

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6570776号
(P6570776)

(45) 発行日 令和1年9月4日 (2019.9.4)

(24) 登録日 令和1年8月16日 (2019.8.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 I O 8 E

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

請求項の数 13 (全 146 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-569188 (P2018-569188)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月20日 (2017.6.20)
 (65) 公表番号 特表2019-519595 (P2019-519595A)
 (43) 公表日 令和1年7月11日 (2019.7.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2017/006487
 (87) 国際公開番号 W02017/222285
 (87) 国際公開日 平成29年12月28日 (2017.12.28)
 審査請求日 平成31年3月5日 (2019.3.5)
 (31) 優先権主張番号 10-2016-0076666
 (32) 優先日 平成28年6月20日 (2016.6.20)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 韓国 (KR)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 518452917
 テグーキョンプク メディカル イノベー
 ション ファウンデーション
 大韓民国 41061 テグ トンーグ
 トンネーロ 88
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 チェ ファンクン
 大韓民国 06548 ソウル ソチョー
 グ シンバンポーロ ナンバー28-30
 132
 (72) 発明者 ソン チュンボン
 大韓民国 41061 テグ トンーグ
 トンネーロ 20-ギル 20-4

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規のイミダゾピリジン誘導体、その製造方法及びこれを有効成分として含有する癌の予防又は治療用医薬組成物

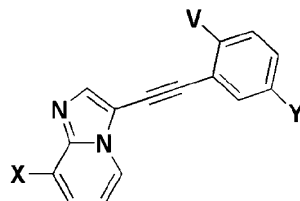
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩：

【化1】

[式1]



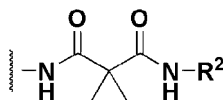
(上記式1において、

Vは、水素、ハロゲン又はメチル基であり、

Xは、 $-NHR^1$ であり、R¹は、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む非置換の若しくは置換された5員環のヘテロアリールであり、

ここで、上記置換されたヘテロアリールは、非置換の直鎖若しくは分岐鎖のC₁~₁₀アルキル、若しくはハロゲン、メトキシ及びジメチルアミノからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換された直鎖若しくは分岐鎖のC₁~₁₀アルキル、若しくはハロゲン、若しくはアミノ、若しくはN、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を

含む5～6員環のヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、又は、
置換されたヘテロアリールは、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む5～6員環と縮合して縮合環を形成し、
Yは、 $-(C=O)NHR^2$ 、 $-NH(C=O)R^2$ 、 $-NH(C=O)NHR^2$ 又は、
【化2】



であり、

R^2 は、非置換の若しくは置換された $C_{6\sim 10}$ アリール又はN、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む非置換の若しくは置換された5～10員環のヘテロアリールであり、

ここで、上記置換されたアリール又は置換されたヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CH_2-R^3$ 、ハロゲンで置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 10}$ アルキル、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{6\sim 10}$ シクロアルキル、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む置換された又は非置換の5～10員環のヘテロシクロアルキル、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む非置換の又は置換された5～10員環のヘテロアリール、並びに非置換の又は置換されたアミノからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換されていてもよく、

ここで、上記置換されたヘテロアリール、置換されたヘテロシクロアルキル、及び置換されたアミノは、置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 3}$ アルキルで置換されていてもよく、

ここで、置換された直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 3}$ アルキルは、ジメチルアミノで置換されていてもよく、

R^3 は、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む5～10員環のヘテロシクロアルキルであり、

上記ヘテロシクロアルキルは、メチル、エチル、ジメチルアミノ及びハロゲンからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換されていても又は非置換であってもよい。

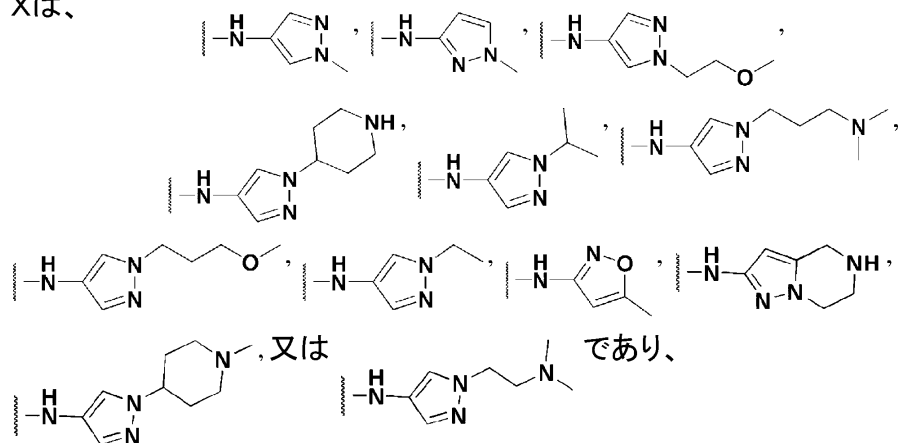
【請求項2】

R^1 が、オキサゾリル又はピラゾリルであることを特徴とする、請求項1に記載の式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

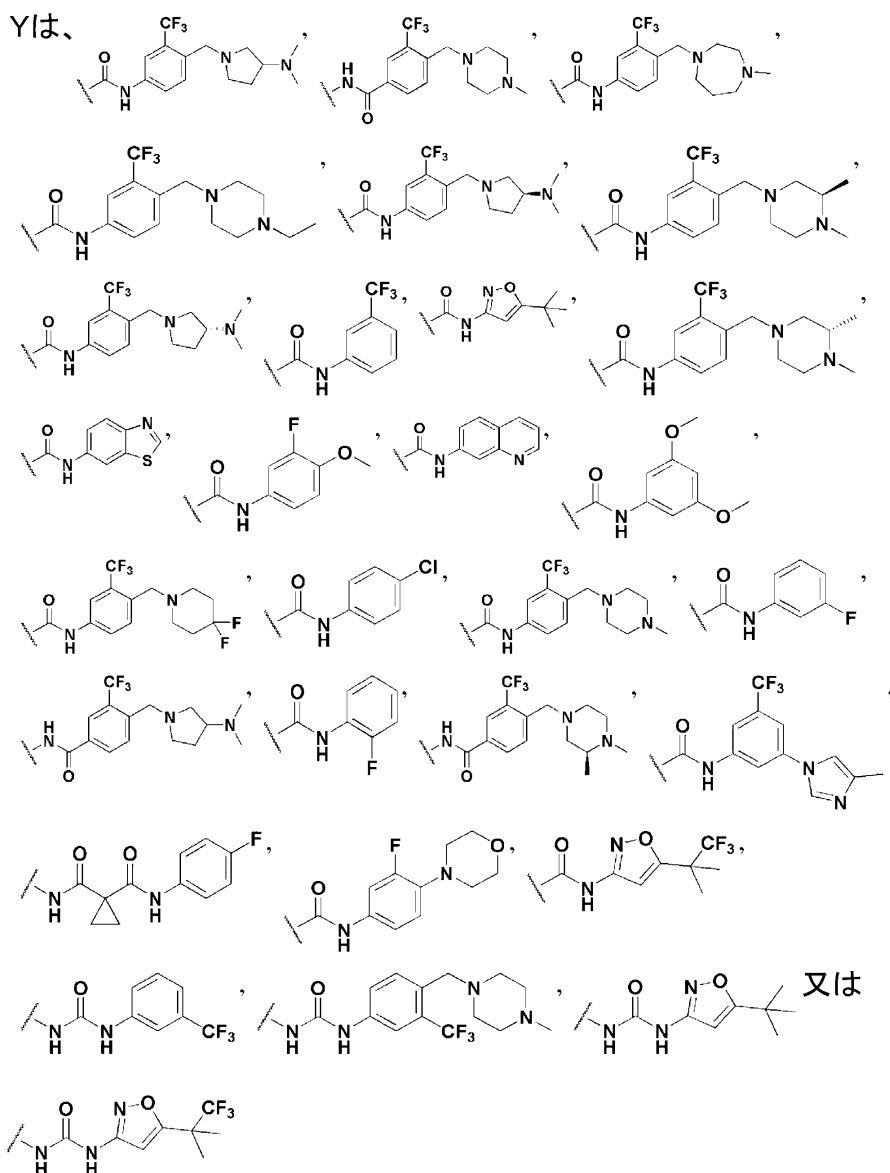
【請求項3】

【化 3】

Xは、



Yは、



であることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 1 で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

上記式 1 で表される化合物は、下記化合物群から選ばれることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 1 で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩：

(1) 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ

) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-(4-メチル
 ピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド
 ;

(2) N-(2-フルオロフェニル) -4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-
 ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニ
 ル) ベンズアミド ;

(3) N-(3, 5-ジメトキシフェニル) -4-メチル-3-(8-(1-メチル-
 1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)
 エチニル) ベンズアミド ;

(4) N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4-メチル-3-(8-(1-
 1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3
 -イル) エチニル) ベンズアミド ;

10

(6) N-(3-フルオロフェニル) -4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-
 ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニ
 ル) ベンズアミド ;

(7) N-(4-クロロフェニル) -4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-
 ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル
) ベンズアミド ;

(8) N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロ
 メチル) フェニル) -4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4
 -イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド
 ;

20

(9) 4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ
) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-(4-メチル
 ピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド
 ;

(10) N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオ
 ロメチル) フェニル) -4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミ
 ド ;

30

(11) 4-メチル-3-(8-(1-(ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾー
 ル-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-
 (3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(12) 4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) -5-
 (トリフルオロメチル) フェニル) -3-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-
 4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミ
 ド ;

(13) 4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミ
 ノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(3-(トリフルオ
 ロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

40

(14) 3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(4-(4-
 メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベン
 ズアミド ;

(15) N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオ
 ロメチル) フェニル) -3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イ
 ル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチルベン
 ズアミド ;

(22) 3-(8-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(4-(4-メチ

50

ルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

(23) 3-(8-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

(26) 3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

10

(27) 3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

(28) 4-メチル-3-(8-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド;

(29) (R)-N-(4-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

20

(30) N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(31) (R)-N-(4-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド;

(32) N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-(8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド;

30

(33) 3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

(34) (R)-3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

40

(35) 3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

(36) 3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

(37) N-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-メチル-3-(8-(1

50

－メチル－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル) ベンズアミド；

(38) 3－((8－((1－イソプロピル－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチル－N－(4－((4－メチル－1, 4－ジアゼパン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド；

(39) 3－((8－((1－(3－(ジメチルアミノ) プロピル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチル－N－(4－((4－メチル－1, 4－ジアゼパン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド；

10

(40) (R)－N－(4－((3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－3－((8－((1－(2－メトキシエチル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチルベンズアミド；

(41) N－(4－((3－(ジメチルアミノ) ピロリジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－3－((8－((1－(2－メトキシエチル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチルベンズアミド；

(42) (R)－N－(4－((3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－3－((8－((1－(3－メトキシプロピル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチルベンズアミド；

20

(43) N－(4－((3－(ジメチルアミノ) ピロリジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－3－((8－((1－(3－メトキシプロピル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチルベンズアミド；

(44) (S)－N－(4－((3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－3－((8－((1－(2－メトキシエチル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチルベンズアミド；

30

(45) N－(4－((3－(ジメチルアミノ) ピロリジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－4－メチル－3－((8－((5－メチルイソオキサゾール－3－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル) ベンズアミド；

(46) (S)－N－(4－((3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－3－((8－((1－(3－メトキシプロピル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチルベンズアミド；

(47) (S)－N－(4－((3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－4－メチル－3－((8－((1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル) ベンズアミド；

40

(48) (S)－N－(4－((3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－3－((8－((1－イソプロピル－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－4－メチルベンズアミド；

(49) (S)－3－((8－((1－(3－(ジメチルアミノ) プロピル)－1H－ピラゾール－4－イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－イル) エチニル)－N－(4－((3, 4－ジメチルピペラジン－1－イル) メチル)－3－(トリフルオロメチル) フェニル)－4－メチルベンズアミド；

50

(50) (R) - N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミド;

(51) (S) - N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミド;

(52) N - (4 - ((4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミド;

10

(53) (R) - N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((8 - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンズアミド;

(54) (S) - N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((8 - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンズアミド;

20

(55) N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミド;

(56) 3 - ((8 - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) - 4 - メチルベンズアミド;

(57) 3 - ((8 - ((1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

30

(58) 3 - ((8 - ((1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド;

(59) N - (5 - (tert - ブチル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ((8 - ((1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンズアミド;

(60) 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

40

(61) 4 - フルオロ - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(62) N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] エチニル) ベンズアミド;

(63) N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イ

50

ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(65) 3-(8-(1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル)-3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(66) 4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル)-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(8-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(67) 4-メチル-3-(8-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(68) N-(5-(tert-ブチル) イソオキサゾール-3-イル)-4-メチル-3-(8-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(69) N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル)-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(70) 3-(8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-4-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(71) 3-(8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-4-メチル-N-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(72) 4-メチル-3-(8-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(73) 3-(8-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-エチニル)-N-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル)-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-メチルベンズアミド;

(74) 3-(8-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(75) 3-(8-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(76) (3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(8-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(77) N-(3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-4-メチルフェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル)-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド;

(78) N-(4-フルオロフェニル)-N-(3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-4-メチルフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド;

10

20

30

40

50

(79) N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド;

(80) N-(4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;

(81) (R)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

10

(82) 1-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア;

(83) 1-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア;

(84) 1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)ウレア;及び、

20

(85) 1-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)ウレア。

【請求項5】

下記反応式1に示されるように、

式2で表される化合物と、式3で表される化合物とを反応させて、式4で表される化合物を製造する工程(工程1)と、

上記工程1で製造した式4で表される化合物と、式5で表される化合物とを反応させて、式6で表される化合物を製造する工程(工程2)と、

30

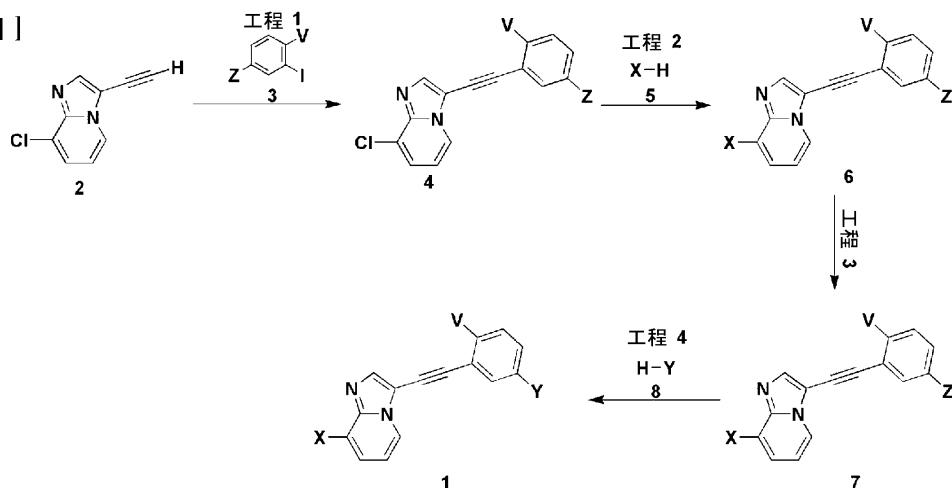
上記工程2で製造した式6で表される化合物から式7で表される化合物を製造する工程(工程3)と、

上記工程3で製造した式7で表される化合物と、式8で表される化合物とを反応させて、式1で表される化合物を製造する工程(工程4)と、

を含む、請求項1に記載の式1で表される化合物の製造方法:

【化4】

[反応式1]



40

50

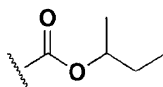
反応式 1

(上記反応式 1 において、

V、X 及び Y は、請求項 1 に記載の式 1 で定義した通りであり、

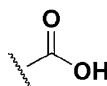
Z が $-\text{NO}_2$ である場合、Z' は、 $-\text{NH}^2$ であり、Z が、

【化 5】



である場合、Z' は、

【化 6】



である)。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 1 で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、癌の予防又は治療用医薬組成物。

【請求項 7】

上記化合物は、Ret (Rearranged during transfection)、ABL1 (E255K) ーリン酸化、ABL1 (F317I) ー非リン酸化、ABL1 (F317I) ーリン酸化、ABL1 (F317L) ー非リン酸化、ABL1 (F317L) ーリン酸化、ABL1 (H396P) ー非リン酸化、ABL1 (H396P) ーリン酸化、ABL1 (M351T) ーリン酸化、ABL1 (Q252H) ー非リン酸化、ABL1 (Q252H) ーリン酸化、ABL1 (T315I) ー非リン酸化、ABL1 (T315I) ーリン酸化、ABL1 (Y253F) ーリン酸化、ABL1 ー非リン酸化、ABL1 ーリン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK-アルファ1、AMPK-アルファ2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del、A750P)、EGFR (L747-S752del、P753S)、EGFR (L747-T751del、Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD、D835V)、FLT3 (ITD、F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK-アルファ、IKK-ベータ、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1ドメインー触媒)、JAK2 (JH1ドメインー触媒)、JAK3 (JH1ドメインー触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D、T670I)、KIT (V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4

10

20

30

40

50

K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38-アルファ、p38-ベータ、p38-デルタ、p38-ガンマ、PCTK2、PDGFR A、PDGFRB、PFCDPK1 (P.falciparum)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC-アルファ、PKAC-ベータ、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK2 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK3 (Kin. DoN末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFR2、TIE1、TIE2、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1ドメイン-触媒)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70又はFGFR (Fibroblast growth factor receptor) を抑制して、癌を予防又は治療することを特徴とする、請求項6に記載の医薬組成物。

10

【請求項8】

上記癌は、仮性粘液腫、肝内胆管癌、肝芽細胞腫、肝癌、甲状腺癌、結腸癌、睾丸癌、骨髓異形成症候群、膠芽細胞腫、口腔癌、口唇癌、菌状息肉腫、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、基底細胞癌、卵巣上皮癌、卵巣生殖細胞癌、男性乳癌、脳癌、下垂体腺腫、多発性骨髄腫、胆嚢癌、胆管癌、大腸癌、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、びまん性巨大B細胞リンパ腫、ファーター膨大部癌、膀胱癌、腹膜癌、副甲状腺癌、副腎癌、副鼻腔癌、非小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫、舌癌、星状細胞腫、小細胞肺癌、小児脳癌、小児リンパ腫、小児白血病、小腸癌、髄膜腫、食道癌、神経膠腫、神経芽細胞腫、腎盂癌、腎臓癌、心臓癌、十二指腸癌、悪性軟部組織癌、悪性骨癌、悪性リンパ腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、眼癌、外陰部癌、尿管癌、尿道癌、原発部位不明の癌、胃リンパ腫、胃癌、胃カルチノイド、消化管間質腫瘍、ウィルムス腫瘍、乳癌、肉腫、陰茎癌、咽頭癌、妊娠絨毛疾患、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、前立腺癌、転移性骨癌、転移性脳癌、縦隔腫瘍、直腸癌、直腸カルチノイド、膣癌、脊髄癌、聴神経鞘腫、脾臓癌、唾液腺癌、カボジ肉腫、ページェット病、扁桃腺癌、扁平上皮細胞癌、肺腺癌、肺癌、肺扁平上皮細胞癌、皮膚癌、肛門癌、横紋筋肉腫、喉頭癌、胸膜癌、及び胸腺癌からなる群から選ばれる1種以上であることを特徴とする、請求項6に記載の医薬組成物。

20

30

【請求項9】

請求項1に記載の式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、癌の予防又は改善用健康機能食品組成物。

【請求項10】

請求項1に記載の式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物。

40

【請求項11】

上記化合物は、SRC、又はFynを抑制して、糖尿病性腎症を予防又は治療することを特徴とする、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

上記化合物は、糖尿病性腎症初期の微細アルブミン尿段階でアルブミン尿を減少させ、アルブミン-クレアチニンの比を減少させることを特徴とする、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項13】

請求項1に記載の式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、糖尿病性腎症の予防又は改善用健康機能食品組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規のイミダゾピリジン誘導体、その製造方法及びこれを有効成分として含有する癌の予防又は治療用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia、CML）は、骨髄内に存在する造血幹細胞の染色体の異常により発現する一種の血液癌である。すなわち、22番染色体にあるBcr（breakpoint cluster region：易切断領域）遺伝子と9番染色体にあるAb1（V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog：V-abl エーベルソンマウス白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ）遺伝子が交差及び逆位を起こすことでBcr-Ablというチロシン融合腫瘍遺伝子を形成する。Bcr-Abl遺伝子により作られるチロシンキナーゼは、その活性により、細胞内細胞分裂に関連した信号伝達系を活性化し続けることで、白血球の過度増殖を招くとともに、アポトーシスと関連した信号伝達を抑制することで、白血病を起こすものと知られている。p210-Bcr-Ablは、慢性骨髄性白血病（CML）を誘発する直接的な腫瘍要因として知られている。

【0003】

グリベック（Gleevec（商標）、メシル酸イマチニブ）は、Bcr-Ablチロシン酵素に選択的に作用する阻害剤として開発された最初の標的抗癌剤である。グリベックは、優れた治療効能と優れた安全性を有しているので、慢性骨髄性白血病（CML）の治療の1次標準療法として広く使用されているが、グリベック治療を受けたCML患者のうち多数が耐性を示しており、最近には、耐性を起こす変異種が確認されている。グリベック耐性は、Bcr-Ablチロシンキナーゼの活性部位で発生する点突然変異により誘発されるが、例えば315番目のスレオニンがイソロイシンに置き変わった突然変異（T315I）と、253番目のチロシンがヒスチジンに置き変わった突然変異（T253H）が最も頻繁である。グリベック耐性の点突然変異のうちでもT315I-Bcr-Ablが最も優勢である。

【0004】

点突然変異を有する細胞は、グリベックによりこれ以上増殖が調節されず、グリベックの用量を増加させても、治療効果が全く改善されないものとして知られている。

【0005】

現在グリベック耐性を治療することができる第2世代の抗癌剤としてニロチニブ（Tasigna）とダサチニブ（Sprycel）があるが、T315I-Bcr-Abl突然変異体を阻害する能力が非常に微弱である。このように、現存の第2世代の抗癌剤は、T315I-Bcr-Abl突然変異種を阻害する活性が微弱であるので、持続的な研究が要求されており、またグリベック耐性を防止又は治療し得る新しい次世代の抗癌剤の開発が切実に要求されている。

【0006】

一方、RET（Rearranged during transfection）は、カドヘリンに属する受容体型チロシンキナーゼの一つであり、RETチロシンキナーゼは、中央部に細胞膜貫通領域と、そのカルボキシル末端側にチロシンキナーゼ領域と、アミノ末端側に細胞外領域とを有する。カルボキシル末端のスプライシングの差異によって3種類のタンパク質が存在することが知られている。

【0007】

RETは、リガンド／GFR複合体を媒介として二量体を形成することによって、自らのチロシンをリン酸化してRETを活性化する。RET遺伝子に異常（点突然変異、染色体転座、染色体逆位、又は遺伝子増幅）が発生した場合、これが癌化に関与することが報告されている。例えば甲状腺癌の場合、RET遺伝子に点突然変異が発生することによって癌化に関わるRETチロシンキナーゼが発現していることが確認された。また、甲状腺

10

20

30

40

50

乳頭癌の場合、染色体逆位又は染色体転座等のRET遺伝子の突然変異によりRET遺伝子がCCDC6遺伝子 (coiled-coiledomain containing 6) 又はNCOA4遺伝子 (nuclear receptor coactivator 4) と融合して癌を誘発する融合型チロシンキナーゼRET/PTCが発現することが確認された。また、非小細胞肺癌の場合、RETが細胞内の微小管輸送に参与するタンパク質複合体の構成分子の一つであるKIF5B遺伝子 (kinesin family protein 5B) 又はCCDC6遺伝子と融合する結果として、癌を誘発する融合型チロシンキナーゼKIF5B-RET又はCCDC6-RETのチロシンキナーゼ活性により非小細胞肺癌が発生することが確認された。

【0008】

したがって、RETチロシンキナーゼの阻害作用を有する化合物は、癌の予防又は治療に非常に有用である。RETチロシンキナーゼ阻害物質としてソラフェニブ、スニチニブ、XL184、バンデタニブ、及びボナチニブ等のマルチキナーゼインヒビターがKIF5B-RETを発現する細胞株において細胞増殖を阻害することができることを示すことが報告されている (J Clin Oncol 30, 2012, suppl; Abstract no:7510)。

【0009】

ひいては、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) チロシンキナーゼは、約800個のアミノ酸から構成されており、3種の免疫グロブリン (Ig) 様ドメイン (D1、D2及びD3) を有する第5型受容体チロシンキナーゼである。FGFRには、大きく4種の亜類型FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4がある。

【0010】

線維芽細胞増殖因子 (FGF) 及びその受容体 (FGFR) は、胚形成及び成人病理生理学の多様な側面を含む各種生理過程で主要な役割をする独特かつ多様な信号伝達システムの一部である。FGFは、FGFRと結合を通じて移動、増殖、分化及び生存を含む広範囲な細胞機能を刺激することが知られている。

【0011】

また、FGFRの過発現又は突然変異から癌 (例えば、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌)、造血悪性腫瘍 (例えば、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性新生物及びワルデンストレームマクログロブリン血症)、膠芽細胞腫、黒色腫及び横紋筋様腫瘍が引き起こされる可能性がある。FGFR遺伝子融合が様々な種類の癌で発生し、FGFR信号伝達を活性化することによって癌細胞の増殖を促進することが知られているので、癌を治療する目的でFGFRを標的とする薬物開発に注力されている。

【0012】

特に、重要な癌標的剤としてFGFR1～FGFR4を同定するための多数のin vivo及びin vitro研究が行われているが、まだ所望のレベルの有効な薬物開発が行われていないので、持続的な努力が要求されている。

【0013】

これより、本発明者らは、T315I耐性を克服することができ、Ret又はFGFRを効果的に阻害することができる、癌又は腫瘍を治療するための薬物を開発しようと試みている。一連の本研究にて、本発明者らは、本発明による化合物が、T315I耐性を克服することができること、また、Ret及びFGFRを効果的に阻害することができること、ひいては異種移植モデルにおいても癌細胞の増殖を効果的に抑制することができることをK562 (野生型Bcr-Abl) 細胞株を用いた実験を通じて確認した。それを受けて、本発明者らは、本発明の化合物を有効成分として含有する医薬組成物を、癌の予防又は治療に有用に使用することができることを確認することで、本発明は完成に至った。

【0014】

一方、本発明者らは、癌の他に本発明の化合物が糖尿病性腎症を含む代謝性疾患と関連したSrc/Fyn酵素においても優れた抑制活性があることを確認した。Src/Fyn酵素と関連した代表的な疾患としては、糖尿病性腎症 (DN) があるが、これは網膜症

10

20

30

40

50

及び神経症とともに、糖尿病の主な合併症の一つである。

【0015】

現在、糖尿病性腎症に関する研究は、ほとんどメサングウムの増殖及び肥大による糸球体硬化症又は腎尿細管間質（epilepsy）の細胞外基質の蓄積による線維化に焦点を合わせて進行されてきた。

【0016】

最近では、ネフリンの細胞外ドメインがスリット膜を形成すると共に、細胞内ドメインのチロシン残基がsrc-キナーゼファミリーに属するFynによりリン酸化して、足細胞内の信号伝達に参与する可能性が提示された。

【0017】

これまでの研究は、SH2（Src homology 2）ドメインを有するNck（non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1）又はPI3K（Phosphoinositide 3-kinase）が、ネフリンのリン酸化した部分を認識することで、上記の認識を介したアクチン細胞骨格の調節により足細胞構造の維持に重要な役割を果たすという考えに焦点を合わせて研究が進行されてきたが、まだネフリンのリン酸化を介した足細胞内の信号伝達及びその調節因子に関する研究は十分ではない。

【0018】

継続研究により、本発明者らは、本発明の化合物が新規の糖尿病性腎症の治療剤としても非常に有用であることを確認し、これに加えて、尿路閉塞及び糖尿誘導マウスモデルを使用して本発明の化合物の薬効を評価した。その結果、驚くべきことに、本発明の化合物が糖尿病性腎症の予防又は治療に有用な効果があることを確認して、本発明は完成に至った。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

本発明の目的は、癌の予防又は治療用の医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供することである。

【0020】

本発明の他の目的は、上記化合物の製造方法を提供することである。

【0021】

本発明の更なる目的は、上記化合物を有効成分として含有する癌の予防又は治療用の医薬組成物を提供することである。

【0022】

また本発明の目的は、上記化合物を有効成分として含有する癌の予防又は改善用の健康機能食品組成物を提供することである。

【0023】

また本発明の目的は、糖尿病性腎症の予防又は治療用の医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供することである。

【0024】

また本発明の目的は、上記化合物を有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は治療用の医薬組成物を提供することである。

【0025】

また本発明の目的は、上記化合物を有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は改善用の健康機能食品組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0026】

上記目的を達成するために、本発明は、下記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0027】

10

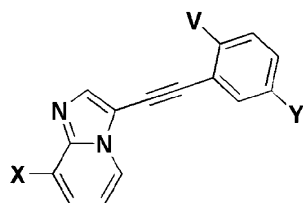
20

30

40

【化 1】

〔 式 1 〕



【 0 0 2 8 】

上記式 1 において、

V は、水素、ハロゲン又は置換された若しくは非置換の直鎖若しくは分岐鎖の $C_{1 \sim 5}$ アルキルであり、

ここで、置換されたアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ及び $-CN$ からなる群から選ばれる 1 種以上の置換基で置換されているともよく、

X は、 $-NHR^1$ であり、

R^1 は、非置換の若しくは置換された $C_{6 \sim 10}$ アリール又は N、O 及び S からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を含む非置換の若しくは置換された 5 ～ 10 員環のヘテロアリールであり、

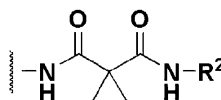
ここで、置換されたアリール若しくは置換されたヘテロアリールは、非置換の直鎖若しくは分岐鎖の $C_{1 \sim 10}$ アルキル、若しくはハロゲン、メトキシ及びジメチルアミノからなる群から選ばれる 1 種以上の置換基で置換された直鎖若しくは分岐鎖の $C_{1 \sim 10}$ アルキル、若しくはハロゲン、若しくはアミノ、若しくは N、O 及び S からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員環のヘテロシクロアルキルで置換されているともよく、又は、

置換されたアリール若しくは置換されたヘテロアリールは、 $C_{3 \sim 10}$ の環、若しくは N、O 及び S からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員環と縮合して縮合環を形成し、

Y は、 $-(C=O)NHR^2$ 、 $-NH(C=O)R^2$ 、 $-NH(C=O)NHR^2$ 又は、

【 0 0 2 9 】

【化 2】



【 0 0 3 0 】

であり、

R^2 は、非置換の若しくは置換された $C_{6 \sim 10}$ アリール又は N、O 及び S からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を含む非置換の若しくは置換された 5 ～ 10 員環のヘテロアリールであり、

ここで、置換されたアリール又は置換されたヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CH_2-R^3$ 、ハロゲンで置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1 \sim 10}$ アルキル、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{1 \sim 2}$ アルコキシ、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{6 \sim 10}$ シクロアルキル、N、O 及び S からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を含む置換された又は非置換の 5 ～ 10 員環のヘテロシクロアルキル、N、O 及び S からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を含む非置換の又は置換された 5 ～ 10 員環のヘテロアリール、並びに非置換の又は置換されたアミノからなる群から選ばれる 1 種以上の置換基で置換されているともよく、

ここで、置換されたヘテロアリール、置換されたヘテロシクロアルキル、及び置換されたアミノは、置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1 \sim 3}$ アルキルで置換されているともよく、

ここで、置換された直鎖又は分岐鎖の $C_{1 \sim 3}$ アルキルは、ジメチルアミノで置換されて

いてもよく、

R³ は、N、O 及び S からなる群から選ばれる 1 種以上のヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員環のヘテロシクロアルキルであり、

ヘテロシクロアルキルは、メチル、エチル、ジメチルアミノ及びハロゲンからなる群から選ばれる 1 種以上の置換基で置換されていても又は非置換であってもよい。

【0031】

また、本発明は、下記反応式 1 に示されたように、
式 2 で表される化合物と、式 3 で表される化合物とを反応させて、式 4 で表される化合物を製造する工程（工程 1）と、

上記工程 1 で製造した式 4 で表される化合物と、式 5 で表される化合物とを反応させて、
式 6 で表される化合物を製造する工程（工程 2）と、

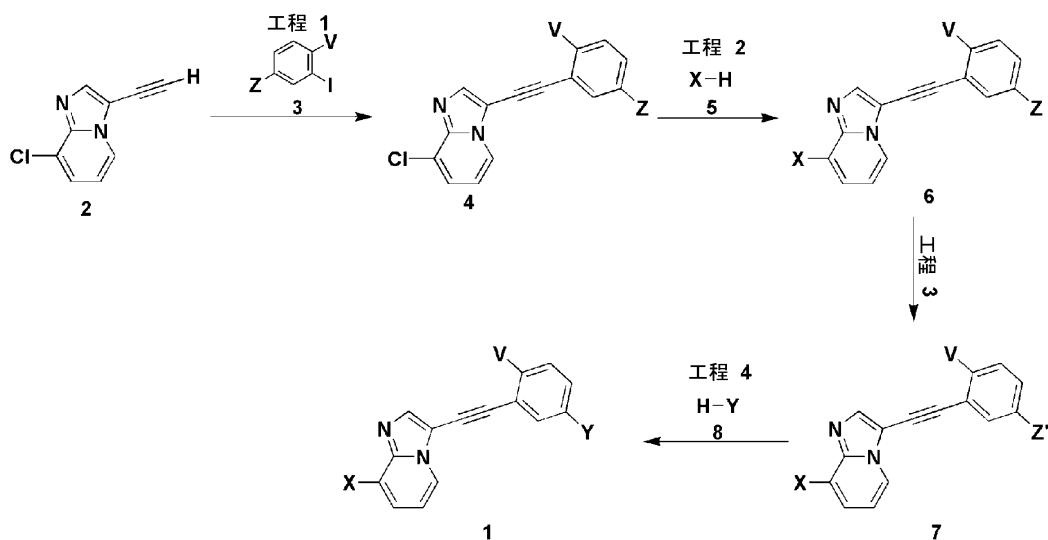
上記工程 2 で製造した式 6 で表される化合物から式 7 で表される化合物を製造する工程（
工程 3）と、

上記工程 3 で製造した式 7 で表される化合物と、式 8 で表される化合物とを反応させて、
式 1 で表される化合物を製造する工程（工程 4）と、
を含む式 1 で表される化合物の製造方法を提供する。

【0032】

【化 3】

〔反応式 1〕

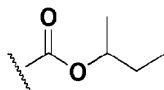


【0033】

反応式 1 において、
V、X 及び Y は、式 1 で定義した通りであり、
Z が $-\text{NO}_2$ である場合、Z' は、 $-\text{NH}_2$ であり、Z が、

【0034】

【化 4】

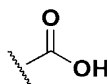


【0035】

である場合、Z' は、

【0036】

【化 5】



10

20

30

40

50

【0037】

である。

【0038】

ひいては、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、

Ret (Reaaranged during transfection)、ABL1 (E255K)ーリン酸化、ABL1 (F317I)ー非リン酸化、ABL1 (F317I)ーリン酸化、ABL1 (F317L)ー非リン酸化、ABL1 (F317L)ーリン酸化、ABL1 (H396P)ー非リン酸化、ABL1 (H396P)ーリン酸化、ABL1 (M351T)ーリン酸化、ABL1 (Q252H)ー非リン酸化、ABL1 (Q252H)ーリン酸化、ABL1 (T315I)ー非リン酸化、ABL1 (T315I)ーリン酸化、ABL1 (Y253F)ーリン酸化、ABL1ー非リン酸化、ABL1ーリン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPKーアルファ1、AMPKーアルファ2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del、A750P)、EGFR (L747-S752del、P753S)、EGFR (L747-T751del、Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD、D835V)、FLT3 (ITD、F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKKーアルファ、IKKーベータ、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1ドメインー触媒)、JAK2 (JH1ドメインー触媒)、JAK3 (JH1ドメインー触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D、T670I)、KIT (V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38ーアルファ、p38ーベータ、p38ーデルタ、p38ーガンマ、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (P. フェルシパルム (P.falciparum))、PFTAIRE2、PFTK1、PKACーアルファ、PKACーベータ、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin. Dom. 1ーN末端)、RSK2 (Kin. Dom. 1ーN末端)、RSK3 (Kin. Dom. 1ーN末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、T

