

(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 I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/46 (2006. 01)	C O 7 D 215/46 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 401/04 (2006. 01)	C O 7 D 401/04	4 C O 6 3
C O 7 D 401/06 (2006. 01)	C O 7 D 401/06	4 C O 7 6
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 4
C O 7 D 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
(86) (22) 出願日	平成26年3月13日 (2014. 3. 13)		ジェノシアンズ ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月16日 (2015. 11. 16)		フランス国, エフー１３００６ マルセイユ, リュ ドレナ １０
(86) 国際出願番号	PCT/IL2014/050273	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02014/147611		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014. 9. 25)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	61/802, 891		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成25年3月18日 (2013. 3. 18)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一

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、それらを含む医薬組成物、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。

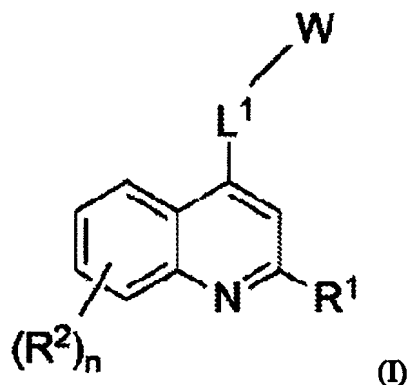
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物であって、

【化 1】



10

式中、

R^1 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；

R^2 が、Cl、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、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR^7 - (CO) - R^8$ 、 $NR^7 - (CO) - O - R^8$ 、 $NR^7 - (CO) - NR^7R^8$ 、 $O - (CO)R^7$ 、 $O - (CO) - O - R^7$ 、 $O - (CO) - NR^7R^8$ 、 $(CO)R^7$ 、 $(CO) - O - R^7$ 、 $(CO) - NR^7R^8$ 、 $SO_2 - R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7 - SO_2 - R^8$ から選択され、 R^7 及び R^8 が、独立して水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル (Cl、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 (Cl、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し；

L^1 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；

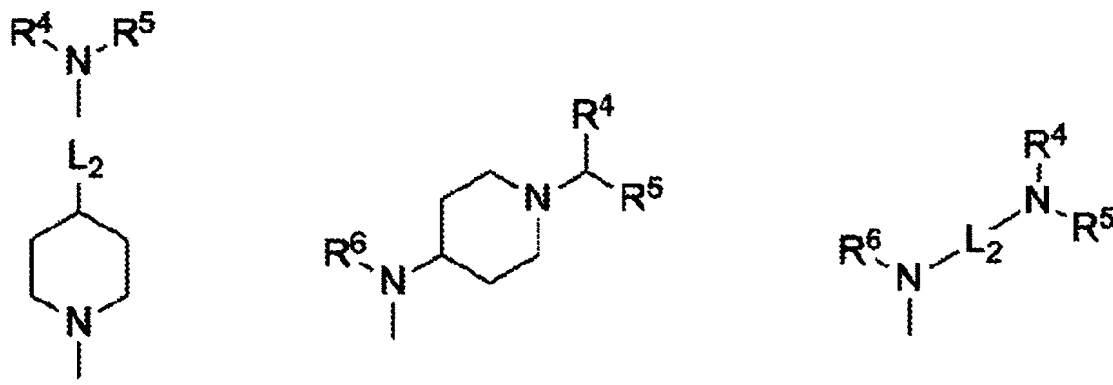
n が、0、1、2、3 又は 4 であり；

W が、

20

30

【化 2】



10

20

30

40

50

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 (Cl 、 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 Cl 、 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 Cl 、 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、 Cl 、 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 (Cl 、 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 (Cl 、 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；

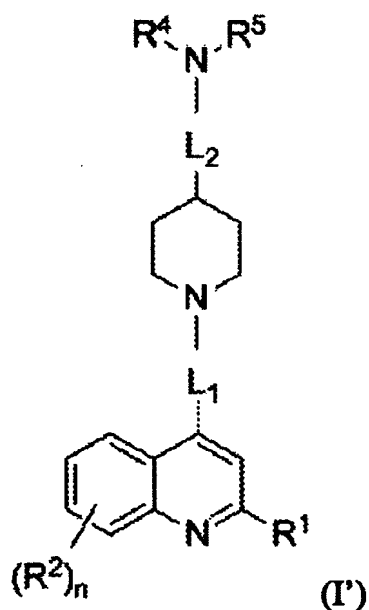
式 (I) の化合物、並びにそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロド

ラッグ。

【請求項 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

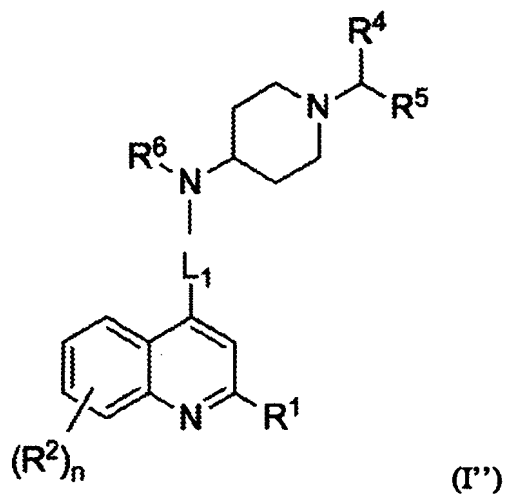
20

及びそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、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】



