

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-515604

(P2016-515604A)

(43) 公表日 平成28年5月30日 (2016.5.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9	4 C 0 8 6
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 0 1	
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 4 4 4	
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 0 6	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-505869 (P2016-505869)
 (86) (22) 出願日 平成26年4月3日 (2014.4.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月30日 (2015.11.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI2014/000003
 (87) 国際公開番号 W02014/162039
 (87) 国際公開日 平成26年10月9日 (2014.10.9)
 (31) 優先権主張番号 382/KOL/2013
 (32) 優先日 平成25年4月4日 (2013.4.4)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

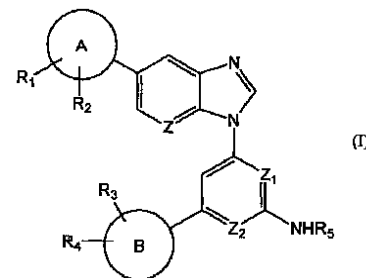
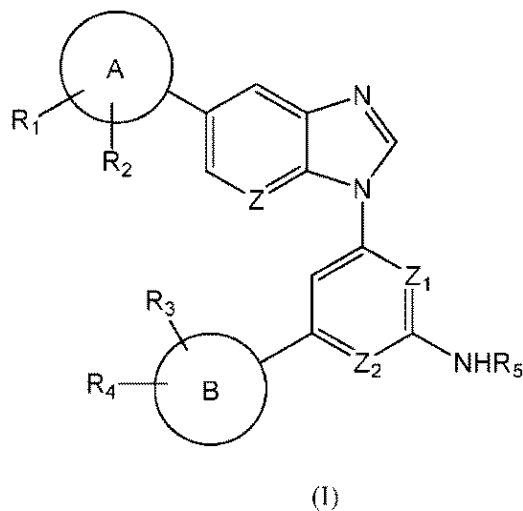
(71) 出願人 300046083
 オリオン コーポレーション
 フィンランド共和国、02200 エスポー、オリオニンチエ 1
 (74) 代理人 110001896
 特許業務法人朝日奈特許事務所
 (72) 発明者 ラジャゴパラン、スリニバサン
 インド、560068 バンガロール、ベ
 ンカテシュワラ レイアウト、ピーティー
 エム ファースト ステージ、フォース
 メイン、33

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

式 (I)



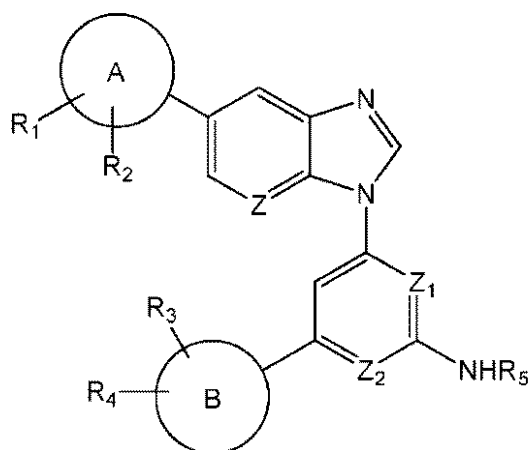
(式中、 R_1 から R_5 、A、B、Z、 Z_1 および Z_2 は特許請求の範囲において定義したものである) の化合物、お

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

式中、

20

Z₁はNでありかつZ₂はCH、またはZ₁はCHでありかつZ₂はN、またはZ₁およびZ₂はNであり；

Zは、CHまたはNであり；

Aは、フェニル環または5～12員の複素環であり；

R₁は、H、C₁₋₇アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、C₁₋₇アルキルカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₇アルキル、ハロC₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルキルアミノC₁₋₇アルキル、-R₁₆-C(O)-R₁₇または-E-R₆であり；

30

R₂は、H、ハロゲンまたはC₁₋₇アルキルであり；

Bは、5～12員の炭素環または複素環であり；

R₃は、H、ハロゲン、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、ハロC₁₋₇アルキルまたはハロC₁₋₇アルコキシであり；

R₄は、H、ハロゲン、C₁₋₇アルキルまたはオキソであり；R₅は、H、-C(O)R₇、-SO₂R₈または任意に置換された5～6員複素環であり；R₆は、任意に置換された5～6員複素環であり；

R₇は、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₁₋₇アルコキシ、C₁₋₇アルコキシC₁₋₇アルキル、カルボキシC₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシカルボニルC₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルキルアミノC₁₋₇アルキル、-NH-R₁₀または-NH-X₁-R₁₁であり；

R₈は、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₇アルキル、-NR₁₃R₁₄、-NH-X₂-R₁₅、フェニルまたは任意に置換された5～6員複素環であり；

40

R₁₀は、C₁₋₇アルキルまたはC₃₋₇シクロアルキルであり；R₁₁は、フェニルまたは任意に置換された5～6員複素環であり；R₁₂は、HまたはC₁₋₇アルキルであり；R₁₃およびR₁₄は、独立してH、C₁₋₇アルキルまたはC₃₋₇シクロアルキルであり；R₁₅は、フェニルまたは任意に置換された5～6員複素環であり；R₁₆は、結合またはC₁₋₇アルキルであり；

R₁₇は、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、C₁₋₇アルキルアミノ、アミノまたはヒドロキシであり；

50

E は、結合または C_{1-7} アルキルであり；

X_1 および X_2 は、独立して結合または C_{1-7} アルキルである
の化合物およびその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

Z が C H である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Z_1 が N でありかつ Z_2 が C H である請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

Z_1 が C H でありかつ Z_2 が N である請求項 1 または 2 記載の化合物。

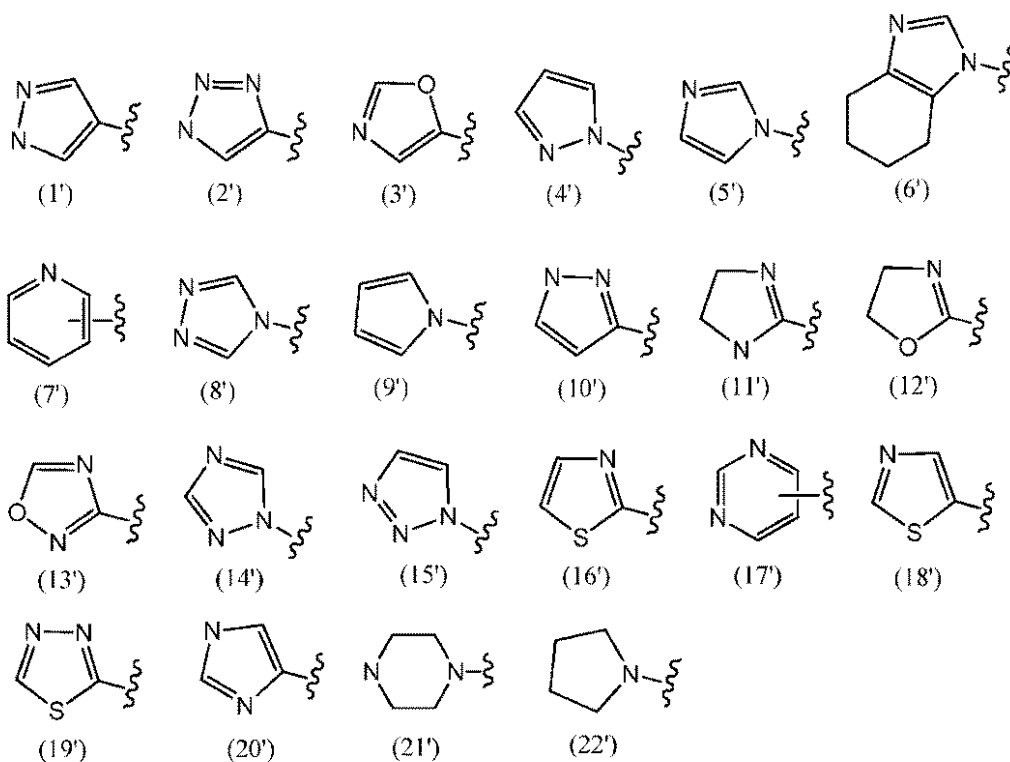
【請求項 5】

Z_1 および Z_2 が N である請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 6】

環 A が、以下の基またはその互変異性体のいずれかである請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に
記載の化合物。

【化 2】



10

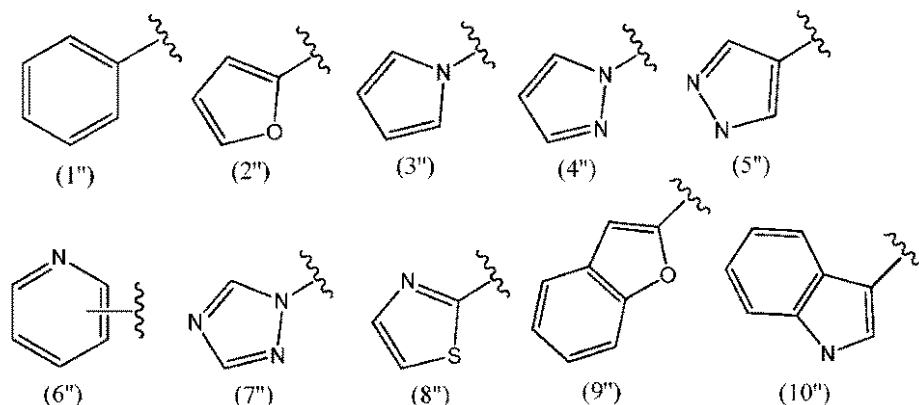
20

30

【請求項 7】

環 B が、以下の基またはその互変異生体のいずれかである請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に
記載の化合物。

【化 3】



10

【請求項 8】

A が、式 (1')、(2')、(3')、(4')、(5')、(7')、(14')、(16') または (20') の環であり；

R₁ が、H、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルキルアミノ C₁₋₇アルキルまたは - E - R₆であり；

R₂ が H であり；

Z が CH であり；

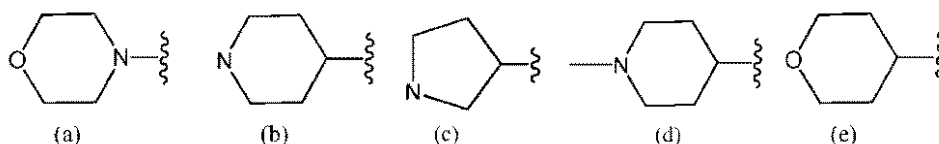
20

B が、式 (1'')、(2'')、(3'')、(4'') または (6'') の環であり；

E が、結合または C₁₋₇アルキルであり；

R₆ が以下の基

【化 4】



30

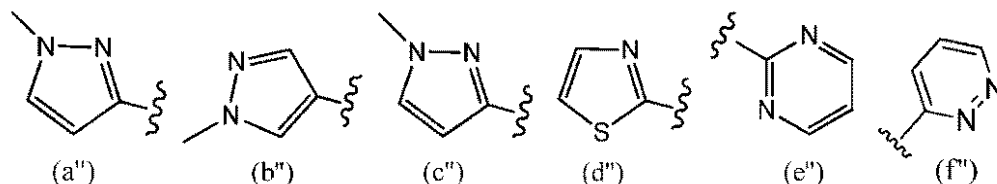
のいずれかであり；

R₃ が、H、ハロゲン、C₁₋₇アルキルまたは C₁₋₇アルコキシであり；

R₄ が、H またはハロゲンであり；

R₅ が、- C(O)R₇、または - SO₂R₈ または以下の基

【化 5】



40

のいずれかであり；

R₇ が、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニルまたは - NH - R₁₀であり；

R₈ が、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシ C₁₋₇アルキルまたは - NR₁₃R₁₄であり；および

R₁₀ が、C₁₋₇アルキルまたは C₃₋₇シクロアルキルである

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

B が、式 (1'')、(3'') または (6'') の環である請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

50

A が、式 (1 ')、(2 ')、(4 ')、(5 ') または (2 0 ' ') の環である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R₅ が、- S O₂ R₈ である請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

Z が C H であり、Z₁ が N でありかつ Z₂ が C H であり、A が式 (1 ') の環であり、B が式 (1 ' ') の環であり、R₁ が C₁₋₇ アルキルであり、R₂ が H であり、R₃ がハロゲンであり、R₄ が H またはハロゲンであり、R₅ が - S O₂ R₈ であり、および R₈ が C₁₋₇ アルキルまたは C₃₋₇ シクロアルキルである請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミドのイミド型 ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4

10

20

30

40

50

- イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン
- 2 - スルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン
- 2 - スルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロブ
ロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンス
ルホンアミド ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン
- 2 - スルホンアミド ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン
- 2 - スルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (3 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H
- ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シ
クロプロパンスルホンアミド ;

N - (3 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H
- ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) ア
セトアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ
エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イ
ル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロ
プロパンスルホンアミド ;

N - (6 - (5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール -
1 - イル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン
スルホンアミド ;

N - (3 , 5 - ジフルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イ
ル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (3 , 5 - ジフルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イ
ル) アセトアミド ;

N - (4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロブ
ロパンスルホンアミド ;

N - (3 - クロロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H -
ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シク
ロプロパンスルホンアミド ;

N - (5 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H
- ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シ
クロプロパンスルホンアミド ;

N - (6 - (5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール
- 1 - イル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパ
ンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド ;

1 - (1 - (6 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル ;

N - (4 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

またはそれらの薬学的に許容され得る塩もしくは互変異生体である請求項 1 ~ 12 記載の化合物。

【請求項 14】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、薬学的に許容され得る担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 15】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の、F G F R キナーゼの阻害が望まれている症状の治療のための医薬の製造における使用。

【請求項 16】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の、がんの治療のための医薬の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療上活性な化合物およびその薬学的に許容され得る塩に関し、それらは例えばがんの治療において有用である。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼは、多様な細胞の機能を制御するタンパク質 (酵素) の 1 分類である。それは、タンパク質基質の特定のアミノ酸のリン酸化により、その基質タンパク質の

10

20

30

40

50

コンホメーションが変化することにより達成される。このコンホメーションの変化が、基質の活性または他の結合パートナーと相互作用するその能力を調節する。チロシンキナーゼは、アデノシン三リン酸 (ATP) の末端リン酸のタンパク質基質上のチロシン残基への転移を触媒するタンパク質キナーゼのサブセットである。ヒトゲノムは、およそ 90 個のチロシンキナーゼと 43 個のチロシンキナーゼ様遺伝子を含み、その産物は、細胞の増殖、生存、分化、機能および運動性を制御する。

【0003】

チロシンキナーゼには 2 つの種類、すなわち受容体チロシンキナーゼと非受容体チロシンキナーゼとがある。受容体チロシンキナーゼ (例えば FGFR) は、リガンド結合細胞外ドメインと細胞内キナーゼ触媒ドメインとを有する膜貫通タンパク質であり、一方、非受容体チロシンキナーゼ (例えば c-ABL) は、膜貫通ドメインをもたず、細胞質内、核内および細胞膜の内表面に見られる。すべてのチロシンキナーゼのキナーゼドメインは、ATP およびマグネシウムに結合する N-末端葉、活性化ループを含む C-末端葉、そしてポリペプチド基質が結合する葉間の裂隙を備えた二葉性の構造を有する。

10

【0004】

受容体チロシンキナーゼは、細胞外ドメインにリガンドが結合すると活性化され、その結果、受容体のオリゴマー化と、キナーゼドメインの活性化ループ内の調節チロシンの自己リン酸化が生じる。これらの現象は、重要なアミノ酸残基を再配向し、それにより酵素の触媒活性を増強する。

【0005】

20

線維芽細胞増殖因子 (FGF) は、発達および血管新生のあいだの細胞の遊走、増殖、生存および分化などの多くの生理学的プロセスの重要なメディエータとして認識されている。現在、FGF ファミリーには 25 以上のメンバーが知られている。線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) ファミリーは 4 つのメンバーからなり、それぞれ細胞外リガンド結合ドメイン、単回膜貫通ドメインおよび細胞内細胞質タンパク質チロシンキナーゼドメインから構成される。FGF で刺激した場合、FGFRs は二量化およびリン酸転移を受ける。二量化の際、FGFRs は、MAPK および PKB/Akt 経路などの下流のシグナル伝達経路の範囲を活性化 (非特許文献 1)。多発性骨髄腫、胃、子宮内膜、前立腺および乳房など多くの種類の腫瘍において異常な FGF シグナル伝達が報告されている (非特許文献 2)。FGFs は、腫瘍の血管形成においても役割を果たしており、血管内皮細胞増殖因子受容体 2 (VEGFR2) 阻害剤に対する耐性に介在する (非特許文献 3)。結果として、FGF および FGFRs は、腫瘍形成を開始および / または促進する可能性がある。このため、主に FGFRs および / または FGF シグナル伝達を標的とする治療は、腫瘍細胞および腫瘍血管形成の両方に影響を及ぼすことから、FGF シグナル伝達系は、魅力的な治療標的となり得る (Foote, K.M. ら、特許文献 1)。結果として、FGF および FGFRs は、腫瘍形成を開始および / または促進する可能性がある。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】国際公開第 2009/019518 号

40

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】Zhou, W. et al. Chemistry & Biology, 2010, 17, 285

【非特許文献 2】Squires M. et al. Mol. Cancer Ther., September 2011, 10:1542-1552

【非特許文献 3】Casanovas, O. et. al., Cancer Cell, 2005, 8, 299

【発明の概要】

【0008】

式 (I) の化合物が、あるタンパク質キナーゼ、より具体的にはタンパク質チロシンキナーゼの活性を阻害または調節することを見出した。特に、式 (I) の化合物が、FGF

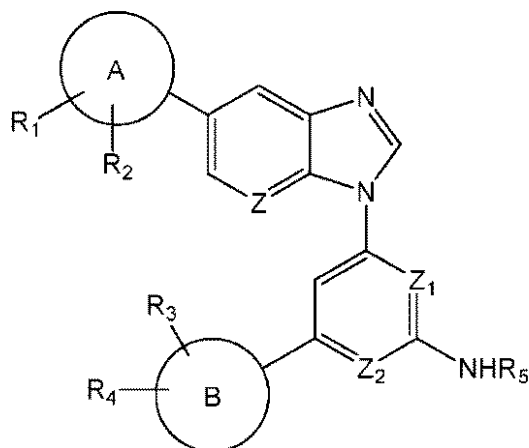
50

R キナーゼの強力で選択的な阻害剤であることを見出した。本発明の化合物は、抗増殖活性を有し、特にがんの治療に有用である。

【 0 0 0 9 】

本発明の化合物は、式 (I)

【 化 1 】



(I)

式中、

Z_1 は N でありかつ Z_2 が C H、または

Z_1 は C H でありかつ Z_2 が N、または

Z_1 および Z_2 は N であり；

Z は、C H または N であり；

A は、フェニル環または 5 ~ 12 員の複素環であり；

R_1 は、H、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキルアミノ C_{1-7} アルキル、 $-R_{16}-C(O)-R_{17}$ または $-E-R_6$ であり；

R_2 は、H、ハロゲンまたは C_{1-7} アルキルであり；

B は、5 ~ 12 員の炭素環または複素環であり；

R_3 は、H、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ C_{1-7} アルキルまたはハロ C_{1-7} アルコキシであり；

R_4 は、H、ハロゲン、 C_{1-7} アルキルまたはオキソであり；

R_5 は、H、 $-C(O)R_7$ 、 $-SO_2R_8$ または任意に置換された 5 ~ 6 員複素環であり；

R_6 は、任意に置換された 5 ~ 6 員複素環であり；

R_7 は、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルコキシ C_{1-7} アルキル、カルボキシ C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシカルボニル C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキルアミノ C_{1-7} アルキル、 $-NH-R_{10}$ または $-NH-X_1-R_{11}$ であり；

R_8 は、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-7} アルキル、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-NH-X_2-R_{15}$ 、フェニルまたは任意に置換された 5 ~ 6 員複素環であり；

R_{10} は、 C_{1-7} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり；

R_{11} は、フェニルまたは任意に置換された 5 ~ 6 員複素環であり；

R_{12} は、H または C_{1-7} アルキルであり；

R_{13} および R_{14} は、独立して H、 C_{1-7} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり；

