( 7 m g 、 0 . 0 6 ミリモル ) を加える。この溶液を室温で 8 時間攪拌し、その後、HPLC 分析によって完全に生成物に変換されたことがわかった。次いで、溶液を  $\text{NaHSO}_3$  と共に攪拌し、酢酸エチルで希釈する。有機相を乾燥させる (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。FCC ( DCM - > 2 0 : 1 の DCM / M e O H ) によって精製すると、所望の生成物 1 6 m g がオフホワイトの固体として得られる。MS ESI ( + )  $m/z$  4 8 7 、 4 8 9 (  $M^+$ 、Br パターン ) を検出。

20

## 【 0 1 5 5 】

( 実施例 1 3 )

## 【化 3 6】



30

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - ブトキシ ) - アミド ( 2 9 i i i )

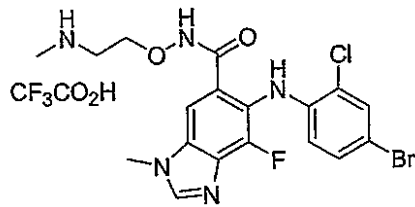
6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ブタ - 3 - エニルオキシ - アミド 2 9 u u には、実施例 1 2 に記載のジヒドロキシル化方法を使用する。MS APCI ( + )  $m/z$  5 0 1 、 5 0 3 (  $M^+$  + Br パターン ) を検出。

40

## 【 0 1 5 6 】

( 実施例 1 4 )

## 【化 3 7】



6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - メチルアミノ - エトキシ ) - アミド T F A 塩 ( 2 9 j j j )

( 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチル ) - メチル - カルバミン酸 t - ブチルエステル 2 9 w w から、塩化メチレン中でトリフルオロ酢酸の脱保護を行って調製する。MS APC I ( + ) m / z 4 7 0 、 4 7 2 ( M + 、 B r パターン ) を検出。

## 【化 3 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.72 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -77.41 (s, 3F), -134.79 (s, 1F).

## 【 0 1 5 7 】

( 実施例 1 5 )

次の化合物は、メチルエステル 8 a 及び適切なアルキル化剤 ( ステップ A ) と、適切なヒドロキシルアミン ( ステップ C ) を使用して、実施例 1 0 に記載のものと類似の方法によって調製する。

## 【表 4】

11c		11e	
11d		11f	

## 【 0 1 5 8 】

( 実施例 1 6 )

次の化合物は、メチルエステル 8 e 及び適切なアルキル化剤 ( ステップ A ) と、適切なヒドロキシルアミン ( ステップ C ) を使用して、実施例 1 0 に記載のものと類似の方法によって調製する。

【表 5】

11g		11j	
11h		11k	
11i		11l	

10

20

## 【 0 1 5 9 】

( 実施例 1 7 )

次の化合物は、メチルエステル 8 c 及び適切なアルキル化剤（ステップ A）と、適切なヒドロキシルアミン（ステップ C）を使用して、実施例 1 0 に記載のものと類似の方法によって調製する。

【表 6】

11m		29kkk	
-----	--	-------	--

30

## 【 0 1 6 0 】

( 実施例 1 8 )

次の化合物は、メチルエステル 8 d 及び適切なアルキル化剤（ステップ A）と、適切なヒドロキシルアミン（ステップ C）を使用して、実施例 1 0 に記載のものと類似の方法によって調製する。

40



【表 7】

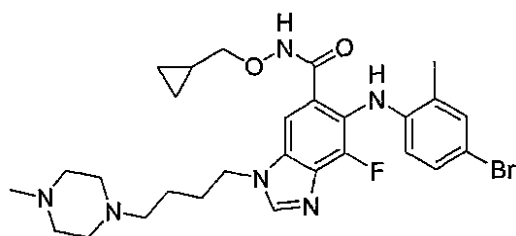
29III		29mmm	
-------	--	-------	--

【0161】

10

(実施例19)

【化39】



20

6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (110)

ステップA: 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - ペンタ - 4 - エニル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル9b: 窒素雰囲気中で、7 - フルオロ - 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル8a (0.915 g、2.419ミリモル)をDMF (18 mL)に懸濁させる。プロモペンテン (0.430 mL、3.629ミリモル) 及び $K_2CO_3$  (0.502 g、3.629ミリモル)を加え、反応混合物を80℃に温める。1時間後、反応混合物を室温に冷却し、1:1の酢酸エチル:ジエチルエーテル100 mL中に注ぐ。有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮する。N3アルキル化及びN1アルキル化型の各生成物を、20:1の塩化メチレン:酢酸エチルで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって分離する。クロマトグラフィーによる分離を2回実施して、異性体の完全な分離を実現する。 $R_f$ の高い生成物がN3生成物9bであり、 $R_f$ の低い生成物がN1生成物である。N3生成物9bの回収量は、0.415 g (38%)である。LC/MS ESI (+) m/z 448、446 (M+1 Brパターン)を検出。N1生成物の回収量は、0.486 g (45%)である。LC/MS ESI (+) m/z 448、446 (M+1 Brパターン)を検出。

30

40

【0162】

ステップB: 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - ペンタ - 4 - エニル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸10d: 6 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - ペンタ - 4 - エニル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル9bを、1:1のTHF:MeOH (10 mL)に溶解させ、NaOHの1N溶液 (2.3 mL)を加える。5時間後、減圧下で有機溶媒を除去し、残渣を水及び100 mLの1:1のTHF:酢酸エチルで希釈する。各層を分離し、水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物0.39 g (100%)が明黄色の固体として得られる。

50

## 【0163】

ステップC：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-ペンタ-4-エニル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11f：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-ペンタ-4-エニル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸10d(0.390g、0.902ミリモル)を、1：1のTHF：塩化メチレン(6mL)に溶解させ、Hunig塩基(0.346mL、1.985ミリモル)を加えた後、PyBOP(0.563g、1.083ミリモル)を加える。10分後、シクロプロピルメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.134g、1.083ミリモル)を加える。16時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.1N HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。黄色の粗製残渣を、酢酸エチルを溶離液とするFCCによって精製すると、純粋な所望の生成物0.315g(70%)が黄色の固体として得られる。MS APCI(+)m/z 503、501(M+1 Brパターン)を検出。

10

## 【0164】

ステップD：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-3-(4,5-ジヒドロキシ-ペンチル)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11m：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-ペンタ-4-エニル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11f(0.307g、0.612ミリモル)を、4：1のTHF：水(8mL)に溶解させ、次いでOsO<sub>4</sub>の0.054M t-BuOH溶液1.134mL(0.061ミリモル)を加えた後、NMO(0.093g、0.796ミリモル)を加える。5時間後、NaHS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の10%溶液を加えて反応混合物を失活させる。10分後、反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル及び塩化メチレンですすぐ。濾液を酢酸エチルで希釈し、0.01N HCl及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。粗生成物を9：1の酢酸エチル：MeOHを溶離液とするFCCによって精製すると、純粋な所望の生成物0.244g(74%)が得られる。

20

## 【0165】

ステップE：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(4-オキシ-ブチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11n：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-3-(4,5-ジヒドロキシ-ペンチル)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11m(0.244g、0.456ミリモル)、THF(5mL)、及びpH7のリン酸緩衝液(3mL)の混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(0.195g、0.911ミリモル)を加える。16時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、橙色の固体を得る。4：1の塩化メチレン：MeOHを溶離液とするFCCによって精製すると、純粋な所望の生成物0.189g(82%)が黄色の固体として得られる。MS APCI(+)m/z 505、503(M+1 Brパターン)を検出。MS APCI(-)m/z 503、501(M-1 Brパターン)を検出。

30

40

## 【0166】

ステップF：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11o：6-(4-ブromo-2-メチル-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(4-オキシ-ブチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11n(15mg、0.030ミリモル)をMeCN(500μL)に溶解させ、メチルピペラジン(10μL、0.089ミリモル)を加えた後、AcOH(5μL、0.089ミリモル)を加える。5分後、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム(12mg、0.045ミリモル

50

）を加える。5分後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 12 mg（69%）が白色の固体として得られる。MS APCI（-） $m/z$  587、585（M-1 Br パターン）を検出。

【化 40】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.1 (ブロード一重線, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.45 (ブロード, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (五重線, 2H), 1.55 (五重線, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.50 (qt, 2H), 0.22 (qt, 2H).

10

【0167】

（実施例 20）

次の化合物は、還元アミノ化（ステップ F）で、適切なアルケニルで置換されたベンズイミダゾールと適切なアミンを使用して、実施例 19 に記載のものと類似の方法によって調製する。

【表 8 - 1】

18a		18o	
18b		18p	
18c		18q	
18d		18r	

20

30

40

50

【表 8 - 2】

18e		18s	
18f		18t	
18g		18u	
18h		18v	
18i		18w	
18j		18x	

10

20

30

40

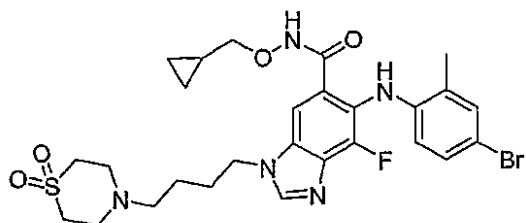
【表 8 - 3】

18k		18y	
18l		18z	
18m		18aa	
18n		18bb	

【 0 1 6 8 】

( 実 施 例 2 1 )

【 化 4 1 】



6 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1<sup>6</sup> - チオモルホリン - 4 - イル ) - プチル ] - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド ( 1 8 c c )

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 4 - チオモルホリン - 4 - イル - プチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 1 8 1 ( 8 m g 、 0 . 0 1 4 ミリモル ) を 1 : 1 : 1 の水 / アセトン / MeOH ( 1 m L ) に溶かした溶液に、NMO ( 1 . 6 m g 、 0 . 0 1 4 ミリモル ) 及び四塩化オスミウム ( 2 5 0 μ L 、 0 . 0 5 4 M の t - B u O H 溶液、 0 . 0 1 4 ミリモル ) を加える。24 時間攪拌した後、溶液を飽和チオ硫酸ナトリウムで希釈し、10 分間攪拌し、酢酸エチルで希釈する。溶液をブライン ( 2 回 ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>

10

20

30

40

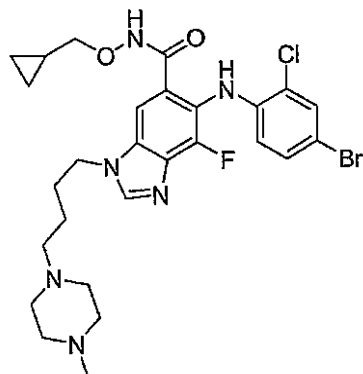
50

SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して、灰色の固体を得る。FCC (10 : 1 のジクロロメタン / メタノール) にかけて、所望の生成物 6 mg (71%) がオフホワイトの固体として得られる。MS ESI (+) m/z 622、624 (M<sup>+</sup>、Br パターン) を検出。

【0169】

(実施例 22)

【化 42】



10

6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド (18 dd)

20

6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 3 - (4 - クロロ - ブチル) - 7 - フルオロ - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 18 ee (10 mg、0.018 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (14 mg、0.092 ミリモル)、及び 1 - メチル - ピペラジン (10 μL、0.092 ミリモル) の溶液を、85 で 3 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 3 回洗浄し、炭酸カリウムの飽和水溶液で 2 回洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して黄色の油にする。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 のジクロロメタン / メタノール、メタノール、20 : 1 のメタノール / トリエチルアミンの順) にかけて、純粋な生成物 (8 mg、72%) がオフホワイトの泡として得られる。MS ESI (+) m/z 607、609 (M<sup>+</sup>、Br パターン) を検出。

30

【化 43】

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.45 (ブロード, 8H), 2.41 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.50 (d, 2H), 0.22 (d, 2H).