10

20

30

40

50

R K C、T T K、T X K、T Y K 2（J H 1ドメインー触媒）、T Y R O 3、U L K 3、V E G F R 2、Y E S、Y S K 4、Z A K、Z A P 7 0又はF G F R（線維芽細胞増殖因子受容体）関連疾患の予防又は治療用医薬組成物を提供する。

【0039】

また、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する癌の予防又は治療用医薬組成物も提供する。

【0040】

また、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する癌の予防又は改善用健康機能食品組成物も提供する。

【0041】

また、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物も提供する。

【0042】

さらに、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は改善用健康機能食品組成物を提供する。

【発明の効果】

【0043】

本発明による新規のイミダゾピリジン誘導体、その立体異性体及びその薬学的に許容可能な塩は、癌関連酵素（キナーゼ）を効果的に阻害することができ、癌細胞株において癌の細胞増殖を良好に抑制することができると共に、癌細胞異種移植モデルにおいても癌細胞増殖抑制（癌細胞アポトーシス）効果があることから、これを有効成分として含有する癌の予防又は治療用医薬組成物として有用に使用することができる。

【0044】

また、本発明による新規のイミダゾピリジン誘導体、その立体異性体及びその薬学的に許容可能な塩は、S r c及びF y nを効果的に阻害することができることから、S r c及びF y nと関連した疾患の予防又は治療用医薬組成物として有用であり得て、特に動物モデル実験で糖尿病性腎症に有用であり得ることを確認した。したがって、本発明の化合物は、これを有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物として有用な効果がある。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】U U O誘導マウスモデルで腎臓損傷を評価するために実施した、本発明の化合物、P P 2、及びD M S O／ツイーン20／D Wの3つの各種化合物の処理による蛋白尿及び尿中K I M-1のグラフを示す図である。

【図2】U U O誘導マウスモデルで腎線維化を評価するために実施した、本発明の化合物、シャム、P P 2、及びD M S O／ツイーン20／D Wの4つの各種化合物の処理によるコラーゲン蓄積及びm R N A発現を、それぞれ写真（マッソントリクローム染色、50 μ m蓄積）及びグラフ（マッソントリクローム）で示す図である。

【図3】U U O誘導マウスモデルで腎臓炎症反応を評価するために実施した、本発明の化合物、シャム、P P 2、及びD M S O／ツイーン20／D Wの4つの各種化合物の処理による大食細胞の浸潤を、それぞれ写真（F A／80 I H C染色、50 μ mスケール）及びグラフ（F A／80）で示す図である。

【図4】U U O誘導マウスモデルで酸化ストレスを評価するために実施した、本発明の化合物、P P 2、及びD M S O／ツイーン20／D Wの3つの各種化合物の処理による尿中、血漿、及び腎臓で観察された脂質過酸化をグラフで示す図である。

【図6】糸球体の肥大に及ぼすこれらの化合物の影響を評価するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、S T Z（ストレプトゾトシン）、S T Z＋実施例11及びS T Z＋ロサルタンそれぞれの化合物処理群に対する、糸球体断面写真（50 μ mスケール）及びこれから管叢（tuft）面積及び糸球体間質面積の計測された値を

10

20

30

40

50

示すグラフである。

【図7】コラーゲン沈着に及ぼす影響を評価するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ＋実施例11及びSTZ＋ロサルタンそれぞれの化合物処理群にマッソンのトリクローム染色処理を実施した後、観測された腎臓断面写真（100 μ mスケール）である。

【図8】腎臓内の大食細胞の沈着に及ぼす影響を評価するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ＋実施例11及びSTZ＋ロサルタンそれぞれの化合物処理群にIHC染色処理を実施した後、観測された腎臓断面写真（100 μ mスケール）である。

【図9】線維化及び炎症反応指標タンパク質のmRNA発現に及ぼす影響を評価するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ＋実施例11及びSTZ＋ロサルタンそれぞれの化合物処理群に対する、コラーゲン-1/18s、 α -SMA/18s、及びMCP-1/18sの比率をグラフで示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0046】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0047】

以下の説明は、発明の理解を助けるために提示するものであり、本発明が以下の説明の内容に制限されない。

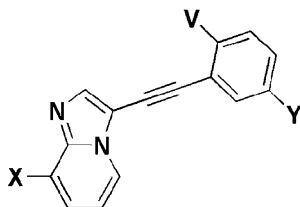
【0048】

本発明は、下記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0049】

【化6】

[式1]



【0050】

式1において、

Vは、水素、ハロゲン又は置換された若しくは非置換の直鎖若しくは分岐鎖のC₁～₅アルキルであり、

ここで、置換されたアルキルは、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ及び-CNからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換されていてもよく、

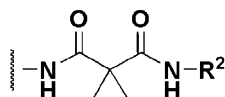
Xは、-NHR¹であり、

R¹は、非置換の若しくは置換されたC₆～₁₀アリール又はN、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む非置換の若しくは置換された5～10員環のヘテロアリールであり、

ここで、置換されたアリール若しくは置換されたヘテロアリールは、非置換の直鎖若しくは分岐鎖のC₁～₁₀アルキル、若しくはハロゲン、メトキシ及びジメチルアミノからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換された直鎖若しくは分岐鎖のC₁～₁₀アルキル、若しくはハロゲン、若しくはアミノ、若しくはN、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む5～10員環のヘテロシクロアルキルで置換されていてもよく、又は、

置換されたアリール若しくは置換されたヘテロアリールは、C₃～₁₀の環、若しくはN、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む5～10員環と縮合して縮合環を形成し、

Yは、 $-(C=O)NHR^2$ 、 $-NH(C=O)R^2$ 、 $-NH(C=O)NHR^2$ 又は、
 【0051】
 【化7】



【0052】

であり、

R^2 は、非置換の若しくは置換された $C_{6\sim 10}$ アリール又はN、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む非置換の若しくは置換された5～10員環のヘテロアリールであり、

10

ここで、置換されたアリール又は置換されたヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CH_2-R^3$ 、ハロゲンで置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 10}$ アルキル、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{6\sim 10}$ シクロアルキル、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む置換された又は非置換の5～10員環のヘテロシクロアルキル、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む非置換の又は置換された5～10員環のヘテロアリール、並びに非置換の又は置換されたアミノからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換されていてもよく、

ここで、置換されたヘテロアリール、置換されたヘテロシクロアルキル、及び置換されたアミノは、置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 3}$ アルキルで置換されていてもよく、

20

ここで、置換された直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 3}$ アルキルは、ジメチルアミノで置換されていてもよく、

R^3 は、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む5～10員環のヘテロシクロアルキルであり、

ヘテロシクロアルキルは、メチル、エチル、ジメチルアミノ及びハロゲンからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換されていても又は非置換であってもよい。

【0053】

好ましくは、 R^2 は、非置換の若しくは置換された $C_{6\sim 10}$ アリール又はN、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む5～10員環の非置換の若しくは置換されたヘテロアリールであり、

30

ここで、置換されたアリール又は置換されたヘテロアリールは、ハロゲン、 $-CH_2-R^3$ 、ハロゲンで置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 10}$ アルキル、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、ハロゲンで置換された又は非置換の $C_{6\sim 10}$ シクロアルキル、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む置換された又は非置換の5～10員環のヘテロシクロアルキル、N、O及びSからなる群から選ばれる1種以上のヘテロ原子を含む非置換の又は置換された5～10員環のヘテロアリール、置換された又は非置換のアミノからなる群から選ばれる1種以上の置換基で置換されていてもよく、

40

ここで、置換されたヘテロアリール、置換されたヘテロシクロアルキル、及び置換されたアミノは、置換された又は非置換の直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 3}$ アルキルで置換されていてもよく、

さらに、ここで、置換された直鎖又は分岐鎖の $C_{1\sim 3}$ アルキルは、ジメチルアミノで置換されていてもよい。

【0054】

より好ましくは、

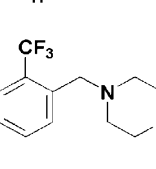
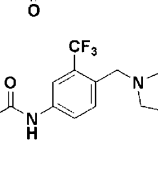
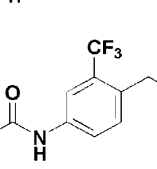
【0055】

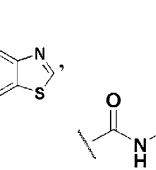
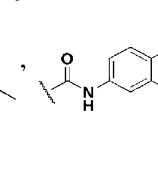
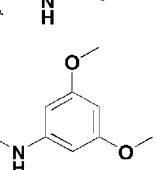
[illegible]

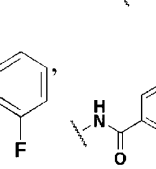
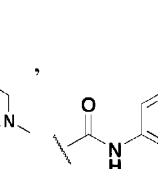
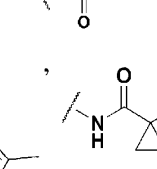
10

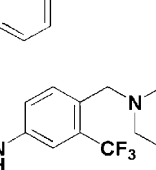
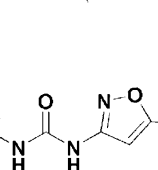
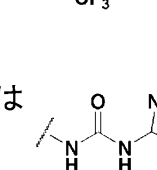
【化 9】

Yは

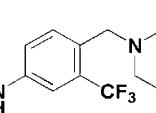
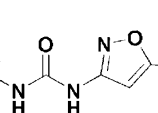
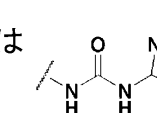
, , ,

, , ,

, , ,

, , ,

又は

, , 

である。

20

30

40

【 0 0 5 7 】

最も好ましくは、本発明による式1で表される化合物の好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる。

(1) 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(2) N-(2-フルオロフェニル) -4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

(3) N-(3, 5-ジメトキシフェニル) -4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

10

(4) N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

(5) 3-((8-((2-アミノフェニル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(6) N-(3-フルオロフェニル) -4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

(7) N-(4-クロロフェニル) -4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

20

(8) N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

(9) 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

30

(10) N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

(11) 4-メチル-3-((8-((1-(ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(12) 4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド ;

40

(13) 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(14) 3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(15) N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イ

50

ル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチルベンズアミド;

(16) 3-(8-(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(17) N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(8-(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチルベンズアミド;

(18) 4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(8-(3-メチルピリジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

10

(19) 4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(8-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(20) 4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(8-(5-メチルピリジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(21) N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-メチル-3-(8-(5-メチルピリジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

20

(22) 3-(8-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(23) 3-(8-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-メチルベンズアミド;

(24) 4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(8-(p-トリルアミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

30

(25) N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-メチル-3-(8-(p-トリルアミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(26) 3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ) プロピル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(27) 3-(8-(1-(3-(ジメチルアミノ) プロピル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

40

(28) 4-メチル-3-(8-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(29) (R) -N-(4-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチルベンズアミド;

(30) N-(4-(3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) メチル) -3-

50

(トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((8 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

(3 1) (R) - N - (4 - ((3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミド ;

(3 2) N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミド ;

10

(3 3) 3 - ((8 - ((1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

(3 4) (R) - 3 - ((8 - ((1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (4 - ((3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

(3 5) 3 - ((8 - ((1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

20

(3 6) 3 - ((8 - ((1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

(3 7) N - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミド ;

30

(3 8) 3 - ((8 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (4 - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(3 9) 3 - ((8 - ((1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチル - N - (4 - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド ;

(4 0) (R) - N - (4 - ((3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((8 - ((1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

40

(4 1) N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((8 - ((1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

(4 2) (R) - N - (4 - ((3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((8 - ((1 - (3 - メトキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 4 - メチルベンズアミド ;

50

(43) N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(44) (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(45) N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド;

10

(46) (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(47) (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド;

20

(48) (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(49) (S)-3-((8-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド;

(50) (R)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド;

30

(51) (S)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド;

(52) N-(4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド;

40

(53) (R)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(54) (S)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド;

(55) N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-

50

ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)
) ベンズアミド;

(56) 3-((8-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ
[1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(3-フルオロ-4-モルホリノ
フェニル) -4-メチルベンズアミド;

(57) 3-((8-((1-(2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル)
アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(
4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェ
ニル) ベンズアミド;

(58) 3-((8-((1-(2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル)
アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(
5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) イソオキサゾール-
3-イル) ベンズアミド;

(59) N-(5-(tert-ブチル) イソオキサゾール-3-イル) -3-((8-
((1-(2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1,
2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチルベンズアミド;

(60) 3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ
[1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-((4-メチルピペラジン
-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(61) 4-フルオロ-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ア
ミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -N-(4-((4-メ
チルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズア
ミド;

(62) N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-メチル-3-
((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a
) エチニル) ベンズアミド;

(63) N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) -4-メチル-3-
((8-((1-(ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イ
ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(64) 3-((8-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-2-イル)
アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(
4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェ
ニル) ベンズアミド;

(65) 3-((8-(1-(3-メトキシプロピル) -1H-ピラゾール-4-イル)
アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチル-N-(
4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオロメチル) フェ
ニル) ベンズアミド;

(66) 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-
(トリフルオロメチル) フェニル) -3-((8-((4, 5, 6, 7-テトラヒドロピ
ラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-
3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(67) 4-メチル-3-((8-((4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-
a] ピラジン-2-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチ
ニル) -N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド;

(68) N-(5-(tert-ブチル) イソオキサゾール-3-イル) -4-メチル-
3-((8-((4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-
イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) ベンズアミド;

(69) N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -3-(トリフルオ
ロメチル) フェニル) -3-((8-((1-(2-メトキシエチル) -1H-ピラゾ
ール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-

10

20

30

40

50

メチルベンズアミド；

(70) 3-((8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-((トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド；

(71) 3-((8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-((4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド；

(72) 4-メチル-3-((8-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド；

10

(73) 3-((8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-エチニル)-N-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド；

(74) 3-((8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド；

(75) 3-((8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド；

20

(76) (3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド；

(77) N-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(78) N-(4-フルオロフェニル)-N-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド；

30

(79) N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド；

(80) N-(4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

(81) (R)-N-(4-((3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミド；

40

(82) 1-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア；

(83) 1-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア；

50

(84) 1-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)ウレア;及び、
(85) 1-(3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)ウレア。

【0058】

本発明の式1で表される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で 사용할 ことができ、塩としては、薬学的に許容可能な遊離酸により形成された酸付加塩が有用である。酸付加塩は、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜硝酸、亜リン酸等のような無機酸類、脂肪族モノ/ジカルボキシレート、フェニル置換されたアルカノエート、ヒドロキシアルカノエート、アルカンジオエート、芳香族酸類、及び脂肪族/芳香族スルホン酸類等のような無毒性有機酸;又はF、Cl、Br及びIからなる群から選ばれる1種以上のハロゲンで置換された若しくは非置換の酢酸、安息香酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、酒石酸、フマル酸等のような有機酸から得ることができる。このような薬学的に無毒な塩の種類としては、サルフェート、ピロサルフェート、バイサルフェート、サルファイト、バイサルファイト、ニトレート、ホスフェート、モノヒドロゲンホスフェート、ジヒドロゲンホスフェート、メタホスフェート、ピロホスフェート、クロリド、ブロミド、ヨージド、フルオリド、アセテート、プロピオネート、デカノエート、カプリレート、アクリレート、ホルメート、イソブチレート、カプレート、ヘプタノエート、プロピオレート、オキサレート、マロネート、スクシネート、スベレート、セバケート、フマレート、マリエート(maliate)、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキサン-1,6-ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、テレフタレート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、クロロベンゼンスルホネート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクテート、β-ヒドロキシブチレート、グリコレート、マレート、タルタラート、メタンスルホネート、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、及びマンデレート等を含む。

【0059】

本発明による酸付加塩は、当業者に既知の通常の方法で製造することができ、例えば式1の誘導体をメタノール、エタノール、アセトン、メチレンクロリド、アセトニトリル等のような有機溶媒に溶かし、有機酸又は無機酸を加えて生成された沈殿物を濾過、乾燥させて塩を得るか、又は溶媒と過量の酸を減圧蒸留した後、乾燥させて塩を得るか、又は沈殿物を有機溶媒の下で結晶化させて塩を得ることができる。

【0060】

また、塩基を使用して薬学的に許容可能な金属塩を製造することができる。アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、例えば、化合物を過量のアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物溶液中に溶解し、非溶解化合物塩を濾過し、濾液を蒸発、乾燥させて得る。この際、金属塩として、ナトリウム、カリウム又はカルシウム塩を製造することが製薬上適している。また、これに対応する銀塩は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩を適当な銀塩(例えば、硝酸銀)と反応させて得る。

【0061】

ひいては、本発明には、式1で表される化合物及びその薬学的に許容可能な塩だけでなく、これから製造することができる溶媒化物、光学異性体、水和物も含まれる。

【0062】

また、本発明は、下記反応式1に示されたように、式2で表される化合物と、式3で表される化合物とを反応させて、式4で表される化合物

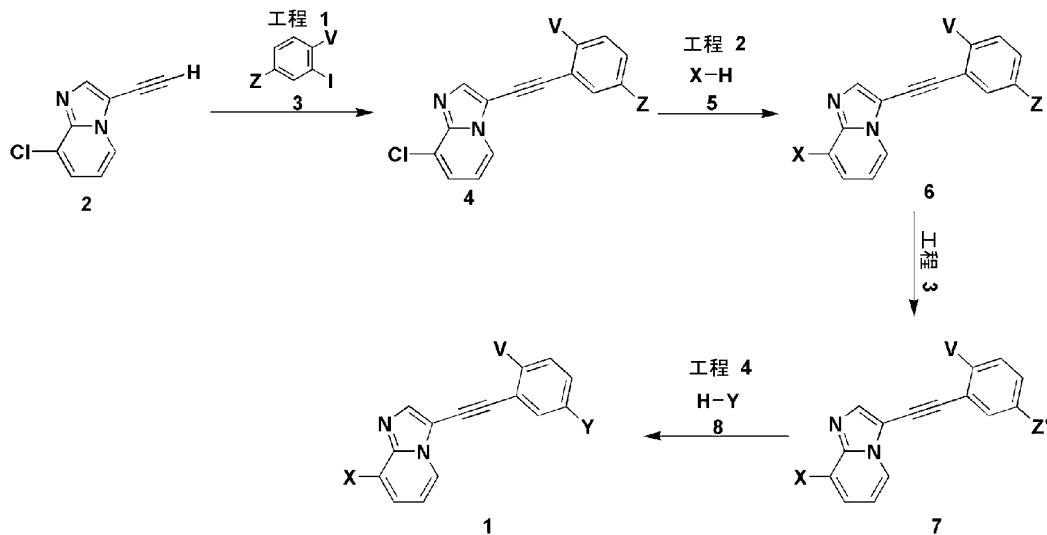
を製造する工程（工程 1）と、
 上記工程 1 で製造した式 4 で表される化合物と、式 5 で表される化合物とを反応させて、
 式 6 で表される化合物を製造する工程（工程 2）と、
 上記工程 2 で製造した式 6 で表される化合物から式 7 で表される化合物を製造する工程（
 工程 3）と、
 上記工程 3 で製造した式 7 で表される化合物と、式 8 で表される化合物とを反応させて、
 式 1 で表される化合物を製造する工程（工程 4）と、
 を含む請求項 1 に記載の式 1 で表される化合物の製造方法も提供する。

【0063】

【化 10】

10

[反応式 1]



20

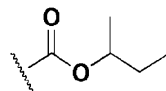
【0064】

上記反応式 1 で、
 V、X 及び Y は、上記式 1 で定義した通りであり；
 Z が $-\text{NO}_2$ である場合、Z' は、 $-\text{NH}_2$ であり、Z が、

30

【0065】

【化 11】

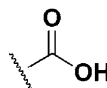


【0066】

である場合、Z' は、

【0067】

【化 12】



40

【0068】

である。

【0069】

以下、本発明による式 1 で表される化合物の製造方法を工程別に詳細に説明する。

【0070】

本発明による式 1 で表される化合物の製造方法において、上記工程 1 は、式 2 で表される化合物と、式 3 で表される化合物とを反応させて、式 4 で表される化合物を製造する工程である。

50

【0071】

この際、上記工程で使用可能な溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、H₂O、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、メチレンクロリド、トルエン、アセトニトリルが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミド（DMF）を使用することができる。

【0072】

また、上記工程で反応温度は、80℃～120℃で行うことが好ましく、反応時間は、特別な制限はないが、0.5時間～30時間反応することが好ましい。

【0073】

本発明による式1で表される化合物の製造方法において、上記工程2は、上記工程1で製造した式4で表される化合物と、式5で表される化合物とを反応させて、式6で表される化合物を製造する工程である。

10

【0074】

この際、上記工程で使用可能な溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、H₂O、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、メチレンクロリド、トルエン、アセトニトリルが挙げられ、好ましくは t -ブタノール（ t -BuOH）を使用することができる。

【0075】

また、上記工程で反応温度は、80℃～120℃で行うことが好ましく、反応時間は、特別な制限はないが、0.5時間～30時間反応することが好ましい。

20

【0076】

本発明による式1で表される化合物の製造方法において、上記工程3は、上記工程2で製造した式6で表される化合物から式7で表される化合物を製造する工程である。

【0077】

この際、上記工程で使用可能な溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、H₂O、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、メチレンクロリド、トルエン、アセトニトリルが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、メタノール、及びH₂Oの混合液を使用することができる。

【0078】

また、上記工程で反応温度は、40℃～80℃で行うことが好ましく、反応時間は、特別な制限はないが、0.5時間～10時間反応することが好ましい。

30

【0079】

本発明による式1で表される化合物の製造方法において、上記工程4は、上記工程3で製造した式7で表される化合物と、式8で表される化合物とを反応させて、式1で表される化合物を製造する工程である。

【0080】

この際、上記工程で使用可能な溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、H₂O、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、メチレンクロリド、トルエン、アセトニトリルが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミド（DMF）を使用することができる。

40

【0081】

また、上記工程で反応温度は、40℃～80℃で行うことが好ましく、反応時間は、特別な制限はないが、0.5時間～20時間反応することが好ましい。

【0082】

本発明による式1で表される化合物の製造方法において、前述したそれぞれの工程は、好ましくは、下記本発明の実施例化合物の製造方法で行われ得る。また、上記製造方法は、当該技術分野における当業者であれば可能な実験方法又は条件の変更を含む。

【0083】

更に、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、Ret（Rearranged during transfection）、ABL

50

1 (E255K)ーリン酸化、ABL1 (F317I)ー非リン酸化、ABL1 (F317I)ーリン酸化、ABL1 (F317L)ー非リン酸化、ABL1 (F317L)ーリン酸化、ABL1 (H396P)ー非リン酸化、ABL1 (H396P)ーリン酸化、ABL1 (M351T)ーリン酸化、ABL1 (Q252H)ー非リン酸化、ABL1 (Q252H)ーリン酸化、ABL1 (T315I)ー非リン酸化、ABL1 (T315I)ーリン酸化、ABL1 (Y253F)ーリン酸化、ABL1ー非リン酸化、ABL1ーリン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPKーアルファ1、AMPKーアルファ2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del、A750P)、EGFR (L747-S752del、P753S)、EGFR (L747-T751del、Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD、D835V)、FLT3 (ITD、F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKKーアルファ、IKKーベータ、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1ドメインー触媒)、JAK2 (JH1ドメインー触媒)、JAK3 (JH1ドメインー触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D、T670I)、KIT (V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MEK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38ーアルファ、p38ーベータ、p38ーデルタ、p38ーガンマ、PCK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (P. falciparum)、PFTAIRE2、PFTK1、PKACーアルファ、PKACーベータ、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin. Dom. 1ーN末端)、RSK2 (Kin. Dom. 1ーN末端)、RSK3 (Kin. Dom. 1ーN末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1ドメインー触媒)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70又はFGFR (Fibroblast growth factor receptor) 関連疾患の予防又は治療用医薬組成物を提供する。

【0084】

ここで、Ret (Reaaranged during transfection)、ABL1 (E255K)ーリン

10

20

30

40

50

酸化、ABL1 (F317I) - 非リン酸化、ABL1 (F317I) - リン酸化、ABL1 (F317L) - 非リン酸化、ABL1 (F317L) - リン酸化、ABL1 (H396P) - 非リン酸化、ABL1 (H396P) - リン酸化、ABL1 (M351T) - リン酸化、ABL1 (Q252H) - 非リン酸化、ABL1 (Q252H) - リン酸化、ABL1 (T315I) - 非リン酸化、ABL1 (T315I) - リン酸化、ABL1 (Y253F) - リン酸化、ABL1 - 非リン酸化、ABL1 - リン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK-α1、AMPK-α2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del、A750P)、EGFR (L747-S752del、P753S)、EGFR (L747-T751del、Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD、D835V)、FLT3 (ITD、F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK-α、IKK-β、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1ドメイン-触媒)、JAK2 (JH1ドメイン-触媒)、JAK3 (JH1ドメイン-触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D、T670I)、KIT (V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38-α、p38-β、p38-δ、p38-γ、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (P. falciparum)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC-α、PKAC-β、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK2 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK3 (Kin. Dom. 1-N末端)、SK1、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1ドメイン-触媒)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70又はFGFR (Fibroblast growth factor receptor) 関連疾患は、下記に制限されないが、上記酵素の異常、変形、過発現等のような正常活性でない現象から発現することができる全ての疾病をいう。特に、上記に列挙された酵素関連疾患の例として癌が挙げられるが、癌細胞の細胞増殖に関連してRet又はFGFRの異常活性に起因する場合、本発明

10

20

30

40

50

の化合物、その光学異性体及びその薬学的に許容可能な塩は、上記に列挙された酵素の活性をナノモルの単位で効果的に抑制することができるので、上記に列挙された酵素関連疾患の予防又は治療に有用に使用することができる。

【0085】

また、上記酵素のうちSrc及びFynに関連した疾患として糖尿病性腎症が挙げられるが、これに特に制限されない。特に現在当該技術分野においてSrc及びFynを抑制することで効果的に治療され得る疾患であれば、本発明の範疇に含まれる。

【0086】

特に本発明の化合物は、癌と糖尿病性腎症の治療に有効な化合物であることを実験的に立証した。上記化合物が上記の酵素として列挙されたものに関連した疾患に有用な効果を示し、薬物として使用することができることが当業者に十分に理解されることから、上記化合物は本発明に含まれる。

【0087】

本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する癌の予防又は治療用医薬組成物も提供する。

【0088】

ここで、本発明の化合物は、上記に列挙された酵素を抑制して癌を予防又は治療することを特徴とし、ここで、上記癌は、仮性粘液腫、肝内胆管癌、肝芽細胞腫、肝癌、甲状腺癌、結腸癌、睾丸癌、骨髓異形成症候群、膠芽細胞腫、口腔癌、口腎癌、菌状息肉腫、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、基底細胞癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞癌、男性乳癌、脳癌、下垂体腺腫、多発性骨髄腫、胆嚢癌、胆管癌、大腸癌、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、びまん性巨大B細胞リンパ腫、ファーター膨大部癌、膀胱癌、腹膜癌、副甲状腺癌、副腎癌、副鼻腔癌、非小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫、舌癌、星状細胞腫、小細胞肺癌、小児脳癌、小児リンパ腫、小児白血病、小腸癌、髄膜腫、食道癌、神経膠腫、神経芽細胞腫、腎盂癌、腎臓癌、心臓癌、十二指腸癌、悪性軟部組織癌、悪性骨癌、悪性リンパ腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、眼癌、外陰部癌、尿管癌、尿道癌、原発部位不明の癌、胃リンパ腫、胃癌、胃カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、ウィルムス腫瘍、乳癌、肉腫、陰茎癌、咽頭癌、妊娠性絨毛疾患、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、前立腺癌、転移性骨癌、転移性脳癌、縦隔腫瘍、直腸癌、直腸カルチノイド腫瘍、膣癌、脊髄癌、聴神経鞘腫、脾臓癌、唾液腺癌、カポジ肉腫、ページェット病、扁桃腺癌、扁平上皮細胞癌、肺腺癌、肺癌、肺扁平上皮細胞癌、皮膚癌、肛門癌、横紋筋肉腫、喉頭癌、胸膜癌、及び胸腺癌からなる群から選ばれる1種以上の癌であり得る。

【0089】

本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する癌の予防又は改善用健康機能食品組成物も提供する。

【0090】

ここで、本発明の化合物は、Ret (Rearranged during transfection)、ABL1 (E255K)ーリン酸化、ABL1 (F317I)ー非リン酸化、ABL1 (F317I)ーリン酸化、ABL1 (F317L)ー非リン酸化、ABL1 (F317L)ーリン酸化、ABL1 (H396P)ー非リン酸化、ABL1 (H396P)ーリン酸化、ABL1 (M351T)ーリン酸化、ABL1 (Q252H)ー非リン酸化、ABL1 (Q252H)ーリン酸化、ABL1 (T315I)ー非リン酸化、ABL1 (T315I)ーリン酸化、ABL1 (Y253F)ーリン酸化、ABL1ー非リン酸化、ABL1ーリン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPKーアルファ1、AMPKーアルファ2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E

10

20

30

40

50

746-A750del)、EGFR(G719C)、EGFR(G719S)、EGFR(L747-E749del、A750P)、EGFR(L747-S752del、P753S)、EGFR(L747-T751del、Sins)、EGFR(L858R)、EGFR(L858R、T790M)、EGFR(L861Q)、EGFR(S752-I759del)、EGFR(T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3(G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3(D835H)、FLT3(D835V)、FLT3(D835Y)、FLT3(ITD)、FLT3(ITD、D835V)、FLT3(ITD、F691L)、FLT3(K663Q)、FLT3(N841I)、FLT3(R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2(Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK-アルファ、IKK-ベータ、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1(JH1ドメイン-触媒)、JAK2(JH1ドメイン-触媒)、JAK3(JH1ドメイン-触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT(A829P)、KIT(D816H)、KIT(D816V)、KIT(L576P)、KIT(V559D)、KIT(V559D、T670I)、KIT(V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2(G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET(M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38-アルファ、p38-ベータ、p38-デルタ、p38-ガンマ、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1(P.falciparum)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC-アルファ、PKAC-ベータ、PYK2、RAF1、RET、RET(M918T)、RET(V804L)、RET(V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4(Kin. Dom. 1-N末端)、RSK2(Kin. Dom. 1-N末端)、RSK3(Kin. Dom. 1-N末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2(JH1ドメイン-触媒)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70又はFGFR(線維芽細胞増殖因子受容体)を抑制して、癌を予防又は改善することを特徴とする。ここで、上記癌は、大腸癌、肝癌、胃癌、乳癌、結腸癌、骨癌、膵臓癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、食道癌、小腸癌、肛門癌、結腸癌、卵管癌、子宮内膜癌腫、子宮頸癌、陰門癌、ホジキン病、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、輸尿管癌、腎細胞癌、腎臓骨盤癌、中枢神経系腫瘍及び白血病からなる群から選ばれる1つ以上の癌であってもよい。

【0091】

また、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物を提供する。

【0092】

ここで、糖尿病性腎症は、糖尿病から誘発される一般腎症と理解される。本発明では、特にSrc及びFyn酵素抑制活性から本発明の化合物が、糖尿病性腎症の動物モデルにおいてSrc及びFyn関連疾患の治療に薬物として使用することができることを確認した。特に、動物モデル実験を行って糖尿病性腎症を確認したところ、糖尿病性腎症を治療する薬物の有効成分として本発明の化合物が提供される。

【0093】

本発明の化合物は、糖尿病性腎症の初期微細アルブミン尿段階でアルブミン尿を減少さ

10

20

30

40

50

せ、アルブミン・クレアチニン比を減少させることを特徴とする糖尿病性微量アルブミン尿症状の予防又は／及び治療用医薬組成物として使用することができるが、これに制限されない。本発明の化合物は、本発明の酵素抑制活性動物モデル実験から本化合物によって予防又は治療されると確認され得る疾患の予防又は治療用医薬組成物として提供される。

【0094】

更に、本発明は、上記式1で表される化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は改善用健康機能食品組成物を提供する。

【0095】

本発明による式1で表される化合物は、臨床投与時に経口及び非経口の様々な剤形で投与することができ、製剤化する場合には、通常使用する充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩解剤、界面活性剤等の希釈剤又は賦形剤を使用して製造される。

【0096】

経口投与のための固形製剤には、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤等が含まれる。このような固形製剤は、一つ以上の本発明の化合物に少なくとも一つ以上の好適な賦形剤、例えば、デンプン、炭酸カルシウム、スクロース又はラクトース、ゼラチン等を混ぜて調製される。また、単純な賦形剤の他にマグネシウムステアレート、タルクのような滑剤も使用され得る。経口投与のための液状製剤は、懸濁剤、液剤、乳剤及びシロップ剤等であるが、上記製剤には、頻繁に使用される単純希釈剤である水、リキッドパラフィン以外に様々な賦形剤、例えば湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤等が含まれ得る。

【0097】

非経口投与のための製剤は、滅菌された水溶液、非水性賦形剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、坐剤等である。非水性賦形剤及び懸濁溶剤には、活性化合物（単数又は複数）に加えて、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物油、エチルオレートのような注射可能なエステル等が含まれ得る。坐剤には、活性化合物（単数又は複数）に加えて、ウイテプゾール、マクロゴール、ツイーン61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロール、ゼラチン等が含まれ得る。

【0098】

また、本発明の化合物の効果的な投与量は、患者の年齢、体重、性別、投与形態、健康状態及び疾患重症度によって変わり、一般的に約0.001mg/kg/日～100mg/kg/日であり、好ましくは0.01mg/kg/日～35mg/kg/日である。体重が70kgである成人患者を基準とするとき、投与量は、一般的に0.07mg/日～7000mg/日であり、好ましくは0.7mg/日～2500mg/日である。本発明の化合物は、医師又は薬剤師の判断に応じて一定の時間間隔で1日1回～数回に投与することもできる。

【0099】

更に、本発明は、上記本発明の化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を治療学的に有効な用量で癌を有する対象（subject）に投与する工程を含む癌の治療方法を提供する。

【0100】

この際、上記癌は、上述したような癌を全て含む。

【0101】

上記治療学的有効量は、*in vivo*での投与時に対象の症状又は状態を改善させることができる上記本発明の化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩の量をいう。また、上記量は、投与する対象の体重、年齢、性別、状態、家族歴によって異なり得る。本発明において上記治療方法は、このように対象別に異なる条件に応じて異なる用量を定めることができる。

【0102】

上記「有効な用量」は、増殖性、炎症性、感染性、神経的若しくは心血管障害を治療す

10

20

30

40

50

るのに有効な量、又は癌を治療するのに有効な量である。本発明の他の好ましい実施形態において、「有効な用量」は、少なくとも癌の増殖を抑制できる量をいう。

【0103】

本発明は、上記本発明の化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩を治療学的に有効な用量で糖尿病性腎症を有する対象に投与する工程を含む糖尿病性腎症の治療方法も提供する。

【0104】

上記治療学的有効用量は、*in vivo*での投与時に対象の症状又は状態を改善させることができる上記化合物、その光学異性体又はその薬学的に許容可能な塩の量をいう。また、上記量は、投与する対象の体重、年齢、性別、状態、家族歴によって異なり得る。本発明で上記治療方法は、このように対象別に異なる条件に応じて異なる用量を定めることができる。