R_{15} は、フェニルまたは任意に置換された 5 ~ 6 員複素環であり；

R_{16} は、結合または C_{1-7} アルキルであり；

R_{17} は、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキルアミノ、アミノまたはヒドロ

キシであり；

E は、結合または C_{1-7} アルキルであり；

X_1 および X_2 は、独立して、結合または C_{1-7} アルキルである
で表される構造およびその薬学的に許容され得る塩を有する。

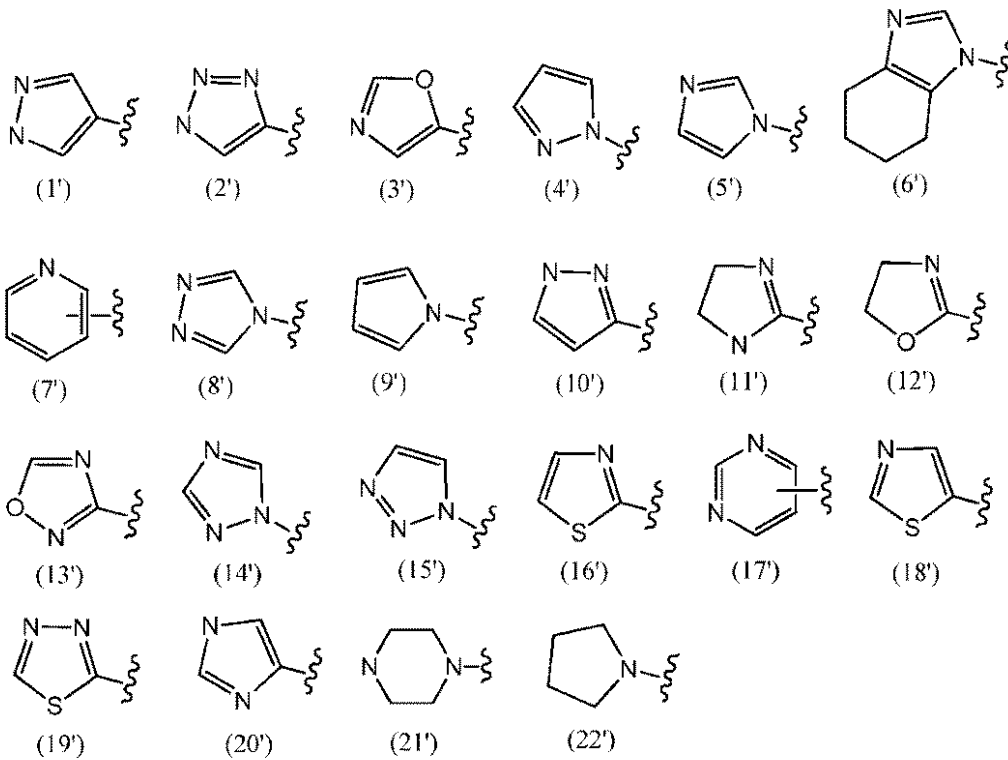
【 0 0 1 0 】

化合物の 1 つのクラスにおいて、式 (I) の化合物は、Z が C H の化合物である。化合物の別のクラスでは、式 (I) の化合物は、 Z_1 が N でありかつ Z_2 が C H の化合物である。化合物の別のクラスでは、式 (I) の化合物は、 Z_1 が C H でありかつ Z_2 が N である化合物である。化合物の別のクラスでは、式 (I) の化合物は、 Z_1 および Z_2 が N である化合物である。

10

【 0 0 1 1 】

上記クラスのいずれかのサブクラスにおいて、式 (I) の化合物は、環 A が、以下の基
【 化 2 】



20

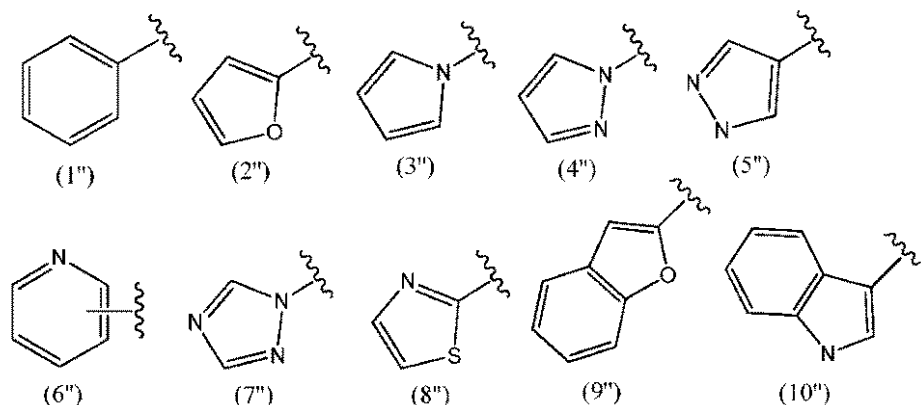
30

またはその互変異性体のいずれかであり、上記で定義した R_1 および R_2 がその A 環に結合している化合物である。

【 0 0 1 2 】

上記クラスのいずれかのサブクラスにおいて、式 (I) の化合物は、環 B が、以下の基

【化 3】



10

またはその互変異性体のいずれかであり、上記で定義した R_3 および R_4 がその B 環に結合している化合物である。

【0013】

上記クラスの別のサブクラスは、

A が、式 (1')、(2')、(3')、(4')、(5')、(7')、(14')、(16') または (20') の環であり；

R_1 が、H、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキルアミノ C_{1-7} アルキルまたは - E - R_6 であり；

R_2 が H であり；

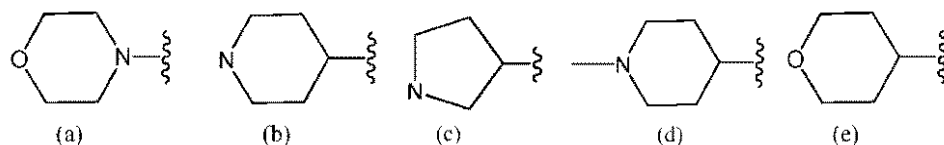
Z が CH であり；

B が、式 (1'')、(2'')、(3'')、(4'') または (6'') の環であり；

E が、結合または C_{1-7} アルキルであり；

R_6 が以下の基

【化 4】



30

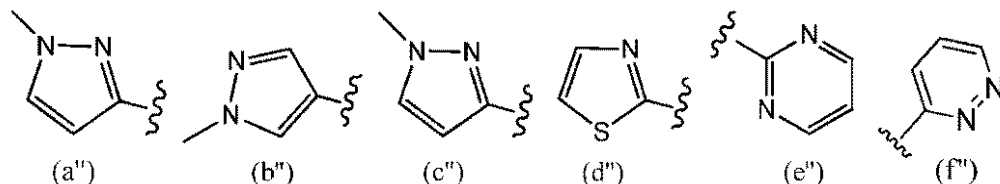
のいずれかであり；

R_3 が、H、ハロゲン、 C_{1-7} アルキルまたは C_{1-7} アルコキシであり；

R_4 が、H またはハロゲンであり；

R_5 が、- C (O) R_7 、または - S O₂ R_8 または以下の基

【化 5】



40

のいずれかであり；

R_7 が、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニルまたは - NH - R_{10} であり；

R_8 が、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-7} アルキルまたは - N R_{13} R_{14} であり；および

R_{10} が、 C_{1-7} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルである

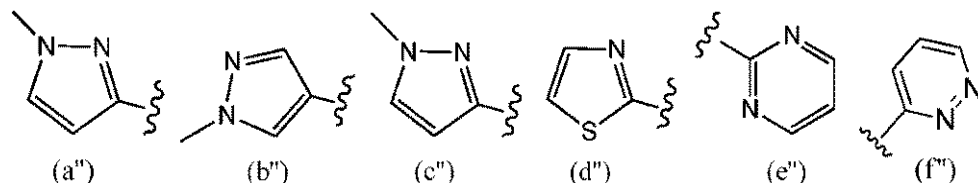
の化合物である。

【0014】

50

化合物の1つのクラスにおいて、式(I)の化合物は、 R_5 が、 $-C(O)R_7$ 、または
 $-SO_2R_8$ または以下の基

【化6】



のいずれかである化合物である。

10

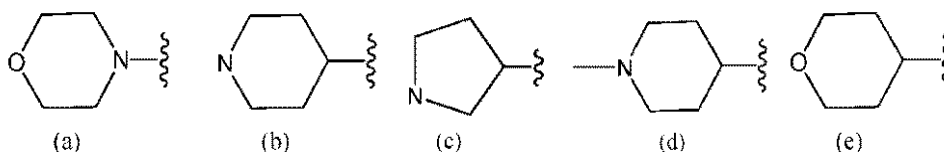
【0015】

1つのクラスにおいて、化合物は R_5 が $-SO_2R_8$ である式(I)の化合物である。

【0016】

1つのクラスにおいて、化合物は、 R_6 が以下の基

【化7】



20

のいずれかである式(I)の化合物である。

【0017】

本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、薬学的に許容され得る担体と共に含む医薬組成物も提供する。

【0018】

本発明はさらに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の、FGFRキナーゼの阻害が望まれている症状の治療のための医薬の製造における使用を提供する。

【0019】

本発明はさらに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の、がんの治療のための医薬の製造における使用を提供する。

30

【0020】

本発明は、FGFRキナーゼの阻害が望まれる症状の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0021】

本発明は、がんの治療に使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0022】

本発明はさらに、FGFRキナーゼの阻害が望まれる症状の治療方法であって、それを必要とする対象に、治療的に有効量の式(I)の化合物を投与することを含む方法を提供する。

40

【0023】

本発明はさらに、がんの治療方法であって、それを必要とする対象に治療的に有効量の式(I)の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明の化合物は、適切な出発物質を用いて文献に公知の方法と類似した様々な合成経路により製造することができる。式(I)の化合物は、例えば、以下の反応スキームに類似して、または以下の反応スキームにしたがって製造することができる。式(I)に含まれるいくつかの化合物は、以下のスキームにより得られる式(I)の他の化合物の官能基を、酸化、還元、加水分解、アシル化、アルキル化、アミド化、アミノ化、スルホン化、

50

およびその他の周知の反応工程により変換することにより得ることができる。適切な脱離基、例えば *t*-ブトキシカルボニル (*t*-BOC) 基またはフェニルスルホニル基などの *N*-保護基が、反応工程の選択性を向上させるために、合成中、周知の方法において使用できるということに留意すべきである。

【0025】

R_5 が $-C(O)CH_3$ である式 (I) の化合物は、例えば、スキーム 1 (R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、環 A、環 B および Z 、 Z_1 および Z_2 は上記で定義したとおりであり、 R は水素またはアルキルである) により、製造することができる。スキーム 1 の方法において、*N*-(3-プロモ-5-ニトロフェニル)アセトアミド [1] は、1, 2-ジメトキシエタンなどの適切な溶媒中、高温で $Pd(dppf)Cl_2$ および炭酸ナトリウム水溶液の存在下、ボロン酸誘導体 [2] またはその適切なエステルと結合される。得られた化合物 [3] のニトロ基は、例えば水素および Pd/C 触媒、鉄粉および塩化カルシウム水溶液、または亜鉛および塩化アンモニウム水溶液などにより還元され、得られたアミン [4] は、DMF などの適切な溶媒中、高温でフッ化カリウムの存在下、化合物 [5] と反応して化合物 [6] を得る。化合物 [5] の Z が CH の場合、 X'' は好適にはフッ素であり、 Z が N の場合、 X'' は好適には塩素である。化合物 [6] のニトロ基は、例えば、亜鉛および塩化アンモニウム水溶液または鉄粉および塩化カルシウム水溶液を用いて還元され、得られたアミン [7] は、ギ酸と加熱して、閉環反応により化合物 [8] を生成する。最後に、化合物 [10] は、1, 2-ジメトキシエタンなどの適切な溶媒中、高温で $Pd(dppf)Cl_2$ および炭酸ナトリウム水溶液の存在下、化合物 [8] とボロン酸誘導体 [9] または適切なそのエステルとの間のスズキカップリングにより得られる。

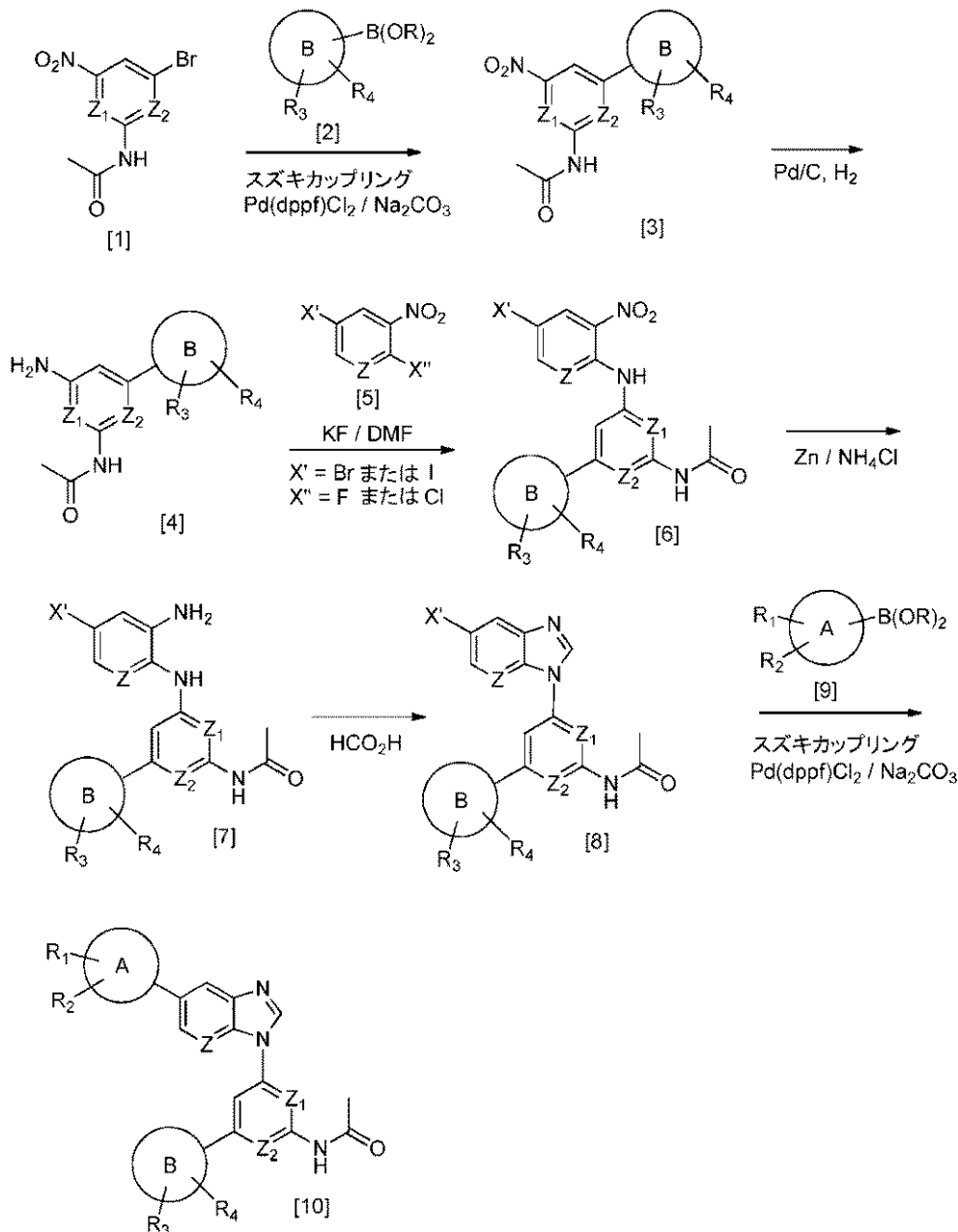
10

20

【0026】

【化 8】

スキーム 1.



【0027】

あるいは、式 [3] の化合物は、スキーム 2 (R_3 、 R_4 、 Z_1 および Z_2 、環 B および R は上記に定義したとおりである) にしたがって、ボロン酸誘導体 [11] または適切なそのエステルを用いて、 Pd(dppf)Cl_2 および炭酸ナトリウム水溶液の存在下、製造することができる。化合物 [11] は、例えば、 Pd(dppf)Cl_2 および酢酸カリウムの存在下、N - (3 - プロモ - 5 - ニトロフェニル) アセトアミドをビス (ピナコラト) ジボロンで処理することにより製造することができる。

【0028】

10

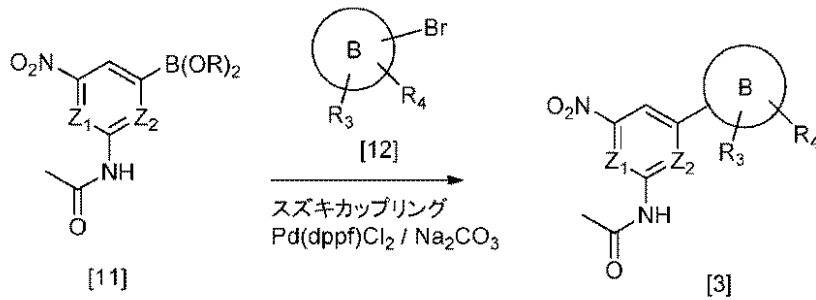
20

30

40

【化 9】

スキーム 2.



10

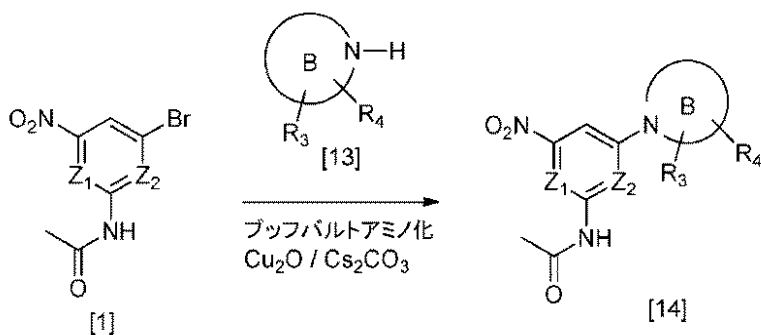
【 0 0 2 9】

化合物 [3] における B 環が窒素原子を介してフェニルに結合した複素環である場合、化合物 [3] は、スキーム 3 (Z_1 、 Z_2 、 R_3 および R_4 は上記で定義したとおりである) にしたがって、炭酸セシウムまたは炭酸カリウムなどの塩基の存在下、銅 - 触媒ブッフバルトアミノ化を用いて製造することもできる。

【 0 0 3 0】

【化 1 0】

スキーム 3.



30

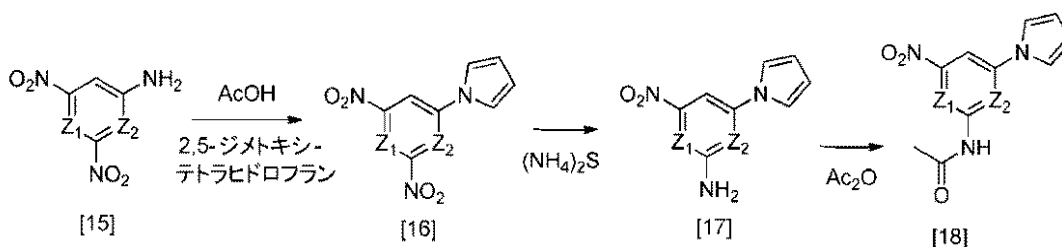
【 0 0 3 1】

化合物 [3] における B 環が窒素原子を介してフェニルに結合したピロールである場合、化合物 [3] は、スキーム 4 (Z_1 および Z_2 は上記で定義したとおりである) にしたがって、3, 5 - ジニトロアニリン [15] および 2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフランから製造することもできる。形成されるピロール誘導体 [16] は、硫化アンモニウムを用いて還元して化合物 [17] が得られ、その後、無水酢酸と反応して化合物 [18] を与える。

【 0 0 3 2】

【化 1 1】

スキーム 4.



40

【 0 0 3 3】

50

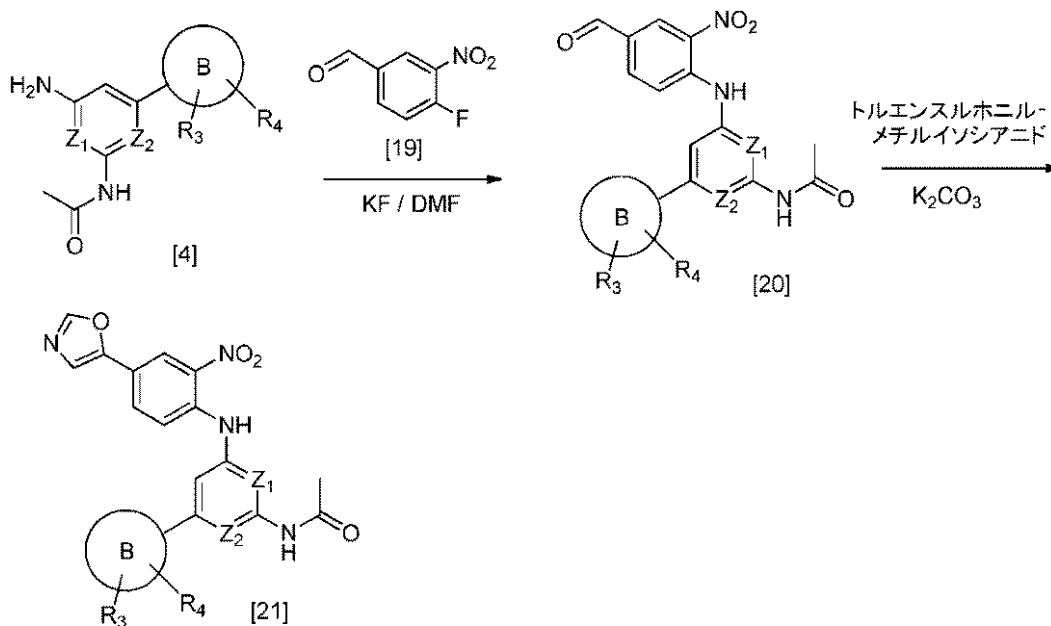
化合物 [1 0] における環 A がオキサゾール - 5 - イル環である場合、化合物 [1 0] は、スキーム 5 (環 B、 R_3 、 R_4 、 Z_1 および Z_2 は上記で定義したとおりである) にしたがって製造することもできる。この方法では、化合物 [4] は、4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアルデヒドで処理され、得られる化合物 [2 0] は、その後、トルエンシルホニルメチルイソシアニドと反応させて、閉環反応でオキサゾール - 5 - イル化合物 [2 1] を生成する。化合物 [2 1] のニトロ基は、例えば水素化によりさらに還元して対応するアミンを得ることができ、その後スキーム 1 によりギ酸で処理して閉環反応で最終生成物を与えることができる。

【 0 0 3 4 】

【 化 1 2 】

10

スキーム 5.