【0170】

40

(実施例 23)

次の化合物は、適切なアミン及び第 1 級アルキル塩化物を使用して、実施例 22 に記載のものと類似の方法によって調製する。

【表 9 - 1】

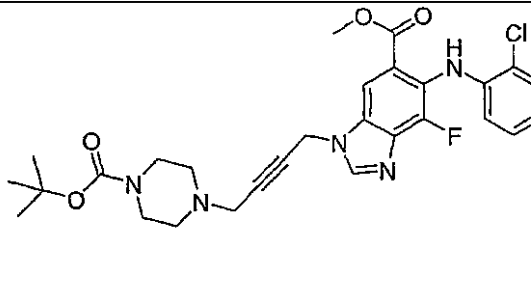
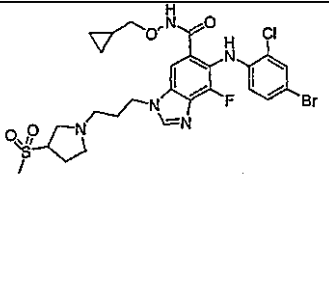
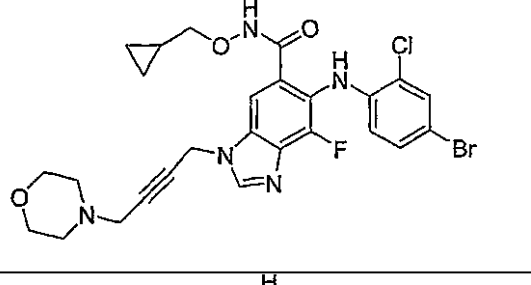
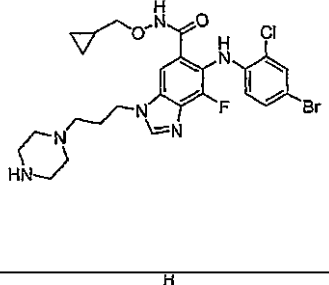
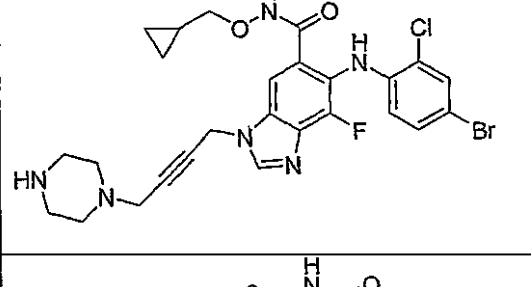
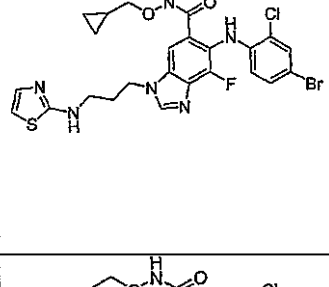
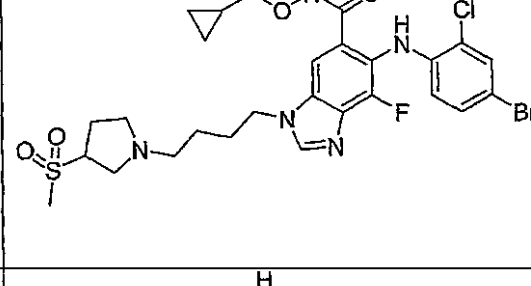
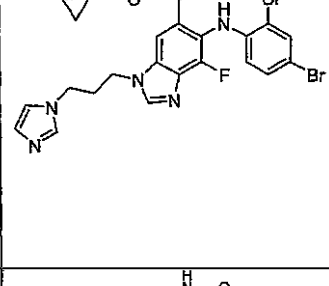
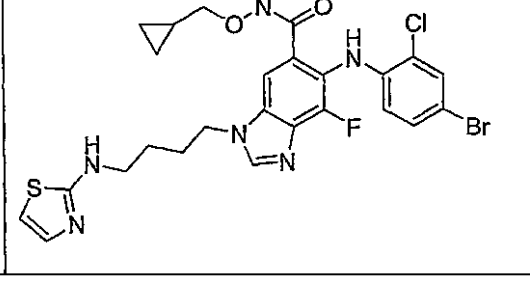
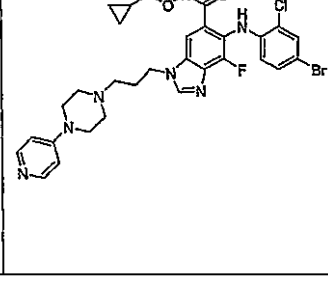
18ff		18tt	
18gg		18uu	
18hh		18vv	
18ii		18ww	

10

20

30

【表 9 - 2】

18jj		18xx	
18kk		18yy	
18ll		18zz	
18mm		18aaa	
18nn		18bbb	

10

20

30

40



【表 9 - 3】

18oo		18ccc	
18pp		18ddd	
18qq		18eee	
18rr		18fff	
18ss			

10

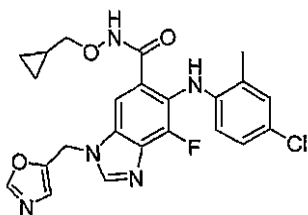
20

30

【 0 1 7 1 】

( 実施例 2 4 )

【 化 4 4 】



40

6 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - オキサゾール  
 - 5 - イルメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ  
 - アミド ( 1 8 g g g )

6 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 2 - オキシ  
 - エチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミ

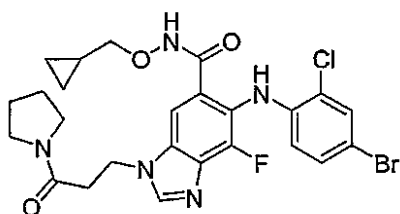
50

10

<sup>1</sup>H NMR

20

## 【化 4 6】



30

40

50

解させ、T F A ( 0 . 5 m L ) を加える。4 5 分後、反応混合物を濃縮乾燥すると、所望の生成物 0 . 4 9 g ( 8 8 % ) が得られる。L C / M S E S I ( + ) m / z 4 7 2 、 4 7 0 ( M + B r パターン ) を検出。

【化 4 7】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 4.55 (t, 2H), 2.89 (t, 2H).

【 0 1 7 4 】

ステップ C : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 3 - オキソ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 3 - ( 2 - カルボキシ - エチル ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 6 0 m g 、 0 . 1 3 ミリモル ) の D M F ( 1 . 8 m L ) 溶液に、室温で H O B t - H <sub>2</sub> O ( 2 4 m g 、 0 . 1 6 ミリモル ) 、 E t <sub>3</sub> N ( 0 . 0 4 3 m L 、 0 . 3 1 ミリモル ) 、 ピロリジン ( 0 . 0 1 1 m L 、 0 . 1 3 ミリモル ) 、 及び E D C I ( 3 4 m g 、 0 . 1 8 ミリモル ) を加える。得られる黄色の溶液を室温で 1 6 時間攪拌する。反応混合物を E t O A c 及び水で希釈し、N H <sub>4</sub> C l 飽和水溶液、ブライン、N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液、及びブラインで洗浄する。有機層を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製材料を得、これをフラッシュクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 3 % M e O H ) によって精製すると、所望の生成物 4 5 m g ( 6 7 % ) が得られる。M S A P C I ( + ) m / z 5 2 3 、 5 2 5 ( M + 、 B r パターン ) を検出。

【 0 1 7 5 】

ステップ D : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 3 - オキソ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 3 - オキソ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 4 1 m g 、 0 . 0 7 9 ミリモル ) の T H F / H <sub>2</sub> O ( 1 . 5 m L / 0 . 7 5 m L ) 溶液に、室温で L i O H の 1 N 水溶液 0 . 2 0 m L ( 0 . 2 0 ミリモル ) を加える。得られる溶液を 1 6 時間攪拌する。H C l の 1 N 水溶液を用いて反応混合物を酸性にし ( 約 p H 2 ~ 3 ) 、 E t O A c で希釈する。有機層を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物 ( 4 2 m g ) を得、これをさらに精製せずにそのまま使用する。

【 0 1 7 6 】

ステップ E : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 3 - オキソ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 1 8 h h h : 標題化合物は、6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 3 - オキソ - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸と、O - シクロプロピルメチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩とから、ステップ A に記載の標準の結合手順によって調製する。M S A P C I ( + ) m / z 5 7 8 、 5 8 0 ( M + 、 B r パターン ) を検出。

## 【化 4 8】

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.39 (890m, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.22 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -132.94 (s, 1F).

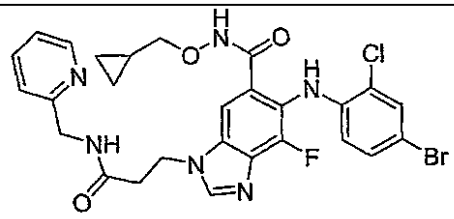
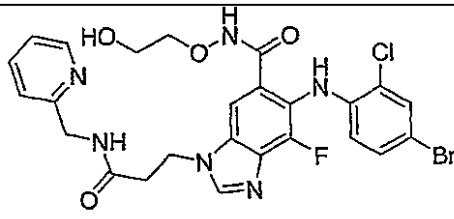
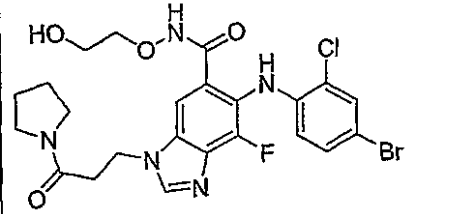
## 【 0 1 7 7 】

10

(実施例 2 6)

次の化合物は、メチルエステル 8 b 及び適切なアミンを使用して、実施例 2 5 に記載のものと類似の方法によって調製する。

## 【表 1 0】

18iii		18kkk	
18jjj			

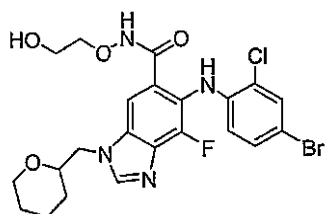
20

## 【 0 1 7 8 】

30

(実施例 2 7)

## 【化 4 9】



40

6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド (11 p)

ステップ A : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 11 q : 6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b (0.25 g、0.63 ミリモル) を、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させる。2 - ブロモメチル - テトラヒドロ - ピラン (0.34 g、1.88 ミリモル) 及び炭酸カリウム (0.26 g、1.88 ミリモル) を加え、反応混合物を、N<sub>2</sub> 中かつ 60 °C で 12 時間攪

50

拌する。反応混合物を分液漏斗に注ぎ、酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。酢酸エチル層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。得られる固体をジエチルエーテルで摩砕すると、淡黄色の固体 (NMRによるとN3位置異性体) と、黄色の濾液 (NMRによるとN1及びN3位置異性体の混合物) が得られる。固体を収集し、ジエチルエーテルで洗浄すると、純粋な所望のN3位置異性体生成物 0.12 g (37%) が淡黄色の固体として得られる。MS ESI (+)  $m/z$  496、498 ( $M^+$ 、Brパターン) を検出。

## 【0179】

ステップB: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 11r: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 11q を 4:1 のテトラヒドロフラン/水 (2.5 mL) 中に懸濁させ、LiOH の 1 M 水溶液 (2.5 mL) を加える。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物は均質になり、反応が完了する。反応混合物を 0 に冷却し、水で希釈し、溶液の pH が 1~2 になるまで HCl の 2 M 水溶液を滴下するが、その時点で反応混合物は懸濁液に変わる。反応混合物を分液漏斗に注ぎ、酢酸エチル/テトラヒドロフラン及び水で希釈し、各層を分離する。水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 0.11 g (100%) が白色の固体として得られる。MS ESI (+)  $m/z$  482、484 ( $M^+$ 、Brパターン) を検出。

## 【0180】

ステップC: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド 11s: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 11r (0.11 g、0.23 ミリモル) を、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させる。HOBt (0.037 g、0.27 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.094 mL、0.68 ミリモル) を加える。次いで、O-(2-ビニルオキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン (0.028 g、0.27 ミリモル) 及び EDCI (0.056 g、0.29 ミリモル) を加え、反応混合物を、反応が完了したことが HPLC によってわかるまで (2~3 日間)、 $\text{N}_2$  中かつ室温で攪拌する。反応混合物を分液漏斗に注ぎ、酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。酢酸エチル層を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液 (2 回)、ブライン (1 回)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 回)、水 (1 回)、及びブライン (1 回) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。得られる固体を FCC (15:1 の塩化メチレン:メタノールを溶離液とする) によって精製すると、純粋な所望の生成物 0.039 g (79%) がオフホワイトの固体として得られる。MS ESI (+)  $m/z$  567、569 ( $M^+$ 、Brパターン) を検出。

## 【0181】

ステップD: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド 11p: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルメチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド 11s (0.039 g、0.068 ミリモル) をエタノール (2 mL) に溶解させ、HCl の 2 M 水溶液 (200  $\mu\text{L}$ ) を加える。反応混合物を室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、次いで pH が 7 になるまで NaOH の 2 M 水溶液 (約 200  $\mu\text{L}$ ) を用いて中和し、減圧下で濃縮する。残渣を分液漏斗で酢酸エチルとブラインとに分配し、各層を分離する。酢酸エチル層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の

生成物 0.034 g (91%) がオフホワイトの固体として得られる。MS ESI (+)  $m/z$  541, 543 (M<sup>+</sup>, Br パターン) を検出。

【化 50】

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.40 (dd, ABX パターンの A, 1H), 4.28 (dd, ABX パターンの B, 1H), 3.92 (m, ABX パターンの X, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.35 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.54 (m, 3H), 1.30 (m, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -134.87 (s).