10

【0105】

上記「有効な用量」は、増殖性、炎症性、感染性、神経的若しくは心血管障害を治療するのに有効な量、又は糖尿病性腎症を治療するのに有効な量である。本発明の他の好ましい実施形態において、「有効な量」は、少なくとも癌の増殖を抑制できる量をいう。

【0106】

本発明の化合物及び組成物は、疾患を治療するのに有効な用量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。必要な用量は、対象体の種別、年齢、及び一般的な病態、感染の重症度、使用される特定の製剤、その投与方式等によって変わり得る。本発明の化合物は、投与容易性及び均一性について単位用量で頻繁に製剤化することができる。表現「単位剤形」は、本明細書で使用されたように、治療される対象に適切な製剤の物理的に別個の単位を意味する。しかしながら、本発明の化合物及び組成物の総一日用量が健全な医療判断の範囲内に主治医により決定され得ることが理解できる。特定の対象又は有機体に必要な投薬量は、下記を含む多様な要因に依存する。

20

【0107】

用語「対象」は、本明細書において、動物、例えば哺乳動物、更にはヒトを意味する。

【0108】

本発明の医薬組成物は、治療される感染の重症度によってヒト及び他の動物に経口に、直腸に、非経口に、嚢内に、腔内に、腹腔内に、局所に（粉末、軟膏、ローション、膏薬、又は点眼剤として）、口腔に、経口または又は鼻腔スプレー等で投与され得る。本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、約0.01mg/kg～50mg/kg、より正確には約1mg/kg～25mg/kg対象体の体重kg/1日、少なくとも1日1回1日用量以内で経口に又は非経口に投与され得る。

30

【0109】

経口投与用液体製剤は、非制限的に、薬剤学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含む。活性化合物に追加して、液体製剤は、当該技術分野において通常使用される下記例の不活性希釈剤を更に含有することができる：水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾアート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（例えば、綿実油、ピーナッツ油、とうもろこし油、細菌油、オリーブ油、ひまし油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物。不活性希釈剤の他に、経口投与用製剤は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化及び懸濁化剤、甘味剤、風味剤、及び芳香剤を更に含むことができる。

40

【0110】

注射可能製剤、例えば、滅菌された注射可能水性又は脂質生産性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して既知の技術によって製剤化され得る。また、滅菌された注射可能製剤は、非毒性の非経口に許容可能な希釈剤又は溶媒のうち滅菌された注射

50

可能溶液、懸濁液又はエマルジョンであってもよく、例えば1, 3-ブタンジオール溶液である。使用できるビヒクル及び溶媒のうち、水、リンガー液、USP及び等張の塩化ナトリウム溶液を選択することができる。また、滅菌された固定油は、溶媒又は分散媒として従来的に用いられる。このような目的のために任意のブレンド固定油を用いることができ、これには合成モノー又はジグリセリドが含まれる。また、脂肪酸、例えばオレイン酸は、注射剤の製造に使用され得る。

【0111】

注射可能剤形は、バクテリア固定フィルターを用いた濾過、又は滅菌水若しくは他の滅菌された注射可能媒質で溶解又は分散され得る滅菌された固形組成物の形態で殺菌剤を組み込んで滅菌され得る。

10

【0112】

本発明の化合物の効果を持続するために、皮下又は筋肉内注射から化合物の遅い吸収が要望されることが多い。この遅い吸収は、低い水溶解度を有する結晶性又は非晶質物質の液体懸濁液の使用により達成され得る。化合物の吸収率は、結晶サイズ及び結晶形態に影響するその溶解速度によって変わる。代案的に、非経口に投与された化合物の遅延された吸収は、化合物をオイルビヒクルで溶解又は懸濁させて達成され得る。注射可能デポー製剤は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリドで化合物のマイクロエンカプセルマトリックスを形成して製造され得る。化合物対ポリマーの比及び本明細書で用いられた特定ポリマーの本性によって、化合物の放出速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)を含む。また、デポー注射可能製剤は、身体組織と適合可能なリポソーム又はマイクロエマルジョンで化合物を捕獲して製造され得る。

20

【0113】

直腸又は腔投与用組成物は、例えば、本発明の化合物を適切な無刺激賦形剤又は担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスと混合して製造され得る坐剤である。この坐剤は、固体周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、これにより、直腸又は腔腔で溶融して活性化化合物を放出する。

【0114】

経口投与用固体製剤は、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒を含む。そのような固体製剤で、活性化化合物は、下記と混合される：少なくとも1種の不活性、薬剤学的に許容可能な賦形剤又は担体、例えばナトリウムシトレート又はジカルシウムホスフェート及び／又はa) 充填剤又は増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア、c) 保湿剤、例えばグリセロール、d) 崩解剤、例えば寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、任意のシリケート、及び炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収加速剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコール及びグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土、並びにi) 滑剤、例えばタルク、カルシウムステアレート、マグネシウムステアレート、固体ポリエチレングリコール、ナトリウムラウリルサルフェート、並びにこれらの混合物。カプセル、錠剤及び丸薬の場合に、服用製剤は、緩衝剤を更に含むことができる。

30

40

【0115】

類似した類型の固形組成物は、ラクトース又は乳糖だけでなく、高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用して軟質及び硬質充填されたゼラチンカプセル内の充填剤としても用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒等の固体投薬形態は、コーティング物及びシェル、例えば腸溶コーティング物及び薬剤学的製剤化技術分野においてよく知られている他のコーティング物と混合して製造され得る。組成物は不透明化剤を含有することができる。また、本発明の組成物は、活性成分のみを、例えば、腸管の特定の一部で、遅延方式で放出する組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例

50

として、ポリマー性物質及びワックスが挙げられる。類似した類型の固形組成物は、ラクトース、すなわち乳糖だけでなく、高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用して軟質及び硬質充填されたゼラチンカプセル内の充填剤としても用いられ得る。

【0116】

活性化化合物は、前述したような1種以上の賦形剤とのマイクロカプセル化した形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒等の固体製剤は、コーティング物及びシェル、例えば腸溶コーティング物、放出調節コーティング物及び薬剤学的製剤化技術においてよく知られた他のコーティング物と混合して製造され得る。このような固体製剤で活性化化合物は、少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、ラクトース及びデンプンと混合され得る。このような投与製剤は、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば、錠剤化滑剤及び他の錠剤化助剤、例えばマグネシウムステアレート及び微細結晶性セルロースを更に含むことができる。カプセル、錠剤及び丸薬の場合に、投与製剤は、緩衝剤を更に含むことができる。本組成物は、不透明化剤を含有していてもよい。また、本発明の組成物は、活性成分のみを、例えば、腸管の特定の一部で、遅延方式で放出する組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例は、ポリマー性物質及びワックスが挙げられる。

10

【0117】

本発明の局所又は経皮投与用製剤は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤又はパッチを含む。活性成分は、滅菌条件の下で薬剤学的に許容可能な担体及び任意の必要な保存剤又はバッファーと混合される。眼科製剤、点耳剤、及び点眼剤は、本発明の範囲内にあるものであって、これらも考慮される。さらに、本発明は、化合物の身体への制御された切断を提供する利点を有する経皮パッチの使用を含む。このような投与製剤は、化合物を適切な媒質で溶解又は分散させて製造することができる。また、吸収促進剤は、皮膚を渡して化合物の流動を増加させるために使用することができる。吸収速度は、速度調節膜を提供するか、又はポリマーマトリックス若しくはゲルで化合物を分散させて制御され得る。

20

【0118】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物は、抗癌剤と共に投与され得る。本発明において、用語「抗癌剤」は、癌を治療するために癌がある対象に投与された任意の製剤を意味する。併用療法は、同時に、又は順次に治療剤を投与することを含む。代案的に、治療剤は、対象に投与される1種の組成物に組み合わせられ得る。

30

【0119】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、他の治療剤と共に使用される。また、本発明の化合物は、単独で又は細胞毒性薬物、放射線療法、及び免疫療法からなる群から選ばれた治療剤と共に投与され得る。

【0120】

追加製剤は、多重投薬量療法の一部として提供された併用療法とは別に投与され得る。代案的に、製剤は、本発明の化合物と共に混合された単一剤形の一部であってもよい。併用療法の一部として投与される場合、2種の治療剤は、同時に、順次に、又は断続的に投与され得る。併用療法は、本明細書で記載された症状のうち任意のもののために使用することができる。本発明の好ましい実施形態において、併用療法は、対象で増殖性障害（例えば、癌）を治療するために実施される。

40

【0121】

本発明の他の態様は、生物学的サンプル又は対象で癌を抑制することに関する。上記方法は、式1で表される化合物、又は上記化合物を含む組成物を投与すること、又は上記化合物に上記生物学的サンプルを接触させることを含む。用語「生物学的サンプル」は、本明細書で、*in vivo*、*in vitro*、及び*ex vivo*の物質を含み、また、非制限的に、細胞培養物又はその抽出物；哺乳動物から得られた生検物質又はその抽出物；そして血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、又は他の体液若しくはその抽出物を含む。

50

【0122】

本発明による化合物、その光学異性体、又はその薬学的に許容可能な塩は、癌の予防又は治療に有用な効果があることを、実験を通じて確認した。

【0123】

まず、本発明による化合物の酵素に対する阻害活性を評価するために、下記実験例1のような実験を行った。その結果、本発明の化合物は、Ret (Reaaranged during transfection)、ABL1 (E255K)ーリン酸化、ABL1 (F317I)ー非リン酸化、ABL1 (F317I)ーリン酸化、ABL1 (F317L)ー非リン酸化、ABL1 (F317L)ーリン酸化、ABL1 (H396P)ー非リン酸化、ABL1 (H396P)ーリン酸化、ABL1 (M351T)ーリン酸化、ABL1 (Q252H)ー非リン酸化、ABL1 (Q252H)ーリン酸化、ABL1 (T315I)ー非リン酸化、ABL1 (T315I)ーリン酸化、ABL1 (Y253F)ーリン酸化、ABL1ー非リン酸化、ABL1ーリン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPKーアルファ1、AMPKーアルファ2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del、A750P)、EGFR (L747-S752del、P753S)、EGFR (L747-T751del、Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD、D835V)、FLT3 (ITD、F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKKーアルファ、IKKーベータ、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1ドメインー触媒)、JAK2 (JH1ドメインー触媒)、JAK3 (JH1ドメインー触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D、T670I)、KIT (V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38ーアルファ、p38ーベータ、p38ーデルタ、p38ーガンマ、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (P.falciparum)、PFTAIRE2、PFTK1、PKACーアルファ、PKACーベータ、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin. Dom. 1ーN末端)、RSK2 (Kin. Dom. 1ーN末端)、RSK3 (Kin. Dom. N末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K

、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2（JH1ドメインー触媒）、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70又はFGFR（線維芽細胞増殖因子受容体）に対する阻害活性があることが確認され、より正確にはナノモルレベルの優れた酵素阻害活性を有することが確認された。そのため、本発明による化合物は、上記に列挙された酵素関連疾患だけでなく、この疾患から誘導される癌、例えば大腸癌、肝癌、胃癌、乳癌、結腸癌、骨癌、膵臓癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、食道癌、小腸癌、肛門癌、結腸癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、陰門癌、ホジキン病、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、輸尿管癌、腎細胞癌、腎臓骨盤癌、中枢神経系腫瘍及び白血病又は固形腫瘍の遠隔転移癌の予防又は治療に有用に使用することができる（実験例1参照）。

10

【0124】

また、本発明による化合物について、下記実験例2のように多様な癌細胞株を対象として癌細胞増殖抑制活性を評価した。その結果、驚くべきことに、本化合物の癌細胞増殖抑制活性が優れていたため、本発明の化合物が癌の予防又は治療に有用であることが分かった。

【0125】

更に、本発明による化合物の効果を評価するために、下記実験例3のように尿路閉塞又は糖尿病動物モデル実験を行った。その結果、本発明の化合物が試験動物の状態を好転させることができること、また対照群として使用した臨床段階の薬物と類似するか、又は優れたレベルで薬効を示すことが確認された。したがって、本発明は、本発明の化合物を糖尿病性腎症の予防又は治療用薬物として提供する。

20

【実施例】**【0126】**

以下、本発明の実用的かつ目下好ましい実施形態を実施例に示して説明する。

【0127】

ただし、下記実施例及び実験例は、本発明を例示するに過ぎず、本発明の内容がこれに限定されるものではない。

【0128】

下記実施例において、製造された化合物の構造分析のためのHPLC条件は、次の通りである。

30

【0129】

条件A

機器名：Shimadzu

カラム：YMC-pack pro C18、150×4.6mm I.D.、5μm、40℃

移動相：5%→100%アセトニトリル/H₂O+0.1%TFA

分析時間：9分、流速：1ml/分

UV検出器：254nm

【0130】

条件B

機器名：Shimadzu

カラム：YMC-pack pro C18、150×4.6mm I.D.、5μm、40℃

移動相：30%→100%アセトニトリル/H₂O+0.1%TFA

分析時間：9分、流速：1ml/分

UV検出器：254nm

40

【0131】

条件C

機器名：Thermo Scientific

カラム：YMC Triart C18、100×2mm I.D.、1.9μm、4

50

0 °C

移動相：5 % → 100 % アセトニトリル / H₂O + 0.1 % TFA

分析時間：4.5 分、流速：0.5 ml / 分

UV 検出器：254 nm

【0132】

以下、本発明の化合物の製造方法を詳細に説明する。

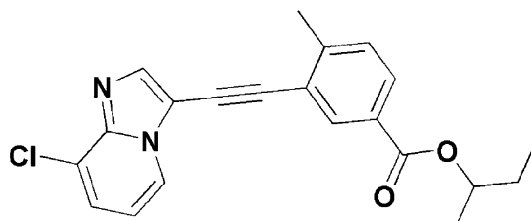
【0133】

<製造例1> sec-ブチル 3-((8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンゾエートの製造

【0134】

10

【化13】



【0135】

工程1. 8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造

20

3-クロロピリジン-2-アミン (1.5 g、11.7 mmol) をエタノール (1.5 ml) に溶かした後、p-トルエンスルホン酸 (11.1 g、58.3 mmol) 及びクロロアセトアルデヒドジメチルアセタール (1.5 ml、13.2 mmol) を添加した後、マイクロ波反応装置を用いて150 °Cで1時間反応させた。反応混合物を冷却した後、蒸留水で洗浄して、褐色固体の目的化合物 (1.5 g、収率84%) を得た。

【0136】

MS m/z : 153 [M+H]

【0137】

工程2. 8-クロロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造

上記工程1で製造した化合物 (40 g、262 mmol) をDMF (150 ml) に溶かした後、N-ヨードスクシンイミド (70.8 g、315 mmol) を添加した後、1時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄して、褐色固体の目的化合物、8-クロロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (71.5 g、98%) を得た。

30

【0138】

MS m/z : 279 [M+H]

【0139】

工程3. 8-クロロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造

上記工程2で製造した化合物 (71.5 g、257 mmol) のMeCN (150 ml) 混合溶液にエチルトリメチルシラン (23.7 ml、171 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (9.89 g、8.56 mmol)、CuI (3.26 g、17.1 mmol) 及びDIPEA (50.7 ml、291 mmol) を添加した後、80 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、エチルアセテートで希釈した後、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥、濾過して濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 % → 100 % ヘキサン : ジクロロメタン (3 : 1) / ジクロロメタン) で精製して、褐色固体の目的化合物 (25 g、収率59%) を得た。

40

【0140】

MS m/z : 249 [M+H]

【0141】

工程4. 8-クロロ-3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造

50

上記工程 3 で製造した化合物 (25 g、100 mmol) を THF (200 ml) に溶かした後、 K_2CO_3 (69.4 g、502 mmol) を添加した。反応混合物にメタノール (200 ml) を添加して、室温で 10 分間攪拌した後、セライトで濾過した後、濃縮した。得られた残渣を水で洗浄して、褐色固体の目的化合物 (17 g、収率 96%) を得た。

【0142】

MS m/z : 177 [M+H]

【0143】

工程 5. sec-ブチル 3-((8-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル)-4-メチルベンゾエートの製造

10

上記工程 4 で製造した化合物 (2 g、11.3 mmol) の DMF (40 ml) 混合溶液に sec-ブチル 3-ヨード-4-メチルベンゾエート (3.6 g、11.3 mmol)、DIPEA (3.35 ml、19.3 mmol)、CuI (0.216 g、1.13 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (0.65 g、0.566 mmol) を添加した後、100℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、セライトで濾過した後、濃縮した。得られた残渣をエチルアセテートで希釈した後、水とブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、黄色固体の目的化合物 (3 g、収率 72%) を得た。

【0144】

MS m/z : 367 [M+H]

20

【0145】

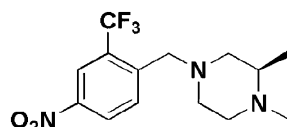
上記製造例 1 で製造した化合物と下記製造例 2～14 で製造した化合物を組み合わせ、本発明の化合物 1～85 を製造した。

【0146】

<製造例 2> (R)-4-((3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル)-3-(トリフルオロメチル) アニリンの製造

【0147】

【化 14】



30

【0148】

工程 1. (R)-1, 2-ジメチル-4-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンの製造

(R)-1, 2-ジメチルピペラジン (200 mg、1.76 mmol) (国際公開第 2009061879 号に記載されている方法に従って合成した) をアセトニトリル (10 ml) に溶かした後、1-(プロモメチル)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (500 mg、1.76 mmol) (国際公開第 2011093684 号に記載されている方法に従って合成した) と K_2CO_3 (365 mg、2.64 mmol) を入れ、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (0%→10% MeOH/CH₂Cl₂) で精製して、目的化合物 (395 mg、収率 71%) を得た。

40

【0149】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H)、8.37 (dd, 1H)、8.09 (d, 1H)、3.72 (s, 2H)、2.82～2.79 (m, 1H)、2.73～2.69 (m, 1H)、2.65～2.61 (m, 1H)、2.44～2.36 (m, 2H)、2.32 (s, 3H)、2.25～2.18 (m, 1H)、2.05 (t, 1H)、1.05 (d, 3H); MS m/z : 318 [M+H]

【0150】

50

工程 2. (R) - 4 - ((3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンの製造

(R) - 1, 2 - ジメチル - 4 - (4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン (267 mg, 0.841 mmol) をメタノール (5 ml) に溶かした後、Pd/C (27 mg, 0.252 mmol) を入れ、水素気流の下で 15 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した後、濃縮して、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 10% MeOH / CH₂Cl₂) で精製して、目的化合物 (200 mg, 収率 83%) を得た。

【0151】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.79 (dd, 1H)、3.76 (brs, 2H)、3.50 (s, 2H)、2.74 ~ 2.69 (m, 2H)、2.67 ~ 2.63 (m, 1H)、2.34 ~ 2.33 (m, 5H)、2.14 ~ 2.10 (m, 1H)、1.90 (t, 1H)、1.69 ~ 1.64 (m, 1H)、1.01 (d, 3H); MS m/z: 288 [M+H]

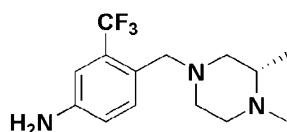
10

【0152】

<製造例 3> (S) - 4 - ((3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンの製造

【0153】

【化 15】



20

【0154】

製造例 2 の工程 1 で (R) - 1, 2 - ジメチルピペラジンの代わりに、(S) - 1, 2 - ジメチルピペラジンを使用したことを除いて、製造例 2 の工程 1 及び工程 2 を行うことによって、目的化合物を製造した。

【0155】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.79 (dd, 1H)、3.75 (brs, 2H)、3.50 (s, 2H)、2.76 ~ 2.63 (m, 3H)、2.33 ~ 2.25 (m, 5H)、2.13 ~ 2.11 (m, 1H)、1.89 (t, 1H)、1.01 (d, 3H); MS m/z: 288 [M+H]

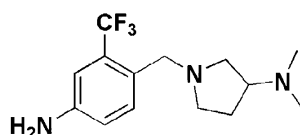
30

【0156】

<製造例 4> 1 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンの製造

【0157】

【化 16】



40

【0158】

製造例 2 の工程 1 で (R) - 1, 2 - ジメチルピペラジンの代わりに、N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンを使用したことを除いて、製造例 2 の及び工程 1 及び工程 2 を行うことによって、目的化合物を製造した。

【0159】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.79 (dd, 1H)、3.75 (s, 2H)、3.63 (q, 2H)、2.75 (m, 2H)、2.71 ~ 2.64 (m, 1H)、2.57 ~ 2.51 (m, 1H)、

50

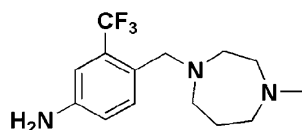
2.42～2.32 (m, 1H)、2.19 (s, 6H)、2.04～1.92 (m, 1H)、1.75～1.66 (m, 1H) ; MS m/z : 288 [M+H]

【0160】

<製造例5> 4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

【0161】

【化17】



10

【0162】

製造例2の工程1で(R)-1,2-ジメチルピペラジンの代わりに、1-メチル-1,4-ジアゼパンを使用したことを除いて、製造例2の工程1及び2の手続を行うことによって、目的化合物を製造した。

【0163】

MS m/z : 288 [M+H]

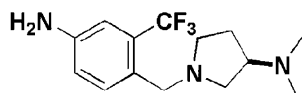
【0164】

<製造例6> (R)-1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンの製造

20

【0165】

【化18】



【0166】

製造例2の工程1で(R)-1,2-ジメチルピペラジンの代わりに、(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを使用したことを除いて、製造例2の工程1及び工程2を行うことによって、目的化合物を製造した。

【0167】

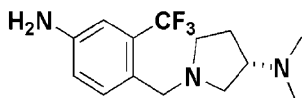
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.79 (d, 1H)、3.75 (s, 2H)、3.64 (q, 2H)、2.83～2.71 (m, 2H)、2.68 (q, 1H)、2.56 (q, 1H)、2.40 (t, 1H)、2.21 (s, 6H)、2.01～1.74 (m, 1H)、1.75～1.70 (m, 1H) ; MS m/z 288 [M+H]

【0168】

<製造例7> (S)-1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンの製造

【0169】

【化19】



40

【0170】

製造例2の工程1で(R)-1,2-ジメチルピペラジンの代わりに、(S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを使用したことを除いて、製造例2の工程1及び段落2を行うことによって、目的化合物を製造した。

【0171】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.80 (d, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.64 (q, 2H)、2.84

50

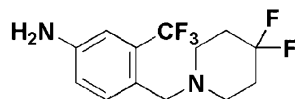
～2.72 (m, 2H)、2.69 (q, 1H)、2.56 (q, 1H)、2.40 (t, 1H)、2.21 (s, 6H)、2.06～1.89 (m, 1H)、1.78～1.65 (m, 1H) ; MS m/z 288 [M+H]

【0172】

＜製造例8＞4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの製造

【0173】

【化20】



10

【0174】

製造例2の工程1で(R)-1,2-ジメチルピペラジンの代わりに、4,4-ジフルオロピペリジンを使用したことを除いて、製造例2の工程1及び工程2を行うことによって、目的化合物を製造した。

【0175】

MS m/z : 295 [M+H]

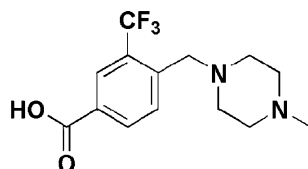
【0176】

＜製造例9＞4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の製造

20

【0177】

【化21】



【0178】

4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(1g、3.53mmol)をアセトニトリル(35ml)に溶かした後、1-メチルピペラジン(389mg、3.89mmol)及びK₂CO₃(732mg、5.30mmol)を添加し、100℃で15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した後、反応混合物に蒸留水(30ml)を添加し、EtOAcで抽出した。水層を分離して、NaClを入れて飽和させた。6N HClでpHを3に調節した後、1-BuOHで抽出した。有機層を濃縮した後、得られた残渣にEtOAcを添加して、沈殿した固体化合物を濾過し、真空乾燥して、目的化合物(400mg、収率37.5%)を得た。

30

【0179】

MS m/z : 303 [M+H]

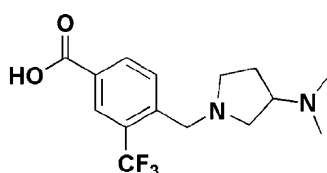
【0180】

＜製造例10＞4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の製造

40

【0181】

【化22】



【0182】

上記製造例9の1-メチルピペラジンの代わりに、N,N-ジメチルピロリジン-3-

50

アミンを使用したことを除いて、製造例 9 と同一に行うことによって、目的化合物を製造した。

【0183】

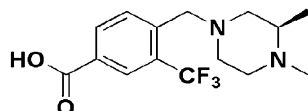
MS m/z : 317 [M+H]

【0184】

<製造例 11> (R)-4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の製造

【0185】

【化23】



10

【0186】

上記製造例 9 の 1-メチルピペラジンの代わりに、(R)-1,2-ジメチルピペラジンを使用したことを除いて、製造例 9 と同一に行うことによって、目的化合物を製造した。

【0187】

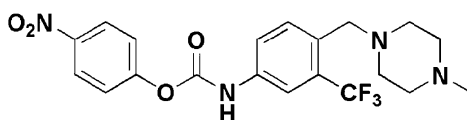
MS m/z : 317 [M+H]

【0188】

<製造例 12> 4-ニトロフェニル(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメートの製造

【0189】

【化24】



20

【0190】

4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン (AK Scientific社、Cat # AK-83227、CAS [694499-26-8]) (500 mg、1.83 mmol) 及び CH_2Cl_2 (10 ml) の混合溶液に ピリジン (163 μl 、2.01 mmol) 及び 4-ニトロフェニルクロロホルメート (Combi-Blocks、Cat # OT-0341、CAS [7693-46-1]) (369 mg、1.83 mmol) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで処理して褐色固体の目的化合物 (611 mg、収率 76%) を得た。

30

【0191】

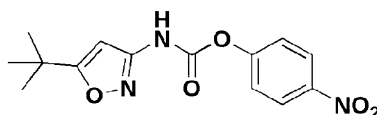
MS m/z : 439 [M+H]

【0192】

<製造例 13> 4-ニトロフェニル(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)カルバメートの製造

【0193】

【化25】



40

【0194】

上記製造例 12 の 4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフ

50

ルオロメチル) アニリンの代わりに、5-(tert-ブチル) イソオキサゾール-3-アミンを使用したことを除いて、製造例12と同一に行うことによって、目的化合物を製造した。

【0195】

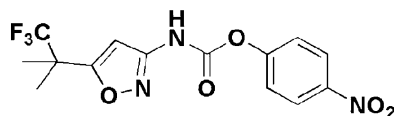
MS m/z: 306 [M+H]

【0196】

<製造例14> 4-ニトロフェニル (5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) イソオキサゾール-3-イル) カルバメートの製造

【0197】

【化26】



10

【0198】

上記製造例12の4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) イソオキサゾール-3-アミンを使用したことを除いて、製造例12と同一に行うことによって、目的化合物を製造した。

【0199】

MS m/z: 360 [M+H]

【0200】

以下、上記の製造例1~14を活用して、本発明で製造した実施例1~85の化合物を化合物名及び式で記載し、その化合物が製造されたことをNMR、ESI-MS及びHPLCデータを提示することで立証する。

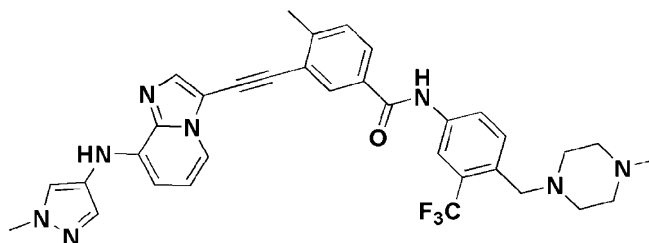
20

【0201】

<実施例1> 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0202】

【化27】



30

【0203】

実施例1の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、工程3では、実施例24と同一に4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンを使用して、最終目的化合物を得た。

40

【0204】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H)、8.23 (br s, 3H)、8.07 (d, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.94 (m, 2H)、7.82 (s, 1H)、7.71 (d, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.52 (s, 1H)、6.97 (t, 1H)、6.59 (d, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.

50

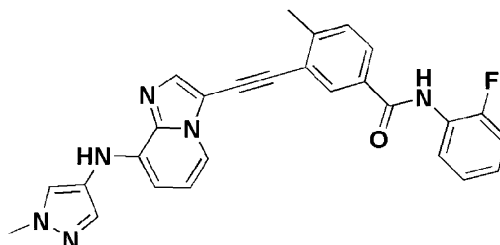
5.7 (s, 2H)、2.60 (s, 3H)、2.39 (m, 8H)、2.17 (s, 3H) ; 627 [M+H] ; HPLC t_R 3.87分 (方法B)

【0205】

<実施例2> N-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0206】

【化28】



10

【0207】

実施例2の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、2-フルオロベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【0208】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H)、8.24 (m, 2H)、7.98 (s, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.92 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.61 (t, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.34~7.21 (m, 3H)、6.97 (t, 1H)、6.59 (d, 1H)、3.35 (s, 3H)、2.60 (s, 3H) ; 465 [M+H] ; HPLC t_R 2.71分 (方法C)

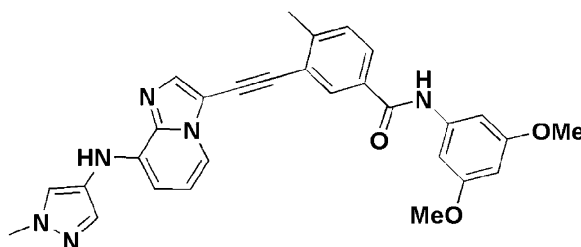
【0209】

<実施例3> N-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

30

【0210】

【化29】



40

【0211】

実施例3の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3,5-ジメトキシベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0212】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H)、8.25

50

(s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.10 (s, 2H)、6.97 (t, 1H)、6.59 (d, 1H)、6.27 (s, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.74 (s, 6H)、2.60 (s, 3H); 507 [M+H]; HPLC t_R 6.48分 (方法A)

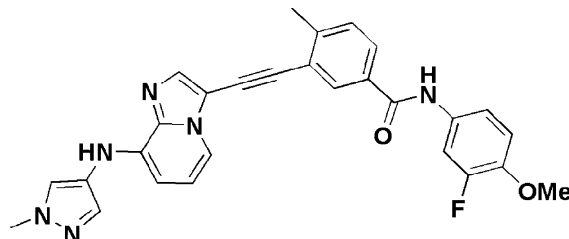
【0213】

<実施例4> N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0214】

10

【化30】



【0215】

実施例4の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-フルオロ-4-メトキシベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【0216】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.92 (dd, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.97 (t, 1H)、6.59 (d, 1H)、3.83 (s, 6H)、2.59 (s, 3H); 495 [M+H]; HPLC t_R 6.42分 (方法B)

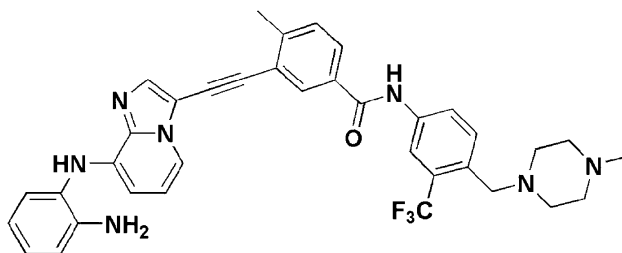
30

【0217】

<実施例5> 3-((8-((2-アミノフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0218】

【化31】



40

【0219】

工程1. 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((2-ニトロフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

下記実施例24のp-トルイジンの代わりに、2-ニトロアニリンを使用したことを除いて実施例24と同一に行うことによって、目的化合物を製造した。

50

【0220】

MS m/z : 668 [M+H]

【0221】

工程2. 3-((8-((2-アミノフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0222】

上記工程1で製造した化合物(40mg)をエチルアセテートに溶かした溶液に塩化スズ(SnCl_2)を添加した。反応混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和した重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した後、濃縮した。濃縮した物質を分取TLCで精製して、目的化合物(1.7mg)を得た。

10

【0223】

MS m/z : 638 [M+H]

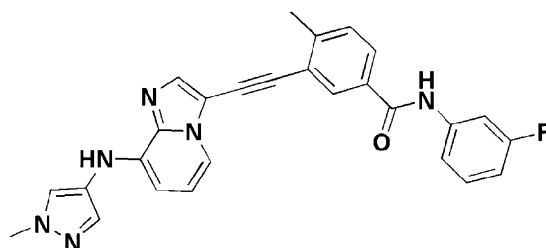
【0224】

<実施例6>N-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0225】

【化32】

20



【0226】

実施例6の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-フルオロベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0227】

^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.19 (s, 1H)、7.99 (d, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.91 (m, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.69 (m, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.41 (t, 2H)、7.35 (m, 1H)、7.02 (t, 1H)、6.89 (t, 1H)、6.67 (d, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.67 (s, 3H); 465 [M+H]; HPLC t_R 6.58分(方法A)

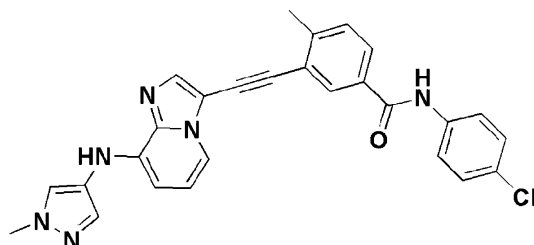
40

【0228】

<実施例7>N-(4-クロロフェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0229】

【化 3 3】



【0230】

実施例 7 の化合物は、下記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-クロロベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

10

【0231】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.53 (s, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.41 (d, 2H)、7.36 (d, 2H)、6.84 (t, 1H)、6.58 (s, 1H)、6.49 (d, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.63 (s, 3H); 481 [M+H]; HPLC t_R 6.82 分 (方法 A)

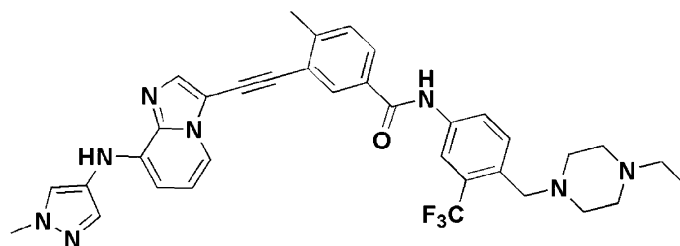
20

【0232】

<実施例 8> N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0233】

【化 3 4】



30

【0234】

実施例 8 の化合物は、下記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

40

【0235】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.61 (s, 1H)、9.30 (brs, 1H)、8.24 (m, 3H)、8.12 (d, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.93 (d, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.01 (t, 1H)、6.63 (d, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.69 (s, 2H)、3.47 (d, 2H)、3.14 (q, 2H)、2.95 (m, 4H)、2.61 (s, 3H)、2.37

50

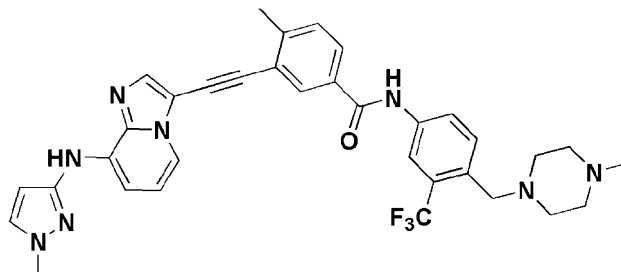
(m, 2H)、1.20 (t, 3H); 641 [M+H]; HPLC t_R 2.36分 (方法C)

【0236】

<実施例9> 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0237】

【化35】



10

【0238】

実施例9の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【0239】

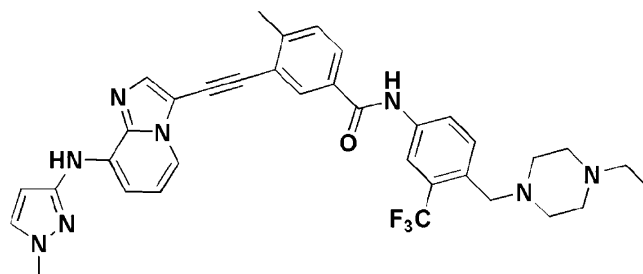
626 [M+H]; HPLC t_R 5.26分 (方法A)

【0240】

<実施例10> N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0241】

【化36】



30

【0242】

実施例10の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-(メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

40

【0243】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H)、9.30 (br ss, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.24 (d, 2H)、8.12 (d, 1H)、8.04 (m, 2H)、7.93 (br d, 2H)、7.73 (d, 1H)、7.