20

【 0 0 3 5 】

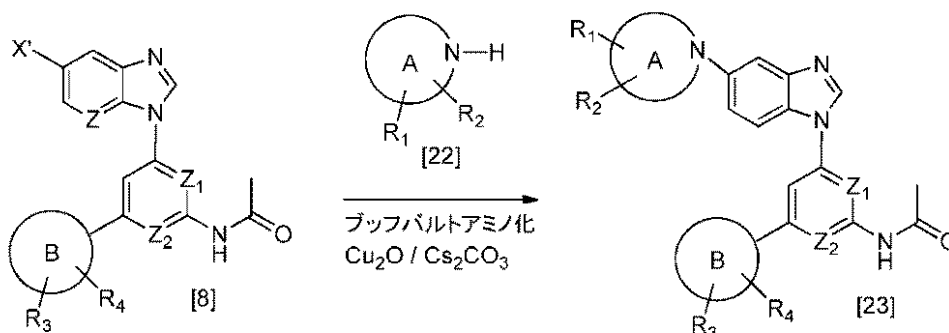
30

化合物 [1 0] における環 A が窒素原子により二環式環の炭素原子に結合される複素環である場合、化合物 [1 0] は、スキーム 6 (X' 、環 B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Z_1 および Z_2 は上記で定義したとおりである) によるブッフバルトカップリングを用いて製造することもできる。

【 0 0 3 6 】

【 化 1 3 】

スキーム 6.



40

【 0 0 3 7 】

化合物 [1 0] における環 A が 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル環であり、

50

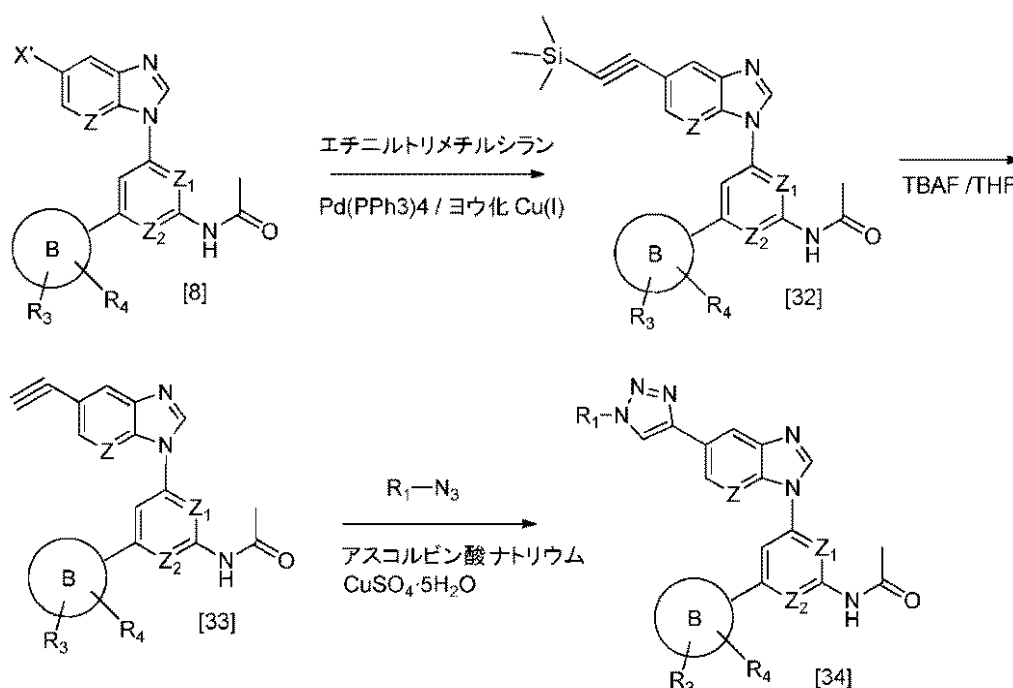
R_2 が水素である場合、化合物[10]は、スキーム7(X' 、 Z 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 Z_1 、 Z_2 および環Bは上記で定義したとおりである)にしたがって製造することもできる。出発化合物[8]は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)($Pd(PPh_3)_4$)およびヨウ化Cu(I)の存在下、エチニルトリメチルシランと反応させることによりシリル化して化合物[32]を生成する。TBAFとの処理により、エチニル化合物[33]が与えられ、これは、DMSO:THF:水(1:1:1)またはDMSO:DCM:水(1:1:1)などの適切な溶媒中でアジド化合物 R_1-N_3 と反応し、化合物[34]を与えることができる。

【0038】

【化14】

10

スキーム7.



20

30

【0039】

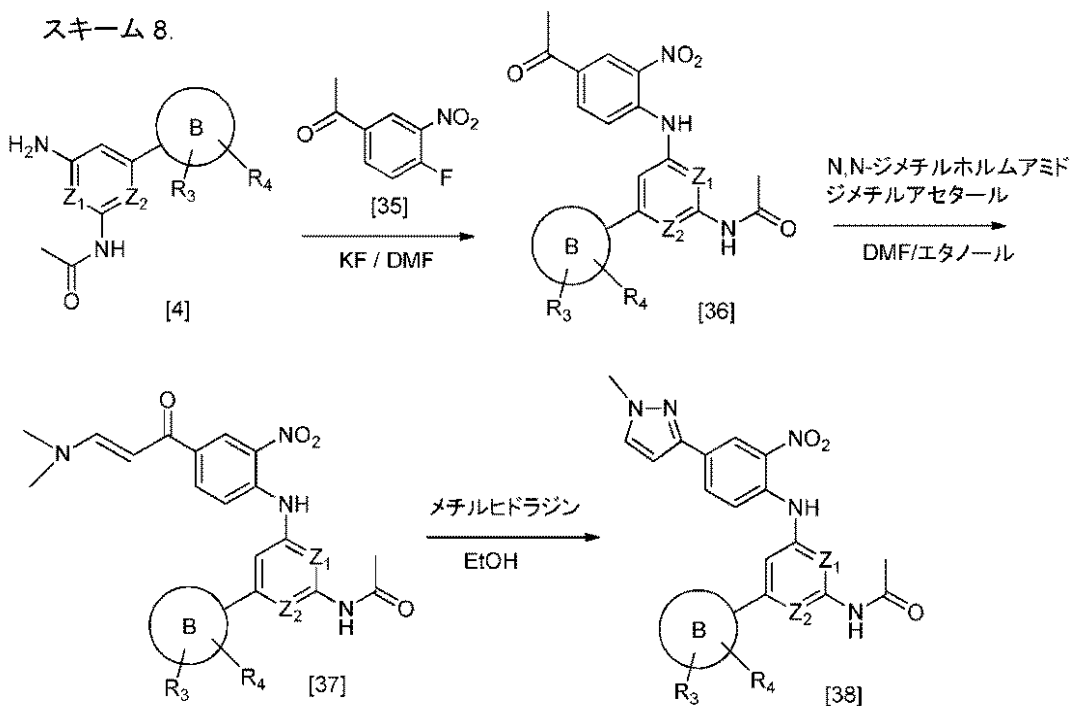
化合物[10]における環Aが1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル環である場合、化合物[10]は、スキーム8(R_3 、 R_4 、 Z_1 、 Z_2 および環Bは上記で定義したとおりである)にしたがって製造することもできる。この方法においては、化合物[4]は、1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)エタノンで処理され、その後、得られる化合物[36]は、DMFジメチルアセタールと反応し、オキサゾール-5-イル化合物[37]を生成する。メチルヒドラジンとのその後の処理により、閉環反応で化合物[38]を生成する。化合物[38]のニトロ基は、例えば、アンモニウム水溶液および亜鉛によりさらに還元することができ、対応するアミンを生成する。アミンはその後、スキーム1

40

【0040】

【化 1 5】

スキーム 8.



10

20

【0041】

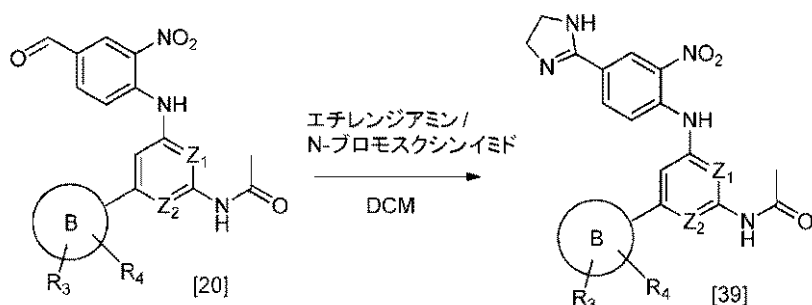
化合物 [10] における環 A が 1H-イミダゾール-2-イル環である場合、化合物 [10] は、スキーム 9 (R₃、R₄、Z₁、Z₂ および環 B は上記で定義したとおりである) にしたがって製造することもできる。この方法においては、スキーム 5 の化合物 [20] は、エチレンジアミンおよび N-ブロモスクシンイミドで処理され、閉環反応で化合物 [39] を与える。化合物 [39] のニトロ基はさらに、例えばアンモニウム水溶液および亜鉛などにより還元され、対応するアミンを生成する。アミンはその後、スキーム 1 によりギ酸で処理して閉環反応で最終生成物を与えることができる。

【0042】

30

【化 1 6】

スキーム 9.



40

【0043】

式 (I) の種々の化合物であって、式中、R₅ が -C(O)CH₃ 以外である化合物は、例えば、スキーム 10 (R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、Z、Z₁、Z₂、環 A および環 B は上記で定義したとおりである) にしたがって製造することができる。アセトアミド化合物 [10] は、例えば、水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液などの塩基、または HCl 水溶液などの酸の存在下、エタノール中で加熱することにより対応するアミン [24] に変換することができる。得られるアミン [24] は、次の反応工程のための出発物質として用いることができる。式 (I) の化合物であって、式中、R₅ が -SO₂R₈ である化合物は、例えば、アミン [24] を、ピリジン存在下、DCM などの適切な溶

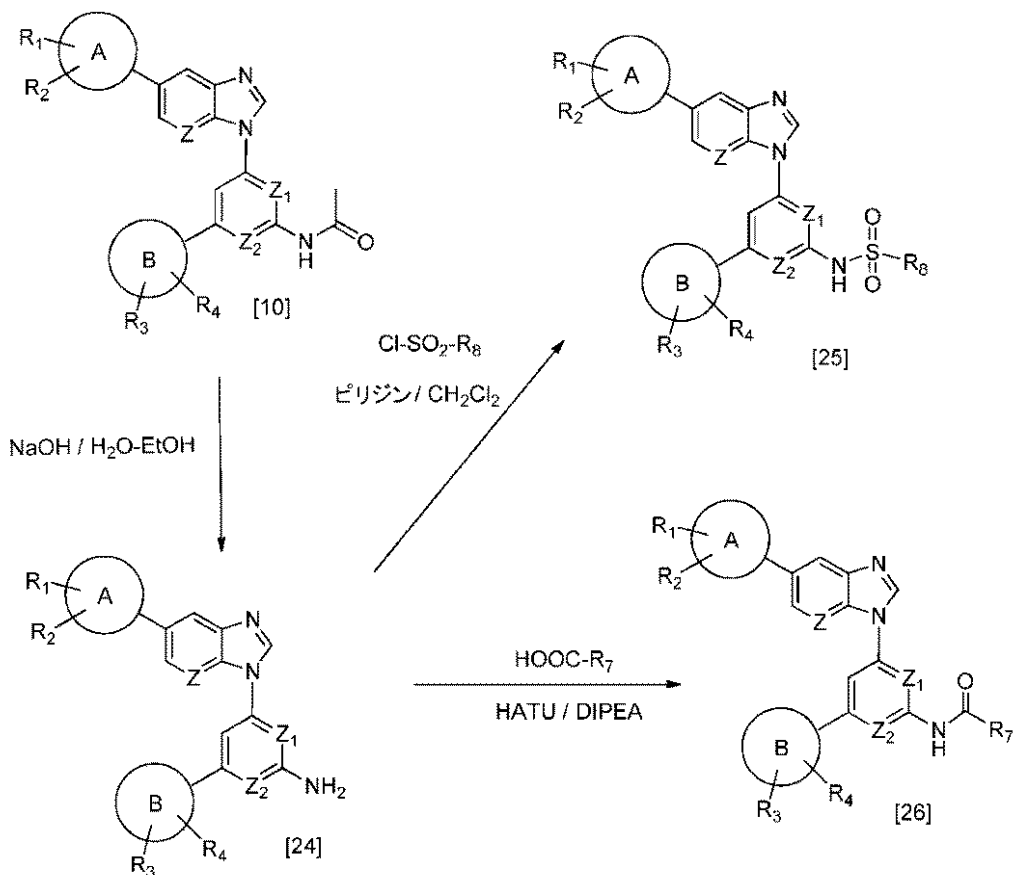
50

媒中で $\text{Cl} - \text{SO}_2\text{R}_8$ と処理することにより製造することができる。式 (I) の化合物であって、式中、 R_5 が $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ であり、かつ R_7 が C_{1-7} アルキルまたは C_{1-7} アルキルアミノ C_{1-7} アルキルである化合物は、例えば、アミン [24] を、2 - (1H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸メタンアミニウム (HATU) および DIPEA の存在下、DMF などの適切な溶媒中で $\text{HOOC} - \text{R}_7$ と反応させることにより製造することができる。

【0044】

【化17】

スキーム 10.



10

20

30

【0045】

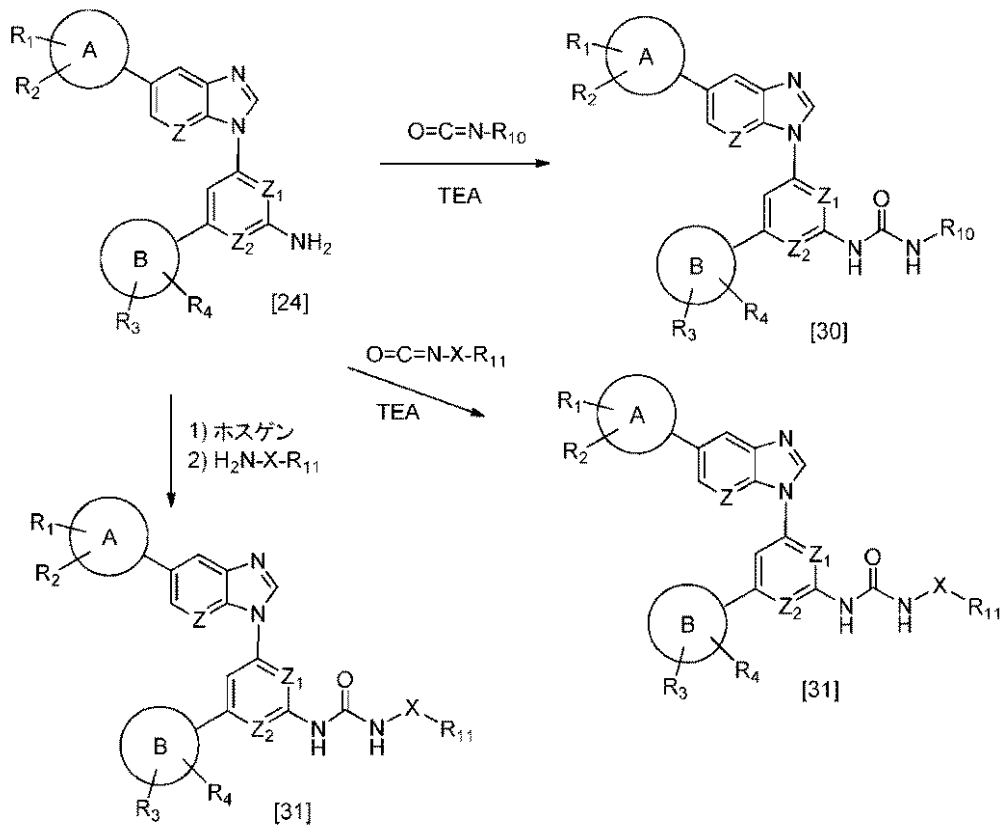
式 (I) の化合物であって、式中、 R_7 が $-\text{NH} - \text{R}_{10}$ または $-\text{NH} - \text{X} - \text{R}_{11}$ である化合物は、例えば、スキーム 11 にしたがって、アミン [24] を、トリエチルアミン (TEA) などの適切な塩基の存在下、イソシアナート誘導体 $\text{O}=\text{C}=\text{N} - \text{R}_{10}$ または $\text{O}=\text{C}=\text{N} - \text{X} - \text{R}_{11}$ と、 n - ブタノールなどの適切な溶媒中で反応させることにより製造することができる。あるいは、 R_7 が $-\text{NH} - \text{X} - \text{R}_{11}$ である化合物は、アミン [24] を DCM などの適切な溶媒中、ホスゲンで処理し、その後 $\text{H}_2\text{N} - \text{X} - \text{R}_{11}$ で処理することにより製造することができる (スキーム 11 参照)。

40

【0046】

【化 18】

スキーム 11.



10

20

【0047】

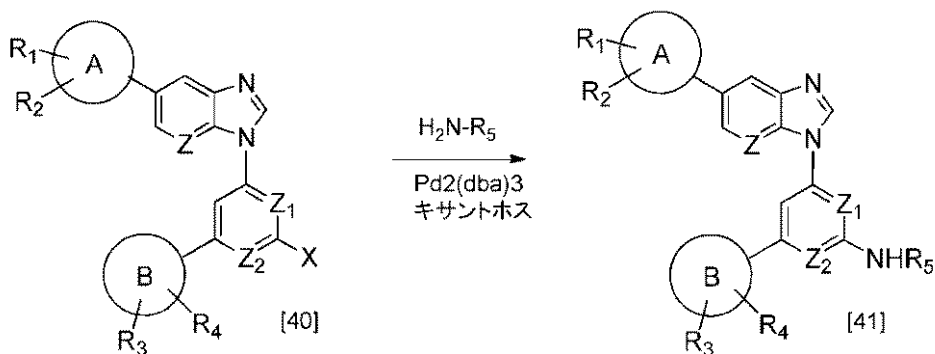
R₅が-C(O)R₇、-SO₂R₈または任意に置換された5～6員複素環である化合物は、スキーム12にしたがって、化合物[40]（式中、XがBrまたはClなどのハロゲンであり、R₁、R₂、R₃、R₄、Z、Z₁、Z₂および環Bは上記で定義したとおりである）から開始して、キサントホスなどの金属キレート配位子の存在下、パラジウム（例えばPd₂(dba)₃）触媒C-Nカップリングを用いて製造することもできる。

30

【0048】

【化 19】

スキーム 12.



40

【0049】

式(I)の化合物は、スキーム13にしたがって、化合物[42]を化合物[43]と反応させて化合物[44]（式中、XがClまたはBrなどのハロゲンであり、R₁、R₂、R₃、R₄、Z、Z₁、Z₂および環Bは上記で定義したとおりである）を生成し、その後

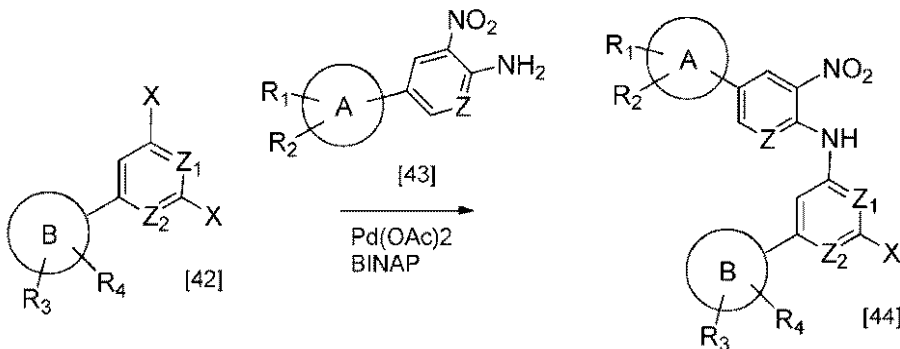
50

スキーム 1 のように二環式環を閉環し、スキーム 1 2 にしたがって - N H R₅ 基を付加することにより製造することもできる。

【 0 0 5 0 】

【 化 2 0 】

スキーム 13.



10

【 0 0 5 1 】

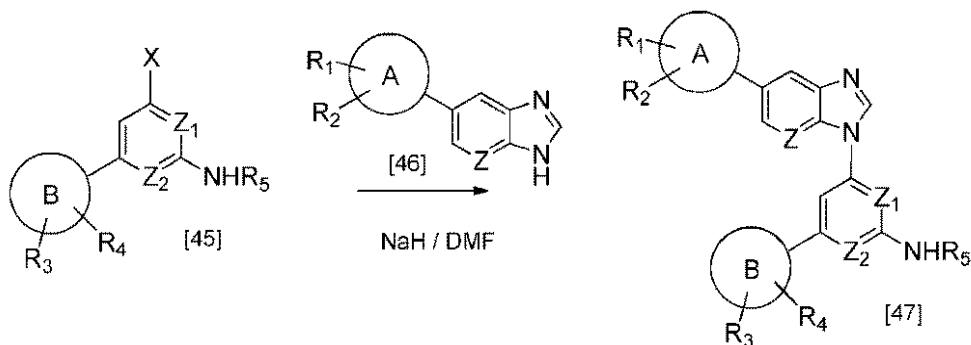
式 (I) の化合物は、スキーム 1 4 にしたがって、化合物 [4 5] を化合物 [4 6] (式中、X が C l または B r などのハロゲンであり、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Z、Z₁、Z₂、環 A および環 B は上記で定義したとおりである) と反応させて製造することもできる。

20

【 0 0 5 2 】

【 化 2 1 】

スキーム 14.