30

40

及びそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグ。

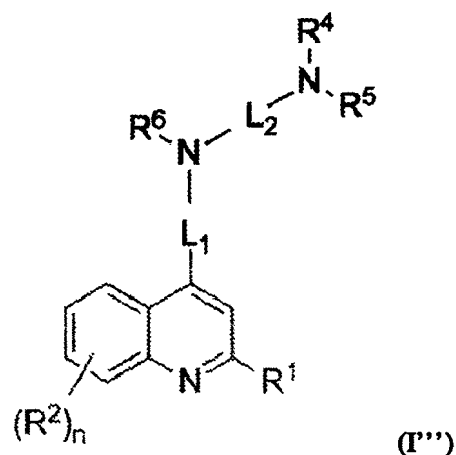
【請求項 4】

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

及びそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、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：

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) 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 - tert - 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) ；

30

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 ' - 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 (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) ；

40

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 (XI - 1) ；

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) ；

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 (XIII - 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) ；

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 (XV - 7) ；

50

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

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 (X L I - 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 (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) ;
 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 (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) 。

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 - 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 - 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 (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 - 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 (X I I - 4) ;
 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) キノリン塩酸塩 (X I I I - 8) ;
 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 (X I V - 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) ;

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) ;

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) ;

10

20

30

40

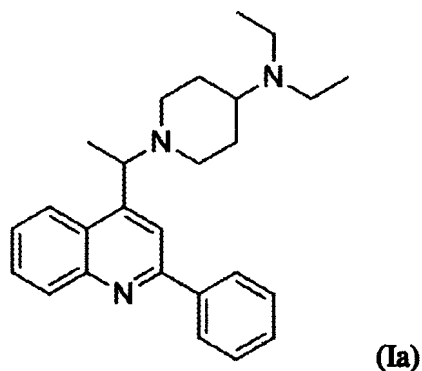
50

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 I X - 2) :

【化 6】



10

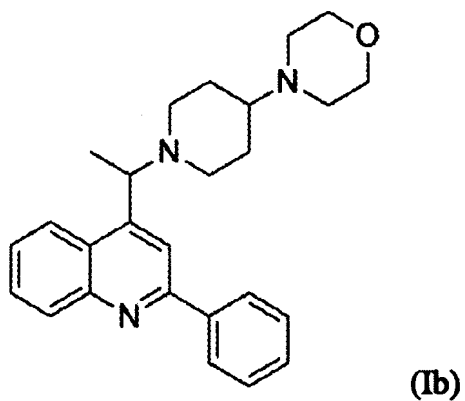
又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 8】

式 (I b) の請求項 1 に記載の化合物 (X L V - 1) :

【化 7】



30

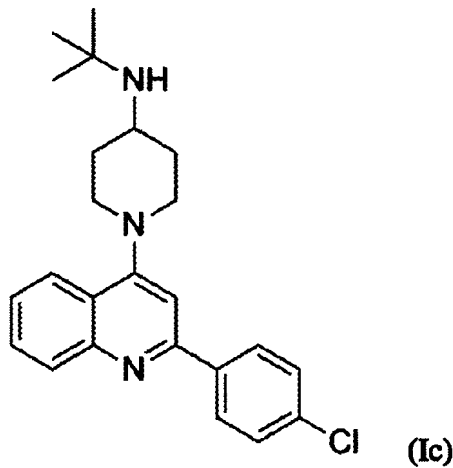
又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

式 (I c) の請求項 1 に記載の化合物 (X I I - 3) :

40

【化 8】



10

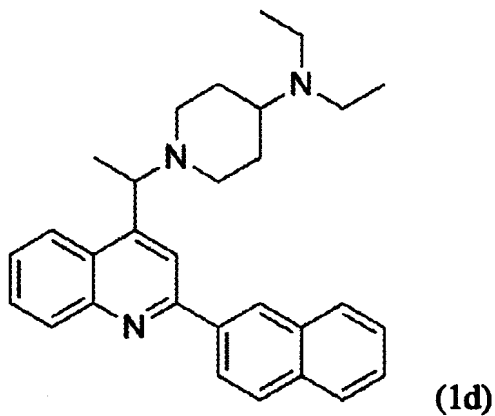
又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

式 (I d) の請求項 1 に記載の化合物 (X X I V - 2) :

【化 9】

20



30

又はその薬剂的に許容できる塩、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、又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、及び薬剂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】

一つ又は複数の抗癌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 ~ 240 kDa 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 (PGA) の共重合体に基づく、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

ナノ粒子がリソソーム (lisosomal) 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 17】

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 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

ナノ粒子が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、請求項 13 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

ナノ粒子が約 80 ~ 約 600 nm の平均サイズを有する、請求項 13 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 10 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 13 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

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 13 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

ナノ粒子が 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、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

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 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

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 25】

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、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、ベメトレキセド、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、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキシド、azd2171、バタブリン (batubulin)、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン (tetrandrine)、ルピテカン、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、IPdR1、KRX-0402、ルカントン、LY317615、ネウラジアブ (neuradiab)、ビテスパン (vitespan)、Rta744、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、ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキソルビシン、イリノテカン、リボソームドキソルビシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリ

10

20

30

40

50

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-ピロリ[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(anastrozole)、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、パタラニブ、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(But)₆, Azgly₁₀](pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-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、トリプトレリンバモ酸塩、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、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP-724714; TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパタニブ(lapatinib)、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、スベ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、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、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、エビルピシン、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、ミトキサントロン、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-シス-レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、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、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ピノレルピン、トボテカン、ラゾキシシン(razoxin)、マリマスタット(marimastat)、COL-3、ネオバスタット(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、フィナスチリド、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、トボテカン、ドキシソルピシン、ドセタキセル、ピノレルピン、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、エボチロンB(epithilon 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、アコルピフェン、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、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、メゲストロール、ナイトロジェンマスタード、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、デシタピン、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、シクロスポリン、リボソームダウノルピシン、Edwina - 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、アルブラゾラム、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、FLT - 3 阻害剤、VEGFR 阻害剤、EGFR TK 阻害剤、オーロキナーゼ阻害剤、PIK - 1 修飾薬、mTOR 阻害剤、Bcl - 2 阻害剤、HDAC 阻害剤、c - MET 阻害剤、PARP 阻害剤、Cdk 阻害剤、EGFR TK 阻害剤、IGFR - TK 阻害剤、抗 HGF 抗体、PI3 キナーゼ阻害剤、AKT 阻害剤、JAK / STAT 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、Map キナーゼキナーゼ (mek) 阻害剤、VEGF 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 12 又は請求項 24 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