10

【0182】

(実施例 28)

次の化合物は、適切なメチルエステル、アルキル化剤 (ステップ A)、及び適切なヒドロキシルアミン (ステップ C) を使用して、実施例 27 に記載のものと類似の方法によって調製する。

【表 11】

11t		11x	
11u		11y	
11v		11z	
11w		11aa	

20

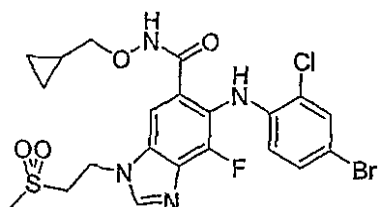
30

40

【0183】

(実施例 29)

## 【化 5 1】



10

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 2 - メタン  
スルホニル - エチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメト  
キシ - アミド ( 1 1 b b )

ステップ A : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 -  
( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチル  
エステル 1 1 c c : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ -  
3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b ( 1 . 5 5 g 、 3 . 8 9  
ミリモル ) を、N<sub>2</sub> 中で 1 5 m L の D M F に溶解させる。K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 0 . 7 0 g 、 5 .  
0 6 ミリモル ) を加えた後、メチルピニルスルホン ( 0 . 4 1 m L 、 4 . 6 7 ミリモル )  
を加える。室温で 1 6 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈する。各層  
を分離し、有機層を水 ( 3 回 ) 及びブラインで洗浄する。水性の洗液を合わせて酢酸エチ  
ルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮する  
。残渣を塩化メチレンに溶解させ、ジエチルエーテルで沈殿させることによる精製を数回  
繰り返すと、純粋な所望の生成物 1 . 1 6 g ( 5 9 % ) が黄色の固体として得られる。M  
S A P C I ( + ) m / z 5 0 6 、 5 0 4 ( M + B r パターン ) 及び 4 0 0 、 3 9 8 ( M  
- メチルエチルスルホン B r パターン ) 。

20

## 【 0 1 8 4 】

ステップ B : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 -  
( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロ  
プロピルメトキシ - アミド 1 1 b b : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ )  
- 7 - フルオロ - 3 - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール -  
5 - カルボン酸メチルエステル 1 1 c c に、これまでに述べた方法を使用して、6 - ( 4  
- ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 2 - メタンスルホニル  
- エチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミ  
ドを得る。M S A P C I ( + ) m / z 5 6 1 、 5 5 9 ( M + B r パターン ) 及び M S  
A P C I ( - ) m / z 5 5 9 、 5 5 7 ( M - B r パターン ) を検出。

30

## 【化 5 2】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.75 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H),  
7.62 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.78 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.07  
(s, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.21 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -  
132.66 (s).

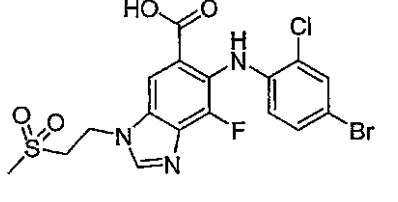
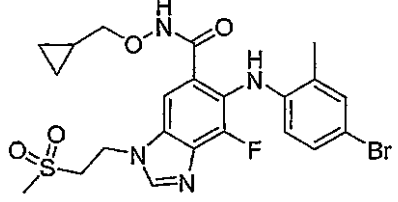
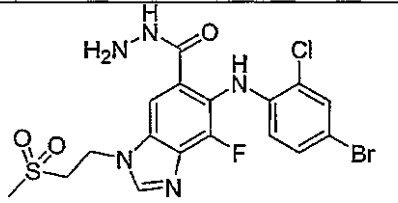
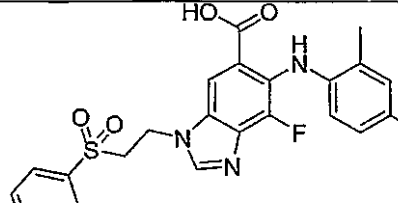
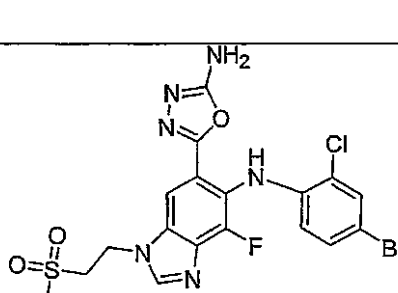
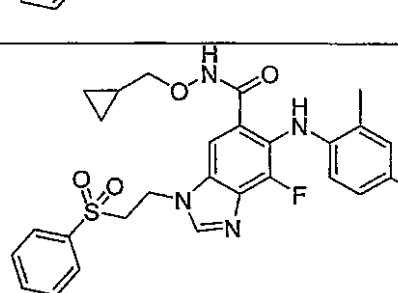
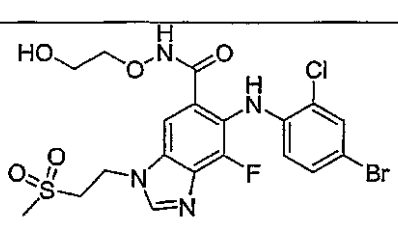
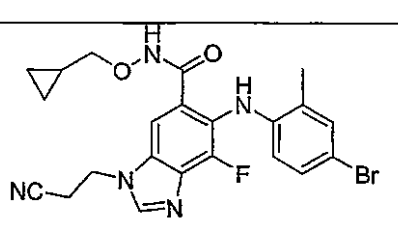
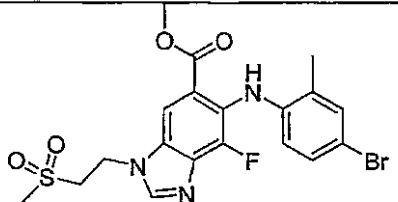
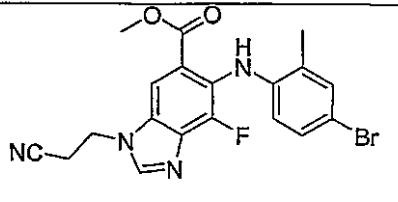
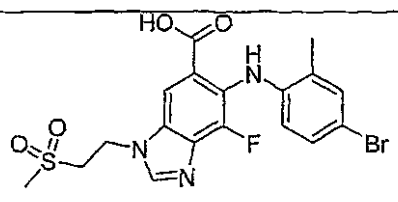
40

## 【 0 1 8 5 】

( 実施例 3 0 )

次の化合物は、相応するメチルエステル、M i c h a e l アクセプター、及びこれまで  
に記載した方法を使用して同様に調製する。

【表 1 2】

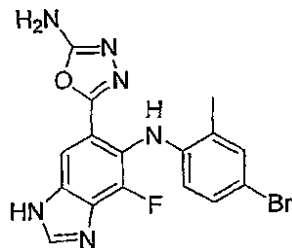
11dd		11jj	
11ee		11kk	
11ff		11ll	
11gg		11mm	
11hh		11nn	
11ii			

【 0 1 8 6 】

( 実施例 3 1 )



## 【化 5 3】



10

〔 6 - ( 5 - アミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル 〕 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル ) - アミン ( 2 4 a )

ステップ A : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ヒドラジド 2 0 a : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 a ( 0 . 0 5 1 g 、 0 . 1 3 5 ミリモル ) を E t O H ( 5 m L ) に懸濁させ、ヒドラジン水和物 ( 0 . 1 1 8 g 、 2 . 0 2 3 ミリモル ) を加える。反応混合物を還流させながら 1 6 時間加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮し、9 7 : 3 の酢酸エチル : M e O H を溶離液とする F C C によって精製すると、純粋な所望の生成物 0 . 0 4 1 g ( 8 1 % ) が得られる。LC / MS E S I ( + ) m / z 3 7 8 、 3 8 0 ( M + B r パターン ) を検出。

20

## 【 0 1 8 7 】

ステップ B : [ 6 - ( 5 - アミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル ) - アミン 2 4 a : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ヒドラジド 2 0 a ( 0 . 0 4 1 g 、 0 . 1 0 9 ミリモル ) を、1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 5 m L ) に懸濁させ、臭化シアンの 3 M 塩化メチレン溶液 3 6 μ L を加える。次いで、水 ( 1 . 5 m L ) 中 N a H C O <sub>3</sub> ( 9 m g 、 0 . 1 0 9 ミリモル ) を加える。1 6 時間後、反応混合物を水及びブラインで希釈し、T H F での抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮する。9 8 : 2 の酢酸エチル : M e O H を溶離液とする F C C によって精製すると、純粋な所望の生成物 2 4 m g ( 5 5 % ) が黄色の固体として得られる。LC / MS E S I ( + ) m / z 4 0 3 、 4 0 5 ( M + B r パターン ) を検出。

30

## 【化 5 4】

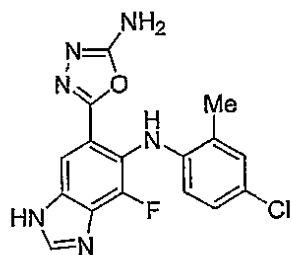
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.97 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.40 (bs, 1H), 2.34 (s, 3H).

40

## 【 0 1 8 8 】

( 実施例 3 2 )

## 【化 5 5】



10

[ 6 - ( 5 - アミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル ) - アミン ( 2 4 b )

[ 6 - ( 5 - アミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル ) - アミン 2 4 b は、6 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 e から出発して、実施例 3 1 に記載のとおり調製する。LC / MS ESI ( + ) m / z 3 5 9、3 6 1 ( M + C l パターン ) を検出。

20

## 【化 5 6】

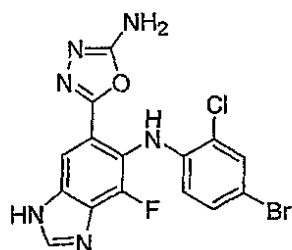
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.42 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H) 7.48 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.48 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H).

## 【 0 1 8 9 】

( 実施例 3 3 )

## 【化 5 7】



30

40

[ 6 - ( 5 - アミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル ) - アミン ( 2 4 c )

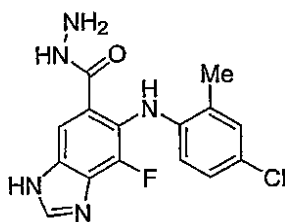
[ 6 - ( 5 - アミノ - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル ) - アミン 2 4 c は、6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b から出発して、実施例 3 1 に記載のとおり調製する。MS APCI ( + ) m / z 4 2 5、4 2 3 ( M + B r パターン ) 及び MS APCI ( - ) m / z 4 2 3、4 2 1 ( M - B r パターン ) を検出。

## 【 0 1 9 0 】

50

(実施例 34)

【化 58】



10

6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ヒドラジド (20b)

6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ヒドラジド 20b は、6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8e から、実施例 31 ステップ A に記載のとおり調製する。LC/MS ESI (+) m/z 334、336 (M + Cl パターン) を検出。

【化 59】

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

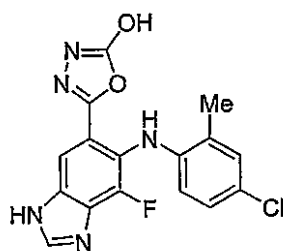
δ 13.09 (bs, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.41 (bs, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

20

【0191】

(実施例 35)

【化 60】



30

5 - [6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オール (22a)

6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ヒドラジド 20b (0.050 g、0.150 ミリモル) を PhMe (2 mL) に懸濁させ、ホスゲンの 20% PhMe 溶液 (0.24 mL、0.45 ミリモル) を加える。反応混合物を N<sub>2</sub> 中で還流させながら 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。THF と 10% HCl の 1:1 混合物 (20 mL) を加えて反応混合物を失活させる。各層を分離し、水層を THF (3 回) での抽出にかける。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 54 mg (99%) が黄色の固体として得られる。LC/MS ESI (+) m/z 360、362 (M + Cl パターン) を検出。

40

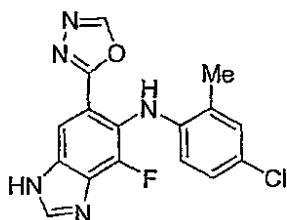
## 【化 6 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.64 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H).