30

【 0 0 5 3 】

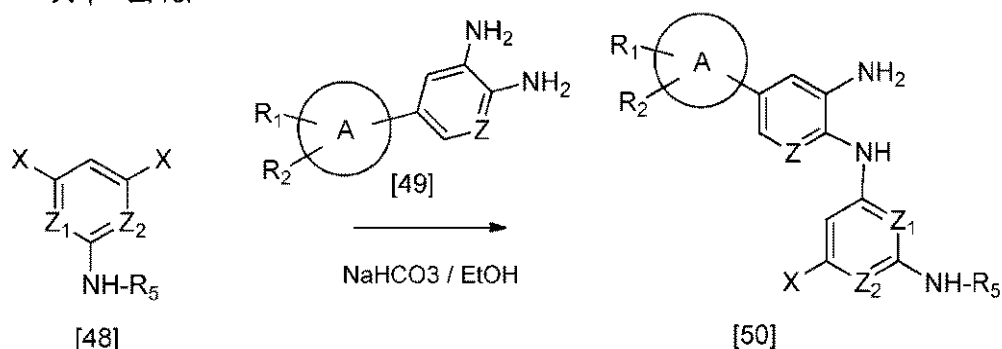
式 (I) の化合物は、スキーム 1 5 にしたがって、化合物 [4 8] を化合物 [4 9] (式中、X が C l または B r などのハロゲンであり、R₁、R₂、R₅、Z、Z₁、Z₂、環 A および環 B は上記で定義したとおりである) と反応させて製造することもできる。生成された化合物 [5 0] は、スキーム 1 に記載したように、二環式環の閉環およびスズキカップリングにより B 環の付加に付して式 (I) の化合物を得ることができる。

40

【 0 0 5 4 】

【化 2 2】

スキーム 15.



10

【0055】

薬学的に許容され得る塩は製剤の分野において周知である。これらの塩の非限定的な例としては、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、および塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の非限定的な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。無機または有機酸との塩の非限定的な例としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩およびアスコルビン酸塩などが挙げられる。薬学的に許容され得るエステルは、適用できる場合、医薬の分野において慣用されている薬学的に許容され得る酸を用いて既知の方法により製造することができ、遊離の形態の薬理的性質を保持する。これらのエステルの非限定的な例としては、脂肪族または芳香族アルコールのエステル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチルエステルが挙げられる。リン酸エステルおよび炭酸エステルもまた本発明の範囲内である。

20

【0056】

本明細書に用いられる用語は、以下の意味を有する。

【0057】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「ハロ」または「ハロゲン」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を意味する。

30

【0058】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「C₁₋₇アルキル」は、1、2、3、4、5、6または7個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基を意味する。C₁₋₇アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、iso - ペンチルおよびn - ヘキシルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。用語「C₁₋₃アルキル」は、1、2または3個の炭素原子を有する「C₁₋₇アルキル」の好ましい実施形態を意味する。

40

【0059】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「C₃₋₇シクロアルキル」は、3、4、5、6または7個の炭素原子を含む飽和の環状の炭化水素基を意味する。シクロアルキルの代表的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0060】

本明細書において用いられる用語「C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₇アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義されるC₁₋₇アルキル基を通して付加される、本明細書において定義されるC₃₋₇シクロアルキル基を意味する。

【0061】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「C₂₋₇アルケニ

50

ル」は、2～7個の炭素原子を有し、1つまたはいくつかの二重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味する。代表的な例としては、エテニル、プロペニルおよびシクロヘキセニルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0062】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「シアノ」は、-CN基を意味する。本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「カルボキシ」は、-COOH基を意味する。本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「カルボニル」は、酸素原子に二重結合した炭素原子(C=O)を意味する。本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「オキソ」は、二重結合により他の原子に結合される酸素原子(=O)を意味する。

10

【0063】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「C₁₋₇アルコキシ」は、酸素原子を通して親分子部分に付加される、本明細書において定義されるC₁₋₇アルキルを意味する。C₁₋₇アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0064】

本明細書において用いられる用語「ヒドロキシC₁₋₇アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義されるC₁₋₇アルキル基を通して付加される、本明細書において定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシC₁₋₇アルキルの代表的な例としては、ヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、1-メチル-1-ヒドロキシエチルおよび1-メチル-1-ヒドロキシプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

【0065】

本明細書において用いられる用語「ハロC₁₋₇アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義されるC₁₋₇アルキル基を通して付加される、本明細書において定義される少なくとも1つのハロゲン基を意味する。ハロC₁₋₇アルキルの代表的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチルおよび3-プロモプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

【0066】

本明細書において用いられる用語「シアノC₁₋₇アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義されるC₁₋₇アルキル基を通して付加されるシアノ基を意味する。シアノC₁₋₇アルキルの代表的な例としては、シアノメチル、1-シアノエチル、1-シアノプロピルおよび2-シアノプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0067】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「カルボキシC₁₋₇アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義されるC₁₋₇アルキル基を通して付加されるカルボキシ基を意味する。

40

【0068】

本明細書において用いられる用語「ハロC₁₋₇アルコキシ」は、親分子部分に本明細書において定義されるC₁₋₇アルコキシ基を通して付加される、本明細書において定義される少なくとも1つのハロゲン基を意味する。

【0069】

本明細書において用いられる用語「フェニルC₁₋₇アルコキシ」は、親分子部分に本明細書において定義されるC₁₋₇アルコキシ基を通して付加される、少なくとも1つのフェニル基を意味する。

【0070】

50

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「 C_{1-7} アルキルカルボニル」は、親分子部分に本明細書において定義されるカルボニル基を通して付加される、本明細書において定義される C_{1-7} アルキル基を意味する。

【0071】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「 C_{1-7} アルコキシカルボニル」は、親分子部分に本明細書において定義されるカルボニル基を通して付加される、本明細書において定義される C_{1-7} アルコキシ基を意味する。

【0072】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「 C_{1-7} アルコキシカルボニル C_{1-7} アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される C_{1-7} アルキル基を通して付加される、本明細書において定義される C_{1-7} アルコキシカルボニル基を意味する。

10

【0073】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「アミノカルボニル」は、親分子部分に本明細書において定義されるカルボニル基を通して付加されるアミノ基を意味する。

【0074】

本明細書において用いられる用語「アミノ C_{1-7} アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される C_{1-7} アルキル基を通して付加される少なくとも1つのアミノ基を意味する。アミノ C_{1-7} アルキルの代表的な例としては、アミノメチル、2 - アミノエチル、1 - アミノエチル、2, 2 - ジアミノエチル、3 - アミノプロピル、2 - アミノプロピル、4 - アミノブチルおよび1 - メチル - 1 - アミノエチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

【0075】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「 C_{1-7} アルキルアミノ」は、親分子部分にアミノ基を通して付加される、本明細書において定義される少なくとも1つの C_{1-7} アルキル基を意味する。 C_{1-7} アルキルアミノの代表的な例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびN - エチル - N - メチルアミノなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

【0076】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「 C_{1-7} アルキルアミノ C_{1-7} アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される C_{1-7} アルキル基を通して付加される、本明細書において定義される少なくとも1つの C_{1-7} アルキルアミノ基を意味する。

【0077】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「カルボキシ C_{1-7} アルキルアミノ」は、親分子部分に本明細書において定義される C_{1-7} アルキルアミノ基を通して付加される本明細書において定義される少なくとも1つのカルボキシ基を意味する。

40

【0078】

本明細書において用いられる用語「 C_{1-7} アルコキシ C_{1-7} アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される C_{1-7} アルキル基を通して付加される、本明細書において定義される少なくとも1つの C_{1-7} アルコキシ基を意味する。

【0079】

本明細書において使用される用語「 C_{1-7} アルコキシカルボニル C_{1-7} アルキル」は、親分子部分に本明細書において定義される C_{1-7} アルキル基を通して付加される、本明細書において定義される少なくとも1つの C_{1-7} アルコキシカルボニル基を意味する。

【0080】

様々な残基と関連して本明細書において使用される用語「置換された」は、フッ素、塩

50

素、臭素、ヨウ素などのハロゲン置換基、または C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アシル C_{1-7} アルキルアミノ、アミノ C_{1-7} アルキル、ニトロ、シアノ、チオールまたはメチルスルホニル置換基を意味する。好ましい置換基は、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、ハロ C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-7} アルコキシおよびメチルスルホニル置換基である。特に好ましい置換基は、1～3個の C_{1-3} アルキル置換基である。

【0081】

「置換された」基は、1～3個、好ましくは1個または2個の上記置換基を含むことができる。

【0082】

本明細書において用いられる用語「5～6員複素環」は、5または6個の環原子を有する飽和環、部分飽和環または芳香環であって、その1～4個の原子がN、OおよびSからなる群より選択されるヘテロ原子である環を意味する。5～6員複素環の代表的な例としては、ピラゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、ピリミジニル、ピリジニル、テトラゾリル、ピペラジニル、フラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、テトラヒドロピラニル、1,2,4-オキサジアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリルおよび4,5-ジヒドロイミダゾリル環などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0083】

本明細書において用いられる用語「5～12員複素環」は、5～12個の環原子を有する単環式もしくは二環式の、飽和環、部分飽和環または芳香環であって、その1～5個の原子がN、OおよびSからなる群より選択されるヘテロ原子である環を意味する。5～12員複素環の代表的な例としては、上記例に加えて、インダゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリルおよびベンゾフラニル環などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0084】

本明細書において用いられる用語「5～12員炭素環」は、炭素原子のみからなる5～12個の環原子を有する飽和環、部分飽和環または芳香環を意味する。5～12員炭素環の代表的な例としては、フェニル、ナフチルおよびシクロヘキシル環などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0085】

上述の式(I)の定義は、化合物の可能であるすべての同位体および、ZおよびE異性体(シスおよびトランス異性体)などの幾何異性体を含む立体異性体、およびジアステレオマーおよびエナンチオマーなどの光学異性体などの異性体、ならびにリン酸エステルおよび炭酸エステルなどのすべてのプロドラッグエステルを含める。

【0086】

本発明の化合物は、少なくとも1つのキラル中心を有することができるということは、当業者によって理解されるであろう。したがって、化合物は、任意に、光学的に活性な形態またはラセミ体で存在することができる。式(I)は、任意のラセミ体または光学的に活性な形態またはそれらの混合物を含むことが理解されるべきである。1つの実施形態においては、化合物は純粋な(R)-異性体である。また別の実施形態においては、化合物は純粋な(S)-異性体である。別の実施形態においては、化合物は(R)異性体および(S)異性体の混合物である。別の実施形態では、化合物は(R)異性体と(S)異性体との等量混合物を含むラセミ混合物である。化合物は2つのキラル中心を有する場合もある。そのような場合には、1つの実施形態によれば、本発明の化合物は、純粋なジアステレオマーである。他の実施形態によれば、化合物はいくつかのジアステレオマーの混合物である。個々の異性体は、出発物質の対応する異性体を用いて得てもよく、または慣用の分離方法にしたがい最終化合物の製造後に分離してもよい。光学異性体、例えばエナンチ

10

20

30

40

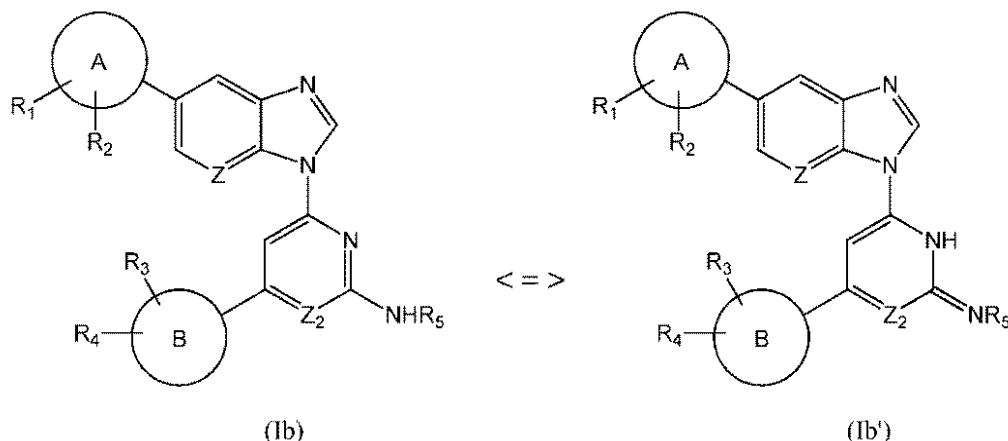
50

オマーまたはジアステレオマーのその混合物からの分離には、慣用の分割方法、例えば分別結晶を用いてもよい。

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物は、互変異性体として、または化合物のプロトンが1つの原子から別の原子にシフトするその等量混合物として存在してもよい。互変異性体の例としては、アミド・イミド、ケト・エノール、フェノール・ケト、オキシム・ニトロソ、ニトロ・アシ、イミン・エナミンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。式(I)の化合物の互変異性型は、たとえ1つの互変異性型しか示されていないくても、式(I)の化合物に包含すべきことが意図されている。例えば、式(I b ')

【 化 2 3 】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Z 、 Z_2 ならびに環AおよびBは上記で定義したとおりである)の化合物は、式(I b)のアミド化合物のイミド互変異性体であり、したがって、本明細書に定義されるように、式(I)の範囲内である。

【 0 0 8 8 】

式(I)の好ましい化合物の例としては、

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プ

ロパン - 2 - スルホンアミドのイミド型 ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミドのイミド型のナトリウム塩 ;

N - (3 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (3 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アセトアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (6 - (5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (3 , 5 - ジフルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)

10

20

30

40

50

- 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (3 , 5 - ジフルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アセトアミド ;

N - (4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (3 - クロロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (5 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (6 - (5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アセトアミド ;

1 - (1 - (6 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル ;

N - (4 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

またはそれらの薬学的に許容され得る塩もしくは互変異性体が挙げられる。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物は、年齢、体重、民族、患者の症状、治療すべき症状、投与経路および

10

20

30

40

50

使用する活性成分によって、通常1日あたり約0.1～約5000mg、好ましくは約1～約2000mgの範囲の治療的に有効な量で患者に投与することができる。本発明の化合物は、本技術分野において既知の原理を用いて投与形態に製剤化することができる。化合物は、そのまま、または適切な薬学的賦形剤と組み合わせ、錠剤、顆粒剤、カプセル、座剤、エマルジョン、懸濁液または溶液などの形態で患者に投与することができる。組成物のための適切な成分の選択は、当業者にとって日常的な作業である。適切な担体、溶媒、ゲル形成成分、分散形成成分、抗酸化剤、着色剤、甘味料、湿潤剤およびこの技術分野において通常用いられている他の成分も使用することができる。活性化合物を含む組成物は、経腸でまたは非経口で投与することができ、経口経路が最も好ましい経路である。組成物における活性化合物の含有量は、組成物の全重量に対して約0.5～100%であり、好ましくは約0.5～約20%である。

10

【0090】

本発明の化合物は、単独活性成分として、またはがんなどの特定の疾患の治療のための1つ以上の他の活性成分と組み合わせ対象に投与することができる。

【0091】

本発明は、以下の実験および実施例により、より詳細に説明される。実験および実施例は、説明の目的のみを意図しており、特許請求の範囲に定義された本発明の範囲を制限するものではない。

【実施例】

【0092】

実験

1. FGFR1キナーゼの阻害

FGFR1アッセイ

化合物をFGFR1キナーゼを用いてTR-FRETアッセイにおいてスクリーニングした。FGFR1 [アップステート (Upstate)、米国] キナーゼ5ngをアッセイに用いた。化合物をそのキナーゼと共に室温で30分間インキュベートした。インキュベーション後、混合基質 [40nM UltraLight ポリGT (パーキンエルマー、米国) および13μM ATP (シグマ)] を添加した。上記反応を、30分のキナーゼ反応の後、40mMのEDTAの添加により停止させた。Eu-標識化抗ホスホチロシン抗体 [パーキンエルマー、米国] を0.5nMで添加し、615nm/665nm [340nmで励起] での蛍光発光を測定した。まず、化合物を100nMおよび1μM濃度でスクリーニングした。FGFR1の100nMで>50%阻害を有する化合物を、総用量応答試験に供した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は1%とした。IC₅₀決定のために、1/3段階希釈を、20mM DMSO原液から行った。これらの2μlを、20μlの反応混合物 [全反応容量20μl] を含むテストウェルに移した。蛍光は、パーキンエルマー・ワラック1420多重標識計数器 Victor 3 (Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3) で測定した。IC₅₀は、用量応答データを、Graph Pad PrismソフトウェアV5を用いてS字形曲線適合方程式へのフィッティングにより決定した。

30

【0093】

結果

異なるキナーゼでの本発明の選択された化合物の酵素活性および選択性を表1に示す。本発明の化合物は、強力なそして選択的なFGFRキナーゼ阻害剤であることがわかった。

40

【0094】

【表 1】

表 1. FGFR1キナーゼの阻害

化合物	1000 nMでの FGFR1の阻害 (%)	FGFR1阻害の IC ₅₀ (nM)
実施例 1	97	16.5
実施例 2	99	3.9
実施例 2 (イミド)	97	3.3
実施例 4	98	4.3
実施例 5	99	1.1
実施例 5 (イミド)	98	4.4
実施例 6	99	1.7
実施例 6 (イミド)	98	1.7
実施例 8	99	5.42
実施例 8 (イミド)	97	3.3
実施例 10	97	5.8
実施例 11	98	2.8
実施例 11 (イミド)	98	3.2
実施例 12	97	1.5
実施例 12 (イミド)	99	5.2
実施例 14	98	14.4
実施例 16	97	3.4
実施例 17	96	4.6
実施例 17 (イミド)	97	5.2
実施例 18	97	5
実施例 19	96	28.5
実施例 21	99	3.7
実施例 22	97	9.2
実施例 23	97	10
実施例 25	97	3.1
実施例 26	94	21.9
実施例 28	97	7.2
実施例 29	97	9.7
実施例 30	96	24
実施例 32	99	21.7
実施例 33	99	2
実施例 34	99	1.6
実施例 35	99	2
実施例 36	99	4.7
実施例 37	99	1.3
実施例 38	87	12
実施例 39	81	294.2
実施例 40	76	293.5
実施例 41	93	32.7
実施例 43	94	43.4

10

20

30

40

本発明の化合物の製造は、以下の実施例により説明する。

【0096】

実施例

LCMSデータは、特段の断りがない限り、+veモードで記録した。

【0097】

中間体実施例 1

4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロアニリン

4 - ブロモ - 2 - ニトロアニリン (6 g、27.6 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (15 ml) 溶液を N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (6.90 g、33.1 mmol、1.2 当量) を添加し、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (2.25 g、27.6 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (8.79 g、82.9 mmol、3.0 当量) 水溶液を順次添加し、混合物をさらに 5 分間脱気し、その後 90 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 40 % 酢酸エチル) で精製し、表題の生成物を収率 75 % (4.5 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 218.21 ; 実測質量 : 218.9 [M + H]⁺ (rt : 0.390 分)。

10

20

【0098】

中間体実施例 2

3 - (4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0099】

a) 3 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.5 g、2.67 mmol) の DCM (10 ml) 溶液に、TEA (0.8 ml、5.35 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物を RT で 15 分間撹拌した。ついで、塩化メタンスルホニル (0.23 ml、2.94 mmol、1.1 当量) を加え、混合物を 3 時間撹拌した。その後、混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 × 50 ml) で抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 86 % (0.6 g) で得た。

30

【0100】

b) 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0.6 g、2.26 mmol) の DMF 溶液に、水素化ナトリウム (0.108 g、4.53 mmol、2 当量) を 0 ° で、加えて中間体実施例 2 (a) の化合物 (0.44 g、2.26 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を RT で 1 時間撹拌し、90 ° で 4 時間加熱し、氷でクエンチし、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を収率 50 % (0.4 g) で得た。

40

【0101】

c) 3 - (4 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (0.050 g、0.15 mmol) の脱気 (N_2 バブリング) した 1, 4 - ジオキサン (10 ml) 溶液に、中間体実施例 2 (b) の化合物 (0.052 g、0.15 mmol、1 当量)、Pd(PPh₃)₄ (16 mg、0.015 mmol、0.1 当量) および炭酸セシウム (0.118 g、0.36 mmol、2.5 当量) を中間体実施例 1 の手順を用いて加えた。混合物を 90 ° で 16 時間加熱した。反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して生成物を収率 40 % (20 mg) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 353.21 ; 実測質量 : 353.9 [M + H]⁺ (rt : 0.390 分)。

50

2 ; 実測質量 : 354.4 [M+H]⁺ (rt : 0.11分)。

【0102】

中間体実施例 3

4 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロアニリン

【0103】

a) 2 - (4 - ヨード - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミン 4 - ヨード - 1H - ピラゾール (2.8 g、10 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、炭酸セシウム (5.04 g、15 mmol、1.5 当量) および 2 - クロロ - N, N - ジメチルエタンアミン塩酸塩 (2.96 g、20 mmol、2 当量) を加え、混合物を RT で 8 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を収率 38% (1 g) で得た。

10

【0104】

b) 4 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロアニリン

実施例 3 (a) の化合物 (0.5 g、1.9 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (15 ml) 溶液を N₂ パブリングにより 5 分間脱気した。2 - ニトロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (0.74 g、2.8 mmol、1.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.16 g、0.2 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (0.5 g、4.7 mmol、2.5 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、混合物を 90 ° で 16 時間加熱した。反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 70% 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 65% (0.3 g) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 275.14 ; 実測質量 : 276.15 [M+H]⁺ (rt : 0.18分)。

20

【0105】

中間体実施例 4

5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

30

【0106】

a) 2 - ニトロ - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) アニリン

4 - ブロモ - 2 - ニトロアニリン (3 g、13.8 mmol) の DMF (12 ml) 溶液に、ピラゾール (1.12 g、16.4 mmol、1.2 当量)、酸化銅 (I) (0.1 g、0.69 mmol、0.05 当量) および炭酸セシウム (8 g、24.6 mmol、1.8 当量) を加え、混合物を 100 ° で一晩加熱した。混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 20% 酢酸エチル) で精製して表題の生成物を収率 53.5% (1.5 g) で得た。

40

【0107】

b) 5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

実施例 4 (a) の化合物 (0.5 g、2.5 mmol) および鉄粉 (1.39 g、25 mmol、10 当量) の混合物を、ギ酸 (20 ml) 中で一晩還流した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解し、ろ過した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 87% (0.4 g) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 184.07 ; 実測質量 : 185.3 [M+H]⁺ (rt : 0.097分)。

【0108】

中間体実施例 5

N - (6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)シクロブ

50

ロパンスルホンアミド

【0109】

a) 2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン

2, 6 - ジクロロ - 4 - ヨードピリジン (1 . 5 g、5 . 4 9 m m o l) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (1 5 m l) 溶液を N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。2, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (0 . 8 6 g、5 . 4 9 m m o l、1 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd (d p p f) Cl_2 (0 . 3 5 8 g、0 . 4 3 m m o l、0 . 0 8 当量) および炭酸ナトリウム (1 . 4 5 g、1 3 . 7 m m o l、2 . 5 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、混合物を 9 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、ヘキサン中 3 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 9 8 . 5 % (1 . 4 g) で得た。

10

【0110】

b) N - (6 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

中間体実施例 5 (a) の化合物 (0 . 9 g、3 . 4 6 m m o l) のジオキサン (2 0 m l) 溶液を N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (0 . 3 6 g、2 . 9 4 m m o l、1 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (3 9 m g、0 . 1 7 3 m m o l、0 . 0 5 当量) およびキサントホス (2 0 0 m g、0 . 3 5 m m o l、0 . 1 当量) および CS_2CO_3 (3 . 3 7 g、1 0 . 4 m m o l、3 . 0 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、その後 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 5 0 % (0 . 6 g) で得た。

20

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 11.05 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H) .