持続放出又は徐放に適した、請求項 11 ~ 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

治療用の、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

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 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

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、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性前骨髄球性白血病 (APL)、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、小骨髄芽球性白血病、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；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 28 に記載の化合物の使用。

【請求項 30】

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 ~ 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。

【請求項 31】

がん幹細胞 (CSC)、腫瘍始原細胞、がんに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、多くの標的に基づく薬剤がもたらされている。しかし、標的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、がんに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である。

【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】

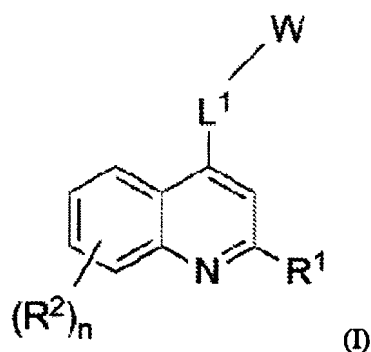
【0011】

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

【0012】

10

【化1】



20

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、Cl、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（Cl、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（Cl、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；

30

40

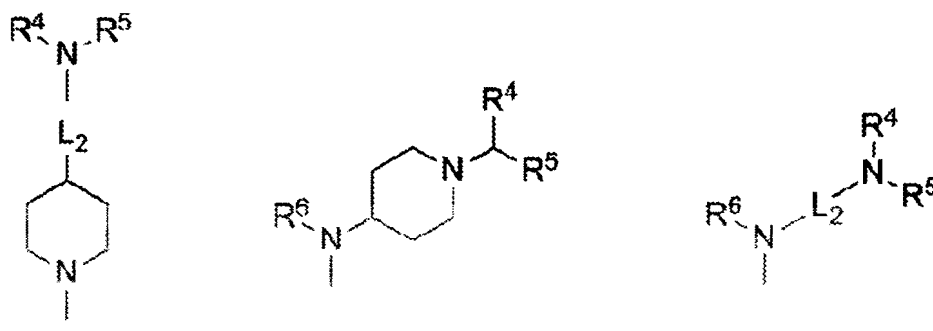
L¹は、結合又は所望により置換されたC₁～C₁₄アルキル(-R³)、N(-R³)、C=O、(CO)-O、(CO)-NR⁷、及びOから選択され；

nは、0、1、2、3又は4であり；

Wは、

【0013】

【化 2】



10

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；

20

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(Cl 、 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 Cl 、 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 Cl 、 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；

30

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、 Cl 、 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(Cl 、 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(Cl 、 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。

40

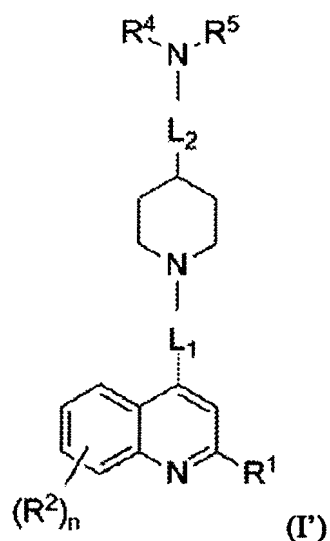
【0014】

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

50

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



10

20

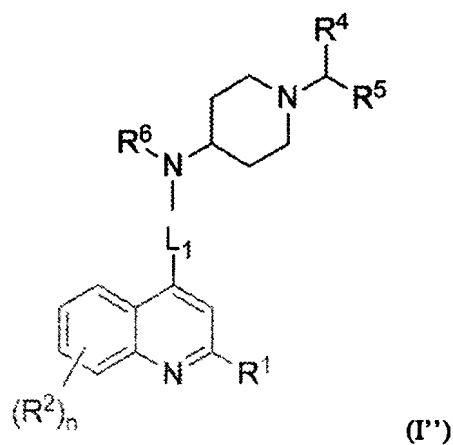
並びにそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供する。

【 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 】



30

40

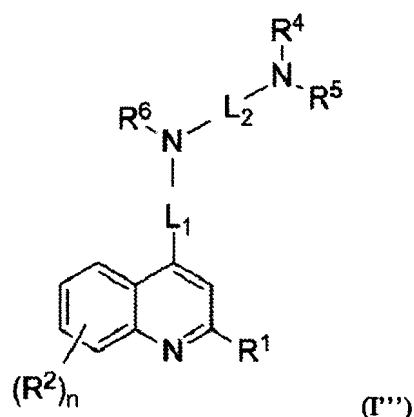
並びにそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供する。

【 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剂的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを提供する。

【 0 0 2 0 】

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 ' - 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 (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 ' - 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) ；

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

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) 。

【 0 0 2 1 】

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 - 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 (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 - 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) キノリン塩酸塩 (V I I - 5) ;

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 - 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 (X I I - 4) ;

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) キノリン塩酸塩 (X I I I - 8) ;

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 (X I V - 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) ;

10

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) ;

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) ;

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) ;

10

20

30

40

50

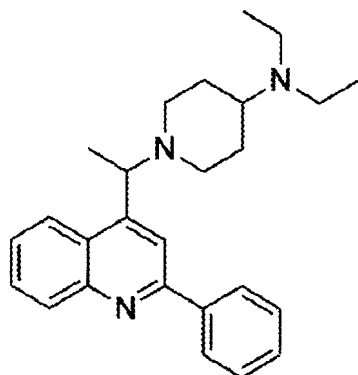
2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (モルホリノ) - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キ
ノリン塩酸塩 (X L V - 1) ;

