

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-519091

(P2016-519091A)

(43) 公表日 平成28年6月30日(2016.6.30)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 D	215/46	C S P	テーマコード (参考)
C07D 215/46	(2006.01)	C O 7 D	215/46	4 C O 3 1	
C07D 401/04	(2006.01)	C O 7 D	401/04	4 C O 6 3	
C07D 401/06	(2006.01)	C O 7 D	401/06	4 C O 7 6	
C07D 401/12	(2006.01)	C O 7 D	401/12	4 C O 8 4	
C07D 215/52	(2006.01)	C O 7 D	215/52	4 C O 8 6	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 220 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-503776 (P2016-503776)	(71) 出願人	515261114 ジェノシアンス フアルマ フランス国, エフー 13006 マルセイ ユ, リュ ドレナ 10
(86) (22) 出願日	平成26年3月13日 (2014.3.13)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月16日 (2015.11.16)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/IL2014/050273	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 國際公開番号	W02014/147611	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(31) 優先権主張番号	61/802,891		
(32) 優先日	平成25年3月18日 (2013.3.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規抗がん剤としてのキノリン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、キノリン誘導体、それらの製造、それらを含有する医薬組成物、及び薬剤としてそれらの用途を提供する。

本発明の活性化合物は、増殖性の腫瘍性疾患及び非腫瘍性疾患の治療に有用である。

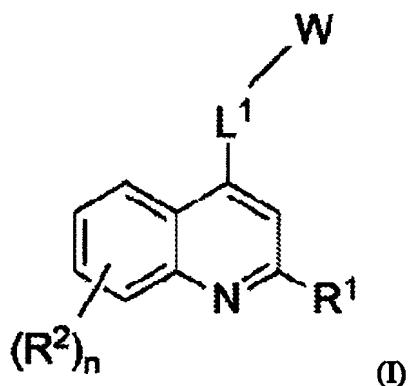
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物であって、

【化 1】



10

20

30

式中、

R¹が、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、O、N及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む、所望により置換されたヘテロ芳香族の5～9員環から選択され；

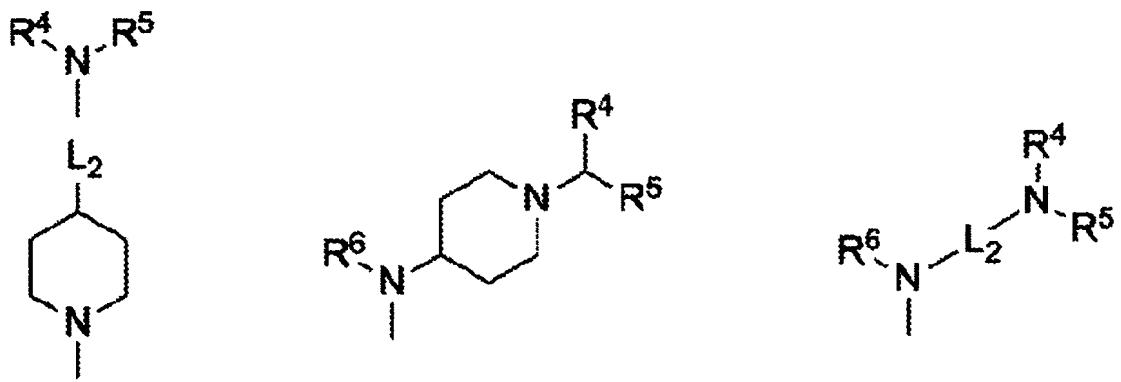
R²が、C₁、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキル、NR⁷-(CO)-R⁸、NR⁷-(CO)-O-R⁸、NR⁷-(CO)-NR⁷R⁸、O-(CO)R⁷、O-(CO)-O-R⁷、O-(CO)-NR⁷R⁸、(CO)R⁷、(CO)-O-R⁷、(CO)-NR⁷R⁸、SO₂-R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷-SO₂-R⁸から選択され、R⁷及びR⁸が、独立して水素、C₁～C₆アルキル、フェニル(C₁、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)又はベンジル(C₁、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルアリール及びヘテロアリールを表し；

L¹が、結合又は所望により置換されたC₁～C₁₄アルキル(-R³)、N(-R³)、C=O、(CO)-O、(CO)-NR⁷、及びOから選択され；

nが、0、1、2、3又は4であり；

Wが、

【化2】



から選択され、式中、

L_2 が、結合、又は所望により置換された $C_1 \sim C_{14}$ アルキル(- R^3)、 $N(-R^3)$ 、 $C=O$ 、(CO)- O 、(CO)- NR^7 、及び O から選択され；式中、 R^3 はH、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクロアルキル、所望により置換された $C_1 \sim C_8$ -アルキル、所望により置換された $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、所望により置換された $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、所望により置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、及び所望により置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニルから選択され；式中、 R^7 は上記の定義の通りであり；

R^4 及び R^5 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はフェニル(C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)又はベンジル(フェニル基がC1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基で所望により置換された)又は $CH_2 - CH_2 -$ フェニル(フェニル基がC1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基で所望により置換された)、(CO)- R^7 、(CO)- OR^7 、(CO)- NR^7R^8 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、単環式又は二環式ヘテロアリールから選択され、あるいは、 R^4 及び R^5 は連結して複素環式基を形成しており；

R^6 が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、単環式又は二環式シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；

用語「所望により置換された」が、C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択された一つ又は複数の置換基と所望により置換されていることを意味し、 R^7 及び R^8 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル(C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)又はベンジル(C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルアリール及びヘテロアリールを表す；

式(I)の化合物、並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロド

10

20

30

40

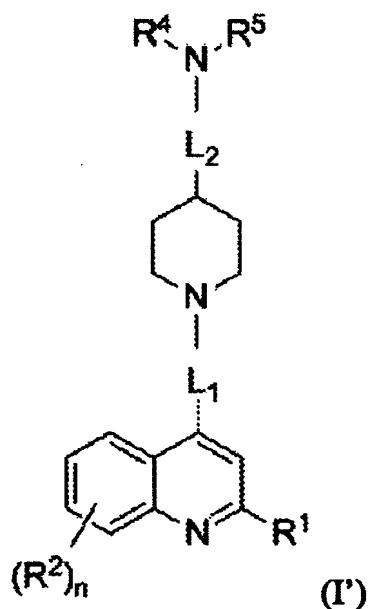
50

ラッグ。

【請求項 2】

L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び n が請求項1で定義された通りである、式(I')の請求項1に記載の化合物；

【化3】



10

20

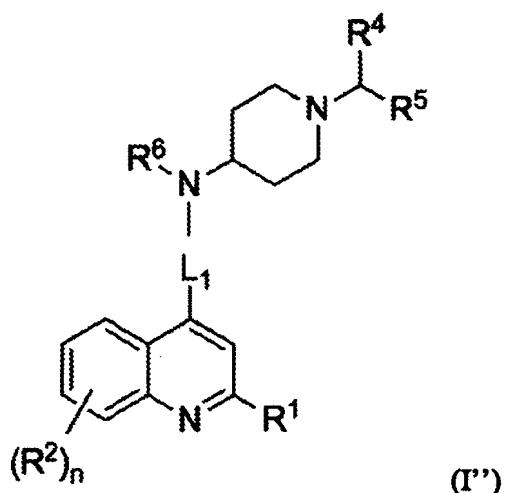
30

及びそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグ。

【請求項 3】

L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び n が請求項1で定義された通りである、式(I'')の請求項1に記載の化合物；

【化4】



40

及びそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグ。

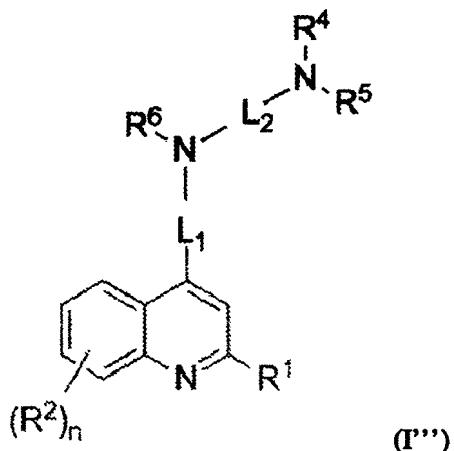
【請求項 4】

L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び n が請求項1で定義された通りである、式

50

(I'')の請求項1に記載の化合物；

【化5】



10

20

30

40

50

及びそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグ。

【請求項5】

以下から選択される、請求項1に記載の化合物：

2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I - 3) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (II - 3) ;

2 - フェニル - 4 - ([1 , 4'] - ビピペリジン - 1' - イル) キノリン (III - 3) ;

2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (IV - 1) ;

2 - フェニル - 4 - [(4 - モルフォリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 イル] キノリン (V - 1) ;

2 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VI - 5) ;

2 - (4 - プロモ - フェニル) - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VII - 4) ;

2 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VII - 5) ;

2 - (1 , 1' - ピフェニル) - 4 - イル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (IX - 1) ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X - 5) ;

2 - (1 , 1' - ピフェニル) - 4 - イル - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XI - 1) ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XI - 3) ;

2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XI - 7) ;

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XIV - 7) ;

2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XV - 7) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X V I - 3) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン (X V I I - 5) ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリン (X V I I I - 1) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X I X - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン (X X - 4) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(1 . 4 ' - ピペリジン) - 1 ' - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (t e r t - ブチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I I I - 1) ;
 2 - (2 - ナフチル) - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I V - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - { 2 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - イル } キノリントリフルオロ酢酸塩 (X X V - 6) .
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 イル] キノリン (X X V I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリン (X X V I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X V I I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X I X - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X X - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X X I - 1) ;
 N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド (X X X I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノメチル] キノリン (X X X I I I - 1) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X X I V - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X X V - 1) ;
 N¹, N¹ - ジメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I - 1) ;
 N¹, N¹, N² - トリメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I I - 1) ;
 N¹, N¹, N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメチル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I I I - 1) ;
 N¹, N¹, N³ - トリメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) - キノリン - 4 - イル] - プロパン - 1 , 3 - ジアミン (X X X I X - 1) ;
 N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミントリフルオロ酢酸塩 (X L - 2) ;

10

20

30

40

50

N¹, N¹-ジメチル-N³- (2-フェニルキノリン-4-イル) プロパン-1, 3-ジアミン (XLI-1) ;
 N¹, N¹-ジメチル-N³- [2-(ナフタレン-2-イル) キノリン-4-イル] プロパン-1, 3-ジアミン (XLII-1) ;
 N-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド (XLIII-1) ;
 N¹, N¹-ジメチル-N³- (7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-イルメチル)-プロパン-1, 3-ジアミン (XLIV-1) ;
 2-フェニル-4-{1-[4-(モルホリノ)-ペペリジニル]-エタ-1-イル} キノリン (XLV-1)。

10

【請求項 6】

以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物 :

2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (I-4) ;
 7-クロロ-2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (II-4) ;
 2-フェニル-4-([1,4']-ビペペリジン-1'-イル) キノリン塩酸塩 (II-I-4) ;
 2-フェニル-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (IV-2) ;
 2-フェニル-4-[(4-モルフォリン-4-イル) ペペリジン-1-イル] キノリン塩酸塩 (V-2) ;
 2-(2-ナフチル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (VI-6) ;
 2-(4-ブロモ-フェニル)-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (VII-5) ;
 2-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (VII-I-6) ;
 2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (IX-2) ;
 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (X-6) ;
 2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (XI-2) ;
 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (XI-I-4) ;
 2-(4-メチル-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (XI-II-8) ;
 2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (XI-IV-8) ;
 2-(4-メトキシ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ペペリジン-1-イル) キノリン塩酸塩 (XV-8) ;
 7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ペペリジン-1-イル]-エタ-1-イル} キノリン塩酸塩 (XVI-4) ;
 7-クロロ-2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ペペリジン-1-イルメチル] キノリン塩酸塩 (XVII-6) ;
 4-[4-(N,N-ジエチルアミノ) ペペリジン-1-イルカルボニル]-2-フェニル-キノリン塩酸塩 (XVII-I-2) ;
 2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ペペリジン-1-イル]-エタ-1-イル} キノリン塩酸塩 (XI-X-3) ;

20

30

40

50

2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル]
キノリン塩酸塩 (X X - 5) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 -
イル } - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I - 4) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - [(1 . 4 ' - ピペリジン) - 1 ' - イル] - エタ - 1 - イル }
キノリン塩酸塩 (X X I I - 4) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (t e r t - ブチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル]
- エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I I I - 2) ;

2 - (2 - ナフチル) - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1
- イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I V - 3) ; 10

2 - フェニル - 4 - { 2 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル]
- プロパン - 2 - イル] キノリントリフルオロ酢酸塩 (X X V - 6) .

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン
- 1 - イル] キノリン塩酸塩 (X X V I - 4) ;

2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル)
キノリン塩酸塩 (X X V I I - 2) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キ
ノリン塩酸塩 (X X V I I I - 2) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - ベンジルピペリジン - 4 - イ
ル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X I X - 2) ; 20

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリ
ジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X X - 3) ;

2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イ
ル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X X I - 2) ;

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 -
カルボキサミド塩酸塩 (X X X I I - 2) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノメチ
ル] キノリン塩酸塩 (X X X I I I - 2) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ -
1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X X I V - 2) ; 30

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミ
ノ] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X X V - 2) ;

N¹ , N¹ - ジメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタ
ン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I - 2) ;

N¹ , N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル)
- エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I I - 2) ;

N¹ , N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメ
チル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I I I - 2) ;

N¹ , N¹ , N³ - トリメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) - キノリン - 4 - イ
ル] - プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X X X I X - 2) ; 40

N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジ
アミントリフルオロ酢酸塩 (X L - 2) ;

N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジ
アミン塩酸塩 (X L I - 2) ;

N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル] プロ
パン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X L I I - 2) ;

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カ
ルボキサミド塩酸塩 (X L I I I - 2) ;

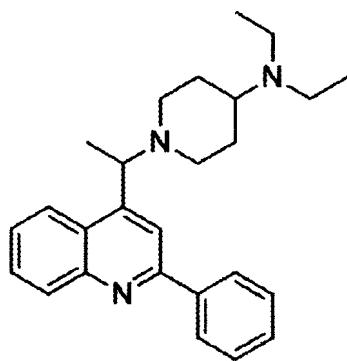
N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - (7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) -
プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X L I V - 2) ; 50

2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X L V - 1) ;

【請求項 7】

式 (I a) の請求項 1 に記載の化合物 (X IX - 2) :

【化 6】



(Ia)

10

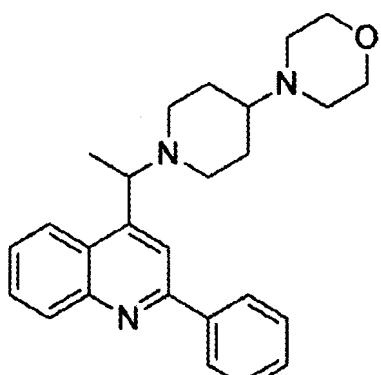
又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 8】

式 (I b) の請求項 1 に記載の化合物 (X LV - 1) :

【化 7】



(Ib)

30

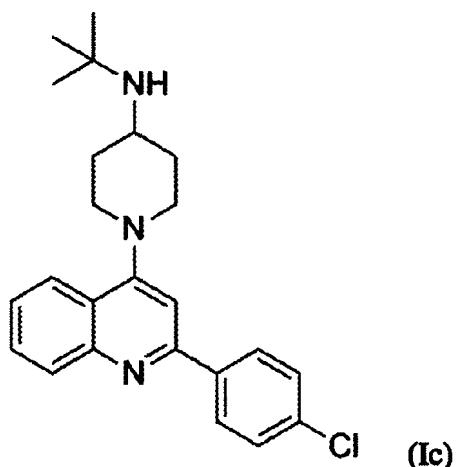
又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

式 (I c) の請求項 1 に記載の化合物 (X XI - 3) :

40

【化 8】



10

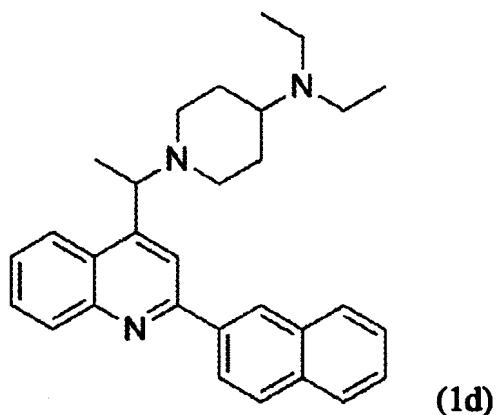
又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

式(I d)の請求項1に記載の化合物(XXIV-2)：

【化 9】

20



30

又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

【請求項 11】

請求項1～10のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物、又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、及び薬剤的に許容できるアジュバント、希釈剤又は担体を含む、医薬組成物。

40

【請求項 12】

一つ又は複数の抗悪性腫瘍薬を併せてさらに含む、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項1～10のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物がナノ粒子内で製剤化又は共製剤化される、請求項11及び12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

ナノ粒子が高分子生分解性組成物を含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

高分子が、7～240kDaの分子量を有するポリ(DL-乳酸-グリコール酸)共重合体；又は分子比が95：5～50：50であるポリ乳酸(PLA)及びポリグリコール

50

酸(P G A)の共重合体に基づく、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

ナノ粒子がリソソーム(lisosomal)生分解性組成物を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

ナノ粒子が生体適合性の重合体又は共重合体を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

ナノ粒子がポリエチレングリコール(P E G)と共有結合的又は非共有結合的に結合している、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

ナノ粒子が約 8 0 ~ 約 6 0 0 nm の平均サイズを有する、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物が少なくとも 1 つの治療効果のある抗がん剤と結合(associated with)している、請求項 1 3 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

経口投与、非経口投与、点眼、経鼻投与又は吸入に適した、請求項 1 3 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

ナノ粒子が P L G A ナノ粒子、P L G A - P E G ナノ粒子(ブロック体 A B 、 B A 、 A B A 又は B A B 、ここで A = P L G A 及び B = P E G)及び標的化ナノ粒子から選択される物品を含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

ナノ粒子がシグナル伝達モチーフを含有する標的化ナノ粒子である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物及び治療有効量の一つ又は複数の抗悪性腫瘍薬の組み合わせを含む医薬組成物であって、前記組み合わせを構成する成分ががん治療における同時使用、個別使用又は順次使用のためのものである、上記医薬組成物。

【請求項 2 5】

抗悪性腫瘍薬が、エベロリムス、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、トラベクテジン、アブラキサン、T L K 2 8 6 、 A V - 2 9 9 、 D N - 1 0 1 、パゾパニブ、G S K 6 9 0 6 9 3 、 R T A 7 4 4 、 O N 0 9 1 0 . N a 、 A Z D 6 2 4 4 (A R R Y - 1 4 2 8 8 6)、A M N - 1 0 7 、 T K I - 2 5 8 、 G S K 4 6 1 3 6 4 、 A Z D 1 1 5 2 、エンザスタウリン、バンデタニブ、A R Q - 1 9 7 、 M K - 0 4 5 7 、 M L N 8 0 5 4 、 P H A - 7 3 9 3 5 8 、 R - 7 6 3 、 A T - 9 2 6 3 、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ(dasatanib)、ニロチニブ、デカタニブ(decatanib)、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、L e p - e t u 、ノラトレキシド、a z d 2 1 7 1 、バタブリン(batabulin)、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン(tetrandrine)、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ(ticilimumab)、イピリムマブ、ゴシポール、B i o 1 1 1 、 1 3 1 - I - T M - 6 0 1 、 A L T - 1 1 0 、B I O 1 4 0 、 C C 8 4 9 0 、シレンジタイド、ジャイマテカン.I L 1 3 - P E 3 8 Q Q R 、 T N O 1 0 0 1 、 I P d R 1 、 K R X - 0 4 0 2 、ルカントン、L Y 3 1 7 6 1 5 、ネウラジアブ(neuradiab)、ビテスパン(vitespan)、R t a 7 4 4 、 S d x 1 0 2 、タランパネル(talampanel)、アトラセンタン、X r 3 1 1 、ロミデプシン、A D S - 1 0 0 3 8 0 、スニチニブ、5 - フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタбин、ドキソルビシン、イリノテカン、リポソームドキソルビシン、5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、Z K - 3 0 4 7 0 9 、セリ

10

20

30

40

50

シクリブ、P D 0 3 2 5 9 0 1、A Z D - 6 2 4 4、カペシタビン、L - グルタミン酸、N - [4 - [2 - (2 - アミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) エチル] ベンゾイル] - ニナトリウム塩(七水和物)、カンプトテシン、P E G 標識イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール(anastrazole)、エキセメスタン、レトロゾール、D E S (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、I M C - 1 C 1 1、C H I R - 2 5 8 、3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、バタラニブ、A G - 0 1 3 7 3 6、A V E - 0 0 0 5 、[D - S e r (B u t)₆ , A z g l y₁₀] (p y r o - G l u - H i s - T r p - S e r - T y r - D - S e r (B u t) - L e u - A r g - P r o - A z g l y - N H₂ 酢酸塩 [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ - (C₂H₄O₂)_x 、式中、x = 1 ~ 2 . 4] の酢酸塩、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メgestroール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メgestroール、C P - 7 2 4 7 1 4 ; T A K - 1 6 5 、H K I - 2 7 2 、エルロチニブ、ラパタニブ(lapatanib)、カネルチニブ、A B X - E G F 抗体、エルビタックス(erbitux)、E K B - 5 6 9 、P K I - 1 6 6 、G W - 5 7 2 0 1 6 、ロナファミブ、B M S - 2 1 4 6 6 2 、チピファルニブ；アミホスチン、N V P - L A Q 8 2 4 、スペロイルアニリドヒドロキサム酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、F K - 2 2 8 、S U 1 1 2 4 8 、ソラフェニブ、K R N 9 5 1 、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット・グラン桿菌(B C G)ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネット、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、グリベック(gleevec)、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、リュープロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサンtron、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロン酸、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、1 3 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスターード、ウラシルマスターード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デオキシリジン(5-deoxyuridine)、シトシンアラビノシド、6 - メルカプトプリン(6-mecaptopurine)、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンプラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン(razoxin)、マリマstatt(marimastat)、C O L - 3 、ネオバstatt(neovastat)、B M S - 2 7 5 2 9 1 、スクアラミン、エンドスタチン、S U 5 4 1 6 、S U 6 6 6 8 、E M D 1 2 1 9 7 4 、インターロイキン - 1 2 、1 M 8 6 2 、アンジオスタチン、ビタキシン(vitaxin)、ドロロキシフェン、イドキシフェン(idoxyfene)、スピロノラクトン、フィナステリド、シメチジン(cimitidine)、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ(bortezomib)、パクリタキセル、イリノテカン、トポテカン、ドキソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ(モノクローナル抗体)及びエルビタックス(erbitux)、クレモフォール非含有パクリタキセル、エポチロンB(epithilone B)、B M S - 2 4 7 5 5 0 、B M S - 3 1 0 7 0 5 、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、E R A - 9 2 3 、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、T S E - 4 2 4 、H M R - 3 3 3 9 、Z K 1 8 6 6 1 9 、P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4 、V X - 7 4 5 、P D 1 8 4 3 5 2 、ラパマイシン、4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、テムシロリムス、A P - 2 3 5 7 3 、R A D 0 0 1 、A B T - 5 7 8 、B C - 2 1 0

10

20

30

40

50

、 L Y 2 9 4 0 0 2 、 L Y 2 9 2 2 2 3 、 L Y 2 9 2 6 9 6 、 L Y 2 9 3 6 8 4 、 L Y 2 9 3 6 4 6 、 ワートマニン、 Z M 3 3 6 3 7 2 、 L - 7 7 9 , 4 5 0 、 P E G - フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロン酸(zolendronate)、ブレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグインターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 a、ペゲインターフェロン - 2 b、インターフェロン - 2 b、アザシチジン、P E G - L - アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン - 1 1 、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン - 2 、メガストロール、ナイトロジエンマスターード、メチルブレドニゾロン、イブリツモマブ・チウキセタン(ibritumomab tiuxetan)、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロン酸(editronate)、ミトタン、シクロスボリン、リポソームダウノルビシン、E d w i n a - アスパラギナーゼ、ストロンチウム 8 9 、カソピタント、ネツピタント、N K - 1 受容体拮抗薬、パロノセトロン、アプレビタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルブレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、s s ペグフィルグラスチム(sspegfilgrastim)、エポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファ、イピリムマブ(ipilimumab)、ベムラフェニブ、F L T - 3 阻害剤、V E G F R 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、P I K - 1 修飾薬、m T O R 阻害剤、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、c - M E T 阻害剤、P A R P 阻害剤、C d k 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、I G F R - T K 阻害剤、抗H G F 抗体、P I 3 キナーゼ阻害剤、A K T 阻害剤、J A K / S T A T 阻害剤、チェックポイント - 1 又は 2 阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、M a p キナーゼキナーゼ(m e k) 阻害剤、V E G F 捕捉抗体、並びにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 2 又は請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

【請求項 2 6】

持続放出又は徐放に適した、請求項 1 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

治療用の、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

増殖性疾患及び／又は腫瘍性疾患の治療及び／又は予防のための治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

増殖性疾患及び／又は腫瘍性疾患が、癌腫；食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、脾臓、前立腺、又は胃のがん；白血病（例えば、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、急性前骨髓球性白血病(A P L)、急性T細胞リンパ芽球性白血病、成人T細胞白血病、好塩基球性白血病、好酸球性白血病、顆粒球性白血病、毛様細胞性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、巨核球性白血病、小骨髓芽球性白血病、单球性白血病、好中球性白血病及び幹細胞性白血病）；悪性リンパ腫、悪性黒色腫；骨髓増殖性疾患；肉腫；中枢神経系の腫瘍；生殖系腫瘍；精巣がん；甲状腺がん；星状細胞腫；結腸がん、メラノーマ、並びに新形成の混合型からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 0】

増殖性疾患及び／又は腫瘍性疾患の治療及び／又は予防のための方法であって、治療有効量の、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 1 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とするヒト又は動物に投与するステップを含む、上記方法。

【請求項 3 1】

がん幹細胞(C S C)、腫瘍始原細胞、がんと関連する間葉状細胞、間葉系がん性細胞

50

、又は間葉系細胞の増殖又は分化を阻害する方法であって、治療有効量の、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項11～26のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とするヒト又は動物に投与するステップを含む、上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規キノリン誘導体、それらの製造、それらを含む医薬組成物及び薬剤としてのそれらの用途に関する。本発明の活性化合物は、増殖性の腫瘍性疾患及び非腫瘍性疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

本願の全体にわたって言及される全ての刊行物は、本明細書で引用される全ての参照を含む、参照によって本明細書に完全に援用される。

【0003】

新規抗がん剤を発見するためのアプローチは、近年、細胞に基づくスクリーニングからより機構に基づくアプローチへと進化してきており、例えば、プロテインキナーゼ阻害剤の開発によって、多くの標的にに基づく薬剤がもたらされている。しかし、標的にに基づくスクリーニング検査は、細胞全体、標的機能に対する多くの追加の影響から成る細胞環境という枠の中での、薬効を予測することができない。一方、細胞スクリーニングにおける予期せぬ作用によって、他の標的又は相互作用が示唆されることがある。又は、がんの増殖及び転移の分子的理解は、がん幹細胞(CSC)の理論と共に、今も発展中である。このような状況において、新規抗がん剤の開発は、なお、予測不可能な結果を伴う独特な挑戦、及び新規の革新的な化合物を目的とした場を代表するものである。

【0004】

本発明者は、様々なヒトがん細胞株(LNCaP、SKBr3、HePG2、HT29、B16F10、SK-MEL-28、U87-MG、BxPC-3、Capan-1、Capan-2、MIA PaCa-2、Panc-1、MOLM-14、U937、KG-1、Kasumi-1、HL60、NB4、SKM-1)に対して新規の2-アリールキノリン化合物ライブラリーを作製及びスクリーニングし、ある症例において、広く治療後のがんの再発及び再燃の原因とされるヒトがん幹細胞(CSC)に対する追加の活性を示す新規の抗がん剤を発見した。ALDHアッセイががん幹細胞の機能的マーカーとして使用されて、CSCに対する活性が記述された(Greve, B. et al. Cytometry A 2012 (81) 284-293, Liu, S. et al. PLoS One 2013 (25) e81050, Ran, D. et al. Exp. Hematol. 2009 (37) 1423-1434, Cheung, A. M. et al. Leukemia 2007 (21) 1423-1430, Pearce, D. J. et al. Stem Cells 2005 (23) 752-760)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、本発明の1つの目的は、種々の生物における細胞増殖を予防又は阻害するための活性薬剤を提供すること、及びそれらの合成法を提供することである。

【0006】

本発明の別の目的は、単独の、又は他の活性薬剤と組み合わせた治療有効量の少なくとも1つの本発明の活性薬剤、及び薬剤的に許容できるアジュバント、希釈剤又は担体を含む医薬組成物を提供することである。

【0007】

本発明の別の目的は、治療で使用するための活性薬剤を提供することである。

【0008】

本発明の別の目的は、増殖性疾患及び/又は腫瘍性疾患を治療及び/又は予防するための方法を提供することである。

【0009】

10

20

30

40

50

本発明の別の目的は、がん幹細胞（CSC）、腫瘍始原細胞、がんと関連する間葉状細胞、間葉系がん性細胞、又は間葉系細胞の増殖又は分化を阻害するための方法を提供することがある。

【0010】

本発明の上記及び他の目的及び利点は、記述が進むにつれて明らかとなる。

【課題を解決するための手段】

【0011】

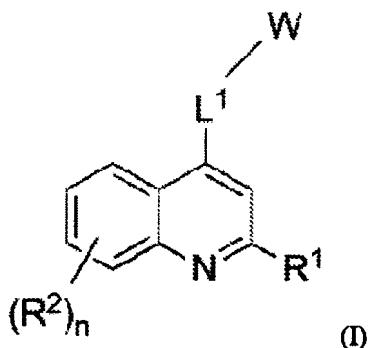
本発明は式（I）の化合物、並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供し、

【0012】

【化1】

10

20



30

40

式中、

R¹は、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、O、N及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む、所望により置換されたヘテロ芳香族の5～9員環から選択され；

R²は、C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキル、NR⁷- (CO)-R⁸、NR⁷- (CO)-O-R⁸、NR⁷- (CO)-NR⁷R⁸、O-(CO)R⁷、O-(CO)-O-R⁷、O-(CO)-NR⁷R⁸、(CO)R⁷、(CO)-O-R⁷、(CO)-NR⁷R⁸、SO₂-R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷-SO₂-R⁸から選択され、R⁷及びR⁸は、独立して水素、C₁～C₆アルキル、フェニル（C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された）又はベンジル（C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルアリール及びヘテロアリールを表し；

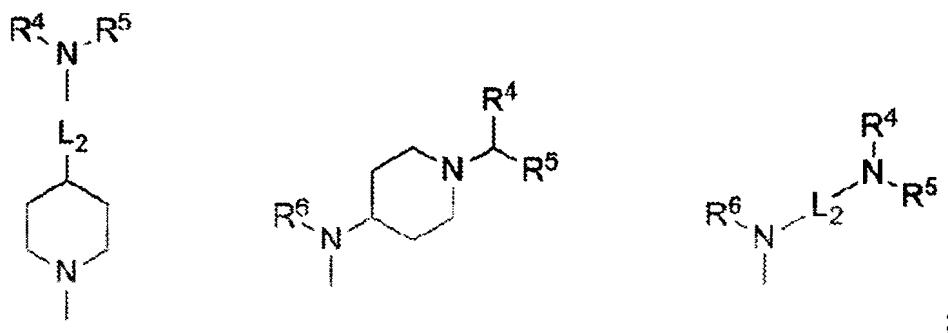
L¹は、結合又は所望により置換されたC₁～C₁₄アルキル(-R³)、N(-R³)、C=O、(CO)-O、(CO)-NR⁷、及びOから選択され；

nは、0、1、2、3又は4であり；

Wは、

【0013】

【化2】



から選択され、式中、

L_2 は、結合、又は所望により置換された $C_1 \sim C_{14}$ アルキル(- R^3)、 $N(-R^3)$ 、 $C=O$ 、(CO)- O 、(CO)- NR^7 、及び O から選択され；式中、 R^3 はH、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクロアルキル、所望により置換された $C_1 \sim C_8$ -アルキル、所望により置換された $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、所望により置換された $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、所望により置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、及び所望により置換された $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニルから選択され；式中、 R^7 は上記の定義の通りであり；

R^4 及び R^5 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又はフェニル(C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)又はベンジル(フェニル基がC1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基で所望により置換された)又は $CH_2 - CH_2 -$ フェニル(フェニル基がC1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基で所望により置換された)、(CO)- R^7 、(CO)- OR^7 、(CO)- NR^7R^8 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、単環式又は二環式ヘテロアリールから選択され、あるいは、 R^4 及び R^5 は連結して複素環式基を形成してあり；

R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、単環式又は二環式シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；

用語「所望により置換された」は、C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択された一つ又は複数の置換基と所望により置換されていることを意味し、 R^7 及び R^8 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル(C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)又はベンジル(C1、F、I、Br、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一つ又は複数のハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキニルアリール及びヘテロアリールを表す。

【0014】

いくつかの特定の実施形態では、本発明は、 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及びnが上記で定義された通りである、式(I')の化合物

10

20

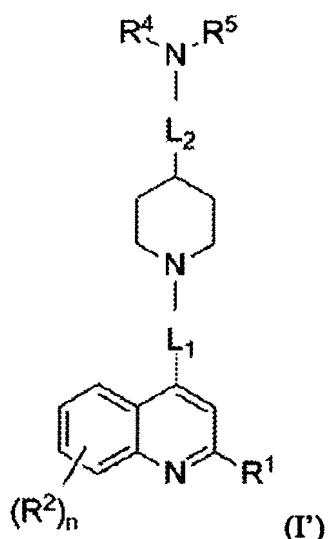
30

40

50

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



20

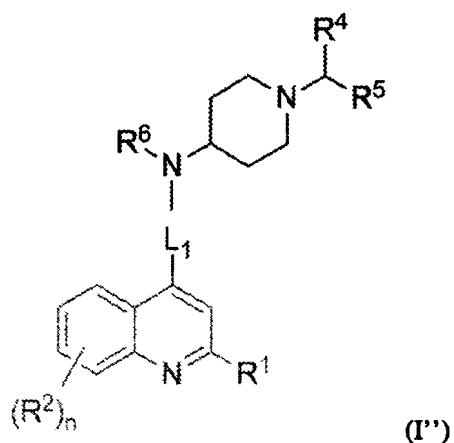
並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供する。

【 0 0 1 6 】

いくつかの他の特定の実施形態では、本発明は、 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び n が上記で定義された通りである、式(Ⅰ'')の化合物

【 0 0 1 7 】

【 化 4 】



40

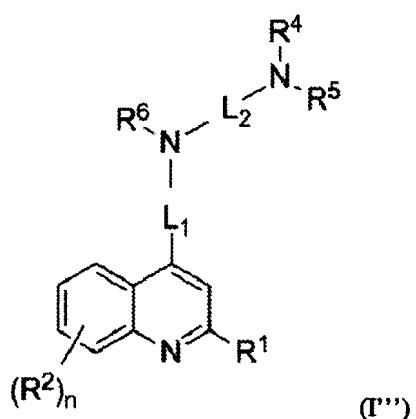
並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供する。

【 0 0 1 8 】

さらに他の特定の実施形態では、本発明は、 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び n が上記で定義された通りである、式(Ⅰ''')の化合物

【 0 0 1 9 】

【化5】



10

; 並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供する。

【0020】

いくつかの特定の実施形態では、本発明は以下から選択される化合物を提供する：

2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I - 3) ; 20

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I I - 3) ;

2 - フェニル - 4 - ([1 , 4 '] - ビピペリジン - 1 ' - イル) キノリン (I I I - 3) ;

2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I V - 1) ;

2 - フェニル - 4 - [(4 - モルフォリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 イル] キノリン (V - 1) ;

2 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (V I - 5) ; 30

2 - (4 - プロモ - フェニル) - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (V I I - 4) ;

2 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (V I I I - 5) ;

2 - (1 , 1 ' - ピフェニル) - 4 - イル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I X - 1) ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X - 5) ;

2 - (1 , 1 ' - ピフェニル) - 4 - イル - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X I - 1) ; 40

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X I I - 3) ;

2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X I I I - 7) ;

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X I V - 7) ;

2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X V - 7) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン 50

- 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X V I - 3) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 -
 イルメチル] キノリン (X V I I - 5) ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニ
 ル - キノリン (X V I I I - 1) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル]
 - エタ - 1 - イル } キノリン (X I X - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル]
 キノリン (X X - 4) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 -
 イル } - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(1 . 4 ' - ピペリジン) - 1 ' - イル] - エタ - 1 - イル
 } キノリン (X X I I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (t e r t - ブチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル]
 - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I I I - 1) ;
 2 - (2 - ナフチル) - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1
 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I V - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - { 2 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル]
 - プロパン - 2 - イル } キノリントリフルオロ酢酸塩 (X X V - 6) .
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン
 - 1 イル] キノリン (X X V I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル]
 キノリン (X X V I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キ
 ノリン (X X V I I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) - アミノ] キノリン (X X I X - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリ
 ジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X X - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イ
 ル) - アミノ] キノリン (X X X I - 1) ;
 N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 -
 カルボキサミド (X X X I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノメチ
 ル] キノリン (X X X I I I - 1) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ -
 1 - イル } キノリン (X X X I V - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミ
 ノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X X V - 1) ;
 N¹ , N¹ - ジメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタ
 ン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I - 1) ;
 N¹ , N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル)
 - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I I - 1) ;
 N¹ , N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメ
 チル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I I I - 1) ;
 N¹ , N¹ , N³ - トリメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) - キノリン - 4 - イ
 ル] - プロパン - 1 , 3 - ジアミン (X X X I X - 1) ;
 N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジ
 アミントリフルオロ酢酸塩 (X L - 2) ;
 N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジ
 10
 20
 30
 40
 50

アミン (X L I - 1) ;
 N¹, N¹-ジメチル-N³-[2-(ナフタレン-2-イル)キノリン-4-イル]プロパン-1, 3-ジアミン (X L I I - 1) ;
 N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド (X L I I I - 1) ;
 N¹, N¹-ジメチル-N³-[7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-イルメチル]-プロパン-1, 3-ジアミン (X L I V - 1) ;
 2-フェニル-4-{1-[4-(モルホリノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン (X L V - 1) 。

【0021】

10

いくつかの他の特定の実施形態では、本発明は、以下から選択される化合物を提供する：

2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (I - 4) ;

7-クロロ-2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (I I - 4) ;

2-フェニル-4-([1,4']-ビピペリジン-1'-イル)キノリン塩酸塩 (I I I - 4) ;

2-フェニル-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (I V - 2) ;

2-フェニル-4-[(4-モルフォリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]キノリン塩酸塩 (V - 2) ;

2-(2-ナフチル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (V I - 6) ;

2-(4-ブロモ-フェニル)-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (V I I - 5) ;

2-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (V I I I - 6) ;

2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (I X - 2) ;

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (X - 6) ;

2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (X I - 2) ;

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (X I I - 4) ;

2-(4-メチル-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (X I I I - 8) ;

2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (X I V - 8) ;

2-(4-メトキシ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩 (X V - 8) ;

7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩 (X V I - 4) ;

7-クロロ-2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]キノリン塩酸塩 (X V I I - 6) ;

4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル]-2-フェニル-キノリン塩酸塩 (X V I I I - 2) ;

2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩 (X I X - 3) ;

20

30

40

50

2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル]
キノリン塩酸塩 (X X - 5) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 -
イル } - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I - 4) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - [(1 . 4 ' - ピペリジン) - 1 ' - イル] - エタ - 1 - イル }
キノリン塩酸塩 (X X I I - 4) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (t e r t - ブチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル]
- エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I I I - 2) ;

2 - (2 - ナフチル) - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1
- イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I V - 3) ; 10

2 - フェニル - 4 - { 2 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル]
- プロパン - 2 - イル] キノリントリフルオロ酢酸塩 (X X V - 6) .

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン
- 1 - イル] キノリン塩酸塩 (X X V I - 4) ;

2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル)
キノリン塩酸塩 (X X V I I - 2) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キ
ノリン塩酸塩 (X X V I I I - 2) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - ベンジルピペリジン - 4 - イ
ル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X I X - 2) ; 20

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリ
ジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X X - 3) ;

2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イ
ル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X X I - 2) ;

N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 -
カルボキサミド塩酸塩 (X X X I I - 2) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノメチ
ル] キノリン塩酸塩 (X X X I I I - 2) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ -
1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X X I V - 2) ; 30

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミ
ノ] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X X V - 2) ;

N¹, N¹ - ジメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタ
ン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I - 2) ;

N¹, N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル)
- エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I I - 2) ;

N¹, N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメ
チル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I I I - 2) ;

N¹, N¹ , N³ - トリメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) - キノリン - 4 - イ
ル] - プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X X X I X - 2) ; 40

N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジ
アミントリフルオロ酢酸塩 (X L - 2) ;

N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジ
アミン塩酸塩 (X L I - 2) ;

N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル] プロ
パン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X L I I - 2) ;

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カ
ルボキサミド塩酸塩 (X L I I I - 2) ;

N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) -
プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X L I V - 2) ; 50

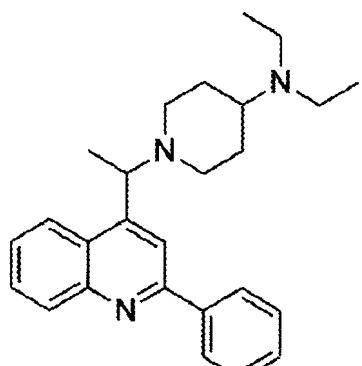
2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X L V - 1) ;

【 0 0 2 2 】

特定の実施形態では、本発明は式 (I a) の化合物 (X I X - 2) :

【 0 0 2 3 】

【 化 6 】



(Ia)

10

又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを提供する。

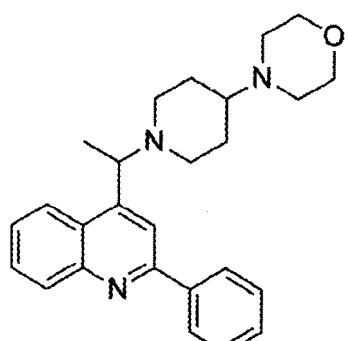
20

【 0 0 2 4 】

別の特定の実施形態では、本発明は、式 (I b) の化合物 (X L V - 1) :

【 0 0 2 5 】

【 化 7 】



(Ib)

30

又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを提供する。

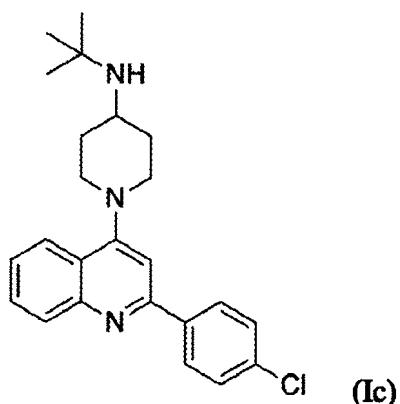
40

【 0 0 2 6 】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I c) の化合物 (X I I - 3) :

【 0 0 2 7 】

【化8】



10

又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを提供する。

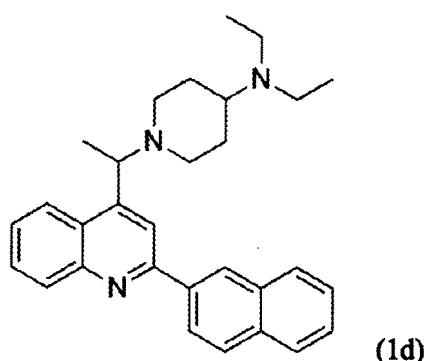
【0028】

特定の実施形態では、本発明は、式(I d)の化合物(XXIV-2)：

【0029】

【化9】

20



30

又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを提供する。

【0030】

別の態様では、本発明は、上記の治療有効量の化合物、又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、及び薬剤的に許容できるアジュバント、希釈剤又は担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0031】

いくつかの特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、一つ又は複数の抗悪性腫瘍薬を併せてさらに含む。

40

【0032】

いくつかの特定の実施形態では、上記の医薬組成物は、ナノ粒子内で製剤化又は共製剤化された本発明の治療有効量の化合物を含む。いくつかの特定の実施形態では、ナノ粒子は高分子生分解性組成物を含む。いくつかのさらに特定の実施形態では、高分子は、7～240kDaの分子量を有するポリ(DL-乳酸-グリコール酸)共重合体；又は分子比が95:5～50:50であるポリ乳酸(PLA)及びポリグリコール酸(PGA)の共重合体に基づいている。

【0033】

本発明の医薬組成物のいくつかの特定の実施形態では、ナノ粒子はリソソーム(lisosome)生分解性組成物を含む。

50

【0034】

本発明の医薬組成物のいくつかの特定の実施形態では、ナノ粒子は生体適合性の重合体又は共重合体を含む。

【0035】

本発明の医薬組成物のいくつかの特定の実施形態では、ナノ粒子はポリエチレングリコール(PEG)と共有結合的又は非共有結合的に結合している。

【0036】

本発明の医薬組成物のいくつかの特定の実施形態では、ナノ粒子は約80～約600nmの平均サイズを有する。

【0037】

本発明の医薬組成物のいくつかの特定の実施形態では、本発明の活性化合物は少なくとも1つの治療効果のある抗がん剤と結合(associated with)している。

10

【0038】

いくつかの特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は経口投与、非経口投与、点眼、経鼻投与又は吸入に適している。

【0039】

本発明の医薬組成物のいくつかの特定の実施形態では、ナノ粒子はPLGAナノ粒子、PLGA-PEGナノ粒子(ブロック体AB、BA、ABA又はBAB、ここでA=PLGA及びB=PEG)及び標的化ナノ粒子から選択される物品を含む。

【0040】

20

本発明の医薬組成物のいくつかの特定の実施形態では、ナノ粒子はシグナル伝達モチーフを含有する標的化ナノ粒子である。

【0041】

いくつかの特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は本発明の治療有効量の化合物及び治療有効量の一つ又は複数の抗悪性腫瘍薬の組み合わせを含み、前記組み合わせを構成する成分はがん治療における同時使用、個別使用又は順次使用のためのものである。

【0042】

本発明の医薬組成物の特定の実施形態では、抗悪性腫瘍薬は、エベロリムス、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、トラベクテジン、アブラキサン、TLK286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA744、ON0910.Na、AZD6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ(dasatanib)、ニロチニブ、デカタニブ(decatanib)、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Lepr-eetu、ノラトレキシド、azd2171、バタブリン(batabulin)、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン(tetrandrine)、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ(ticilimumab)、イピリムマブ、ゴシポール、Bio111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO140、CC8490、シレンジタイド、ジャイマテカン.IL13-PE38QQR、TNO1001、IPdR1KRX-0402、ルカントン、LY317615、ネウラジアブ(neuradiab)、ビテスパン(vitespan)、Rata744、Sdx102、タランパネル(talamppanel)、アトラセンタン、Xr311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、イリノテカン、リポソームドキソルビシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ、PD0325901、AZD-6244、カペシタビン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-ニナトリウム塩(七水和物)、カンプトテシン、PEG標識イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール(anastrazole)、エキセ

30

40

50

メスタン、レトロゾール、D E S (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、I M C - 1 C 1 1、C H I R - 2 5 8、3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル]-キノロン、バタラニブ、A G - 0 1 3 7 3 6、A V E - 0 0 0 5、[D - S e r (B u t)₆, A z g l y₁₀] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azg1y-NH₂酢酸塩[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)x、式中、x=1~2.4]の酢酸塩、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシログステロン、カプロン酸ヒドロキシログステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、C P - 7 2 4 7 1 4; T A K - 1 6 5、H K I - 2 7 2、エルロチニブ、ラパタニブ(lapatanib)、カネルチニブ、A B X - E G F 抗体、エルビタックス(erbitux)、E K B - 5 6 9、P K I - 1 6 6、G W - 5 7 2 0 1 6、ロナファミブ、B M S - 2 1 4 6 6 2、チピファルニブ；アミホスチン、N V P - L A Q 8 2 4、スペロイルアニリドヒドロキサム酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、F K - 2 2 8、S U 1 1 2 4 8、ソラフェニブ、K R N 9 5 1、アミノグルテミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスパラギナーゼ、カルメット・ゲラン桿菌(B C G)ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、グリベック(gleevec)、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、リュープロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトレキサート、マイトイシン、ミトタン、ミトキサンtron、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロン酸、ペントスタチン、ブリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、13-시스-レチノイン酸、フェニルアラニンマスターード、ウラシルマスターード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシリジン(5-deoxyuridine)、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン(6-mecaptopurine)、デオキシコホルマイシン、カルシリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンプラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン(razoxin)、マリマstatt(marimastat)、C O L - 3、ネオバスター(neovastat)、B M S - 2 7 5 2 9 1、スクアラミン、エンドスタチン、S U 5 4 1 6、S U 6 6 6 8、E M D 1 2 1 9 7 4、インターロイキン-12、1 M 8 6 2、アンジオスタチン、ビタキシン(vitaxin)、ドロロキシフェン、イドキシフェン(idoxyfene)、スピロノラクトン、フィナステリド、シメチジン(cimetidine)、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ(bortezomib)、パクリタキセル、イリノテカン、トポテカン、ドキソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ(モノクローナル抗体)及びエルビタックス(erbitux)、クレモフォール非含有パクリタキセル、エポチロンB(epithilone B)、B M S - 2 4 7 5 5 0、B M S - 3 1 0 7 0 5、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、E R A - 9 2 3、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、T S E - 4 2 4、H M R - 3 3 3 9、Z K 1 8 6 6 1 9、P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4、V X - 7 4 5、P D 1 8 4 3 5 2、ラパマイシン、4 0 - O - (2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、A P - 2 3 5 7 3、R A D 0 0 1、A B T - 5 7 8、B C - 2 1 0、L Y 2 9 4 0 0 2、L Y 2 9 2 2 2 3、L Y 2 9 2 6 9 6、L Y 2 9 3 6 8 4、L Y 2 9 3 6 4 6、ワートマニン、Z M 3 3 6 3 7 2、L - 7 7 9, 4 5 0、P E G - フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロン酸(zolendronate)、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグインターフェロン - 10 20 30 40 50

2 a、インターフェロン - 2 a、ペグインターフェロン - 2 b、インターフェロン - 2 b、アザシチジン、P E G - L - アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン - 11、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン - 2、メガストロール、ナイトロジエンマスターD、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブ・チウキセタン (ib ritumomab tiuxetan)、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロン酸 (editronate)、ミトタン、シクロスボリン、リポソームダウノルビシン、E d w i n a - アスパラギナーゼ、ストロンチウム 89、カソピタント、ネツピタント、N K - 1受容体拮抗薬、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ssペグフィルグラストム (sspegfilgrastim)、エポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファ、イピリムマブ (ipilimumab)、ベムラフェニブ、F L T - 3 阻害剤、V E G F R 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、P I K - 1 修飾薬、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、c - M E T 阻害剤、P A R P 阻害剤、C d k 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、I G F R - T K 阻害剤、抗H G F 抗体、P I 3 キナーゼ阻害剤、m T O R 阻害剤、A K T 阻害剤、J A K / S T A T 阻害剤、チェックポイント - 1 又は 2 阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、M a p キナーゼキナーゼ (mek) 阻害剤、V E G F 捕捉抗体、並びにこれらの混合物からなる群から選択される。
10
20

【0043】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は持続放出又は徐放に適している。

【0044】

別の態様では、本発明は、治療用の化合物、具体的には、増殖性疾患及び／又は腫瘍性疾患の治療及び／又は予防のための化合物を提供する。

【0045】

いくつかの特定の実施形態では、増殖性疾患及び／又は腫瘍性疾患は、癌腫；食道、頭部、脳、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、臍臍、前立腺、胃のがん；白血病（例えば、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、急性前骨髓球性白血病 (A P L)、急性T細胞リンパ芽球性白血病、成人T細胞白血病、好塩基球性白血病、好酸球性白血病、顆粒球性白血病、毛様細胞性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、巨核球性白血病、小骨髓芽球性白血病、单球性白血病、好中球性白血病及び幹細胞性白血病）；悪性リンパ腫、悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；肉腫；中枢神経系の腫瘍；生殖系腫瘍；精巣がん；甲状腺がん；星状細胞腫；結腸がん、メラノーマ、並びに新形成の混合型からなる群から選択される。
30

【0046】

別の態様では、本発明は、増殖性疾患及び／又は腫瘍性疾患の治療及び／又は予防のための方法を提供し、前記方法は、治療有効量の本発明の化合物、又は治療有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とするヒト又は動物に投与するステップを含む。
40

【0047】

別の態様では、本発明は、がん幹細胞 (C S C)、腫瘍始原細胞、がんと関連する間葉状細胞、間葉系がん性細胞、又は間葉系細胞の増殖又は分化を阻害する方法を提供し、前記方法は、治療有効量の本発明の化合物、又は治療有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とするヒト又は動物に投与するステップを含む。

【図面の簡単な説明】

【0048】

本発明の上記及び他の特徴及び利点は、以下の実施例を通じて、及び添付図面への参照によって、より容易に明らかとなる。

【図1】図1は、H T - 2 9 細胞株（ヒト結腸直腸腺癌）における、充分な記述がなされ
50

ている抗がん剤と組み合わせた、 $18 \mu M$ で試験された化合物XIX-3の組合せ効果 [組合せ指数 (Combination Index : C I) 解析] を示している。これらの予備結果は、HT29細胞株において、化合物XIX-3と標準的な化学療法薬剤との組み合わせの相乗効果を示した (組合せ指数 : C I < 1)。

【図2】図2は、SK-MEL28細胞株 (ヒト皮膚悪性黒色腫細胞株) の細胞生存率に対する、ゼルボラフ (Zelboraf) を伴う化合物XIX-3の組合せ効果の、Bliss非依存性モデル解析 (Bliss independance model analysis) を示している。化合物XIX-3とゼルボラフとの組み合わせのBliss非依存性モデル解析は、全体的な相加効果を示している。SK-MEL-28細胞株は、変異型のB-Raf変異V600E及び野生型N-Rasを発現する。
10

【図3】図3は、A375細胞株 (ヒト皮膚悪性黒色腫細胞株) の細胞生存率に対する、ゼルボラフを伴う化合物XIX-3の組合せ効果の、Bliss非依存性モデル解析を示している。化合物XIX-3とゼルボラフとの組み合わせのBliss非依存性モデル解析は、全体的な相加効果を示している。A375細胞株は、変異型のB-Raf変異600Eを発現する。

【図4】図4は、MOLM-14細胞株 (ヒト急性骨髓性白血病細胞株) の細胞生存率に対する、シタラビンを伴う化合物XXIV-3の組合せ効果の、Bliss非依存性モデル解析を示している。化合物XXIV-3とシタラビンとの組み合わせのBliss非依存性モデル解析は、全体的な相加効果を示している。MOLM-14細胞株は、FLT3/ITD変異を発現する。
20

【図5】図5は、NanoSizer Zeta Series (マルバーン・インスツルメンツ社 (Malverne Instruments)) を用いる、動的光散乱技術によって測定された、PLGA-PLGAP EG : XIX-2ナノ粒子のサイズ分布を示している。この動的光散乱 (DLS) 解析は、 173 nm というナノ粒子サイズの流体力学的径平均を示しており、多分散指数 (polydispersity index : PDI) は0.103である。

【図6】図6は、CDCl₃中の化合物XI-3の¹H NMRスペクトルを示している。

【図7】図7は、DMSO-d₆中の化合物XI-4の¹H NMRスペクトルを示している。

【図8】図8は、DMSO-d₆+D₂O中の化合物XI-4の¹H NMRスペクトルを示している。
30

【図9】図9は、CDCl₃中の化合物XIX-2の¹H NMRスペクトルを示している。

【図10】図10は、DMSO-d₆中の化合物XIX-3の¹H NMRスペクトルを示している。

【図11】図11は、D₂O中の化合物XIX-3の¹H NMRスペクトルを示している。

【図12】図12は、DMSO-d₆+D₂O中の化合物XIX-3の¹H NMRスペクトルを示している。

【図13】図13は、CD₃OD中の化合物XXIV-2の¹H NMRスペクトルを示している。
40

【図14】図14は、CDCl₃中の化合物XXIV-2の¹H NMRスペクトルを示している。

【図15】図15は、DMSO-d₆中の化合物XXIV-3の¹H NMRスペクトルを示している。

【図16】図16は、DMSO-d₆+D₂O中の化合物XXIV-3の¹H NMRスペクトルを示している。

【図17】図17は、DMSO-d₆中の化合物XLV-1の¹H NMRスペクトルを示している。

【発明を実施するための形態】

【0049】

本説明では、用語「アルキル」は、単独又は他の基との組み合わせにおいて、1～20炭素原子、好ましくは1～16炭素原子、より好ましくは1～10炭素原子の、分岐鎖又は直鎖の一価の飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。

【0050】

用語「低級アルキル」又は「C₁～C₆アルキル」は、単独又は組合せにおいて、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基、好ましくは1～5個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基、特に好ましくは1～3個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示す。直鎖及び分岐鎖のC₁～C₆アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル及び異性体ヘプチルであり、好ましくはメチル及びエチルであり、最も好ましくはメチルである。

10

【0051】

用語「低級アルコキシ」又は「C₁～C₆アルコキシ」は、R' - O - 基を指し、式中R'は低級アルキルであり、用語「低級アルキル」は前述の意味を有する。低級アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ及びtert.-ブトキシであり、好ましくはメトキシ及びエトキシであり、最も好ましくはエトキシである。

20

【0052】

用語「低級アルケニル」又は「C₂～C₆アルケニル」は、オレフィン結合及び2～6個の、好ましくは2～5個、特に好ましくは2～4個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素残基を示す。アルケニル基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル及びイソブテニルである。好ましい例は2-プロペニルである。

30

【0053】

用語「シクロアルキル」又は「C₃～C₆-シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル等の、3～6個の炭素原子を含有する飽和炭素環式基を示す。シクロブチル及びシクロペンチルが特に好ましい。

【0054】

用語「複素環式基」は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する、完全飽和又は不飽和の、芳香族環式基又は非芳香族環式基を含む、例えば5～6員の単環式基又は7～11員の二環式環系を示す。複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有し得る。好ましい複素環式基はピペリジン及びモルフォリンである。

30

【0055】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指し、フッ素、塩素及び臭素が好ましい。

【0056】

用語「低級ハロゲンアルキル」又は「ハロゲンC₁～C₆アルキル」は、1つ以上のハロゲン原子を担持する低級アルキル基を指す。

40

【0057】

用語「カルボキシル」は、-COOH基を意味する。

【0058】

用語「低級カルボキシルアルキル」又は「カルボキシル-C₁～C₇-アルキル」は、1つ以上のカルボキシル基を担持する低級アルキル基を指す。

【0059】

用語「ヘテロアリール」は、一般的に、少なくとも1個のヘテロ原子を含み、窒素、酸素及び/又は硫黄から選択される1個又は2個の原子をさらに含み得る、芳香族の5員環又は11員環を指し、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジ

50

アゾリル、テトラゾリルピラゾリル、イミダゾリル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、イソチアゾリル、及びチアゾリル等である。さらに、用語「ヘテロアリール」は、2個の5員環又は6員環を含み、一方又は両方の環が窒素、酸素又は硫黄から選択される1、2又は3個の原子を含有し得る、二環式の芳香族又は部分不飽和基を指し、例えば、キノリニル、イソキノリニル、シンノニリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジニル等である。好ましいヘテロアリール基はピリジル及びピラジニルである。

10

【0060】

用語「薬剤的に許容できる塩」は、生物学的効果及び遊離塩基又は遊離酸の特性を保持する、生物学的ではない場合は望ましくない塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、好ましくは塩酸、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、オキシル酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、N-アセチルシステイン等の有機酸で形成される。さらに、これらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の添加から調製することができる。無機塩基から得られる塩としては、限定はされないが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等が挙げられる。有機塩基から得られる塩としては、限定はされないが、一級、二級、及び三級アミン、置換アミン、例えば、天然置換アミン、環式アミン、並びにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン(polyamine)樹脂等の塩基イオン交換樹脂の塩が挙げられる。式Iの化合物は双性イオンの形態でも存在し得る。式Iの化合物の特に好ましい薬剤的に許容できる塩は塩酸塩である。

20

【0061】

また、式Iの化合物は溶媒和、例えば水和し得る。溶媒和は、製造工程の過程で達成され得る、又は、例えば、式IもしくはIIの開始無水化合物の吸湿性の結果として起こり得る(水和反応)。用語「薬剤的に許容できる塩」には、生理学的に許容される溶媒和化合物も含まれる。

30

【0062】

「異性体」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序が異なる、又は空間におけるそれらの原子の配置が異なる、化合物である。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と称され、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」、又は時に光学異性体と称される。

【0063】

本明細書で使用される場合、用語「対象」又は「患者」は、同義的に使用される。本明細書で使用される場合、用語「対象(subject)」及び「対象(subjects)」は、動物(例えば、鳥類、爬虫類、及び哺乳類)、好ましくは哺乳動物、例えば、非霊長類(例えば、ラクダ、ロバ、シマウマ、雌ウシ、ブタ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス)及び霊長類(例えば、サル、チンパンジー、及びヒト)を指し、最も好ましくはヒトを指す。

40

【0064】

本明細書で使用される場合、用語「治療(therapies)」及び「治療(therapy)」は、ウイルス感染又はそれに関連する症状、がん等を含む疾患の予防、治療、管理、又は改善に使用することができる、あらゆるプロトコル、方法、組成物、製剤、及び/又は作用剤を指し得る。ある実施形態では、用語「治療(therapies)」及び「治療(therapy)」は、当業者に公知である、様々な疾患の治療、管理、予防、又は改善に有用な、生物学的療

50

法、支持療法、及び／又は他の療法を指す。

【0065】

化合物の「治療有効量」という用語は、疾患の症状を予防する、軽減するもしくは改善する、又は処置中の対象の生存を延長させるのに効果的である、化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当該技術分野における技術の範囲内である。本発明の化合物の治療有効量又は投与量は、広い限度の範囲内で変動する場合があり、当該技術分野において公知の方法で決定することができる。そのような投与量は、投与されている特定の化合物、投与経路、処置条件、並びに処置されている患者を含む、各々の具体的症例における個々の要求に対して調整されることとなる。一般的に、およそ70kgの重量である成人に対する経口投与又は非経口投与の場合、指示がある場合は上限を超過してもよいが、0.1mg～5g、好ましくは約0.1mg～1g、より好ましくは0.5mg～500mg、最も好ましくは約1mg～300mgの一投与量が適切であるだろう。一日投与量は単回投与量として、又は分割量で投与することができ、あるいは、非経口投与においては、一日投与量は持続点滴として与えられ得る。

10

【0066】

「薬剤的に許容できる担体」という用語は、製剤投与に適合する全ての物質、例えば、製剤投与に適合する、溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸收遅延剤、並びに他の物質及び化合物を含むことが意図される。いかなる従来の媒体又は作用剤も活性化合物と不適合でない限り、本発明の組成物中のその使用が企図される。追加の活性化合物が組成物中に組み込まれてもよい。

20

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「治療する(treat)」、「治療(treatment)」及び「治療すること(treating)」は、ウイルス感染症を治療するための対象への療法(複数可)の施行の文脈では、1つの療法又は組み合わせた療法の施行から得られる、以下の作用のうちの1、2、3、4、又は5以上を指す：(i)疾患及び／もしくはそれに関連する症状の重症度の低減もしくは改善；(ii)疾患及び／もしくはそれに関連する症状の持続期間の減少；(iii)疾患及び／もしくはそれに関連する症状の後退；(iv)病原体の力価の減少；(v)疾患と関連する臓器不全の低減；(vi)対象の入院の減少；(vii)入院の長さの減少；(viii)対象の生存時間の延長；(ix)感染症の排除；(x)感染症及び／もしくはそれと関連する症状の進行の阻害；(xi)細胞、組織もしくは対象からの別の細胞、組織もしくは対象へのウイルスの伝播の防止；並びに／又は(xii)別の療法の治療効果の増強もしくは改善。

30

【0068】

「プロドラッグ」は、生物系内で本発明の化合物への変換を起こす化合物を意味する。プロドラッグは、不活性な、又は薬剤それ自体よりも活性が小さい、化学的誘導体である。投与及び身体内の拡散の後、プロドラッグ誘導体は、活性薬剤を放出する一つ又は複数の代謝過程を起こす。プロドラッグの薬剤への変換は、一般的には、酵素過程の制御下(通常は代謝的手段、例えば、加水分解、還元又は酸化による)で、及びそれほど頻繁ではないが、プロドラッグが身体内で拡散する間の古典的な化学反応によって、行われる。担体及び薬剤の間の結合は、限定はされないが、エステル、アミド、カルボネート、カルバメート、イミン、アセタール、エーテル(例えば、グルコロ結合(glucoro conjugation))、被酸化性の官能基及び分子系、被還元性の官能基及び分子系、光活性化型官能基及び光活性化型分子系であり得る。例えば、ヒドロキシル基を含有する化合物のエステルプロドラッグは、親分子に対するインビボにおける加水分解によって、変換可能であり得る。ヒドロキシル基を含有する本発明の化合物の適切なエステルは、例えば、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイイン酸エステル、メチレン-ビス-ヒドロキシナフト酸エステル、ゲンチジン酸エステル(gentisate)、イセチオノ酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エ

40

50

ステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシリスルファミン酸エステル及びキナ酸エステルである。別の例として、カルボキシ基を含有する本発明の化合物のエステルプロドラッグは、親分子に対するインビボにおける加水分解によって変換可能であり得る（エステルプロドラッグの例はF.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987（参照によって本明細書に援用される）に記載されている）。同様に、アミノ基を含有する化合物のアシリルプロドラッグは、親分子に対するインビボにおける加水分解によって変換可能であり得る（これら及び他の官能基（例えばアミン）についてのプロドラッグの例は、Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt et al., Springer, 2007（参照によって本明細書に援用される）に記載されている）。

【0069】

10

プロドラッグ運搬系は、一般的には、水溶性又は脂溶性を増加させるため、毒性を減少させるため、感受性化合物の化学的及び生物学的安定性を増加させるため、身体内の循環時間（ $T_{1/2}$ ）及び臓器分布（PK-PDプロファイリング）及び部位特異的標的化を増加させるために、使用される。

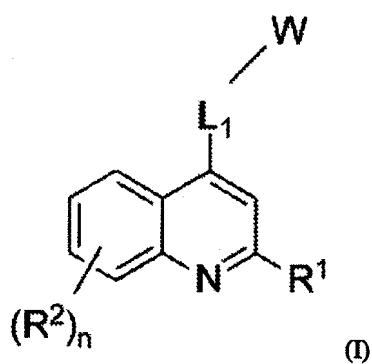
【0070】

第一の態様において、本発明は、式（I）の化合物、並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供し、

【0071】

【化10】

20



30

R^1 は、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、O、N及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む、所望により置換されたヘテロ芳香族の5～9員環から選択され；

R^2 は、C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキル、NR⁷-（CO）-R⁸、NR⁷-（CO）-O-R⁸、NR⁷-（CO）-NR⁷R⁸、O-（CO）R⁷、O-（CO）-O-R⁷、O-（CO）-NR⁷R⁸、（CO）R⁷、（CO）-O-R⁷、（CO）-NR⁷R⁸、SO₂-R⁷、SO₂NR⁷R⁸、NR⁷-SO₂-R⁸から選択され、R⁷及びR⁸は、独立して水素、C₁～C₆アルキル、フェニル（C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された）又はベンジル（C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルアリール及びヘテロアリールを表し；

L¹は、結合又は所望により置換されたC₁～C₁₄アルキル（-R³）、N（-R³）、C=O、（CO）-O、（CO）-NR⁷、及びOから選択され；

40

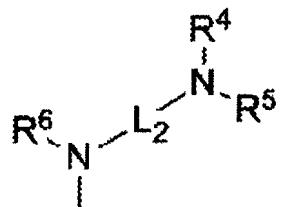
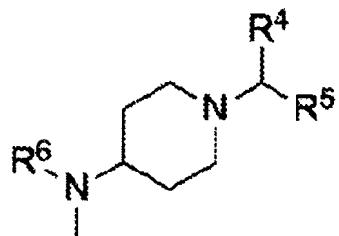
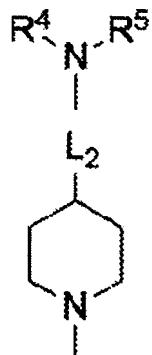
50

nは、0、1、2、3又は4であり；

Wは、

【0 0 7 2】

【化11】



10

；

から選択され、式中、

L₂は、結合、又は所望により置換されたC₁～C₁₄アルキル(-R³)、N(-R³)、C=O、(CO)-O、(CO)-NR⁷、及びOから選択され；式中、R³はH、所望により置換されたアリール、所望により置換されたヘテロアリール、所望により置換されたヘテロシクロアルキル、所望により置換されたC₁～C₈-アルキル、所望により置換されたC₂～C₈-アルケニル、所望により置換されたC₂～C₈-アルキニル、所望により置換されたC₃～C₁₂シクロアルキル、及び所望により置換されたC₃～C₁₂シクロアルケニルから選択され；式中、R⁷は上記の定義の通りであり；

20

R⁴及びR⁵は、独立して、水素、C₁～C₆アルキル又はフェニル(C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)又はベンジル(フェニル基がC1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基で所望により置換された)又はCH₂-CH₂-フェニル(フェニル基がC1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基で所望により置換された)、(CO)-R⁷、(CO)-OR⁷、(CO)-NR⁷R⁸、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、単環式又は二環式ヘテロアリールから選択され、あるいは、R⁴及びR⁵は連結して複素環式基を形成しており；

30

R⁶は、H、C₁～C₆アルキル、単環式又は二環式シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；

40

用語「所望により置換された」は、C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから独立して選択された一つ又は複数の置換基と所望により置換されていることを意味し、R⁷及びR⁸は、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、フェニル(C1、F、I、Br、C1～C6アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置換基と所望により置換された)又はベンジル(C1、F、I、Br、C₁～C₆アルキル、一つ又は複数のハロゲン、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又はNR⁷R⁸と置換されたC₁～C₆アルキルから選択される一つ又は複数の置

50

換基と所望により置換された)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルアリール及びヘテロアリールを表す。