【0111】

中間体実施例 6

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

中間体実施例 1 の化合物 (3 g、1 3 . 7 m m o l) および鉄粉 (7 . 6 8 g、1 3 7 m m o l、1 0 当量) の混合物をギ酸 (5 0 m l) 中で一晚還流した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解し、ろ過した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 5 5 . 5 % (1 . 5 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 1 9 8 . 0 9 ; 実測質量 : 1 9 9 . 2 [M + H] $^+$ (r t : 0 . 0 9 7 分) .

30

【0112】

中間体実施例 7

5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (5 g、2 3 m m o l) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (5 0 m l) 溶液を N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (7 . 2 g、3 7 m m o l、1 . 5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd (d p p f) Cl_2 (1 . 8 8 g、2 . 3 m m o l、0 . 1 当量) および炭酸ナトリウム (6 . 1 g、5 2 m m o l、2 . 5 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、混合物を 9 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、ヘキサン中 7 0 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 5 0 % (2 . 5 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 2 1 9 . 0 8 ; 実測

40

50

質量：220.1 [M+H]⁺ (rt: 0.22分)。

【0113】

中間体実施例 8

4 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロアニリン

【0114】

a) 4 - (2 - (4 - ブロモ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)モルホリン

4 - (2 - クロロエチル)モルホリン (2.55 g、13.6 mmol) および 4 - ブロモ - 1H - ピラゾール (2 g、13.6 mmol、1 当量) の DMF (50 ml) 溶液に、K₂CO₃ (0.16 g、6.72 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を RT で 24 時間撹拌した。ついで、混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を収率 57% (2 g) で得た。

10

【0115】

b) 4 - (2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)エチル)モルホリン

中間体実施例 8 (a) の化合物 (1 g、3.8 mmol) の DME (15 ml) 溶液を 5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。ビスピナコラトジボラン (1.46 g、5.7 mmol、1.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.313 g、0.38 mmol、0.1 当量) および酢酸カリウム (1.32 g、13.4 mmol、3.5 当量) を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、ついで混合物を 100 ° で 4 時間加熱した。その後、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50% 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 87% (1 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 307.2; 実測質量: 308.5 [M+H]⁺ (rt: 0.10 分)。

20

【0116】

c) 4 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロアニリン

中間体実施例 8 (b) の化合物 (1 g、4.6 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (15 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。4 - ブロモ - 2 - ニトロアニリン (1.41 g、4.6 mmol、1 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.38 g、0.46 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (1.41 g、13.8 mmol、3 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、ついで混合物を 100 ° で 4 時間加熱した。その後、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50% 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 42% (0.6 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 317.15; 実測質量: 318.05 [M+H]⁺ (rt: 0.20 分)。

30

【0117】

中間体実施例 9

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

4 - ブロモ - 2 - ニトロアニリン (3 g、13.8 mmol) の DMF (12 ml) 溶液に、イミダゾール (2.71 g、27.6 mmol、2 当量)、酸化銅 (I) (0.1 g、0.69 mmol、0.05 当量) および炭酸セシウム (13.4 g、41.4 mmol、3 当量) を加え、混合物を 100 ° で一晩加熱した。混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50% 酢酸エチル) で精製して表題の生成物を収率 40% (1.1 g) で得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H)。

40

50

【0118】

中間体実施例 10

5 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

【0119】

a) 2 - ニトロ - 4 - ((トリメチルシリル)エチニル)アニリン

4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン (1 g、3.8 mmol) の DMF - Et₃N (1 : 1、20 ml) 溶液を、15 分間の N₂ バブリングにより脱気した。Pd(PPh₃)₄ (0.22 g、0.19 mmol、0.05 当量)、ヨウ化銅(I) (0.073 g、0.386 mmol、0.1 当量) およびエチニルトリメチルシラン (0.45 ml、4.63 mmol、1.2 当量) を順次加え、混合物を RT で 12 時間撹拌した。混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 10 % 酢酸エチル) で精製して表題の生成物を収率 67 % (0.6 g) で得た。

10

【0120】

b) 4 - エテニル - 2 - ニトロアニリン

中間体実施例 10 (a) の化合物 (0.5 g、2.15 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、0 で TBAF (0.5 g、2.17 mmol、1.2 当量) を加え、混合物を 0.5 時間撹拌した。混合物をシリカ床でろ過し、蒸留して表題の生成物を収率 86 % (0.3 g) で得た。

20

【0121】

c) 4 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロアニリン

中間体実施例 10 (b) の化合物 (0.3 g、1.85 mmol)、ナトリウムアジド (0.24 g、3.7 mmol、1.0 当量)、ヨウ化メチル (0.23 g、1.85 mmol、1.0 当量)、アスコルビン酸ナトリウム (0.36 g、1.85 mmol、1.0 当量) および硫酸銅五水和物 (0.23 g、0.92 mmol、0.5 当量) の、DMF、THF および水 (1 : 1 : 0.5、5 ml) の混合物を、RT で 12 時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、形成した沈殿をろ過し、乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 30 % 酢酸エチル) で精製して表題の生成物を収率 25 % (100 mg) で得た。

30

【0122】

d) 5 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

中間体実施例 10 (c) の化合物 (0.1 g、0.42 mmol) のギ酸 (2 ml) 溶液に、鉄 (0.23 g、4.2 mmol) を添加し、100 で 16 時間加熱した。ギ酸を減圧下で留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 33 % (30 mg) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 213.1 ; 実測質量 : 214.1 [M + H]⁺ (rt : 0.14 分)。

40

【0123】

中間体実施例 11

5 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

【0124】

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

2 - ニトロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (1.45 g、5.55 mmol、1.1 当量) の 1, 2 - ジメトキシエタン (15 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール (0.81 g、5 mmol、1 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.4 g、0.5 mmol、0.1 当量

50

）および炭酸ナトリウム（1.59 g、15 mmol、3当量）水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、混合物を 100 で 4 時間加熱した。ついで、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー（60～120 シリカゲル、ヘキサン中 50 % 酢酸エチル）により精製し、表題の生成物を収率 60 %（0.6 g）で得た。LC-MS（ESI）：計算質量：218.08；実測質量：219.2 [M+H]⁺（rt：0.09 分）。

【0125】

b) 5 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

中間体実施例 11 (a) の化合物（0.3 g、1.376 mmol）のギ酸（5 ml）溶液に、鉄（0.77 g、13.76 mmol）を添加し、混合物を 90 で 12 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 26 %（0.07 g）で得た。LC-MS（ESI）：計算質量：198.09；実測質量：199.2 [M+H]⁺（rt：0.10 分）。

【0126】

中間体実施例 12

5 - ((トリメチルシリル)エチニル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

【0127】

a) 5 - ヨード - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン（1 g、3.7 mmol）のギ酸（10 ml）溶液に、鉄（2.1 g、37 mmol）を加え、90 で 12 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 68 %（0.85 g）で得た。LC-MS（ESI）：計算質量：243.95；実測質量：244.8 [M+H]⁺（rt：0.173 分）。

【0128】

b) 5 - ((トリメチルシリル)エチニル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

中間体実施例 12 (a) の化合物（0.7 g、2.56 mmol）の DMF-Et₃N（1：1、10 ml）溶液を、15 分間の N₂ バブリングにより脱気した。Pd(dppf)Cl₂（0.11 g、0.14 mmol、0.05 当量）、ヨウ化銅(I)（0.054 g、0.25 mmol、0.1 当量）およびエチニルトリメチルシラン（0.3 g、3.15 mmol、1.1 当量）を順次加え、混合物を RT で 12 時間撹拌した。混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣をヘキサンから再結晶して表題の生成物を収率 57 %（0.35 g）で得た。LC-MS（ESI）：計算質量：214.09；実測質量：215.5 [M+H]⁺（rt：0.22 分）。

【0129】

中間体実施例 13

4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

中間体実施例 1 の化合物（1 g、4.58 mmol）の THF（10 ml）溶液に、塩化アンモニウム（1.486 g、27.5 mmol、6 当量）の水（5 ml）溶液および亜鉛（1.78 g、27.5 mmol、6 当量）を加えた。反応混合物を RT で 6 時間撹拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、酢酸エチル（3 × 100 ml）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー（60～120 シリカゲル、DCM 中 3 % メタノール）により精製して、表題の生成物を収率 58 %（0.5 g）で得た。LC-MS（ESI）：計算質量：188.11；実測質量：189.0 [M+H]⁺（rt：0.113 分）。

【0130】

中間体実施例 14

1 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

10

20

30

40

50

- 4 - カルボン酸エチル

【0131】

a) 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - アミン

5 - ニトロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 g、44.2 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液に、Pd / C を加え、反応混合物を RT で 16 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、ジエチルエーテルで洗浄することにより精製し、表題の生成物を収率 85 % (2.5 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 133.06 ; 実測質量 : 134.2 [M + H]⁺ (r t : 0.175 分)。

10

【0132】

b) 5 - アジド - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール

中間体実施例 14 (a) の化合物 (2 g、15 mmol) の濃 HCl (8 ml) 溶液に、0 で、NaNO₂ (1.3 g、18.7 mmol、1.25 当量) の水溶液を滴下し、混合物を 0 で 30 分間攪拌した。その後、NaN₃ (1.13 g、18.7 mmol、1.25 当量) を 0 で加え、混合物を 15 分間攪拌した。混合物を中間体実施例 1 (a) と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して生成物を収率 75 % (1.8 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 159.05 ; 実測質量 : 160.0 [M + H]⁺ (r t : 0.136 分)。

20

【0133】

c) 1 - (1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル

中間体実施例 14 (b) の化合物 (1.75 g、10.99 mmol)、プロピオン酸エチル (1.08 g、10.99 mmol、1.0 当量)、アスコルビン酸ナトリウム (0.22 g、1.09 mmol、0.1 当量) および硫酸銅五水和物 (30 mg、0.1 mmol、0.01 当量) の t - ブタノールおよび水 (1 : 0.5、20 ml) の混合物を、RT で 48 時間攪拌した。揮発分を蒸発させ、反応混合物を CH₂Cl₂ 中 10 % メタノール (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた明るい茶色の固体 (1.6 g、収率 56.6 %) を、さらに精製することなく、直接次工程に供した。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 257.09 ; 実測質量 : 258.05 [M + H]⁺ (r t : 0.193 分)。

30

【0134】

中間体実施例 15

N - (6 - クロロ - 4 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【0135】

a) 1 - プロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロベンゼン

2 - プロモ - 5 - フルオロフェノール (3 g、15.7 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に、炭酸セシウム (7.7 g、23.56 mmol、1.5 当量) およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (6 g、39.26 mmol、2.5 当量) を添加し、反応混合物を 100 で 15 時間加熱した。ついで、反応混合物を、水および酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 10 % 酢酸エチル) により収率 58 % (2.2 g) に精製した。

40

【0136】

b) 2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) ピリジン

中間体実施例 15 (a) の化合物 (2.2 g、9.13 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。2, 6 - ジクロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)

50

ピリジン (2.75 g、10.04 mmol、1.1 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.74 g、0.9 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (2.9 g、27.3 mmol、2.5 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、その後 110 で 4 時間加熱した。ついで、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 10 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 43 % (1.2 g) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 306.98 ; 実測質量 : 307.85 [M+H]⁺ (rt : 2.0 分)。

【0137】

c) N - (6 - クロロ - 4 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

中間体実施例 15 (b) の化合物 (0.5 g、1.62 mmol) のジオキサン (10 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (0.19 g、1.62 mmol、1 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (18 mg、0.08 mmol、0.05 当量) およびキサントホス (46 mg、0.08 mmol、0.05 当量) および炭酸セシウム (1.56 g、4.8 mmol、3.0 当量) を順次加え、反応混合物をさらに 5 分間脱気し、その後 100 で 5 時間加熱した。反応混合物をセライト床を通してろ過し、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 30 % 酢酸エチル) により収率 47 % (0.3 g) に精製した。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 392.02 ; 実測質量 : 392.85 [M+H]⁺ (rt : 1.82 分)。

【0138】

中間体実施例 16

N - (6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

中間体実施例 5 (a) の化合物 (0.5 g、1.92 mmol) のジオキサン (20 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。アセトアミド (0.11 g、1.92 mmol、1 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (43 mg、0.19 mmol、0.1 当量) およびキサントホス (222 mg、0.38 mmol、0.2 当量) および Cs₂CO₃ (1.88 g、5.76 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物をさらに 5 分間脱気し、その後 100 で 16 時間加熱した。反応混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 30 % 酢酸エチル) により精製して、表題の生成物を収率 64.5 % (0.35 g) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 282.04 ; 実測質量 : 283.0 [M+H]⁺ (rt : 1.60 分)。

【0139】

実施例 1

4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン

【0140】

a) 6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル) ピリジン - 2 - アミン

中間体実施例 5 (a) の化合物 (0.8 g、3.07 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (0.8 g、3.69 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (0.027 g、0.123 mmol、0.04 当量) および BINAP (0.076 g、0.123 mmol、0.04 当量) および tert - ブトキシカリウム (0.69 g、

6.15 mmol、2.0 当量)を順次加え、混合物をさらに5分間脱気し、その後100で5時間加熱した。混合物をセライト床を通してろ過し、酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、ヘキサン中30%酢酸エチル)により収率29.5%(0.4 g)に精製した。LC-MS(ESI): 計算質量: 441.2; 実測質量: 442.0 [M+H]⁺(rt: 1.84分)。

【0141】

b) 1-(6-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

10

実施例1(a)の化合物(0.4 g、0.907 mmol)のギ酸(5 ml)溶液に、鉄(0.5 g、9.07 mmol)を加え、混合物を100で16時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率47%(0.18 g)で得た。LC-MS(ESI): 計算質量: 421.2; 実測質量: 422.5 [M+H]⁺(rt: 1.83分)。

【0142】

c) 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-アミン

20

実施例1(b)の化合物(0.07 g、0.166 mmol)のトルエン(5 ml)溶液を、5分間のN₂バブリングにより脱気した。1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(0.024 g、0.199 mmol、1.2 当量)を加え、混合物をさらに5分間脱気した。Pd₂(dba)₃(0.007 g、0.0083 mmol、0.05 当量)およびキサントホス(0.005 g、0.0083 mmol、0.05 当量)およびCs₂CO₃(0.162 g、0.4988 mmol、3.0 当量)を、実施例1(a)の手順を用いて順次加え、混合物を100で16時間加熱した。混合物を実施例1(a)の手順を用いてろ過し、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取HPLCにより精製して、表題の生成物を収率15%(12 mg)で得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30-7.25 (d, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LC-MS(ESI): 計算質量: 482.18; 実測質量: 483.55 [M+H]⁺(rt: 1.57分)。

30

【0143】

実施例2

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

40

実施例1(b)の化合物(42 mg、0.1 mmol)のジオキサン(1 ml)溶液を、5分間のN₂バブリングにより脱気した。シクロプロパンスルホンアミド(0.11 g、0.1 mmol、1 当量)を加え、混合物をさらに5分間脱気した。酢酸パラジウム(2 mg、0.008 mmol、0.08 当量)およびキサントホス(5 mg、0.008 mmol、0.08 当量)およびCs₂CO₃(100 mg、0.3 mmol、3.0 当量)を加え、混合物をさらに5分間脱気し、ついで、100で16時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取HPLCにより精製して、表題の生成物を収率20%(10 mg)で得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.16-

50

3.09 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 506.1; 実測質量: 507.1 [M+H]⁺ (rt: 1.52分)。

【0144】

実施例2 (イミド)

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩

この化合物(34mg)は、実施例2の表題の化合物から開始して実施例17(イミド)に記載された手順を用いて製造した。所望の化合物は、エタノールから結晶化した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (s, 1H), 8.81-8.78 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.53-7.5 (d, 1H), 7.45-7.37 (dt, 1H), 7.27-7.20 (dt, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.9 (m, 1H), 0.81-0.8 (m, 2H), 0.6-0.58 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 506.1; 実測質量: 506.8 [M+H]⁺ (rt: 1.54分)。

【0145】

実施例3

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

この化合物は、実施例1(b)の化合物から、実施例2の手順を用いて製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.32-8.22 (m, 2H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 444.15; 実測質量: 445.3 [M+H]⁺ (rt: 1.43分)。

【0146】

実施例4

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド

この化合物は、実施例1(b)の化合物から、実施例2の手順を用いて製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 480.12; 実測質量: 481.05 [M+H]⁺ (rt: 1.39分)。

【0147】

実施例5

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)エタンスルホンアミド

この化合物は、実施例1(b)の化合物から、実施例2の手順を用いて製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (quartet, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 494.13; 実測質量: 494.8 [M+H]⁺ (rt: 1.5分)。

【0148】

実施例5 (イミド)

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)エタンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩

この化合物 (3 0 m g) は、実施例 5 の表題の化合物から開始して、実施例 1 7 (イミド) の手順を用いて製造した。所望の化合物は、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.83 (s, 1H), 8.8-8.7 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.52-7.49 (dd, 1H), 7.27-7.21 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11-3.04 (q, 2H), 1.14-1.07 (t, 3H) ; L C - M S (E S I) : 計算質量 : 4 9 4 . 1 3 ; 実測質量 : 4 9 5 . 1 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 4 2 分) 。

【 0 1 4 9 】

実施例 6

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミド

10

この化合物は、実施例 1 (b) の化合物から、実施例 2 の手順を用いて製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.1 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, 6H) ; L C - M S (E S I) : 計算質量 : 5 0 8 . 1 5 ; 実測質量 : 5 0 9 . 0 5 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 6 5 分) 。

【 0 1 5 0 】

実施例 6 (イミド)

20

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミドのイミド型

実施例 6 の化合物の粗残渣のスラリー (1 2 g) を 6 5 で T H F (1 6 6 m l) と共に攪拌し、熱い状態でろ過した。固体物質を真空下で乾燥し、表題の化合物 3 . 5 g を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.83-8.81 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.5-7.48 (d, 1H), 7.43-7.37 (dt, 1H), 7.25-7.21 (dt, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.65 (sep, 1H), 1.16-1.14 (d, 6H) ; L C - M S (E S I) : 計算質量 : 5 0 8 . 1 5 (遊離塩基) ; 実測質量 : 5 0 8 . 8 [M + H] ⁺ (遊離塩基) (r t : 1 . 5 1 分) 。

30

【 0 1 5 1 】

実施例 7

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - アミン

この化合物は、実施例 1 (b) の化合物から、実施例 2 の手順を用いて製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.5-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H) ; L C - M S (E S I) : 計算質量 : 4 8 0 . 1 6 ; 実測質量 : 4 8 1 . 1 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 3 9 分) 。

40

【 0 1 5 2 】

実施例 8

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【 0 1 5 3 】

a) 2 , 6 - ジクロロ - 4 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン

2 , 6 - ジクロロ - 4 - ヨードピリジン (1 . 0 9 g 、 4 m m o l) の 1 , 2 - ジメト

50

キシエタン (15 ml) 溶液を、N₂バブリングにより 5 分間脱気した。2 - フルオロフェニルボロン酸 (0.67 g、4.8 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd (dppf) Cl₂ (0.33 g、0.4 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (1.27 g、12 mmol、3 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、その後、混合物を 90 で 2 時間加熱した。次いで、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 1 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 100 % (0.97 g) で得た。

