

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5175207号

(P5175207)

(45) 発行日 平成25年4月3日 (2013.4.3)

(24) 登録日 平成25年1月11日 (2013.1.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/22 (2006.01)

C O 7 D 215/22 C S P

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06 Z N A

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 237/28 (2006.01)

C O 7 D 237/28

C O 7 D 417/06 (2006.01)

C O 7 D 417/06

請求項の数 17 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-540276 (P2008-540276)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月13日 (2006.11.13)
 (65) 公表番号 特表2009-515902 (P2009-515902A)
 (43) 公表日 平成21年4月16日 (2009.4.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/044149
 (87) 国際公開番号 W02007/059108
 (87) 国際公開日 平成19年5月24日 (2007.5.24)
 審査請求日 平成21年11月11日 (2009.11.11)
 (31) 優先権主張番号 60/735,692
 (32) 優先日 平成17年11月10日 (2005.11.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504208887
 ケモセントリックス インコーポレーティ
 ッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 マウ
 ンテン ビュー モード アベニュー 8
 50
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (74) 代理人 100129506
 弁理士 小林 智彦

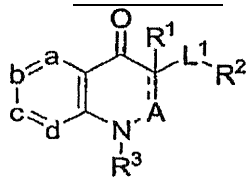
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換キノロンおよび使用法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはその N-オキシド：



(I)

式中

— は一重または二重結合であり；

A は -CH₂-、-CH(R^a)- または -C(R^a)₂- であり、ここで それぞれの R^a は存在しないか、または C₁₋₄ アルキルであり；R¹ は存在しないか；または水素 であり；L¹ は -C(O)- であり；R² は 5~6 員アリールまたはヘテロアリール基であり；R³ は -CH₂- ピリジル基であり、ここで R²、および R³ のピリジル部分はそれぞれ、ハロゲン、

-CN, -NO₂, -CO₂R^r, -OC(O)R^r, -C(O)NR^rR^s,
 -C(O)R^r, -S(O)R^t, -S(O)₂R^t, -R^t, -C(NOR^r)R^s, -NR^r-C(O)NR^rR^s,
 -NH-C(NH₂)=NH, -NR^tC(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR^t, -NH-C(NHR^t)=NH, -
 NR^rS(O)₂R^t, -NR^rS(O)₂R^t, -NR^rS(O)₂NR^rR^s, -N₃, -C(NR^rV)=NV,
 -N(V)C(R^r)=NV, -X²C(NOR^r)R^s, -X²C(NR^rV)=NV, -X²N(V)C(R^r)=NV,
 -X²NR^rR^s, -X²SR^r, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^r, -X²OC(O)R^r, -X²CONR^rR^s,
 -X²C(O)R^r, -X²OC(O)NR^rR^s, -X²NR^sC(O)R^r, -X²NR^sC(O)₂R^t,
 -X²NR^rC(O)NR^rR^s, -X²NH-C(NH₂)=NH, -X²NR^tC(NH₂)=NH, -X²NH-
 C(NH₂)=NR^t, -X²NH-C(NHR^t)=NH, -X²S(O)R^t, -X²S(O)₂R^t, -X²NR^rS(O)₂R^t,
 -X²S(O)₂NR^rR^s, -X²N₃, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -NR^sC(O)R^r, -NR^sC(O)₂R^t, -S(O)₂R^t,
 -S(O)₂NR^rR^s, -X²OR^r, -O-X²OR^r, -X²NR^rR^s, -O-X²NR^rR^sおよび-NR^s-X²CO₂R^r

10

からなる群より選択される1~5つの置換基で置換されていてもよく；X²はC₁₋₈アルキレン、C₁₋₈ヘテロアルキレン、C₂₋₈アルケニレン、C₂₋₈アルキニレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり；R^rおよびR^sはそれぞれ水素、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、または任意で、R^rおよびR^sは、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒にあって、N、OまたはSから選択される0から2個の追加のヘテロ原子を環構成員として有する5または6員環を形成することができ、ここでR^tはそれぞれC₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より独立に選択され、Vは-R^t、-CN、-CO₂R^rおよび-NO₂からなる群より独立に選択され、X²、R^r、R^sおよびR^tはそれぞれ

20

-OH, -OR^u, -OC(O)NHR^u, -OC(O)N(R^u)₂, -SH, -SR^u,
 -S(O)R^u, -S(O)₂R^u, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^u, -S(O)₂N(R^u)₂, -NHS(O)₂R^u,
 -NR^uS(O)₂R^u, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^u, -C(O)N(R^u)₂, -C(O)R^u, -NHC(O)R^u,
 -NR^uC(O)R^u, -NHC(O)NH₂, -NR^uC(O)NH₂, -NR^uC(O)NHR^u, -NHC(O)NHR^u,
 -NR^uC(O)N(R^u)₂, -NHC(O)N(R^u)₂, -CO₂H, -CO₂R^u, -NHCO₂R^u, -NR^uCO₂R^u,
 -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^u, -N(R^u)₂, -NR^uS(O)NH₂および-NR^uS(O)₂NHR^u

30

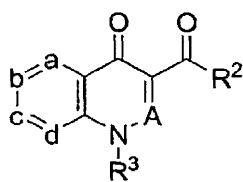
からなる群より選択される1から3つのメンバーでさらに置換されていてもよく、ここでR^uはそれぞれ独立に無置換C₁₋₆アルキルであり；

式Iの環頂点a、b、cおよびdはそれぞれC(H)またはC(R⁴)であり、ここでR⁴は、それぞれの出現時に、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₁₋₈アルコキシおよびC₁₋₈ハロアルコキシからなる群より独立に選択され、任意で、隣接環頂点上に位置する任意の2つのR⁴置換基は一緒になって、N、OおよびSからなる群より選択される0から2個のヘテロ原子環構成員を有する5から6員環を形成してもよい。

40

【請求項2】

式Iaで示される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド：



式中、AはCHであり；且つ

R²、およびR³のピリジル部分はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-R^t、-CO₂R^r、-CONR^rR^s

50

、 $-N_3$ 、 $-X^2NR^rR^s$ 、 $-X^2SR^r$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^r$ 、 $-X^2CONR^rR^s$ 、 $-X^2C(O)R^r$ 、 $-X^2NR^sC(O)R^r$ 、 $-X^2NR^sC(O)_2R^t$ 、 $-X^2N_3$ 、 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-NR^sC(O)R^r$ 、 $-NR^sC(O)_2R^t$ 、 $-X^2OR^r$ および $-NR^s-X^2CO_2R^r$ からなる群より選択される1~5つの置換基で置換されていてもよく； X^2 は C_{1-4} アルキレンまたは C_{1-4} ヘテロアルキレンであり； R^r および R^s はそれぞれ水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、または任意で、 R^r および R^s は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒にあって、N、OまたはSから選択される0から2個の追加のヘテロ原子を環構成員として有する5または6員環を形成することができ、ここで R^t はそれぞれ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より独立に選択され、 X^2 、 R^r 、 R^s および R^t はそれぞれ

10

$-OH$ 、 $-OR^u$ 、 $-OC(O)NHR^u$ 、 $-OC(O)N(R^u)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^u$ 、 $-S(O)R^u$ 、 $-S(O)_2R^u$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^u$ 、 $-S(O)_2N(R^u)_2$ 、 $-NHS(O)_2R^u$ 、 $-NR^uS(O)_2R^u$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^u$ 、 $-C(O)N(R^u)_2$ 、 $-C(O)R^u$ 、 $-NHC(O)R^u$ 、 $-NR^uC(O)R^u$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^uC(O)NH_2$ 、 $-NR^uC(O)NHR^u$ 、 $-NHC(O)NHR^u$ 、 $-NR^uC(O)N(R^u)_2$ 、 $-NHC(O)N(R^u)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^u$ 、 $-NHCO_2R^u$ 、 $-NR^uCO_2R^u$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^u$ 、 $-N(R^u)_2$ 、 $-NR^uS(O)NH_2$ および $-NR^uS(O)_2NHR^u$

からなる群より選択される1から3つのメンバーでさらに置換されていてもよく、ここで R^u はそれぞれ独立に無置換 C_{1-6} アルキルである。

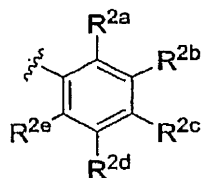
20

【請求項3】

R^2 が置換されていてもよいフェニル環である、請求項1または2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

【請求項4】

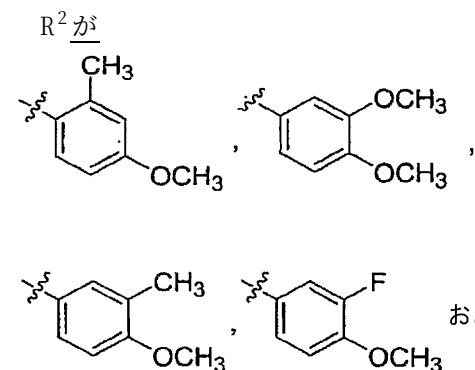
R^2 が下記の式で示されるフェニル環である、請求項3記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド：



30

式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} および R^{2e} はそれぞれ水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-CO_2R^r$ 、 $-C(O)NR^rR^s$ 、置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、置換されていてもよい C_{1-8} ハロアルキルおよび置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルからなる群より独立に選択され； R^r および R^s はそれぞれ水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-8} アルケニルおよび C_{2-8} アルキニルからなる群より独立に選択される。

【請求項5】



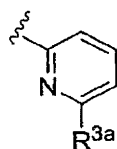
40

からなる群より選択される、請求項3記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

【請求項6】

50

R^3 におけるピリジル基が下記の式で示される、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド：

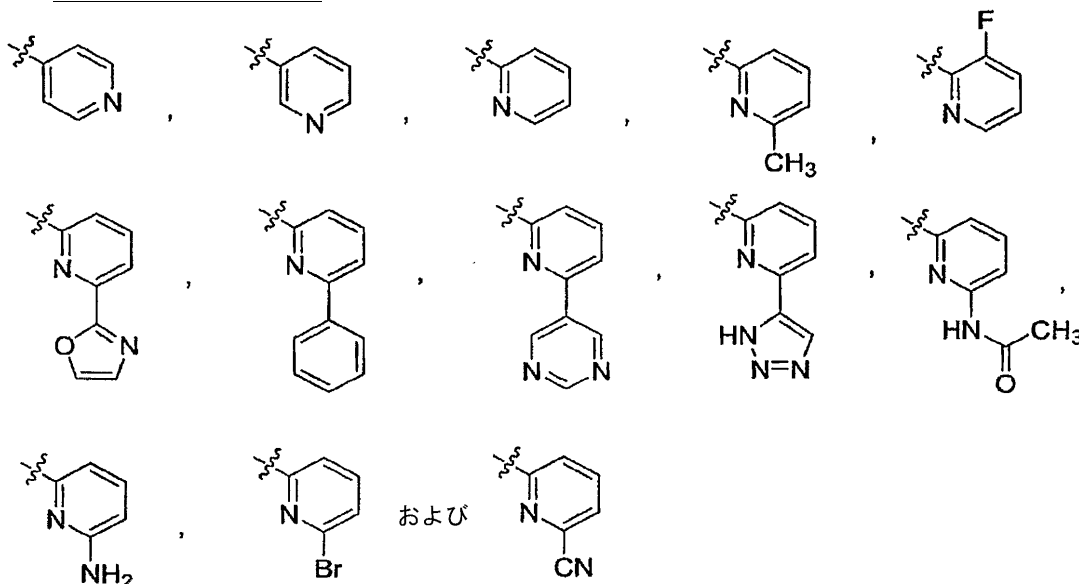


式中、 R^{3a} はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^t$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{X}^2\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{X}^2\text{SR}^r$ 、 $-\text{X}^2\text{CN}$ 、 $-\text{X}^2\text{NO}_2$ 、 $-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{X}^2\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{X}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{X}^2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{X}^2\text{NR}^s\text{C}(\text{O})_2\text{R}^t$ 、 $-\text{X}^2\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{SR}^r$ 、 $-\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^s\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{NR}^s\text{C}(\text{O})_2\text{R}^t$ 、 $-\text{X}^2\text{OR}^r$ および $-\text{NR}^s-\text{X}^2\text{CO}_2\text{R}^r$ からなる群より選択される置換基である。

10

【請求項7】

R^3 におけるピリジル基が



20

からなる群より選択される、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

30

【請求項8】

環頂点a、b、cおよびdがそれぞれCHである、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

【請求項9】

環頂点a、b、cおよびdがそれぞれCHまたは $\text{C}(\text{R}^4)$ からなる群より独立に選択され、ここで R^4 はそれぞれハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキルおよび C_{1-8} アルコキシからなる群より独立に選択されるか；または隣接環頂点上に位置する任意の2つの R^4 置換基は一緒になって、NおよびOからなる群より選択される1から2個のヘテロ原子を有する5から6員環を形成する、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

40

【請求項10】

環頂点a、cおよびdがそれぞれCHであり；環頂点bが CR^4 であり、ここで R^4 は C_{1-4} ハロアルキルである、請求項9記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

【請求項11】

環頂点aおよびdがそれぞれCHであり、環頂点bおよびcがそれぞれ $\text{C}(\text{R}^4)$ であり、ここで R^4 置換基は一緒になって2個の酸素原子を有する5または6員環を形成する、請求項9記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

【請求項12】

50

a、b、cおよびdがそれぞれCHであり；R²がハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシからなる群より選択される1または2つの基で置換されているフェニルであるか、または一緒になって2つの酸素原子環構成員を有する縮合6員環を形成し；R³がハロゲンおよびシアノからなる群より選択される1または2つの基で置換されていてもよいピリジルメチル基である、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

【請求項 1 3】

- 3-(ピリジン-4-カルボニル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン、
 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-4-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン、
 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-3-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン、
 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-2-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-4-イルメチル-1H-キノリン-4-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-3-イルメチル-1H-キノリン-4-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン、
 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-4-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン、
 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-3-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン、
 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-2-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン、
 3-(3-メチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン、
 1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-オキサゾル-2-イル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-フェニル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン、
 1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン、
 N-{6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド、
 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン、

10

20

30

40

50

ノリン-4-オン、

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キ

ノリン-4-オン、

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン、および

6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリル

からなる群より選択される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド。

【請求項14】

以下の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド：

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン。

【請求項15】

請求項1ないし14のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド、ならびに薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項16】

化合物が請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシドである、請求項15記載の薬学的組成物。

【請求項17】

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンまたはその薬学的に許容される塩もしくはそのN-オキシド、ならびに薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、SDF-1ケモカイン（CXCL12ケモカインとしても知られている）またはI-TAC（CXCL11としても知られている）のケモカイン受容体CCXCKR2への結合を阻害する新規化合物および薬学的組成物を目的とする。これらの化合物は腫瘍細胞増殖、腫瘍形成、転移、炎症疾患の予防、HIV感染の治療、ならびに幹細胞分化および動員障害の治療において有用である（同時係属中のUSSN 10/912,638および11/050,345も参照されたい）。

【0002】

関連出願に対する相互参照

本出願は2005年11月10日提出の米国特許仮出願第60/735,692号の恩典を主張し、その内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0003】

連邦政府助成を受けた研究開発による発明への権利に関する記載

該当しない。

【0004】

コンパクトディスクで提出された「配列表」、表、またはコンピュータープログラムリスト付表への言及

以下に添付。

【背景技術】

【0005】

ケモカインは、細胞骨格再配列、内皮細胞への強固な付着、および指向性遊走を誘導し、細胞の活性化および増殖にも影響しうる、小さいサイトカイン様タンパク質のスーパーファミリーである。ケモカインは、特定の解剖学的部位への細胞の様々なサブセットの特定のホーミングを誘導するために、細胞表面タンパク質と協調的に作用する。

【0006】

いくつかのグループによる早期の研究努力から、転移および腫瘍成長におけるケモカイ

10

20

30

40

50

ン受容体CXCR4の役割が示されている。Muller, et al., “Involvement of Chemokine Receptors in Breast Cancer Metastasis,” *Nature*, 410:50-56 (2001) (非特許文献1)は、乳癌細胞は、転移の過程において、白血球輸送を調節しているものなどのケモカイン仲介性メカニズムを用いることを示した。腫瘍細胞は別個の非ランダムパターンの機能的活性ケモカイン受容体を発現する。CXCR4を通じてのシグナル伝達はアクチン重合および仮足形成を仲介し、走化性および侵襲性反応を誘導する。加えて、乳癌転移の主要部位を代表する器官（リンパ節、骨髄、および肺など）はCXCR4受容体リガンドの最も豊富な供給源である。

【0007】

免疫不全マウスを用いて、MullerらはCXCR4に結合することが知られている抗体でマウスを治療することにより、注入したヒト乳癌細胞の転移を低減することに成功した。彼らの知見は、乳癌転移は患者をCXCR4アンタゴニストで治療することにより低減しうることを示唆している。

10

【0008】

Bertolini, et al., “CXCR4 Neutralization, a Novel Therapeutic Approach for Non-Hodgkin's Lymphoma,” *Cancer Research*, 62:3106-3112 (2002) (非特許文献2)は、ヒトリンパ腫細胞を注入した免疫不全マウスを抗CXCR4抗体で治療し、腫瘍体積の縮小ならびに生存延長を示した。彼らはその知見が、患者をCXCR4アンタゴニストで治療することにより腫瘍体積を縮小しうることを意味すると解釈した。

【0009】

20

より最近の試験は、もう一つのケモカイン受容体であるCCXCR2も癌の治療における候補として可能性があることを示唆している。CCXCR2は正常細胞よりも形質転換細胞において優先的に発現され、いくつかのヒト癌で発現が検出可能である。インビトロ試験から、CCXCR2発現細胞の増殖はCCXCR2のアンタゴニストによって阻害されることが明らかにされている。マウスにおけるインビボ試験では、CCXCR2アンタゴニストが腫瘍形成および腫瘍成長を阻害しうることを示されている。

【0010】

CCXCR2の潜在的重要性が、Bertoliniらによって明らかにされた腫瘍体積縮小の別の解釈によって示されている。この縮小は明らかに抗体仲介性クリアランスの結果であって、当初考えられていた抗CXCR4抗体の結果ではないと考えられる。抗体仲介性クリアランスにおいて、リンパ腫細胞の細胞表面上のタンパク質を認識するいかなる抗体も抗CXCR4抗体によるものと同じ効果を有していたと思われる。残念ながら、Bertoliniらの試験は、観察された腫瘍反応が抗体仲介性クリアランスによるものか、またはCXCR4との相互作用の結果であるかについては不確定である。

30

【0011】

しかし、Bertoliniらが用いたリンパ腫細胞はCXCR4およびCCXCR2の両方を発現することが今や公知である。SDF-1はCXCR4の唯一のリガンドである。SDF-1およびI-TACはいずれもCCXCR2に結合する。抗SDF-1抗体を用いて、CCXCR2のアンタゴニストは腫瘍負荷減少および生存率上昇を引き起こすことが明らかにされている。SDF-1はCXCR4の唯一のリガンドであるため、SDF-1の抗SDF-1抗体による中和はCXCR4の抗CXCR4抗体による中和と等価であると予想される。しかし、抗SDF-1抗体を用いての実験は腫瘍負荷の部分的縮小および生存率上昇しか示さなかった。その結果、持続活性は第二のリガンドであるI-TACのCCXCR2との相互作用によるとと思われるため、CCXCR2が標的となる可能性がある。

40

【0012】

最近まで、腫瘍細胞増殖、腫瘍成長、および転移におけるCCXCR2の重要性は不明であった。今日、特定のCCXCR2アンタゴニストが癌の成長および拡散を防止する能力を示す最近の証拠、ならびにCCXCR2受容体の限られた組織分布を示す発現パターンにより。

【0013】

さらに、最近になって、CCXCR2は特定の遺伝的に多岐にわたるヒト免疫不全ウイルス(HIV)およびサル免疫不全ウイルス(SIV)、特にHIV-2-ROD、X4-向性単離ウイルスの補

50

助受容体として役立ちうることが判明した (Shimizu, N. et al., J. Virol., (2000) 74 : 619-626 (非特許文献3) ; Balabanian, K., et al., J. Biol. Chem., in press; 原稿 M508234200 として 2005 年 8 月 17 日に発行 (非特許文献4)) 。

【0014】

さらに、SDF-1 は造血前駆細胞および幹細胞の動員において役割を有することが記載されており、特に CXCR4 受容体を有する細胞の、骨髄を含む特定の造血組織への動員が記載されている (Hattori, K., et al., Blood, (2000) 97:3354-3360 (非特許文献5) ; 国際公開公報第 2005/000333 号 (特許文献1) 、その開示は参照により本明細書に組み入れられる) 。例えば、CD34+ 前駆細胞は CXCR4 を発現し、化学誘引および移植のために骨髄ストローマ細胞により産生される SDF-1 を必要とすること、ならびにインビトロで SDF-1 は CD34+ 細胞および前駆/幹細胞の両方に走化性であることが公知である。SDF-1 は、T リンパ球および単球、前 B リンパ球および未熟 B リンパ球、ならびに巨核球を含むいくつかの他のより拘束された前駆細胞および成熟血球の、CXCR4 受容体を介してシグナル伝達する、重要な化学誘引物質でもある。前述のとおり、SDF-1 は CXCR4 受容体の唯一のリガンドである。SDF-1 および I-TAC はいずれも CCXCR2 受容体のリガンドである。最近の試験は、CCXCR2 受容体が幹細胞動員プロセスにおいても部分的に役割を果たしている可能性を示唆している。

【0015】

前述したことを考慮すると、CCXCR2 受容体に特異的に結合することができる化合物は、そのような相互作用から利益を受けうる疾患および他の生物学的状態を治療するのに有用であることが明らかである。本発明は、そのような化合物ならびに薬学的組成物および関連する治療法を提供する。

【0016】

【特許文献1】国際公開公報第 2005/000333 号

【非特許文献1】Muller, et al., "Involvement of Chemokine Receptors in Breast Cancer Metastasis," Nature, 410:50-56 (2001)

【非特許文献2】Bertolini, et al., "CXCR4 Neutralization, a Novel Therapeutic Approach for Non-Hodgkin's Lymphoma," Cancer Research, 62:3106-3112 (2002)

【非特許文献3】Shimizu, N. et al., J. Virol., (2000) 74: 619-626

【非特許文献4】Balabanian, K., et al., J. Biol. Chem., in press; 原稿 M508234200 として 2005 年 8 月 17 日に発行

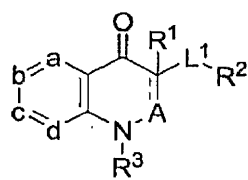
【非特許文献5】Hattori, K., et al., Blood, (2000) 97:3354-3360

【発明の開示】

【0017】

発明の概要

本発明は、一つの局面において、式 I を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩および N-オキシドを提供する。



(I)

様々な基 (例えば、R¹、R²、R³、L¹、A、a、b、c および d) は発明の詳細な説明に記載する。

【0018】

本明細書に記載の化合物は、CCXCR2 (CXCR7 とも呼ばれる) に結合するため、および少なくとも部分的に CCXCR2 活性に依存する疾患を治療するために有用である。したがって、本発明は、さらなる局面において、前述の化合物の一つまたは複数を薬学的に許容される賦形剤との混合物で含む組成物を提供する。

【0019】

さらにもう一つの態様において、本発明は、本明細書において詳細に論じる様々な疾患

の治療法であって、そのような治療を必要としている対象に、前述の式の化合物の治療の有効量を、疾患を治療するのに十分な期間投与する段階を含む方法を提供する。

【0020】

発明の詳細な説明

I. 略語と定義

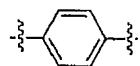
「アルキル」なる用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、特に記載がないかぎり、指定の数の炭素原子（すなわち、 C_{1-8} は1から8個の炭素を意味する）を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが含まれる。簡潔のために、アルキルなる用語はハロアルキル基も含む。「アルケニル」なる用語は、一つまたは複数の二重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。同様に、「アルキニル」なる用語は、一つまたは複数の三重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。そのような不飽和アルキル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級同族体および異性体が含まれる。「シクロアルキル」なる用語は、示された数の環原子（例えば、 C_{3-6} シクロアルキル）を有し、完全飽和であるか、または環頂点の間に1つだけ二重結合を有する炭化水素環を意味する。「シクロアルキル」は、例えば、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタンなどの二環式および多環式炭化水素環を意味することにもなる。「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、N、O、およびSから選択される1から5個のヘテロ原子を含み、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されてもよく、窒素原子は任意で4級化されてもよい、シクロアルキル基を意味する。ヘテロシクロアルキルは単環式、二環式または多環式環系であってもよい。ヘテロシクロアルキル基の非限定例には、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキササン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S,S-オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジンなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は分子の残部に環炭素またはヘテロ原子を通じて結合される。

【0021】

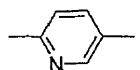
「アルキレン」なる用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ で例示される、アルカンから誘導される二価の基を意味する。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は1から24個の炭素原子を有し、本発明においては10個以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般には4個以下の炭素原子を有する、短鎖アルキルまたはアルキレン基である。同様に、「アルケニレン」および「アルキニレン」とは、それぞれ二重または三重結合を有する「アルキレン」の不飽和型を意味する。

【0022】

「アリーレン」なる用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、



で例示される、アリール基から誘導される二価の基を意味する。典型的には、アリーレン基は6〜12員アリール基（単環式、縮合二環式または例えばビフェニル基などの共有結合された二環式でありうる）から誘導される。同様に、ヘテロアリーレンとは、ヘテロアリール基、例えば、



などのヘテロアリール基から誘導される二価の基を意味する。

【0023】

本明細書において用いられる、本明細書に示す任意の化学構造中の一重、二重または三重結合を横切る波線

"~"

は、一重、二重または三重結合の分子の残部への結合点を表す。

【0024】

「ヘテロアルキル」なる用語は、それ自体で、または別の用語との組み合わせで、特に記載がないかぎり、指定の数の炭素原子と、O、N、SiおよびSからなる群より選択される1から3個のヘテロ原子からなり、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で4級化されていてもよい、安定な直鎖もしくは分枝鎖、または環式炭化水素基、あるいはその組み合わせを意味する。ヘテロ原子、O、NおよびSは、ヘテロアルキル基の内部の任意の位置にあってもよい。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残部に結合している位置を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置にあってもよい。例には-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-C(=O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(=O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、および-CH=CH-N(CH₃)-CH₃が含まれる。例えば、-CH₂-NH-OCH₃および-CH₂-O-Si(CH₃)₃などの2つまでのヘテロ原子が連続していてもよい。同様に、「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」なる用語は、それ自体で、または別の用語との組み合わせで、特に記載がないかぎり、指定の数の炭素原子を含み、O、N、SiおよびSからなる群より選択される1から3個のヘテロ原子を有し、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で4級化されていてもよい、それぞれアルケニル基またはアルキニル基を意味する。ヘテロ原子、O、NおよびSは、ヘテロアルキル基の内部の任意の位置にあってもよい。

【0025】

「ヘテロアルキレン」なる用語は、それ自体で、または別の置換基の一部として、-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-および-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-、-O-CH₂-CH=CH-、-CH₂-CH=C(H)-CH₂-O-CH₂-および-S-CH₂-C≡C-で例示される、ヘテロアルキルから誘導される飽和または不飽和もしくは多不飽和の二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基では、ヘテロ原子は鎖の末端のいずれか、または両方を占有することもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。

【0026】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）なる用語は、それらの通常の意味で用いられ、分子の残部にそれぞれ酸素原子、アミノ基、または硫黄原子を介して結合しているアルキル基を意味する。加えて、ジアルキルアミノ基では、アルキル部分は同じでも異なってもよく、それぞれが結合している窒素原子と一緒に3〜7員環を形成することもできる。したがって、-NR^aR^bと表される基にはピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニルなどが含まれることになる。

【0027】

「ハロ」または「ハロゲン」なる用語は、それら自体で、または別の置換基の一部として、特に記載がないかぎり、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むことになる。例えば、「C₁₋₄ハロアルキル」なる用語は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含むことになる。

【0028】

「アリール」なる用語は、特に記載がないかぎり、単環式または縮合もしくは共有結合している多環式環（3つの環まで）である、多不飽和、典型的には芳香族炭化水素基を意味する。「ヘテロアリール」なる用語は、N、O、およびSから選択される1から5個のヘテロ原子を含み、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素原子は任意で4級化されていてもよい、アリール基（または環）を意味する。ヘテロアリール基は分子の残部にヘテロ原子を通じて結合されうる。アリール基の非限定例には、フェニル、

ナフチルおよびビフェニルが含まれる一方で、ヘテロアリール基の非限定例には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミンジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどが含まれる。前述のアリールおよびヘテロアリール環系それぞれの置換基は下記の許容される置換基の群より選択される。

10

【0029】

簡潔のために、「アリール」なる用語は、他の用語（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）との組み合わせで用いる場合、前述のアリールおよびヘテロアリールの両方を含む。したがって、「アリールアルキル」なる用語は、アリール基がアルキル基に結合している基（例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど）を含むことになる。

【0030】

前述の用語（例えば、「アルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」）は、いくつかの態様において、示された基の置換および無置換型の両方を含むことになる。それぞれの型の基にとって好ましい置換基を以下に示す。簡潔のために、アリールおよびヘテロアリールなる用語は下記の置換または無置換型を意味するが、「アルキル」なる用語および関連する脂肪族基は、置換されているとの記載がないかぎり、無置換型を意味することになる。

20

【0031】

アルキル基（アルキレン、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルと呼ばれることが多い基を含む）の置換基は下記から選択される様々な基でありうる：ゼロから $(2m'+1)$ (m' は置換基における炭素原子の総数である)の範囲の数の-ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ 。 R' 、 R'' および R''' はそれぞれ独立に水素、無置換 C_{1-8} アルキル、無置換ヘテロアルキル、無置換アリール、1~3個のハロゲンで置換されているアリール、無置換 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシもしくは C_{1-8} チオアルコキシ基、または無置換アリール- C_{1-4} アルキル基を意味する。 R' および R'' が同じ窒素原子に結合している場合、これらは窒素原子と一緒になって3-、4-、5-、6-、または7員環を形成することもできる。例えば、 $-NR'R''$ には1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルが含まれることになる。それ自体で、または別の基の一部として用いられる「アシル」なる用語は、基に対する結合点に最も近い炭素上の2つの置換基が置換基=Oで置き換えられているアルキル基（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2OR'$ など）を意味する。

30

40

【0032】

同様に、アリールおよびヘテロアリール基の置換基は多様で、一般には下記から選択される：ゼロから芳香環系の結合可能な原子価総数までの範囲の数の-ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-N_3$ 、過フルオロ(C_1-C_4)アルコキシ、および過フルオロ(C_1-C_4)アルキル；ここで R' 、 R'' および R''' は水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、無置換アリールおよびヘテロアリール、(無置換アリール)- C_{1-4} アルキル、ならびに無置換アリールオキシ- C_{1-4} アルキルから独立に選択される。他の適当な置換基には、炭素原子1~4個のアルキレ

50

ン連結鎖で環原子に結合されている前述のアリール置換基それぞれが含まれる。

【0033】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-の置換基で任意で置き換えられてもよく、ここでTおよびUは独立に-NH-、-O-、-CH₂-または一重結合であり、qは0から2の整数である。または、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは式-A-(CH₂)_r-B-の置換基で任意で置き換えられてもよく、ここでAおよびBは独立に-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-または一重結合であり、rは1から3の整数である。そのように形成された新しい環の一重結合の1つは二重結合で任意で置き換えられてもよい。または、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-の置換基で任意で置き換えられてもよく、ここでsおよびtは独立に0から3の整数であり、Xは-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または-S(O)₂NR'-である。-NR'-および-S(O)₂NR'-の置換基R'は水素または無置換C₁₋₆アルキルから選択される。

10

【0034】

本明細書において用いられる「ヘテロ原子」なる用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)およびケイ素(Si)を含むことになる。

【0035】

本明細書において用いられる「前駆細胞」なる用語は、特定の刺激に反応して、分化した造血または骨髄細胞を形成することができる細胞を意味する。前駆細胞の存在は、例えば、CFU-GM(顆粒球-マクロファージコロニー形成単位)；CFU-GEMM(多分化能コロニー形成単位)；BFU-E(赤芽球バースト形成単位)；HPP-CFC(高増殖能コロニー形成細胞)；または公知のプロトコルを用いて培養中に得ることができる他の型の分化コロニーを含む様々な型のコロニー形成単位を形成する、試料中の細胞の能力によって評価することができる。

20

【0036】

本明細書において用いられる「幹細胞」なる用語は、前駆細胞の未分化型の細胞を意味する。典型的に、そのような細胞はCD34陽性であることが多い。しかし、幹細胞の中にはこのマーカーを含まないものもある。これらのCD34+細胞は蛍光標示式細胞分取器(FACS)を用いて分析することができ、したがって試料中のそれらの存在はこの技術を用いて評価することができる。

30

【0037】

一般に、CD34+細胞は血中には低レベルでしか存在しないが、骨髄中には多数存在する。内皮細胞および肥満細胞などの他の型の細胞がこのマーカーを提示することもあるが、CD34は幹細胞の存在の指標であると考えられる。

【0038】

「薬学的に許容される塩」なる用語は、本明細書に記載の化合物上に見られる特定の置換基に応じて、相対的に非毒性の酸または塩基と共に調製される活性化合物の塩を含むことになる。本発明の化合物が相対的に酸性の官能基を含む場合、そのような化合物の中性型を十分な量の所望の塩基と、ニートまたは適当な不活性溶媒中のいずれかで接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩の例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩の例には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの、置換アミン、環状アミン、天然アミンなどを含む、一級、二級および三級アミンの塩が含まれる。本発明の

40

50

化合物が相対的に塩基性の官能基を含む場合、そのような化合物の中性型を十分な量の所望の酸と、ニートまたは適当な不活性溶媒中のいずれかで接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素 (monohydrogencarbonic)、リン酸、リン酸水素 (monohydrogenphosphoric)、リン酸二水素 (dihydrogenphosphoric)、硫酸、硫酸水素 (monohydrogensulfuric)、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの相対的に非毒性の有機酸から誘導される塩が含まれる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトロン酸などの有機酸の塩も含まれる (例えば、Berge, S.M., et al, 'Pharmaceutical Salts', Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19参照)。本発明の特定の具体的化合物は、塩基または酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする、塩基性および酸性官能基の両方を含む。

10

【0039】

化合物の中性型は、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を通常の様式で単離することにより、再生してもよい。化合物の親型は様々な塩型と、極性溶媒中の溶解性などの特定の物理的性質が異なるが、それ以外は本発明の目的のために塩は化合物の親型と等価である。

【0040】

塩型に加えて、本発明は、プロドラッグ型の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を起こし、本発明の化合物を提供する化合物である。加えて、プロドラッグはエクスピボ環境で化学的または生化学的方法により本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、適当な酵素または化学試薬を含む経皮パッチレザバー中に入れると、本発明の化合物にゆっくり変換することができる。

20

【0041】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和型ならびに水和型を含む溶媒和型で存在しうる。一般に、溶媒和型は非溶媒和型と等価で、本発明の範囲内に含まれることが意図される。本発明の特定の化合物は多結晶または無定形型で存在してもよい。一般に、すべての物理的な型は本発明によって企図される使用のために等価であり、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

30

【0042】

本発明の特定の化合物は不斉炭素原子 (光学中心) または二重結合を有する。すなわち、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体および個々の異性体 (例えば、別々の鏡像異性体) はすべて、本発明の範囲に含まれることが意図される。本発明の化合物は、そのような化合物を構成する原子の一つまたは複数で非天然の比率の原子同位体を含んでいてもよい。例えば、化合物は、例えばトリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) または炭素-14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射能標識されていてもよい。本発明の化合物のすべての同位体変種は、放射性であるかないかに関わらず、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

40

【0043】

「CCXCKR2」は「RDC1」または「CXCR7」とも呼ばれ、7回膜貫通ドメイン推定Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) を意味する。CCXCKR2イヌ相同分子種は最初1991年に同定された。Libert et al. Science 244:569-572 (1989)参照。イヌ配列はLibert et al, Nuc. Acids Res. 18(7):1917 (1990)に記載されている。マウス配列は、例えば、Heesen et al., Immunogenetics 47:364-370 (1998)に記載されている。ヒト配列は、例えば、Sreedharan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4986-4990 (1991)に記載されており、これは誤ってタンパク質を血管作用性小腸ペプチドの受容体と記載している。「CCXCKR2」は配列番号:1、配列番号:2、配列番号:3、配列番号:4、配列番号:5、配列番号:6、配列番号:7、配列番号:8、配列番号:9、または配列番号:10と実質的に類似であるか、ま

50

たはその保存的に改変された変異体である配列を含む。

【0044】

II. 概略

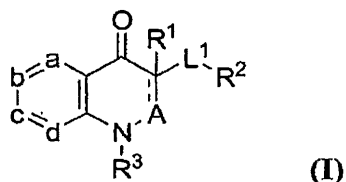
本発明の化合物はCCXCKR2受容体へのリガンドの結合を阻害することができ、癌、特に固形腫瘍癌およびリンパ腫を含む様々な疾患の治療において有用である。最近、CCXCKR2へのリガンド結合の阻害が動物モデルにおける関節リウマチの重症度を軽減することが明らかにされた。

【0045】

III. 発明の態様

A. 化合物

本発明は、一つの局面において、式Iを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩およびN-オキシドを提供する。



式中

---は一重または二重結合を意味する。

【0046】

式Iにおいて、記号Aは-N(H)-、-N(R^a)-、-CH₂-、-CH(R^a)-、または-C(R^a)₂-であり、ここでR^aは存在しないか、またはC₁₋₄アルキルである。

【0047】

式Iにおいて、置換基R¹は存在しないか；または水素もしくはC₁₋₆アルキルである。リンカー-L¹は-C(O)-である。置換基R²は-R^eであり、置換基R³は-X¹-R^eおよび-R^eから選択され、ここでリンカー-X¹はC₁₋₂アルキレンである。

【0048】

置換基R²およびR³において、記号R^eはハロゲン、

-CN, -NO₂, -CO₂R^r, -OC(O)R^r, -C(O)NR^rR^s, -C(O)R^r, -S(O)R^t,
 -S(O)₂R^t, -R^t, -C(NOR^r)R^s, -NR^r-C(O)NR^rR^s, -NH-C(NH₂)=NH, -NR^tC(NH₂)=NH, -NH-
 C(NH₂)=NR^t, -NH-C(NHR^t)=NH, -NR^rS(O)₂R^t, -NR^rS(O)₂NR^rR^s, -N₃,
 -C(NR^rV)=NV, -N(V)C(R^r)=NV, -X²C(NOR^r)R^s, -X²C(NR^rV)=NV, -X²N(V)C(R^r)=NV,
 -X²NR^rR^s, -X²SR^r, -X²CN, -X²NO₂, -X²CO₂R^r, -X²OC(O)R^r, -X²CONR^rR^s, -X²C(O)R^r,
 -X²OC(O)NR^rR^s, -X²NR^rC(O)R^r, -X²NR^rC(O)₂R^t, -X²NR^rC(O)NR^rR^s, -X²NH-C(NH₂)=NH,
 -X²NR^rC(NH₂)=NH, -X²NH-C(NH₂)=NR^t, -X²NH-C(NHR^t)=NH, -X²S(O)R^t, -X²S(O)₂R^t,
 -X²NR^rS(O)₂R^t, -X²S(O)₂NR^rR^s, -X²N₃, -OR^r, -SR^r, -NR^rR^s, -NR^rC(O)R^r, -NR^rC(O)₂R^t,
 -S(O)₂R^t, -S(O)₂NR^rR^s, -X²OR^r, -O-X²OR^r, -X²NR^rR^s, -O-X²NR^rR^sおよび-NR^r-X²CO₂R^r

からなる群より選択される1~5つの置換基で置換されていてもよい5または6員アリアルまたはヘテロアリアル基であり、ここでR^eにおける隣接原子上に位置する任意の2つの置換基は一緒になって、N、OまたはSから選択される1~3個のヘテロ原子を任意で有してもよい5から7員環を形成することができる。リンカー-X²はC₁₋₈アルキレン、C₁₋₈ヘテロアルキレン、C₂₋₈アルケニレン、C₂₋₈アルキニレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり；R^rおよびR^sはそれぞれ水素、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、アリアルおよびヘテロアリアルから独立に選択される。任意で、R^rおよびR^sは、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される0から2個の追加のヘテロ原子を環構成員として有する5または6員環を形成することができる。R^t置換基はそれぞれC₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C

10

20

30

40

50

$3-6$ シクロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より独立に選択される。記号Vは $-R^t$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^r$ および $-NO_2$ からなる群より独立に選択され、 X^2 、 R^r 、 R^s および R^t はそれぞれ

$-OH$ 、 $-OR^u$ 、 $-OC(O)NHR^u$ 、

$-OC(O)N(R^u)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^u$ 、 $-S(O)R^u$ 、 $-S(O)_2R^u$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^u$ 、 $-S(O)_2N(R^u)_2$ 、

$-NHS(O)_2R^u$ 、 $-NR^uS(O)_2R^u$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^u$ 、 $-C(O)N(R^u)_2$ 、 $-C(O)R^u$ 、 $-NHC(O)R^u$ 、

$-NR^uC(O)R^u$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^uC(O)NH_2$ 、 $-NR^uC(O)NHR^u$ 、 $-NHC(O)NHR^u$ 、

$-NR^uC(O)N(R^u)_2$ 、 $-NHC(O)N(R^u)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^u$ 、 $-NHCO_2R^u$ 、 $-NR^uCO_2R^u$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、

$-NH_2$ 、 $-NHR^u$ 、 $-N(R^u)_2$ 、 $-NR^uS(O)NH_2$ および $-NR^uS(O)_2NHR^u$

からなる群より選択される1から3つのメンバーでさらに置換されていてもよく、ここで R^u はそれぞれ独立に無置換 C_{1-6} アルキルである。

【0049】

式Iに戻って、環頂点a、b、cおよびdはそれぞれN、N-O、C(H)または $C(R^4)$ であり、ここで R^4 置換基は、それぞれの出現時に、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{1-8} ハロアルコキシからなる群より独立に選択される。任意で、隣接環頂点上に位置する任意の2つの R^4 置換基は一緒になって、N、OおよびSからなる群より選択される0から2個のヘテロ原子を有する5から6員環を形成してもよい。

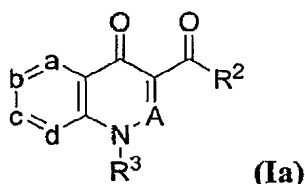
【0050】

本発明の化合物から除外されるのは段落69に示すものである。

【0051】

好ましい態様

式Iの特定の態様において、本発明の化合物は式Iaを有する：



式中、AはNまたはCHである。置換基 R^2 は $-R^e$ であり；置換基 R^3 は $-X^1-R^e$ および $-R^e$ から選択され、ここでリンカー X^1 は C_{1-2} アルキレンである。 R^e 置換基は、式Iaにおけるそれぞれの出現時に、それぞれ独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^t$ 、 $-CO_2R^r$ 、 $-CONR^rR^s$ 、 $-N_3$ 、 $-X^2NR^rR^s$ 、 $-X^2SR^r$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^r$ 、 $-X^2CONR^rR^s$ 、 $-X^2C(O)R^r$ 、 $-X^2NR^sC(O)R^r$ 、 $-X^2NR^sC(O)_2R^t$ 、 $-X^2N_3$ 、 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-NR^sC(O)R^r$ 、 $-NR^sC(O)_2R^t$ 、 $-X^2OR^r$ および $-NR^s-X^2CO_2R^r$ からなる群より選択される1~5つの置換基で置換されていてもよい5から6員アリールまたはヘテロアリール基であり、ここで R^e における隣接原子上に位置する任意の2つの置換基は一緒になって、N、OまたはSから選択される1~3個のヘテロ原子を任意で有してもよい5から7員環を形成することができる。この態様内で、 R^e 置換基は好ましくは1から2つの置換基で置換されている。リンカー X^2 は C_{1-4} アルキレンまたは C_{1-4} ヘテロアルキレンである。簡潔のために、特定の場において、 R^2 および R^3 置換基において可能な R^e 基の記載は1回だけ示す。式Ia（および式I）の R^2 置換基および R^3 置換基における R^e 基は同じである必要はなく、示される群から独立に選択されることが理解されるべきである。 R^r および R^s 置換基はそれぞれ水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択されるか、または任意で、 R^r および R^s は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒にあって、N、OまたはSから選択される0から2個の追加のヘテロ原子を環構成員として有する5または6員環を形成することができる。置換基 R^t は C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より独立に選択され、 X^2 、 R^r 、 R^s および R^t はそれぞれ

-OH, -OR^u, -OC(O)NHR^u, -OC(O)N(R^u)₂, -SH, -SR^u, -S(O)R^u, -S(O)₂R^u,
 -SO₂NH₂, -S(O)₂NHR^u, -S(O)₂N(R^u)₂, -NHS(O)₂R^u, -NR^uS(O)₂R^u, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^u,
 -C(O)N(R^u)₂, -C(O)R^u, -NHC(O)R^u, -NR^uC(O)R^u, -NHC(O)NH₂, -NR^uC(O)NH₂,
 -NR^uC(O)NHR^u, -NHC(O)NHR^u, -NR^uC(O)N(R^u)₂, -NHC(O)N(R^u)₂, -CO₂H, -CO₂R^u,
 -NHCO₂R^u, -NR^uCO₂R^u, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^u, -N(R^u)₂, -NR^uS(O)NH₂および
 -NR^uS(O)₂NHR^u

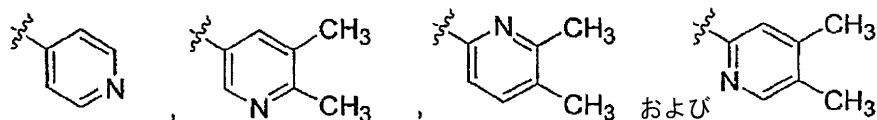
からなる群より選択される1から3つのメンバーでさらに置換されていてもよく、ここでR^uはそれぞれ独立に無置換C₁₋₆アルキルである。

10

【0052】

R²置換基：

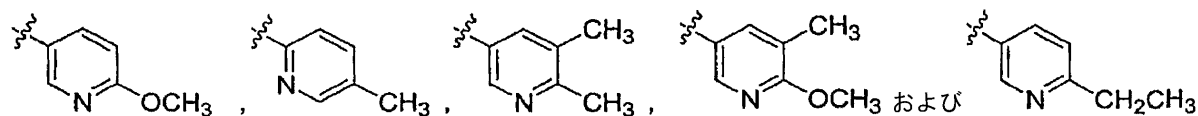
一つの態様において、式IまたはIaを有する化合物中、-R^eである置換基R²は置換されていてもよいヘテロアリール基である。本発明のもう一つの態様において、R²置換基は置換されていてもよいピリジル基である。本発明の特定の態様内で、-R^eであるR²は下記からなる群より選択される。



20

【0053】

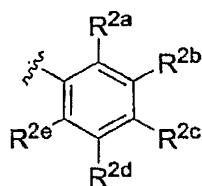
さらに他の態様において、-R^eであるR²は下記からなる群より選択される。



【0054】

本発明のさらにもう一つの態様において、式IまたはIaを有する化合物中、R²置換基は置換されていてもよいフェニル環である-R^eである。本発明の特定の態様内で、R²置換基は下記の式を有するフェニル環である-R^eである：

30



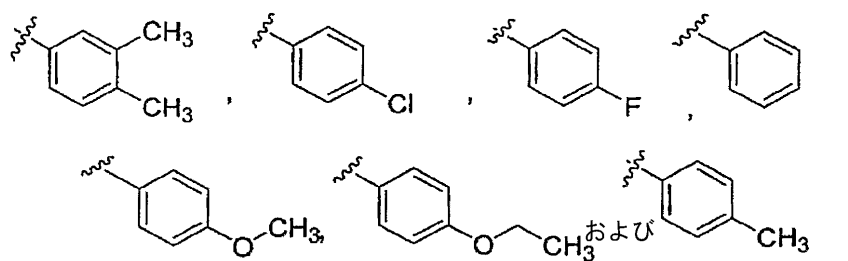
式中、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}およびR^{2e}はそれぞれ水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^r、-SR^r、-NR^rR^s、-CO₂R^r、-C(O)NR^rR^s、置換されていてもよいC₁₋₈アルキル、置換されていてもよいC₁₋₈ハロアルキルおよび置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルからなる群より独立に選択される。もう一つの態様において、R^{2a}、R^{2d}およびR^{2e}はそれぞれ水素であり、R^{2b}およびR^{2c}はそれぞれハロゲン、-OR^r、-SR^r、-NR^rR^s、置換されていてもよいC₁₋₈アルキル、置換されていてもよいC₁₋₈ハロアルキルおよび置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルからなる群より独立に選択される。さらにもう一つの態様において、R^{2a}、R^{2b}、R^{2d}およびR^{2e}はそれぞれ水素であり、R^{2c}はハロゲン、-OR^r、-SR^r、-NR^rR^s、置換されていてもよいC₁₋₈アルキル、置換されていてもよいC₁₋₈ハロアルキルおよび置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選択される。