50

5.6 (d, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.11 (t, 1H)、6.11 (s, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.69 (s, 2H)、3.47 (d, 2H)、3.14 (m, 2H)、2.96 (m, 4H)、2.61 (s, 3H)、2.38 (m, 2H)、1.20 (t, 3H); 641 [M+H]; HPLC t_R 5.32分 (方法A)

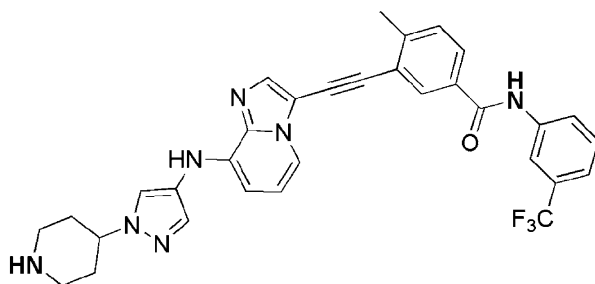
【0244】

<実施例11> 4-メチル-3-((8-((1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0245】

【化37】

10



【0246】

工程1. tert-ブチル4-(4-(4-((3-((2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

20

p-トルイジン及び4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、tert-ブチル4-(4-アミノ-1-H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートと3-(トリフルオロメチル)アニリンを使用して実施例24と同一に行うことによって、目的化合物(46.5mg)を製造した。

【0247】

MS m/z: 684 [M+H]

30

【0248】

工程2. 4-メチル-3-((8-((1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

上記工程1で製造した化合物(46mg)をジクロロメタンに溶かした後、TFA(2ml)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下で濃縮した後、分取HPLCを用いて固体の目的化合物(30mg、82%)を得た。

【0249】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H)、8.74 (brs, 1H)、8.47 (brs, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.25 (s, 2H)、8.08 (d, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.99 (d, 1H)、7.94 (dd, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.62 (m, 3H)、7.63 (d, 1H)、7.47 (d, 1H)、7.01 (t, 1H)、6.66 (d, 1H)、4.46 (m, 1H)、3.43 (brd, 2H)、3.09 (brq, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.23~2.08 (m, 4H); MS m/z: 584 [M+H]; HPLC t_R 5.6分 (方法A)

40

【0250】

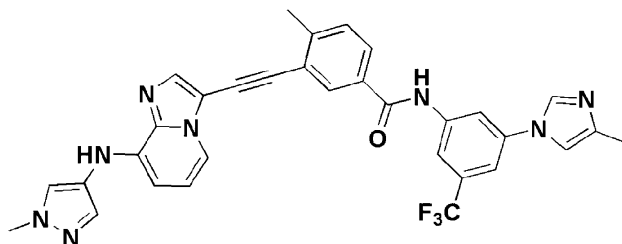
<実施例12> 4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベ

50

ンズアミドの製造

【0251】

【化38】



10

【0252】

実施例12の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジーン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0253】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H)、8.24 (m, 2H)、7.98 (s, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.92 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.61 (t, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.34~7.21 (m, 3H)、6.97 (t, 1H)、6.59 (d, 1H)、3.35 (s, 3H)、2.60 (s, 3H); 465 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.85分 (方法A)

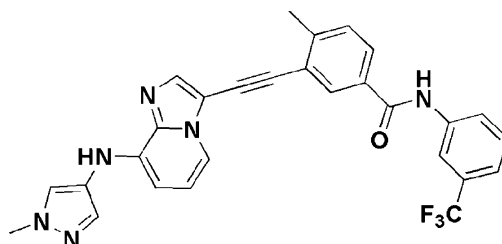
20

【0254】

<実施例13> 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0255】

【化39】



30

【0256】

実施例13の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジーン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-トリフルオロメチル-ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

40

【0257】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.07 (d, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.92 (d, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.60 (t, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.45 (d, 1H)、6.96 (t, 1H)、6.58 (d, 1H)、3.82 (s, 3H)

50

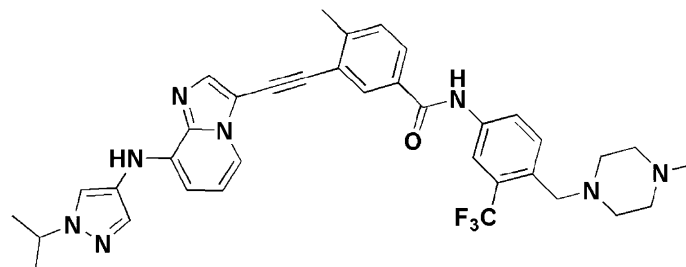
、2.71 (s, 3H) ; 515 [M+H] ; HPLC t_R 6.99分 (方法A)

【0258】

＜実施例14＞3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0259】

【化40】



10

【0260】

実施例14の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【0261】

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (d, 1H)、8.18 (d, 1H)、8.07~8.00 (m, 2H)、7.98 (s, 1H)、7.93 (dd, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.75 (d, 1H)、4.57 (septet, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.57 (d, 2H)、3.24 (dd, 2H)、3.18~3.02 (m, 4H)、2.68 (s, 3H)、2.49 (t, 2H)、1.55 (d, 6H)、1.37 (t, 3H) ; 655 [M+H] ; HPLC t_R 5.43分 (方法A)

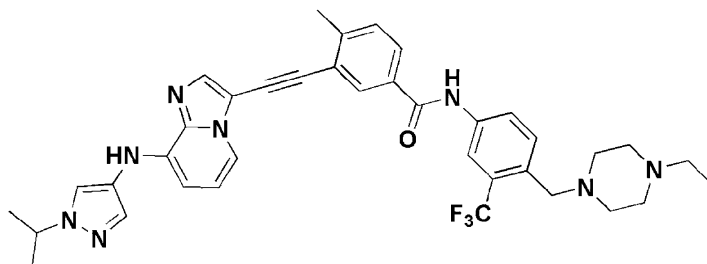
30

【0262】

＜実施例15＞N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0263】

【化41】



40

【0264】

実施例15の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン

50

を使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0265】

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.23 (d, 1H)、8.18 (d, 1H)、8.07~8.00 (m, 2H)、7.98 (s, 1H)、7.93 (dd, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.75 (d, 1H)、4.57 (septet, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.57 (d, 2H)、3.24 (dd, 2H)、3.18~3.02 (m, 4H)、2.68 (s, 3H)、2.49 (t, 2H)、1.55 (d, 6H)、1.37 (t, 3H); 670 [M+H]; HPLC t_R 5.48 分 (方法 A)

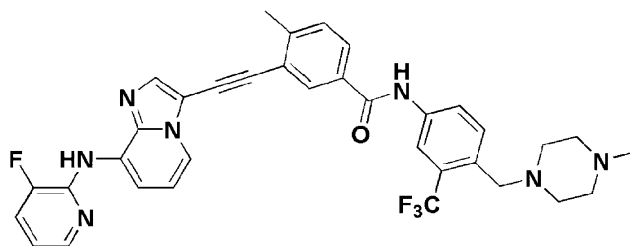
10

【0266】

<実施例 16> 3-((8-((3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0267】

【化 42】



20

【0268】

実施例 16 の化合物は、下記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、3-フルオロピリジン-2-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0269】

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.44 (d, 1H)、8.18~8.09 (m, 2H)、8.06 (d, 1H)、8.01 (d, 1H)、7.92 (dd, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.81 (dd, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.51~7.44 (m, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.86 (ddd, 1H)、3.68 (s, 2H)、3.44~3.34 (m, 3H)、3.13~3.01 (m, 3H)、2.95 (d, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.57 (s, 3H)、2.37 (t, 2H); 642 [M+H]; HPLC t_R 5.81 分 (方法 A)

30

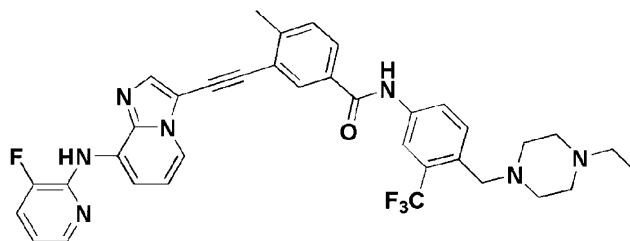
【0270】

<実施例 17> N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

40

【0271】

【化 4 3】



【0272】

実施例 17 の化合物は、下記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
 の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、3-フルオロピリジン-
 2-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)
 メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-((4-エチルピペラ
 ジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を
 除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

10

【0273】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.44 (dd, 1H)、8.13 (dd, 1H)、8.11 (d, 1H)、8.06 (d, 1H)、8.01 (d, 1H)、7.97~7.88 (m, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.81 (dd, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.46 (ddd, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.91~6.82 (m, 1H)、3.68 (s, 2H)、3.45 (d, 2H)、3.13 (q, 2H)、3.07~2.88 (m, 4H)、2.57 (s, 3H)、2.37 (t, 2H)、1.25 (t, 4H); 656 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.89 分 (方法 A)

20

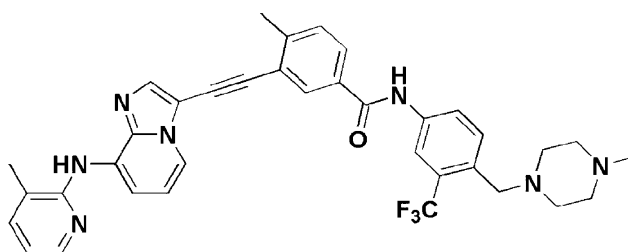
【0274】

<実施例 18> 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((3-メチルピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミド
 の製造

【0275】

【化 4 4】

30



【0276】

実施例 18 の化合物は、下記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
 の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、3-メチルピリジン-2-
 アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物
 を得た。

40

【0277】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.26 (d, 1H)、8.12 (d, 1H)、8.09~8.02 (m, 2H)、7.96~7.89 (m, 2H)、7.86 (s, 1H)、7.82 (dd, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.12 (dd, 1H)、6.86 (dd, 1H)、3.68 (s, 2H)、3.44~3.33 (m, 2H)、3.12~3.00 (m, 2H)、2.95 (d, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.57 (s, 3H)、2.37 (

50

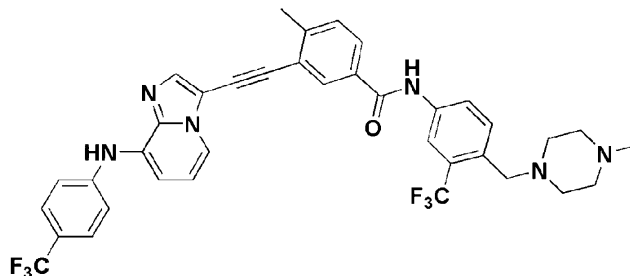
s, 3H)、2.40~2.34 (m, 2H); 639 [M+H]; HPLC t_R 5.08分 (方法A)

【0278】

<実施例19> 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0279】

【化45】



10

【0280】

実施例19の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、4-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【0281】

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.51 (d, 1H)、8.36 (brs, 1H)、8.28~8.26 (m, 1H)、8.19~8.15 (m, 1H)、8.04~8.00 (m, 1H)、7.97 (dd, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.77~7.76 (m, 1H)、7.63 (d, 2H)、7.55~7.48 (m, 2H)、7.31 (d, 2H)、3.80~3.79 (m, 2H)、3.55~3.36 (m, 2H)、3.21~3.13 (m, 2H)、3.11~3.04 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.68 (s, 3H)、2.55~2.48 (m, 2H); 691 [M+H]; HPLC t_R 6.16分 (方法A)

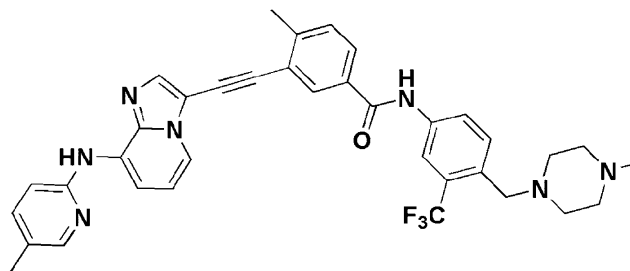
30

【0282】

<実施例20> 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0283】

【化46】



40

【0284】

実施例20の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、5-メチルピリジン-2-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得

50

た。

【0285】

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.61 (dd, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.18 (d, 1H)、8.11 (s, 1H)、8.04 (dd, 1H)、7.97 (dd, 2H)、7.94~7.91 (m, H)、7.80 (d, 1H)、7.68 (dd, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.37 (dd, 1H)、7.25 (d, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.61~3.41 (m, 2H)、3.28~3.17 (m, 2H)、3.12~2.99 (m, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.70 (s, 3H)、2.65~2.40 (m, 2H)、2.36 (s, 3H); 638 [M+H]; HPLC t_R 5.10分 (方法A)

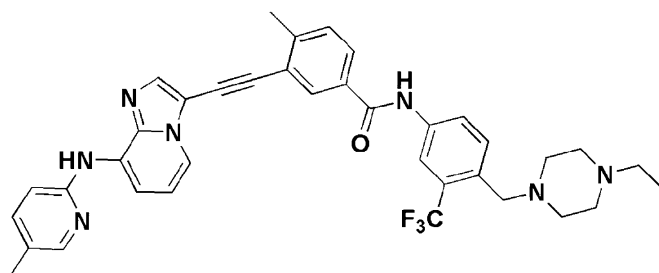
10

【0286】

<実施例21> N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0287】

【化47】



20

【0288】

実施例21の化合物は、下記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、5-メチリジン-2-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0289】

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.59 (dd, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.18 (d, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.05 (dd, 1H)、8.00~7.91 (m, 3H)、7.81 (d, 1H)、7.69 (dd, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.36 (dd, 1H)、7.24 (d, 1H)、3.81 (s, 2H)、3.65~3.53 (m, 2H)、3.25 (q, 2H)、3.20~3.01 (m, 4H)、2.70 (s, 3H)、2.60~2.41 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.38 (t, 3H); 652 [M+H]; HPLC t_R 5.14分 (方法A)

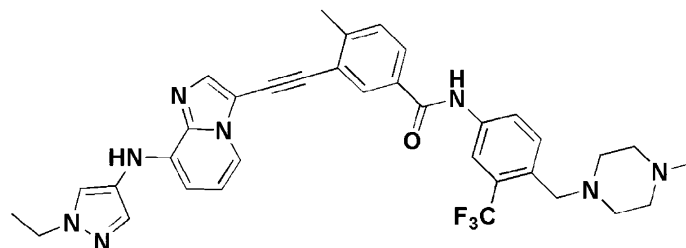
40

【0290】

<実施例22> 3-((8-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0291】

【化 4 8】



【0292】

実施例 22 の化合物は、下記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-エチル-1H-ピラ
ゾール-4-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終
目的化合物を得た。

10

【0293】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.26 (d, 1H)、8.25 (s, 1H)、8.20 (dd, 1H)、8.17 (d, 1H)、8.04 (dd, 1H)、7.98 (dd, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.30 (dd, 1H)、7.03 (dd, 1H)、4.24 (q, 2H)、3.80 (s, 2H)、3.60~3.40 (m, 2H)、3.26~3.14 (m, 2H)、3.14~2.97 (m, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.69 (s, 3H)、2.50 (s, 2H)、1.52 (t, 3H); 641 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.28 分 (方法 A)

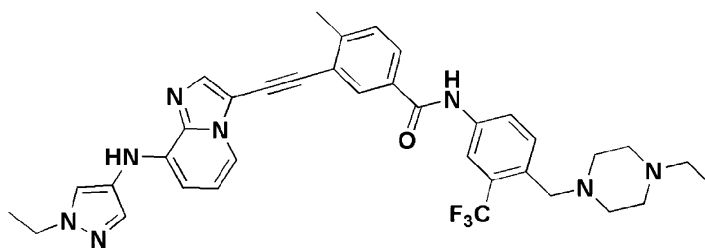
20

【0294】

<実施例 23> 3-((8-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0295】

【化 4 9】



30

【0296】

実施例 23 の化合物は、下記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-エチル-1H-ピラ
ゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-((4-エチル
ピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用
した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

40

【0297】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.26 (d, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.22~8.15 (m, 2H)、8.07~8.00 (m, 1H)、7.97 (dd, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.55 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.29 (dd, 1H)、7.01 (dd, 1H)、4.24 (q, 2H)、3.80 (s, 2H)、3.65~3.51 (m, 2H)、3.24 (q, 2H)、3.18~3.01 (m, 4H)、2.69 (s, 3H)

50

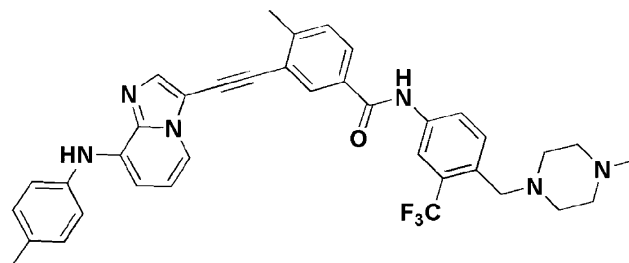
H)、2.61~2.40 (m, 2H)、1.52 (t, 3H)、1.37 (t, 3H)
; 655 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.33分 (方法A)

【0298】

<実施例24> 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-(p-トリルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0299】

【化50】



10

【0300】

工程1. 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-(p-トリルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

上記製造例1で製造した化合物(450mg、1.23mmol)のt-ブタノール(7.5ml)混合溶液にp-トリルアミン(158mg、1.47mmol)、XPhos Pd G2(97mg、0.12mmol)、及びCs₂CO₃(1.20g、3.68mmol)を添加した後、100℃で15時間攪拌した。反応混合物を冷却しない状態にてセライトで濾過した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40%→50%エチルアセテート/ヘキサン)で精製して、目的化合物(63mg、収率12%)を得た。

20

【0301】

MS m/z: 438 [M+H]⁺

【0302】

工程2. 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-(p-トリルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)安息香酸の製造

30

上記工程1で製造した化合物(63mg、0.14mmol)をテトラヒドロフラン:メタノール:水(2:1:1、v/v/v)2mlの混合液に溶かした後、LiOH·H₂O(30mg、0.72mmol)を添加した後、60℃で4時間攪拌した。室温に冷却した反応混合物に1N HCl溶液をゆっくり滴加して、混合物のpHを4に調整した。生成された固体を濾過し、真空乾燥して、目的化合物(51mg、収率93%)を得た。

【0303】

MS m/z: 382 [M+H]⁺

【0304】

工程3. 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-(p-トリルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

40

上記工程2で製造した化合物(25mg、0.07mmol)をDMF(1ml)に溶かした後、4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン(36mg、0.13mmol)(AK Scientific社、Cat# AK-83227、CAS[694499-26-8])、EDC(25mg、0.13mmol)及びDMAP(16mg、0.13mmol)を入れ、60℃で15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、エチルアセテートで希釈した後、炭酸水素ナトリウム飽和溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥した後、濾過し、濃縮し

50

た後、得られた残渣を分取HPLC（水／アセトニトリル中0.1% TFA）で精製して、目的化合物（21mg、収率42.5%）を得た。

【0305】

^1H NMR（400MHz，メタノール- d_4 ） δ 8.29（td，3H）、8.18（d，1H）、8.04（dd，1H）、7.98（dd，1H）、7.80（d，1H）、7.56（d，1H）、7.43～7.30（m，2H）、7.26（d，2H）、7.23～7.16（m，2H）、3.80（s，2H）、3.56～3.43（m，2H）、3.24～3.13（m，2H）、3.13～2.98（m，2H）、2.93（s，3H）、2.70（s，3H）、2.64～2.42（m，2H）、2.37（s，3H）；MSm/z：638 [M+H]；HPLC t_R 5.89分（方法A）

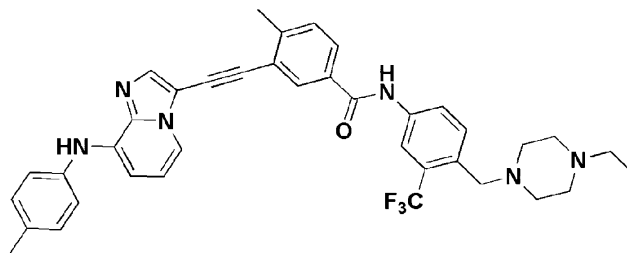
10

【0306】

<実施例25> N-（4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-4-メチル-3-（（8-（p-トリルアミノ）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）エチニル）ベンズアミドの製造

【0307】

【化51】



20

【0308】

実施例25の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程3では、4-（（メチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）アニリンの代わりに、4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0309】

^1H NMR（400MHz，メタノール- d_4 ） δ 8.32～8.25（m，3H）、8.18（d，1H）、8.01（ddd，2H）、7.81（d，1H）、7.56（d，1H）、7.41～7.30（m，2H）、7.28～7.17（m，4H）、3.80（s，2H）、3.59～3.54（m，2H）、3.25（q，2H）、3.18～3.02（m，4H）、2.70（s，3H）、2.53～2.48（m，2H）、2.37（s，3H）、1.37（t，3H）；652 [M+H]；HPLC t_R 5.94分（方法A）

30

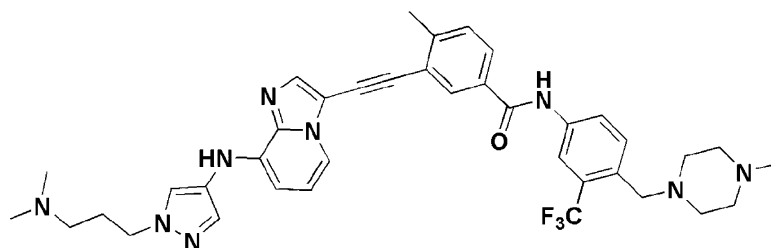
【0310】

<実施例26> 3-（（8-（（1-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-1H-ピラゾール-4-イル）アミノ）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）エチニル）-4-メチル-N-（4-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンズアミドの製造

40

【0311】

【化 5 2】



【0312】

実施例 26 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

10

【0313】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.24 (s, 1H)、8.19~8.12 (m, 2H)、8.01 (d, 1H)、7.97~7.91 (m, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.24 (t, 1H)、6.99 (d, 1H)、4.32 (t, 1H)、3.78 (s, 1H)、3.48~3.46 (m, 1H)、3.23~3.17 (m, 1H)、3.09~3.02 (m, 2H)、2.92 (s, 9H)、2.67 (s, 3H)、2.57~2.50 (m, 2H)、2.39~2.27 (m, 2H); 698 [M+H]; HPLC t_R 4.69 分 (方法 A)

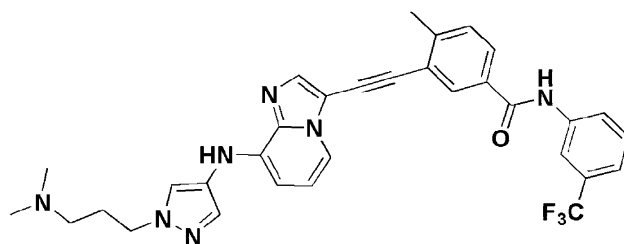
20

【0314】

<実施例 27> 3-((8-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0315】

【化 5 3】



30

【0316】

実施例 27 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

40

【0317】

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.24 (d, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.16~8.14 (m, 2H)、7.95 (d, 2H)、7.87 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.57 (t, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.23 (t, 1H)、6.97 (d, 1H)、4.31 (t, 2H)、3.25~3.17 (m, 2H)、2.92 (s, 6H)、2.67 (s, 3H)、2.32 (quint, 2H); 586 [M+H]; HPLC t_R 5.61 分 (方法 A)

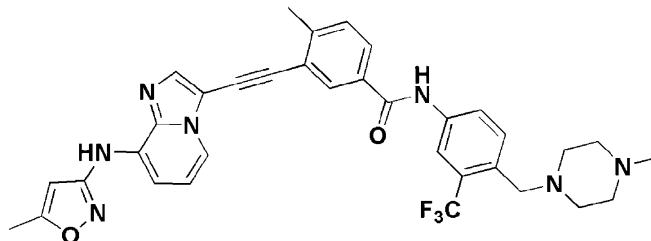
【0318】

50

<実施例 28> 4-メチル-3-((8-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0319】

【化54】



10

【0320】

実施例 28 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、5-メチルイソキサゾール-3-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0321】

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.25 (d, 1H)、8.16 (dd, 3H)、8.08 (d, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.94~7.89 (m, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.48 (d, 1H)、7.37~7.30 (m, 1H)、6.05 (s, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.54~3.37 (m, 2H)、3.35 (s, 2H)、3.28~3.15 (m, 2H)、3.0~2.95 (m, 1H)、2.91 (s, 3H)、2.86 (s, 1H)、2.70~2.63 (m, 5H)、2.51 (d, 9H)、2.38 (s, 3H); 628 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.76 分 (方法 A)

20

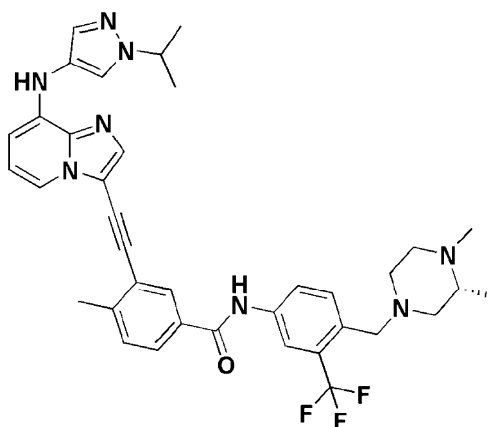
【0322】

<実施例 29> (R)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

30

【0323】

【化55】



40

【0324】

実施例 29 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジ

50

ン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0325】

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.20 (d, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.00~7.96 (d, 1H)、7.95~7.94 (m, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.54~7.50 (m, 1H)、7.36~7.28 (m, 1H)、7.08~7.01 (m, 1H)、4.59~4.52 (t, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.56~3.44 (m, 1H)、3.28~3.18 (m, 1H)、3.10~2.95 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.67~2.66 (m, 3H)、2.57~2.45 (m, 1H)、2.37~2.20 (m, 1H)、1.54 (d, 6H)、1.37 (d, 3H); 669 [M+H]; HPLC t_R 5.52分 (方法A)

10

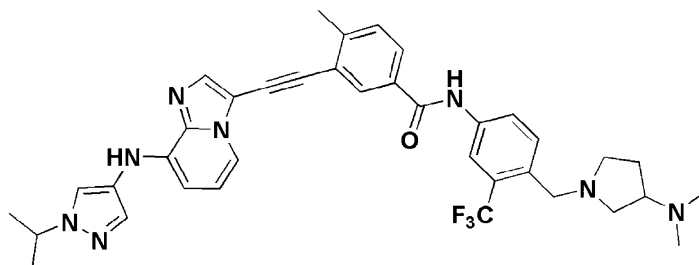
【0326】

<実施例30> N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

20

【0327】

【化56】



30

【0328】

実施例30の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0329】

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.37 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.30~8.21 (m, 2H)、8.13 (d, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.83~7.81 (m, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.40 (t, 1H)、7.14 (d, 1H)、4.60~4.53 (m, 1H)、4.47~4.46 (m, 1H)、4.15~4.12 (m, 1H)、3.79~3.62 (m, 2H)、3.57~3.48 (m, 1H)、3.01~2.87 (m, 6H)、2.68 (s, 3H)、2.57~2.56 (m, 1H)、2.38~2.28 (m, 1H)、1.54 (d, 6H); 669 [M+H]; HPLC t_R 5.03分 (方法C)

40

【0330】

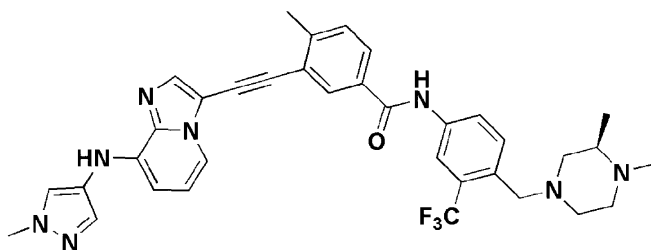
<実施例31> (R)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル

50

ル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミドの製造

【 0 3 3 1 】

【 化 5 7 】



10

【 0 3 3 2 】

実施例 3 1 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p - トルイジンの代わりに、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4 - ((メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンの代わりに、3 - (トリフルオロメチル) - 4 - (((R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【 0 3 3 3 】

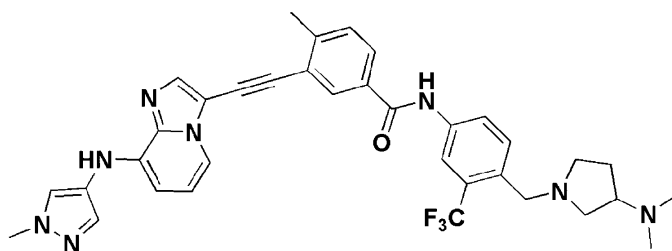
^1H NMR (4 0 0 MHz, メタノール - d_4) δ 8. 3 8 (s, 1 H)、8. 2 5 (m, 2 H)、8. 1 7 (s, 1 H)、8. 0 1 ~ 7. 9 6 (m, 2 H)、7. 7 9 ~ 7. 7 6 (m, 2 H)、7. 5 8 ~ 7. 4 9 (m, 2 H)、7. 4 1 (t, 2 H)、7. 1 8 (d, 1 H)、3. 9 4 (s, 3 H)、3. 8 0 ~ 3. 7 9 (m, 2 H)、3. 5 2 ~ 3. 4 9 (m, 1 H)、3. 3 9 ~ 3. 3 5 (m, 1 H)、3. 2 6 ~ 3. 2 3 (m, 1 H)、3. 1 0 ~ 2. 9 5 (m, 2 H)、2. 9 2 (s, 3 H)、2. 6 6 (d, 3 H)、2. 6 0 ~ 2. 5 2 (m, 1 H)、2. 4 9 ~ 2. 3 5 (m, 1 H)、1. 3 7 (d, 3 H) ; 6 4 1 [M + H] ; HPLC t_R 5. 2 6 分 (方法 A)

【 0 3 3 4 】

< 実施例 3 2 > N - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル - 3 - ((8 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンズアミドの製造

【 0 3 3 5 】

【 化 5 8 】



40

【 0 3 3 6 】

実施例 3 2 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p - トルイジンの代わりに、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4 - ((メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンの代わりに、1 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

50

【0337】

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.36 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.28~8.24 (m, 2H)、8.12 (d, 1H)、7.99 (dd, 2H)、7.78 (d, 2H)、7.58~7.49 (m, 2H)、7.44~7.38 (m, 1H)、7.18 (d, 1H)、4.42~4.37 (m, 2H)、4.13~4.08 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.72~3.56 (m, 2H)、3.49~3.48 (m, 2H)、2.94 (s, 6H)、2.68 (s, 3H)、2.55~2.52 (m, 1H)、2.33~2.28 (m, 1H); 641 [M+H]; HPLC t_R 4.80分 (方法A)

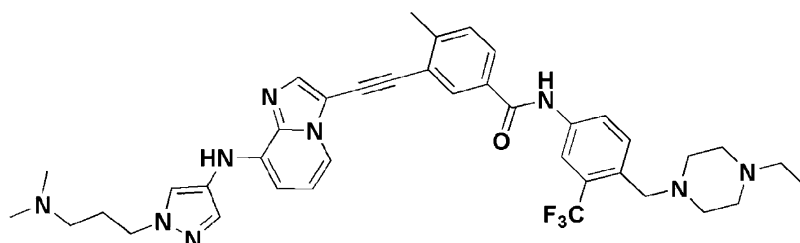
【0338】

10

<実施例33> 3-((8-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0339】

【化59】



20

【0340】

実施例33の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-((エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0341】

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.24 (d, 1H)、8.23~8.13 (m, 3H)、8.01 (d, 1H)、7.95 (dd, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.30~7.24 (m, 1H)、7.06~7.00 (m, 1H)、4.31 (t, 2H)、3.79 (s, 2H)、3.59~3.48 (m, 2H)、3.26~3.18 (m, 4H)、3.15~3.00 (m, 4H)、2.92 (s, 6H)、2.67 (s, 3H)、2.59~2.41 (m, 2H)、2.39~2.27 (m, 2H)、1.35 (t, 3H); 712 [M+H]; HPLC t_R 4.80分 (方法A)

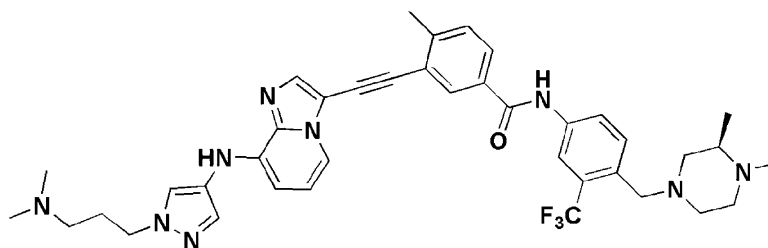
40

【0342】

<実施例34> (R)-3-((8-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0343】

【化 6 0】



【0344】

実施例 34 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(3-(ジメチルア
ミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、
4-(メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン
の代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-(4-(3-(ジメチルピペラジ
ン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行
うことによって、最終目的化合物を得た。

10

【0345】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35~8.32 (m, 1H)、8.28~8.21 (m, 2H)、8.17 (s, 1H)、8.01 (d, 1H)、7.97 (dd, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.40~7.34 (m, 1H)、7.18~7.13 (m, 1H)、4.32 (t, 3H)、3.78 (s, 3H)、3.51~3.48 (m, 1H)、3.45~3.35 (m, 1H)、3.24~3.18 (m, 2H)、3.12~2.96 (m, 2H)、2.92 (s, 9H)、2.67 (s, 3H)、2.63~2.45 (m, 2H)、2.39~2.29 (m, 2H)、1.37 (d, 3H); 712 [M+H]⁺; HPLC t_R 4.83 分 (方法 A)

20

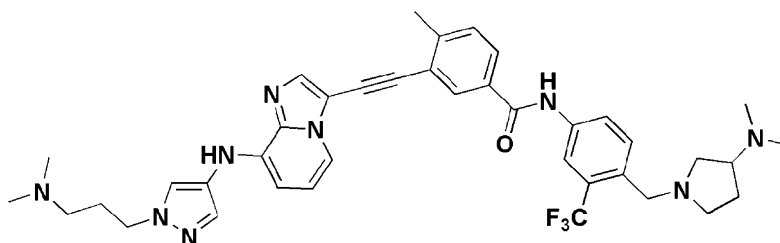
【0346】

<実施例 35> 3-(4-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリ
フルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミドの製造

30

【0347】

【化 6 1】



40

【0348】

実施例 35 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(3-(ジメチルア
ミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、
4-(メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン
の代わりに、1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメ
チルピロリジン-3-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによ
って、最終目的化合物を得た。