## 【 0 1 9 2 】

( 実施例 3 6 )

## 【化 6 2】



10

( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル ) - ( 4 - フルオロ - 6 - [ 1 , 3 , 4 ] オキサ  
ジアゾール - 2 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - アミン ( 2 1 a )

20

6 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミ  
ダゾール - 5 - カルボン酸ヒドラジド 2 0 b ( 0 . 0 4 8 g 、 0 . 1 4 4 ミリモル ) を 3  
m L の無水 E t O H に懸濁させ、H C ( O E t ) <sub>3</sub> ( 0 . 6 0 m L 、 3 . 5 4 ミリモル )  
を加えた後、触媒の p T s O H ・ H <sub>2</sub> O を加える。反応混合物を N <sub>2</sub> 中で加熱還流する。  
2 時間後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮する。フラッシュカラムクロマトグ  
ラフィー ( 9 7 : 3 の酢酸エチル : M e O H ) によって精製すると、所望の生成物 3 6 m  
g ( 7 3 % ) が明黄色の固体として得られる。L C / M S E S I ( + ) m / z 3 4 4 、  
3 4 6 ( M + C 1 パターン ) を検出。

## 【化 6 3】

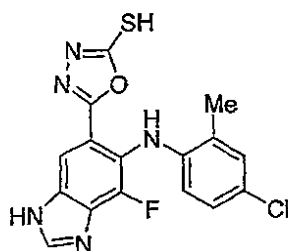
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.10 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (bs,  
1H), 7.78 (bs, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.41 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H).

30

## 【 0 1 9 3 】

( 実施例 3 7 )

## 【化 6 4】



40

5 - [ 6 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベン  
ゾイミダゾール - 5 - イル ] - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - チオール ( 2 3 a  
)

N <sub>2</sub> 中で、6 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H -

50

ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸ヒドラジド 20b (0.050 g、0.150 ミリモル) を 3 mL の無水 EtOH に懸濁させ、0 に冷却する。CS<sub>2</sub> (26 mg、0.346 ミリモル) を加えた後、粉末 KOH (8 mg、0.150 ミリモル) を加える。0 で 30 分間攪拌した後、反応混合物を加熱還流する。3.5 時間後、水を加えて反応混合物を失活させた後、酢酸エチル及び 1 N HCl を加える。各層を分離し、水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮すると、所望の生成物が黄色の固体として得られる。LC/MS ESI (+) m/z 376、378 (M + Cl パターン) を検出。

【化 6 5】

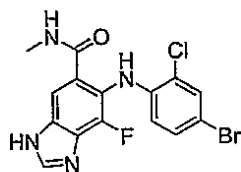
<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 2.28 (s, 3H).

【0194】

(実施例 38)

【化 6 6】



6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルアミド (1100)

6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 10c (0.029 g、0.076 ミリモル) を N, N - ジメチルホルムアミド (1.1 mL) に溶解させる。HOBt (0.016 g、0.10 ミリモル)、トリエチルアミン (0.028 mL、0.20 ミリモル)、メチルアミン (0.059 mL、0.12 ミリモル、2 M のテトラヒドロフラン溶液)、及び EDCI (0.019 g、0.10 ミリモル) を、反応混合物に室温で順次加える。溶液を N<sub>2</sub> 中かつ室温で 16 時間攪拌する。反応混合物を分液漏斗に注ぎ、酢酸エチル及び水で希釈し、各層を分離する。酢酸エチル層を、NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (2 回)、ブライン (1 回)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 回)、水 (1 回)、及びブライン (1 回) で順次洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮する。得られる固体を FCC (19:1 の塩化メチレン:メタノールを溶離液とする) によって精製すると、純粋な所望の生成物 0.013 g (42%) が得られる。MS APCI (+) m/z 397、399 (M +, Br パターン) を検出。

【化 6 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (ブロード, 1H),

8.69 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.50 (dd, 1H), 2.76

及び 2.75 (s 及び s, 3H トータル, アミド回転異性体). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -132.69 (s).

【0195】

(実施例 39)

10

20

30

40

50

次の化合物は、上記実施例 38 に記載のものと類似の方法を使用して、適切なカルボン酸とアミンを使用することによって調製する。2 個のアミン官能基を含む場合は、結合反応の際に適切なモノ Boc で保護されたアミンを使用し、最終ステップの際に標準の TFA 脱保護条件下で後から Boc 基を除去する。

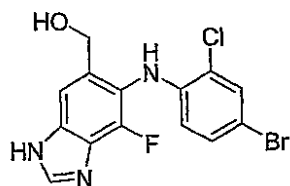
【表 13】

11pp		11uu	
11qq		11vv	
11rr		11ww	
11ss		11xx	
11tt			

【0196】

(実施例 40)

【化 68】



[6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-メタノール(10e)

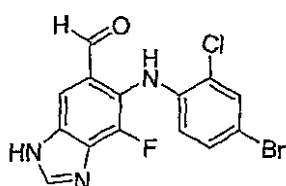
6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 b ( 1 . 0 6 g , 2 . 6 5 ミリモル ) をテトラヒドロフラン ( 2 5 m L ) に懸濁させ、 - 7 8 に冷却する。反応混合物に、水素化リチウムアルミニウム ( 8 . 0 3 m L , 8 . 0 3 ミリモル、1 M のテトラヒドロフラン溶液 ) を滴下する。 - 7 8 で 1 0 分間攪拌した後、反応混合物を 0 に温め、均質な溶液にする。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次いで再び - 7 8 に冷却する。MeOH を用いて反応混合物を失活させ、ロッシェル塩で希釈し、室温に温め、1 時間攪拌する。次いで、反応混合物を分液漏斗に注ぎ、酢酸エチルで希釈し、各層を分離する。水相を酢酸エチルでの抽出にかける。酢酸エチル層を合わせて乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 0 . 9 8 g ( 1 0 0 % ) が淡黄色の固体として得られる。MS ESI ( + ) m / z 3 7 0 , 3 7 2 ( M + , Br パターン ) を検出。

10

【 0 1 9 7 】

( 実施例 4 1 )

【 化 6 9 】



20

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド ( 1 0 f )

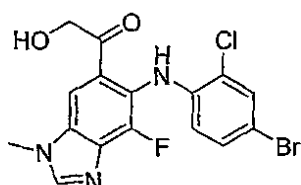
[ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - メタノール 1 0 e ( 0 . 9 6 g , 2 . 5 8 ミリモル ) をテトラヒドロフラン / アセトン ( 1 : 1 , 1 5 m L ) 中に溶解させ、MnO<sub>2</sub> ( 2 . 2 4 g , 2 5 . 8 ミリモル ) を加える。反応混合物を N<sub>2</sub> 中かつ 5 0 で 1 0 時間攪拌する。反応混合物をシリカゲルで濾過し、塩化メチレン / メタノール ( 1 0 : 1 , 1 L ) で溶離する。減圧下で濾液を濃縮して、体積を少なくし、次いで、Acrodisc シリンジフィルターで濾過して、シリカゲルを通過した少量の MnO<sub>2</sub> を除去する。減圧下で濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 2 0 : 1 の塩化メチレン : メタノールを溶離液とする ) によって精製すると、純粋な所望の生成物 0 . 8 1 g ( 8 5 % ) が明黄色の固体として得られる。MS ESI ( + ) m / z 3 6 8 , 3 7 0 ( M + , Br パターン ) を検出。

30

【 0 1 9 8 】

( 実施例 4 2 )

【 化 7 0 】



40

1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - エタノン ( 1 0 g )

ステップ A : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メトキシメトキシ - エタノ

50

ール10i:トリブチル-メトキシメトキシメチル-スタンナン(864mg、2.37ミリモル、J. Org. Chem. 1988年、第53巻、4131ページに報告されている手順によって調製)の-78のTHF(8mL)溶液に、n-BuLi(0.94mL、2.35ミリモル、2.5Mのヘキサン溶液)を加える。3分間攪拌した後、6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド10h(59mg、0.15ミリモル)のTHF(2mL)溶液を-78で加える。-78で40分間攪拌した後、反応液を、-78のNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液を用いて失活させ、室温に温め、EtOAcで希釈する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1.5%MeOH)によって精製すると、所望の生成物(45mg、64%)が得られる。MS APCI(+) m/z 458、460(M<sup>+</sup>、Brパターン)を検出。

10

## 【0199】

ステップB:1-[6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-メトキシメトキシ-エタノン10j:1-[6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-メトキシメトキシ-エタノール10i(44mg、0.096ミリモル)及びDesse-Martinペルヨージナン(49mg、0.12ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5mL)に溶かした溶液を、室温で1.5時間攪拌する。反応混合物をエーテル(3mL)で希釈する。チオ硫酸ナトリウム五水和物(74mg)を含有するNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液(1mL)を加える。得られる混合物を10分間攪拌し、EtOAcで希釈する。有機層をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製材料を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(1.5%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中MeOH)によって精製すると、所望の生成物(31mg、71%)が得られる。MS APCI(+) m/z 456、458(M<sup>+</sup>、Brパターン)を検出。

20

## 【0200】

ステップC:1-[6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-ヒドロキシ-エタノン10:1-[6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-メトキシメトキシ-エタノン10j(15mg、0.033ミリモル)、HClの10%水溶液(0.3mL)、メタノール(0.01mL)、及び水(0.05mL)の混合物を室温で3日間攪拌する。反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液で中和し、EtOAcで希釈する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1.5%MeOH)によって精製すると、所望の生成物(7.3mg、54%)が得られる。MS APCI(+) m/z 412、414(M<sup>+</sup>、Brパターン)を検出。

30

## 【化71】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>)

40

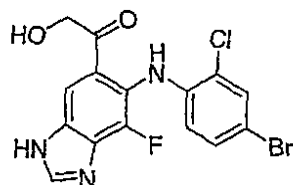
δ 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.06 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) -132.45 (s, 1F).

## 【0201】

(実施例43)



## 【化 7 2】



1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - エタノン ( 1 0 k )

10

ステップ A : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メトキシメトキシ - エタノール 1 0 l : 実施例 4 2 ステップ A に記載の手順に従って、6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド 1 0 f をトリブチル - メトキシメトキシメチル - スタンナンで処理すると、化合物 1 0 l が得られる。MS APC I ( + ) m / z 4 4 4、4 4 6 ( M +、B r パターン ) を検出。

## 【 0 2 0 2 】

ステップ B : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メトキシメトキシ - エタノン 1 0 m : 塩化オキサリル ( 0 . 1 1 m L、0 . 2 2 ミリモル ) の - 7 8 の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 m L ) 溶液に、D M S O ( 0 . 0 1 6 m L、0 . 2 2 ミリモル ) を加える。3 分間攪拌した後、1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メトキシメトキシ - エタノール 1 0 l ( 2 5 m g、0 . 0 5 6 ミリモル ) の塩化メチレン ( 1 m L ) 溶液を加える。得られる溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌する。T E A ( 0 . 1 m L、0 . 7 1 ミリモル ) を加える。反応混合物をゆっくりと室温に温め、室温で 5 分間攪拌し、水及び C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で希釈する。有機層を分離し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用する。

20

## 【 0 2 0 3 】

ステップ C : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - ヒドロキシ - エタノン 1 0 k : 実施例 4 2 ステップ C に記載の手順に従って、1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メトキシメトキシ - エタノン 1 0 m の脱保護を行うと、化合物 1 0 k が得られる。MS APC I ( + ) m / z 3 9 8、4 0 0 ( M +、B r パターン ) を検出。

30

## 【化 7 3】

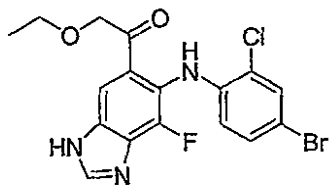
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 4.90 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -133.96 (s, 1F).