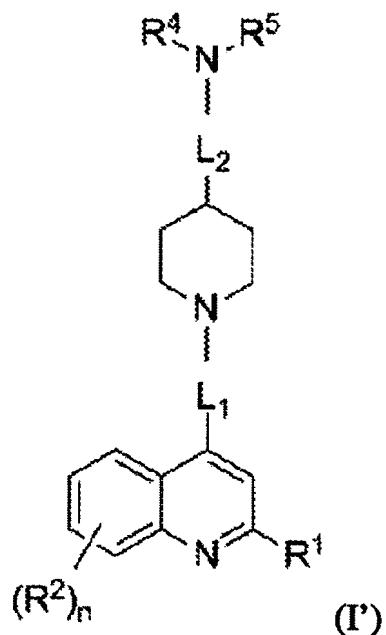
【0073】

本発明の化合物の特定の実施形態は、 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 が上記で定義された通りである、式(I')を有する化合物

【0074】

【化12】

10



20

並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを包含する。

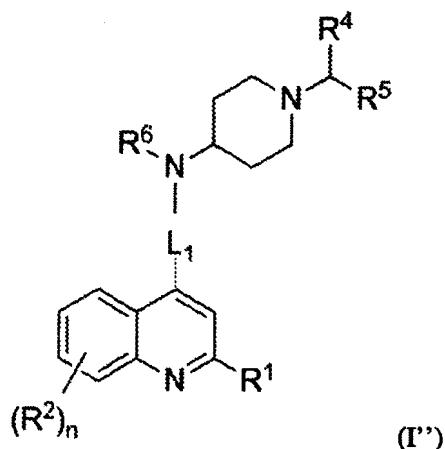
【0075】

30

本発明の化合物のさらなる特定の実施形態は、 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が上記で定義された通りである、式(I'')を有する化合物

【0076】

【化13】



40

並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを包含する。

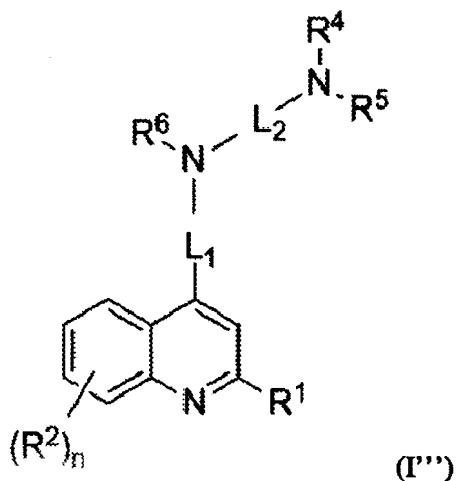
50

【0077】

本発明の化合物のさらに別の特定の実施形態は、L¹、L²、R¹、R²、R⁴、R⁵及びR⁶が上記で定義された通りである、式(I'')を有する化合物

【0078】

【化14】



10

20

30

40

50

並びにそのあらゆる薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを包含する。

【0079】

本発明によるいくつかの好ましい化合物は以下の通りである：

2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I - 3) ;

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (II - 3) ;

2 - フェニル - 4 - ([1 , 4'] - ビピペリジン - 1' - イル) キノリン (III - 3) ;

2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (IV - 1) ;

2 - フェニル - 4 - [(4 - モルフォリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 イル] キノリン (V - 1) ;

2 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VI - 5) ;

2 - (4 - プロモ - フェニル) - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VII - 4) ;

2 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VIII - 5) ;

2 - (1 , 1' - ピフェニル) - 4 - イル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (IX - 1) ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X - 5) ;

2 - (1 , 1' - ピフェニル) - 4 - イル - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XI - 1) ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XII - 3) ;

2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XIII - 7) ;

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X I V - 7) ;
 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X V - 7) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X V I - 3) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン (X V I I - 5) ;
 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリン (X V I I I - 1) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X I X - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン (X X - 4) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(1 . 4 ' - ピペリジン) - 1 ' - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (t e r t - ブチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I I I - 1) ;
 2 - (2 - ナフチル) - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X I V - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - { 2 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - イル } キノリントリフルオロ酢酸塩 (X X V - 6) .
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 イル] キノリン (X X V I - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリン (X X V I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X V I I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X I X - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X X - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン (X X X I - 1) ;
 N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド (X X X I I - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノメチル] キノリン (X X X I I I - 1) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X X I V - 1) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X X V - 1) ;
 N¹ , N¹ - ジメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I - 1) ;
 N¹ , N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I I - 1) ;
 N¹ , N¹ , N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメチル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン (X X X V I I I - 1) ;

10

20

30

40

50

N^1, N^1, N^3 -トリメチル- N^3 -[2-(ナフタレン-2-イル)-キノリン-4-イル]-プロパン-1,3-ジアミン(XXXIX-1)；
 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -(2-フェニルキノリン-4-イル)プロパン-1,3-ジアミントリフルオロ酢酸塩(XL-2)；
 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -(2-フェニルキノリン-4-イル)プロパン-1,3-ジアミン(XLI-1)；
 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -[2-(ナフタレン-2-イル)キノリン-4-イル]プロパン-1,3-ジアミン(XLII-1)；
N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド(XLIII-1)；
 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -(7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-イルメチル)-
プロパン-1,3-ジアミン(XLIV-1)；
2-フェニル-4-{1-[4-(モルホリノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン(XLV-1)。

【0080】

本発明の化合物のいくつかの好ましい塩は以下の通りである：

2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(I-4)；

7-クロロ-2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(II-4)；

2-フェニル-4-([1,4']-ビピペリジン-1'-イル)キノリン塩酸塩(II-4)；

2-フェニル-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(IV-2)；

2-フェニル-4-[(4-モルフォリン-4-イル)ピペリジン-1イル]キノリン塩酸塩(V-2)；

2-(2-ナフチル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(VI-6)；

2-(4-ブロモ-フェニル)-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(VII-5)；

2-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(VII-6)；

2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(IX-2)；

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(X-6)；

2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(XI-2)；

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(XII-4)；

2-(4-メチル-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(XIII-8)；

2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(XIV-8)；

2-(4-メトキシ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩(XV-8)；

7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩(XVI-4)；

7-クロロ-2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]キノリン塩酸塩(XVII-6)；

10

20

30

40

50

4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリン塩酸塩 (X V I I I - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X I X - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン塩酸塩 (X X - 5) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I - 4) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(1 . 4 ' - ピペリジン) - 1 ' - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I I - 4) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (t e r t - ブチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I I I - 2) ;
 2 - (2 - ナフチル) - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X I V - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - { 2 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - イル } キノリントリフルオロ酢酸塩 (X X V - 6) .
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリン塩酸塩 (X X V I - 4) ;
 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリン塩酸塩 (X X V I I - 2) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X V I I I - 2) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X I X - 2) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X X - 3) ;
 2 - フェニル - 4 - [N - メチル - N - (N - 1 - フェニルエチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] キノリン塩酸塩 (X X X I - 2) ;
 N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (X X X I I - 2) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノメチル] キノリン塩酸塩 (X X X I I I - 2) ;
 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X X I V - 2) ;
 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X X X V - 2) ;
 N¹, N¹ - ジメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I - 2) ;
 N¹, N¹, N² - トリメチル - N² - (2 - ナフタレン - 2 - イル - キノリン - 4 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I I - 2) ;
 N¹, N¹, N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメチル) - エタン - 1 , 2 - ジアミン塩酸塩 (X X X V I I I - 2) ;
 N¹, N¹, N³ - トリメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) - キノリン - 4 - イル] - プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X X X I X - 2) ;
 N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミントリフルオロ酢酸塩 (X L - 2) ;
 N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X L I - 2) ;
 N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル] プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 (X L I I - 2) ;

10

20

30

40

50

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (X L I I I - 2) ;

N¹, N¹ - デミチル - N³ - (7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) - プロパン - 1 , 3 - ディアミン塩酸塩 (X L I V - 2) ;

2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩 (X L V - 1) ;

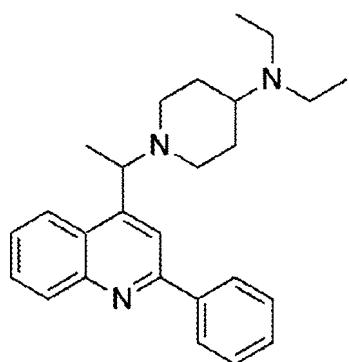
【 0 0 8 1 】

特定の実施形態では、本発明の化合物は式 (I a) の化合物 (X I X - 2) :

【 0 0 8 2 】

【 化 1 5 】

10



(Ia)

20

又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグである。

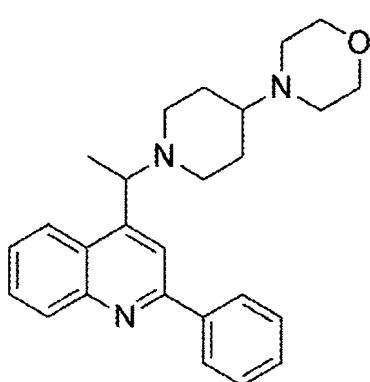
【 0 0 8 3 】

別の特定の実施形態では、本発明の化合物は式 (I b) の化合物 (X L V - 1) :

【 0 0 8 4 】

【 化 1 6 】

30



(Ib)

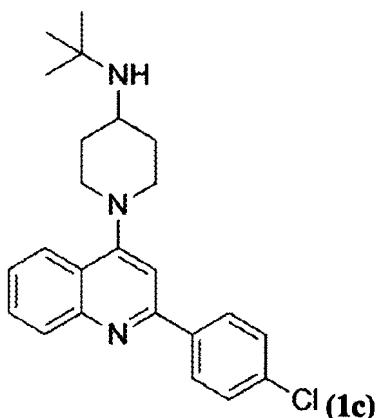
40

又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグである。

別の特定の実施形態では、本発明の化合物は式 (I c) の化合物 (X I I - 3) :

【 0 0 8 5 】

【化17】



又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグである。

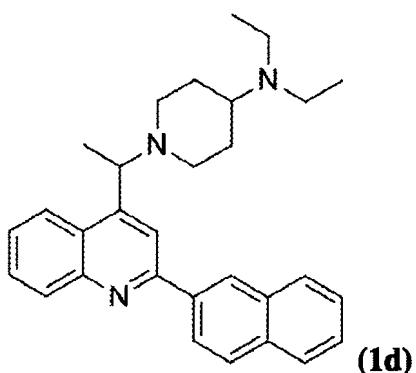
【0086】

別の特定の実施形態では、本発明の化合物は式(I d)の化合物(XXIV-2)：

【0087】

【化18】

20



又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグである。

【0088】

さらなる態様では、本発明は、上記の治療有効量の化合物、又はその薬剤的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、及び薬剤的に許容できるアジュバント、希釈剤又は担体を含む、医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、一つ又は複数の抗ウイルス剤又は一つもしくは複数の抗悪性腫瘍薬をさらに含み得る。

40

【0089】

本発明の医薬組成物の特定の実施形態では、治療有効量の上記の化合物は、ナノ粒子内で製剤化又は共製剤化される。好ましいナノ粒子は、リポソーム及びPLGA、PLGA-PEGナノ粒子(ブロック体ABA、BA、ABA又はBAB、ここでA=PLGA及びB=PEG)、標的化ナノ粒子(例えば、RGD配列又は他のシグナル伝達モチーフもしくは受容体モチーフを用いる)、重合体ナノ粒子及びナノ構築系(nanoassembling system)、脂質ナノ粒子から選択される。例えば、Danhier F. et al. J. Control. Release 2012 (161) 505-522, Dinarvand R. et al. Int. J. Nanomedicine 2011 (6) 877-895, Danhier F. et al. Mol Pharm. 2012 (9) 2961-2973, Mu L. et al. J. Control Release 2003 (86) 33-48, Danhier F. et al. J. Control Release 2010 (148) 135-146. Danhier

50

F. et al. J. Control. Release 2009 (133) 11-17, Sah H. et al. Int. J. Nanomedicine 2013 (8) 747-765, Pan J. et al. Biomaterials 2008 (29) 2663-2672を参照されたい。例えば、PLGA製剤：Lupron Depot(登録商標)、Sandostatin LAR Depot(登録商標)、Zoladex(登録商標)、Vivitrol(登録商標)、Risperdal Const(登録商標)、Osteoscaf(登録商標)、Arrestin(登録商標)、及びAtividox(登録商標)；ナノ粒子：Abraxane(登録商標)；生体適合性高分子由来のナノ粒子：Livatag(登録商標)、並びにリポソーム製剤：Myocet(登録商標)、Daunoxome(登録商標)、Caelrys(登録商標)/Doxil(登録商標)内の公知の製品。

【0090】

10

別の実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、高分子生分解性組成物から作製されるナノ粒子を含む。前記高分子は、7～240kDaの分子量を有するポリ(DL-乳酸-グリコール酸)共重合体；又は分子比が95:5～50:50であるポリ乳酸(PLA)及びポリグリコール酸(PGA)の共重合体に基づき得る。

【0091】

本発明の特定の実施形態では、ナノ粒子はリソソーム(lisosomal)生分解性組成物から作製される。所望により、ナノ粒子は非活性薬剤ポリエチレングリコール(PEG)と結合される。さらに別の実施形態では、前記ナノ粒子は、約40～約600nmの平均サイズを有する。

【0092】

20

更なる実施形態では、本発明の医薬組成物は、治療有効量の上記の化合物及び抗悪性腫瘍薬から選択される治療有効量の一つ又は複数の他の活性薬剤の組み合わせを含む。前記組合せを構成する製品は、がん治療において同時に、別々に又は順次に投与され得る。

【0093】

本発明の組成物中に含まれる抗悪性腫瘍薬は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA744、ON0910.Na、AZD6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ(da-satanib)、ニロチニブ、デカタニブ(decatanib)、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Lepe-etu、ノラトレキシド、azd2171、バタブリン(batabulin)、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン(tetrandrine)、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ(ticilimumab)、イビリムマブ、ゴシポール、Bio111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO140、CC8490、シレンジタيد、ジャイマテカン.IL13-PE38QQR、TNO1001、IPdR1-KRX-0402、ルカントン、LY317615、ネウラジアブ(neuradiab)、ビテスパン(vitespan)、Rata744、Sdx102、タランパネル(talampanel)、アトラセンタン、Xr311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタбин、ドキソルビシン、イリノテカン、リポソームドキソルビシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ、PD0325901、AZD-6244、カペシタбин、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-ニナトリウム塩(七水和物)、カンプトテシン、PEG標識イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール(anastrazole)、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル]-キノロン、バタラニブ、AG-013736、AVE-0005、[D

30

40

50

- Ser (But)₆, Azgly₁₀] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂酢酸塩[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_[11]×、式中、x=1~2.4]の酢酸塩、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メgestrol、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メgestrol、CP-724714; TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパタニブ(lapatanib)、カネルチニブ、ABX-EGF抗体、エルビタックス(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファミブ、BMS-214662、チピファルニブ；アミホスチン、NVP-LAQ824、スペロイルアニリドヒドロキサム酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスパラギナーゼ、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシリ、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメスチロン、フルタミド、ゲムシタビン、グリベック(gleevec)、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、リュープロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサンtron、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロン酸、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、13-시스-レチノイン酸、フェニルアラニンマスター、ウラシルマスター、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシウリジン(5-deoxyuridine)、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン(6-mecaptopurine)、デオキシコホルマイシン、カルシリトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンプラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン(razoxin)、マリマstatt(marimastat)、COL-3、ネオバstatt(neovastat)、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、1M862、アンジオスタチン、ビタキシン(vitaxin)、ドロロキシフェン、イドキシフェン(idoxifene)、スピロノラクトン、フィナステリド、シメチジン(cimitidine)、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ(bortezomib)、パクリタキセル、イリノテカン、トポテカン、ドキソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ(モノクローナル抗体)及びエルビタックス(erbitux)、クレモフォール非含有パクリタキセル、エポチロンB(epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ワートマニン、ZM336372、L-779,450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロン酸(zolendronate)、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグインターフェロン-2a、インターフェロン-2a、ペグインターフェロン-2b、インターフェロン-2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール

10

20

30

40

50

、インターロイキン - 2 、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジエンマスターード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブ・チウキセタン (ibritumomab tiuxetan) 、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロン酸 (editronate) 、ミトタン、シクロスボリン、リポソームダウノルビシン、E d w i n a - アスパラギナーゼ、ストロンチウム 89 、カソピタント、ネツピタント、NK - 1受容体拮抗薬、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ssペグフィルグラストム (sspegfilgrastim) 、エリスロポエチン、エポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファ、イピリムマブ (ipilimumab) 、ベムラフェニブ、F L T - 3 阻害剤、V E G F R 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、P I K - 1 修飾薬、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、c - M E T 阻害剤、P A R P 阻害剤、C d k 阻害剤、E G F R T K 阻害剤、I G F R - T K 阻害剤、抗 H G F 抗体、P I 3 キナーゼ阻害剤、A K T 阻害剤、J A K / S T A T 阻害剤、チェックポイント - 1 又は 2 阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、M a p キナーゼキナーゼ (m e k) 阻害剤、V E G F 捕捉抗体、並びにこれらの混合物からなる群から選択されることが好ましい。
10

【0094】

本発明の医薬組成物は、がん及び腫瘍の治療及び／又は予防、並びにがん及び腫瘍の再発の予防に特に適している。
20

【0095】

本発明による治療に適したがんの例は、癌腫、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、膀胱、前立腺、及び胃のがん；白血病（例えば、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、急性前骨髓球性白血病（A P L ）、急性T細胞リンパ芽球性白血病、成人T細胞白血病、好塩基球性白血病、好酸球性白血病、顆粒球性白血病、毛様細胞性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、巨核球性白血病、小骨髓芽球性白血病、単球性白血病、好中球性白血病及び幹細胞性白血病）、悪性リンパ腫、悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；肉腫、中枢神経系の腫瘍、生殖系腫瘍、肺がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、星状細胞腫、食道がん、脾がん、胃がん、肝臓がん、結腸がん、メラノーマ、新形成の混合型である。
30

【0096】

さらなる態様では、本発明は、がんの治療及び／又は予防及び／又は再発予防のための治療活性物質として使用するための、上記定義の化合物を提供する。

【0097】

さらなる態様では、本発明は、がん幹細胞（C S C ）等を阻害、抑止又は殺傷するための治療活性物質として使用するための、上記定義の化合物を提供する。

【0098】

さらなる態様では、本発明は、少なくとも 1 つの治療用抗がん剤と結合 (associated with) した本発明の化合物を含む、医薬組成物を提供する。

【0099】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、経口的投与、非経口投与、点眼、経皮投与もしくは経鼻投与、又は吸入に適している。所望により、本発明の医薬組成物は、持続放出又は徐放に適している。
40

【0100】

さらに別の態様では、本発明は、がんを治療及び／又は予防するための方法を提供し、前記方法は、治療有効量の上記の化合物又は医薬組成物を、それを必要とするヒト又は動物に投与するステップを含む。

【0101】

本発明をさらに説明する以下の実施例は、例として提供されており、どのような形であれ本発明を限定することは意図していない。
50

【実施例】

【0102】

実施例1～44の基本手順

試薬及び溶媒を商業的供給者から得て、さらなる精製無しに使用した。塩化メチレンを CaCl_2 で乾燥及び蒸留し、アルゴン下、モレキュラーシープ 4 A 上で保存した。テトラヒドロフランをアルゴン下、ナトリウム / ベンゾフェノンケチルで乾燥し、使用前に蒸留した。フラッシュクロマトグラフィー精製を、固定相としてのメルク社製シリカゲル (40 ~ 63 μm) 上で行った。分析的高速液体クロマトグラフィー - 質量分析 (HPLC-MS) :

【0103】

条件A : Column Acuity UPLC BEH C18 (2.1 × 50 mm) 1.7 μm 、移動相 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.025\% \text{TFA}$ 、B : MeCN + 0.025% TFA。溶出条件は直線勾配 (分 / % B) : 0 / 10% B、0.5 / 10% B、3 / 90% B、5 / 90% B、5.1 / 10% B を含んだ。流速 0.4 ml / 分。

【0104】

条件B : Column macherey-Nagel EC 150 / 4.6 Nucleosil 100-5 C18 (4.6 × 150 mm) 5 μm 、移動相 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 、B : MeOH + 0.1% HCO_2H 。溶出条件は直線勾配 (分 / % B) : 0 / 20% B、2 / 20% B、10 / 100% B、15 / 100% B、15.5 / 20% B を含んだ。流速 0.8 ml / 分。

【0105】

条件C : Column Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (2.1 × 50 mm) 1.8 μm 、移動相 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 、B : MeCN + 0.1% HCO_2H 。溶出条件は直線勾配 (分 / % B) : 0 / 10% B、0.5 / 10% B、3 / 90% B、4.5 / 90% B、4.51 / 10% B、6 / 10% B を含んだ。流速 0.4 ml / 分。

【0106】

条件D : Column THermo Hypersil Hyperprep RP C18 (150 × 4.6 mm) 8 μm 、移動相 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{TFA}$ 、B : MeCN + 0.05% TFA。溶出条件は直線勾配 (分 / % B) : 0 / 20% B、8 / 100% B、13 / 100% B を含んだ。流速 1 ml / 分。

【0107】

条件E : Column THermo Aquasil RP C18 (150 × 4.6 mm) 5 μm 、移動相 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{TFA}$ 、B : MeCN + 0.05% TFA。溶出条件は直線勾配 (分 / % B) : 0 / 0% B、7 / 10% B、19 / 100% B、22 / 100% B を含んだ。流速 1 ml / 分。

【0108】

条件F : Column THermo BetaBasic RP C4 (150 × 4.6 mm) 5 μm 、移動相 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.05\% \text{TFA}$ 、B : MeCN + 0.05% TFA。溶出条件は直線勾配 (分 / % B) : 0 / 20% B、8 / 100% B、8.10 / 100% B、13 / 100% B を含んだ。流速 1 ml / 分。

【0109】

条件G : Column Waters Acuity BEH RP C18 (50 × 2.1 mm) 1.7 μm - T = 40 、移動相 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 、B : MeCN + 0.1% HCO_2H 。溶出条件は直線勾配 (分 / % B) : 0 / 5% B、4 / 98% B を含んだ。流速 0.4 ml / 分。

【0110】

実施例1 :

2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩の調製 (I-4) :

10

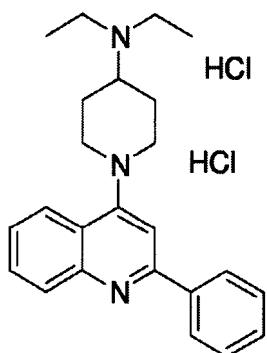
20

30

40

50

【0111】
【化19】



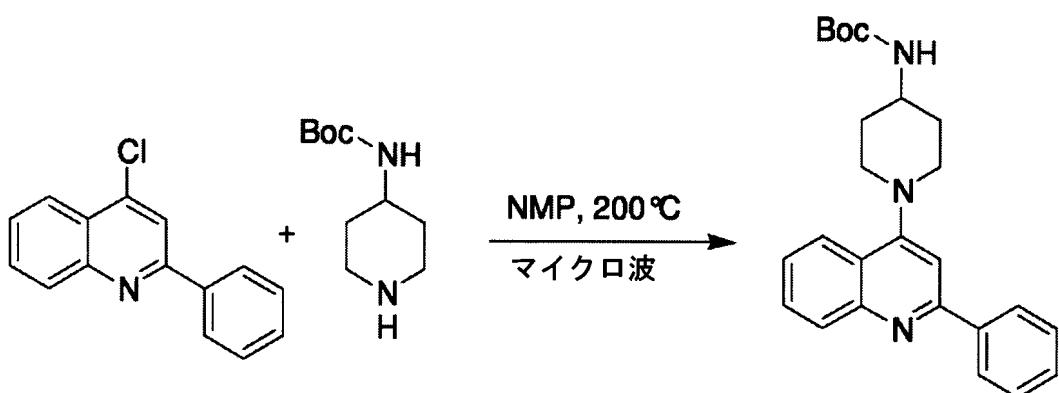
10

【0112】

I - 1 / 2 - フェニル - 4 - (4 - N - B o c - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン :

【0113】
【化20】

20



30

【0114】

9 ml の無水 N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P) 中の 0 . 5 g (2 . 0 8 6 m m o l) の 4 - クロロ - 2 - フェニルキノリン及び 2 . 0 8 9 g (1 0 . 4 3 m m o l) の 4 - (N - B o c - アミノ) ピペリジンの溶液を、マイクロ波オーブン内で 2 0 0 °で 3 0 分間加熱した。次に、この混合物を 1 N K O H 水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (C H 2 C l 2 / 酢酸エチル 9 5 : 5) によって精製して、2 - フェニル - 4 - (4 - N - B o c - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンと一致する 0 . 2 8 6 g (収率 3 4 %) の白色粉末を得た。H P L C - M S : 条件 D : t r = 6 . 5 6 分、(E S +) C 2 5 H 2 9 N 3 O 2 理論値 (require) 4 0 3 ; 実測値 4 0 4 [M + H] 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) 。

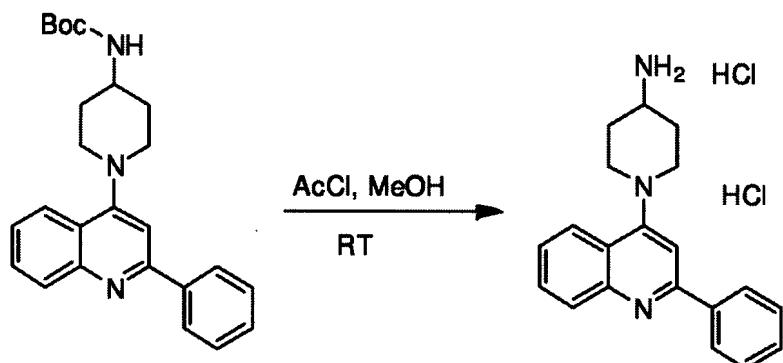
40

【0115】

I - 2 / 2 - フェニル - 4 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩 :

【0116】

【化21】



10

【0117】

5.6 ml の無水メタノール中の 0.28 g (0.693 mmol) の 2 - フェニル - 4 - (4 - N - Boc - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンの溶液に、240 μl の塩化アセチル (3.47 mmol、5 等量) を窒素雰囲気下で加えた。この混合物を室温で 4 時間 30 分間攪拌し、次にロータリーエバポレーター上で濃縮して、2 - フェニル - 4 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 290 mg (定量的収率) の黄色固体を得た。HPLC : 条件 D : $t_r = 3.49$ 分、(ES+) C_{20} $H_{21}N_3$ 理論値 303；実測値 304 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

20

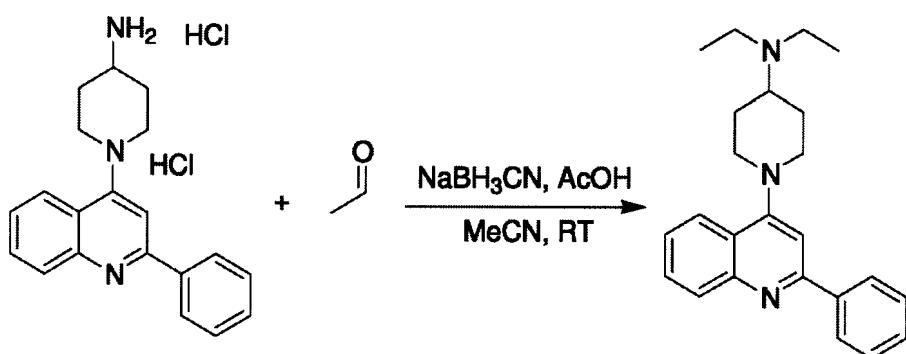
【0118】

I - 3 / 2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (1 - 3) :

【0119】

【化22】

30



40

【0120】

ジクロロメタン中の 0.28 g (0.824 mmol) の 2 - フェニル - 4 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩の溶液を、1N NaOH 水溶液と一緒に攪拌した。次に、水層をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣を無水アセトニトリル (2 ml) に溶解させ、465 μl (8.238 mmol) のアセトアルデヒド及び 155 mg (2.471 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを、窒素雰囲気下でこの溶液に順次加えた。室温で 30 分間攪拌した後、酢酸を加え、得られた混合物を室温で 20 時間攪拌した。この

50

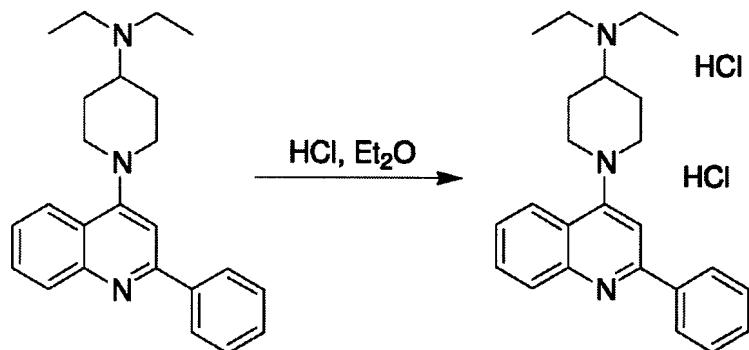
混合物を濃縮し、残渣を 1 N NaOH 水溶液に加えた。ジクロロメタンで抽出した後、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、313 mg の黄色油を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / �酢酸エチル 8 : 2 によって 46 mg の白色固体副生成物を得て、次にジクロロメタン / メタノール 9 : 1 ）によって精製して、2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する 85 mg (収率 28%) の無色の油を得た。HPLC：条件 E : t_r = 12.64 分、(ES+) C₂₄H₂₉N₃ 理論値 359；実測値 360 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【0121】

I-4/2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩 (1-4) :

【0122】

【化23】



20

【0123】

無水ジクロロメタン中の 65 mg (0.18 mmol) の 2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンの溶液を窒素下で攪拌し；36.2 μl のエーテル中 1 N HCl を加えた後、この混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮して、2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩と一致する 65 mg (収率 83%) の黄色固体を得た。HPLC：条件 E : t_r = 12.77 分、(ES+) C₂₄H₂₉N₃ 理論値 359；実測値 360 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O)。

30

【0124】

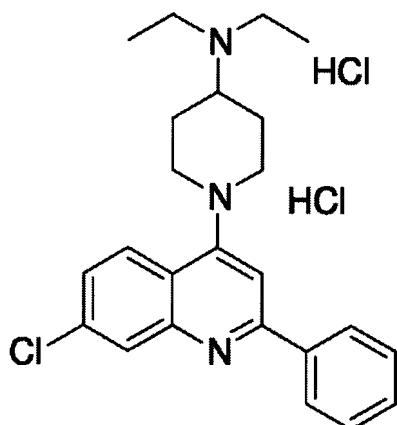
実施例 2 :

7-クロロ-2-フェニル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩の調製 (II-4) :

40

【0125】

【化24】



10

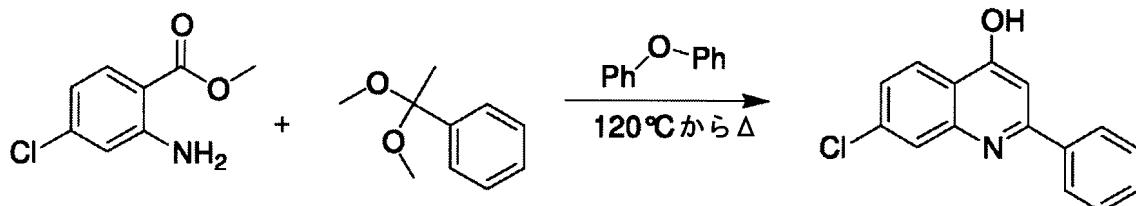
【0126】

I I - 1 / 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン :

【0127】

【化25】

20



30

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、2.3 g (12.4 mmol) のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ安息香酸塩及び 8 mL のジフェニルエーテルを順次加えた。アルゴン下、2.2 mL (13.6 mmol) の (1,1 - ジメトキシエチル) ベンゼンを加えた。この混合物を 1 時間 45 分間 120 °C でわずかな水ポンプ減圧と共に加熱し、次に 96 時間還流させながら加熱した。冷却した混合物を 30 mL の石油エーテルに溶解させ、次にエーテルに溶解させて、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリンと一致する 1.26 g (収率 48 %) のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC : 条件 D : $t_r = 6.30$ 分、(ES+) $C_{15}H_{10}ClNO$ 理論値 255 / 257 ; 実測値 256 / 258 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

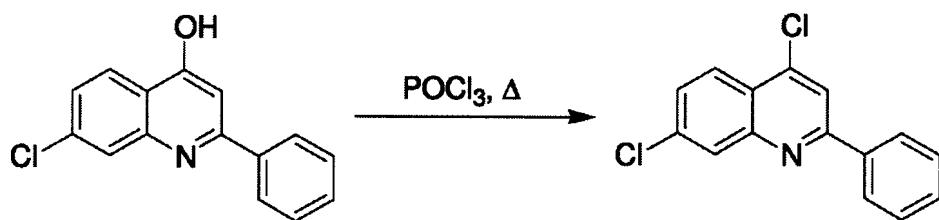
【0128】

I I - 2 / 4 , 7 - ジクロロ - 2 - フェニルキノリン :

【0129】

40

【化26】



1.65 g (6.61 mmol) の 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニルキノリン及び 3.7 ml の塩化ホスホリルの混合物を 3 時間還流させながら加熱し、次に濃縮乾固した。残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液に溶解させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣を石油エーテルで研和して 1.53 g の黄色固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル / 酢酸エチル 98 : 2）によって精製して、4,7 - ジクロロ - 2 - フェニルキノリンと一致する 874 mg (収率 61%) の黄色固体を得た。HPLC：条件 D : t_r = 11.71 分、(ES+) C₁₅H₉C₁₂N 理論値 273 / 275；実測値 274 / 276 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

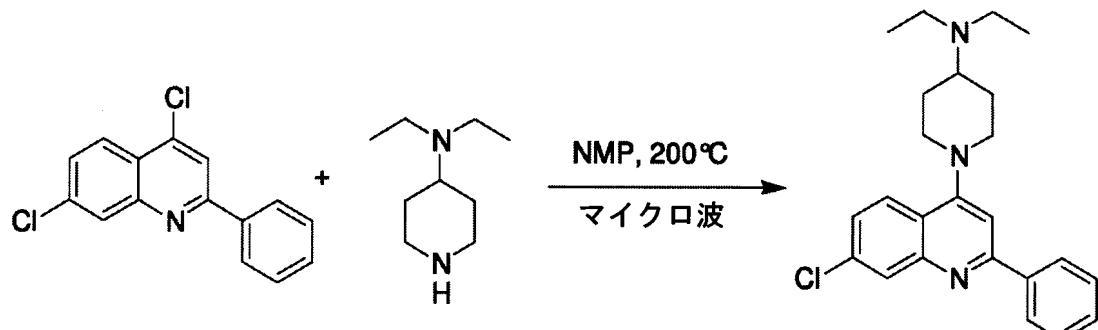
【0130】

20

I I - 3 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N, N - ディエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I I - 3) :

【0131】

【化27】



【0132】

マイクロ波照射用バイアル内に、175 mg (0.64 mmol) の 4,7 - ジクロロ - 2 - フェニルキノリン、300 mg (1.92 mmol) の 4 - ディエチルアミノ - ピペリジン及び 1.5 ml の NMP を順次加えた。この溶液を 200 で 30 分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、1 N NaOH 水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。油状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル / 酢酸エチル 9 : 1、次にジクロロメタン、次にジクロロメタン / メタノール 98 : 2）によって精製して、7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N, N - ディエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キノリンと一致する 110 mg (収率 44%) の黄色油を得た。HPLC：条件 D : t_r = 4.59 分、(ES+) C₂₄H₂₈C₁N₃ 理論値 393 / 395；実測値 394 / 396 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

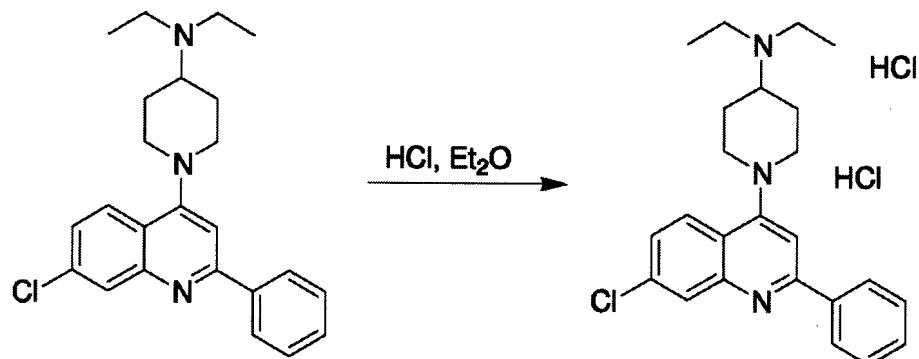
【0133】

50

I I - 4 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩 (I I - 4) :

【 0 1 3 4 】

【 化 2 8 】



【 0 1 3 5 】

500 μl の無水ジクロロメタン中の 110 mg (0 . 28 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンの溶液に、560 μl のエーテル中 1N HCl の溶液を加えた。白色の固体沈殿物を濾過し、エーテルで研和し、1mL の純水中で可溶化し、凍結乾燥して、7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 80 mg (収率 61 %) の淡黄色粉末を得た。HPLC : 条件 D : $t_r = 4 . 59$ 分、(E S +) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値 393 / 395 ; 実測値 394 / 396 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ + D₂O) 。

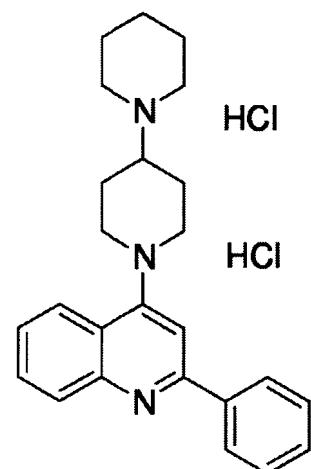
【 0 1 3 6 】

実施例 3 :

2 - フェニル - 4 - ([1 , 4 '] - ビピペリジン - 1 ' - イル) キノリン塩酸塩の調製 (I I I - 4 :)

【 0 1 3 7 】

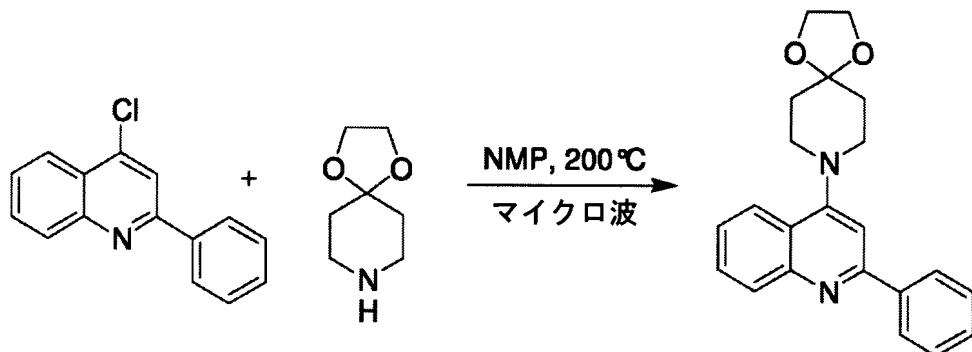
【 化 2 9 】



【 0 1 3 8 】

50

I I I - 1 / 2 - フェニル - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリン：
 【0139】
 【化30】



【0140】

1.7 g (7.09 mmol) の 4 - クロロ - 2 - フェニルキノリン、9.09 ml (70.91 mmol) の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 8] デカン及び数滴の NMP の混合物を 200 で 30 分間、マイクロ波オーブン内で加熱した。次に、この混合物を 1 N NaOH 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 9 : 1、次に 98 : 2、次に 96 : 4) によって精製して、2 - フェニル - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリンと一致する 2.4 g (収率 97 %) の無色の油を得た。HPLC：条件 D : t_r = 6.00 分、(ES+) C₂₂H₂₂N₂O₂ 理論値 346；実測値 347 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【0141】

I I I - 2 / 1 - (2 - フェニル - キノリン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - オン：

【0142】

【化31】



【0143】

14 ml の無水テトラヒドロフラン中の 2.39 g (6.898 mmol) の 2 - フェニル - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリンの溶液に、14 ml の 2 N HCl 水溶液を加えた。この混合物を 4 時間 30 分間 60 で攪拌し、次に 1 N NaOH 水溶液で処理した。この塩基性混合物を酢酸エチルで抽出

し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / 酢酸エチル 99 : 1、次に 98 : 2）によって精製して、1-(2-フェニル-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-オンと一致する 1.09 g (収率 52%) の無色の油を得た。HPLC：条件 D : $t_r = 5.05$ 分、(ES+) $C_{201}H_{18}N_2O$ 理論値 302；実測値 303 [M + H]。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

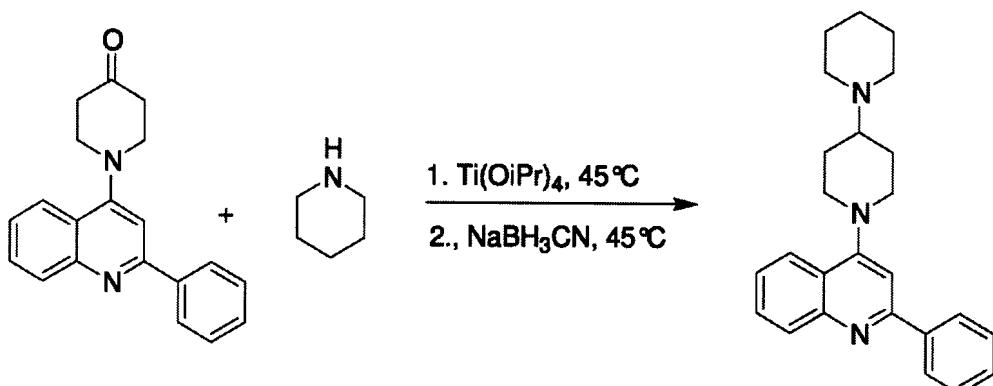
【0144】

I II I - 3 / 2 - フェニル - 4 - ([1, 4'] - ピピペリジン - 1' - イル) - キノリン (I II I - 3) :

【0145】

【化32】

10



20

【0146】

300 mg (0.99 mmol) の 1-(2-フェニル-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-オンに、アルゴン下で、147 μl (1.48 mmol) のピペリジン及び 414 μl (1.39 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加えた。この混合物を 5 時間 45 分で攪拌し、次に冷却し、2 ml の無水エタノールで希釈した。137 mg (2.18 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を 4 時間 30 分間 45 分で攪拌し、次に 20 時間室温で攪拌した。この混合物を 33 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブライൻで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、450 mg の未精製白色化合物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / メタノール 99 : 1 (数滴の NH_4OH と共に)、次に 98 : 2 (数滴の NH_4OH と共に)）によって精製して、2-フェニル-4-([1, 4']-ピピペリジン-1'-イル)キノリンと一致する 208 mg (収率 56%) の白色固体を得た。HPLC：条件 D : $t_r = 2.00$ 分、(ES+) $C_{25}H_{29}N_3$ 理論値 371；実測値 372 [M + H]。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

30

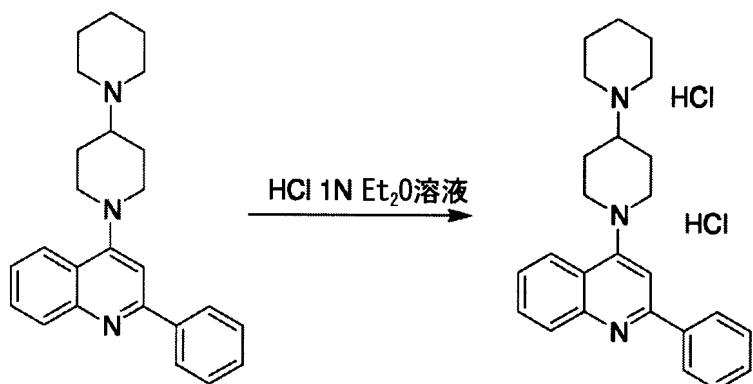
【0147】

I II I - 4 / 2 - フェニル - 4 - ([1, 4'] - ピピペリジン - 1' - イル) キノリン二塩酸塩 (I II I - 4) :

【0148】

40

【化33】



10

【0149】

400 μl の無水ジクロロメタン中の 85 mg (0.228 mmol) の 2 - フェニル - 4 - ([1 , 4 '] - ピペリジン - 1 ' - イル) キノリンの溶液に、アルゴン下で、458 μl (0.457 mmol) のエーテル中 1 N HCl の溶液を加えた。1 時間室温で攪拌した後、混合物を濃縮し、エタノール中で可溶化し、次に石油エーテルを加えて、固体生成物を沈殿させた。固体生成物を純水中に溶解し、その溶液を N a l g e n e 0.2 μm P T F E シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - フェニル - 4 - ([1 , 4 '] - ピピペリジン - 1 ' - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 81 mg (收率 90 %) の黄色固体化合物を得た。HPLC : 条件 D : $t_r = 4.16$ 分、(ES+) $C_{25}H_{29}N_3$ 理論値 371；実測値 372 [M + H]⁺。¹H NMR (DMSO 及び DMSO - d₆)。¹H NMR (DMSO 及び DMSO - d₆ + D₂O)。

20

【0150】

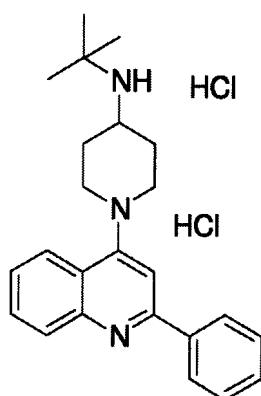
実施例 4 :

2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン塩酸塩の調製 (IV-2) :

30

【0151】

【化34】



40

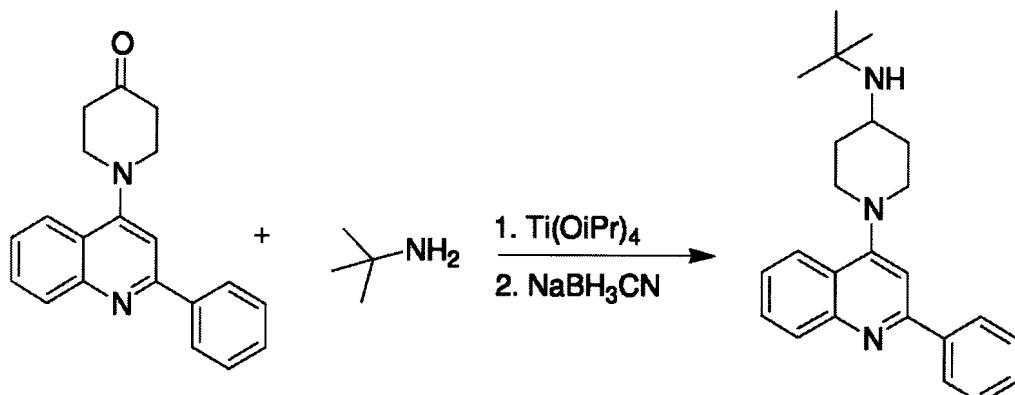
【0152】

IV - 1 / 2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (IV-1) :

【0153】

50

【化35】



【0154】

380 mg (1.256 mmol) の 1 - (2 - フェニル - キノリン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - オン (プロトコル II - 2 に記載の通りに調製) に、(アルゴン下で) 198 μl (1.88 mmol) の t e r t - プチルアミン及び 524 μl (1.75 8 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加えた。この混合物を 5 時間 30 分間 45 で攪拌し、次に冷却し、3 ml の無水エタノールで希釈した。174 mg (2.7 63 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を 5 時間 45 で攪拌し、次に 20 時間室温で攪拌した。この混合物を 42 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層を水中のブライൻで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、440 mg の残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール 99 : 1、次に 98 : 2、次に 97 : 3) によって精製して、2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンと一致する 242 mg (収率 53 %) の白色固体化合物を得た。HPLC : 条件 D : t_r = 4.13 分、(ES+) C₂₄H₂₉N₃ 理論値 359；実測値 360 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

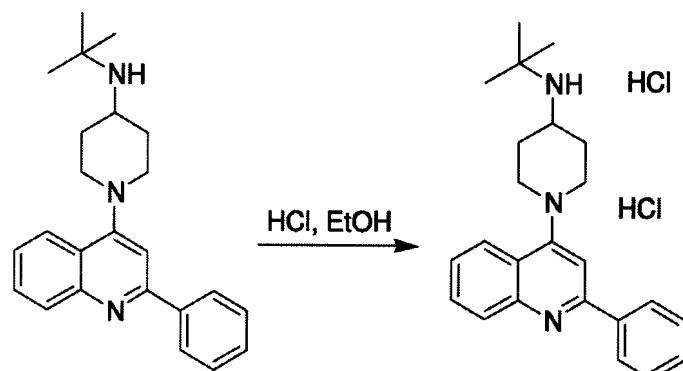
30

【0155】

IV - 2 / 2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩 (IV - 2) :

【0156】

【化36】



【0157】

500 μl の無水ジクロロメタン中の 105 mg (0.29 mmol) の 2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンの溶液に、アルゴン下で、584 μl (0.584 mmol) のエタノール中 1N HCl の溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をエタノール中で可溶化した。石油エーテルをゆっくりと加えて、未精製固体を沈殿させた。この固体を濾過し、純水中に溶解し、得られた溶液を N a l g e n e 0.2 μm P T F E シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - フェニル - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 112 mg (収率 88%) の黄色固体化合物を得た。HPLC : 条件 D : $t_r = 4.18$ 分、(ES+) $C_{24}H_{29}N_3$ 理論値 359 ; 実測値 360 [M + H]。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ + D₂O)。

10

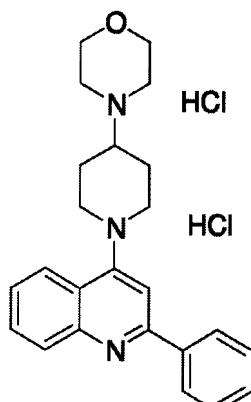
【0158】

実施例 5 :

2 - フェニル - 4 - [(4 - モルフォリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 イル] キノリン塩酸塩の調製 (V - 2) :

【0159】

【化37】



20

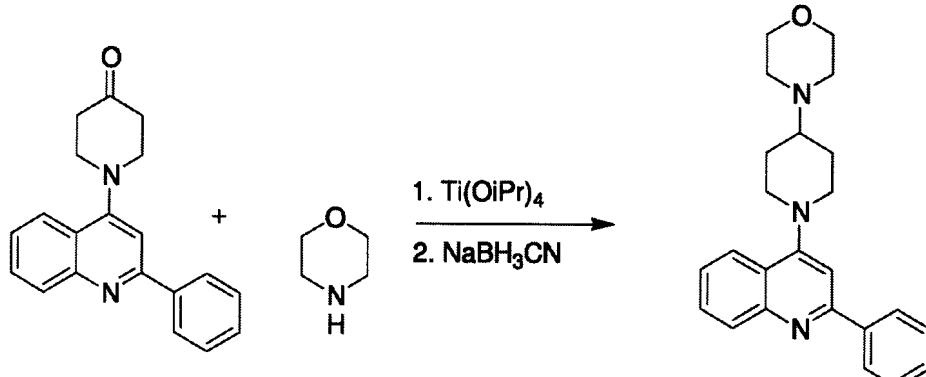
30

【0160】

V - 1 / 2 - フェニル - 4 - [(4 - モルフォリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 イル] キノリン (V - 1)

【0161】

【化38】



40

【0162】

50

380 mg (1.256 mmol) の 1-(2-フェニル-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-オン(プロトコルII-2に記載の通りに調製)に、アルゴン下で、164 μl (1.88 mmol) のモルホリン及び524 μl (1.758 mmol) のチタン(IV)イソプロポキシドを加えた。この混合物を4時間45で攪拌し、次に冷却し、2.5 ml の無水エタノールで希釈した。174 mg (2.763 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、その混合物を4時間30分間45で攪拌し、20時間室温で攪拌した。次に、この混合物を42 ml の水に注ぎ、1時間室温で攪拌し、セライト(登録商標)パッドに通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、519 mg の残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール99:1、次に98:2)によって精製して、副生成物を含有する215 mg の白色固体を得て；この混合物を、新しいシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/酢酸エチル7:3、次にジクロロメタン/メタノール9:1)によって精製して、2-フェニル-4-[(4-モルフォリン-4-イル) ピペリジン-1イル] キノリンと一致する151 mg (収率32%) の白色固体化合物を得た。HPLC: 条件E: t_r = 12.22分、(ES+) C₂₄H₂₇N₃O 理論値373；実測値374 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

10

20

30

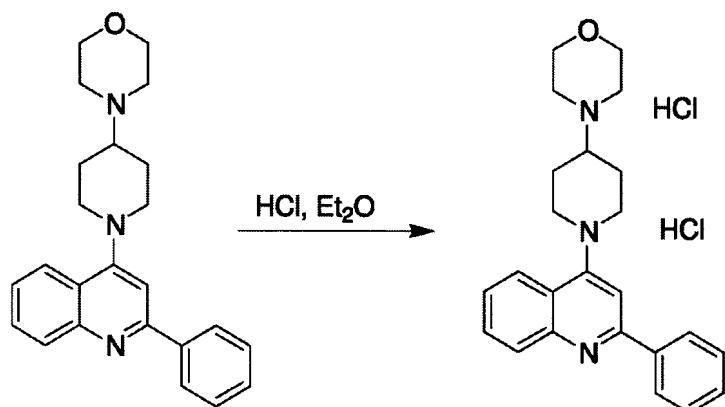
【0163】

V-2/2-フェニル-4-[(4-モルフォリン-4-イル) ピペリジン-1イル] キノリン二塩酸塩(V-2)：

20

【0164】

【化39】



【0165】

400 μl の無水ジクロロメタン中の80 mg (0.214 mmol) の2-フェニル-4-[(4-モルフォリン-4-イル) ピペリジン-1イル] キノリンの溶液に、アルゴン下で、428 μl (0.428 mmol) のエーテル中1N HClの溶液を加えた。この溶液を1時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をエタノール中で可溶化した。石油エーテルをゆっくりと加えて粗精製固体を沈殿させ；この生成物を純水中に溶解し、この溶液をNaIgene 0.2 μm PTFEシリングフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-フェニル-4-[(4-モルフォリン-4-イル) ピペリジン-1イル] キノリン二塩酸塩と一致する81 mg (収率85%) の黄色固体を得た。HPLC: 条件E: t_r = 12.37分、(ES+) C₂₄H₂₇N₃O 理論値373；実測値374 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+D₂O)。

40

【0166】

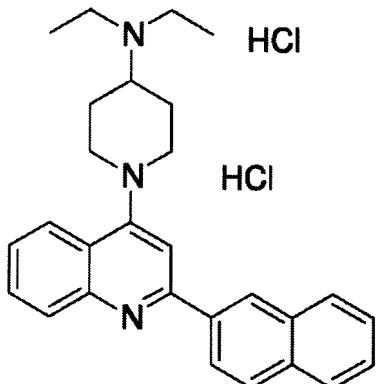
実施例6：

50

2 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン塩酸塩の調製 (V I - 6) :

【 0 1 6 7 】

【 化 4 0 】



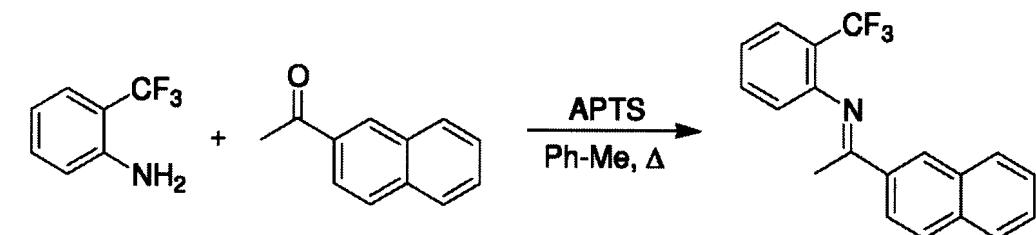
10

【 0 1 6 8 】

V I - 1 / ベンゼンアミン , 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (2 - ナフタレニル) エチリデン] - :

【 0 1 6 9 】

【 化 4 1 】



30

【 0 1 7 0 】

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、アルゴン下で、4 g (24.82 mmol) の 2 - (トリフルオロメチル) - アニリン、5.49 g (32.26 mmol) の 2 - アセトナフトン (2-acetonaphthone) 、120 mg の p - トルエンスルホン酸一水和物及び 120 ml の脱水トルエンを順次加えた。この混合物を 15 時間還流させながら加熱し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1 、次に 98 : 2) によって精製して、2.65 g の黄色の結晶性化合物を得た。この固体を石油エーテルで研和し、濾過し、乾燥して、ベンズエナミン , 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (2 - ナフタレニル) エチリデン] - と一致する 1.44 g (収率 18 %) の白色固体を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

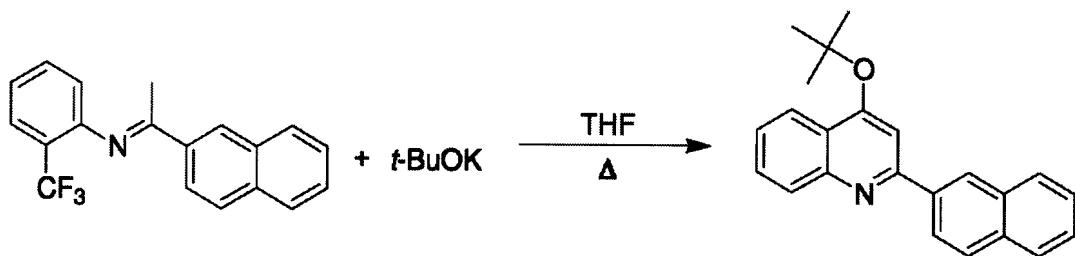
40

【 0 1 7 1 】

V I - 2 / 2 - (2 - ナフチル) - 4 - t e r t - プトキシ - キノリン :

【 0 1 7 2 】

【化42】



10

【0173】

70 ml の無水 THF 中の 1.4 g (4.47 mmol) のベンズエナミン, 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (2 - ナフタレニル) エチリデン] の溶液に、2.37 g のカリウム *t* e r t - ブチレートを加え、この混合物を 50 分間還流させながら攪拌した。この混合物を水でクエンチし、両層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.99 g の褐色の油を得た。未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン 100%) によって精製して、1.63 g の黄色油を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (シクロヘキサン / 酢酸エチル 99 : 1、次に 98 : 2) によって再度精製して、2 - (2 - ナフチル) - 4 - *t* e r t - ブトキシ - キノリンと一致する 0.81 g (収率 55%) の黄色油を得た。HPLC : 条件 D : $t_r = 7.44$ 分、(ES+) $C_{23}H_{21}NO$ 理論値 327；実測値 328 [$M + H$]。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

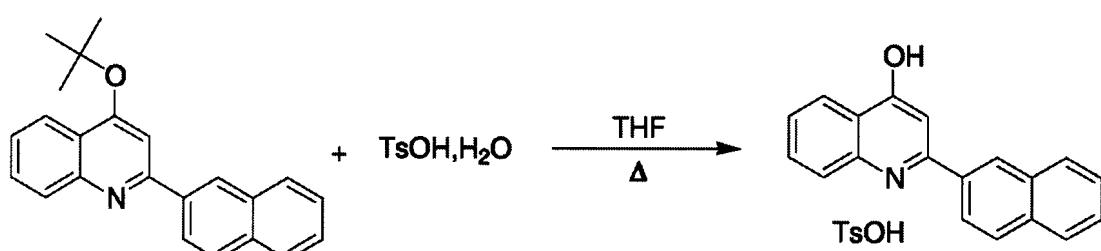
20

【0174】

V I - 3 / 2 - (2 - ナフチル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン：

【0175】

【化43】



30

【0176】

20 ml の THF 中の 0.81 g (2.473 mmol) の 2 - (2 - ナフチル) - 4 - *t* e r t - ブトキシ - キノリンの溶液に、0.706 g の p - トルエンスルホン酸一水和物を加え、この混合物を 5 時間 45 分間還流させながら加熱した。混合物を冷却した後、白色固体化合物を濾過し、THF で洗浄し、乾燥して、2 - (2 - ナフチル) - 4 - ヒドロキシ - キノリンの p - トルエンスルホン酸塩と一致する 0.798 g (収率 72%) の白色固体を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 6.34$ 分、(ES+) $C_{19}H_{13}NO$ 理論値 271；実測値 272 [$M + H$]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

40

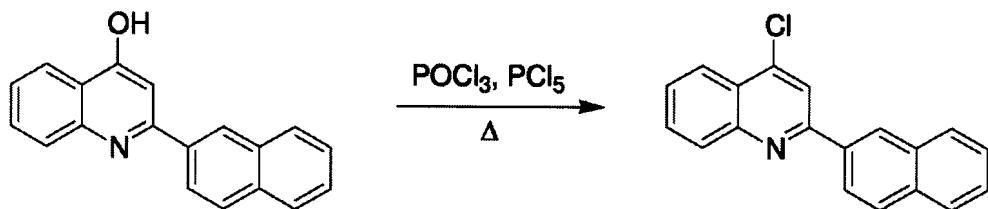
【0177】

V I - 4 / 2 - (2 - ナフチル) - 4 - クロロ - キノリン：

50

【 0 1 7 8 】

【化 4 4】



10

[0 1 7 9]

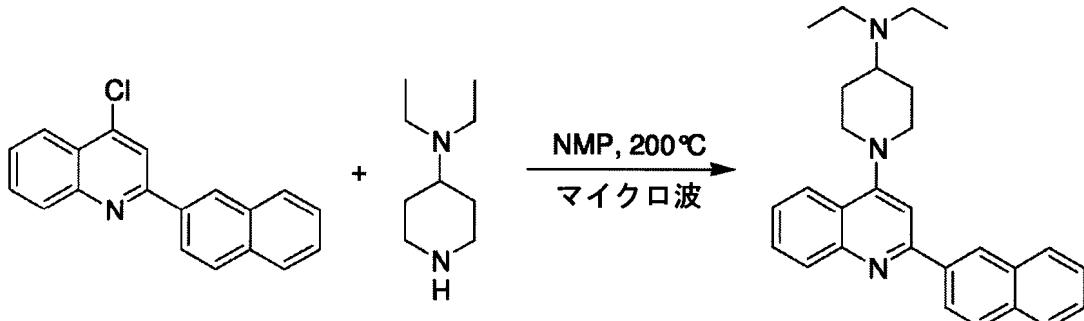
7.9 ml の塩化ホスホリル中の 0.79 g (1.781 mmol) の 2-(2-ナフチル)-4-ヒドロキシ-キノリンの混合物に、232 mg (1.781 mmol) の五塩化リンを加えた。この反応混合物を 1 時間 15 分間、アルゴン下で還流し、次に冷却後に水中にゆっくりと注ぎ(泡立ち)、炭酸水素ナトリウムを慎重に加えた。得られた固体化合物を濾過し、水で洗浄し、次に熱した酢酸エチル中で可溶化した。この溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して、2-(2-ナフチル)-4-クロロ-キノリンと一致する 461 mg (収率 89%) の黄色固体を得た。HPLC-MS：条件 D : t_r = 11.59 分、(ES+) C₁₉H₁₂C₁N 理論値 289；実測値 290 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【 0 1 8 0 】

V I - 5 / 2 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (V I - 5) :

【 0 1 8 1 】

【化 4 5】



30

【 0 1 8 2 】

マイクロ波照射用バイアル中に、200mg(0.69mmol)の2-(2-ナフチル)-4-クロロ-キノリン、323mg(2.07mmol)の4-ジエチルアミノ-ピペリジン及び4mlのNMPを順次加えた。この溶液を200で30分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、次に1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、258mgの油状残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール98:2、次に97:3)によって精製して、200mgの非純粋なオレンジ色の油を得た。この油を少量のジクロロメタン中で可溶化し、石油エーテルを加えて固体を沈殿させ、濾液を濃縮して、170mgの非純粋な黄色油を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール97:3)によって再度精製して、79mgのオレンジ色の油を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール97:3)によって再度精製して、79mgのオレンジ色の油を得た。

40

ール 95 : 5) による追加の精製によって、2-(2-ナフチル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する 5.6 mg (収率 19%) の黄色油を得た。HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 4.91$ 分、(ES+) $C_{28}H_{31}N_3$ 理論値 409; 実測値 410 [M+H]。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

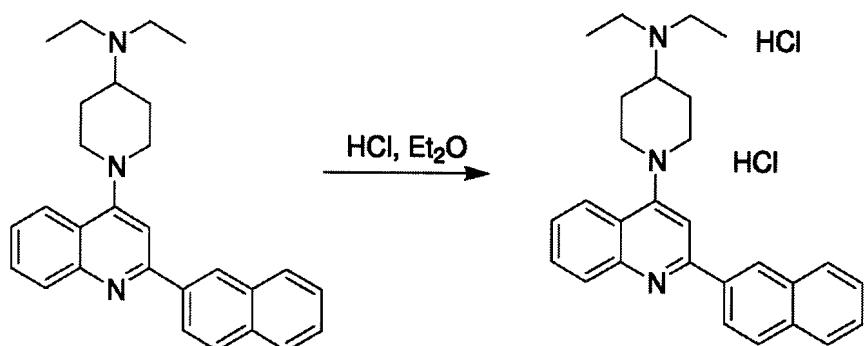
【0183】

VII-6 / 2-(2-ナフチル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩 (VII-6):

【0184】

【化46】

10



20

【0185】

200 μ l の無水ジクロロメタン中の 50 mg (0.122 mmol) の 2-(2-ナフチル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-キノリンの溶液に、アルゴン下で、244 μ l (0.244 mmol) のエーテル中 1 N HCl の溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をエタノール中で可溶化した。石油エーテルをゆっくりと加えて未精製固体を沈殿させ；この生成物を純水中に溶解し、この溶液を Nalgene 0.2 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-(2-ナフチル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩と一致する 3.9 mg (収率 67%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 4.95$ 分、(ES+) $C_{28}H_{31}N_3$ 理論値 409; 実測値 410 [M+H]。 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+D₂O)。

30

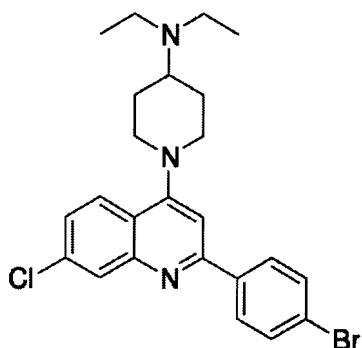
【0186】

実施例 7 :

2-(4-ブロモ-フェニル)-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンの調製 (VII-4)

【0187】

【化47】



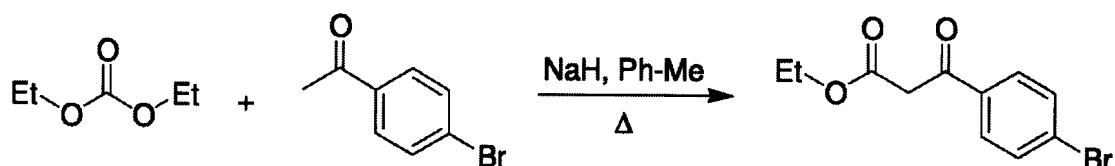
【0188】

VII-1 / エチル3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソプロパノエート：

【0189】

【化48】

20



【0190】

丸底フラスコ内で、8.04 g (200.96 mmol) のNaHをシクロヘキサンで3回洗浄し；アルゴン下で、100 mlの脱水トルエン及び30.4 ml (251.2 mmol) の炭酸ジエチルを順次加えた。ゆっくりと、10 g (50.24 mmol) の4'-ブロモアセトフェノンを加え、得られた混合物を一晩還流させながら攪拌した。冷却後、25 mlの酢酸を反応混合物に加え、次に、100 mlの冷水中の15 mlの濃HCl溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム溶液で処理し、次にMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、17.4 gのオレンジ色の油を得た。この油を真空下で蒸留して、8.07 g (収率59%) のエチル3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソプロパノエートを得た。HPLC-MS：条件D：t_r = 8.03分、(ES+) C₁₁H₁₁BrO₃ 理論値 270 / 272；実測値 271 / 273 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

30

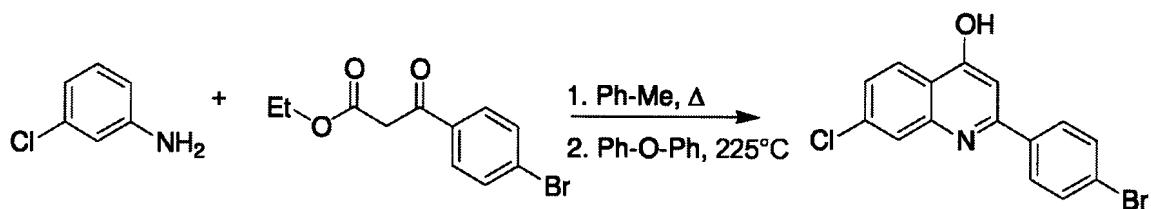
【0191】

VII-2 / 2-(4-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-キノリン：

【0192】

40

【化49】



1 m l のトルエン中の 1 g (3 . 6 9 mm o l) のエチル 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - オキソプロパノエート、 3 9 2 μ l (3 . 6 9 mm o l) の 3 - クロロアニリン及び 3 5 m g (0 . 1 8 4 mm o l) のパラ - トルエンスルホン酸一水和物の溶液を、 1 時間還流させながら加熱した。この反応混合物を濃縮し、 7 . 1 m l のジフェニルエーテルを加え、その後 1 時間 2 2 5 度で加熱した。冷却後、シクロヘキサンを混合物に加えて固体を沈殿させ；それを濾過し、洗浄し、乾燥して、 0 . 8 2 g のベージュ色化合物を得た。この生成物をジクロロメタンで洗浄して、 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - キノリンと一致する 7 6 4 m g の白色の非純粋な固体を得た。この固体をさらなる精製無しで次のステップに使用した。 1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C l _ 3) 。

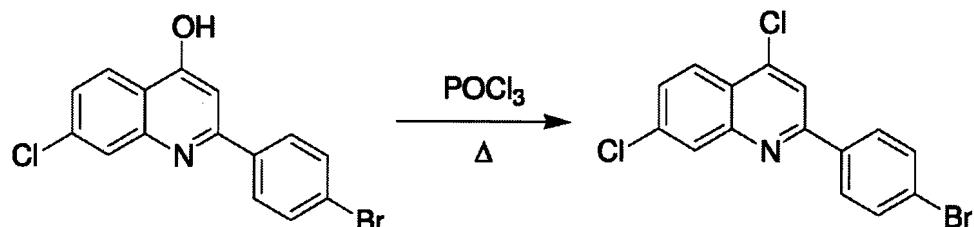
20

【0193】

V I I - 3 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 , 7 - ジクロロ - キノリン：

【0194】

【化50】



【0195】

0 . 7 6 g (2 . 2 7 mm o l) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - キノリン、及び 6 3 5 μ l の塩化ホスホリルの混合物を、 3 時間還流させながら加熱した。冷却後、この溶液を水中にゆっくりと注ぎ（泡立ち）、炭酸水素ナトリウムを慎重に加えた。この混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して、 6 6 9 m g のベージュ色の固体生成物を得た。この固体生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル / �酢酸エチル 9 8 : 2 ）によって精製して、副生成物を含有する 4 3 2 m g の白色固体を得た。分取 T L C による精製によって、 1 0 1 m g (2 つのステップで収率 1 2 %) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 , 7 - ジクロロ - キノリンを得た。 1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C l _ 3) 。