【 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

又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを提供する。

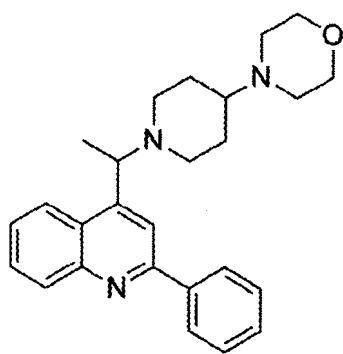
20

【 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

又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを提供する。

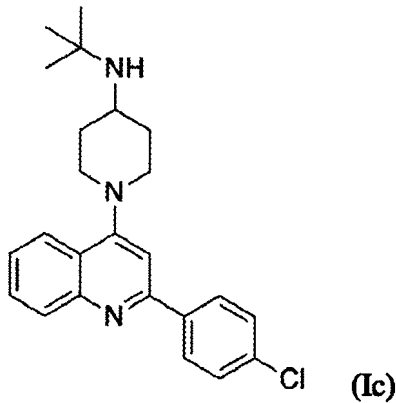
40

【 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

又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグを提供する。

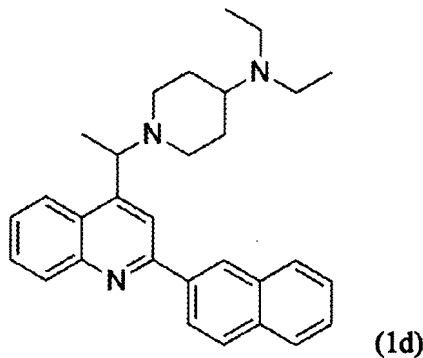
【0028】

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

【0029】

【化 9】

20



30

又はその薬剂的に許容できる塩、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、又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、及び薬剂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 ~ 240 kDa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(lisosomal)生分解性組成物を含む。

50

【 0 0 3 4 】

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。

【 0 0 3 5 】

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 (P E G) と共有結合的又は非共有結合的に結合している。

【 0 0 3 6 】

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 8 0 ~ 約 6 0 0 n m の平均サイズを有する。

【 0 0 3 7 】

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。

【 0 0 3 8 】

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。

【 0 0 3 9 】

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 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。

【 0 0 4 0 】

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。

【 0 0 4 1 】

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。

【 0 0 4 2 】

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、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、アムルピシン、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 、 パタブリン (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、ゴシボール、 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、ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、イリノテカン、リボソームドキシソルピシン、 5 ' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、 Z K - 3 0 4 7 0 9 、 セリシクリブ、 P D 0 3 2 5 9 0 1 、 A Z D - 6 2 4 4 、 カペシタピン、 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 (anastrozole) 、 エキセ

10

20

30

40

50

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 - Ser (But)₆, Azgly₁₀] (pyro - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (But) - Leu - Arg - Pro - Azgly - 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、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、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、スベ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、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、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、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、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、ボルフィマー、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、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、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、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トボテカン、ラゾキシ (razoxin)、マリマスタット (marimastat)、COL - 3、ネオバスタット (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 (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 (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、トボテカン、ドキシソルビシン、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、アコルピフェン、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 (zoledronate)、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 - 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、メゲストロール、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブ・チウキセタン (ib ritumomab tiuxetan)、アンドロゲン、デシタピン、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、シクロスポリン、リボ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、s s ペグフィルグラスチム (sspegfilgrastim)、エボ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 (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。

【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、脾臓、前立腺、胃のがん；白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性前骨髄球性白血病 (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、小骨髄芽球性白血病、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；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。

【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。

【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、がんに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、十分な記述がなされ

ている抗がん剤と組み合わせた、 $18\text{ }\mu\text{M}$ で試験された化合物XIX-3の組合せ効果[組合せ指数(Combination Index: CI)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: $\text{CI} < 1$)。

【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V600Eを発現する。

【図4】図4は、MOLM-14細胞株(ヒト急性骨髄性白血病細胞株)の細胞生存率に対する、シタラピンを伴う化合物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とシタラピ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(Malvern Instruments))を用いる、動的光散乱技術によって測定された、PLGA-PLGAPEG: 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、 CDCl_3 中の化合物XII-3の ^1H NMRスペクトルを示している。

【図7】図7は、 $\text{DMSO}-d_6$ 中の化合物XII-4の ^1H NMRスペクトルを示している。

【図8】図8は、 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ 中の化合物XII-4の ^1H NMRスペクトルを示している。

30

【図9】図9は、 CDCl_3 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、 $\text{DMSO}-d_6$ 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、 D_2O 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、 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ 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、 CD_3OD 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、 CDCl_3 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、 $\text{DMSO}-d_6$ 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、 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ 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、 $\text{DMSO}-d_6$ 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】

50

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

用語「低級アルキル」又は「 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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

【 0 0 5 1 】

用語「低級アルコキシ」又は「 $C_1 \sim C_6$ 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。

【 0 0 5 2 】

用語「低級アルケニル」又は「 $C_2 \sim C_6$ 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。

20

【 0 0 5 3 】

用語「シクロアルキル」又は「 $C_3 \sim C_6$ -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。

【 0 0 5 4 】

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

【 0 0 5 5 】

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。

【 0 0 5 6 】

用語「低級ハロゲンアルキル」又は「ハロゲン $C_1 \sim 6$ 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

【 0 0 5 7 】

用語「カルボキシル」は、 $-COOH$ 基を意味する。

【 0 0 5 8 】

用語「低級カルボキシルアルキル」又は「カルボキシル- $C_1 \sim 7$ -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。