40

## 【 0 2 0 4 】

( 実施例 4 4 )

## 【化 7 4】



1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベン  
ゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - エトキシ - エタノン ( 1 0 n ) 10

ステップ A : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ  
- 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - エトキシ - エタノール 1 0 o : リチオメ  
チルエチルエーテルの T H F ( 6 m L ) 溶液 ( 4 , 4 ' - ジ - t - ブチルピフェニル ( 5  
8 5 m g 、 2 . 2 0 ミリモル ) 、 L i ( 1 8 m g 、 2 . 5 9 ミリモル ) 、 及び E t O C H  
2 C l ( 0 . 2 0 m L 、 2 . 0 5 ミリモル ) から、T e t r a h e d r o n 1 9 9 6 年、  
第 5 2 巻、1 6 4 3 ページに報告されている手順によって調製) に、- 7 8 で、6 - ( 4  
- ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール  
- 5 - カルバルデヒド 1 0 f ( 2 9 m g 、 0 . 0 8 0 ミリモル ) の T H F ( 1 m L ) 溶液  
を加える。得られる溶液を 1 時間攪拌し、次いで、- 7 8 の N H 4 C l 飽和水溶液を用  
いて失活させ、室温に温め、E t O A c での抽出にかける。有機層をブラインで洗浄し、  
M g S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( 1  
0 0 % C H 2 C l 2 から C H 2 C l 2 中 3 % ~ 5 % M e O H ) によって精製すると、所望  
の生成物 ( 1 5 m g 、 4 4 % ) が得られる。M S A P C I ( + ) m / z 4 2 8 、 4 3 0  
( M + 、 B r パターン ) を検出。 20

## 【 0 2 0 5 】

ステップ B : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ  
- 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - エトキシ - エタノン ] 1 0 n : 標題化合  
物は、反応混合物を、チオ硫酸ナトリウム五水和物を含有する N a H C O 3 の飽和水溶液  
で処理しないことを除き、実施例 4 2 ステップ B に記載の手順に従って、1 - [ 6 - ( 4  
- ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール -  
5 - イル ] - 2 - エトキシ - エタノール 1 0 o から調製する。M S A P C I ( + ) m /  
z 4 2 6 、 4 2 8 ( M + 、 B r パターン ) を検出。 30

## 【化 7 5】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H),

8.04 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.57 (q, 2H), 1.19

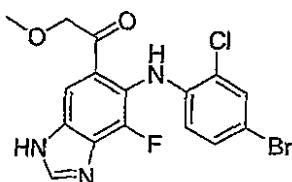
(t, 3H);  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -133.96 (s).

40

## 【 0 2 0 6 】

( 実施例 4 5 )

## 【化 7 6】



50

1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メトキシ - エタノン ( 10 p )

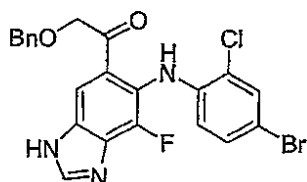
1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メトキシ - エタノン 10 p は、6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド 10 f とリチオメチルメチルエーテルから、実施例 44 に記載の手順によって調製する。MS APC I ( + ) m / z 412、414 ( M + 、Br パターン ) を検出。

【 0207 】

( 実施例 46 )

【 化 77 】

10



2 - ベンジルオキシ - 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - エタノン ( 10 q )

20

ステップ A : 2 - ベンジルオキシ - 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - エタノール 10 r : ベンジルオキシメチルリチウムの THF 溶液 ( 2 mL、n - Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>2</sub>OBn ( 505 mg、1.23 ミリモル ) と n - BuLi ( 0.49 mL、1.22 ミリモル、2.5 M のヘキサン溶液 ) とから、J. Am. Chem. Soc. 1978 年、第 100 巻、1481 ページに報告されている手順によって調製 ) に、- 78 で、6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド 10 f ( 51 mg、0.14 ミリモル ) の THF ( 3 mL ) 溶液を加える。得られる溶液を - 78 で 1 時間攪拌する。反応液を、NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液を用いて失活させ、EtOAc での抽出にかける。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 3% MeOH ) によって精製すると、所望の生成物 ( 46 mg、68% ) が得られる。MS APC I ( + ) m / z 490、492 ( M + 、Br パターン ) を検出。

30

【 0208 】

ステップ B : 2 - ベンジルオキシ - 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - エタノール 10 q : 標題化合物は、反応混合物を、チオ硫酸ナトリウム五水和物を含む NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で処理しないことを除き、実施例 42 ステップ B に記載の手順によって、2 - ベンジルオキシ - 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - エタノール 10 r から調製する。MS APC I ( + ) m / z 488、490 ( M + 、Br パターン ) を検出。

40

【 化 78 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.37

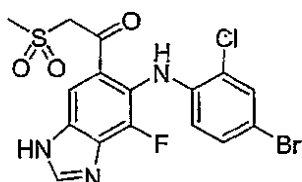
(s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.19 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -134.52 (s).

【 0209 】

50

(実施例 47)

【化 79】



1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メタンスルホニル - エタノン ( 10 s )

ステップ A : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メタンスルホニル - エタノール 10 t :

メチルスルホン ( 65 mg、0.68 ミリモル ) の THF ( 1.5 mL ) 溶液に、 - 78

で n - BuLi の溶液 ( 0.27 mL、0.68 ミリモル、2.5 M のヘキサン溶液 )

を加える。5 分間攪拌した後、HMPA ( 0.1 mL ) を加える。さらに 10 分間攪拌し

た後、6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド 10 f ( 26 mg、0.069 ミリモル ) の THF (

1 mL ) 溶液を加える。得られる溶液を - 78 で 1.5 時間攪拌する。反応液を、NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液を用いて失活させ、室温に温め、EtOAc で希釈する。有機層を水

で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 3 % MeOH ) によって精製して、粗製の所望の生成物 ( 31 mg、96 % ) を得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用する。MS APCI ( + )

m / z 462、464 ( M +、Br パターン ) を検出。

【 0210 】

ステップ B : 1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メタンスルホニル - エタノン 10 s

標題化合物は、反応混合物を、チオ硫酸ナトリウム五水和物を含有する NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で処理しないことを除き、実施例 42 ステップ B に記載の手順によって、1 -

[ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - 2 - メタンスルホニル - エタノール 10 t から調製する。MS

APCI ( + ) m / z 460、462 ( M +、Br パターン ) を検出。

【化 80】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-*d*<sub>6</sub>) δ

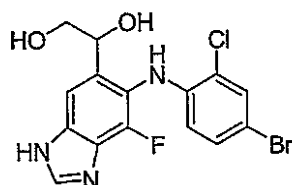
8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.15 (s,

3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, アセトン-*d*<sub>6</sub>) -132.97 (s).

【 0211 】

(実施例 48)

【化 81】



1 - [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベン

ゾイミダゾール - 5 - イル] - エタン - 1, 2 - ジオール (10 u)

ステップ A: 1 - [6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 - (イソプロポキシ - ジメチル - シラニル) - エタノール 10 v : Mg とクロロメチルジメチルイソプロポキシシランから調製したグリニャール試薬 (Org. Synth. 1992 年、第 69 巻、96 ページ) [4.4 mL、3.26 ミリモル、0.74 M 溶液 (純度 90 % ベース)] の THF 溶液に、-78 で、6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド 10 f (200 mg、0.54 ミリモル) の THF (1 mL) 溶液を加える。-78 で 1 時間攪拌した後、反応液を、NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液を用いて失活させ、EtOAc での抽出にかける。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の所望の生成物を得、これをそれ以上精製せずにそのまま使用する。

10

#### 【0212】

ステップ B: 1 - [6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - エタン - 1, 2 - ジオール 10 u : 粗製の 1 - [6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 2 - (イソプロポキシ - ジメチル - シラニル) - エタノール 10 v の入った MeOH - THF (5 mL - 5 mL) に、室温で KHCO<sub>3</sub> (54 mg、0.54 ミリモル)、KF (74 mg、1.27 ミリモル)、及び H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の 30 % 水溶液 (0.20 mL) を加える。室温で 3.5 時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc での抽出にかける。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 8 % ~ 10 % MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (74 mg、34 %) が得られる。MS APC I (+) m/z 400、402 (M<sup>+</sup>、Br パターン) を検出。

20

#### 【化 8 2】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.62 (ブロード s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H),

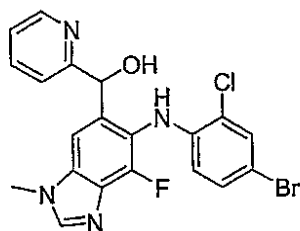
4.96 (t, 1H), 3.64 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -136.87 (s).

30

#### 【0213】

(実施例 49)

#### 【化 8 3】



40

[6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - ピリジン - 2 - イル - メタノール (10 w)

2 - ブロモピリジン (0.10 mL、1.04 ミリモル) の -78 の THF (3 mL) 溶液に、n-BuLi (0.39 mL、0.98 ミリモル、2.5 M のヘキサン溶液) を加える。-78 で 10 分間攪拌した後、6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド 10 h (25 mg、0.064 ミリモル) の THF (1 mL) 溶液を加える。得られる反応混合物を -78 で 1.5 時間攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl の飽和水溶液で失活させ、EtOAc

50

での抽出にかける。有機層を  $MgSO_4$  上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2$  中 2.5%  $MeOH$ ) によって精製すると、所望の生成物 (18 mg、62%) が得られる。MS APCI (+)  $m/z$  461、463 ( $M^+$ 、 $Br$  パターン) を検出。

【化 8 4】

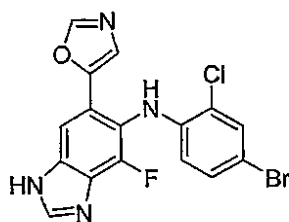
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.31 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.11 (dd, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H);  
 $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CD_3OD$ ) -135.79 (s).

10

【0214】

(実施例 50)

【化 8 5】



20

(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-(4-フルオロ-6-オキサゾール-5-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アミン (10 x)

ステップ A: [6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(2-メタンスルホニル-エチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-メタノール 10 y: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(2-メタンスルホニル-エチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 11 cc (0.300 g、0.594 ミリモル) を、 $N_2$  中で、 $EtOH$  (6 mL) と  $THF$  (4 mL) の混合物中に懸濁させる。 $NaBH_4$  (0.112 g、2.97 ミリモル) を加える。約 4 日間攪拌した後、反応混合物の pH が 7 になるまで  $AcOH$  を加えて、反応混合物を失活させる。反応混合物を減圧下で濃縮乾燥し、残渣を酢酸エチルと水とに分配する。各層を分離し、有機層を水 (3 回)、ブラインで洗浄し、乾燥させる ( $Na_2SO_4$ )。減圧下で有機層を濃縮していくと、白色の沈殿が生成し、これを濾過によって収集すると、純粋な所望の生成物 0.225 g (79%) が得られる。LC/MS ESI (+)  $m/z$  478、476 ( $M^+$   $Br$  パターン) を検出。

30

【0215】

ステップ B: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(2-メタンスルホニル-エチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド 10 z: [6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(2-メタンスルホニル-エチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-メタノール 10 y (0.050、0.105 ミリモル) を、 $N_2$  で 1:1 の  $THF$ : アセトン (2 mL) 中に溶解させ、 $MnO_2$  (0.046 g、0.524 ミリモル) を加える。反応混合物を室温で 16 時間、次いで 55 で 5 時間攪拌する。追加の  $MnO_2$  (0.046 g、0.524 ミリモル) を加え、反応混合物を 55 で 2 時間攪拌する。反応混合物を濃縮乾燥し、残渣を 10:1 の塩化メチレン:  $MeOH$  中に溶解させる。溶液を、10:1 の塩化メチレン:  $MeOH$  を溶離液として、シリカゲル充填物を通して濾過する。得られる濾液を減圧下で濃縮すると、所望の生成物 41 mg (82%) が明黄色の固体として得られる。

40

【0216】

50

ステップC：(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-(4-フルオロ-6-オキサゾール-5-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アミン10x：6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-(2-メタンスルホニル-エチル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド10z(0.025g、0.053ミリモル)をMeOH(2mL)に懸濁させ、 $K_2CO_3$ (0.015g、0.105ミリモル)を加えた後、トシルメチルイソシアニド(0.011g、0.058ミリモル)を加える。反応混合物を $N_2$ 中で16時間加熱還流する。冷却した後、追加のイソシアン酸トシルメチル(0.011g、0.058ミリモル)を加え、反応混合物を $N_2$ 中で16時間加熱還流する。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、酢酸エチルに溶解させる。有機溶液を水及びブラインで洗浄する。水性の洗液を合わせて酢酸エチルでの抽出にける。有機抽出物を合わせて乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で濃縮する。20：1の塩化メチレン：MeOHを溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4mg(18%)の所望の生成物10xと、1mg(4%)の(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-[4-フルオロ-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-6-オキサゾール-5-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アミンが得られる。

【0217】

(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-(4-フルオロ-6-オキサゾール-5-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アミン10x。LC/MS ESI(+)  
m/z 409、407(M+Brパターン)を検出。

【化86】

$^1H$  NMR (400MHz,

MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H).