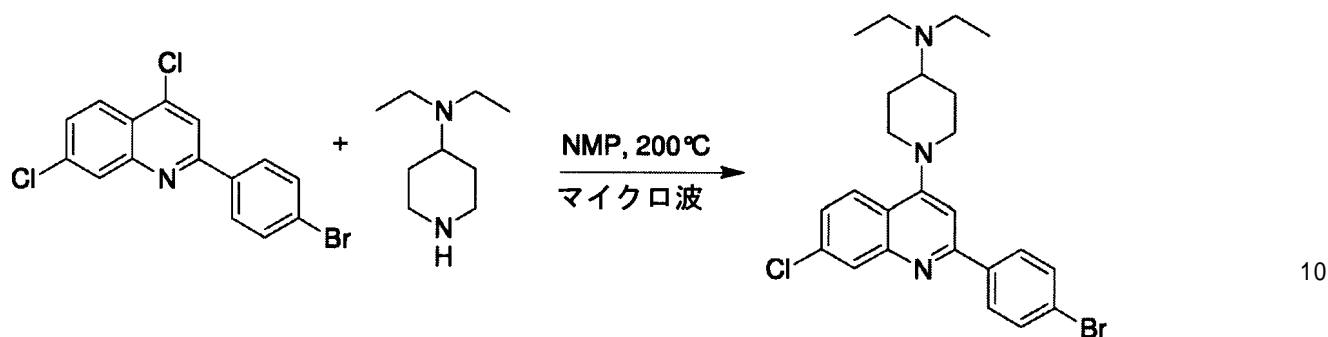
40

【0196】

V I I - 4 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - デエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (V I I - 4) :

【0197】

【化51】



【0198】

マイクロ波照射用バイアル内に、100mg(0.283mmol)の2-(4-ブロモ-フェニル)-4,7-ジクロロ-キノリン、132mg(0.85mmol)の4-ジエチルアミノ-ピペリジン及び2mlのNMPを順次加えた。この溶液を30分間200で、マイクロ波オーブン内で加熱し、1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、油状残渣を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール98:2)によって精製して、2-(4-ブロモ-フェニル)-7-クロロ-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する94mg(収率74%)のオレンジ色の油を得た。HPLC-MS:条件F: t_r = 5.16分、(ES+) C₂₄H₂₇BrC1N₃理論値471/473; 実測値472/474[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz、CDCl₃)。

20

【0199】

実施例8

2-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩の調製(VIII-6):

30

【0200】

【化52】

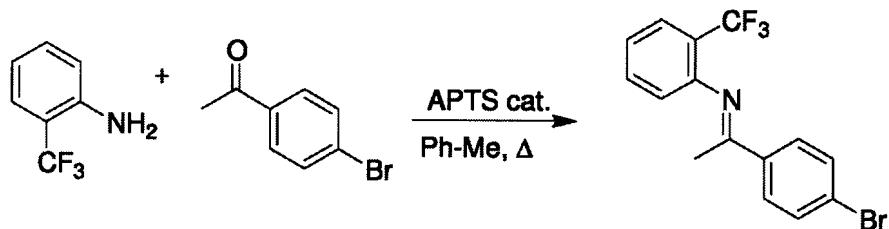


【0201】

VIII-1/ベンゼンアミン、2-トリフルオロメチル-N-[1-(4-ブロモ-フェニル)エチリデン]-:

【0202】

【化53】



10

【0203】

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、アルゴン下で、2.0 g (12.41 mmol) の 2 - (トリフルオロメチル) - アニリン、3.21 g (16.13 mmol) の 4' - ブロモアセトフェノン、60 mg の p - トルエンスルホン酸 - 水和物及び 60 mL の脱水トルエンを順次加えた。この混合物を 8 時間 30 分間還流させながら加熱し、濃縮して、5.95 g の未精製残渣を得た。この未精製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge, 50 g のシリカ - 石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1) によって精製して、2.65 g の黄色の非純粋な油を得た。第二のフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge, 50 g のシリカ - 石油エーテル) によって、ベンゼンアミン, 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) エチリデン] - と一致する 1.365 g (収率 32%) の結晶性黄色油を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

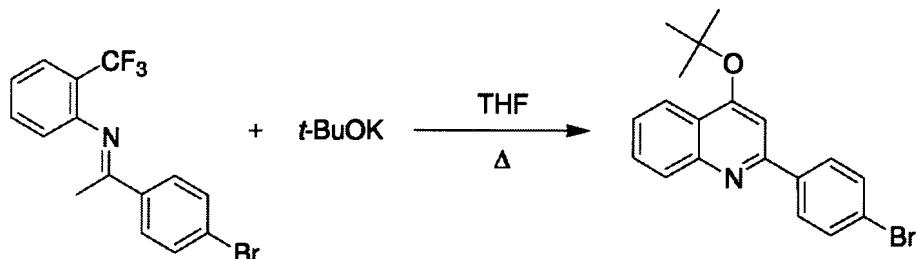
20

【0204】

VIII - 2 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - t e r t - プトキシ - キノリン :

【0205】

【化54】



30

【0206】

68 mL の無水 THF 中の 1.36 g (3.974 mmol) のベンゼンアミン, 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) エチリデン] の溶液に、2.11 g のカリウム t e r t - ブチレートを加え、この混合物を 1 時間還流させながら攪拌した。この混合物を水でクエンチし、両層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.36 g のオレンジ色の油を得た。この未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル 98 : 2) によって精製して、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - t e r t - プトキシ - キノリンと一致する 0.744 g (収率 52%) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 7.08 分、(ES+) C₁₉H₁₈BrNO 理論値 355 / 357 ; 実測値 356 / 358 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

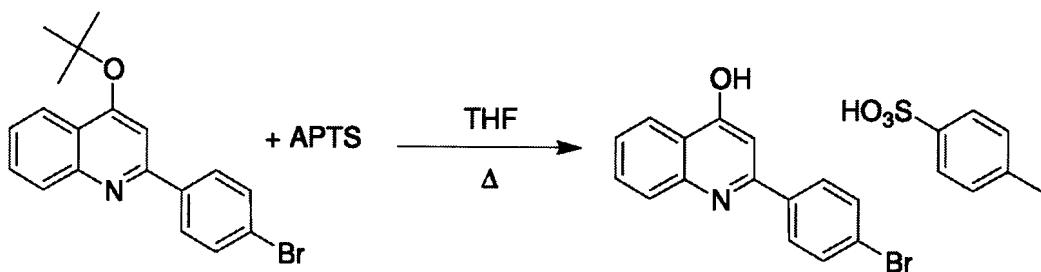
【0207】

VIII - 3 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン :

50

【0208】

【化55】



10

【0209】

19 ml の THF 中の 0.74 g (2.077 mmol) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - tert - プトキシ - キノリンの溶液に、0.593 g の p - トルエンスルホン酸一水和物を加え、この混合物を 4 時間還流させながら加熱した。混合物を冷却した後、白色固体化合物を濾過し、THF で洗浄し、乾燥して、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリンの p - トルエンスルホン酸塩と一致する 0.810 g (収率 82%) の灰色固体を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 6.02$ 分、(ES+) $C_{15}H_{10}BrNO$ 理論値 299 / 301；実測値 300 / 302 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

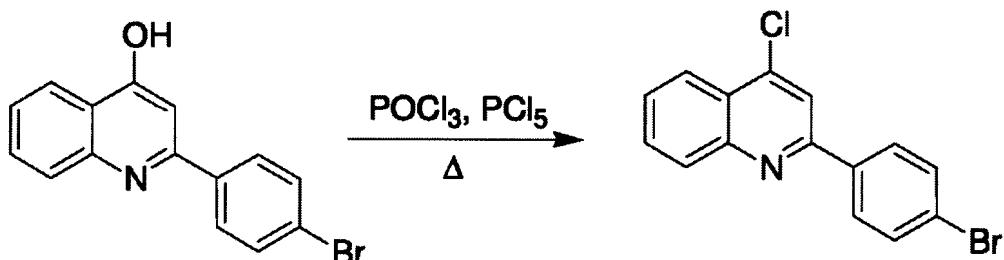
20

【0210】

VII - 4 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン：

【0211】

【化56】



30

【0212】

0.805 g (1.704 mmol) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン、8.05 ml の塩化ホスホリル及び 355 mg (1.704 mmol) の五塩化リンの混合物を、1 時間アルゴン下で還流し、冷却後にこの溶液を水中にゆっくりと注ぎ（泡立ち）、次に炭酸水素ナトリウムを慎重に加えた。得られた固体化合物を濾過し、水で洗浄し、次に熱した酢酸エチル中で可溶化した。この溶液を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して、576 mg のベージュ色の非純粋な固体を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン 100%）によって精製して、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリンと一致する 498 mg (収率 91%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 11.62$ 分、(ES+) $C_{15}H_9BrClN$ 理論値 317 / 319；実測値 318 / 320 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

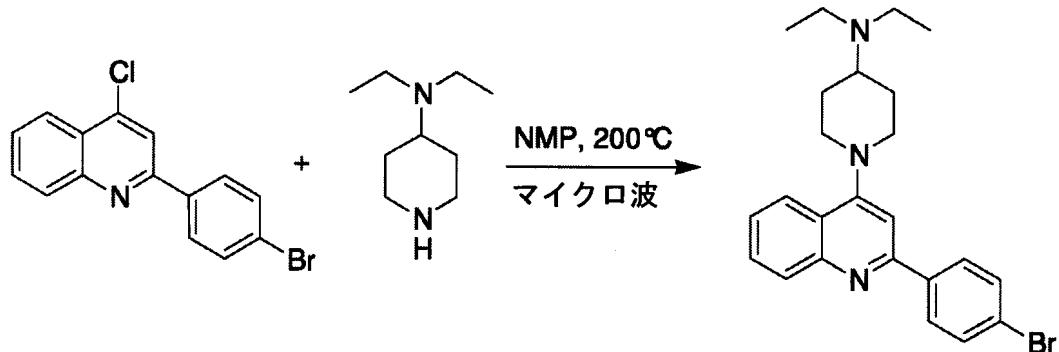
【0213】

50

VIII - 5 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VIII - 5) :

【0214】

【化57】



【0215】

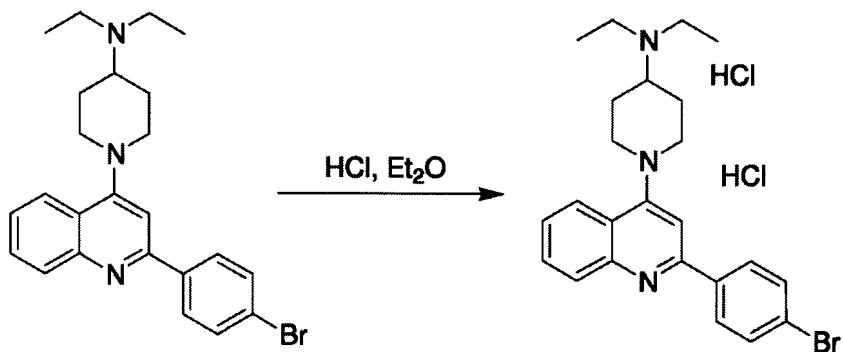
マイクロ波照射用バイアル内に、490mg (1.537mmol) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン、490mg (1.537mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジン及び10mLのNMPを順次加えた。この溶液を200で30分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、740mgの油状の褐色残渣を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン/メタノール98:2、次に96:4）によって精製して、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンと一致する477mg（収率70%）の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件D : t_r = 4.60分、(ES+) C₂₄H₂₈BrN₃ 理論値 437 / 439；実測値 438 / 440 [M + H]⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

【0216】

VIII - 6 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン二塩酸塩

【0217】

【化58】



【0218】

200μlの無水ジクロロメタン中の30mg (0.068mmol) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリ

50

ンの溶液に、アルゴン下で、 $140\text{ }\mu\text{l}$ (0.137 mmol) のエーテル中 1 N HCl の溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をエタノール中で可溶化した。石油エーテルをゆっくりと加えて未精製固体を沈殿させた。この生成物を純水中に溶解し、この溶液を Nalgene $0.2\text{ }\mu\text{m PTFE}$ シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、 $2 - (4\text{-ブロモ-フェニル}) - 4 - (4\text{-N},\text{N}-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩$ と一致する 27 mg (收率 84%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 F : $t_r = 4.58\text{ 分}$ 、(ES^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_3$ 理論値 $437/439$ ；実測値 $438/440$ [$\text{M} + \text{H}$]。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz 、DMSO- d_6)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz 、DMSO- $d_6 + \text{D}_2\text{O}$)

【 0 2 1 9 】

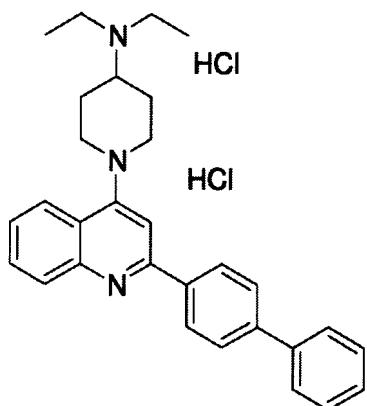
10

実施例 9 :

2 - (1 , 1 ' - ピフェニル) - 4 - イル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン塩酸塩の調製 (IX - 2) :

[0 2 2 0]

【化 5 9】



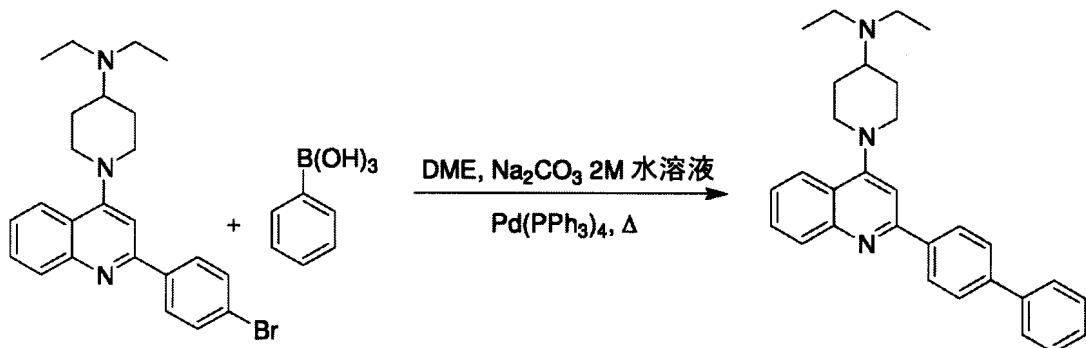
【 0 2 2 1 】

20

I X - 1 / 2 - (1 , 1 ' - ピフェニル) - 4 - イル - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (I X - 1) :

【 0 2 2 2 】

【化 6 0】



【 0 2 2 3 】

40

1 m 1 の 1 , 2 - ジメトキシエタンに、アルゴン下で、252 mg (0.575 mmol) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - (4 - N , N - ディエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン、76 mg (0.627 mmol) のフェニルボロン酸、20 mg

50

(0.017 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、次に800μl (1.059 mmol) の2M Na₂CO₃水溶液を順次加えた。この混合物を4時間30分間還流させながら攪拌し、濃縮し、酢酸エチル及び1M Na₂CO₃水溶液に溶解させた。両層を分離し、有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、404mg の褐色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール95:5)によって精製して、2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する118mg(収率48%)のベージュ色の油を得た。HPLC-MS: 条件F: t_r = 5.26分、(ES+) C₃₀H₃₃N₃ 理論値435；実測値436 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

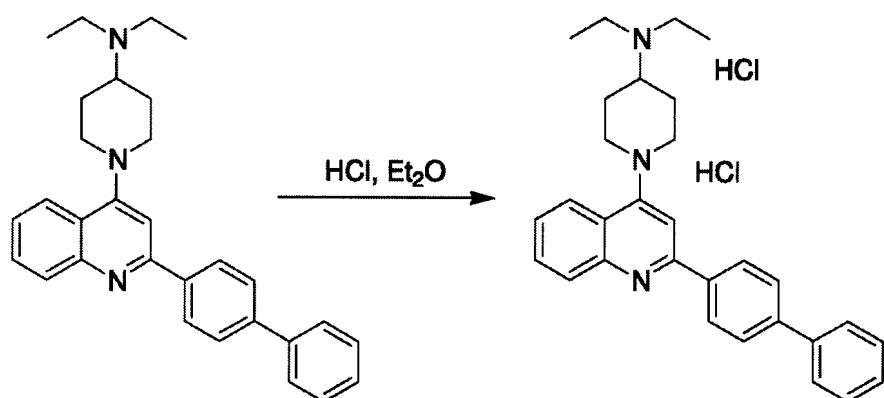
10

【0224】

IX-2 / 2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩(IX-2):

【0225】

【化61】



20

【0226】

500g l の無水ジクロロメタン中の111mg (0.254 mmol) の2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンの溶液に、アルゴン下で、510μl (0.509 mmol) のエーテル中1N HClの溶液を加えた。この溶液を1時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をジクロロメタン中で可溶化した。石油エーテルをゆっくりと加えて未精製固体を沈殿させ；この生成物を純水中に溶解し、この溶液をNa1gene 0.2μm PTFEシリングフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-(1,1'-ビフェニル)-4-イル-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩と一致する86mg(収率66%)の黄色固体を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.30分、(ES+) C₃₀H₃₃N₃ 理論値435；実測値436 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆+D₂O)。

30

40

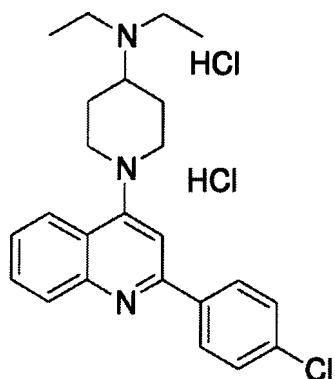
【0227】

実施例10:

2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N,N-ジエチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩の調製(X-6):

【0228】

【化62】



10

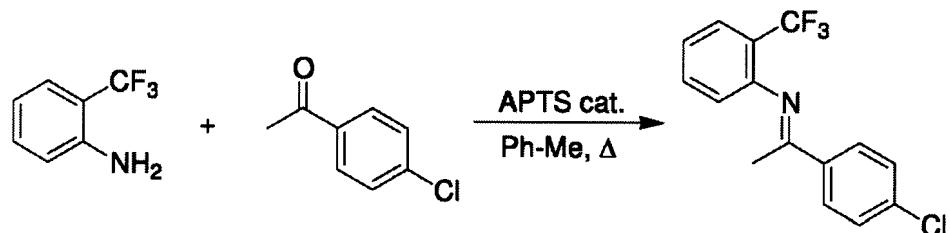
【0229】

X - 1 / ベンズエナミン , 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - クロロフェニル) エチリデン] - :

【0230】

【化63】

20



【0231】

30

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、アルゴン下で、2.0 g (12.41 mmol) の 2 - (トリフルオロメチル) - アニリン、2.09 ml (16.13 mmol) の 4 ' - クロロアセトフェノン、60 mg の p - トルエンスルホン酸一水和物及び 60 ml の脱水トルエンを順次加えた。この混合物を 24 時間還流させながら加熱し、濃縮して、4.05 g の未精製のオレンジ色の油を得た。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge, 150 g のシリカ - 石油エーテル / 酢酸エチル 98 : 2) によって精製して、0.94 g のオレンジ色の油を得た。次に、この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1) によって再度精製して、ベンズエナミン , 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - クロロフェニル) エチリデン] と一致する 857 mg (収率 23 %) のオレンジ色の油を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

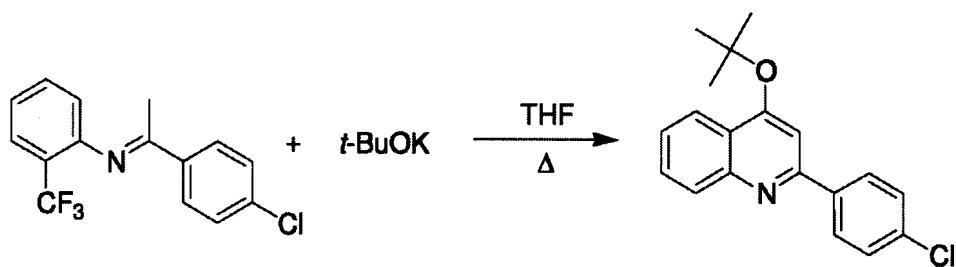
40

【0232】

X - 2 / 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - tert - プトキシ - キノリン :

【0233】

【化64】



10

【0234】

43 ml の無水 THF 中の 0.857 g (2.88 mmol) のベンズエナミン, 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - クロロフェニル)エチリデン] - の溶液に、1.53 g (13.53 mmol) のカリウム *tert* - ブチレートを加え、この混合物を40分間還流させながら攪拌した。この混合物を水でクエンチし、両層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、0.91 g のオレンジ色の油を得た。この未精製化合物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge, 72 g のシリカ - 石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1) によって精製して、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - *tert* - ブトキシ - キノリンと一致する 249 mg (収率 27 %) のオレンジ色の油を得た。HPLC - MS : 条件 D : *t*_r = 6.97 分、(ES+) C₁₉H₁₈C₁N₁O 理論値 311；実測値 312 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

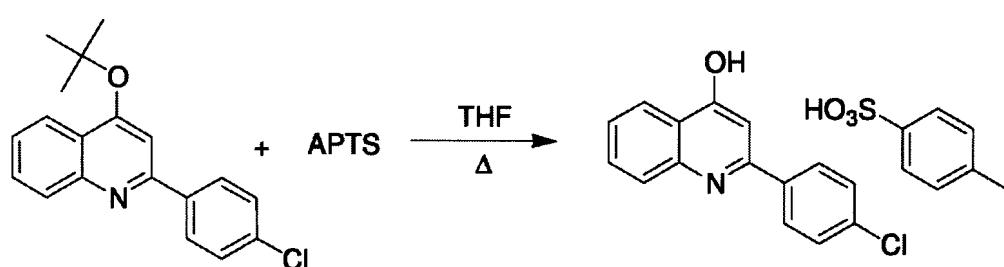
20

【0235】

X - 3 / 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン：

【0236】

【化65】



30

【0237】

7 ml の THF 中の 0.24 g (0.77 mmol) の 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (*tert* - ブトキシ) - キノリンの溶液に、0.220 mg (1.154 mmol) の p - トルエンスルホン酸一水和物を加え、この混合物を 5 時間還流させながら加熱し、真空下で濃縮した。0.604 g の未精製 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリンを回収し、さらなる精製無しで次のステップで使用した。HPLC - MS : 条件 D : *t*_r = 5.85 分、(ES+) C₁₅H₁₀C₁N₁O 理論値 255；実測値 256 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆)。

40

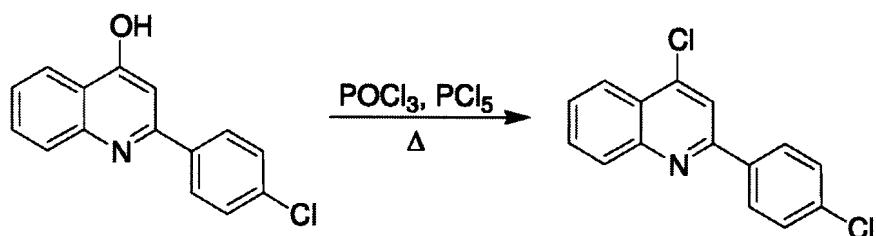
【0238】

X - 4 / 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン：

【0239】

50

【化66】



10

【0240】

0.329 g (0.77 mmol) の 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン、3.3 ml の塩化ホスホリル及び 100 mg (0.77 mmol) の五塩化リジンの混合物を 1 時間アルゴン下で還流し、この溶液を冷却後に水中にゆっくりと注ぎ（泡立ち）、次に炭酸水素ナトリウムを慎重に加えた。得られた固体化合物を濾過し、水で洗浄し、次に熱した酢酸エチル中で可溶化した。この溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ロー・タリーエバボレーター上で濃縮して、506 mg のベージュ色の非純粋な固体化合物を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン 100%）によって精製して、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリンと一致する 0.203 g (収率 96%) の白色固体化合物を得た。HPLC - MS：条件 D : t_r = 21.1.44 分、(ES+) C₁₅H₉Cl₂N 理論値 273 / 275；実測値 274 / 276 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

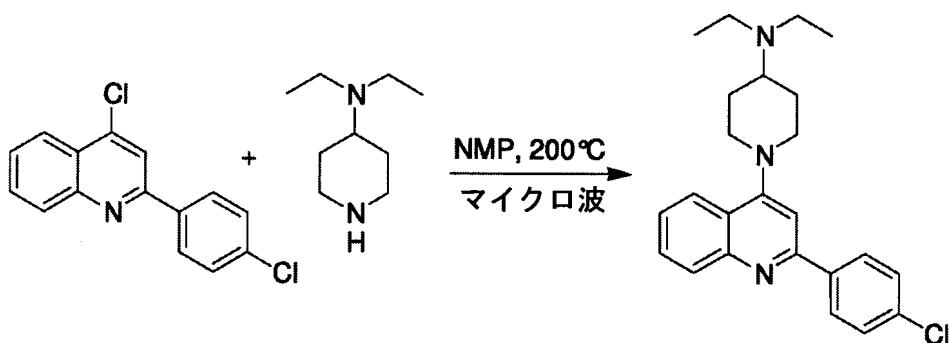
20

【0241】

X - 5 / 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N, N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X - 5) :

【0242】

【化67】



30

【0243】

マイクロ波照射用バイアル中に、200 mg (0.73 mmol) の 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン、342 mg (2.19 mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジン及び 4 ml の NMP を順次加えた。この溶液を 200 W で 30 分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、次に 1 N NaOH 水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、306 mg の油状の褐色残渣を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / メタノール 99 : 1、次に 99 : 1 + NH₄OH）によって精製して、180 mg の非純粋なオレンジ色の油を得た。次に、この生成物をシリカ C18 逆相カラム Biotage (12 g - 勾配 水 / メタノール 99 : 1 ~ メタノール 100%) によって再度精製して、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N, N - ジエチルアミノ - ピペリジン -

40

50

1 - イル)キノリンと一致する 110 mg (収率 38%) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 4.43$ 分、(ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値 393 / 395 ; 実測値 394 / 396 [M + H]。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

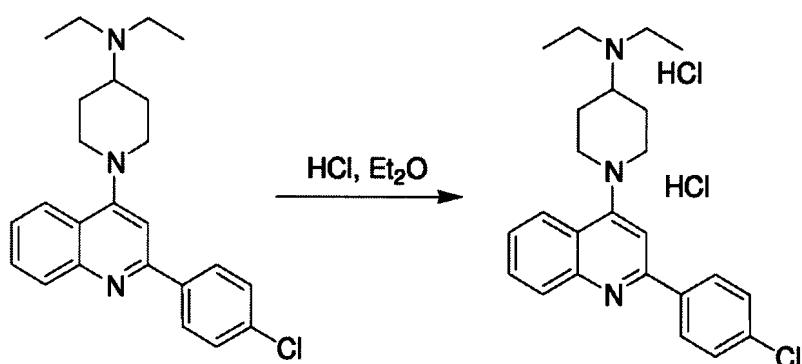
【0244】

X - 6 / 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N, N - ディエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル)キノリン二塩酸 (X - 6) :

【0245】

【化68】

10



20

【0246】

400 μl の無水ジクロロメタン中の 104 mg (0.264 mmol) の 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N, N - ディエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル)キノリンの溶液に、アルゴン下で、528 μl (0.528 mmol) のエーテル中 1 N HCl の溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をエタノール中で結晶化して、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N, N - ディエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル)キノリン二塩酸塩と一致する 64 mg (収率 56%) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 4.52$ 分、(ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値 393 / 395 ; 実測値 394 / 396 [M + H]。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆)。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ + D₂O)。

30

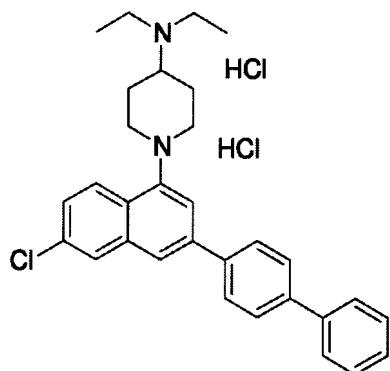
【0247】

実施例 11 :

2 - (1,1' - ビフェニル) - 4 - イル - 7 - クロロ - 4 - (4 - N, N - ディエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル)キノリン塩酸塩の調製 (X I - 2) :

【0248】

【化69】



10

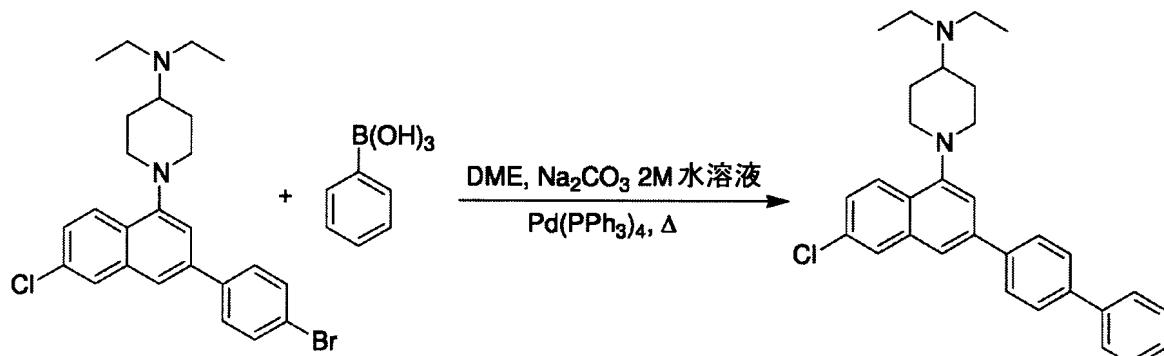
【0249】

X I - 1 / 2 - [(1 , 1 ' - ビフェニル) - 4 - イル] - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (X I - 1) :

【0250】

【化70】

20



30

【0251】

2 ml の 1 , 2 - ジメトキシエタンに、アルゴン下で、85 mg (0 . 18 mmol) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (VII - 4 、小項目 VII - 4 を参照) 、24 mg (0 . 197 mmol) のフェニルボロン酸、6 mg (0 . 0054 mmol) のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 、次に 252 μl (0 . 503 mmol) の 2 M Na2CO3 水溶液を順次加えた。この混合物を 5 時間還流させながら攪拌し、濃縮し、酢酸エチル及び 1 M Na2CO3 水溶液に溶解させた。両層を分離し、有機層を水で洗浄し、 MgSO4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、185 mg の褐色の残渣を得た。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge 25 g のシリカ - ジクロロメタン / メタノール 95 : 5) によって精製して、2 - [(1 , 1 ' - ビフェニル) - 4 - イル] - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンと一致する 33 mg (収率 39 %) のオレンジ色の油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 5 . 84 分、(ESI) C₃₁H₃₃ClN₂ 理論値 468 / 470 ; 実測値 469 / 471 [M + H] 。¹H NMR (300 MHz) 、 CDCl₃) 。

40

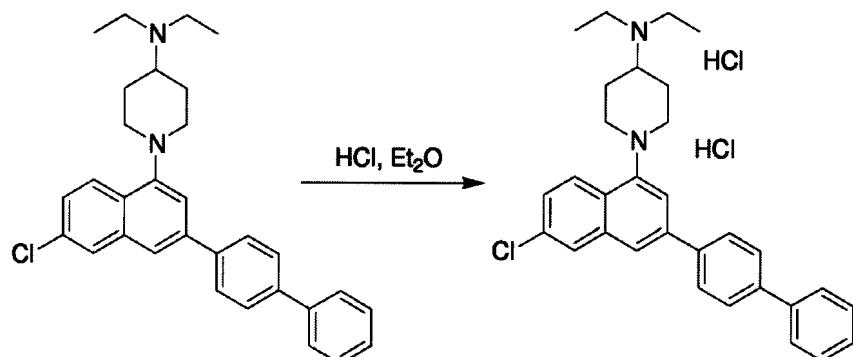
【0252】

50

X I - 2 / 2 - [(1 , 1 ' - ピフェニル) - 4 - イル] - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩 (X I - 2) :

【 0 2 5 3 】

【 化 7 1 】



10

【 0 2 5 4 】

200 μl の無水ジクロロメタン中の 32 mg (0 . 0 6 8 m m o l) の 2 - [(1 , 1 ' - ピフェニル) - 4 - イル] - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンの溶液に、アルゴン下で、137 μl (0 . 1 3 6 m m o l) のエーテル中 1 N H C l の溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣を純水中に溶解し、この溶液を N a l g e n e 0 . 2 μm P T F E シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - (1 , 1 ' - ピフェニル) - 4 - イル - 7 - クロロ - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 14.5 mg (収率 39 %) の黄色固体を得た。H P L C - M S : 条件 D : t_r = 5 . 8 0 分、純度 80 % (E S +) C₃₁H₃₃C1N₂ 理論値 468 / 470 ; 実測値 469 / 471 [M + H] 。¹H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) + 不純物 (純度 80 %) 。¹H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆ + D₂O) + 不純物 (純度 80 %) 。

20

30

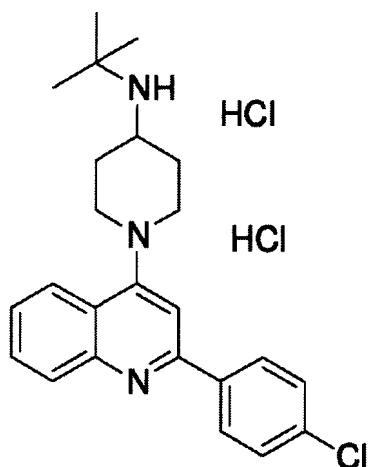
【 0 2 5 5 】

実施例 1 2 :

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン塩酸塩の調製 (X I I - 4) :

【 0 2 5 6 】

【化72】



10

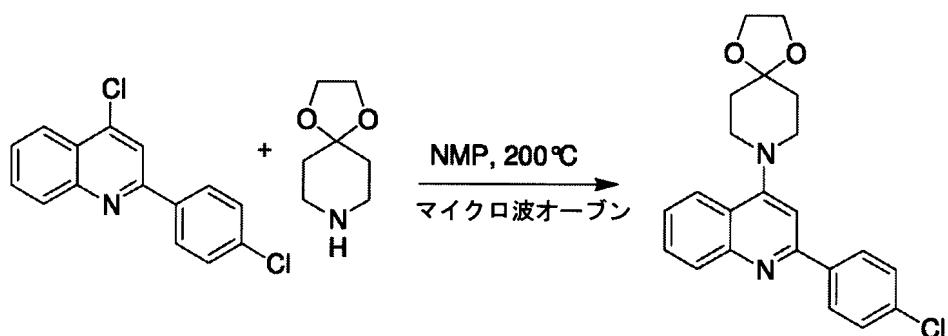
【0257】

XII-1/2-(4-クロロ-フェニル)-4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4,5]デカ-8-イル)キノリン：

20

【0258】

【化73】



30

【0259】

マイクロ波照射用バイアルに、0.4 g (1.46 mmol) の、小項目X-4に記載のプロトコルに従って調製した2-(4-クロロ-フェニル)-4-クロロ-キノリン、940 μl (7.3 mmol) の1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン及び300 μl のNMPを順次加えた。この溶液を200で30分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.46 g の褐色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル/酢酸エチル95:5）によって精製して、2-(4-クロロ-フェニル)-4-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4,5]デカ-8-イル)キノリンと一致する462 mg (収率83%) のベージュ色の固体を得た。HPLC-MS：条件D：t_r = 6.35分、(ES+) C₂₂H₂₁C₁N₂O₂ 理論値 380/382；実測値 381/383 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

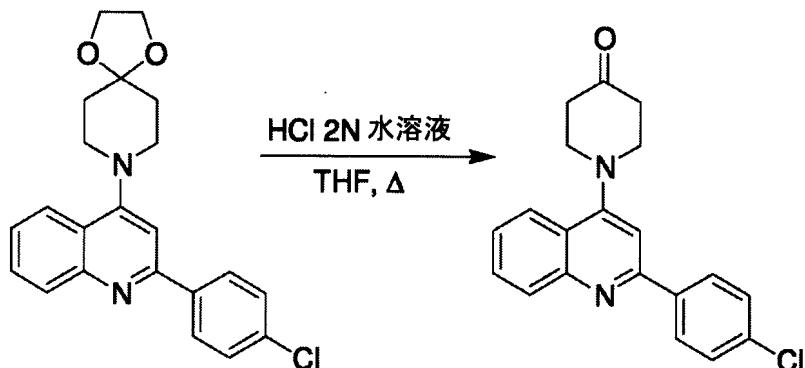
【0260】

XII-2/2-(4-クロロ-フェニル)-キノリン-4-イル)-ピペリジン-4-オン：

50

【0261】

【化74】



10

【0262】

800 μl の無水テトラヒドロフラン中の0.4 g (1.05 mmol) の2-(4-クロロ-フェニル)-4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル)キノリンの溶液に、2.4 ml の2N HCl 水溶液を加えた。この混合物を1時間30分間還流させながら攪拌し、次に濃縮し、1N NaOH 水溶液で処理した。この塩基性混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、299 mg の黄色固体を得た。この粗生成物をシリカC18逆相カラム Biotage (31 g - 水 / メタノール 2 : 8) によって精製して、2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-イソプロピルアミノ)キノリン - 4-オンと一致する245 mg (収率69%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件D : t_r = 5.43分、(ES+) C₂₀H₁₇C₁N₂O 理論値 336 / 338 ; 実測値 337 / 339 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

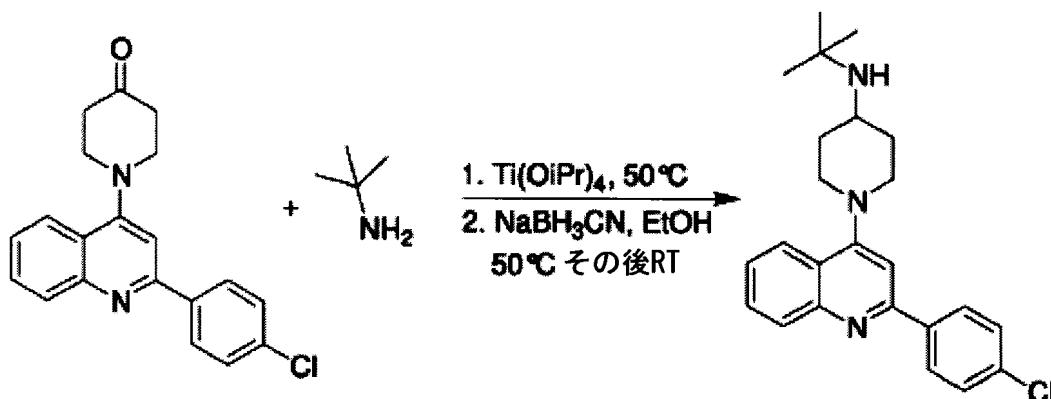
【0263】

XII-3 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ)ピペリジン - 1-イル)キノリン (XII-3) :

30

【0264】

【化75】



40

240 mg (0.71 mmol) の2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-イソプロピルアミノ)キノリン - 4-オンに、アルゴン下で、112 μl (1.07 mmol) のtert-ブチルアミン及び300 μl (0.79 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加えた。得られた混合物を50 °C で15分間攪拌した。この反応混合物を冷却し、

50

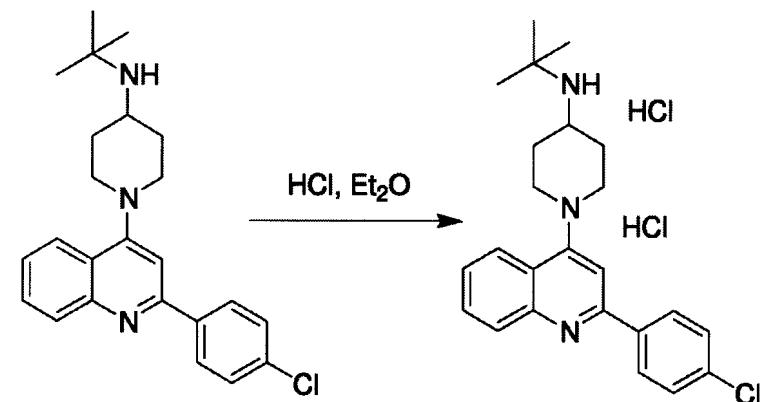
2 ml の無水エタノールで希釈し、99 mg (1.57 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた混合物を3時間30分間50℃で攪拌し、次に20時間室温で攪拌した。この混合物を30 ml の水中に注ぎ、1時間室温で攪拌し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、287 mg の残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール9:1)によって精製して、136 mg の非純粋な黄色油を得た。この生成物をシリカ C18 逆相カラム Biologe (13 g - 水/メタノール(5%のトリエチルアミン含有)3:7)によって精製して、2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する78 mg (収率28%) の清澄な油を得た。
HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.67分、(ES+) C₂₄H₂₈C₁N₃ 理論値 393 / 395; 実測値 394 / 396 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【0265】

XII-4 2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩

【0266】

【化76】



【0267】

300 μl の無水ジクロロメタン中の78 mg (0.2 mmol) の2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンの溶液に、アルゴン下で、400 μl (0.4 mmol) のエーテル中1N HCl 溶液を加えた。この溶液を1時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をエーテルで3回洗浄した。この未精製固体を純水中に溶解し、この溶液を Naalgene 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩と一致する79 mg (収率86%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.65分、(ES+) C₂₄H₂₈C₁N₃ 理論値 393 / 395; 実測値 394 / 396 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O)。

【0268】

実施例13:

2-(4-メチル-フェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン塩酸塩の調製(XII-8):

【0269】

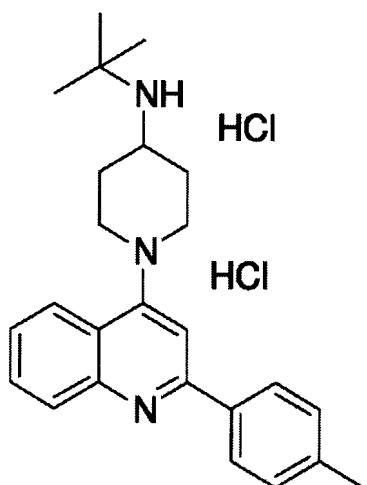
10

20

30

40

【化77】



10

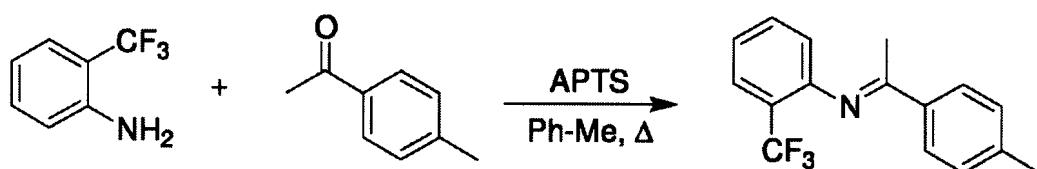
【0270】

XIII-1 / ベンズエナミン、2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - メチルフェニル) エチリデン] - :

20

【0271】

【化78】



30

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、アルゴン下で、15 g (93 mmol) の 2 - (トリフルオロメチル) - アニリン、16 mL (121 mmol) の 4' - メチルアセトフェノン、500 mg の p - トルエンスルホン酸一水和物及び 400 mL の脱水トルエンを順次加えた。この混合物を、水の共沸除去と共に、48時間還流させながら加熱し、濃縮して、28 g の未精製のオレンジ色の油を得た。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge、340 g のシリカ - 石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1) によって精製して、ベンズエナミン、2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - メチルフェニル) エチリデン] - と一致する 4.05 g のオレンジ色の油を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

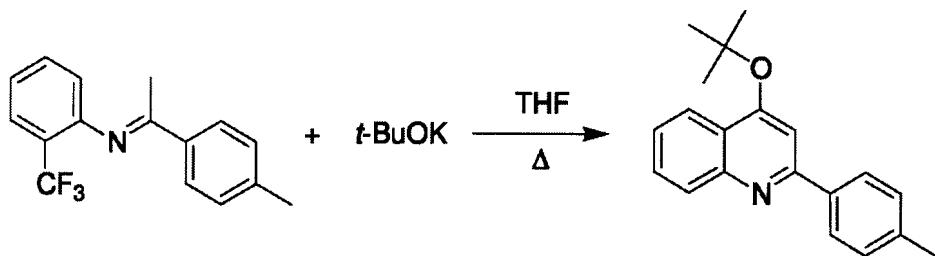
40

【0272】

XIII-2 / 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (tert - プトキシ) - キノリン :

【0273】

【化79】



10

【0274】

100 ml の無水 THF 中の 4.9 g (17.7 mmol) のベンズエナミン、2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - メチルフェニル)エチリデン] - の溶液に、9.4 g (83 mmol) のカリウム *tert* - ブチレートをアルゴン下で加え、この混合物を 1 時間 30 分間還流させながら攪拌した。この混合物を水でクエンチし、両層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 g のオレンジ色の油を得た。この未精製化合物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotope SNAP Cartridge, 100 g のシリカ - 石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1) によって精製して、2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (tert - ブトキシ) - キノリンと一致する 2.39 g (上記のイミン合成ステップで収率 7 %) のオレンジ色の油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 6.83$ 分、(ES+) C₂₀H₂₁NO 理論値 291；実測値 292 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

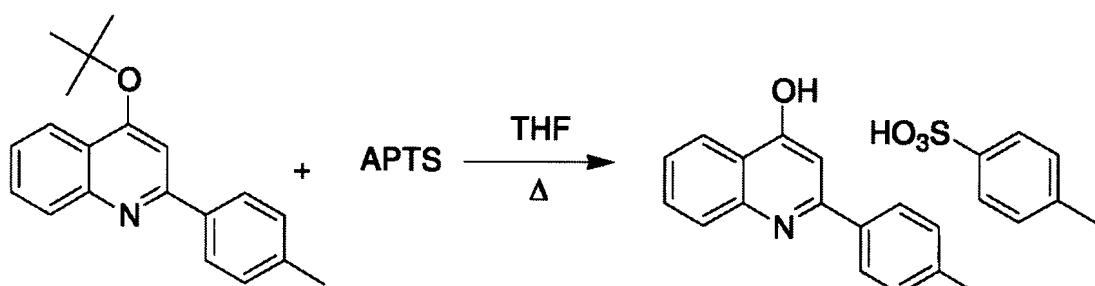
20

【0275】

XIII - 3 / 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン：

【0276】

【化80】



30

【0277】

40 ml の THF 中の 2.2 g (7.5 mmol) の 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (tert - ブトキシ) - キノリンの溶液に、2.15 g (11.3 mmol) の p - トルエンスルホン酸 - 水和物を加え、この混合物を 17 時間還流させながら加熱し、次に真空下で濃縮して、化合物を沈殿させた。沈殿物を酢酸エチルで洗浄して、2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリンの p - トルエンスルホン酸塩と一致する 2.55 g (収率 83 %) の白色固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 5.56$ 分、(ES+) C₁₆H₁₃NO 理論値 235；実測値 236 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆)。

40

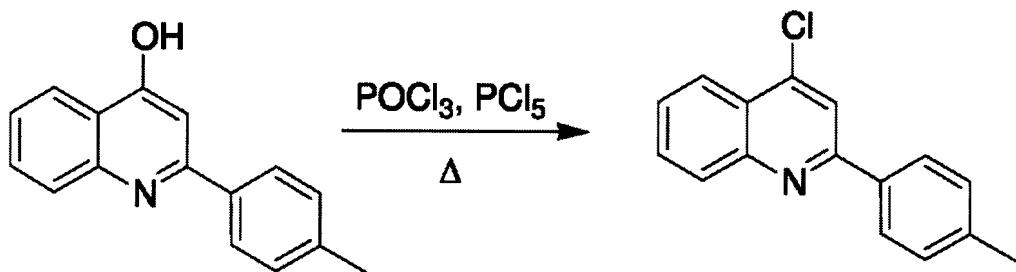
【0278】

XIII - 4 / 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン：

50

【0279】

【化81】



10

【0280】

2.55 g (6.26 mmol) の 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン、20 ml の 塩化ホスホリル 及び 1.3 g (6.26 mmol) の 五塩化リンの混合物を、2時間30分間アルゴン下で還流し、この溶液を、冷却後に水にゆっくりと注いだ(泡立ち)。この混合物を中和するため、炭酸水素ナトリウム、次に順次、1N、5N 及び 10N NaOH 水溶液、次に濃 KOH 水溶液を、慎重に加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバボレーター上で濃縮して、2.1 g の清澄な油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(シクロヘキサン / 酢酸エチル 99 : 1)によって精製して、2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - クロロ - キノリンと一致する 0.879 g (収率 55%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件 D: t_r = 7.64 分、(ES+) C₁₆H₁₂C₁N 理論値 253 / 255; 実測値 254 / 256 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

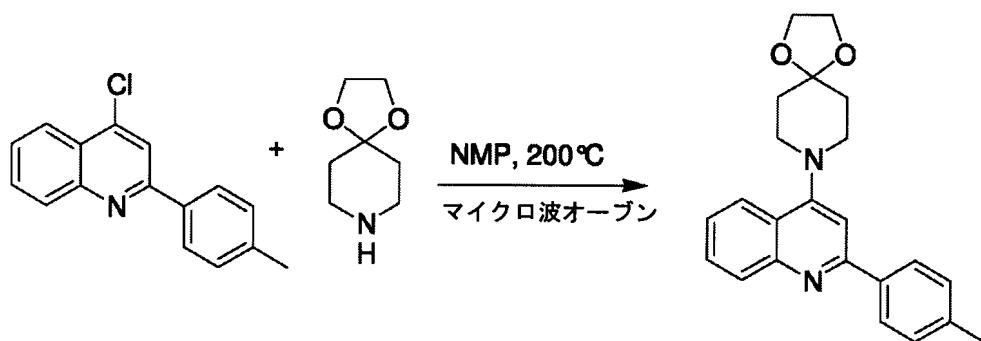
【0281】

XIII - 5 / 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (1,4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4,5] デカ - 8 - イル) キノリン:

30

【0282】

【化82】



40

【0283】

マイクロ波照射用バイアル内に、0.4 g (1.58 mmol) の 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン、1 ml (7.88 mmol) の 1,4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4,8] デカン及び 500 μl の NMP を順次加えた。この溶液を 200 で 30 分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、次に 1N NaOH 水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.3 g の黄色油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(石油エー

50

テル / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリンと一致する 456 mg (収率 80 %) の固化油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 6.59$ 分、(E S +) $C_{23}H_{24}N_2O_2$ 理論値 360 ; 実測値 361 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 。

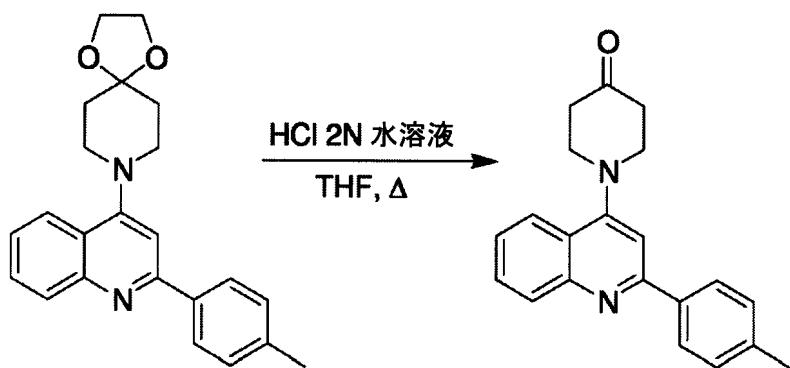
【 0284 】

XIII - 6 / 2 - (4 - メチル - フェニル) - キノリン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - オン :

【 0285 】

【 化 83 】

10



20

【 0286 】

2 ml の無水テトラヒドロフラン中の 0.333 g (0.92 mmol) の 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスビロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリンの溶液に、2.1 ml の 2 N HCl 水溶液を加えた。この混合物を 2 時間還流させながら攪拌し、次に濃縮し、5 N NaOH 水溶液で処理した。この塩基性混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - (4 - メチル - フェニル) - キノリン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - オンと一致する 279 mg (収率 96 %) のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 5.47$ 分、(E S +) $C_{21}H_{20}N_2O$ 理論値 316 ; 実測値 317 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 。

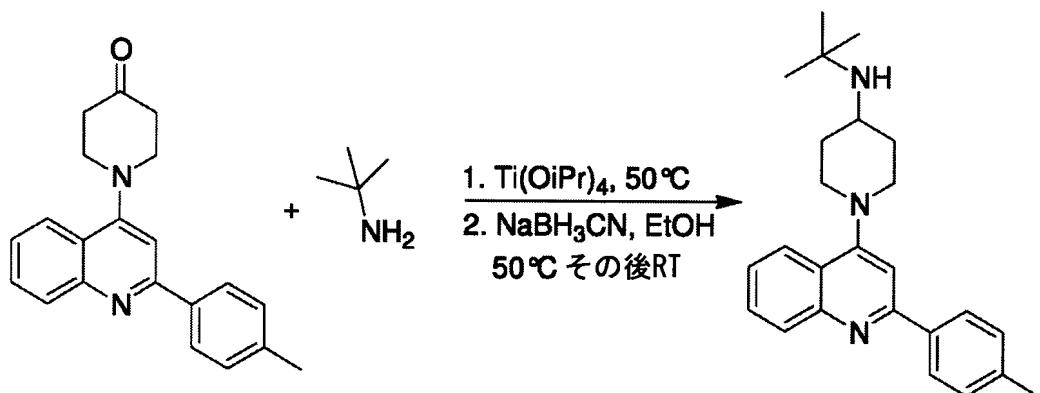
30

【 0287 】

XIII - 7 // 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XIII - 7) :

【 0288 】

【化 8 4】



【0 2 8 9】

279 mg (0.88 mmol) の 2 - (4 - メチル - フェニル) - キノリン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - オンに、アルゴン下で、140 μl (1.32 mmol) の t e r t - ブチルアミン及び 370 μl (0.1.23 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加えた。この混合物を 4 時間 50 ℃ で攪拌した。この反応混合物を冷却し、2 ml の無水エタノールで希釈した。次に、122 mg (1.94 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた混合物を 3 時間 30 分間 50 ℃ で攪拌し、次に 20 時間室温で攪拌した。この混合物を 37 ml の水中に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブランインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、251 mg の褐色の残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール 95 : 5) によって精製して、131 mg の非純粋な黄色油を得た。この生成物をシリカ C 18 逆相カラム Bi ot a g e (13 g - 水 / メタノール (5% のトリエチルアミン含有) 3 : 7) によってさらに精製して、2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンと一致する 112 mg (収率 28%) の清澄な油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 4.55 分、(ES+) C₂₅H₃₁N₃ 理論値 373 ; 実測値 374 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

20

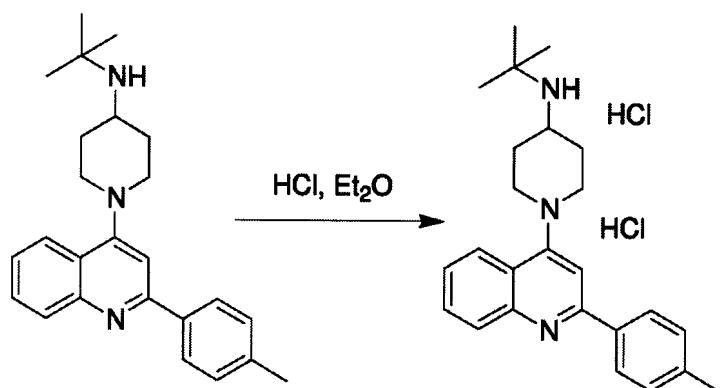
30

【0 2 9 0】

X I I I - 8 / 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩 (X I I I - 8) :

【0 2 9 1】

【化 8 5】



【0292】

500 μl の無水ジクロロメタン中の 112 mg (0.3 mmol) の 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キノリンの溶液に、アルゴン下で、600 μl (0.6 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をエーテルで 3 回洗浄して、91 mg の黄色固体を得た。この固体を純水中に溶解し、この溶液を凍結乾燥して、2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン二塩酸塩と一致する 84 mg (収率 63 %) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 F : $t_r = 4.62$ 分、(ES+) $C_{25}H_{31}N_3$ 理論値 373 ; 実測値 374 [M + H]。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O)。

20

【0293】

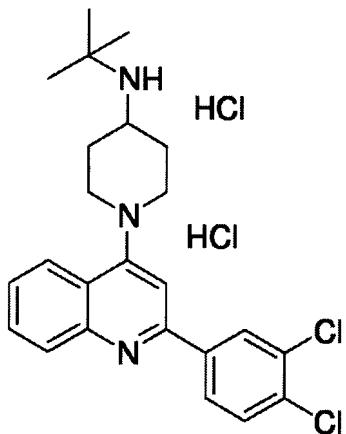
実施例 14 :

2 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - キノリン塩酸塩の調製 (XIV-8) :

30

【0294】

【化 8 6】



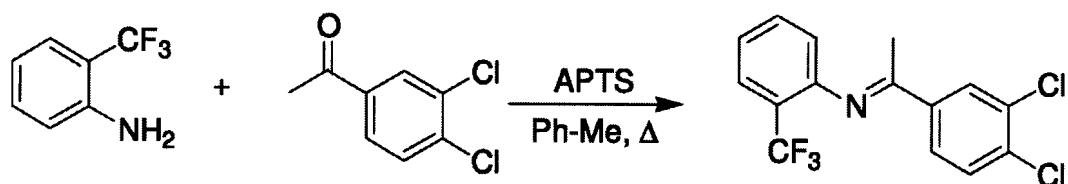
【0295】

XIV-1 / ベンゼンアミン, 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル)エチリデン] - :

【0296】

50

【化87】



10

【0297】

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、アルゴン下で、20 g (124.1 mmol) の 2 - (トリフルオロメチル) - アニリン、30.5 g (161.33 mmol) の 3', 4' - ジクロロアセトフェノン、600 mg の p - トルエンスルホン酸一水和物及び 600 mL の脱水トルエンを順次加えた。この混合物を、水の共沸除去と共に、24時間還流させながら加熱し、濃縮して、未精製オレンジ色の油を得た。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotope SNAP Cartridge, 340 g のシリカ - 石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1) によって精製して、ベンズエナミン、2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (3,4 - ジクロロフェニル)エチリデン] - と一致する 14.38 g (収率 34%) の黄色固体化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

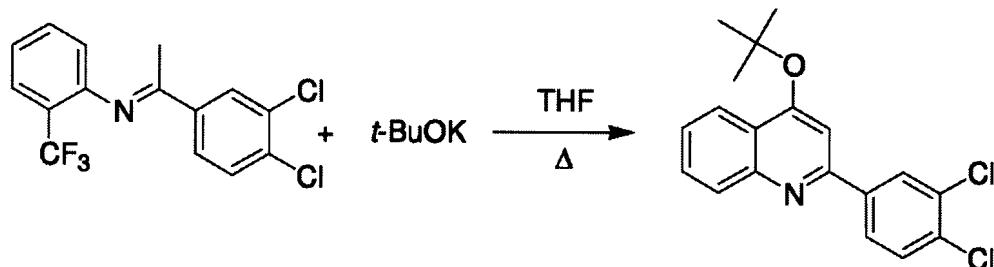
20

【0298】

XIV - 2 / 2 - (3,4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (tert - ブトキシ) - キノリン :

【0299】

【化88】



30

【0300】

715 mL の無水 THF 中の 14.3 g (43.05 mmol) のベンゼンアミン、2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (3,4 - ジクロロフェニル)エチリデン] - の溶液に、22.9 g (202.4 mmol) のカリウム tert - ブチレートを加え、この混合物を 1 時間還流させながら攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、両層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、15.1 g のオレンジ色の油を得た。この未精製化合物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotope SNAP Cartridge, 340 g のシリカ - ジクロロメタン 100%) によって精製して、2 - (3,4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (tert - ブトキシ) - キノリンと一致する 10.04 g (収率 67%) の黄色固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 F : t_r = 6.62 分、(ES+) C₁₉H₁₇C₁₂N O 理論値 345 / 347 ; 実測値 346 / 348 [EM + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

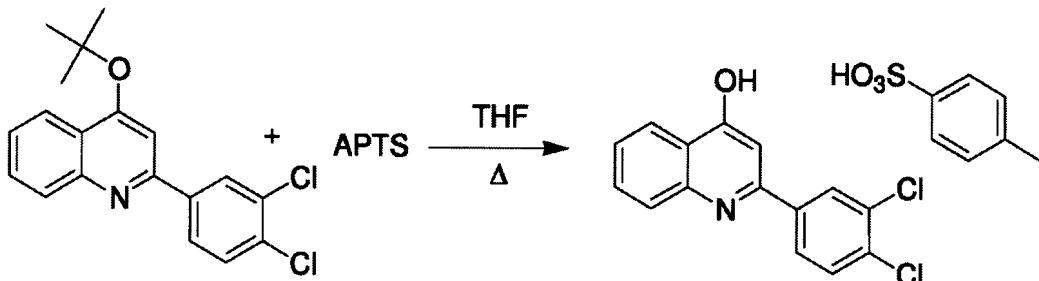
50

【0301】

XIV-3/2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-キノリン：

【0302】

【化89】



【0303】

250 ml の THF 中の 10.04 g (28.99 mmol) の 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(tert-ブトキシ)-キノリンの溶液に、8.3 g (43.49 mmol) の p-トルエンスルホン酸一水和物を加え、この混合物を 4 時間 30 分間還流させながら加熱し；冷却後に得られた沈殿化合物を濾過し、THF で洗浄して、2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-キノリンの p-トルエンスルホン酸塩と一致する 12.1 g (収率 90%) の無色の固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 6.62$ 分、(ES+) $C_{15}H_9Cl_2NO$ 理論値 289 / 291；実測値 290 / 292 [EM + H]。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。

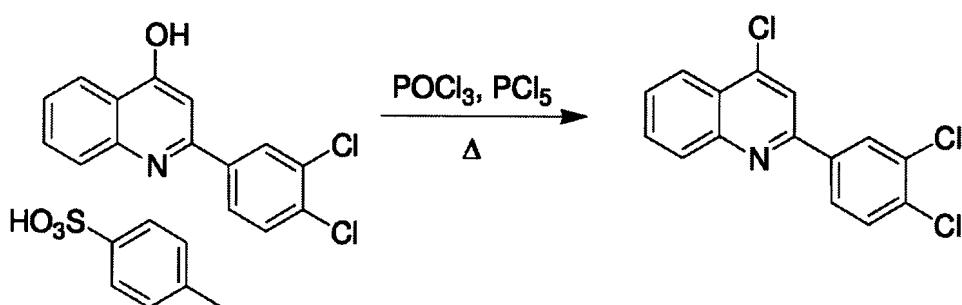
20

【0304】

XIV-4/2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-クロロ-キノリン：

【0305】

【化90】



【0306】

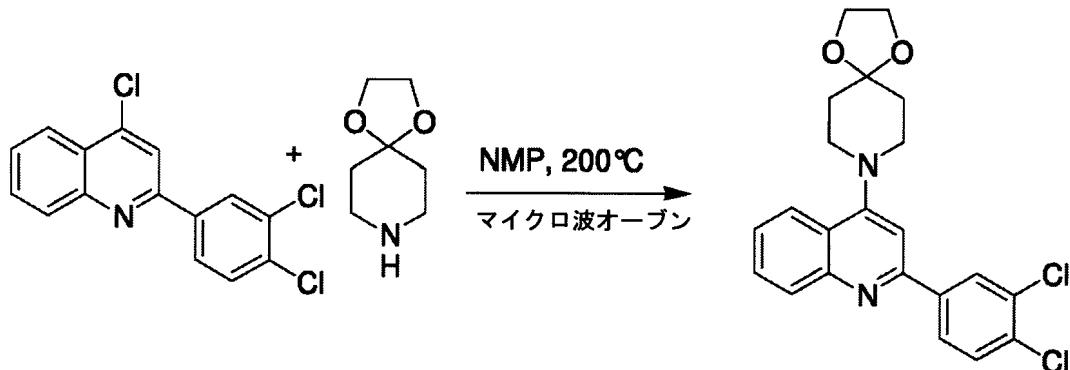
12.1 g (26.17 mmol) の 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-キノリン p-トルエンスルホン酸塩、121 ml の塩化ホスホリル及び 5.45 g (26.17 mmol) の五塩化リンの混合物を、3 時間アルゴン下で還流した。次に、この溶液を冷却後に 1 l の水中にゆっくりと注いだ（泡立ち）。炭酸水素ナトリウム、その後に濃 NaOH 水溶液を順次に慎重に加えて、溶液を中和した。得られた固体化合物を濾過し、水で洗浄し、 P_2O_5 で乾燥した。2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-クロロ-キノリンと一致する 8.01 g (定量的収率) の白色固体化合物を回収した。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。

40

【0307】

50

X I V - 5 / 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリン :
 【0308】
 【化91】



10

【0309】

マイクロ波照射用バイアル内に、1.00 g (3.24 mmol) の 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン、1.25 ml (9.72 mmol) の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 8] デカン及び 20 ml の NMP を順次加えた。この溶液を 200 で 30 分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、次に 1 N NaOH 水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.54 g の褐色の油を得た。この生成物をフラッショナルマトグラフィー (Biologe SNAP Cartridge、25 g のシリカ - ジクロロメタン 100 %) によって精製して、2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリンと一致する 1.4 g (純度 92 %) の黄色油を得た。HPLC-MS : 条件 D : t_r = 6.96 分、(ES+) C₂₂H₂₀C₁₂N₂O₂ 理論値 414 / 416 ; 実測値 415 [M+H] 、純度 92 %。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

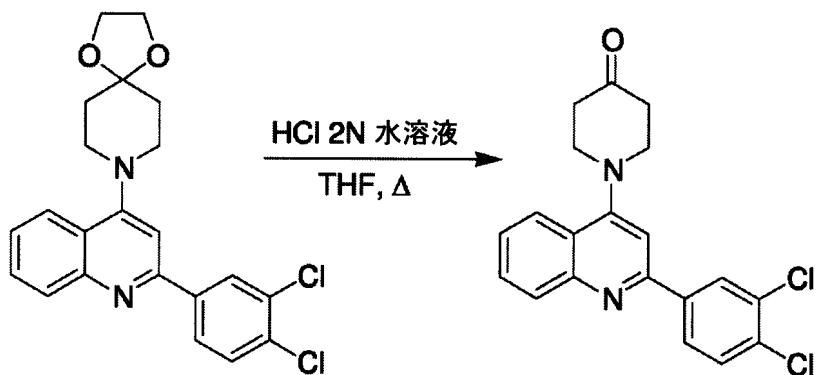
【0310】

X I V - 6 / 1 - [2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - キノリン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オン :

30

【0311】

【化92】



40

【0312】

2.8 ml の無水テトラヒドロフラン中の 1.4 g (3.37 mmol) の 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 5] デカ -

50

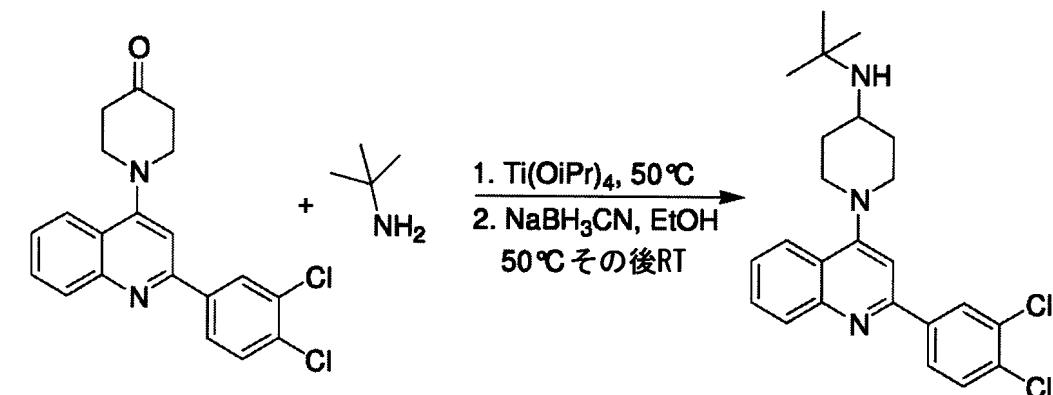
8 - イル)キノリンの溶液に、8.4 ml の 2 N HCl 水溶液を加えた。この混合物を 2 時間 30 分間還流させながら攪拌し、次に濃縮し、1 N NaOH 水溶液で処理した。この塩基性混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.34 g の黄色油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン 100%)によって精製して、0.91 g の非純粋なベージュ色の固体を得た。追加のフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SNAP Cartridge、25 g のシリカ - ジクロロメタン / 酢酸エチル 98 : 2) によって、1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-オンと一致する 701 mg (上記ステップを含み収率 56%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 6.06$ 分、(ES+) C₂₀H₁₆C₁₂N₂O 理論値 370 / 372 ; 実測値 371 / 373 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【0313】

XIV-7 / 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン(XIV-7):

【0314】

【化93】



【0315】

379 mg (1.02 mmol) の 2-(3,4-ジクロロフェニル)-キノリン-4-イル) - ピペリジン-4-オンに、アルゴン下で、161 μ l (1.53 mmol) の tert-ブチルアミン及び 425 μ l (1.428 mmol) のチタン(IV)イソプロポキシドを加えた。この反応混合物を 5 時間 50 分で攪拌した。次に、得られた混合物を冷却し、2 ml の無水エタノールで希釈し、0.141 g (2.244 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた反応混合物を 24 時間 50 分で攪拌した。この混合物を 35 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブライインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、426 mg のオレンジ色の残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン / メタノール 95 : 5) によって精製して、2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する 173 mg (収率 39%) の清澄な油を得た。HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 5.01$ 分、(ES+) C₂₀H₁₆C₁₂N₂O 理論値 427 / 429 ; 実測値 428 / 430 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

【0316】

XIV-8 / 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩(XIV-8):

【0317】

10

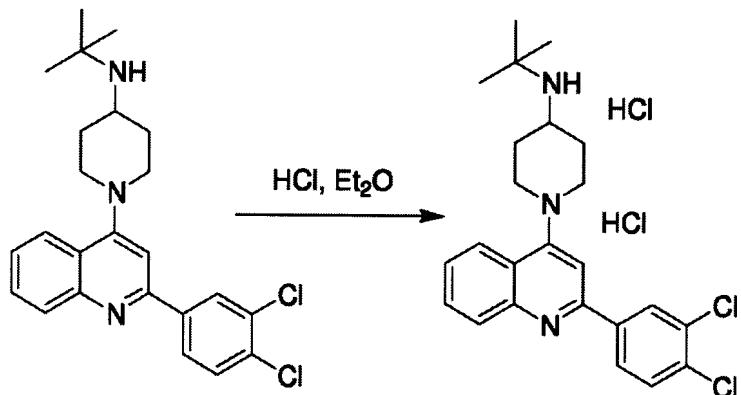
20

30

40

50

【化94】



10

2 ml の無水ジクロロメタン中の 170 mg (0.397 mmol) の 2 - (3,4 - ディクロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンの溶液に、アルゴン下で、794 μ l (0.794 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮し、残渣をジクロロメタンで研和し、次に石油エーテルで研和した。この化合物を純水及び数滴のメタノール中に溶解した。得られた溶液を NaI gene 0.2 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - (3,4 - ディクロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 160 mg (収率 86 %) の黄色固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 5.08$ 分、(ES+) $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O$ 理論値 427 / 429 ; 実測値 428 / 430 [M + H]。
 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆)。
 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ + D₂O)。