【 0154 】

b) 6 - クロロ - 4 - (2 - フルオロフェニル) - N - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル) ピリジン - 2 - アミン

実施例 8 (a) の化合物 (0.97 g、4 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を、N₂バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (0.96 g、4.4 mmol、1.1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (36 mg、0.16 mmol、0.04 当量) および B I N A P (99 mg、0.16 mmol、0.04 当量) および tert - ブトキシカリウム (0.67 g、6 mmol、1.5 当量) を、実施例 1 (a) の手順に従い順次加えた。生成物の粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50 % 酢酸エチル) により収率 36 % (0.6 g) で精製した。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 423.09 ; 実測質量 : 424.05 [M + H]⁺ (r t : 2.04 分)

【 0155 】

c) 1 - (6 - クロロ - 4 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

実施例 8 (b) の化合物 (0.59 g、1.4 mmol) のギ酸 (5 ml) 溶液に、鉄 (0.78 g、14 mmol) を加え、100 で 16 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 53 % (0.3 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 403.1 ; 実測質量 : 404.1 [M + H]⁺ (r t : 1.66 分)

【 0156 】

d) N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 8 (c) の化合物 (0.1 g、0.25 mmol) のジオキサン (1 ml) 溶液を、N₂バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (30 mg、0.25 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (5 mg、0.02 mmol、0.08 当量) およびキサントホス (12 mg、0.02 mmol、0.08 当量) および Cs₂CO₃ (0.24 g、0.75 mmol、3.0 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 で 16 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取 HPLC により精製して、表題の生成物を収率 8 % (10 mg) で得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 2H); LC - MS (ESI) : 計算質量 : 488.14 ; 実測質量 : 489.2 [M + H]⁺ (r t : 1.46 分)

【 0157 】

実施例 8 (イミド)

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロ

ロパンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩

この化合物 (4 5 m g) は、実施例 8 の表題の化合物から開始して、実施例 1 7 (イミド) の手順を用いて製造した。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.82 (s, 1H), 8.79-8.76 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H); LC - MS (ESI) : 計算質量 : 488 . 14 ; 実測質量 : 489 . 4 [M + H] $^+$ (r t : 1 . 49 分)

【 0 1 5 8 】

実施例 9

10

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

この化合物は、実施例 8 (c) の化合物から、実施例 8 の手順を用いて製造した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 8.88 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (m, 3H); LC - MS (ESI) : 計算質量 : 426 . 16 ; 実測質量 : 427 . 25 [M + H] $^+$ (r t : 1 . 4 分)。

【 0 1 5 9 】

実施例 10

20

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド

この化合物は、実施例 8 (c) の化合物から実施例 8 の手順を用いて製造した。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.2 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC - MS (ESI) : 計算質量 : 462 . 13 ; 実測質量 : 463 . 1 [M + H] $^+$ (r t : 1 . 31 分)。

【 0 1 6 0 】

実施例 11

30

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミド

この化合物は、実施例 8 (c) の化合物から実施例 8 (d) の手順を用いて製造した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.1 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (quartet, 2H), 1.26 (t, 3H); LC - MS (ESI) : 計算質量 : 476 . 14 ; 実測質量 : 477 . 0 [M + H] $^+$ (r t : 1 . 41 分)。

【 0 1 6 1 】

40

実施例 11 (イミド)

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エタンスルホンアミドのイミド型のナトリウム塩

この化合物 (3 4 m g) は、実施例 11 の表題の化合物から開始して、実施例 1 7 (イミド) の手順を用いて製造した。所望の化合物は、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.83 (s, 1H), 8.8-8.78 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89-7.88 (d, 1H), 7.68-7.65 (dt, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11-3.06 (q, 2H), 1.14-1.08 (t,

50

3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 476.14; 実測質量: 477.0 [M+H]⁺ (rt: 1.41分)。実測質量: 476.8 [M+H]⁺ (rt: 1.37分)

【0162】

実施例 12

N-(4-(2-フルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-スルホンアミド

この化合物は、実施例 8 (c) の化合物から実施例 8 の手順を用いて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, 6H); LC-MS (ESI): 計算質量: 490.16; 実測質量: 491.1 [M+H]⁺ (rt: 1.48分)。

10

【0163】

実施例 12 (イミド)

N-(4-(2-フルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-スルホンアミドのイミド型のナトリウム塩

この化合物 (24 mg) は、実施例 12 の化合物から開始して、実施例 17 (イミド) の手順を用いて製造した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83-8.81 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67-7.63 (dt, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 1.16-1.14 (d, 6H); LC-MS (ESI): 計算質量: 490.16; 実測質量: 491.4 [M+H]⁺ (rt: 1.5分)。

【0164】

実施例 13

N-(4-(2-フルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)ピリダジン-3-アミン

30

この化合物は、実施例 8 (c) の化合物から実施例 8 の手順を用いて製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.49 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85-8.83 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 462.17; 実測質量: 463.2 [M+H]⁺ (rt: 0.95分)。

【0165】

実施例 14

N-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

40

【0166】

a) 2, 6-ジクロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン

2, 6-ジクロロ-4-ヨードピリジン (2.18 g、8 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (15 ml) 溶液を、N₂バブリングにより 5 分間脱気した。4-フルオロフェニルボロン酸 (1.34 g、9.6 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (1.3 g、1.6 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (2.54 g、24 mmol、3 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、その後、混合物を 90 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 1 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成

50

物を収率 77% (1.5 g) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 240.99 ; 実測質量 : 242.0 [M+H]⁺ (rt : 1.95 分)。

【0167】

b) 6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-アミン

実施例 14 (a) の化合物 (0.97 g、4 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を、N₂バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (0.96 g、4.4 mmol、1.1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (36 mg、0.16 mmol、0.04 当量) および BINAP (99 mg、0.16 mmol、0.04 当量) および tert-ブトキシカリウム (0.67 g、6 mmol、1.5 当量) を、実施例 1 (a) の手順に従い順次加えた。生成物の粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50% 酢酸エチル) により収率 15% (0.25 g) に精製した。

10

【0168】

c) N1-(6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

実施例 14 (b) の化合物 (0.25 g、0.6 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (0.26 g、4.8 mmol、8 当量) の水 (2 ml) 溶液および亜鉛 (0.31 g、4.8 mmol、8 当量) を加えた。混合物を RT で 6 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 100% (0.24 g) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 393.12 ; 実測質量 : 394.5 [M+H]⁺ (rt : 1.59 分)。

20

【0169】

d) 1-(6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例 14 (c) の化合物 (0.24 g、0.6 mmol) のギ酸 (5 ml) 溶液を、100 ° で 16 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 38% (90 mg) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 403.1 ; 実測質量 : 404.2 [M+H]⁺ (rt : 1.68 分)

30

【0170】

e) N-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

実施例 14 (d) の化合物 (40 mg、0.1 mmol) のジオキサン (1 ml) 溶液を、N₂バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (12 mg、0.1 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (2 mg、0.008 mmol、0.08 当量) および キサントホス (5 mg、0.008 mmol、0.08 当量) および Cs₂CO₃ (0.1 g、0.3 mmol、3.0 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 ° で 16 時間加熱した。混合物をセラライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取 HPLC により精製して、表題の生成物を収率 20% (10 mg) で得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.05-1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI) : 計算質量 : 488.14 ; 実測質量 : 489.1 [M+H]⁺ (rt : 1.5 分)。

【0171】

実施例 15

N-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)アセトア

50

ミド

この化合物は、実施例 1 4 (d) の化合物から実施例 1 4 の手順を用いて製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 7.43-7.4 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (m, 3H); LC - MS (ESI): 計算質量: 426.16; 実測質量: 427.5 [M + H] $^+$ (rt: 1.47 分)。

【0172】

実施例 1 6

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタン スルホンアミド

10

この化合物は、実施例 1 4 (d) の化合物から実施例 1 4 の手順を用いて製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.2 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC - MS (ESI): 計算質量: 462.13; 実測質量: 462.8 [M + H] $^+$ (rt: 1.43 分)。

【0173】

実施例 1 7

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミド

20

この化合物は、実施例 1 4 (d) の化合物から実施例 1 4 (e) の手順を用いて製造した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.0 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 5H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.34 (d, 6H); LC - MS (ESI): 計算質量: 490.16; 実測質量: 491.05 [M + H] $^+$ (rt: 1.58 分)。

【0174】

実施例 1 7 (イミド)

N - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 2 - スルホンアミドのイミド型のナトリウム塩

30

実施例 1 7 の化合物 (37 mg) に、イソプロピルアルコール (1 ml) および tert - ブトキシナトリウム (7 mg) を加え、一晚還流した後、混合物を蒸発させ、表題の化合物 32 mg を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.9 (s, 1H), 8.87-8.84 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.85-7.8 (m, 3H), 7.49-7.46 (d, 1H), 7.35-7.29 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 1.15-1.31 (d, 6H); 計算質量: 490.16; 実測質量: 491.45 [M + H] $^+$ (rt: 1.52 分)。

【0175】

実施例 1 8

N - (3 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シクロプロパンスルホンアミド

40

【0176】

a) 2, 6 - ジクロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

2, 6 - ジクロロ - 4 - ヨードピリジン (15 g、54.9 mmol) の DMF (150 ml) 溶液を、5 分間の N_2 バブリングにより脱気した。ビスピナコラトジボラン (17.63 g、82.4 mmol、1.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。

50

Pd(dppf)Cl₂ (2.24 g、2.7 mmol、0.05 当量) および酢酸カリウム (8.07 g、82.4 mmol、1.5 当量) を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、その後、混合物を 90 で 3 時間加熱した。ついで、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 67 % (10 g) で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

【0177】

b) 2', 6' - ジクロロ - 3 - フルオロ - 2, 4' - ビピリジン

2 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン (3 g、17 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (30 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。実施例 18 (a) の化合物 (9.3 g、34 mmol、2 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (1.39 g、1.7 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (4.5 g、42 mmol、2.5 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、その後、混合物を 110 で 4 時間加熱した。ついで、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 10 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 30 % (1.2 g) で得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H).

10

【0178】

20

c) 6' - クロロ - 3 - フルオロ - N - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - アミン

実施例 18 (b) の化合物 (1.2 g、5 mmol) のジオキサン (12 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (1.29 g、6 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (110 mg、0.5 mmol、0.1 当量) および BINAP (610 mg、1 mmol、0.2 当量) および炭酸セシウム (4.07 g、12.4 mmol、2.5 当量) を、実施例 1 (a) の手順に従い順次加えた。生成物の粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 70 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 38 % (0.8 g) で得た。

30

【0179】

d) N1 - (6' - クロロ - 3 - フルオロ - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

実施例 18 (c) の化合物 (0.8 g、1.9 mmol) の THF (15 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (0.8 g、15.1 mmol、8 当量) の水 (5 ml) 溶液および亜鉛 (0.97 g、15.1 mmol、8 当量) を加えた。混合物を RT で 6 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 100 % (0.8 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 394.11; 実測質量: 395.0 [M+H]⁺ (rt: 1.34 分)。

40

【0180】

e) 1 - (6' - クロロ - 3 - フルオロ - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

実施例 18 (d) の化合物 (0.4 g、1 mmol) のギ酸 (5 ml) 溶液を、110 で 12 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 100 % (0.4 g) で得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 8.03-8.02 (m, 2H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

【0181】

f) N - (3 - フルオロ - 6' - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル)

50

シクロプロパンスルホンアミド

実施例 18 (e) の化合物 (40 mg、0.1 mmol) のジオキサン (1 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (12 mg、0.1 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (9 mg、0.01 mmol、0.1 当量) およびキサントホス (6 mg、0.01 mmol、0.1 当量) および Cs₂CO₃ (80 mg、0.25 mmol、2.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、110 で 16 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、CHCl₃ 中 10 % メタノール) により精製し、表題の生成物を収率 50 % (15 mg) で得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 4H), 7.71-7.6 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 489.14; 実測質量: 490.01 [M+H]⁺ (rt: 0.57 分)。

【0182】

実施例 19

N - (3 - フルオロ - 6' - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アセトアミド

この化合物は、実施例 18 (e) の化合物から実施例 18 の手順を用いて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.22 (m, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 427.16; 実測質量: 428.3 [M+H]⁺ (rt: 0.7 分)。

【0183】

実施例 20

N - (3 - フルオロ - 6' - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【0184】

a) 6' - クロロ - 3 - フルオロ - N - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - アミン

2', 6' - ジクロロ - 4 - フルオロ - 2, 4' - ビピリジン (0.5 g、2.1 mmol) のジオキサン (12 ml) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。中間体実施例 7 の化合物 (0.55 g、2.5 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.19 g、0.21 mmol、0.1 当量) およびキサントホス (0.24 g、0.42 mmol、0.2 当量) および炭酸セシウム (1.68 g、5.2 mmol、2.5 当量) を、実施例 1 (a) の手順にしたがい順次加えた。生成物の粗残渣をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 70 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 32 % (0.28 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 425.08; 実測質量: 426.3 [M+H]⁺ (rt: 1.72 分)。

【0185】

b) N2 - (6' - クロロ - 3 - フルオロ - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2, 3 - ジアミン

実施例 20 (a) の化合物 (0.28 g、0.7 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (0.28 g、5.6 mmol、8 当量) の水 (5 ml) 溶液および亜鉛 (0.33 g、5.6 mmol、8 当量) を加えた。混合物を RT で 2 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 72 % (0.2 g) で得た。

【 0 1 8 6 】

c) 3 - (6' - クロロ - 3 - フルオロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 2' - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

実施例 20 (b) の化合物 (0 . 2 g 、 0 . 5 m m o l) のギ酸 (5 m l) 溶液を、 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 7 5 % (0 . 1 5 g) で得た。

【 0 1 8 7 】

d) N - (3 - フルオロ - 6' - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - [2 , 4' - ビピリジン] - 2' - イル) シクロプロパンスルホンアミド

10

実施例 20 (c) の化合物 (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) のジオキサン (1 m l) 溶液を、 5 分間の N_2 バブリングにより脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (1 4 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。 $Pd_2(dba)_3$ (9 m g 、 0 . 0 1 m m o l 、 0 . 1 当量) およびキサントホス (6 m g 、 0 . 0 1 m m o l 、 0 . 1 当量) および Cs_2CO_3 (8 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 2 . 5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、 1 1 0 で 1 6 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、 $CHCl_3$ 中 1 0 % メタノール) により精製し、表題の生成物を収率 8 % (5 m g) で得た。

20

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.08-1.1 (m, 2H) ; LC - MS (ESI) : 計算質量 : 490 . 13 ; 実測質量 : 491 . 0 [M + H]⁺ (r t : 1 . 1 6 分) 。

【 0 1 8 8 】

実施例 2 1

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

30

【 0 1 8 9 】

a) 6 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - (1 - (2 - ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル) ピリジン - 2 - アミン

中間体実施例 5 (a) の化合物 (0 . 2 g 、 0 . 8 m m o l) のジオキサン (1 5 m l) 溶液を、 N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 3 の化合物 (0 . 2 3 g 、 0 . 9 m m o l 、 1 . 1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (0 . 0 1 7 g 、 0 . 0 8 m m o l 、 0 . 1 当量) および BINAP (0 . 1 g 、 0 . 1 6 m m o l 、 0 . 2 当量) および炭酸セシウム (0 . 6 5 g 、 2 m m o l 、 2 . 0 当量) を順次加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、その後、 1 1 0 で 1 2 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、 CH_2Cl_2 中 1 0 % メタノール) により精製し、表題の生成物を収率 5 5 % (0 . 1 g) で得た。 LC - MS (ESI) : 計算質量 : 498 . 14 ; 実測質量 : 499 . 7 [M + H]⁺ (r t : 1 . 4 1 分) 。

40

【 0 1 9 0 】

b) N 1 - (6 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

実施例 2 1 (a) の化合物 (0 . 1 g 、 0 . 2 m m o l) の THF (1 0 m l) 溶液に、塩化アンモニウム (8 5 m g 、 1 . 6 m m o l 、 8 当量) の水 (2 m l) 溶液および亜

50

鉛 (0 . 1 g 、 1 . 6 m m o l 、 8 当量) を加えた。混合物を R T で 1 2 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 1 0 0 % (9 3 m g) で得た。

【 0 1 9 1 】

c) 2 - (4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N , N - ジメチルエタンアミン

実施例 2 1 (b) の化合物 (9 3 m g 、 0 . 2 m m o l) のギ酸 (5 m l) 溶液を、100 で 1 2 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して所望の表題の生成物を収率 8 3 % (8 0 m g) で得た。L C - M S (E S I) : 計算質量 : 4 7 8 . 1 5 ; 実測質量 : 4 7 9 . 4 5 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 3 6 分) 。

10

【 0 1 9 2 】

d) N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 2 1 (c) の化合物 (8 0 m g 、 0 . 2 m m o l) のジオキサン (5 m l) 溶液を、5 分間の N₂ バブリングにより脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (2 9 m g 、 0 . 2 4 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。P d (O A c)₂ (5 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 0 . 1 当量) およびキサントホス (2 3 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 0 . 2 当量) および C s₂ C O₃ (1 6 2 m g 、 0 . 5 m m o l 、 2 . 5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、110 で 1 2 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、C H₂ C l₂ 中 1 0 % メタノール) により精製し、所望の表題の生成物を収率 3 5 % (2 0 m g) で得た。

20

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) : δ 8.7 (s , 1 H) , 8.04 (m , 2 H) , 7.82 (d , 2 H) , 7.56 (m , 2 H) , 7.41 (m , 2 H) , 7.07-7.02 (m , 2 H) , 4.29 (m , 2 H) , 2.89-2.84 (m , 3 H) , 2.33 (s , 6 H) , 1.39 (m , 2 H) , 1.08 (m , 2 H) ; L C - M S (E S I) : 計算質量 : 5 6 3 . 1 9 ; 実測質量 : 5 6 4 . 2 5 [M + H] ⁺ (r t : 0 . 5 9 分) 。

30

【 0 1 9 3 】

実施例 2 2

N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【 0 1 9 4 】

a) 4 - クロロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - アミン

4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (5 g 、 3 0 . 6 m m o l) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (5 0 m l) 溶液を、N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。2 - フルオロフェニルボロン酸 (4 . 2 7 g 、 3 0 . 6 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。P d (d p p f) C l₂ (1 . 2 5 g 、 1 . 5 3 m m o l 、 0 . 0 5 当量) および炭酸ナトリウム (8 . 1 2 g 、 7 6 . 6 m m o l 、 2 . 5 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、その後、混合物を 9 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 1 5 % (1 g) で得た。L C - M S (E S I) : 計算質量 : 2 2 3 . 0 3 ; 実測質量 : 2 2 4 . 0 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 5 3 分) 。

40

【 0 1 9 5 】

b) N - (4 - クロロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 2 2 (a) の化合物 (1 g 、 4 . 4 8 m m o l) の D M F (5 0 m l) の氷冷溶

50

液に、NaH (0.16 g、6.72 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物を 10 分間攪拌し、塩化シクロプロピルスルホニル (0.76 g、5.38 mmol、1.2 当量) を加え、混合物を RT で 24 時間攪拌した。ついで、混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 5 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 34 % (0.5 g) で得た。LC-MS (ESI) : 計算質量 : 327.02 ; 実測質量 : 327.8 [M+H]⁺ (rt : 1.61 分)。

【0196】

c) N - (4 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル)シクロプロパンスルホンアミド

10

密閉チューブ内の実施例 22 (b) の化合物 (0.2 g、0.61 mmol) の DMF (50 ml) の氷冷溶液に、NaH (22 mg、0.9 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、中間体実施例 6 の化合物 (0.12 g、0.61 mmol、1 当量) を加えた。混合物を RT で 24 時間攪拌し、その後、クエンチし、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得、表題の化合物を分取 TLC により収率 0.01 % (3 mg) で単離した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H); LC-MS (ESI) : 計算質量 : 489.14 ; 実測質量 : 490.4 [M+H]⁺ (rt : 1.43 分)。

20

【0197】

実施例 23

N - (6 - (5 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンスルホンアミド

中間体実施例 5 の表題の化合物 (50 mg、0.144 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を、N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 4 の化合物 (26 mg、0.144 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (1.3 mg、0.0072 mmol、0.05 当量)、N,N - ジメチルグリシン (1.4 mg、0.0144 mmol、0.1 当量) および Cs₂CO₃ (141 mg、0.434 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 ° で 24 時間加熱した。反応混合物を、セライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得、表題の化合物を分取 HPLC により単離して、表題の化合物を収率 14 % (10 mg) で得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI) : 計算質量 : 492.12 ; 実測質量 : 493.4 [M+H]⁺ (rt : 1.71 分)。

40

【0198】

実施例 24

N - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 3 - イル)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0199】

a) 6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (5 - (1 - メチル - 1H

50

- ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン
 中間体実施例 5 (a) の化合物 (0.5 g、1.92 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を、N₂バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 7 の化合物 (0.42 g、1.92 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd₂(dba)₃ (0.087 g、0.09 mmol、0.05 当量) およびキサントホス (0.11 g、0.192 mmol、0.1 当量) および炭酸セシウム (1.56 g、4.8 mmol、2.5 当量) を、実施例 1 (a) の手順に従い順次加え、ついで、混合物を 110 で 16 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 20 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 46 % (0.4 g) で得た。