40

【0055】

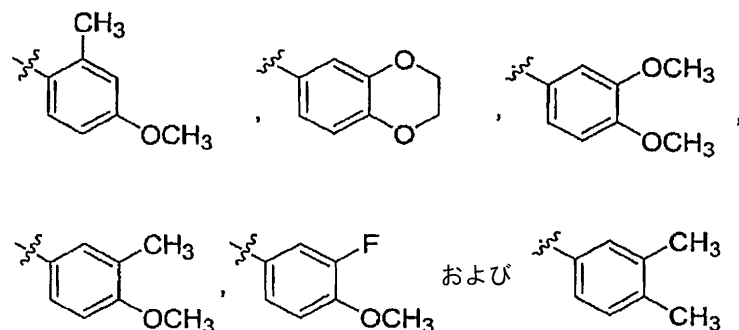
さらにもう一つの態様において、R²置換基は下記からなる群より選択される-R^eである。

。



【0056】

さらにもう一つの態様において、 R^2 置換基は下記からなる群より選択される $-R^e$ である。



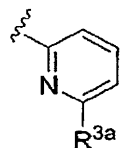
【0057】

R^3 置換基：

前述のとおり、式IおよびIaを有する化合物中、置換基 R^3 は $-X^1-R^e$ 、および $-R^e$ から選択される。本発明の特定の態様内で、式IおよびIaの R^3 置換基における記号 R^e は置換されていてもよいヘテロアリール基である。他の態様において、それは置換されていてもよいピリジル基である。

【0058】

本発明のもう一つの態様において、式I（またはIa）を有する化合物中、 R^3 置換基における記号 R^e は下記の式を有するピリジル基である：



式中、 R^{3a} はハロゲン、

$-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R^f$,

$-OC(O)R^f$, $-C(O)NR^fR^s$, $-C(O)R^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-R^f$, $-C(NOR^f)R^s$, $-NR^f-C(O)NR^fR^s$,

$-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR^fC(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR^f$, $-NH-C(NHR^f)=NH$, $-NR^fS(O)_2R^f$, $-NR^fS(O)_2R^f$,

$-NR^fS(O)_2NR^fR^s$, $-N_3$, $-C(NR^fV)=NV$, $-N(V)C(R^f)=NV$, $-X^2C(NOR^f)R^s$,

$-X^2C(NR^fV)=NV$, $-X^2N(V)C(R^f)=NV$, $-X^2NR^fR^s$, $-X^2SR^f$, $-X^2CN$, $-X^2NO_2$, $-X^2CO_2R^f$,

$-X^2OC(O)R^f$, $-X^2CONR^fR^s$, $-X^2C(O)R^f$, $-X^2OC(O)NR^fR^s$, $-X^2NR^fC(O)R^f$, $-X^2NR^fC(O)_2R^f$,

$-X^2NR^fC(O)NR^fR^s$, $-X^2NH-C(NH_2)=NH$, $-X^2NR^fC(NH_2)=NH$, $-X^2NH-C(NH_2)=NR^f$, $-X^2NH-C(NHR^f)=NH$,

$-X^2S(O)R^f$, $-X^2S(O)_2R^f$, $-X^2NR^fS(O)_2R^f$, $-X^2S(O)_2NR^fR^s$, $-X^2N_3$, $-OR^f$, $-SR^f$,

$-NR^fR^s$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^fC(O)_2R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^s$, $-X^2OR^f$, $-O-X^2OR^f$, $-X^2NR^fR^s$,

$-O-X^2NR^fR^s$ および $-NR^f-X^2CO_2R^f$

からなる群より選択される置換基である。もう一つの態様において、式IまたはIaの化合物中、置換基 R^{3a} はハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^f$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^s$ 、 $-N_3$ 、 $-X^2NR^fR^s$ 、 $-X^2SR^f$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^f$ 、 $-X^2CONR^fR^s$ 、 $-X^2C(O)R^f$ 、 $-X^2NR^fC(O)R^f$ 、 $-X^2NR^fC(O)_2R^f$ 、 $-X^2N_3$ 、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-NR^fR^s$ 、 $-NR^fC(O)R^f$ 、 $-NR^fC(O)_2R^f$ 、 $-X^2OR^f$ および $-NR^f-X^2CO_2R^f$ か

10

20

30

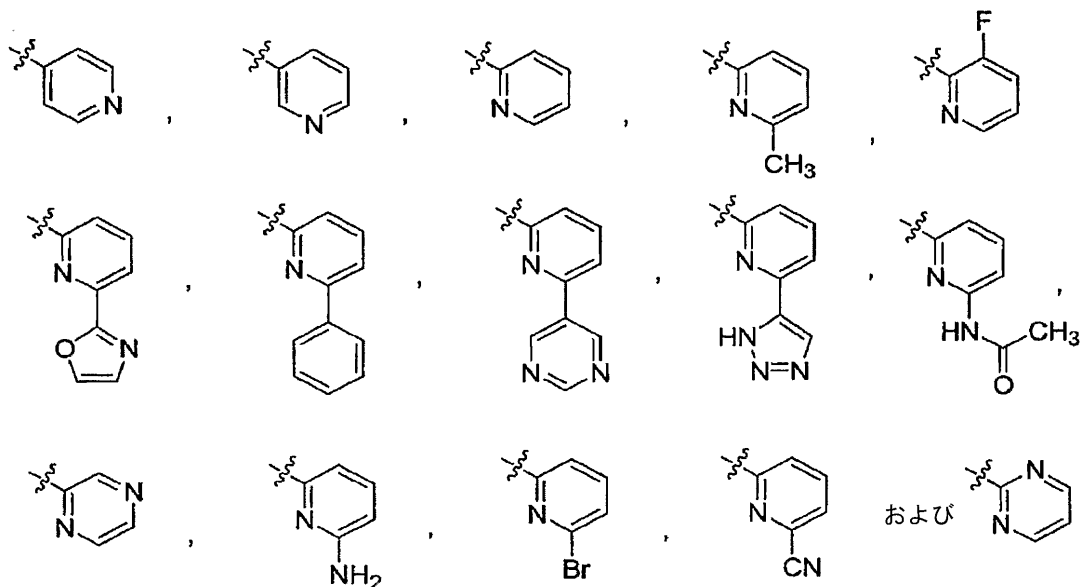
40

50

らなる群より選択される。

【0059】

もう一つの態様において、 R^3 置換基における記号 R^e は下記からなる群より選択される。



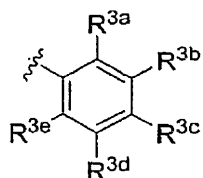
10

【0060】

前述の態様群のそれぞれにおいて、より好ましくは R^3 は $-X^1-R^e$ であり、式中 X^1 は CH_2 であり、 R^e は示されたピリジル、ピリミジンまたはピラジン基から選択される。

【0061】

本発明のさらにもう一つの態様において、 R^3 置換基における記号 R^e は下記の式を有するフェニル環である：

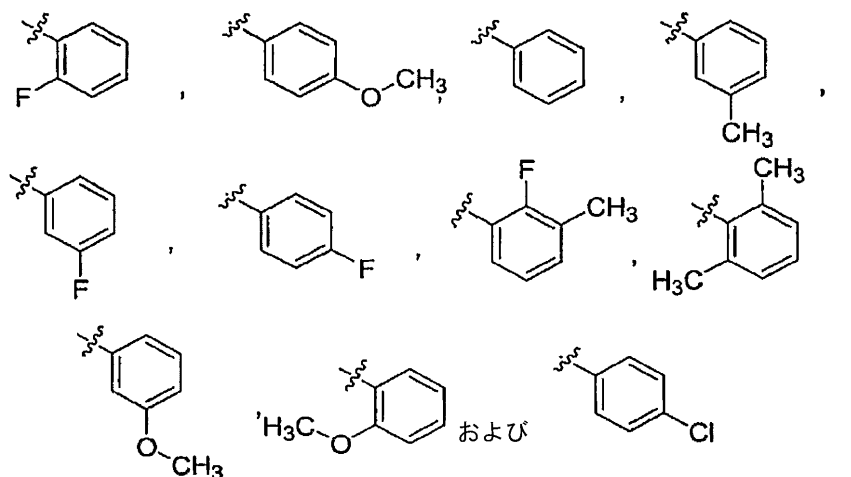


30

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} および R^{3e} はそれぞれ水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 OR^r 、 $-SR^r$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-CO_2R^r$ 、 $-C(O)NR^rR^s$ 、置換されていてもよい C_{1-8} アルキル、置換されていてもよい C_{1-8} ハロアルキルおよび置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルからなる群より独立に選択される。

【0062】

特定の態様内で、 R^3 置換基における記号 R^e は下記からなる群より選択される。



40

【0063】

50

前述の態様群のそれぞれにおいて、より好ましくは R^3 は $-X^1-R^e$ であり、ここで X^1 は CH_2 であり、 R^e は示されたフェニル基から選択される。

【0064】

環頂点a、b、cおよびd：

本発明の一つの態様において、式IまたはIaを有する化合物中、環頂点a、b、cおよびdはそれぞれCHである。もう一つの態様において、式IまたはIaを有する化合物中、環頂点a、b、cおよびdはそれぞれCHまたは $C(R^4)$ からなる群より独立に選択され、ここで R^4 はそれぞれハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキルおよび C_{1-8} アルコキシからなる群より独立に選択されるか；または隣接環頂点上に位置する任意の2つの R^4 置換基は一緒になって、NおよびOからなる群より選択される1から2個のヘテロ原子を有する5から7員環を形成する。本発明のこの局面内で、特定の態様において、環頂点a、cおよびdはそれぞれCHであり、環頂点bは CR^4 であり、ここで R^4 置換基は C_{1-4} ハロアルキルである。特定の他の態様において、環頂点aおよびdはそれぞれCHであり、環頂点bおよびcはそれぞれ $C(R^4)$ であり、ここで R^4 置換基は一緒になって2個の酸素原子を有する5または6員環を形成する。

【0065】

本発明のさらにもう一つの態様において、式IおよびIaを有する化合物中、少なくとも1つの環頂点はNまたはN-Oである。

【0066】

本発明のさらにもう一つの態様において、式IまたはIaを有する化合物中、環頂点a、cおよびdはそれぞれC(H)または $C(R^4)$ であり、環頂点bはNまたはN-Oである。特定の他の態様内で、環頂点a、bおよびdはそれぞれC(H)または $C(R^4)$ であり、環頂点cはNまたはN-Oである。本発明のさらにもう一つの態様において、式Iを有する化合物中の環頂点a、bおよびcはそれぞれC(H)または $C(R^4)$ であり、環頂点dはNまたはN-Oである。本発明のさらにもう一つの態様において、式I中、環頂点b、cおよびdはそれぞれC(H)または $C(R^4)$ であり、環頂点aはNまたはN-Oである。さらにもう一つの態様において、式Iの化合物中、2つの環頂点はNまたはN-Oである。

【0067】

式IまたはIaを有する、特に興味深い特定の化合物のファミリーは、表1に示す化合物、その薬学的に許容される塩、水和物またはN-オキシドからなる。

【0068】

(表1)

1. 1-(3-メチル-ベンジル)-3-(ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン
2. 3-(ピリジン-4-カルボニル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン
3. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン
4. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン
5. 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-4-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン
6. 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-3-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン
7. 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-2-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン
8. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-4-イルメチル-1H-キノリン-4-オン
9. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-3-イルメチル-1H-キノリン-4-オン
10. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン
11. 6-シクロプロピルメチル-8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン
12. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン
13. 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-(2-フルオロ-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジ

- オキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン
14. 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-(2-メチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン
15. 8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-(3-メチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン
16. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン
17. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-4-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
18. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-3-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン 10
19. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-2-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
20. 3-ベンゾイル-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン
21. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,2-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
22. 3-(3-メチル-ベンゾイル)-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン
23. 1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン
24. 3-(3-メチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン
25. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン 20
26. 1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン
27. 3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン
28. 1-(3-メチル-ベンジル)-3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン
29. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-フェネチル-1H-キノリン-4-オン
30. 1-(5-クロロ-[1,2,3]チアジアゾル-4-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン
31. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(5-メチル-イソキサゾル-3-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン 30
32. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-チアゾル-4-イルメチル-1H-キノリン-4-オン
33. 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン
34. 1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン
35. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-[1,2,3,5]オキサトリアゾル-4-イルメチル-1H-キノリン-4-オン
36. 1-(3-メチル-ベンジル)-3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン
37. 1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン
38. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン 40
39. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン
40. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1H-キノリン-4-オン
41. 1-シクロヘキシルメチル-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン
42. 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン
43. 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-オキサゾル-2-イル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン
44. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-フェニル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン 50

-4-オン

45. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン

46. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン

47. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-[1,6]ナフチリジン-4-オン

48. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-[1,6]ナフチリジン-4-オン

49. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3H-[1,2,3]トリアゾル-4-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン 10

50. 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン

51. 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン

52. 1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン

53. N-{6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド

54. 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン 20

55. 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

56. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン

57. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン

58. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピラジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン

59. 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2,6-ジメチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン

60. 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン 30

61. 6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリル

【0069】

前述の一般式から除外されるものは、下記を含む市販または文献上公知の化合物である：
 5-ベンジル-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-ベンジル-7-(4-エチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-ベンジル-7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-ベンジル-7-(4-クロロ-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-ベンゾイル-5-(4-クロロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(4-クロロ-ベンジル)-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(4-クロロ-ベンジル)-7-(4-メトキシ-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(4-クロロ-ベンジル)-7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(4-クロロ-ベンジル)-7-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(2-フルオロ-ベンジル)-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゾイル)-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(3-フルオロ-ベンジル)-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(3-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオ

10

20

30

40

50

キソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(3-フルオロ-ベンジル)-7-(4-メトキシ-ベンゾイル)-
 5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-ベンゾイル-5-(4-メチル-ベンジル)-5H-
 [1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-メチル-ベンゾイル)-5-(4-メチル-ベン
 ジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(4
 -メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-エトキシ-ベンゾ
 イル)-5-(4-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-フル
 オロ-ベンゾイル)-5-(4-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
 ；7-(4-クロロ-ベンゾイル)-5-(4-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリ
 ン-8-オン；5-(4-フルオロ-ベンジル)-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,
 5-g]キノリン-8-オン；7-(4-エチル-ベンゾイル)-5-(4-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジ
 オキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(4-フルオロ-ベンジ
 ル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5-(4-フ
 ルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゾイ
 ル)-5-(4-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-ベンゾイ
 ル-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-メチル-
 ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3
 ,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-
 8-オン；7-(4-メトキシ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]
]キノリン-8-オン；7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキ
 ソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[
 1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジ
 ル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-エチル-ベンゾイル)-5-(2-メト
 キシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3,4-ジメチル-ベンゾ
 イル)-5-(2-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-エ
 トキシ-ベンゾイル)-5-(2-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-
 オン；5-(3-メトキシ-ベンジル)-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]
 キノリン-8-オン；7-(4-エチル-ベンゾイル)-5-(3-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキ
 ソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(3-メトキシ-ベンジル)-
 5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5-(3-メトキ
 シ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゾイル)-5
 -(3-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(3,4-ジメチル
 -ベンゾイル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7
 -(4-クロロ-ベンゾイル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン
 -8-オン；N-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2-[7-(4-エチル-ベンゾイル)
]-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]-アセトアミド；N-(2,3-ジヒド
 ロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2-[7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-8-オキソ-8H-[1,3
]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]-アセトアミド；N-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオ
 キシン-6-イル)-2-[7-(4-メトキシ-ベンゾイル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キ
 ノリン-5-イル]-アセトアミド；N-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2-[7-
 (4-エトキシ-ベンゾイル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]-アセ
 トアミド；N-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2-[7-(4-フルオロ-ベンゾ
 イル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]-アセトアミド；2-[7-(4-
 クロロ-ベンゾイル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]-N-(2,3-ジ
 ヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-アセトアミド；N-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イ
 ル-2-[7-(4-クロロ-ベンゾイル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]
 -アセトアミド；N-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-2-[7-(4-メチル-ベンゾイル)-8-オキ
 ソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]-アセトアミド；N-ベンゾ[1,3]ジオキシ
 ル-5-イル-2-[7-(4-エチル-ベンゾイル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-
 5-イル]-アセトアミド；N-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-2-[7-(3,4-ジメチル-ベンゾイ
 ル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル]-アセトアミド；N-ベンゾ[1,

10

20

30

40

50

50

50

ンゼンスルホニル-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-p-トリル-アセトアミド；2-[8-オキソ-7-(トルエン-4-スルホニル)-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-p-トリル-アセトアミド；2-[7-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-p-トリル-アセトアミド；2-(7-ベンゼンスルホニル-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド；2-(7-ベンゼンスルホニル-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-(4-エチル-フェニル)-アセトアミド；2-[8-オキソ-7-(トルエン-4-スルホニル)-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-m-トリル-アセトアミド；2-[7-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-m-トリル-アセトアミド；2-[8-オキソ-7-(トルエン-4-スルホニル)-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-o-トリル-アセトアミド；2-[7-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-5-イル)-N-o-トリル-アセトアミド；5-ベンジル-7-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-ベンジル-7-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-5-(2-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-イソプロピル-ベンゼンスルホニル)-5-(2-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-5-(2-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(3-メチル-ベンジル)-7-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-イソプロピル-ベンゼンスルホニル)-5-(4-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-5-(4-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(2-クロロ-ベンジル)-7-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(3-クロロ-ベンジル)-7-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(4-クロロ-ベンジル)-7-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(2-フルオロ-ベンジル)-7-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(3-フルオロ-ベンジル)-7-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(4-フルオロ-ベンジル)-7-(4-イソプロピル-ベンゼンスルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；5-(3-メトキシ-ベンジル)-7-(トルエン-4-スルホニル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；7-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン；3-ベンゾイル-1-ベンジル-6-メチル-1H-キノリン-4-オン；3-ベンゾイル-1-ベンジル-5,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-オン；1-ベンジル-6-メトキシ-3-(4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン；；1-ベンジル-6-メチル-3-(4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン；3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル)-1-ベンジル-1H-キノリン-4-オン；3-ベンゾイル-1-メチル-1H-キノリン-4-オン；7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(3-フルオロベンジル)-7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1-(3-メチルベンジル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(3-メトキシベンジル)-7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1-(4-メチルベンジル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(2,5-ジメチルベンジル)-7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(3-クロロベンジル)-7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(4-フルオロベンジル)-7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1-(2-メチルベンジル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(4-クロロベンジル)-7-メチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン；1-(2-フルオ

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

10

【 0 0 7 1 】

Tert-ブチル-カルバミン酸アジドメチルエステル (iii) の調製



【 0 0 7 2 】

【 0 0 7 3 】

30

40

【 0 0 7 4 】

50

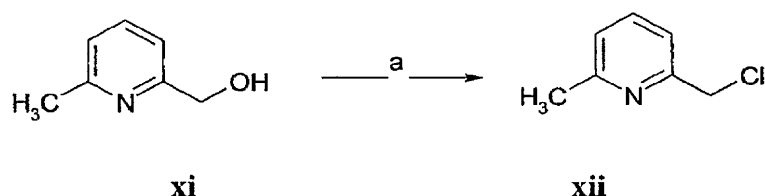
ンと190℃で1時間加熱することでブロモピリジンviiに変換することができる。viiの脱ハロゲン化は、viiを酢酸およびエタノールの混合物中、亜鉛金属（例えば、亜鉛末）存在下で1時間加熱することにより達成可能で、脱ハロゲン化シアノ化合物viiiを得る。シアノピリジンviiiの加水分解は、viiiを濃HClの水溶液中で5時間加熱還流した後、反応混合物をNaOH水溶液中で中和して達成することができ、カルボン酸ixを得る。酸ixを塩化チオニルと、触媒量のDMF存在下、60℃で1時間加熱することにより、酸塩化物xにさらに変換することができる。

【0075】

スキーム3

2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (xii) の調製

ブロモメチルピリジンxiiを文献の方法に従って調製することができる（John B. Paine III J. Het. Chem. 1987, 351参照）。



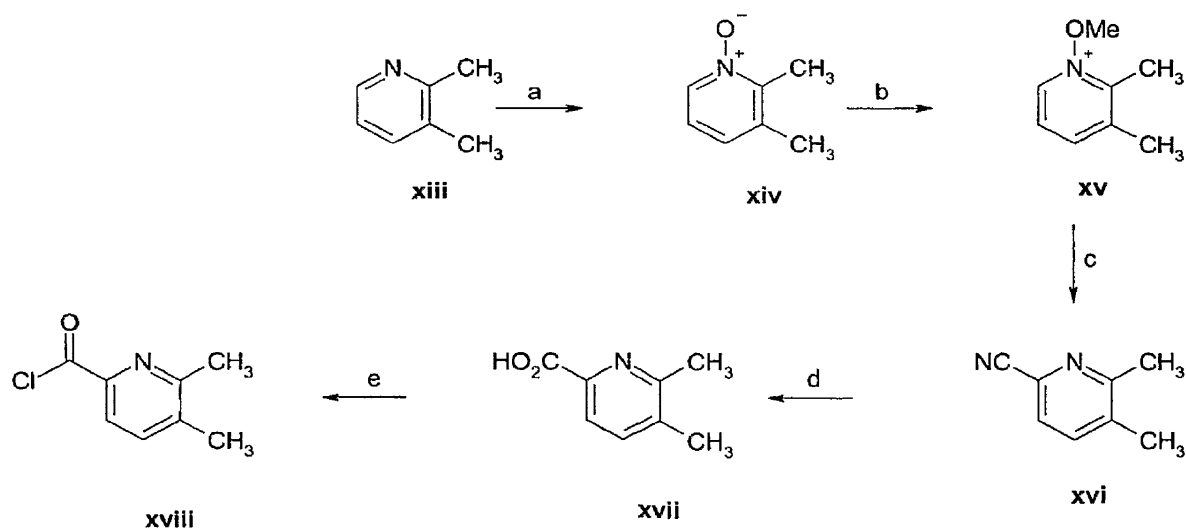
【0076】

スキーム3に示すとおり、ヒドロキシメチルピリジンxiをジクロロメタン溶液中でPBr₃と混合し、室温で30分間攪拌して、ブロモメチルピリジンxiiを得ることができる。

【0077】

スキーム4

塩化5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル塩酸塩 (xviii) の調製



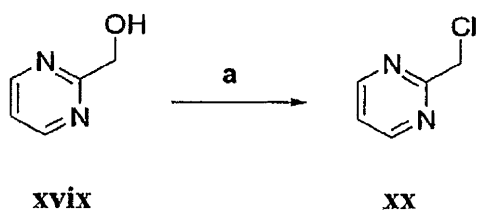
【0078】

スキーム4の段階aに示すとおり、ピリジンxiiiをジクロロメタン溶液中、室温でm-クロロ過安息香酸と約10時間攪拌することにより、ピリジン-N-オキシドxivを調製することができる。アルキル化試薬として硫酸ジメチルを用い、ジクロロメタン/トリエチルアミン溶液中、室温でN-オキシドxivと共に24時間攪拌することにより、xivの酸素原子をメチル化して、メチル化化合物xvを得ることができる。段階cに示すとおり、水中、高温（例えば、60℃）で化合物xvをKCNと3時間反応させて、化合物シアノ生成物xviを得た。シアノxviを濃HCl溶液に溶解し、得られた溶液を約1日加熱還流することにより加水分解し、次いで溶液をNaOH水溶液中で中和して、酸xviiを得ることができる。酸xviiを塩化チオニルの溶液中、触媒量のDMF存在下、50℃で2時間加熱して、xviiを酸塩化物xviiiに変換することができる。

【0079】

スキーム5

2-クロロメチルピリミジン (xx) の調製



【0080】

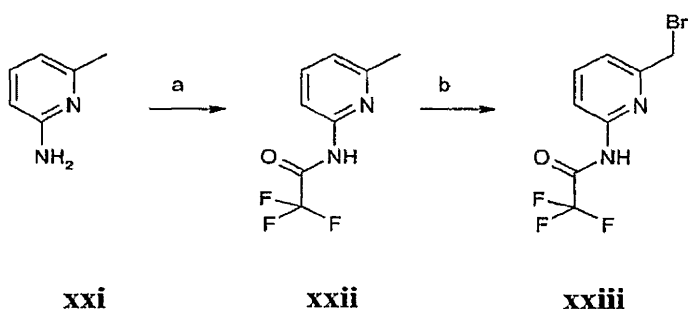
ヒドロキシメチルピリミジンxvixをSOCl₂と室温で2時間攪拌することにより、ピリミジンxxを調製することができる。

10

【0081】

スキーム6

N-(6-ブロモメチル-ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド (xxiii) の調製



20

【0082】

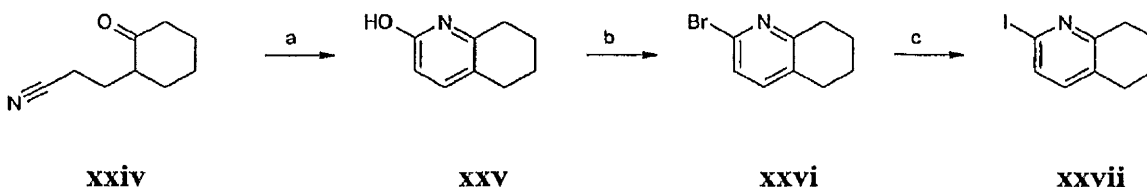
2,2,2-トリフルオロ-N-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミドxxiiを、DCM中の6-メチル-ピリジン-2-イルアミンおよび無水トリフルオロ酢酸から調製することができる。還流四塩化炭素中、N-ブロモスクシンイミドおよび過酸化ベンゾイルによりxxiiをラジカル臭素化して、N-(6-ブロモメチル-ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドxxiiiを得る。

【0083】

30

スキーム7

2-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン (xxvii) の調製



【0084】

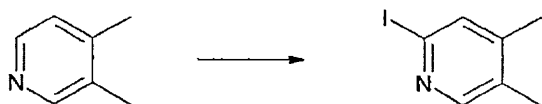
5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-オールxxvを、A. I. Meyers and G. Garcia-Munoz in J. Org. Chem. 1964 p.1435-38に記載の方法に従い、3-(2-オキソ-シクロヘキシル)-プロピオニトリルxxivおよび96%硫酸から調製することができる。xxvを三臭化リンにより180℃で処理して2-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリンxxviを得、これを密封チューブ内のアセトニトリル中、130℃でヨウ化ナトリウムおよび塩化トリメチルシリルを作らせて、2-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリンxxviiに変換する。

40

【0085】

スキーム8

2-ヨード-4,5-ジメチル-ピリジン (xxix) の調製

**xxviii****xxix**

【0086】

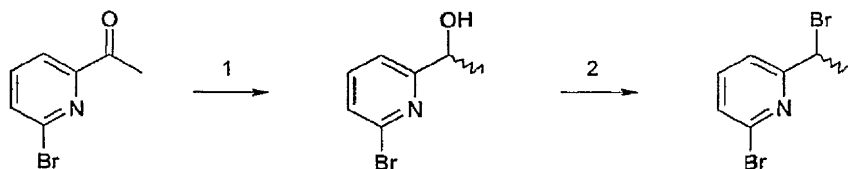
2-ヨード-4,5-ジメチル-ピリジンxxixを、T. Kaminski et al in Eur. J. Org. Chem. 2003 p.3855-60に記載の方法に従い、ヘキサン中の3,4-ルチジンxxviii、N,N-ジメチルアミノエタノール、n-ブチルリチウムを反応させ、続いてTHF中のヨウ素で反応停止することにより、調製することができる。

10

【0087】

スキーム9

2-ブロモ-6-(1-ブロモ-エチル)-ピリジン (xxxii) の調製

**xxx****xxxi****xxxii**

20

【0088】

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-エタノールxxxiを、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-エタノンxxxから、メタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元して調製することができる。中間体xxxiを三臭化リン中、80℃に加熱することにより、生成物xxxiiに変換する。

【0089】

B. 組成物

前述の化合物に加えて、ヒトおよび動物におけるCCXCKR2活性を調節するための組成物は、典型的には薬学的担体または希釈剤を含むことになる。

【0090】

本明細書において用いられる「組成物」なる用語は、規定の量の規定の成分を含む生成物、ならびに規定の量の規定の成分の組み合わせから、直接または間接的に生じる任意の生成物を含むことが意図される。「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と適合性であり、その受容者に対して無害でなくてはならないことを意味する。

30

【0091】

本発明の化合物を投与するための薬学的組成物は、単位用量剤形で都合よく提供してもよく、薬学および薬物送達技術分野において周知の任意の方法によって調製してもよい。すべての方法は活性成分を一つまたは複数の補助成分を構成する担体と混合する段階を含む。一般に、薬学的組成物は活性成分を液体担体もしくは微粒子固体担体または両方と均質かつ密接に混合し、次いで、必要があれば生成物を所望の製剤に成形することにより調製する。薬学的組成物において、活性対象化合物が疾患の過程または状態に対して所望の効果を生じるのに十分な量で含まれる。

40

【0092】

活性成分を含む薬学的組成物は、経口使用に適した剤形、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤、乳剤および米国特許出願第2002-0012680号に記載の自己乳化剤、硬または軟カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、液剤、口腔パッチ、経口ゲル、チューイングガム、咀嚼錠、発泡散剤ならびに発泡錠であってもよい。経口使用が意図される組成物は、薬学的組成物製造の技術分野において公知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は薬学的にエレガントで美味な製剤を提供するために、甘味料、着香料、着色料、抗酸化剤および保存剤からなる群より選

50

扱される一つまたは複数の物質を含んでいてもよい。錠剤は活性成分を、錠剤製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物で含む。これらの賦形剤は、例えば、セルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えばPVP、セルロース、PEG、デンプン、ゼラチンまたはアカシア、ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってもよい。錠剤はコーティングしていなくてもよく、または胃腸管内での崩壊および吸収を遅らせ、それにより長期間の持続作用を提供するための公知の技術により、腸溶もしくはそれ以外でコーティングしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いてもよい。錠剤は、制御放出用の浸透性治療錠剤を形成するために、米国特許第4,256,108号；第4,166,452号；および第4,265,874号に記載の技術によりコーティングしてもよい。

10

【0093】

経口使用用の製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されているゼラチン硬カプセルとして、または活性成分が水もしくは油媒質、例えば落花生油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されているゼラチン軟カプセルとして提供してもよい。加えて、乳剤を油などの水不混和性成分と共に調製し、モノ-ジグリセリド、PEGなどの界面活性剤で安定化することもできる。

【0094】

20

水性懸濁剤は活性材料を、水性懸濁剤製造に適した賦形剤との混合物で含む。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴムであり；分散または湿潤剤は天然ホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであってもよい。水性懸濁剤は、一つまたは複数の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル、またはn-プロピル、一つまたは複数の着色料、一つまたは複数の着香料、およびスクロースまたはサッカリンなどの一つまたは複数の甘味料を含んでいてもよい。

30

【0095】

油性懸濁剤は活性成分を、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁することにより製剤してもよい。油性懸濁剤は増粘剤、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含んでいてもよい。前述したものなどの甘味料、および着香料を加えて、美味な経口製剤を提供してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を加えることにより保存しうる。

【0096】

40

水の添加により水性懸濁剤を調製するのに適した分散性散剤および顆粒剤は、活性成分を分散または湿潤剤、懸濁化剤および一つまたは複数の保存剤との混合物で提供する。適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤はすでに前述したものによって例示される。その他の賦形剤、例えば、甘味、着香および着色料も含まれていてもよい。

【0097】

本発明の薬学的組成物は水中油乳剤の形であってもよい。油相は植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱油、例えば流動パラフィン、あるいはこれらの混合物でありうる。適当な乳化剤は、天然ゴム、例えばアカシアゴムまたはトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えばダイズ、レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、ならびに該部分エ

50

ステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってもよい。乳剤は甘味および着色料も含んでいてもよい。

【0098】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に製剤してもよい。そのような製剤は粘滑剤、保存剤ならびに着香および着色料も含んでいてもよい。経口液剤は、例えばシクロデキストリン、PEGおよび界面活性剤との組み合わせで調製することができる。

【0099】

薬学的組成物は滅菌注射用水性または油性懸濁剤の形であってもよい。この懸濁剤は、前述の適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤を用い、公知の技術に従って製剤してもよい。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤または懸濁剤、例えば、1,3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。用いてもよい許容される媒体および溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油を溶媒または懸濁媒として通常用いる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いてもよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は注射剤の調製において有用である。

【0100】

本発明の化合物は、薬物の直腸投与のために坐剤の形で投与してもよい。これらの組成物は薬物を、通常温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する、適当な非刺激性賦形剤と混合して調製することができる。そのような材料にはカカオ脂およびポリエチレングリコールが含まれる。加えて、化合物は液剤または軟膏により眼内送達を介して投与することができる。さらに、本発明の化合物の経皮送達は、イオン導入パッチなどにより達成することができる。局所使用のために、本発明の化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁剤などを用いる。本明細書において用いられる局所適用は、洗口剤および含嗽剤の使用も含むことになる。

【0101】

本発明の化合物は、標的指向性薬物担体として適当なポリマーである担体に結合されていてもよい。そのようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ-プロピル-メタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルタミド-フェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンが含まれる。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出を達成する際に有用な生体分解性ポリマー類、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリラートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーである担体に結合されていてもよい。ポリマーおよび半透性ポリマーマトリックスを、弁、ステント、管材料、人工器官などの成型品に作ってもよい。

【0102】

一つの態様において、表1（上記参照）に示す、式IまたはIaを有する化合物、その薬学的に許容される塩、水和物またはN-オキシドを含む薬学的組成物は、本発明のために特に興味深い。もう一つの態様において、表2（下記参照）に示す化合物を含む薬学的組成物も、本発明のために特に興味深い。

【0103】

（表2）

1. 7-(4-クロロ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
2. 7-(4-フルオロ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
3. 7-(4-メチル-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン

4. 5-(3-フルオロ-ベンジル)-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
5. 7-(4-クロロ-ベンゾイル)-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
6. 7-ベンゾイル-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
7. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
8. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(4-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
9. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(4-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン 10
10. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(3-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
11. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
12. 5-(4-メトキシ-ベンジル)-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
13. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(3-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
14. 7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-(2-メトキシ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン 20
15. 7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
16. 7-(4-メトキシ-ベンゾイル)-5-(3-メチル-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
17. 7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5-(3-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
18. 5-(4-クロロ-ベンジル)-7-(4-エトキシ-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
19. 5-(4-クロロ-ベンジル)-7-(4-メトキシ-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン 30
20. 5-ベンジル-7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン
21. 5-ベンジル-7-(4-メチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン

【0104】

C. 使用方法

いかなる特定の理論にも縛られたくはないが、本発明の化合物および組成物はSDF-1および/またはI-TACのCCXCKR2受容体への結合を阻害することにより治療効果を提供すると考えられる。したがって、本発明の化合物および組成物は、SDF-1および/またはI-TACのCCXCKR2受容体への結合阻害が治療効果を提供する、哺乳動物における疾患または障害の治療または予防において用いることができる。本発明の化合物または組成物によって治療する疾患および障害には、特に癌、炎症、HIV感染、前駆/幹細胞障害が含まれる。特に、SDF-1はヒトなどの哺乳動物における癌細胞の発生または伝播を妨害するための標的を提供することが知られている。I-TACのCCXCKR2受容体への結合阻害は、血管新生腫瘍の形成を防ぐ。前述の組成物をCCXCKR2受容体を発現する癌細胞と接触させることにより、そうしなければ癌細胞内で誘発される反応を低減することができる。したがって、本発明は、癌、特に固形腫瘍癌、特に乳癌を含む様々な疾患の予防および/または治療において有用な方法も目的とする。

【0105】

放射性同位体標識したSDF-1結合およびI-TAC置換によって調べたとおり、CCXCKR2はヒ

10

20

30

40

50

ト形質転換細胞において優先的に発現された。表3に、CCXCKR2が発現された組織の型（CCXCKR2⁺）ならびにCCXCKR2が発現されなかった組織の型（CCXCKR2⁻）を示す。

【0106】

（表3）

CCXCKR2 ⁺	CCXCKR2 ⁻
ヒト頸部腺癌	正常マウス成熟前駆細胞（c-kit ⁺ およびCD34 ⁺ BM由来）
ヒト腺癌、乳腺	ヒト急性リンパ芽球性白血病、T細胞
ヒトバーキットリンパ腫、Bリンパ球	正常マウス骨髄
ヒト多形膠芽腫、脳	正常マウス胸腺
ヒト癌、前立腺	正常マウス肺
マウスリンパ芽球性白血病、Bリンパ球	正常マウス脾
マウス乳腺腫瘍	正常マウス肝
正常マウス胎仔肝	正常マウスPBL
正常マウス脳	正常ヒトPBL
正常マウス腎	正常マウス心
	正常マウス膵

【0107】

一つの態様において、ケモカインSDF-1および/またはI-TACのCCXCKR2受容体への結合を阻害する好ましい方法は、一つまたは複数の前述の化合物をCCXCKR2受容体を発現する細胞と、これらのケモカインのCCXCKR2受容体への結合を阻害するのに十分な期間接触させる段階を含む。

【0108】

癌の治療法

より具体的には、本発明は癌の治療法も提供する。癌の好ましい治療法は、一つまたは複数の前述の化合物（またはその塩）の治療的有効量を癌患者に癌を治療するのに十分な期間投与する段階を含む。

【0109】

治療のために、本発明の組成物は経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、槽内注射または注入、皮下注射または埋め込み）、吸入噴霧、鼻、膣、直腸、舌下、または局所の投与経路で投与してもよく、それぞれの投与経路に適した、通常为非毒性の

薬学的に許容される担体、補助剤および媒体を含む適当な用量単位製剤で、単独または一緒に製剤してもよい。

【0110】

ヒトなどの霊長類に加えて、様々な他の哺乳動物を本発明の方法に従って治療することができる。例えば、ウシ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他の種のウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、齧歯類またはマウスを含むが、それらに限定されるわけではない、哺乳動物を治療することができる。しかし、方法は、鳥類（例えば、ニワトリ）などの他の種においても実施することができる。

【0111】

本発明の組成物が癌を治療するのに有用であることを示す標準のインビボアッセイには、Bertolini, F., et al., Endostatin, an antiangiogenic drug, induces tumor stabilization after chemotherapy or anti-CD20 therapy in a NOD/SCID mouse model of human high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, No. 1, Vol. 96, pp. 282-87 (1 July 2000); Pengnian, L., Antiangiogenic gene therapy targeting the endothelium-specific receptor tyrosine kinase Tie2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pp. 8829-34 (July 1998); および Pulaski, B. Cooperativity of Staphylococcal aureus Enterotoxin B Superantigen, Major Histocompatibility Complex Class II, and CD80 for Immunotherapy of Advanced Spontaneous Metastases in a Clinically Relevant Postoperative Mouse Breast Cancer Model. *Cancer Research*, Vol. 60, pp. 2710-15 (May 15, 2000)が含まれる。

【0112】

ケモカイン受容体の調節を必要とする状態の治療または予防において、適当な用量レベルは一般に1日に患者の体重1kgあたり約0.001から100mgとなり、これを1回または複数回で投与することができる。好ましくは、用量レベルは1日に約0.01から約25mg/kg；より好ましくは1日に約0.05から約10mg/kgである。適当な用量レベルは1日に約0.01から25mg/kg、1日に約0.05から10mg/kg、または1日に約0.1から約5mg/kgであってもよい。この範囲内で、用量は1日に0.005から0.05、0.05から0.5または0.5から5.0mg/kgであってもよい。経口投与では、治療する患者の症状に応じた用量調節のために、組成物は好ましくは1.0から1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形で提供する。化合物は1日に1から4回、好ましくは1日に1または2回の用法で投与してもよい。

【0113】

しかし、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度は変動することがあり、用いる具体的な化合物の活性、その化合物の代謝上の安定性および作用期間、対象の年齢、体重、遺伝的特徴、全身の健康、性別および食事、ならびに投与の様式および時間、排出速度、薬物の併用や、治療を受けている対象の特定の状態の重症度を含む様々な因子に依存することが理解されると思われる。

【0114】

本発明の化合物および組成物は、癌およびCCXCKR2シグナル伝達に関連する疾患または状態を予防および治療するための関連する有用性を有する他の化合物および組成物と併用することができる。そのような他の薬物は、そのために一般に用いられる経路および量で、本発明の化合物または組成物と同時にまたは逐次に投与してもよい。本発明の化合物または組成物を一つまたは複数の他の薬物と同時に用いる場合、本発明の化合物または組成物に加えて、そのような他の薬物を含む薬学的組成物が好ましい。したがって、本発明の薬学的組成物には、本発明の化合物または組成物に加えて、一つまたは複数の他の活性成分または治療薬も含むものが含まれる。本発明の化合物または組成物と、別々または同じ薬学的組成物中のいずれかで投与するにせよ、併用しうる他の治療薬の例には下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：シスプラチン、パクリタキセル、メトトレキセート、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、カルムスチン、カルボプラ

チン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、チオテパ、ロムスチン、セムスチン、5-フルオロウラシルおよびシタラビン。本発明の化合物と第二の活性成分との重量比は変動することがあり、各成分の有効用量に依存することになる。一般に、それぞれの有効用量を用いると思われる。したがって、例えば、本発明の化合物を第二の抗癌剤と併用する場合、本発明の化合物と第二の薬剤との重量比は一般に約1000:1から約1:1000、好ましくは約200:1から約1:200の範囲となる。本発明の化合物と他の活性成分との併用も一般に、前述の範囲内となるが、それぞれの場合において、各活性成分の有効用量を用いるべきである。

【0115】

炎症の治療法

さらに、本発明の化合物および組成物は炎症の治療において有用であり、本発明の化合物による癌または炎症の治療の前、後または同時に治療を必要とする治療上の有用性を有する他の化合物および組成物と併用することができる。したがって、炎症性腸疾患、関節リウマチ、骨関節症、乾癬性関節炎、多関節関節炎、多発性硬化症、アレルギー疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎および喘息、ならびに前述の病状を含む、炎症または自己免疫障害、状態および疾患などの、興味対象の状態または疾患を予防または治療するための、併用法および組成物も本発明の成分である。

【0116】

例えば、炎症もしくは自己免疫病、または例えば関節炎に関連する骨損失の治療または予防において、本発明の化合物および組成物を、オピエートアゴニストなどの抗炎症または鎮痛剤、5-リポキシゲナーゼの阻害剤などのリポキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤などのシクロオキシゲナーゼ阻害剤、インターロイキン-1阻害剤などのインターロイキン阻害剤、NMDAアンタゴニスト、酸化窒素阻害剤もしくは酸化窒素の合成の阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、またはサイトカイン抑制抗炎症剤と共に、例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルフィン、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、ステロイド性鎮痛剤、スフェンタニル、スリンダク、テニダップなどの化合物と共に用いてもよい。同様に、本発明の化合物および組成物を前述の鎮痛剤；カフェイン、H2アンタゴニスト（例えばラニチジン）、シメチコン、水酸化アルミニウムまたはマグネシウムなどの相乗因子；フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、オキシネタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボデスオキシエフェドリンなどのうっ血除去薬；コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストロメトルファンなどの鎮咳薬；利尿薬；および鎮静または非鎮静抗ヒスタミン薬と共に投与してもよい。

【0117】

前述のとおり、本発明の化合物および組成物を、本発明の化合物および組成物が有用である疾患または状態の治療、予防、抑制または改善において用いられる他の薬物との併用で用いてもよい。そのような他の薬物は、そのために一般に用いられる経路および量で、本発明の化合物または組成物と同時または逐次に投与してもよい。本発明の化合物または組成物を一つまたは複数の他の薬物と同時に用いる場合、本発明の化合物または組成物に加えて、そのような他の薬物を含む薬学的組成物が好ましい。したがって、本発明の薬学的組成物には、本発明の化合物または組成物に加えて、一つまたは複数の他の活性成分または治療薬も含むものが含まれる。本発明の化合物または組成物と、別々または同じ薬学的組成物中のいずれで投与するにせよ、併用しうる他の治療薬の例には下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：(a) VLA-4アンタゴニスト、(b) ベクロメタゾン、メチルプレドニソロン、ベタメタゾン、プレドニソン、プレニソロン、デキサメタゾン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、トリアムシノロン、サルメテロール、サルメテロール、サルブタモール、フォルメテロールなどのコルチコステロイド；(c) シクロスボリン（シクロスボリンA、Sandimmune（登録商標）、Neoral（登録商標））、タクロリムス（FK-506、Prograf（登録商標））、ラパマイシン（シロリムス、Rapamune（登録商標））および他のFK-506型免疫抑制剤、ならびにミコフェノール酸、例えば、ミ

10

20

30

40

50

コフェノール酸モフェチル (CellCept (登録商標)) などの免疫抑制剤; (d) プロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミンピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジンなどの抗ヒスタミン剤 (H1-ヒスタミンアンタゴニスト); (e) 非ステロイド性抗喘息薬 (例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロールおよびピルブテロール)、テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエンアンタゴニスト (例えば、ザフィルルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、イラルカスト、ポビルカストおよびSKB-106,203)、ロイコトリエン生合成阻害剤 (ジロートン、BAY-1005); (f) プロピオン酸誘導体 (例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸およびチオキサプロフェン)、酢酸誘導体 (例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパク、オキシピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシンおよびゾメピラク)、フェナム酸誘導体 (例えば、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸)、ビフェニルカルボン酸誘導体 (例えば、ジフルニサルおよびフルフェニサル)、オキシカム (例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカムおよびテノキシカン)、サリチラート (例えば、アセチルサリチル酸およびスルファサラジン) およびピラゾロン (例えば、アパゾン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾンおよびフェニルブタゾン) などの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID); (g) セレコキシブ (Celebrex (登録商標)) およびロフェコキシブ (Vioxx (登録商標)) などのシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬; (h) ホスホジエステラーゼIV型 (PDE IV) の阻害薬; (i) オーラノフィンおよび金チオグルコースなどの金化合物; (j) エタネルセプト (Enbrel (登録商標)); (k) オルソクローン (OKT3)、ダクリズマブ (Zenapax (登録商標))、バシリキシマブ (Simulect (登録商標)) およびインフリキシマブ (Remicade (登録商標)) などの抗体療法薬; (l) ケモカイン受容体、特にCCR5、CXCR2、CXCR3、CCR2、CCR3、CCR4、CCR7、CX₃CR1およびCXCR6の他のアンタゴニスト; (m) ワセリンおよびラノリンなどの潤滑剤および皮膚軟化薬、(n) 角質溶解薬 (例えば、タザロテン)、(o) ビタミンD₃誘導体、例えば、カルシポトリエンまたはカルシポトリオール (Dovonex (登録商標))、(p) PUVA、(q) アントラリン (Drithrocreme (登録商標))、(r) エトレチナート (Tegison (登録商標)) およびイソトレチノインならびに (s) インターフェロンβ-1β (Betaseron (登録商標))、インターフェロン (β-1α (Avonex (登録商標))、アザチオプリン (Imurek (登録商標)、Imuran (登録商標))、酢酸グラチラマー (Capoxsone (登録商標))、糖質コルチコイド (例えば、プレドニソロン) およびシクロホスファミドなどの多発性硬化症治療薬 (t) メトトレキセートなどのDMARDS (u) 5-アミノサリチル酸およびそのプロドラッグ; ヒドロキシクロロキン; D-ペニシラミン; アザチオプリン、6-メルカプトプリンおよびメトトレキセートなどの代謝拮抗薬; ヒドロキシ尿素などのDNA合成阻害剤ならびにコルヒチンなどの微小管崩壊剤。本発明の化合物と第二の活性成分との重量比は変動することがあり、各成分の有効用量に依存することになる。一般に、それぞれの有効用量を用いると思われる。したがって、例えば、本発明の化合物をNSAIDと併用する場合、本発明の化合物とNSAIDとの重量比は一般に約1000:1から約1:1000、好ましくは約200:1から約1:200の範囲となる。本発明の化合物と他の活性成分との併用も一般に、前述の範囲内となるが、それぞれの場合において、各活性成分の有効用量を用いるべきである。

10

20

30

40

50

【0118】

HIV感染の治療法

さらに、本発明の化合物および組成物はHIV感染の（予防的、治癒的または待機的）治療において有用であり、本発明の化合物によるHIV感染の治療の前、後または同時に治療を必要とする治療上の有用性を有する他の化合物および組成物と併用することができる。

【0119】

特定の局面において、HIV感染の治療における適当な用量レベルは一般に1日に患者の体重1kgあたり約0.001から100mgとなり、これを1回または複数回で投与することができる。しかし、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投与頻度は変動することがあり、用いる具体的な化合物の活性、その化合物の代謝上の安定性および作用期間、年齢、体重、全身の健康、性別、食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物の併用、特定の状態の重症度、ならびに治療を受けている宿主を含む様々な因子に依存することが理解されられると思われる。

【0120】

本発明の化合物と一つまたは複数の追加の治療薬との同時投与、および本発明の化合物を一つまたは複数の追加の治療薬と共に含む組成物を含む態様も本発明の範囲内に含まれる。そのような併用療法は、任意の単剤療法に対して抵抗性の株に急速に進化する、HIVおよび関連するレトロウイルスによる感染の予防および/または治療のために特に有用である。または、追加の治療薬は、本発明の化合物で治療中の疾患から起こる、または併発する疾患および状態を治療するために望ましいこともある。例えば、HIVまたは関連するレトロウイルス感染の治療において、治療中の患者の免疫無防備状態の結果として起こる日和見感染、新生物および他の状態をさらに治療するために望ましいと考えられる。