20

【0318】

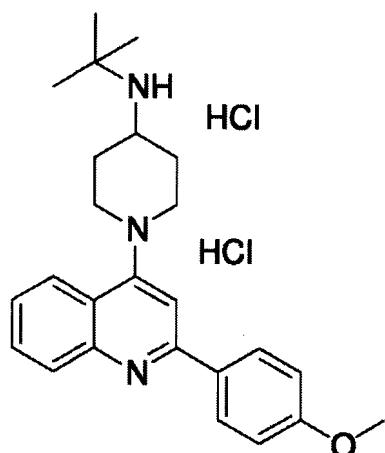
実施例 15 :

2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン塩酸塩の調製 (XV - 8) :

30

【0319】

【化95】



40

【0320】

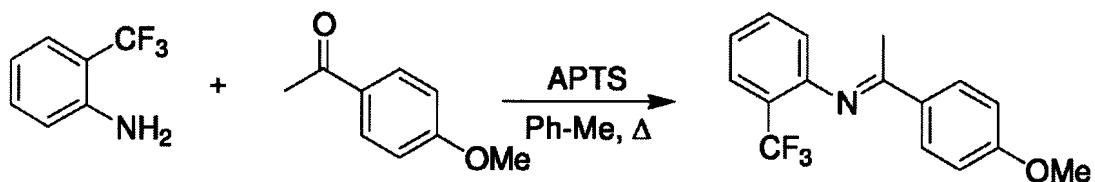
XV - 1 / ベンゼンアミン, 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - メトキシフェニ

50

ル)エチリデン]-：

【0321】

【化96】



10

【0322】

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ中に、アルゴン下で、20g(124.1mmol)の2-(トリフルオロメチル)-アニリン、24ml(161.3mmol)の4'-メトキシアセトフェノン、670mgのp-トルエンスルホン酸一水和物及び500mlの脱水トルエンを順次加えた。この混合物を、水の共沸除去と共に、18時間還流させながら加熱し、濃縮して、40gの未精製のオレンジ色の油を得た。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SNAP Cartridge、340gのシリカ-石油エーテル/酢酸エチル99:1)によって精製して、ベンズエナミン、2-(トリフルオロメチル)-N-[1-(4-メトキシフェニル)エチリデン]-と一致する12.82g(収率36%)のオレンジ色の油を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃)。

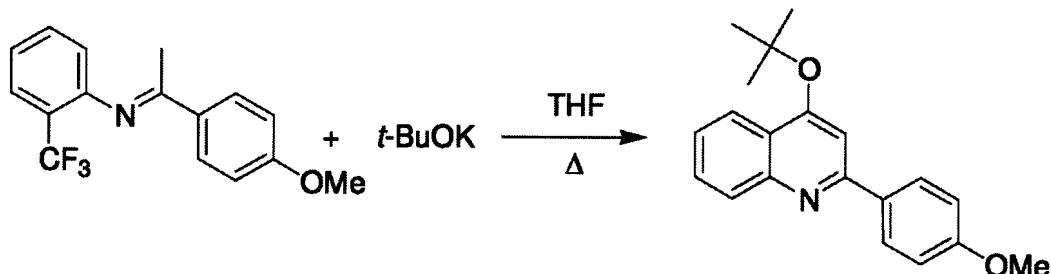
20

【0323】

XV-2/2-(4-メトキシフェニル)-4-(tert-ブトキシ)-キノリン：

【0324】

【化97】



30

【0325】

200mlの無水THF中の12.8g(43.6mmol)のベンズエナミン、2-(トリフルオロメチル)-N-[1-(4-メトキシフェニル)エチリデン]-の溶液に、23g(205mmol)のカリウムtert-ブチレートを加え、この混合物を3時間還流させながら攪拌した。この混合物を水でクエンチし、両層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、13gの褐色の油を得た。この未精製化合物をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage SNAP Cartridge、150gのシリカ-ジクロロメタン100%)によって精製して、2-(4-メトキシフェニル)-4-(tert-ブトキシ)-キノリンと一致する3.8g(収率28%)のオレンジ色の油を得た。HPLC-MS：条件D：t_r=6.75分、(ES+) C₂₀H₂₁NO₂理論値307；実測値308[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz、CDCl₃)。

40

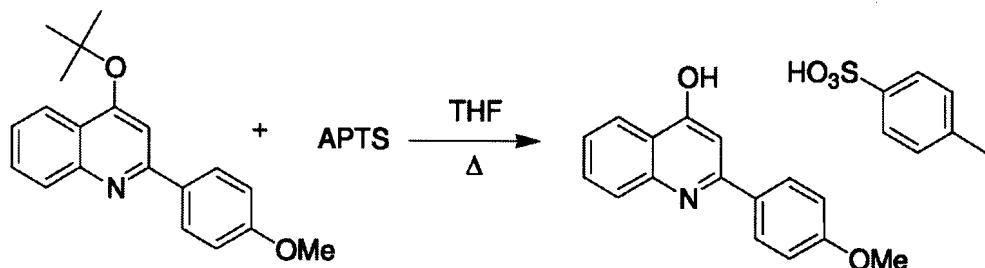
【0326】

50

X V - 3 / 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン :

【 0 3 2 7 】

【 化 9 8 】



10

【 0 3 2 8 】

100 ml の T H E 中の 3 . 8 g (12 . 4 m m o l) の 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (t e r t - プトキシ) - キノリンの溶液に、3 . 5 g (12 . 4 m m o l) の p - トルエンスルホン酸一水和物を加え、反応混合物を 24 時間還流させながら加熱した。冷却後、沈殿物を濾過し、その固体を酢酸エチルで洗浄して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリンの p トルエンスルホン酸塩と一致する 3 . 0 6 g (収率 58 %) のベージュ色の固体化合物 (純度 93 %) を得た。¹H N M R (300 M H z , D M S O - d₆)。

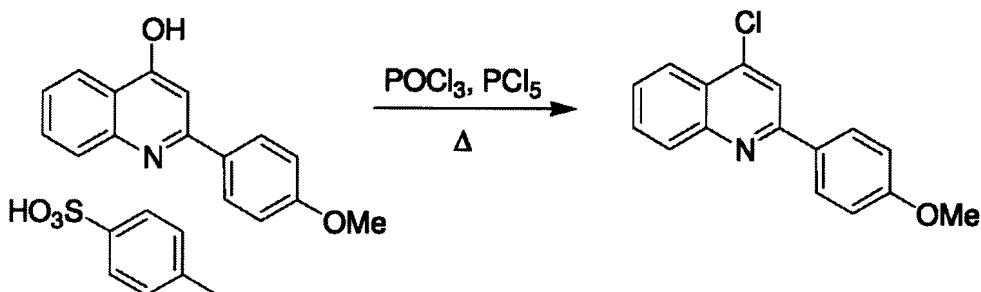
20

【 0 3 2 9 】

X V - 4 / 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン :

【 0 3 3 0 】

【 化 9 9 】



30

【 0 3 3 1 】

3 . 0 6 g (7 . 2 3 m m o l) の 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - キノリン、30 ml の塩化ホスホリル及び 1 . 5 g (7 . 2 3 m m o l) の五塩化リンの混合物を 2 時間アルゴン下で還流し、冷却後にこの溶液を 200 ml の水にゆっくりと注いだ (泡立ち)。固体 K O H を慎重に加えて混合物を中和した (p H 7 ~ 8)。得られた固体化合物を濾過し、水で洗浄し、次にジクロロメタン中で可溶化し、この溶液を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバボレーター上で濃縮して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリンと一致する 1 . 8 1 g (収率 93 %) の黄色固体化合物を得た。H P L C - M S : 条件 F : t_r = 9 . 2 3 分、(E S +) C₁₆H₁₂C1N O 理論値 269 ; 実測値 270 [M + H] 、純度 94 %。¹H N M R (300 M H z , C D C l₃)。

40

【 0 3 3 2 】

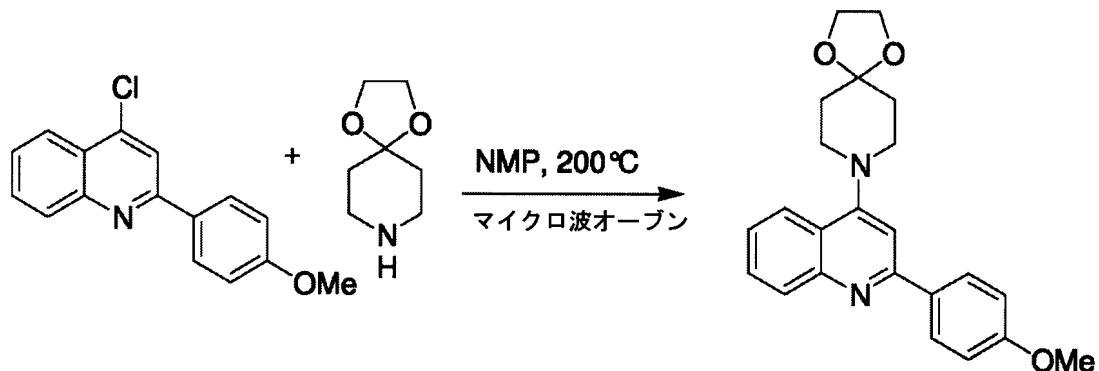
X V - 5 / 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピ

50

口 [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリン :

【 0 3 3 3 】

【 化 1 0 0 】



【 0 3 3 4 】

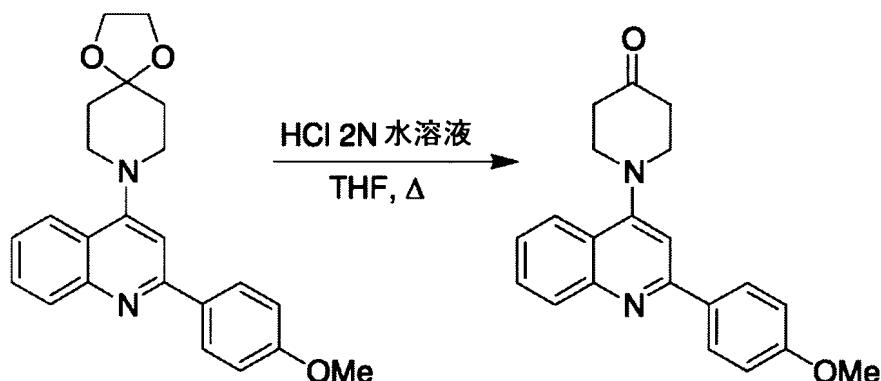
マイクロ波照射用バイアル中に、0.6 g (2.22 mmol) の 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン、1.4 ml (11.12 mmol) の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アズスピロ [4 , 8] デカン及び 500 μ l の NMP を順次加えた。この溶液を 200 で 30 分間、マイクロ波オーブン内で加熱し、次に 1 N NaOH 水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.2 g のオレンジ色の油を得た。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SNAP Cartridge、25 g のシリカ - 石油エーテル / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリンと一致する 0.7 g (収率 83 %) の無色の油を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 6.30$ 分、(ES+) C₂₃H₂₄N₂O₃ 理論値 376；実測値 377 [M + H]、純度 94 %。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【 0 3 3 5 】

XV - 6 / 1 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - キノリン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オン :

【 0 3 3 6 】

【 化 1 0 1 】



【 0 3 3 7 】

4 ml の無水テトラヒドロフラン中の 0.7 g (1.86 mmol) の 2 - (4 - メト

50

キシ - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリンの溶液に、4 . 2 m l の 2 N HCl 水溶液を加えた。この混合物を 1 時間 30 分間還流させながら攪拌し、次に濃縮し、1 N NaOH 水溶液で処理した。この塩基性混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、560 mg の黄色の非純粋な固体を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル / 酢酸エチル 8 : 2 ）によって精製して、1 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - キノリン - 4 - y 1] - ピペリジン - 4 - オンと一致する 424 mg (収率 69 %) のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 F : t_r = 5 . 30 分、(E S +) C₂₁H₂₀N₂O₂ 理論値 332 ; 実測値 333 [M + H] 、純度 92 %。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

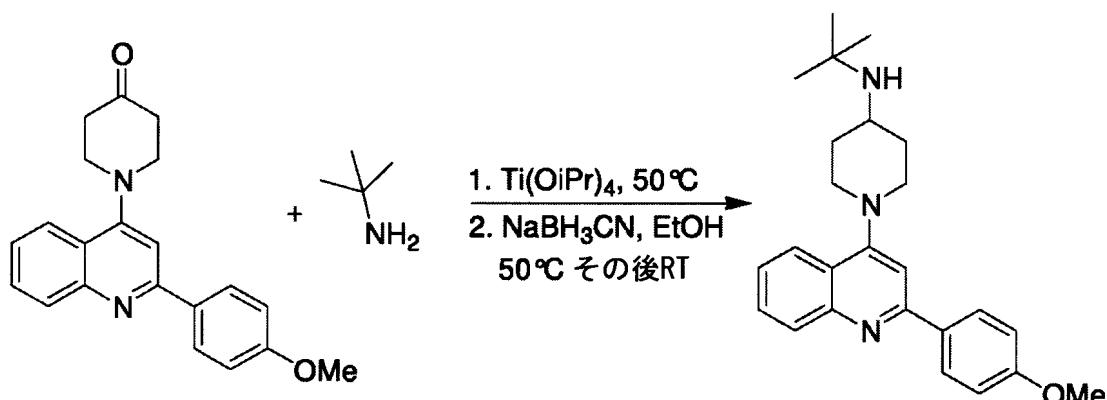
10

【 0338 】

XV - 7 / 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン (XV - 7) :

【 0339 】

【 化 102 】



20

【 0340 】

200 mg (0 . 6 mmol) の 1 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - キノリン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オンに、アルゴン下で、95 μl (0 . 9 mmol) の t e r t - ブチルアミン及び 251 μl (0 . 84 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加えた。この混合物を 5 時間 50 で攪拌した。次に、この反応混合物を冷却し、0 . 5 m l の無水エタノールで希釈し、83 mg (1 . 32 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。得られた混合物を 3 時間 30 分間 50 で攪拌し、次に 20 時間室温で攪拌した。この混合物を 25 m l の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、227 mg の残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / 酢酸エチル 7 : 3 ）によって精製して、125 mg の非純粋な黄色油を得た。この生成物をシリカ C 18 逆相カラム Biotage (13 g - 水 / メタノール (2 % のトリエチルアミン含有) 3 : 7) によって精製して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンと一致する 68 mg (収率 29 %) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : t_r = 4 . 52 分、(E S +) C₂₅H₃₁N₃O 理論値 389 ; 実測値 390 [M + H] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

30

【 0341 】

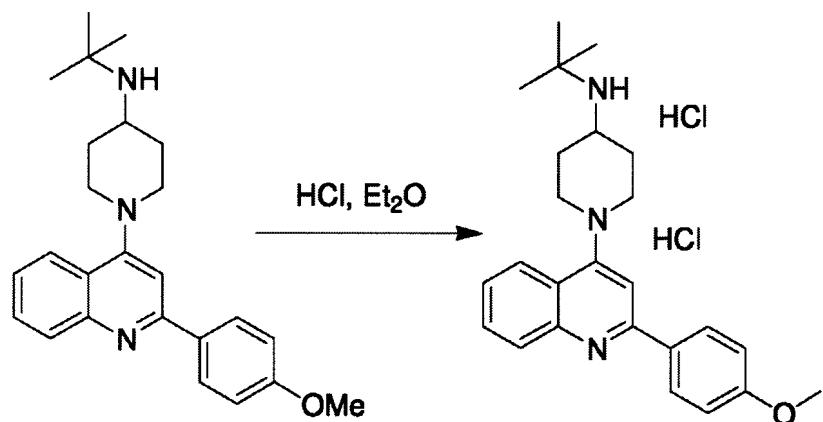
XV - 8 / 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩 (XV - 8) :

【 0342 】

40

50

【化103】



【0343】

400 μl の無水ジクロロメタン中の 67 mg (0.17 mmol) の 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンの溶液に、アルゴン下で、340 μl (0.34 mmol) のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 30 分間室温で攪拌し、濃縮し、固体残渣をエーテルで研和して、79 mg の黄色固体を得た。この化合物を純水中に溶解し、この溶液を Millipore 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 72 mg (収率 99 %) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 4.40$ 分、(ES+) $C_{25}H_{31}N_3O$ 理論値 389；実測値 390 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O)。

20

20

【0344】

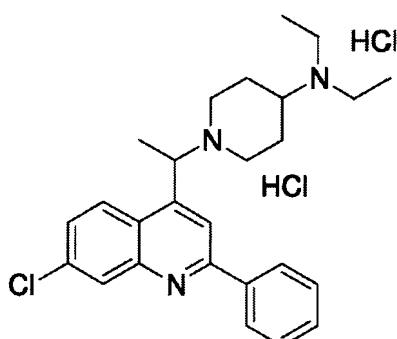
実施例 16 :

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N, N - ディエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル} キノリン塩酸塩の調製 (XVI-4) :

30

【0345】

【化104】

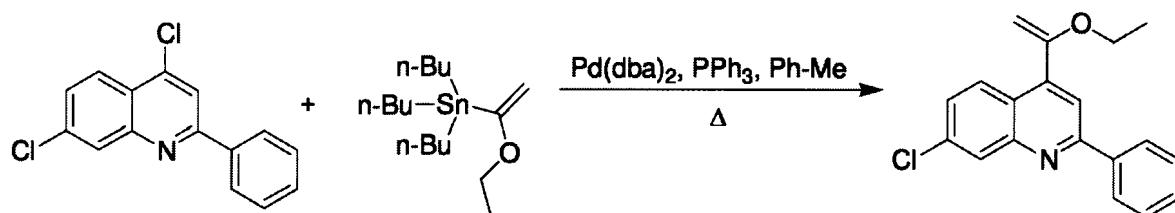


【0346】

XVI-1 / 7 - クロロ - 4 - (1 - エトキシ - ビニル) - 2 - フェニル - キノリン

【0347】

【化105】



10

【0348】

マイクロ波照射用バイアル中に、小項目II-2に記載のプロトコルに従って調製した0.4g(1.46mmol)の4,7-ジクロロ-2-フェニルキノリン、33mg(0.06mmol)のビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、31mg(0.12mmol)のトリフェニルホスフィン及び4mlの脱水トルエンを順次加えた。この溶液を15分間室温で攪拌し、493 μ l(1.46mmol)のエチル1-(トリブチルスタンニル)ビニルエーテルを窒素下で加えた。この溶液を3時間130°で加熱し、次に8mlの1N HCl水溶液で処理し、12時間室温で攪拌した。この混合物を1N NaOH水溶液で中和し、エーテルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.15gの褐色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル98:2)によって精製して、7-クロロ-4-(1-エトキシ-ビニル)-2-フェニル-キノリンと一致する255mg(収率57%)の凝固した無色の油を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 10.96$ 分、(ES+) C₁₉H₁₆C₁N₁O 理論値309; 実測値310[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)。

20

【0349】

XVI-2/4-アセチル-7-クロロ-2-フェニル-キノリン

【0350】

【化106】

30



40

【0351】

5mlの1N HCl水溶液中の255mg(0.82mmol)の7-クロロ-4-(1-エトキシ-ビニル)-2-フェニルキノリンの溶液を、7時間還流させながら加熱し、次に1N NaOH水溶液で中和した。水層をエーテルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-アセチル-7-クロロ-2-フェニル-キノリンと一致する199mg(収率86%)のオレンジ色の油を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 10.18$ 分、(ES+) C₁₇H₁₂C₁N₁O 理論値281; 実測値282[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)。

【0352】

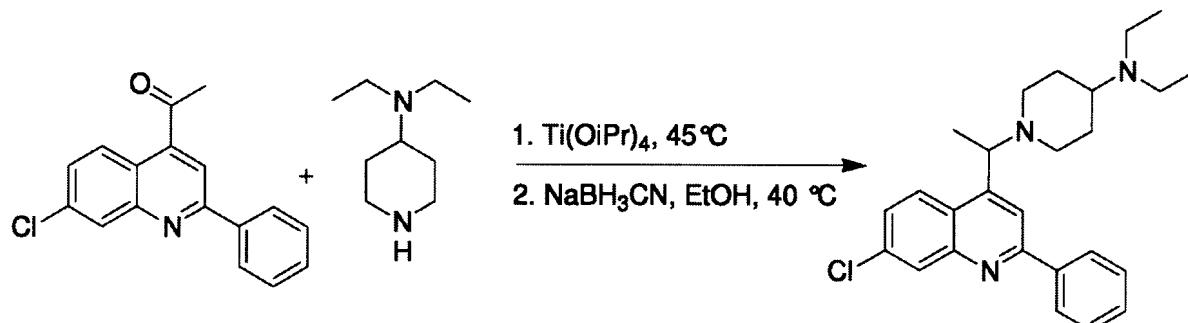
XVI-3/7-クロロ-2-フェニル-4-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)]-

50

- ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X V I - 3) :

【 0 3 5 3 】

【 化 1 0 7 】



10

20

30

【 0 3 5 4 】

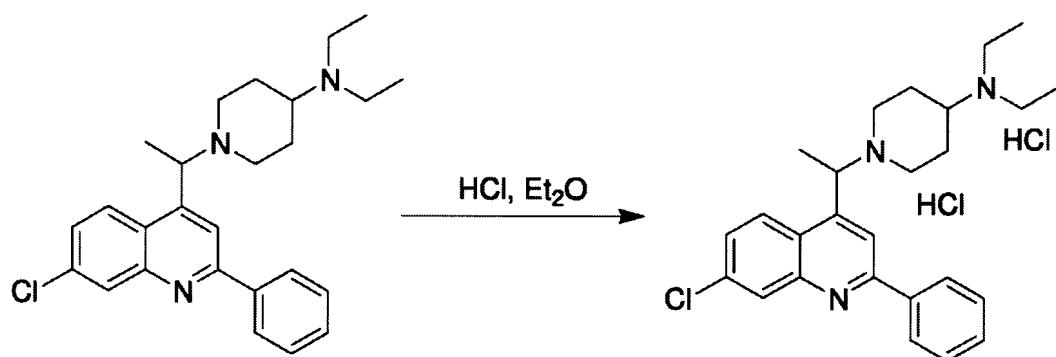
199 mg (0.7 mmol) の 4 - アセチル - 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリンに、2 ml のジクロロメタン中の 166 mg (1.06 mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジンの溶液を加えた。この混合物を真空下で濃縮し、296 μ l (0.99 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを窒素下で加えた。この混合物を 5 時間 45 で加熱した。次に、反応混合物を冷却し、4 ml の無水エタノールで希釈し、98 mg (1.56 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた混合物を 24 時間 40 で加熱した。この混合物を 30 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、189 mg の黄色油を得た。この粗生成物をシリカ C18 逆相カラム Biotage (31 g - 水 / アセトニトリル 7 : 3) によって精製して、129 mg の非純粋な黄色油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / エタノール 95 : 5) によってさらに精製して、7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリンと一致する 64 mg (収率 21 %) の凝固した無色の油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 5.80$ 分、(ES+) $C_{26}H_{32}ClN_3$ 理論値 421 / 423 ; 実測値 422 / 424 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【 0 3 5 5 】

XVI - 4 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩 (XVI - 4) :

【 0 3 5 6 】

【化108】



【0357】

500 μl の無水ジクロロメタン中の 55 mg (0.13 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ディエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] エタ - 1 - イル } キノリンの溶液に、アルゴン下で、400 μl (0.4 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌して、ベージュ色の固体を得た。沈殿させた。この化合物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、68 mg の白色固体を得た。対応する生成物を純水中に溶解し、この溶液を凍結乾燥して、7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ディエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩と一致する 48.6 mg (収率 75%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 5.91$ 分、(ES+) $C_{26}H_{32}ClN_3$ 理論値 421 / 423 ; 実測値 422 / 424 [M + H]。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O)。

20

【0358】

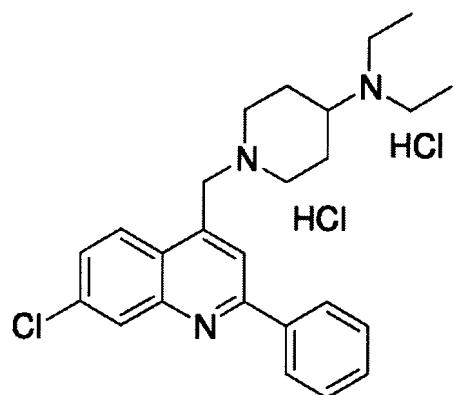
実施例 17 :

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ディエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン塩酸塩の調製 (XVII-6) :

30

【0359】

【化109】

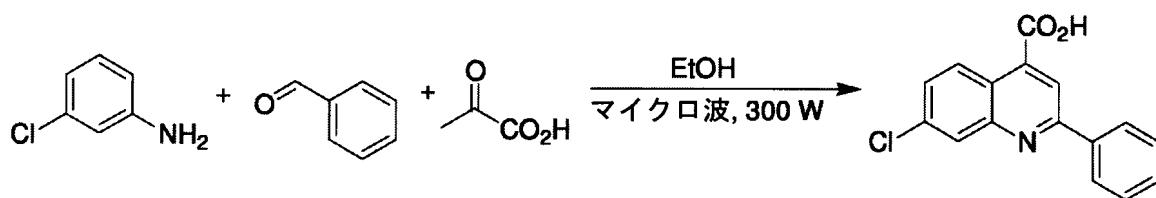


【0360】

XVII-1 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸 :

【0361】

【化110】



10

【0362】

10.5 ml (98.8 mmol) の 3 - クロロアニリン、9.6 ml (94.1 mmol) のベンズアルデヒド及び 50 ml の無水エタノールを、5 個のマイクロ波照射用バイアルに分けた。各バイアルに、1.46 ml の 20 % ピルビン酸水溶液 (7.3 ml、103 mmol を 5 個のバイアルに使用) を加え、バイアルをマイクロ波オーブン内で 300 W で 1 分間処理した。次に、全ての混合物を集めて固体を濾過した。この固体をエタノールで洗浄し、500 ml のジクロロメタン及び 500 ml の 2 N NaOH 水溶液の混合物で処理した。さらに、有機層を 2 N NaOH 水溶液で抽出した。水層を濃 HCl 水溶液で酸性化し、濾過して、9.82 g の黄色固体を回収した。この黄色固体をジクロロメタンで研和し、濾過し、乾燥して、7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸と一致する 6.9 g (收率 23 %) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 9.03$ 分、(ES+) $C_{16}H_{10}ClNO_2$ 理論値 283 / 285 ; 実測値 284 / 286 [M+H]、(純度 91 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

20

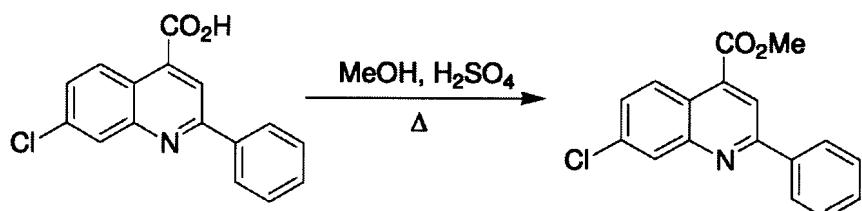
【0363】

XVII-2 / メチル 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸塩 :

【0364】

【化111】

30



【0365】

80 ml のメタノール中の 4.9 g (15.3 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸の溶液に、20 ml の濃 H_2SO_4 を加え、この混合物を一晩加熱還流した。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチル及び水の混合物で処理し、有機層を $NaHCO_3$ 飽和水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸塩と一致する 3.67 g (收率 82 %) の淡黄色の固体を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

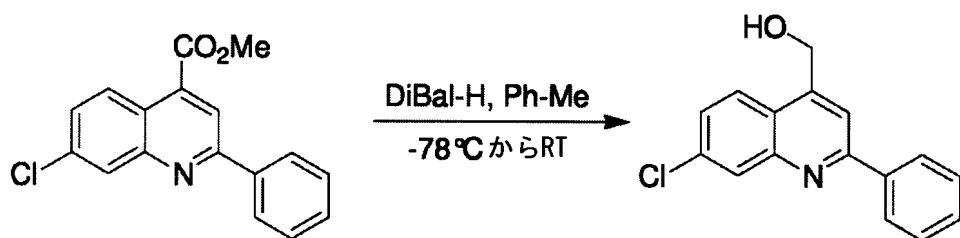
40

【0366】

XVII-3 / 7 - クロロ - 4 - ヒロドキシメチル - 2 - フェニル - キノリン :

【0367】

【化112】



10

【0368】

150 ml のジクロロメタン中の 3.67 g (12.32 mmol) のメチル 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸塩の溶液に、-78°、窒素下で、12.5 ml (12.32 mmol) のトルエン中 1 M ジイソブチルアルミニウムヒドリドを加え、この混合物を一晩室温で攪拌した。反応混合物を冷却した後、メタノールを 0° で加え、次に 70 ml の水中で可溶化した 25 g (7 等量) の酒石酸カリウムナトリウムを加えた。この混合物を 1 時間室温で攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7 - クロロ - 4 - ヒロドキシメチル - 2 - フェニル - キノリンと一致する 2.09 g (収率 63%) の黄色固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 6.67 分、(ES+) C₁₆H₁₂C₁N₁O 理論値 269 / 271；実測値 270 / 272 [M + H]、純度 95%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

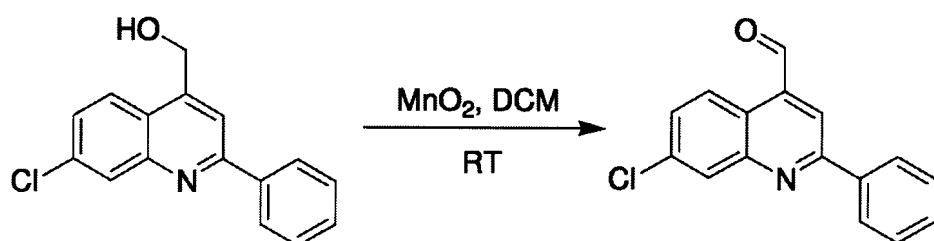
20

【0369】

XVII - 4 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルバルデヒド：

【0370】

【化113】



30

【0371】

50 ml のジクロロメタン中の 1.2 g (4.45 mmol) の 7 - クロロ - 4 - ヒロドキシメチル - 2 - フェニル - キノリンの溶液に、窒素下で、3.87 g (44.5 mmol) の MnO₂ を加えた。この混合物を一晩室温で攪拌し、次にセライト (登録商標) パッドに通して濾過した。濾液をロータリーエバポレーター上で濃縮して、未精製残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 g - ジクロロメタン 100%) によって精製して、7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルバルデヒドと一致する 0.97 g (収率 81%) の黄色固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 10.53 分、(ES+) C₁₆H₁₀C₁N₁O 理論値 267 / 269；実測値 268 / 270 [M + H]、純度 92%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

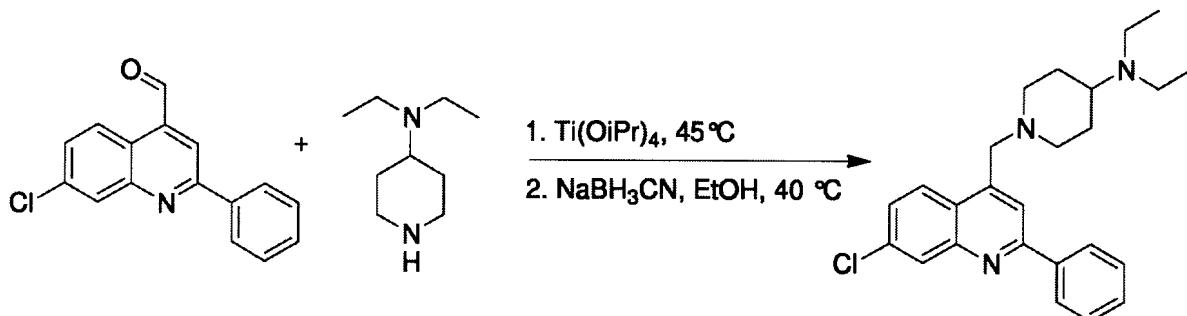
【0372】

XVII - 5 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン (XVII - 5) :

50

【0373】

【化114】



【0374】

200 mg (0.75 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルバ
ルデヒドに、2 ml のジクロロメタン中の 175 mg (1.12 mmol) の 4 - ジエチ
ルアミノ - ピペリジンの溶液を加えた。この混合物を真空下で濃縮し、311 μl (1.
05 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを窒素下で加えた。この混合物を 5 時
間 45 ℃ で加熱した。次に、この反応混合物を冷却し、4 ml の無水エタノールで希釈し
、103 mg (1.64 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた混
合物を 3 時間 40 ℃ で加熱し、12 時間室温で攪拌した。この混合物を 31 ml の水に注
ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロ
メタンで抽出した。有機層をブライインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し
て、284 mg の黄色油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (1
0 g トルエン / 酢酸エチル 95 : 5 及び 1 % のトリエチルアミン) によって精製して、2
00 mg の非純粋な黄色油を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (10 g 酢酸エチ
ル / トリエチルアミン 99 : 1) による追加の精製によって、7 - クロロ - 2 - フェニル
- 4 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリンと一
致する 47 mg の黄色油を得た (収率 15 %)。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 5.5
3 分、(ES+) C₂₅H₃₀C₁N₃ 理論値 407 ; 実測値 408 [M + H] 、純度 93 %
。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

30

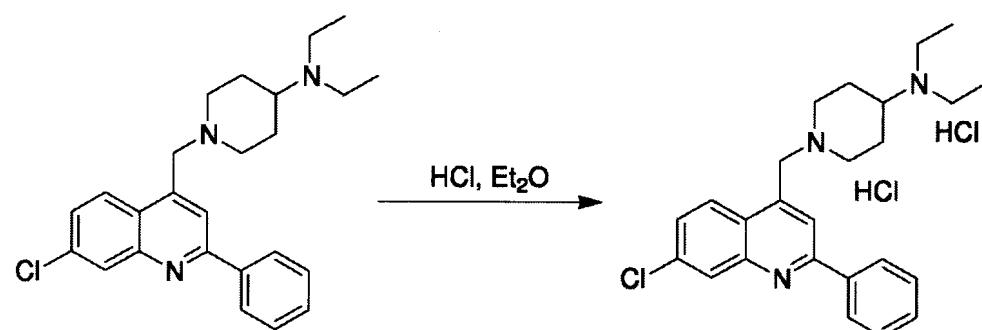
30

【0375】

XVII - 6 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) - ピ
ペリジン - 1 - イルメチル] キノリン二塩酸塩 (XVII - 6) :

【0376】

【化115】



【0377】

100 μl の無水ジクロロメタン中の 47 mg (0.11 mmol) の 7 - クロロ - 2 -

50

- フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリンの溶液に、アルゴン下で、 $330\mu l$ (0 . 35 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で攪拌して、ベージュ色の固体を沈殿させた。この化合物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、63mg の非純粋な黄色固体を得た。この黄色固体を 2 ml の熱したエーテル中で研和して、38mg のベージュ色の固体を回収した。この化合物を純水中で可溶化し、この溶液を Na 1 g e n e 0 . 2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン二塩酸塩と一致する 32mg (収率 58 %) のベージュ色の固体を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 6 . 17$ 分、(E S +) $C_{25}H_{30}ClN_3$ 理論値 407 ; 実測値 408 [M + H] 、純度 99 % 。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ + D₂O) 。

10

【 0378 】

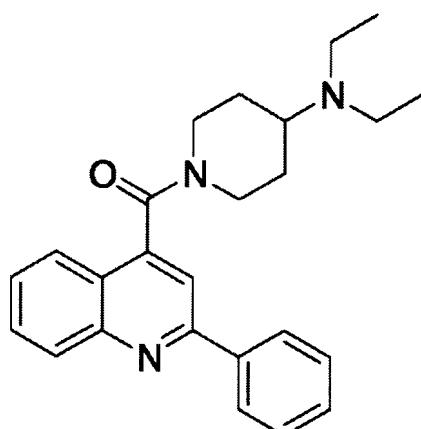
実施例 18 :

4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリン塩酸塩の調製 (X V I I I - 2) :

【 0379 】

【 化 116 】

20



30

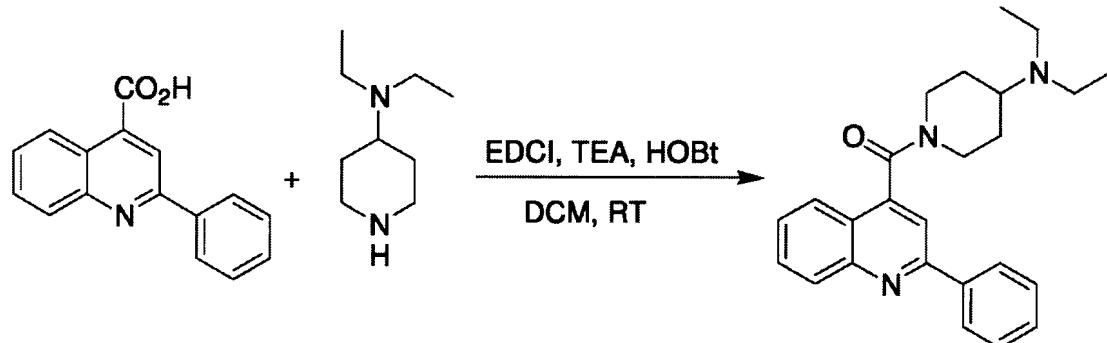
【 0380 】

X V I I I - 1 / 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリン (X V I I I - 1) :

【 0381 】

【 化 117 】

40



50

【0382】

10 ml のジクロロメタン中の 500 mg (2 mmol) の市販の 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸に、376 mg (2.41 mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジン、335 μ l (2.41 mmol) のトリエチルアミン、462 mg (2.41 mmol) の 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド及び 325 mg (2.41 mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾールを加えた。この混合物を一晩室温で攪拌し、ジクロロメタンで希釈した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.11 g の黄色油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 g ジクロロメタン、次にジクロロメタン / 酢酸エチル 1 : 1、次に酢酸エチル 100%) によって精製して、692 mg の非純粋な粘着性の白色気泡を得た。この生成物をシリカ C18 逆相カラム Biotope (100 g - 水 / メタノール 1 : 1) によってさらに精製して、565 mg のまだ非純粋の淡黄色の油を得た。この油を酢酸エチル中で可溶化し、この溶液を 1N HCl 水溶液で抽出した。水層を 1N NaOH 水溶液で塩基性化し、この溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリンと一致する 241 mg (収率 31%) の清澄な粘着性の固体を得た。HPLC-MS : 条件 D : t_r = 5.24 分、(ES+) C₂₅H₂₉N₃O 理論値 387；実測値 388 [M + H]⁺、純度 99%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

10

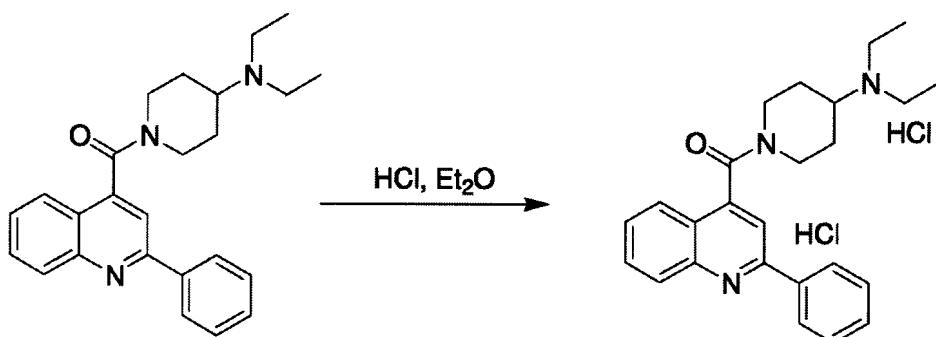
20

【0383】

XVII - 2 / 4 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリン二塩酸塩 (XVII - 2) :

【0384】

【化118】



30

【0385】

5 ml の無水ジクロロメタン中の 135 mg (0.35 mmol) の 4 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリンの溶液に、窒素下で、700 μ l (0.7 mmol) のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で攪拌し、濃縮して、164 mg の超吸湿性の黄色固体を得た。この化合物を純水中に溶解し、この溶液を凍結乾燥して、4 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] - 2 - フェニル - キノリン二塩酸塩と一致する 130 mg (収率 88%) の淡黄色の固体化合物を得た。この化合物はアルゴン下に保たなければならない。HPLC-MS : 条件 D : t_r = 5.19 分、(ES+) C₂₅H₂₉N₃O 理論値 387；実測値 388 [M + H]⁺、純度 99%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O)。

40

【0386】

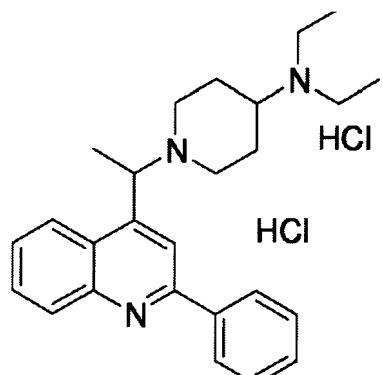
実施例 19 :

50

2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩の調製 (X IX - 3) :

【 0 3 8 7 】

【 化 1 1 9 】



10

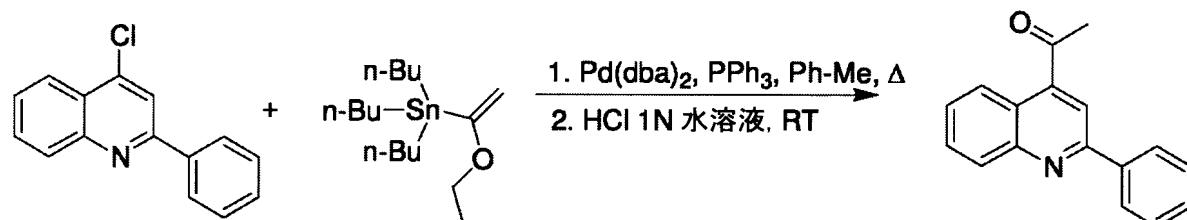
【 0 3 8 8 】

X IX - 1 / 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリン :

【 0 3 8 9 】

【 化 1 2 0 】

20



30

マイクロ波照射用バイアル中に、0.5 g (2.08 mmol) の市販の 4 - クロロ - 2 - フェニルキノリン、4.8 mg (0.83 mmol) のビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、4.4 mg (0.166 mmol) のトリフェニルホスフィン及び 5 mL の脱水トルエンを順次加えた。この反応混合物を 15 分間室温で攪拌し、705 μL (2.08 mmol) のエチル 1 - (トリブチルスタンニル) ビニルエーテルを窒素下で加えた。この溶液を 4 時間 130 °C で加熱し、次に 10 mL の 1 N HCl 水溶液で処理し、12 時間室温で攪拌した。この混合物を 1 N NaOH 水溶液で中和し、エーテルで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.2 g の褐色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25 g - 石油エーテル / 酢酸エチル 98 : 2) によって精製して、4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリンと一致する 2.83 mg (収率 55 %) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : t_r = 8.57 分、(ES+) C₁₇H₁₃NO 理論値 247；実測値 248 [M + H]⁺、純度 97 %。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

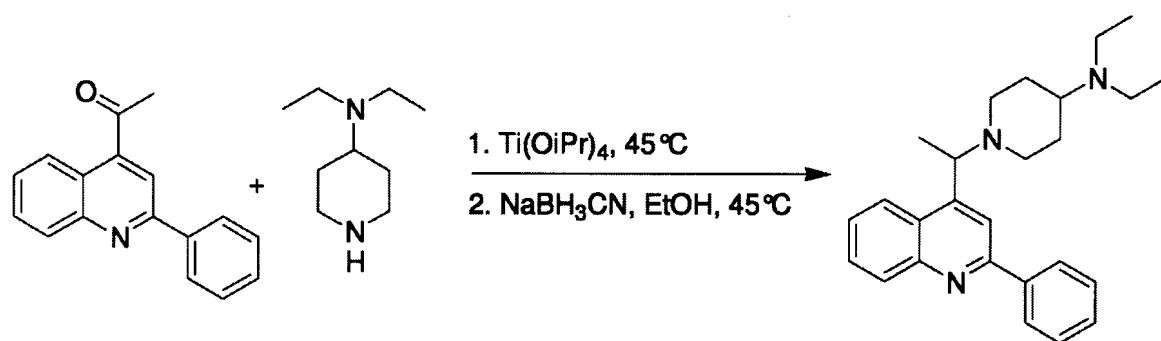
40

【 0 3 9 0 】

X IX - 2 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン (X IX - 2) :

【 0 3 9 1 】

【化121】



【0392】

280mg (1.15mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリンに、窒素下で、269mg (1.72mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジン、479μl (1.61mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この混合物を 2 時間 45 分で加熱した。冷却後、この混合物を 4ml の無水エタノールで希釈し、139mg (2.53mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた溶液を 4 時間 45 分で加熱し、次に 12 時間室温で攪拌した。この混合物を 30ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブライインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、398mg の黄色油を得た。この未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン、次にジクロロメタン / エタノール 95 : 5) によって精製して、110mg の非純粋な黄色油を得た。この化合物をシリカ C18 逆相カラム Biotage (13g - 水 / メタノール 1 : 1、つぎにメタノール / トリエチルアミン 99 : 1) によってさらに精製して、50mg の黄色油を得た。この油をクロロホルムに溶解させ、有機層を数滴の 1N NaOH 水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル} キノリンと一致する 33mg (収率 7%) の清澄な黄色油を得た。この油を次のステップで直接使用した。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 4.75 分、(ES+) C₂₆H₃₃N₃ 理論値 387；実測値 388 [M + H]⁺、純度 87%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

20

30

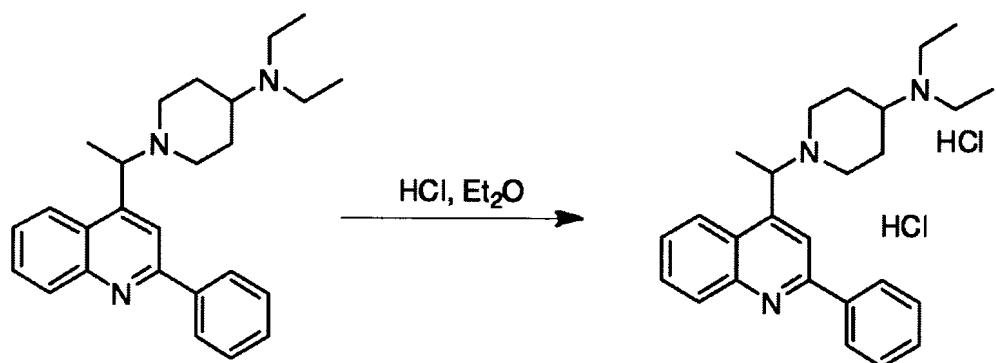
30

【0393】

XIX - 3 / 2 - フェニル - 4 - { - [4 - (N,N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル} キノリン二塩酸塩 (XIX - 3) :

【0394】

【化122】



10

【0395】

1 ml の無水ジクロロメタン中の 27 mg (0.07 mmol) の 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] エタ - 1 - イル } キノリンの溶液に、窒素下で、210 μ l (0.21 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で攪拌し、濃縮して、37 mg の黄色固体を得た。この化合物を純水中に溶解し、この溶液を凍結乾燥して、2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩と一致する 29 mg (収率 90 %) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 4.85$ 分、(ES+) $C_{26}H_{33}N_3$ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H] 、純度 98 %。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O)。

20

【0396】

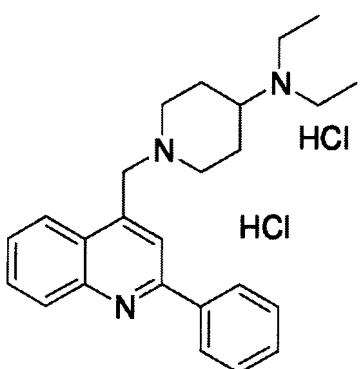
実施例 20 :

2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン塩酸塩の調製 (XX-5) :

30

【0397】

【化123】



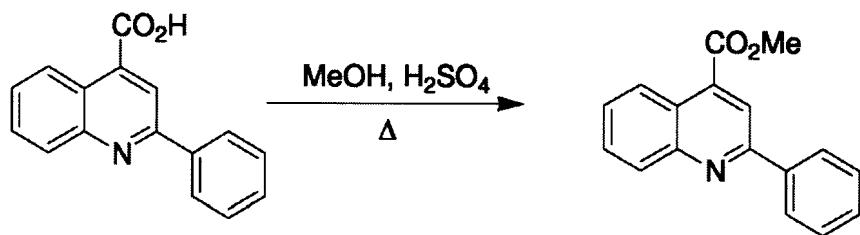
40

【0398】

XX - 1 / メチル 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸塩 :

【0399】

【化124】



10

【0400】

20 ml のメタノール中の 2 g (8 mmol) の市販の 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸の溶液に、0.5 ml の濃 H_2SO_4 を加え、この混合物を一晩加熱還流した。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチル及び水の混合物で処理し、次に有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸塩と一致する 2.1 g (定量的収率) の黄色油を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)。

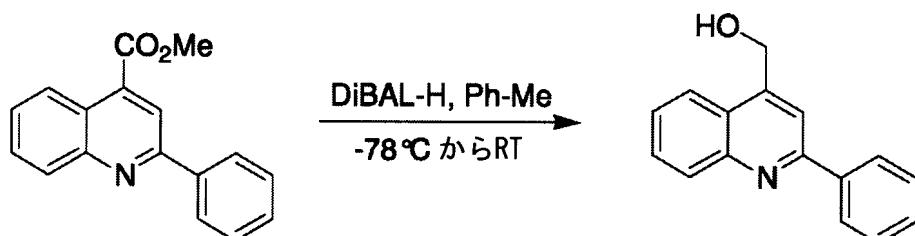
【0401】

20

XX - 2 / 4 - ヒロドキシメチル - 2 - フェニル - キノリン：

【0402】

【化125】



30

【0403】

50 ml のジクロロメタン中の 2.1 g (8 mmol) のメチル 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸塩の溶液に、-78°、窒素下で、12 ml (12 mmol) のトルエン中 1 M ジイソブチルアルミニウムヒドリドを加え、この混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を冷却した後、メタノールを 0° で加え、次に 50 ml の水中に溶解した 1.5 g (7 等量) の酒石酸カリウムナトリウムを加えた。この混合物を 1 時間室温で攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - ヒロドキシメチル - 2 - フェニル - キノリンと一致する 2.01 g の黄色油 (定量的収率)を得た。HPLC - MS：条件 D : $t_r = 4.39$ 分、(ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ 理論値 235；実測値 236 [M + H]、純度 95%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)。

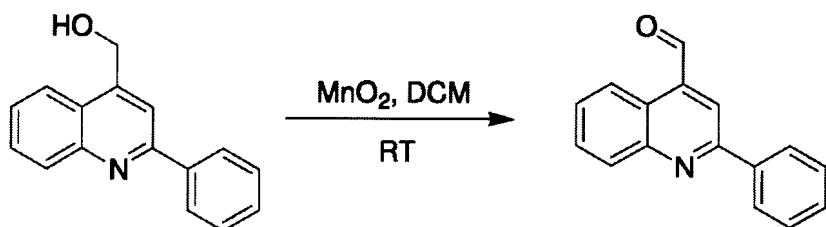
40

【0404】

XX - 3 / 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルバルデヒド：

【0405】

【化126】



10

【0406】

50 ml のジクロロメタン中の 2.01 g (8.5 mmol) の 4 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - キノリンの溶液に、窒素下で、7.4 g (85 mmol) の MnO₂ を加えた。この混合物を一晩室温で攪拌し、セライト（登録商標）パッドに通して濾過し、濾液をロータリーエバポレーター上で濃縮して、1.48 g の未精製残渣を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50 g - 石油エーテル 100%、つぎに石油エーテル / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、1.4 g の非純粋な黄色油を得た。この油をシリカ C 18 逆相カラム Biotage (120 g - 水 / メタノール 1 : 1、つぎにメタノール 100%) によってさらに精製して、2 - フェニル - キノリン - 4 - カルバルデヒドと一致する 835 mg (収率 42%) のオレンジ色の油を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

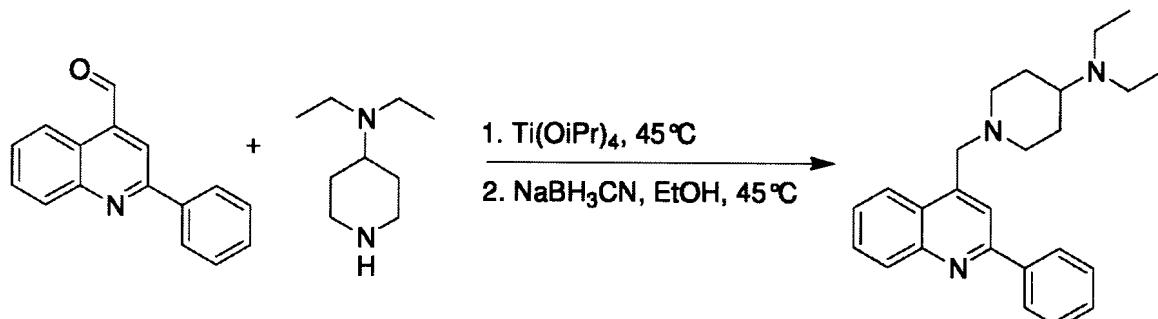
20

【0407】

XX - 4 / 2 - フェニル - 4 - [4 - (N, N - ディエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリン (XX - 4) :

【0408】

【化127】



30

【0409】

400 mg (1.71 mmol) の 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルバルデヒドに、窒素下で、402 mg (2.57 mmol) の 4 - ディエチルアミノ - ピペリジン及び 712 μl (2.39 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加えた。この混合物を 2 時間 45 度で加熱した。次に、この反応混合物を冷却し、5 ml の無水エタノールで希釈し、236 mg (3.76 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた混合物を 4 時間 45 度で加熱し、12 時間室温で攪拌した。この反応混合物を 40 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト（登録商標）パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、815 mg の黄色油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25 g ジクロロメタン 100% からジクロロメタン / エタノール 9 : 2 へ) によって精製して、202 mg の非純粋な黄色油を得た。シリカ C 18 逆相カラム Biota

40

50

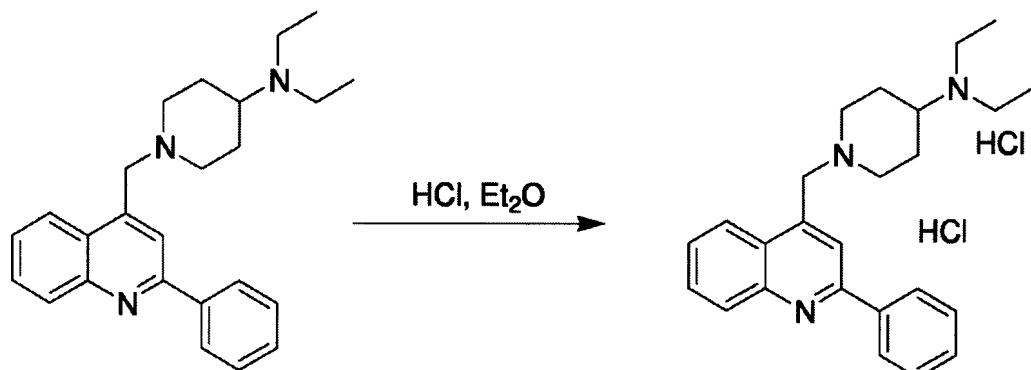
g e (31 g - 水 / メタノール、水100%からメタノール100%へ)によるこの油の追加の精製によって、161 mg の未だ非純粋の黄色油を得た。この油を1N HCl水溶液に溶解させ；水層をジクロロメタンで洗浄し、1N NaOH水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]キノリンと一致する95 mg (収率15%) の清澄な黄色油を得た。HPLC-MS：条件D：t_r = 4.59分、(ES+) C₂₅H₃₁N₃ 理論値373；実測値374 [M+H]、純度99%。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

【0410】

XX-5/2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]キノリン二塩酸塩 (XX-5) : 10

【0411】

【化128】



20

【0412】

5 ml の無水ジクロロメタン中の73 mg (0.2 mmol) の2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]キノリンの溶液に、アルゴン下で、600 μl (0.6 mmol) のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を2時間室温で攪拌し、濃縮して、固体残渣を得た。この化合物を熱したエーテルで研和し、乾燥して、100 mg の黄色固体を得た。この固体を純水中で可溶化し、この溶液をMillipore 0.2 μm PTFEシリングフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]キノリン二塩酸塩と一致する76 mg (収率85%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件F：t_r = 4.62分、(ES+) C₂₅H₃₁N₃ 理論値373；実測値374 [M+H]、純度99%。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆)。

30

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆+D₂O)。

【0413】

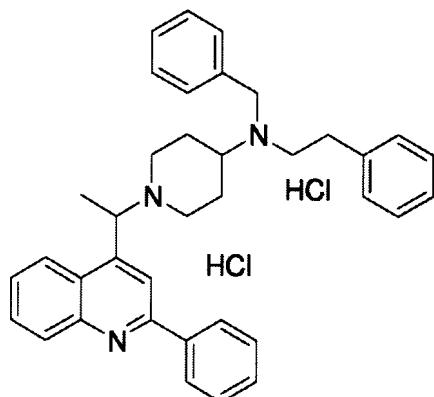
実施例21：

2-フェニル-4-{1-[4-(ベンジル-(フェネチル)-アミノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩の調製 (XXI-4) :

40

【0414】

【化129】



10

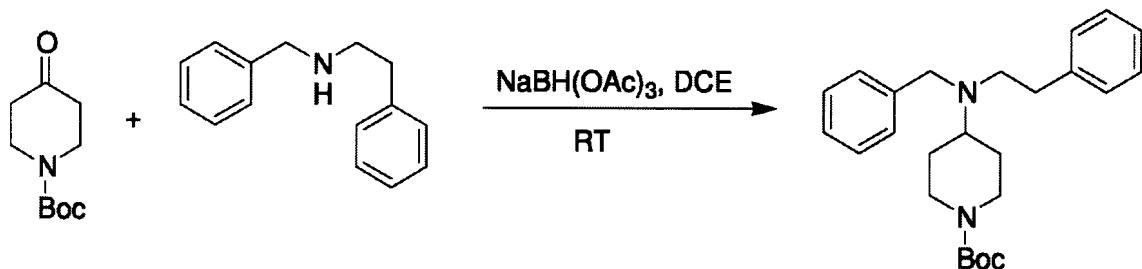
【0415】

XXI-1 / N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-[ベンジル-(フェネチル)アミノ]-ピペリジン

【0416】

【化130】

20



30

【0417】

200mg (1.0mmol) の N-tert-ブチルオキシカルボニルピペリジン-4-オンに、アルゴン下で、253μl (1.2mmol) の N-ベンジル-2-フェネチルアミン、361mg (1.7mmol) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び4mlの1,2-ジクロロエタンを順次加えた。この混合物を一晩室温で攪拌し、次に濃縮し、酢酸エチルに溶解させた。有機溶液を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、640mg のオレンジ色の油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25g 勾配 : ジクロロメタン 100% からジクロロメタン / 酢酸エチル 95 : 5へ) によって精製して、N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-[ベンジル-(フェネチル)アミノ]-ピペリジンと一致する 338mg (収率 85%) の黄色油を得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

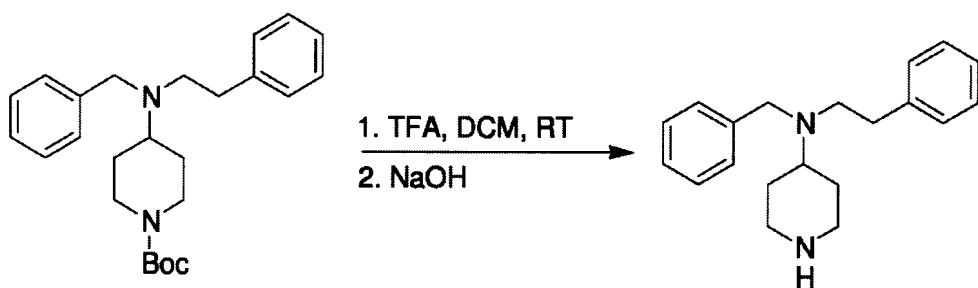
40

【0418】

XXI-2 / 4-[ベンジル-(フェネチル)アミノ]-ピペリジン :

【0419】

【化131】



【0420】

6.6 ml の無水ジクロロメタン中の 330 mg (0.836 mmol) の N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 4 - [ベンジル - (フェネチル)アミノ] - ピペリジンの溶液に、アルゴン下で、642 μ l (8.36 mmol) のトリフルオロ酢酸を加え、この溶液を 5 時間室温で攪拌した。この混合物を 1N NaOH 水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - [ベンジル - (フェネチル)アミノ] - ピペリジンと一致する 245 mg (収率 99%) のオレンジ色の油を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

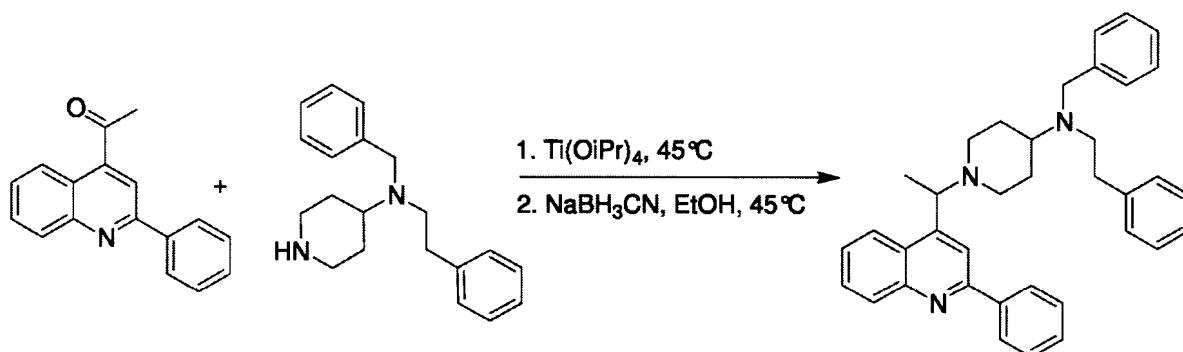
20

【0421】

XXI - 3 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル)アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタ - 1 - イル } キノリン (XXI - 3) :

【0422】

【化132】



【0423】

135 mg (0.545 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニルキノリン (小項目 XI - 1 に記載のプロセスに従って調製) に、アルゴン下で、241 mg (0.818 mmol) の 4 - [ベンジル - (フェネチル)アミノ] - ピペリジン、227 μ l (0.764 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この混合物を 5 時間 45 °C で加熱した。冷却後、この混合物を 1.1 ml の無水エタノールで希釈し、76 mg (1.2 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた反応混合物を 48 時間 45 °C で加熱した。この混合物を 20 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブライインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、465 mg の黄色油を得た。この未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 g - ジクロロメタン / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル)

40

50

アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタ - 1 - イル} キノリンと一致する 158 mg (収率 55%) の黄色油を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 6.44$ 分、(ESI +) $C_{37}H_{39}N_3$ 理論値 525 ; 実測値 526 [M + H] 、純度 99%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。

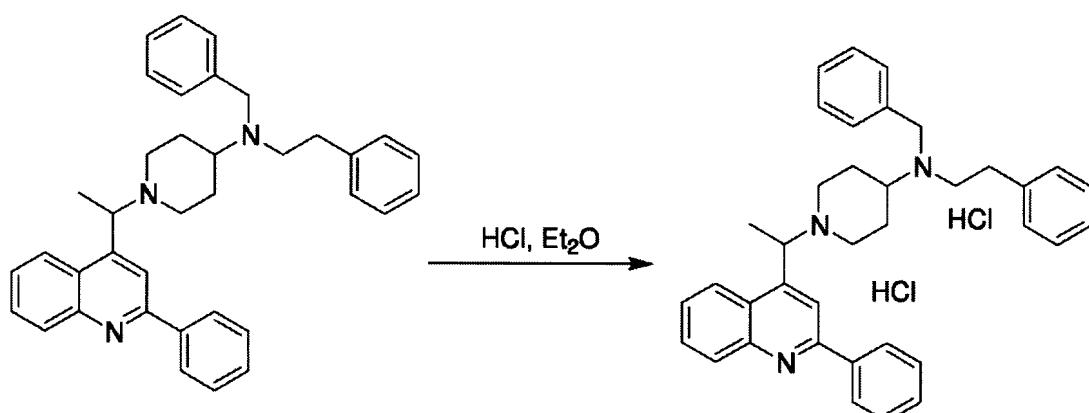
【0424】

XXI-4 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタ - 1 - イル} キノリン二塩酸塩 (XXI-4) :

【0425】

【化133】

10



20

【0426】

5 ml の無水ジクロロメタン中の 155 mg (0.29 mmol) の 2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタ - 1 - イル} キノリンの溶液に、アルゴン下で、885 μ l (0.88 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮して、固体残渣を得た。この化合物を熱したジクロロメタン、石油エーテルで研和し、次に純水中で可溶化した。得られた溶液を NaIgene 0.2 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - フェニル - 4 - { 1 - { 4 - [ベンジル (フェネチル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩と一致する 143 mg (収率 81%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 6.39$ 分、(ESI +) $C_{37}H_{39}N_3$ 理論値 525 ; 実測値 526 [M + H] 、純度 98%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O)。

30

【0427】

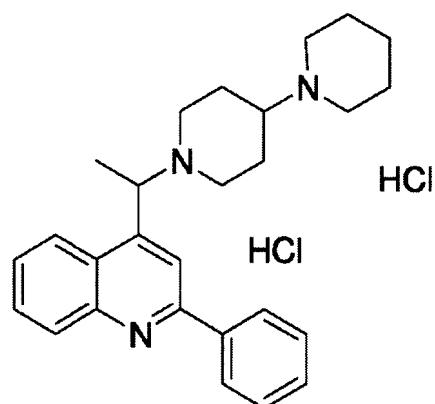
実施例 22 :

2 - フェニル - 4 - { 1 - [(1 . 4 ' - ピペリジン) - 1 ' - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩の調製 (XXII-4) :

40

【0428】

【化134】



10

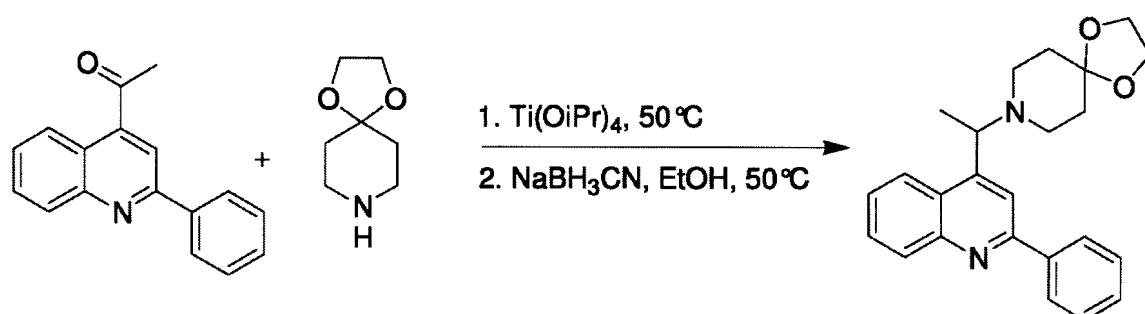
【0429】

XXII-1 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) - エタ - 1 - イル } キノリン

【0430】

【化135】

20



30

【0431】

430 mg (1.738 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリン（小項目 XIX-1 に記載のプロセスに従って調製）に、アルゴン下で、335 μl (2.6 mmol) の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 8] デカン、725 μl (2.43 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、反応混合物を 4 時間 50 分で加熱した。冷却後、この混合物を 3.5 ml の無水エタノールで希釈し、240 mg (3.82 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた反応混合物を 5 時間 50 分で加熱した。この混合物を 60 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト（登録商標）パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブライインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、770 mg の褐色の油を得た。この未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（10 g - ジクロロメタン 100% からジクロロメタン / 酢酸エチル 95 : 5への勾配）によって精製して、316 mg の非純粋な黄色気泡を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（10 g - ジクロロメタン / 酢酸エチル 9 : 1）によってさらに精製して、2 - フェニル - 4 - { 1 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) - エタ - 1 - イル } キノリンと一致する 271 mg (収率 41%) の黄色油を得た。HPLC-MS：条件 D : t_r = 5.92 分、(ES+) C₂₄H₂₆N₂O₂ 理論値 374；実測値 375 [M + H]、純度 99%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

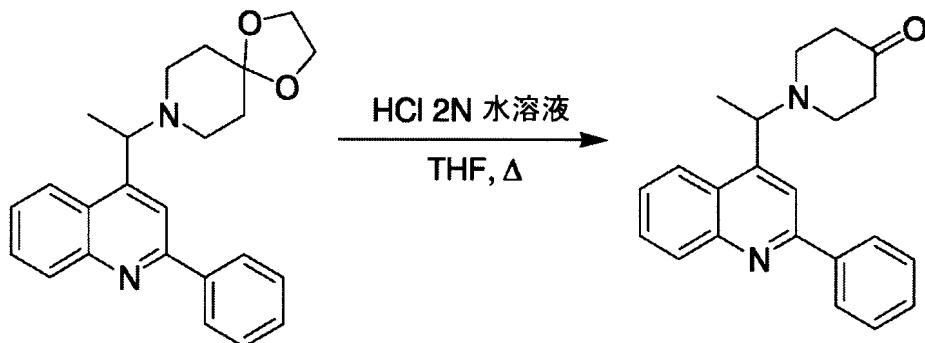
50

【0432】

XXII-2/2-フェニル-4-[1-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-エタ-1-イル]キノリン：

【0433】

【化136】



10

【0434】

540 μl の無水テトラヒドロフラン中の 270 mg (0.72 mmol) の 2 - フェニル - 4 - { 1 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デカ - 8 - イル) - エタ - 1 - イル } キノリンの溶液に、1.7 ml の 2 N HCl 水溶液を加えた。この混合物を 2 時間加熱還流し、次に 1 N NaOH 水溶液で処理した。この塩基性混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - フェニル - 4 - [1 - (4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - エタ - 1 - イル] キノリンと一致する 235 mg (定量的収率) の無色の油を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