10

【0200】

b) N2 - (6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2, 3 - ジアミン

実施例 24 (a) の化合物 (0.39 g、0.88 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (0.37 g、7 mmol、8 当量) の水 (2 ml) 溶液および亜鉛 (0.46 g、7 mmol、8 当量) を加えた。混合物を RT で 6 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 88 % (0.32 g) で得た。

【0201】

c) 3 - (6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

20

実施例 24 (b) の化合物 (0.32 g、0.77 mmol) のギ酸 (10 ml) 溶液を、100 で 16 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 70 % (0.23 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 422.09 ; 実測質量 : 423.2 [M + H]⁺ (rt : 1.74 分)。

【0202】

d) N - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

30

実施例 24 (c) の化合物 (150 mg、0.35 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N₂バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (55 mg、0.46 mmol、1.3 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(OAc)₂ (4 mg、0.017 mmol、0.05 当量) およびキサントホス (20 mg、0.03 mmol、0.1 当量) および Cs₂CO₃ (288 mg、0.88 mmol、2.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、110 で 12 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、CH₂Cl₂ 中 3 % メタノール) により精製し、表題の生成物を収率 27 % (48 mg) で得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.49-8.45 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 4H) ; LC - MS (ESI) : 計算質量 : 507.13 ; 実測質量 : 508.1 [M + H]⁺ (rt : 1.54 分)。

【0203】

実施例 25

N - (3, 5 - ジフルオロ - 6' - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) シクロプロパンスルホンアミド

50

【0204】

a) 2', 6' - ジクロロ - 3, 5 - ジフルオロ - 2, 4' - ビピリジン

2 - ブロモ - 3, 5 - ジフルオロピリジン (1.6 g、5.84 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (30 ml) 溶液を N_2 パブリングにより 5 分間脱気した。実施例 18 (a) の化合物 (1.36 g、7 mmol、2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.47 g、0.58 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (1.85 g、17.5 mmol、3 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、その後、混合物を 90 で 2 時間加熱した。反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 5 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 72 % (1.1 g) で得た。

10

【0205】

b) 6' - クロロ - 3, 5 - ジフルオロ - N - (4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - アミン

実施例 25 (a) の化合物 (0.4 g、1.5 mmol) のジオキサン (12 ml) 溶液を N_2 パブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (0.4 g、1.84 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (17 mg、0.08 mmol、0.05 当量) および BINAP (47 mg、0.08 mmol、0.05 当量) および tert - ブトキシカリウム (0.26 g、2.29 mmol、1.5 当量) を、実施例 1 (a) の手順に従い順次加え、ついで、混合物を 110 で 72 時間加熱した。生成物の粗残渣をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 18 % (0.12 g) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 442.08 ; 実測質量 : 443.05 [M + H]⁺ (rt : 1.98 分)。

20

【0206】

c) N1 - (6' - クロロ - 3, 5 - ジフルオロ - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

実施例 25 (b) の化合物 (0.12 g、0.27 mmol) の THF (15 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (0.15 g、2.7 mmol、8 当量) の水 (2 ml) 溶液および亜鉛 (0.18 g、2.7 mmol、8 当量) を加えた。混合物を RT で 6 時間撹拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 90 % (0.1 g) で得た。

30

【0207】

d) 1 - (6' - クロロ - 3, 5 - ジフルオロ - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

実施例 25 (c) の化合物 (0.1 g、0.242 mmol) のギ酸 (10 ml) 溶液を 100 で 16 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 78 % (80 mg) で得た。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 422.09 ; 実測質量 : 422.8 [M + H]⁺ (rt : 1.69 分)。

40

【0208】

e) N - (3, 5 - ジフルオロ - 6' - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 25 (d) の化合物 (80 mg、0.19 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を 5 分間の N_2 パブリングにより脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (28 mg、0.23 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(OAc)₂ (4.2 mg、0.019 mmol、0.1 当量) およびキサントホス (22 mg、0.04 mmol、0.2 当量) および Cs₂CO₃ (185 mg、0.57 mmol、3

50

当量)を加え、混合物をさらに5分間脱気し、ついで、110で12時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例1と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取TLCにより精製し、表題の生成物を収率5%(5mg)で得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 7.96 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 507.13; 実測質量: 508.1 [M+H] $^+$ (rt: 1.27分)。

【0209】

実施例26

N-(3,5-ジフルオロ-6'-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アセトアミド

10

この化合物は、実施例25(d)の化合物から実施例28の手順を用いて製造した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 445.15; 実測質量: 446.1 [M+H] $^+$ (rt: 1.08分)。

【0210】

実施例27

N-(6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

20

【0211】

a) 2,6-ジクロロ-4-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン

2,6-ジクロロピリジン-4-アミン(2g、12.3mmol)および2,5-ジメトキシフラン(1.94g、14.7mmol、1.2当量)の酢酸(10ml)溶液を、90で2時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(3×50ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率80%(2.1g)で得た。

【0212】

30

b) 6-クロロ-N-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-アミン

実施例27(a)の化合物(1g、4.58mmol)のDMSO(20ml)溶液に、NaH(0.13g、5.5mmol、1.2当量)を加えた。混合物を10分間撹拌し、中間体実施例1の化合物(1.1g、5.5mmol、1.2当量)を加えた。混合物をRTで16時間撹拌し、ついで、水でクエンチし、酢酸エチル(3×50ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、ヘキサン中50%酢酸エチル)により精製し、表題の生成物を収率25%(0.45g)で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 394.09; 実測質量: 394.8 [M+H] $^+$ (rt: 1.87分)。

40

【0213】

c) N1-(6-クロロ-4-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

実施例27(b)の化合物(0.43g、1.1mmol)のTHF(30ml)溶液に、塩化アンモニウム(0.53g、10.9mmol、10当量)の水(5ml)溶液および亜鉛(0.71g、10.9mmol、10当量)を加えた。混合物をRTで6時間撹拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例1と同様に抽出した。溶媒を留去して生成物を収率90%(0.36g)で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 364.12; 実測質量: 365.0 [M+H] $^+$ (rt: 1.47分)。

50

【0214】

d) 1 - (6 - クロロ - 4 - (1 H - ピロール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール

実施例 27 (c) の化合物 (0.35 g、0.96 mmol) のギ酸 (10 ml) 溶液を、100 で 16 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 97% (350 mg) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 374.10; 実測質量: 375.1 [M+H]⁺ (rt: 1.59 分)。

【0215】

e) N - (6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (1 H - ピロール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)アセトアミド

10

実施例 27 (d) の化合物 (100 mg、0.27 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。アセトアミド (19 mg、0.32 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(OAc)₂ (3 mg、0.013 mmol、0.05 当量) およびキサントホス (15 mg、0.026 mmol、0.1 当量) および Cs₂CO₃ (261 mg、0.8 mmol、3 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、110 で 12 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取 HPLC により精製し、表題の生成物を収率 75% (80 mg) で得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.79 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 6.41-6.40 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 397.17; 実測質量: 398.1 [M+H]⁺ (rt: 1.24 分)。

【0216】

実施例 28

N - (4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0217】

30

a) 2, 6 - ジクロロ - 4 - (2 - クロロフェニル)ピリジン

2, 6 - ジクロロ - 4 - ヨードピリジン (1 g、3.65 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (15 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。2 - クロロフェニルボロン酸 (0.68 g、4.38 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g、0.37 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (1.16 g、10.9 mmol、3 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、混合物を 90 で 2 時間加熱した。その後、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 5% 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 74% (0.7 g) で得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26 (m, 1H)。

【0218】

b) 6 - クロロ - 4 - (2 - クロロフェニル) - N - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル)ピリジン - 2 - アミン

実施例 28 (a) の化合物 (0.7 g、2.7 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (0.6 g、2.7 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (24 mg、0.11 mmol、0.04 当量) および BINAP (67 mg、0.11 mmol、0.04 当量) および tert - ブトキシカリウム (0.3 g、2.7 mmol、1 当量) を、実

50

実施例 1 (a) の手順に従い順次加え、混合物を 100 で一晩加熱した。生成物の粗残渣をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 30 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 71 % (0.5 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 439.06; 実測質量: 439.95 [M+H]⁺ (rt: 2.02 分)。

【0219】

c) 1 - (6 - クロロ - 4 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール

実施例 28 (b) の化合物 (0.5 g、1.13 mmol) のギ酸 (10 ml) 溶液に、鉄 (0.63 g、11.4 mmol) を添加し、100 で 16 時間加熱した。ギ酸を留去し、粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 63 % (0.3 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 419.07; 実測質量: 421.8 [M+H]⁺ (rt: 1.84 分)。

10

【0220】

d) N - (4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 28 (c) の化合物 (200 mg、0.47 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (63 mg、0.52 mmol、1.1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(OAc)₂ (5 mg、0.023 mmol、0.05 当量) およびキサントホス (15 mg、0.023 mmol、0.05 当量) および Cs₂CO₃ (450 mg、1.41 mmol、3 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、110 で 12 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去し、粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (CHCl₃ 中 2 % メタノール) により精製し、表題の生成物を収率 15 % (30 mg) で得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.12-1.11 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 504.11; 実測質量: 504.7 [M+H]⁺ (rt: 1.59 分)。

30

【0221】

実施例 29

N - (3 - クロロ - 6' - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【0222】

a) 2', 3, 6' - トリクロロ - 2, 4' - ビピリジン

(2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (0.76 g、4 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (15 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。2 - ブロモ - 3 - クロロピリジン (0.7 g、3.63 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g、0.36 mmol、0.1 当量) および炭酸ナトリウム (1.15 g、10.9 mmol、3 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、ついで、90 で 2 時間加熱した。その後、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 10 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 74 % (0.7 g) で得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (dd, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H)。

【0223】

50

b) 3, 6'-ジクロロ-N-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-アミン

実施例 29 (a) の化合物 (0.69 g、3.17 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液を N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (0.69 g、3.17 mmol、1.1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (25 mg、0.115 mmol、0.04 当量) および BINAP (71 mg、0.115 mmol、0.04 当量) および tert-ブトキシカリウム (0.38 g、3.46 mmol、1.2 当量) を、実施例 1 (a) の手順に従い順次加え、混合物を 100 で一晩加熱した。生成物の粗残渣をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 30 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 43 % (0.3 g) で得た

10

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.25 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

【0224】

c) 1-(3, 6'-ジクロロ-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

実施例 29 (b) の化合物 (0.3 g、0.68 mmol) のギ酸 (10 ml) 溶液に鉄 (0.38 g、6.8 mmol) を加え、100 で 16 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 64 % (0.18 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 420.07; 実測質量: 421.2 [M+H]⁺ (rt: 1.56 分)。

20

【0225】

d) N-(3-クロロ-6'-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)シクロプロパンスルホンアミド

実施例 29 (c) の化合物 (100 mg、0.24 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (34 mg、0.28 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(OAc)₂ (3 mg、0.011 mmol、0.05 当量) およびキサントホス (6 mg、0.011 mmol、0.05 当量) および CS_2CO_3 (230 mg、0.71 mmol、3 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、110 で 12 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$ 中 2 % メタノール) により精製し、表題の生成物を収率 15 % (17 mg) で得た。

30

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.22 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 505.11; 実測質量: 506.00 [M+H]⁺ (rt: 1.52 分)。

40

【0226】

実施例 30

N-(5-フルオロ-6'-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0227】

a) 2', 6'-ジクロロ-5-フルオロ-2, 4'-ビピリジン

2-プロモ-5-フルオロピリジン (2 g、11 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液を、 N_2 バブリングにより 5 分間脱気した。実施例 18 (a) の化合

50

物 (3 . 1 1 g、1 1 m m o l、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。P d (P P h ₃)₄ (1 . 3 1 g、0 . 0 1 1 m m o l、0 . 1 当量) および炭酸ナトリウム (9 . 2 8 g、2 8 . 5 m m o l、2 . 5 当量) 水溶液を、中間体実施例 1 の手順を用いて順次加え、ついで、9 0 で 2 時間加熱した。その後、反応混合物を中間体実施例 1 と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、ヘキサン中 5 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 3 9 % (1 g) で得た。

【 0 2 2 8 】

b) 6 ' - クロロ - 5 - フルオロ - N - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - アミン

10

実施例 3 0 (a) の化合物 (0 . 2 g、0 . 8 2 m m o l) のトルエン (1 2 m l) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 の化合物 (0 . 2 g、0 . 9 m m o l、1 . 1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (1 4 . 7 m g、0 . 6 5 m m o l、0 . 0 8 当量) および B I N A P (4 0 m g、0 . 0 6 5 m m o l、0 . 0 8 当量) および tert - ブトキシカリウム (0 . 2 3 g、2 . 0 6 m m o l、2 . 5 当量) を、実施例 1 (a) の手順に従い順次加え、ついで、1 1 0 で 1 6 時間加熱した。生成物の粗残渣をカラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % 酢酸エチル) により精製し、表題の生成物を収率 2 9 % (0 . 1 g) で得た。

【 0 2 2 9 】

20

c) N 1 - (6 ' - クロロ - 5 - フルオロ - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

実施例 3 0 (b) の化合物 (0 . 2 8 g、0 . 6 6 m m o l) の T H F (1 0 m l) 溶液に、塩化アンモニウム (0 . 2 9 g、5 . 2 8 m m o l、8 当量) の水 (2 m l) 溶液および亜鉛 (0 . 3 4 g、5 . 2 8 m m o l、8 当量) を加えた。混合物を R T で 1 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 9 6 % (0 . 2 5 g) で得た。L C - M S (E S I) : 計算質量 : 3 9 4 . 1 1 ; 実測質量 : 3 9 5 . 1 [M + H]⁺ (r t : 1 . 4 2 分) 。

【 0 2 3 0 】

d) 1 - (6 ' - クロロ - 5 - フルオロ - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

30

実施例 3 0 (c) の化合物 (0 . 2 5 g、0 . 6 3 m m o l) のギ酸 (1 0 m l) 溶液を、1 0 0 で 4 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 5 5 % (1 5 0 m g) で得た。L C - M S (E S I) : 計算質量 : 4 0 4 . 1 ; 実測質量 : 4 0 4 . 8 [M + H]⁺ (r t : 1 . 7 分) 。

【 0 2 3 1 】

e) N - (5 - フルオロ - 6 ' - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) シクロプロパンスルホンアミド

40

実施例 3 0 (d) の化合物 (5 0 m g、0 . 1 2 3 m m o l) のジオキサン (5 m l) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (1 5 m g、0 . 1 2 3 m m o l、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。P d (O A c)₂ (2 m g、0 . 0 0 9 m m o l、0 . 0 8 当量) およびキサントホス (5 . 7 m g、0 . 0 0 8 m m o l、0 . 0 8 当量) および C s₂ C O₃ (1 2 0 m g、0 . 3 7 m m o l、3 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、1 0 0 で 2 4 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取 T L C により精製し、表題の生成物を収率 2 5 % (1 5 m g) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.16 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.0 (m, 1H), 7.97-7.9

50

5 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 2H), 1.03-1.0 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 489.14; 実測質量: 490.4 [M+H]⁺ (rt: 1.23分)。

【0232】

実施例 3 1

N - (5 - フルオロ - 6' - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - [2, 4' - ビビリジン] - 2' - イル) アセトアミド

この化合物は、実施例 30 (d) の化合物から製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.78 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.23 (m, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 427.16; 実測質量: 428.3 [M+H]⁺ (rt: 1.91分)。

10

【0233】

実施例 3 2

N - (6 - (5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0234】

a) N - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - アミン

20

中間体実施例 5 (a) の化合物 (0.6 g、2.94 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 9 の化合物 (0.76 g、2.94 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (32 mg、0.147 mmol、0.05 当量) および BINAP (182 mg、0.294 mmol、0.1 当量) および tert - ブトキシカリウム (0.9 g、7.35 mmol、2.5 当量) を順次加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 で 12 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、ヘキサン中 50 % 酢酸エチル) により精製して、表題の生成物を収率 12 % (150 mg) で得た。

30

【0235】

b) N1 - (6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン

実施例 32 (a) の化合物 (0.15 g、0.35 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (0.15 g、2.81 mmol、8 当量) の水 (2 ml) 溶液および亜鉛 (0.18 g、2.81 mmol、8 当量) を加えた。混合物を RT で 1 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 72 % (0.1 g) で得た。

【0236】

c) 1 - (6 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール

40

実施例 32 (b) の化合物 (0.1 g、0.25 mmol) のギ酸 (2 ml) 溶液を、90 で 4 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例 8 (c) と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 50 % (50 mg) で得た。

【0237】

d) N - (6 - (5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンスルホンアミド

実施例 32 (c) の化合物 (50 mg、0.122 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (15 mg

50

、0.122 mmol、1当量)を加え、混合物をもう5分間脱気した。Pd(OAc)₂ (2 mg、0.009 mmol、0.08当量)およびキサントホス(5.7 mg、0.008 mmol、0.08当量)およびCs₂CO₃ (120 mg、0.37 mmol、3当量)を加え、混合物をさらに5分間脱気し、ついで、100 で12時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例1と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取TLCにより精製し、表題の生成物を収率33%(20 mg)で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 492.12; 実測質量: 493.1 [M+H]⁺ (rt: 0.30分)。

10

【0238】

実施例33

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0239】

a) 6-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)ピリジン-2-アミン

20

中間体実施例5(a)の化合物(0.49 g、1.89 mmol)のジオキサン(5 ml)溶液をN₂バブリングにより5分間脱気した。中間体実施例8の化合物(0.6 g、1.89 mmol、1当量)を加え、混合物をもう5分間脱気した。酢酸パラジウム(34 mg、0.15 mmol、0.08当量)およびBINAP(94 mg、0.15 mmol、0.08当量)およびtert-ブトキシカリウム(0.53 g、4.73 mmol、2.5当量)を順次加え、混合物をさらに5分間脱気し、ついで、100 で12時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、実施例1と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、ヘキサン中50%酢酸エチル)により精製して、表題の生成物を収率20%(200 mg)で得た。

【0240】

30

b) N1-(6-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

実施例33(a)の化合物(0.2 g、0.37 mmol)のTHF(10 ml)溶液に、塩化アンモニウム(0.16 g、2.96 mmol、8当量)の水(2 ml)溶液および亜鉛(0.19 g、2.96 mmol、8当量)を加えた。混合物をRTで1時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、中間体実施例1と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率79%(0.15 g)で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 510.17; 実測質量: 511.1 [M+H]⁺ (rt: 0.66分)。

【0241】

40

c) 4-(2-(4-(1-(6-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリン

実施例33(b)の化合物(0.15 g、0.29 mmol)のギ酸(2 ml)溶液を、90 で12時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を実施例8(c)と同様に抽出した。溶媒を留去して表題の生成物を収率50%(75 mg)で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 520.16; 実測質量: 521.2 [M+H]⁺ (rt: 1.03分)。

。

【0242】

d) N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-(2-モルホリノエ

50

チル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 33 (c) の化合物 (75 mg、0.144 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。シクロプロパンスルホンアミド (17 mg、0.144 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(OAc)₂ (2.5 mg、0.011 mmol、0.08 当量) およびキサントホス (8.3 mg、0.0144 mmol、0.1 当量) および Cs₂CO₃ (117 mg、0.36 mmol、2.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 で 12 時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、実施例 1 と同様に抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取 TLC により精製し、表題の生成物を収率 29% (25 mg) で得た

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 4H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC - MS (ESI): 計算質量: 605.2; 実測質量: 605.8 [M + H]⁺ (rt: 0.44 分)。

【0243】

実施例 34

N - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【0244】

a) 3 - (4 - (1 - (6 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

中間体実施例 5 の化合物 (113 mg、0.347 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 2 の化合物 (120 mg、0.347 mmol、1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (3.3 mg、0.0174 mmol、0.05 当量)、N, N - ジメチルグリシン (1.7 mg、0.0174 mmol、0.05 当量) および Cs₂CO₃ (282 mg、0.87 mmol、2.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 で 24 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得、分取 TLC により精製して表題の生成物を収率 10% (20 mg) で得た。LC - MS (ESI): 計算質量: 661.23; 実測質量: 662.6 [M + H]⁺ (rt: 1.71 分)。

【0245】

b) N - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 34 (a) の化合物 (15 mg、0.028 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 ml) 溶液に、0 でジオキサン中の HCl を加え、RT で 1 時間撹拌した。溶媒を留去して残渣をジエチルエーテルで数回洗浄し、表題の生成物を収率 78% (10 mg) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.23 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 3.62-3.37 (m, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC - MS (ESI): 計算質量: 561.18; 実測質量: 562.6 [M + H]⁺ (rt: 0.40 分)。

【 0 2 4 6 】

実施例 3 5

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

中間体実施例 5 の化合物 (4 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) のジオキサン (5 m l) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 0 の化合物 (3 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (2 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l 、 0 . 1 当量) 、 N , N - ジメチルグリシン (1 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l 、 0 . 1 当量) および Cs₂CO₃ (1 3 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l 、 3 . 0 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、1 0 0 で 2 4 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得、分取 TLC により精製して表題の生成物を収率 3 3 % (2 4 m g) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.18 (s , 1H) , 9.11 (s , 1H) , 8.79 (d , 1H) , 8.71 (s , 1H) , 8.22 (s , 1H) , 7.92-7.85 (m , 2H) , 7.79 (s , 1H) , 7.56-7.50 (m , 1H) , 7.38-7.33 (m , 1H) , 7.13 (s , 1H) , 4.44 (quartet , 2H) , 3.18-3.13 (m , 1H) , 1.51 (t , 3H) , 1.14-1.09 (m , 2H) , 1.07-1.02 (m , 2H) ; LC - MS (ESI) : 計算質量 : 5 2 1 . 1 4 ; 実測質量 : 5 2 2 . 1 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 5 2 分) 。

【 0 2 4 7 】

実施例 3 6

N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【 0 2 4 8 】

a) N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - エチニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

中間体実施例 5 の化合物 (0 . 1 7 g 、 0 . 5 1 m m o l 、 1 . 1 当量) のジオキサン (5 m l) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 1 2 の化合物 (1 0 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (8 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 0 . 1 当量) 、 N , N - ジメチルグリシン (4 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 0 . 1 当量) および Cs₂CO₃ (4 5 0 m g 、 1 . 4 m m o l 、 3 . 0 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、1 0 0 で 2 4 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、3 % メタノール / クロロホルムで洗浄し、粗生成物の混合物を得、ジエチルエーテルから再結晶して生成物の混合物を収率 4 0 % (8 0 m g) で得た。これを次工程に直接供した。LC - MS (ESI) : 計算質量 : 4 5 0 . 1 ; 実測質量 : 4 5 1 . 3 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 6 5 分) 。

【 0 2 4 9 】

b) N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 3 6 (a) (0 . 1 g 、 0 . 2 2 m m o l) 、アジ化ナトリウム (2 8 m g 、 0 . 4 4 m m o l 、 2 . 0 当量) 、ヨウ化メチル (3 1 m g 、 0 . 2 2 m m o l 、 1 . 0 当量) 、アスコルビン酸ナトリウム (4 3 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l 、 0 . 1 当量) および硫酸銅五水和物 (5 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l 、 0 . 1 当量) の DMSO および水 (1 : 0 . 5 、 3 m l) 中の混合物を、RT で 1 2 時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、形成された沈殿をろ過し、乾燥した。粗生成物の混合物をカラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、CHCl₃ 中 2 % メタノール) により精製して、表題の生成物を収率 6 . 3 % (7 m g) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.18 (s , 1H) , 9.11 (s , 1H) , 8.79 (d , 1H) , 8.62 (s , 1H) , 8.21 (d , 1H) , 7.90-7.85 (m , 2H) , 7.79 (s , 1H) , 7.56-7.50 (m , 1H) , 7.38-7.