【 0 0 5 9 】

用語「ヘテロアリアル」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「薬剂的に許容できる塩」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（polymine）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剂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「薬剂的に許容できる塩」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。

【 0 0 6 5 】

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ます、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 70 kg 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、0.1 mg ~ 5 g、好ましくは約 0.1 mg ~ 1 g、より好ましくは 0.5 mg ~ 500 mg、最も好ましくは約 1 mg ~ 300 mg の一日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

【 0 0 6 6 】

「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、等張剤及び吸収遅延剤、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

【 0 0 6 7 】

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

【 0 0 6 8 】

「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、及びそれほど頻繁にはないが、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、マレイン酸エステル、メチレン - ビス - ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル (gentisate)、イセチオン酸エステル、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、シクロヘキシル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。

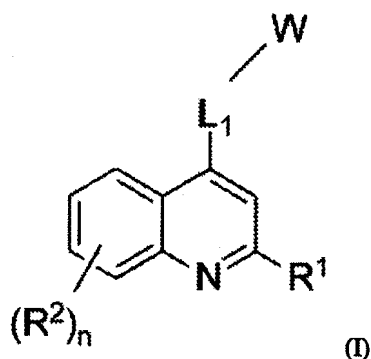
【0070】

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剂的に許容できる塩、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、Cl、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、ニトロ又は NR^7R^8 と置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $NR^7 - (CO) - R^8$ 、 $NR^7 - (CO) - O - R^8$ 、 $NR^7 - (CO) - NR^7R^8$ 、 $O - (CO)R^7$ 、 $O - (CO) - O - R^7$ 、 $O - (CO) - NR^7R^8$ 、 $(CO)R^7$ 、 $(CO) - O - R^7$ 、 $(CO) - NR^7R^8$ 、 $SO_2 - R^7$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7 - SO_2 - R^8$ から選択され、 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（Cl、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（Cl、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し；

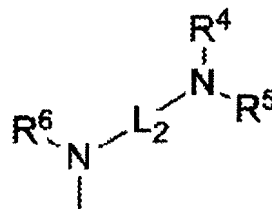
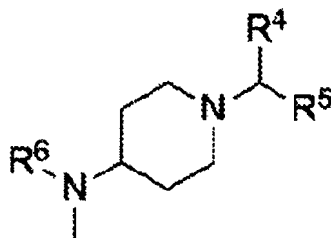
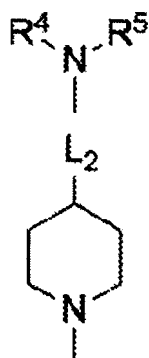
40

L^1 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；

50

W は、

【化 1 1】



;

10

20

20

30

40

50

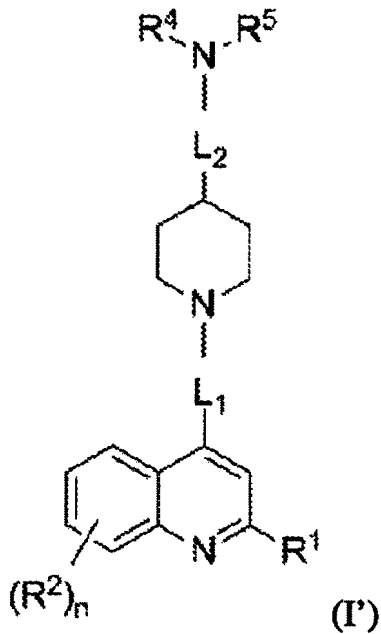
換基と所望により置換された)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルアリアル及びヘテロアリアルを表す。

【 0 0 7 3 】

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

【 0 0 7 4 】

【 化 1 2 】



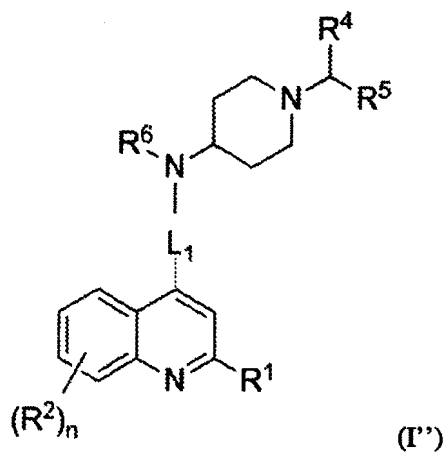
並びにそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを包含する。

【 0 0 7 5 】

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

【 0 0 7 6 】

【 化 1 3 】



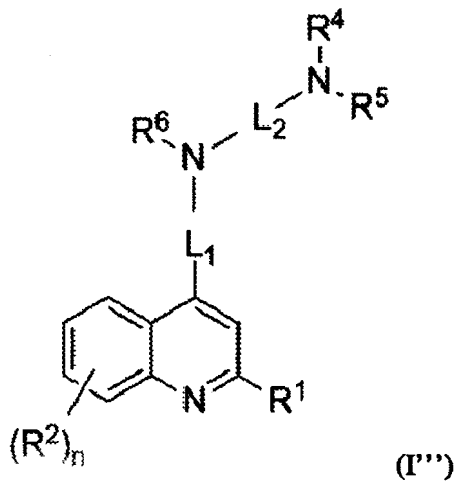
並びにそのあらゆる薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを包含する。

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物のさらに別の特定の実施形態は、 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

【 0 0 7 8 】

【 化 1 4 】



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

【 0 0 7 9 】

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 (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) ；

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 ' - 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 (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 ' - 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) ；

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 - 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

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) 。

【 0 0 8 0 】

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 (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 - 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 (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 - 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 (X I I - 4) ;

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) キノリン塩酸塩 (X I I I - 8) ;

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 (X I V - 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) ;