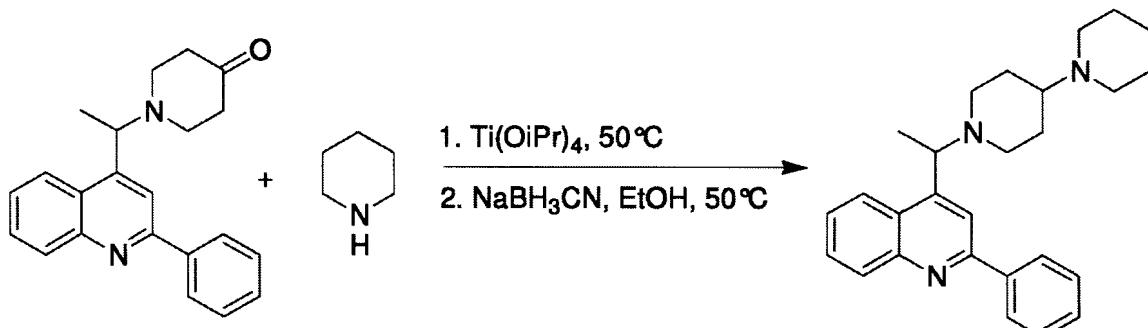
【0435】

XXII-3/2-フェニル-4-{1-[[(1.4'-ビペリジン)-1'-イル]-エタ-1-イル}キノリン (XXII-3)

30

【0436】

【化137】



40

【0437】

110 mg (0.33 mmol) の 2 - フェニル - 4 - [1 - (4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - エタ - 1 - イル] キノリンに、アルゴン下で、50 μl (0.5 mmol) の ピペリジン、139 μl (0.466 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この混合物を 5 時間 50 °C で加熱した。冷却後、この混合物を 660 μl の無水エタノールで希釈し、46 mg (0.732 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、この混合物を 5 時間 50 °C で加熱した。冷却後、この混合物を水と分離し、水相を濃縮して、白色の結晶を得た。

50

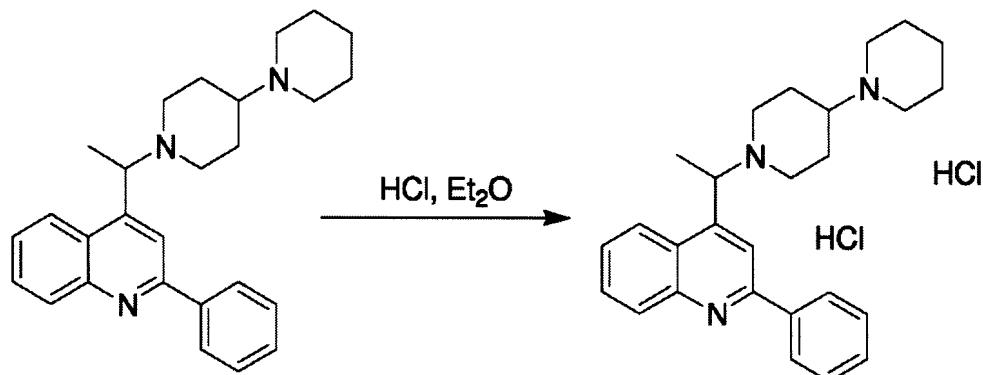
ムを加え、この溶液を12時間50℃で加熱した。この混合物を12mLの水に注ぎ、1時間室温で攪拌し、次にセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、245mgのオレンジ色の油を得た。この未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(10g - ジクロロメタン/メタノール95:5、次に9:1)によって精製して、87mgの非純粋な黄色油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(5g - ジクロロメタン/メタノール96:4及び数滴のNH₄OH)によってさらに精製して、2-フェニル-4-{1-[1-(1,4'-ビペリジン)-1'-イル]-エタ-1-イル}キノリンと一致する33mg(収率24%)の無色の油を得た。HPLC-MS:条件D: t_r = 4.85分、(ES+) C₂₇H₃₃N₃ 理論値399；実測値400 [M+H]、純度98%。¹H NMR(300MHz、CDCl₃)。

【0438】

XXII-4/2-フェニル-4-{1-[1-(1,4'-ビペリジン)-1'-イル]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩(XXII-4)：

【0439】

【化138】



20

30

【0440】

1mLの無水ジクロロメタン中の33mg(0.082mmol)の2-フェニル-4-{1-[1-(1,4'-ビペリジン)-1'-イル]-エタ-1-イル}キノリンの溶液に、アルゴン下で、250μl(0.248mmol)のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を1時間室温で攪拌し、濃縮して、固体残渣を得て、これを石油エーテル及びエーテルで研和した。次に、残渣を純水中で可溶化し、この溶液をNaalgene 0.2μm PTFEシリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-フェニル-4-{1-[1-(1,4'-ビペリジン)-1'-イル]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩と一致する23mg(収率58%)のオレンジ色の固体化合物を得た。HPLC-MS:条件D: t_r = 4.80分、(ES+) C₂₇H₃₃N₃ 理論値399；実測値400 [M+H]、純度>99%。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆+D₂O)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆+D₂O)。

40

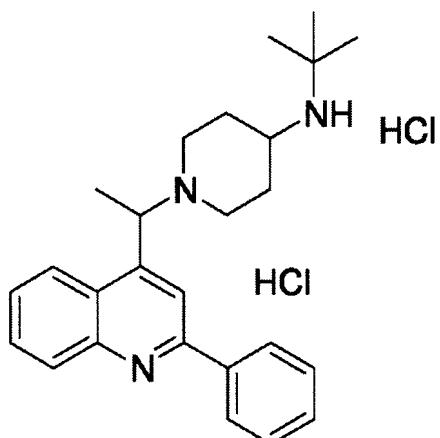
【0441】

実施例23：

2-フェニル-4-{1-[4-N-tert-ブチルアミノ-ビペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩の調製(XXII-2)：

【0442】

【化139】



10

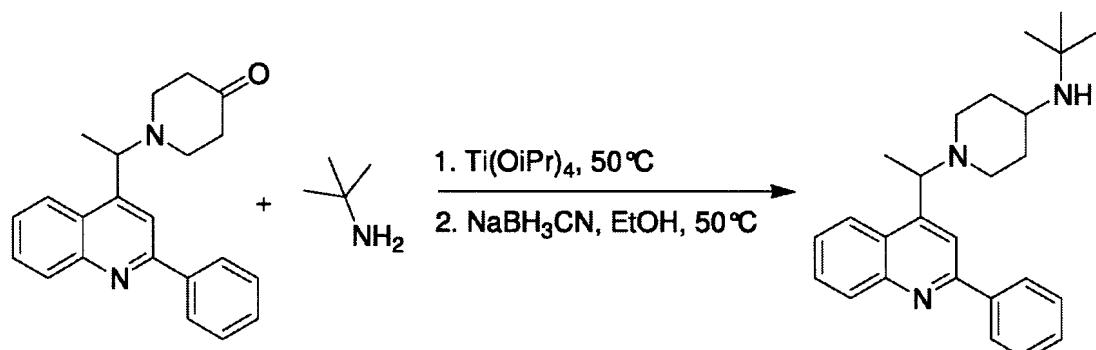
【0443】

XXII - 1 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン (XXII - 1) :

【0444】

【化140】

20



30

【0445】

小項目 XXII - 2 に記載のプロセスに従って調製された 130 mg (0 . 393 mmol) の 2 - フェニル - 4 - { 1 - (4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - エタ - 1 - イル } キノリンに、アルゴン下で、62 μl (0 . 59 mmol) の t e r t - プチルアミン、164 μl (0 . 55 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この混合物を 6 時間 50 度で加熱した。冷却後、この混合物を 0 . 8 ml の無水エタノールで希釈し、55 mg (0 . 865 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。得られた溶液を 3 時間 30 分間 50 度、及び一晩室温で加熱した。この混合物を 13 ml の水に注ぎ、1時間室温で攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブライൻで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、122 mg のオレンジ色の油を得た。この未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10 g - ジクロロメタン 100 % からジクロロメタン / メタノール 9 : 1 への勾配) によって精製して、2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリンと一致する 57 mg (収率 37 %) の無色の油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 4 . 93 分、(E S +) C₂₆H₃₃N₃ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H] 、純度 > 99 % 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

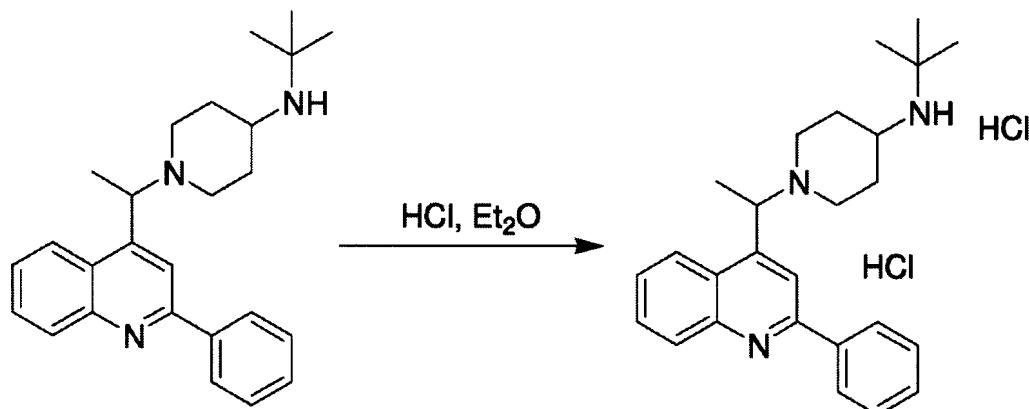
40

【0446】

50

XXXII-2 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩 (XXXII-2) :

【0447】
【化141】



10

20

30

【0448】

1 ml の無水ジクロロメタン中の 53 mg (0.137 mmol) の 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリンの溶液に、アルゴン下で、410 μl (0.41 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濃縮して、固体残渣を得て、これをジクロロメタンで研和し、次に石油エーテルで研和した。固体残渣を純水中で可溶化し、この溶液を NaIgene 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - N - t e r t - プチルアミノ - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩と一致する 53 mg (85%) の白色固体を得た。
HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 4.92$ 分、(ES+) $C_{26}H_{33}N_3$ 理論値 387 ; 実測値 388 [$M + H$] 、純度 > 99%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O)。

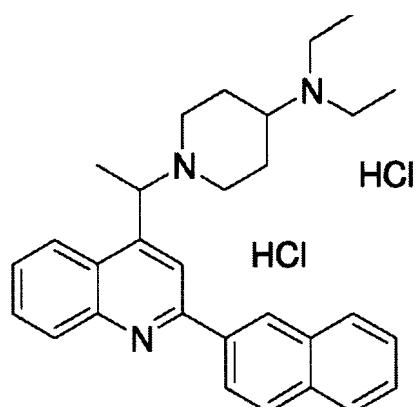
30

【0449】

実施例 24 :

2 - (2 - ナフチル) - 4 - { 1 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩の調製 (XXXIV-3) :

【0450】
【化142】



40

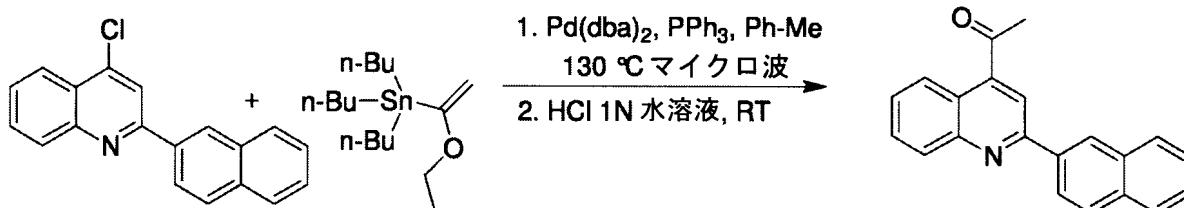
50

【0451】

XXIV-1/2-(2-ナフチル)-4-アセチル-キノリン:

【0452】

【化143】



【0453】

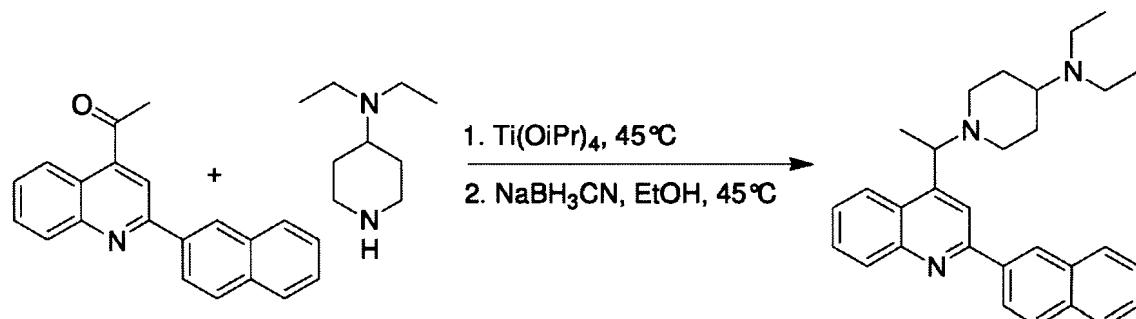
マイクロ波照射用バイアル中に、アルゴン下で、小項目VI-4に記載のプロトコルに従って調製した130mg(0.45mmol)の2-(2-ナフチル)-4-クロロ-キノリン、10mg(0.018mmol)のビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、9mg(0.036mmol)のトリフェニルホスフィン及び2mlの脱水トルエンを順次加えた。得られた溶液を15分間室温で攪拌し、152μl(0.45mmol)のエチル1-(トリブチルスタンニル)ビニルエーテルをアルゴン下で加えた。この溶液をマイクロ波オーブン内、130で16時間加熱し、5mlの1N HCl水溶液で処理し、3日間室温で攪拌した。この混合物を1N NaOH水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、294mgの黄色油を得た。この生成物を9mlのTHFに溶解させ、9mlの1N HCl水溶液を加えた。この混合物を48時間室温で攪拌し、1N NaOH水溶液で中和した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、278mgの褐色の油を得た。この未精製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(10g-シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)によって精製して、2-(2-ナフチル)-4-アセチル-キノリンと一致する68mg(収率51%)の黄色油を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r = 9.77分、(ES+) C₂₁H₁₅NO理論値297; 実測値298[M+H]⁺、純度93%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)。

【0454】

XXIV-2/2-(2-ナフチル)-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン(XXIV-2):

【0455】

【化144】



【0456】

65mg(0.22mmol)の2-(2-ナフチル)-4-アセチル-キノリンに、

50

41 mg (0.26 mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジンを加えた。窒素下で、144 μl (0.484 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この混合物を4時間45分で加熱した。次に、この反応混合物を冷却し、1mlの無水エタノールで希釈し、19mg (0.31 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。得られた混合物を4時間45分で加熱し、12時間室温で攪拌した。この混合物を10mlの水に注ぎ、1時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブライൻで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、152mgのオレンジ色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / エタノール 9 : 1) によって精製して、2-(2-ナフチル)-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリンと一致する34mg (収率35%) の黄色油を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r = 6.20分、(ES+) C₃₀H₃₅N₃ 理論値437；実測値438 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。¹H NMR (300 MHz, CD₃O-D)。

10

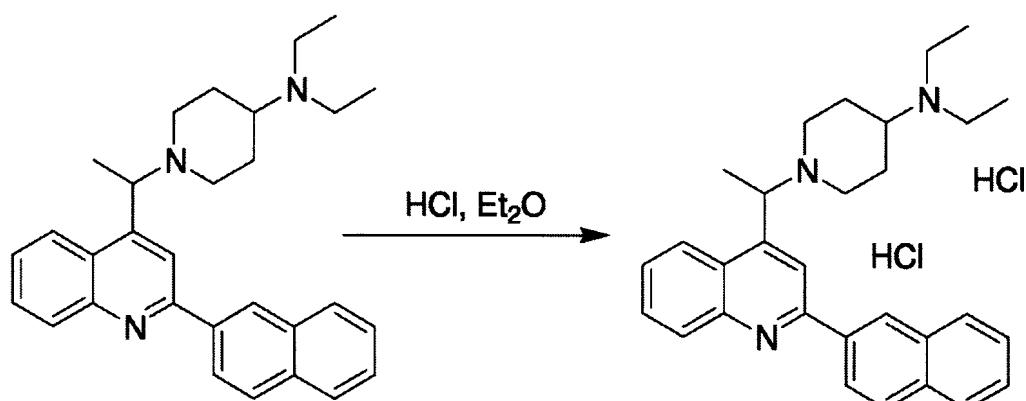
【0457】

XXIV-3 / 2-(2-ナフチル)-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩 (XXIV-3) :

【0458】

【化145】

20



30

【0459】

1mlの無水ジクロロメタン中の34mg (0.077 mmol) の2-(2-ナフチル)-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリンの溶液に、アルゴン下で、233 μl (0.233 mmol) のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を2時間室温で攪拌し、濃縮して、固体残渣を得て、これをエーテルで研和した。黄色固体化合物 (32mg) を回収し、純水中で可溶化した。この溶液を Millipore 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-(2-ナフチル)-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩と一致する21mg (収率54%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.89分、(ES+) C₃₀H₃₅N₃ 理論値437；実測値438 [M+H]⁺、純度 > 95%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O)。

40

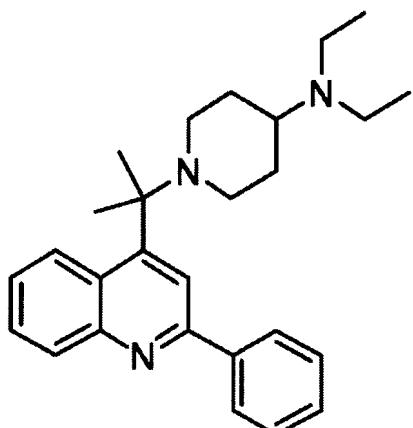
【0460】

実施例25:

2-フェニル-4-{2-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-プロパン-2-イル}キノリントリフルオロ酢酸塩の調製 (XXV-6) :

50

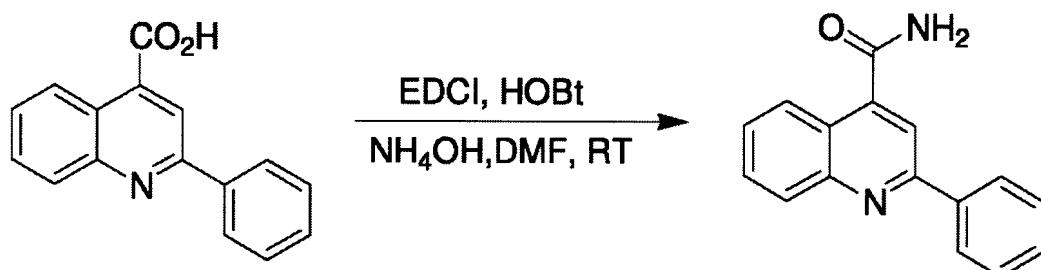
【0461】
【化146】



10

【0462】
XXV-1 / 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボキサミド：
【0463】
【化147】

20



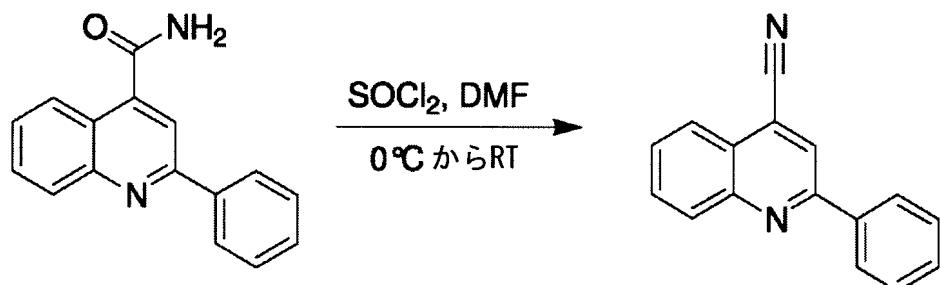
30

【0464】
50 ml の D M F 中の 5 g (20 mmol) の市販の 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸の溶液に、3.83 g (20 mmol) の 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド及び 2.97 g (22 mmol) の ヒドロキシベンゾトリアゾールを加えた。この混合物を 30 分間室温で攪拌し、25 ml の 濃 N H₄ O H 水溶液を加えた。36 時間室温で攪拌した後、この混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を酢酸エチル及び水の混合物で抽出した。有機層を水で洗浄し、Mg S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボキサミドと一致する 3.42 g の淡黄色の固体化合物を得た。この化合物をさらなる精製無しで次のステップに使用した。¹H N M R (300 MHz, D M S O - d₆)。

40

【0465】
XXV-2 / 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボニトリル：
【0466】

【化148】



10

【0467】

40 ml の DMF 中の 3.42 g (13.7 mmol) の 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボキサミドの溶液に、6.14 ml の 塩化チオニルを 0 、アルゴン下で加えた。この混合物を一晩室温で攪拌し、次に冷水に注いだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、トルエンに溶解させ、有機層をロータリーエバポレーター上で濃縮乾固して、2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボニトリルと一致する 1.69 g (収率 53%) の黄色固体化合物を得た。得られた化合物をさらなる精製無しで次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)。

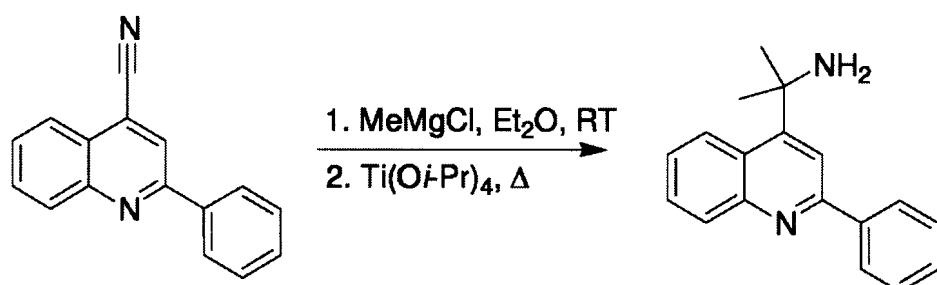
20

【0468】

XXV-3/2 - フェニル - 4 - (2 - アミノプロパン - 2 - イル) - キノリン :

【0469】

【化149】



30

【0470】

30 ml のエーテル中の 1.48 g (6.43 mmol) の 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボニトリルの懸濁液に、6.4 ml (19.3 mmol) の 3 M メチルマグネシウムクロリド溶液を加え、この混合物を 30 分間室温で攪拌した。次に、1.9 ml (6.43 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この混合物を 4 日間加熱還流した。冷却後、この反応混合物をクエンチし、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン及び 1 N NaOH 水溶液に溶解させた。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、0.82 g の未精製油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50 g - シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 から酢酸エチル 100%への勾配) によって精製して、2 - フェニル - 4 - (2 - アミノプロパン - 2 - イル) - キノリンと一致する 152 mg (収率 9%) の黄色固体化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)。

40

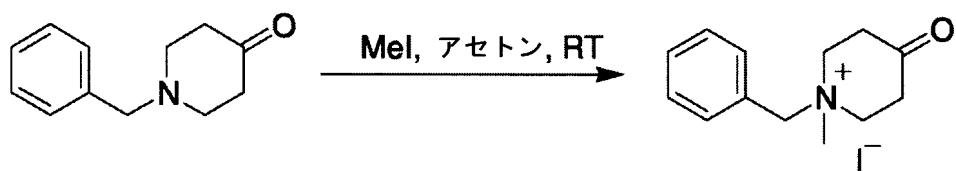
【0471】

XXV-4/N - ベンジル - 4 - ピペリドンのメチルヨウ化物塩 :

【0472】

50

【化150】



【0473】

10

1 mLのアセトン中の $101\mu\text{l}$ (0.57 mmol)のN-ベンジル-4-ピペリドンの溶液に、アルゴン下、室温で、 $42\mu\text{l}$ (0.68 mmol)のヨウ化メチルを加えた。沈殿物を濾過し、アセトンで洗浄し、真空下で乾燥した。N-ベンジル-4-ピペリドンのメチルヨウ化物塩と一致する白色固体(189 mg)を、さらなる精製無しで次のステップで直接使用した。

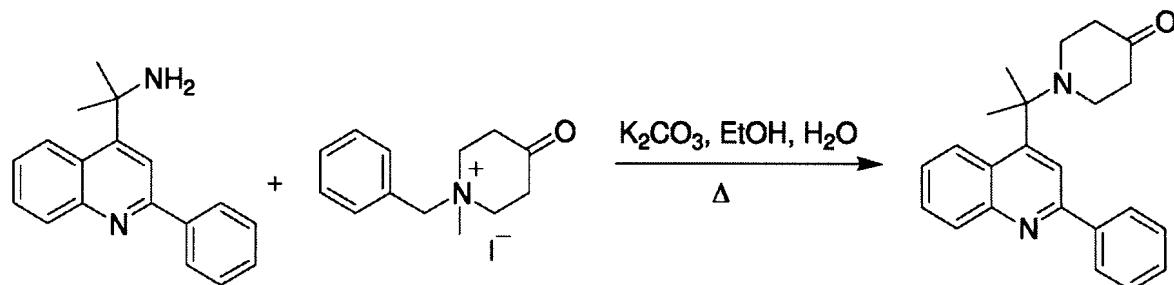
【0474】

XXV-5/2-フェニル-4-[2-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル]キノリン：

【0475】

【化151】

20



30

【0476】

1 mLの無水エタノール中の150 mg(0.57 mmol)の2-フェニル-4-(2-アミノプロパン-2-イル)-キノリンの溶液に、8 mg(0.057 mmol)の K_2CO_3 、次に0.5 mLの水中の189 mg(0.57 mmol)のN-ベンジル-4-ピペリドンのメチルヨウ化物塩水溶液を順次加えた。この混合物を3時間加熱還流し、酢酸エチル及び水に溶解させた。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、280 mgの黄色油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(10 g-シクロヘキサン/酢酸エチル9:1から5:5への勾配)によって精製して、2-フェニル-4-[2-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル]キノリンと一致する83 mg(収率13%)の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 6.36$ 分、(ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 理論値344；実測値345 [M+H]⁺。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃)。

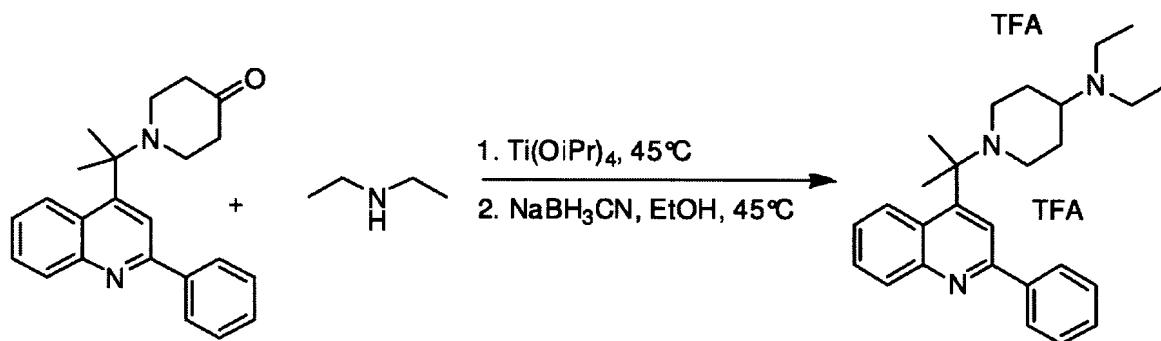
40

【0477】

XXV-6/2-フェニル-4-{2-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-プロパン-2-イル}キノリントリフルオロ酢酸塩(XXV-6)：

【0478】

【化152】



【0479】

20 mg (0.06 mmol) の 2 - フェニル - 4 - [2 - (4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル] キノリンに、0.5 ml (大過剰) のジエチルアミン及び 39 μl (0.132 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、得られた混合物を 4 時間 45 で加熱した。冷却後、この混合物を 0.5 ml の無水エタノールで希釈し、5.28 mg (0.084 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。この溶液を 4 時間 45 で加熱し、次に 12 時間室温で攪拌した。この混合物を 10 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインド洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、22 mg の褐色の固体を得た。この未精製化合物を半分取 HPLC - MS によって精製して、2 - フェニル - 4 - { 2 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - イル } キノリンのトリフルオロ酢酸塩と一致する 2.2 mg の黄色油 (収率 5 %) を回収した。HPLC - MS : 条件 F : t_r = 5.19 分、(ESI+) C₂₇H₃₅N₃ 理論値 401 ; 実測値 402 [M + H] 、純度 96 % 。¹H NMR (300 MHz, D₂O)。

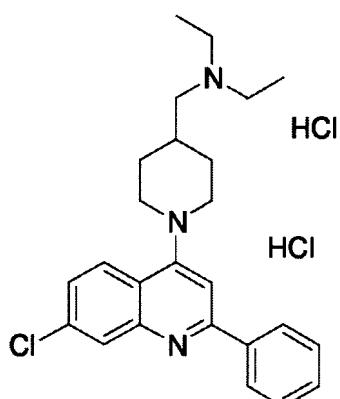
【0480】

実施例 26 :

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] - キノリン塩酸塩の調製 (XXVI - 4) :

【0481】

【化153】



【0482】

XXVI - 1 / N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 4 - (N , N - ジエチルアミノ

10

20

30

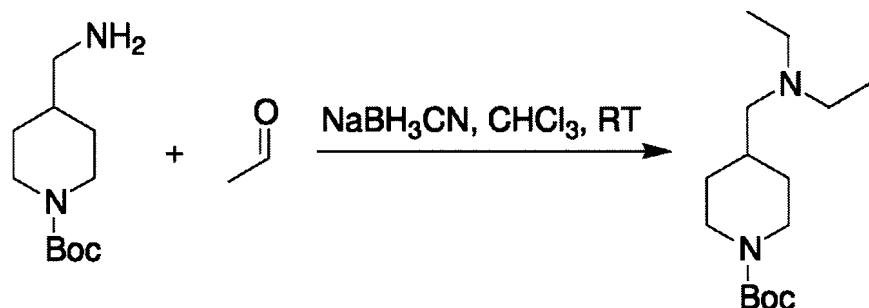
40

50

メチル)ピペリジン：

【0483】

【化154】



10

【0484】

5 mLの無水クロロホルム中の0.5 g (2.33 mmol)のN-tert-ブチルオキシカルボニル-4-(アミノメチル)ピペリジンの溶液に、アルゴン下で、1.32 mL (23.3 mmol)のアセトアルデヒド及び440 mg (7 mmol)のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを順次加えた。この反応混合物を40分間室温で攪拌し、次に酢酸で中和し、1時間室温で攪拌し、濃縮した。残渣を2N NaOH水溶液に溶解させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、779 mgの黄色油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25 g - ジクロロメタン100%からジクロロメタン / メタノール + 1% NH_4OH 、9 : 1への勾配)によって精製して、N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-(N,N-ジエチルアミノメチル)ピペリジンと一致する236 mg (収率37%)の黄色油を得た。HPLC-MS：条件D： $t_r = 4.89$ 分、(ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ 理論値270；実測値271 [$\text{M} + \text{H}$]。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

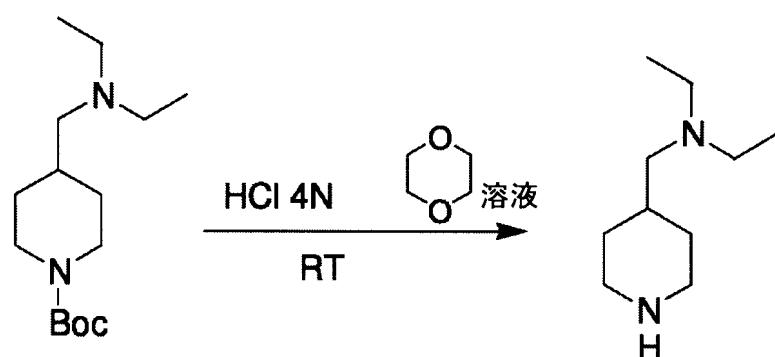
【0485】

XXVI-2/4-(N,N-ジエチルアミノメチル)ピペリジン：

30

【0486】

【化155】



40

【0487】

2 mLのジオキサン中4M HCl溶液中の230 mg (0.85 mmol)のN-tert-ブチルオキシカルボニル-4-(N,N-ジエチルアミノメチル)ピペリジンの溶液を4時間室温で攪拌し、次に濃縮し、1N NaOH水溶液及びジクロロメタンの混合物に溶解させた。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4

50

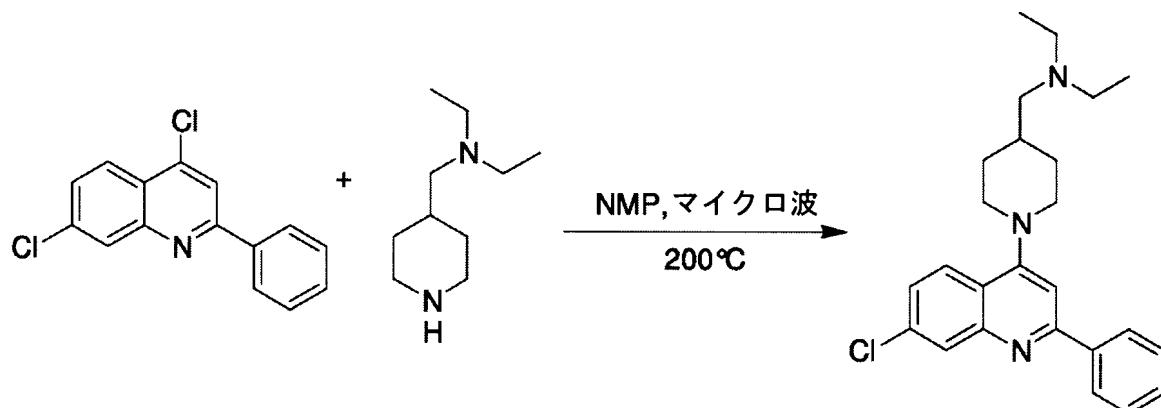
- (N,N-ジエチルアミノメチル)ピペリジンと一致する153mgの無色の油を得た。¹H NMR (300MHz CDCl₃)。

【0488】

XXVI-3/7-クロロ-2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル]キノリン(XXVI-3)：

【0489】

【化156】



10

20

30

【0490】

マイクロ波照射用バイアル中に、80mg (0.3mmol) の4,7-ジクロロ-2-フェニルキノリン(小項目II-2に記載のプロトコルに従って得た)、153mg (0.9mmol) の4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-1-ピペリジン及び1mlのNMPを順次加えた。この溶液をマイクロ波オーブン内で、1時間200で加熱し、次に1N NaOH水溶液で処理した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、672mgの油状残渣を得た。この油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(25g-ジクロロメタン100%からジクロロメタン/メタノール9:1への勾配)によって精製して、139mgの非純粋な褐色の油を得た。この生成物を1N NaOH水溶液に溶解させ、水層をトルエンで抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7-クロロ-2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル]キノリンと一致する28mg(収率23%)の薄茶色の油を得た。HPLC-MS：条件D: t_r = 4.75分、(ES+) C₂₅H₃₀C₁N₃ 理論値407；実測値408 [M+H]、純度98%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

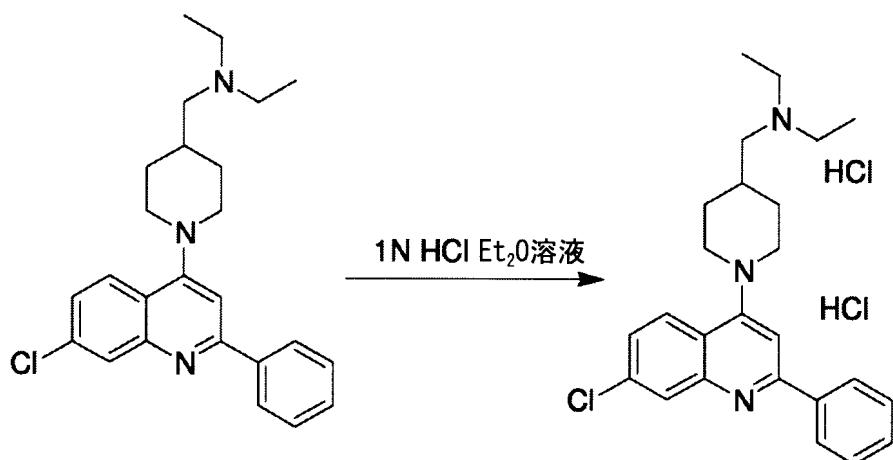
【0491】

XXVI-4/7-クロロ-2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル]キノリン二塩酸塩(XXVI-4)：

【0492】

40

【化157】



【0493】

2 ml の無水ジクロロメタン中の 25 mg (0.061 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N, N - ディエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリンの溶液に、アルゴン下で、122 μl (0.122 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で攪拌し、濃縮して、固体残渣を得て、これをエーテルで研和した。24 mg の黄色固体化合物を回収し、純水中で可溶化した。この溶液を Millipore 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥して、7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [4 - (N, N - ディエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリン二塩酸塩と一致する 20 mg (收率 74%) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 4.70$ 分、(ES+) $C_{25}H_{30}Cl_2N_3$ 理論値 407；実測値 408 [M + H]、純度 > 99%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 及び DMSO- d_6 + D_2O)。

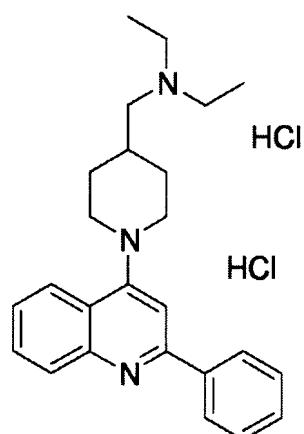
【0494】

実施例 27 :

2 - フェニル - 4 - [4 - (N, N - ディエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリン塩酸塩の調製 (XXVII-2) :

【0495】

【化158】



【0496】

10

20

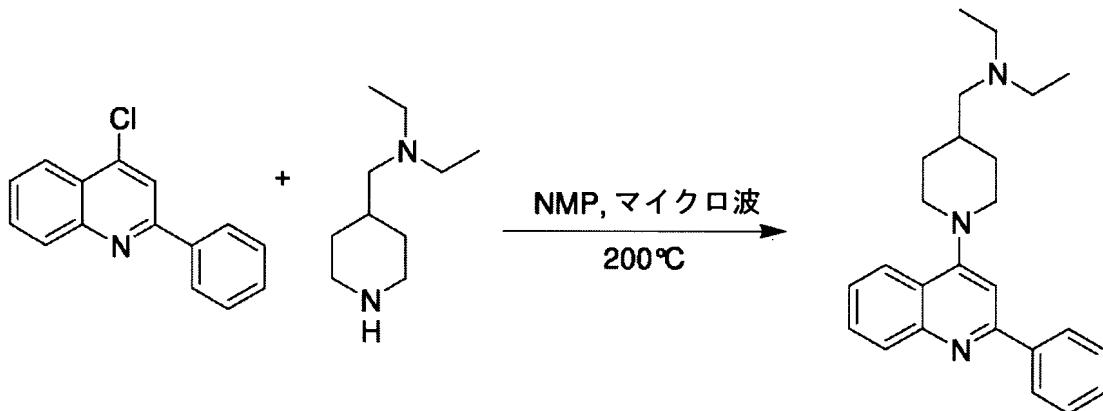
30

40

50

XXXII-1/2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル]キノリン(XXXII-1)：

【0497】
【化159】



10

20

30

【0498】

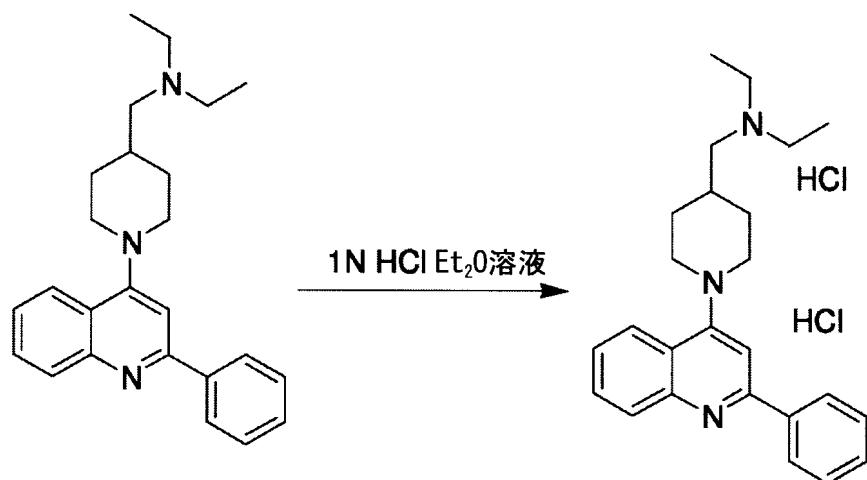
マイクロ波照射用バイアル中に、211mg (0.88mmol) の市販の4-クロロ-2-フェニルキノリン、450mg (2.64mmol) の4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-ピペリジン及び2mlのNMPを順次加えた。この溶液をマイクロ波オーブン内で、1時間200で加熱し、次に1N NaOH水溶液で処理した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.02gの褐色の油状残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25g - ジクロロメタン100%、次に酢酸エチル100%) によって精製して、586mgの非純粋な黄色油を得た。この生成物を1N NaOH水溶液に溶解させ、この混合物をトルエンで抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル]キノリンと一致する170mg (収率52%) の黄色油を得た。HPLC-MS：条件D : t_r = 4.35分、(ES+) C₂₅H₃₁N₃ 理論値373；実測値374 [M+H]、純度97%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

【0499】

XXXII-2/2-フェニル-4-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)-ピペリジン-1-イル]キノリン二塩酸塩(XXXII-2)：

【0500】

【化160】



【0501】

5 ml の無水ジクロロメタン中の 160 mg (0.428 mmol) の 2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリンの溶液に、アルゴン下で、857 μ l (0.857 mmol) のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で攪拌し、濃縮して、黄色固体を得て、これをエーテルで研和した。固体化合物を純水中で可溶化し、Millipore 0.2 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥して、2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) - ピペリジン - 1 - イル] キノリン二塩酸塩と一致する 150 mg (収率 79 %) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 4.33$ 分、(ES+) $C_{25}H_{31}N_3$ 理論値 373 ; 実測値 374 [M + H] 、純度 > 99%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 及び DMSO- $d_6 + D_2O$)。

20

【0502】

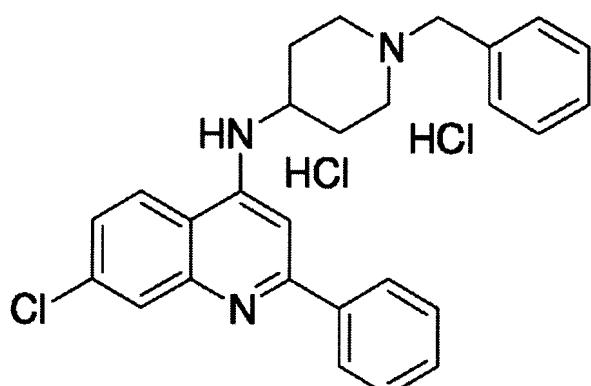
実施例 28 :

30

7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [N - ベンジルピペリジン - 4 - イル] - アミノ] キノリン塩酸塩の調製 : (XXXII - 2) :

【0503】

【化161】



【0504】

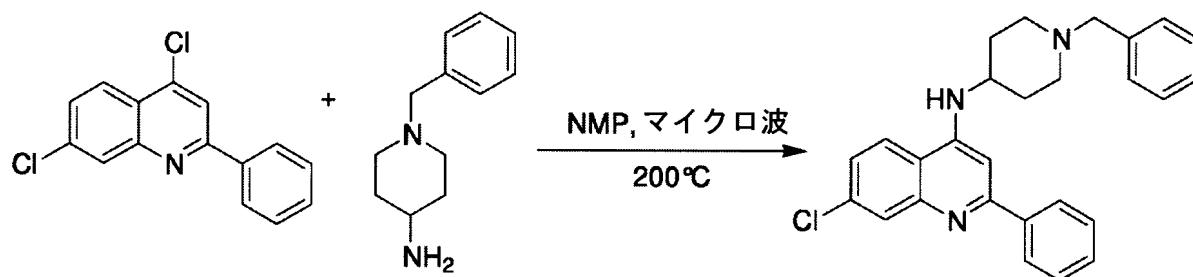
XXXII - 1 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 -

50

イル) - アミノ]キノリン(XXVIII-1) :

【0505】

【化162】



【0506】

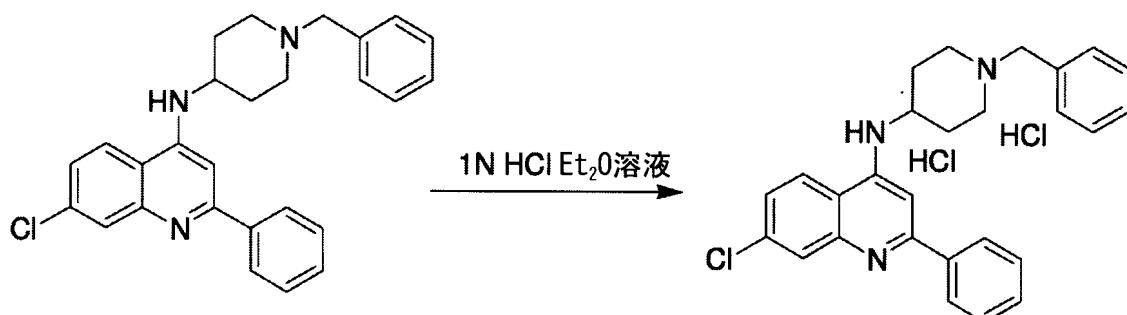
マイクロ波照射用バイアル中に、小項目II-2に記載のプロトコルに従って得た370mg(1.35mmol)の4,7-ジクロロ-2-フェニルキノリン、2.8ml(13.5mmol)の1-ベンジル-4-アミノピペリジン及び0.5mlのNMPを順次加えた。この溶液をマイクロ波オーブン内で、1時間200で加熱し、次に1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3.4gの油状残渣を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(20g-ジクロロメタン100%からジクロロメタン/エタノール95:5への勾配)によって精製して、599mgの褐色の油を得た。この生成物をシリカC18逆相カラムBiotope(31g-水/メタノール7:3からメタノール100%への勾配)によってさらに精製して、褐色の固体化合物を得て、これを石油エーテルで研和して、7-クロロ-2-フェニル-4-[N-ベンジルピペリジン-4-イル]-アミノ]キノリンと一致する239mg(収率41%)のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.33分、(ES+) C₂₇H₂₆C₁N₃ 理論値427/429; 実測値428/430 [M+H]、純度96%。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)。

【0507】

XXVIII-2/7-クロロ-2-フェニル-4-[N-ベンジルピペリジン-4-イル]-アミノ]キノリン二塩酸塩:(XXVIII-2):

【0508】

【化163】



【0509】

0.3mlの無水ジクロロメタン中の120mg(0.28mmol)の7-クロロ-2-フェニル-4-[N-ベンジルピペリジン-4-イル]-アミノ]キノリンの溶液

50

に、窒素下で、 $600\mu\text{l}$ (0.56mmol) のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、濾過して、黄色固体を回収して、これをエーテルで研和した。この化合物を純水中で可溶化し、Millipore $0.2\mu\text{m}$ PTFE シリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥して、7-クロロ-2-フェニル-4-[$(N$ -ベンジルピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン二塩酸塩と一致する 63mg (収率 45%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 5.23$ 分、($\text{ES} + \text{) C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$ 理論値 $427/429$; 実測値 $428/430$ [$\text{M} + \text{H}$]、純度 $> 95\%$ 。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 及び $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$)。

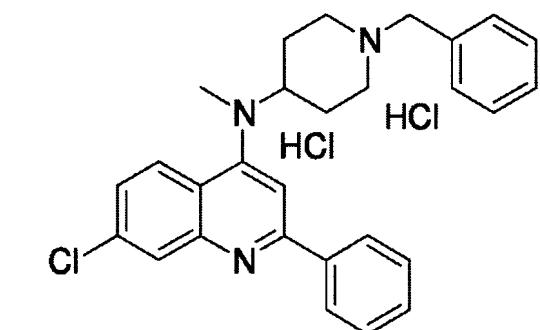
【0510】

実施例 29 :

7-クロロ-2-フェニル-4-[N -メチル- N -(N -ベンジルピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン二塩酸塩の調製：(XXIX-2) :

【0511】

【化164】



10

20

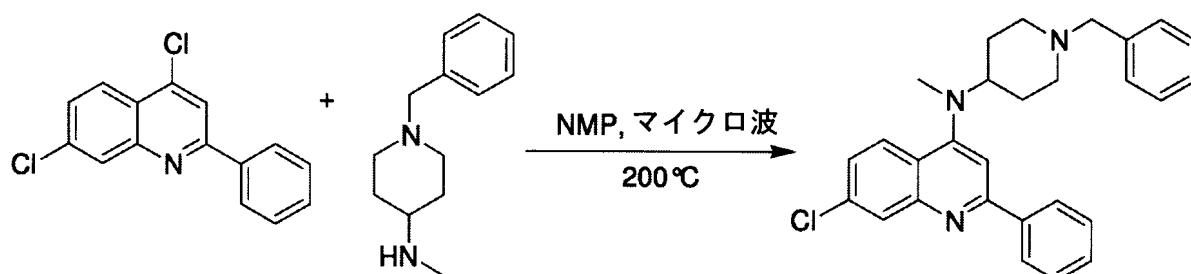
【0512】

XXIX-1 / 7-クロロ-2-フェニル-4-[N -メチル- N -(N -ベンジルピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン (XXIX-1) :

30

【0513】

【化165】



40

【0514】

マイクロ波照射用バイアル中に、 300mg (1.1mmol) の 4,7-ジクロロ-2-フェニルキノリン (小項目 II-2 に記載のプロトコルに従って調製)、 1.12g (5.5mmol) の 1-ベンジル-4-(N -メチル-アミノ)ピペリジン及び 1ml の NMP を順次加えた。得られた反応混合物をマイクロ波オーブン内で、7 時間 200 度で加熱し、次に 1N NaOH 水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 1.9g の褐色の油を得た。この油を

50

シリカゲルカラムクロマトグラフィ（20g - トルエン / �酢酸エチル9 : 1 + 1% トリエチルアミン）によって精製して、606mgの非純粋な黄色油を得た。この生成物を、少し改変した上記条件に従って（トリエチルアミンを含まない10gのシリカゲル - トルエン / �酢酸エチル95 : 5）さらに精製して、318mgの非純粋な黄色油を得た。シリカC18逆相カラム Biologe (31g - 水 / メタノール1 : 1 + 1% トリエチルアミン) を用いた新規の精製によって、7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-ベンジルピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリンと一致する186mg（収率38%）の黄色油を得た。HPLC-MS：条件F : $t_r = 5.03$ 分、(ES+) $C_{28}H_{28}ClN_3$ 理論値441 / 443；実測値442 / 444 [M+H]、純度 > 99%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

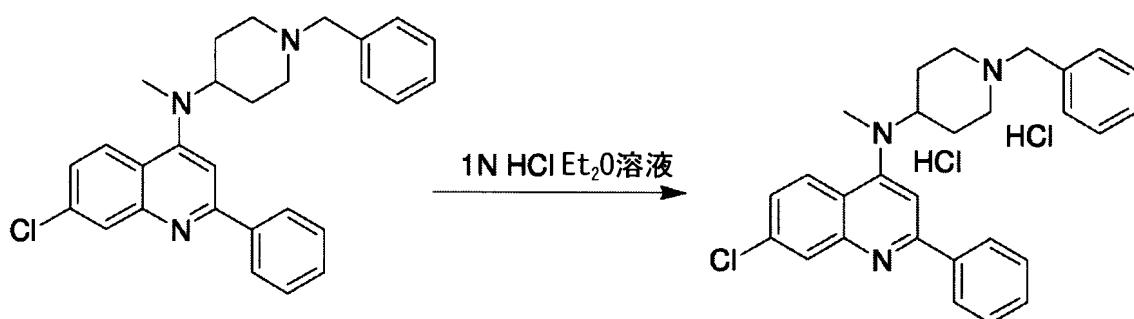
10

【0515】

XXIX-2 / 7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-ベンジルピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン二塩酸塩 (XXIX-2) :

【0516】

【化166】



20

【0517】

0.5mlの無水ジクロロメタン中の162mg (0.37mmol) の7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-ベンジルピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリンの溶液に、アルゴン下で、730μl (0.73mmol) のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を1時間室温で攪拌し、濾過して、185mgの黄色固体を回収し、これをエーテルで研和した。この化合物を純水中で可溶化し、Millipore 0.2μm PTFEシリングフィルターで濾過し、凍結乾燥して、7-クロロ-2-フェニル-4[N-メチル-N-(N-ベンジルピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン二塩酸塩と一致する154mg（収率88%）の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件D : $t_r = 5.09$ 分、(ES+) $C_{28}H_{28}ClN_3$ 理論値441 / 443；実測値442 / 444 [M+H]、純度98%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆及びDMSO-d₆+D₂O)。

30

【0518】

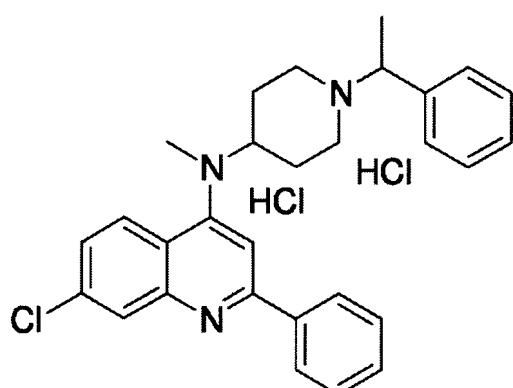
実施例30：

7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン塩酸塩の調製 (XXX-3) :

【0519】

40

【化167】



10

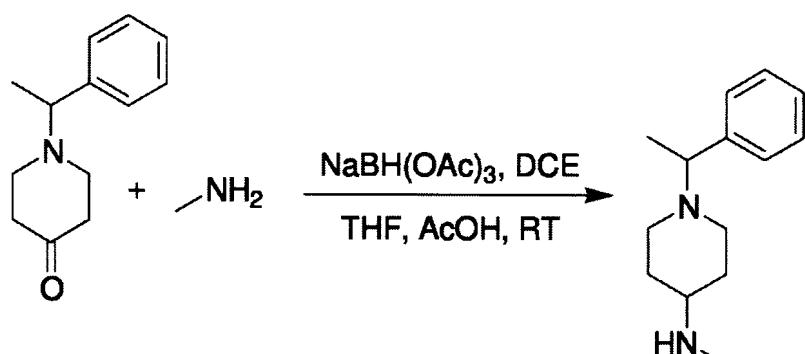
【0520】

XXX-1/1-(1-フェニルエチル)-4-(N-メチルアミノ)-ピペリジン：

【0521】

【化168】

20



30

【0522】

20 ml の 1,2-ジクロロエタン中の 4.3 g (21.15 mmol) の 1-(1-フェニルエチル)-ピペリジン-4-オンの溶液に、窒素下で、10.6 ml (21.15 mmol) の THF 中 2 M メチルアミン溶液、1.26 ml の酢酸及び 4.5 g (21.16 mmol) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを順次加えた。得られた混合物を一晩室温で攪拌し、次に濃縮し、酢酸エチルに溶解させた。有機溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 g の褐色の油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (100 g ジクロロメタン/メタノール + 1 % のトリエチルアミン、9 : 1) によって精製して、1-(1-フェニルエチル)-4-(N-メチルアミノ)-ピペリジンと一致する 2.56 g (収率 55 %) の褐色の油を得た。HPLC-MS：条件D：t_r = 2.46 分、(ES+) C₁₄H₂₂N₂ 理論値 218；実測値 219 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

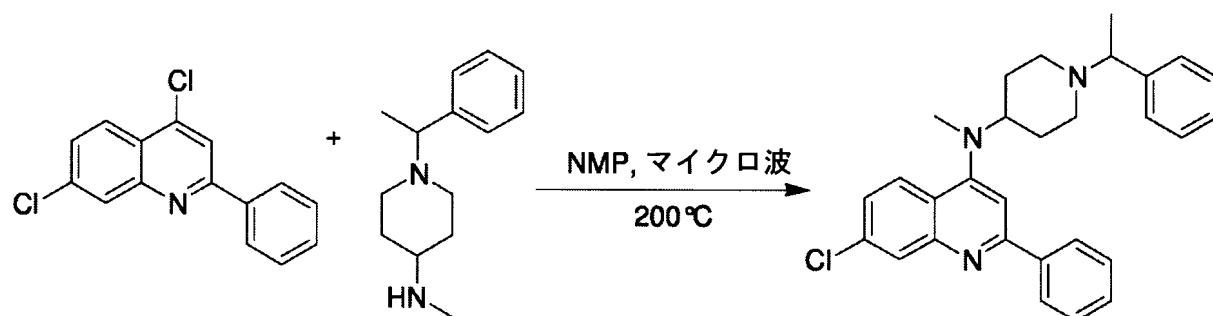
40

【0523】

XXX-2/7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン (XXX-2) :

【0524】

【化169】



【0525】

マイクロ波照射用バイアル中に、250mg (0.92mmol) の4,7-ジクロロ-2-フェニルキノリン（小項目II-2に記載のプロトコルに従って調製した）、1g (4.58mmol) の1-(1-フェニルエチル)-4-(N-メチルアミノ)-ピペリジン及び0.5mlのNMPを順次加えた。得られた溶液をマイクロ波オーブン内で、8時間200で加熱し、次に1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.29gの褐色の油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20g - ジクロロメタン/酢酸エチル9:1)によって精製して、424mgの非純粋な褐色の油を得た。この生成物をシリカC18逆相カラム Biotage (31g - 水/メタノール1:1、つぎに水/メタノール+1%トリエチルアミン、1:9)によってさらに精製して、182mgの油及び固体の混合物を得た。この混合物を1N NaOH水溶液に溶解させ、水層をクロロホルムで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、176mgの黄色油を得て、これを石油エーテルで研和して、ペースト状固体を沈殿させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (5g - 石油エーテル、次にジクロロメタン/エタノール9:1) を用いる新規の精製によって、7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリンと一致する145mg (収率35%) の黄色油を得た。HPLC-MS：条件F : t_r = 5.19分、(ES+) C₂₉H₃₀C₁N₃ 理論値455/457；実測値456/458 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

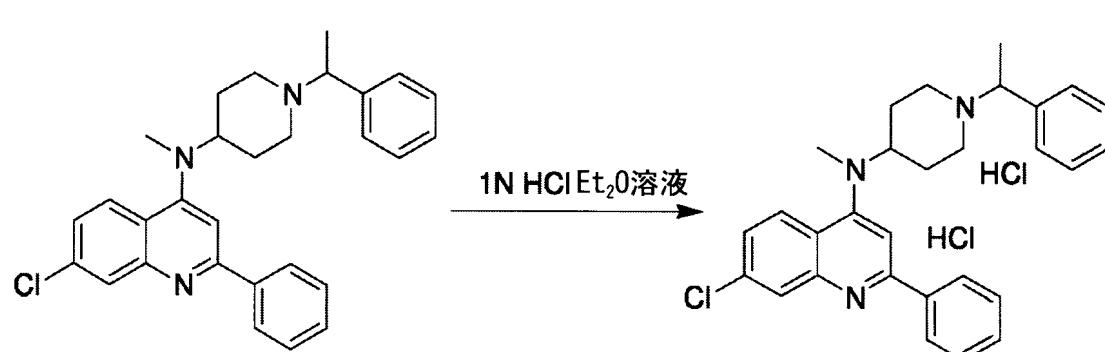
20
30

【0526】

XXX-3/7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン (XXX-3) :

【0527】

【化170】



【0528】

0.5mlの無水ジクロロメタン中の145mg(0.32mmol)の7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリンの溶液に、アルゴン下で、640μl(0.64mmol)のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を1時間30分間室温で搅拌し、濾過して、131mgの黄色固体を回収して、これをエーテルで研和した。固体化合物を純水中で可溶化し、Millipore 0.2μm PTFEシリングフィルターで濾過し、凍結乾燥して、7-クロロ-2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン二塩酸塩と一致する117.2mg(収率75%)の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.17$ 分、(ES+) $C_{29}H_{30}ClN_3$ 理論値455/457; 実測値456/458 [M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆及びDMSO-d₆+D₂O)。

10

【0529】

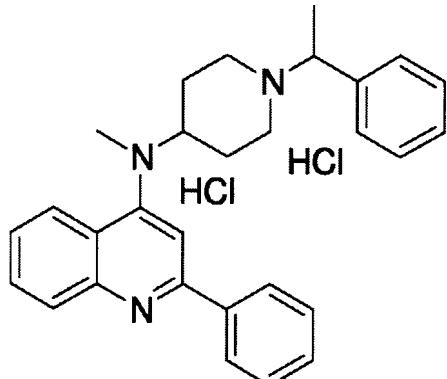
実施例31:

2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン塩酸塩の調製(XXXI-2):

【0530】

【化171】

20



30

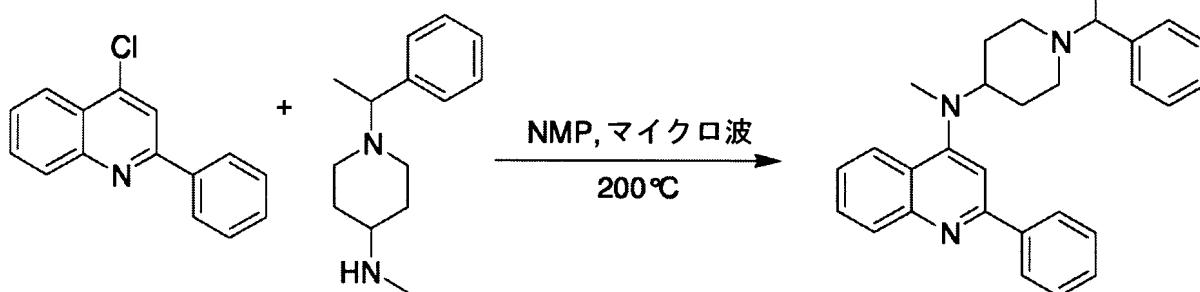
【0531】

XXXI-1/2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン(XXXI-1):

【0532】

【化172】

40



【0533】

50

マイクロ波照射用バイアル中に、200mg(0.83mmol)の4-クロロ-2-フェニルキノリン、911mg(4.17mmol)の1-(1-フェニルエチル)-4-(N-メチルアミノ)-ピペリジン及び0.5mlのNMPを順次加えた。得られた溶液をマイクロ波オーブン内で、8時間200で加熱し、次に1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.14gの褐色の油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(20g-ジクロロメタン/アセトン+0.5%トリエチルアミン、99:1)によって精製して、180mgの白色油を得た。この生成物を1N NaOH水溶液に溶解させ、水層をトルエンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリンと一致する123mg(収率35%)の無色の油を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r=4.94分、(ES+) C₂₉H₃₁N₃ 理論値421；実測値422[M+H]、純度97%。¹H NMR(300MHz、CD₃OD)。

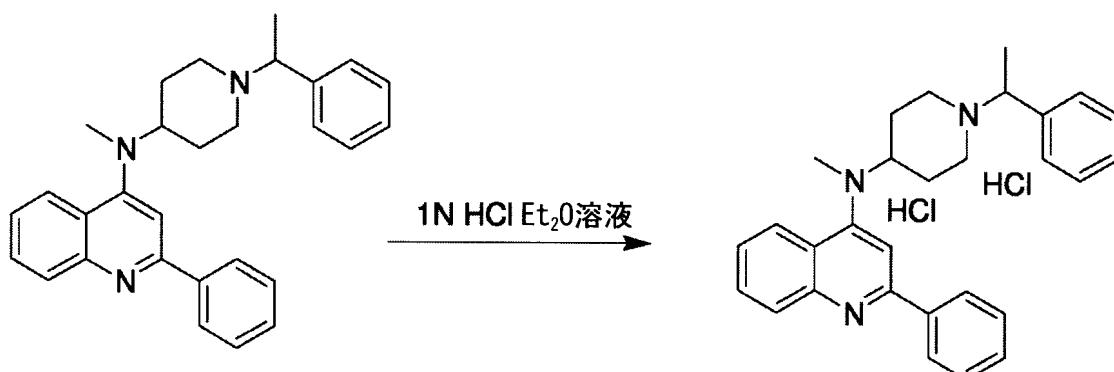
10

【0534】

XXXI-2/2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン二塩酸塩(XXXI-2):

【0535】

【化173】



20

30

【0536】

0.5mlの無水ジクロロメタン中の123mg(0.29mmol)の2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリンの溶液に、アルゴン下で、580μl(0.58mmol)のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を1時間30分間室温で攪拌し、固体を濾過し、エーテルで研和して、122mgのベージュ色の固体を得た。固体化合物を純水中で可溶化し、Millipore 0.2μm PTFEシリングフィルターで濾過し、凍結乾燥して、2-フェニル-4-[N-メチル-N-(N-1-フェニルエチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]キノリン二塩酸塩と一致する113mg(収率78%)の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r=4.93分、(ES+) C₂₉H₃₁N₃ 理論値421；実測値422[M+H]、純度98%。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆及びDMSO-d₆+D₂O)。

40

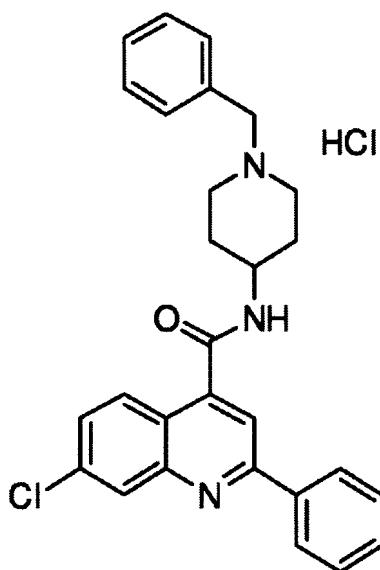
【0537】

実施例32:

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド塩酸塩の調製(XXXI-2):

【0538】

【化174】



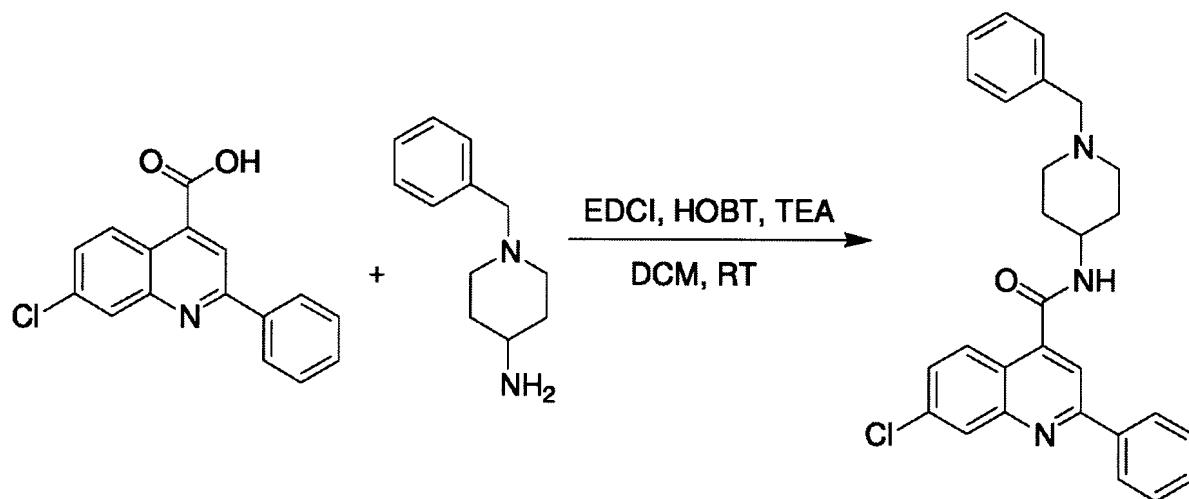
20

【0539】

XXXII-1 / N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド(XXXII-1)：

【0540】

【化175】



30

40

【0541】

5 ml の無水ジクロロメタン中の 205 mg (0.722 mmol) の 7-クロロ-2-フェニル-4-キノリンカルボン酸(小項目XVII-1に記載のプロトコルに従って調製した)の溶液に、アルゴン下で、152 μl (1.084 mmol) のトリエチルアミン、166 mg (0.867 mmol) の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロビル)カルボジイミド及び 117 mg (0.867 mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾールを順次加えた。30分間室温で攪拌した後、176 μl (0.867 mmol) の 1-ベンジル-4-アミノピペリジンを加え、得られた反応混合物を 24 時間室温で攪拌し、次にジクロロメタンで希釈した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾

50

過し、濃縮して、0.93 g のベージュ色の固体生成物を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 g - ジクロロメタン / 酢酸エチル 8 : 2) によって精製して、N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドと一致する 223 mg (収率 67%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 7.14$ 分、(ES+) $C_{28}H_{26}ClN_3O$ 理論値 455 ; 実測値 456 [M+H]、純度 97%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。

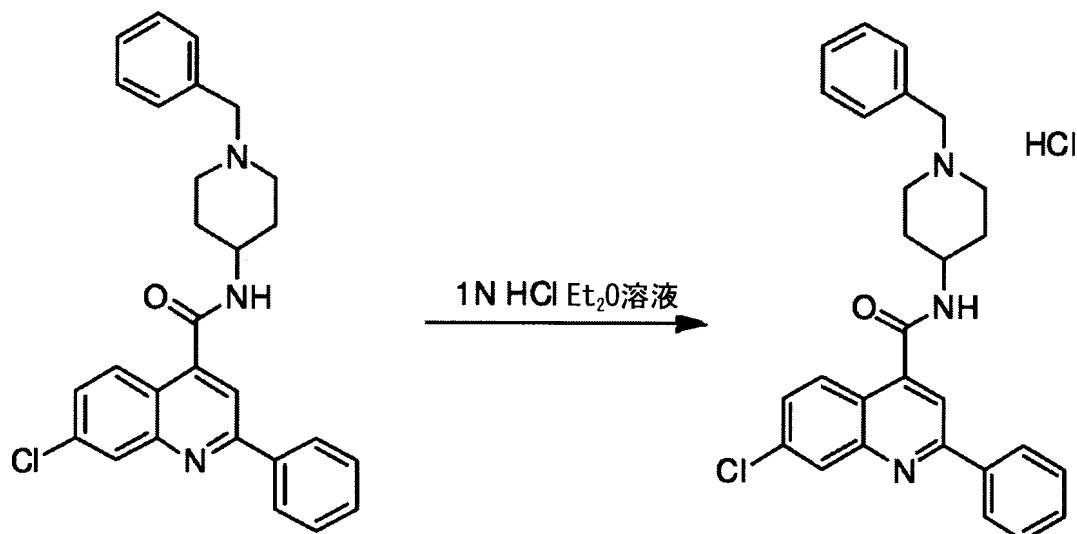
【0542】

XXXII-2 / N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド塩酸塩 (XXXII-2) :