【0349】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.32 (s, 2H)、8.27

50

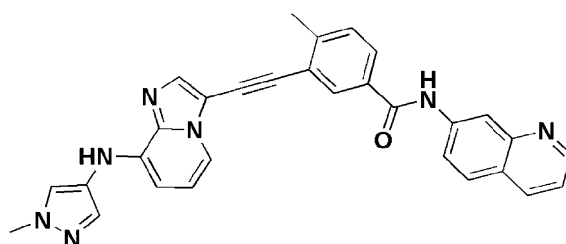
(s, 1H)、8.24 (d, 1H)、8.13 (d, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.36 (t, 1H)、7.14 (d, 1H)、4.48~4.40 (m, 2H)、4.32 (t, 2H)、4.19~4.07 (m, 1H)、3.73~3.61 (m, 2H)、3.55~3.52 (m, 2H)、3.23~3.19 (m, 2H)、2.95 (s, 6H)、2.92 (s, 6H)、2.68 (s, 3H)、2.61~2.53 (m, 2H)、2.37~2.30 (m, 2H) ; 712 [M+H] ; HPLC t_R 4.42分 (方法A)

【0350】

<実施例36> 4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(キノリン-7-イル)ベンズアミドの製造

【0351】

【化62】



【0352】

実施例36の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、キノリン-7-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0353】

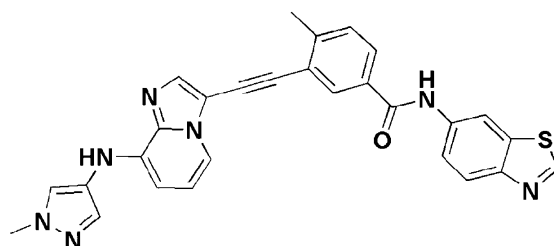
¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.17 (s, 1H)、9.09~9.07 (m, 2H)、8.36 (s, 1H)、8.34~8.30 (m, 2H)、8.24 (d, 1H)、8.10 (dd, 1H)、8.03 (dd, 1H)、7.96~7.93 (m, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.56~7.54 (m, 2H)、7.41~7.37 (m, 1H)、7.14 (d, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.67 (s, 3H) ; 498 [M+H] ; HPLC t_R 4.83分 (方法A)

【0354】

<実施例37> N-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0355】

【化63】



【0356】

実施例37の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するもの

の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、ベンゾ[d]チアゾール-6-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0357】

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 9.19 (s, 1H)、8.64 (d, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.27 (d, 1H)、8.24 (d, 1H)、8.05 (d, 1H)、7.99 (dd, 1H)、7.82~7.76 (m, 2H)、7.56~7.53 (m, 2H)、7.37~7.33 (m, 1H)、7.10 (d, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.67 (s, 3H); 504 [M+H]; HPLC t_R 5.93 分 (方法 A)

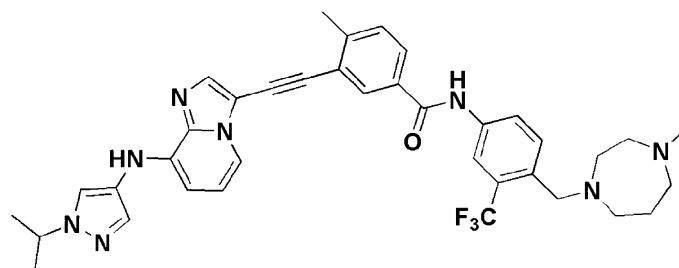
10

【0358】

<実施例 38> 3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0359】

【化 64】



20

【0360】

実施例 38 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0361】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.33~8.32 (m, 1H)、8.26 (d, 2H)、8.24~8.21 (m, 1H)、8.10~8.08 (m, 1H)、7.97 (dd, 1H)、7.88~7.86 (m, 2H)、7.58 (s, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.38~7.34 (m, 1H)、7.09 (d, 1H)、4.56 (hept, 1H)、4.30~4.19 (m, 2H)、3.60~3.53 (m, 2H)、3.53~3.45 (m, 2H)、3.40~3.32 (m, 2H)、3.12~3.13 (m, 2H)、2.96 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.21~2.20 (m, 2H)、1.55 (s, 3H)、1.53 (s, 3H); 669 [M+H]; HPLC t_R 5.15 分 (方法 A)

40

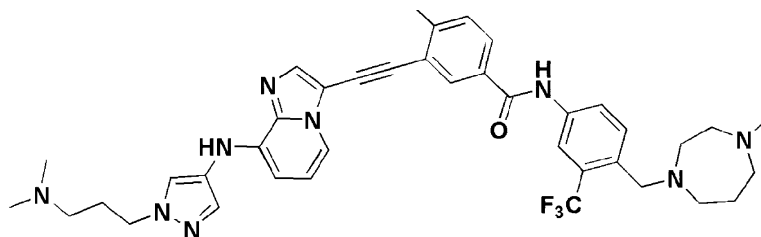
【0362】

<実施例 39> 3-((8-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

50

【0363】

【化65】



【0364】

10

実施例39の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0365】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23 (d, 1H)、8.19 (d, 1H)、8.15~8.09 (m, 1H)、8.05 (dd, 1H)、7.94 (dd, 1H)、7.91~7.83 (m, 3H)、7.64 (d, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.20 (dd, 1H)、6.93 (d, 1H)、4.31 (t, 2H)、4.02 (s, 1H)、3.48 (dd, 2H)、3.25~3.16 (m, 3H)、3.07 (d, 2H)、2.94 (d, 5H)、2.92 (s, 6H)、2.67 (s, 3H)、2.33 (dt, 3H)、2.14 (dd, 3H); 712 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.16分 (方法C)

20

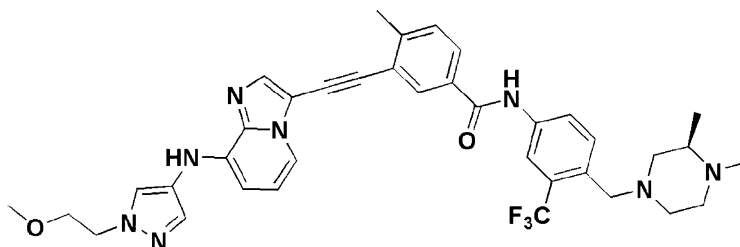
【0366】

<実施例40> (R)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

30

【0367】

【化66】



40

【0368】

実施例40の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0369】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.37~8.30 (m, 1H)

50

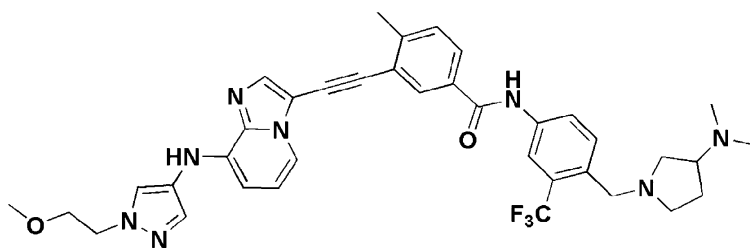
、8.28～8.19 (m, 2H)、8.16 (d, 1H)、7.99 (ddd, 2H)、7.83 (d, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.42～7.32 (m, 1H)、7.19～7.01 (m, 1H)、4.34 (t, 2H)、3.84～3.70 (m, 4H)、3.55～3.45 (m, 1H)、3.36 (s, 3H)、3.32～3.18 (m, 2H)、3.12～2.97 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.59～2.43 (m, 1H)、2.42～2.17 (m, 1H)、1.37 (d, 3H) ; 685 [M+H] ; HPLC t_R 5.36分 (方法A)

【0370】

<実施例41> N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0371】

【化67】



【0372】

実施例41の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0373】

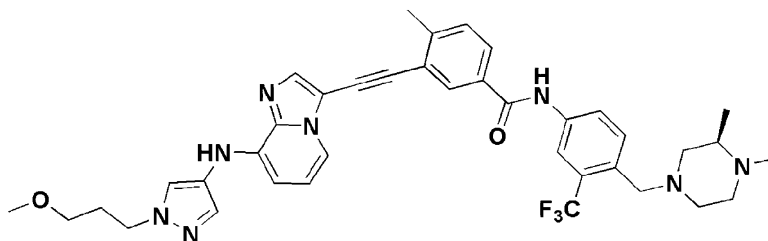
¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (s, 2H)、8.28～8.25 (m, 1H)、8.21 (dd, 1H)、8.12 (d, 1H)、7.98 (dt, 1H)、7.84 (s, 2H)、7.60 (d, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.35 (t, 1H)、7.10 (d, 1H)、4.52～4.37 (m, 2H)、4.35 (t, 2H)、4.12 (s, 1H)、3.79 (t, 2H)、3.75～3.38 (m, 3H)、3.37 (s, 3H)、3.29～3.06 (m, 1H)、3.03～2.90 (m, 6H)、2.68 (d, 3H)、2.55 (s, 1H)、2.31 (s, 1H) ; 685 [M+H] ; HPLC t_R 4.85分 (方法A)

【0374】

<実施例42> (R)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0375】

【化 6 8】



【0376】

実施例 42 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-((3-メトキシ)
プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-
(メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わ
りに、3-(トリフルオロメチル)-4-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1
-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うこと
によって、最終目的化合物を得た。

10

【0377】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 (s, 1H)、8.29
~8.22 (m, 2H)、8.22~8.15 (m, 1H)、8.07~8.01 (m,
1H)、7.98 (dd, 1H)、7.86~7.82 (m, 1H)、7.79 (d, 1
H)、7.61 (d, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.42~7.33 (m, 1H)
、7.17~7.09 (m, 1H)、4.35 (t, 2H)、3.86~3.74 (m,
4H)、3.57~3.46 (m, 1H)、3.37 (s, 3H)、3.30~3.20
(m, 2H)、3.15~2.97 (m, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.69 (s
, 3H)、2.64~2.44 (m, 1H)、2.44~2.21 (m, 1H)、1.3
9 (d, 3H); 699 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.49 分 (方法 C)

20

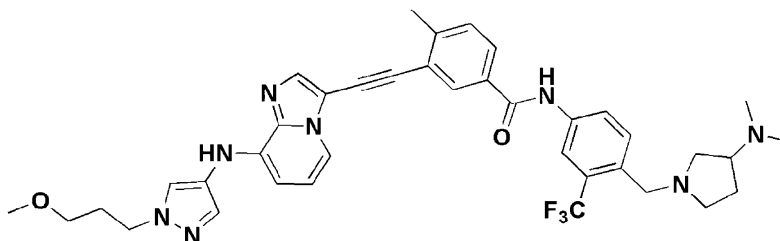
【0378】

<実施例 43> N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)
)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(3-メトキシプロ
ピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

30

【0379】

【化 6 9】



40

【0380】

実施例 43 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-((3-メトキシ)
プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-
(メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わ
りに、1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピ
ロリジン-3-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによっ
て、最終目的化合物を得た。

【0381】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.34~8.23 (m, 3H)

50

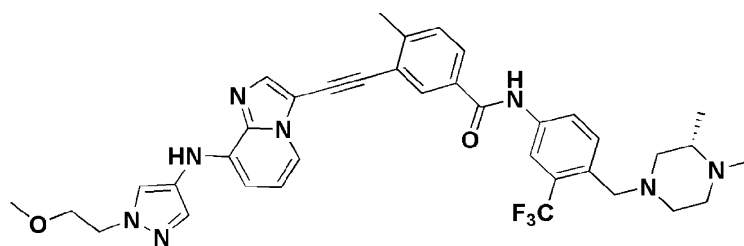
、8.20 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、7.96 (dd, 1H)、7.86～7.74 (m, 2H)、7.58 (s, 1H)、7.53 (t, 1H)、7.33 (tt, 1H)、7.07 (t, 1H)、4.43～4.30 (m, 1H)、4.26 (t, 2H)、4.16～3.96 (m, 1H)、3.69～3.43 (m, 4H)、3.39 (t, 2H)、3.34 (s, 3H)、3.26～3.02 (m, 1H)、2.94 (s, 6H)、2.67 (d, 3H)、2.61～2.39 (m, 1H)、2.38～2.18 (m, 1H)、2.12 (quint, 2H) ; 699 [M+H] ; HPLC t_R 4.95 分 (方法A)

【0382】

＜実施例44＞ (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0383】

【化70】



【0384】

実施例44の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0385】

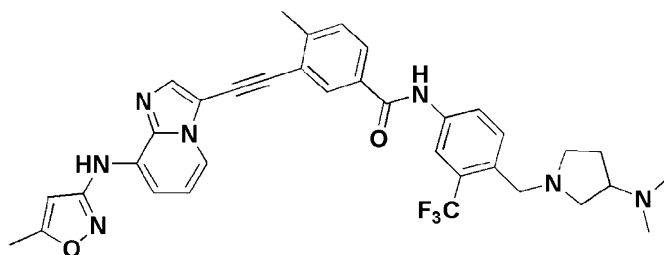
¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.36～8.30 (m, 1H)、8.28～8.19 (m, 2H)、8.19～8.12 (m, 1H)、8.04～7.93 (m, 2H)、7.84～7.80 (m, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.63～7.58 (m, 1H)、7.52 (t, 1H)、7.42～7.33 (m, 1H)、7.12 (dd, 1H)、4.26 (t, 2H)、3.77 (s, 2H)、3.59～3.44 (m, 1H)、3.39 (t, 2H)、3.34 (s, 3H)、3.29～3.19 (m, 2H)、3.14～2.97 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.74～2.62 (m, 3H)、2.62～2.45 (m, 1H)、2.44～2.25 (m, 1H)、2.12 (quint, 2H)、1.37 (d, 3H) ; 685 [M+H] ; HPLC t_R 5.43 分 (方法A)

【0386】

＜実施例45＞ N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0387】

【化 7 1】



【0388】

実施例 45 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、5-メチルイソオキサゾール-3-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0389】

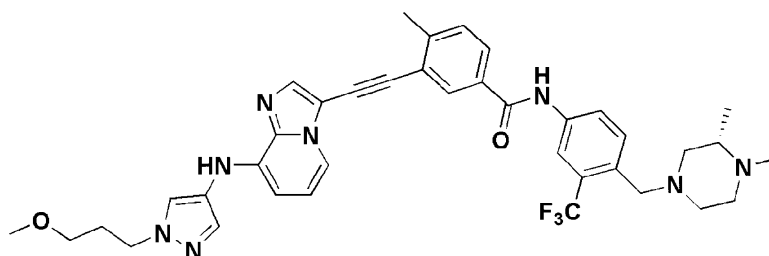
^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.31~8.20 (m, 4H)、8.13~8.07 (m, 2H)、8.05 (d, 1H)、7.98~7.90 (m, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.56~7.44 (m, 1H)、7.30 (t, 1H)、4.35~4.14 (m, 1H)、4.14~3.96 (m, 1H)、3.79~3.61 (m, 1H)、3.58~3.43 (m, 1H)、3.43~3.35 (m, 1H)、3.28~3.16 (m, 1H)、3.12~2.98 (m, 1H)、2.93 (s, 6H)、2.67 (s, 3H)、2.56~2.45 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.33~2.14 (m, 1H); 642 [M+H]; HPLC t_R 2.52 分 (方法 C)

【0390】

<実施例 46> (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0391】

【化 7 2】



【0392】

実施例 46 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-((3-メトキシ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0393】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.41~8.29 (m, 1H)、8.29~8.20 (m, 2H)、8.16 (s, 1H)、8.01 (d, 1H)、7

10

20

30

40

50

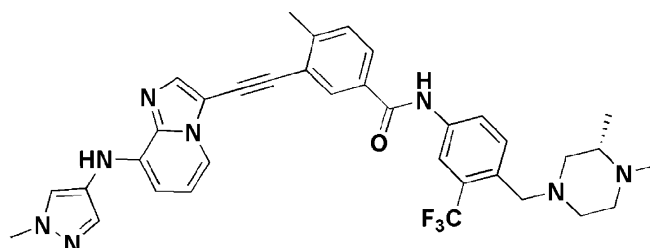
. 97 (dd, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.56~7.49 (m, 1H)、7.43~7.30 (m, 1H)、7.12 (d, 1H)、4.27 (t, 2H)、3.77 (s, 2H)、3.56~3.45 (m, 1H)、3.39 (t, 2H)、3.34 (s, 3H)、3.30~3.18 (m, 2H)、3.02 (d, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.62~2.41 (m, 1H)、2.41~2.19 (m, 1H)、2.13 (quintet, 2H)、1.37 (d, 3H); 699 [M+H]; HPLC t_R 2.52分 (方法C)

【0394】

<実施例47> (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0395】

【化73】



【0396】

実施例47の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0397】

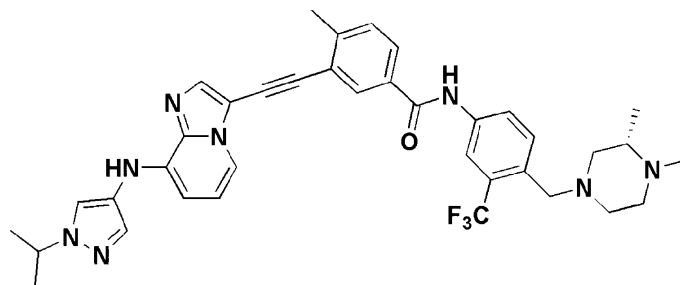
¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.36~8.31 (m, 1H)、8.28~8.18 (m, 2H)、8.16 (d, 1H)、8.05~7.90 (m, 2H)、7.77 (dd, 2H)、7.56 (dd, 1H)、7.53~7.44 (m, 1H)、7.38 (dd, 1H)、7.18~7.08 (m, 1H)、3.95~3.88 (m, 3H)、3.78 (s, 2H)、3.50 (t, 1H)、3.38 (s, 1H)、3.25 (t, 1H)、3.03 (s, 3H)、2.92 (s, 3H)、2.69~2.60 (m, 3H)、2.39 (s, 1H)、1.37 (d, 3H); 641 [M+H]; HPLC t_R 2.46分 (方法C)

【0398】

<実施例48> (S)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0399】

【化 7 4】



【0400】

10

実施例 48 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0401】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.30 (d, 1H)、8.25 (d, 1H)、8.21 (dd, 1H)、8.16 (d, 1H)、8.01 (dd, 1H)、7.96 (dd, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.38~7.27 (m, 1H)、7.07 (d, 1H)、4.56 (septet, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.56~3.42 (m, 1H)、3.31~3.15 (m, 2H)、3.14~2.97 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.58~2.42 (m, 1H)、2.41~2.18 (m, 1H)、1.54 (d, 6H)、1.37 (d, 3H); 669 [M+H] $^+$); HPLC t_R 2.61 分 (方法 C)

20

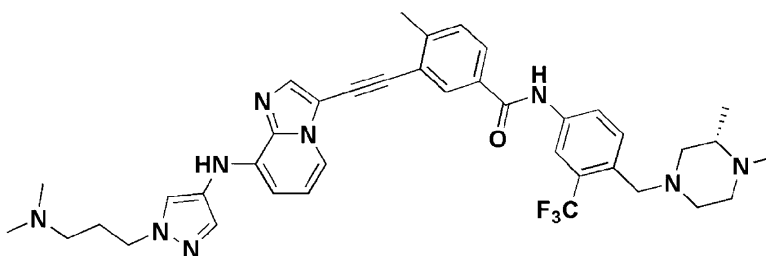
【0402】

<実施例 49> (S)-3-((8-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミドの製造

30

【0403】

【化 7 5】



40

【0404】

実施例 49 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0405】

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35~8.29 (m, 1H)、8.28~8.21 (m, 2H)、8.17 (d, 1H)、8.05~7.93 (m, 2H)、7.88 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.41~7.31 (m, 1H)、7.18~7.08 (m, 1H)、4.32 (t, 2H)、3.78 (s, 2H)、3.56~3.45 (m, 1H)、3.44~3.33 (m, 1H)、3.30~3.22 (m, 1H)、3.23~3.14 (m, 2H)、3.12~2.93 (m, 2H)、2.92 (s, 9H)、2.67 (s, 3H)、2.62~2.46 (m, 1H)、2.44~2.37 (m, 1H)、2.37~2.27 (m, 2H)、1.37 (d, 3H); 712 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.32分 (方法C)

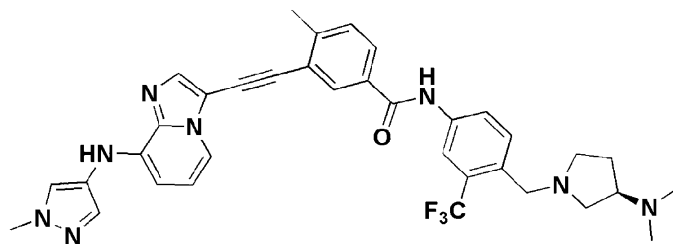
10

【0406】

<実施例50> (R)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0407】

【化76】



20

【0408】

実施例50の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、(R)-1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0409】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 (s, 1H)、8.34~8.31 (m, 1H)、8.29~8.19 (m, 2H)、8.13 (dd, 1H)、8.00~7.94 (m, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.54~7.49 (m, 1H)、7.38 (t, 1H)、7.15 (d, 1H)、4.58~4.37 (m, 1H)、4.26~4.08 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.88~3.67 (m, 2H)、3.67~3.45 (m, 1H)、3.44~3.34 (m, 1H)、2.95 (s, 6H)、2.93~2.90 (m, 1H)、2.67 (s, 3H)、2.63~2.53 (m, 1H)、2.43~2.22 (m, 1H); 641 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.29分 (方法C)

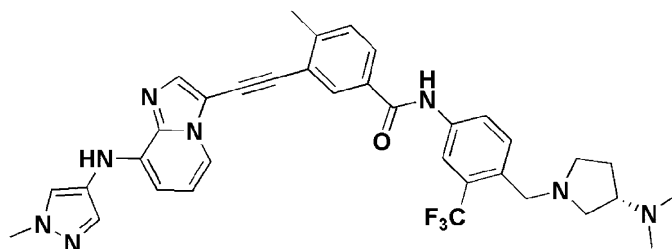
40

【0410】

<実施例51> (S)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0411】

【化 7 7】



【0 4 1 2】

実施例 5 1 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラ
ゾール-4-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1
-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、(S)-1-(4
-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-
アミンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を
得た。

10

【0 4 1 3】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 (s, 1H)、8.28
~8.17 (m, 3H)、8.16~8.03 (m, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.
84 (d, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.54~7.4
8 (m, 1H)、7.38 (t, 1H)、7.14 (d, 1H)、4.59~4.35 (m, 2H)、4.23~4.01 (m, 3H)、3.94 (s, 3H)、3.86~3.
66 (m, 1H)、3.65~3.43 (m, 1H)、2.95 (s, 6H)、2.68
(s, 3H)、2.58 (s, 1H)、2.34 (s, 1H); 641 [M+H]; HP
LC t_R 2.27 分 (方法 C)

20

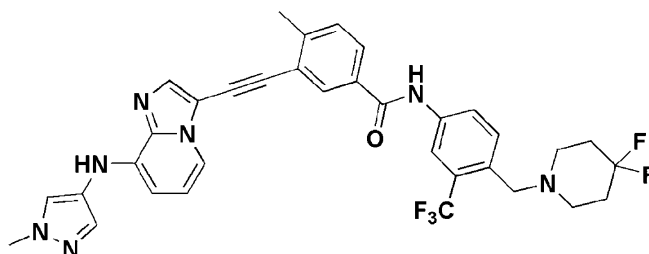
【0 4 1 4】

<実施例 5 2> N-(4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-
3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1
H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチ
ニル)ベンズアミドの製造

30

【0 4 1 5】

【化 7 8】



【0 4 1 6】

実施例 5 2 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラ
ゾール-4-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1
-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオ
ロメチル)-4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ベンゼンアミ
ンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た
。

40

【0 4 1 7】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.44~8.36 (m, 1H)
、8.31~8.23 (m, 2H)、8.23~8.14 (m, 2H)、8.03~7.

50

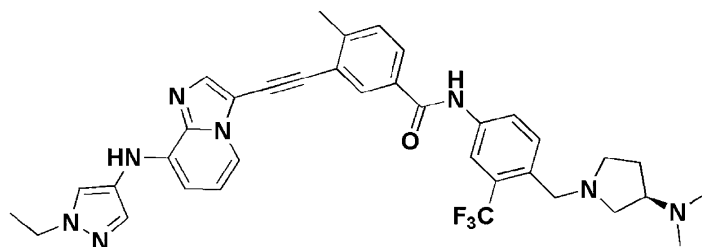
9.3 (m, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.82~7.77 (m, 1H)、7.60~7.55 (m, 1H)、7.55~7.48 (m, 1H)、7.33 (t, 1H)、7.08 (d, 1H)、4.58 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.65~3.46 (m, 4H)、2.67 (s, 3H)、2.49~2.25 (m, 4H); 648 [M+H]; HPLC t_R 2.53分 (方法C)

【0418】

<実施例53> (R)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0419】

【化79】



【0420】

実施例53の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-エチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、(R)-1-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0421】

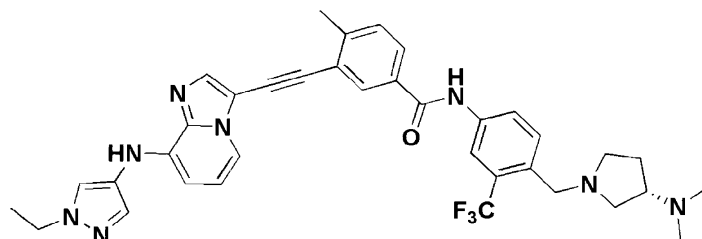
¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.33~8.32 (m, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.28 (d, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.22 (dd, 1H)、8.11 (dd, 1H)、7.97 (dd, 1H)、7.85~7.82 (m, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.40~7.30 (m, 1H)、7.14~7.07 (m, 1H)、4.45~4.29 (m, 3H)、4.22 (q, 2H)、4.15~4.00 (m, 1H)、3.72~3.53 (m, 1H)、3.52~3.35 (m, 1H)、3.20~3.04 (m, 1H)、2.94 (s, 6H)、2.67 (s, 3H)、2.62~2.44 (m, 1H)、2.38~2.17 (m, 1H)、1.50 (t, 3H); 655 [M+H]; HPLC t_R 2.34分 (方法C)

【0422】

<実施例54> (S)-N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0423】

【化 8 0】



【0 4 2 4】

実施例 5 4 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-エチル-1H-ピラ
ゾール-4-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1
-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、(S)-1-(4-
-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-
アミンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を
得た。

10

【0 4 2 5】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.34~8.28 (m, 2H)、8.26 (d, 1H)、8.21 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、7.97 (d
d, 1H)、7.85~7.79 (m, 2H)、7.57 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.38~7.30 (m, 1H)、7.13~7.03 (m, 1H)、4.46
~4.27 (m, 2H)、4.22 (q, 2H)、4.17~4.01 (m, 1H)、3.72~3.56 (m, 2H)、3.56~3.38 (m, 1H)、3.25~3.07
(m, 1H)、2.94 (s, 6H)、2.66 (s, 3H)、2.61~2.47 (m, 1H)、2.29 (dt, 1H)、1.50 (t, 3H); 655 [M+H]⁺; HPL
C t_R 2.34 分 (方法 C)

20

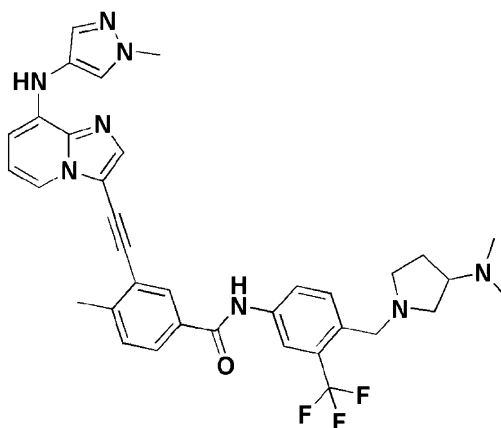
【0 4 2 6】

<実施例 5 5> N-(4-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)
)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル
-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)
エチニル)ベンズアミドの製造

30

【0 4 2 7】

【化 8 1】



40

【0 4 2 8】

実施例 5 5 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-エチル-1H-ピラ
ゾール-4-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1
-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、1-(4-アミノ

50

－2－（トリフルオロメチル）ベンジル）－N，N－ジメチルピロリジン－3－アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0429】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.36 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.28～8.24 (m, 2H)、8.12 (d, 1H)、7.99 (dd, 2H)、7.78 (d, 2H)、7.58～7.49 (m, 2H)、7.44～7.38 (m, 1H)、7.18 (d, 1H)、4.42～4.37 (m, 2H)、4.13～4.08 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.72～3.56 (m, 2H)、3.49～3.48 (m, 2H)、2.94 (s, 6H)、2.68 (s, 3H)、2.55～2.52 (m, 1H)、2.33～2.28 (m, 1H) ; 641 [M+H] ; HPLC t_R 4.80分 (方法A)

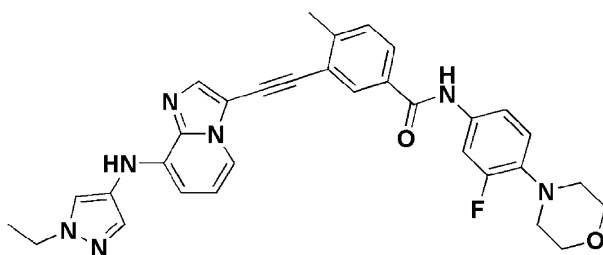
10

【0430】

<実施例56> 3－（（8－（（1－エチル－1H－ピラゾール－4－イル）アミノ）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル）エチニル）－N－（3－フルオロ－4－モルホリノフェニル）－4－メチルベンズアミドの製造

【0431】

【化82】



20

【0432】

実施例56の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1－エチル－1H－ピラゾール－4－アミンを使用し、実施例24の工程3では、4－（（メチルピペラジン－1－イル）メチル）－3－（トリフルオロメチル）アニリンの代わりに、3－フルオロ－4－モルホリノベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0433】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.28 (s, 1H)、8.21 (d, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.92 (dd, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.61 (dd, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.50 (d, 1H)、7.40 (dd, 1H)、7.33 (t, 1H)、7.10～7.01 (m, 2H)、4.22 (q, 2H)、3.90～3.79 (m, 4H)、3.12～3.02 (m, 4H)、2.65 (s, 3H)、1.50 (t, 3H) ; 564 [M+H] ; HPLC t_R 2.74分 (方法C)

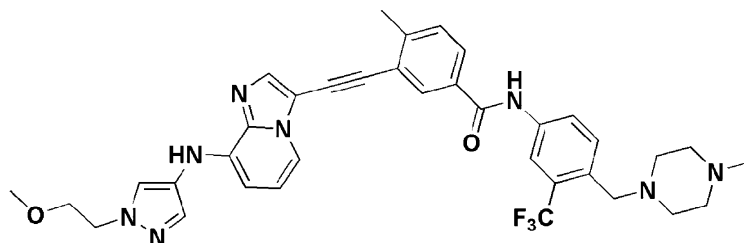
【0434】

<実施例57> 3－（（8－（（1－（2－メトキシエチル）－1H－ピラゾール－4－イル）アミノ）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル）エチニル）－4－メチル－N－（4－（（4－メチルピペラジン－1－イル）メチル）－3－（トリフルオロメチル）フェニル）ベンズアミドの製造

40

【0435】

【化 8 3】



【0 4 3 6】

実施例 57 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシ)
エチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行
うことによって、最終目的化合物を得た。

10

【0 4 3 7】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.30~8.29 (m, 1H)、8.25 (d, 1H)、8.22 (d, 1H)、8.16 (d, 1H)、8.01 (d
d, 1H)、7.96 (dd, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.38~7.31 (m, 1H)、7.
09 (dd, 1H)、4.33 (t, 2H)、3.78 (t, 4H)、3.48 (d, 2
H)、3.35 (s, 4H)、3.16 (d, 2H)、3.04 (d, 2H)、2.91
(s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.55 (d, 2H)、2.01 (s, 1H)、
1.24 (t, 1H); 671 [M+H]; HPLC t_R 2.38 分 (方法 C)

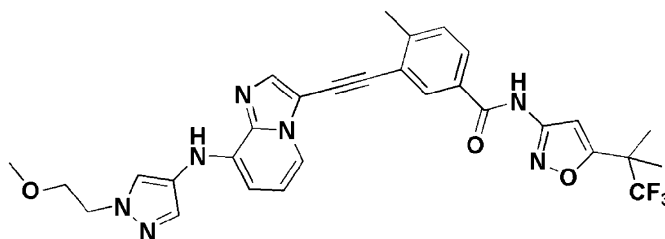
20

【0 4 3 8】

<実施例 58> 3-((8-((1-((2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-
イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル
-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾ
ール-3-イル)ベンズアミドの製造

【0 4 3 9】

【化 8 4】



30

【0 4 4 0】

実施例 58 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシ)
エチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((
メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わり
に、5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾ
ール-3-アミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的
化合物を製造した。

40

【0 4 4 1】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (d, 1H)、8.04
~8.02 (m, 1H)、7.96~7.91 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.
58 (s, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.07~7.04 (m, 2H)、6.7
5~6.73 (m, 1H)、4.32 (t, 2H)、3.77 (t, 2H)、3.36 (s,
3H)、2.66 (s, 3H)、1.63 (s, 6H); 592 [M+H]; HPLC

50

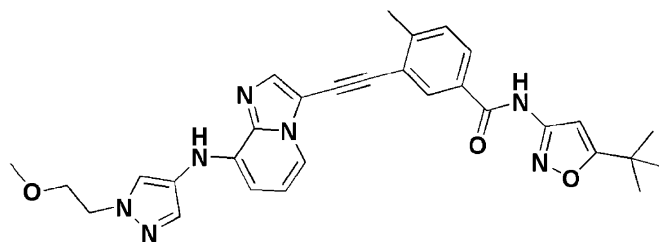
C t_R 2.81分 (方法C)

【0442】

<実施例59> N-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-3-((8-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0443】

【化85】



10

【0444】

実施例59の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を製造した。

20

【0445】

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.24 (s, 2H)、8.20 (d, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.30 (t, 1H)、7.03 (d, 1H)、6.70 (s, 1H)、4.33 (t, 2H)、3.78 (t, 2H)、3.36 (s, 3H)、2.66 (s, 3H)、1.38 (s, 9H); 538 [M+H]; HPLC t_R 2.77分 (方法C)

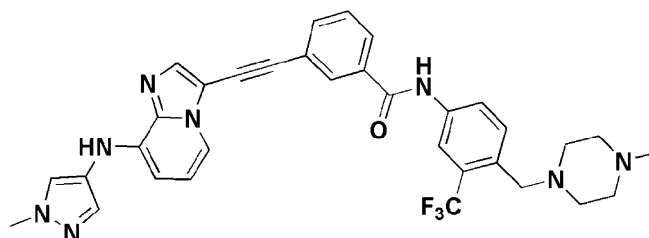
【0446】

<実施例60> 3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

30

【0447】

【化86】



40

【0448】

sec-ブチル 3-((8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズエートの代わりに、sec-ブチル 3-((8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズエートを使用したことを除いて、実施例24と同一に行うことによって、目的化合物を製造した。

【0449】

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (m, 3H)、8.17 (s, 1H)、8.09~7.99 (m, 2H)、7.91 (d, J=7.7Hz, 1H)

50

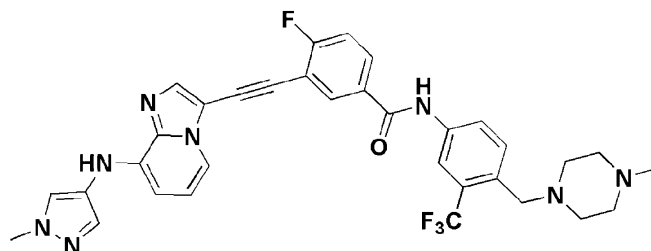
)、7.79 (d, 2H)、7.65 (t, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.35～7.25 (m, 1H)、7.12～7.01 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.79 (s, 2H)、3.50～3.45 (m, 2H)、3.25～3.15 (m, 2H)、3.10～2.96 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.58～2.42 (m, 2H) ; MS m/z : 613 [M+H] ; HPLC t_R 2.31分 (方法C)