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 - 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) ;

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) ;

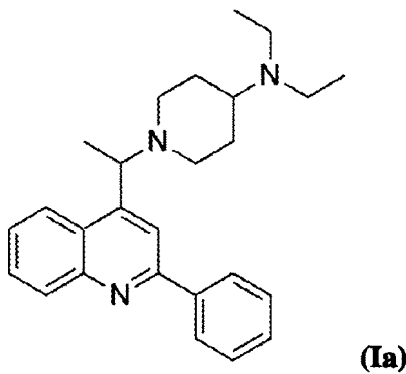
【 0 0 8 1 】

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



20

又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグである。

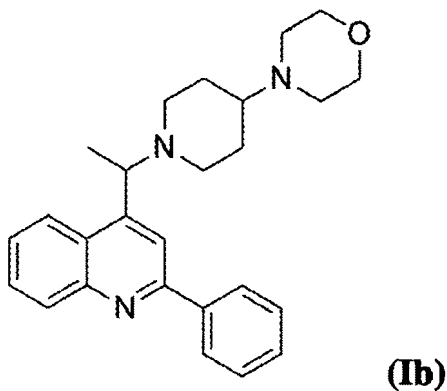
【 0 0 8 3 】

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



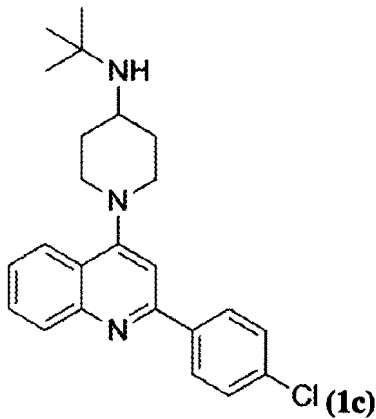
40

又はその薬剂的に許容できる塩、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】



又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグである。

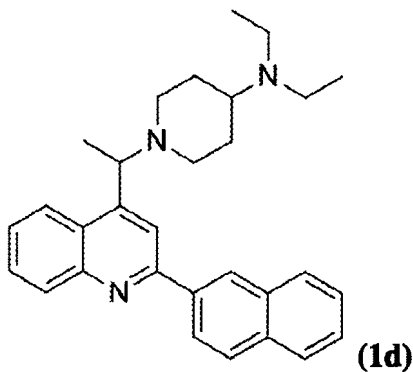
【0086】

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 (X X I V - 2) :

【0087】

【化 18】

20



又はその薬剂的に許容できる塩、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、又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和化合物もしくはプロドラッグ、及び薬剂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 P L G A、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)、標的化ナノ粒子 (例えば、R G D 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 Constal（登録商標）、Osteoscaf（登録商標）、Arestin（登録商標）、及びAtridox（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）、Caelys（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、バゾバニブ、GSK690693、RTA744、ON0910、Na、AZD6244（ARRY-142886）、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD1152、エンザスタウリン、バンダタニブ、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、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキシド、azd2171、バタブリン（batabulin）、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン（tetrandrine）、ルピテカン、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、IPdR1、KRX-0402、ルカントン、LY317615、ネウラジアブ（neuradiab）、ピテスパン（vitespan）、Rta744、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、ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、イリノテカン、リポソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ、PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、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（anastrozole）、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、パタラニブ、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] 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、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 724714 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラパタニブ (lapatanib)、カネルチニブ、ABBX - 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、スベ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、プレオマイシン、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、クラドリピン、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、フルドコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタピン、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、ミトキサントロン、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、チオゲアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、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、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピン、トボテカン、ラゾキシシン (razoxin)、マリマスタット (marimastat)、COL - 3、ネオバスタット (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、フィナスチリド、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、トボテカン、ドキシソルビシン、ドセタキセル、ピノレルピン、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、エボチロン 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、ピベンドキシフェン、ERA - 923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、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、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリットマブ・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、シクロスポリン、リボソームダウノルビシン、Edwina - アスパラギナーゼ、ストロンチウム 89、カソピタン、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、アルブラゾラム、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、オングンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ss ペグフィルグラスチム (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、FLT - 3 阻害剤、VEGFR 阻害剤、EGFR TK 阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、PIK - 1 修飾薬、Bcl - 2 阻害剤、HDAC 阻害剤、c - MET 阻害剤、PARP 阻害剤、Cdk 阻害剤、EGFR TK 阻害剤、IGFR - TK 阻害剤、抗 HGF 抗体、PI3 キナーゼ阻害剤、AKT 阻害剤、JAK / STAT 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、Map キナーゼキナーゼ (mek) 阻害剤、VEGF 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、膵臓、前立腺、及び胃のがん；白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性前骨髄球性白血病 (APL)、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、小骨髄芽球性白血病、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、膵がん、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 (CSC) 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、モレキュラーシーブ4A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 Acquity 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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【0109】