【0543】

【化176】

10



20

【0544】

0.5 ml の無水ジクロロメタン中の 144 mg (0.316 mmol) の N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドの溶液に、アルゴン下で、632 μ l (0.63 mmol) のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、沈殿物を濾過し、ジクロロメタンで研和した。140 mg の黄色固体生成物を回収し、純水中で可溶化した。得られた溶液を Millipore 0.2 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥して、N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド塩酸塩と一致する 129 mg (収率 77%) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 7.18$ 分、(ES+) $C_{28}H_{26}ClN_3O$ 理論値 455 ; 実測値 456 [M+H]、純度 99%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O)。

30

【0545】

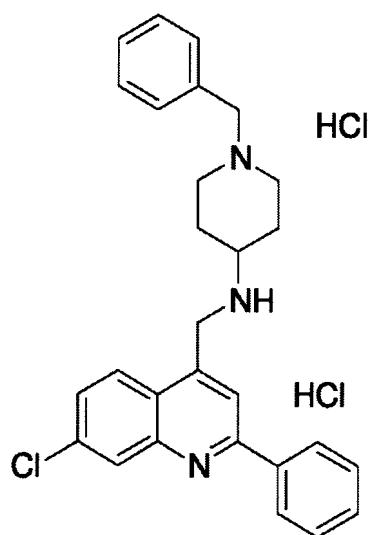
実施例 33 :

7-クロロ-2-フェニル-4-[N-(ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノメチル]キノリン塩酸塩の調製 (XXXII-2) :

【0546】

40

【化177】

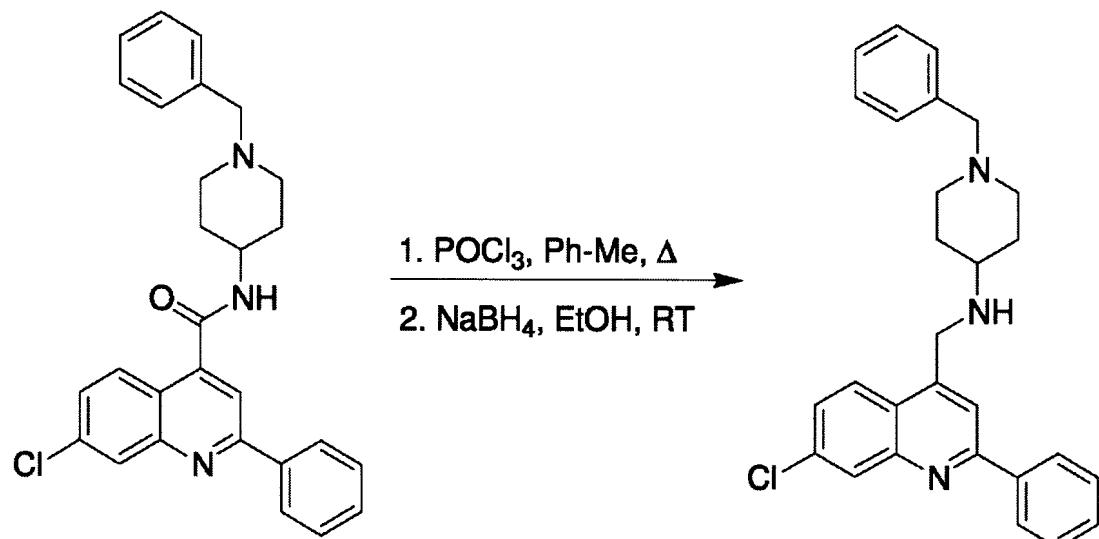


【0547】

X X X I I I - 1 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノメチル] キノリン (X X X I I I - 1) : 20

【0548】

【化178】



【0549】

6 ml の脱水トルエン中の 116 mg (0 . 254 mmol) の N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド (小項目 X X X I I - 1 に記載のプロトコルに従って調製した) の溶液に、アルゴン下で、 48 μl (0 . 508 mmol) の塩化ホスホリルを加えた。この混合物を 52 時間加熱還流し、次に冷却し、その後 6 ml のエタノール及び 39 mg (1 . 017 mmol) の水素化ホウ素ナトリウム (sodium borohydride) を加えた。この得られた混合物を 3 日間室温で攪拌し、次に水でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄し、 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 162 mg のオレンジ色の油を 40

得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(10g - ジクロロメタン / メタノール98 : 2、次に96 : 4)によって精製して、42mgの黄色油を得て、これをエーテルで研和して、7-クロロ-2-フェニル-4-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノメチル]キノリンと一致する18mg(収率28%)の固化油を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.89$ 分、(ES+) $C_{28}H_{28}ClN_3$ 理論値441；実測値442 [M+H]、純度>95%。 1H NMR (300MHz, CDCl₃)。

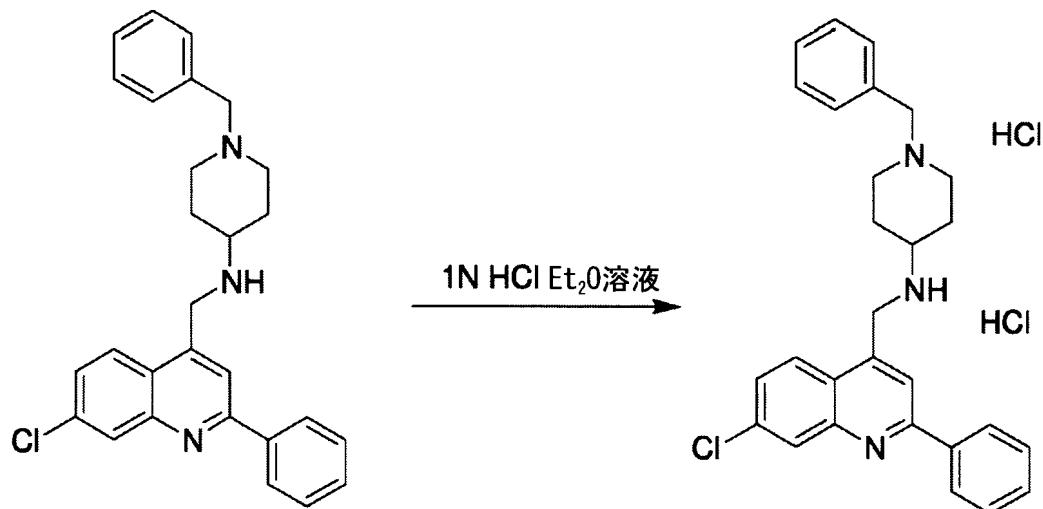
【0550】

XXXII-2 / 7-クロロ-2-フェニル-4-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノメチル]キノリン二塩酸塩(XXXII-2)：

【0551】

【化179】

10



20

【0552】

0.5mlの無水ジクロロメタン中の24mg(0.054mmol)の7-クロロ-2-フェニル-4-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノメチル]キノリンの溶液に、アルゴン下で、204μl(0.2mmol)のエーテル中1N HCl溶液を加えた。得られた溶液を1時間室温で攪拌し、次に濃縮した。残渣を熱したエタノール中で可溶化し、次にエーテルを加えて、固体化合物を沈殿させた。この生成物を濾過し、純水中で可溶化し、次にこの溶液をNaalgene 0.2μm PTFEシリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥して、7-クロロ-2-フェニル-4-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノメチル]キノリン二塩酸塩と一致する12mg(収率40%)のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.84$ 分、(ES+) $C_{28}H_{28}ClN_3$ 理論値441；実測値442 [M+H]、純度97%。 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆及びDMSO-d₆+D₂O)。

30

【0553】

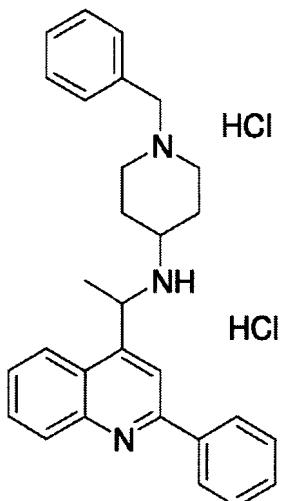
実施例34：

2-フェニル-4-{1-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノ]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩の調製(XXXIV-2)：

【0554】

40

【化180】



10

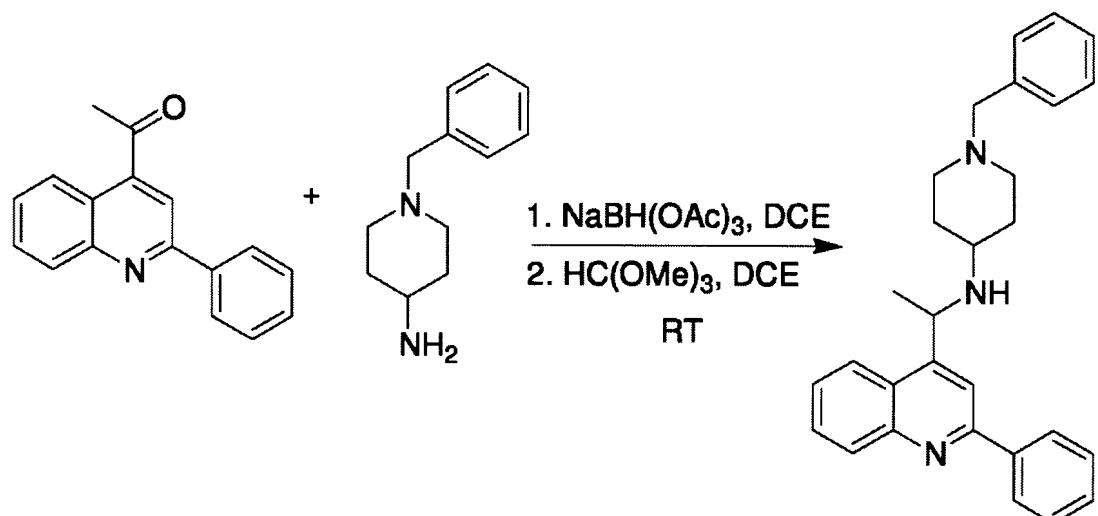
【0555】

XXXIV - 1 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル)
アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (XXXIV - 1) :

20

【0556】

【化181】



30

【0557】

262 mg (1.06 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリン (小項目 XI - 1 に記載の通りに調製) に、窒素下で、260 μl (1.27 mmol) の 1 - ベンジル - 4 - アミノピペリジン、382 mg (1.8 mmol) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び 5 ml の 1 , 2 - ジクロロエタンを加えた。12 時間室温で攪拌した後、反応が完了していなかったため；トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及びオルトギ酸トリメチル (それぞれ 1 等量) を加え、この反応混合物をさらに一晩室温で攪拌した。この混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解させた。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、505 mg の黄色油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25 g - ジクロロメタン / メタノール

40

50

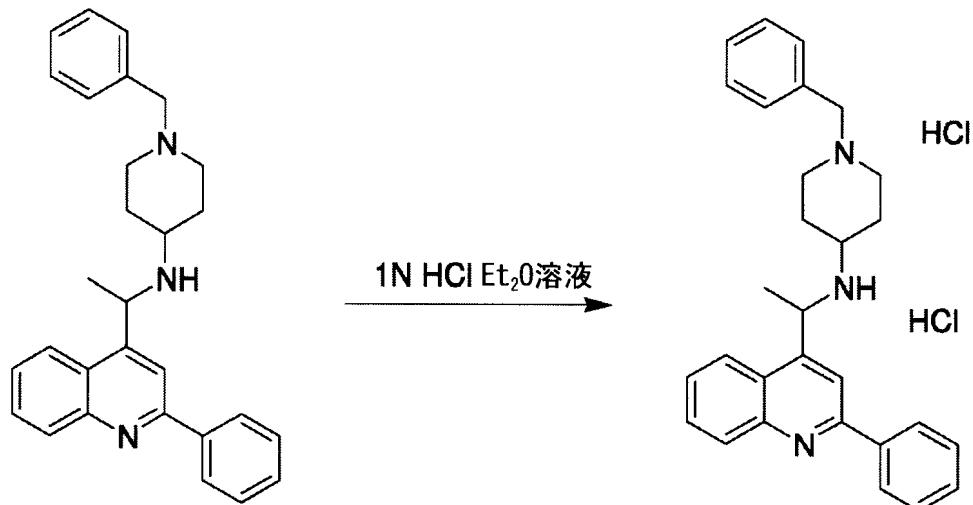
95 : 5) によって精製して、182 mg の非純粋な油を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(10 g -トルエン / 酢酸エチル 95 : 5 + 1% トリエチルアミン)によってさらに精製して、不純物を含有する90 mg の黄色油を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(5 g - 酢酸エチル 100%)による新規の精製によって、2-フェニル-4-{1-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノ]-エタ-1-イル}キノリンと一致する37 mg (収率8%) の無色の油を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.15$ 分、(ES+) $C_{29}H_{31}N_3$ 理論値 421; 実測値 422 [M+H]、純度 99%。 1H NMR (300 MHz, CD₃OD)。

【0558】

XXXIV-2 / 2-フェニル-4-{1-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノ]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩(XXXIV-2):

【0559】

【化182】



【0560】

300 μ l の無水ジクロロメタン中の37 mg (0.09 mmol) の2-フェニル-4-{1-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノ]-エタ-1-イル}キノリンの溶液に、アルゴン下で、260 μ l (0.26 mmol) のエーテル中1N HCl 溶液を加えた。この溶液を1時間室温で攪拌して、沈殿物を形成させた。この固体を濾過し、純水中で可溶化し、この溶液を NaIgene 0.2 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2-フェニル-4-{1-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノ]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩と一致する25.5 mg (収率59%) のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.18$ 分、(ES+) $C_{29}H_{31}N_3$ 理論値 421; 実測値 422 [M+H]、純度 99%。 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ 及び DMSO-d₆+D₂O)。

【0561】

実施例35:

7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[(N-ベンジル-ピペリジン-4-イル)アミノ]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩の調製(XXXV-2):

【0562】

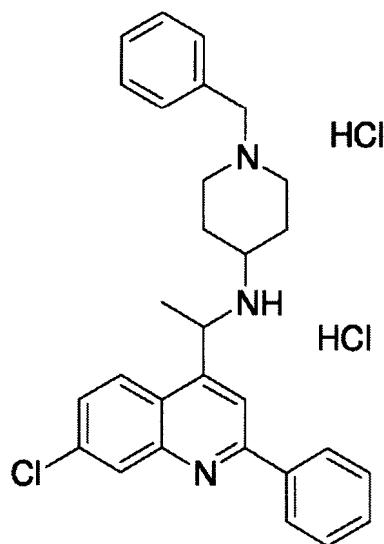
10

20

30

40

【化183】

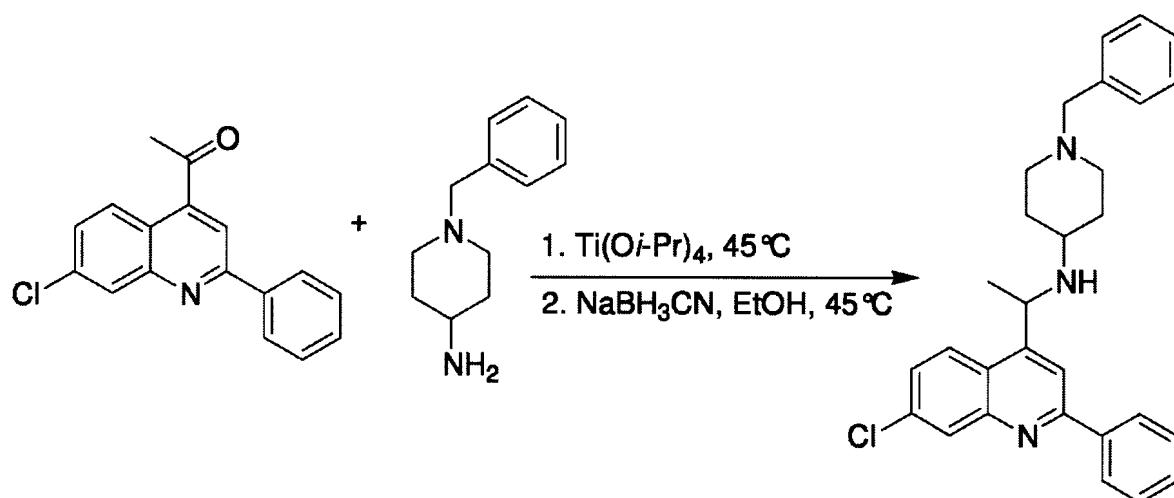


【0563】

X X X V - 1 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X X V - 1) :

【0564】

【化184】



【0565】

133 mg (0.47 mmol) の 4 - アセチル - 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン (小項目 X V I - 2 に記載のプロトコルに従って調製) に、2 ml のジクロロメタン中の 144 μl (0.71 mmol) の 1 - ベンジル - 4 - アミノピペリジンの溶液を加えた。この混合物を真空下で濃縮し、197 μl (0.66 mmol) のチタン (IV) イソブロポキシドをアルゴン下で加えた。この混合物を 4 時間 30 分間 45 °C で加熱した。次に、この反応混合物を冷却し、2 ml の無水エタノールで希釈し、65 mg (1.04 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。得られた反応混合物を 4 時間 45 °C で、次に 14 時間室温で、加熱した。この混合物を 20 ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した

。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、375mgの褐色の油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／エタノール95.5:0.5）によって精製して、140mgの非純粋な褐色の油を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（Biologe 9g - 酢酸エチル100%）によってさらに精製した。不純物を含有する新たな黄色油（65mg）を回収し、これをシリカC18逆相カラムBiologe（4g - 水／メタノール+10%トリエチルアミン、25:75）によって精製した。7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[（N-ベンジル-ピペリジン-4-イル）アミノ]-エタ-1-イル}キノリンと一致する、2つの画分：15mg（純度91% - LCMS $M+1 = 456 / 458$ ）及び16mg（純度88% - LCMS $M+1 = 456 / 458$ ）を回収し、次のステップで処理するために集めた。HPLC-MS：条件D： $t_r = 6.09$ 分、（ES+） $C_{29}H_{30}ClN_3$ 理論値455/457；実測値456/458 [$M+H$]。¹H NMR（300MHz、CD₃OD）。

10

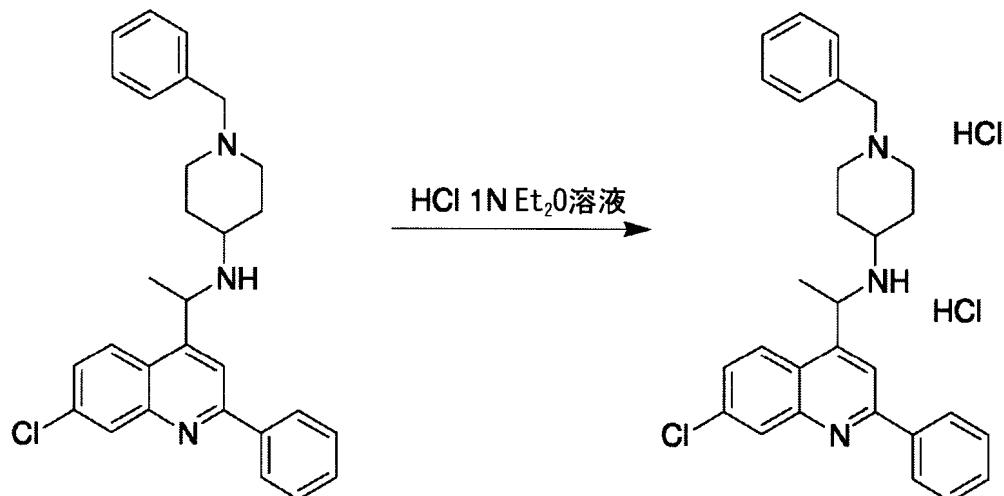
【0566】

XXXV-2/7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[（N-ベンジル-ピペリジン-4-イル）アミノ]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩（XXXV-2）：

【0567】

【化185】

20



30

【0568】

0.1mlの無水ジクロロメタン中の30mg（0.07mmol）の7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[（N-ベンジル-ピペリジン-4-イル）アミノ]-エタ-1-イル}キノリンの溶液に、アルゴン下で、200μl（0.2mmol）のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を1時間30分間室温で攪拌して、沈殿物を形成させた。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、純水中で可溶化し、この溶液をNaIogen e 0.2μm PTFEシリングフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[（N-ベンジル-ピペリジン-4-イル）アミノ]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩と一致する23mg（収率66%）のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS：条件D： $t_r = 6.16$ 分、（ES+） $C_{29}H_{30}ClN_3$ 理論値455/457；実測値456/458 [$M+H$]、純度97%。¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆及びDMSO-d₆+D₂O）。

40

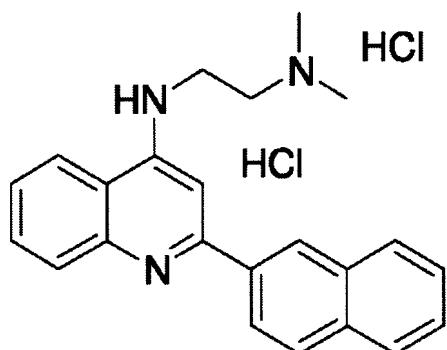
【0569】

実施例36：

N^1, N^1 -ジメチル-N²-（2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル）-エタン-1,2-ジアミン塩酸塩の調製（XXXVI-2）：

50

【0570】
【化186】



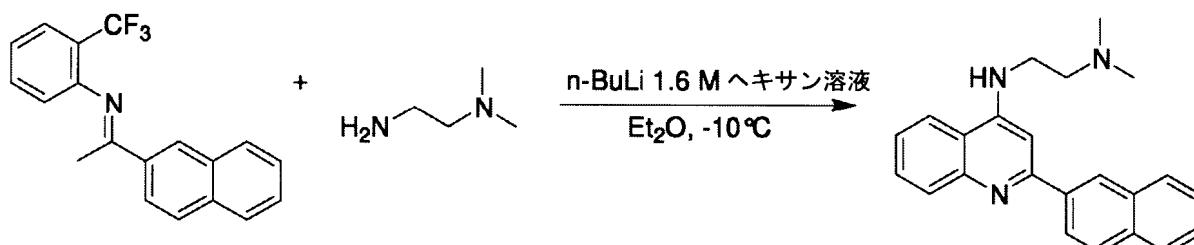
10

【0571】

XXXVI-1 / N¹, N¹-ジメチル-N²-(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1, 2-ジアミン (XXXVI-1) :

【0572】
【化187】

20



30

【0573】

29 mLの無水エーテル中の1.65 mL (15.19 mmol)のN¹, N¹-ジメチルエチレンジアミンの溶液に、-10°、窒素下で、9.49 mL (15.19 mmol)のヘキサン中1.6 M n-ブチルリチウム溶液を加えた。この反応混合物を20分間-10°で攪拌し、9 mLの無水エーテル中の0.952 g (3.04 mmol)のベンズエナミン、2-トリフルオロメチル-N-[1-(2-ナフタレニル)エチリデン]-（小項目VI-1に記載のプロトコルに従って調製）の溶液を加えた。45分間-10°で攪拌した後、この混合物を冷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.01 gの褐色の油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（シクロヘキサン/エタノール/トリエチルアミン9:0.5:0.5）によって精製して、N¹, N¹-ジメチル-N²-(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1, 2-ジアミンと一致する368 mg (収率35%)の黄色油を得た。HPLC-MS：条件D：t_r = 4.30分、(ES+) C₂₃H₂₃N₃ 理論値341；実測値342 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

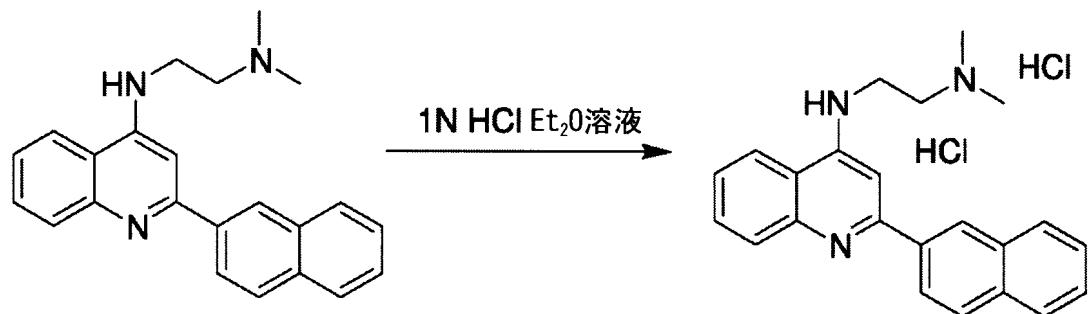
40

【0574】

XXXVI-2 / N¹, N¹-ジメチル-N²-(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1, 2-ジアミン二塩酸塩 (XXXVI-2) :

【0575】

【化188】



10

【0576】

0.5m1の無水ジクロロメタン及び1m1の無水エーテルの混合物中の52mg(0.152mmol)のN¹,N¹-ジメチル-N²-(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミンの溶液に、窒素下で、1m1のエーテル中1N HCl溶液を加えた。この溶液を1時間30分間室温で攪拌して、褐色の沈殿物を形成させ、これを濾過し、エーテルで洗浄して、N¹,N¹-ジメチル-N²-(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミン二塩酸塩と一致する63mg(定量的収率)の褐色の固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.62分、(ES+) C₂₃H₂₃N₃ 理論値341; 実測値342[M+H]、純度99%。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆及びDMSO-d₆+D₂O)。

20

【0577】

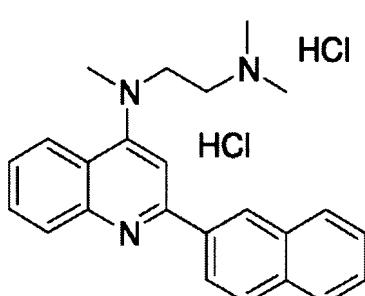
実施例37:

N¹,N¹,N²-トリメチル-N²-(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミン塩酸塩の調製(XXXVII-2):

【0578】

【化189】

30



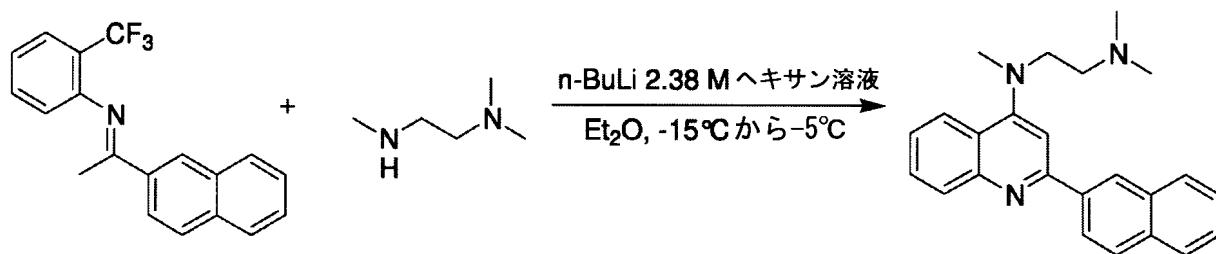
40

【0579】

XXXVII-1/N¹,N¹,N²-トリメチル-N²-(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミン(XXXVII-1):

【0580】

【化190】



10

【0581】

20 ml の無水エーテル中の 1.14 ml (9.08 mmol) の N^1, N^1, N^2 -トリメチルエチレンジアミンの溶液に、-15、アルゴン下で、3.81 ml (9.08 mmol) のヘキサン中 2.38 M n-ブチルリチウム溶液を加えた。この混合物を 15 分間 -15 で攪拌し、10 ml の無水エーテル中の 0.712 g (2.27 mmol) のベンズエナミン、2-トリフルオロメチル-N-[1-(2-ナフタレンイル)エチリデン]- (小項目 V I - 1 に記載のプロトコルに従って調製) の溶液を加えた。2 時間 -15 ~ -5 で攪拌した後、この混合物を冷水でクエンチし、次にエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の油を得た。この化合物をシリカ C 18 逆相カラム Biotage (31 g - アセトニトリル / 水 3 : 7 から 7 : 3 への勾配) によって精製して、 N^1, N^1, N^2 -トリメチル- N^2 - (2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミンと一致する 101 mg (収率 12%) の黄色油を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 4.66$ 分、(ES+) $C_{24}H_{25}N_3$ 理論値 355；実測値 356 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

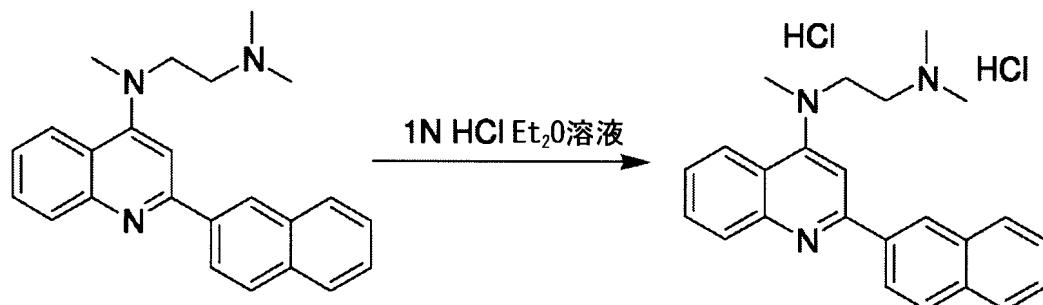
【0582】

$\text{XXXVII-2/N}^1, N^1, N^2$ -トリメチル- N^2 - (2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミン二塩酸塩 (XXXVII-2) :

30

【0583】

【化191】



40

【0584】

2 ml の無水ジクロロメタン中の 95 mg (0.267 mmol) の N^1, N^1, N^2 -トリメチル- N^2 - (2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミンの溶液に、窒素下で、610 μ l のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で攪拌して、ゴム状沈殿物を得た。この沈殿物をエーテルで研和し、黄色固体を濾過し、純水中で可溶化し、この溶液を Naalgene 0.2 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥して、 N^1, N^1, N^2 -トリメチル- N^2 - (2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミン二塩酸塩

50

と一致する 5.2 mg (収率 4.5%) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 F : $t_r = 4.77$ 分、(ES+) $C_{24}H_{25}N_3$ 理論値 355；実測値 356 [M+H]、純度 98%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。

【0585】

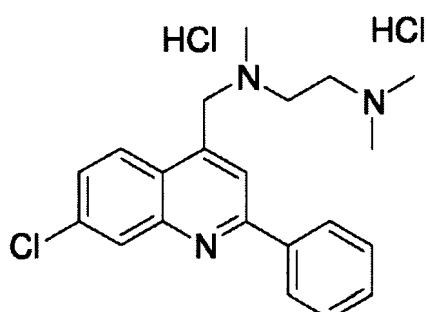
実施例 38 :

N^1, N^1, N^2 -トリメチル- N^2 -(2-フェニル-7-クロロ-キノリン-4-イルメチル)-エタン-1,2-ジアミン塩酸塩の調製 (XXXVII-2) :

【0586】

【化192】

10



20

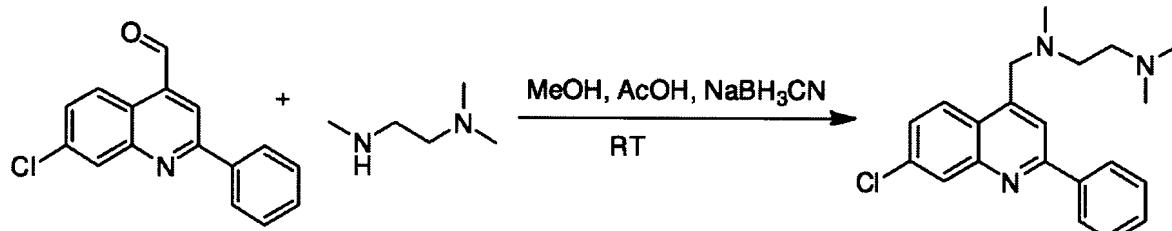
【0587】

XXXVII-1 / N^1, N^1, N^2 -トリメチル- N^2 -(2-フェニル-7-クロロ-キノリン-4-イルメチル)-エタン-1,2-ジアミン (XXXVII-1) :

【0588】

【化193】

30



【0589】

10 ml の無水メタノール中の 200 mg (0.75 mmol) の 7-クロロ-2-フェニル-キノリン-4-カルバルデヒド (小項目 XVI-4 に記載のプロトコルに従って得た) の溶液に、104 μ l (0.82 mmol) の N^1, N^1, N^2 -トリメチルエチレンジアミン及び 3 滴の酢酸を加えた。2 時間室温で攪拌した後、57 mg (0.9 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた混合物を窒素下で 14 時間室温で攪拌した。この反応混合物を 10% の炭酸水素ナトリウムを含有する 30 ml の水に注ぎ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、262 mg の黄色油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25 g - ジクロロメタン 100% からジクロロメタン / 酢酸エチル 9 : 1 への勾配) によって精製して、144 mg の非純粋な黄色油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10 g - 石油エーテル、次にクロロホルム / エタノール 9 : 1、次にエタノール / トリエチルアミン 99 : 1 で溶出) によってさらに精製して、108 mg の非純粋な黄色油を得た。シリカ C 18 逆相カラム Biotage (5.5 g - 水 / メタノール 1 : 1 から 0 : 1 への勾配) による新たな精製によって、 N^1, N^1, N^2

40

50

- トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメチル) - エタン - 1 , 2 - ディアミンと一致する 63 mg (収率 24 %) の淡黄色の油を得た。 HPLC - MS : 条件 D : t_r = 6.07 分、 (ESI+) C₂₁H₂₄C₁N₃ 理論値 353 ; 実測値 354 [M + H] 、純度 98 % 。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

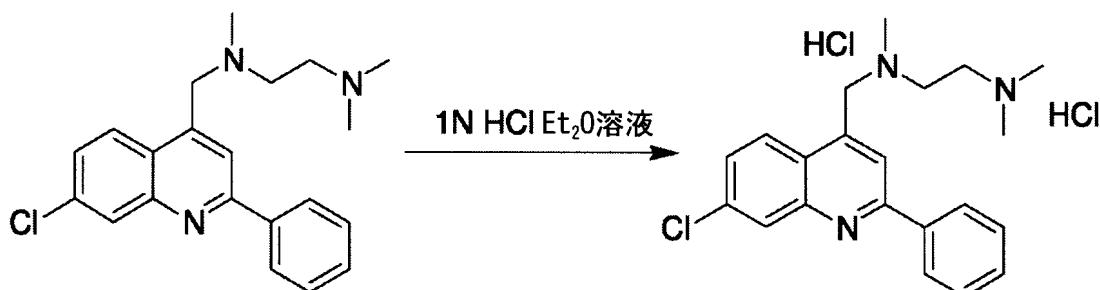
【 0590 】

XXXVII - 2 / N¹, N¹, N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメチル) - エタン - 1 , 2 - ディアミン二塩酸塩 (XXXVII - 2) :

【 0591 】

【 化 194 】

10



20

【 0592 】

4 ml の無水ジクロロメタン中の 60 mg (0.17 mmol) の N¹, N¹, N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメチル) - エタン - 1 , 2 - ディアミンの溶液に、窒素下で、340 μl のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で攪拌し、真空下で濃縮して、残渣を得て、これをエーテルで研和した。黄色固体を濾過し、純水中で可溶化し、この溶液を NaIgene 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、65 mg の淡黄色の固体化合物を得た。この生成物をエタノール中で可溶化し、この溶液を石油エーテルで処理して、N¹, N¹, N² - トリメチル - N² - (2 - フェニル - 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルメチル) - エタン - 1 , 2 - ディアミン二塩酸塩と一致する 40 mg (収率 55 %) の白色固体化合物を沈殿させた。 HPLC - MS : 条件 D : t_r = 6.14 分、 (ESI+) C₂₁H₂₄C₁N₃ 理論値 353 ; 実測値 354 [M + H] 、純度 > 95 % 。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ 及び D₂O)。

30

【 0593 】

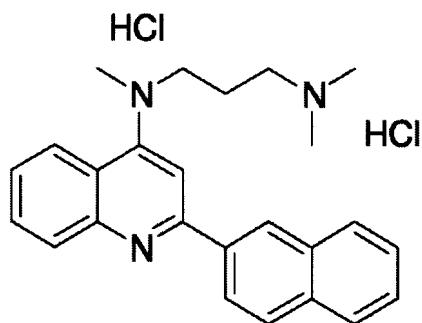
実施例 39 :

N¹, N¹, N³ - トリメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) - キノリン - 4 - イル] - プロパン - 1 , 3 - ディアミン塩酸塩の調製 (XXXIX - 2) :

【 0594 】

40

【化195】



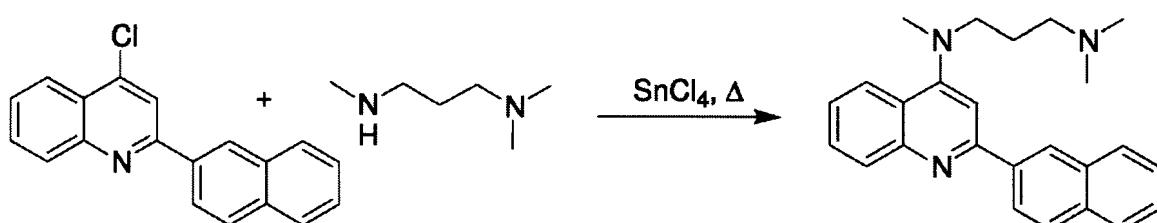
10

【0595】

XXXIX-1 / N¹, N¹, N³-トリメチル-N³-[2-(ナフタレン-2-イル)-キノリン-4-イル]-プロパン-1, 3-ジアミン(XXXIX-1) :

【0596】

【化196】



20

【0597】

185 mg (0.638 mmol) の 2-(2-ナフチル)-4-クロロ-キノリン(小項目V I - 4 に記載のプロトコルに従って得た) 及び 3.1 g (26.81 mmol) の N¹, N¹, N³-トリメチルプロパン-1, 3-ジアミンの混合物に、アルゴン下で、150 μl (1.277 mmol) の塩化スズ(IV)を加えた。この混合物を 14 時間加熱還流し、次に 1 N NaOH 水溶液でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、545 mg の褐色の油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(20 g - ジクロロメタン/メタノール 98 : 2 から 97 : 3への勾配)によって精製して、125 mg の非純粋な黄色油を得た。この生成物を石油エーテルで研和して、N¹, N¹, N³-トリメチル-N³-[2-(ナフタレン-2-イル)-キノリン-4-イル]-プロパン-1, 3-ジアミンと一致する 109 mg (収率 46%) のオレンジ色の油を得た。HPLC-MS : 条件 D : t_r = 4.78 分、(ES+) C₂₅H₂₇N₃ 理論値 369 ; 実測値 370 [M+H]、純度 94%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

30

40

【0598】

XXXIX-2 / N¹, N¹, N³-トリメチル-N³-[2-(ナフタレン-2-イル)-キノリン-4-イル]-プロパン-1, 3-ジアミン二塩酸塩(XXXIX-2) :

【0599】

【化197】



10

【0600】

4 ml の無水ジクロロメタン中の 9.5 mg (0.26 mmol) の N¹, N¹, N³-トリメチル-N³-[2-(ナフタレン-2-イル)-キノリン-4-イル]-プロパン-1,3-ジアミンの溶液に、アルゴン下で、526 μl のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をエタノール中で可溶化し、石油エーテルをこの溶液に加えて、黄色固体生成物を沈殿させた。この固体生成物を濾過し、純水中で可溶化し、この溶液を NaI gene 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過して、次に凍結乾燥して、8.4 mg の非純粋な黄色固体を得た。この化合物をジクロロメタンで研和し、濾過により回収した固体化合物を純水中で可溶化し、凍結乾燥して、N¹, N¹, N³-トリメチル-N³-[2-(ナフタレン-2-イル)-キノリン-4-イル]-プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩と一致する 6.2 mg (収率 53%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : t_r = 4.75 分、(ES+) C₂₅H₂₇N₃ 理論値 369；実測値 370 [M + H]、純度 89% UV - 99% D E D L。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ 及び DMSO-d₆ + D₂O)。

20

【0601】

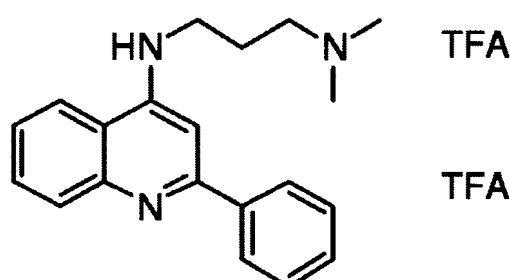
実施例 40 :

30

N¹, N¹-ジメチル-N³-(2-フェニルキノリン-4-イル)プロパン-1,3-ジアミントリフルオロ酢酸塩の調製 (XL-2) :

【0602】

【化198】



40

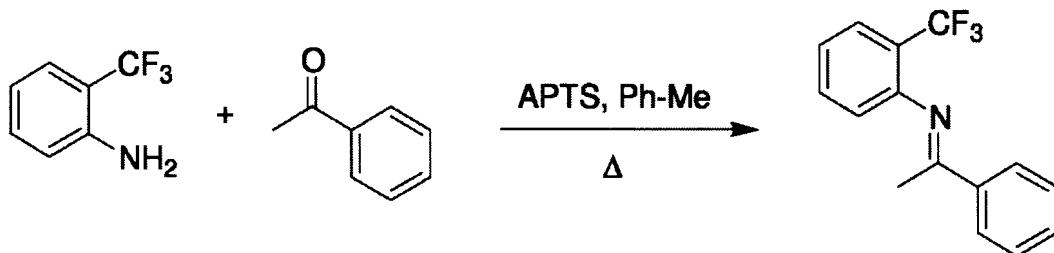
【0603】

XL-1 / ベンゼンアミン, 2-トリフルオロメチル-N-(1-フェニルエチリデン) - :

【0604】

50

【化199】



10

【0605】

ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、窒素下で、5 g (31.03 mmol) の 2 - トリフルオロメチル - アニリン、4.85 g (40.34 mmol) のアセトフェノン、150 mg の p - トルエンスルホン酸一水和物及び 150 ml の脱水トルエンを順次加えた。この混合物を 14 時間加熱還流し、濃縮して、5.95 g の未精製残渣を得た。この未精製残渣をバルブ・ツー・バルブ・クーゲルロール装置 (bulb to bulb Kugelrohr apparatus) を用いた蒸留によって精製して、ベンズエナミン、2 - トリフルオロメチル - N - (1 - フェニルエチリデン) - と一致する 2.34 g (収率 28 %) の黄色油を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

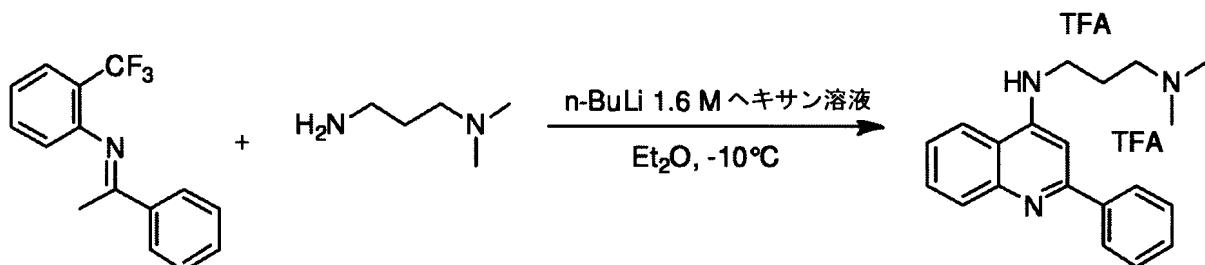
20

【0606】

X L - 2 / N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミントリフルオロ酢酸塩 (X L - 2) :

【0607】

【化200】



30

93 ml の無水エーテル中の 5.6 ml (44.4 mmol) の N¹, N¹ - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミンの溶液に、-10、窒素下で、28 ml (44.4 mmol) のヘキサン中 1.6 M n - ブチルリチウム溶液を加えた。この混合物を 2 時間 - 10 で攪拌し、17 ml の無水エーテル中の 2.34 g (8.88 mmol) のベンズエナミン、2 - トリフルオロメチル - N - (1 - フェニルエチリデン) - の溶液を加えた。1 時間 - 10 で攪拌した後、この混合物を冷水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3.14 g の褐色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (150 g - シクロヘキサン / エタノール / トリエチルアミン 9 : 0.5 : 0.5) によって精製して、小画分 (79.5 mg) の非純粋な黄色油を回収した。この化合物を半分取 HPLC によって精製して、N¹, N¹ - ジメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミンのトリフルオロ酢酸塩と一致する 32 mg (収率 1 %) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 E : t_r = 12.54 分、(ES+) C₂₀H₂₃N₃ 理論値 305；実測値 306 [M + H]、純度 > 99 %。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, DMSO-d₆)。

40

50

D_6 及び DMSO - $\text{d}_6 + \text{D}_2\text{O}$)。

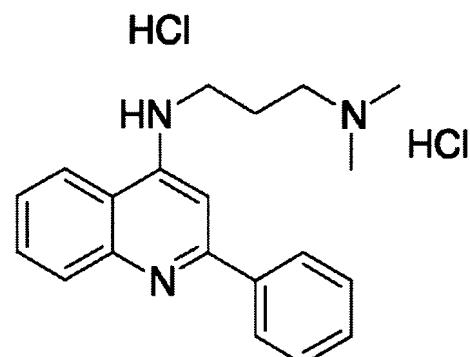
【0608】

実施例 41 :

N^1, N^1 -ジメチル- N^3 - (2-フェニルキノリン-4-イル) プロパン-1,3-ジアミン塩酸塩の調製 (XL-2) :

【0609】

【化201】



10

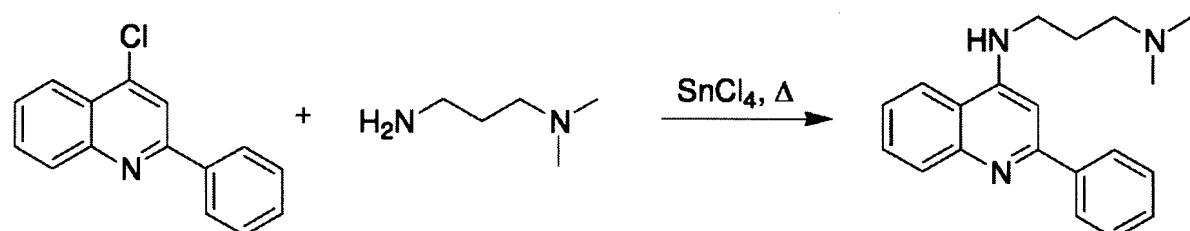
20

【0610】

XL-I-1 / N^1, N^1 -ジメチル- N^3 - (2-フェニルキノリン-4-イル) プロパン-1,3-ジアミン (XL-I-1) :

【0611】

【化202】



30

40

【0612】

500 mg (2.09 mmol) の 4-クロロ-2-フェニルキノリン及び 11 ml (87.8 mmol) の N^1, N^1 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミンの混合物に、アルゴン下で、99 μ l (0.84 mmol) の塩化スズ (IV) を加えた。この混合物を 28 時間加熱還流した。反応が完了しなかったため、99 μ l の塩化スズ (IV) をさらに加え、この反応混合物を 3 日間加熱還流した。反応を 100 ml の水でクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 g - ジクロロメタン / メタノール 98 : 2 から 95 : 5 (+ 1% NH_4OH) への勾配) によって精製して、 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 - (2-フェニルキノリン-4-イル) プロパン-1,3-ジアミンと一致する 553 mg (収率 86%) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 3.90$ 分、(ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3$ 理論値 305；実測値 306 [M+H]、純度 97%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【0613】

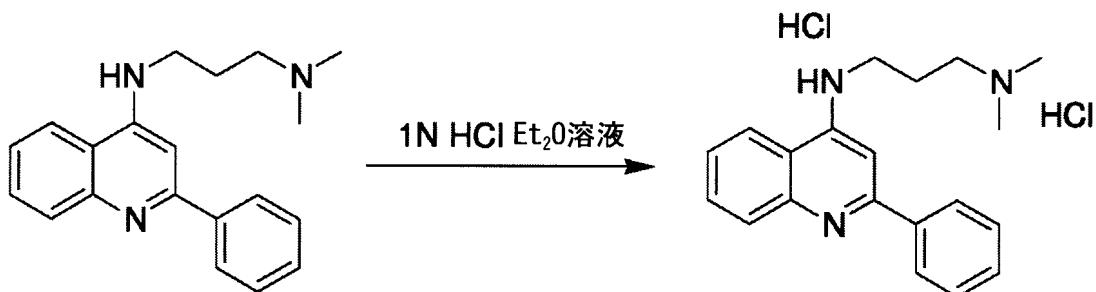
XL-I-2 / N^1, N^1 -ジメチル- N^3 - (2-フェニルキノリン-4-イル) プロパン

50

- 1 , 3 - ディアミン二塩酸塩 (X L I - 2) :

【 0 6 1 4 】

【 化 2 0 3 】



10

【 0 6 1 5 】

20 ml の無水ジクロロメタン中の 515 mg (1 . 687 mmol) の N¹ , N¹ - ディメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ディアミンの溶液に、窒素下で、3 . 4 ml のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、真空下で濃縮して、残渣を得て、これをジクロロメタンで研和した。黄色固体を濾過し、純水中で可溶化し、この溶液を Nalgene 0 . 2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、N¹ , N¹ - ディメチル - N³ - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1 , 3 - ディアミン二塩酸塩と一致する 559 mg (収率 87 %) のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 E : t_r = 12 . 3 7 分、(E S +) C₂₀H₂₃N₃ 理論値 305 ; 実測値 306 [M + H] 、純度 97 % 。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ 及び DMSO - d₆ + D₂O) 。

20

【 0 6 1 6 】

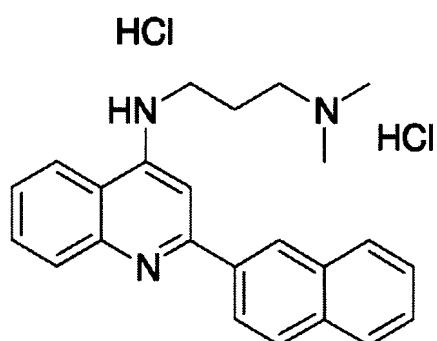
実施例 4 2 :

N¹ , N¹ - ディメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル] プロパン - 1 , 3 - ディアミン塩酸塩の調製 (X L I I - 2) :

30

【 0 6 1 7 】

【 化 2 0 4 】



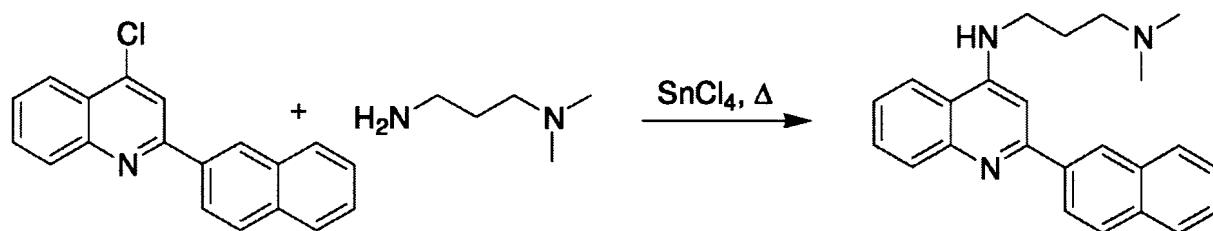
40

【 0 6 1 8 】

X L I I - 1 / N¹ , N¹ - ディメチル - N³ - [2 - (ナフタレン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル] プロパン - 1 , 3 - ディアミン (X L I I - 1) :

【 0 6 1 9 】

【化205】



【0620】

109mg (0.38mmol) の 2-(2-ナフチル)-4-クロロ-キノリン（小項目V I - 4 に記載のプロトコルに従って得た）及び 2ml (15.9mmol) の N^1, N^1 -ジメチルプロパン-1,3-ジアミンの混合物に、アルゴン下で、18 μ l (0.15mmol) の塩化スズ (I V) を加えた。得られた反応混合物を 24 時間加熱還流した。反応が完了しなかったため、40 μ l の塩化スズ (I V) をさらに加え、得られた反応混合物を 8 時間加熱還流した。次に、反応を 20ml の水でクエンチし、対応する混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカC18逆相カラム Bi otage (17g - アセトニトリル / 水 2 : 8 から 100% 水への勾配) によって精製して、 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -[2-(ナフタレン-2-イル)キノリン-4-イル]プロパン-1,3-ジアミンと一致する 39mg (収率 28%) の黄色油を得た。HPLC-MS：条件D : t_r = 4.65 分、(ES+) C₂₄H₂₅N₃ 理論値 355；実測値 356 [M+H]、純度 98%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

20

【0621】

X L I I - 2 / N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -[2-(ナフタレン-2-イル)キノリン-4-イル]プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 (X L I I - 2) :

【0622】

【化206】

30



40

【0623】

1ml の無水ジクロロメタン中の 39mg (0.11mmol) の N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -[2-(ナフタレン-2-イル)キノリン-4-イル]プロパン-1,3-ジアミンの溶液に、窒素下で、230 μ l のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。1 時間室温で攪拌した後、沈殿物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。次に黄色固体生成物をエーテルで研和して、 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -[2-(ナフタレン-2-イル)キノリン-4-イル]プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩と一致する 17mg (収率 36%) のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS：条件D : t_r = 4.79 分、(ES+) C₂₄H₂₅N₃ 理論値 355；実測値 356 [M+H]、純度 97%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆ 及び DMSO-d₆ + D₂O)。

50

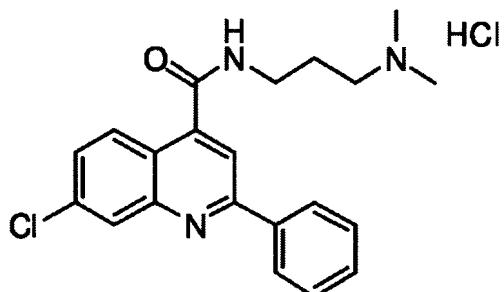
【0624】

実施例43：

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド塩酸塩の調製(XLII-2)：

【0625】

【化207】



10

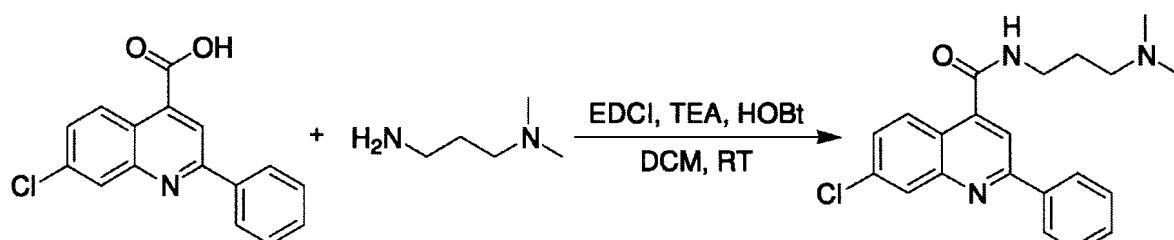
【0626】

XLII-1 / N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド(XLII-1)：

【0627】

【化208】

20



30

【0628】

10 ml の無水ジクロロメタン中の 375 mg (1.321 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸（小項目 XLII-1 に記載のプロトコルに従って調製）の溶液に、アルゴン下で、297 μl (1.98 mmol) のトリエチルアミン、304 mg (1.585 mmol) の 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及び 214 mg (1.585 mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾールを順次加えた。30 分間室温で攪拌した後、199 μl (1.585 mmol) の N¹, N¹-ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミンを加え、得られた反応混合物を 2 日間室温で攪拌し、次にジクロロメタンで希釈した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、762 mg のペースト状の黄色固体生成物を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 g - ジクロロメタン / メタノール 96 : 4 から 9 : 1 への勾配) によって精製して、310 mg の黄色気泡を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (20 g - ジクロロメタン / メタノール 95 : 5 から 9 : 1 への勾配) によってさらに精製して、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドと一致する 190 mg (収率 39%) のベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS：条件 D : t_r = 6.26 分、(ES+) C₂₁H₂₂C₁N₃O 理論値 367；実測値 368 [M + H]⁺、純度 98%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

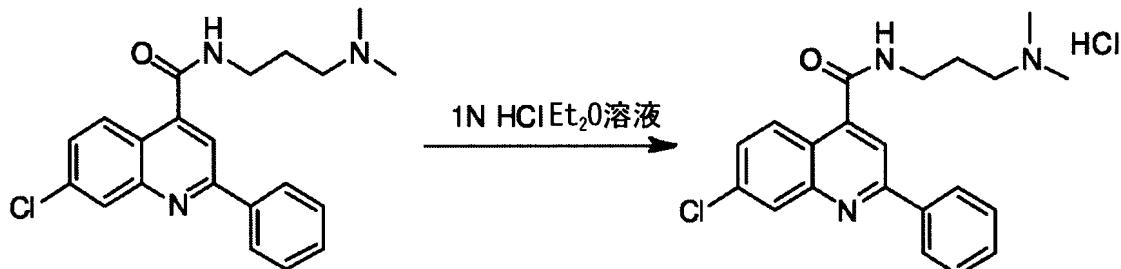
50

【0629】

X L I I I - 2 / N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (X L I I I - 2) :

【0630】

【化209】



【0631】

0.5 ml の無水ジクロロメタン中の 20 mg (0.054 mmol) の N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミドの溶液に、窒素下で、107 μl のエーテル中 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、真空下で濃縮して、残渣を得て、これをエーテルで研和した。黄色固体生成物を濾過し、純水中で可溶化し、この溶液を NaI gene 0.2 μm PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド塩酸塩と一致する 21 mg (収率 87 %) の淡いベージュ色の固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 6.37$ 分、(ES+) $C_{21}H_{22}ClN_3O$ 理論値 367 ; 実測値 368 [M + H] 、純度 > 99 %。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。

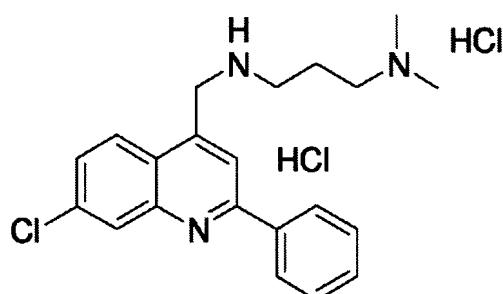
【0632】

実施例 44 :

N^1, N^1 -ジメチル- N^3 - (7-クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩の調製 (X L I V - 2) :

【0633】

【化210】



【0634】

X L I V - 1 / N¹, N¹-ジメチル- N^3 - (7-クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン (X L I V - 1) :

【0635】

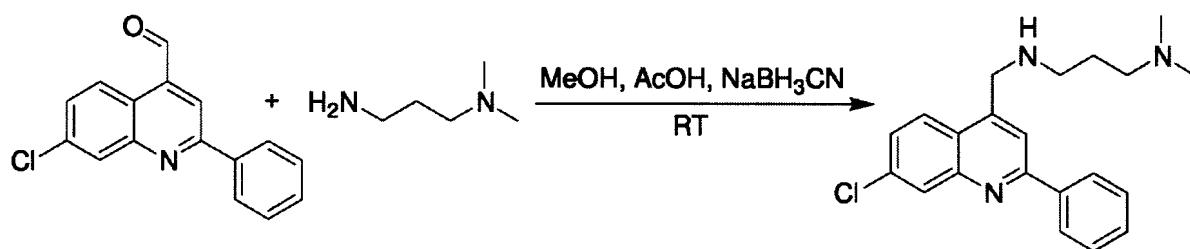
10

20

30

40

【化211】



10

【0636】

10 ml の無水メタノール中の 200 mg (0.75 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルバルデヒド (小項目 XVI - 4 に記載のプロトコルに従って調製) の溶液に、104 μ l (0.82 mmol) の N^1, N^1 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン及び 3 滴の酢酸を加えた。5 時間室温で攪拌した後、57 mg (0.9 mol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、この混合物をアルゴン下で 14 時間室温で攪拌した。この反応混合物を 10 % の炭酸水素ナトリウムを含有する 30 ml の水に注ぎ、次に水層をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、280 mg の褐色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (10 g - ジクロロメタン 100 % からジクロロメタン / 酢酸エチル 95 : 5への勾配) によって精製して、193 mg の非純粋なオレンジ色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (5 g - ジクロロメタン / メタノール 95 : 5 から 9 : 1への勾配、次にジクロロメタン / メタノール + 1 % NH_4OH 、9 : 1) によってさらに精製して、 N^1, N^1 - ジメチル - N^3 - (7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミンと一致する 127 mg (収率 48 %) のオレンジ色の油を得た。HPLC-MS：条件 D : $t_r = 5.19$ 分、(ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ 理論値 353 ; 実測値 354 [M + H] 、純度 > 95 %。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

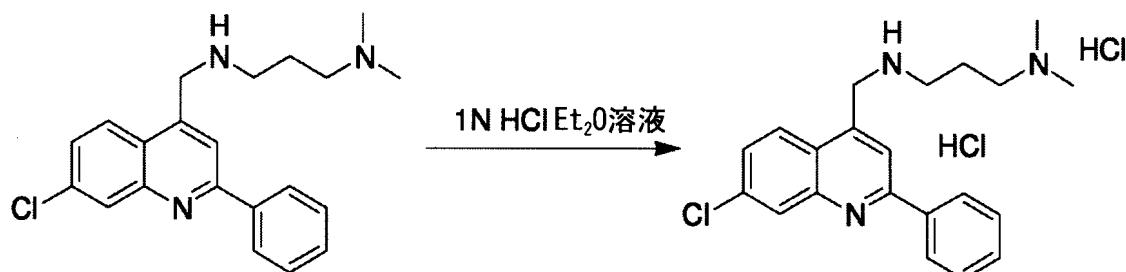
【0637】

30

XLIV - 2 / N^1, N^1 - ジメチル - N^3 - (7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン二塩酸塩 (XLIV - 2) :

【0638】

【化212】



40

【0639】

5 ml の無水ジクロロメタン中の 112 mg (0.316 mmol) の N^1, N^1 - ジメチル - N^3 - (7 - クロロ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルメチル) - プロパン - 1 , 3 - ジアミンの溶液に、アルゴン下で、950 μ l のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で攪拌し、真空下で濃縮して、固体化合物を得た。この固体化

50

合物をエタノール中の再結晶によって精製し、次に純水中で可溶化し、この溶液を n a l g e n e 0 . 2 μ m P T F E シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、N¹, N¹-ジメチル-N³-(7-クロロ-2-フェニルキノリン-4-イルメチル)-プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩と一致する 78 mg (收率 53%) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件 D: t_r = 5.45 分、(ES+) C₂₁H₂₄C1N₃ 理論値 353; 実測値 354 [M+H]⁺、純度 > 99%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ 及び DMSO-d₆+D₂O)。

【0640】

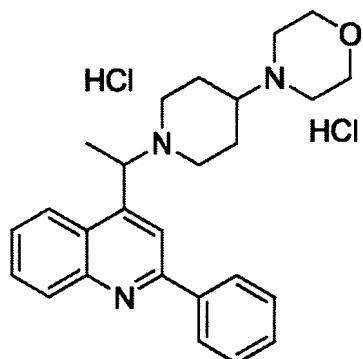
実施例 45 :

2-フェニル-4-{1-[4-(モルホリノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩の調製 (XLV-1) :

【0641】

【化213】

10



20

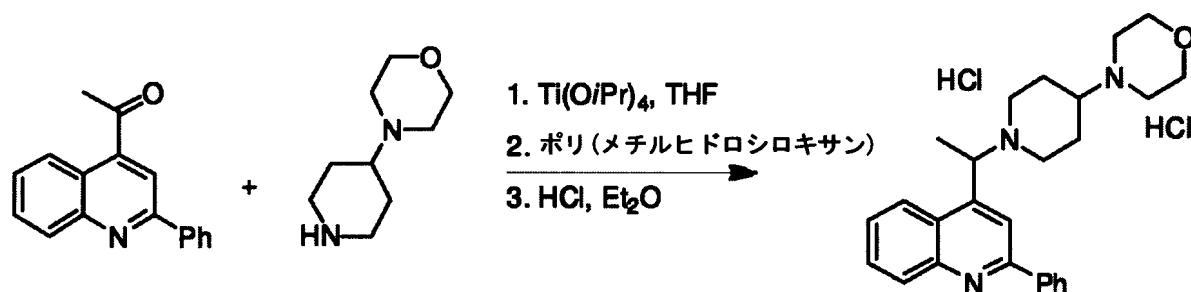
【0642】

XLV-1 / 2-フェニル-4-{1-[4-(モルホリノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩 (XLV-1) :

30

【0643】

【化214】



40

【0644】

20 mL の THF 中の 400 mg (1.61 mmol) の 4-アセチル-2-フェニルキノリン (例えば、小項目 XI-1 に記載のプロトコルに従って調製) の溶液に、アルゴン下で、293 mg (1.61 mmol) の 4-モルホリノピペリジン及び 0.63 mL (2.1 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、6 mL の THF 中の 0.183 mL (3.22 mmol) のポリ(メチルヒドロシリコン) の溶液を加えた。得られた反応混合物を室温で 20 時間攪拌した

50

。TLCによってモニターされた反応の完了の後 [MeOH : CHCl₃ (1 : 9)、4 - アセチル - 2 - フェニルキノリン R_f - 0.95、2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル}キノリン(遊離塩基) R_f - 0.5]、反応を 30 mL の 3 N NaOH 水溶液で慎重にクエンチし(活発なガス放出が開始時に起こった)、この混合物を 20 分間攪拌した。水層を AcOEt (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し(30 mL)、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。未精製残渣を MeOH : CHCl₃ (0.5 : 9.5) を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル}キノリン(遊離塩基)を溶出させた。2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル}キノリン(遊離塩基)をジエチルエーテルで希釈し、この溶液を 5 の 10 mL のジエチルエーテル中 HCl で処理した。次に、得られた溶液を 1 時間攪拌して、白色固体化合物を沈殿させた。固体化合物を濾取し、ヘキサンで洗浄して、2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル}キノリン二塩酸塩(180 mg、2 ステップ全体で収率 24%)をオフホワイト色の固体として得た。HPLC : 条件 A : t_r = 1.90 分、純度 > 99%、C₂₆H₃₁N₃O 理論値 401；実測値 402 [M + H]⁺。HPLC : 条件 C : t_r = 1.50 分、純度 > 99%、C₂₆H₃₁N₃O 理論値 401.2467；実測値 402.2542 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.91 (bs, 1H), 11.21 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.22 (m, 1H), 7.89 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.58 (m, 3H), 5.50 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.87 (d, 3H, J = 6.8 Hz)。

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) 154.99, 151.15, 138.96, 135.46, 133.15, 130.63, 130.35, 129.59, 128.90, 125.50, 123.70, 121.64, 120.38, 63.59, 59.66, 49.83, 49.64, 49.02, 23.53, 17.18

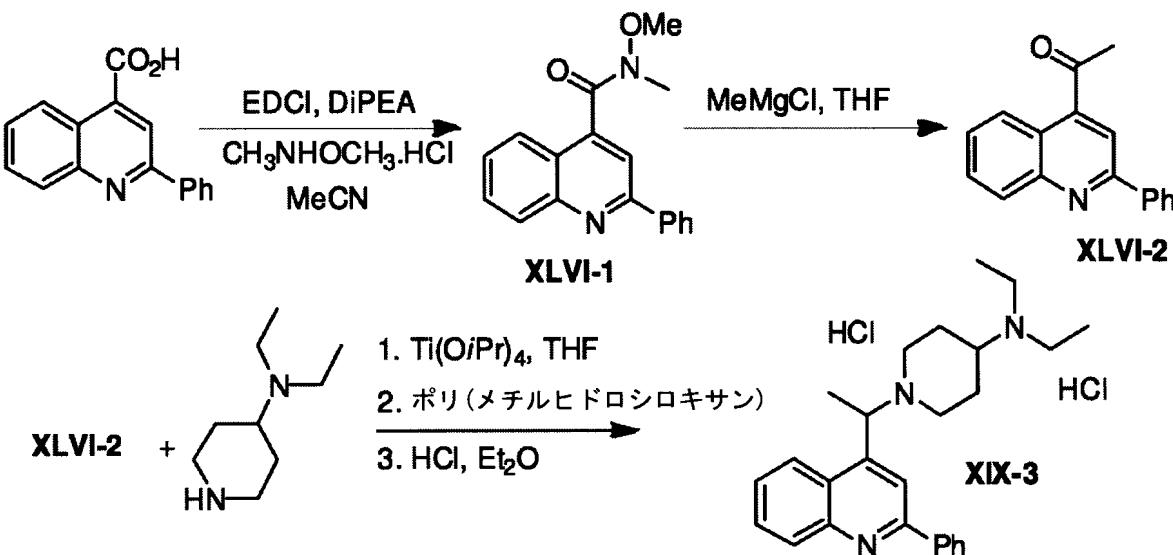
【0645】

実施例 46 :

ワンポットエナミン合成 - 還元手順)に従った 2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N,N - ディエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル}キノリン塩酸塩の調製(XIX - 3) :

【0646】

【化215】

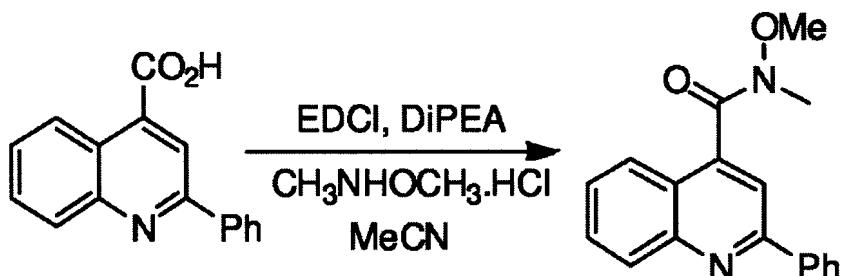


【0647】

X L V I - 1 / N - メトキシ - N - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド
:

【0648】

【化216】



10

【0649】

50 mLのアセトニトリル中の2.00 g (8.0 mmol)の2-フェニルキノリン-4-カルボン酸の溶液に、1.17 g (12 mmol)のN,O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩、2.30 g (12 mmol)のEDCI·HCl、2.1 mL (12 mmol)のDiPEAを加え、この反応混合物を20時間室温で攪拌した。反応の完了の後、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をDCM (100 mL)中に溶解し、この溶液を50 mLの1N HCl水溶液及び50 mLの1N NaOH水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し真空下で蒸発させて、1.5 g (粗生成物)のN-メトキシ-N-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドを得た。この粗生成物をさらなる精製無しで次のステップに移した。

20

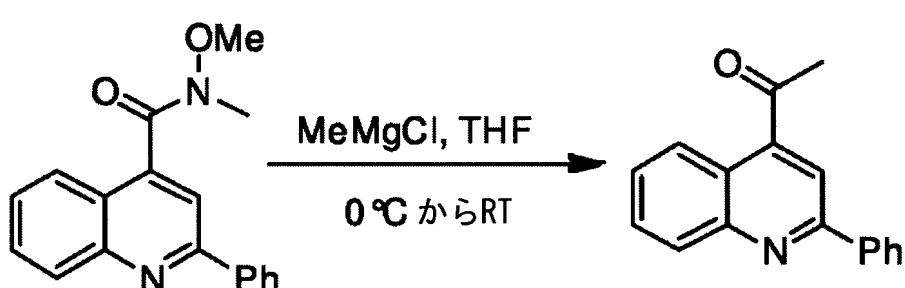
【0650】

X L V I - 2 / 4 - アセチル - 2 - フェニルキノリン :

【0651】

【化217】

30



40

【0652】

30 mLのTHF中の1.5 g (5.13 mmol)の未精製N-メトキシ-N-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドの溶液に、0でメチルマグネシウムクロリド (THF中3モル濃度溶液、5 mL、15 mmol)をゆっくりと加え、得られた反応混合物を5時間室温で攪拌した。TLCでモニターされた反応の完了の後 [AcOEt/ヘキサン2:8]、カルボキサミド R_f - 0.1、ケトン R_f - 0.7]、この反応混合物を50% AcOH水溶液 (20 mL)でクエンチし、50 mLの水で希釈し、次に2×50 mLのAcOEtで抽出した。合わせた有機層を50 mLのブライ恩で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。未精製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (AcOEt/ヘキサン2:8)によって精製して、4-アセチル

50

-2-フェニルキノリンと一致する1g(収率50%)の明るく一様な黄色の固体化合物を得た。R_f 0.7(石油エーテル/AcOEt 8:2)

HPLC: 条件A: t_r = 3.28分、純度 > 98%、(ES+) C₁₇H₁₄N O 理論値247；実測値248 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.42 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.19-8.16 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (td, 1H, J = 8.2 Hz, J' = 1.2 Hz), 7.59-7.49 (m, 4H), 2.82 (s, 3H)。

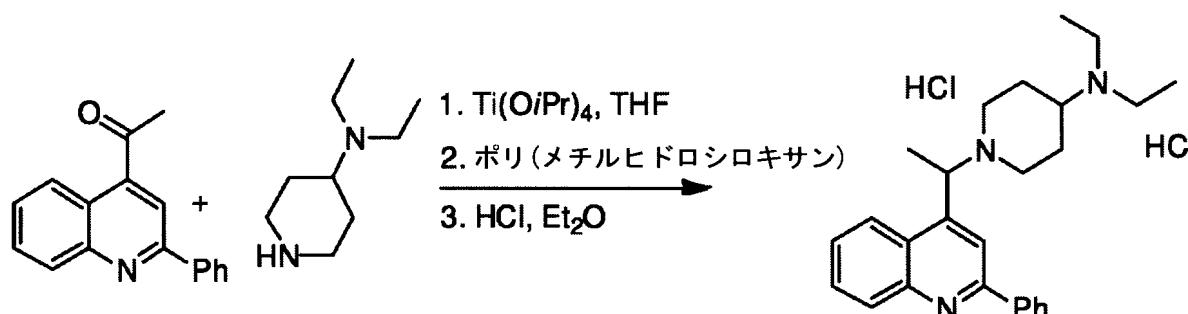
【0653】

XLVII-3 / 2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩(XIX-3):

10

【0654】

【化218】



20

【0655】

20mlのTHF中の400mg(1.61mmol)の4-アセチル-2-フェニルキノリンの溶液に、252mg(1.61mmol)の4-ジエチルアミノピペリジン、0.63mL(2.1mmol)のチタン(IV)イソプロポロキシドを加え、得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、6mlのTHF中の0.183mL(3.22mmol)のポリ-(メチルヒドロシロキサン)の溶液を加え、得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。TLCでモニターされた反応の完了の後[MeOH/CHCl₃ 1:9]、メチルケトン R_f - 0.95、XIX-2(XIX-3遊離塩基形態) R_f - 0.2]、反応を30mlの3N NaOH水溶液で慎重にクエンチし(活発なガス放出が開始時に起こった)、得られた混合物を20分間攪拌した。次に、水層を2×30mlのAcOEtで抽出し、合わせた有機層を30mlのブライ恩で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。未精製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(MeOH/CHCl₃ 1:9)によって精製して、XIX-2(XIX-3遊離塩基形態)を溶出させた。XIX-2(XIX-3遊離塩基形態)をジエチルエーテルで希釈し、この溶液を5の10mlのジエチルエーテル中HC1で処理した。次に、この溶液を1時間攪拌して、白色固体化合物を沈殿させた。固体を濾取し、ヘキサンで洗浄して、2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩と一致する170mg(3ステップ全体で収率23%)のオフホワイト色の固体を得た。

30

HPLC: 条件A: t_r = 1.95分、純度 > 98%、C₂₆H₃₃N₃ 理論値387；実測値388 [M+H]⁺。HPLC: 条件C: t_r = 1.43分、純度 > 98%、C₂₆H₃₃N₃ 理論値387.2674；実測値388.2748 [M+H]⁺。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.86 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (m, 3H), 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.87 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.55 (m, 3H), 5.44 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.31-3.01 (m, 7H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.22 (m, 6H)

50

)。

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): 157.04, 154.85, 140.65, 137.04, 134.91, 132.35, 132.05, 131.52, 131.11, 127.62, 126.51, 123.22, 62.05, 57.91, 53.04, 51.8, 47.26, 25.25, 24.86, 19.44, 10.93.