【0450】

<実施例61> 4-フルオロ-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0451】

【化87】



【0452】

sec-ブチル 3-((8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンゾエートの代わりに、sec-ブチル 3-((8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-フルオロベンゾエートを使用したことを除いて、実施例24と同一に行うことによって、目的化合物を製造した。

【0453】

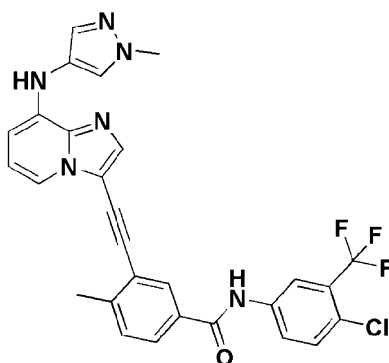
¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (dd, 2H)、8.19 (d, 1H)、8.15 (d, 1H)、8.13～8.09 (m, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.81 (brs, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.58 (brs, 1H)、7.44 (t, 1H)、7.33～7.29 (m, 1H)、7.06～7.02 (m, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.79 (s, 2H)、3.50～3.35 (m, 2H)、3.25～3.11 (m, 2H)、3.08～2.95 (m, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.73～2.45 (s, 2H) ; MS m/z : 631 [M+H] ; HPLC t_R 2.36分 (方法C)

【0454】

<実施例62> N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]エチニル)ベンズアミドの製造

【0455】

【化88】



【0456】

実施例 6 2 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4-((メチルピペラジーン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0457】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.30 (s, 1H)、8.27 (d, 1H)、8.24~8.19 (m, 2H)、8.01~7.92 (m, 2H)、7.78 (s, 1H)、7.61~7.53 (m, 2H)、7.51 (d, 1H)、7.39~7.31 (m, 1H)、7.10 (d, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.65 (s, 3H); 549 [M+H]; HPLC t_R 7.18 分 (方法 A)

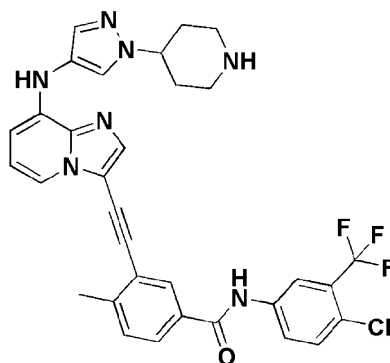
10

【0458】

<実施例 6 3> N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-3-((8-((1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0459】

【化 8 9】



20

【0460】

実施例 6 3 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では、4-((メチルピペラジーン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0461】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.28 (d, 1H)、8.21 (d, 1H)、8.10~8.02 (m, 2H)、7.98 (dd, 1H)、7.92 (dd, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、7.18~7.09 (m, 1H)、6.88~6.80 (m, 1H)、4.60~4.51 (m, 1H)、3.59 (d, 2H)、3.23 (td, 2H)、2.65 (s, 3H)、2.40~2.25 (m, 4H); 619 [M+H]; HPLC t_R 2.65 分 (方法 C)

40

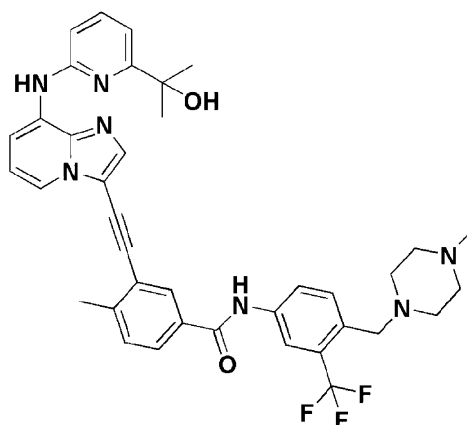
【0462】

<実施例 6 4> 3-((8-((6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル)アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0463】

50

【化 9 0】



10

【0 4 6 4】

実施例 6 4 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、2-(6-アミノピリジン-2-イル)プロパン-2-オールを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0 4 6 5】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.50 (d, $J=6.6$ Hz, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.01 (d, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.91~7.84 (m, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.46~7.40 (m, 1H)、7.18 (d, 1H)、7.06 (d, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.52~3.35 (m, 2H)、3.18~2.96 (m, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.89~2.71 (m, 2H)、2.65~2.40 (m, 2H)、1.62 (s, 6H); 682 [M+H]; HPLC t_R 5.25 分 (方法 A)

20

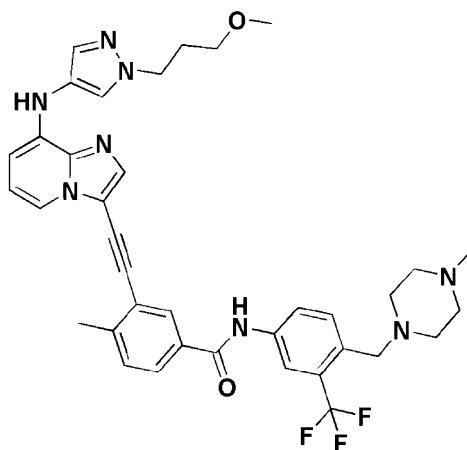
【0 4 6 6】

<実施例 6 5> 3-((8-(1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

30

【0 4 6 7】

【化 9 1】



40

【0 4 6 8】

実施例 6 5 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用した点を除いて、実施例 2 4 のように行う

50

ことによって、最終目的化合物を得た。

【0469】

^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.24 (d, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.18~8.12 (m, 2H)、8.01 (dd, 1H)、7.95 (dd, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.28~7.22 (m, 1H)、6.97 (d, 1H)、4.26 (t, 2H)、3.78 (s, 2H)、3.55~3.44 (m, 2H)、3.39 (t, 2H)、3.34 (s, 3H)、3.25~3.12 (m, 2H)、3.10~2.97 (m, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.67 (s, 3H)、2.56~2.40 (m, 2H)、2.18~2.07 (m, 2H); 685 [M+H]; HPLC t_R 2.42分 (方法C)

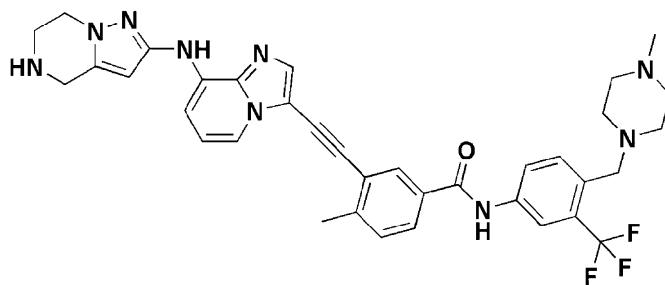
10

【0470】

<実施例66> 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズアミドの製造

【0471】

【化92】



20

【0472】

実施例66の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

30

【0473】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H)、9.43 (s, 2H)、9.21 (s, 1H)、8.24 (d, 2H)、8.12 (d, 1H)、8.07 (d, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.95 (t, 2H)、7.72 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.12 (t, 1H)、6.17 (s, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.25 (t, 2H)、3.47~3.35 (m, 4H)、3.10~3.00 (m, 2H)、2.92 (d, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.62 (s, 3H)、2.40~2.30 (m, 4H); 668 [M+H]; HPLC t_R 2.15分 (方法C)

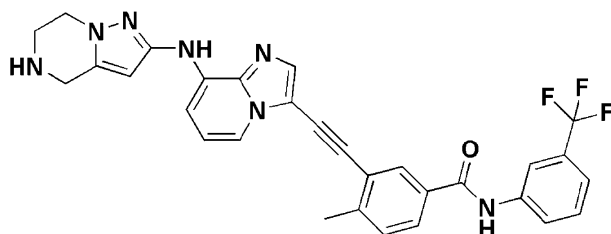
40

【0474】

<実施例67> 4-メチル-3-((8-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0475】

【化 9 3】



【0 4 7 6】

実施例 6 7 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では
、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施
例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

10

【0 4 7 7】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.24~8.17 (m, 3H)
、8.11 (s, 1H)、8.08 (d, 1H)、7.98~7.92 (m, 2H)、7.
57 (t, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.28 (t, 1
H)、6.11 (s, 1H)、4.53 (s, 2H)、4.38 (t, 2H)、3.83
(t, 2H)、2.66 (s, 3H); 556 [M+H]; HPLC t_R 2.49 分 (方
法 C)

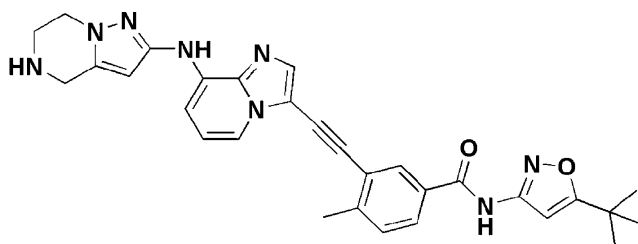
20

【0 4 7 8】

<実施例 6 8> N-(5-(tert-ブチル)イソオキサゾール-3-イル)-4-
メチル-3-((8-((4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジ
ン-2-イル)アミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)エチニル)ベンズ
アミドの製造

【0 4 7 9】

【化 9 4】



30

【0 4 8 0】

実施例 6 8 の化合物は、上記実施例 2 4 のような工程で行うことによって製造するもの
の、実施例 2 4 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-アミンを使用し、実施例 2 4 の工程 3 では
、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-アミンを使用した点を除い
て、実施例 2 4 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

40

【0 4 8 1】

535 [M+H]

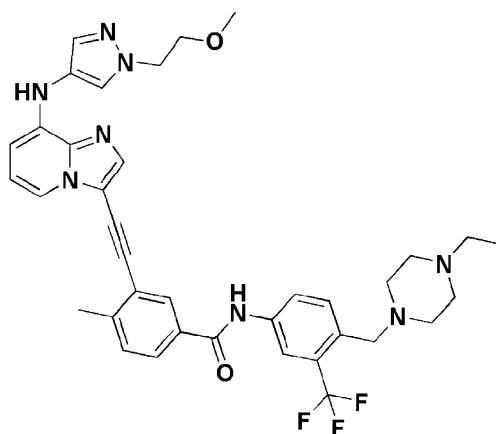
【0 4 8 2】

<実施例 6 9> N-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリ
フルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(2-メトキシエチル)-1H-
ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)エチニル
) -4-メチルベンズアミドの製造

50

【0483】

【化95】



10

【0484】

実施例69の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-((エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【0485】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H)、9.33 (brs, 1H)、8.25 (s, 2H)、8.12 (d, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.94 (t, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.58~7.54 (m, 2H)、6.99 (t, 1H)、6.60 (d, 1H)、4.24 (t, 2H)、3.80~3.65 (m, 6H)、3.25 (s, 3H)、3.18~3.09 (m, 2H)、3.05~2.88 (m, 2H)、2.71 (m, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.43~2.30 (m, 2H)、1.21 (t, 3H); 685 [M+H]
; HPLC t_R 5.29分 (方法A)

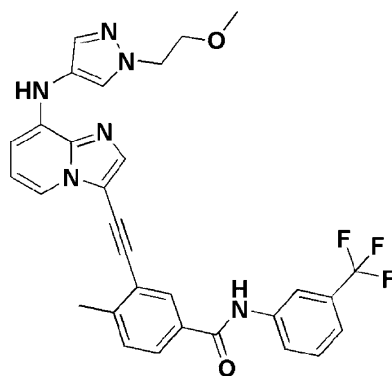
30

【0486】

<実施例70> 3-((8-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-((トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0487】

【化96】



40

【0488】

実施例70の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシ)

50

エチル) - 1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0489】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H)、8.29~8.23 (m, 3H)、8.09 (d, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.98~7.91 (m, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.62 (t, 1H)、7.58~7.54 (m, 2H)、7.47 (d, 1H)、7.99 (t, 1H)、6.60 (d, 1H)、4.24 (t, 2H)、3.73~3.68 (m, 2H)、3.25 (s, 3H)、2.61 (s, 3H); 559 [M+H]; HPLC t_R 6.69分 (方法A)

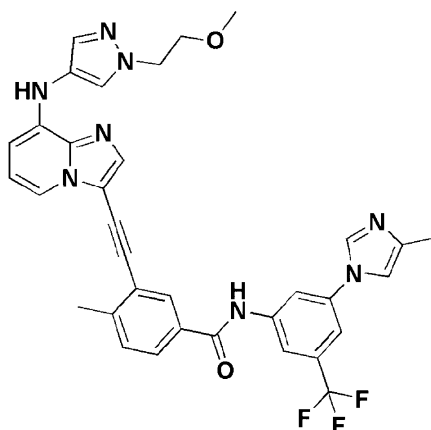
10

【0490】

<実施例71> 3-((8-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチル-N-((4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0491】

【化97】



20

30

【0492】

実施例71の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-((2-メトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0493】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H)、9.27 (br s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.31~8.21 (m, 2H)、8.00 (s, 1H)、7.98~7.87 (m, 3H)、7.85 (s, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.04~6.95 (m, 1H)、6.60 (d, 1H)、4.24 (t, 2H)、3.70 (t, 2H)、3.25 (s, 3H)、2.63 (s, 3H)、2.32 (s, 3H); 639 [M+H]; HPLC t_R 5.33分 (方法A)

40

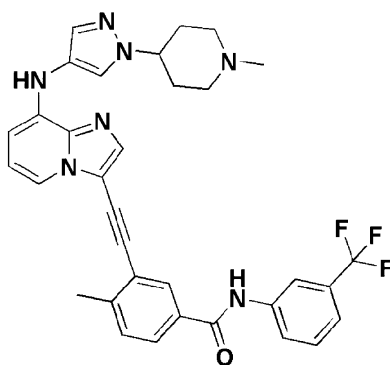
【0494】

<実施例72> 4-メチル-3-((8-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

50

【0495】

【化98】



10

【0496】

実施例72の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0497】

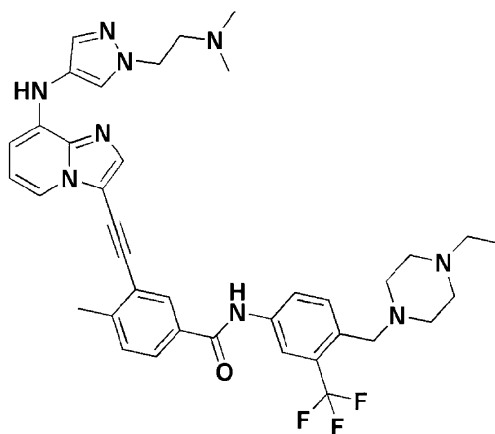
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H)、9.53~9.45 (m, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.26 (d, 2H)、8.09 (d, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.96~7.92 (m, 1H)、7.68~7.59 (m, 2H)、7.56 (d, 1H)、7.47 (d, 1H)、7.00 (t, 1H)、6.64 (d, 1H)、4.47~4.37 (m, 1H)、4.35~4.01 (m, 2H)、3.21~3.10 (m, 2H)、2.89~2.82 (m, 3H)、2.61 (s, 3H)、2.35~2.25 (m, 2H)、2.23~2.11 (m, 2H); 598 [M+H]; HPLC t_R 5.69分 (方法A)

【0498】

<実施例73> 3-((8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-エチニル)-N-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミドの製造

【0499】

【化99】



40

【0500】

実施例73の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-(2-(ジメチルア

50

ミノ) エチル) - 1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-(メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、4-(エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0501】

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、9.39 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.24 (s, 2H)、8.13 (d, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.04~6.97 (m, 1H)、6.67 (d, 1H)、4.52 (t, 2H)、3.71~3.66 (m, 2H)、3.67~3.55 (m, 2H)、3.02~2.88 (m, 4H)、2.82 (s, 6H)、2.61 (s, 2H)、2.43~2.34 (m, 2H)、2.08 (s, 3H)、1.21 (t, 3H); 698 [M+H]; HPLC t_R 5.17分 (方法A)

10

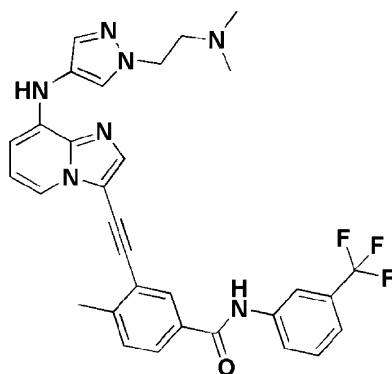
【0502】

<実施例74> 3-(8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【0503】

【化100】

20



30

【0504】

実施例74の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するもの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-(メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0505】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H)、9.51 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.29~8.23 (m, 2H)、8.09 (d, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.99 (d, 1H)、7.94 (dd, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.62 (t, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.47 (d, 1H)、7.04~6.98 (m, 1H)、6.67 (d, 1H)、4.52 (t, 2H)、3.62~3.57 (m, 2H)、2.82 (s, 6H)、2.61 (s, 3H); 572 [M+H]; HPLC t_R 5.92分 (方法A)

40

【0506】

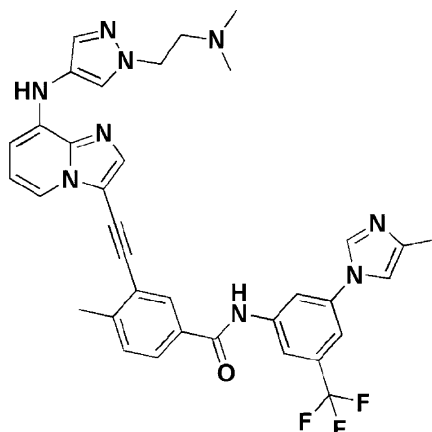
<実施例75> 3-(8-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズア

50

ミドの製造

【0507】

【化101】



10

【0508】

実施例75の化合物は、上記実施例24のような工程で行うことによって製造するものの、実施例24の工程1で使用したp-トルイジンの代わりに、1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例24の工程3では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例24のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

20

【0509】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H)、9.56 (s, 2H)、8.58 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.27 (d, 2H)、8.11~7.91 (m, 5H)、7.68 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.02 (t, 1H)、6.69 (d, 1H)、4.52 (t, 2H)、3.60~3.52 (m, 2H)、2.83 (s, 6H)、2.63 (s, 3H)、2.36 (s, 3H); 652 [M+H]; HPLC t_R 4.83分 (方法A)

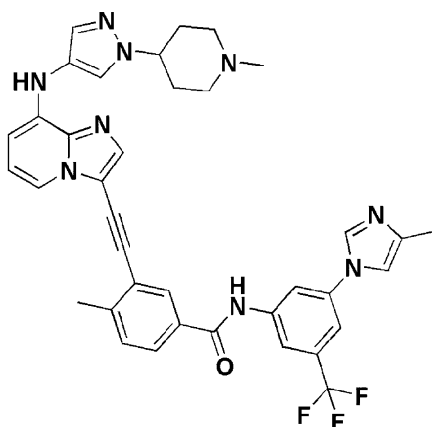
30

【0510】

<実施例76> (3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチル)ベンズアミドの製造

【0511】

【化102】



40

【0512】

50

実施例 76 の化合物は、上記実施例 24 のような工程で行うことによって製造するものの、実施例 24 の工程 1 で使用した p-トルイジンの代わりに、1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用し、実施例 24 の工程 3 では、4-((メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの代わりに、3-(トリフルオロメチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンアミンを使用した点を除いて、実施例 24 のように行うことによって、最終目的化合物を得た。

【0513】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H)、9.75 ~ 9.52 (m, 1H)、9.31 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.35 ~ 8.22 (m, 3H)、8.17 ~ 7.88 (m, 6H)、7.64 ~ 7.62 (m, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.00 (t, 1H)、6.68 ~ 6.62 (m, 1H)、4.48 ~ 4.37 (m, 1H)、3.62 ~ 3.54 (m, 2H)、3.22 ~ 3.10 (m, 2H)、2.88 ~ 2.80 (m, 3H)、2.62 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、2.32 ~ 2.25 (m, 2H)、2.24 ~ 2.11 (m, 2H); 678 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.04 分 (方法 C)

10

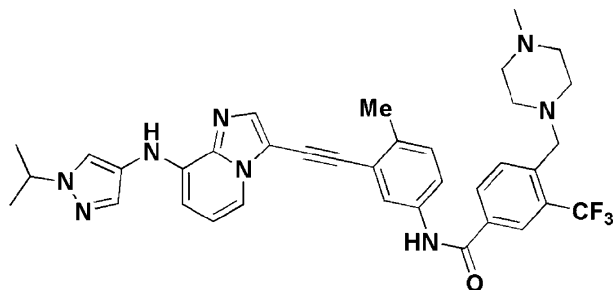
【0514】

<実施例 77> N-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造

20

【0515】

【化103】



30

【0516】

工程 1. 8-クロロ-3-((2-メチル-5-ニトロフェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造

製造例 1 の工程 4 で製造した 8-クロロ-3-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg、2.83 mmol)、2-ヨード-1-メチル-4-ニトロベンゼン (745 mg、2.83 mmol) (TCI 社、Cat # I0706、CAS [7745-92-8])、Pd(PPh₃)₄ (164 mg、0.142 mmol)、DIPEA (0.84 ml、4.81 mmol) 及び CuI (53.9 mg、0.283 mmol) を DMF (10 ml) に溶かした後、100℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を冷却しない状態にてセライトで濾過した後、濃縮した。得られた残渣をエチルアセテートで再結晶化して、目的化合物 (710 mg、収率 80%) を得た。

40

【0517】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.40 (d, 1H)、8.31 (dd, 1H)、8.13 (dd, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.48 ~ 7.40 (m, 2H)、6.98 (t, 1H)、2.66 (s, 3H); MS m/z: 312 [M+H]⁺

【0518】

工程 2. N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-((2-メチル-5-ニトロフェニル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミンの製

50

造

上記工程1で製造した化合物(300mg、0.962mmol)、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミン(133mg、1.059mmol)、Cs₂CO₃(941mg、2.89mmol)及びt-BuOH(9ml)の混合溶液を、窒素風船を用いて脱気した後、XPhos Pd G2(76mg、0.096mmol)を添加した後、反応混合物をマイクロ波反応装置に入れ、反応器の温度を160℃に昇温した後、1時間維持した。反応混合物をセライトで濾過した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40%→50%エチルアセテート/ヘキサン)で精製して、目的化合物(130mg、収率33.7%)を得た。

【0519】

10

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.39(d, 1H)、8.10(dd, 1H)、7.86(s, 1H)、7.80(dd, 1H)、7.56(s, 1H)、7.49(s, 1H)、7.44(d, 1H)、6.86(t, 1H)、6.64(s, 1H)、6.51(dd, 1H)、4.51(p, 1H)、2.66(s, 3H)、1.55(d, 6H); MS m/z: 401 [M+H]

【0520】

工程3. 3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)エチニル)-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-アミンの製造

上記工程2で製造した化合物(71mg、0.177mmol)をメタノール(1ml)及びTHF(1ml)に溶かした後、Zn(116mg、1.773mmol)及びNH₄Cl(95mg、1.773mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、セライトで濾過した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40%→50%エチルアセテート/ヘキサン)で精製して、目的化合物(61mg、収率93%)を得た。

20

【0521】

MS m/z: 371 [M+H]

【0522】

工程4. N-(3-(8-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの製造

30

上記工程3で製造した化合物(14mg、0.046mmol)と製造例9で製造した化合物(17.2mg、0.046mmol)をDMF(1ml)に溶かした後、EDC(17.8mg、0.093mmol)及びDMAP(11.3mg、0.093mmol)を添加し、60℃で15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、濃縮して得られた残渣を分取HPLC(水/アセトニトリル中0.1% TFA)で精製して、目的化合物(12mg、収率33%)を得た。

【0523】

¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.34(d, 2H)、8.23(d, 2H)、8.16(d, J=2.3Hz, 1H)、8.02(d, J=8.1Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、7.65(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H)、7.60(s, 1H)、7.46~7.34(m, 2H)、7.15(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H)、4.57(septet, 1H)、3.90(s, 2H)、3.59~3.43(m, 2H)、3.30~3.16(m, 2H)、3.13~2.97(m, 2H)、2.94(s, 3H)、2.62~2.58(m, 2H)、2.59(s, 3H)、1.56(d, J=6.7Hz, 6H); MS m/z: 655 [M+H]; HPLC tR 5.34分(方法A)

40

【0524】

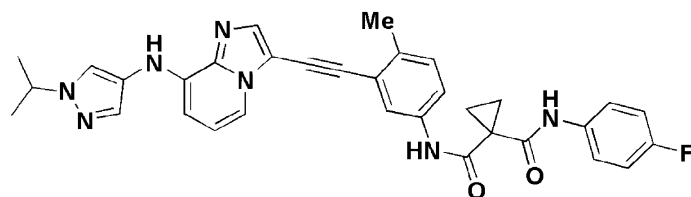
<実施例78> N-(4-フルオロフェニル)-N-(3-(8-(1-イソプロ

50

ピル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) -4-メチルフェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミドの製造

【0525】

【化104】



10

【0526】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.78~7.70 (m, 1H)、7.49~7.41 (m, 3H)、7.39 (dd, 1H)、7.27 (dd, 1H)、7.21 (d, 1H)、7.05~6.91 (m, 3H)、4.46 (septet, 1H)、2.44 (s, 3H)、1.53 (s, 4H)、1.44 (d, 6H); 576 [M+H]; HPLC tR 6.61分 (方法A)

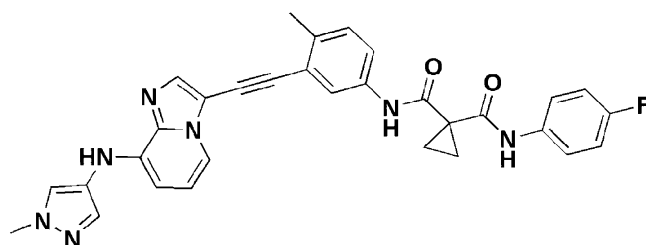
【0527】

<実施例79> N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) フェニル) シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミドの製造

20

【0528】

【化105】



30

【0529】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.31 (s, 1H)、8.22 (dd, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.82~7.79 (m, 1H)、7.60~7.54 (m, 3H)、7.50 (dd, 1H)、7.40~7.29 (m, 2H)、7.15~7.05 (m, 3H)、3.96 (s, 3H)、2.56 (s, 3H)、1.65 (s, 4H); 548 [M+H]; HPLC tR 6.37分 (方法A)

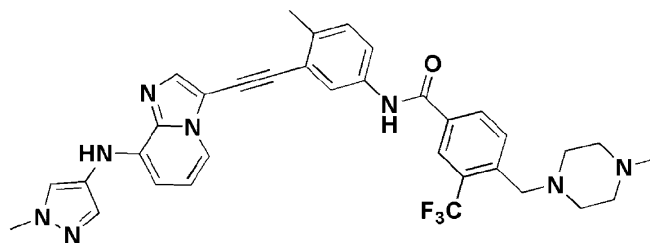
【0530】

<実施例80> N-(4-メチル-3-((8-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) エチニル) フェニル)-4-((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル)-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミドの製造

40

【0531】

【化106】



【0532】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.34~8.32 (m, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.27~8.17 (m, 2H)、8.15 (d, 1H)、8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.65 (dd, 1H)、7.57 (d, 1H)、7.44~7.30 (m, 2H)、7.11 (dd, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.90 (s, 2H)、3.60~3.45 (m, 2H)、3.29~3.14 (m, 2H)、3.14~3.02 (m, 2H)、2.95 (s, 3H)、2.64~2.48 (m, 5H); 627 [M+H]; HPLC *t*_R 3.87分 (方法B)

10

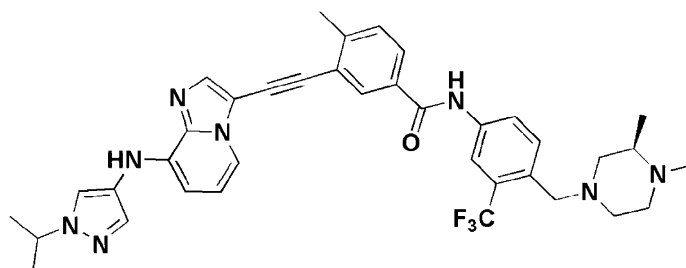
【0533】

<実施例81> (R)-N-(4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルベンズアミドの製造

20

【0534】

【化107】



30

【0535】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.30 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.20 (d, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.00~7.96 (d, 1H)、7.95~7.94 (m, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.54~7.50 (m, 1H)、7.36~7.28 (m, 1H)、7.08~7.01 (m, 1H)、4.59~4.52 (t, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.56~3.44 (m, 1H)、3.28~3.18 (m, 1H)、3.10~2.95 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.67~2.66 (m, 3H)、2.57~2.45 (m, 1H)、2.37~2.20 (m, 1H)、1.54 (d, 6H)、1.37 (d, 3H); 669 [M+H]; HPLC *t*_R 5.52分 (方法A)

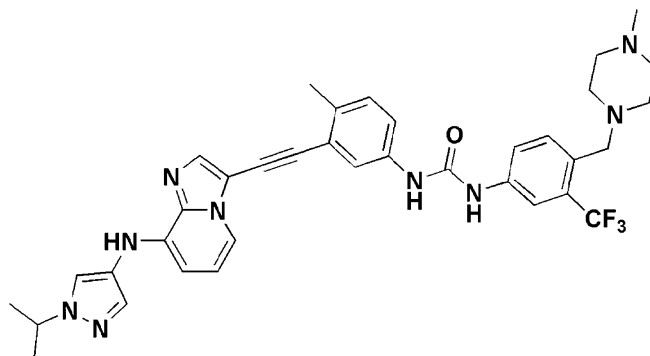
40

【0536】

<実施例82> 1-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアの製造

【0537】

【化 108】



10

【0538】

上記実施例 77 の工程 3 で製造した 3-((5-アミノ-2-メチルフェニル)エチニル)-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン (30 mg、0.08 mmol) 及び製造例 12 で製造した 4-ニトロフェニル (4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート (42.6 mg、0.097 mmol) をピリジン (1 ml) に溶かした後、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣を分取HPLC (水/アセトニトリル中0.1% TFA) で精製して、目的化合物 (38 mg、収率59.6%) を得た。

20

【0539】

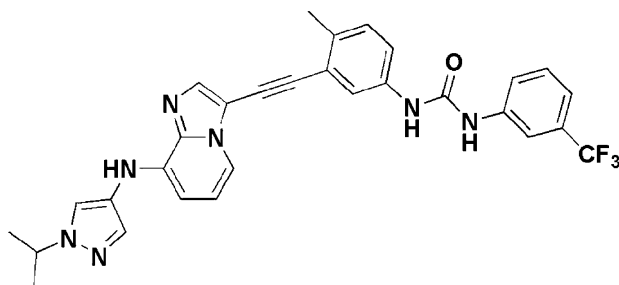
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (s, 1H)、8.21 (dd, 1H)、7.95~7.92 (m, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.74~7.64 (m, 2H)、7.62~7.56 (m, 1H)、7.41~7.27 (m, 3H)、7.07 (d, 1H)、4.58 (septet, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.60~3.38 (m, 2H)、3.28~2.96 (m, 4H)、2.93 (s, 3H)、2.56 (s, 3H)、2.53~2.35 (m, 2H)、1.56 (d, 6H); MS m/z: 670 [M+H]; HPLC t_R 5.33分 (方法A)

【0540】

<実施例 83> 1-((3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアの製造

【0541】

【化 109】



40

【0542】

上記実施例 77 の工程 3 で製造した 3-((5-アミノ-2-メチルフェニル)エチニル)-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-アミン (26 mg、0.07 mmol) 及び 1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (13.8 mg、0.07 mmol) を CH₂Cl₂ (1 ml) に溶かした後、TEA (10.8 μl、0.07 mmol) を添加し、室温で15時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮して得られた残渣を分取HPLC (水/アセトニ

50

トリル中0.1% TFA)で精製して、目的化合物を得た。

【0543】

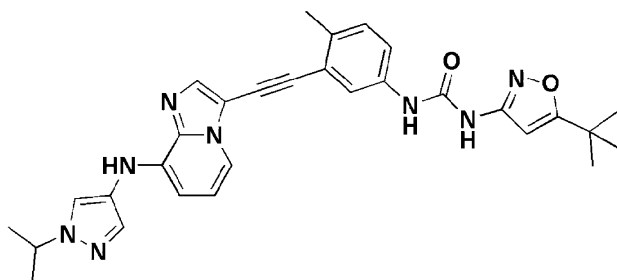
^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.31 (s, 1H)、8.22 (dd, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.89~7.84 (m, 1H)、7.64~7.57 (m, 2H)、7.49 (t, 1H)、7.38 (dd, 1H)、7.35~7.25 (m, 3H)、7.11 (d, 1H)、4.57 (septet, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.55 (d, 6H); MS m/z : 558 [M+H]; HPLC t_R 6.82分 (方法A)

【0544】

＜実施例84＞1-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-3-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)ウレアの製造

【0545】

【化110】



【0546】

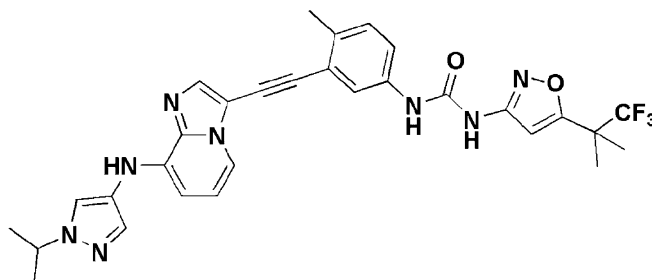
^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.20 (s, 1H)、8.17 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.87~7.86 (m, 1H)、7.61~7.56 (m, 1H)、7.40~7.24 (m, 3H)、6.99 (d, 1H)、6.40 (s, 1H)、4.58 (septet, 1H)、2.56 (s, 3H)、1.56 (d, 6H)、1.38 (s, 9H); 537 [M+H]; HPLC t_R 6.75分 (方法A)

【0547】

＜実施例85＞1-(3-((8-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エチニル)-4-メチルフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)ウレアの製造