条件G：Column Waters Acquity 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】

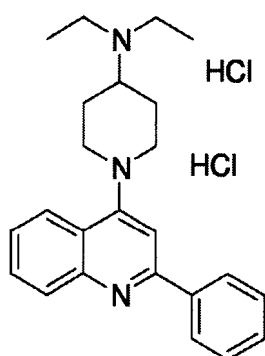
実施例1：

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)：

50

【 0 1 1 1 】

【 化 1 9 】



10

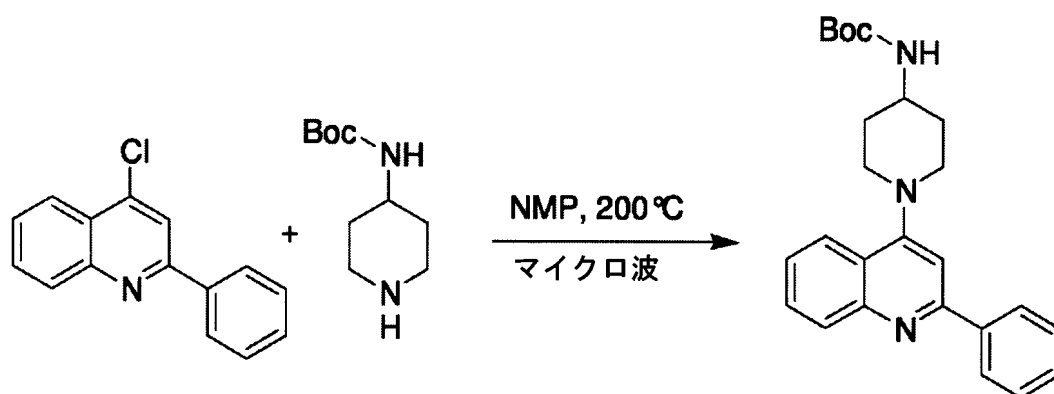
【 0 1 1 2 】

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 :

【 0 1 1 3 】

【 化 2 0 】

20



30

【 0 1 1 4 】

9 m l 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、マイクロ波オープン内で 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 +) C₂₅H₂₉N₃O₂ 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) 。

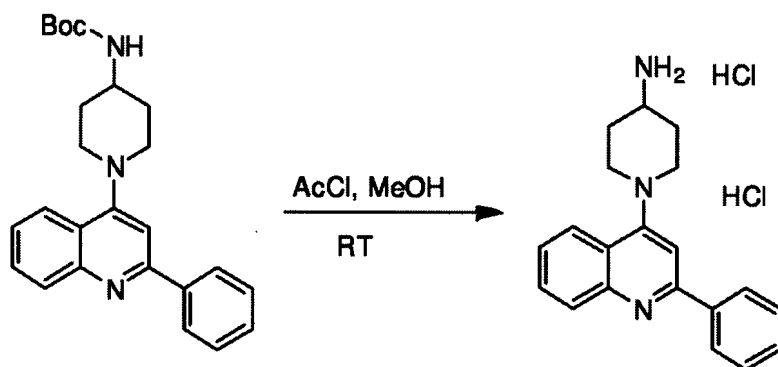
40

【 0 1 1 5 】

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 :

【 0 1 1 6 】

【化 2 1】



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 μ l の塩化アセチル (3.47 mmol、5 等量) を窒素雰囲気下に加えた。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- d_6)。

20

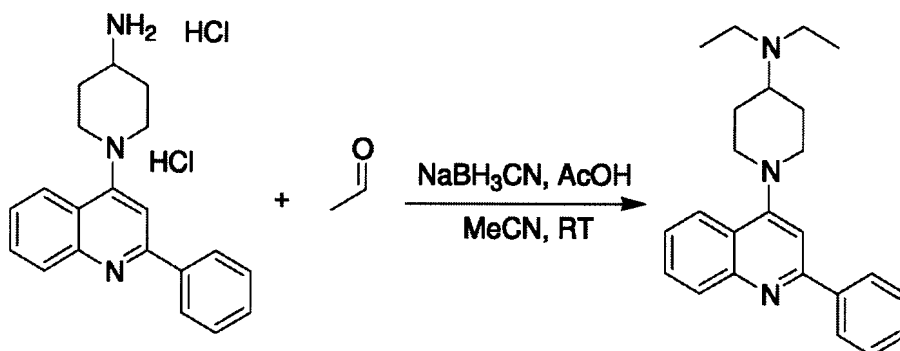
【0118】

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 2 2】

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、1 N 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、 $MgSO_4$ 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た。残渣を無水アセトニトリル (2 ml) に溶解させ、465 μ l (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 $MgSO_4$ 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 +) $C_{24}H_{29}N_3$ 理論値 359 ; 実測値 360 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz 、 $CDCl_3$) 。

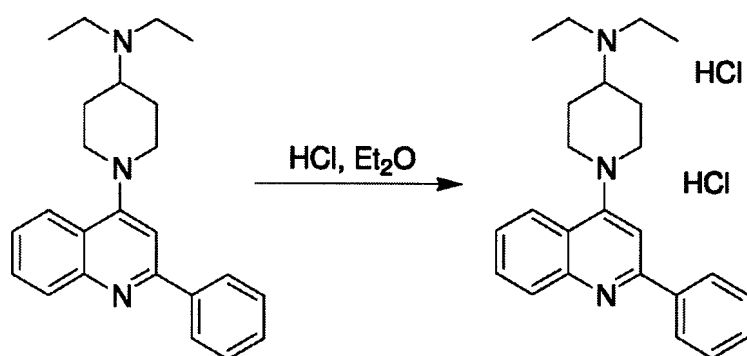
【 0 1 2 1 】

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) :

10

【 0 1 2 2 】

【 化 2 3 】



20

【 0 1 2 3 】

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 ; 362 μ l 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 +) $C_{24}H_{29}N_3$ 理論値 359 ; 実測値 360 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz 、 $DMSO-d_6$) 。 1H NMR (300 MHz 、 $DMSO-d_6 + D_2O$) 。

30

【 0 1 2 4 】

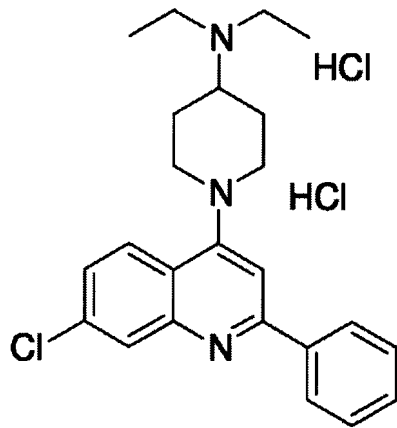
実施例 2 :