【0121】

本発明の好ましい併用には、本発明の化合物と下記の一つまたは複数との同時または逐次治療が含まれる：(a) アバカビル、アデフォビル、ジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビンおよびジドブジンなどの逆転写酵素阻害剤；(b) カパビリン、デラビルジン、エファビレンツ、およびネビラピンなどの非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；(c) インジニビル、ネルフィナビル、リトナビル、およびサキナビルなどのHIVプロテアーゼ阻害剤；(d) TAK-779もしくはUK-427,857などのCCR5アンタゴニスト；(e) AMD-3100などのCXCR4アンタゴニスト；(f) L-870,810もしくはS-1360などのインテグラーゼ阻害剤；(g) T-20などのウイルス融合の阻害剤；(h) トリジビル、KNI-272、アンプレナビル、GW-33908、FTC、PMPA、MKC-442、MSC-204、MSH-372、DMP450、PNU-140690、ABT-378、KNI-764、DPC-083、TMC-120もしくはTMC-125などの治験薬；(i) フルコナゾール、イトラコナゾールもしくはポリコナゾールなどの抗真菌薬；または(j) アジスロマイシンなどの抗菌薬。

【0122】

前駆/幹細胞動員障害の治療法

さらに、本発明の化合物および組成物は、国際公開公報第05/000333号（あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み入れられる）に記載の方法およびプロトコルを用いての、前駆/幹細胞分化および動員障害の治療のために有用でありうる。改善されるか、またはそれ以外の利益を受ける可能性がある典型的な状態には、再生不良性貧血、白血病、薬物誘導性貧血、および化学療法または放射線療法による造血不足などの造血障害が含まれる。さらに、本発明の化合物および組成物は、免疫抑制治療中およびその後の移植の成功を増強する際、ならびにより効率的な創傷治癒および細菌感染治療を行う際に用いることができる。

【0123】

前駆または幹細胞動員障害の治療または予防において、適当な用量レベルは一般に1日に患者の体重1kgあたり約0.001から100mgとなり、これを1回または複数回で投与することができる。化合物は1回用量、静脈内もしくは経皮投与のような経時的用量、または複数

回用量で投与してもよい。本発明の化合物は、細胞培養物を調製するためのエクスピボ治療プロトコルで用いることもでき、これは次いで対象の血球を補充するために用いる。エクスピボ治療は末梢血もしくは骨髄から、またはマッチした供与者の同種移植片から得た自己細胞で行うことができる。

【0124】

本発明の化合物は、本発明の化合物による前駆/幹細胞障害の治療の前、後または同時に治療を必要とする治療上の有用性を有する他の化合物および組成物と併用することができる。したがって、興味対象の状態または疾患を予防または治療するための、併用法および組成物も本発明の成分である。

【0125】

一つの態様において、表1および2に示す化合物および化合物を含む薬学的組成物は本発明の方法における使用のために特に興味深い。

【0126】

IV. 実施例

下記の実施例は請求される発明を例示するために示すものであり、これを限定するものではない。

【0127】

下記で用いる試薬および溶媒はAldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)などの商業的供給元から得ることができる。¹H-NMRスペクトルはVarian Mercury 400 MHz NMR分光器で記録した。重要なピークをTMSに相対的に示し、次の順で表示する：多重度（s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線）およびプロトン数。質量分析の結果は電荷に対する質量の比で示し、続いて各イオンの相対量を括弧内に示す。実施例において、最も一般的な原子同位体を含むM+H（またはM-H）イオンに対して一つのm/e値を報告する。すべての場合に同位体パターンは予想される式に対応する。エレクトロスプレーイオン化（ESI）質量分析はHewlett-Packard MSDエレクトロスプレー質量分析計で、試料送達のためにHP1100 HPLCを用いて行った。通常、分析物をメタノールに0.1mg/mLで溶解し、1マイクロリットルを送達溶媒と共に質量分析計に注入し、100から1500ダルトンを走査した。すべての化合物を、送達溶媒として1%ギ酸を含むアセトニトリル/水を用い、ポジティブESIモードで分析することができた。以下に示す化合物は、送達系としてアセトニトリル/水中2mM NH₄OAcを用い、ネガティブESIモードでも分析することができた。

【0128】

実施例および本発明の説明を通して、以下の略語を用いる：rt、室温；HPLC、高圧液体クロマトグラフィ；TFA、トリフルオロ酢酸；LC-MSD、液体クロマトグラフィ/質量選択検出器；LC-MS、液体クロマトグラフィ/質量分析計；Pd₂dba₃、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム；THF、テトラヒドロフラン；DMF、ジメチルホルムアミドまたはN,N-ジメチルホルムアミド；DCM、ジクロロメタン；DMSO、ジメチルスルホキシド；TLC、薄層クロマトグラフィ；KHMDs、ヘキサメチルジシラゼンカリウム；ES、エレクトロスプレー；sat.、飽和。

【0129】

本発明の範囲内の化合物は、当業者には公知の様々な反応を用いて、下記のとおりに合成することができる。当業者であれば、本発明の標的化合物を合成するために代替法を用いてもよく、本文書内に記載のアプローチは網羅的なものではなく、興味対象の化合物への広く適用可能で、実用的な経路を提供するものであることを理解すると思われる。

【0130】

本特許において請求される特定の分子は異なる鏡像異性体およびジアステレオマーで存在することができ、これらの化合物のすべてのそのような変異体が請求される。

【0131】

本文書において主要な化合物を合成するために用いる実験法の詳細な説明により、それらを同定する物理的データならびにそれらに関連する構造描写により記載される分子が得られる。

10

20

30

40

50

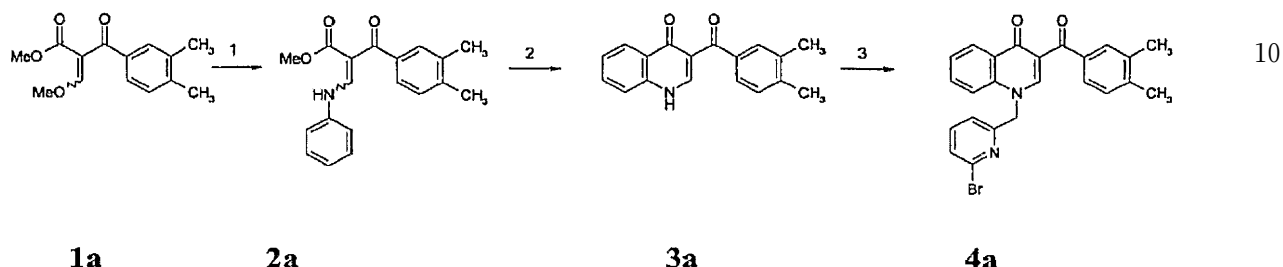
【0132】

当業者であれば、有機化学の標準的后処理法において、酸および塩基がしばしば用いられることも理解すると思われる。本特許内で記載される実験法において、親化合物が必要な固有の酸性度または塩基性度を有する場合、それらの塩が生成される場合もある。

【0133】

実施例1

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (4a) の調製



【0134】

段階1: 2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸メチルエステル (2a)

粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル1a (13.7g、55.1mmol) およびアニリン (5.12g、55.1mmol) をニート、100°Cで30分間加熱し、次いで室温まで冷却し、ジクロロメタン/ヘキサンから再結晶して、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸メチルエステル2a (7.94g) を黄色結晶性固体で得た: LC-MSD, m/z for $C_{19}H_{19}NO_3$ $[M+H]^+ = 310.4$; HPLC保持時間: 2.8分

【0135】

段階2: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (3a) の合成

2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸メチルエステル2a (7.00g、22.6mmol) (Silin, O.V.; et al. Heterocycles, 2004, 63, 1883-90に記載のとおり) に調製) をジフェニルエーテル (150mL) 中、260°Cで6時間加熱し、次いで冷却し、ヘキサン (100mL) を反応溶液に加えた。混合物をろ過し、固体をヘキサンで洗浄して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン3a (5.06g) をオフホワイト結晶で得た: LC-MSD, m/z for $C_{18}H_{15}NO_2$ $[M+H]^+ = 278.4$; HPLC保持時間: 1.7分

【0136】

段階3: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (4a) の合成

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (1.20g、4.32mmol) 3aをN,N-ジメチルホルムアミド (20mL) に懸濁し、続いて60%水素化ナトリウム (207mg、5.18mmol) を加えた。約5分後、2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (1.30g、5.18mmol) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、水 (100mL) を反応混合物に加え、沈澱をろ去した。ヘキサン中10~80%酢酸エチルを用いてのフラッシュクロマトグラフィにより、生成物4a (1.82g) を白色固体で得た:

LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447.4, 449.4$; HPLC 保持時間:

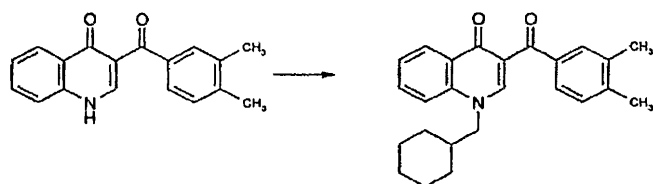
2.4 min; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.3 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.5 (s, 2H), 6.9-7.0 (m, 1 H), 7.1-7.2 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 1 H), 7.4-7.55 (m, 3 H), 7.55-7.7 (m, 3 H), 8.3 (s, 1 H), 8.4-8.5 (m, 1 H)

【0137】

実施例2

1-シクロヘキシルメチル-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (4b) の調

製

**3a****4b**

【0138】

表題化合物を実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン3a (63mg、0.23mmol)、60%水素化ナトリウム (12mg、0.30mmol) および臭化シクロヘキシルメチル (52mg、0.30mmol) ならびにN,N-ジメチルホルムアミド (0.9mL) を90℃で5時間混合した。ヘキサン中10~75%酢酸エチルを用いてのフラッシュクロマトグラフィにより、生成物4b (50mg) を白色固体で得た：

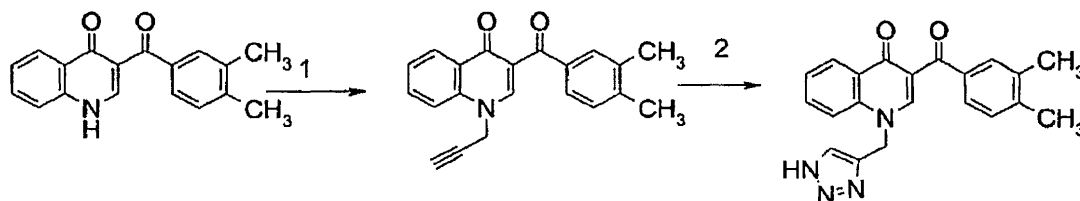
LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{27}NO_2$ $[M+H]^+ = 374.6$; HPLC 保持時間: 2.8 min; ^1H NMR (400

MHz, $CDCl_3$): δ 1.0-1.3 (m, 6 H), 1.7-1.85 (m, 4 H), 1.9-2.0 (m, 1 H), 2.3 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 4.0-4.05 (m, 2H), 7.15-7.2 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.5-7.6 (m, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.65-7.75 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.45-8.5 (m, 1 H)

【0139】

実施例3

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(1H-[1,2,3]トリアゾル-4-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (4d) の調製

**3a****4c****4d**

【0140】

段階1: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-プロパ-2-イニル-1H-キノリン-4-オン (4c) の合成

化合物4cを実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン3a (60mg、0.22mmol)、60%水素化ナトリウム (10mg、0.26mmol) およびトルエン中80%臭化プロパルギル (39mg、0.26mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 中で混合し、室温で2時間攪拌した。ヘキサン中30~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュクロマトグラフィにより、生成物4d (62mg) を白色固体で得た：

LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+ = 316.5$; HPLC 保持

時間: 2.1 min

【0141】

段階2: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(1H-[1,2,3]トリアゾル-4-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (4d) の合成

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-プロパ-2-イニル-1H-キノリン-4-オン4c (29mg、0.092mmol) (Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351に記載のとおり調製)、tert-ブチル

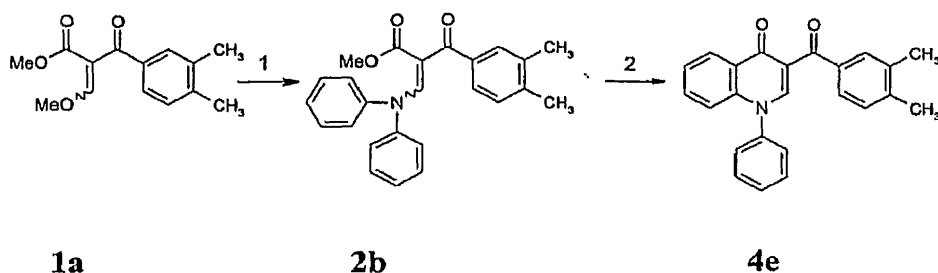
-カルバミン酸アジドメチルエステル (19mg、0.11mmol)、銅粉末 (5.0mg、0.078mmol)、および硫酸銅 (II) 五水和物 (2.0mg、0.008mmol) をtert-ブタノール (0.5mL) および水 (0.2mL) の混合物中で混合し、80℃で4時間撹拌した。次いで、水 (1mL) 中の水酸化ナトリウム (70mg、1.75mmol) をこの混合物に加え、得られた混合物を80℃でさらに1時間撹拌した。混合物をろ過し、逆相HPLC (移動相：50分間で15～80%アセトニトリルの勾配) を用いて精製した。精製4dを含むHPLC分画を凍結乾燥して、淡黄色生成物 (18mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た：

LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{18}N_4O_2$, $[M+H]^+ = 359.5$, HPLC 保持時間:

1.5 min; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.25 (s, 3 H), 2.3 (s, 3 H), 6.7 (s, 2H), 7.1-7.2 (m, 1 H), 7.4-7.45 (m, 1 H), 7.45-7.5 (m, 2 H), 7.75-7.85 (m, 3 H), 8.4-8.5 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H) 【0142】

実施例4

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1H-キノリン-4-オン (4e) の調製



【0143】

段階1：2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-ジフェニルアミノ-アクリル酸メチルエステル (2b) の合成

化合物2bを、粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシアクリル酸メチルエステル (1.08g、4.36mmol) およびジフェニルアミン (738mg、4.36mmol) を用い、実施例1の段階2に記載の方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中0～40%酢酸エチル) を用いて精製し、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-ジフェニルアミノ-アクリル酸メチルエステル2b (955mg) を黄色結晶性固体で得た：

LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{24}NO_3$, $[M+H]^+ = 386.5$, 保持時間: 2.9 min

【0144】

段階2：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1H-キノリン-4-オン (4e)

2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-ジフェニルアミノ-アクリル酸メチルエステル2b (450 mg、1.27mmol) をポリリン酸 (2mL) 中90℃で1時間加熱し、次いで水/ジクロロメタンを用いて反応停止した。有機層を乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中30～100%酢酸エチル) を用いて精製し、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1H-キノリン-4-オン4e (26mg) を濃黄色結晶性固体で得た：

LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}NO_2$, $[M+H]^+ = 354.1$; HPLC 保持時間: 2.6

min; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.3 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 7.0-7.1 (m, 1 H), 7.1-7.2 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 3 H), 7.5-7.7 (m, 4 H), 7.7 (s, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 8.4-8.5 (m, 1 H)

【0145】

実施例5

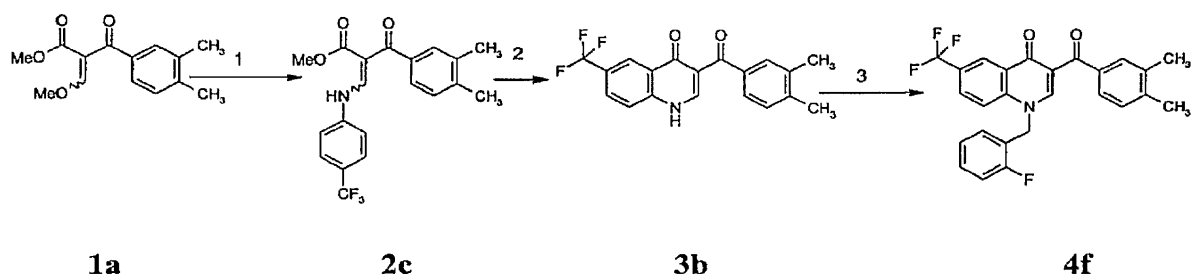
3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン (4f) の調製

10

20

30

40



【0146】

段階1: 2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (2c) の合成

10

化合物2cを、粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル1a (598mg、2.41mmol) および4-トリフルオロメチル-フェニルアミン (427mg、2.65mmol) を用い、実施例1の段階2に記載の方法に従って調製した。生成物2cをフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中0~40%酢酸エチル) を用いて精製し、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (151mg) を黄色結晶性固体で得た:

LC-MSD, m/z for $C_{20}H_{18}F_3NO_3$ $[M+H]^+ = 378.5$; HPLC 保持

時間: 3.0 min

20

【0147】

段階2: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン (3b) の合成

2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル2c (151mg、0.40mmol) をニトロベンゼン (5mL) 中で3時間還流し、次いで冷却し、これにヘキサン (10mL) を加えた。粗生成物が溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物をヘキサンで洗浄して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン (115mg) をオフホワイト結晶3bで得た:

LC-MSD, m/z for $C_{19}H_{14}F_3NO_2$, $[M+H]^+ = 346.4$; HPLC 保持時間: 2.3 min

30

【0148】

段階3: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン (4f) の合成

化合物4fを実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン3b (55mg、0.16mmol)、60%水素化ナトリウム (8mg、0.21mmol) および臭化2-フルオロベンジル (40mg、0.21mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 中、室温で16時間混合した。ヘキサン中10~80%酢酸エチルを用いての粗生成物のフラッシュクロマトグラフィにより、生成物4f (58mg) を白色固体で得た:

LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{19}F_4NO_2$ $[M+H]^+ = 454.5$, HPLC

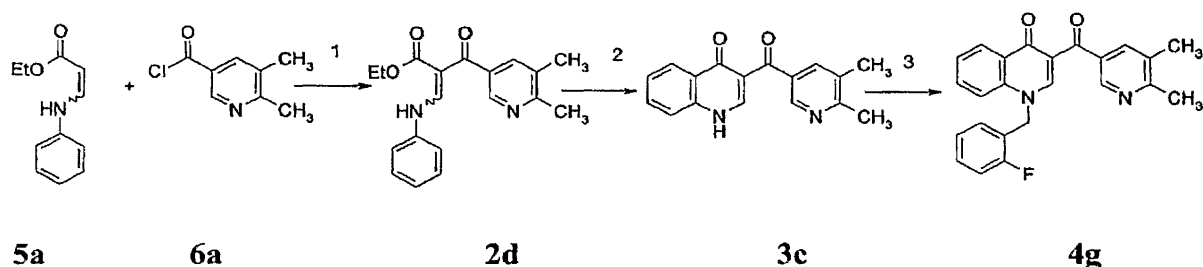
40

保持時間: 2.9 min: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.3 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.5 (s, 2H), 7.05-7.2 (m, 4 H), 7.3-7.4 (m, 1 H), 7.5-7.6 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.8-7.85 (m, 1 H), 8.3 (s, 1 H), 8.75-8.8 (m, 1 H)

【0149】

実施例6

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (4g) の調製



【0150】

段階1: 2-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸エチルエステル (2d) の合成

10

塩化5,6-ジメチル-ニコチノイル塩酸塩6a (3.31g、16.0mmol) (Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351に記載のとおり調製) を無水テトラヒドロフラン (35mL) に溶解し、窒素雰囲気下で-10℃まで冷却した。得られた溶液に60%水素化ナトリウム (1.60g、40.0mmol) を加え、混合物を15分間攪拌した後、3-フェニルアミノ-アクリル酸エチルエステル5a (3.06g、16.0mmol) を加えた。混合物を-10℃で2時間攪拌し、続いて反応混合物に水 (100mL) を加えた。生成物をジクロロメタン (100mL) で二回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中10~75%酢酸エチル) を用いて精製し、2-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸エチルエステル2d (400mg) を黄色固体で得た。

20

【0151】

段階2: 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (3c) の合成

化合物3cを、2-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸エチルエステル2d (400mg、1.23mmol) およびジフェニルエーテル (50mL) を用い、実施例1の段階2に記載の方法に従って調製した。反応時間は1時間であった。粗生成物を、ヘキサン中60~100%酢酸エチルと、続いて酢酸エチル中0~25%メタノールを用いてのフラッシュクロマトグラフィで精製し、生成物3c (201mg) をオフホワイト固体で得た：

LC-MSD, m/z for C₁₇H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺ = 279.4, HPLC 保持時間: 0.25 min

【0152】

30

段階3: 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (4g) の合成

化合物4gを実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3c (63mg、0.23mmol)、60%水素化ナトリウム (11mg、0.27mmol) および臭化2-フルオロベンジル (51mg、0.27mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 中、室温で1時間混合した。生成物を逆相HPLC (移動相: 50分間で10~70%アセトニトリルの勾配) を用いて精製した。純粋な生成物を含むHPLC分画を合わせ、合わせた溶液を1M HCl (1mL) と共に凍結乾燥して、淡黄色固体4g (82mg) をそのHCl塩で得た：

LC-MSD, m/z for C₂₄H₁₉FN₂O₂ [M+H]⁺ = 387.5, HPLC 保持時間: 1.2

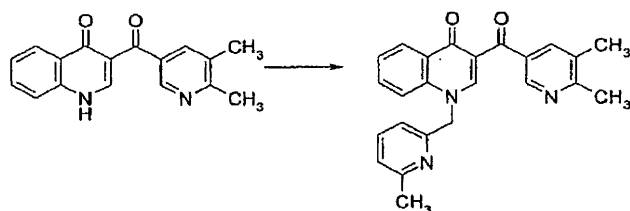
40

min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.55 (s, 3 H), 2.9 (s, 3 H), 5.55 (s, 2 H), 7.05-7.2 (m, 3 H), 7.3-7.4 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.65-7.75 (m, 1 H), 8.35-8.45 (m, 2 H), 8.6 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H)

【0153】

実施例7

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (4h) の調製

**3c****4h**

【0154】

化合物4hを実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3c (65mg、0.23mmol)、60%水素化ナトリウム (11mg、0.28mmol) および2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (52mg、0.28mmol) (Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351に記載のとおり調製) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) 中、室温で2時間攪拌した。生成物を逆相HPLC (移動相: 50分間で10~70%アセトニトリルの勾配) を用いて精製した。純粋な生成物4hを含むHPLC分画を凍結乾燥して、白色固体 (41mg) をトリフルオロ酢酸塩で得た:

LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 384.5$, HPLC

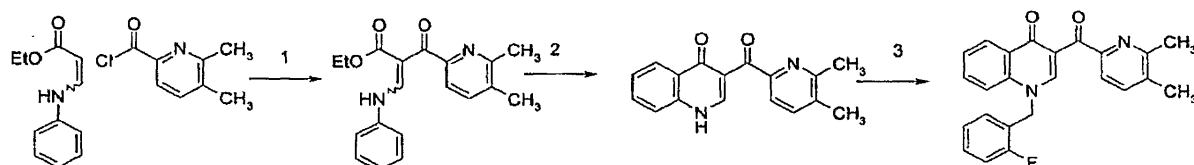
保持時間: 0.4 min; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.5 (s, 3 H), 2.8 (s, 3 H), 2.85 (s, 3

H), 6.05 (s, 2 H), 7.2-7.3 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.5-7.6 (m, 1 H), 7.6-7.7 (m, 1 H), 8.0-8.1 (m, 1 H), 8.3-8.4 (m, 1 H), 8.4 (s, 1 H), 8.7 (s, 1H), 8.9 (s, 1 H)

【0155】

実施例8

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (4i) の調製

**5a****6b****2e****3d****4i**

【0156】

段階1: 2-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸エチルエステル (2e)

化合物2eを、塩化5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル塩酸塩 (2.28g、11.0mmol) (Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351に記載のとおり調製)、3-フェニルアミノ-アクリル酸エチルエステル (1.91g、10.0mmol)、60%水素化ナトリウム (1.08g、27.0mmol) およびテトラヒドロフラン (25mL) を用い、実施例6の段階1に概略を示す方法に従って調製した。ヘキサン中10~80%酢酸エチルを用いてのフラッシュクロマトグラフィにより、生成物 (575mg) を黄色固体で得た:

LC-MSD, m/z for $C_{19}H_{20}N_2O_3$ $[M+H]^+ = 325.5$, HPLC

保持時間: 1.9 min

【0157】

段階2: 3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (3d)

化合物3dを、2-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-3-フェニルアミノ-アクリル酸エチルエステル2e (575mg、1.77mmol)、ジフェニルエーテル (30mL) を用い、実施例1の段階2に概略を示す方法に従って調製した。反応時間は2時間であった。ヘキサン中50~10

0%酢酸エチル、続いて酢酸エチル中0~30%のメタノールを用いてのフラッシュクロマトグラフィにより、生成物3d (100mg) をオフホワイト固体で得た：

LC-MSD, m/z for $C_{17}H_{14}N_2O_2$

[M+H]⁺: 279.4, HPLC 保持時間: 0.4 min

【0158】

段階3：3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (4i)

化合物4iを、実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3d (32mg, 0.12mmol)、60%水素化ナトリウム (6mg, 0.14mmol) および臭化2-フルオロベンジル (26mg, 0.14mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 中で混合し、室温で2時間攪拌した。生成物を逆相HPLC (移動相：50分間で10~70%アセトニトリルの勾配) を用いて精製した。純粋な生成物を含むHPLC分画を凍結乾燥して、淡黄色固体4i (43mg) をトリフルオロ酢酸塩で得た：

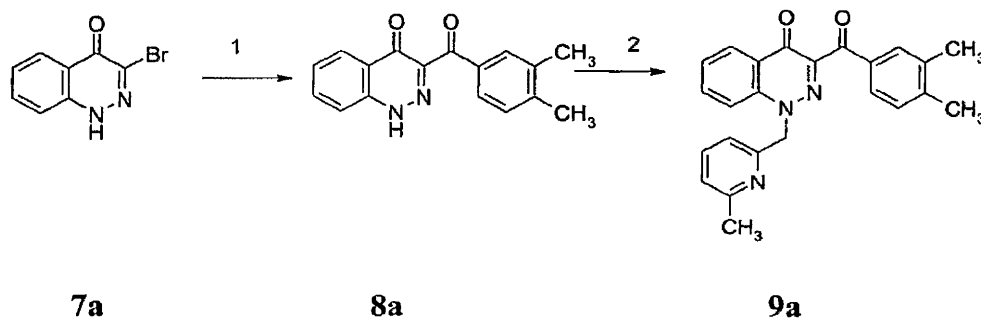
LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}FN_2O_2$

[M+H]⁺ = 387.5, HPLC 保持時間: 1.8 min; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.5 (s, 3 H), 2.8 (s, 3 H), 5.7 (s, 2 H), 7.1-7.2 (m, 3 H), 7.3-7.4 (m, 1 H), 7.5-7.6 (m, 1 H), 7.6-7.7 (m, 1 H), 7.7-7.8 (m, 1 H), 8.1-8.2 (m, 1 H), 8.5-8.6 (m, 1 H), 9.05 (s, 1H)

【0159】

実施例9

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-シンノリン-4-オン (9a) の調製



【0160】

段階1：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-シンノリン-4-オン (8a)

3-ブromo-1H-シンノリン-4-オン7a (1.49g, 6.61mmol) (米国特許第4,379,929号に記載のとおり調製)、3,4-ジメチルフェニルボロン酸 (2.48g, 16.5mmol)、炭酸カリウム (4.57g, 33.1mmol) および二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (464mg, 0.661mmol) をアニソール (50ml) 中、一酸化炭素雰囲気下、150℃で3時間攪拌した。混合物を冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物8aをヘキサン中10~80%酢酸エチルを用いてフラッシュクロマトグラフィにかけ、生成物 (78mg) をオフホワイト固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{17}H_{14}N_2O_2$ [M+H]⁺ = 279.1, HPLC保持時間: 1.9分

【0161】

段階2：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-シンノリン-4-オン (9a)

化合物9aを、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-シンノリン-4-オン8a (36mg, 0.13mmol)、60%水素化ナトリウム (7mg, 0.17mmol) および2-ブromoメチル-6-メチル-ピリジン (33mg, 0.17mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) 中、室温で3時間。生成物を逆相HPLC (

移動相：50分間で10～70%アセトニトリルの勾配)を用いて精製した。純粋な生成物を含むHPLC分画を合わせ、凍結乾燥して、淡黄色固体9a (34mg) をトリフルオロ酢酸塩で得た：

LC-MSD, m/z

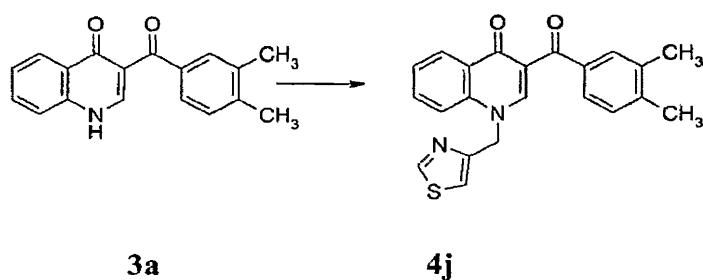
for $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 384.5$, HPLC 保持時間: 2.3 min; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.3 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 6.1 (s, 2H), 7.15-7.2 (m, 1 H), 7.25-7.3 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.6-7.7 (m, 3 H), 7.7-7.8 (m, 1 H), 8.0-8.1 (m, 1 H), 8.3-8.4 (m, 1 H)

10

【0162】

実施例10

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-チアゾル-4-イルメチル-1H-キノリン-4-オン (4j) の調製



20

【0163】

化合物4jを、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン3a (50mg、0.18mmol)、60%水素化ナトリウム (19mg、0.47mmol) および4-クロロメチルチアゾール塩酸塩 (40mg、0.25mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 中で混合し、70℃で2時間撹拌した。生成物をヘキサン中20～100%酢酸エチルを用いてのフラッシュクロマトグラフィで精製して、生成物 (54mg) を白色固体で得た：

LC-MSD, m/z for

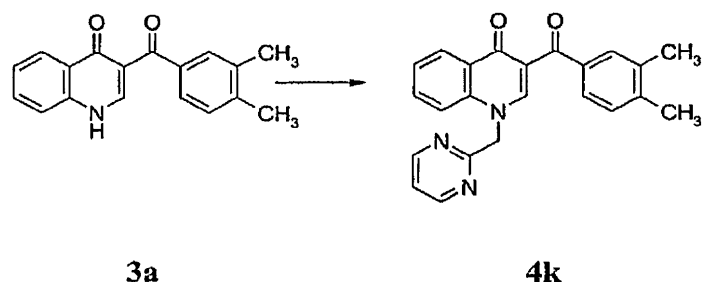
30

$C_{22}H_{18}N_2O_2S$ $[M+H]^+ = 375.5$; HPLC 保持時間: 2.1 min; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.3 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.6 (s, 2H), 7.1-7.2 (m, 2 H), 7.4-7.5 (m, 1 H), 7.5-7.6 (m, 2 H), 7.6-7.7 (m, 2 H), 8.3 (s, 1 H), 8.45-8.5 (m, 1 H), 8.8-8.85 (m, 1 H)

【0164】

実施例11

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリミジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン (4k) の調製



40

【0165】

化合物4kを、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (97mg、0.35mmol)、60%水素

50

化ナトリウム (18mg、0.45mmol) および2-クロロメチルピリミジン (66mg、0.51mmol) (Paine, J.B.; J. Het. Chem. 1987, 351に記載のとおり) に調製) をN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 中で混合し、80℃で2時間加熱した。生成物を逆相HPLC (移動相: 50分間で10~50% アセトニトリルの勾配) を用いて精製し、淡黄色固体4k (57mg) をトリフルオロ酢酸塩で得た:

LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{19}N_3O_2$ [M+H]⁺

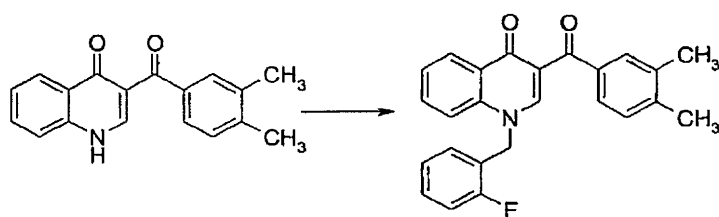
= 370.5, HPLC 保持時間: 2.4 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.3 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.6 (s, 2 H), 7.15-7.2 (m, 1 H), 7.25-7.3 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 1 H), 7.5-7.55 (m, 1 H), 7.6-7.7 (m, 3 H), 8.4-8.5 (m, 2 H), 8.7-8.75 (m, 2 H)

10

【0166】

実施例12

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルロ-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン (4l) の調製



3a

4l

20

【0167】

無水ジメチルホルムアミド (3mL) 中に水素化ナトリウム (60%、16mg、0.4mmol) を懸濁し、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a (86mg、0.31mmol) を加え、混合物を室温で攪拌した。30分後、臭化2-フルオロベンジル (75.6mg、0.40mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (10mL) を加えて反応停止した。沈澱した粗生成物をろ過により単離し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体4l (25mg) を得た: LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}FNO_2$ [M+H]⁺ = 386.4, [M+2H]⁺ = 387.4; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1% TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.526分;

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 2.2-2.3 (d,

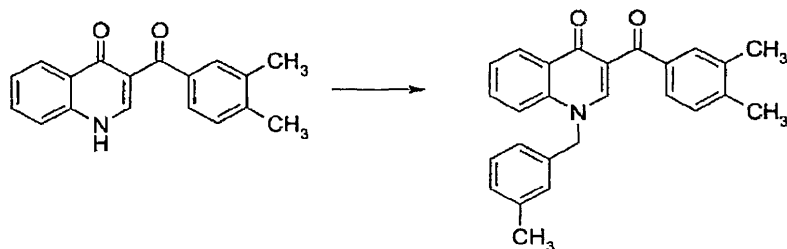
6 H), 5.7 (s, 2 H), 7.1-7.3 (m, 4 H), 7.3-7.4 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.6-7.66 (d, 1 H), 7.67-7.74 (t, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 8.58 (s, 1H)

【0168】

実施例13

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-メチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン (4m) の調製

40



3a

4m

【0169】

50

化合物4mを、水素化ナトリウム（60%、16mg、0.4mmol）、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a（86mg、0.31mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化3-メチルベンジル（74.0mg、0.40mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物4mをフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体（55mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{23}NO_2$, $[M+H]^+$: 382.5, $[M+H]^+$: 383.5；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.628分；

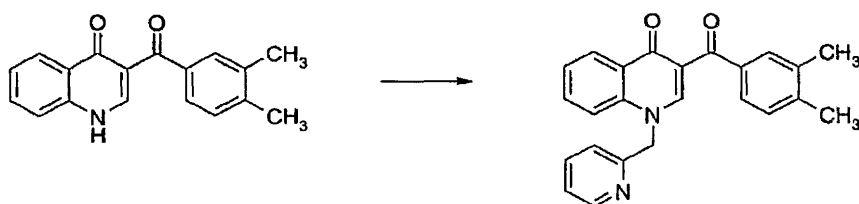
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.3-2.4 (t, 9

H), 5.4 (s, 2 H), 7.0 (d, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.4 (t, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H)

【0170】

実施例14

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（4n）の調製



3a

4n

【0171】

化合物4nを、水素化ナトリウム（60%、32mg、0.8mmol）、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（86mg、0.31mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および2-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩（101.2mg、0.40mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物4nをフラッシュクロマトグラフィで精製して、淡黄色固体（32mg、29%）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+$ = 369.4, $[M+2H]^+$ = 370.4；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.084分；

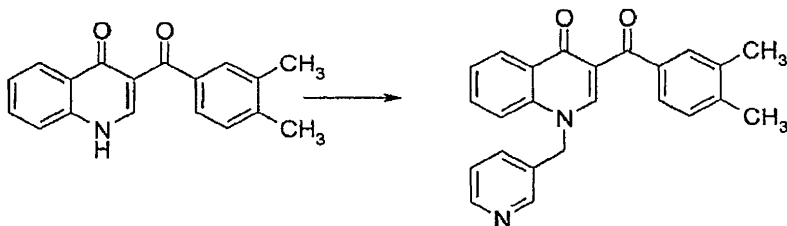
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ

2.32 (d, 6 H), 5.50 (s, 2 H), 7.1 (d, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 7.25-7.3 (m, 1 H), 7.3-7.5 (m, 2 H), 7.54-7.62 (m, 2 H), 7.62-7.7 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.4-8.5 (m, 1 H), 8.62 (d, 1H)

【0172】

実施例15

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-3-イルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（4o）の調製



3a

4o

【0173】

化合物4oを、水素化ナトリウム（60%、32mg、0.8mmol）、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイ

ル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a (86mg、0.31mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および3-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (101.2mg、0.40mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、淡黄色固体4o (29mg) を得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 369.4$, $[M+2H]^+ = 370.4$ ；逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 1.436分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ

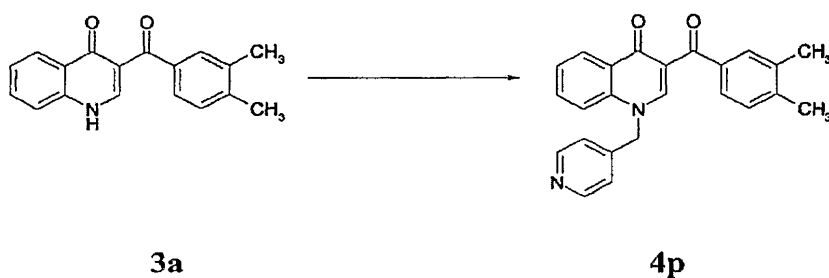
2.30 (d, 6 H), 5.4 (s, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.40 (t, 1 H), 7.52-7.64 (m, 3 H), 8.27 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.58-8.64 (m, 2 H)

10

【0174】

実施例16

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-3-イルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン (4p) の調製



20

【0175】

化合物4pを、水素化ナトリウム (60%、32mg、0.8mmol)、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a (86mg、0.31mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および4-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (101.2mg、0.40mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、帯黄色固体4p (27mg) を得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 369.4$, $[M+2H]^+ = 370.4$ ；逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 1.334分；

30

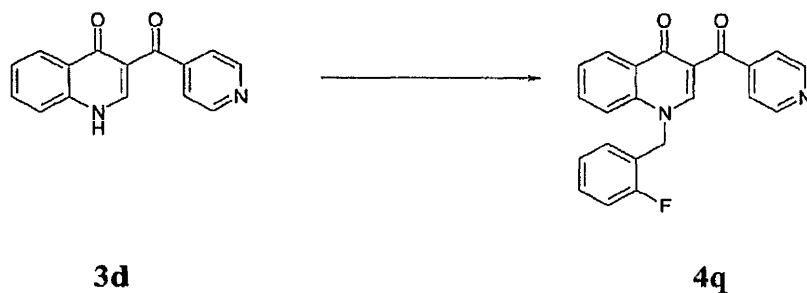
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ

2.30 (d, 6 H), 5.4 (s, 2 H), 7.10 (d, 1 H), 7.16-7.22 (m, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.52-7.66 (m, 3 H), 8.26 (d, 1 H), 8.48 (m, 1 H), 8.58-8.64 (m, 2 H)

【0176】

実施例17

1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (4q) の調製



40

【0177】

化合物4qを、水素化ナトリウム (60%、15.6mg、0.39mmol)、3-(ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3d (75mg、0.30mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および臭化2-フルオロベンジル (73.7mg、0.39mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、淡黄色固体

50

4q (27mg) を得た：LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{15}FN_2O_2$ $[M+H]^+ = 359.4$, $[M+2H]^+ = 360.4$;
逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 1.444分 ;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 5.50 (s, 2 H), 7.06 (t, 1 H),

7.12 (t, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.54-7.68 (m, 2 H), 7.62-7.68 (m, 1 H), 8.40-8.46 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.70-8.78 (m, 2 H)

【 0 1 7 8 】

実施例18

3-(ピリジン-4-カルボニル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン (4r) の調製



3d

4r

【 0 1 7 9 】

化合物4rを、水素化ナトリウム (60%、21mg、0.52mmol)、3-(ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3d (100mg、0.40mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および2-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (131mg、0.52mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物を調製用HPLCで精製して、淡黄色固体4r (27 mg) を得た：LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{15}N_3O_2$, $[M+H]^+ = 342.5$, $[M+2H]^+ = 343.5$; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 0.321分 ;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 5.55 (s, 2

H), 7.16 (d, 1 H), 7.26-7.3 (m, 1 H), 7.40-7.48 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 3 H), 7.68 (t, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.61 (d, 2 H), 8.72-8.76 (m, 2 H)

【 0 1 8 0 】

実施例19

1-(3-メチル-ベンジル)-3-(ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (4s) の調製



3d

4s

【 0 1 8 1 】

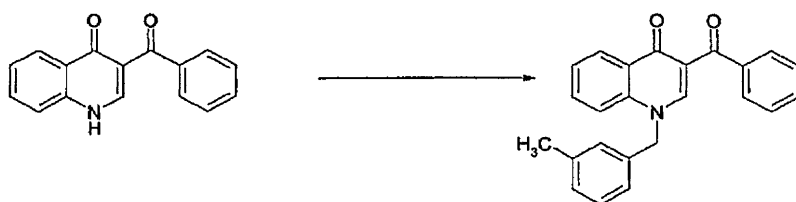
化合物4sを、水素化ナトリウム (60%、21mg、0.52mmol)、3-(ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3d (100mg、0.40mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および臭化3-メチルベンジル (74.3mg、0.52mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、淡黄色固体 (55 mg) を得た：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 355.4$, $[M+2H]^+ = 356.4$; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 1.770分 ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 2.35 (s, 3 H), 5.42 (s, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.24-7.3 (m, 1 H), 7.41-7.47 (t, 2 H), 7.56-7.66 (m, 3 H), 8.43-8.48 (m, 2 H), 8.73-8.77 (m, 2 H)

【 0 1 8 2 】

実施例20

3-ベンゾイル-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (4t) の調製



3e

4t

【 0 1 8 3 】

化合物4tを、水素化ナトリウム (60%、16mg、0.4mmol)、3-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3e (75mg、0.31mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、臭化3-メチルベンジル (75.6mg、0.40mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物4tをフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体 (45mg) を得た: LC-MSD, m/z for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354.4$, $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 355.4$; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.146分;

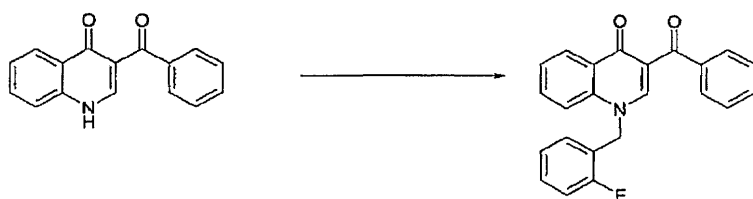
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 2.35 (s, 3 H), 5.38 (s, 2 H), 7.00 (d, 2 H),

7.33 (d, 1 H), 7.22-7.26 (m, 1 H), 7.36-7.45 (m, 4 H), 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.82-7.86 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.44-8.48 (m, 1 H)

【 0 1 8 4 】

実施例21

3-ベンゾイル-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (4u) の調製



3e

4u

【 0 1 8 5 】

化合物4uを、水素化ナトリウム (60%、16mg、0.4mmol)、3-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン (75mg、0.31mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および臭化2-フルオロベンジル (74mg、0.40mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体4u (42mg) を得た: LC-MSD, m/z for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.4$, $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 359.4$; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.291分;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 5.42 (s, 2 H), 7.00-7.20 (m, 3 H), 7.28-7.46

(m, 5 H), 7.51 (t, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 7.78-7.86 (m, 2 H), 8.32 (d, 1 H), 8.46 (m, 1 H)

【 0 1 8 6 】

実施例22

7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,2-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-ベンジル)-5H-[1,3]ジオ

10

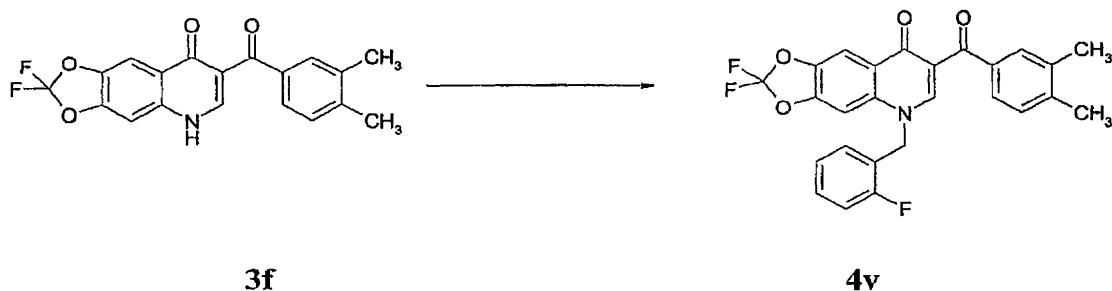
20

30

40

50

キソロ[4,5-g]キノリン-8-オン (4v) の調製



【0187】

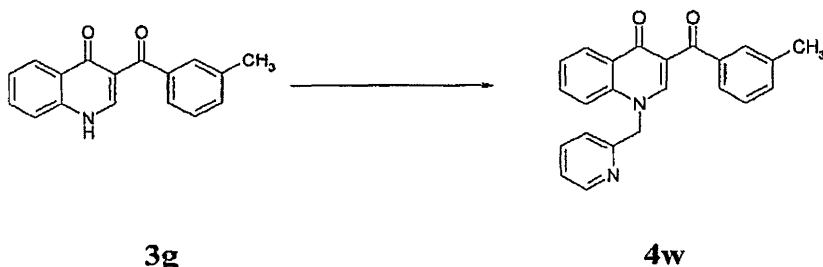
化合物4vを、水素化ナトリウム (60%、10.4mg、0.26mmol)、7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,2-ジフルオロ-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン (71mg、0.20mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および臭化2-フルオロベンジル (49.1mg、0.26mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、4v (29mg) を無色固体で得た：逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.922分；

LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}F_3NO_4$, $[M+H]^+ = 466.4$, $[M+2H]^+ = 467.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.2-2.4 (d, 6 H), 5.40 (s, 2 H), 7.02-7.10 (m, 2 H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 1 H), 7.52-7.57 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H)

【0188】

実施例23

3-(3-メチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-キノリン-4-オン (4w) の調製



【0189】

化合物4wを、水素化ナトリウム (60%、52mg、1.3mmol)、3-(3-メチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3g (132mg、0.5mmol)、無水ジメチルホルムアミド (3mL)、および2-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (164mg、0.65mmol) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、淡黄色固体4w (55mg) を得た：逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 1.913分；

LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 355.4$, $[M+2H]^+ = 356.4$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.40 (s, 3 H), 5.50 (s, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 7.22-7.35 (m, 3 H), 7.38-7.46 (m, 2 H), 7.56-7.68 (m, 4 H), 8.56 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H)

【0190】

実施例24

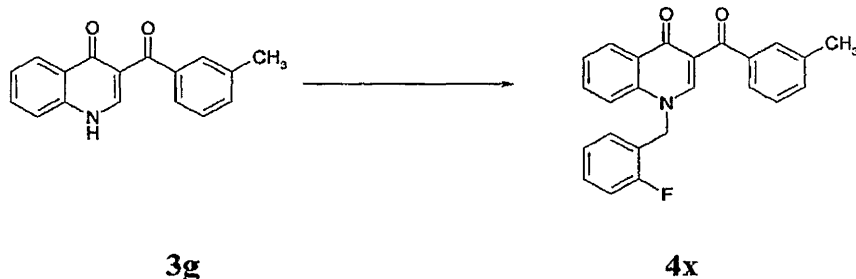
1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (4x) の調製

10

20

30

40



【0191】

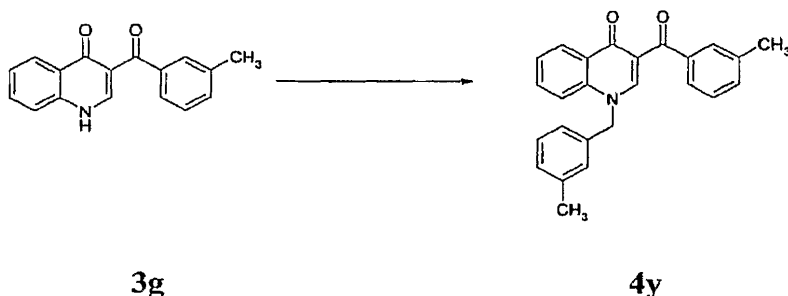
化合物4xを、水素化ナトリウム（60%、26mg、0.65mmol）、3-(3-メチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（132mg、0.50mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化2-フルオロベンジル（123mg、0.65mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体4x（85mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}FNO_2$, $[M+H]^+ = 372.4$, $[M+2H]^+ = 373.4$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.687分； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.40 (s, 3

H), 5.42 (s, 2 H), 7.02-7.18 (m, 3 H), 7.28-7.36 (m, 3 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.58-7.66 (m, 3 H), 8.31 (s, 1 H), 8.43-8.47 (m, 1 H)

【0192】

実施例25

3-(3-メチル-ベンゾイル)-1-(3-メチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（4y）の調製