33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.34-3.13 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 507.13; 実測質量: 508.1 [M+H]⁺ (rt: 1.52分)。

【0250】

実施例 37

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

中間体実施例 5 の化合物 (34 mg、0.1 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 11 の化合物 (20 mg、0.1 mmol、1 当量) を添加し、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (2 mg、0.01 mmol、0.1 当量)、N,N-ジメチルグリシン (0.52 mg、0.005 mmol、0.05 当量) および Cs₂CO₃ (82 mg、0.25 mmol、2.5 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 で 24 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得、分取 TLC により精製して表題の化合物を収率 10% (5 mg) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 506.13; 実測質量: 507.35 [M+H]⁺ (rt: 0.18分)。

【0251】

実施例 38

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)アセトアミド

【0252】

a) N-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)アセトアミド

4,6-ジクロロピリミジン-2-アミン (5 g、30.48 mmol) のトルエン (50 ml) 溶液に、無水酢酸 (15 ml、152.43 mmol) を加え、混合物を 120 で 16 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をヘキサン (50 ml) およびジクロロメタン (6 ml) にとり、ろ過して表題の生成物を収率 80% (5 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 206.0; 実測質量: 208.0 [M+H]⁺ (rt: 0.245分)。

【0253】

b) N-(4-(2-アミノ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6-クロロピリミジン-2-イル)アセトアミド

中間体実施例 13 の化合物 (1.4 g、7.44 mmol)、実施例 38 (a) の化合物 (1.53 g、7.44 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1.56 g、18.6 mmol、2.5 当量) のエタノール溶液を 80 で 16 時間加熱した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、DCM 中 3% メタノール) により精製して表題の生成物を収率 19.2% (0.5 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 357.11; 実測質量: 358.1 [M+H]⁺ (rt: 0.123分)。

【0254】

c) N-(4-クロロ-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)アセトアミド

実施例 38 (b) の化合物 (0.15 g、0.42 mmol) およびギ酸 (2 ml) の混合物を 80 で 2 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢

酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 97% (0.15 g) で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 367.07; 実測質量: 368.1 [M+H]⁺ (rt: 0.318 分)。

【0255】

d) N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)アセトアミド

実施例 38 (c) の化合物 (0.08 g、0.217 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (0.04 g、0.261 mmol、1.2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。Pd(PPh₃)₄ (0.025 g、0.021 mmol、0.1 当量) および炭酸セシウム (0.106 g、0.326 mmol、1.5 当量) 水溶液を順次加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、その後、100 で 2 時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、分取 HPLC により精製し、表題の生成物を収率 10.4% (10 mg) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LC-MS (ESI): 計算質量: 445.15; 実測質量: 445.9 [M+H]⁺ (rt: 1.33 分)。

【0256】

実施例 39

1-(1-(6-(シクロプロパンスルホンアミド)-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル

中間体実施例 5 の化合物 (200 mg、0.58 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 14 の化合物 (149 mg、0.58 mmol、1 当量) を添加し、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (11 mg、0.05 mmol、0.1 当量)、N,N-ジメチルグリシン (8 mg、0.05 mmol、0.1 当量) および Cs₂CO₃ (570 mg、1.74 mmol、3 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 で 24 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得、分取 HPLC により精製して表題の生成物を収率 5% (18 mg) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (s, 1H), 9.59 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.51-7.34 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.38 (quartet, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 565.13; 実測質量: 566.2 [M+H]⁺ (rt: 1.63 分)。

【0257】

実施例 40

N-(4-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

中間体実施例 15 の化合物 (300 mg、0.75 mmol) の DMF (10 ml) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 6 の化合物 (149 mg、0.75 mmol、1 当量) を添加し、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (14 mg、0.075 mmol、0.1 当量)、N,N-ジメチルグリシン (8 mg、0.075 mmol、0.1 当量) および Cs₂CO₃ (730 mg、2.25 mmol、3 当量) を加え、反応混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、100 で 2 日間加熱した。反応混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得

、カラムクロマトグラフィー（60～120シリカゲル、クロロホルム中2%メタノール）により精製して表題の生成物を収率2%（8mg）で得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 0.5 H), 6.79 (s, 0.5 H), 3.94 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 2H); LC-MS (ESI): 計算質量: 554.13; 実測質量: 555.5 [M+H]⁺ (rt: 1.66分)。

【0258】

実施例41

N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0259】

a) 4-クロロ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-アミン

4,6-ジクロロピリミジン-2-アミン（5g、30mmol）の1,2-ジメトキシエタン（50ml）溶液を N_2 バブリングにより5分間脱気した。2,4-ジフルオロフェニルボロン酸（4.38g、27mmol、0.9当量）を加え、混合物をもう5分間脱気した。Pd(dppf) Cl_2 （1.38g、1.5mmol、0.05当量）および炭酸ナトリウム（4.9g、46mmol、1.5当量）水溶液を、中間体実施例1の手順を用いて順次加え、90℃で6時間加熱した。反応混合物を中間体実施例1と同様にクエンチし、抽出した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー（60～120シリカゲル、ヘキサン中70%酢酸エチル）により精製し、表題の生成物を収率70%（4g）で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 241.02; 実測質量: 242.05 [M+H]⁺ (rt: 1.58分)。

【0260】

b) 6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N4-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン

実施例41(a)の化合物（0.5g、2.1mmol）のジオキサン（5ml）溶液を N_2 バブリングにより5分間脱気した。中間体実施例1の化合物（0.5g、2.3mmol、1.1当量）を加え、混合物をもう5分間脱気した。Pd₂dba₃（0.19g、0.2mmol、0.1当量）およびキサントホス（0.24g、0.4mmol、0.2当量）および炭酸セシウム（1.68g、5.2mmol、2.5当量）を順次加え、混合物をもう5分間脱気し、ついで、110℃で16時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル（3×50ml）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー（60～120シリカゲル、ヘキサン中70%酢酸エチル）により収率22.5%（0.2g）で精製した。LC-MS (ESI): 計算質量: 423.13; 実測質量: 423.9 [M+H]⁺ (rt: 0.26分)。

【0261】

c) N4-(2-アミノ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン

実施例41(b)の化合物（0.12g、0.3mmol）のTHF（15ml）溶液に、塩化アンモニウム（0.12g、2.3mmol、8当量）の水（5ml）溶液および亜鉛（0.145g、2.3mmol、8当量）を加えた。混合物をRTで2時間攪拌し、ろ過した。ろ液を水で希釈し、酢酸エチル（3×100ml）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を収率83%（0.1g）で得た。LC-MS (ESI): 計算質量: 393.15; 実測質量: 394.3 [M+H]⁺ (rt: 0.14分)。

【0262】

d) 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

- 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミン

実施例 4 1 (c) の化合物 (0 . 1 g 、 0 . 2 m m o l) のギ酸 (5 m l) 溶液を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。ギ酸を留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して表題の生成物を収率 2 4 % (2 0 m g) で得た。

【 0 2 6 3 】

e) N - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 4 1 (d) の化合物 (5 0 m g 、 0 . 1 m m o l) の D M F (5 0 m l) の氷冷溶液に、NaH (4 m g 、 0 . 2 m m o l 、 2 当量) を加えた。混合物を 1 0 分間攪拌し、塩化シクロプロピルスルホン (2 6 m g 、 0 . 2 m m o l 、 2 当量) を加え、混合物を R T で 1 2 時間攪拌した。ついで、混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を得、分取 H P L C により精製し、表題の生成物を収率 6 % (3 m g) で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.73 (s , 1H) , 8.39 (d , 1H) , 8.36-8.27 (m , 1H) , 8.09 (s , 1H) , 7.99 (s , 1H) , 7.93 (d , 1H) , 7.87 (d , 1H) , 7.74 (d , 1H) , 7.67-7.64 (m , 1H) , 7.20-7.01 (m , 2H) , 3.83 (s , 3H) , 3.30-3.26 (m , 1H) , 1.51-1.42 (m , 2H) , 1.16-1.12 (m , 2H) ; L C - M S (E S I) : 計算質量 : 5 0 7 . 1 3 ; 実測質量 : 5 0 8 . 2 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 4 8 分) 。

【 0 2 6 4 】

実施例 4 2

1 - (1 - (6 - アセトアミド - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル

中間体実施例 1 6 の化合物 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) の D M F (5 m l) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。中間体実施例 6 の化合物 (1 3 7 m g 、 0 . 5 3 m m o l 、 1 当量) を添加し、混合物をもう 5 分間脱気した。CuI (1 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 0 . 1 当量) 、 N , N - ジメチルグリシン (7 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 0 . 1 当量) および Cs₂CO₃ (0 . 5 2 g 、 1 . 5 9 m m o l 、 3 当量) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、1 1 0 で 1 6 時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して粗生成物の混合物を得、分取 H P L C により精製して表題の生成物を収率 4 . 5 % (1 6 m g) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.95 (s , 1H) , 9.58 (d , 1H) , 9.22 (s , 1H) , 8.98 (d , 1H) , 8.39 (s , 1H) , 8.03-7.96 (m , 2H) , 7.89-7.83 (m , 2H) , 7.55-7.49 (m , 1H) , 7.47-7.33 (m , 1H) , 4.39 (quartet , 2H) , 2.22 (s , 1H) , 1.36 (t , 3H) ; L C - M S (E S I) : 計算質量 : 5 0 3 . 1 5 ; 実測質量 : 5 0 4 . 1 [M + H] ⁺ (r t : 1 . 6 3 分) 。

【 0 2 6 5 】

実施例 4 3

N - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【 0 2 6 6 】

a) 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロアニリン

4 - プロモ - 2 - ニトロアニリン (6 g 、 2 7 . 6 m m o l) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (1 5 m l) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (6 . 9 0 g 、 3 3 . 1 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気し

た。Pd(dppf)Cl₂(2.25 g、27.6 mmol、0.1 当量)および炭酸ナトリウム(8.79 g、82.9 mmol、3.0 当量)水溶液を順次加え、混合物をさらに5分脱気し、ついで、90 で2時間加熱した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー(60~120 シリカゲル、ヘキサン中40%酢酸エチル)により精製し、表題の生成物を収率75%(4.5 g)で得た。LC-MS(ESI): 計算質量: 218.21; 実測質量: 218.9 [M+H]⁺(rt: 0.390 分)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.44(s, 2H), 7.05-7.03(d, 1H), 3.84 (s, 3H).

10

【0267】

b) 2, 6 - ジクロロ - N - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル)ピリジン - 4 - アミン

2, 6 - ジクロロ - 4 - ヨードピリジン(1 g、3.66 mmol)のトルエン(15 ml)溶液をN₂バブリングにより5分間脱気した。実施例43(a)の化合物(0.958 g、4.39 mmol、1.2 当量)を加え、混合物をもう5分間脱気した。酢酸パラジウム(0.032 g、0.146 mmol、0.04 当量)およびBINAP(0.091 g、0.146 mmol、0.04 当量)およびtert-ブトキシカリウム(0.616 g、5.49 mmol、1.5 当量)を順次加え、混合物をさらに5分間脱気し、ついで、100 で5時間加熱した。混合物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル(3×100 ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー(60~120 シリカゲル、ヘキサン中25%酢酸エチル)により収率42.3%(550 mg)で精製した。LC-MS(ESI): 計算質量: 363.04; 実測質量: 364.0 [M+H]⁺(rt: 1.578 分)。

20

【0268】

c) 1 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール

実施例43(b)の化合物(0.55 g、1.51 mmol)のギ酸(10 ml)溶液および鉄(0.843 g、15.1 mmol)を100 で16時間加熱した。ギ酸を減圧下で留去して粗生成物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して表題の生成物を収率77%(0.4 g)で得た。LC-MS(ESI): 計算質量: 343.04; 実測質量: 344.05 [M+H]⁺(rt: 1.169 分)。

30

【0269】

d) N - (6 - クロロ - 4 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンスルホンアミド

実施例43(c)の化合物(0.54 g、1.56 mmol)のジオキサン(15 ml)溶液を5分間のN₂バブリングにより脱気した。シクロプロパンスルホンアミド(0.189 g、1.56 mmol、1 当量)を加え、混合物をもう5分間脱気した。酢酸パラジウム(0.028 g、0.125 mmol、0.08 当量)およびキサントホス(0.072 g、0.125 mmol、0.08 当量)およびCs₂CO₃(1.53 g、4.7 mmol、3.0 当量)を加え、混合物をさらに5分間脱気し、ついで、100 で16時間加熱した。混合物を、セライトを通してろ過し、酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して粗残渣を得、カラムクロマトグラフィー(60~120 シリカゲル、ヘキサン中3%メタノール)により精製し、表題の生成物を収率37%(250 mg)で得た。LC-MS(ESI): 計算質量: 428.08; 実測質量: 429.2 [M+H]⁺(rt: 0.854 分)。

40

50

【 0 2 7 0 】

e) N - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

実施例 4 3 (d) の化合物 (0 . 1 5 g 、 0 . 3 5 0 m m o l) の D M E (4 m l) 溶液を N₂ バブリングにより 5 分間脱気した。2 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (0 . 0 6 g 、 0 . 3 8 5 m m o l 、 1 . 1 当量) を加え、混合物をもう 5 分間脱気した。P d (P P h₃)₄ (0 . 0 3 9 g 、 0 . 0 3 5 m m o l 、 0 . 1 当量) および炭酸セシウム (0 . 3 4 1 g 、 1 . 0 5 1 m m o l 、 3 当量) 水溶液を順次加え、混合物をさらに 5 分間脱気し、ついで、1 0 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して粗残渣を得、分取 T L C により精製し、表題の生成物を収率 1 1 . 2 % (2 0 m g) で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.0 (s , 1 H) , 8.78 (s , 1 H) , 8.21 (s , 1 H) , 8.08-8.04 (m , 1 H) , 8.00 (s , 1 H) , 7.95 (s , 1 H) , 7.78-7.76 (d , 2 H) , 7.65-7.63 (d , 1 H) , 7.49-7.43 (m , 1 H) , 7.35-7.29 (m , 2 H) , 3.87 (s , 3 H) , 3.23 (m , 1 H) , 1.13-1.06 (m , 4 H) . L C - M S (E S I) : 計算質量 : 5 0 6 . 1 3 ; 実測質量 : 5 0 7 . 5 [M + H]⁺ (r t : 1 . 5 8 3 分) .

10

【 0 2 7 1 】

略語 :

R T - 室温

r t - 室温

B I N A P - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル

D M F - N , N - ジメチルホルムアミド

T H F - テトラヒドロフラン

T E A - トリエチルアミン

T L C - 薄層クロマトグラフィー

D C M - ジクロロメタン

D M E - ジメトキシエタン

D M S O - ジメチルスルホキシド

E D C - 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

H A T U - 2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸メタンアミニウム

H O B t - ヒドロキシベンゾトリアゾール

D I P E A - N , N - ジイソプロピルエチルアミン

T B A F - フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム

P d (d p p f) C l₂ - 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロライド

P d (P P h₃)₄ - テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)

P d₂ (d b a)₃ - トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FI2014/000003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D471/04 A61K31/4439 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2013/053983 A1 (ORION CORP [FI]) 18 April 2013 (2013-04-18) claim 1	1-16
X	----- WO 2008/078100 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; BESONG GILBERT EBAI) 3 July 2008 (2008-07-03) claim 1 page 58	1-10, 13-16
A	----- WO 2010/119284 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; SAXTY GORDON [GB]; BERDINI VALERIO [GB];) 21 October 2010 (2010-10-21) claim 1 ----- -/--	1-16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 June 2014		12/06/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FI2014/000003

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/038579 A1 (ZHEJIANG BETA PHARMA INC [CN]; KANG XINSHAN [CN]; FINE RICHARD M [CN];) 7 April 2011 (2011-04-07) claim 1 -----	1-16
A	WO 2005/021531 A1 (OSI PHARM INC [US]; BOLGER JOSHUA [US]; CASTELHANO ARLINDO L [US]; CRE) 10 March 2005 (2005-03-10) claim 1 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FI2014/000003

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013053983 A1	18-04-2013	AU 2012322572 A1 TW 201332990 A WO 2013053983 A1	03-04-2014 16-08-2013 18-04-2013
WO 2008078100 A2	03-07-2008	AU 2007337895 A1 CA 2672213 A1 CN 101679409 A EP 2121687 A2 JP 5442449 B2 JP 2010513448 A US 2010093718 A1 WO 2008078100 A2	03-07-2008 03-07-2008 24-03-2010 25-11-2009 12-03-2014 30-04-2010 15-04-2010 03-07-2008
WO 2010119284 A1	21-10-2010	AU 2010238289 A1 CA 2757592 A1 EP 2419427 A1 JP 2012524055 A US 2012035171 A1 WO 2010119284 A1	08-12-2011 21-10-2010 22-02-2012 11-10-2012 09-02-2012 21-10-2010
WO 2011038579 A1	07-04-2011	CN 102216300 A WO 2011038579 A1	12-10-2011 07-04-2011
WO 2005021531 A1	10-03-2005	AR 045387 A1 AU 2004268949 A1 BR PI0413746 A CA 2535896 A1 CN 1852905 A EP 1664021 A1 IS 8319 A JP 4769720 B2 JP 2007502821 A KR 20060121818 A MX PA06002018 A UA 82395 C2 US 2006189629 A1 WO 2005021531 A1	26-10-2005 10-03-2005 24-10-2006 10-03-2005 25-10-2006 07-06-2006 21-02-2006 07-09-2011 15-02-2007 29-11-2006 31-05-2006 10-04-2008 24-08-2006 10-03-2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		

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

(72) 発明者 アブクタン、ブラサド
インド、 5 6 0 0 7 6 バンガロール、 バナーガッタ ロード、 カリナ アグラハラ、 メーナクシ
レイアウト、 ナブニット スファールティカ、 プロット 1 0 8 - 1 1 0、 アpartment エス
- 2

(72) 発明者 ナラシंगाピュラム アルムガム、 カーティケヤン
インド、 6 3 2 5 1 5 ペロール、 シーカラヤピュラム、 ナラシंगाピュラム、 エム . ビー . ティ
ー ロード、 5 8 エル

(72) 発明者 ウッジナマタダ、 ラビ コトラバサイア
インド、 5 6 0 1 0 2 バンガロール、 エイチエスアール レイアウト、 セブンス セクター、 サ
ーティーンズ メイン、 2 9 5

(72) 発明者 ジョージ、 シャイラ
インド、 バンガロール - 1 0 0、 エレクトロニクス シティ、 ハスカー ゲート、 アナンタナガ
ー レイアウト、 エイス エー メイン、 イレブンス クロス、 エスエフエス エンクレープ、 ナ
ンバー 3 8

(72) 発明者 リンナネン、 テロ
フィンランド共和国、 エフイー - 0 4 3 0 0 ツースラ、 カラメスタリンチエ 9 ペー 6

F ターム (参考) 4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 CC26 CC28 CC29 DD12 DD26 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC41 BC42 GA07 GA08 MA01 MA04
NA14 ZB26 ZC20

【要約の続き】

よびその薬学的に許容され得る塩が開示される。式 (I) の化合物は、 F G F R 阻害剤として有用であり、また F G F R キナーゼ阻害が望まれる、がんなどの症状の治療において有用である。