【0548】

【化111】



【0549】

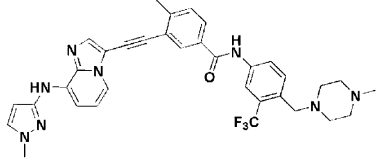
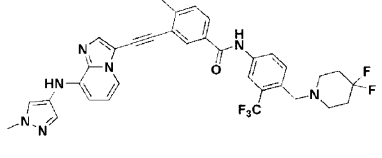
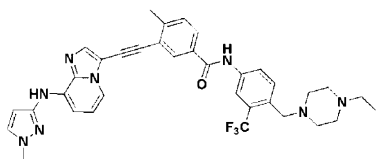
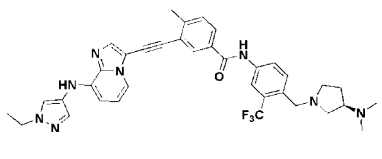
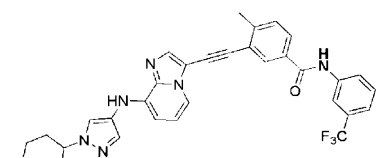
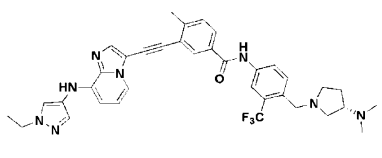
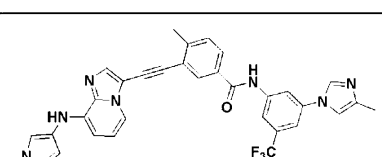
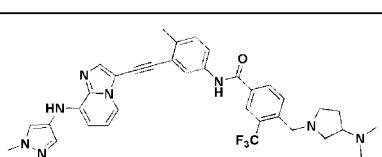
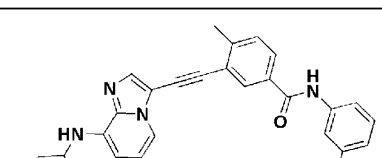
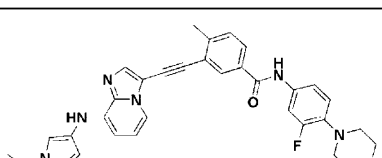
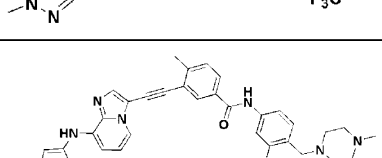
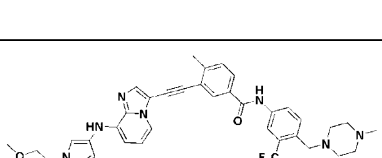
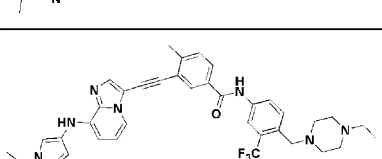
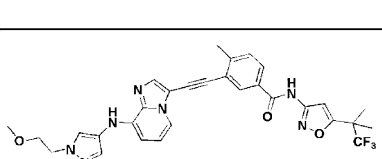
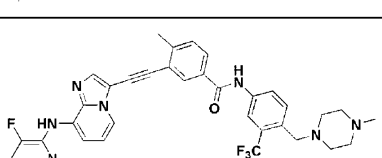
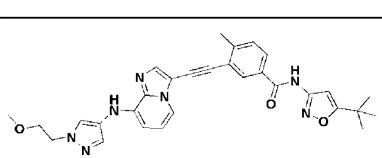
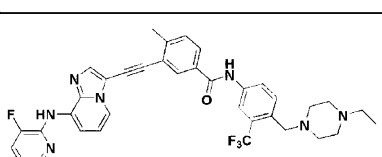
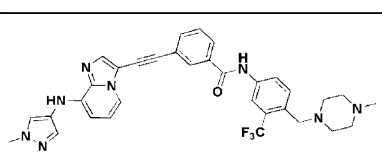
^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.05 (d, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.83 (s, 2H)、7.56 (s, 1H)、7.35 (d, 1H)、7.28 (d, 1H)、7.15 (t, 1H)、6.84 (d, 1H)、6.78 (s, 1H)、4.58~4.51 (m, 1H)、1.59 (s, 6H)、1.53 (d, 6H); 591 [M+H]; HPLC t_R 2.90分 (方法C)

上記実施例 1～85 で製造した化合物の化学構造を下記表 1 に示した。

【表 1】

実施例	構造	実施例	構造
1		44	
2		45	
3		46	
4		47	
5		48	
6		49	
7		50	
8		51	

40

9		52	
10		53	
11		54	
12		55	
13		56	
14		57	
15		58	
16		59	
17		60	

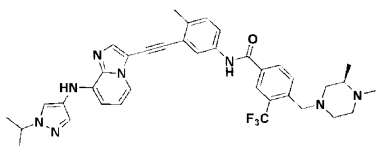
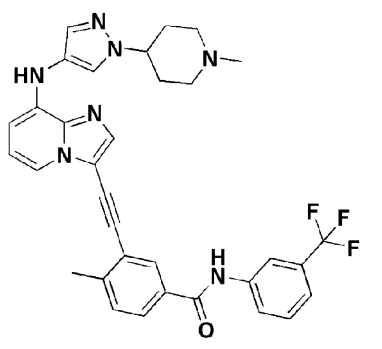
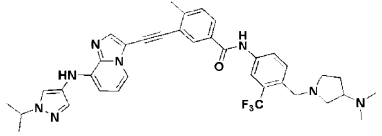
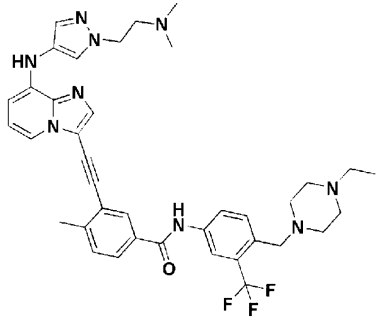
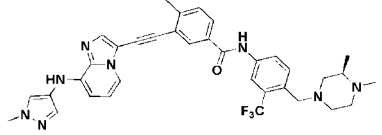
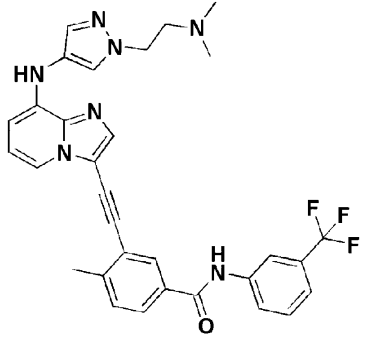
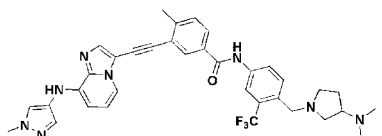
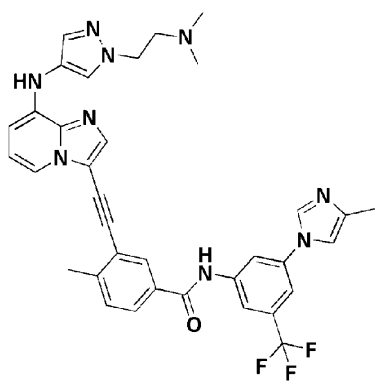
10

20

30

40

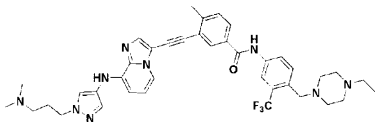
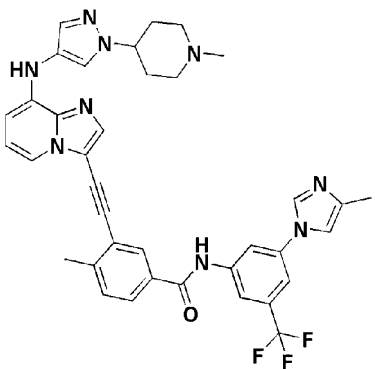
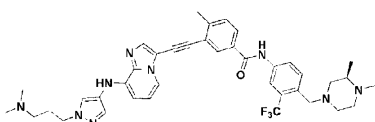
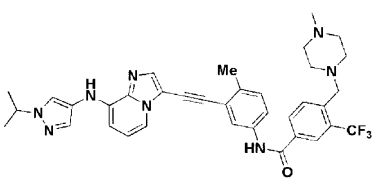
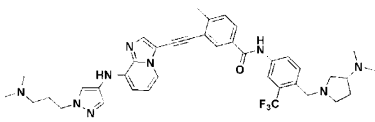
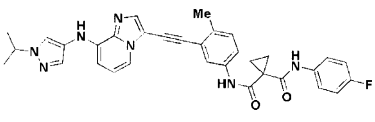
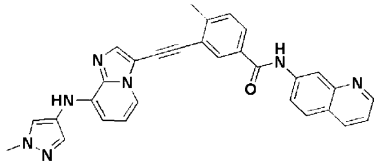
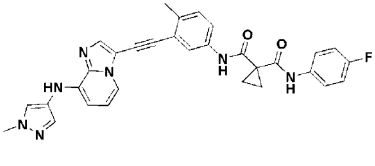
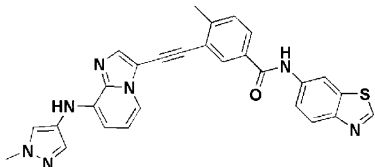
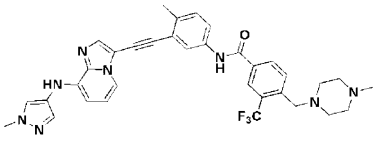
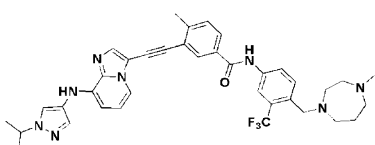
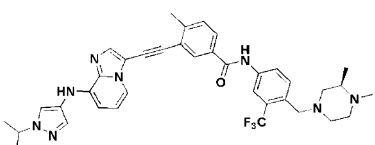
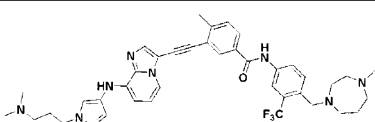
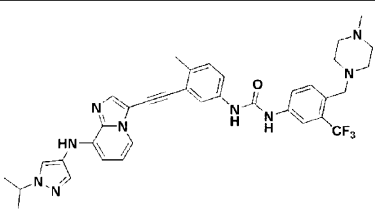
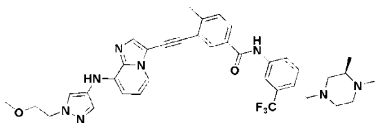
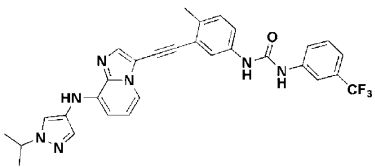
40

29		72	
30		73	
31		74	
32		75	

10

20

30

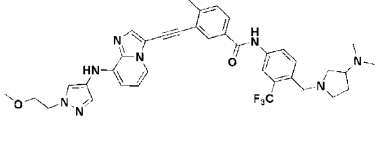
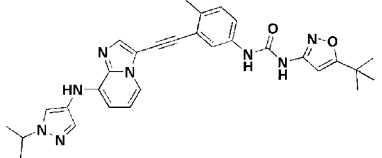
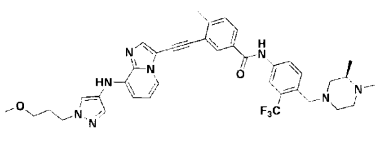
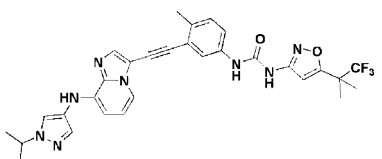
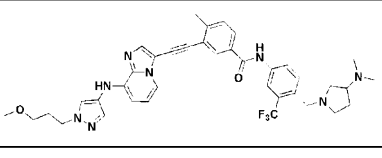
33		76	
34		77	
35		78	
36		79	
37		80	
38		81	
39		82	
40		83	

10

20

30

40

41		84	
42		85	
43			

10

【0552】

＜実験例1＞酵素単位の阻害活性評価

＜実験例1-1＞

本発明による化合物の酵素に対する阻害活性を評価するために、下記のような実験を行った。

20

【0553】

具体的に、本発明による実施例化合物のBLK、CDK11、CHEK1、CSF1R、EPHB6、FGFR4、FGR、FLT3、FYN、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、JAK2 (JH1ドメイン-触媒)、LCK、LOK、LYN、RET、RET (V804M)、SRC及びYESの酵素阻害活性をReaction Biology社に依頼して行い、その結果を下記表2に示した。

【0554】

【表 2】

酵素 (Kd、nM) \ 実施例	1	8	12	9	14	15	26	5	30	77	78	82
BLK		5										
CDK11	140											
CHEK1												
CSF1R	34										440	
EPHB6											15	
FGFR4	56	57	370	200	73	130	82		190	94		
FGR		13										
FLT3												
FLT3 (ITD)												
FYN		52										
GCN2 (Kin. Dom. 2, S808G)												
HCK		7.7										
JAK2 (JH1 ドメイン-触媒)	220	270								340		2600
LCK		6.4										
LOK	7.3										37	
LYN		15										
RET	10	7.5	25	22	12	16	7.9	4.6	9.3	9.3		14
RET (V804M)	11	9.1	32	36	24	17	12	6	13	19		29
SRC		10										
YES		17										

【0555】

表2を参照すると、本発明による実施例化合物がFGFR4、RET及びRET (V804M) に対してナノモル単位の濃度で良好に阻害し得ることが確認された。

【0556】

したがって、本発明の化合物は、FGFR4、RET及びRET (V804M) に対してナノモル単位の濃度で良好に阻害して、癌を含むFGFR4、RET及びRET (V804M) 関連疾病の予防又は治療用医薬組成物の有効成分として有用に使用することができる。

【0557】

一方、本発明の化合物の上記酵素のうち、Src及びFynに対する優れた阻害活性は、Src及びFynと関連した疾患、例えば糖尿病性腎症の治療に有用な効果があることを暗示するところ、本発明の化合物を糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物の有効成分として効果的に使用することができることが分かる。

【0558】

< 実験例1-2 >

本発明による化合物のより多くの酵素に対する阻害活性を評価するために、下記のような実験を行った。

【0559】

具体的に、本発明の実施例化合物のうち、選別された実施例1、実施例12、実施例78の化合物に対して、DiscoverX社にキナーゼ選択性の測定を依頼し、scanMAX (商標) キナーゼ分析用パネルを使用して実験を行った。

【0560】

この際、酵素に処理される薬物の濃度は、DMSOに1 μ Mとし、次の式1のような方法で調節百分率 (% 調節) を定め、その結果を下記表3に示した。

【0561】

[式1]

$$\left[\frac{\text{（実施例化合物－陽性対照群）}}{\text{（陰性対照群－陽性対照群）}} \right] \times 100$$

【0562】

ここで、上記陽性対照群は、0%の調節百分率を示す化合物を言い、陰性対照群は、DMSOで100%の調節百分率を示す。また、本発明の化合物の酵素選択性は、それぞれの酵素に対して調節百分率が<35%（すなわち35%未満）であれば、当該酵素に対して活性を有するものと判断した。

【0563】

【表 3】

	実施例 1	実施例 1 2	実施例 7 8
濃度	1 μ M	1 μ M	1 μ M
DiscoverX 社の遺伝子シンボル当該酵素識別遺伝子)	Percent Control (調節百分率、%)		
AAK1	64	85	100
ABL1 (E255K) - リン酸化	0	8	84
ABL1 (F317I) - 非リン酸化	1	10	36
ABL1 (F317I) - リン酸化	3	28	72
ABL1 (F317L) - 非リン酸化	9	3	16
ABL1 (F317L) - リン酸化	2	6	85
ABL1 (H396P) - 非リン酸化	1	0	4
ABL1 (H396P) - リン酸化	0	10	64
ABL1 (M351T) - リン酸化	1	11	59
ABL1 (Q252H) - 非リン酸化	7	3	6
ABL1 (Q252H) - リン酸化	0	14	91
ABL1 (T315I) - 非リン酸化	1	15	100
ABL1 (T315I) - リン酸化	1	15	100
ABL1 (Y253F) - リン酸化	0	10	88
ABL1 - 非リン酸化	1	1	4
ABL1 - リン酸化	0	6	56
ABL2	0	1	14
ACVR1	100	100	100
ACVR1B	89	94	100
ACVR2A	95	100	100
ACVR2B	93	96	94
ACVRL1	99	99	100
ADCK3	100	93	100
ADCK4	88	95	100
AKT1	80	88	98

10

20

30

40

AKT2	37	82	99
AKT3	99	99	95
ALK	70	100	100
ALK (C1156Y)	76	100	100
ALK (L1196M)	29	100	100
AMPK- α 1	7	74	100
AMPK- α 2	4	79	100
ANKK1	4	100	97
ARK5	99	100	94
ASK1	100	95	100
ASK2	71	81	100
AURKA	72	100	100
AURKB	3	56	34
AURKC	1	48	88
AXL	2	48	93
BIKE	81	85	100
BLK	0	1	35
BMPR1A	77	60	94
BMPR1B	99	100	100
BMPR2	82	100	84
BMX	3	9	96
BRAF	18	80	100
BRAF (V600E)	5	56	100
BRK	23	68	99
BRSK1	100	83	100
BRSK2	96	87	100
BTK	1	37	100
BUB1	84	100	100
CAMK1	35	73	100
CAMK1B	62	100	100
CAMK1D	65	82	98

10

20

30

40

CAMK1G	71	91	100
CAMK2A	82	96	100
CAMK2B	76	96	100
CAMK2D	82	78	100
CAMK2G	73	80	100
CAMK4	99	87	100
CAMKK1	23	81	100
CAMKK2	32	77	100
CASK	74	90	100
CDC2L1	20	80	100
CDC2L2	28	72	100
CDC2L5	5	27	100
CDK11	0	19	100
CDK2	29	85	95
CDK3	62	89	86
CDK4	83	100	100
CDK4-サイクリン D1	84	100	100
CDK4-サイクリン D3	78	100	100
CDK5	30	89	100
CDK7	4	66	82
CDK8	4	31	100
CDK9	72	88	100
CDKL1	25	60	83
CDKL2	0	55	94
CDKL3	1	53	100
CDKL5	94	100	92
CHEK1	90	100	98
CHEK2	34	84	91
CIT	0	0	100
CLK1	25	82	79
CLK2	64	91	100

10

20

30

40

CLK3	48	100	100
CLK4	10	100	100
CSF1R	0	0	2
CSF1R-自己阻害	74	100	91
CSK	2	1	98
CSNK1A1	67	76	85
CSNK1A1L	93	70	100
CSNK1D	91	79	92
CSNK1E	90	99	94
CSNK1G1	73	95	100
CSNK1G2	91	94	100
CSNK1G3	100	84	100
CSNK2A1	83	100	100
CSNK2A2	56	98	100
CTK	22	74	90
DAPK1	87	80	98
DAPK2	82	97	100
DAPK3	68	100	100
DCAMKL1	54	91	95
DCAMKL2	91	78	100
DCAMKL3	98	88	100
DDR1	0	7	1
DDR2	0	7	3
DLK	29	100	100
DMPK	100	96	92
DMPK2	100	92	100
DRAK1	98	100	100
DRAK2	90	95	100
DYRK1A	100	97	100
DYRK1B	93	100	99
DYRK2	75	91	94

10

20

30

40

EGFR	3	28	85
EGFR (E746-A750del)	0	8	93
EGFR (G719C)	1	21	97
EGFR (G719S)	1	20	100
EGFR (L747-E749del, A750P)	3	5	100
EGFR (L747-S752del, P753S)	1	6	87
EGFR (L747-T751del, Sins)	2	6	100
EGFR (L858R)	0	47	84
EGFR (L858R, T790M)	17	69	84
EGFR (L861Q)	1	22	92
EGFR (S752-I759del)	7	8	100
EGFR (T790M)	10	75	100
EIF2AK1	67	95	94
EPHA1	2	8	69
EPHA2	2	9	91
EPHA3	19	27	76
EPHA4	1	24	91
EPHA5	1	31	100
EPHA6	2	19	90
EPHA7	5	69	100
EPHA8	0	1	46
EPHB1	0	15	90
EPHB2	0	27	98
EPHB3	47	100	100
EPHB4	3	41	100
EPHB6	1	0	0
ERBB2	1	68	81
ERBB3	86	98	99
ERBB4	0	32	100
ERK1	87	100	100
ERK2	100	92	100

10

20

30

40

ERK3	100	94	100
ERK4	91	100	100
ERK5	78	90	100
ERK8	29	71	87
ERN1	62	100	97
FAK	39	10	96
FER	1	40	100
FES	0	6	100
FGFR1	0	6	100
FGFR2	2	11	100
FGFR3	3	33	100
FGFR3 (G697C)	3	34	96
FGFR4	0	32	100
FGR	0	4	80
FLT1	3	16	84
FLT3	1	4	42
FLT3 (D835H)	1	10	95
FLT3 (D835V)	0	27	87
FLT3 (D835Y)	5	14	79
FLT3 (ITD)	1	4	71
FLT3 (ITD, D835V)	20	100	35
FLT3 (ITD, F691L)	2	45	31
FLT3 (K663Q)	2	1	74
FLT3 (N841I)	0	28	59
FLT3 (R834Q)	3	62	100
FLT3-自己阻害	46	100	100
FLT4	1	6	26
FRK	2	14	69
FYN	1	15	84
GAK	7	87	100
GCN2 (Kin. Dom. 2, S808G)	0	76	89

10

20

30

40

GRK1	65	85	99
GRK2	84	100	96
GRK3	82	100	97
GRK4	100	100	100
GRK7	81	100	92
GSK3A	76	100	100
GSK3B	79	85	96
HASPIN	80	100	85
HCK	0	1	71
HIPK1	51	71	91
HIPK2	61	100	100
HIPK3	54	84	100
HIPK4	2	66	84
HPK1	1	5	78
HUNK	74	79	93
ICK	58	100	100
IGF1R	56	100	100
IKK- α	2	28	100
IKK- β	3	39	100
IKK- ϵ	66	100	100
INSR	54	99	100
INSRR	47	95	93
IRAK1	6	100	100
IRAK3	84	72	87
IRAK4	22	81	100
ITK	0	69	97
JAK1 (JH1 ドメイン-触媒)	17	78	92
JAK1 (JH2 ドメイン-偽キナーゼ)	70	44	100
JAK2 (JH1 ドメイン-触媒)	7	100	98
JAK3 (JH1 ドメイン-触媒)	1	19	100
JNK1	4	63	99

10

20

30

40

JNK2	0	66	100
JNK3	19	98	100
KIT	0	1	0
KIT (A829P)	4	29	21
KIT (D816H)	7	70	63
KIT (D816V)	3	7	61
KIT (L576P)	0	17	0
KIT (V559D)	0	1	0
KIT (V559D, T670I)	0	3	63
KIT (V559D, V654A)	1	11	10
KIT-自己阻害	77	98	93
LATS1	40	96	82
LATS2	67	98	100
LCK	0	0	40
LIMK1	4	38	100
LIMK2	3	50	100
LKB1	98	85	100
LOK	0	0	0
LRRK2	10	100	95
LRRK2 (G2019S)	27	100	100
LTK	9	12	94
LYN	0	3	84
LZK	71	100	94
MAK	10	81	100
MAP3K1	44	67	94
MAP3K15	72	100	98
MAP3K2	1	84	100
MAP3K3	0	33	77
MAP3K4	70	92	90
MAP4K2	1	98	100
MAP4K3	25	66	100

10

20

30

40

MAP4K4	1	4	99
MAP4K5	1	12	82
MAPKAPK2	100	81	98
MAPKAPK5	100	100	100
MARK1	78	95	100
MARK2	73	99	89
MARK3	53	94	100
MARK4	100	86	97
MAST1	81	56	82
MEK1	100	100	100
MEK2	76	88	97
MEK3	81	100	96
MEK4	98	100	97
MEK5	1	1	21
MEK6	86	89	100
MELK	9	98	91
MERTK	0	3	100
MET	18	47	100
MET (M1250T)	32	28	91
MET (Y1235D)	61	59	82
MINK	2	44	87
MKK7	90	100	99
MKNK1	47	100	100
MKNK2	2	78	100
MLCK	90	91	100
MLK1	3	35	100
MLK2	29	48	94
MLK3	1	14	94
MRCKA	96	91	100
MRCKB	99	94	100
MST1	27	84	100

10

20

30

40

MST1R	32	87	97
MST2	5	100	85
MST3	62	86	100
MST4	55	91	100
MTOR	77	66	91
MUSK	1	21	63
MYLK	64	100	100
MYLK2	6	40	100
MYLK4	86	92	100
MYO3A	14	88	100
MYO3B	35	81	92
NDR1	56	98	83
NDR2	23	84	98
NEK1	52	96	100
NEK10	100	100	100
NEK11	13	100	100
NEK2	80	100	100
NEK3	64	86	96
NEK4	9	61	100
NEK5	2	86	100
NEK6	65	88	100
NEK7	71	82	100
NEK9	6	86	100
NIK	91	85	97
NIM1	92	100	100
NLK	24	15	50
OSR1	88	100	100
p38- α	0	7	14
p38- β	0	6	88
p38- δ	16	78	100
p38- γ	18	55	100

10

20

30

40

PAK1	89	87	100
PAK2	64	54	100
PAK3	85	95	83
PAK4	85	98	100
PAK6	66	84	97
PAK7	100	100	100
PCTK1	93	100	100
PCTK2	19	98	100
PCTK3	60	84	100
PDGFRA	1	4	29
PDGFRB	0	1	0
PDPK1	50	93	92
PFCDPK1 (P. falciparum)	1	55	97
PFPK5 (P. falciparum)	87	100	93
PFTAIRES2	6	75	100
PFTK1	11	87	100
PHKG1	85	84	88
PHKG2	72	89	100
PIK3C2B	100	91	100
PIK3C2G	75	100	100
PIK3CA	99	100	100
PIK3CA (C420R)	97	100	100
PIK3CA (E542K)	100	100	100
PIK3CA (E545A)	87	79	100
PIK3CA (E545K)	81	77	92
PIK3CA (H1047L)	100	100	92
PIK3CA (H1047Y)	74	84	100
PIK3CA (I800L)	80	75	92
PIK3CA (M1043I)	90	100	100
PIK3CA (Q546K)	83	100	89
PIK3CB	92	100	100

10

20

30

40

PIK3CD	89	100	100
PIK3CG	100	100	100
PIK4CB	88	100	99
PIKFYVE	84	65	91
PIM1	82	92	100
PIM2	100	91	100
PIM3	88	90	100
PIP5K1A	94	84	98
PIP5K1C	88	71	92
PIP5K2B	82	100	79
PIP5K2C	97	73	95
PKAC- α	35	93	100
PKAC- β	34	87	98
PKMYT1	93	98	90
PKN1	78	82	83
PKN2	83	83	89
PKNB(M. tuberculosis)	95	100	97
PLK1	77	100	100
PLK2	84	100	62
PLK3	77	100	92
PLK4	79	85	100
PRKCD	61	81	100
PRKCE	67	71	90
PRKCH	100	100	100
PRKCI	51	66	69
PRKCQ	53	87	85
PRKD1	54	94	100
PRKD2	41	98	95
PRKD3	43	96	88
PRKG1	94	86	100
PRKG2	75	90	100

10

20

30

40

PRKR	80	89	100
PRKX	93	97	78
PRP4	89	95	100
PYK2	4	29	100
QSK	89	97	100
RAF1	11	42	100
RET	0	1	97
RET (M918T)	0	0	100
RET (V804L)	0	2	100
RET (V804M)	0	1	100
RIOK1	77	91	100
RIOK2	88	100	100
RIOK3	94	96	95
RIPK1	0	5	19
RIPK2	7	22	99
RIPK4	13	100	100
RIPK5	41	100	79
ROCK1	89	100	100
ROCK2	15	100	100
ROS1	39	51	92
RPS6KA4 (Kin. Dom. 1-N 末端)	31	85	94
RPS6KA4 (Kin. Dom. 2-C 末端)	94	100	78
RPS6KA5 (Kin. Dom. 1-N 末端)	38	99	100
RPS6KA5 (Kin. Dom. 2-C 末端)	69	94	100
RSK1 (Kin. Dom. 1-N 末端)	60	79	100
RSK1 (Kin. Dom. 2-C 末端)	64	69	95
RSK2 (Kin. Dom. 1-N 末端)	35	100	99
RSK2 (Kin. Dom. 2-C 末端)	93	94	81
RSK3 (Kin. Dom. 1-N 末端)	29	65	97
RSK3 (Kin. Dom. 2-C 末端)	61	86	100
RSK4 (Kin. Dom. 1-N 末端)	81	93	93

10

20

30

40

RSK4 (Kin. Dom. 2-C 末端)	59	68	98
S6K1	14	100	100
SBK1	89	94	100
SGK	93	100	96
SgK110	95	81	100
SGK2	84	100	100
SGK3	97	100	78
SIK	0	5	25
SIK2	44	58	53
SLK	0	5	11
SNARK	73	100	68
SNRK	84	100	95
SRC	0	1	73
SRMS	8	75	94
SRPK1	3	69	97
SRPK2	97	87	100
SRPK3	82	100	100
STK16	38	70	99
STK33	5	40	100
STK35	33	58	100
STK36	1	89	100
STK39	97	87	89
SYK	2	12	78
TAK1	0	14	76
TAOK1	51	100	89
TAOK2	14	25	100
TAOK3	1	61	99
TBK1	68	84	100
TEC	0	8	100
TESK1	26	81	100
TGFBR1	85	85	100

10

20

30

40

TGFBR2	24	94	100
TIE1	2	26	27
TIE2	0	0	16
TLK1	93	75	96
TLK2	86	97	100
TNIK	11	17	88
TNK1	0	19	100
TNK2	2	28	100
TNNI3K	0	25	93
TRKA	0	1	100
TRKB	0	16	89
TRKC	0	3	96
TRPM6	100	87	87
TSSK1B	95	61	100
TSSK3	95	100	100
TTK	12	70	100
TXK	1	3	91
TYK2 (JH1 ドメイン-触媒)	9	96	97
TYK2 (JH2 ドメイン-偽キナーゼ)	100	100	100
TYR03	21	42	95
ULK1	68	100	100
ULK2	62	100	90
ULK3	1	91	100
VEGFR2	5	55	63
VPS34	100	96	80
VRK2	86	100	100
WEE1	92	90	100
WEE2	60	80	100
WNK1	55	100	92
WNK2	82	100	100
WNK3	85	100	100

10

20

30

40

WNK4	96	100	100
YANK1	69	98	84
YANK2	100	99	100
YANK3	74	81	99
YES	1	2	100
YSK1	90	86	100
YSK4	2	2	71
ZAK	1	1	19
ZAP70	26	100	96

10

【0564】

上記表3を参照すると、本発明による実施例化合物1、12及び78が、ABL1 (E255K)ーリン酸化、ABL1 (F317I)ー非リン酸化、ABL1 (F317I)ーリン酸化、ABL1 (F317L)ー非リン酸化、ABL1 (F317L)ーリン酸化、ABL1 (H396P)ー非リン酸化、ABL1 (H396P)ーリン酸化、ABL1 (M351T)ーリン酸化、ABL1 (Q252H)ー非リン酸化、ABL1 (Q252H)ーリン酸化、ABL1 (T315I)ー非リン酸化、ABL1 (T315I)ーリン酸化、ABL1 (Y253F)ーリン酸化、ABL1ー非リン酸化、ABL1ーリン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPKーアルファ1、AMPKーアルファ2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del、A750P)、EGFR (L747-S752del、P753S)、EGFR (L747-T751del、Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD、D835V)、FLT3 (ITD、F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKKーアルファ、IKKーベータ、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1ドメインー触媒)、JAK2 (JH1ドメインー触媒)、JAK3 (JH1ドメインー触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D、T670I)、KIT (V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK

20

30

40

50

2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38-α、p38-β、p38-δ、p38-γ、PCK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (P.falciparum)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC-α、PKAC-β、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK2 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK3 (Kin. Dom. 1-N末端)、SK1、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFR2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1ドメイン-触媒)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、及びZAP70に対して調節百分率35%未満であることが確認された。これは、本発明の実施例化合物が上記に羅列された酵素に対して阻害活性を有していることを示すものであり、これから上記に羅列された酵素に関連した疾患への使用時に有用な効果があることを暗示するものである。

【0565】

したがって、本発明による化合物は、癌細胞関連キナーゼABL1 (E255K)-リン酸化、ABL1 (F317I)-非リン酸化、ABL1 (F317I)-リン酸化、ABL1 (F317L)-非リン酸化、ABL1 (F317L)-リン酸化、ABL1 (H396P)-非リン酸化、ABL1 (H396P)-リン酸化、ABL1 (M351T)-リン酸化、ABL1 (Q252H)-非リン酸化、ABL1 (Q252H)-リン酸化、ABL1 (T315I)-非リン酸化、ABL1 (T315I)-リン酸化、ABL1 (Y253F)-リン酸化、ABL1-非リン酸化、ABL1-リン酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK-α1、AMPK-α2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750 del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749 del、A750P)、EGFR (L747-S752 del、P753S)、EGFR (L747-T751 del、Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759 del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD、D835V)、FLT3 (ITD、F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin. Dom. 2、S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK-α、IKK-β、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1ドメイン-触媒)、JAK2 (JH1ドメイン-触媒)、JAK3 (JH1ドメイン-触媒)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D、T670I)、KIT (V559D、V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、ME

10

20

30

40

50

T、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38-アルファ、p38-ベータ、p38-デルタ、p38-ガンマ、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (P.falciparum)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC-アルファ、PKAC-ベータ、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK2 (Kin. Dom. 1-N末端)、RSK3 (Kin. DoN末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1ドメイン-触媒)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、及びZAP70に対して優れた選択性を示すと同時に、有意な阻害活性を有することが確認されて、これから上記酵素関連疾患、ひいては癌の予防又は治療用医薬組成物の有効成分として効果があることが分かる。

10

【0566】

一方、上記酵素のうち、Src及びFynに対する優れた阻害活性は、Src及びFynと関連した疾患、好ましくは糖尿病性腎症の治療に有用な効果があることを暗示するところ、本発明の化合物を糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物の有効成分として効果的に使用することができることが分かる。

20

【0567】

＜実験例2＞癌細胞増殖抑制活性（癌細胞死滅効果）の評価

本発明による化合物の癌細胞増殖に対する抑制活性（癌細胞死滅効果）を評価するために、下記のような実験を行った。

【0568】

本発明による実施例化合物の癌細胞増殖抑制（癌細胞死滅）効果を評価するために、MTS分析を行った。具体的に、癌細胞株であるGIST-T1、GIST-T1/816、GIST-430、GIST-430/654、GIST-R1、GIST-R3、M-NFS-60、RetParental (Ba/F3)、Retwt (Ba/F3)、RetV804M (Ba/F3)、RET (LC2/ad-CDC6)、FYN (MCP-1)、FYN (FN)、MDA-MB-231、Huh7、K562、T315I (Ba/F3)、SK-MEL-28及びA375を対象として分析を行い、各細胞株に適した培地を用いて細胞培養を行った。

30

【0569】

より詳細には、GIST-T1（イマチニブ感受性、p.V560_Y578del（エクソン11））、GIST-T1/816（イマチニブ耐性、p.V560_Y578del（エクソン11））、p.D816E（エクソン17））、GIST-430（イマチニブ感受性、p.V560_L576del（エクソン11））、GIST-430/654（イマチニブ耐性、p.V560_L576del（エクソン11））、p.V654A（エクソン13））細胞株は、96ウェル平底プレート（SPL Life Sciences）の各ウェルに、 $2 \times 10^4 / 100 \mu\text{l}$ の密度で、他方で、GIST患者由来細胞株であるGIST-R1（イマチニブ耐性、p.W557_K558del（エクソン11））とGIST-R3（イマチニブ/スニチニブ耐性、p.558_560KVV>1（エクソン11））、p.Y823D（エクソン17））は、96ウェルホワイトプレート（Corning）の各ウェルに、 $2 \times 10^4 / 100 \mu\text{l}$ の密度で播種した。翌日に、本発明のそれぞれの実施例化合物を8種類の濃度で処理した。72時間後、細胞生存率は、EZ-cytox cell viability kit (DAEIL Lab、韓国ソウル) 又はCellTiter-Glo Luminescent cell viability assay (Promega) を用いて各製造社のプロトコルに応じて測定した。二重で2回の独立的な

40

50

実験を行った。データは、ビヒクル基準処理された細胞に比例して百分率で示し、GraphPad Prism 5.0ソフトウェア(GraphPad software Inc.、サンディエゴ)を用いて IC_{50} 値を算出した。