【0193】

化合物4yを、水素化ナトリウム（60%、26mg、0.65mmol）、3-(3-メチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（132mg、0.50mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化3-メチルベンジル（120mg、0.65mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体4y（92mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}NO_2$, $[M+H]^+ = 368.5$, $[M+2H]^+ = 369.5$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.586分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.37 (s, 3

H), 2.42 (s, 3 H), 5.39 (s, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.22-7.44 (m, 5 H), 7.55-7.58 (m, 3 H), 8.29 (s, 1 H), 8.47 (d, 1 H)

【0194】

実施例26

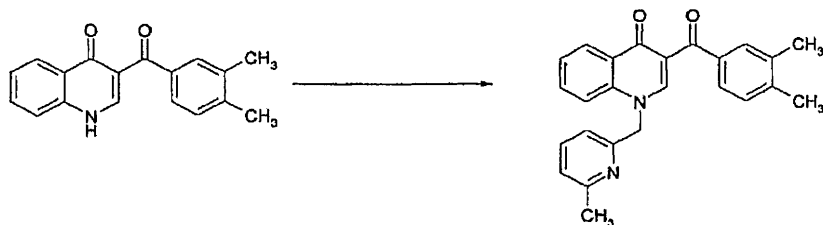
3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（4z）の調製

10

20

30

40

**3a****4z**

【0195】

化合物4zを、水素化ナトリウム（60%、15.6mg、0.39mmol）、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン（83.2mg、0.30mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化3-メチルベンジル（73.0mg、0.39mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体4z（61mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{22}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 383.4$, $[M+2H]^+ = 394.4$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20～95%の勾配）保持時間 = 2.484分；

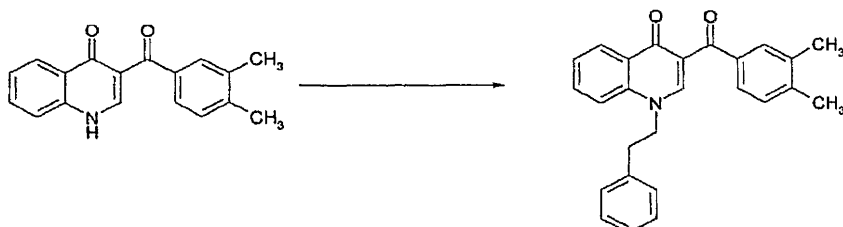
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.32 (d, 6

H), 2.58 (s, 3 H), 5.42 (s, 2 H), 6.83 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.48-7.60 (m, 3 H), 7.64 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H)

【0196】

実施例27

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-フェネチル-1H-キノリン-4-オン（4aa）の調製

**3a****4aa**

【0197】

化合物4aaを、水素化ナトリウム（60%、26mg、0.65mmol）、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a（138.6mg、0.50mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化フェネチル（120.3mg、0.65mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体4aa（44mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{23}NO_2$, $[M+H]^+ = 382.5$, $[M+2H]^+ = 383.5$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20～95%の勾配）保持時間 = 2.551分；

^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3/HCl$): δ 2.30 (d, 6 H), 3.20 (t, 2 H), 4.40 (t, 3 H), 7.08 (d, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 7.20-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.47 (m, 2 H), 7.53-7.58 (d, 2 H), 7.73 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H)

【0198】

実施例28

1-(5-クロロ-[1,2,3]チアジアゾル-4-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン（4bb）の調製

10

20

30

40

50

**3a****4bb**

【0199】

無水ジメチルホルムアミド (3mL) 中に水素化ナトリウム (60%、26mg、0.65mmol) を懸濁し、これに3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a (138.7mg、0.50mmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。5-クロロ-4-クロロメチル-1,2,3-チアジアゾール (110mg、0.65mmol) を反応混合物に加え、反応溶液を80℃で3時間攪拌した。反応溶液に水 (10mL) を加えて反応停止した。粗生成物4bbが溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物4bb (25mg) を無色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{16}ClN_3O_2S$, $[M+H]^+ = 410.4$, $[M+2H]^+ = 411.4$; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.308分;

^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3/HCl$): δ 2.32 (d, 6 H), 5.72 (s, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 8.42-8.48 (m, 2 H)

【0200】

実施例29

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (4cc) の調製

**3a****4cc**

【0201】

水素化ナトリウム (60%、26mg、0.65mmol) を無水ジメチルホルムアミド (3mL) 中に懸濁し、これに3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a (138.7mg、0.50mmol) を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、3-クロロメチル-1,2,4-オキサジアゾール (77.4mg、0.65mmol) を反応溶液に加え、混合物を80℃で1時間攪拌した。反応溶液に水 (10mL) を加えて反応停止した。粗生成物が溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4cc (55mg) を無色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{20}N_2O_3$, $[M+H]^+ = 373.4$, $[M+2H]^+ = 374.4$; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.639分;

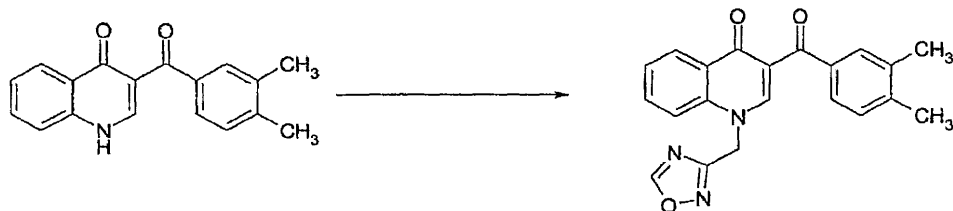
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.30 (d, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 5.38 (s, 2 H),

5.90 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.50-7.68 (m, 4 H), 8.27 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H)

【0202】

実施例30

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (4dd) の調製

**3a****4dd**

【0203】

水素化ナトリウム（60%、26mg、0.65mmol）を無水ジメチルホルムアミド（3mL）中に懸濁し、これに3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a（138.7mg、0.50mmol）を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、3-クロロメチル-5-メチルイソキサゾール（86mg、0.65mmol）を加え、反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応溶液に水（10mL）を加えて反応停止した。粗生成物が溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体4dd（52mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{17}N_3O_3$, $[M+H]^+ = 359.4$, $[M+2H]^+ = 360.4$; 逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.002分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.28 (d, 6 H), 5.52 (s, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.55-7.70 (m, 4 H), 8.34 (s, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.72 (s, 1 H)

【0204】

実施例31

1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（4ee）の調製

**3h****4ee**

【0205】

化合物4eeを、水素化ナトリウム（60%、10.4mg、0.26mmol）、3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3h（53mg、0.20mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化2-フルオロベンジル（49mg、0.26mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物4eeをフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体4ee（21mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}FN_2O_2$, $[M+H]^+ = 373.5$, $[M+2H]^+ = 374.5$; 逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 1.296分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.60 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 7.02-7.20 (m, 3 H), 7.32-7.40 (m, 2 H), 7.40-7.47 (m, 3 H), 7.64 (t, 1 H), 8.44 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H)

【0206】

実施例32

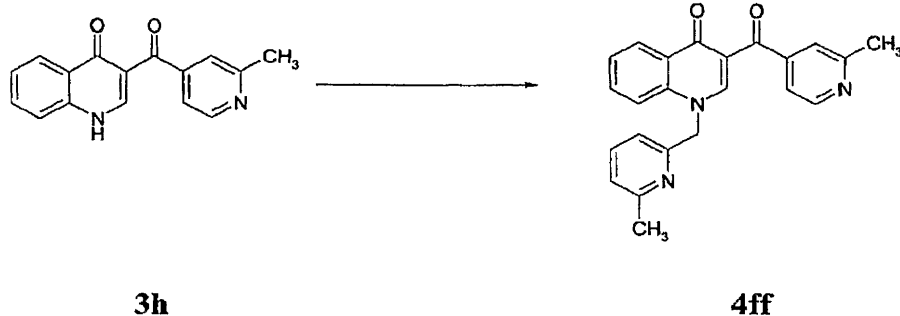
3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン（4ff）の調製

10

20

30

40



【0207】

10

化合物4ffを、水素化ナトリウム（60%、10.4mg、0.26mmol）、3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3h（53mg、0.20mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン（48.7mg、0.26mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物を調製用HPLCで精製して、無色固体4ff（15mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{19}N_3O_2$, $[M+H]^+ = 370.5$, $[M+2H]^+ = 371.5$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 1.976分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.57 (s, 3

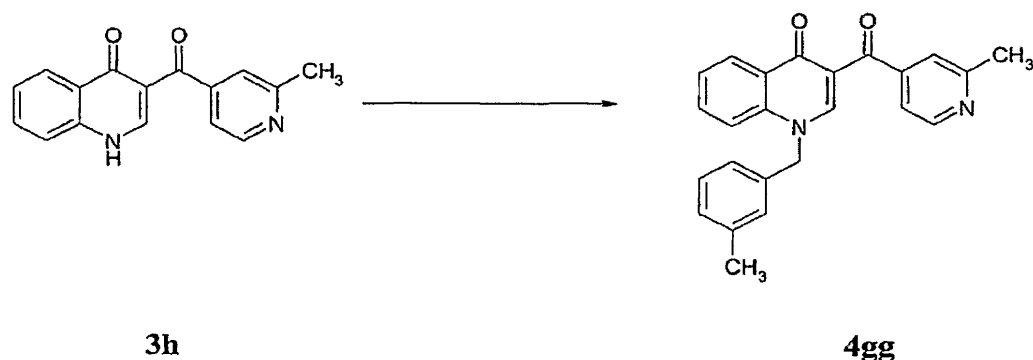
H), 2.61 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.32-7.48 (m, 4 H), 7.53 (t, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H)

20

【0208】

実施例33

1-(3-メチル-ベンジル)-3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（4gg）の調製



30

【0209】

化合物4ggを、水素化ナトリウム（60%、10.4mg、0.26mmol）、3-(2-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3h（53mg、0.20mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化3-メチルベンジル（48mg、0.26mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物を調製用HPLCで精製して、無色固体4gg（27mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 369.5$, $[M+2H]^+ = 370.5$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 1.605分；

40

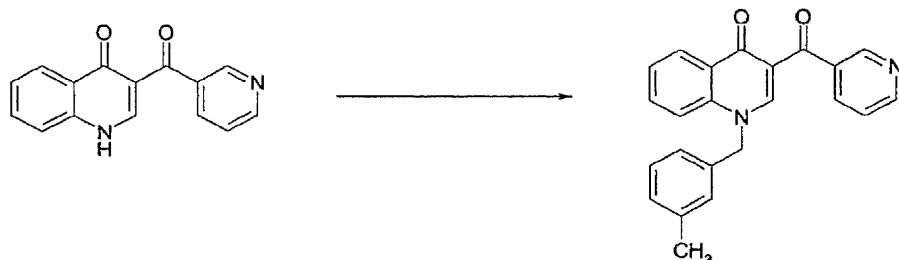
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.35 (s, 3 H), 2.61 (s, 3

H), 5.40 (s, 2 H), 7.00 (d, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.39-7.46 (m, 3 H), 7.60 (t, 1 H), 8.40-8.46 (m, 2 H), 8.60 (d, 1 H)

【0210】

実施例34

1-(3-メチル-ベンジル)-3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（4hh）の調製

**3i****4hh**

【0211】

10

化合物4hhを、水素化ナトリウム（60%、16mg、0.40mmol）、3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（75mg、0.30mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化3-メチルベンジル（74.0mg、0.4mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4hh（35mg）を無色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}N_2O_2$, $[M+H]^+ = 355.4$, $[M+2H]^+ = 356.4$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20～95%の勾配）保持時間 = 1.710分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.36 (s, 3

H), 5.41 (s, 2 H), 7.00 (d, 2 H), 7.12-7.28 (m, 2 H), 7.34-7.45 (m, 3 H), 7.60 (m, 1 H), 8.09 (m, 1 H), 8.42-8.46 (m, 2 H), 8.71 (m, 2 H), 8.99 (s, 1 H)

20

【0212】

実施例35

1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（4ii）の調製

**3i****4ii**

30

【0213】

化合物4iiを、水素化ナトリウム（60%、16mg、0.40mmol）、3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（75mg、0.30mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化2-フルオロベンジル（75.6mg、0.4mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体4ii（35mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{15}FN_2O_2$, $[M+H]^+ = 359.4$, $[M+2H]^+ = 360.4$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20～95%の勾配）保持時間 = 1.432分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 5.46 (s, 2 H), 7.02-7.20 (m,

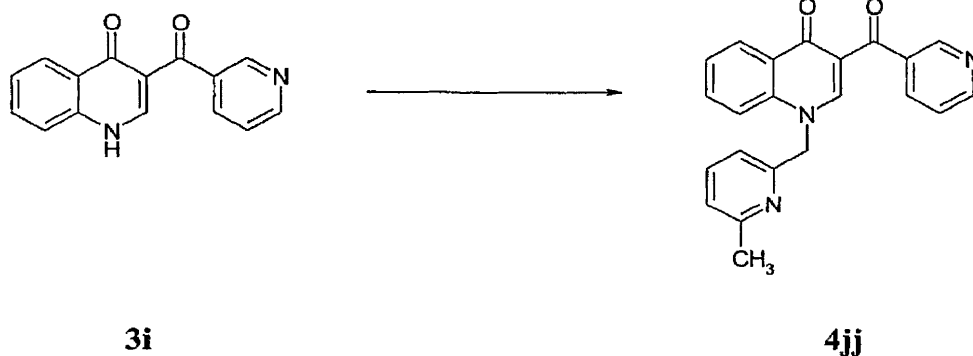
40

3 H), 7.32-7.38 (m, 2 H), 7.40-7.46 (m, 2 H), 7.64 (t, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.45 (d, 2 H), 8.71 (d, 1 H), 8.98 (s, 1 H)

【0214】

実施例36

1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（4jj）の調製



10

【0215】

化合物4pを、水素化ナトリウム（60%、16mg、0.40mmol）、3-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（75mg、0.30mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン（74.9mg、0.4mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4jj（5mg）を無色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}N_3O_2$, $[M+H]^+ = 356.4$, $[M+2H]^+ = 357.4$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 0.355分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.56 (s, 3

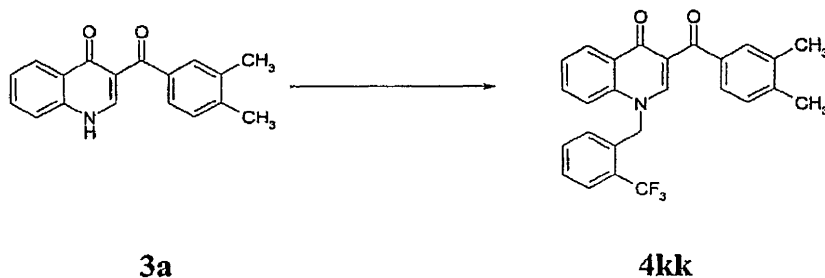
20

H), 5.44 (s, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.34-7.46 (m, 3 H), 7.52 (t, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.99 (s, 1 H)

【0216】

実施例37

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン（4kk）の調製



30

【0217】

化合物4kkを、水素化ナトリウム（60%、26mg、0.65mmol）、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a（138.6mg、0.50mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および臭化2-トリフルオロメチルベンジル（155.4mg、0.65mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4kk（96mg）を無色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{20}F_3NO_2$, $[M+H]^+ = 436.5$, $[M+2H]^+ = 437.5$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.709分；

40

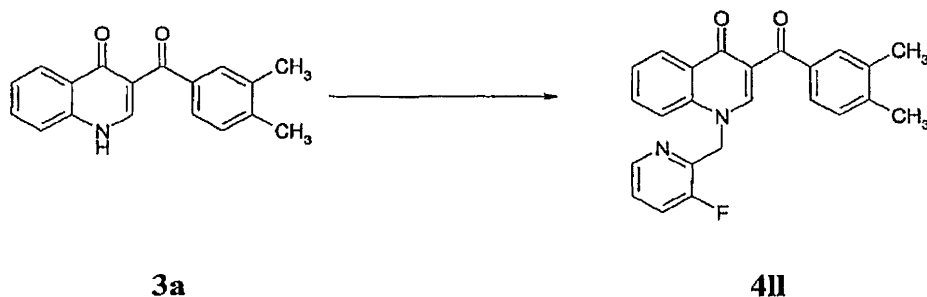
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.32 (d, 6 H), 5.60 (s, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 7.17 (t, 2 H), 7.39-7.47 (m, 3 H), 7.54-7.60 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.50 (m, 1 H)

【0218】

実施例38

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン（4ll）の調製

50



【0219】

化合物4llを、水素化ナトリウム（60%、26mg、0.65mmol）、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a（138.6mg、0.50mmol）、無水ジメチルホルムアミド（3mL）、および2-ブロモメチル-3-フルオロ-ピリジン（123.5mg、0.65mmol）を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、4ll（96mg）を得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}FN_2O_2$, $[M+H]^+ = 387.5$, $[M+2H]^+ = 388.5$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.192分；

10

 ^1H NMR (400

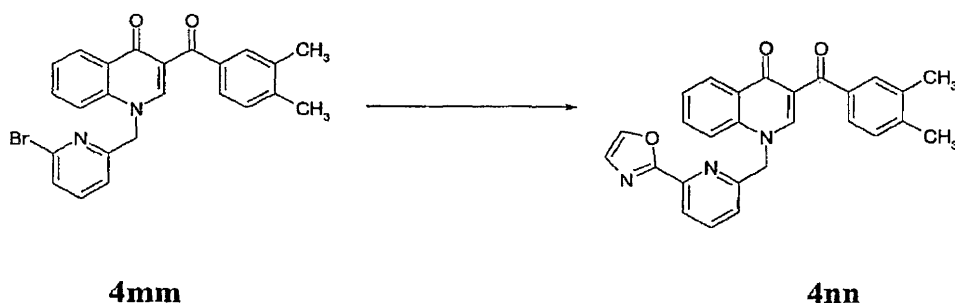
MHz, $CDCl_3/HCl$): δ 2.30 (d, 6 H), 5.56 (s, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.56-7.70 (m, 4 H), 8.35-8.42 (m, 2 H), 8.42-8.47 (m, 1 H)

20

【0220】

実施例39

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-オキサゾル-2-イル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン（4mm）の調製



30

【0221】

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン（90g、0.2mmol）、2-トリ-t-ブチルスタンニルオキサゾール（143mg、0.40mmol）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（23mg、0.02mmol）を無水テトラヒドロフラン（2mL）に溶解した。得られた混合物を75℃で18時間攪拌した。反応溶液を水（20mL）を含む容器に加えて反応停止した。粗生成物が溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、4nn（16mg）を無色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{27}H_{21}N_3O_3$, $[M+H]^+ = 436.5$, $[M+2H]^+ = 437.5$ ；逆相HPLC（4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配）保持時間 = 2.136分；

40

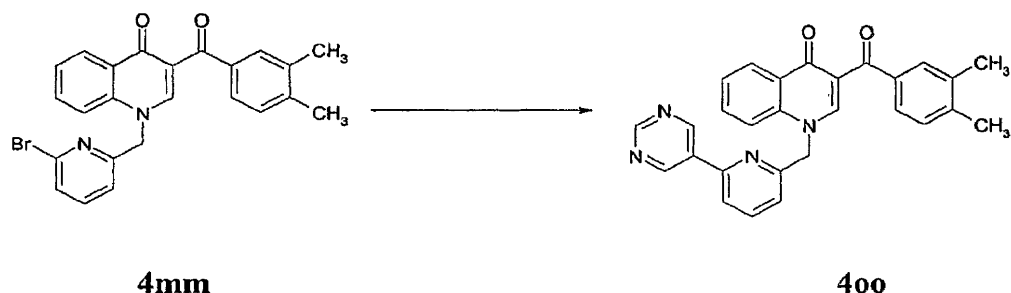
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/HCl$): δ

2.35 (d, 6 H), 5.62 (s, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.35-7.44 (m, 3 H), 7.54-7.62 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78 (t, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H)

【0222】

実施例40

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン（4oo）の調製



【0223】

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン4mm (90g、0.2mmol)、ピリミジン-5-ボロン酸 (50mg、0.40mmol)、Pd₂(dba)₃ (18.3mg、0.02mmol)、トリフェニルホスフィン (21mg、0.08mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解した。得られた溶液に2N Na₂CO₃水溶液 (0.5mL、1.0mmol) を加え、混合物を75°Cで18時間攪拌した。反応混合物を水 (20mL) を含む容器に加えて反応停止した。粗生成物が溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物4ooをフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体 (14mg) を得た：LC-MSD, m/z for C₂₈H₂₂N₄O₂, [M+H]⁺ = 447.5, [M+2H]⁺ = 448.5；逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.055分；

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/HCl): δ 2.35 (d, 6 H), 5.56 (s,

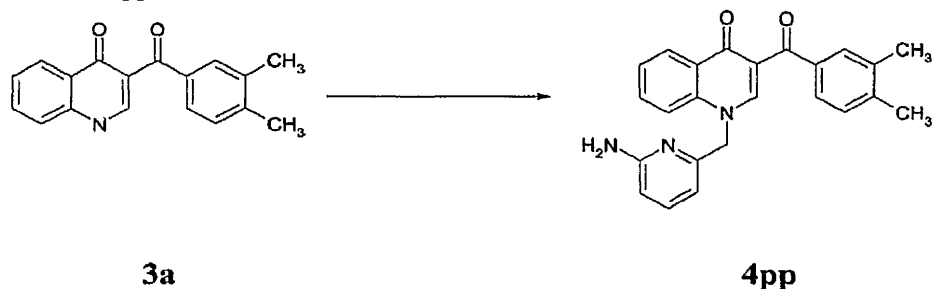
2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.36-7.48 (m, 2 H), 7.52-7.66 (m, 3 H), 7.72 (d, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.42-8.50 (m, 1 H), 9.22-9.32 (m, 3 H)

20

【0224】

実施例41

1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-イソキノリン-4-オン (4pp) の調製



30

【0225】

無水ジメチルホルムアミド (3mL) 中に水素化ナトリウム (60%、16mg、0.4mmol) を懸濁した。3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン3a (86mg、0.31mmol) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。得られた混合物に(6-ブロモメチル-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (34mg、0.12mmol) を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液に水 (100mL) を加えて反応停止した。混合物をクロロホルム (100mL、×2) で抽出し、合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン (2mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.3mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液 (10mL) を加えた。混合物をクロロホルム (50mL、×2) で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物4ppを調製用HPLCで精製して、無色固体 (4mg) を得た：LC-MSD, m/z for C₂₄H₂₁N₃O₂, [M+H]⁺ = 374.5, [M+2H]⁺ = 385.5；逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TFA 20~95%の勾配) 保持時間 = 1.902分；

40

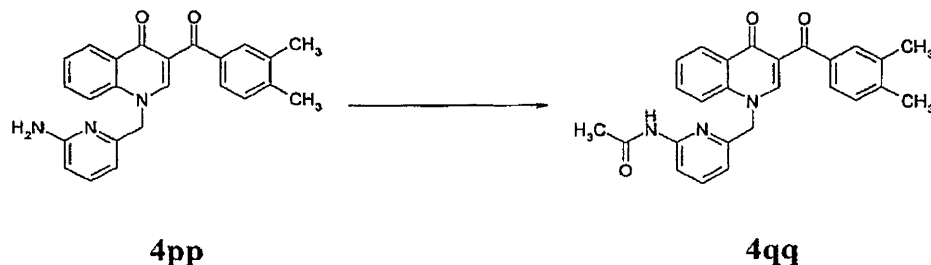
^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3/HCl): δ 2.32 (d, 6 H), 4.50 (s, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 6.42 (d, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.30-7.50 (m, 3 H), 7.58 (t, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H)

【 0 2 2 6 】

実施例42

N-{6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド (4qq) の調製



【 0 2 2 7 】

1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-イソキノリン-4-オン4pp (8mg、0.021mmol) をジクロロメタン (2mL) に溶解した。得られた溶液に塩化アセチル (10mg、0.13mmol) およびトリエチルアミン (15mg、0.15mmol) を加え、反応混合物を1時間攪拌した後、水 (30mL) を加えて反応停止した。反応溶液をクロロホルム (30mL、 $\times 2$) で抽出し、合わせた有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗生成物4qqを調製用HPLCで精製して、4qq (4mg) を無色固体で得た：LC-MSD, m/z for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.5$, $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 427.5$; 逆相HPLC (4分間でアセトニトリル+0.1%TF A 20~95%の勾配) 保持時間 = 2.038分;

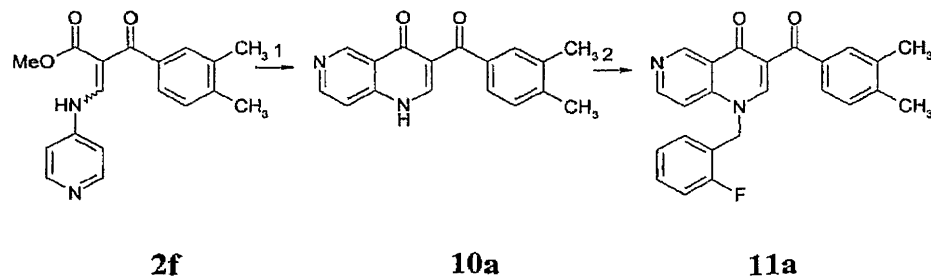
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3/HCl): δ 2.20 (s, 3 H), 2.34 (d, 6 H), 5.32 (s, 2

H), 6.94 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.32-7.43 (m, 2 H), 7.54-7.60 (m, 2 H), 7.62-7.72 (m, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.47 (d, 1 H)

【 0 2 2 8 】

実施例43

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-[1,6]ナプチリジン-4-オン (11a) の調製



【 0 2 2 9 】

段階1：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,6]ナプチリジン-4-オン (10a)

2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(ピリジン-4-イルアミノ)-アクリル酸メチルエステル 2f (273g、0.88mmol) をジフェニルエーテル (30mL) に溶解し、得られた溶液を250°Cに加熱した。2.5時間後、反応溶液を室温まで冷却し、ヘキサン (50mL) で希釈した。粗生成物が溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物をヘキサンで洗浄して精製し、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,6]ナプチリジン-4-オン10a (119mg) を白色結晶で得た。

【 0 2 3 0 】

段階2：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-1[1,6]ナプチリジン-4-オン (11a)

60%水素化ナトリウム (8.0mg、0.32mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 中の3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,6]ナプチリジン-4-オン10a (0.045g、0.162mmol) の混合物に加え、得られた溶液を室温で5分間攪拌した。次いで、臭化2-フルオロベンジル (23.4 μ L、0.194mmol) を溶液に加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加えて反応停止した。粗生成物11aを逆相HPLC (C18カラム、アセトニトリル+0.1%TFA 20~70%の勾配) で精製して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-1[1,6]ナプチリジン-4-オン11a (40.8mg) を白色結晶性固体で得た：LC-MSD, m/z for: $C_{24}H_{19}FN_2O_2$, $[M+H] = 387.5$; 逆相HPLC勾配、4分間で20~95%アセトニトリル+ 0.1%TFA、保持時間 = 2.1分 ;

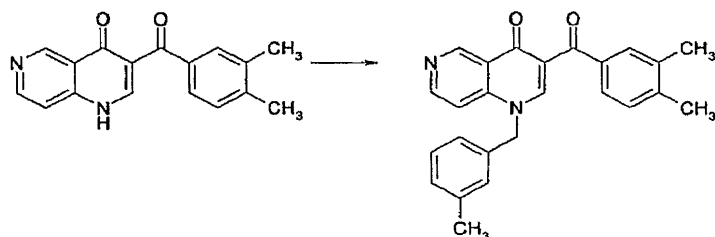
10

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.40 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.56 (1H, m), 7.93 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.23 (3H, m) 5.59 (2H, s), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s)

【0231】

実施例44

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-1[1,6]ナプチリジン-4-オン (11b) の調製



20

10a

11b

【0232】

化合物11aを、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,6]ナプチリジン-4-オン10a (0.045g、0.162mmol)、60%水素化ナトリウム (8.0mg、0.32mmol)、臭化3-メチルベンジル (26.2 μ L、0.30mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。反応時間は3時間であった。粗生成物を20~70%アセトニトリルを用いての逆相HPLCで精製して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-1[1,6]ナプチリジン-4-オン11b (13mg) を白色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{22}N_2O_2$, $[M+H] = 383.5$; 逆相HPLC勾配、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.3分 ;

30

^1H NMR (400 MHz,

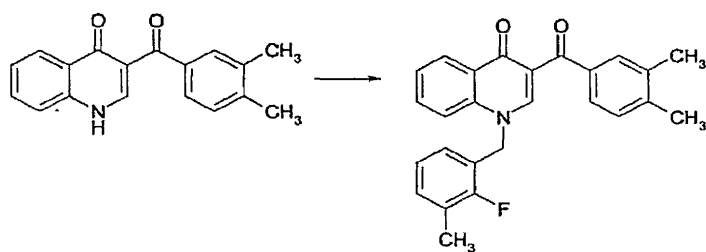
$CDCl_3$): δ 9.43 (1H, s), 8.67 (1H, m), 8.56 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, m), 5.57 (2H, s), 2.34 (9H, m)

40

【0233】

実施例45

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-3-メチル-ベンジル)-1H-1-キノリン-4-オン (4rr) の調製

**3a****4rr**

【0234】

10

化合物4rrを、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン3a (0.100g、0.361mmol)、60%水素化ナトリウム (17.3mg、0.721mmol) および臭化2-フルオロ-3-メチルベンジル (87.9mg、0.433mmol)、ならびにN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。反応混合物を3時間攪拌した。粗生成物をジクロロメタンで洗浄して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2-フルオロ-3-メチルベンジル)-1H-1-キノリン-4-オン4rr (56.4mg) を黄色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{22}FNO_2$, $[M+H] = 400.5$ ；逆相HPLC勾配、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.6分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57

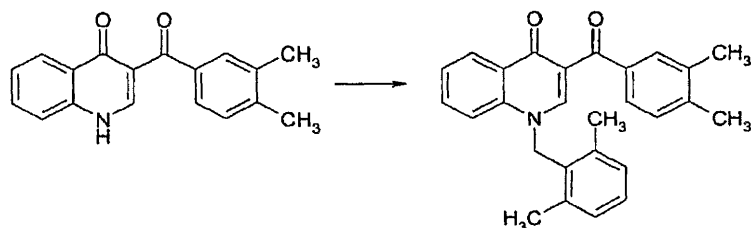
(1H, s), 8.19 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.02 (1H, m), 6.98 (1H, m), 5.68 (2H, s), 2.29 (3H, s), 2.49 (6H, m)

20

【0235】

実施例46

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2,6-ジメチル-ベンジル)-1H-1-キノリン-4-オン (4ss) の調製

**3a****4ss**

【0236】

化合物4ssを、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン3a (0.100g、0.361mmol)、60%水素化ナトリウム (17.3mg、0.721mmol) および2-ブロモメチル-1,3-ジメチルベンゼン (86.2mg、0.433mmol) (文献法に従って調製：Soloshonok, V. A. et al., Tetrahedron 2001, 57, 6375-6382)、ならびにN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) を用い、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。反応溶液を室温で2時間攪拌した。粗生成物を20~70%アセトニトリルを用いての逆相HPLCで精製した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(2,6-ジメチル-ベンジル)-1H-1-キノリン-4-オン4ss (98mg) を白色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{27}H_{25}NO_2$, $[M+H] = 396.5$ ；逆相HPLC勾配、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.9分；

30

40

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (1H, m), 7.79 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.50

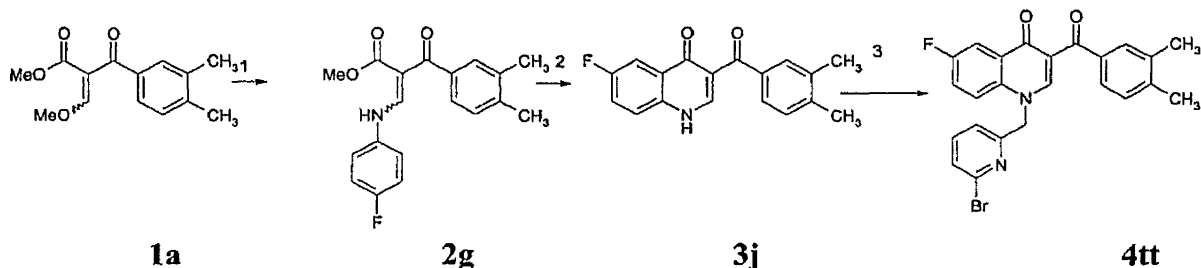
(2H, m), 7.43 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.09 (1H, m), 5.27 (2H, s), 2.28-2.24 (12H, m)

50

【0237】

実施例47

1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (4tt) の調製



10

【0238】

段階1: 2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (2g)

粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル1a (1g, 4.0 mmol) および4-フルオロアニリン (0.40g, 3.63mmol) をニート、100℃で2時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却し、粗生成物が溶液から沈澱した。粗製材料をジクロロメタン/ヘキサンから再結晶して、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル2g (0.70g) を褐色結晶性固体で得た。

20

【0239】

段階2: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (3j)

2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル2g (0.691g, 2.11mmol) をジフェニルエーテル (30mL) に溶解し、得られた溶液を250℃で加熱した。2.5時間後、溶液を室温まで冷却し、ヘキサン (50mL) で希釈した。粗生成物が溶液から沈澱し、ろ過により単離した。粗生成物をヘキサンでさらに洗浄して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン3j (0.412g) を褐色固体で得た。

【0240】

段階3: 1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (4tt)

30

テトラヒドロフラン (1.0mL) 中の3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン4tt (0.050g, 0.169mmol) の溶液にヘキサメチルジシラザンカリウム (トルエン中0.5M, 0.4mL, 0.203mmol) を加え、反応溶液を5分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (0.5mL) 中の2-ブromo-6-ブromoメチル-ピリジン (50.9mg, 0.203mmol) を加えた。得られた溶液を60℃で3時間攪拌した。反応溶液に水を加えて反応停止し、水相をエーテル (3×5mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン4tt (58mg) を黄色固体で得た: LC-MSD, m/z for C₂₄H₁₈BrFN₂O₂, [M+H] = 465.4, 466.5, 467.4, 468.4; 逆相HPLC勾配、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.8分;

40

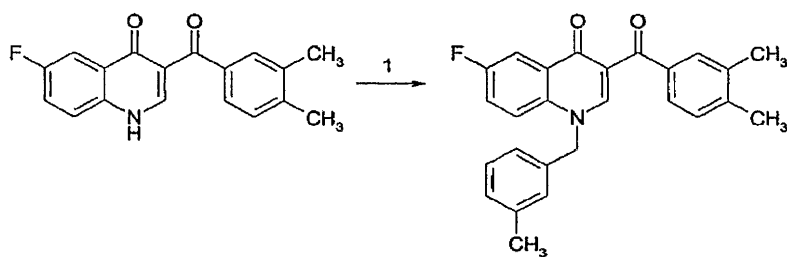
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 8.27 (1H, s), 8.12 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.56 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.40-7.34 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.00 (1H, m), 5.46 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.31 (3H, s)

【0241】

実施例48

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (4uu) の調製

**3j****4uu**

【0242】

10

化合物4uuを、実施例1の段階3に概略を示す方法に従って調製した。ここで簡単に記載すると、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン3j (0.050g、0.169mmol)、ヘキサメチルジシラザンカリウム (トルエン中0.5M、0.4mL、0.203mmol) および臭化3-メチルベンジル (37.6mg、0.203mmol) をテトラヒドロフラン (1.5mL) 中で混合し、60℃で3時間加熱した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中30~50%酢酸エチル) を用いて精製し、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-フルオロ-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン (52.2mg) を白色固体4uuで得た：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{22}FNO_2$, $[M+H] = 400.5$ ；逆相HPLC勾配、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.9分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26

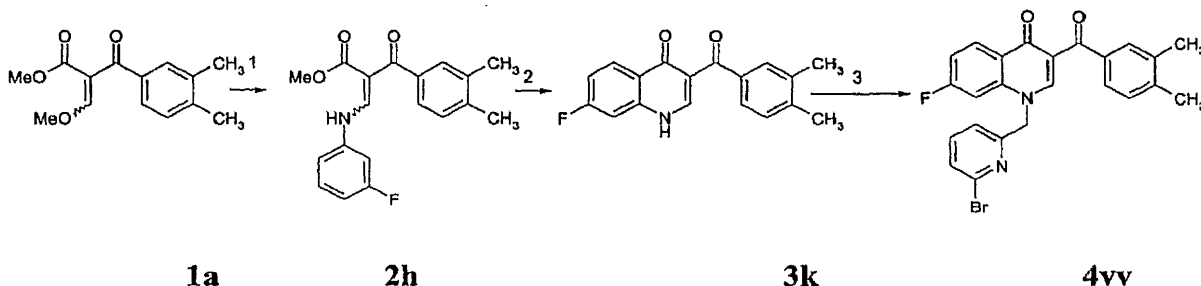
20

(1H, s), 8.11 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.56 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.32-7.23 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.97 (2H, m), 5.37 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.31 (3H, s)

【0243】

実施例49

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (4vv) の調製

**1a****2h****3k****4vv**

30

【0244】

段階1：2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(3-フルオロ-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (2h)

化合物2hを、粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル1a (2g、8.06mmol) および3-フルオロアニリン (0.806g、7.26mmol) を用い、実施例1の段階1に記載の方法に従って調製した。粗生成物2hをジクロロメタン/ヘキサンを用いての再結晶により精製し、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(3-フルオロ-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (1.19g) を褐色固体で得た。

40

【0245】

段階2：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (3k)

化合物3kを、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(3-フルオロ-フェニルアミノ)-アクリル酸メチルエステル2h (1.19g、3.64mmol) およびジフェニルエーテル (30mL) を用い、実施例5の段階2に記載の方法に従って調製し、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-フルオロ-1H-キノリン-4-オン3k (0.858g) を褐色固体で得た。

【0246】

50

段階3：1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (4vv)

化合物4vvを、テトラヒドロフラン (1.5mL) 中の3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-フルオロ-1H-キノリン-4-オン3k (0.050g, 0.169mmol)、ヘキサメチルジシラザンカリウム (トルエン中0.5M, 0.4mL, 0.203mmol) および2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (50.9mg, 0.203mmol) を用い、反応溶液を60℃で24時間加熱して、実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。粗生成物をヘキサン中10～80%酢酸エチルを用いてのフラッシュクロマトグラフィで精製して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-フルオロ-1-(3-メチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン4vv (37.8mg) を白色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}BrFN_2O_2$ [M+H]⁺: 465.4、466.5、467.4、468.4；逆相HPLC勾配、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.8分；

10

¹H NMR (400

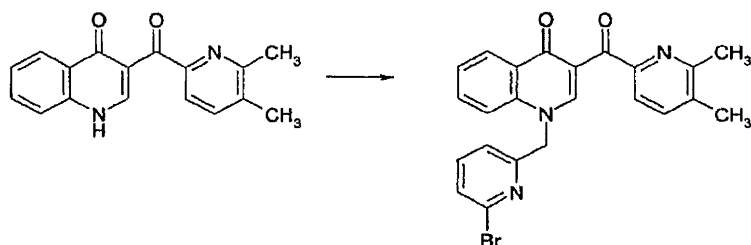
MHz, CDCl₃): δ 8.47 (1H, m), 8.23 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.56 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.05-7.02 (2H, m), 5.39 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.31 (3H, s)

【0247】

実施例50

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (4ww) の調製

20



3d

4ww

30

【0248】

化合物4wwを、N,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) 中の3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン3d (45mg, 0.16mmol)、60%水素化ナトリウム (8mg, 0.21mmol) および2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (53mg, 0.21mmol) を用い、反応混合物を室温で2時間攪拌して、実施例の段階3に記載の方法に従って調製した。生成物を逆相HPLC (50分間で10～50%アセトニトリルの勾配による移動相) を用いて精製した。純粋な生成物を含むHPLC分画を合わせ、減圧下で蒸発させ、アンモニアメタノールで中和し、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中30～100%酢酸エチルを用いて) で精製して、淡黄色固体 (18mg) を得た：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ [M+H]⁺: 448.4、450.4；逆相HPLC勾配、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.1分；

40

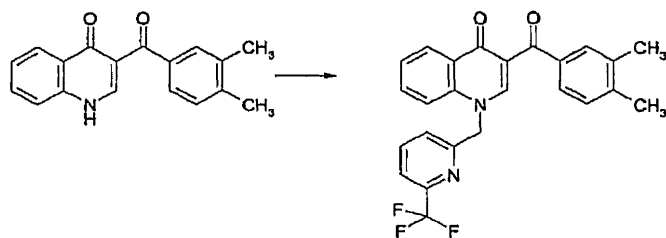
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3 H), 2.5 (s, 3 H), 5.5 (s, 2 H), 7.0-7.1 (m, 1 H), 7.3-7.35 (m, 1 H), 7.35-7.4 (m, 1 H), 7.4-7.6 (m, 4 H), 7.6-7.7 (m, 1 H), 8.4-8.45 (m, 1 H), 8.5 (s, 1 H)

【0249】

実施例51

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (4xx) の調製

**3a****4xx**

【0250】

10

化合物4xxを、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (55mg、0.20mmol)、60%水素化ナトリウム (10mg、0.26mmol) および2-ブロモメチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (62mg、0.26mmol)、ならびにN,N-ジメチルホルムアミド (1.7mL) を用い、反応混合物を室温で6時間攪拌して、実施例1の段階3に記載の方法に従って調製した。粗生成物をヘキサン中20~75%酢酸エチルを用いてのフラッシュクロマトグラフィで精製して、生成物 (45mg) を白色固体で得た：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 437.3；逆相HPLC勾配、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFA、保持時間 = 2.8分；

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.25 (s, 3

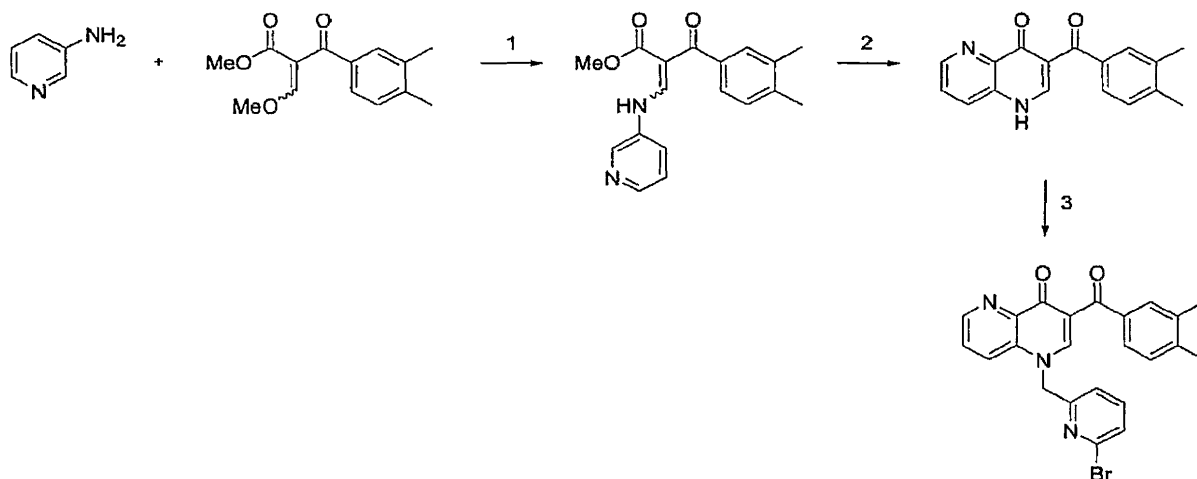
H), 2.3 (s, 3 H), 5.6 (s, 2H), 7.1-7.2 (m, 1 H), 7.2-7.3 (m, 1 H), 7.3-7.4 (m, 2 H), 7.5-7.65 (m, 4 H), 7.8-7.9 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.4-8.5 (m, 1 H)

20

【0251】

実施例52

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



30

【0252】

段階1：2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(ピリジン-3-イルアミノ)-アクリル酸メチルエステル

40

粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル (1g、4.02mmol) および3-アミノピリジン (0.38g、4.02mmol) をニート、100℃で2時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、生成物が結晶化し、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(ピリジン-3-イルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (1.12g) を褐色結晶性固体で得た。

【0253】

段階2：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(ピリジン-3-イルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (1.12g、3.61mmol) をジフェニルエーテル (30mL) に溶解し、溶液を250℃で加熱した。2.5時間後、溶液を室温まで冷却し、ヘキサン (50mL) を加えた。混合物をろ過し、固体

50

をヘキサンで洗浄して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (0.67g) を褐色固体で得た。

【0254】

段階3: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

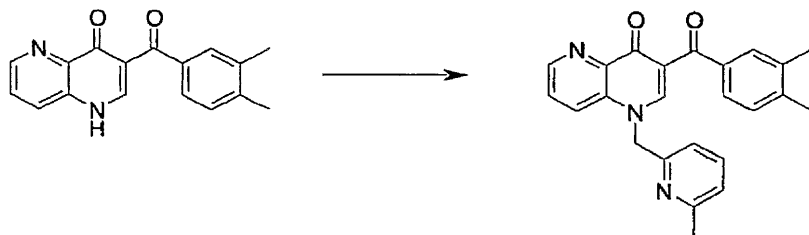
N,N-ジメチルホルムアミド (2.0mL) 中の3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (0.060g、0.216mmol) の溶液に水素化ナトリウム (10.4mg、0.259mmol、油中60%分散液) を加え、反応混合物を5分間攪拌した。2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (65mg、0.259mmol) を加え、反応混合物をいつオンで3時間攪拌した。水を加え、固体をろ取した。粗製褐色固体をC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベン

ゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (11.8mg) をオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ [M+H]: 448.06 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.2分

【0255】

実施例53

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



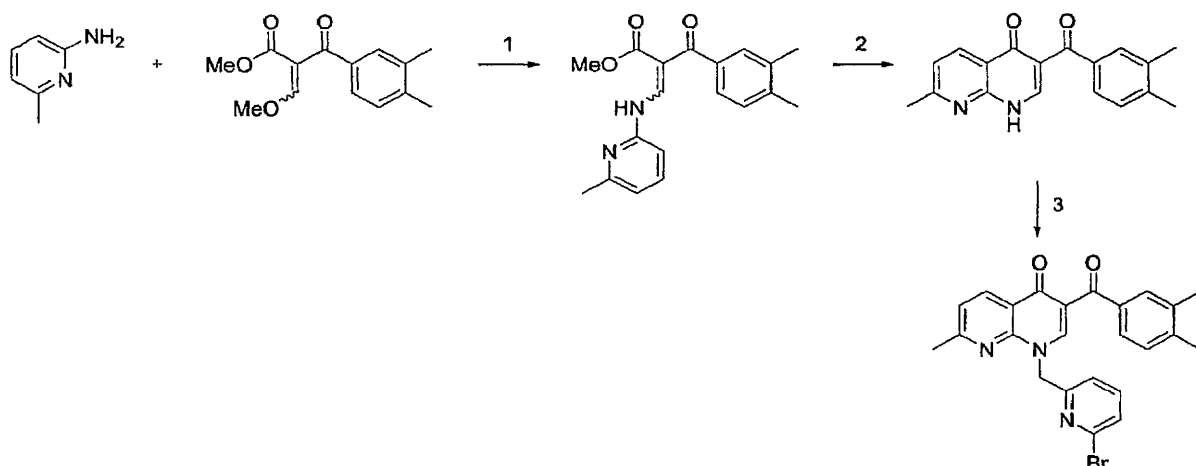
【0256】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (0.100g、0.359mmol)、水素化ナトリウム (17.2mg、0.431mmol、油中60%分散液)、2-メチル-6-ブロモメチル-ピリジン (80.2mg、0.431mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (3.5mL) と共に用いた。粗製褐色固体をC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (61.7mg) をオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{21}N_3O_2$ [M+H]: 384.2 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 1.8分

【0257】

実施例54

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



10

【0258】

段階1：2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-アクリル酸メチルエステル

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル (0.50g、2.01mmol) および2-アミノ-6-ピコリン (0.22g、2.01mmol) と共に用いて、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (1.12g) を褐色結晶性固体で得た。

20

【0259】

段階2：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン 実施例1の段階2について記載のものに類似の実験条件を、ジフェニルエーテル (30mL) 中の2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-アクリル酸メチルエステル (0.59g、1.82mmol) と共に用いて、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (0.33g) を褐色固体で得た。

【0260】

段階3：1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (0.100g、0.342mmol)、水素化ナトリウム (16.4mg、0.410 mmol、油中60%分散液)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (0.103g、0.410mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (3.5mL) と共に用いた。粗製褐色固体をC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (29.5mg) をオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ [M+H]: 463.07 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間：2.7分