【0656】

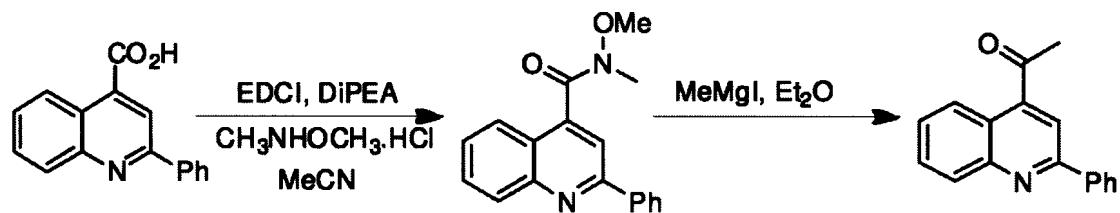
実施例47:

エナミン中間体合成、その後の触媒還元による、2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩の調製 (X I X - 3) :

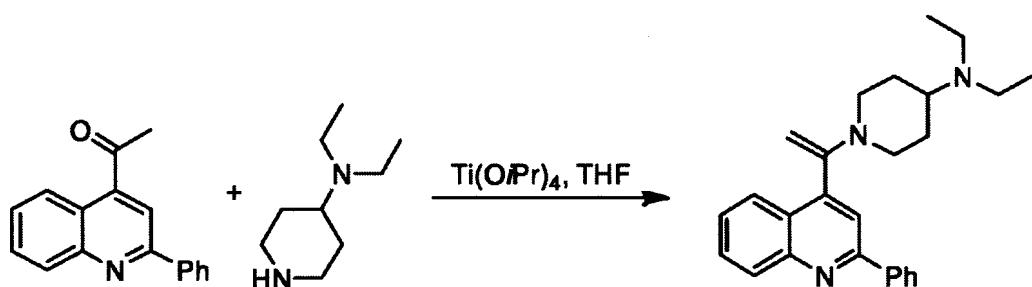
【0657】

【化219】

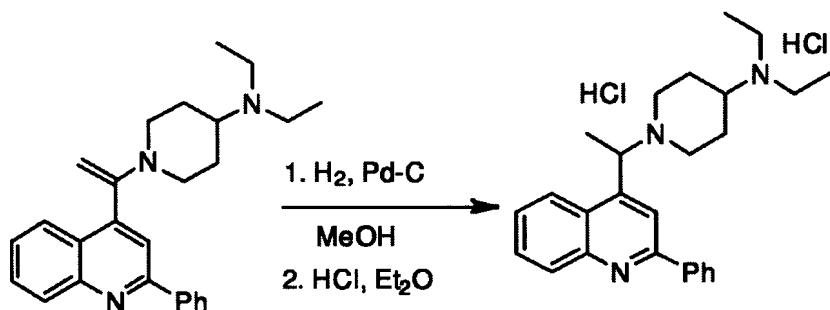
10



20



30



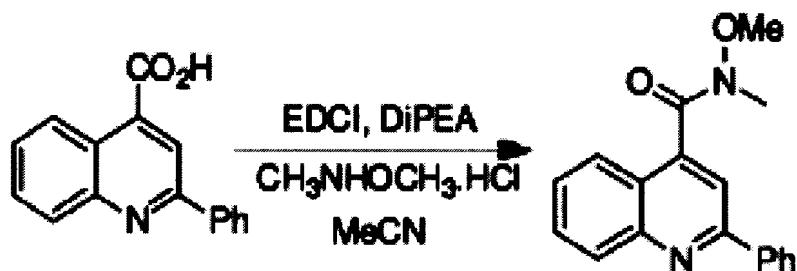
40

【0658】

X L V I I - 1 / N - メトキシ - N - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド :

【0659】

【化220】



10

125 mLのアセトニトリル中の5.0 g (20.0 mmol)の2-フェニル-キノリン-4-カルボン酸の溶液に、室温で、2.9 g (30 mmol)のN,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩、5.80 g (30 mmol)のEDCI·HCl及び液滴で7.8 mL (30 mmol)のDiPEAを加えた。この反応混合物を6時間室温で攪拌した。反応の完了の後、この混合物を250 mLのDCMで希釈し、125 mLの1N HCl水溶液及び125 mLの1N NaOH水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させて、N-メトキシ-N-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドと一致する5.8 g (粗生成物)の帯黄色の気泡を得た。この粗生成物をさらなる精製無しで次のステップに移した。HPLC：条件B： $t_r = 11.77$ 分、純度 > 85%。

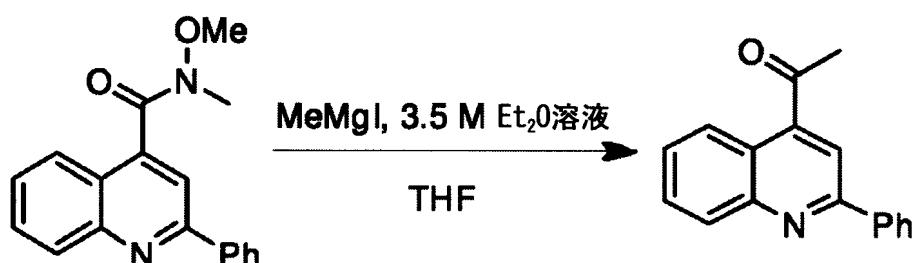
20

【0660】

XLVII-2/4-アセチル-2-フェニル-キノリン：

【0661】

【化221】



30

【0662】

76 mLのTHF中の3.8 g (13 mmol)のN-メトキシ-N-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドの溶液に、5 mLのヨウ化メチルマグネシウム (52.5 mmol、 Et_2O 中3.5モル濃度溶液)を、20分間、-10℃ (発熱+7℃)、ゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応を50 mLの50% AcOH水溶液でクエンチし、120 mLの水で希釈し、2×125 mLのAcOEtで抽出した。合わせた有機層を100 mLのブラインドで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させて、4.4 gの黄色固体を得た。未精製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/AcOEt 95:5から90:10への勾配溶離)によって精製して、4-アセチル-2-フェニル-キノリンと一致する2.7 g (2ステップにおいて収率84%)の淡黄色固体を得た。R_f 0.4 (石油エーテル-AcOEt 8/2)。HPLC：条件B： $t_r = 12.65$ 分、純度 > 99%。

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.42 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J' = 5 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.18 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.77 (td, 1H, J = 8.3 Hz, J' = 1.3 Hz), 7.56 (m, 4H), 2.81 (s, 3H)。

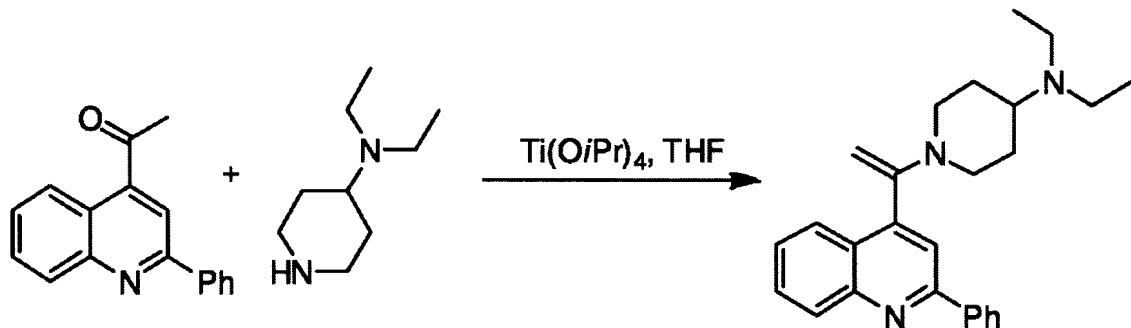
【0663】

X L V I I - 3 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - ビニル } キノリン :

【0664】

【化222】

10



20

【0665】

135 ml の T H E 中の 2.7 g (10.92 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニルキノリンの溶液に、1.9 ml (10.92 mmol) の 4 - ジエチルアミノピペリジン、4.2 mL (14.2 mmol) のチタン (IV) イソプロポポキシドを加え、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、反応を 200 ml の 3 N NaOH 水溶液で慎重にクエンチした（活発なガス放出が開始時に起こった）。水層を 3 × 200 ml の AcOEt で抽出し、合わせた有機層を 100 ml のブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させて、2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - ビニル } キノリンと一致する 3.8 g (未精製；収率 90%) の帯黄色の油を得た。この粗生成物をさらなる精製無して次のステップに移した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 典型的なエナミン水素イオンを有する粗生成物 8.43-8.38 (m, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.32 (bd, 1H, J = 12Hz), 2.63-2.51 (m, 8H), 1.74 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.07-0.90 (m, 6H)。

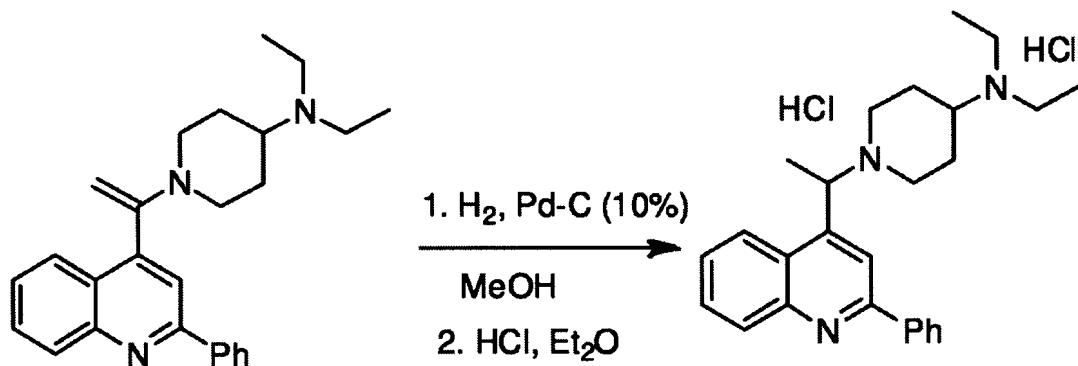
30

【0666】

X L V I I - 4 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩 (XIX-3)

【0667】

【化223】



【0668】

25mlのMeOH中の1.9g(4.90mmol)の2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ビニル}キノリンの溶液に、190mgのPd/C(10%水湿)を加え、次に水素を室温、気圧下で2時間泡立たせた。この反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾液をMeOHで洗浄した。濾液を真空下で蒸発乾固して、2.3gの帯黄色の油を得た。未精製残渣をフラッショカラムクロマトグラフィ(C_{HC}l₃/MeOH 100:0から85:15への勾配溶離)によって精製して、1.13gの帯黄色の油を得た。精製された生成物をEt₂O中に溶解し、25mlのEt₂O中HCl溶液を0で滴加した。この混合物を0で2時間攪拌して、固体生成物を沈殿させた。この固体生成物を濾取し、エーテルで洗浄して、2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-エタ-1-イル}キノリン二塩酸塩と一致する1.2g(2ステップ全体で収率53%)の白色固体化合物を得た。R_f 0.37(C_{HC}l₃-MeOH 9/1)。HPLC: 条件B: t_r = 10.09分、純度 > 99%。HPLC: 条件C: t_r = 1.60分、純度 > 99%、C₂₆H₃₃N₃理論値387.2674; 実測値388.2749[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.62 & 12.26 (bs, 1H), 11.07 & 10.89 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 9.31 & 9.14 (s, 1H), 8.84 & 8.52 (m, 3H), 8.38 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.94 (t, 1H, J = 7.3Hz), 7.77 (t, 1H, J = 7.5Hz), 7.60 (m, 3H), 5.70 & 5.54 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.10 (m, 5H), 2.59 (d, 1H, J = 12.3Hz), 2.41 (d, 1H, J = 11.8Hz), 2.25 (d, 1H, J = 10.8Hz), 2.09 (d, 1H, J = 12Hz), 1.88 & 1.82 (d, 3H, J = 6Hz), 1.27 (m, 6H)。

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): 156.93, 154.83, 140.61, 136.86, 134.91, 132.09, 132.07, 131.29, 131.05, 127.50, 126.03, 123.10, 61.93, 57.72, 51.73, 51.32, 46.94, 24.92, 24.68, 19.01, 10.58。

【0669】

実施例48:

エナミン中間体のスティルカップリング(Still coupling)及びヒドリド還元(hydride reduction)による2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩の調製(XIX-3):

【0670】

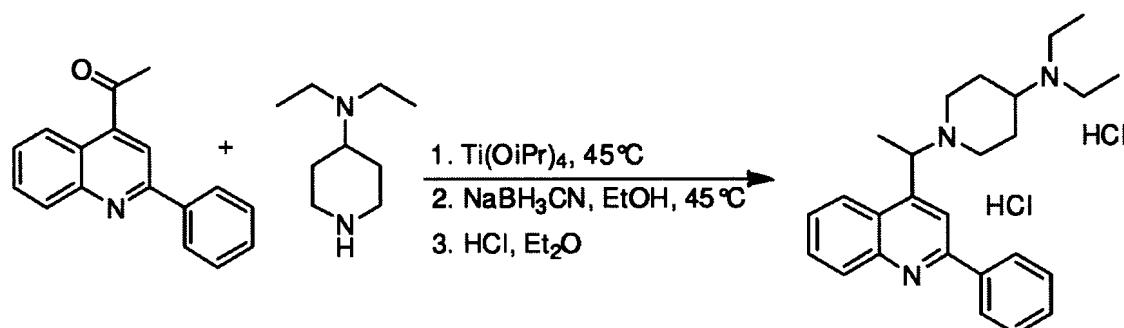
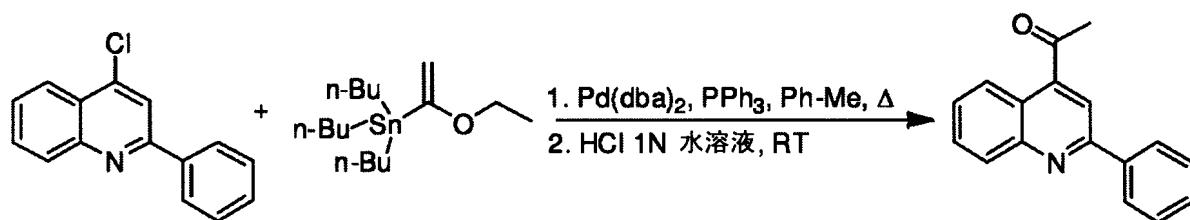
10

20

30

40

【化224】

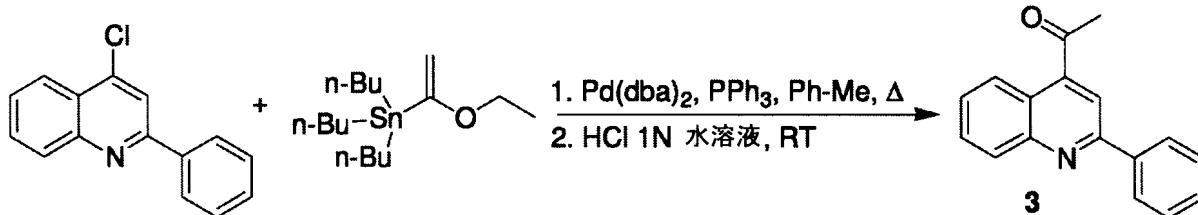


【0671】

X L V I I I - 1 / 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリン :

【0672】

【化225】



【0673】

マイクロ波照射用バイアル中に、0.5 g (2.08 mmol) の 4 - クロロ - 2 - フェニルキノリン、48 mg (0.83 mmol) の ビス - (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、44 mg (0.166 mmol) の トリフェニルホスフィン及び 5 mL の 脱水トルエンを順次加えた。この溶液を 15 分間室温で攪拌し、705 μL (2.08 mmol) の エチル 1 - (トリブチルスタンニル) ビニルエーテルを窒素下で加えた。得られた反応混合物を 4 時間 130 °C で加熱し、次に 10 mL の 1 N HCl 水溶液で処理し、12 時間室温で攪拌した。得られた混合物を 1 N NaOH 水溶液で中和し、エーテルで抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.2 g の褐色の油を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (25 g - 石油エーテル / 酢酸エチル 98 : 2) によって精製して、4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリンと一致する 283 mg (収率 5.5%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : t_r = 8.57 分、(ES+) C₁₇H₁₃NO 理論値 247；実測値 248 [M + H]⁺、純度 97%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)。

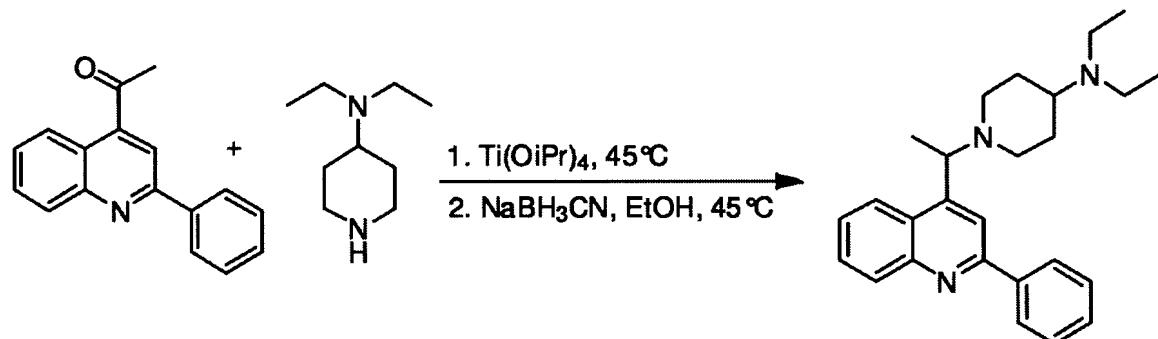
【0674】

X L V I I I - 2 / 2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N, N - ディエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル} キノリン (XIX - 2) :

40

50

【0675】
【化226】



10

20

30

【0676】

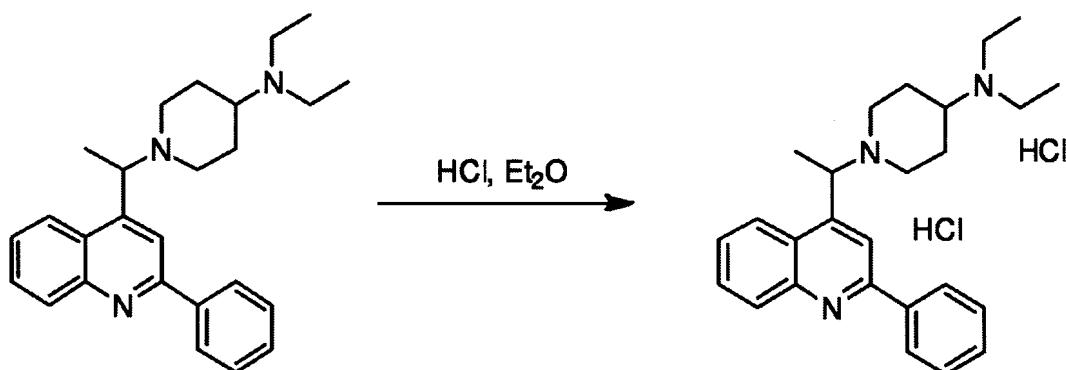
280mg (1.15mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニルキノリンに、窒素下で、269mg (1.72mmol) の 4 - ジエチルアミノピペリジン、479μl (1.61mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この反応混合物を 2 時間 45 分で加熱した。冷却後、この混合物を 4ml の無水エタノールで希釈し、139mg (2.53mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、得られた溶液を 4 時間 45 分で加熱し、次に 12 時間室温で攪拌した。この混合物を 30ml の水に注ぎ、1 時間室温で攪拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、398mg の黄色油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン、次にジクロロメタン / エタノール 95 : 5) によって精製して、110mg の非純粋な黄色油を得た。この化合物をシリカ C18 逆相カラム Biotope (13g - 水 / メタノール 1 : 1、次にメタノール / トリエチルアミン 99 : 1) によってさらに精製して、50mg の黄色油を得た。この油をクロロホルムに溶解させ、有機層を数滴の 1N NaOH 水溶液で洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル} キノリンと一致する 33mg (収率 7%) の清澄な黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 4.75 分、(ES+) C₂₆H₃₃N₃ 理論値 387；実測値 388 [M + H]⁺、純度 87%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

【0677】

XLVII - 3 / 2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル} キノリン二塩酸塩 (XIX - 3) :

【0678】

【化227】



10

【0679】

1 ml の無水ジクロロメタン中の 27 mg (0.07 mmol) の 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリンの溶液に、窒素下で、210 μ l (0.21 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。得られた溶液を 2 時間室温で攪拌し、濃縮して、37 mg の黄色固体を得た。この化合物を純水中に溶解し、この溶液を凍結乾燥して、2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩と一致する 29 mg (収率 90 %) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 D : $t_r = 4.85$ 分、(ES+) $C_{26}H_{33}N_3$ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H] 、純度 98 %。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O)。

20

【0680】

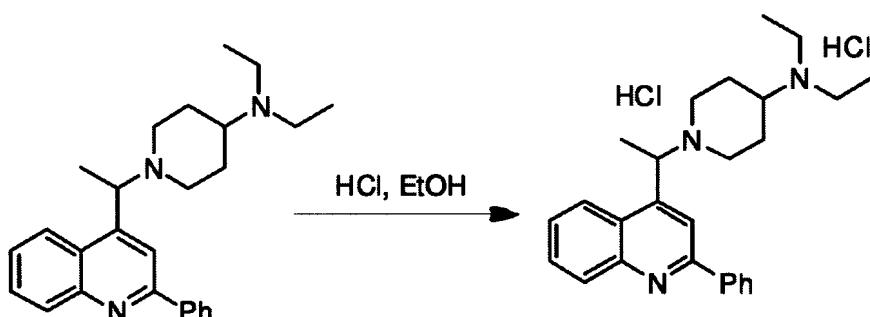
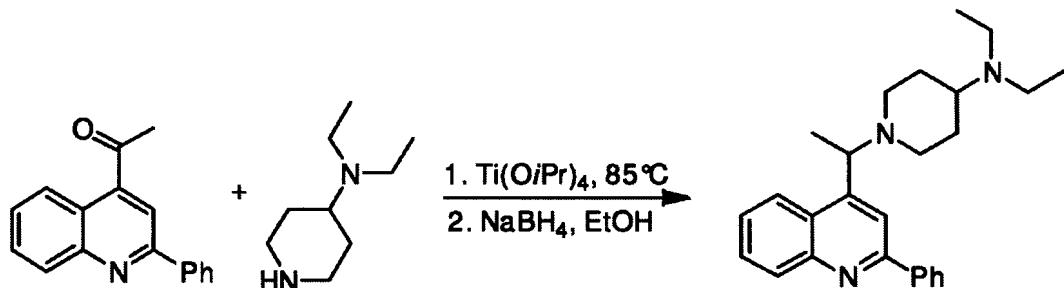
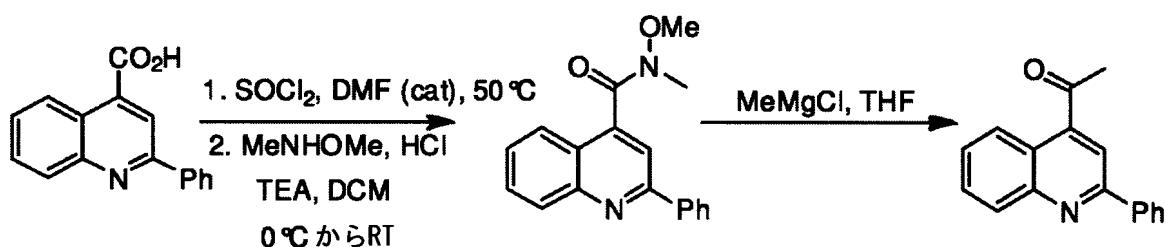
実施例 49 :

ワンポット還元的アミノ化 / ヒドリド還元による 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン塩酸塩の調製 (XIX-3) :

30

【0681】

【化228】



【0682】

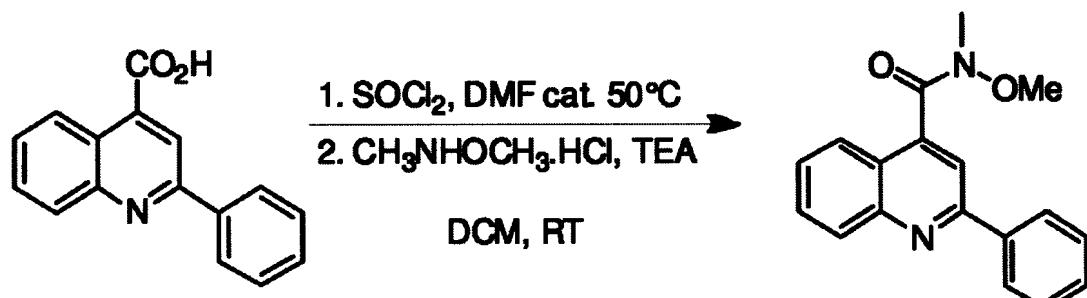
X L I X - 1 / N - メトキシ - N - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキサミド

30

:

【0683】

【化229】



【0684】

300ml (4.135mol) の塩化チオニル中の 60.0g (241mmol) の 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸の溶液に、室温で、触媒量の N , N - デミルホルムアミド (5滴) を加えた。次に、この反応混合物を 50 に温め、3時間攪拌した。反応の完了の後、この反応混合物を濃縮乾固した。残渣を 300ml の DCM 中に懸濁

50

し、濃縮乾固し、真空下で乾燥して、2-フェニルキノリン-4-カルボニルクロリドと一致する7.6gの黄色固体を得た。残渣を1200mlのDCM中に溶解し、0℃で、35.20g(360.9mmol)のワインレブアミンハイドロクロライド(Weinreb amine hydrochloride)を少しづつ加え、125ml(896.8mmol)のTEAを45分間かけて滴加した。この反応混合物を室温に温め、一晩攪拌した。次に、60.0mlの水の添加によって、5~15℃で、反応をクエンチした。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させて、N-メトキシ-N-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドと一致する7.0.6g(収率=97%)の黄色固体を得た。この生成物をさらなる精製無しで次のステップに移した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)。

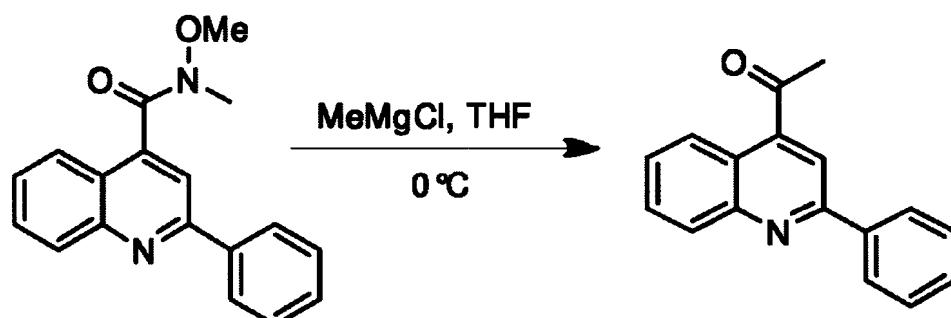
10

【0685】

XLIX-2/4-アセチル-2-フェニル-キノリン:

【0686】

【化230】



20

【0687】

800mlのTHF中の7.0.6g(241.5mmol)のN-メトキシ-N-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドの溶液に、0℃で、160mL(480mmol)のTHF中3.0Mメチルマグネシウムクロリド溶液をゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を0~5℃で2.5時間攪拌した。60mlのNH₄Cl飽和水溶液、50mlの水及び1000mlのEtOAc(pH=9)を慎重に添加することにより、反応を0℃でクエンチした。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、次にブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。未精製残渣を、濾滓ごとに、シリカゲル(溶出 シクロヘキサン/AcOEt 90:10)によって精製して、4-アセチル-2-フェニル-キノリンと一致する5.1.5g(収率85%)の黄色固体を得た。HPLC-MS: 条件G: t_r=2.76分、(ES+) C₁₇H₁₃NO理論値247；実測値248[M+H]、純度99.1%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)。

30

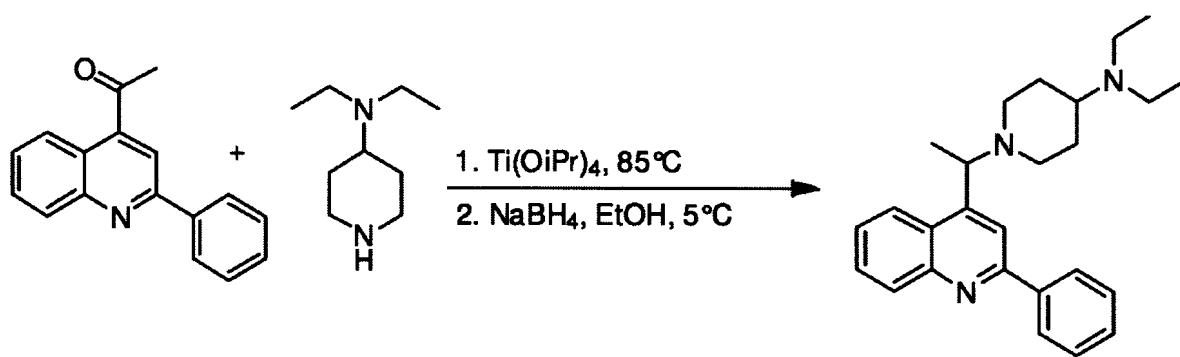
【0688】

XLIX-3/2-フェニル-4-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル]キノリン(XIX-2):

【0689】

40

【化231】



【0690】

15.60 g (63.08 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニルキノリンに、9.82 g (62.84 mmol) の 4 - ジエチルアミノピペリジン及び 37.0 mL (125.0 mmol) のチタン (IV) イソプロロポキシドを滴加した。得られた反応混合物を 85 に温め、3 時間攪拌した。次に、この反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、320 mL の EtOH で希釈し、7.49 g (198.0 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを 5 ~ 15 で慎重に少しづつ加えた。この反応混合物を室温に温め、一晩攪拌した。次に、反応を 100 mL の MeOH で慎重にクエンチし、濃縮乾固した。残渣を 400 mL の EtOAc 及び 400 mL の NaHCO₃ 鮫和水溶液中に再溶解した。この混合物を 15 分間攪拌し、次にセライト (登録商標) パッドを通して濾過した。濾液を EtOAc で洗浄し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。この粗生成物を、濾液ごとに、シリカゲル (シクロヘキサン / EtOAc 90 : 10 から 70 : 30 : 5 + 0.5% v/v TEA への勾配溶離) で精製して、2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - ビニル} キノリンと一致する 18.81 g (収率 77%) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 G : t_r = 1.74 分、(ES+) C₁₇H₁₃NO 理論値 247；実測値 248 [M + H]⁺、純度 99.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)。

20

30

30

【0691】

XIX - 4 / 2 - フェニル - 4 - {1 - [4 - (N, N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル} キノリン二塩酸塩 (XIX - 3) :

【0692】

【化232】



【0693】

100 mL の Et₂O 中の 9.68 g (24.98 mmol) の 2 - フェニル - 4 - {

50

1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] エタ - 1 - イル } キノリンの溶液に、 0 度で、 68 ml の Et₂O 中 2 . 2 M HCl 溶液を滴加した。得られた溶液を 2 時間室温で攪拌して、白色固体を沈殿させた。得られた固体生成物を濾取し、 Et₂O で洗浄し、高真空中で乾燥して、 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - エタ - 1 - イル } キノリン二塩酸塩と一致する 7 . 37 g (収率 64 . 1 %) の白色固体化合物を得た。 HPLC - MS : 条件 G : t_r = 1 . 74 分、 (ESI +) C₂₆H₃₃N₃ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H] 、純度 > 99 % 。 ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 。

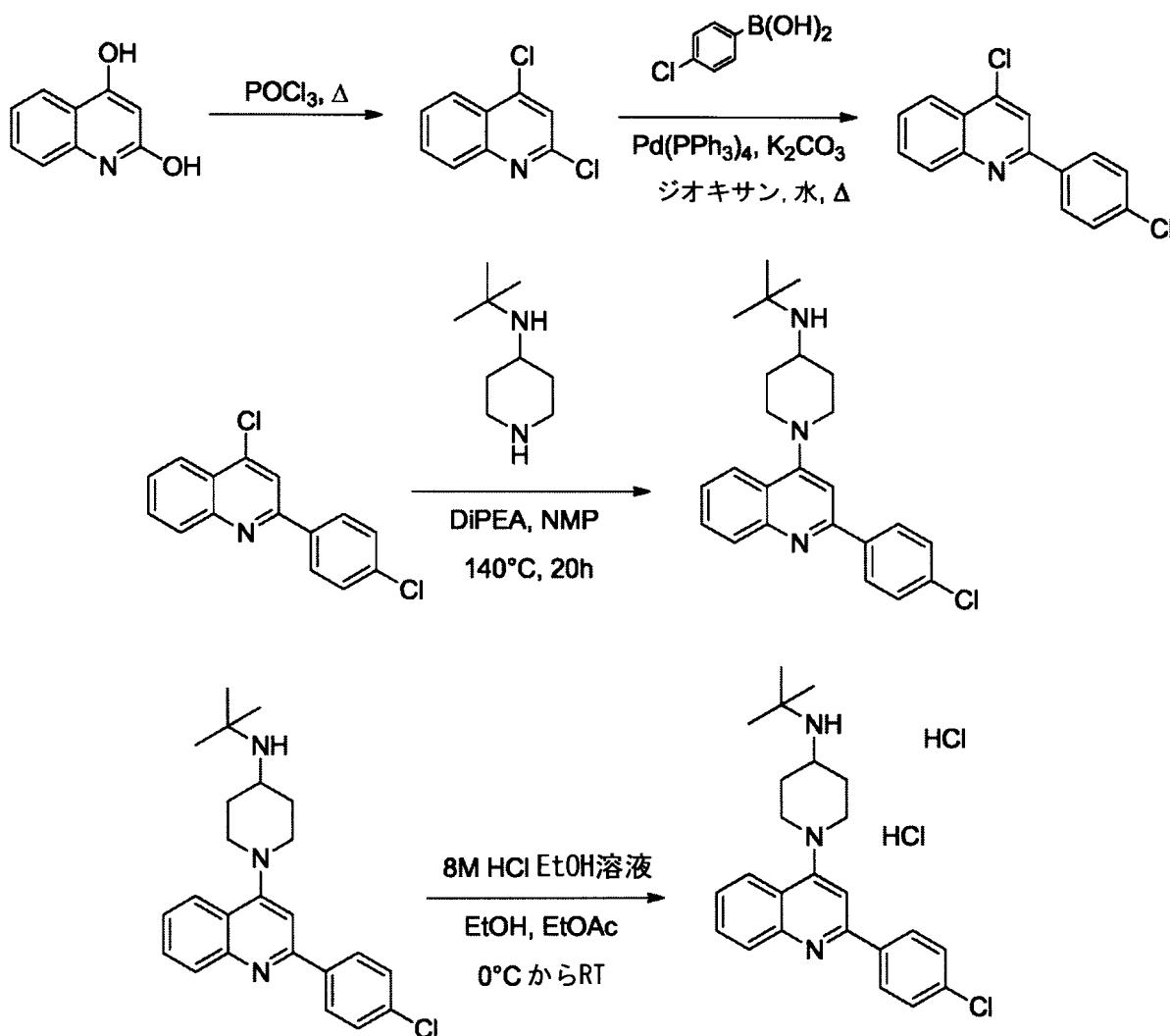
【 0694 】

実施例 50 :

収束的合成を用いた 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - N - t e r t - ブチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリン塩酸塩の調製 (X I I - 4) :

【 0695 】

【 化 233 】

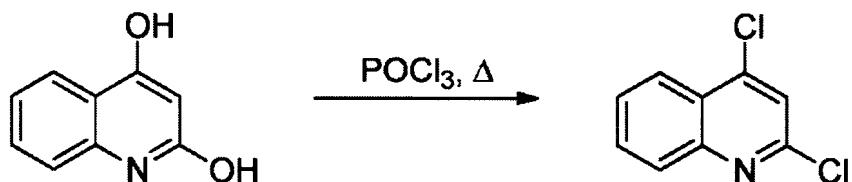


【 0696 】

L - 1 / 2 , 4 - ジクロロキノリン :

【 0697 】

【化234】



10

【0698】

250 mL の塩化ホスホリル中の 50.0 g (0.310 mol) のキノリン - 2,4-ジオールの溶液を加熱還流し、18時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣を 500 mL のトルエンと2回同時蒸発させた。残渣を 500 mL のジクロロメタン中に溶解し、500 mL の水で 0°で慎重に加水分解した。水層を 500 mL のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を 500 mL の水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した、濾過し、真空下で蒸発させて、2,4-ジクロロキノリンと一致する 57.0 g (93%) の褐色の固体を得た。この生成物をさらなる精製無しで次のステップに移した。HPLC-MS：条件 H : $t_r = 2.71$ 分、(ES+) $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}$ 理論値 197；実測値 198 [M+H]⁺、純度 94.6%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)。

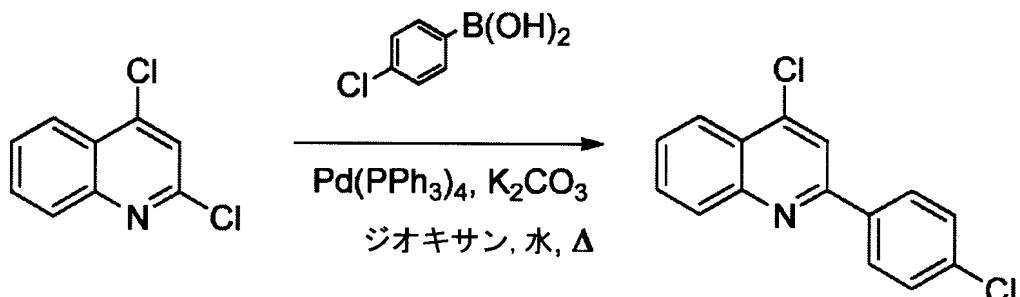
20

【0699】

L-2/4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-キノリン：

【0700】

【化235】



30

【0701】

350 mL の 1,4-ジオキサン中の 28.8 g (145 mmol) の 2,4-ジクロロキノリン及び 25.0 g (160 mmol) の 4-クロロフェニルボロン酸の溶液に、室温で、120 mL の 5.4 M K_2CO_3 水溶液を加えた。この反応混合物を 20 分間窒素で脱気 (degaze) した。次に、8.4 g (7.3 mmol) の テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを加え、この混合物を加熱還流し、20 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、350 mL の 5% NaCl 水溶液中に注いだ。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させて、49.6 g の粗生成物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (シクロヘキサン / EtOAc 98:2) によって精製して、4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)キノリン及び 2,4-ビス(4-クロロフェニル)キノリン (260 nm での UPLC 解析によれば、72.7% の 4-クロロ-2-(4-クロ

40

50

クロロフェニル)キノリン)の混合物と一致する、40.5 g のオフホワイト色の固体を得た。この混合物をさらなる精製無しで次のステップに使用した。HPLC-MS：条件H : $t_r = 4.05$ 分、(ES+) $C_{15}H_9Cl_2N$ 理論値 273；実測値 274 [M+H]、純度 72.7%。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

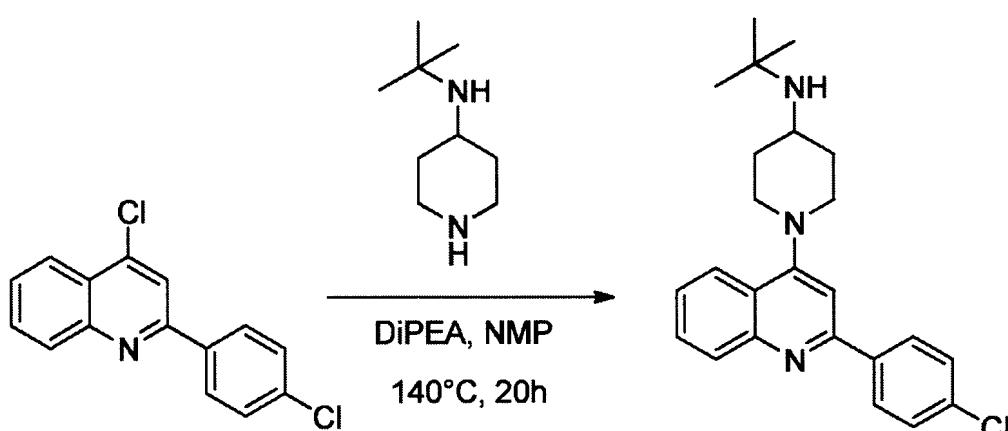
【0702】

L-3/2-(4-クロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン：

【0703】

【化236】

10



20

30

40

【0704】

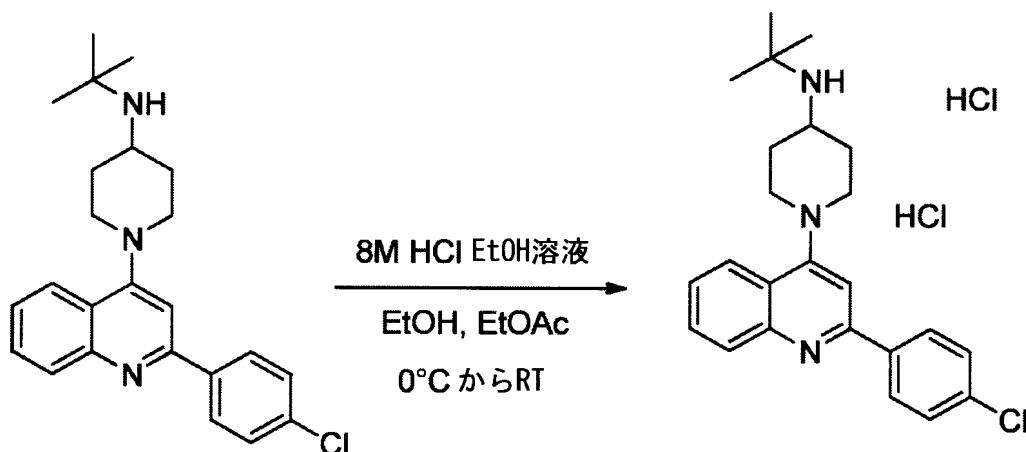
100 mL の NMP 中の 4 - クロロ - 2 - (4 - クロロフェニル)キノリン及び 4 - ビス(4 - クロロフェニル)キノリンの 20.7 g の上記混合物並びに 14.2 g (90.6 mmol) の 4 - (tert - ブチルアミノ)ピペリジンの溶液に、室温で、9.6 mL (113 mmol) の DIPEA を滴加した。この反応混合物を 140 に温め、20 時間攪拌した。室温に冷却した後、400 mL の 1 M NaOH 水溶液及び 200 mL の酢酸エチルを加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させて、34.3 g の粗生成物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン / メタノール 95 : 5 ~ 90 : 10)によって精製して、30% w/w の残留 NMP が混入している予想生成物を含有する褐色の油として 16.6 g の第一画分、及び 2-(4-クロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する 5.6 g の白色固体の第二画分 (2,4-ジクロロキノリンから 19%) を得た。第一画分を DCM - iPr₂O の混合物中で研和し、濾過し、真空下で乾燥して、2-(4-クロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンと一致する 5.2 g (2,4-ジクロロキノリンから収率 18%) の白色固体を得た。HPLC-MS：条件G : $t_r = 1.38$ 分、(ES+) $C_{24}H_{28}Cl_2N_3$ 理論値 393；実測値 394 [M+H]、純度 94.8%。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

【0705】

L-4/2-(4-クロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリン二塩酸塩：

【0706】

【化237】



【0707】

150 mL のエタノール及び50 mL の酢酸エチル中の9.78 g (24.8 mmol) の2-(4-クロロフェニル)-4-(4-N-tert-ブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)キノリンの溶液に、0で、7.8 mL (62.4 mmol) のエタノール中8.0 M HCl溶液を滴加した。この反応混合物を0で30分間、及び室温で10分間攪拌した。沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄し、高真空下で乾燥して、8.8 g (収率76%) のtert-ブチル-[1-[2-(4-クロロフェニル)-キノリン-4-イル]-ピペリジン-4-イル]-アミン二塩酸塩を淡黄色の固体として得た。HPLC-MS: 条件G: $t_r = 1.22$ 分、(ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値393；実測値394 [M+H]、純度99.8%。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)。

【0708】

実施例51: 10 pMでのA-375、HCT-116及びMOLM-14細胞株における細胞増殖アッセイ

ヒトメラノーマ細胞株A375及び結腸直腸癌細胞株HCT-116を、10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリントレプトマイシンを添加したダルベッコ変法イーグル培地中に培養した。ヒト白血病細胞株MOLM-14を、10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリントレプトマイシンを添加した最小必須培地(Minimum Essential Medium Alpha Medium) 中で培養した。全ての細胞株を37、5%CO₂で維持した。

【0709】

簡潔に説明すると、接着細胞、A375及びHCT-116細胞を、それぞれ、800細胞/ウェル又は5,000細胞/ウェルで、96ウェルプレート上に、ウェル毎に90 μ Lの培地で播種し、アッセイ前に一晩増殖させた。

【0710】

MOLM-14細胞株について、これは懸濁液中で増殖され、アッセイの直前に30,000個の細胞が96ウェルプレート上に播種された。

【0711】

化合物を様々な濃度で各ウェルに加え、細胞培養物を72時間インキュベートした。対照としてビヒクル(DMSO又はH₂O)を使用し、全ての化合物は定率のビヒクル中で試験した。細胞増殖を、接着細胞についてはCellTiter 96 (登録商標) *Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay* (プロメガ社) を用いて、細胞懸濁液についてはスルホローダミンB比色分析を用いて、Vichai et al. (Vichai, V. and Kirtikara, K. Nat. Protoc. 2006 (1) 1112-1116)に記載の通りに、測定した。吸光度を、Infinite F200 Pro又はSunrise TECANプレートリーダーを用いて測定した。各実験において、各ポイントは

10

20

30

40

50

細胞培養液中の 2 つのレプリケートの平均を表す。

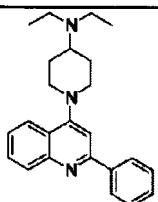
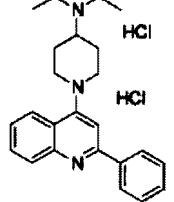
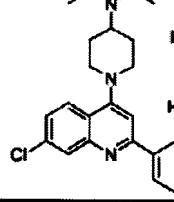
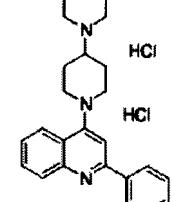
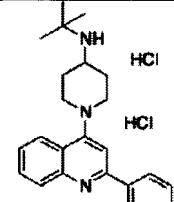
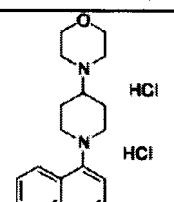
【0712】

10 μM の濃度の試験化合物について、以下の表 1 に結果を示す。

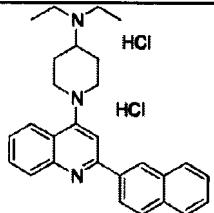
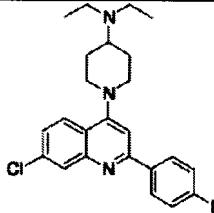
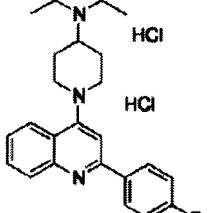
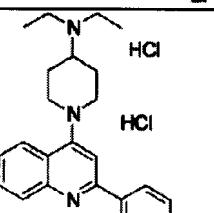
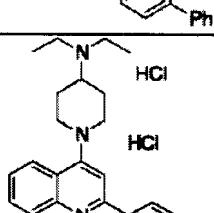
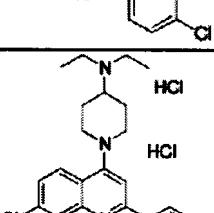
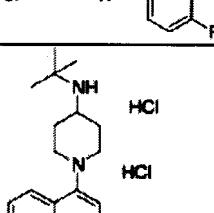
【0713】

【表 1 - 1】

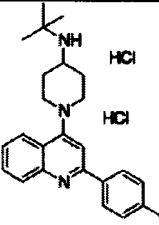
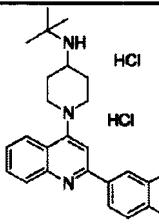
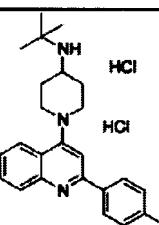
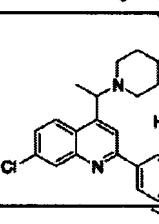
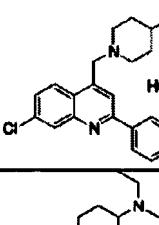
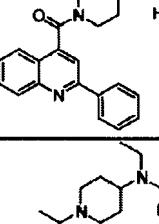
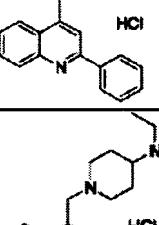
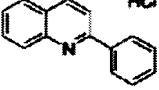
表 1 : A-375、HCT-116 及び MOLM-14 AML 細胞株で、10 μM で観察された細胞生存率

エントリー	ID	構造	10 μM ^a での細胞生存率		
			A 375	H C T - 1 1 6	M O L M - 1 4
1	I-3		-	-	+
2	I-4		-	-	+
3	II-4		++++	+++	+
4	III-4		-	-	+
5	IV-2		++	+	+++
6	V-2		-	-	+

【表 1 - 2】

7	VI-6		++++	++++	++++
			ND	ND	ND
8	VII-4		ND	ND	ND
			ND	ND	ND
9	VIII-6		++++	++++	+++
			ND	ND	ND
10	IX-2		++++	++++	++++
			ND	ND	ND
11	X-6		++++	++++	++
			ND	ND	ND
12	XI-2		ND	ND	ND
			ND	ND	ND
13	XII-4		++++	++++	++++
			ND	ND	ND

【表 1 - 3】

14	XIII-8		++++	++++	++++
15	XIV-8		++++	++++	++++
16	XV-8		+++	-	++++
17	XVI-4		++++	++++	++++
18	XVII-6		++++	++++	++++
19	XVIII-2		-	-	-
20	XIX-3		++++	++	++
21	XX-5		+	-	++

【表 1 - 4】

22	XXI-4		-		
			-	-	-
23	XXII-4		ND	ND	ND
24	XXIII-2		++++	+++	++++
25	XXIV-3		++++	++++	++++
26	XXV-6		ND	ND	ND
27	XXVI-4		-	-	-
28	XXVII-2		+++	-	++
29	XXVIII-2		++++	++++	++++

10

20

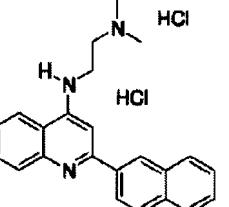
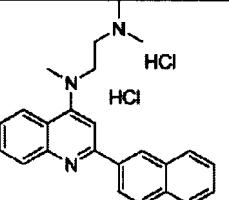
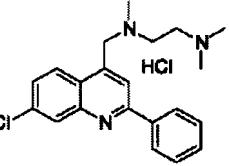
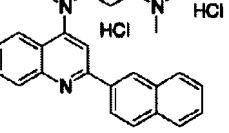
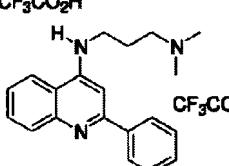
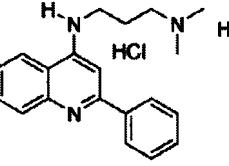
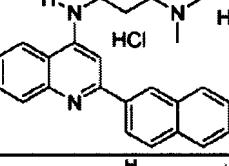
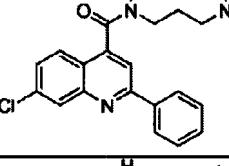
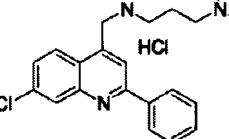
30

40

【表 1 - 5】

30	XXIX-2		-		
			-	-	-
31	XXX-2		-	-	+
32	XXXI-2		-	-	-
33	XXXII-2		-	-	++
34	XXXIII-2		++	+++	++
35	XXXIV-2		++++	+++	++
36	XXXV-2		-	-	-

【表1-6】

37	XXXVI-2		ND	ND	ND
38	XXXVII-2		++	-	++
39	XXXVIII-2		++++	++++	++
40	XXXIX-2		++++	++++	++++
41	XL-2		++++	+++	++++
42	XLI-2		++++	+++	++++
43	XLII-2		++++	++++	++++
44	XLIII-2		++++	-	+
45	XLIV-2		++++	++++	++++

【表1-7】

46	XLV-1		ND	ND	ND
----	-------	--	----	----	----

10

【0714】

実施例52：A-375、HCT-116及びMOLM-14細胞株における細胞増殖活性の構造活性相関

一般式(I')の化合物：

【0715】

【表2】

ID	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	細胞生存率 ^a		
					A375	HCT-116	MOLM-14
I-3	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	+
I-4	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	+
II-4	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	+++	+
III-4	H	H	-(CH ₂) ₅ -	-	-	-	+
IV-2	H	H	C(CH ₃) ₃	H	++	+	+++
V-2	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	-	-	-	+
VI-6		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
VII-4	4-Br	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	ND	ND	ND
VIII-6	4-Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	+++	+++
IX-2	4-C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
X-6	4-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++
XI-2	4-C ₆ H ₅	7Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	ND	ND	ND
XII-4	4-Cl	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	++++	++++
XIII-8	4-CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	++++	++++
XIV-8	3,4-Cl ₂	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	++++	++++
XV-8	4-OCH ₃	H	C(CH ₃) ₃	H	+++	-	++++

20

30

40

(a) : 10 μMの投与後に残存した細胞生存率(%)、ND:未検。

一般式(I')の化合物：

【0716】

50

【表3】

10

						細胞生存率 ^a		
ID	R1	R2	R3	R4	R5	A375	HCT-116	MOLM-14
XXVI-4	H	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	-
XXVII-2	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	+++	-	++

(a) : 10 μMの投与後に残存した細胞生存率 (%)

一般式 (I') の化合物 :

【0717】

【表4】

20

30

						細胞生存率 ^a		
ID	R1	R2	R3	R4	R5	A375	HCT-116	MOLM-14
XVI-4	CH ₃	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
XVII-6	H	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
XVIII-2	=O	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	-
XIX-3	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	+++	+++
XX-5	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	+	-	++
XXI-4	CH ₃	H	H	CH ₂ -Ph	(CH ₂) ₂ -Ph	-	-	-
XXII-4	CH ₃	H	H	- (CH ₂) ₅ -		ND	ND	ND
XXIII-2	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	+++	++++
XXIV-3	CH ₃	2-Naphthyl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
XXV-6	Gem CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	ND	ND	ND
XLV-1	CH ₃	H	H	- (CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		ND	ND	ND

(a) : 10 μMの投与後に残存した細胞生存率 (%)

40

一般式 (I'') の化合物 :

【0718】

【表5】

10

ID	R2	R3	R4	R5	R6	細胞生存率 ^a		
						A375	HCT-116	MOLM-14
XXVIII-2	H	7-Cl	H	C ₆ H ₅	H	++++	++++	++++
XXIX-2	H	7-Cl	H	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	-
XXX-2	H	7-Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	+
XXXI-2	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	-

(a) : 10 μMの投与後に残存した細胞生存率 (%)

一般式 (I') の化合物 :

【0719】

【表6】

20

30

ID	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	細胞生存率 ^a		
					A375	HCT-116	MOLM-14
XXXII-2	=O	H	7-Cl	H	-	-	++
XXXIII-2	H	H	7-Cl	H	++	+++	++
XXXIV-2	CH ₃	H	H	H	++++	+++	++
XXXV-2	CH ₃	H	7-Cl	H	-	-	-

(a) : 10 μMの投与後に残存した細胞生存率 (%)

一般式 (I'') の化合物 :

【0720】

40

【表7】

10

ID	R_2	R_3	R_6	細胞生存率 ^a		
				A375	HCT-116	MOLM-14
XXXVI-2	2-Naphthyl	H	H	ND	ND	ND
XXXVII-2	2-Naphthyl	H	CH ₃	++	-	++

(a) : 10 μ Mの投与後に残存した細胞生存率 (%)

一般式 (I') の化合物 :

【0721】

20

【表8】

30

ID	R_1	R_2	R_3	R_6	細胞生存率 ^a		
					A375	HCT-116	MOLM-14
XXXVIII-2	H	H	7-Cl	CH ₃	++++	++++	++

(a) : 10 μ Mの投与後に残存した細胞生存率 (%)

一般式 (I'') の化合物 :

【0722】

【表9】

10

Chemical structure of compound I': A quinoline ring system substituted at position 2 with a phenyl group (R₂) and at position 4 with an N-alkyl group (R₃-N-CH₂-CH₂-CH₂-N₊(CH₃)₂). The nitrogen atom is also substituted with R₆.

Chemical structure of compound I''' (shown in parentheses): A quinoline ring system substituted at position 2 with a phenyl group (R₂) and at position 4 with an N-alkyl group (R₃-N-CH₂-CH₂-CH₂-N₊(CH₃)₂). The nitrogen atom is also substituted with R₆. The N-alkyl group is further substituted with L₁ and L₂, which are connected to an N-alkyl group (R₄-N-R₅).

細胞生存率 ^a						
ID	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXIX-2		H	CH ₃	++++	++++	++++
XLI-2	H	H	H	++++	+++	++++
XLII-2		H	H	++++	++++	++++

(a) : 10 μMの投与後に残存した細胞生存率 (%)

20

一般式 (I') の化合物 :

【0723】

【表10】

30

Chemical structure of compound I': A quinoline ring system substituted at position 2 with a phenyl group (R₂) and at position 4 with an N-alkyl group (R₃-N-CH₂-CH₂-CH₂-N₊(CH₃)₂). The nitrogen atom is also substituted with R₁.

Chemical structure of compound I''' (shown in parentheses): A quinoline ring system substituted at position 2 with a phenyl group (R₂) and at position 4 with an N-alkyl group (R₃-N-CH₂-CH₂-CH₂-N₊(CH₃)₂). The nitrogen atom is also substituted with R₁. The N-alkyl group is further substituted with L₁ and L₂, which are connected to an N-alkyl group (R₄-N-R₅).