【0570】

一方、M-NFS-60細胞の場合、RPMI培地に10%FBS、0.05mMの2-メルカプトエタノール、62ng/ヒトM-CSF組成で完全増殖培地(complete growth medium)を製造し、M-NFS-60細胞株を培養する。T-75フラスコで80%がコンフルエントに達したら、播種のために細胞を50ml容チューブに集めて、800rpmで5分間遠心分離を行った。細胞を10mLの増殖培地で懸濁した後、細胞計数器(hemocytometer)を用いて細胞数を測定して、播種に必要な細胞数及び培地量を計算する。細胞を96ウェルプレートに20000細胞/ウェル(200 μ L/ウェル)の密度で播種した後、本発明の化合物(実施例化合物)が準備される間、37 $^{\circ}$ C、CO₂インキュベーターで細胞を安定化させた。本発明の化合物を、新しいv底96ウェルプレートに充填し、化合物の最高濃度を1968nMに設定して、DMSOを用いて1/3段階希釈して、DMSO対照群を含む総11個の濃度で準備した。インキュベーターに入れておいた細胞を取り出して、本発明の化合物を2 μ L/ウェルずつ添加した後、化合物を処理したプレートを37 $^{\circ}$ C、CO₂インキュベーターで72時間培養した。72時間後、化合物を処理したプレートを取り出して、CKK-8溶液を20 μ L/ウェル処理後、よく混合した。プレートを37 $^{\circ}$ C、CO₂インキュベーターで更に2時間培養して、マイクロプレートリーダーでOD₄₅₀を測定した。この際、正確な結果のために、気泡があるウェルを確認して、これを除去した状態で結果測定を行った。

【0571】

一方、MDA-MB-231及びA375細胞の場合、96ウェルプレートに 2×10^3 /100 μ L/ウェルの濃度になるように播種した後、1日間付着させた。培養液を除去した後、3倍に段階希釈した9種類の濃度(0.0015 μ M~10 μ M)の本発明の化合物及びDMSO対照群が含まれた培養培地に交替させた後、37 $^{\circ}$ C、CO₂培養器で72時間インキュベートし、他方で、K-562とBa/F3-T315I細胞は、96ウェルプレートに 1×10^4 /90 μ L/ウェルの密度になるように播種した後、K-562細胞を含むプレートに、3倍に段階希釈した9種類の濃度(0.015 μ M~100 μ M)の本発明の化合物及びDMSO対照群が含まれた培養培地を10 μ L/ウェルずつ添加し、Ba/F3-T315I細胞を含むプレートに、5倍に段階希釈した9種類の濃度(0.000256 μ M~100 μ M)の本発明の化合物及びDMSO対照群が含まれた培養培地を10 μ L/ウェルずつ添加して、最終濃度が0 μ M~10 μ Mになるようにした後、37 $^{\circ}$ C、CO₂培養器で細胞を72時間培養した。

【0572】

MDA-MB-231細胞の場合、72時間のリアルタイム細胞増殖程度をIncucyte ZOOM(商標)アナライザーソフトウェアで測定した後、GraphPad Prism 6ソフトウェアを使用して IC_{50} を計算した。

【0573】

A375、K-562及びBa/F3-T315I細胞は、CKK-8溶液を10 μ L/ウェルの濃度で添加し、30秒間オービタルシェイキングした後、37 $^{\circ}$ C、CO₂インキュベーターで2時間培養した後、マイクロプレートリーダーでOD₄₅₀を測定した。測定されたOD値から培養液とCKK-8溶液のみで処理したウェルのOD値を差し引いた後、GraphPad Prism 6ソフトウェアを使用して IC_{50} を計算した。

【0574】

その他の細胞株においては、試験を行うとき、各細胞株に適した対応培地が入っている96ウェルプレートにそれぞれ3000細胞/ウェルの密度で播種した後、5%CO₂及び37 $^{\circ}$ Cインキュベーターにて24時間培養した。その後、各ウェルに本発明の上記実施例化合物をそれぞれ50 μ Mの高濃度で段階希釈して処理し、溶媒対照群としては、ジメチルスルホキシド(DMSO)を上記化合物処理時に使用したのと同じ0.05%(v

／v)の濃度で処理した。その後、それぞれの細胞株を72時間培養した。細胞生存性を確認するために、上記それぞれの培養された細胞の培地にCell Titer 96 (商標) Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay Kit (Promega)で提供されるMTSとPMS (フェナジンメトスルフェート)の混合物を添加し、37℃の条件で2時間更に培養した。その後、OD₄₅₀を測定した。本発明の化合物を処理しない溶媒対照群細胞のODを基準としてそれぞれの化合物の処理濃度による細胞増殖阻害率を算出し、この際、癌細胞の増殖を50%抑制するそれぞれの化合物の濃度をIC₅₀ (μM)値に決定した。それぞれの化合物のIC₅₀は、3個ずつのデータセットに決定し、プリズム (バージョン6.01、GraphPad)ソフトウェアを用いて算出した。

10

【0575】

前述したそれぞれの細胞株に対する実験の結果をそれぞれ下記表4、表5及び表6に示した。

【0576】

【表 4】

実施例	GIST-T1(nM)	GIST-T1/8 16(nM)	GIST430(nM)	GIST430/ 654(nM)	GIST-R1(nM)	GIST-R3(nM)	M-NFS-6 0(nM)
1	1.90	35.4	36.8	332.1			64.57
2							
3							8.22
4							
5							
6							6.82
7							
8							34.14
9	3.90	265.2	-	-			
10							169.80
11	0.80	40.7	63.6	560.0			30.84
12	12.30	307.5	56.3	563.9			247.40
13							46.37
14							198.40
15							
16							
17							
18							
19							240.00
20							1055.00
21							
22							56.22
23							
24							
25							
26							119.20
27							56.87
28	11.30	122.0	43.1	382.2			70.79

10

20

30

40

29							
30							
31							63.57
32							64.15
33							32.09
34							
35							
36							7.76
37							
38							
39							
40							
41	0.10	45.0	-	-			
42							
43							
44							38.77
45							
46							
47							43.80
48							
49							
50							40.32
51							31.07
52							
53							
54							
55							
56							
57	0.13	23.7	22.1	86.5			19.81
58							
59	17.40	86.1	67.8	420.7			32.54

10

20

30

40

60							21.32
61							45.34
62	19.40	284.3	75.2	269.8			103.20
63							71.05
64							127.40
65							
66							62.70
67							19.36
69	2.90	60.6	145.3	350.0			
70							12.28
71							
72	1.00	58.5	69.7	534.3			22.48
73							
74							21.38
75	16.93	360.4	120.5	2083.0			
76	455.5	13093	558.7	6997	25411	328.4	
77							180.30
78							671.6
79							
80							46.05
81							
82							
83							
84							1612.00
85							

10

20

30

【 0 5 7 7 】

【表 5】

実施例	Ret ^{Parental} (Ba/F3)(μ M)	Ret ^{wt} (Ba/F3)(μ M)	Ret ^{V804M} (Ba/F3)(μ M)	RET(LC2/ad-CDC6)(μ M)	FYN(MCP-1)(μ M)	FYN(FN)(μ M)
1	1.209	0.003	0.005	<0.01	0.73	
2	-	-	-			
3	-	0.251	0.737			
4	-	1.913	-			
5	-	0.35	2.381			
6	-	12.84	-			
7	7.499	0.798	1.915			
8	1.316	0.002	0.01		<1	<1
9	3.883	0.005	0.019		0.73	<1
10	2.525	0.004	0.023		<0.1	<0.1
11	2.401	0.005	0.098		<0.1	<0.1
12	-	0.017	0.054	<0.1	<0.1	<0.1
13	-	0.016	0.172	<0.1	<1	<1
14	1.834	0.009	0.022	<0.1	<0.1	<0.1
15	2.159	0.006	0.018	>0.01	<0.1	<0.1
16	-	0.32	13.03	<1	<10	<10
17	-	0.434	-		<10	<10
18	-	19.4	-		<10	<10
19				<10	-	
20				<0.1	1.33	
21				<0.1	-	
22				<0.01	0.32	
23				<0.01	0.27	
24				<1	-	
25				<1	-	
26				<0.1	3.13	
27				<1	1.50	
28				>0.01	0.36	

10

20

30

40

29				<0.1	3.13	
30				0.1	7.79	
31					0.77	
32					0.89	
33					2.04	
34					9.83	
35					1.12	
36						
37						
38						
39						
40				0.01		
41				>0.01		
42				>0.01		
43				>0.01		
44				0.01		
45				>0.01		
46				>0.01		
47				>0.01		
48				>0.01		
49				>0.01		
50				>0.01		
51				>0.01		
52				>0.01	9.52	
53				>0.01		
54				>0.01		
55				>0.01	5.60	
56				>0.01		
57				<0.01		
58					0.32	
59				>0.01	0.16	

10

20

30

40

60				>0.01	1.47	
61				>0.01	1.17	
62				>0.01		
63				>0.01		
64				>0.01		
65				>0.01		
66						
67						
69						
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77				>0.01	5.08	
78				<10	-	
79						
80					1.87	
81				>0.01		
82				<0.1	1.52	
83				1	-	
84				1	-	
85				>0.01		

10

20

30

【 0 5 7 8 】

【表 6】

実施例	MDA-MB-2 31(μM)	Huh7(μM)	K562(μM)	T315I(Ba/F3) (nM)	SK-MEL-2 8(μM)	A375(μM)
1	0.187	0.065	<0.001	26	0.334	0.026
2	>10	>50	0.012	>10,000	>10	>10
3	>10	2.344	<0.001	164	>10	>10
4	>10	6.017	<0.001	>10,000	>10	>10
5	>10	6.189	0.056	1212	1.215	>10
6	>10	6.261	0.004	8444	>10	>10
7	>10	4.796	0.002	>10,000	6.209	6.209
8	0.096	0.255	<0.001	32	0.586	0.052
9	0.332	0.075	<0.001	40.7	1.091	0.312
10	0.288	0.127	<0.001	37.1	0.792	0.259
11	0.679	1.224	<0.001	6.34 (138.9)	1.462	1.252
12	1.19	0.147	<0.001	6.72 (43.3)	>10	0.942
13	1.584	0.309	<0.001	7.06 (106.6)	2.223	1.505
14	0.624	0.0537	0.007	135.3	1.442	0.39
15	0.569	0.067	0.003	47.4	1.167	0.297
16	1.619	9.862	0.076	54.45	1.836	>10
17	9.485	2.856	0.085	1465	1.705	>10
18	8.377	3.064	0.097	>10000		>10
19	3.187	15.15	0.131	785	3.721	4.078
20	1.555	1.747	0.014	234	1.45	3.363
21	1.648	1.85	0.015	149	1.478	1.846
22	0.318	0.091	<0.001	37.5	0.803	0.140
23	0.342	0.0738	<0.001	39	0.917	0.142
24	3.605	11.3	0.045	668	2.632	3.523
25	3.035	17.28	0.052	619	2.089	3.711
26	1.297	0.024	<0.001	158	1.923	0.830
27	3.058	2.02	<0.001	60.2	>10	4.457
28	0.339	0.119	0.002	100	0.722	0.154

10

20

30

40

29	0.963	0.03	0.005	102	0.717	0.292
30	1.384	0.017	<0.001	126	1.112	0.758
31	0.212	0.064	<0.001	54.2	0.482	0.152
32	0.456	0.107	<0.001	60.4	1.15	0.406
33	0.444	0.082	<0.001	156		0.452
34	1.008	0.07	<0.001	831		0.903
35	1.111	0.066	<0.001	247		1.28
36	>10	0.145	0.006	>10000		>10
37	>10	1.804	0.002	663		>10
38	0.77	0.247	0.019	133		0.668
39	1.46	0.457	0.043	238		1.525
40	0.23	0.101	0.008	33.5		0.097
41	0.51	0.067	0.010	39.8		0.303
42	0.32	0.100	0.008	122		0.163
43	0.19	0.098	0.016	59.7		0.341
44	0.24	0.165	0.012	42.2		0.183
45	0.816		0.002	145		0.720
46	0.273		0.007	6.27 (202)		0.250
47	0.168		<0.001	25		0.152
48	0.382		<0.001	86.3		0.406
49	0.513		0.005	217		1.024
50	0.325	0.057	<0.001	28.2		0.224
51	0.3187	0.0878	<0.001	28.8		0.249
52	>10		0.016	195		>10
53	0.324		<0.001	2.67 (143)		0.285
54	0.3878		<0.001	30.9		0.454
55	0.755		<0.001	97.5		0.791
56	>10		<0.001	1143		>10
57	0.074	0.011	<0.001	19.8		0.106
58	1.298		0.008	32.6		1.388
59	0.431		<0.001	11.7		0.4042

10

20

30

40

60	0.289		<0.001	34.8		0.229
61	0.268		<0.001	58.6		0.172
62	>10		0.004	308		3.402
63	1.411		<0.001	374		1.334
64	0.987		0.003	75		0.741
65	0.219	0.033	<0.0015			0.221
66	0.386		<0.0015	170		
67	0.4289	0.919	<0.0015	40.1		
69	0.301	0.025	<0.0015	30.4	2.90	60.6
70	1.155	0.848	<0.0015	26.1		
71	4.731	0.955	0.006	25.2		
72	1.156		<0.0015	51.3	1.00	58.5
73	0.916		<0.0015	421		
74	1.124		<0.0015	93.1		
75	0.474	1.143	0.002	149	16.93	360.4
76						
77	0.508	0.126	<0.001	84.6	1.09	0.412
78	8.776	5.119	1.201	3244	4.551	4.603
79	>10	5.649	0.763	5411		>10
80	0.32	0.089	<0.001	82.4		0.132
81	1.726		0.043	190		1.956
82	1.554	0.587	0.015	63	1.122	1.822
83	5.696	2.178	0.02	627	1.439	5.161
84	>10	5.65	0.09	3066	4.457	5.044
85	>10		0.29	3079		>10

【0579】

表4、表5、及び表6を参照すると、本発明による実施例化合物が、癌細胞株であるGIST-T1、GIST-T1/816、GIST-430、GIST-430/654、GIST-R1、GIST-R3、M-NFS-60、RetParental (Ba/F3)、Retwt (Ba/F3)、RetV804M (Ba/F3)、RET (LC2/ad-CDC6)、FYN (MCP-1)、FYN (FN)、MDA-MB-231、Huh7、K562、T315I (Ba/F3)、SK-MEL-28及びA375に対してマイクロモル又はナノモル単位の濃度で優れた癌細胞増殖抑制効果（癌細胞死滅効果）を示すことを確認することができる。

【0580】

したがって、本発明による化合物は、癌細胞の増殖抑制（癌細胞死滅）の効果をマイクロモル又はナノモル単位の濃度で示すところ、本発明の化合物を有効成分として含有する癌の予防又は治療用医薬組成物として有用に使用することができる。

【0581】

＜実験例3＞ *in vivo* 薬理活性の評価

上述した実験例1及び実験例2で、本発明の化合物が糖尿病性腎症等に関連した *Src* / *Fyn* 酵素に対する優れた抑制効果があることを確認したところ、本発明の化合物の疾患に対する薬効を評価するために、下記のような疾患誘導マウスモデルに対する *in vivo* 実験を行った。

【0582】

下記実験に使用されたマウスに対する分析及び指標算出方法は、次のように行われた。

【0583】

血液学的分析

実験動物を屠殺する前に、ヘパリン処理された注射器で血液を採取した。HbA1cは、DCA2000 HbA1c 試薬キット (SIEMENS Healthcare Diagnostics, Inc.、米国ニューヨーク州タリータウン) を用いて測定し、血糖は、グルコメーター (One Touch Ultra, Johnson & Johnson co.、米国カリフォルニア) で測定した。その後、上記のように得た血液試料を3000 rpm、4℃で15分間遠心分離して血清を取って、血清シスタチンCをELISAキット (R&D Systems、米国ミネソタ州ミネアポリス) を用いて測定した。

【0584】

尿中の指標の測定

実験動物を屠殺する1日前に、代謝ケージを用いて24時間の間に排泄される尿を採取して、尿試料を3000 rpmで10分間遠心分離して沈殿物を除去した。尿アルブミンとKIM-1は、それぞれALPCO (米国オハイオ州ウェストレイク) とR&D Systems (米国ミネソタ州ミネアポリス) ELISAキットで測定した。

【0585】

組織学的及び免疫組織化学的 (immunohistochemical: IHC) 観察

右側の腎臓は、2%パラホルムアルデヒド-リシン-ペリオデート (pH 7.4) に固定し、脱水過程とパラフィンに固めた後、薄片を製造した。過ヨウ素酸シッフ (PAS) 染色を行い、15個の皮質部糸球体を任意で選択して写真を撮って、各糸球体のサイズと糸球体間質部分面積 (FAM) を測定して平均を求めた。腎臓内コラーゲン基質沈着を確認するために、標準化したマッソントリクローム染色を行い、慢性炎症反応を測定するためにCD68抗体を用いてIHC染色を行った。

【0586】

全ての染色写真は、Axio Cam HRC デジタルカメラとAxio Cam ソフトウェア (Carl Zeiss、米国ニューヨーク州ソーニウッド) が設置されたZeiss 顕微鏡を用いて観察した後、Image-Pro Plus 4.5 ソフトウェア (Media Cybernetics) を活用して定量した。

【0587】

リアルタイム定量PCR

TRIzol (Invitrogen、米国カリフォルニア州カールスバッド) を用いてRNAを抽出した。mRNAの発現は、cDNA転写物、プライマー及びSYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) 混合液20 µl を用いて、リアルタイムPCR ABI 7300 (Applied Biosystems、米国カリフォルニア州カールスバッド) で定量した。プライマー配列は、表1に記載し、ハウスキーピング (house keeping) 遺伝子である18Sを用いて標準化した。

【0588】

下記表7は、リアルタイム定量PCRに使用したプライマー配列を示す。

【0589】

10

20

30

40

【表 7】

遺伝子	フォワード	リバース
18s	5'-AGGAATTGACGGAAGGGCAC-3'	5'-GTGCAGCCCCGGACATCTAAG-3'
a-SMA	5'-GATCACCATCGGGAATGAACGC-3'	5'-CTAGAAGCATTTCGCGGTGGA-3'
コラーゲン-1	5'-TCTAAGACATCCCTGGTCAAC-3'	5'-GTCCTTCAGAAAGAAACCTT-3'
MCP	5'-CTGTAGCATCCACGTGCTGT-3'	5'-CCGACTCATTGGGATCATCT-3'

【0590】

統計分析

全てのデータは、平均±標準偏差で示した。それぞれの群から得た平均値をANOVAで1次分析を行い、フィッシャーの最小有意差法（Fisher's least significant difference）で2つの群間の差異を比較した。p<0.05を統計的に有意であると判断した。

【0591】

<実験例3-1>一側尿路閉鎖誘導腎線維化マウス実験

6週齢の雄性C57BL6マウス（Japan SLC Inc.、日本、浜松市）を購入して、動物施設に慣れた1週間後、左側の腎臓にUUOを施行し、反対側の右側の腎臓を正常対照として比較した。動物を任意に3群に分けて、実施例11（30mg/kg/日、p.o.）、PP2（2mg/kg/日、i.p.）、又は実施例11は、溶媒であるDMSO/ツイーン20/DW（図面でUと表示）を10：5：85の比で7日間投与した。

【0592】

具体的に、本USS誘導マウスモデルで、それぞれの3群の化合物の腎臓損傷に及ぼす影響（図1）、腎線維化に及ぼす影響（図2）、腎臓炎症反応に及ぼす影響（図3）、酸化性ストレスに及ぼす影響（図4）を算出して比較した。

【0593】

図1は、UUO誘導マウスモデルで腎臓損傷を評価するために実施した、本発明の化合物、PP2、及びDMSO/ツイーン20/DWの3つの異なる化合物の処置後の蛋白尿及び尿中KIM-1グラフを示した図である。

【0594】

図2は、UUO誘導マウスモデルで腎線維化を評価するために実施した、本発明の化合物、シャム、PP2、及びDMSO/ツイーン20/DWの4つの異なる化合物の処置後のコラーゲン蓄積及びmRNA発現を、それぞれ写真（マッソントリクローム染色、50µmスケール）及びグラフ（マッソントリクローム）で示した図である。

【0595】

図3は、UUO誘導マウスモデルで腎臓炎症反応を評価するために実施した、本発明の化合物、シャム、PP2、及びDMSO/ツイーン20/DWの4つの異なる化合物の処置後の大食細胞浸潤を、それぞれ写真（FA/80 IHC染色、50µmスケール）及びグラフ（FA/80）で示した図である。

【0596】

図4は、UUO誘導マウスモデルで酸化性ストレスに対する評価をするために実施した、本発明の化合物、PP2、及びDMSO/ツイーン20/DWの3つの異なる化合物の処置後の脂質過酸化を、尿中、血漿、及び腎臓でのグラフで示した図である。

【0597】

図1～図4を参照すると、本発明の化合物が、UUOモデルで腎臓損傷を顕著に減少させ、腎線維化の進行を抑制し、腎臓での炎症反応も抑制し、酸化性脂質過酸化を抑制することが確認されるところ、本発明の化合物が尿路閉鎖による腎臓の悪化を防止する薬物として有用に使用することができることを確認することができた。

【0598】

したがって、本発明の化合物は、Src/Fyn酵素に対する優れた抑制効果だけでな

10

20

30

40

50

く、糖尿病性腎症を含む疾患に対する薬効を確認することができる、医薬組成物として有用な価値があることが分かる。

【0599】

＜実験例3-2＞糖尿病誘導白色マウス実験

6週～7週齢の雄性SD白色マウス（Japan SLC Inc.、日本、浜松市）を活用し、ストレプトゾトシン（ストレプトゾトシン（STZ）：60mg/kg、腹腔内投与）を投与して、I型糖尿病を誘発した。STZ未処理対照群には、クエン酸ナトリウム緩衝液（クエン酸ナトリウム100mM、クエン酸100mM、pH4.5）を処理した。実施例11の化合物の治療効果を確認するために、糖尿病誘発後に初めから8週間経口投与し、現在糖尿病性腎症の治療剤として臨床で使用しているアンジオテンシン受容体拮抗薬であるロサルタン（1mg/kg/日）の薬効と比較した。糖尿病対照群（STZのみを処理）に実施例11の溶媒であるDMSO/ツイーン70/DW 10：5：85を投与した。

10

【0600】

下記表8は、対照群（STZ未処理）、STZ、STZ+実施例11の化合物（30mg/kg）、及びSTZ+ロサルタン（1mg/kg）処理8週後、それぞれの群に属するマウスの体重、腎臓の重さ、腎臓/体重の重さの比、HbA1C、血糖、及び尿量（体積）を計測した結果値を示したものである。

【0601】

【表8】

20

	対照群	STZ	STZ+実施例11 (30mg/kg)	STZ+ロサルタン (1mg/kg)
体重(g)	513±13.4	242±9.2*	241±16.0*	250±12.1*
腎臓(g)	1.6±0.1	1.41±0.1	1.6±0.1	1.3±0.1*
腎臓/体重 比	0.3±0.01	0.6±0.02*	0.7±0.04*†	0.5±0.03*†
HbA1C(%)	3.6±0.1	6.6±0.2*	6.7±0.2*	7.3±0.2*
血糖(mg/dl)	163±6	416±35*	392±33*	384±4*
尿体積	16.5±0.9	80.2±13.2*	93.0±12.5*	77.8±12.5*

30

平均±SE（1群当たりn=6匹～8匹のマウス）*対照群に対してP、0.05、†STZに対してP<0.05

【0602】

図5は、糖尿病誘導マウスに対して、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ+実施例11及びSTZ+ロサルタンを処置した後に8週後、マウスの腎臓/体重の体積比とそれぞれの実験群から獲得される蛋白尿、血清クレアチニン、尿KIM-1を計測して、本発明の化合物が腎機能に及ぼす影響に対して示したグラフである。

40

【0603】

図6は、糸球体肥大に及ぼす影響を計測するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ+実施例11の化合物及びSTZ+ロサルタンそれぞれの化合物処理群に対する、糸球体断面写真（50μmスケール）及びこれから管叢（tuft）面積及び糸球体間質面積の計測された値を示したグラフである。

【0604】

図7は、コラーゲン沈着に及ぼす影響を計測するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ+実施例11の

50

化合物及びSTZ+ロサルタンそれぞれの本発明の化合物処理群にマッソンのトリクローム染色処理を実施した後、観測された腎臓断面写真（100 μmスケール）である。

【0605】

図8は、腎臓内の大食細胞の沈着に及ぼす影響を計測するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ+実施例11の化合物及びSTZ+ロサルタンそれぞれの化合物処理群にIHC染色処理を実施した後、観測された腎臓断面写真（100 μmスケール）である。

【0606】

図9は、線維化及び炎症反応マーカータンパク質のmRNA発現に及ぼす影響を評価するために実施した、本発明の化合物（実施例11）、対照群（未処理）、STZ（ストレプトゾトシン）、STZ+実施例11の化合物及びSTZ+ロサルタンそれぞれの化合物処理群に対する、コラーゲン-1/18s、α-SMA/18s、及びMCP-1/18sの比率をグラフで示したものである。

10

【0607】

図5～図9を参照すると、本発明の化合物が、ロサルタンのように、腎機能を正常化させ、腎線維化の進行を抑制し、腎臓での炎症反応も抑制すると確認されるところ、本発明の化合物が糖尿病による腎臓の悪化を防止する薬物として有用に使用することができることを確認することができた。

【0608】

したがって、本発明の化合物は、Src/Fyn酵素に対する優れた抑制効果だけでなく、糖尿病性腎症を含む疾患に対する薬効を確認することができるところ、医薬組成物として有用な価値がある。

20

【産業上の利用可能性】

【0609】

本発明による新規のイミダゾピリジン誘導体、その立体異性体及びその薬学的に許容可能な塩は、癌細胞関連キナーゼを効果的に阻害することができ、癌細胞株において癌の細胞増殖を良好に抑制することができると共に、癌細胞異種移植モデルにおいても癌細胞増殖抑制（癌細胞死滅）効果があるところ、これを有効成分として含有する癌の予防又は治療用医薬組成物として有用に使用することができる。

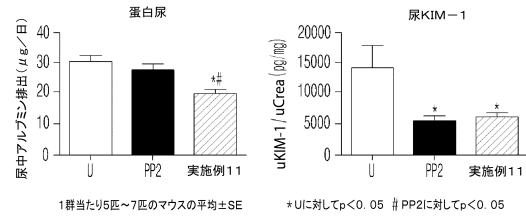
【0610】

30

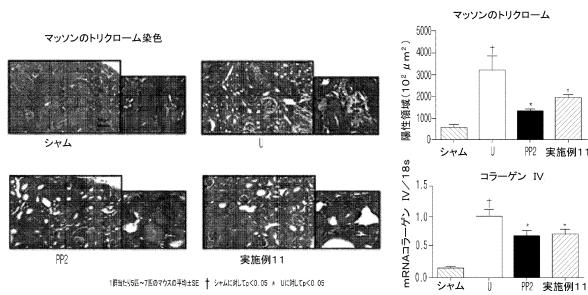
また、本発明による新規のイミダゾピリジン誘導体、その立体異性体及びその薬学的に許容可能な塩は、Src及びFynを効果的に阻害することができるところ、Src及びFynに関連した疾患の予防又は治療用医薬組成物として有用であり、特に動物モデル実験で糖尿病性腎症に有用であり得ることを確認したところ、本発明の化合物は、これを有効成分として含有する糖尿病性腎症の予防又は治療用医薬組成物として有効な効果がある。

。

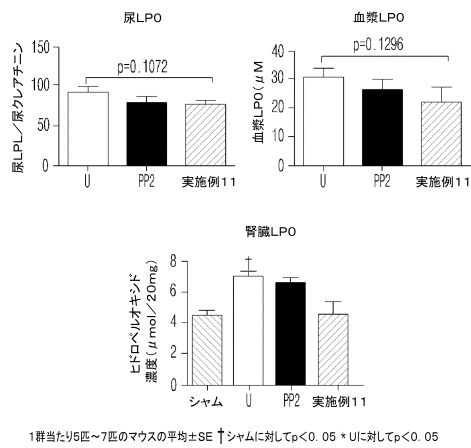
【図 1】



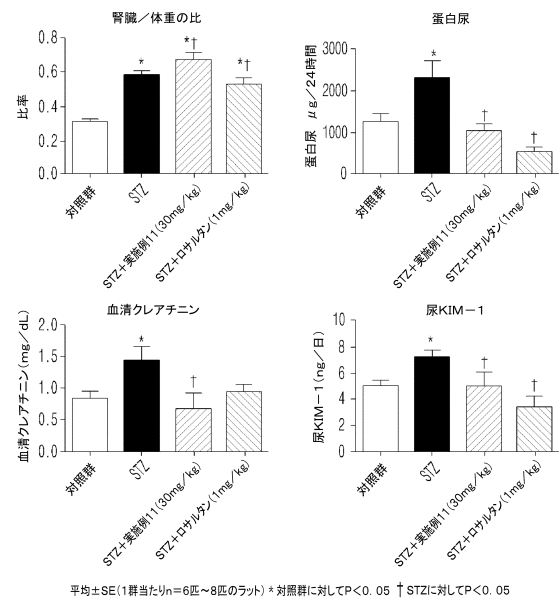
【図 2】



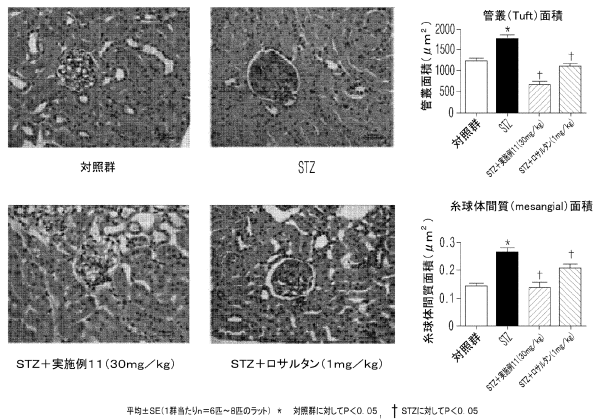
【図 4】



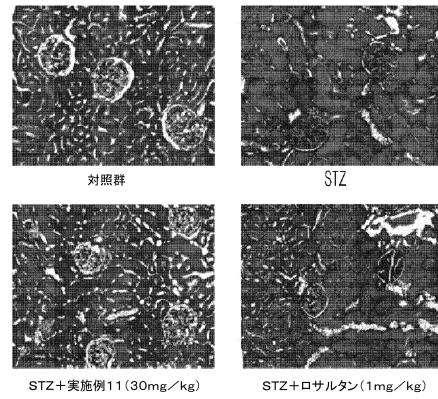
【図 5】



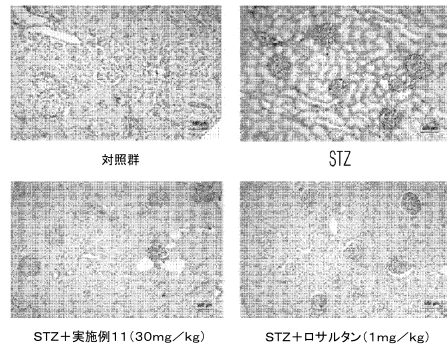
【図 6】



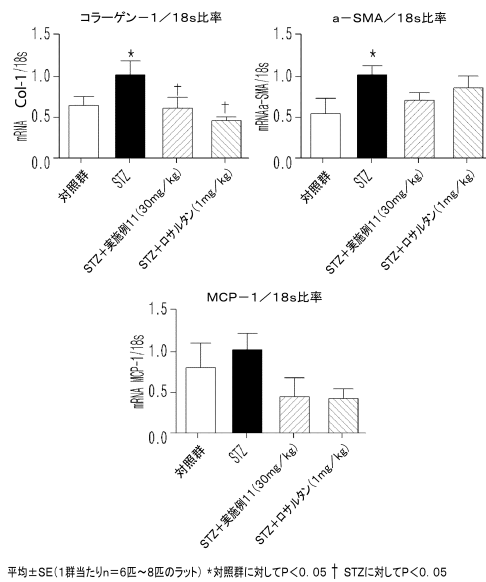
【図 7】



【図 8】



【図 9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 2 3 L 33/10 (2016.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 2 3 L 33/10 ZNA

(72)発明者 キム シネ

大韓民国 4 1 9 6 1 テグ チュン－グ チュンアン－デロ 6 6－ギル ナンバー 1 0 1－8
0 3 2 0

(72)発明者 イ スンヨン

大韓民国 4 1 1 2 1 テグ トン－グ ユラト－ロ 1 7－ギル ナンバー 2 0 3 1 9－5

(72)発明者 コ ウンファ

大韓民国 4 1 0 9 0 テグ トン－グ トンホ－ロ ナンバー 2 0 5－5 0 1 8 8

(72)発明者 チョ ジュンヒ

大韓民国 4 1 0 7 1 テグ トン－グ メディバレー－ロ ナンバー 8 0 1－1 0 0 4 3 5

(72)発明者 カン ソクヨン

大韓民国 0 4 5 7 8 ソウル チュン－グ テジェ－ロ 8 6－ギル 1 1

(72)発明者 キム ソユン

大韓民国 4 2 0 9 8 テグ スソ－グ トンデク－ロ ナンバー 1 0 1－2 4 0 3 3 0 0

(72)発明者 パク ジニ

大韓民国 4 1 0 6 1 テグ トン－グ トンネ－ロ ナンバー 8 0 6 8 8

(72)発明者 コ イギョン

大韓民国 4 1 0 7 7 テグ トン－グ パニャウォルプク－ロ ナンバー 3 0 3 3 3 3

(72)発明者 リュ イユン

大韓民国 4 1 4 4 1 テグ プク－グ グァネムジュンガン－ロ 2 8－ギル 3 7－3 0

(72)発明者 キム ナムト

大韓民国 4 2 2 1 3 テグ スソ－グ チボム－ロ 2 2－ギル ナンバー 1 0 3－2 0 1 2
1

(72)発明者 キム ヒョンギョン

大韓民国 4 1 1 0 7 テグ トン－グ ユラソ－ロ ナンバー 1 0 8－1 3 0 4 8 5

(72)発明者 イ ユンホ

大韓民国 2 1 9 9 6 インチョン ヨンス－グ ヘドジ－ロ 6 ボン－ギル ナンバー 1 1 0－
1 2 0 4 3 3

(72)発明者 イ ソナ

大韓民国 4 1 1 5 1 テグ トン－グ クムホガンピョン－ロ 3－ギル ナンバー 1 0 7－1
5 0 4 2 2

(72)発明者 キム タイエ

大韓民国 4 1 0 6 1 テグ トン－グ チョブク－ロ 8 0

(72)発明者 イ ソンジュ

大韓民国 4 1 0 7 4 テグ トン－グ パニャウォルプク－ロ ナンバー 1 0 5－2 5 0 1 2 2
1

(72)発明者 ホン ソンホ

大韓民国 4 9 2 1 9 プサン ソ－グ ボス－デロ 1 5 1－1 6

(72)発明者 ミン サンヒョン

大韓民国 4 2 1 7 8 テグ スソ－グ チョンス－ロ ナンバー 1 5 1 1－2 0 0 3 2 1 4

(72)発明者 イ ソンウ

大韓民国 4 1 9 5 1 テグ チュン－グ トンドク－ロ 1 4－ギル 1 7

- (72)発明者 チェ トンギユ
大韓民国 38863 キョンサンブクード ヨンチョンーシ トンブーロ ナンバー302-40214
- (72)発明者 ペ ジェヒョン
大韓民国 41022 テグ トンーグ パルゴンーロ ナンバー203-302274
- (72)発明者 ホン ウンミ
大韓民国 16978 キョンギード ヨンインーシ キフンーグ カンナムドンーロ ナンバー702-140154
- (72)発明者 チャン テホ
大韓民国 38655 キョンサンブクード キョンサンーシ カンピョンソーロ 53ーギル
ナンバー50610-12
- (72)発明者 ソン ジェヨン
大韓民国 41961 テグ チュンーグ チュンガンーデロ 66ーギル ナンバー105-60120
- (72)発明者 キム サンボム
大韓民国 55330 チョルラブクード ワンジューグン ボンドンーウプ コチョンテボクー
ギル 7-1
- (72)発明者 ヨン ソクギョン
大韓民国 04179 ソウル マポーグ サムゲーロ ナンバー16-60333

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2015-514802 (JP, A)
特表2014-510154 (JP, A)
特表2009-521462 (JP, A)
特表2007-517006 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
A23L
CAplus/REGISTRY (STN)