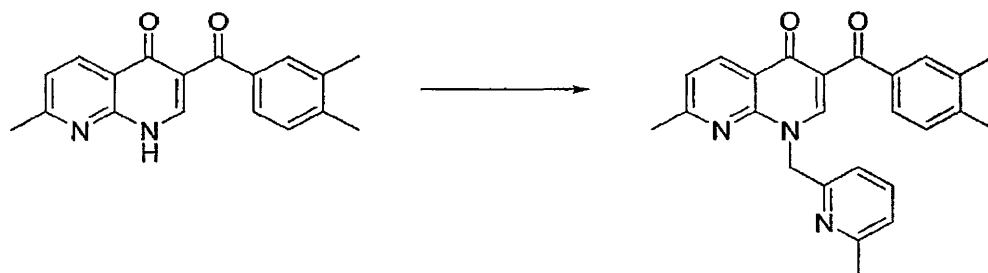
30

【0261】

実施例55

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製

40



50

【0262】

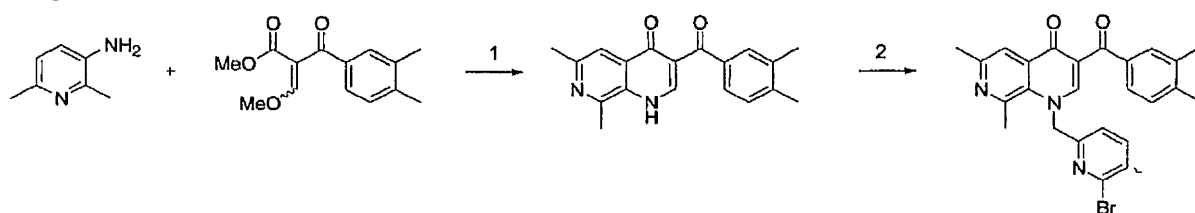
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (0.100g、0.342mmol)、水素化ナトリウム (16.4mg、0.410mmol、油中60%分散液)、2-メチル-6-ブロモメチル-ピリジン (76.3mg、0.410mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (3.5mL) と共に用いた。粗製褐色固体をヘキサン中30~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (38mg) をオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{23}N_3O_2$ [M+H]: 398.2 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.3分

10

【0263】

実施例56

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,8-ジメチル-1H-[1,7]ナフチリジン-4-オンの調製



20

【0264】

段階1: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,8-ジメチル-1H-[1,7]ナフチリジン-4-オン

2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル (0.50g、2.01mmol) および2,6-ジメチル-ピリジン-3-イルアミン (0.25g、2.01mmol) を100℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、ジフェニルエーテル (30mL) を加え、250℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサンを加えた。褐色沈殿物をろ取して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,8-ジメチル-1H-[1,7]ナフチリジン-4-オン (45mg) を得た。

【0265】

段階2: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,8-ジメチル-1H-[1,7]ナフチリジン-4-オン

30

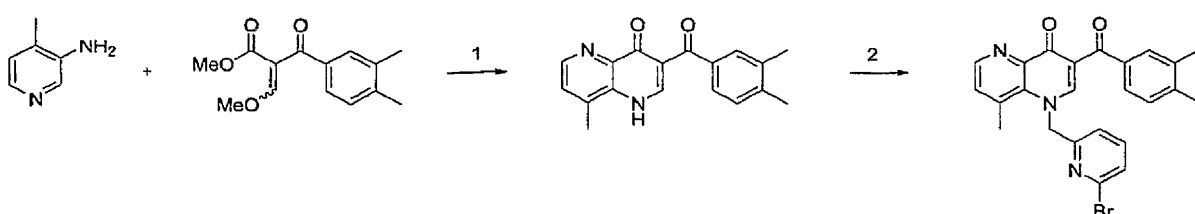
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,8-ジメチル-1H-[1,7]ナフチリジン-4-オン (42mg、0.137mmol)、水素化ナトリウム (6mg、0.165mmol、油中60%分散液)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (41.3mg、0.165mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (1.5mL) と共に用いた。粗製褐色固体をヘキサン中30~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,8-ジメチル-1H-[1,7]ナフチリジン-4-オン (7.9mg) をオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{22}BrN_3O_2$ [M+H]: 477.37 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.9分

【0266】

40

実施例57

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-8-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



【0267】

50

段階1: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-8-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル (0.50g、2.01mmol)、4-メチル-ピリジン-3-イルアミン (0.22g、2.01mmol)、およびジフェニルエーテル (30mL) と共に用いて、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-8-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (94.4mg) を褐色固体で得た。

【0268】

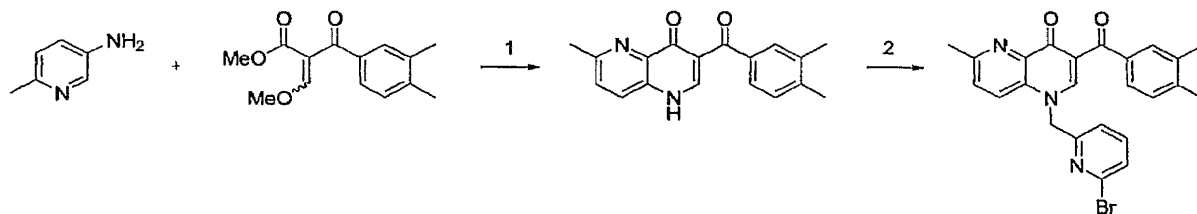
段階2: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-8-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-8-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (93mg、0.318mmol)、水素化ナトリウム (15mg、0.382mmol、油中60%分散液)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (95.8mg、0.382mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (3.0mL) と共に用いた。粗製褐色固体をヘキサン中30~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-8-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンをオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ [M+H]: 462.07 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 3.0分

【0269】

実施例58

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



【0270】

段階1: 3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル (0.50g、2.01mmol)、6-メチル-ピリジン-3-イルアミン (0.22g、2.01mmol)、およびジフェニルエーテル (15mL) と共に用いて、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (129mg) を褐色固体で得た。

【0271】

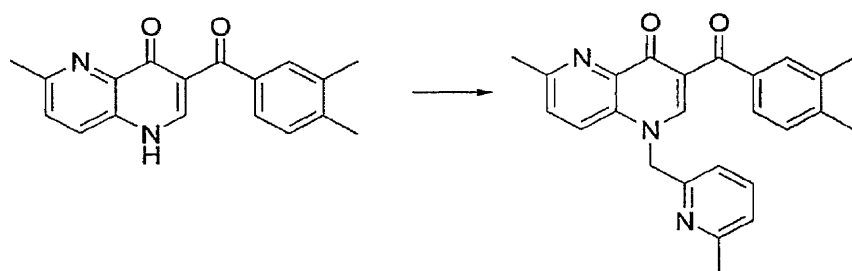
段階2: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

テトラヒドロフラン (2mL) 中の3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (60mg、0.205) の溶液にヘキサメチルジシラザンカリウム (0.49mL、0.246mmol、THF中0.5M) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した後、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (61.8mg、0.246mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。水および酢酸エチルを加え、二相を分離した。水相を酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製褐色固体をC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンをオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ [M+H]: 462.07 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.3分

【0272】

実施例59

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



10

【0273】

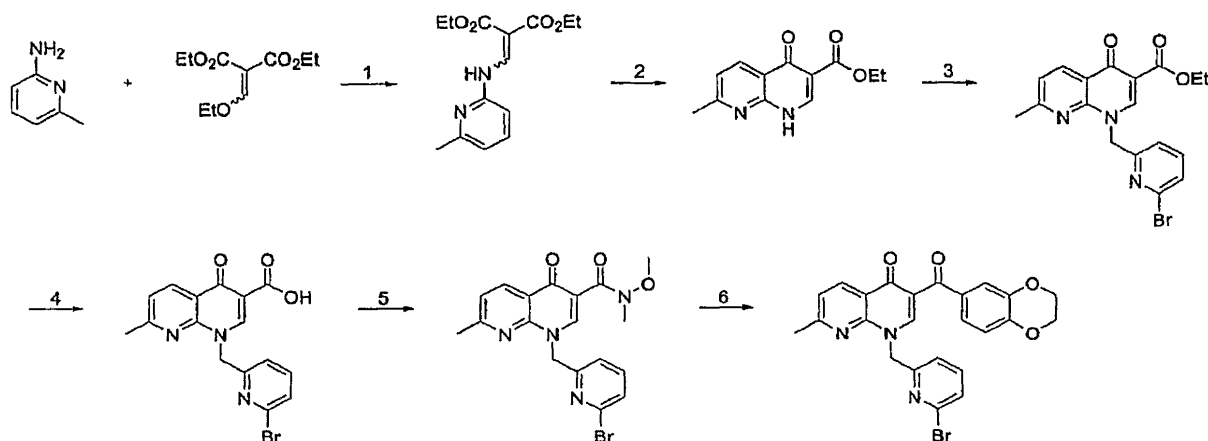
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (65mg、0.222mmol)、水素化ナトリウム (11mg、0.267mmol、油中60%分散液)、2-メチル-6-ブロモメチル-ピリジン (49.6mg、0.267mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (2.0mL) と共に用いた。粗製褐色固体をC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンをオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{23}N_3O_2$ [M+H]: 398.18 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.0分

【0274】

20

実施例60

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



30

【0275】

段階1: 2-[(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル

2-エトキシメチレン-マロン酸ジエチルエステル (20g、92.5mmol) および2-アミノ-6-メチルピリジン (10g、92.5mmol) をニート、110℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、生成物をジクロロメタンおよびヘキサンから再結晶して、2-[(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル (21.8g) を白色固体で得た。

40

【0276】

段階2: 7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル

2-[(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル (21.8g、3.61mmol) をジフェニルエーテル (300mL) に溶解し、溶液を250℃で加熱した。2.5時間後、溶液を室温まで冷却し、ヘキサン (50mL) を加えた。混合物をろ過し、固体をヘキサンで洗浄して、7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (18.5g) を褐色固体で得た。

50

【0277】

段階3: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル

テトラヒドロフラン (22mL) に溶解した7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (2.5g、10.76mmol) にヘキサメチルジシラザンカリウム (トルエン中0.5M、25.6mL、12.91mmol) を加え、これを室温で15分間攪拌した。2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (3.24g、12.91mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、層を分離した。水層を酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルで50/50酢酸エチル/ヘキサンにより溶出して精製し、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (0.620g) を褐色固体で得た。

10

【0278】

段階4: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

メタノール (50mL) および水 (100mL) に溶解した1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (0.620g) に水酸化リチウム (0.110g、4.62mmol) を加え、これを60℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、1M HClを生成物が溶液から沈澱するまで加えた。白色固体を減圧ろ過により回収し、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸 (0.400g) を白色固体で得た。

20

【0279】

段階5: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド

ジクロロメタン (1mL) に溶解した1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸 (0.400g、1.07mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン (0.208g、2.13mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.653mL、3.75mmol) に1-プロパンホスホン酸無水物 (0.667mL、3.75 mmol、酢酸エチル中50%溶液) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタン (3×25mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルで100%酢酸エチルにより溶出して精製し、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (0.355g) を白色固体で得た。

30

【0280】

段階6: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン

THF (1mL) に溶解した1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (85mg、0.204mmol) に臭化3,4-(エチレンジオキシ)フェニルマグネシウム (0.896mL、0.448mmol、THF中0.5M) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、水層をジクロロメタン (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (38.2mg) を白色固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}BrN_3O_4$ [M+H]: 492.05 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.4分

40

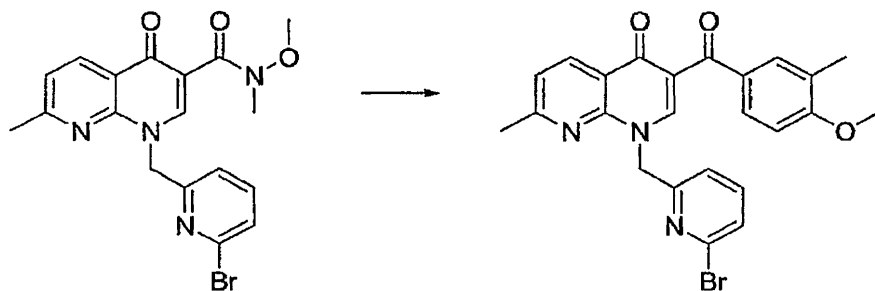
【0281】

実施例62

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-7-メチル-1

50

H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



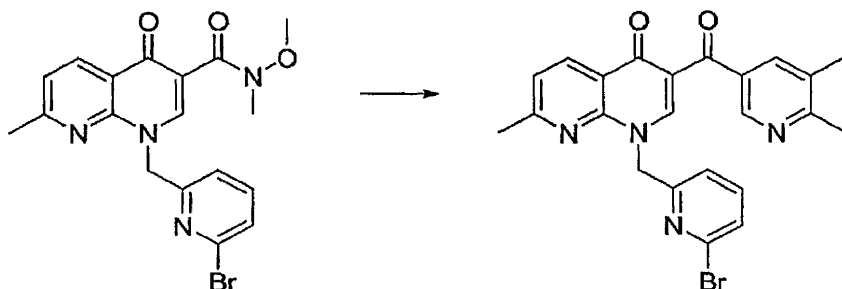
【0282】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件を、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (85mg、0.204mmol) および臭化4-メトキシ-3-メチルフェニルマグネシウム (0.896mL、0.448mL、THF中0.5M) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (27.9mg) を白色固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_3$ [M+H]⁺: 478.07 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.6分

【0283】

実施例63

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



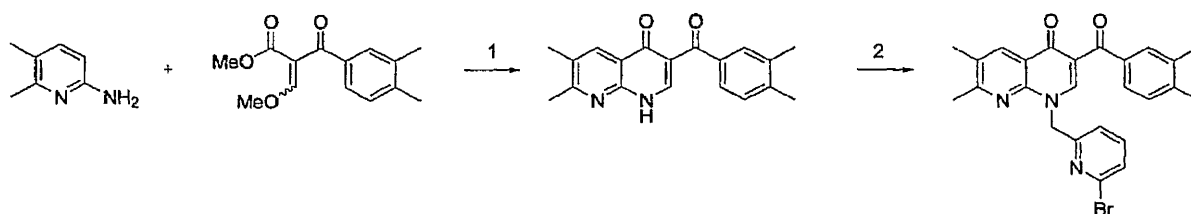
【0284】

テトラヒドロフラン (1mL) 中の5-ヨード-2,3-ジメチル-ピリジン (104.4mg、0.448mmol) の溶液に塩化イソプロピルマグネシウム (0.23mL、0.469mmol、THF中2M) を加えた。反応混合物を室温で40分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (0.6mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-7-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (85mg、0.204mmol) を加え、反応混合物を1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタン (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して、減圧下で乾燥した。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-7-メチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (37.4mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{19}BrN_4O_2$ [M+H]⁺: 463.07 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 1.7分

【0285】

実施例64

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



【0286】

段階1：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル (0.50g、2.01mmol)、5,6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミン (0.25g、2.01mmol)、およびジフェニルエーテル (15mL) と共に用いて、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (68.7mg) を褐色固体で得た。

10

【0287】

段階2：1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン

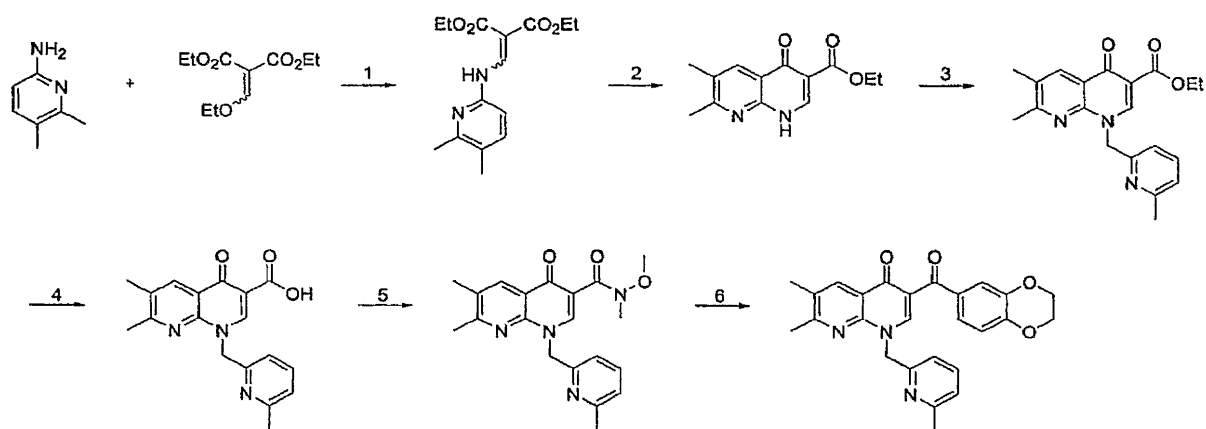
実施例1の段階2について記載のものに類似の実験条件を、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (69mg、0.224mmol)、水素化ナトリウム (11mg、0.269mmol、油中60%分散液)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (67.5mg、0.269mmol) およびN,Nジメチルホルムアミド (2.0mL) と共に用いた。粗製褐色固体をヘキサン中30~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンをオフホワイト固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{22}BrN_3O_2$ [M+H]: 476.09 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間：2.8分

20

【0288】

実施例65

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-6,7-ジメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



30

40

【0289】

段階1：2-[(5,6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル

実施例60の段階1について記載のものに類似の実験条件を、5,6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミン (5g、40.93mmol) および2-エトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル (8.2 mL、40.93mmol) と共に用いて、2-[(5,6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル (10.61g) を得た。

【0290】

段階2：6,7-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエ

50

ステル

実施例60の段階2について記載のものに類似の実験条件を、2-[(5,6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチレン]-マロン酸ジエチルエステル (10.61g、36.29mmol) およびジフェニルエーテル (150mL) と共に用いて、6,7-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (7.21g) を得た。

【0291】

段階3: 6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル

実施例60の段階3について記載のものに類似の実験条件を、6,7-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (3g、12.17mmol)、2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (2.49g、13.39mmol)、水素化ナトリウム (0.54g、13.39mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (60mL) と共に用いて、6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (1.61g) を得た。

【0292】

段階4: 6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

実施例60の段階4について記載のものに類似の実験条件を、6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (1.60g、4.55mmol)、水酸化リチウム (0.33g、13.66mmol)、水 (100mL) およびメタノール (50mL) と共に用いて、6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸 (1.26g) を得た。

【0293】

段階5: 6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチルアミド

実施例60の段階5について記載のものに類似の実験条件を、(1.26g、3.89mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (0.76g、7.79mmol)、(2.43mL、4.08mmol、酢酸エチル中50%溶液)、ジイソプロピルエチルアミン (4.10mL、23.34mmol) およびジクロロメタン (4mL) と共に用いて、6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチルアミド (1.32g) を得た。

【0294】

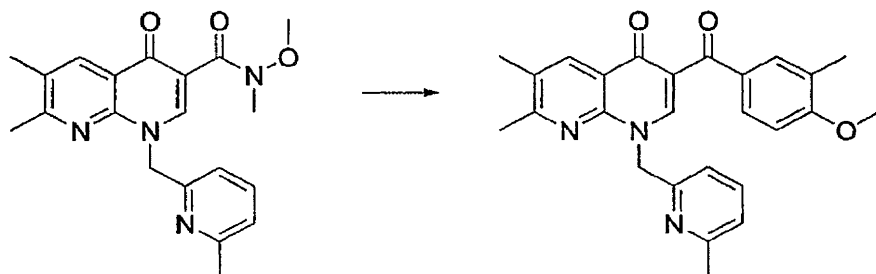
段階6: 3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件を、6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチルアミド (100mg、0.273mmol)、臭化3,4-(エチレンジオキシ)フェニルマグネシウム (1.2mL、0.60mmol、テトラヒドロフラン中0.5M溶液)、およびTHF (1mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (42.7mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{23}N_3O_4$ [M+H]: 442.17 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 1.9分

【0295】

実施例66

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



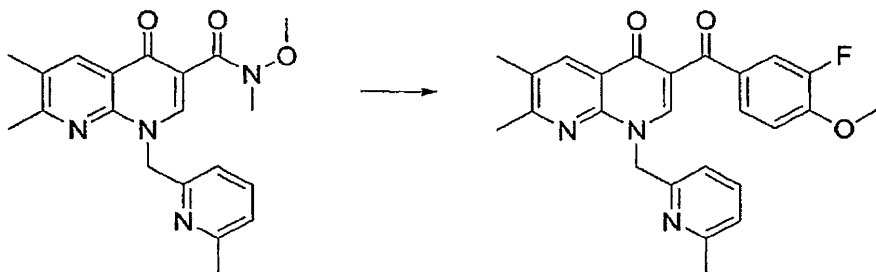
【0296】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件を、6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチルアミド (100mg、0.273mmol)、臭化4-メトキシ-3-メチルフェニルマグネシウム (1.2mL、0.60mmol、テトラヒドロフラン中0.5M) およびTHF (1.2mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20～100%酢酸エチルを用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20～70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (40.1mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{25}N_3O_3$ [M+H]: 428.19 HPLC、C18カラム、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.2分

【0297】

実施例67

3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



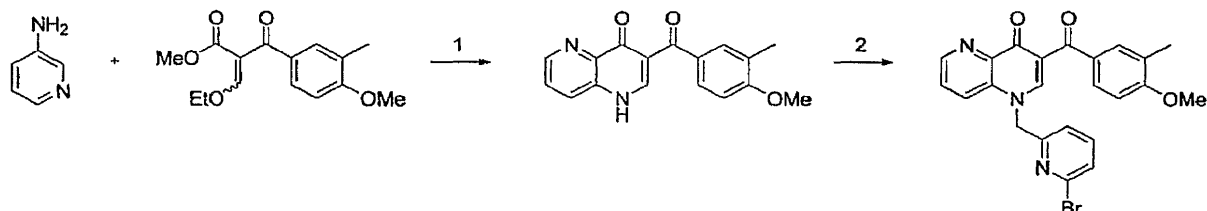
【0298】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件を、6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチルアミド (100mg、0.273mmol)、臭化3-フルオロ-4-メトキシフェニルマグネシウム (1.2mL、0.60mmol、テトラヒドロフラン中0.5M) およびTHF (1.2mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20～100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20～70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6,7-ジメチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (58.7mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{22}FN_3O_3$ [M+H]: 432.16 HPLC、C18カラム、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.1分

【0299】

実施例68

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



【0300】

段階1：3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、3-エトキシ-2-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-アクリル酸メチルエステル (0.60g、2.27mmol)、3-アミノピリジン (0.214g、2.27mmol)、およびジフェニルエーテル (15mL) と共に用いて、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (0.435g) を得た。

10

【0301】

段階2：1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

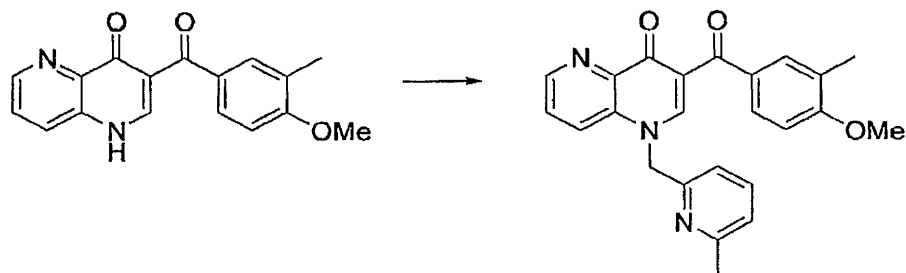
3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (75mg、0.255mmol)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (76.8mg、0.306mmol)、ヘキサメチルジシラザンカリウム (0.61mL、0.306mmol、トルエン中0.5M)、およびTHF (2.5mL) を用いての、実施例2の段階1について記載のものに類似の実験条件。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (20mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_3$ [M+H]: 464.05 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間：2.0分

20

【0302】

実施例69

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



30

【0303】

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (75mg、0.255mmol)、2-ブロモメチル-6-エチル-ピリジン (56.9mg、0.306mmol)、ヘキサメチルジシラザンカリウム (0.61mL、0.306mmol、トルエン中0.5M)、およびTHF (2.5mL) を用いての、実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (38.6mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{21}N_3O_3$ [M+H]: 400.16 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間：1.8分

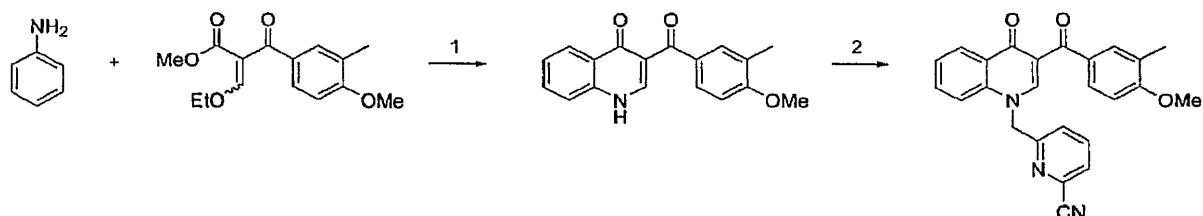
40

【0304】

実施例70

6-[3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリルの調製

50



【0305】

段階1：3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、3-エトキシ-2-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-アクリル酸メチルエステル (1g、3.78mmol)、アニリン (0.214g、3.78mmol)、およびジフェニルエーテル (20mL) と共に用いて、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (1.12g) を得た。

10

【0306】

段階2：6-[3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリル

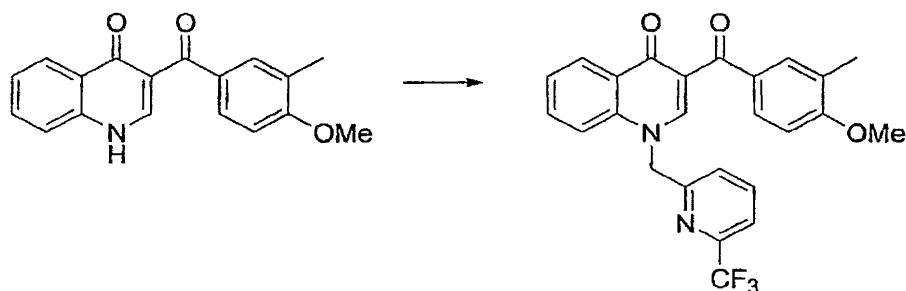
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (100mg、0.341mmol)、6-ブロモメチル-ピリジン-2-カルボニトリル (80.6mg、0.409mmol)、(16.4mg、0.409mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (3.5mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリル (58mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{19}N_3O_3$ [M+H]: 410.14 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間：2.3分

20

【0307】

実施例71

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0308】

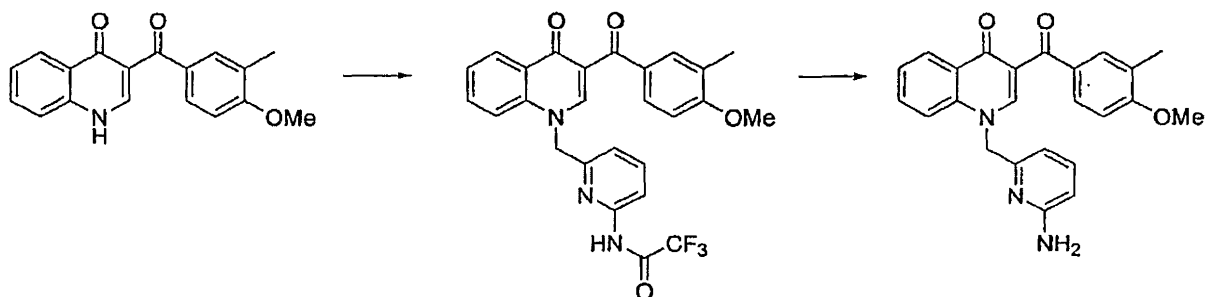
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (100mg、0.341mmol)、2-ブロモメチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (98.2mg、0.409mmol)、(16.4mg、0.409mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (3.5mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (39mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{19}FN_2O_3$ [M+H]: 453.13 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間：2.5分

40

【0309】

実施例72

1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0310】

段階1: 2,2,2-トリフルオロ-N-{6-[3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-4-オキシ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド

10

テトラヒドロフラン (10mL) 中の3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (0.30g、1.02) の溶液にヘキサメチルジシラザンカリウム (2.44mL、1.22mmol、THF中0.5M) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した後、N-(6-ブロモメチル-ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド (0.35g、0.246mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。水および酢酸エチルを加え、二相を分離した。水相を酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製褐色固体をC18カラム、20～70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、2,2,2-トリフルオロ-N-{6-[3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-4-オキシ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド (212mg) を得た。

20

【0311】

段階2: 1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン

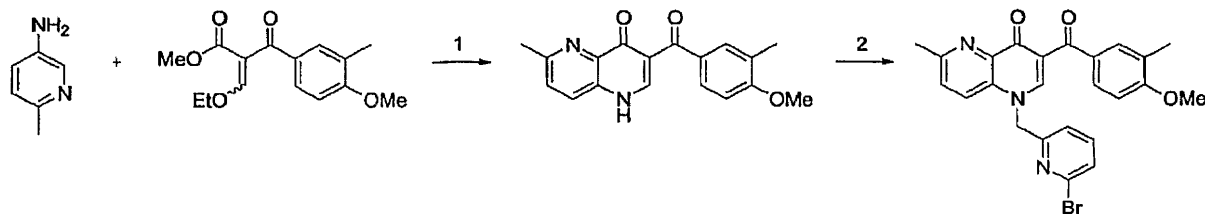
2,2,2-トリフルオロ-N-{6-[3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-4-オキシ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド (212mg、0.43mmol)、過剰のジエチルアミンおよびメタノール (5mL) の溶液を45℃で終夜加熱した。固体をろ取し、C18カラム、20～70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (32.4mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{21}N_3O_3$ [M+H]: 400.16 HPLC、C18カラム、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 1.5分

30

【0312】

実施例73

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



40

【0313】

段階1: 3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、3-エトキシ-2-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-アクリル酸メチルエステル (0.50g、1.88mmol)、6-メチル-ピリジン-3-イルアミン (0.20g、1.88mmol)、およびジフェニルエーテル (10mL) と共に用いて、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (0.33g) を得た。

【0314】

段階2: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

50

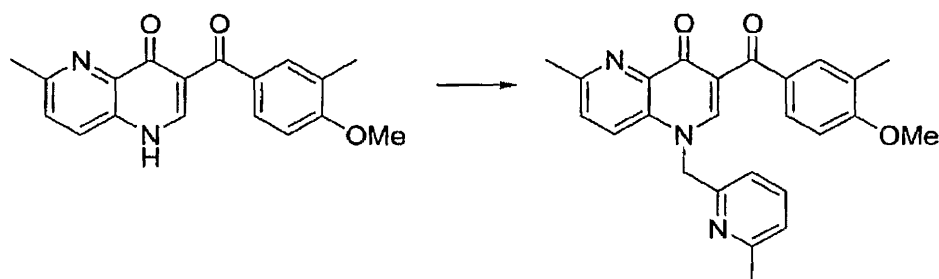
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (100mg、0.324mmol)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (97.7mg、0.389mmol)、(15.6mg、0.389mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (52.6mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_3$ [M+H]: 478.07 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.1分

10

【0315】

実施例74

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



20

【0316】

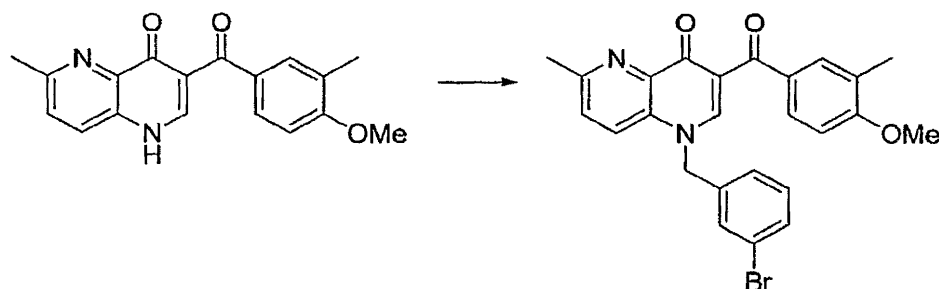
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (100mg、0.324mmol)、2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (72.4mg、0.389mmol)、(15.6mg、0.389mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (34.8mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{23}N_3O_3$ [M+H]: 414.17 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 1.8分

30

【0317】

実施例75

1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



40

【0318】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (120mg、0.390mmol)、1-ブロモ-3-ブロモメチル-ベンゼン (116.8mg、0.467mmol)、(19mg、0.467mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18

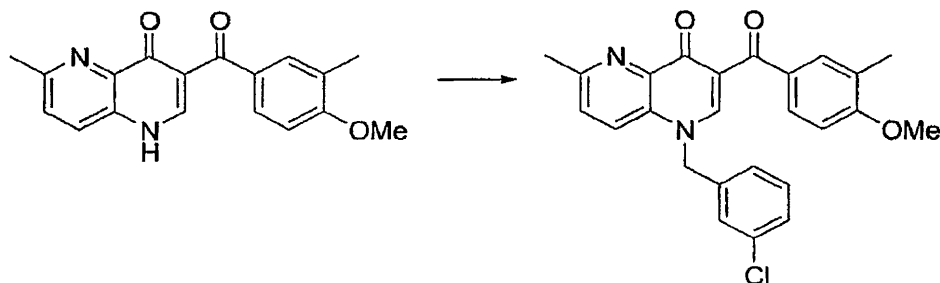
50

カラム、20～70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(3-ブromo-ベンジル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (36.6mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}BrN_2O_3$ [M+H]: 477.07 HPLC、C18カラム、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.4分

【0319】

実施例76

1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



10

【0320】

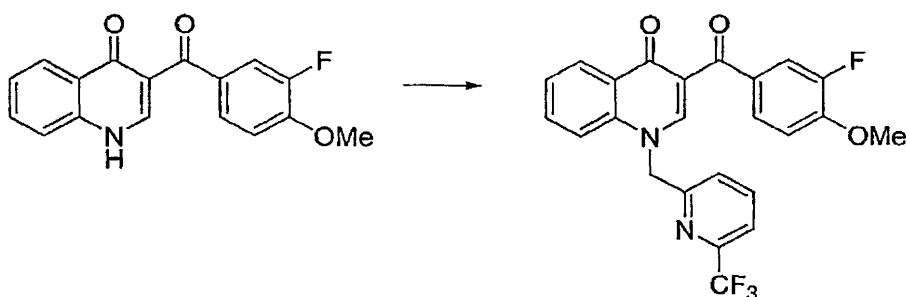
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (120mg、0.390mmol)、塩化3-クロロベンジル (75.2mg、0.467mmol)、(19mg、0.467mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) と共に用いた。固体をろ取り、ヘキサン中20～100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (65.7mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}ClN_2O_3$ [M+H]: 433.12 HPLC、C18カラム、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.5分

20

【0321】

実施例77

3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0322】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (150mg、0.505mmol)、2-ブromoメチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (145.3mg、0.605mmol)、(24.2mg、0.605mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) と共に用いた。水を加え、固体をろ取した。粗生成物をヘキサン中20～100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (195.9mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{16}F_4N_2O_3$ [M+H]: 457.11 HPLC、C18カラム、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.5分

40

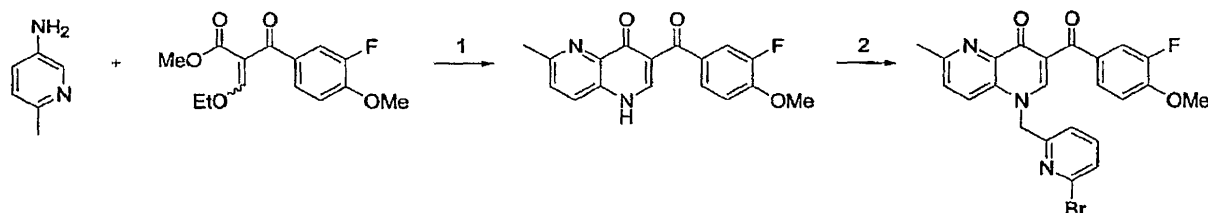
【0323】

実施例78

1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル

50

-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



【0324】

段階1: 3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、3-エトキシ-2-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)アクリル酸メチルエステル (0.50g, 1.86mmol)、6-メチル-ピリジン-3-イルアミン (0.20g, 1.86mmol)、およびジフェニルエーテル (15mL) と共に用いて、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (0.233g) を得た。

【0325】

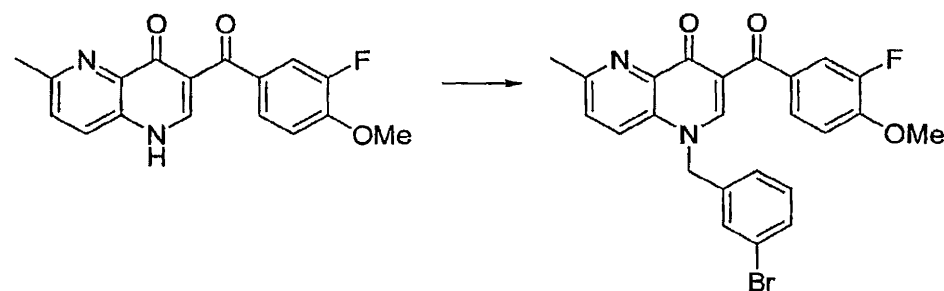
段階2: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (110mg, 0.352mmol)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (106.1mg, 0.423mmol)、(16.9mg, 0.423mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (2mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンを得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}BrFN_3O_3$ [M+H]: 482.04 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.6分

【0326】

実施例79

1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



【0327】

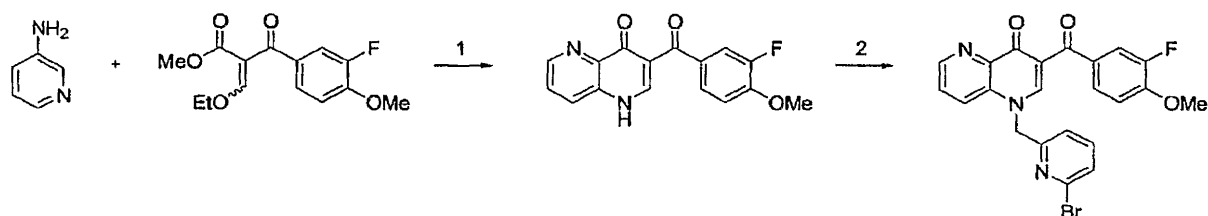
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (112mg, 0.358mmol)、臭化3-ブロモベンジル (107.5mg, 0.430mmol)、(17.2mg, 0.430mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (2mL) と共に用いた。粗生成物をC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製し、1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (67mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}BrFN_2O_3$ [M+H]: 481.05。HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 2.7分

【0328】

実施例80

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-[1,5]

ナフチリジン-4-オンの調製



【0329】

段階1：3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件を、3-エトキシ-2-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)アクリル酸メチルエステル (0.70g、2.61mmol)、3-アミノピリジン (0.25g、2.61mmol)、およびジフェニルエーテル (15mL) と共に用いて、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンを得た。

【0330】

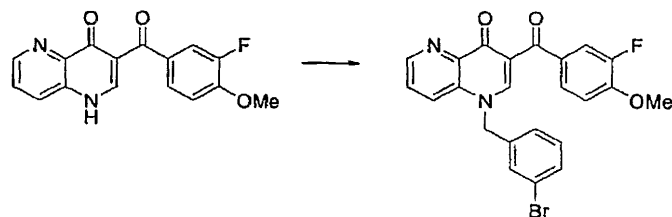
段階2：1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (120mg、0.402mmol)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (121.1mg、0.483mmol)、(19.3mg、0.483mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (2mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンを得た。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{15}BrFN_3O_3$ [M+H]: 468.03

【0331】

実施例81

1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンの調製



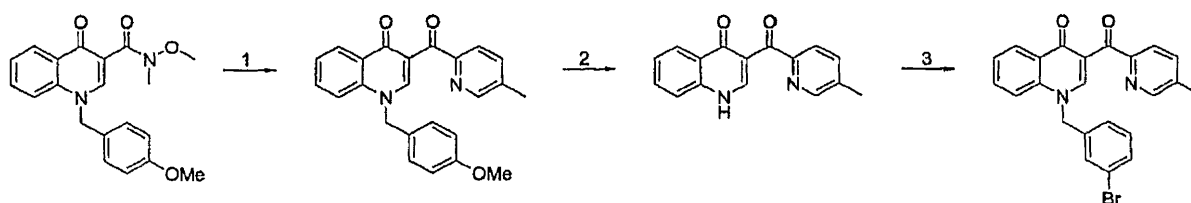
【0332】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オン (120mg、0.402mmol)、臭化3-ブロモベンジル (120.7mg、0.483mmol)、(19.3mg、0.483mmol、油中60%分散液)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (2mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、さらにC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-6-メチル-1H-[1,5]ナフチリジン-4-オンを得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{16}BrFN_2O_3$ [M+H]: 467.03

【0333】

実施例82

1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0334】

段階1：1-(4-メトキシ-ベンジル)-3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件を、(0.82mg、2.33mmol)、臭化2-メチル-2-ピリジルマグネシウム (20.5mL、5.12mmol、テトラヒドロフラン中0.25M)、およびテトラヒドロフラン (10mL) と共に用いた。粗生成物を70:30酢酸エチル/メタノールの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(4-メトキシ-ベンジル)-3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (0.381g) を得た。

【0335】

段階2：3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

1-(4-メトキシ-ベンジル)-3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (381mg、0.991mmol) にジオキサン中の4M塩酸溶液 (4mL) を加え、加圧容器中、120℃で18時間加熱した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、水相をジクロロメタン (3×20mL) で抽出した。粗生成物を70:30酢酸エチル/メタノールの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (68.4mg) を得た。

【0336】

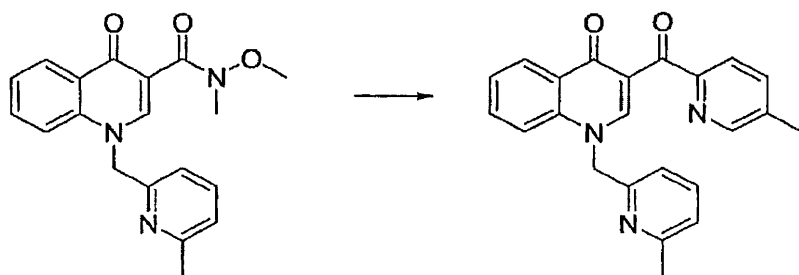
段階3：1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件を、3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (68mg、0.257mmol)、臭化3-ブロモベンジル (77.2mg、0.309mmol)、(12.4mg、0.309mmol、油中60%分散液)、およびDMF (1mL) と共に用いた。粗生成物をC18カラム、20~70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製し、1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (39.1mg) を白色固体で得た。LC-MSD, m/z for C₂₃H₁₇BrN₂O₂ [M+H]: 433.05 HPLC、C18カラム、4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間：2.5分

【0337】

実施例83

3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0338】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件を、1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチルアミド (200mg、0.593mmol)、臭化5-メチル-2-ピリジルマグネシウム (5.2mL、1.30mmol、テトラヒドロフラン中0.25M)、およびテトラヒドロフラン (2.6mL) と共に用いた。粗生成物をヘキサン中20~100%酢酸エチルの勾配を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製

10

20

30

40

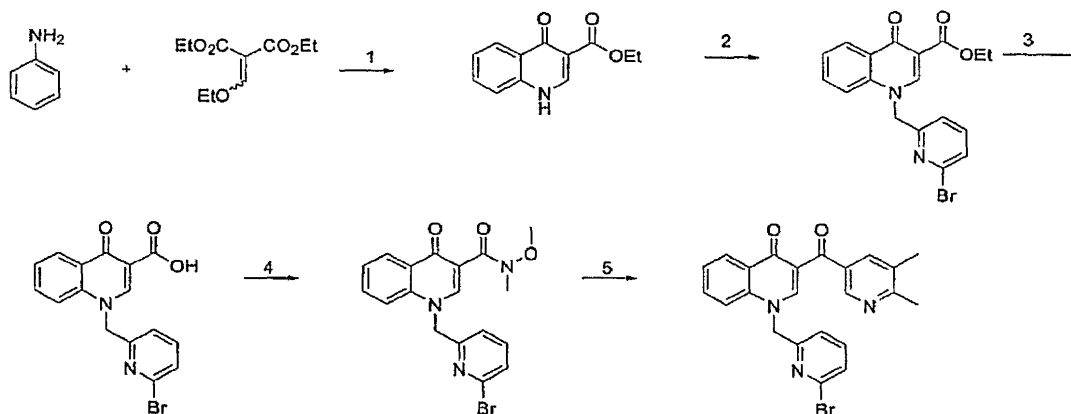
50

し、さらにC18カラム、20～70%アセトニトリル-0.1%TFAの勾配による逆相HPLCで精製して、3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (77.6mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{19}N_3O_2$ [M+H]: 370.15 HPLC、C18カラム、4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配でのLC保持時間: 0.91分

【0339】

実施例84

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0340】

段階1: 4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

2-エトキシメチレン-マロン酸ジエチルエステル (31.7g、147mmol) およびアニリン (13.7g、147mmol) をニート、110℃で1時間加熱し、次いでジフェニルエーテル (300mL) を加え、油浴の温度を260℃に上げて2時間加熱した。次いで、溶液を室温まで冷却し、ヘキサン (600mL) で希釈し、ろ過した。固体をヘキサン (200mL) で洗浄し、乾燥して、生成物 (23.7g) を淡褐色粉末で得た。LC-MSD, m/z for $C_{12}H_{11}NO_3$ [M+H]⁺ = 218.2、HPLC保持時間: 2.5分

【0341】

段階2: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (8.75g、40.3mmol) をDMF (100mL) に溶解/懸濁し、続いて60%水素化ナトリウム (1.93g、48.3mmol) を加えた。発泡が止まった後、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (12.1g、48.3mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応を水 (900mL) を用いて停止し、ろ過し、水 (200mL) で洗浄した。固体をDCM (100mL) でさらに洗浄した。DCM洗液を蒸発させ、DCM中0～30%メタノールを用いてシリカのクロマトグラフィにかけた。精製した化合物を洗浄した固体と合わせて、生成物 (14.9g) をオフホワイト固体で得た。

【0342】

段階3: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (14.9g、38.5mmol) を1:1メタノール-水混合物 (300mL) に溶解/懸濁した。水酸化リチウム (1.11g、46.2mmol) を加え、混合物を65℃まで加熱し、終夜攪拌した。混合物を室温まで冷却し、メタノール (300mL) および濃HCl水溶液 (4mL) を加え、固体をろ過した。次いで、固体をエタノール (300mL) に溶解/懸濁し、還流し、室温まで冷却し、ろ過し、ジエチルエーテル (50mL) で洗浄し、乾燥して、生成物 (9.5g) を白色固体で得た。

【0343】

段階4: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド。

1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸 (9.45g、26.3mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.82g、28.9mmol)、トリエチルアミン (22mL、16g、158mmol) および50%1-プロパンホスホン酸環状無水物 (18.8mL、20.1g、31.6mmol) をアセトニトリル (250mL) に室温で逐次加えた。1時間後、水 (400mL) を加え、混合物をDCM (300mL) で二回抽出した。合わせた有機層を蒸発させ、残渣をEtOAc中0~15%メタノールを用いてのシリカフラッシュカラムで精製して、生成物 (9.62g) をオフホワイト固体で得た。

【0344】

段階5：1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

10

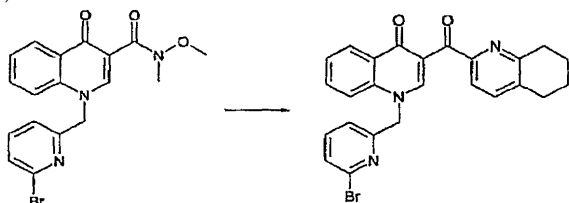
THF (3mL) 中の1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (402mg、1.0mmol) およびTHF (5mL) 中の5-ヨード-2,3-ジメチル-ピリジン (513mg、2.2mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (1.15mL) から調製した。収量：白色粉末296mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ = 448.0, 450.0; HPLC保持時間：1.9分

【0345】

実施例85

1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

20



【0346】

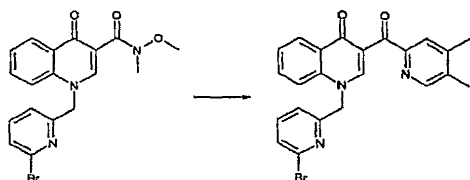
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (4mL) 中の1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (327mg、0.81mmol) およびTHF (2mL) 中の2-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン (527mg、2.03mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (1.01mL) から。収量：白色粉末28mg。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ = 474.0, 476.0; HPLC保持時間：2.5分

30

【0347】

実施例86

1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4,5-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0348】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (86mg、0.21mmol) およびTHF (1mL) 中の2-ヨード-4,5-ジメチル-ピリジン (125mg、0.54mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.28mL) から。収量：白色粉末21mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ = 448.0, 450.0; HPLC保持時間：2.2分

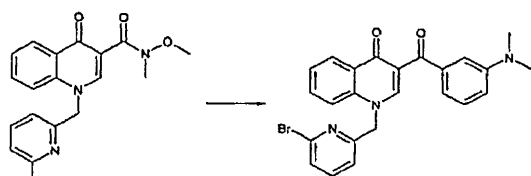
【0349】

実施例87

1-(6-ブromo-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-

50

-オンの調製



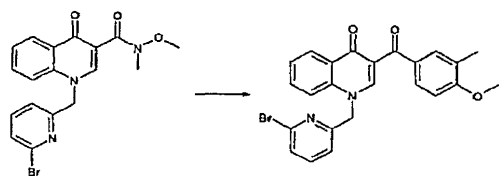
【0350】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) および0.5M臭化3-N,N-ジメチルアニリンマグネシウム (1.3mL) から。収量：黄色固体97mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 462.0, 464.0$; HPLC保持時間：2.2分

【0351】

実施例88

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



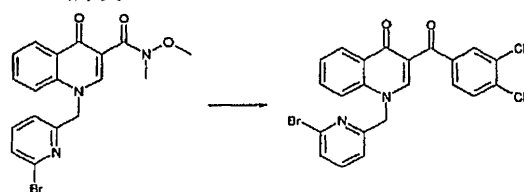
【0352】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) および0.5M臭化4-メトキシ-3-メチルフェニルマグネシウム (1.3mL) から。収量：白色固体102mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 463.0, 465.0$; HPLC保持時間：2.5分