細胞生存率 ^a							
ID	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XLIII-2	=O	H	7-Cl	H	++++	-	+
XLIV-2	H	H	7-Cl	H	++++	++++	++++

(a) : 10 μMの投与後に残存した細胞生存率 (%)

“-”は > 80 % の細胞生存率を示す

“+”は 60 > % < 80 の細胞生存率を示す

“++”は 40 > % < 60 の細胞生存率を示す

“+++”は 20 > % < 40 の細胞生存率を示す

“++++”は < 20 % の細胞生存率を示す

ND : 未検

40

【0724】

実施例 53：がん細胞株 A - 375、HCT - 116、MOLM - 14、HepG2、M V4 - 11、KG - 1、SK - MEL - 28、SK - MEL - 5、Colo205 及び HT - 29 における化合物の EC₅₀ 決定

ヒトメラノーマ細胞株 A375、結腸直腸癌細胞株 HCT - 116、肝細胞癌細胞株 H

50

e p G 2 は、10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリン・ストレプトマイシンを添加したダルベッコ変法イーグル培地中で培養した。ヒトメラノーマ細胞株SK-MEL-28及びSK-MEL-5は、最小必須培地(Minimum Essential Medium)中で培養した。結腸直腸癌細胞株HT-29及びColo205は、それぞれ、McCoy培地及びRPMI培地中で培養した。ヒト白血病細胞株MV4-11及びKG-1は、ダルベッコ変法イスクブ培地中で培養した。ヒト白血病細胞株MOLM-14は、10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリン・ストレプトマイシンを添加した最小必須培地中で培養した。MV4-11細胞株が20%ウシ胎児血清及び1%ペニシリン・ストレプトマイシンであったことを除いて、全ての培地には、10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリン・ストレプトマイシンを添加した。全ての細胞株は37、5%CO₂で維持した。

10

【0725】

簡潔に説明すると、接着細胞、A375、HCT-116、HepG2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、HT-29及びColo205細胞を、それぞれ、800、5,000、7,000、2,500、3,000~5,000、5,000又は5,000細胞/ウェルで、96ウェルプレート上に、ウェル毎に90μLの培地で播種し、アッセイ前に一晩増殖させた。懸濁液中で増殖されたMV4-11及びKG-1細胞株について、アッセイの直前に40,000~60,000個の細胞が96ウェルプレート上に播種された。MOLM-14細胞株について、これは懸濁液中で増殖され、アッセイの直前に30,000個の細胞が96ウェルプレート上に播種された。

20

【0726】

細胞増殖測定は実施例51に記載されるものと同じである。

【0727】

実験データは、コンピュータプログラム、GraphPad Prism(グラフパッド・ソフトウェア株式会社(GraphPad Software, Inc.)、カリフォルニア州ラ・ホーヤ)を用いて解析され、EC₅₀値は、ビヒクル処理細胞培養について得られたシグナルの50%に吸光度値を減少させるのに必要な化合物の用量として決定され、n > 2である(*)を有するEC₅₀値を除いて、少なくとも2つの独立した実験の平均値であった。

【0728】

【表11】

表2：がん細胞株A-375、HCT-116、MOLM-14及びHepG2におけるフェニルキノリン誘導体のEC₅₀ (μM) 決定。

	EC ₅₀ (μM)			
ID	A375	HCT-116	MOLM-14	HepG2
XIX-3	9	12	11	22
XII-4	5	ND	3	ND
XIV-8	6	5	5	ND
XXIV-3	3	4	4	11
XIII-8	6	8	3	17
XXVIII-2	9	12	10	26
XXXIII-2	9	13	9	16
XL-2	3	5	3	17
XLII-2	3	11	4	19
XLI-1	2	4	3	10
II-3	3	4	5	8
XLIV-1	4	6	6	10
XVI-4	4	6	6	13
XVII-6	3	4	5	8
VI-5	4	6	5	11
IX-2	3	4	4	13
XXIII-2	8	11	6	18
XV-8	10	17	3	27

【0729】

【表12】

10

20

30

表3：がん細胞株MV4-11、KG-1、SK-MEL-28、SK-MEL-5、Colo205及びHT-29におけるフェニルキノリン誘導体のEC₅₀ (pM) 決定

	EC ₅₀ (pM)					
ID	MV4-11	KG-1	SK-MEL-28	SK-MEL-5	Colo205	HT-29
XIX-3	9	14	6	6	ND	18
XII-4	2	4	3	5	ND	ND
XIV-8	4	4	4	6	ND	ND
XXIV-3	3	4	3	3	5	7
XIII-8	2	9	5	7	8*	16*
XXVIII-2	5	10	7	9	9*	13*
XXXIII-2	5	8	6	6	9	14

40

【0730】

実施例54：患者由来急性骨髓性白血病(AML)細胞株からの細胞増殖阻害アッセイ(EC₅₀)

患者由来急性骨髓性白血病(AML)細胞を、書面によるインフォームドコンセントの後に、Institut Paoli Calmette (IPC)治験審査委員会の承認の下、且つ、ヒト対象を参加させる医学研究に関するヘルシンキ宣言の徹底順守の下、

50

入手した。

【0731】

患者由来急性骨髓性白血病（AML）細胞株を、10% v/v ウシ胎児血清（FBS）、1% ペニシリン - ストレプトマイシンを添加した RPMI-1640 培地中で培養し、37℃、5% CO₂ で維持した。10,000 個の細胞をアッセイの直前に 96 ウエルプレート上に播種した。

【0732】

各化合物を様々な濃度（6つの濃度の組み合わせ）で各ウェルに添加し、細胞培養物を 48 時間インキュベートした。対照としてビヒクル（H₂O）を使用し、全ての化合物は定率のビヒクル中で試験した。細胞増殖を、製造業者（プロメガ社、Ref G7571 10

マディソン、ウィスコンシン州、米国）による記述の通りに CellTiter-Glo 発光細胞生存率アッセイを用いて、Centro（ベルトールド社（Berthold）、フランス）プレートリーダーを用いて、測定した。各実験において、各ポイントは細胞培養液中のトリプリケートの平均を表す。

【0733】

実験データは、コンピュータプログラム、Graphpad Prism（グラフパッド・ソフトウェア株式会社、カリフォルニア州ラ・ホーヤ）を用いて解析され、EC₅₀ 値は、ビヒクル処理細胞培養について得られたシグナルの 50% に吸光度値を減少させるのに必要な化合物の用量として決定された。

【0734】

【表13】

表4：患者由来急性骨髓性白血病（AML）細胞株からの細胞増殖阻害アッセイ（EC₅₀、μM）

			化合物, EC ₅₀ (μM) ^b					
患者由来細胞	亜類型 ^a	異種移植可否	AraC	XIX-3	XII-4	XIV-8	XXIV-3	XIII-8
患者3	Tri8	+	44	8	5	8	2	15
患者8	FLT3-	+	51	21	21	25	10	27
患者9	FLT3+	-	21	18	>40	40	17	22
患者10	Inv3	+	36	28	25	20	13	35
患者12	5 & 7	-	>40	16	>40	>40	11	21
患者13	MLL	-	3	16	27	>40	8	25
患者16	Inv3	+	11	22	19	17	6	24
PBMC健常自主的提供者1			13	ND	43	31	8	42
PBMC健常自主的提供者2			ND	21	15	14	7	16

^a: Vardiman, J.W. et al. Blood 2009 (114) 937-951

^b: 各ポイントは細胞培養液中のトリプリケートの平均を表す

ND:未検

【0735】

実施例 55：化合物 XIX-3 を用い 10 μM で観察された細胞増殖率としての NCI-60 の結果

がん検診パネルのヒト癌化細胞株を、5% ウシ胎児血清及び 2 mM L-グルタミンを含有する RPMI 1640 培地中で増殖させる。典型的なスクリーニング実験において、細胞は、96 ウエルマイクロタイプラート内に、100 μL で、個々の細胞株の倍加時間に応じて 5,000 ~ 40,000 細胞 / ウエルの範囲の播種密度で、播種される。細胞播種後、マイクロタイラートを、37℃、5% CO₂、95% 空気及び 100% O₂ で 40

10

20

30

40

50

%相対湿度で、試験薬の添加の前に24時間、インキュベートする。

【0736】

24時間後、各細胞株の2つのプレートを、インサイツでTCAで固定し、薬剤添加の時点(Tz)における各細胞株についての細胞集団の測定値を示す。試験薬を所望の最終最大試験濃度の400倍にジメチルスルホキシド中で可溶化し、使用前に凍結保存した。薬剤添加の時点において、凍結した濃縮物の一定分量を解凍し、50μg/m1ゲンタマイシンを含有する完全培地を用いて所望の最終最大試験濃度の2倍に希釈する。さらに4回の、10倍又は1/2対数連続希釈を行って、合計5つの薬剤濃度及び対照を得た。これらの異なる薬剤希釈物の100μlの一定分量を、100μlの培地を既に含有する適切なマイクロタイーウェルに加え、所要の最終薬剤濃度を得る。

10

【0737】

薬剤添加後、プレートを、さらに48時間、37、5%CO₂、95%空気、及び100%相対湿度でインキュベートする。接着細胞については、冷TCAの添加によってアッセイを終了させる。細胞を、50μlの冷却50%(w/v)TCA(最終濃度、10%TCA)の穏やかな添加によってインサイツで固定し、60分間4でインキュベートする。上清を捨て、プレートを水道水で5回洗浄し、風乾する。1%酢酸中0.4%(w/v)のスルホローダミンB(SRB)溶液(100μl)を各ウェルに加え、プレートを10分間室温でインキュベートする。染色後、1%酢酸で5回洗浄することで未結合の色素を除去し、プレートを風乾する。次に、結合した染料を10mM trizma塩基で可溶化し、吸光度を515nmの波長で自動プレートリーダー上で読み出す。浮遊細胞については、方法は、50μlの80%TCA(最終濃度、16%TCA)を穏やかに添加することによりウェルの底に定着した細胞を固定することによってアッセイが終了されることを除いて、同一である。7つの吸光度測定値[ゼロ時点(Tz)、対照増殖(C)、及び5つの濃度レベルの薬剤の存在下での試験増殖(Ti)]を用いて、各薬剤濃度レベルにおいて増殖率を算出する。

20

【0738】

増殖阻害率は以下のように計算する：

$$Ti > / = Tz \text{ の濃度については、} [(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 \quad (1)$$

$$Ti < Tz \text{ の濃度については、} [(Ti - Tz) / Tz] \times 100 \quad (2)$$

30

3つの用量反応パラメーターは各々の実験的薬剤について算出される。

【0739】

50%増殖阻害(GI50)は、以下から算出され、

$$[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 = 50 \quad (3)$$

50%増殖阻害は、薬剤インキュベーション中の対照細胞における正味タンパク質増加(SRB染色によって測定)において、50%減少をもたらす薬剤濃度である。

【0740】

完全増殖阻害(TGI)をもたらす薬剤濃度は、以下から算出される。

$$Ti = Tz \quad (4)$$

40

【0741】

処理後の細胞の正味損失を示すLC₅₀(開始時のタンパク質測定値と比較して、薬剤処理の終わりにタンパク質測定値の50%減少をもたらす、薬剤の濃度)は、以下から算出される。

$$[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 = -50 \quad (5)$$

【0742】

値は、活性レベルが達せられる場合は、これらの3つのパラメーターのそれぞれについて算出されるが；効果が達せられない又は超過する場合は、そのパラメーターについての値は、試験された最大濃度又は最小濃度より大きい、又はそれ未満と表現される。参考文献：Shoemaker, R. H. Nature Reviews. Cancer 2006 (6) 813-823。

【0743】

50

【表 1 4 - 1】

表5：化合物XIX-3について、NCI-60がん細胞株で $10\mu M$ において観察された細胞増殖率（%）として得られた結果

がん	細胞株	10 μM での増殖率
白血病	CCRF-CEM	++
	HL-60	++
	K-562	X
	MOLT-4	++++
	RPMI-8226	++++
	SR	X
非小細胞肺	A549/ATCC	+
	HOP-62	-
	HOP-92	++
	HCI-H226	-
	NCI-H23	-
	NCI-H322M	+
	NCI-H460	+
	NCI-H522	+++
結腸	COLO205	XXX
	HCC-2998	++
	HCT-116	++
	HCT-15	++++
	HT29	++++
	KM12	++
	SW-620	++

10

20

30

【表 1 4 - 2】

CNS	SF-268	+	
	SF-295	-	
	SF-539	++	
	SNB-19	-	
	SNB-75	+++	
	U251	+++	
メラノーマ	LOX IMVI	++	10
	MALME-3M	XX	
	M14	XXX	
	MDA-MB-435	++++	
	SK-MEL-2	++	
	SK-MEL-28	XXX	
	SK-MEL-5	XXXXX	
	UACC-257	XXX	
	UACC-62	XXXX	
卵巣	IGROVI	++	20
	OVCAR-3	+	
	OVCAR-4	++	
	OVCAR-5	+	
	OVCAR-8	+	
	NCI/ADR-RES	+	
	SK-OV3	-	
腎臓	786-0	++	30
	A498	++	
	ACHN	+	
	CAKI-1	+	
	SN12C	+	
	TK-10	-	
	UO-31	++	

【表14-3】

前立腺	PC-3	+
	DU-145	-
乳房	MCF7	++
	MDA-MB-231/ATCC	++
	HS 578T	+
	BT-549	+
	T-47D	++
	MDA-MB-468	+++

“-”は>80%の細胞増殖を示す

“+”は60>%<80の細胞増殖を示す

“++”は40>%<60の細胞増殖を示す

“+++"は20>%<40の細胞増殖を示す

“++++”は<20%の細胞増殖を示す

ND：未検

“x”は0>%>-20の細胞増殖を示す

“xx”は-20>%<-40の細胞増殖を示す

“xxx”は-40>%<-60の細胞増殖を示す

“xxxx”は-60>%<-80の細胞増殖を示す

“xxxxx”は<-80%の細胞増殖を示す

ND：未検

10

20

【0744】

実施例56：化合物XIX-3を用いて得られたGIC₅₀、TCI及びLC₅₀としてのNCI-60の結果

基本的なアッセイ手順は、化合物XIX-3についての実施例55に記載のものと同じである。

【0745】

【表 15 - 1】

表6：化合物XIX-3について、NCI-60がん細胞株で得られたGI₅₀、TGI及びLC₅₀

がん	細胞株	GI ₅₀ (μM)	TGI(μM)	LC ₅₀ (μM)
白血病	CCRF-CEM	9	25	62
	HL-60	17	33	66
	K-562	2	5	15
	MOLT-4	4	15	49
	RPMI-8226	2	5	26
	SR	3	7	49
非小細胞肺	A549/ATCC	15	31	63
	HOP-62	9	22	52
	HOP-92	3	17	47
	NCI-H226	19	38	74
	NCI-H23	>100	>100	>100
	NCI-H322M	11	24	52
	NCI-H460	7	22	54
	NCI-H522	15	32	66
結腸	COLO205	2	4	7
	HCC-2998	4	13	44
	HCT-116	5	19	51
	HCT-15	3	14	47
	HT29	2	7	32
	KM12	10	22	50
	SW-620	4	17	45

10

20

30

【表 15 - 2】

CNS	SF-268	10	24	55	
	SF-295	4	15	48	
	SF-539	11	23	50	
	SNB-19	13	28	59	
	SNB-75	12	26	55	
	U251	6	20	49	
メラノーマ	LOX IMVI	4	15	44	
	MALME-3M	2	4	7	
	M14	2	4	8	
	MDA-MB-435	2	5	14	
	SK-MEL-2	3	7	27	
	SK-MEL-28	2	3	6	
	SK-MEL-5	2	3	6	
	UACC-257	2	4	8	
	UACC-62	ND	ND	ND	
卵巣	IGROVI	5	21	63	10
	OVCAR-3	14	28	55	
	OVCAR-4	11	24	52	
	OVCAR-5	13	28	58	
	OVCAR-8	14	30	62	
	NCI/ADR-RES	12	26	56	
	SK-OV3	17	31	59	

【表 15 - 3】

30

20

30

40

腎臓	786-0	8	23	54
	A498	5	20	54
	ACHN	11	23	50
	CAKI-1	13	28	58
	SN12C	12	26	26
	TK-10	13	26	26
	UO-31	8	22	22
	RXF393	4	17	17
前立腺	PC-3	ND	ND	ND
	DU-145	14	28	54
乳房	MCF7	8	22	56
	MDA-MB-231/ATCC	3	14	47
	HS 578T	11	35	100
	BT-549	13	27	56
	T-47D	5	19	52
	MDA-MB-468	3	10	38

ND:未検

50

【0746】

実施例57：ヒトがん細胞株に対する化合物XIX-3の活性プロファイル

細胞株BxPC-3、Capan-1、Capan-2、MiaPaca-2、Panc-1細胞

MiaPaca-2、Panc-1細胞は、10%ウシ胎児血清(FBS)を添加したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)(ギブコ社)中で増殖させ、一方、BxPC-3、Capan-1、Capan-2細胞は、10%FBSを添加したロズウェルパーク記念研究所1640(Roswell Park Memorial Institute 1640: RPMI 1640)(ギブコ社)中で増殖させた。ゲムシタビン(ジェムザール(Gemzar))は、リリー・フランスS.A.S社(Lilly France S.A.S)(シュレンヌ、フランス)から購入した。¹⁰(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5ジフェニルテトラゾリウムプロマイド、MTT)は、シグマ・アルドリッヂ社から購入した。

【0747】

BxPC-3、MiaPaca-2、Panc-1細胞は、96ウェルプレートに、それぞれ10,000 10,000 15,000細胞/ウェルで播種し、一方、Capan-1及びCapan-2細胞は、20,000細胞/ウェルで播種し、一晩接着させた。次に、培地を除去し、対照として新鮮な培地単独と、又は様々な濃度の様々な化合物を含有する新鮮な培地と置換した。用量依存的アッセイにおいて、これらの細胞は、0.1 μMから100 μMまで変動する濃度の化合物XIX-3で処理し、一方、新鮮培地単独で培養されている細胞は、対照として使用した。48時間の処理後、残った生細胞の数を、(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5ジフェニルテトラゾリウムプロマイド、MTT)比色分析によって決定した(Sigma-Aldrich社プロトコル及びRiss T. L. et al. Cell Viability Assays in Assay Guidance Manual 2013 pp1を参照)。全ての実験は2連で行い、独立して2回繰り返した。²⁰

【0748】

細胞株LNCaP、SkBr3、HepG2、U937、NB4、KG-1、Kasumi、SKM-1、HL60及びMOLM-14

ヒト乳がん細胞株SkBr3及びヒト転移性前立腺癌細胞株LNCAPを、10%ウシ胎児血清(FBS)及び0.1%ピルビン酸ナトリウムを添加したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)中で培養した。ヒト骨髄球細胞株U937及びNB4は、10%ウシ胎児血清(FBS、ユーロバイオ社(Eurobio)S39130-0808)を添加したRPMI培地1640 1×(ギブコ社21875-034)中で維持し、Kasumi及びSKM-1は、20%ウシ胎児血清(FBS、ユーロバイオ社S39130-0808)を添加したRPMI培地1640 1×(ギブコ社21875-034)中で維持し、HL60は、20%ウシ胎児血清(FBS、ユーロバイオ社S39130-0808)を添加したイスコフ改変ダルベッコ培地 1×(IMDM、ギブコ社21890)中で維持し、細胞株は、10%FBSを添加したMEM 培地(ギブコ社22561-021)中で維持した(37、5%CO₂)。細胞増殖を、製造業者(プロメガ社、Ref G7571 マディソン、ウィスコンシン州、米国)による説明の通りにCellTiter-Glo発光細胞生存率アッセイを用い、FLUostar optimaルミノメーター(BMGラボテック社(BMG Labtech)、オルテンベルク、ドイツ)を用いて、測定した。³⁰

【0749】

簡潔に説明すると、接着細胞については、10⁴個の細胞を、96ウェルプレート(白色で透明底を有する(3610、コーニング・コースター社(Corning Costar))上に、1ウェル当たり100 μLの培地で播種し、アッセイ前に一晩増殖させた。懸濁液中で増殖する細胞については、10⁴個の細胞を、アッセイ直前に、96ウェルプレート上に播種した。化合物を様々な濃度(0.1 μMから100 μMまで変動)で各ウェルに添加し、細胞培養物を48時間インキュベートした。ビヒクル(DMSO)を対象として使用し、全ての化合物は定率のDMSO(1%)中で試験した。50 μLのCellTiter⁵⁰

GLOの添加後、Centroルミノメーター（ベルトールド社（Berthold））を用いて発光を測定した。EC₅₀値は、未処理細胞培養について得られたシグナルの50%に発光値を減少させるのに必要な化合物の用量として決定した。全ての実験は2連で行い、独立して2回繰り返した。

【0750】

U87-MG細胞株

ヒトグリア芽腫細胞株U87-MGを、10%ウシ胎児血清（ギブコ社、10500-056）及び1%ペニシリン-ストレプトマイシン（ギブコ社、15140-122）を添加した最小必須培地（ライフ・インビトロジエン社（Life Invitrogen）、31095029）中で培養した。細胞培養に使用したフラスコ及びプレート（plated）は、25μg/mLボリ-D-リジン（シグマ社、P7280）で被覆した。
10

【0751】

細胞増殖を、CellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay（プロメガ社、Ref G3580）からのテトラゾリウム化合物（3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-5-[3-カルボキシメトキシフェニル]-2-[4-スルホフェニル]-2Hテトラゾリウム、内塩[MTS]）を用い、製造業者の手順に従って、測定した。

【0752】

5000個の細胞を、96ウェルプレート上に、1ウェル当たり100μLの培地中で播種し、アッセイ前に一晩増殖させた。化合物を様々な濃度で各ウェルに添加し、細胞培養物を72時間インキュベートした。対照化合物は化合物再懸濁に使用された希釈剤（H₂O）であった。20μLのCellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solutionの添加後、492nmでの吸光度を、マイクロプレートリーダーSunrise（テカン社（Tecan））を用いて測定した。EC₅₀値は、未処理細胞培養について得られたシグナルの50%に発光値を減少させるのに必要な化合物の用量として決定した。各実験において、各データポイントは細胞培養液中の3つのレプリケートの平均を表す。実験データは、コンピュータプログラム、Graphpad Prism（グラフパッド・ソフトウェア株式会社、カリフォルニア州ラ・ホーヤ）を用いて解析された。
20

【0753】

【表16】

表7：がん細胞株LNCaP、SkBr3、HepG2、HT29、B16F10、U87-MGにおける化合物XIX-3のEC₅₀(μM)決定

細胞株	LNCaP (μM) ^{a,c}	SkBr3 (μM) ^{a,c}	HepG2 (μM) ^{a,c}	HT29 (μM) ^{a,c}	B16F10 (μM) ^{a,c}	U87-MG (μM) ^{a,c,e}
がん型	前立腺	乳房	肝臓	結腸	メラノーマ	グリオーマ
XIX-3	25	20	22 ^f	18 ^f	10	26
ゲムシタビン	0.04	0.2	0.02	0.2	ND	ND
HCQ	25	20	20	20	20	55
ドキソルビシン	ND	ND	ND	ND	0.2	ND

^a Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability assay (プロメガ社、Ref G7571) を用いてEC₅₀細胞生存率を評価した。

^b Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (プロメガ社、Ref G3581) を用いてEC₅₀細胞生存率を評価した。

^c 細胞生存率を72時間評価した。 ^d 細胞生存率を48時間評価した。

^e 7つの独立した3連アッセイの平均、ND：未検。 ^f 実施例53からのデータ。

10

20

【0754】

【表17】

表8：がん細胞株BxPC-3、Capan-1、Capan-2、MIA-PaCa-2、Panc-1における化合物XIX-3のEC₅₀(μM)決定

細胞株	BxPC-3 (μM) ^{a,d}	Capan-1 (μM) ^{a,d}	Capan-2 (μM) ^{a,d}	MIA PaCa-2 (μM) ^{a,d}	Panc-1 (μM) ^{a,d}
がん型	膵臓	膵臓	膵臓	膵臓	膵臓
XIX-3	33	27	32	34	34
ゲムシタビン	0.02	ND	ND	ND	ND
HCQ	53	41	47	47	57

^a Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability assay (プロメガ社、Ref G7571) を用いてEC₅₀細胞生存率を評価した。

^b Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (プロメガ社、Ref G3581) を用いてEC₅₀細胞生存率を評価した。

^c 細胞生存率を72時間評価した。 ^d 細胞生存率を48時間評価した。

ND：未検。

30

40

【0755】

【表18】

表9：がん細胞株MOLM-14、U937、KG-1、Kasumi-1、HL60、NB4、SKM-1における化合物XIX-3のEC₅₀ (μM) 決定

細胞株	MOLM-14 (μM) ^{a,c}	U937 (μM) ^{a,c}	KG-1 (μM) ^{a,c}	Kasumi-1 (μM) ^{a,c}	HL60 (μM) ^{a,c}	NB4 (μM) ^{a,c}	SKM-1 (μM) ^{a,c}
がん型	白血病	白血病	白血病	白血病	白血病	白血病	白血病
XIX-3	11 ^f	35	14 ^f	30	40	37	30
HCQ	50	60	60	20	40	57	70
シタラビン	3	0.03	0.15	0.15	2	0.02	2

^a Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability assay (プロメガ社、Ref G7571) を用いてEC₅₀細胞生存率を評価した。

^b Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (プロメガ社、Ref G3581) を用いてEC₅₀細胞生存率を評価した。

^c 細胞生存率を72時間評価した。 ^d 細胞生存率を48時間評価した。

ND : 未検。 ^f 実施例53からのデータ。

10

20

【0756】

実施例58：XIX-3の予備的結果は、HT29細胞（ヒト結腸腺癌細胞株）において標準的な化学療法薬剤との相乗効果を示した（図1参照）

抗がん剤を、HT92細胞株において、それらのEC₅₀付近で試験した。基本的なアッセイ手順は、化合物XIX-3について実施例53に記載したものと同じである。

【0757】

相乗効果に関する結合データの解析

Loewe相加モデル：CalcuSyn（バイオソフト社（Biosoft）、ステーブルフォード、英国）、Chou及びTalalayの方法に基づくコンピュータプログラムを用いることにより、実験データを解析する。簡潔に説明すると、各薬剤又は薬剤組合せの用量効果曲線を、CalcuSynを用いて、中央値-効果プロットに変換した。次に、各々の実験的組合せの組合せ指標（combination index : CI）値を、次式に基づいて算出した：

【0758】

【化238】

30

$$CI = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{D_i} \quad (6)$$

30

式中、n = 2 (2つの化合物の組合せ)において：

D1及びD2は、各薬剤が単独で使用された場合の×効果を有する、薬剤1及び薬剤2の用量である。d1及びd2は、薬剤1及び薬剤2が組み合わされて使用された場合の同じ×効果を有する、薬剤1及び薬剤2の用量である。

40

【0759】

【表19】

表10：薬剤組合せ試験におけるCI値の説明

CIの範囲	説明
0.10~0.30	強い相乗作用
0.30~0.70	相乗作用
0.70~0.85	中程度の相乗作用
0.85~0.90	わずかな相乗作用
0.90~1.10	ほぼ相加的
1.10~1.20	わずかな拮抗作用
1.20~1.40	中程度の拮抗作用

10

Chou, T. C. Cancer Research 2010 (70) 440-446.

20

【0760】

【表20】

表11：HT-29細胞株における組合せ試験において化合物IX-X-3に付随される薬剤（実施例58）

エントリー	標準的な化学療法 薬剤	阻害剤のクラス
1	HCQ	リソソーム搅乱物質
2	タモキシフェン	エストロゲン受容体拮抗薬
3	ボルテゾミブ	プロテアーソーム
4	メトホルミン	代謝
5	S78454	HDAC
6	SAHA	HDAC1、3
7	MK-2206	AKT1、2及び3
8	CI-1040	MEK1、2
9	BX-912	PDK 1
10	BKM-120	p110
11	ラパチニブ	チロシンキナーゼ阻害剤 (HER2/neu EGFR経路)
12	サラカチニブ	Srcチロシンキナーゼ阻害剤 (C-Yes、Fyn、Lyn、Btk、Fgr、Lck)
13	スニチニブ	チロシンキナーゼ阻害剤 (VEGFR、PDGFR、Kit、Fit3)
14	ドキソルビシン	遺伝毒性
15	ダウノルビシン	遺伝毒性
16	ゲムシタビン	代謝拮抗剤

30

40

【0761】

実施例59：メラノーマSK-MEL-28細胞株におけるIX-X-3及びゼルボラフの組合せによる相乗的増殖阻害試験（図2参照）

ヒトメラノーマ細胞株SK-MEL-28を、10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリントレプトマイシンを添加した最小必須培地（MEM）中で培養し、37℃、5%CO₂で維持した。

【0762】

SK-MEL-28細胞を、2,500細胞/ウェルで、96ウェルプレート上に、1

50

ウェル当たり $90 \mu L$ の培地中で播種し、アッセイ前に一晩増殖させた。XIX-3、及びBRAF V600E変異陽性転移性黒色腫の治療に使用される化合物であるゼルボラフを、様々な濃度で（5つの濃度のXIX-3及び6つの濃度のゼルボラフの組合せ）各ウェルに添加し、細胞培養物を72時間インキュベートした。ビヒクル（ H_2O ）を対象として使用し、全ての化合物は定率のビヒクル中で試験した。CellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay（プロメガ社）及びTECAN社製Sunriseプレートリーダーを用いて細胞増殖を測定した。

【0763】

各実験において、各ポイントは細胞培養液中のトリプリケートの平均を表す。薬剤併用（drug-drug combination）の効果は、Bliss独立モデルにおいて評価する（Prichard M. N. and Shipman C. Jr. Antivir. Res. 1990 (14) 181-205; Prichard, M. L. et al. Antimicrob Agents Chemother 1993 (37) 540-545）。理論的相加効果は、次式によつて、個々の化合物の用量反応曲線から算出される：

$$Z = X + Y (1 - X) \quad (7)$$

式中、

Zは薬剤X及びYの組み合わせによって生み出される合計阻害を表し、

X及びYは、それぞれ、薬剤X及びY単独によって生み出される、阻害を表す。

【0764】

理論的相加曲面（theoretical additive surface）が、実際の実験的曲面（actual experimental surface）から減算され、組合せが相加的である場合に、ゼロ平面（zero plane）と等しい水平面（horizontal surface）がもたらされる。ゼロ平面より上の+20%より高く位置する面は、組合せの相乗効果を示し、ゼロ平面より下の-20%より低い面は、拮抗作用を示し、-20%～+20%は相加効果を示す。

【0765】

実施例60：メラノーマA-375細胞株におけるXIX-3及びゼルボラフの組合せによる相乗的増殖阻害試験（図3参照）

ヒトメラノーマ細胞株A375を、10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリン-ストレプトマイシンを添加したダルベッコ変法イーグル培地中で培養し、37、5%CO₂で維持した。

【0766】

A375細胞を800細胞/ウェルで、96ウェルプレート上に、1ウェル当たり $90 \mu L$ の培地中で播種し、アッセイ前に一晩増殖させた。XIX-3、及びBRAF V600E変異陽性転移性黒色腫の治療に使用される化合物であるゼルボラフを、様々な濃度で（5つの濃度のXIX-3及び6つの濃度のゼルボラフの組合せ）各ウェルに添加し、細胞培養物を72時間インキュベートした。ビヒクル（ H_2O ）を対象として使用し、全ての化合物は定率のビヒクル中で試験した。CellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay（プロメガ社）及びTECAN社製Sunriseプレートリーダーを用いて細胞増殖を測定した。

【0767】

各実験において、各ポイントは細胞培養液中のトリプリケートの平均を表す。

【0768】

薬剤併用（drug-drug combination）の効果は、Bliss独立モデルにおいて評価する（Prichard M. N. and Shipman C. Jr. Antivir. Res. 1990 (14) 181-205; Prichard, M. L. et al. Antimicrob Agents Chemother 1993 (37) 540-545）。理論的相加効果は、次式によつて、個々の化合物の用量反応曲線から算出される：

$$Z = X + Y (1 - X) \quad (7)$$

式中、

Zは薬剤X及びYの組み合わせによって生み出される合計阻害を表し、

10

20

30

40

50

X 及び Y は、それぞれ、薬剤 X 及び Y 単独によって生み出される、阻害を表す。

【0769】

理論的相加曲面 (theoretical additive surface) が、実際の実験的曲面 (actual experimental surface) から減算され、組合せが相加的である場合に、ゼロ平面 (zero plane) と等しい水平面 (horizontal surface) がもたらされる。ゼロ平面より上の + 20 % より高く位置する面は、組合せの相乗効果を示し、ゼロ平面より下の - 20 % より低い面は、 を示す。

【0770】

実施例 61：化合物 XII-4 を用いた 10 μM での増殖阻害としての NCI-60 の結果

10

基本的なアッセイ手順は、化合物 XII-3 についての実施例 55 に記載されるものと同じである。

【0771】

【表 21-1】

20

30

40

表 12：化合物 XII-4 について種々のがん細胞株に対し 10 μM で観察された増殖 (%) として得られた結果

がん	細胞株	10 μM での増殖率
白血病	CCRF-CEM	+++
	K-562	x
	MOLT-4	++
	SR	++++
非小細胞肺	A549/ATCC	++
	HOP-62	+
	HOP-92	++
	NCI-H226	-
	NCI-H23	-
	NCI-H322M	++
	NCI-H460	++
	NCI-H522	+
結腸	COLO205	XXXX
	HCC-2998	++++
	HCT-116	+++
	HCT-15	++++
	HT29	x
	KM12	+
	SW-620	++++

【表 2 1 - 2】

CNS	SF-268	+	
	SF-295	-	
	SF-539	++	
	SNB-19	-	
	SNB-75	++	
	U251	++	
メラノーマ	LOX IMVI	++++	10
	MALME-3M	XXX	
	M14	XXXX	
	MDA-MB-435	++++	
	SK-MEL-2	-	
	SK-MEL-28	XXXX	
	SK-MEL-5	++++	
	UACC-257	XXX	
	UACC-62	XXXXX	
卵巣	IGROVI	++	20
	OVCAR-3	-	
	OVCAR-5	++	
	OVCAR-8	-	
	NCI/ADR-RES	+	
	SK-OV3	-	
腎臓	786-0	++	30
	A498	+++	
	ACHN	+	
	CAKI-1	+++	
	RXF393	+++	
	SN12C	++	
	TK-10	-	
	UO-31	+++	

【表 2 1 - 3】

前立腺	PC-3	+++
	DU-145	-
乳房	MCF7	++
	MDA-MB-231/ATCC	xx
	HS 578T	+
	BT-549	-
	T-47D	++
	MDA-MB-468	xx

"--"は、>80%の細胞増殖を示す

"x"は、0%~20の細胞増殖を示す

"+"は、60%~80の細胞増殖を示す

"xx"は、-20%~40の細胞増殖を示す

"++"は、40%~60の細胞増殖を示す

"xxx"は、-40%~60の細胞増殖を示す

"+++"は、20%~40の細胞増殖を示す

"xxxx"は、-60%~80の細胞増殖を示す

"++++"は、0%~20の細胞増殖を示す

"xxxxx"は、<-80%の細胞増殖を示す

ND:未検

10

20

【0 7 7 2】

実施例 6 2 : ヒト白血病 M O L M - 1 4 細胞株における X X I V - 3 及びシタラビンの組合せによる相乘的増殖阻害試験(図 4 参照)

ヒト白血病細胞株 M O L M - 1 4 を、1 0 % ウシ胎児血清(F B S)及び1 % ペニシリ
ン・ストレプトマイシンを添加した 最小必須培地(M E M)中で培養し、3 7 、5 %
C O ₂で維持した。1 8 0 μ L の M E M (5 % F B S 1 % P / S)中の3 0 , 0 0 0 個
の細胞を、アッセイ直前に、9 6 ウェルプレート上に播種した。化合物を様々な濃度で(5 つの濃度の X X I V - 3 及び6 つの濃度のシタラビンの組合せ)各ウェルに添加し、細
胞培養物を7 2 時間インキュベートした。ビヒクル(H ₂ O)を対象として使用し、全
ての化合物は定率のビヒクル中で試験した。製造業者(プロメガ社、Ref G 7 5 7 1

マディソン、ウィスコンシン州、米国)による説明の通りに C e l l T i t e r - G l
o l u m i n e s c e n t c e l l v i a b i l i t y a s s a y を用い、 I n
f i n i t e F 2 0 0 P r o T E C A N 社製プレートリーダーを用いて、細胞増殖
を測定した。

【0 7 7 3】

各実験において、各ポイントは細胞培養液中のトリプリケートの平均を表す。

【0 7 7 4】

薬剤併用(drug-drug combination)の効果は、B l i s s 独立モデルにおいて評価す
る(Prichard M. N. and Shipman C. Jr. Antivir. Res. 1990 (14) 181-205; Prichard,
M. L. et al. Antimicrob Agents Chemother 1993 (37) 540-545)。理論的相加効果は
、次式によって、個々の化合物の用量反応曲線から算出される:

$$Z = X + Y (1 - X) \quad (7)$$

式中、

Z は薬剤 X 及び Y の組み合わせによって生み出される合計阻害を表し、

X 及び Y は、それぞれ、薬剤 X 及び Y 単独によって生み出される、阻害を表す。

【0 7 7 5】

理論的相加曲面(theoretical additive surface)が、実際の実験的曲面(actual exp
erimental surface)から減算され、組合せが相加的である場合に、ゼロ平面(zero plan
e)と等しい水平面(horizontal surface)がもたらされる。ゼロ平面より上の + 2 0 %
より高く位置する面は、組合せの相乗効果を示し、ゼロ平面より下の - 2 0 % より低い面
は、拮抗作用を示し、- 2 0 % ~ + 2 0 % は相加効果を示す。

30

40

50

【0776】

実施例63：MOLM-14細胞株におけるALDH+区画分析（compartment analysis）

MOLM-14細胞株を、10%v/vウシ胎児血清（FBS）、1%ペニシリン・ストレプトマイシンを添加したRPMI-1640培地中で培養し、37、5%CO₂で維持した。10,000個の細胞を、アッセイの直前に、96ウェルプレート上に播種した。

【0777】

各化合物を様々な濃度で（6つの濃度の組合せ）各ウェルに添加し、細胞培養物を48時間インキュベートした。ビヒクル（H₂O）を対象として使用し、全ての化合物は定率のビヒクル中で試験した。製造業者（プロメガ社、Ref G7571マディソン、ウィスコンシン州、米国）による説明の通りにCellTiter-Glo luminescent cell viability assayを用い、Centro（ベルトールド社、フランス）プレートリーダーを用いて、細胞増殖を測定した。
10

【0778】

各実験において、各ポイントは細胞培養液中のトリブリケートの平均を表す。

【0779】

実験データは、コンピュータプログラム、Graphpad Prism（グラフパッド・ソフトウェア株式会社（GraphPad Software, Inc.）、カリフォルニア州ラ・ホーヤ）を用いて解析され、EC₅₀値は、ビヒクル処理細胞培養について得られたシグナルの50%に吸光度値を減少させるのに必要な化合物の用量として決定された。
20

【0780】

アルデヒド脱水素酵素（ALDH）区画及び高活性レベルのアルデヒド脱水素酵素活性（ALDH+）の分析を用いて、腫瘍始原細胞（がん幹細胞、CSC）集団を検出した。Adelfluor（商標）キットアッセイ（ステムセルテクノロジーズ社（StemCell technologies）により、MOLM-14急性骨髄性白血病細胞（acute myeloid leukemia cell）株集団内でのような、CSC細胞に対する薬剤の活性を評価することが可能となった。製造業者により記載された手順に従ってAdelfluor（商標）キットアッセイを使用した。簡潔に説明すると、MOLM-14細胞株を、10%v/vウシ胎児血清（FBS）、1%ペニシリン・ストレプトマイシンを添加したRPMI-1640培地中で培養し、37、5%CO₂で維持した。5.10⁵個の細胞をこのアッセイに使用した。各化合物を様々な濃度で（表13及び表14参照）添加し、細胞培養物を72時間インキュベートした。ビヒクル（H₂O）を対象として使用し、全ての化合物は定率のビヒクル中で試験した。細胞培養から得られた細胞を、蛍光性のALDHアルデヒド基質であるBodipy（商標）アミノアセトアルデヒド（BAAA）を含有するAdelfluor（商標）緩衝液アッセイ（buffer assay）と一緒に、37で45分間インキュベートした。ALDHは、蛍光性基質BAAAを細胞内に保持されるBodipy（商標）アミノ酢酸（BAAA）に変換する。基質生成物、ALDH依存的に変換されたBAAの、細胞からの能動流出を回避するために、能動流出阻害剤がAdelfluor（商標）アッセイ緩衝液中に存在している。蛍光シグナルは細胞内のALDH活性と正比例し、フローサイトメトリーによって測定される。負の対照を用いて、バックグラウンドの蛍光レベルが測定される。そのような目的のために、4-(N,N-ジエチルアミノ)-ベンズアルデヒド（DEAB）を選択的ALDH阻害剤として使用した。LIVE/DEAD（登録商標）Fixable Far Red Dead Cell Stain Kit（インビトロジェン社）を用いて、生存細胞計数（viability cell count）を行った。実験データは、コンピュータプログラム、Graphpad Prism（グラフパッド・ソフトウェア株式会社（GraphPad Software, Inc.）、カリフォルニア州ラ・ホーヤ）を用いて解析され、EC₅₀値は、ビヒクル処理細胞培養について得られたシグナルの50%に吸光度値を減少させるのに必要な化合物の用量として決定された。
30
40

【0781】

50

【表22】

表13：化合物XIII-8及びIX-3^aの存在下におけるMOLM-14細胞株の増殖阻害アッセイ (EC₅₀、μM)

	シタラビン	XIII-8	XIX-3
EC ₅₀ (μM) ^b	1	6	22

^a : 実施例63に記載の方法から得られたEC₅₀

^b : 各ポイントは細胞培養液中のトリプリケートの平均を表す

10

【0782】

【表23】

表14：Aldefluor（商標）キットアッセイを用いた、化合物IX-3による、MOLM-14細胞株における、ALDH集団の減少

	ビヒクル H ₂ O	シタラビン		XIX-3			
		1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	20 μM	40 μM
Aldefluor（商標） 陽性 CSC(対照に対する%)	100	130	116	86	66	42	25

20

【0783】

化合物IX-3は、MOLM-14細胞株において、用量依存的に、Aldefluor（商標）アッセイにおけるCSCの比率を減少させたが、一方、シタラビンは、そのEC₅₀より3倍高い場合であっても、CSCに対して活性ではない。

【0784】

【表24】

30

表15：Aldefluor（商標）キットアッセイを用いた、化合物XIII-8による、MOLM-14細胞株における、ALDH集団の減少

	ビヒクル H ₂ O	シタラビン		XIII-8			
		1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	20 μM	40 μM
Aldefluor（商標） 陽性 CSC(対照に対する%)	100	130	116	84	83	58	23

40

【0785】

化合物XIII-8は、MOLM-14細胞株において、用量依存的に、Aldefluor（商標）アッセイにおけるCSCの比率を減少させたが、一方、シタラビンは、そのEC₅₀より3倍高い場合であっても、CSCに対して活性ではない。

【0786】

実施例64：IX-2封入ナノ粒子の調製（図5参照）

ナノ粒子は簡便なエマルジョン技術により調製することができる。簡潔に説明すると、細胞標的化のためのPLGA及び/又はPLGA-PEG又はPLGA由来共重合体を、有機溶剤（優先的に、限定はされないが、ジクロロメタン、酢酸エチル（エマルジョン調製のための水に対する不混和性有機溶剤））中に溶解した。単独又は別の薬剤（複数可）及び製剤補助剤（複数可）と組み合わせた活性化合物を、この溶液に加えた（粉末形態と

50

して、又は有機溶液中で）。水溶液を加え（例えば、1%コール酸ナトリウム、2%ポリビニルアルコール）、次いで、得られた混合物を15～30秒間超音波処理した（70W、2～5m1）。得られたエマルジョンを水溶液（例えば、コール酸ナトリウム0.3%）に攪拌しながら滴加し、溶媒蒸発のために得られた混合物を37で攪拌した。

【0787】

ナノ粒子は、ナノ粒子沈殿法（nanoprecipitation method）（界面沈着技術）に従って同様に調製することができる。その目的のために、活性化合物を、単独又は別の薬剤（複数可）を伴って、攪拌しながら、細胞標的化のためのPLGA及び/又はPLGA-PEG又はPLGA由来共重合体の有機溶液（優先的に、限定はされないが、アセトン）中に溶解した。得られた有機溶液を水溶液にゆっくりと加え（例えば、注射器ポンプを用いて）、次に、有機溶剤を蒸発により除去した。
10

【0788】

封入されていない薬剤は分子ふるいクロマトグラフィーによって溶液から除去することができる。ナノ粒子及び遊離薬剤（複数可）を含有する溶液を濾過し（例えば、孔径1.2μm）、次に4で超音波処理した。次に、得られたナノ粒子を超純水に懸濁し、真空凍結乾燥し、これは、Co⁶⁰照射によって滅菌することができる。

【0789】

他の文献（例えば、Kumar, K. et al. J. Controlled Release 2013 (171) pp 208-215及びDanhier, F. et al. Int. J. Pharm. 2010 (392) pp 20-28を参照）に記載される基本手順に従って、化合物XIX-2のナノ粒子PLGA-PLGAP EG（70/30、w/w）製剤を調製した。簡潔に説明すると、XIX-2を封入したPLGA（L:G 50:50、Mw 7,000～17,000、酸終結）及びPLGA-PEG（L:G 50:50、15%のPEG、PLGA Mw 28,000；PEG Mw 5,000）ナノ粒子を、O/Wエマルジョン・溶媒蒸発法（O/W emulsion-solvent evaporation technique）によって調製した。35mgのPLGA重合体及び15mgのPLGA-PEG重合体を、ジクロロメタン中の1m1のXIX-2の溶液（10mg/m1）中に溶解し、ポルテックスして、均一なPLGA-PLGAP EG溶液を得た。次に、2m1の1%コール酸ナトリウム水溶液を加え、得られた二相系を70Wで15秒間超音波処理した（ブランソン社製（Branson）sonifier、米国）。このエマルジョンを100m1の1%コール酸ナトリウム水溶液に37で滴加し、600rpmで1時間攪拌した。次に、ナノ粒子懸濁液を蒸留水中で、遠心分離（Avanti-JE遠心機、ベックマン・コールター社、米国）によって、10,000t·分⁻¹、4で60分間、2回洗浄した。上清を集めて、XIX-2の封入効率を評価した。製剤の調製中にXIX-2を加えること以外は同じ手順を用いて、空のナノ粒子を調製した。前記粒子は、さらなる使用まで、+4の溶液中に保存することができ、又は凍結乾燥して（ラブコンコ社（Labconco）、米国）、4で保存することができる。
20
30
30

【0790】

粒径、多分散及びゼータ電位の評価（assessment）：

PLGA-PLGAP EG : XIX-2ナノ粒子の粒径及び多分散指数（PDI）を動的光散乱により測定し、ゼータ電位分析計（NanoSizer Zeta Series、マルバーン・インスツルメンツ社（Malvern Instruments）、マルバーン、英国）を用いてゼータ電位を決定した。
40

【0791】

封入効率によって、PLGA-PLGAP EGナノ粒子内に封入されたXIX-2の量が推定された。上清を用いて、未封入XIX-2を測定した。ナノ粒子を1m1の移動相中に溶解して、封入XIX-2を評価した。ダイオードアレイ検出器及び複数の波長検出器を備えたHPLCシステム（Waters Breeze）を、上清及びナノ粒子中のXIX-2の定量化のために使用した。使用したカラムは、EC 125/4 Nucleodur 100-5 C18 ec（マッハライ・ナーゲル社（Macherey-Nagel）、ドイツ）であった。連続希釈した試料（25μl）を、A:H₂O-0.1% HCO₂H、
50

B : M e C N - 0 . 1 % H C O₂H で構成される移動相で溶出させた。溶出条件は、直線勾配(分 / % B) : 0 / 10% B、0 . 5 / 10% B、2 . 5 / 90% B、4 . 0 / 90% Bを含んだ。流速 1 ml / 分。検出は 257 nm で達成され、XIX-2 の滞留時間は 3 . 1 分間であった。

【0792】

アッセイ内及びアッセイ間測定値の変動係数(CV)は5%以内であった。XIX-2 の封入効率は、[使用したXIX-2 - 未封入XIX-2) / 使用したXIX-2] × 100により与えられ、XIX-2回収率が算出された。

【0793】

【表25】

10

表16：図5に記載される、PLGA-PLGAPEGナノ粒子内のXIX-2の封入効率

化合物	ナノ粒子分散系中の XIX-2の濃度	封入効率 ^a	積載 ^b
XIX-2	3.21 mM	9.4%	2.5%

^a : [使用したXIX-2 - 未封入XIX-2) / 使用したXIX-2] × 100

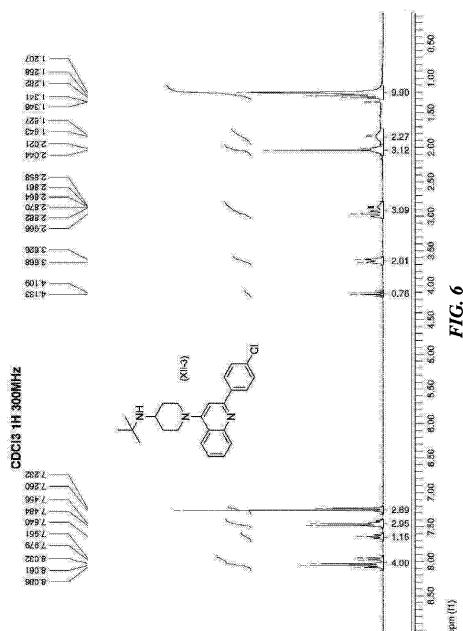
^b : [未封入XIX-2 / 使用したPLGA-PLGAPEG] × 100

【0794】

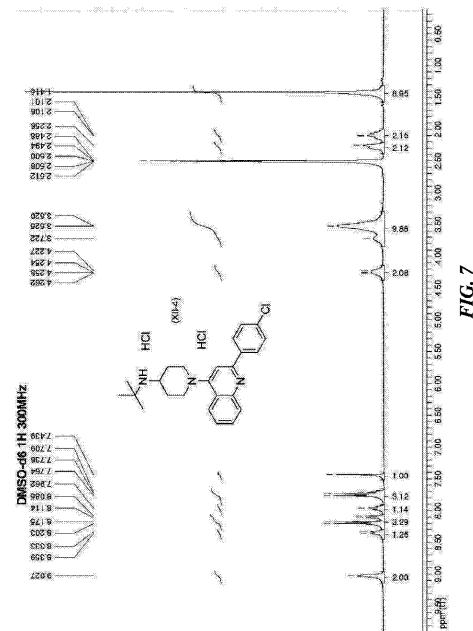
20

実施例65：化合物XII-3、XII-4、XIX-2、XIX-3、XXIV-2、XXIV-3、XLV-1の¹H NMRスペクトル(図6～17参照)

【図6】



【図7】



〔 四 8 〕

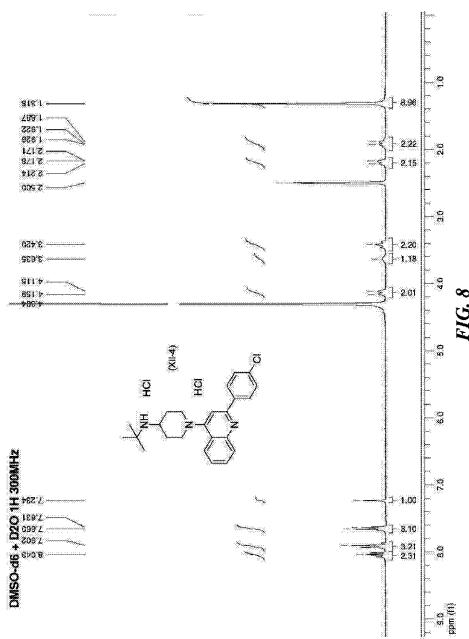


FIG. 8

【 図 9 】

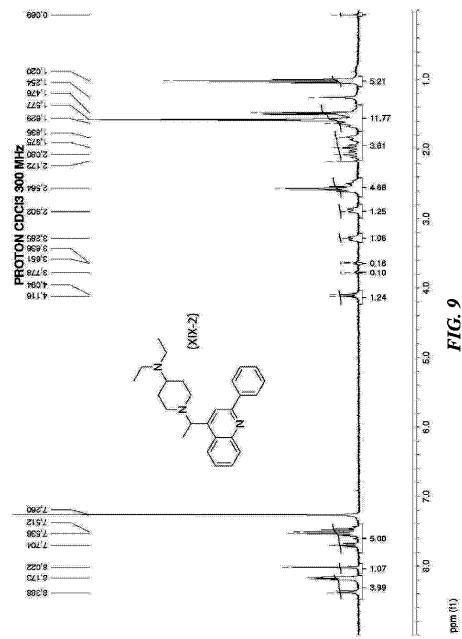


FIG. 9

【 図 1 0 】

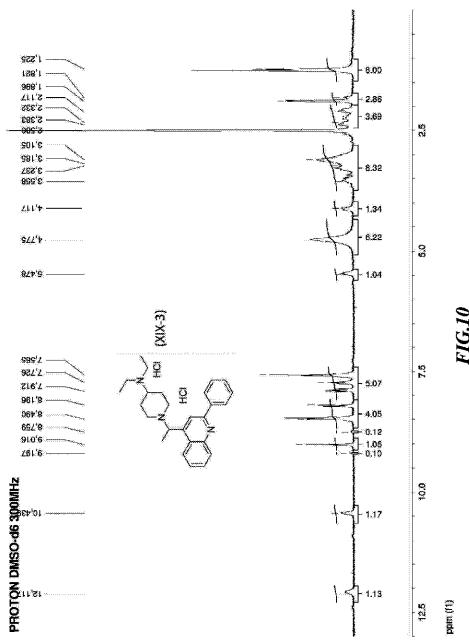


FIG.10

【 図 1 1 】

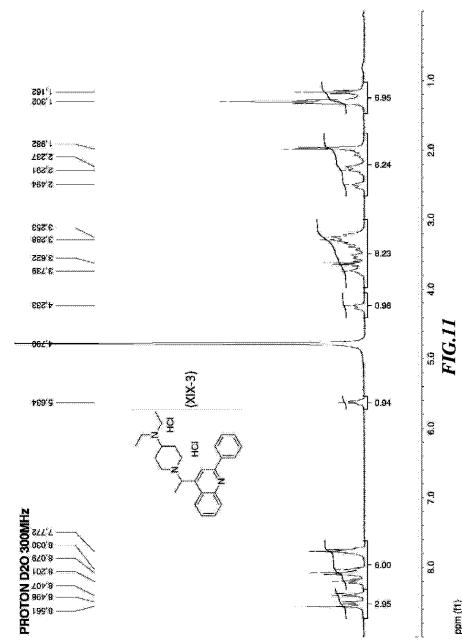
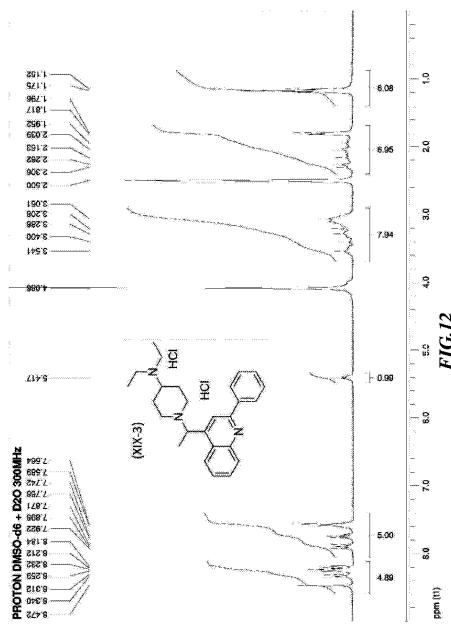
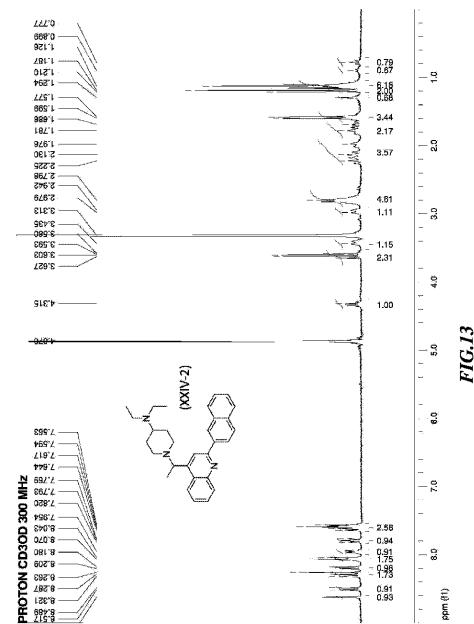


FIG. 11

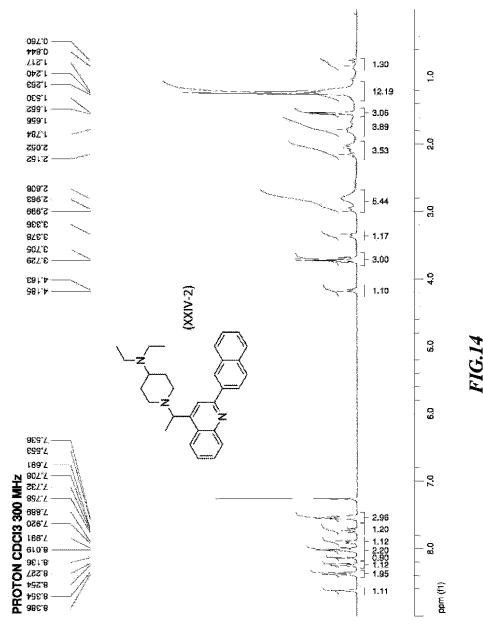
【図12】



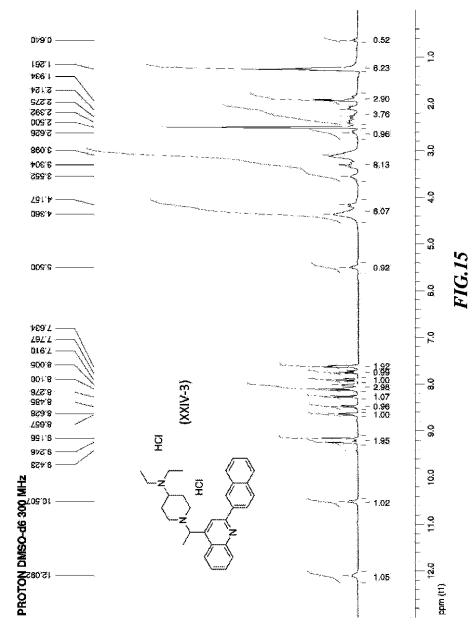
【図13】



【図14】



【図15】



【図1】

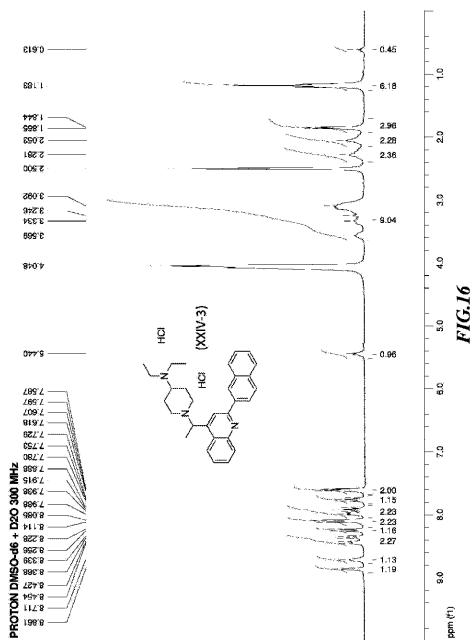


FIG.16

【図17】

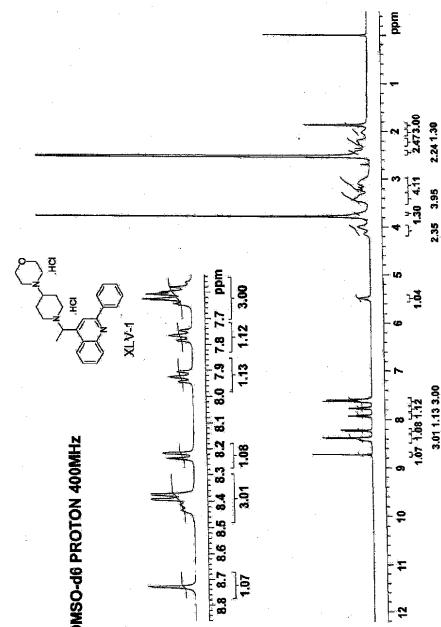


FIG.17

【図2】

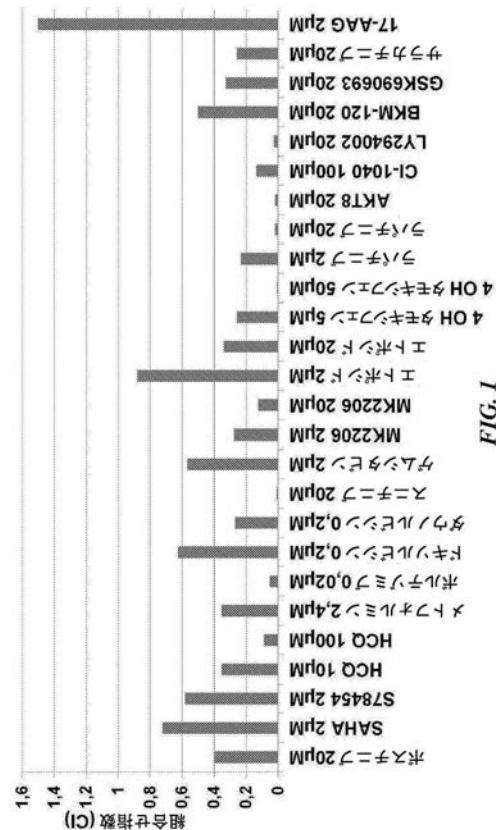


FIG.1

【図2】

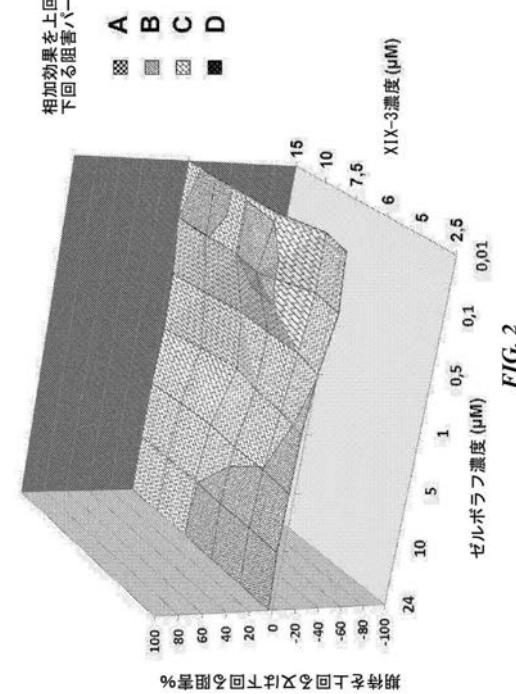
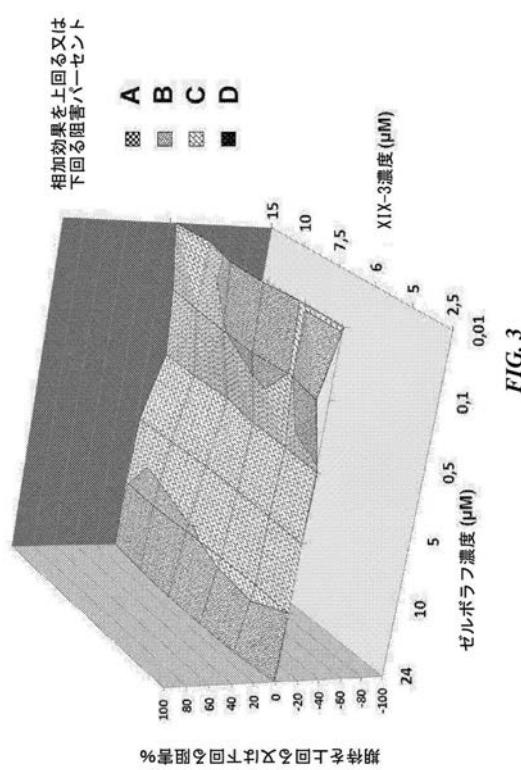
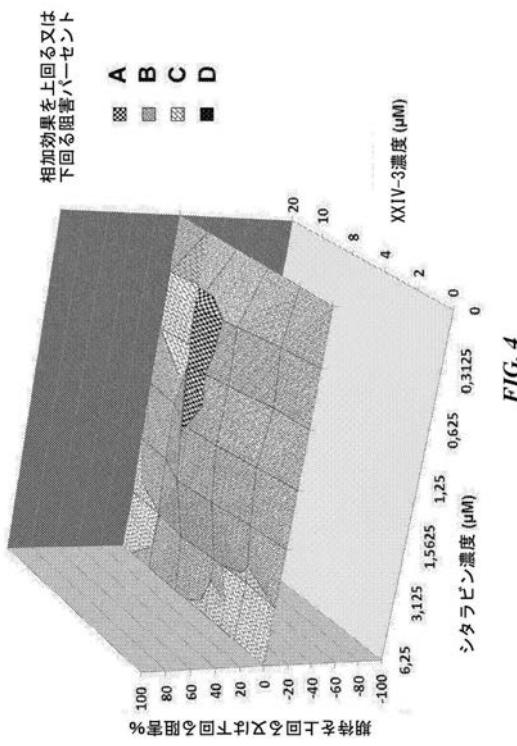


FIG.2

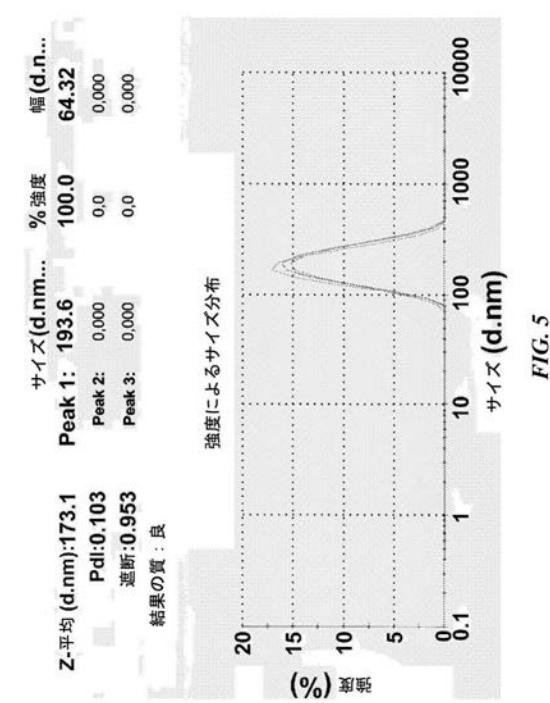
【図3】



【図4】



【図5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL2014/050273
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC IPC (2014.01) C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 215/46, C07D 215/50, C07D 413/14, A61K 31/47, A61K 31/4709, A61K 31/5377, A61P 35/00		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (2014.01) C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 215/46, C07D 215/50, C07D 413/14, A61K 31/47, A61K 31/4709, A61K 31/5377, A61P 35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases consulted: CAPLUS, REGISTRY Search terms used: cancer , proliferative, neoplastic, tumor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006094237 A2 SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC[US]; MILBURN MICHAEL [US]; MILNE JILL[US]; BEMIS JEAN[US]; NUNES JOSEPH J[US]; XIE ROGER[US]; NORMINGTON KARL D[US] 08 Sep 2006 (2006/09/08) examples 1, 15, 27, 29, 32, 34, 40, 43, 51-55, 132, 169, p. 6, paragraphs ([0196], [0197] , [0382]-[0384], [0401], [0725], [0749] and claims	I,4-6,11-31
X	WO 2005061519 A1 SYRRX INC[US]; GANGLOFF ANTHONY R[US]; NOWAKOWSKI JACEK[US]; PARASELLI BHEEMA R[US]; STAFFORD JEFFREY A[US]; TENNANT MICHAEL G[US] 07 Jul 2005 (2005/07/07) abstract ,page 107, para. [0135]	I,4,11-31
X	WO 0034265 A2 CUNY GREGORY D; HAUSKE JAMES R; HEEFNER DONALD L; HOEMANN MICHAEL Z; KUMARAVEL GNANASAMBANDAM; MELIKIAN-BADALIAN ANITA; ROSSI RICHARD F; XIE ROGER L 15 Jun 2000 (2000/06/15) Compounds 31, 33, 41, abstract	I,2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 09 Jun 2014	Date of mailing of the international search report 09 Jun 2014	
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Facsimile No. 972-2-5651616	Authorized officer BERKOWITZ Tzipora Telephone No. 972-2-5651656	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2014/050273

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Synthesis of Novel Quinoliniccarboxamide Derivatives with Estrogenic Activity" Dept. of Bioscience & Biotechnology/Institute of Bioscience, Sejong University, Seoul 143-747, Korea (p. 677, scheme 1, compound 5-7) Soo-Jong Um, Si-Ho Park, Chong-Ho Park, Byung-Ha Chang, Jeong-Hyeok Yoon, and Hong-Sig Sin 29 Jan 2003 (2003/01/29) p. 677, scheme 1, compound 5-7	1,3
X	DATABASE REGISTRY [Online]CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE Retrieved from STN (list of Registry Numbers) 17 Mar 2013 (2013/03/17)	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2014/050273

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

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

See extra sheet.

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IL2014/050273

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

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

- | | | |
|---------------|--|-----------------------|
| Invention/s 1 | compounds having formula (1) wherein W has the structure (1), a pharmaceutical composition containing them, their use as medicaments and methods for treatment using thereof. | Claim/s 1,2,5-31 |
| Invention/s 2 | compounds having formula (1) wherein W has the structure (2), a pharmaceutical composition containing them, their use as medicaments, and methods for treatment using thereof. | Claim/s 1,3,5,6,11-31 |
| Invention/s 3 | compounds having formula (1) wherein W has the structure (3), a pharmaceutical composition containing them, their use as medicaments, and methods for treatment using thereof. | Claim/s 1,4-6,11-31 |

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (2014.01) C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 215/46, C07D 215/50, C07D 413/14, A61K 31/47, A61K 31/4709, A61K 31/5377, A61P 35/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/IL2014/050273	
--	--

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
WO 2006094237 A2	08 Sep 2006	WO 2006094237 A2	08 Sep 2006
		WO 2006094237 A3	26 Oct 2006
		AT 544071 T	15 Feb 2012
		AU 2006218404 A1	08 Sep 2006
		AU 2006218405 A1	08 Sep 2006
		AU 2006218407 A1	08 Sep 2006
		AU 2006218407 B2	15 Nov 2012
		AU 2006278396 A1	15 Feb 2007
		AU 2006278397 A1	15 Feb 2007
		AU 2006278397 B2	17 Jan 2013
		AU 2006278503 A1	15 Feb 2007
		AU 2006278503 B2	17 Jan 2013
		AU 2006278504 A1	15 Feb 2007
		AU 2006278504 B2	17 Jan 2013
		AU 2006278505 A1	15 Feb 2007
		AU 2006278505 B2	17 Jan 2013
		CA 2599989 A1	08 Sep 2006
		CA 2599992 A1	08 Sep 2006
		CA 2600154 A1	08 Sep 2006
		CA 2617532 A1	15 Feb 2007
		CA 2617557 A1	15 Feb 2007
		CA 2618360 A1	15 Feb 2007
		CA 2618368 A1	15 Feb 2007
		CA 2618370 A1	15 Feb 2007
		CN 101277965 A	01 Oct 2008
		CN 101316853 A	03 Dec 2008
		CN 101277963 A	01 Oct 2008
		CN 101282974 A	08 Oct 2008
		CN 101282761 A	08 Oct 2008
		CN 103145738 A	12 Jun 2013
		DK 1910384 T3	17 Dec 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/IL2014/050273	
--	--

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
	EP 1853610	A1	14 Nov 2007
	EP 1856099	A2	21 Nov 2007
	EP 1853920	A2	14 Nov 2007
	EP 1853920	B1	01 Feb 2012
	EP 1910384	A1	16 Apr 2008
	EP 1910384	B1	10 Oct 2012
	EP 1910362	A1	16 Apr 2008
	EP 1910362	B1	17 Oct 2012
	EP 1910362	B9	20 Feb 2013
	EP 1910385	A1	16 Apr 2008
	EP 1910385	B1	24 Jul 2013
	EP 1909910	A1	16 Apr 2008
	EP 1910380	A1	16 Apr 2008
	EP 1955077	A2	13 Aug 2008
	EP 1955077	B1	13 Jun 2012
	EP 2468752	A1	27 Jun 2012
	EP 2388263	A1	23 Nov 2011
	ES 2380679	T3	17 May 2012
	ES 2396913	T3	01 Mar 2013
	ES 2397275	T3	05 Mar 2013
	ES 2431050	T3	22 Nov 2013
	ES 2389111	T3	23 Oct 2012
	JP 2008535790	A	04 Sep 2008
	JP 2009503112	A	29 Jan 2009
	JP 5203193	B2	05 Jun 2013
	JP 2009503113	A	29 Jan 2009
	JP 5203194	B2	05 Jun 2013
	JP 2009503114	A	29 Jan 2009
	JP 5203195	B2	05 Jun 2013
	JP 2009503117	A	29 Jan 2009
	JP 2009508811	A	05 Mar 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.	
PCT/IL2014/050273	

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
	JP 5203196	B2	05 Jun 2013
	JP 2012214480	A	08 Nov 2012
	JP 2012211149	A	01 Nov 2012
	PT 1910384	E	23 Jan 2013
	SI 1910384	T1	31 Jan 2013
	US 2009099170	A1	16 Apr 2009
	US 8044198	B2	25 Oct 2011
	US 2009221020	A1	03 Sep 2009
	US 8304206	B2	06 Nov 2012
	US 2007037827	A1	15 Feb 2007
	US 8093401	B2	10 Jan 2012
	US 2007037809	A1	15 Feb 2007
	US 7855289	B2	21 Dec 2010
	US 2007037810	A1	15 Feb 2007
	US 8088928	B2	03 Jan 2012
	US 2007043050	A1	22 Feb 2007
	US 7345178	B2	18 Mar 2008
	US 2007037865	A1	15 Feb 2007
	US 2008293081	A1	27 Nov 2008
	US 2009069301	A1	12 Mar 2009
	US 2009163476	A1	25 Jun 2009
	US 2011130387	A1	02 Jun 2011
	US 8178536	B2	15 May 2012
	WO 2006094236	A1	08 Sep 2006
	WO 2006094239	A2	08 Sep 2006
	WO 2006094239	A3	29 Mar 2007
	WO 2007019344	A1	15 Feb 2007
	WO 2007019344	A8	12 Aug 2010
	WO 2007019345	A1	15 Feb 2007
	WO 2007019346	A1	15 Feb 2007
	WO 2007019416	A1	15 Feb 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.	
PCT/IL2014/050273	

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication Date		
		WO	2007019417	A1 15 Feb 2007		
		WO	2007064902	A2 07 Jun 2007		
		WO	2007064902	A3 29 Nov 2007		
		US	2012022254	A1 26 Jan 2012		
		US	8163908	B2 24 Apr 2012		
		US	2012197013	A1 02 Aug 2012		
<hr/>						
WO	2005061519	A1	07 Jul 2005	WO	2005061519	A1 07 Jul 2005
				EP	1694686	A1 30 Aug 2006
				JP	2007514759	A 07 Jun 2007
				US	2005153966	A1 14 Jul 2005
				US	7572914	B2 11 Aug 2009
<hr/>						
WO	0034265	A2	15 Jun 2000	WO	0034265	A2 15 Jun 2000
				WO	0034265	A3 03 Oct 2002
				AU	1933500	A 26 Jun 2000
				AU	757059	B2 30 Jan 2003
				AU	7979798	A 04 Jan 1999
				AU	8258698	A 04 Jan 1999
				CA	2293418	A1 23 Dec 1998
				EP	0991623	A2 12 Apr 2000
				HU	0003364	A2 28 Jun 2001
				HU	0003364	A3 28 Mar 2002
				JP	2002505689	A 19 Feb 2002
				KR	20010014030	A 26 Feb 2001
				NO	996269	D0 17 Dec 1999
				NO	996269	A 16 Feb 2000
				US	6207679	B1 27 Mar 2001
				WO	9857952	A1 23 Dec 1998
				WO	9857931	A2 23 Dec 1998
				WO	9857931	A3 29 Apr 1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/IL2014/050273

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
	US 6172084	B1	09 Jan 2001
	US 6103905	A	15 Aug 2000
	US 6376670	B1	23 Apr 2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 215/18 (2006.01)	C 0 7 D 215/18	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

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

(74)代理人	100150810 弁理士 武居 良太郎
(74)代理人	100182730 弁理士 大島 浩明
(72)発明者	ジェローム クールカンベック フランス国,エフ-13009 マルセイユ,バティマン デ5,レジダンス レ オー ドウ マザルギュ,ブルバール デュ ベゾー,50
(72)発明者	フィラス バッシッシ フランス国,エフ-13006 マルセイユ,リュ ピエール ローラン,19
(72)発明者	ソニア プリュン フランス国,エフ-13100 エクサン プロバンス,リュ エドモン アレ,160,レジダ ンス ル クロ メディシス,アバルトマン ベ205
(72)発明者	グレゴリー ニコラ フランス国,13009 マルセイユ,リュ オーギュスタン オーベール,126,アントレ ベ
(72)発明者	アントワーヌ ベレ フランス国,エフ-13009 マルセイユ,シュマン デュ モルジュー,54
(72)発明者	セルジュ プチ フランス国,エフ-74540 キュシー,ルート デュ グラン プラトー,1080
(72)発明者	クレール カミュ フランス国,エフ-13005 マルセイユ,リュ サン ピエール,335
(72)発明者	ジャン ピエール ナレ フランス国,エフ-69250 モンタネ,リュ デュ バコン,400
(72)発明者	フィリップ アルフォン フランス国,エフ-13006 マルセイユ,アレ デュ ブラド 11
F ターム(参考)	4C031 CA01 LA03 4C063 AA01 BB02 BB03 BB04 BB09 CC14 DD10 EE01 4C076 AA64 AA65 BB01 BB24 BB25 CC27 EE23 EE24A EE48 EE49

FF21 GG06 GG26
4C084 AA19 CA09 NA05 ZB261 ZB262
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC73 GA07 GA12 MA01 MA04 MA38
MA43 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 NA14 ZB26 ZB27