【0218】

(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-[4-フルオロ-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-6-オキサゾール-5-イル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アミン。LC/MS ESI(+)  
m/z 515、513(M+Brパターン)を検出。

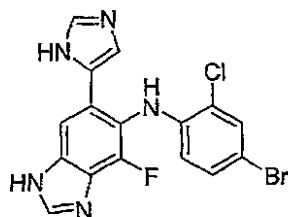
【化87】

$^1H$  NMR (400MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.14 (dd, 1H), 3.83 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.18 (t, 2H).

【0219】

(実施例51)

【化88】



(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-[4-フルオロ-6-(3H-イミダゾール-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-アミン(10aa)

ステップA：(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-{4-フルオロ-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-6-[4-(トルエン-4-スルホニル)-4,5-ジヒド

10

20

30

40

50

ロ - オキサゾール - 5 - イル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - アミン 10 b  
 b : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( 2 - メタ  
 ンスルホニル - エチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド 10 z ( 0 .  
 0 5 0 g、0 . 1 0 7 ミリモル ) を、N<sub>2</sub> 中で EtOH ( 0 . 5 mL ) に懸濁させ、トシル  
 メチルイソシアニド ( 0 . 0 2 0 g、0 . 1 0 5 ミリモル ) を加えた後、触媒の NaCN  
 ( 約 1 mg ) を加える。2 時間後、溶解性を促進するために 2 mL の THF を加える。  
 室温で 16 時間攪拌した後、別の当量のトシルメチルイソシアニド ( 0 . 0 2 0 g、0 .  
 1 0 5 ミリモル ) を加える。8 時間後、減圧下で反応混合物を濃縮し、次の反応で使用する。  
 LC / MS ESI ( + ) m / z 671、669 ( M + Br パターン ) を検出。

【 0 2 2 0 】

10

ステップ B : ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル ) - [ 4 - フルオロ - 6 - ( 3 H -  
 イミダゾール - 4 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ] - アミン 10 a a :  
 密閉された圧力管中で、( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル ) - { 4 - フルオロ - 1 -  
 ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 6 - [ 4 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 4 , 5  
 - ジヒドロ - オキサゾール - 5 - イル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル } - アミ  
 ン 10 b b ( 0 . 0 7 2 g、0 . 1 0 7 ミリモル ) を NH<sub>3</sub> の 2 . 0 M MeOH 溶液 2  
 . 4 mL で処理する。次いで、反応混合物を攪拌しながら 20 時間かけて 90 ° に加熱し  
 、室温で 3 日間さらに攪拌する。反応混合物を丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮する。  
 10 : 1 の塩化メチレン : MeOH を溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィー  
 によって 2 回精製した後、塩化メチレン、次いでジエチルエーテルで順次摩砕すると、所  
 望の生成物 3 mg ( 7 % ) が得られる。LC / MS ESI ( + ) m / z 408、406  
 ( M + Br パターン ) を検出。

20

【 化 8 9 】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H),

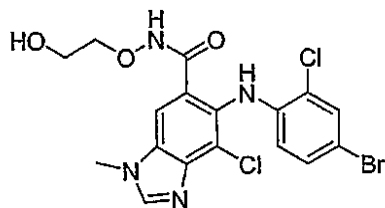
7.74 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.20 (dd, 1H).

【 0 2 2 1 】

( 実施例 5 2 )

【 化 9 0 】

30



6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - メチル - 3 H -  
 ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ( 10 c c  
 )

40

ステップ A : 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸 2 a : 濃 H<sub>2</sub> S  
 O<sub>4</sub> ( 16 mL ) と発煙硝酸 ( 0 . 85 mL、20 . 3 ミリモル ) の攪拌した溶液に、3  
 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - 安息香酸 1 a ( 3 . 00 g、15 . 6 ミリモル ) を加え  
 る。3 時間後、沈殿が生成する。黄色のスラリーを氷水 ( 100 mL ) 中に注ぐ。水性の  
 混合物をジエチルエーテル ( 3 回 ) での抽出にかける。有機抽出物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub> S  
 O<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 3 . 50 g ( 95 % ) が淡黄色の固体  
 として得られる。

【 0 2 2 2 】

ステップ B : 4 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸 3 a : 3

50



- クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸 2 a ( 3 . 5 g 、 1 4 . 7 ミリモル ) の水 ( 1 6 m L ) 溶液に、攪拌しながら 0 で水酸化アンモニウムの溶液 ( 6 . 8 8 g 、水中に約 3 0 % 、 5 8 . 9 ミリモル ) を加える。水酸化アンモニウムを加え終わったら、反応混合物を室温に温める。5 時間後、反応混合物を 0 に冷却し、反応混合物の pH がほぼ 0 になるまで濃 H C l を慎重に加える。固体を濾過によって収集し、水及びジエチルエーテルで洗浄する。固体を M e O H 及び E t O A c 溶液として丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮すると、2 . 9 6 g の黄色の固体が得られる。濾液をジエチルエーテルと水とに分配し、有機層をブラインで洗浄する。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮して、0 . 6 5 g の生成物を得る。合計 3 . 6 1 g ( 1 0 4 % ) の純粋な所望の生成物が回収され、それをそれ以上精製せずに次に持ち越す。

10

## 【 0 2 2 3 】

ステップ C : 4 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 4 a : 4 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸 3 a ( 3 . 6 1 g 、 1 5 . 4 ミリモル ) を T H F ( 3 0 m L ) 及び M e O H ( 1 0 m L ) に溶かして攪拌した溶液に、T M S ジアゾメタン ( 9 . 2 3 m L 、 2 . 0 M ヘキサン溶液、 1 8 . 5 ミリモル ) を加える。反応が完了した後、反応混合物を回転蒸発装置にかけて、酢酸をトラップに入れる。回収した油状の固体をジエチルエーテルで摩砕して、黄色の固体 1 . 5 1 g を得る。濾液を濃縮し、ジエチルエーテルで摩砕して、黄色の固体をさらに 0 . 6 9 g 得る。合計 2 . 2 0 g ( 5 7 % ) の純粋な所望の生成物が回収される。

20

## 【 0 2 2 4 】

ステップ D : 4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 5 c : 4 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル 4 a ( 2 . 2 0 g 、 8 . 8 4 ミリモル ) を M e O H ( 9 . 4 m L ) に懸濁させ、アニリン ( 3 . 2 2 m L 、 3 5 . 4 ミリモル ) を加える。窒素雰囲気中で、反応混合物を攪拌しながら加熱還流する。1 9 時間後、反応が完了する。反応混合物に蒸留水 ( 3 . 2 2 m L ) を加え、1 時間還流を続ける。反応混合物を氷浴中で 2 0 分間かけて 0 まで冷却する。反応混合物を濾過し、3 : 1 0 の蒸留水 / M e O H ( 合計 6 5 m L ) 、次いで M e O H で洗浄する。固体を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で溶解させ、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 2 . 4 0 g ( 8 4 % ) が得られる。M S A P C I ( - ) m / z 3 2 0 . 3 ( M - 1 ) を検出。

30

## 【 0 2 2 5 】

ステップ E : 4 , 5 - ジアミノ - 3 - クロロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 6 b : 4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 5 c ( 0 . 5 0 g 、 1 . 5 5 ミリモル ) を 2 : 1 の E t O H / M e O H ( 1 5 . 5 m L ) に溶解させる。N H <sub>4</sub> C l の飽和水溶液 ( 1 5 m L ) 、Z n 粉末 ( 1 . 0 2 g 、 1 5 . 6 ミリモル ) 、及び T H F ( 1 0 m L ) を加える。2 0 時間攪拌した後、反応混合物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / T H F 及び水で希釈する。有機層を水 ( 3 回 ) で洗浄する。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮する。固体をエーテルで摩砕すると、純粋な所望の生成物 0 . 3 2 g ( 7 0 % ) が得られる。

40

## 【 0 2 2 6 】

ステップ F : 7 - クロロ - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 7 c : 4 , 5 - ジアミノ - 3 - クロロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 6 b ( 0 . 3 2 g 、 1 . 0 9 ミリモル ) 及び酢酸ホルムアミジン ( 7 2 m g 、 1 . 6 4 ミリモル ) の入った E t O H ( 3 6 m L ) を攪拌しながら 8 0 に加熱する。4 4 時間後、反応混合物を室温に冷却し、E t O A c で希釈し、水 ( 3 回 ) 、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 、及びブラインで洗浄する。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮すると、純粋な所望の生成物 0 . 3 3 g ( 9 9 % ) が固体として得られる。M S A P C I ( + ) m / z 3 0 2 . 3 ( M + 1 ) を検出。

## 【 0 2 2 7 】

ステップ G : 6 - ( 4 - ブロモ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 H - ベンゾイミダ

50

ゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 g : 7 - クロロ - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 7 c ( 0 . 3 2 7 g、1 . 0 8 ミリモル ) を D M F ( 1 6 m L ) に溶解させ、N B S ( 0 . 1 9 3 g、1 . 0 8 ミリモル ) を加える。1 時間後、N a H S O <sub>3</sub> の飽和水溶液を加えて反応混合物を失活させる。次いで、反応混合物を E t O A c / T H F と水とに分配する。有機層を水及びブラインで洗浄する。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、減圧下で濃縮する。回収した固体をエーテルで摩砕すると、純粋な所望の生成物 0 . 2 2 5 g ( 5 4 % ) が得られる。M S E S I ( + ) m / z 3 8 2、3 8 4 ( M +、B r パターン ) を検出。

# 【 0 2 2 8 】

ステップ H : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 0 d d : 6 - ( 4 - ブロモ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 8 g ( 0 . 2 2 5 g、0 . 5 9 1 ミリモル ) を D M F ( 2 m L ) に溶解させ、N C S ( 7 9 m g、0 . 5 9 1 ミリモル ) を加える。N C S が溶解状態になった後、濃 H C l ( 0 . 0 0 5 m L、0 . 0 5 9 ミリモル ) を加える。2 時間後、反応混合物に重炭酸ナトリウム、水、及び N a H S O <sub>3</sub> を加える。固体を濾過し、水及びエーテルで洗浄すると、純粋な所望の生成物 0 . 1 4 1 g ( 5 7 % ) が黄褐色の固体として得られる。M S A P C I ( - ) m / z 4 1 4、4 1 6 ( M -、B r パターン ) を検出。

# 【 0 2 2 9 】

ステップ I : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 0 e e : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 0 d d ( 0 . 1 4 1 g、0 . 3 4 ミリモル )、炭酸カリウム ( 0 . 1 4 1 g、1 . 0 2 ミリモル )、及びヨードメタン ( 0 . 0 6 3 m L、1 . 0 2 ミリモル ) をジメチルホルムアミド ( 3 m L ) に溶解させる。2 0 時間後、反応混合物を E t O A c で希釈し、水 ( 3 回 )、炭酸カリウム、及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濃縮して褐色の油にする。N 3 及び N 1 アルキル化型の位置異性体をフラッシュクロマトグラフィー ( E t O A c ) によって分離する。N 3 アルキル化型位置異性体の回収量は、2 0 . 4 m g ( 2 8 % ) である。M S E S I ( + ) m / z 4 2 8、4 3 0 ( M +、B r パターン ) を検出。

# 【 0 2 3 0 】

ステップ J : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 0 f f : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 1 0 e e ( 2 1 m g、0 . 0 4 8 ミリモル ) を 2 : 1 の T H F / 水 ( 1 . 2 m L ) 中に溶解させ、N a O H ( 0 . 1 9 0 m L、1 . 0 M の水溶液、0 . 1 9 0 ミリモル ) を加える。4 時間攪拌した後、反応液を水で希釈し、1 . 0 M の H C l を加えて p H 2 に酸性化する。次いで混合物を 3 : 1 の E t O A c / T H F ( 3 回 ) での抽出にかけ、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濃縮すると、所望の生成物が白色の固体として定量的な収量で得られる。M S A P C I ( + ) m / z 4 1 4、4 1 6 ( M +、B r パターン ) を検出。

# 【 0 2 3 1 】

ステップ K : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ビニルオキシ - エトキシ ) - アミド 1 0 g g : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - クロロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 1 0 f f ( 3 2 m g、0 . 0 7 7 ミリモル )、O - ( 2 - ビニルオキシ - エチル ) - ヒドロキシルアミン ( 0 . 0 1 0 m L、0 . 0 9 2 ミリモル )、H O B t ( 1 3 m g、0 . 0 9 3 ミリモル )、トリエチルアミン ( 0 . 0 1 1 m L、0 . 0 7 7 ミリモル )、及び E D C I ( 1 9 m g、0 . 1 0 ミリモル ) をジメチルホルムアミド ( 1 . 0 m L ) に溶解させ、窒素雰囲気中かつ室温で 2 4 時間攪

10

20

30

40

50

拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、水(3回)、10%の炭酸カリウム(2回)、飽和塩化アンモニウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮すると、純度85%の材料が39mg得られる。MSAPCI(-)  $m/z$  497、501(M<sup>-</sup>、Brパターン)を検出。

#### 【0232】

ステップL: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-クロロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド10cc: 6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-クロロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸10gg(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド(39mg、0.078ミリモル)のMeOH(1mL)中懸濁液に、塩酸(0.78mL、1.0Mの水溶液、0.78ミリモル)を加える。1時間後、反応混合物を中和してpH7にし、減圧下で濃縮する。固体をEtOAcに溶解させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(20:1の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH)にかけると、純粋な生成物9mg(23%)が得られる。MSAPCI(+)  $m/z$  473、475(M<sup>+</sup>、Brパターン)を検出。

#### 【化91】

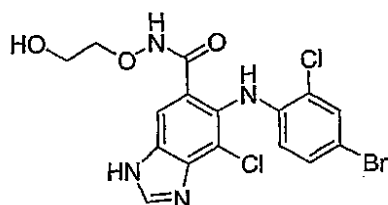
#### <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.97 (s, 3H) 3.86 (m, 2H), 3.57 (m, 2H).