【0353】

実施例89

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジクロロ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0354】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化3,4-ジクロロフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体64mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{13}BrCl_2N_2O_2$ $[M+H]^+ = 487.0, 489.0, 491.0$; HPLC保持時間：2.9分

【0355】

実施例90

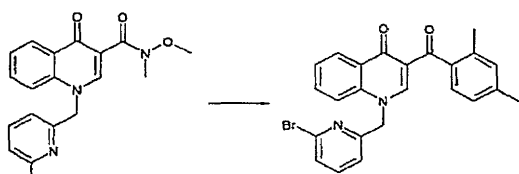
1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10

20

30

40



【0356】

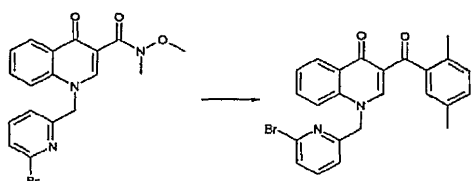
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化2,4-ジメチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体57mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447.0, 449.0$;
HPLC保持時間：2.7分

10

【0357】

実施例91

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,5-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0358】

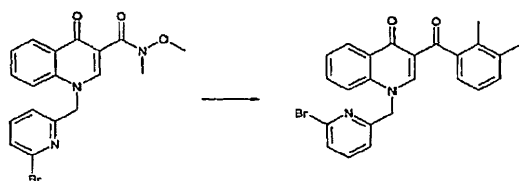
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化2,5-ジメチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体57mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447.0, 449.0$;
HPLC保持時間：2.7分

【0359】

実施例92

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

30



【0360】

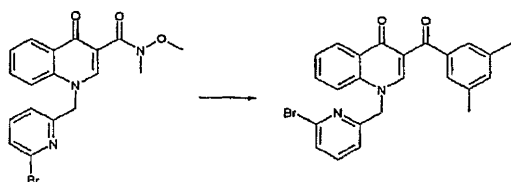
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化2,3-ジメチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体54mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447.0, 449.0$;
HPLC保持時間：2.6分

40

【0361】

実施例93

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



50

【0362】

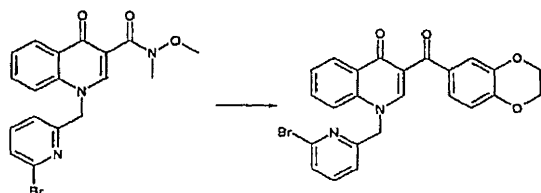
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化3,5-ジメチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体66mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447.0, 449.0$; HPLC保持時間：2.7分

【0363】

実施例94

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10



【0364】

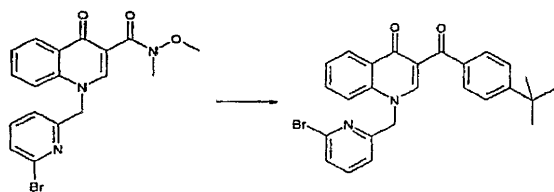
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化3,4-(エチレンジオキシ)フェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体77mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{17}BrN_2O_4$ $[M+H]^+ = 477.0, 479.0$; HPLC保持時間：2.4分

20

【0365】

実施例95

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-tert-ブチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0366】

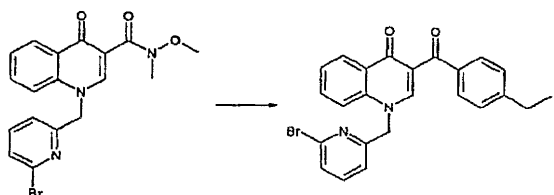
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および2M臭化4-tert-ブチルフェニルマグネシウム (0.25mL) から。収量：白色固体80mg。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{23}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 475.0, 477.0$; HPLC保持時間：2.9分

【0367】

実施例96

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-エチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

40



【0368】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化3,5-ジメチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体66mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447.0, 449.0$; HPLC保持時間：2.7分

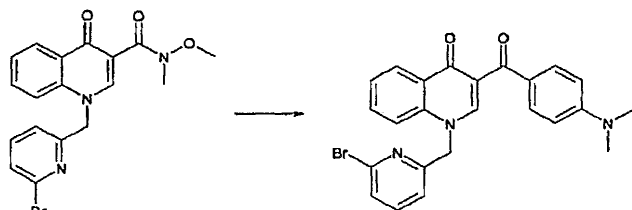
50

ル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化4-エチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体80mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 447.0, 449.0$; HP LC保持時間：2.7分

【0369】

実施例97

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0370】

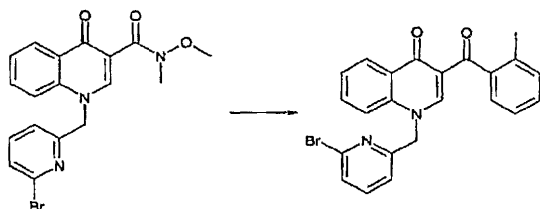
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化4-N,N-ジメチルアニリンマグネシウム (0.98mL) から。収量：黄色固体52mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 462.0, 464.0$; HPLC保持時間：2.6分

【0371】

20

実施例98

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0372】

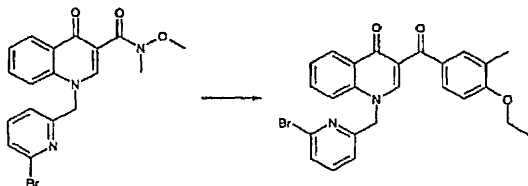
30

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および1M臭化4-エチルフェニルマグネシウム (0.49mL) から。収量：白色固体55mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 433.0, 435.0$; HPLC保持時間：2.5分

【0373】

実施例99

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-エトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0374】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) およびTHF (1mL) 中の1-エトキシ-4-ヨード-2-メチル-ベンゼン (172mg、0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末53mg。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 477.0, 479.0$; HPLC保持時間

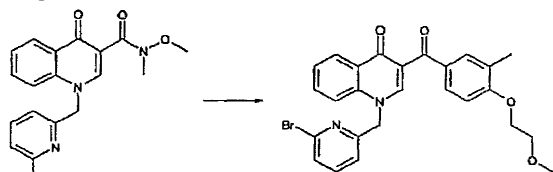
50

: 2.6分

【0375】

実施例100

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-メチル-ベンゾイル]-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0376】

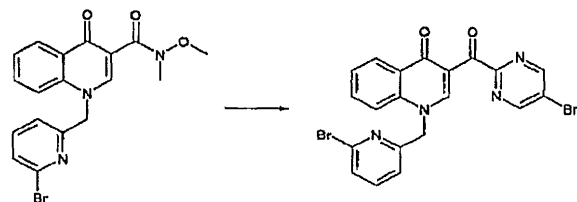
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg, 0.30mmol) およびTHF (2mL) 中の4-ヨード-1-(2-メトキシ-エトキシ)-2-メチル-ベンゼン (192mg, 0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末39mg。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{23}BrN_2O_4$ $[M+H]^+ = 507.0, 509.0$; HPLC保持時間：2.5分

【0377】

実施例101

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5-ブロモ-ピリミジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

20



【0378】

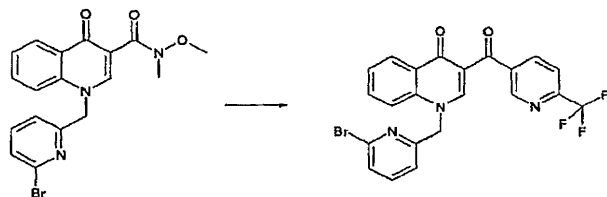
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg, 0.30mmol) およびTHF (2mL) 中の5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン (187mg, 0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末31mg。LC-MSD, m/z for $C_{20}H_{12}Br_2N_4O_2$ $[M+H]^+ = 498.9, 500.9, 502.9$; HPLC保持時間：2.2分

30

【0379】

実施例102

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0380】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg, 0.30mmol) およびTHF (1mL) 中の5-ヨード-2-トリフルオロメチル-ピリジン (179mg, 0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末76mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{13}BrF_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 488.0, 490.0$; HPLC保持時

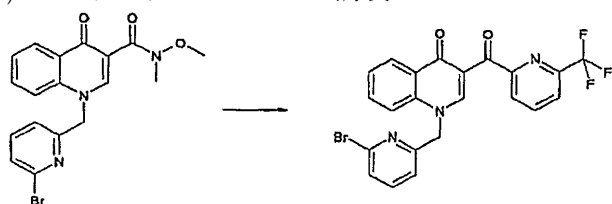
50

間：2.5分

【0381】

実施例103

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

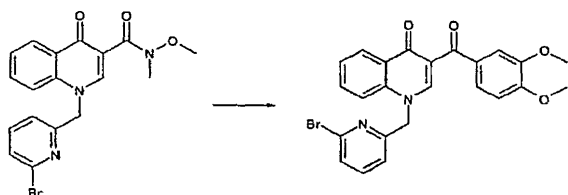
【0382】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg, 0.30mmol) およびTHF (1mL) 中の75%5-ヨード-2-トリフルオロメチル-ピリジン (239mg, 0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.37mL) から。収量：白色粉末78mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{13}BrF_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 488.0, 490.0$; HPLC保持時間：2.4分

【0383】

実施例104

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0384】

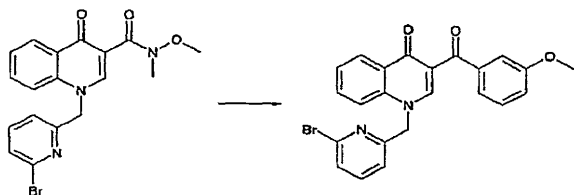
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg, 0.22mmol) および0.5M臭化3,4-ジメトキシフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体55mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_4$ $[M+H]^+ = 479.0, 481.0$; HPLC保持時間：2.1分

30

【0385】

実施例105

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0386】

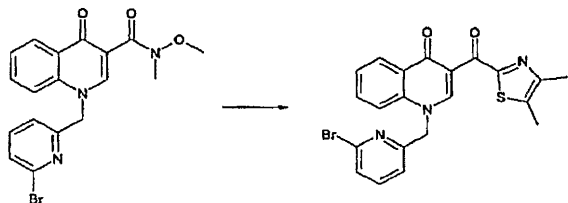
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1.5mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg, 0.22mmol) および1M臭化3-メトキシフェニルマグネシウム (0.49mL) から。収量：白色固体53mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 449.0, 451.0$; HPLC保持時間：2.3分

50

【0387】

実施例106

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4,5-ジメチル-チアゾール-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0388】

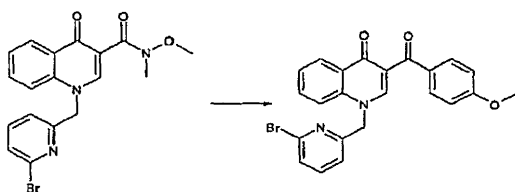
4,5-ジメチルチアゾール (585mg、5.17mmol) を無水THF (10mL) に溶解し、-78℃に冷却した。ヘキサン中2.5M BuLi (2.07mL) を滴下し、15分後、無水臭化マグネシウム (1.0g) を加えた。溶液を室温に戻した。最終化合物を、THF (2mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) およびチアゾール塩溶液 (1.64mL) から調製した。収量：白色固体13mg。LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{16}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+ = 454.0, 456.0$; HPLC保持時間：2.2分

【0389】

実施例107

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

20



【0390】

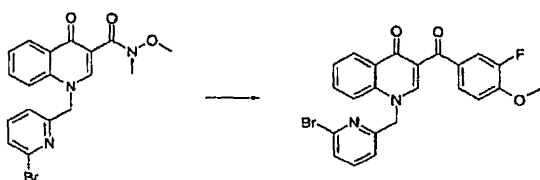
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化4-メトキシフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体51mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 449.0, 451.0$; HPLC保持時間：2.3分

30

【0391】

実施例108

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0392】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化3-フルオロ-4-メトキシフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体57mg。

^1H NMR (400 MHz,

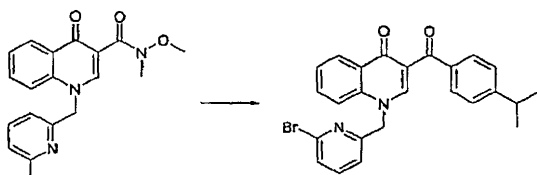
CDCl_3): δ 4.0 (s, 3 H), 5.5 (s, 2H), 6.9-7.0 (m, 2 H), 7.3-7.4 (m, 1 H), 7.4-7.6 (m, 3 H), 7.6-7.7 (m, 3 H), 8.3 (s, 1 H), 8.4-8.5 (m, 1 H). LC-MSD, m/z for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.0, 469.0$; HPLC 保持時間: 2.3 min

【0393】

実施例109

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-イソプロピル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10



【0394】

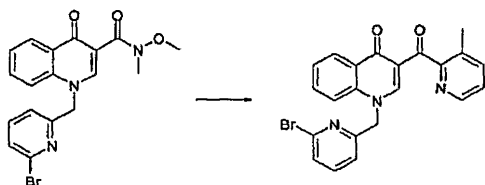
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化4-イソ-プロピルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体52mg。LC-MSD, m/z for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.0, 463.0$; HPLC保持時間: 2.7分

20

【0395】

実施例110

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0396】

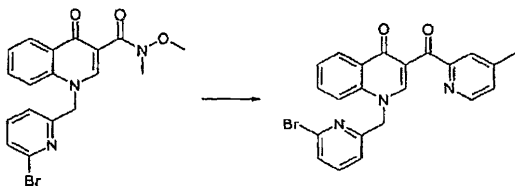
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.25M臭化3-メチル-2-ピリジルマグネシウム (1.96mL) から。収量：白色固体22mg。LC-MSD, m/z for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.0, 436.0$; HPLC保持時間: 1.8分

【0397】

実施例111

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

40



【0398】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.25M臭化4-メチル-2-ピリジルマグネシウム (1.96mL) から。収量：白色固体17mg。LC-MSD, m/z for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.0, 436.0$;

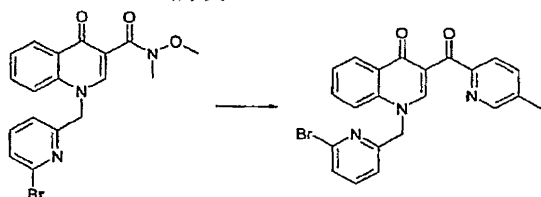
50

HPLC保持時間：1.8分

【0399】

実施例112

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0400】

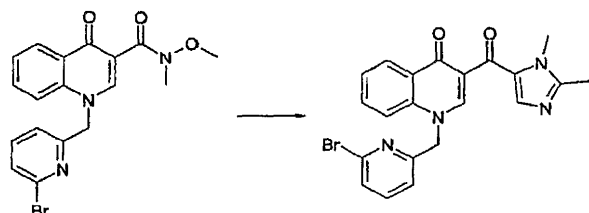
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.25M臭化5-メチル-2-ピリジルマグネシウム (1.96mL) から。収量：白色固体33mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{16}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 434.0, 436.0$;
HPLC保持時間：2.0分

【0401】

実施例113

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

20



【0402】

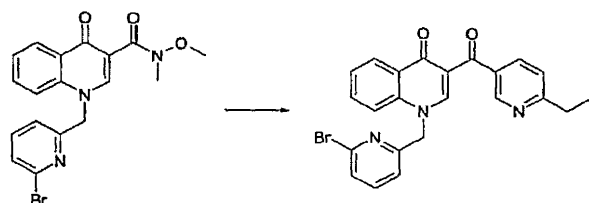
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、DCM (3mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) およびDCM (1mL) 中の5-ヨード-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール (146mg、0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末36mg。LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{17}BrN_4O_2$ $[M+H]^+ = 437.0, 439.0$; HPLC保持時間：0.4分

30

【0403】

実施例114

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-エチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0404】

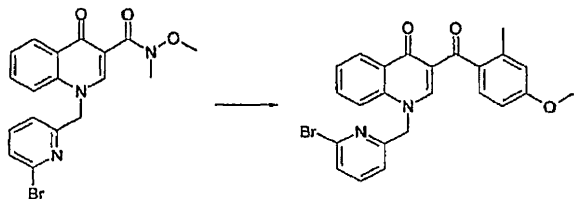
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) およびTHF (1mL) 中の2-エチル-5-ヨード-ピリジン (153mg、0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末62mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 448.0, 450.0$; HPLC保持時間：1.6分

50

【0405】

実施例115

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-2-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

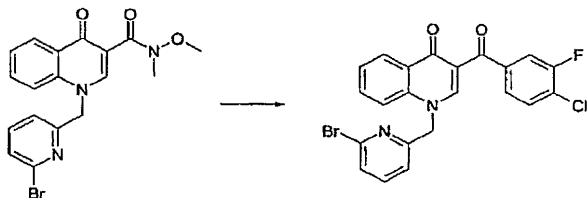
【0406】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1.5mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化4-メトキシ-2-メチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体41mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}BrN_2O_3$ $[M+H]^+ = 463.0$, 465.0; HPLC保持時間：2.4分

【0407】

実施例116

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0408】

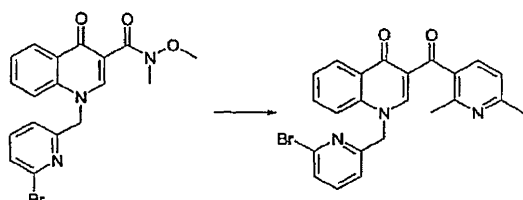
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1.5mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化4-クロロ-3-フルオロフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体52mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{13}BrClFN_2O_2$ $[M+H]^+ = 471.0$, 473.0; HPLC保持時間：2.6分

30

【0409】

実施例117

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0410】

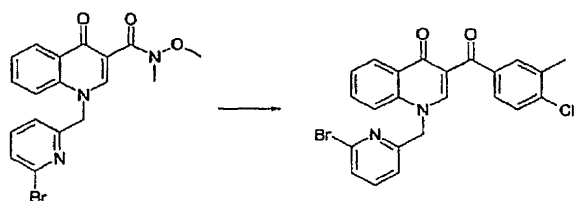
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (105mg、0.26mmol) およびTHF (1mL) 中の2,6-ジメチル-5-ヨード-ピリジン (134mg、0.58mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.30mL) から。収量：白色粉末19mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 448.0$, 450.0; HPLC保持時間：1.2分

【0411】

実施例118

50

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-クロロ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



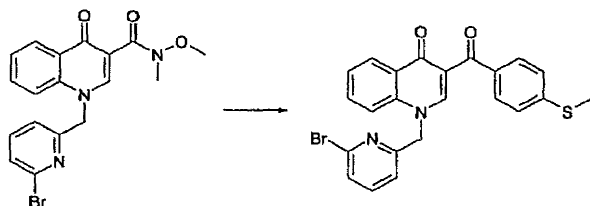
【0412】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.5M臭化4-クロロ-3-メチルフェニルマグネシウム (0.98mL) から。収量：白色固体54mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{16}BrClN_2O_2$ $[M+H]^+ = 467.0$, 469.0; HPLC保持時間：2.6分

【0413】

実施例119

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メチルスルファニル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



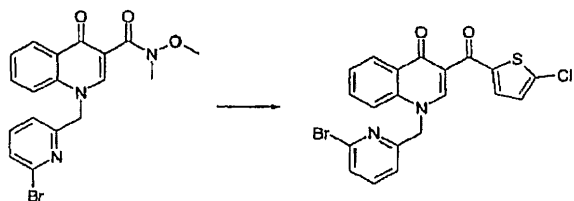
【0414】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (3mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (210mg、0.52mmol) および0.5M臭化4-チオアニソールマグネシウム (2.3mL) から。収量：白色固体111mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}BrN_2O_2S$ $[M+H]^+ = 465.0$, 467.0; HPLC保持時間：2.4分

【0415】

実施例120

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5-クロロ-チオフェン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0416】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (0.5mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および0.25M臭化5-クロロ-2-チエニルマグネシウム (2.0 mL) から。収量：白色固体56mg。LC-MSD, m/z for $C_{20}H_{12}BrClN_2O_2S$ $[M+H]^+ = 458.9$, 460.9, 462.9; HPLC保持時間：2.5分

【0417】

実施例121

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

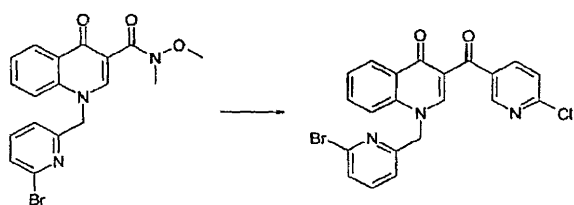
10

20

30

40

50



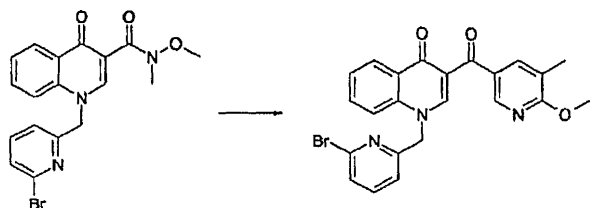
【0418】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (3mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (275mg、0.68mmol) およびTHF (2mL) 中の2-クロロ-5-ヨード-ピリジン (360mg、1.51mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.79mL) から。収量：白色粉末187mg。LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{13}BrClN_3O_2$ $[M+H]^+ = 454.0, 456.0$; HPLC保持時間：2.2分

【0419】

実施例122

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-メトキシ-5-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



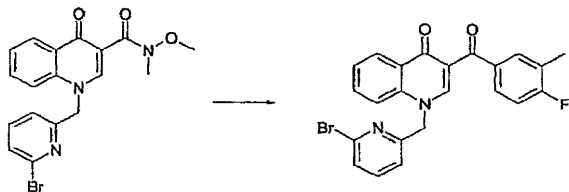
【0420】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) およびTHF (1mL) 中の5-ヨード-2-メトキシ-3-メチル-ピリジン (164mg、0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末40mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_3$ $[M+H]^+ = 464.0, 466.0$; HPLC保持時間：2.4分

【0421】

実施例123

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0422】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (90mg、0.22mmol) および1M臭化4-フルオロ-3-メチルフェニルマグネシウム (0.49mL) から。収量：白色固体40mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{16}BrFN_2O_2$ $[M+H]^+ = 451.0, 453.0$; HPLC保持時間：2.5分

【0423】

実施例124

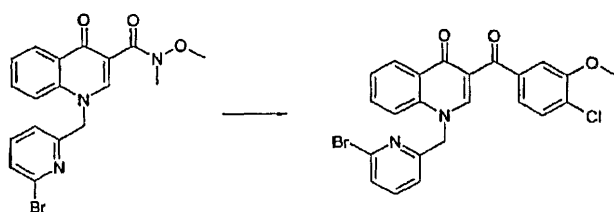
1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10

20

30

40



【0424】

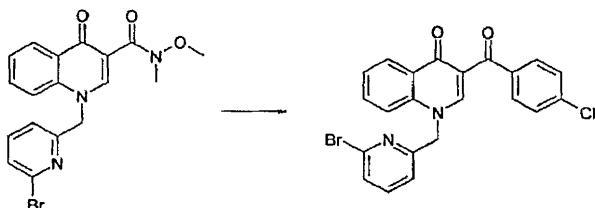
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (92mg、0.22mmol) および0.25M臭化4-クロロ-3-メトキシフェニルマグネシウム (2.01mL) から。収量：白色固体40mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{16}BrClN_2O_3$ $[M+H]^+ = 483.0, 485.0$; HPLC保持時間：2.5分

10

【0425】

実施例125

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-クロロ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0426】

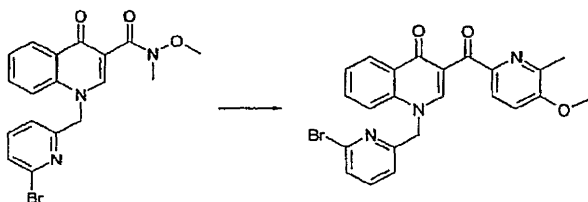
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (3mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (150mg、0.37mmol) および1M臭化4-クロロフェニルマグネシウム (0.82mL) から。収量：白色固体73mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{14}BrClN_2O_2$ $[M+H]^+ = 453.0, 455.0$; HP LC保持時間：2.6分

【0427】

実施例126

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5-メトキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

30



【0428】

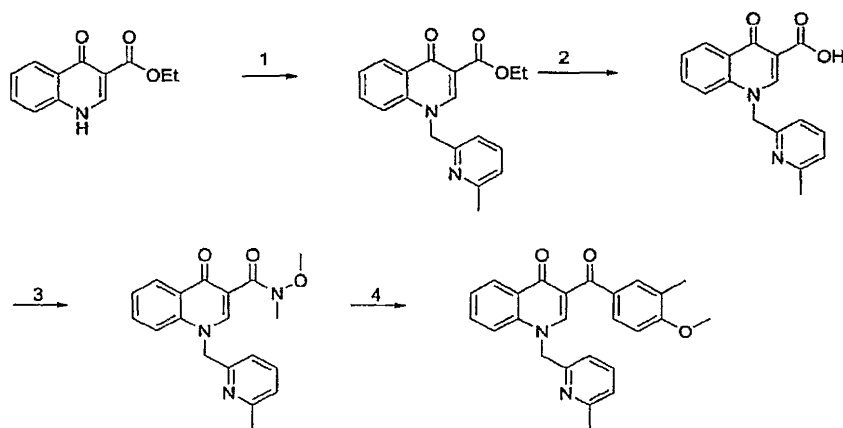
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.30mmol) およびTHF (1mL) 中の6-ヨード-3-メトキシ-2-メチル-ピリジン (164mg、0.66mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.34mL) から。収量：白色粉末60mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}BrN_3O_3$ $[M+H]^+ = 464.0, 466.0$; HPLC保持時間：1.9分

40

【0429】

実施例127

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0430】

段階1：1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、DMF (30mL) 中の4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (2.87g、13.2mmol)、60%水素化ナトリウム (0.64g、15.9mmol)、2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (2.95g、15.9mmol) から、生成物 (3.18g) をオフホワイト固体で得た。

【0431】

20

段階2：1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

実施例60の段階4について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (3.15g、9.77mmol)、1:1メタノール-水混合物 (80mL) および水酸化リチウム (0.28g、11.7mmol) から、溶媒の徹底的蒸発のみからなる後処理により。

【0432】

段階3：1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド

実施例60の段階5について記載のものに類似の実験条件で、アセトニトリル (50mL) 中の粗製1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.27g、12.7mmol)、トリエチルアミン (9mL、6.5g、64.7mmol) および50%1-プロパンホスホン酸環状無水物 (9.2mL、9.83g、15.5mmol) から、生成物 (2.30g) をオフホワイト固体で得た。

30

【0433】

段階4：3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン

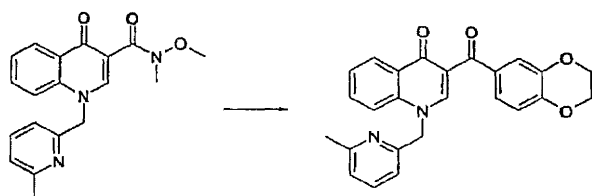
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2.5mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (168mg、0.50mmol) および0.5M臭化4-メトキシ-3-メチルフェニルマグネシウム (2.5mL) から。収量：白色固体107mg。LC-MSD, m/z for C₂₅H₂₂N₂O₃ [M+H]⁺ = 399.1; HPLC保持時間：2.1分

40

【0434】

実施例128

3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



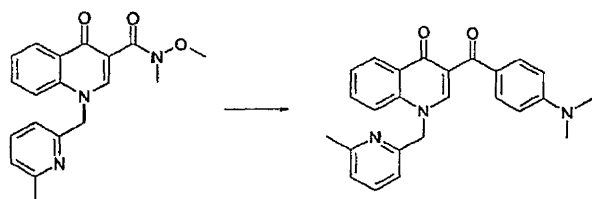
【0435】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2.5mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (161mg, 0.48mmol) および0.5M臭化3,4-(エチレンジオキシ)フェニルマグネシウム (2.4mL) から。収量：白色固体65mg。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413.1$; HPLC保持時間：1.8分

【0436】

実施例129

3-(4-ジメチルアミノ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



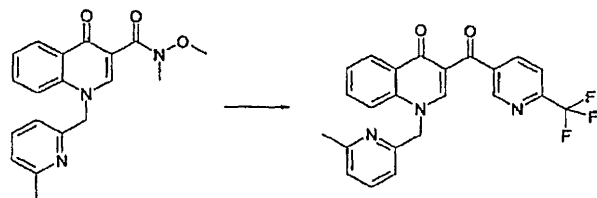
【0437】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (138mg, 0.41mmol) および0.5M臭化4-N,N-ジメチルアニリンマグネシウム (2mL) から。収量：白色固体17mg。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{23}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 398.1$; HPLC保持時間：1.9分

【0438】

実施例130

1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0439】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg, 0.36mmol) およびTHF (1.5mL) 中の5-ヨード-2-トリフルオロメチル-ピリジン (214mg, 0.78mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.41mL) から。収量：白色粉末81mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{16}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 424.1$; HPLC保持時間：2.2分

【0440】

実施例131

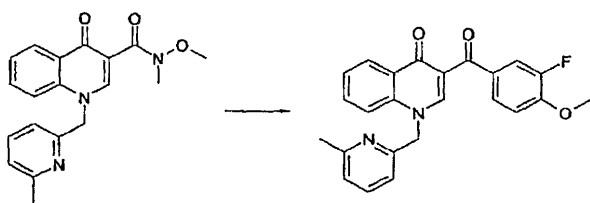
3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10

20

30

40



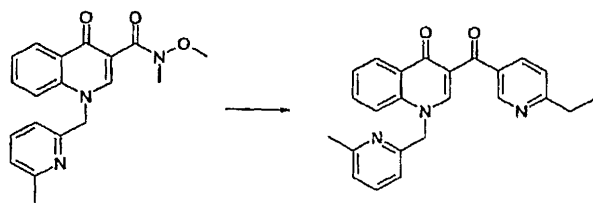
【0441】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (120mg、0.36mmol) および0.5M臭化3-フルオロ-4-メトキシフェニルマグネシウム (1.6mL) から。収量：白色固体95mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}FN_2O_3$ $[M+H]^+ = 403.1$; HPLC保持時間：1.9分

【0442】

実施例132

3-(6-エチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



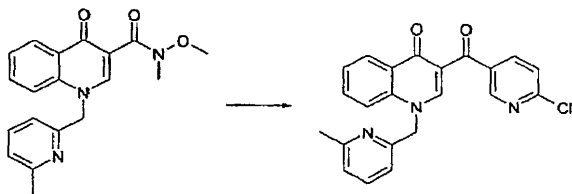
【0443】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2.5mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (85mg、0.25mmol) およびTHF (1mL) 中の2-エチル-5-ヨード-ピリジン (129mg、0.56mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.29mL) から。収量：白色粉末41mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 384.1$; HPLC保持時間：0.7分

【0444】

実施例133

3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0445】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (25mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (800mg、2.37mmol) およびTHF (7mL) 中の2-クロロ-5-ヨード-ピリジン (1.25g、5.22mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (2.73mL) から。収量：白色粉末635mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{16}ClN_3O_2$ $[M+H]^+ = 390.1$ 、392.0; HPLC保持時間：2.0分

【0446】

実施例134

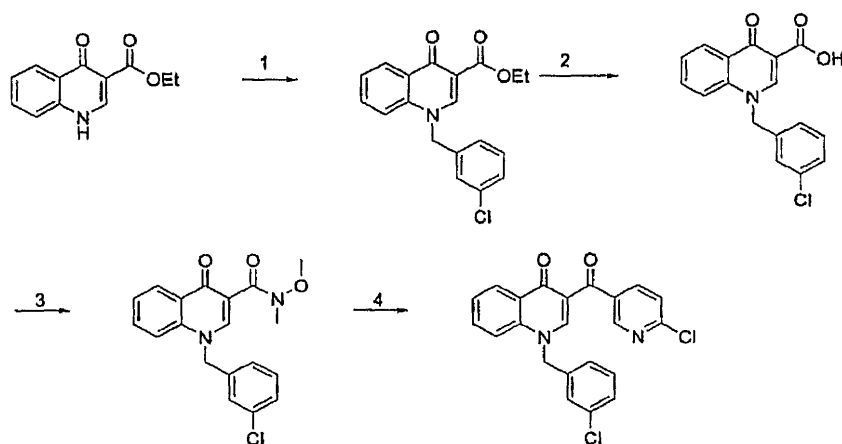
1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10

20

30

40



10

【0447】

段階1：1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

実施例3の段階1について記載のものに類似の実験条件で、DMF (60mL) 中、60℃で、4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (5.08g、23.4mmol)、60%水素化ナトリウム (1.12g、28.1mmol)、塩化3-クロロベンジル (4.52g、28.1mmol) から、生成物 (7.01g) をオフホワイト固体で得た。

【0448】

段階2：1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

実施例60の段階4について記載のものに類似の実験条件で、1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (7.00g、20.5mmol)、1:1メタノール-水混合物 (200mL) および水酸化リチウム (0.98g、41.0mmol) から、溶媒の徹底的蒸発のみからなる後処理により。残渣を段階3で直接用いた。

20

【0449】

段階3：1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド

実施例60の段階5について記載のものに類似の実験条件で、アセトニトリル (100mL) 中の粗製1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.21g、22.6mmol)、トリエチルアミン (14.3mL、10.4g、103mmol) および50%1-プロパンホスホン酸環状無水物 (14.6mL、15.6g、24.5mmol) から、生成物 (3.10g) をオフホワイト固体で得た。

30

【0450】

段階4：1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

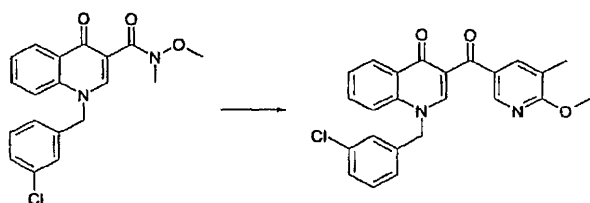
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (4mL) 中の1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (600mg、1.68mmol) およびTHF (4mL) 中の2-クロロ-5-ヨード-ピリジン (887mg、3.70mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (1.93mL) から。収量：白色粉末418mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M+H]^+ = 409.0, 411.0$; HPLC保持時間：3.3分

40

【0451】

実施例135

1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-メトキシ-5-メチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0452】

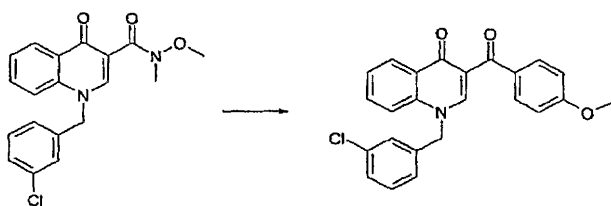
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (1mL) 中の1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (119mg、0.33mmol) およびTHF (1mL) 中の5-ヨード-2-メトキシ-3-メチル-ピリジン (183mg、0.73mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.38mL) から。収量：白色粉末86mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}ClN_2O_3$ $[M+H]^+ = 419.1$ 、421.1; HPLC保持時間：3.1分

10

【0453】

実施例136

1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0454】

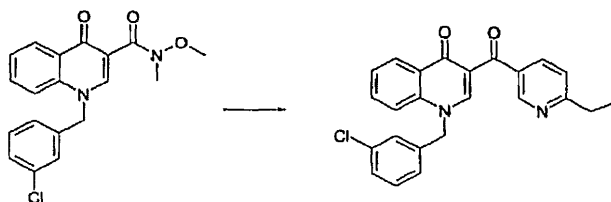
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (3mL) 中の1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (300mg、0.84mmol) および0.5M臭化4-メトキシフェニルマグネシウム (3.7mL) から。収量：白色固体168mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}ClNO_3$ $[M+H]^+ = 404.1$ 、406.0; HPLC保持時間：2.4分

【0455】

実施例137

1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-エチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

30



【0456】

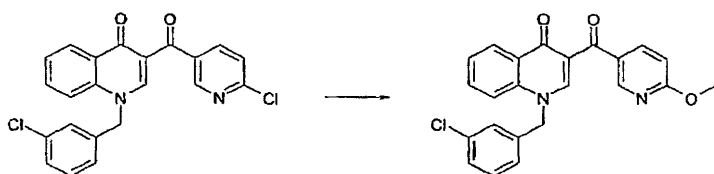
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2mL) 中の1-(3-クロロ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (300mg、0.84mmol) およびTHF (2mL) 中の2-エチル-5-ヨード-ピリジン (433mg、1.86mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (0.97mL) から。収量：白色粉末127mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}ClN_2O_2$ $[M+H]^+ = 403.1$ 、405.1; HPLC保持時間：1.8分

40

【0457】

実施例138

1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-メトキシ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



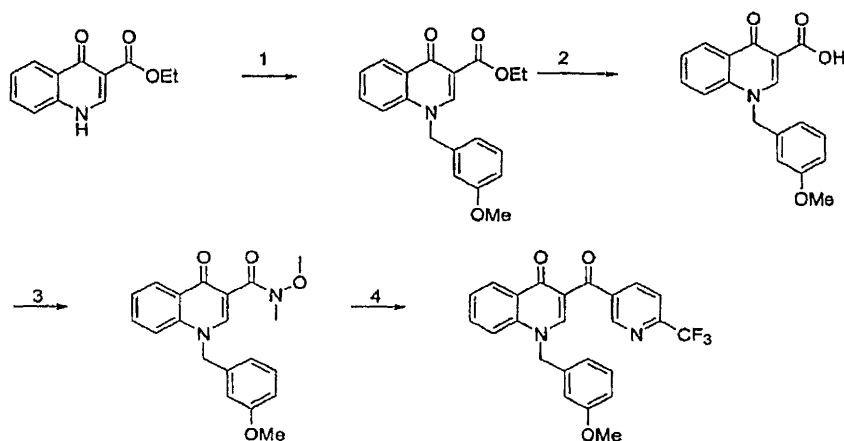
【0458】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (151mg、0.37mmol) およびナトリウムメトキシド (170mg、3.15mmol) を密封容器内の無水メタノール (2mL) 中、75℃で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色粉末 (134mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}ClN_2O_3$ $[M+H]^+ = 405.1$ 、407.1; HPLC保持時間: 2.3分

【0459】

実施例139

1-(4-メトキシ-ベンジル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0460】

段階1: 1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、DMF (30mL) 中、4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (03.00g、13.8mmol)、60%水素化ナトリウム (0.66g、16.6mmol)、塩化4-メトキシベンジル (2.60g、16.6mmol) から、生成物 (3.10g) をオフホワイト固体で得た。

【0461】

段階2: 1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸

実施例60の段階4について記載のものに類似の実験条件で、1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (3.10g、8.80mmol)、1:1メタノール-水混合物 (40mL) および水酸化リチウム (0.44g、18.3mmol) から、溶媒の徹底的蒸発のみからなる後処理により。

【0462】

段階3: 1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド

実施例60の段階5について記載のものに類似の実験条件で、アセトニトリル (30mL) 中の粗製1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.03g、10.6mmol)、トリエチルアミン (6.1mL、4.43g、43.8mmol) および50%1-プロパンホスホン酸環状無水物 (6.3mL、6.80g、10.7mmol) から、生成物 (1.90g) をオフホワイト固体で得た。

【0463】

10

20

30

40

50

段階4：1-(4-メトキシ-ベンジル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

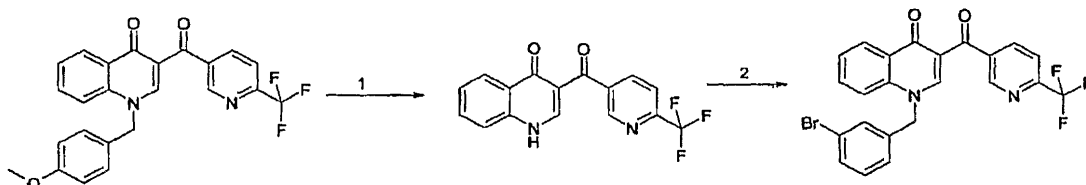
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (8mL) 中の1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (864mg、2.45mmol) およびTHF (8mL) 中の2-エチル-5-ヨード-ピリジン (1.47g、5.40mmol) と、2M塩化イソプロピルマグネシウム (2.82mL) から。収量：白色粉末800mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{17}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+ = 439.1$; HPLC保持時間：2.6分

【0464】

実施例140

1-(3-ブromo-ベンジル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10



【0465】

段階1：3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製

1-(4-メトキシ-ベンジル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (800mg、1.83mmol) を密封容器内の4M HCl/ジオキサン (15mL) 中、120°Cで20時間加熱した。溶液を蒸発させ、残渣を飽和NaHCO₃水溶液 (20mL) 中で超音波処理した。固体をろ過した後、水、DCMで洗浄し、乾燥して、淡褐色粉末 (340mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{16}H_9F_3N_2O_2$ $[M+H]^+ = 319.0$; HPLC保持時間：1.8分

20

【0466】

段階2：1-(3-ブromo-ベンジル)-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン

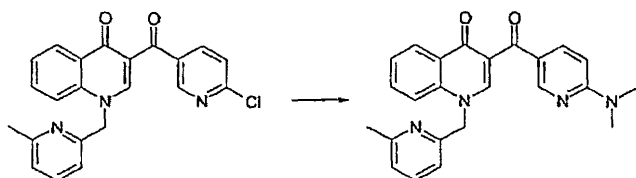
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (71mg、0.22mmol)、60%水素化ナトリウム (11mg、0.27mmol)、臭化3-ブromoベンジル (67mg、0.27mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) から。収量：白色固体85mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{14}BrF_3N_2O_2$ $[M+H]^+ = 487.0$ 、489.0; HPLC保持時間：2.7分

30

【0467】

実施例141

3-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0468】

3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (95mg、0.37mmol) を密封容器内の2Mジメチルアミン/THF (3mL) 中、70°Cで2時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、黄色粉末 (88mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{22}N_4O_2$ $[M+H]^+ = 399.1$; HPLC保持時間：0.5分

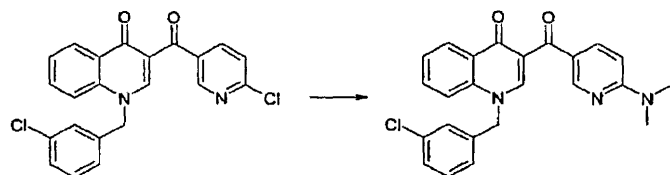
【0469】

実施例142

1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-

50

オンの調製



【0470】

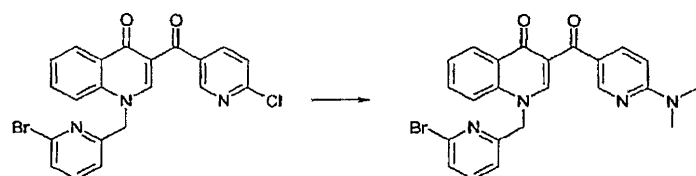
実施例141について記載のものに類似の実験条件で、1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (151mg、0.37mmol) および2Mジメチルアミン溶液 (2mL) から。収量：黄色粉末127mg。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ = 418.1、420.1; HPLC保持時間：1.6分

10

【0471】

実施例143

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

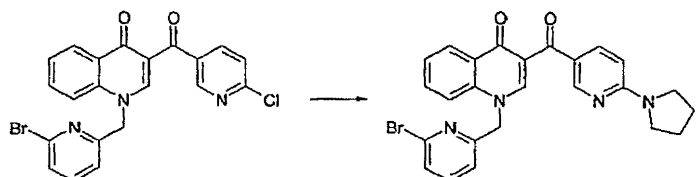
【0472】

実施例141について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (42mg、0.092mmol) および2Mジメチルアミン溶液 (1mL) から。収量：黄色粉末17mg。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{19}BrN_4O_2$ $[M+H]^+$ = 463.0、465.0; HPLC保持時間：0.6分

【0473】

実施例144

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0474】

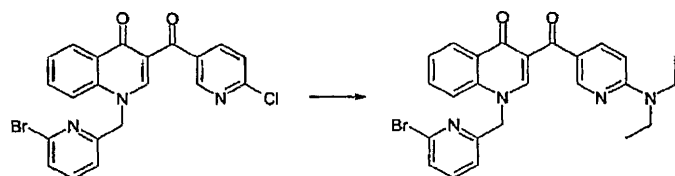
実施例141について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (103mg、0.23mmol) およびTHF (2mL) 中のピロリジン (0.5mL) から。収量：黄色粉末50mg。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}BrN_4O_2$ $[M+H]^+$ = 489.0、491.0; HPLC保持時間：1.1分

【0475】

40

実施例145

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-ジエチルアミノ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0476】

実施例141について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル

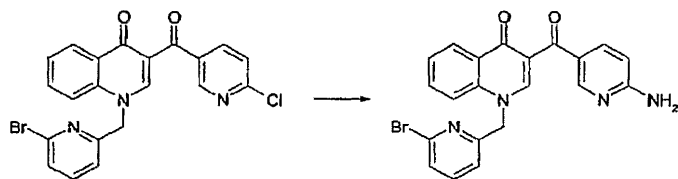
50

ル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (97mg、0.21mmol) およ
びTHF (7mL) 中のジエチルアミン (3mL) から。収量：黄色粉末50mg。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{23}BrN_4O_2$ $[M+H]^+ = 491.0$ 、 493.0 ; HPLC保持時間：2.9分

【0477】

実施例146

3-(6-アミノ-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノ
リン-4-オンの調製



10

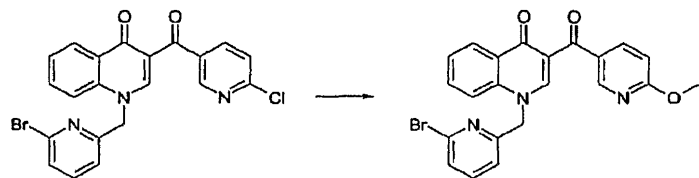
1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノ
リン-4-オン (100mg、0.22mmol) およびアジ化ナトリウム (72mg、1.1mmol) をDMF (1mL)
中、100℃で1時間加熱した。溶液の温度を70℃に下げ、水 (1mL) を加えた後、トリエ
チルアミン (214μL、155mg、1.54mmol) およびトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩
酸塩 (378mg、1.32mmol) を加えた。1時間の反応時間の後、混合物を逆相HPLCと、続いて
フラッシュクロマトグラフィで精製して、黄色粉末 (60mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{15}BrN_4O_2$ $[M+H]^+ = 435.0$ 、 437.0 ; HPLC保持時間：0.6分

【0478】

20

実施例147

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-メトキシ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノ
リン-4-オンの調製



【0479】

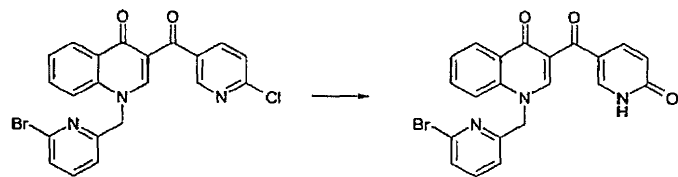
実施例141について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチ
ル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (38mg、0.084mmol)、ナ
トリウムメトキシド (90mg、1.67mmol) および無水メタノール (1mL) から。収量：白色
粉末19mg。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{16}BrN_3O_3$ $[M+H]^+ = 450.0$ 、 452.0 ; HPLC保持時間：2.3
分

【0480】

30

実施例148

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニ
ル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0481】

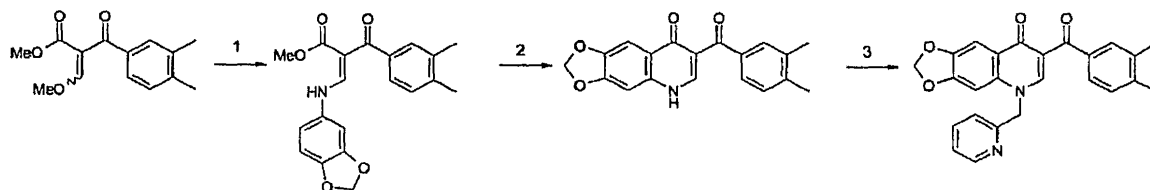
1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノ
リン-4-オン (70mg、0.22mmol) を密封容器内の濃臭化水素酸水溶液 (2mL) 中、100℃で2
0時間加熱した。溶液を蒸発させ、逆相HPLCで精製し、遊離塩基化して、黄色粉末 (36mg)
を得た。LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{14}BrN_3O_3$ $[M+H]^+ = 436.0$ 、 438.0 ; HPLC保持時間：1.4
分

【0482】

50

実施例149

7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-2-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オンの調製



【0483】

10

段階1：3-(ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルアミノ)-2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-アクリル酸メチルエステルの合成

実施例1の段階1について記載のものに類似の実験条件で、粗製2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-メトキシ-アクリル酸メチルエステル (4.03g、16.3mmol) およびベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルアミン (2.45g、17.9mmol) から。収量：黄色結晶性固体3.14g；LC-MSD, m/z for $C_{20}H_{20}NO_5$ $[M+H]^+ = 354.4$ ；HPLC保持時間：2.8分

【0484】

段階2：7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オンの合成

実施例1の段階2について記載のものに類似の実験条件で、3-(ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルアミノ)-2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-アクリル酸メチルエステル (1.69g、4.78mmol) から。収量：オフホワイト結晶0.95g；LC-MSD, m/z for $C_{19}H_{15}NO_4$ $[M+H]^+ = 322.4$ ；HPLC保持時間：1.7分

20

【0485】

段階3：7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-2-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オンの合成

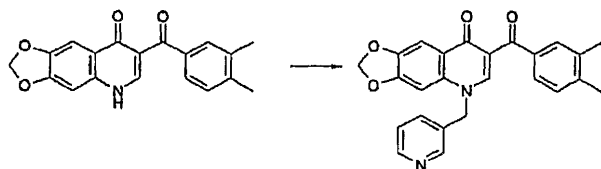
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン (71mg、0.22mmol)、60%水素化ナトリウム (23mg)、2-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (72mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1.3mL) から。収量：白色固体75mg；LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413.5$ ；HPLC保持時間：2.1分

30

【0486】

実施例150

7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-3-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オンの調製



40

【0487】

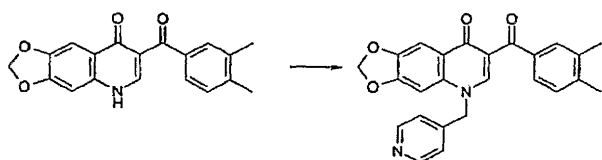
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オン (71mg、0.22mmol)、60%水素化ナトリウム (23mg)、3-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (72mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1.3mL) から。収量：白色固体45mg；LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413.5$ ；HPLC保持時間：1.5分

【0488】

実施例151

7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5-ピリジン-4-イルメチル-5H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キノリン-8-オンの調製

50



【0489】

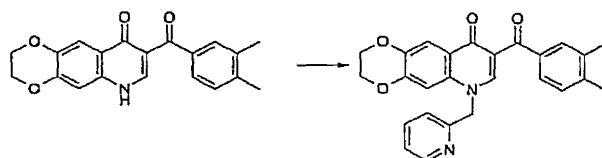
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、7-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-5H-[1,3]ジオキソ[4,5-g]キノリン-8-オン (71mg、0.22mmol)、60%水素化ナトリウム (23mg)、4-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (72mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1.3mL) から。収量：白色固体61mg：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}N_2O_4$ [M+H]⁺ = 413.5
; HPLC保持時間：1.2分

10

【0490】

実施例152

8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-2-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オンの調製



20

【0491】

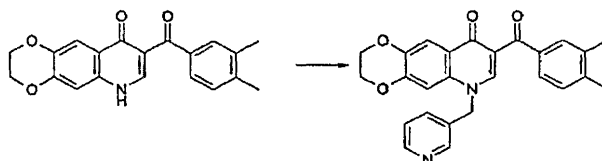
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン (58mg、0.17mmol)、60%水素化ナトリウム (18mg)、2-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (57mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1.2mL) から。収量：白色固体63mg：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{22}N_2O_4$ [M+H]⁺ = 427.5; HPLC保持時間：2.1分

【0492】

実施例153

8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-3-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オンの調製

30



【0493】

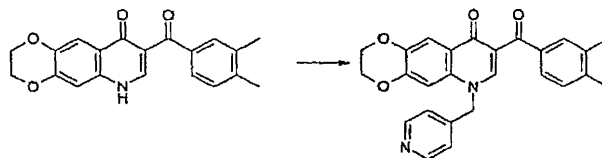
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン (58mg、0.17mmol)、60%水素化ナトリウム (18mg)、3-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (57mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1.2mL) から。収量：白色固体55mg：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{22}N_2O_4$ [M+H]⁺ = 427.5; HPLC保持時間：1.6分

40

【0494】

実施例154

8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-ピリジン-4-イルメチル-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オンの調製



50

【0495】

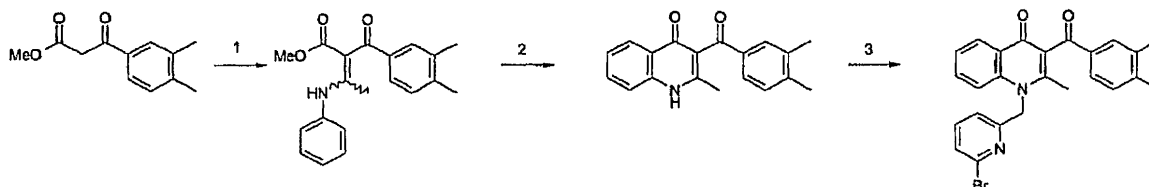
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、8-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-6H-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-オン (58mg、0.17mmol)、60%水素化ナトリウム (18mg)、4-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (57mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1.2mL) から。収量：白色固体52mg：LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{22}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 427.5$; HPLC保持時間：1.4分

【0496】

実施例156

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1H-キノリン-4-オンの調製

10



【0497】

段階1：2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-フェニルアミノ-ブタ-2-エノン酸メチルエステルの合成

3-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル (10.6g、51.4mmol) をオルト酢酸トリメチル (12.4g、103mmol) および無水酢酸 (5.51g、54.0mmol) と共に115°Cで3日間加熱した。混合物を蒸発させ、アニリン (4.69mL、51.4mmol) と混合した。収量：黄色固体8.60g (フラッシュクロマトグラフィの後、分離不能な3-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステルを含む)：LC-MSD, m/z for $C_{20}H_{21}NO_3$ $[M+H]^+ = 324.2$; HPLC保持時間：2.1分

20

【0498】

段階2：3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1H-キノリン-4-オンの合成

実施例1の段階2について記載のものに類似の実験条件で、2-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-3-フェニルアミノ-ブタ-2-エン酸メチルエステル (8.60g、26.6mmol) から。収量：熱メタノールから再結晶後、オフホワイト結晶0.92g：LC-MSD, m/z for $C_{19}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+ = 292.1$; HPLC保持時間：1.7分

30

【0499】

段階3：1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1H-キノリン-4-オンの合成

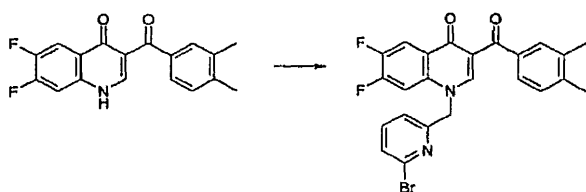
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1H-キノリン-4-オン (57mg、0.20mmol)、60%水素化ナトリウム (9mg、0.24mmol)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (59mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体44mg：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}BrN_2O_2$ $[M+H]^+ = 461.1$ 、463.1; HPLC保持時間：2.7分

【0500】

40

実施例157

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジフルオロ-1H-キノリン-4-オンの調製



【0501】

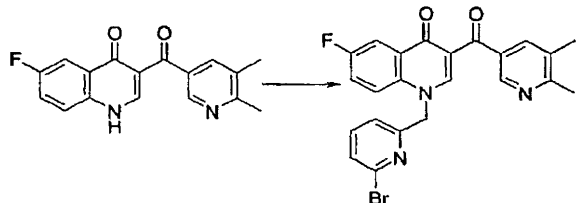
50

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6,7-ジフルオロ-1H-キノリン-4-オン (74mg、0.24mmol)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (71mg、0.28mmol)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.5Mトルエン溶液 (0.57mL) およびTHF (2mL) から。収量：白色固体73mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{17}BrF_2N_2O_2$ $[M+H]^+ = 483.4, 485.4$; HPLC保持時間：2.6分

【0502】

実施例158

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0503】

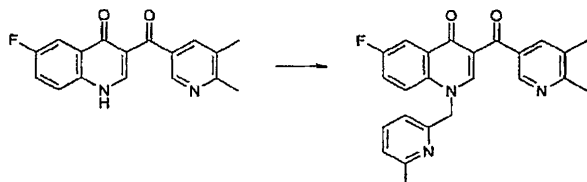
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (50mg、0.17mmol)、60%水素化ナトリウム (8mg、0.20mmol)、2-ブロモ-6-ブロモメチル-ピリジン (51mg、0.20mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体38mg：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}BrFN_3O_2$ $[M+H]^+ = 466.2, 468.1$; HPLC保持時間：2.1分

20

【0504】

実施例159

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-6-フルオロ-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

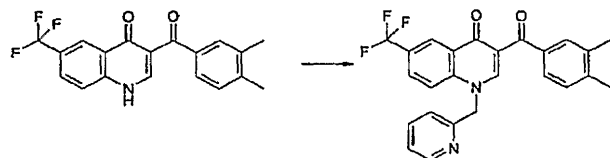
【0505】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-6-フルオロ-1H-キノリン-4-オン (71mg、0.24mmol)、60%水素化ナトリウム (12mg、0.29mmol)、2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (53mg、0.29mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) から。収量：白色固体67mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}FN_3O_2$ $[M+H]^+ = 402.1$; HPLC保持時間：0.7分

【0506】

実施例160

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-ピリジン-2-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0507】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-6-トリフルオロメチル-1H-キノリン-4-オン (55mg、0.16mmol)、60%水素化ナトリウム (18mg)、2-ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩 (52mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) から。収量：白色固体49mg：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{19}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+ = 437.5$

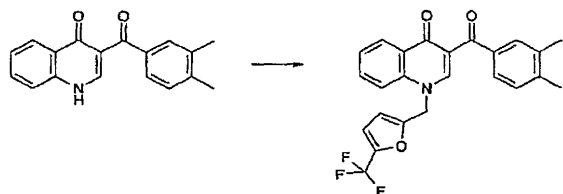
50

; HPLC保持時間: 2.6分

【0508】

実施例161

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(5-トリフルオロメチル-フラン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

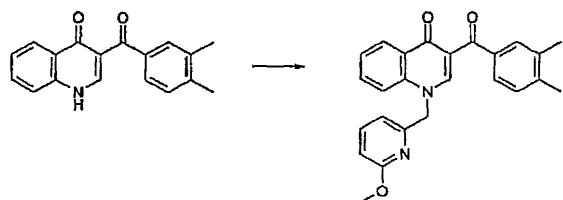
【0509】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (55mg、0.20mmol)、60%水素化ナトリウム (10mg)、2-ブロモメチル-5-トリフルオロメチル-フラン (55mg、0.24mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量: 白色固体70mg: LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}F_3NO_3$ $[M+H]^+ = 426.4$; HPLC保持時間: 2.7分

【0510】

実施例162

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0511】

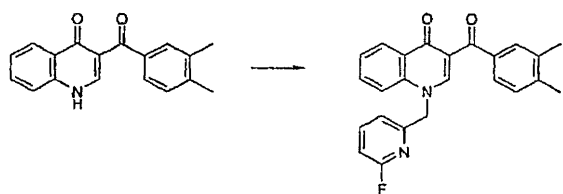
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (50mg、0.18mmol)、60%水素化ナトリウム (9mg、0.21mmol)、2-ブロモメチル-6-メトキシ-ピリジン (44mg、0.22mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.8mL) から。収量: 白色固体45mg: LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{22}N_2O_3$ $[M+H]^+ = 399.3$; HPLC保持時間: 2.8分

30

【0512】

実施例163

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



40

【0513】

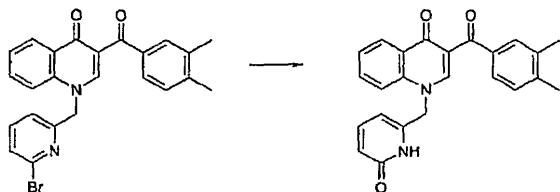
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (49mg、0.18mmol)、60%水素化ナトリウム (8mg、0.21mmol)、2-ブロモメチル-6-フルオロ-ピリジン (40mg、0.21mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.8mL) から。収量: 白色固体28mg: LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{19}FN_2O_2$ $[M+H]^+ = 387.3$; HPLC保持時間: 2.6分

【0514】

50

実施例164

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0515】

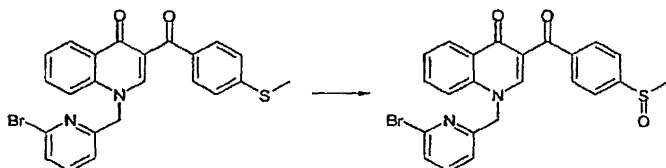
10

酢酸 (3mL) および濃塩酸水溶液 (3mL) の溶液中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (182mg、0.41mmol) を密封容器内、150℃で24時間加熱した。逆相HPLCで精製し、遊離塩基化して、白色固体 (95mg) を得た：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}N_2O_3$ $[M+H]^+ = 385.1$; HPLC保持時間：0.4分

【0516】

実施例165

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メタンスルフィニル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0517】

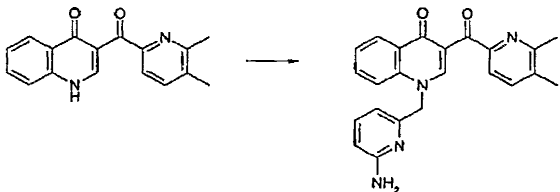
1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メチルスルファニル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (42mg、0.09mmol) を酢酸 (1mL) に溶解した後、35%過酸化水素水溶液 (16 μ L) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色固体 (33mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+ = 481.0$ 、483.0; HPLC保持時間：1.8分

【0518】

30

実施例166

1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0519】

40

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (127mg、0.46mmol)、60%水素化ナトリウム (22mg、0.55mmol)、N-(6-ブロモメチル-ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド (155mg、0.55mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) から。トリフルオロアセトアミド生成物 (130mg) を、メタノール (1mL) およびジエチルアミン (4mL) の混合物中、60℃で3時間と、次いで45℃で終夜加熱した。生成物をろ過し、少量のDCMで洗浄した。収量：白色固体36mg：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{20}N_4O_2$ $[M+H]^+ = 385.2$; HPLC保持時間：0.8分

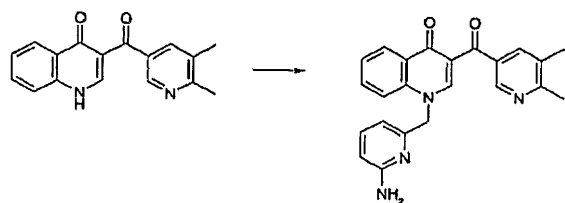
【0520】

実施例167

1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノ

50

ノリン-4-オンの調製



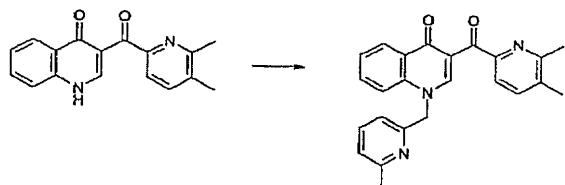
【0521】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (75mg、0.27mmol)、60%水素化ナトリウム (13mg、0.32mmol)、N-(6-ブロモメチル-ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド (92mg、0.32mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体20mg：LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{20}N_4O_2$ $[M+H]^+ = 385.1$; HPLC保持時間：0.3分

【0522】

実施例168

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



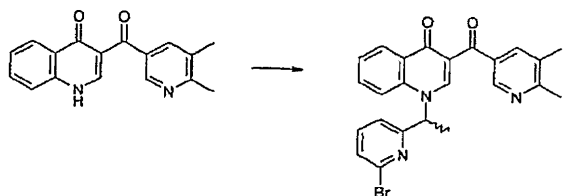
【0523】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (95mg、0.34mmol)、60%水素化ナトリウム (16mg、0.41mmol)、2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (77mg、0.41mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) から。収量：白色固体14mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 384.1$; HPLC保持時間：1.9分

【0524】

実施例169

1-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-エチル]-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



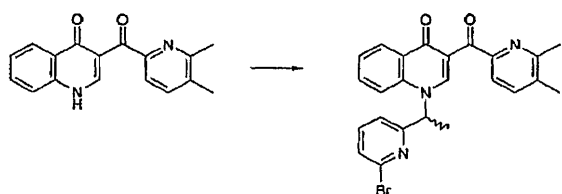
【0525】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (55mg、0.20mmol)、60%水素化ナトリウム (10mg、0.26mmol)、2-ブロモ-6-(1-ブロモ-エチル)-ピリジン (68mg、0.26mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体24mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+ = 462.0, 464.0$; HPLC保持時間：1.4分

【0526】

実施例170

1-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-エチル]-3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0527】

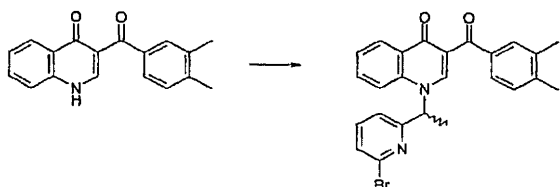
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (50mg、0.18mmol)、60%水素化ナトリウム (9mg、0.22mmol)、2-ブロモ-6-(1-ブロモ-エチル)-ピリジン (57mg、0.22mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体4.4mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}BrN_3O_2$ [M+H]⁺ = 462.0、464.0; HPLC保持時間：2.0分

10

【0528】

実施例171

1-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル)-エチル]-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0529】

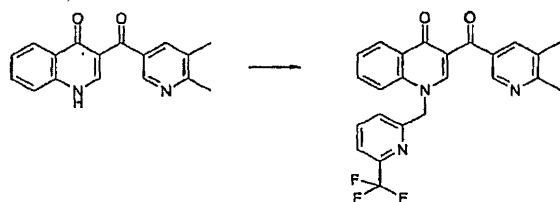
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (52mg、0.19mmol)、60%水素化ナトリウム (9mg、0.23mmol)、2-ブロモ-6-(1-ブロモ-エチル)-ピリジン (60mg、0.23mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体32mg：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}BrN_2O_2$ [M+H]⁺ = 461.0、463.0; HPLC保持時間：2.6分

【0530】

実施例172

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製

30



【0531】

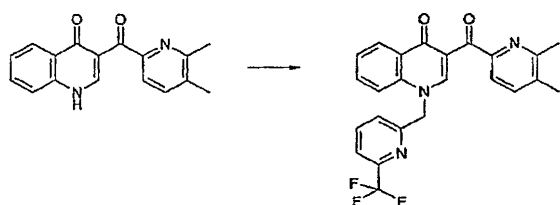
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (60mg、0.22mmol)、60%水素化ナトリウム (10mg、0.26mmol)、2-ブロモメチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (62mg、0.26mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体29mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ [M+H]⁺ = 438.1; HPLC保持時間：1.4分

40

【0532】

実施例173

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



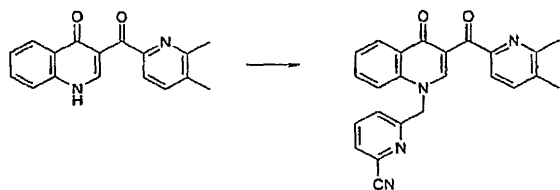
【0533】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (63mg、0.23mmol)、60%水素化ナトリウム (11mg、0.27mmol)、2-ブロモメチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (65mg、0.27mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体31mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+ = 438.1$; HPLC保持時間：1.6分

【0534】

実施例174

6-[3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリルの調製



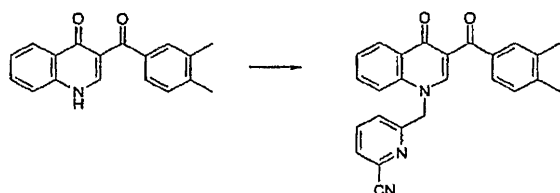
【0535】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (67mg、0.24mmol)、60%水素化ナトリウム (12mg、0.29mmol)、6-ブロモメチル-ピリジン-2-カルボニトリル (57mg、0.29mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体34mg：LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}N_4O_2$ $[M+H]^+ = 395.1$; HPLC保持時間：1.0分

【0536】

実施例175

6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリルの調製



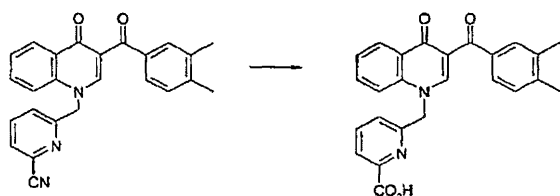
【0537】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (51mg、0.18mmol)、60%水素化ナトリウム (9mg、0.22mmol)、6-ブロモメチル-ピリジン-2-カルボニトリル (44mg、0.22mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.7mL) から。収量：白色固体27mg：LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{19}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 394.1$; HPLC保持時間：2.1分

【0538】

実施例176

6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボン酸の調製



【0539】

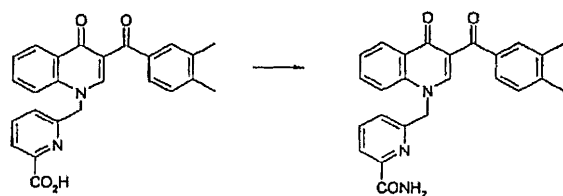
6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリル (49mg、0.12mmol) を70%硫酸水溶液 (3g) 中、100℃で1時間加熱した。次いで、溶液を冷却し、水 (20mL) で希釈し、ろ過した。残渣を逆相HPLCで精製し、HCl 塩に変換して、白色固体 (28mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 413.1$; HPLC保持時間: 1.7分

10

【0540】

実施例177

6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボン酸アミドの調製



20

【0541】

6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボン酸塩酸塩 (27mg、0.06mmol) をDMSO (2mL) および2Mアンモニア/メタノール (0.2mL) の混合物に溶解した後、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム (100mg、0.36mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、逆相HPLCおよびフラッシュクロマトグラフィで精製して、白色固体 (17mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{21}N_3O_3$ $[M+H]^+ = 412.2$; HPLC保持時間: 1.7分

【0542】

30

実施例178

1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(ピラジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0543】

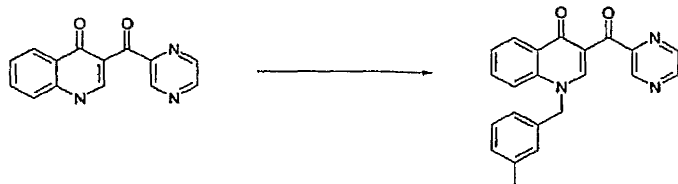
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、NaH (60%、15.6mg、0.39mmol)、3-(ピラジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (75mg、0.30mmol)、無水DMF (3mL)、臭化2-フルオロベンジル (78mg、0.4mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (37mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{14}FN_3O_2$ $[M+H]^+ = 360.5$, $[M+2H]^+ = 361.5$. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.287分

40

【0544】

実施例179

1-(3-メチル-ベンジル)-3-(ピラジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0545】

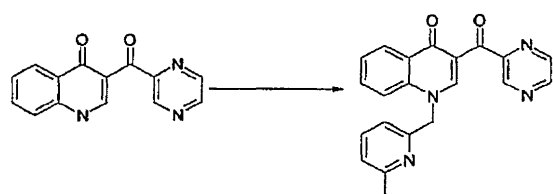
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、NaH (60%、15.6mg、0.39mmol)、3-(ピラジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (75mg、0.30mmol)、無水DMF (3mL)、臭化3-メチルベンジル (76mg、0.4mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (35mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{22}H_{17}N_3O_2$ [M+H]⁺: 356.5、[M+2H]⁺: 357.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.394分

10

【0546】

実施例180

1-(2-メチル-ベンジル)-3-(ピラジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0547】

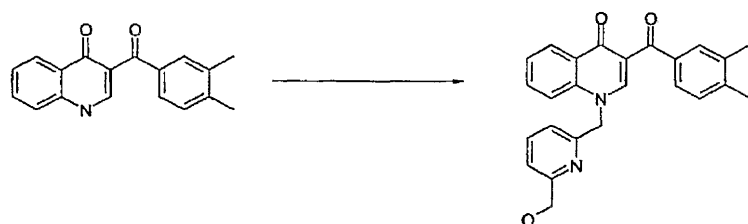
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、NaH (60%、15.6mg、0.39mmol)、3-(ピラジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (75mg、0.30mmol)、無水DMF (3mL)、臭化2-メチルベンジル (76mg、0.4mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (41mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{21}H_{16}N_4O_2$ [M+H]⁺: 357.5、[M+2H]⁺: 358.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.895分

【0548】

実施例181

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製

30



【0549】

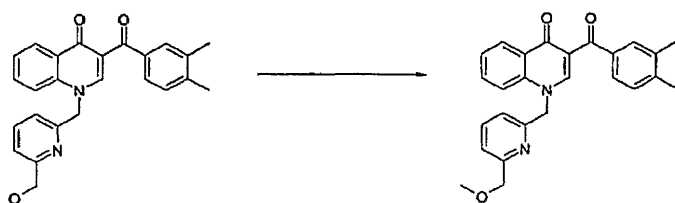
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、NaH (60%、104mg、2.6mmol)、3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (470mg、1.70mmol)、無水DMF (12mL)、(3-ブロモメチル-フェニル)-メタノール (470mg、2.33mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (350mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{22}N_2O_3$ [M+H]⁺: 399.5、[M+2H]⁺: 400.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.226分

40

【0550】

実施例182

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0551】

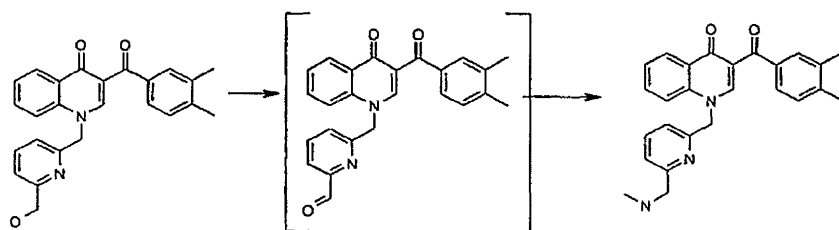
3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (50mg、0.13mmol) をDMSO (3mL) に溶解した。水酸化カリウム (28mg、0.5mmol) を溶液に加え、混合物を50℃で終夜撹拌した。反応混合物を氷水 (20mL) に加えた。混合物を酢酸エチル (30mL) で抽出した。有機層を濃縮乾固した。粗生成物を調製用HPLCで精製して、無色固体 (30mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{24}N_2O_3$ [M+H]⁺: 413.5、[M+2H]⁺: 414.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.492分

10

【0552】

実施例183

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(3-メチルアミノメチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オンの調製



20

【0553】

3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (80mg、0.2mmol) をジクロロメタン (6mL) に溶解した。デス-マーチン試薬 (200mg、0.5mmol) を溶液に加え、混合物を室温で4時間撹拌した。水 (20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4mL) およびチオ硫酸ナトリウム (200mg) を加えて反応停止した。混合物を酢酸エチル (20mL) で抽出し、有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥した。固体をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。得られた粗生成物を次の段階で直接用いた。

30

【0554】

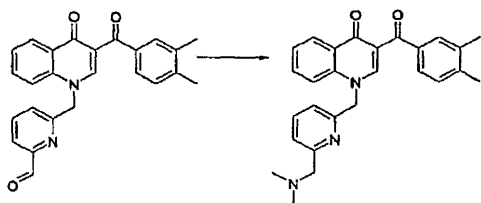
粗製6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルバルデヒド (40mg、0.1mmol)、THF中のメチルアミン (0.06mL、2.0M、0.12mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (44mg、0.2mmol) をジクロロメタン (3mL) 中で混合し、混合物を室温で2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) を加えて反応停止した。混合物を酢酸エチル (30mL) で抽出した。有機層を濃縮乾固した。粗生成物を調製用HPLCで精製して、無色固体 (22mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺: 412.5、[M+2H]⁺: 413.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.963分

40

【0555】

実施例184

1-(6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



50

【0556】

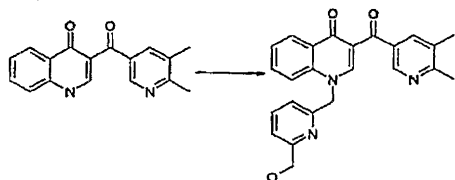
実施例183について記載のものに類似の実験条件で、ジクロロメタン（3mL）中の粗製6-[3-(3,4-ジメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルバルデヒド（140mg、0.1mmol）、THF中のジメチルアミン（0.06mL、2.0M、0.12mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（44mg、0.2mmol）から。粗生成物を調製用HPLCで精製して、無色固体（19mg）を得た。LC-MSD, m/z for $C_{27}H_{27}N_3O_2$ [M+H]⁺: 426.5、[M+2H]⁺: 427.5. 逆相HPLC 4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.826分

【0557】

実施例185

3-(5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボニル)-1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10



【0558】

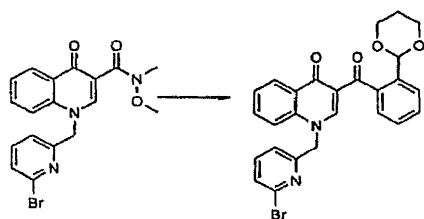
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、NaH（60%、104mg、2.6mmol）、3-(ピラジン-2-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン（470mg、1.7mmol）、無水DMF（12mL）、(6-ブロモメチル-ピリジン-2-イル)-メタノール（470mg、2.33mmol）から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体（350mg）を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{21}N_3O_3$ [M+H]⁺: 400.5、[M+2H]⁺: 401.5. 逆相HPLC 4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 0.517分

20

【0559】

実施例186

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2-[1,3]ジオキサン-2-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0560】

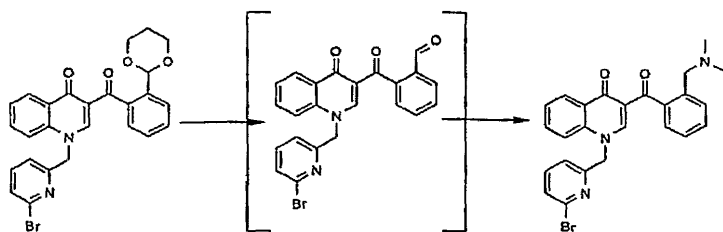
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド（1.01g、2.5mmol）を無水THF（10mL）に溶解した。THF中の臭化2-(1,3-ジオキサン-2-イル)-フェニルマグネシウム（22mL、0.25M、5.5mmol）溶液を0℃でゆっくり加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（20mL）を加え、混合物を酢酸エチル（30mL）で2回抽出した。合わせた有機層を集めて混合し、MgSO₄で終夜乾燥した。MgSO₄固体をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、生成物（1.1g）を無色固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{21}N_2O_4Br$ [M+H]⁺: 505.5、[M+2H]⁺: 506.5. 逆相HPLC 4分間で20～95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.337分

40

【0561】

実施例187

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2-ジメチルアミノメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0562】

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2-[1,3]ジオキサン-2-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (1.01g) をジオキサン中4N HCl (10mL) に溶解し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル (50mL) に再度溶解し、飽和NaHCO₃水溶液 (50mL、2回)、飽和NaCl水溶液 (50mL、2回) で洗浄し、次いで濃縮乾固した。粗製材料を次の段階の反応で直接用いた。粗製2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-ベンズアルデヒド (92mg、0.2mmol) をジクロロメタン (3mL) に溶解した。N,N-ジメチルアミン (150 μ L、2.0M、0.3mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (221mg、1.0mmol) を溶液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5mL) を加えて反応停止した。混合物を酢酸エチル (10mL、2回) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮乾固した。粗生成物を調製用HPLCで精製して、生成物 (51mg) を無色固体で得た。LC-MSD, m/z for C₂₅H₂₂N₃O₂Br [M+H]⁺: 476.4, [M+2H]⁺: 477.4. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.796分

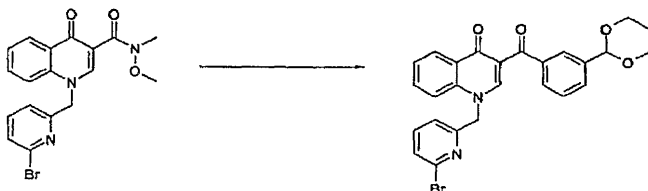
10

20

【0563】

実施例188

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-[1,3]ジオキサン-2-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0564】

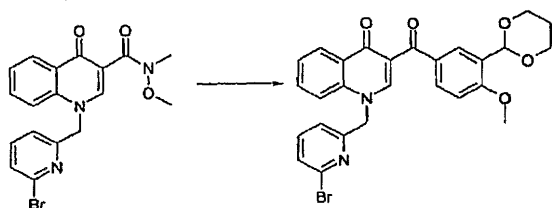
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (143 mg、0.33mmol)、THF溶液中の臭化3-(1,3-ジオキサン-2-イル)-フェニルマグネシウム (4 mL、0.25M、1mmol)、THF (4mL) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色固体 (110mg) を得た。LC-MSD, m/z for C₂₆H₂₁N₂O₄Br [M+H]⁺: 505.5, [M+2H]⁺: 506.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.317分

【0565】

実施例189

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-[1,3]ジオキサン-2-イル-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

40



【0566】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イ

50

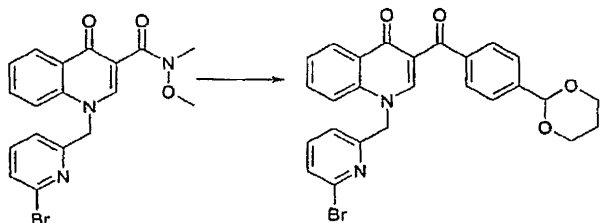
ルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (143 mg、0.33mmol)、THF溶液中の臭化3-(1,3-ジオキサン-2-イル)-4-メトキシフェニルマグネシウム (4mL、0.25M、1mmol)、THF (4mL) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (120mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{27}H_{23}N_2O_5Br$ [M+H]⁺: 535.5, [M+2H]⁺: 536.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.25分

【0567】

実施例190

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-[1,3]ジオキサン-2-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10



【0568】

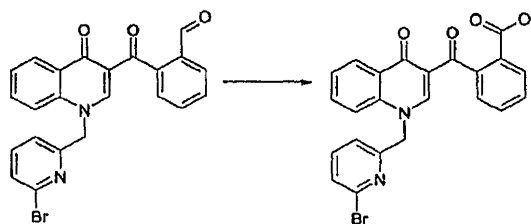
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (143 mg、0.33mmol)、THF中の臭化3-(1,3-ジオキサン-2-イル)-フェニルマグネシウム溶液 (4 mL、0.25M、1mmol)、THF (4mL) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (110mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{21}N_2O_4Br$ [M+H]⁺: 505.5, [M+2H]⁺: 506.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.308分

20

【0569】

実施例191

2-[1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸の調製



30

【0570】

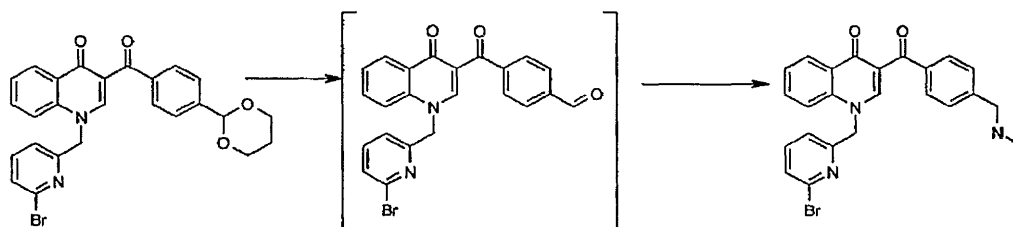
2-[1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-ベンズアルデヒド (720mg、1.6mmol) をアセトン (30mL) に溶解した。過マンガン酸カリウム (316mg、2mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。固体チオ硫酸ナトリウム (300mg) および水 (50mL) を加えて反応停止した。混合物をジクロロメタン (50mL、2回) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで終夜乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過し、ろ液を濃縮乾固した。粗製材料をフラッシュクロマトグラフィで精製して、生成物 (360mg) を無色固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{15}N_2O_4Br$ [M+H]⁺: 463.3, [M+2H]⁺: 464.3. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.973分

40

【0571】

実施例192

1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メチルアミノメチル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



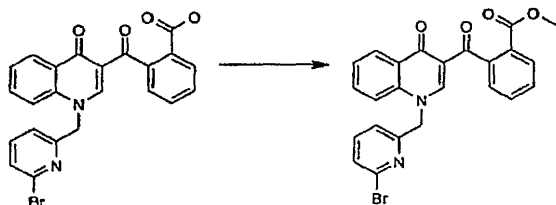
【0572】

4-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-ベンズアルデヒドを、実施例10と同様に、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-[1,3]ジオキサン-2-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (90mg、0.18mmol)、ジオキサン中の4N HCl (4mL) から合成した。得られた粗生成物を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (84mg、0.4mmol)、THF中のメチルアミン (0.2mL、2.0M、0.4mmol)、DCM (2mL) と共に次の段階で直接用いた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (35mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{20}N_3O_2Br$ [M+H]⁺: 462.3, [M+2H]⁺: 463.3. 逆相HPLC 4分間で20~95% アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 0.581分

【0573】

実施例193

2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸メチルエステルの調製



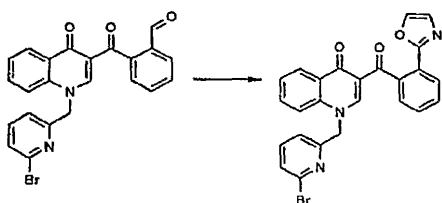
【0574】

2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸 (93mg、0.2mmol) をメタノール (4mL) に溶解した。濃硫酸 (0.1mL) を溶液に加え、混合物を密封容器内、80℃で6時間加熱した。溶液を酢酸エチル (50mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL、2回)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50mL、2回) で洗浄した。有機層を濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (50mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{17}N_2O_4Br$ [M+H]⁺: 477.3, [M+2H]⁺: 478.3. 逆相HPLC 4分間で20~95% アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.252分

【0575】

実施例194

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2-オキサゾール-2-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0576】

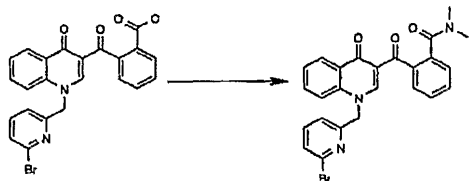
2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-ベンズアルデヒド (108mg、0.24mmol)、イソシアン酸トルエンシルホニルメチル (47mg、0.24mmol)、ナトリウムエトキシド (20mg、0.29mmol) をTHF (5mL) に溶解し、混合物を室温で3時間攪拌した。水 (50mL) で反応停止し、混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで

精製して、無色固体 (30mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{16}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 486.4、 $[M+2H]^+$: 487.4。逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 3.091分

【0577】

実施例196

2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-N,N-ジメチル-ベンズアミドの調製



10

【0578】

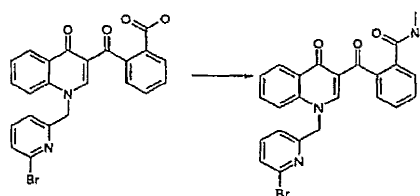
2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸 (93mg、0.2mmol) をTHF (5mL) に溶解した。ジメチルアミン (0.2mL、2M、0.4mmol)、酢酸エチル溶液中のプロピルホスホン酸無水物 (0.636mg、50%、1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (129mg、1mmol) を溶液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。水 (50mL) を加えて反応停止し、混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (55mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 490.3、 $[M+2H]^+$: 491.3。逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.922分

20

【0579】

実施例197

2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-N-メチル-ベンズアミドの調製



30

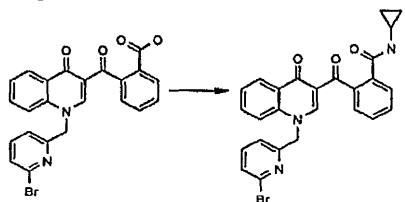
【0580】

実施例196について記載のものに類似の実験条件で、2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸 (93mg、0.2mmol)、THF (5mL)、メチルアミン (0.2mL、2M、0.4mmol)、酢酸エチル溶液中のプロピルホスホン酸無水物 (0.636mg、50%、1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (129mg、1mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (34mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{18}N_3O_3Br$ $[M+H]^+$: 476.3、 $[M+2H]^+$: 477.3。逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.980分

【0581】

実施例198

2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキシ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-N-シクロプロピル-ベンズアミドの調製



40

【0582】

実施例196について記載のものに類似の実験条件で、2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イル

50

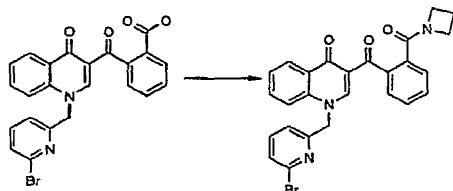
メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸 (93mg、0.2mmol)、THF (5mL)、シクロプロピルアミン (0.2mL、2M、0.4mmol)、酢酸エチル溶液中のプロピルホスホン酸無水物 (0.636mg、50%、1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (129mg、1mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (40mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{20}N_3O_3Br$ [M+H]⁺: 502.4, [M+2H]⁺: 503.4. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.107分

【0583】

実施例199

3-[2-(アゼチジン-1-カルボニル)-ベンゾイル]-1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製

10



【0584】

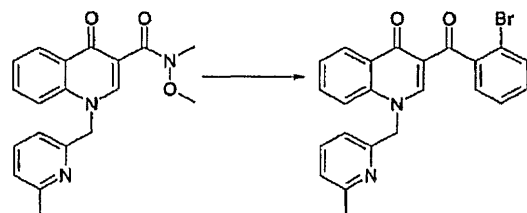
実施例196について記載のものに類似の実験条件で、2-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸 (93mg、0.2mmol)、THF (5mL)、THF中のアゼチジン (22.8mg、0.4mmol)、酢酸エチル溶液中のプロピルホスホン酸無水物 (0.636mg、50%、1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (129mg、1mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (50mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{20}N_3O_3Br$ [M+H]⁺: 502.4, [M+2H]⁺: 503.4. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.997分

20

【0585】

実施例200

3-(2-ブロモ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0586】

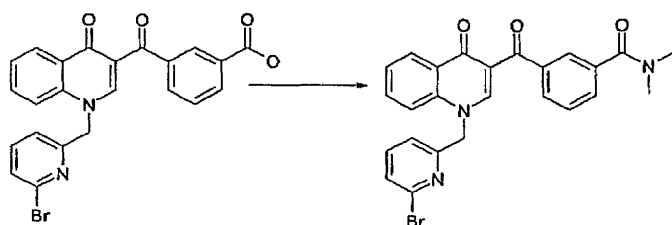
実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、2-ブロモ-ヨードベンゼン (1.41g、5mmol) を無水THF (10mL) に溶解した。塩化イソプロピルマグネシウム (2.5mL、2.0M、5mmol) を-10℃で溶液に加えた。混合物を-10℃で1時間攪拌し、次いで無水THF (10mL) 中の1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (674mg、2mmol) の調製溶液中に-10℃でゆっくり加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL) を加えて、反応停止した。混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで終夜乾燥した。固体をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (850mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}N_2O_2Br$ [M+H]⁺: 433.5, [M+2H]⁺: 434.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.076分

40

【0587】

実施例201

3-[1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-N,N-ジメチル-ベンズアミドの調製



【0588】

実施例196について記載のものに類似の実験条件で、3-[1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸 (93mg、0.2mmol) を THF (5mL) に溶解した。ジメチルアミン (0.2mL、2M、0.4mmol)、酢酸エチル溶液中のプロピルホスホン酸無水物 (0.636mg、50%、1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (129mg、1mmol) を溶液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。水 (50mL) を加えて反応停止し、混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (50mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{25}H_{20}N_3O_3Br$ [M+H]⁺: 490.3、[M+2H]⁺: 491.3. 逆相HPLC 4分間で20~95% アセトニトリル+0.1% TFAの勾配: 1.990分

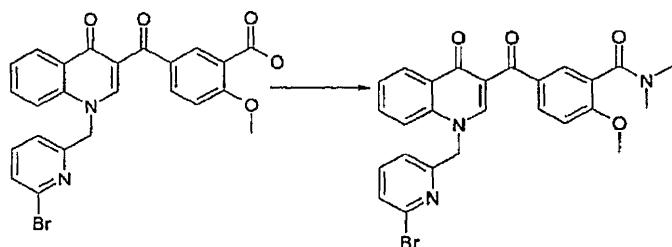
10

【0589】

実施例202

3-(2-プロモ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製

20



【0590】

実施例196について記載のものに類似の実験条件で、2-メトキシ-3-[1-(6-プロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボニル]-安息香酸 (96mg、0.2mmol) を THF (5mL) に溶解した。ジメチルアミン (0.2mL、2M、0.4mmol)、酢酸エチル溶液中のプロピルホスホン酸無水物 (0.636mg、50%、1mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (129mg、1mmol) を溶液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。水 (50mL) を加えて反応停止し、混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (51mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{26}H_{22}N_3O_4Br$ [M+H]⁺: 520.5、[M+2H]⁺: 521.5. 逆相HPLC 4分間で20~95% アセトニトリル+0.1% TFAの勾配: 2.010分

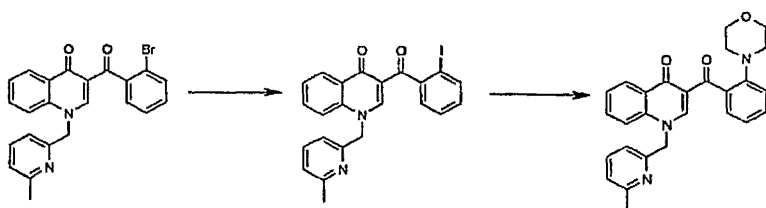
30

【0591】

実施例203

1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2-モルホリン-4-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オンの調製

40



【0592】

段階1: 3-(2-ヨード-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン

50

3-(2-ブromo-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (443mg、1mmol)、ヨウ化銅 (9.5mg、0.05mmol)、(1S,2S)-1-ヒドロキシ-2-メチルアミノシクロヘキサン (14.2mg、0.1mmol) およびヨウ化ナトリウム (300mg、2mmol) をジオキサン (5mL) 中で混合した。混合物を密封容器内、110℃で18時間撹拌した。水 (50mL) を加えて反応停止した。混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を水 (50mL)、飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで終夜乾燥した。固体をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、3-(2-ヨード-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (270mg) を無色固体で得た。

【0593】

10

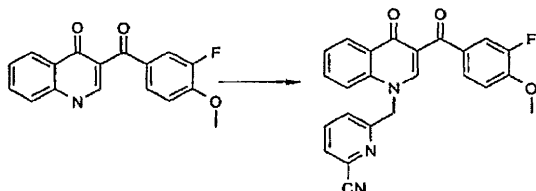
段階2: 1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2-モルホリン-4-イル-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン

3-(2-ヨード-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (200mg、0.4mmol) 得られた化合物をモルホリン (87mg、1.0mmol)、ナトリウムブトキシド (96mg、1.0mmol)、18-C-6クラウンエーテル (13mg、0.05mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (9mg、0.01mmol) および2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (18mg) とTHF (5mL) 中で混合した。混合物を70℃で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチル (20mL) で希釈し、水 (20mL) で洗浄した。有機層を濃縮乾固し、調製用HPLCで精製して、生成物 (12mg) を無色固体で得た。LC-MSD, m/z for $C_{27}H_{25}N_3O_3$ [M+H]⁺: 440.5, [M+2H]⁺: 441.5. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TF 20
Aの勾配: 1.858分

【0594】

実施例204

3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1-(6-シアノ-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0595】

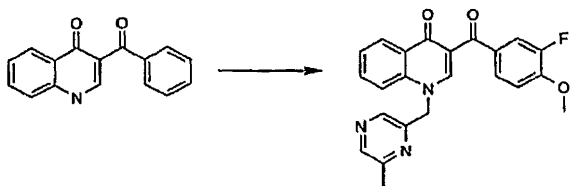
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、NaH (60%、10.4mg、0.26mmol)、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (60mg、0.20mmol)、無水DMF (2mL)、2-ブromoメチル-6-シアノピリジン (60mg、0.32mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (28mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{24}H_{16}FN_3O_3$ [M+H]⁺: 414.3, [M+2H]⁺: 415.3. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.191分

【0596】

実施例205

40

3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピラジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



【0597】

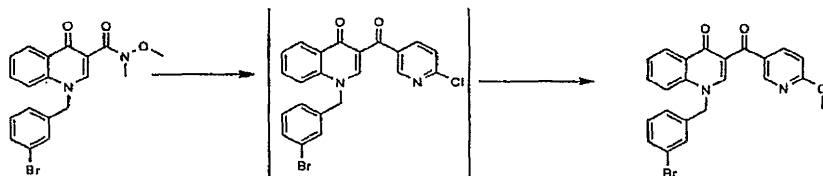
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、NaH (60%、10.4mg、0.26mmol)、3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-1H-キノリン-4-オン (60mg、0.20mmol)、 50

無水DMF (2mL)、2-ブロモメチル-6-メチルピラジン (60mg、0.32mmol) から。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (27mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{18}FN_3O_3$ [M+H]⁺: 404.4, [M+2H]⁺: 405.4. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 1.961分

【0598】

実施例206

1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(6-メトキシ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0599】

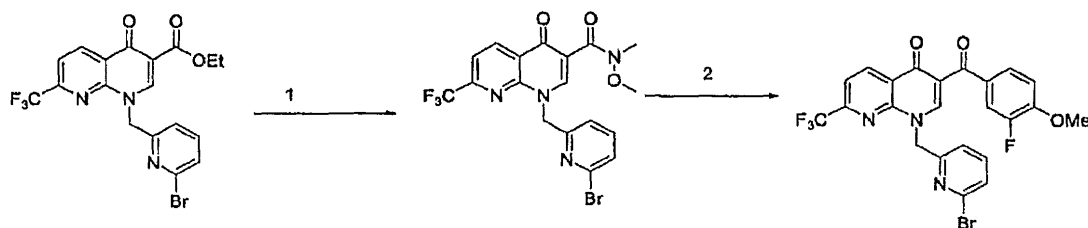
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、1-(3-ブロモ-ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (201mg、0.5mmol)、2-クロロ-5-ヨード-ピリジン (237mg、1mmol)、THF溶液中の臭化イソプロピルマグネシウム (0.55mL、2M、1.1mmol)、無水THF (8mL) から。粗製1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(6-クロロ-ピリジン-3-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンをメタノール (10mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (450mg) を加え、混合物を75℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色固体 (103mg) を得た。LC-MSD, m/z for $C_{23}H_{17}N_2O_3Br$ [M+H]⁺: 449.4, [M+2H]⁺: 450.4. 逆相HPLC 4分間で20~95%アセトニトリル+0.1%TFAの勾配: 2.988分

20

【0600】

実施例207

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-7-トリフルオロメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



30

【0601】

段階1: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3カルボン酸メトキシ-メチル-アミド

トルエン (2mL) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (0.72g、1.6mmol、1当量) およびメチルメトキシアミン塩酸塩 (0.16g、1当量) の混合物をAlMe₃ (トルエン中0.5M、3.5mL、1.1当量) により室温で1時間処理した。飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液をゆっくり加えて反応停止した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させて、粗製1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3カルボン酸メトキシ-メチル-アミドを得た。

40

【0602】

段階2: 1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-7-トリフルオロメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (80mg)、THF (2mL) を塩化3-フルオロ-4-メトキシフェニ

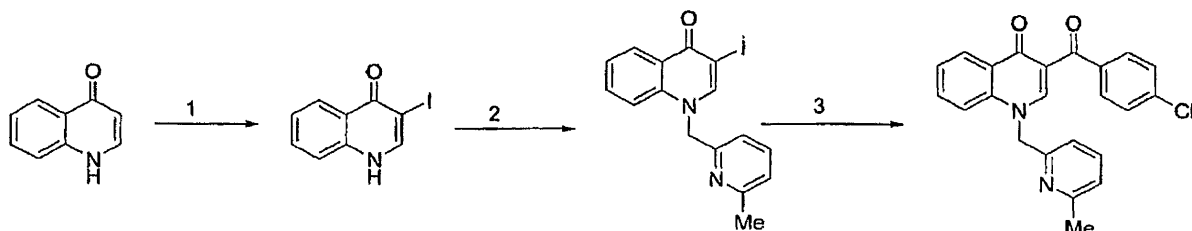
50

ルマグネシウム（THF中0.5M、1.3mL、2当量）により室温で2時間処理した。飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加えて反応停止した。混合物をHPLCと、次いで調製用TLC精製にかけて、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-7-トリフルオロメチル-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンを得た。LCMS (ES) M+H 536.0.