#### 【0233】

(実施例53)

#### 【化92】



6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド(10hh)

上記化合物は、ステップIが省かれることを除き、実施例52と同様に調製する。MSAPCI(-)  $m/z$  457、461(M<sup>-</sup>、Brパターン)を検出。

#### 【化93】

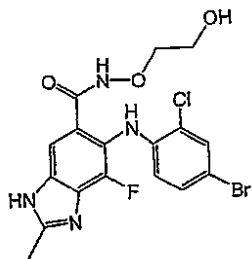
#### <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.61 (m, 2H).

#### 【0234】

(実施例54)

## 【化 9 4】



10

6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ( 10 i i )

ステップ A : 4 , 5 - ジアミノ - 3 - フルオロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 6 c : 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 26 a ( 11 . 44 g、37 . 48 ミリモル ) をエタノール ( 400 mL ) に懸濁させ、ギ酸アンモニウム ( 11 . 80 g、187 . 0 ミリモル ) 及び 20 % Pd ( OH )<sub>2</sub> / C ( 10 . 00 g、18 . 79 ミリモル ) を加える。反応混合物を N<sub>2</sub> 中かつ 95 ° で 30 分間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、エタノールですすぐ。減圧下で濾液を濃縮すると、純粋な所望の生成物 9 . 63 g ( 93 % ) が赤紫色の固体として得られる。MS ESI ( + ) m / z 276 ( M + 1 ) を検出。

20

## 【 0 2 3 5 】

ステップ B : 7 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 31 a : 4 , 5 - ジアミノ - 3 - フルオロ - 2 - フェニルアミノ - 安息香酸メチルエステル 6 c ( 0 . 20 g、0 . 73 ミリモル ) をエタノール ( 3 mL ) に懸濁させ、HCl の 5 M 水溶液 ( 1 mL、5 . 00 ミリモル ) を加える。反応混合物を N<sub>2</sub> 中で還流させ、次いで 2 , 4 - ペンタンジオン ( 0 . 150 mL、1 . 45 ミリモル ) を加える。反応混合物を還流させながら 60 分間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、反応混合物の pH が 7 になるまで NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で処理し、次いで減圧下で濃縮して乾燥させる。残渣を酢酸エチル及び水で希釈し、分液漏斗に注ぎ、各層を分離する。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮する。赤色の固体残渣をジエチルエーテルで摩砕すると、淡褐色の固体と赤色の濾液が得られる。固体を収集し、ジエチルエーテルで洗浄すると、純粋な所望の生成物 0 . 20 g ( 91 % ) が淡褐色の固体として得られる。MS ESI ( + ) m / z 300 ( M + 1 ) を検出。

30

## 【 0 2 3 6 】

ステップ C : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド 10 i i : 7 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - フェニルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 31 a を、すでに述べた臭素化、塩素化、加水分解、結合、及び加水分解手順によって変換すると、純粋な所望の生成物がオフホワイトの固体として得られる。MS ESI ( + ) m / z 457、459 ( M +、Br パターン ) を検出。

40

## 【化 9 5】

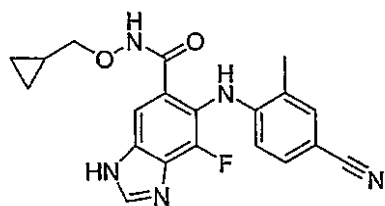
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.61 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -135.84 (s).

## 【 0 2 3 7 】

50

(実施例 55)

【化 96】



6 - ( 4 - シアノ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド ( 11 y y )

ステップ A : 7 - フルオロ - 6 - ( 4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 10 j j : 窒素雰囲気中で、7 - フルオロ - 6 - o - トリルアミノ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 7 a ( 1.47 g、4.92 ミリモル ) を、1 : 1 の THF : MeOH 混合物 ( 44 mL ) 中に懸濁させ、-78 に冷却する。NIS ( 1.66 g、7.39 ミリモル ) の THF ( 2 mL ) 溶液を加えた後、TsOH · H<sub>2</sub>O ( 1.87 g、9.84 ミリモル ) の MeOH ( 2 mL ) 溶液を加える。30 分後、反応混合物を 0 に温め、1 mL の塩化メチレンを加える。反応液を攪拌しながら 16 時間かけてゆっくりと室温に温める。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の 10 % 溶液を加えて反応混合物を失活させる。次いで、反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、各層を分離する。水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮する。回収した固体を MeOH で摩砕すると、純粋な所望の生成物 1.45 g ( 69 % ) が得られる。MS ESI ( + ) m/z 426 ( M + 1 ) を検出。MS ESI ( - ) m/z 424 ( M - 1 ) を検出。

【 0238】

ステップ B : 7 - フルオロ - 6 - ( 4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル ) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 10 k k : 7 - フルオロ - 6 - ( 4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 10 j j ( 0.200 g、0.470 ミリモル ) を、N<sub>2</sub> 中で DMF ( 2 mL ) に懸濁させ、氷水浴中で 0 に冷却する。NaH ( 60 % の油中分散液、0.018 g、0.470 ミリモル ) を加える。10 分後、反応混合物を室温に温め、30 分間攪拌する。0 に冷却した後、SEMC1 ( 0.087 mL、0.494 ミリモル ) を加え、反応液を、攪拌しながら一晩かけて室温に温める。水及びブラインを加えて反応混合物を失活させる。反応混合物を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて水及びブラインで洗浄し、乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、減圧下で濃縮する。1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルを溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、N1 及び N3 異性体の 1 : 1 混合物としての所望の生成物 0.182 g ( 70 % ) が白色の泡として得られる。

【 0239】

ステップ C : 6 - ( 4 - シアノ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - ( 2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル ) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 10 l l : 7 - フルオロ - 6 - ( 4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル ) - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル 10 j j の 1 : 1 の N1 : N3 異性体混合物 ( 0.060 g、0.108 ミリモル ) を 1 mL の DMF に溶かした、N<sub>2</sub> 中かつ室温の攪拌溶液に、dppf ( 2 mg、0.004 ミリモル ) を加えた後、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> ( 2 mg、0.002 ミリモル ) 及び Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 8 mg、0.065 ミリモル ) ( Tetrahedron Lett. 1999 年、第 40 巻、8193 ~ 8195 ページ ) を加える。反応混合物を 45 分間かけて 120 に加熱する。反応混合物を室温に冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl : 濃 NH<sub>4</sub>OH

：水の4：1：5混合物5 mLを加えて失活させる。水層を酢酸エチルでの抽出にかける。有機抽出物を合わせて水（3回）、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ $\text{MgSO}_4$ ）、減圧下で濃縮する。1：1のヘキサン：酢酸エチルを溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、N1及びN3異性体の1：1混合物としての所望の生成物38 mg（77%）が得られる。APCI MS（+） $m/z$  455（ $M+1$ ）を検出。

#### 【0240】

ステップD：6-（4-シアノ-2-メチル-フェニルアミノ）-7-フルオロ-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸10 mm：6-（4-シアノ-2-メチル-フェニルアミノ）-7-フルオロ-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル1011（31 mg、0.068ミリモル）の1：1のN1：N3異性体混合物は、前に述べたように、水酸化ナトリウムと共に加水分解して、所望の生成物26 mg（87%）を得る。

10

#### 【0241】

ステップE：6-（4-シアノ-2-メチル-フェニルアミノ）-7-フルオロ-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11zz：6-（4-シアノ-2-メチル-フェニルアミノ）-7-フルオロ-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸10 mm（26 mg、0.059ミリモル）の1：1のN1：N3異性体混合物は、前に述べたように、EDCI及びシクロプロピルメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と結合させて、所望の生成物28 mg（93%）を得る。APCI MS（+） $m/z$  510（ $M+1$ ）を検出。

20

#### 【0242】

ステップF：6-（4-シアノ-2-メチル-フェニルアミノ）-7-フルオロ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11yy：6-（4-シアノ-2-メチルフェニルアミノ）-7-フルオロ-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド11zzの1：1のN1：N3異性体混合物（28 mg、0.055ミリモル）の0.5 mLのEtOH中スラリーに、0.5 mLの10% HClを加える。反応混合物を攪拌しながら一晩かけて50 に加熱する（Whittenら、J. Org. Chem.、1986年、第51巻、1891～1894ページ）。10% HClをさらに0.5 mL加え、反応混合物を70 で終夜攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、1.5 mLの1N NaOHを用いて約pH 8に中和する。反応混合物を酢酸エチルでの抽出にかけ、乾燥させ（ $\text{MgSO}_4$ ）、減圧下で濃縮して、回転異性体混合物としての純度90%の生成物14 mg（60%）が得られる。MS APCI（+） $m/z$  380（ $M+1$ ）を検出。MS APCI（-） $m/z$  378（ $M-1$ ）を検出。

30

#### 【化97】

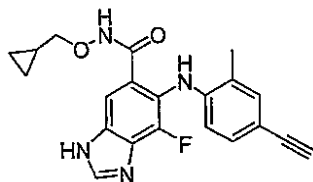
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  8.41 (bs, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.51 (m, 1H), 3.72 (d, 0.5 H), 3.65 (d, 1.5 H), 2.41 (s, 3H), 0.98 (1H, m), 0.58 (d, 1.5 H), 0.40 (d, 0.5 H), 0.25 (d, 1.5 H), 0.19 (d, 0.5 H).

40

#### 【0243】

（実施例56）

## 【化 9 8】



6 - ( 4 - エチニル - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 1 1 a a a

10

ステップ A : 7 - フルオロ - 6 - ( 2 - メチル - 4 - トリメチルシラニルエチニル - フェニルアミノ ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 1 1 b b b : 7 - フルオロ - 6 - ( 4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 1 1 c c c ( 0 . 0 2 5 g , 0 . 0 5 2 ミリモル ) を 1 : 1 のアセトニトリル / トリエチルアミン ( 0 . 5 0 m L ) に溶解させる。エチニルトリメチルシラン ( 0 . 0 1 3 m L , 0 . 0 9 2 ミリモル ) 、  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  ( 0 . 0 0 4 g , 0 . 0 0 6 ミリモル ) 、 及び  $CuI$  ( 0 . 0 0 2 g , 0 . 0 1 1 ミリモル ) を順次加え、反応混合物を  $N_2$  中かつ 60 で 1 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮する。残渣を F C C ( 2 0 : 1 の塩化メチレン : メタノールを溶離液とする ) によって精製すると、所望の生成物 0 . 0 2 0 g ( 8 7 % ) が得られる。

20

## 【 0 2 4 4 】

ステップ B : 6 - ( 4 - エチニル - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 1 1 a a a : 7 - フルオロ - 6 - ( 2 - メチル - 4 - トリメチルシラニルエチニル - フェニルアミノ ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピルメトキシ - アミド 1 1 b b b ( 0 . 0 2 0 g , 0 . 0 4 4 ミリモル ) をテトラヒドロフラン ( 0 . 5 0 m L ) に溶解させ、反応溶液を 0 に冷却する。T B A F ( 5 0  $\mu$  L , 0 . 0 5 0 ミリモル、1 M のテトラヒドロフラン溶液 ) を加える。反応混合物を室温に温め、追加の T B A F ( 2 5  $\mu$  L , 0 . 0 2 5 ミリモル、1 M のテトラヒドロフラン溶液 ) を加える。反応混合物を  $N_2$  中かつ 5 0 で 2 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、 $H_2O$  を数滴加え、次いで減圧下で濃縮する。残渣を F C C ( 2 0 : 1 の塩化メチレン : メタノールを溶離液とする ) によって精製すると、純粋な所望の生成物 0 . 0 1 1 g ( 6 5 % ) が得られる。M S A P C I ( - )  $m/z$  3 7 7 ( M - 1 ) を検出。

30

## 【化 9 9】

$^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  )  $\delta$  10.56 (broad s, 1H),

8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.42 (broad, 1H), 3.70 (br s, 2H),

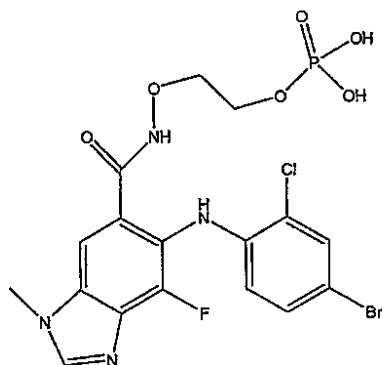
2.96 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).