【0603】

実施例208

3-(4-クロロ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0604】

段階1：3-ヨード-1H-キノロン-4-オン

DMF (5mL) 中の1H-キノリン-4-オン (2.90g、20mmol、1当量) をKOH (1.12g、2当量) およびヨウ素 (5.30g、1.05当量) で2時間処理した。飽和Na₂S₂O₃水溶液をゆっくり加えて反応停止した。ろ過により3-ヨード-1H-キノリン-4-オンをオフホワイト固体で得た。

20

【0605】

段階2：3-ヨード-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン

DMF (5mL) 中の3-ヨード-1H-キノリン-4-オン (1.36g、5mmol、1当量) をNaH (0.22g、1.1当量) で10分間処理した。次いで、2-ブロモメチル-6-メチル-ピリジン (1.11g、1.2当量) を加え、攪拌を3時間続けた。飽和NH₄Cl水溶液をゆっくり加えて反応停止した。標準の後処理と、続くフラッシュクロマトグラフィにより、3-ヨード-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンを白色固体で得た。

【0606】

段階3：3-(4-クロロ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製

30

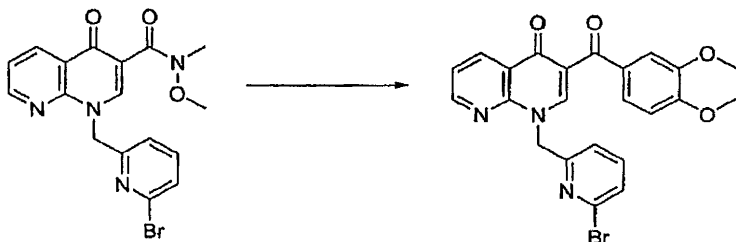
THF (3mL) 中の3-ヨード-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (113mg、0.3mmol、1当量) の-78℃溶液を塩化イソプロピルマグネシウム (1.65mL、1.1当量) で2時間処理した。次いで、4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド (46μL、1.2当量) を加え、攪拌を室温で2時間続けた。飽和NH₄Cl水溶液をゆっくり加えて反応停止した。標準の後処理と、続くHPLC精製により、3-(4-クロロ-ベンゾイル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンを得た。LCMS (ES) M+H 389.1

【0607】

実施例209

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製

40



【0608】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、THF (2ml) 中の1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メト

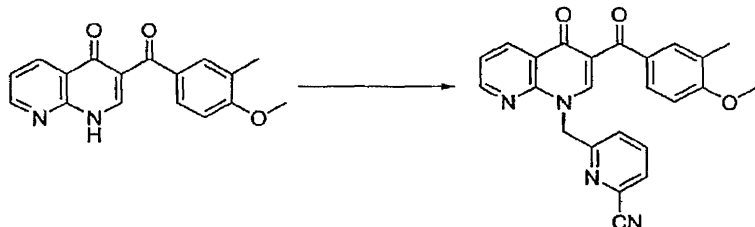
50

キシ-メチル-アミド (100mg、0.248mmol) に臭化3,4-ジメトキシフェニルマグネシウム (1.09ml、0.545mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出し、フラッシュクロマトグラフィで精製して、所望の生成物 (22mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 480.

【0609】

実施例210

6-[3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-4-オキソ-4H-[1,8]ナフチリジン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリルの調製



10

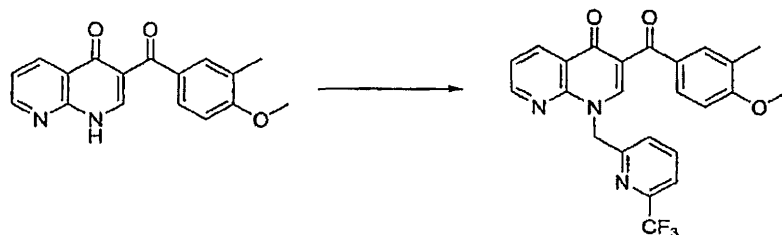
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、THF (2ml) 中の3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (50mg、0.17mmol) にTHF中のKMDS (0.4ml、0.2mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で60分間攪拌した後、6-ブロモメチル-ピリジン-2-カルボニトリル (40mg、0.2mmol) を加えた。混合物を60°Cで60分間加熱し、次いで水で反応停止し、HPLCで精製して、所望の生成物 (15mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 411.1.

20

【0610】

実施例211

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



30

【0611】

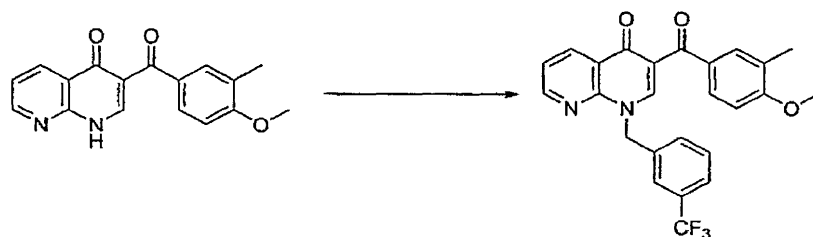
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (50mg、0.17mmol)、および2-ブロモメチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (53mg、0.22mmol) から、所望の化合物 (14mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 454.1.

【0612】

実施例212

3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製

40



【0613】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベ

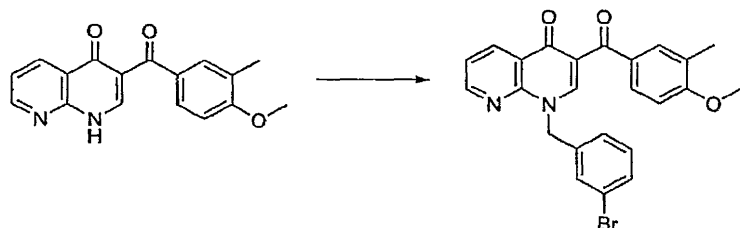
50

ンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (50mg、0.17mmol)、および1-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼン (53mg、0.22mmol) から、所望の化合物 (12mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 453.1.

【0614】

実施例213

1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製



10

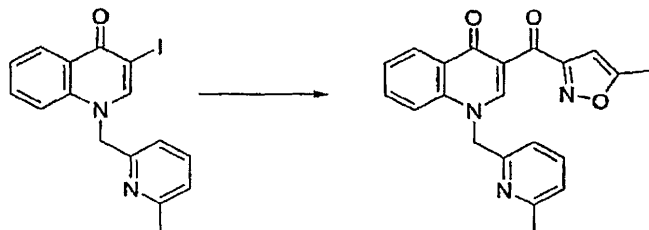
【0615】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オン (50mg、0.17mmol)、および1-ブロモ-3-ブロモメチル-ベンゼン (55mg、0.22mmol) から、所望の化合物 (17mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 463.1.

【0616】

実施例214

3-(5-メチル-イソキサゾール-3-カルボニル)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

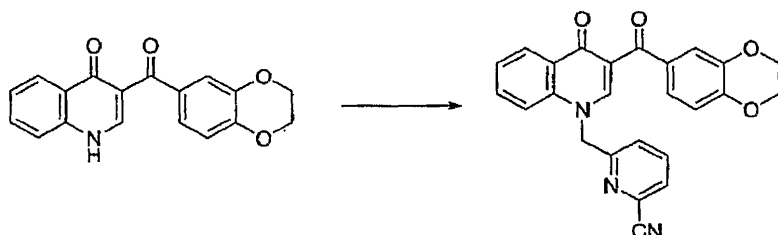
【0617】

THF (2ml) 中の3-ヨード-1-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オン (300mg、0.82mmol、1.2当量) の溶液に、THF中の塩化イソプロピルマグネシウム (0.88mL、1.76mmol、2.1当量) を-40℃でゆっくり加えた。反応混合物を室温まで加温し、60分間攪拌した後、5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (116mg、0.68mmol、1当量) を加えた。混合物を終夜攪拌し、水で反応停止し、HPLCで精製して、所望の生成物 (25mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 360.1.

【0618】

実施例216

6-[3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリルの調製



40

【0619】

DMF (1ml) 中の3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-

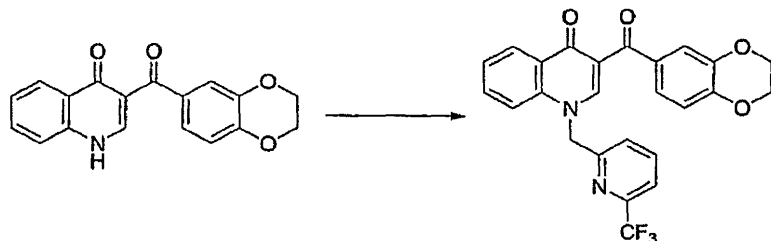
50

4-オン (70mg、0.228mmol、1当量) および水素化ナトリウム (11.8mg、0.296mmol、1.3当量) の混合物を室温で60分間攪拌した後、6-ブロモメチル-ピリジン-2-カルボニトリル (74.1mg、0.296mmol、1.3当量) を加えた。混合物を60分間攪拌し、水で反応停止し、酢酸エチルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィで精製して、所望の生成物 (17mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 424.1.

【0620】

実施例217

3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0621】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (70mg、0.228mmol) および2-ブロモメチル-6-トリフルオロメチル-ピリジン (71.1mg、0.296mmol) から、所望の化合物 (20mg)

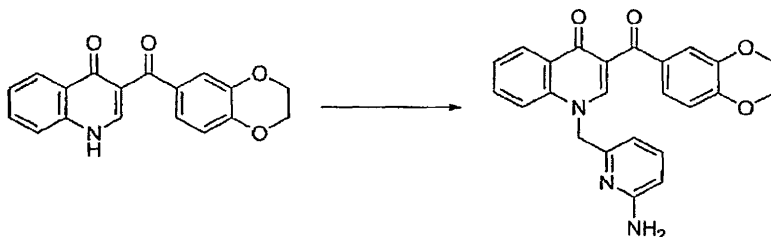
20

を得た。LCMS (M+H)⁺: 467.1.

【0622】

実施例218

1-(6-アミノ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



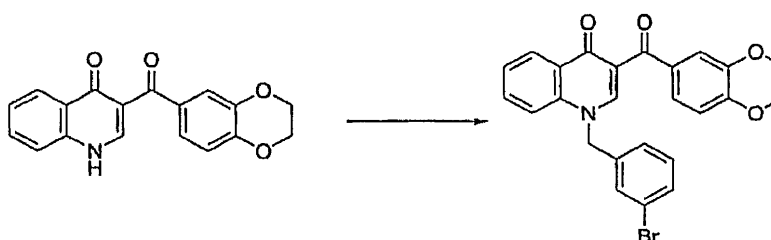
30

DMF (1mL) 中の3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (70mg、0.228mmol) および水素化ナトリウム (11.8mg、0.296mmol) の混合物を室温で60分間攪拌した後、N-[1-(2-ブロモ-1-メチル-エチリデンアミノ)-ビニル]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド (83.8mg、0.296mmol) を加えた。混合物を60分間攪拌し、水で反応停止し、酢酸エチルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィで精製した。精製した生成物をメタノール中のジエチルアミンで終末の間処理し、ろ過して、所望の生成物 (10mg) を得た。LCMS (M+H)⁺: 414.

【0623】

実施例219

1-(3-ブロモ-ベンジル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



50

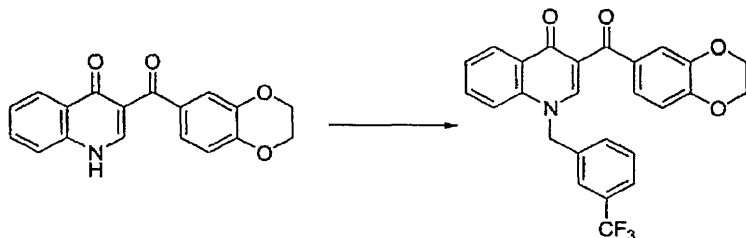
【0624】

実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (70mg、0.228mmol) および1-ブロモ-3-ブロモメチル-ベンゼン (74mg、0.296mmol) から、所望の化合物 (25mg) を得た。LCMS ($M+H$)⁺: 476.

【0625】

実施例220

3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-キノリン-4-オンの調製



10

【0626】

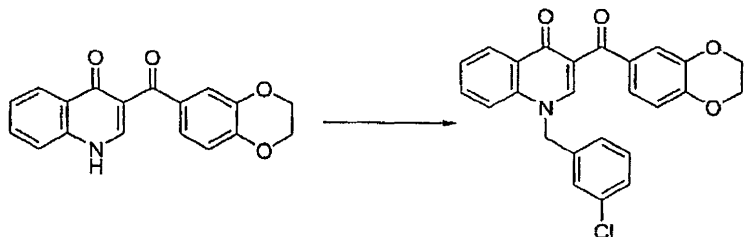
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (70.7mg、0.296mmol) および1-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼン (71.1mg、0.296mmol) から、所望の化合物 (21mg) を得た。LCMS ($M+H$)⁺: 466.

20

【0627】

実施例221

1-(3-クロロ-ベンジル)-3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オンの調製



30

【0628】

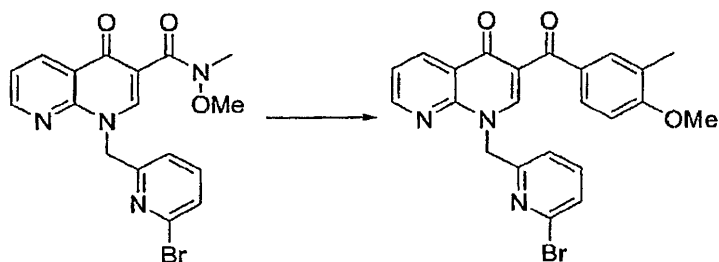
実施例1の段階3について記載のものに類似の実験条件で、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボニル)-1H-キノリン-4-オン (70mg、0.228mmol) および1-クロロ-3-クロロメチル-ベンゼン (71.1mg、0.296mmol) から、所望の化合物 (24mg) を得た。LCMS ($M+H$)⁺: 432.

【0629】

実施例222

1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-3-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1H-[1,8]ナフチリジン-4-オンの調製

40



【0630】

実施例60の段階6について記載のものに類似の実験条件で、1-(6-ブロモ-ピリジン-2-イ

50

ルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド (55mg、0.136mmol)、および塩化4-メトキシ-3-メチルフェニルマグネシウム (0.5ml、0.285mmol) から、所望の化合物を白色固体で得た。LCMS (M+H)⁺: 464.

【0631】

生物学の実施例1

前述の化合物がCCXCKR2へのケモカイン結合の有用な調節物質であることを示すために、複数の濃度の化合物をインビトロでスクリーニングして、CCXCKR2受容体からSDF-1を置換する能力を評価した。IC₅₀値の評価、試薬と細胞の項（下記参照）に詳述するとおり、化合物を¹²⁵I-標識したケモカイン存在下でCCXCKR2受容体を発現する乳腺細胞と混合した。次いで、複数の濃度で化合物が標識ケモカインをCCXCKR2受容体部位から置換する能力を、スクリーニング法により評価した。

10

【0632】

有効な調節物質であると思われる化合物は、20マイクロモル濃度 (μM) 以下であるが>500nMの濃度 (+)、より好ましくは>100nMから≤500nMの濃度 (++) で、少なくとも50%のSDF-1をCCXCKR2受容体から置換することができた。現在のところ、特に好ましい化合物は100nM以下の濃度 (+++) で少なくとも50%のSDF-1をCCXCKR2受容体から置換することができた。これらの基準を満たす例示的化合物を下記の表4に再掲する。化合物はすべて前述の実施例に記載のとおり、または容易に入手可能な出発原料を代わりに用いての関連する方法により調製した。

【0633】

(表4)

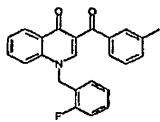
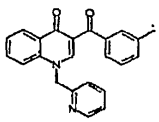
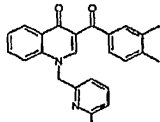
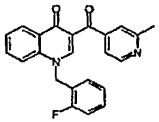
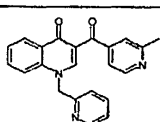
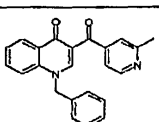
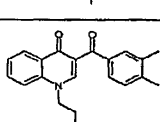
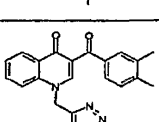
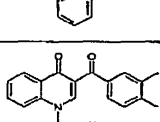
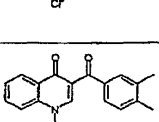
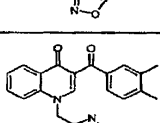
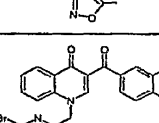
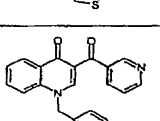
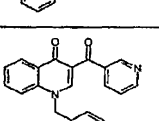
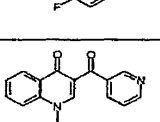
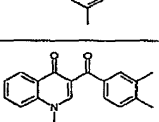
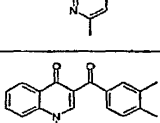
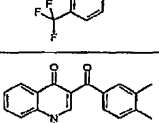
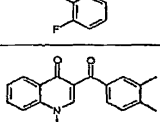
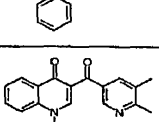
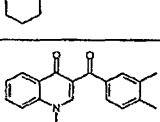
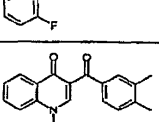
20

番号	構造	活性	番号	構造	活性
1		++	2		+
3		+	4		+++
5		+	6		+
7		+	8		+++
9		+++	10		+
11		+	12		+
13		+	14		+
15		+	16		+
17		+	18		++
19		+	20		+++

10

20

30

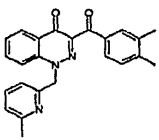
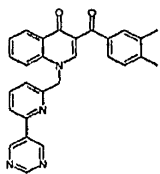
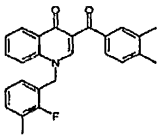
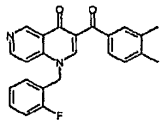
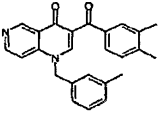
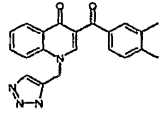
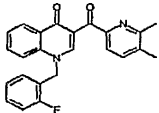
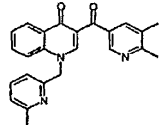
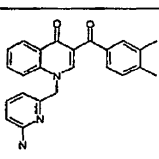
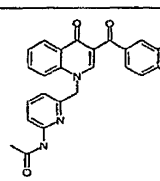
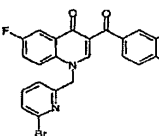
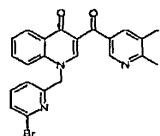
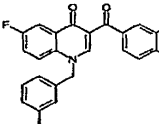
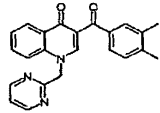
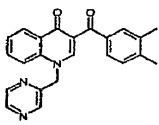
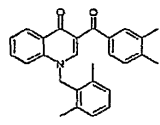
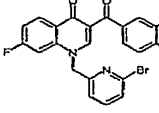
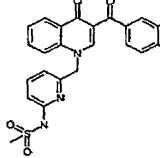
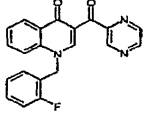
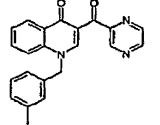
21		+++	22		+++
23		+++	24		+
25		+	26		+
27		+	28		+++
29		+++	30		++
31		+++	32		+++
33		+	34		+
35		+	36		+
37		+++	38		+
39		+++	40		+++
41		++	42		++

10

20

30

40

43		++	44		+++
45		+++	46		+
47		++	48		++
49		+++	50		+++
51		+++	52		++
53		+++	54		+++
55		+++	56		+++
57		+++	58		+
59		+++	60		++
61		+	62		+

10

20

30

40

63		+	64		+++
65		+++	66		+++
67		+++	68		+++
69		+++	70		+++
71		++	72		+
73		+++	74		+++
75		+++	76		+++
77		+++	78		++
79		+++	80		+++
81		+++	82		+++

10

20

30

40

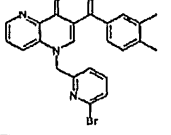
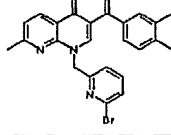
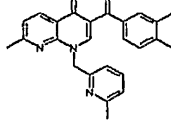
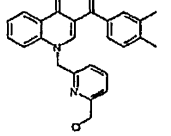
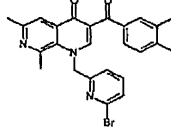
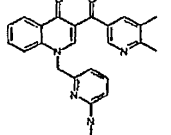
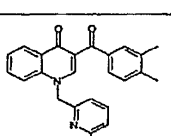
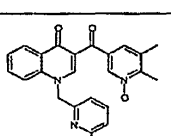
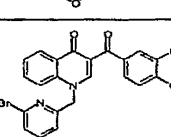
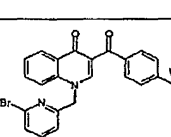
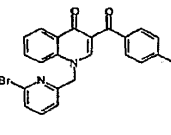
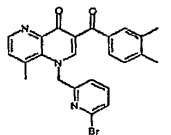
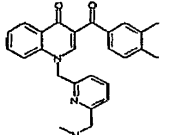
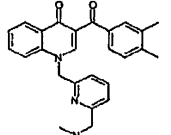
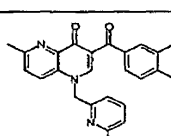
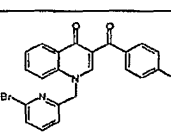
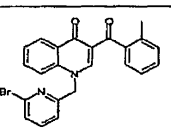
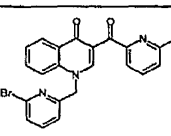
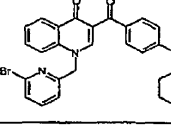
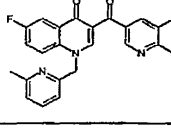
83		+	84		+
85		+++	86		+
87		+++	88		++
89		+++	90		+++
91		+++	92		+
93		+++	94		+++
95		+	96		+++
97		+++	98		+++
99		++	100		+++
101		+++	102		+++
103		+++	104		+++

10

20

30

40

105		+++	106		+++
107		+++	108		+++
109		+	110		+
111		++	112		++
113		+++	114		+++
115		+++	116		+
117		+	118		+
119		+++	120		+++
121		+++	122		++
123		+	124		+++

10

20

30

40

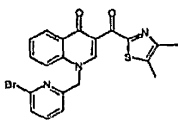
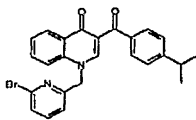
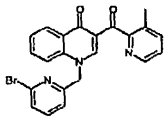
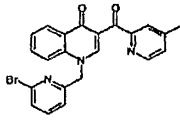
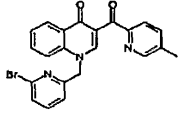
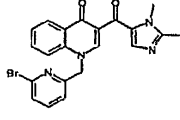
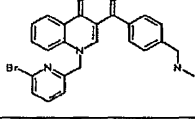
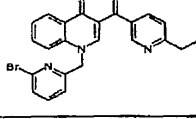
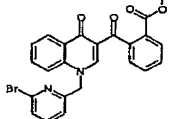
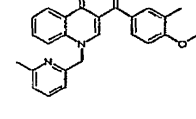
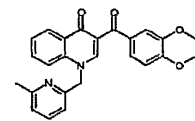
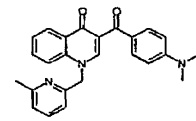
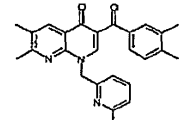
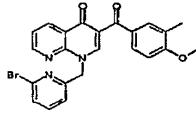
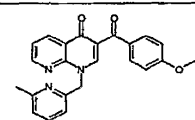
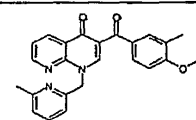
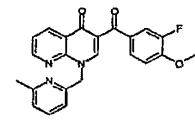
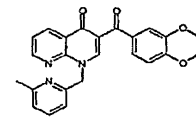
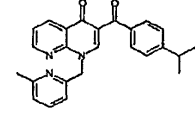
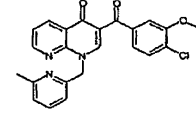
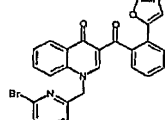
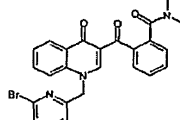
125		++	126		+++
127		++	128		+
129		+++	130		+++
131		+++	132		+++
133		+++	134		+++
135		+	136		+++
137		++	138		+++
139		+	140		+++
141		+++	142		+++
143		+++	144		+++
145		+++	146		++

10

20

30

40

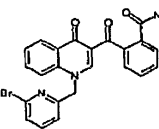
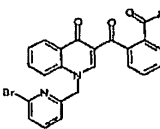
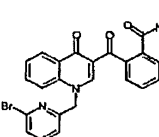
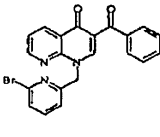
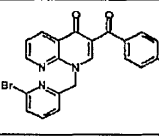
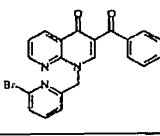
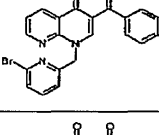
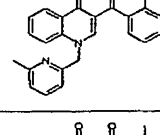
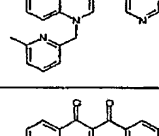
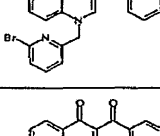
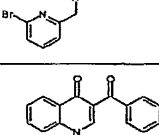
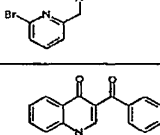
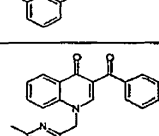
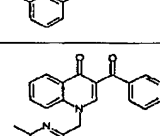
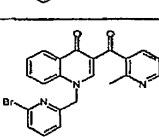
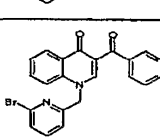
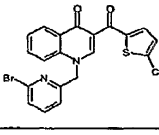
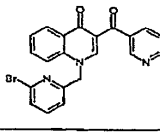
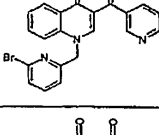
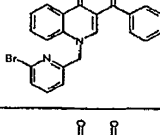
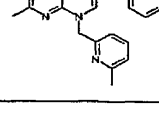
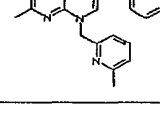
147		+++	148		+++
149		++	150		++
151		+++	152		+
153		++	154		+++
155		+++	156		+++
157		+++	158		+++
159		+++	160		+++
161		+++	162		+++
163		+++	164		+++
165		+++	166		+++
167		+	168		+++

10

20

30

40

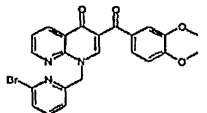
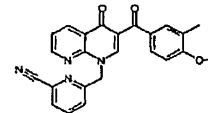
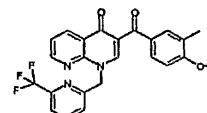
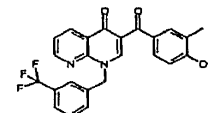
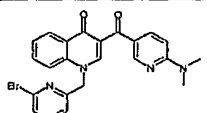
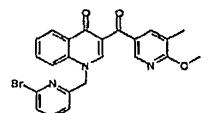
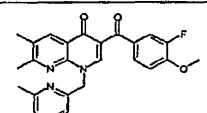
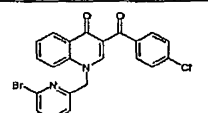
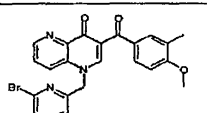
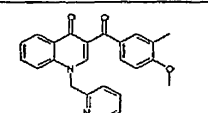
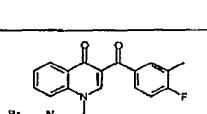
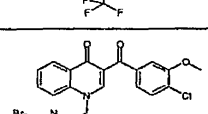
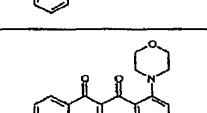
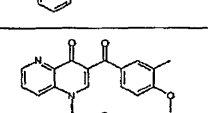
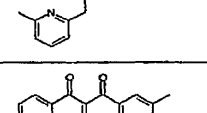
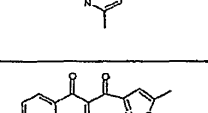
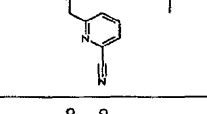
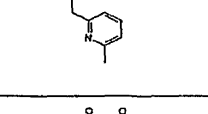
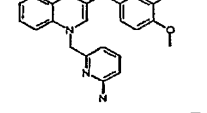
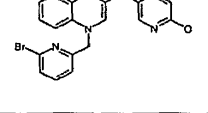
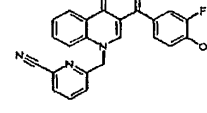
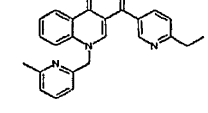
169		+	170		+
171		+++	172		+++
173		+++	174		+++
175		+++	176		+++
177		++	178		+++
179		+++	180		+++
181		+	182		+++
183		+++	184		+++
185		+++	186		+++
187		+++	188		+++
189		+++	190		++
191		++	192		++

10

20

30

40

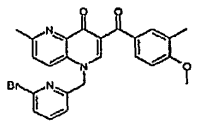
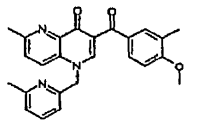
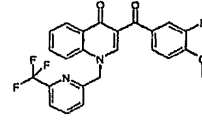
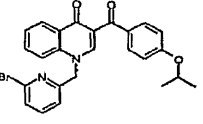
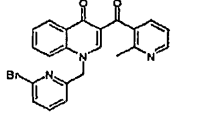
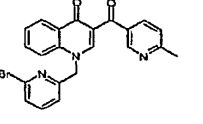
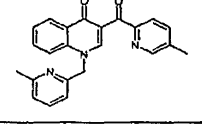
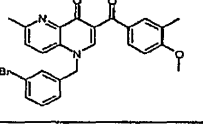
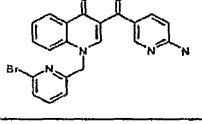
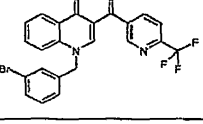
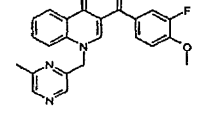
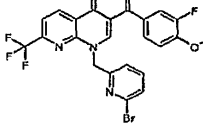
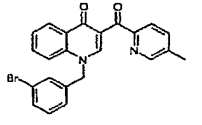
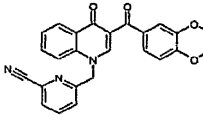
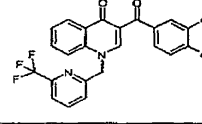
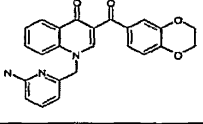
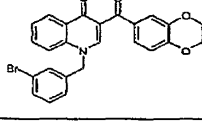
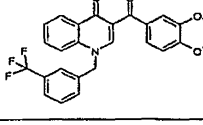
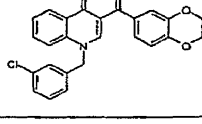
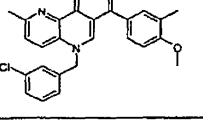
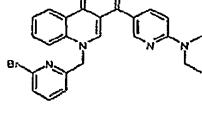
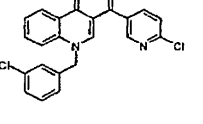
193		+++	194		+++
195		+++	196		+++
197		+++	198		+++
199		+	200		+++
201		+	202		+++
203		+++	204		+++
205		+++	206		+
207		+++	208		+
209		++	210		+
211		+++	212		+++
213		+	214		++

10

20

30

40

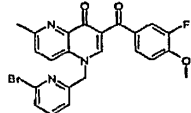
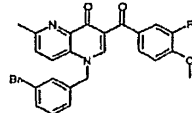
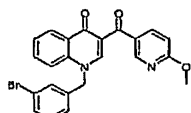
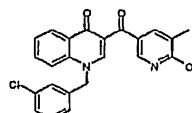
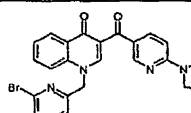
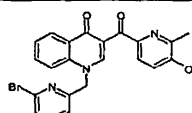
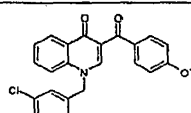
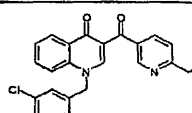
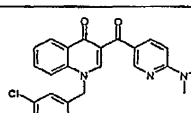
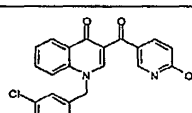
215		+++	216		+
217		+++	218		++
219		++	220		+++
221		+	222		+++
223		+	224		+
225		+++	226		+
227		+++	228		+++
229		++	230		++
231		+++	232		++
233		+++	234		++
235		+++	236		+

10

20

30

40

237		+	238		+
239		++	240		+++
241		++	242		+++
243		+++	244		++
245		+++	246		+++

【0634】

1. IC₅₀値の評価

試薬と細胞

¹²⁵I-標識SDF-1はPerkin-Elmer Life Sciences, Inc. (Boston, MA) から購入した。MCF-7 (腺癌; 乳腺) 細胞株はAmerican Type Culture Collection (Manassas, VA) から入手する、または／ならびに加湿インキュベーター内、5%CO₂/空気混合物、37℃で、10%ウシ胎仔血清 (FBS) (HyClone Logan, UT) およびウシインスリン (0.01mg/mL) (Sigma, St. Louis, MO) を添加したDMEM (Mediatech, Herndon, VA) 中で培養した。CCXCKR2を形質移入したMDA-MB-435Sを下記のとおり生成した。MDA-MB-435Sヒト乳癌細胞株はATCCから購入し、DMEM/10%FBS培地中で培養した。CCXCKR2をコードする遺伝子の完全コーディング配列 (a.k.a.CXCR7、hRDC1) をMCF-7細胞から、μMACs mRNA単離キット (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) を用いて単離した。DNA混入物を、RNeasyカラム (Qiagen, Inc., Valencia, CA) によるDNアーゼ消化により除去し、cDNAをGeneAmp RNA PCR Core Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) を用いて生成した。cDNA試料のPCRをTaq PCR Master Mix kit (Qiagen, Inc.) および5'および3'Not I部位を有するhRDC1プライマー

(hRDC1F 5'

GAATGCGGCCGCTATGGATCTGCATCTCTTCGACT-3' (配列番号:11),

hRDC1R 5'- GAATGCGGCCGCTCATTGGTGCTCTGCTCCAAG-3'

(配列番号:12))

を用いて実施した。Not I消化PCR生成物をNot I消化pcDNA3.1(+) (Invitrogen, Carlsbad, CA) に連結し、確認した配向および配列についてスクリーニングした。次いで、Maxiprep (Qiagen, Inc.) により細菌の終夜培養物からプラスミドDNAを単離した。プラスミドDNA (10 μg) をMDA-MB-435s細胞に加え、細胞をGene Pulser (Biorad laboratories, Hercules, CA) により電気穿孔 (0.22kV、960uF) した。電気穿孔の48時間後、細胞を選択培地 (1000 μg/ml G418) に移した。

【0635】

結合分析

標的化合物を試験して、MCF-7および/またはMDA-MB-435S細胞上のCCXCKR2部位に結合する能力を評価した。Dairaghi DJ, et al., HHV8-encoded vMIP-I selectively engages c

10

20

30

40

50

hemokine receptor CCR5. Agonist and antagonist profiles of viral chemokines., J. Biol. Chem. 1999 Jul 30; 274(31): 21569-74およびGosling J, et al., Cutting edge : identification of a novel chemokine receptor that binds dendritic cell- and T cell-active chemokines including ELC, SLC, and TECK., J. Immunol. 2000 Mar 15; 164(6):2851-6に記載のろ過プロトコルを用いての効率最大化放射性リガンド結合を用いた。

【0636】

これらのアッセイにおいて、MCF-7および/またはMDA-MB-435S細胞を標的化合物で調べ、これらの化合物が¹²⁵I放射能標識SDF-1を置換する能力を、DairaghiおよびGoslingに記載のプロトコルを用いて評価した。標的化合物を示された濃度までプレートに加え、次いで細胞と共にインキュベートした後、放射能標識ケモカイン (¹²⁵I SDF-1) を加えて、結合培地 (25mM HEPES、140mM NaCl、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂および0.2% ウシ血清アルブミン、pH7.1に調節) 中、4℃で3時間反応させた。次いで、すべてのアッセイを4℃で3時間、緩やかに攪拌しながらインキュベートした。すべての結合アッセイでインキュベーション後、反応物をPEI処理したGF/Bガラスフィルター (Packard) 上に細胞回収器 (Packard) を用いて吸引し、二回洗浄 (25mM HEPES、500mM NaCl、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂、pH7.1に調節) した。シンチラント (MicroScint 10、Packard) をウェルに加え、フィルターをPackard Topcountシンチレーション計数器で計数した。データをPrism (GraphPad Prism version 3.0a for Macintosh、GraphPad Software、www.graphpad.com) を用いてプロットした。

【0637】

配列表

配列番号：1 CCXCKR2コーディング配列

```
ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAAGTTCTCGGACATCAGCT
GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
TCGGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCTGTCTGC
ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCTTCTACCCCGAG
CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGCT
TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCCTGCTGGCCAGAGCCATC
TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
GTGGTGGTCTTCCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACA
TCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTC
ACGGCCCTGCATGTCACACAGTGCCTGTCTGCTGGTGCAGTGTGCGTCAACCCTG
TCCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCCTTCAT
CTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTC
TCAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA
```

配列番号：2 CCXCKR2アミノ酸配列

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKS VLLYTLSFIYIFIFVIGM
IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIADLWVVLTPVWVVS LVQHNQWPMGEL
TCKVTHLIFSINLFGSIFFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKM VRRVVCILVWLLAFC
VSLPDTYYLKT VTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVS VVLGFAPFSIIAVFYF
LLARAISSASDQEKHSSRKIIFS YVVVFLVCWLPHYHVA VLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYS AKTGLTKLIDASRVSE
TEYSALEQSTK

配列番号：3 CCXCKR2.2コーディング配列

ATGGATCTGCACCTCTTCGACTACGCCGAGCCAGGCAACTTCTCGGACATCAGCT
GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTTCATCTTC
GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAAACAGTGG
CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
TCAGCGGCATTTTCTTCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCGTCTGC
ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCCTTCTACCCCGAG
CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGCT
TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCCTGCTGGCCAGAGCCATC
TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
GTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACA
TCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTC
ACGGCCCTGCATGTACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCTG
TCCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCAT
CTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTG
TCGGAGACGGAGTACTCCGCCTTGGAGCAAAACGCCAAGTGA

10

20

配列番号：4 CCXCKR2.2アミノ酸配列

MDLHLFDYAEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKS VLLYTLSFIYIFIFVIGM
IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIADLWVVLTPVWVVS LVQHNQWPMGEL
TCKVTHLIFSINLFGSIFFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKM VRRVVCILVWLLAFC
VSLPDTYYLKT VTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVS VVLGFAPFSIIAVFYF
LLARAISSASDQEKHSSRKIIFS YVVVFLVCWLPHYHVA VLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYS AKTGLTKLIDASRVSE
TEYSALEQNAK

30

配列番号：5 CCXCKR2.3コーディング配列

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAACCTTCTCGGACATCAGCT
GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
TCGGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCTGTCTGC
ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCCTTCTACCCCGAG
CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGCT
TTGCCGTTCCCTTCTCCATTGTGCTGTCTTCTACTTCCTGCTGGCCAGAGCCATC
TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
GTGGTGGTCTTCCTTGTCTGCTGGTTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACAT
CTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTCA
CGGCCCTGCATGTCACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCTGT
CCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCATC
TTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTCT
CAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

10

20

配列番号：6 CCXCKR2.3アミノ酸配列

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKSVELLYTSLFIYIFIFVIGM
IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIADLWVVLTPVWVVS LVQHNQWPMGEL
TCKVTHLIFSINLFGSIFLTCMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKMVRRVVCILVWLLAFC
VSLPDTYYLKTVTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVS VVLGFAPFSIVAVFY
FLLARAISSSDQEKHSSRKIIFS YVVVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHA
LFTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYS AKTGLTKLIDASRV
SETEYSALEQSTK

配列番号：7 CCXCKR2.4コーディング配列

30

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAACCTTCTCGGACATCAGCT
GGCCATGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGTGATGTGTCCCAACA
TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATTTACATTTTCATCTTC
GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGAATATCCAGGCCAAGA
CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCCATTGCCGACCTGTG
GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCAGTCTCGTGCAGCACAACCAGTGG
CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTTCTCCATCAACCTCT
TCGGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGCTACCTCTCCATCACC
TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACGCCGTGTCTGTCTGC
ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTGACACCTACTACCTGAA
GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGTCCTTCTACCCCGAG
CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTCCGTTGTCTTGGGCT
TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCCTGCTGGCCAGAGCCATC
TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGATCATCTTCTCCTAC
GTGGTGGTCTTCCTTGTCTGCTGGCTGCCCTACCACGTGGCGGTGCTGCTGGACA
TCTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGGAGCACGCCCTCTTC
ACGGCCCTGCATGTCACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTGCGTCAACCCTG
TCCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGATGAAGGCCTTCAT
CTTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGATGCCTCCAGAGTC
TCAGAGACGGAGTACTCTGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

40

配列番号：8 CCXCKR2.4アミノ酸配列

50

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKS VLLYTLFSFIYIFIFVIGM
IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTPVWVVS LVQHNQWPMGEL
TCKVTHLIFSINLFGSIFFLT CMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKM VRRVVCILVWLLAFC
VSLPDTYYLKT VTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVS VVLGFAVPFSIIAVFYF
LLARAISSASSDQEKHSSRKIIFS YVVVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYS AKTGTLKLIDASRVSE
TEYSALEQSTK

配列番号：9 CCXCKR2.5コーディング配列

ATGGATCTGCATCTCTTCGACTACTCAGAGCCAGGGAAC TTCTCGGACATCAGCT
GGCCGTGCAACAGCAGCGACTGCATCGTGGTGGACACGGT GATGTGTCCCAACA
TGCCCAACAAAAGCGTCCTGCTCTACACGCTCTCCTTCATT TACATTTTCATCTTC
GTCATCGGCATGATTGCCAACTCCGTGGTGGTCTGGGTGA ATATCCAGGCCAAGA
CCACAGGCTATGACACGCACTGCTACATCTTGAACCTGGCC ATTGCCGACCTGTG
GGTTGTCCTCACCATCCCAGTCTGGGTGGTCACTCTCGTGC AGCACAACCAGTGG
CCCATGGGCGAGCTCACGTGCAAAGTCACACACCTCATCTT CTCCATCAACCTCT
TCAGCAGCATTTTCTTCCTCACGTGCATGAGCGTGGACCGC TACCTCTCCATCACC
TACTTCACCAACACCCCCAGCAGCAGGAAGAAGATGGTACG CCGTGTCTGTCTGC
ATCCTGGTGTGGCTGCTGGCCTTCTGCGTGTCTCTGCCTG ACACCTACTACCTGAA
GACCGTCACGTCTGCGTCCAACAATGAGACCTACTGCCGGT CCTTCTACCCCGAG
CACAGCATCAAGGAGTGGCTGATCGGCATGGAGCTGGTCTC CGTTGTCTTGGGCT
TTGCCGTTCCCTTCTCCATTATCGCTGTCTTCTACTTCCTG CTGGCCAGAGCCATC
TCGGCGTCCAGTGACCAGGAGAAGCACAGCAGCCGGAAGAT CATCTTCTCCTAC
GTGGTGGTCTTCTTGTCTGCTGGTTGCCCTACCACGTGGC GGTGCTGCTGGACAT
CTTCTCCATCCTGCACTACATCCCTTTCACCTGCCGGCTGG AGCACGCCCTCTTCA
CGGCCCTGCATGTCACACAGTGCCTGTGCTGGTGCCTGCTG CGTCAACCCTGT
CCTCTACAGCTTCATCAATCGCAACTACAGGTACGAGCTGAT GAAGGCCTTCATC
TTCAAGTACTCGGCCAAAACAGGGCTCACCAAGCTCATCGA TGCTCCAGAGTCT
CAGAGACGGAGTACTCCGCCTTGGAGCAGAGCACCAAATGA

10

20

配列番号：10 CCXCKR2.5アミノ酸配列

MDLHLFDYSEPGNFSDISWPCNSSDCIVVDTVMCPNMPNKS VLLYTLFSFIYIFIFVIGM
IANSVVVWVNIQAKTTGYDTHCYILNLAIDLWVVLTPVWVVS LVQHNQWPMGEL
TCKVTHLIFSINLFS SIFFLT CMSVDRYLSITYFTNTPSSRKKM VRRVVCILVWLLAFC
VSLPDTYYLKT VTSASNNETYCRSFYPEHSIKEWLIGMELVS VVLGFAVPFSIIAVFYF
LLARAISSASSDQEKHSSRKIIFS YVVVFLVCWLPYHVAVLLDIFSILHYIPFTCRLEHAL
FTALHVTQCLSLVHCCVNPVLYSFINRNYRYELMKAFIFKYS AKTGTLKLIDASRVSE
TEYSALEQSTK

30

【0638】

当業者であれば、提供する説明、図、および実施例から、添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物によって規定される本発明の範囲から逸脱することなく、本発明の様々な態様に改変および変更を加えうることを理解すると思われる。

40

【0639】

本明細書において言及されるすべての特許、特許出願、出版物および提示は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用される任意の文献と本明細書の教示との間のいかなる矛盾も後者を支持して解決されることになる。同様に、当技術分野において認められている語句の定義と本明細書において示される語句の定義との間のいかなる矛盾も後者を支持して解決されることになる。

【配列表】

0005175207000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 491/056	(2006.01)	C 0 7 D 491/056	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	C 0 7 D 405/06	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/502	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/4355	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 1 2 N 15/09	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 43/00	1 0 5
		C 1 2 N 15/00	A

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(72)発明者 メリキアン アニタ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン フランシスコ 17 ストリート 4150 # 25

(72)発明者 ライト ジョン ジェシー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 レッドウッド シティ ベアー アイスランド ロード 720 アpartment 107

(72)発明者 クラシンスキ アントニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 マウンテン ビュー ウェスト ミドルフィールド ロード 777 #192

(72)発明者 フー チェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 メンロ パーク ウェイバリー ストリート 250 #6

(72)発明者 ノヴァク アーロン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン ノゼ ミラベリ サークル 92

審査官 植原 克典

(56)参考文献 DATABASE REGISTRY RN:866727-30-2 , Chemical Library Supplier: Interchim, 2005年11月4日, p.1

Vales, Magali; Lokshin, Vladimir; Pepe, Gerard; Samat, Andre; Guglielmetti, Robert , Enaminone acylation: competitive formation of quinolin-4-one and isoquinolin-1-one derivatives, Synthesis, 2001年, (16), 2419-2426

Sandison, Arthur A.; Tennant, George, New heterocyclization reaction leading to cinnolin-4(1H)-one derivatives, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1974年, (18), 752-3

Silin, Olexiy V.; Savchenko, Timur I.; Kovalenko, Sergiy M.; Nikitchenko, Viktor M.; Ivachtchenko, Alexandre V., Synthesis of 5H-pyrazolo[4,3-c]quinolines, Heterocycles, 2004年, 63(8), 1883-1890

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/22-491/056

CA/REGISTRY(STN)