40

## 【 0 2 4 5 】

( 実施例 5 7 )

## 【化 1 0 0】



10

リン酸モノ - ( 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチル ) エステル ( 2 9 n n n )

3 . 0 0 0 g の 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド、6 6 0 m g のテトラゾール、及び 2 . 8 0 m L のジ t e r t - ブチルジイソプロピル - ホスホルアミダイトを、乾燥 N<sub>2</sub> 雰囲気中で 3 0 m L の無水 D M F に溶解 / 懸濁させた。反応混合物を約 3 時間攪拌し、その後反応液を - 7 8 ° に冷却し、7 0 % の t e r t - ブチル過酸化水素 2 . 5 0 m L を加えた。次いで、冷却浴を取り外し、反応液をゆっくりと室温に温め、一晩反応させた。次いで、反応液をエチルエーテル / 酢酸エチル ( 5 : 1 ) 溶液と飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液とに分配した。有機層を蓄え、1 0 % の硫酸ナトリウム水溶液、水 ( 3 回 )、最後にブラインで順次洗浄した。得られる有機層を M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を乾燥 N<sub>2</sub> 雰囲気中で 4 5 m L の T F A / D C M ( 2 : 1 ) 溶液に溶解させた。反応液を室温で約 2 時間攪拌し、その後これを真空中で濃縮し、得られる残渣をメタノール中で約 1 時間攪拌した。オフホワイトの固体を吸引濾過によって収集し、メタノール、続いてエチルエーテルで洗浄し、次いで風乾して、2 . 7 1 7 g の所望の生成物を得た。

20

30

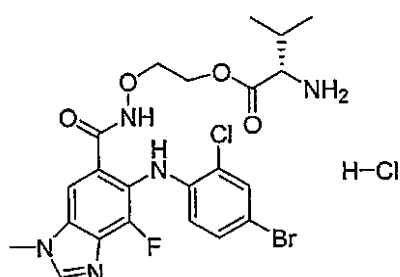
## 【化 1 0 1】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.94 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (brs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 4.02 (brs, 4H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -132.9 (s, 1F).

## 【 0 2 4 6】

( 実施例 5 8 )

## 【化 1 0 2】



40

50



2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステル塩酸塩 ( 29000 )

ステップ A : 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステルの調製 : 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - アミド ( 3 g、6.555 ミリモル )、B O C - L - パリン ( 1.710 g、7.866 ミリモル )、H O B T · H<sub>2</sub>O ( 1.004 g、6.555 ミリモル )、及び T E A ( 0.929 g、9.177 ミリモル ) を 500 mL の R B F 中に混ぜた混合物に、磁気攪拌子及び窒素ラインを用いながらジメチルアセトアミド ( 30 mL ) を加えた。5 分後、その褐色の R B F 溶液 500 mL に E D C l ( 1.759 g、9.177 ミリモル ) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、機械的に攪拌しながら 210 mL の脱イオン水にゆっくりと加えた。白色のスラリーを 1 時間攪拌し、中型ガラス漏斗で濾過した。ケーキを約 100 mL の水で洗浄し、10 ~ 15 分間かけてケーキから空気を抜いた。ケーキに t - ブチルメチルエーテル ( 70 mL ) を加え、へらで攪拌した。真空濾過を続けた。50 の真空中で固体を乾燥させて、望ましくない異性体を 80 % 含有する 2 g の生成物を得た。t - ブチルメチルエーテル層を濃縮して、異性体混合物を含む所望の生成物を豊富に含む泡 ( 2.18 g ) にした。

#### 【 0247 】

ステップ B : 2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステルトリフルオロ酢酸塩の調製 : 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステルとその N - アシル化された異性体の混合物 ( 0.6 g ) を、1.5 mL のトリフルオロ酢酸で 0.5 時間かけて処理した。反応混合物を H P L C で追跡すると、反応の完了が示された。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、さらに高真空のポンプで濃縮して、黄色の油 ( 0.9 g ) を得た。脱保護されたサンプルを、H P L C による精製にかけて、精製された生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

#### 【 0248 】

ステップ C : 2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステルの調製 : 2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステルトリフルオロ酢酸塩 ( 474 mg ) を 80 mL の E t O A c に懸濁させた。15 mL の飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液を加えると、二相性混合物が得られ、固体の大部分が溶解した。水 ( 5 mL ) を加えて、水層に見られた若干の濁りを解消した。層を分離し、水層を 20 mL の E t O A c での抽出にかけた。E t O A c 層を合わせて 50 mL の t - ブチルメチルエーテルで希釈し、2 × 25 mL の水、10 mL のブラインで洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した。有機層を濃縮して泡にし、2 × 10 mL の t - ブチルメチルエーテルと共に濃縮し、真空中で乾燥させて、340 mg ( 86 % ) の遊離塩基を白色の固体として得た。

## 【化 1 0 3】

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> 及び D<sub>2</sub>O 交換) δ: 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 3.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.03 (m br, 2H), 4.24 (d br, 2H), 6.36 (dd, J<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, J<sub>F-H</sub> = 4.4 Hz ハ'-チャルカップリング, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> 及び D<sub>2</sub>O 交換) δ: -133.03.

10

## 【 0 2 4 9】

ステップ D : 2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステル塩酸塩の調製 : 2 - アミノ - 3 - メチル酪酸 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチルエステル ( 3 2 5 m g ) を約 1 . 5 m L の無水 E t O H に溶解させ、2 M のエーテル中 H C l 0 . 3 5 m L を加えて、密集した沈殿を得た。追加の 1 . 5 m L のエーテルを加えてスラリーを薄めた。スラリーを 5 ~ 1 0 分間混合し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。わずかに黄色がかった湿気のある固体を室温の高真空中で一晩乾燥させて、0 . 3 2 5 g ( 9 4 % ) の H C l 塩を得た。

20

## 【化 1 0 4】

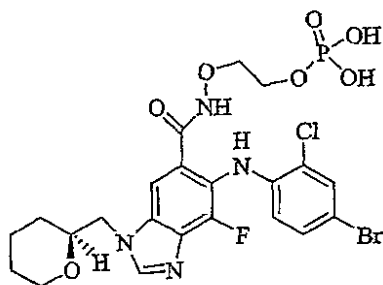
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.20 (m br, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s br, 1H), 4.09 (m br, 2H), 4.34 (m br, 1H), 4.43 (m br, 1H), 6.37 (dd, J<sub>H-H</sub> = 8.8 Hz, J<sub>F-H</sub> = 4.3 Hz ハ'-チャルカップリング, 1H), 7.27 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (s 1H), 8.37 (s br, 3H), 8.43 (s, 1H), 11.86 (s br, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -132.98.

30

## 【 0 2 5 0】

( 実施例 5 9 )

## 【化 1 0 5】



40

( S ) - リン酸モノ - ( 2 - { [ 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( テトラヒドロピラン - 2 - イルメチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチル ) エステル ( 2 9 p p p )

4 0 1 . 2 m g の ( S ) - 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( テトラヒドロピラン - 2 - イルメチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - アミド、7 8 . 6 m g のテトラゾール、及び 3 2 0 μ L のジ t e r t - ブチルジイソプロピル - ホスホルアミダイトを、乾燥 N<sub>2</sub> 雰囲気

50

中で 3 mL の無水 D M F に溶解 / 懸濁させた。反応混合物を約 4 時間攪拌し、その後反応液を 0 ° に冷却し、70 % の *tert*-ブチル過酸化水素 300  $\mu$ L を加えた。次いで、冷却浴を取り外し、反応液をゆっくりと室温に温め、2.5 時間反応させた。次いで、10 mL の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応を失活させた。得られる溶液を、エチルエーテル / 酢酸エチル (10 : 1) 溶液と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液とに分配した。有機層を蓄え、水 (3 回)、次いでブラインで順次洗浄した。得られる有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られる残渣を、2 : 1 の酢酸エチル / ジクロロメタンを溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーを用いて精製して、295.3 mg のリン酸モノ- (2 - { [ 6 - ( 4 - プロモ - 2 - クロロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - ( テトラヒドロピラン - 2 - イルメチル ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボニル ] - アミノオキシ } - エチル) エステルジ *tert*-ブチルエステルを得、次いでこれを、乾燥 N<sub>2</sub> 雰囲気中で 5 mL の TFA 及び 3 mL のジクロロメタンの溶液に溶解させた。反応液を室温で約 2 時間攪拌し、その後これを真空中で濃縮した。得られる残渣をメタノールに溶かし、濃縮し直した (2 回)。得られる残渣をメタノール中で約 1 時間攪拌した。白色の固体を吸引濾過によって収集し、メタノールに続いてエチルエーテルで洗浄し、次いで風乾して、188.6 mg の所望の生成物を得た。

【化 106】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.83 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.03 (brs, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.22 (m, 1H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -132.9 (s, 1F).

【0251】

本発明、並びにそれを製造し、使用する方式及び方法は、今回、本発明が属する業界の技術者が、本発明を製造し、使用できるようになるよう、十分、明解、簡潔、かつ正確な用語で記載している。前述の事項は本発明の好ましい実施形態を述べていること、並びに特許請求の範囲に述べる本発明の意図又は範囲から逸脱することなく変更を行ってよいことは理解されよう。本発明であるとみなす主題事項を個々に指摘し、明瞭に主張するために、本明細書に特許請求の範囲を添付する。

【0252】

単語「comprise」、「comprising」、「include」、「including」、及び「includes」(日本語訳:「含む」)は、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する時、記述された1つ又は複数の特徴、完全体、成分、又はステップの存在を明細に記すものであるが、1つ又は複数の他の特徴、完全体、成分、ステップ、又はこれらの集まりの存在又は追加を除外しない。さらに、当業者ならばいくつもの修正及び変更が思い浮かぶことになるので、本発明を、上述の厳密な構造及び方法に限定することは望ましくない。したがって、すべての適切な変更形態及び同等物は、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲内に含まれ得る。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<b>C 0 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 401/12	
<b>C 0 7 D 403/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 403/06	
<b>C 0 7 D 413/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/06	
<b>C 0 7 D 413/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/54	(2006.01)	A 6 1 K 31/54	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 ウォレス、エリ、エム．

アメリカ合衆国、コロラド、ライオンズ、 ピー．オー． ボックス 1 7 2 7

(72)発明者 リシカトス、ジョゼフ、ピー．

アメリカ合衆国、コロラド、スペリオル、 エルドラド サークル 1 7 2 0

(72)発明者 マーロー、アリソン、エル．

アメリカ合衆国、コロラド、ルーイビル、 ダブリュー． シカモア レーン 2 8 6

(72)発明者 ハーリー、ブライアン、ティー．

アメリカ合衆国、コロラド、ボールダー、 パーチウッド ドライブ 3 7 2 5、ナンバー 2 2

(72)発明者 コッチ、ケビン

アメリカ合衆国、コロラド、ボールダー、 フォー リバーズ ロード 7 2 2 7

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 3 4 5 1 0 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 235/06  
C07D 401/12  
C07D 403/06  
C07D 405/06  
C07D 405/12  
C07D 413/04  
C07D 413/06  
C07D 417/06  
C07F 9/09  
A61K 31/4184  
A61K 31/422  
A61K 31/4245  
A61K 31/427  
A61K 31/4439

A61K 31/454  
A61K 31/496  
A61K 31/5377  
A61K 31/54  
A61P 35/00  
A61P 43/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)