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 (I I - 4) :

40

【 0 1 2 5 】

【化 2 4】



10

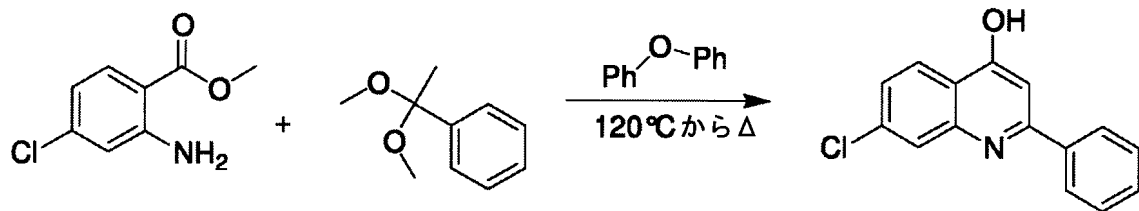
【 0 1 2 6】

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

【 0 1 2 7】

【化 2 5】

20



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 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- d_6)。

30

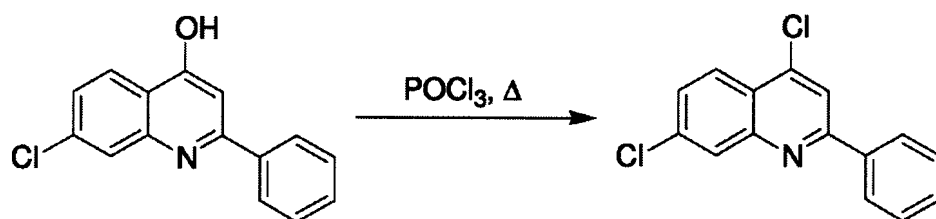
【 0 1 2 8】

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

【 0 1 2 9】

40

【化 2 6】



10

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、次に濃縮乾燥した。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 $MgSO_4$ 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+) $C_{15}H_9Cl_2N$ 理論値 273 / 275；実測値 274 / 276 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6)。

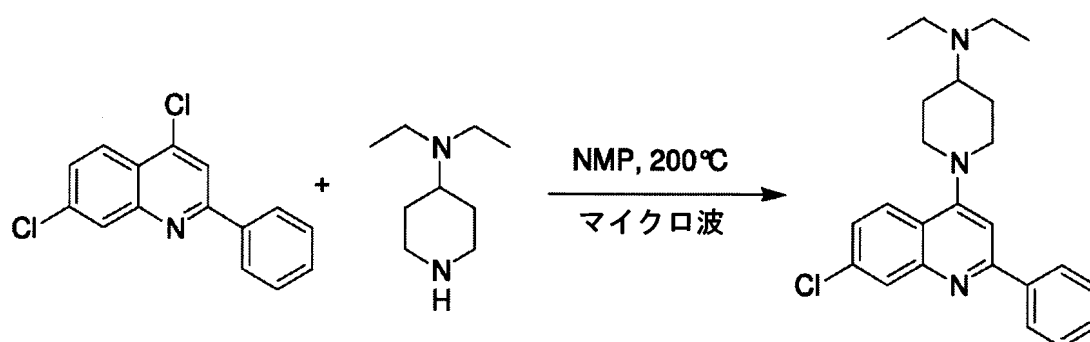
20

【0130】

II - 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)：

【0131】

【化 2 7】



30

【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 - ジエチルアミノ - 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、マイクロ波オープン内で加熱し、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 $MgSO_4$ 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 - ジエチルアミノ - 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+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値 393 / 395；実測値 394 / 396 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

40

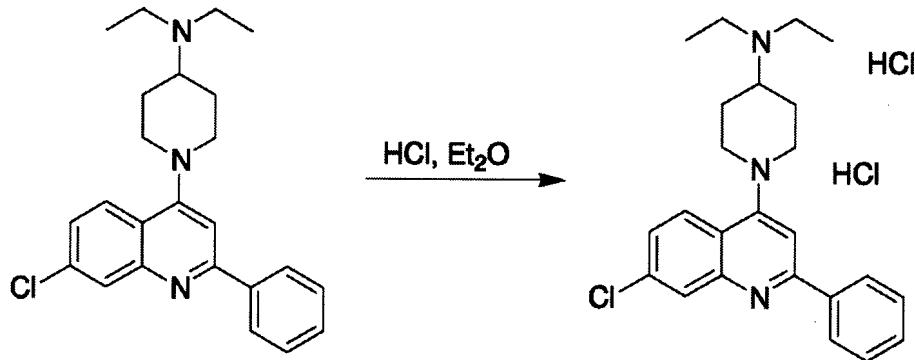
【0133】

50

II - 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 (II - 4) :

【 0 1 3 4 】

【 化 2 8 】



10

【 0 1 3 5 】

500 μ l 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 μ l のエーテル中 1 N 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、1 ml 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、(ES +) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値 393 / 395 ; 実測値 394 / 396 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz 、 DMSO - d_6) 。 1H NMR (300 MHz 、 DMSO - d_6 + D_2O) 。

20

【 0 1 3 6 】

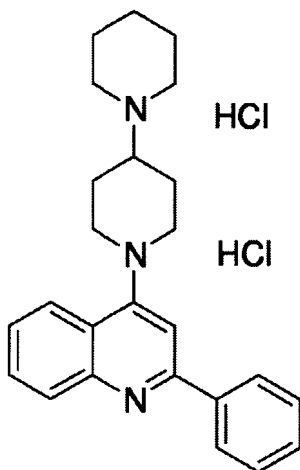
実施例 3 :

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 (III - 4) :

30

【 0 1 3 7 】

【 化 2 9 】



40

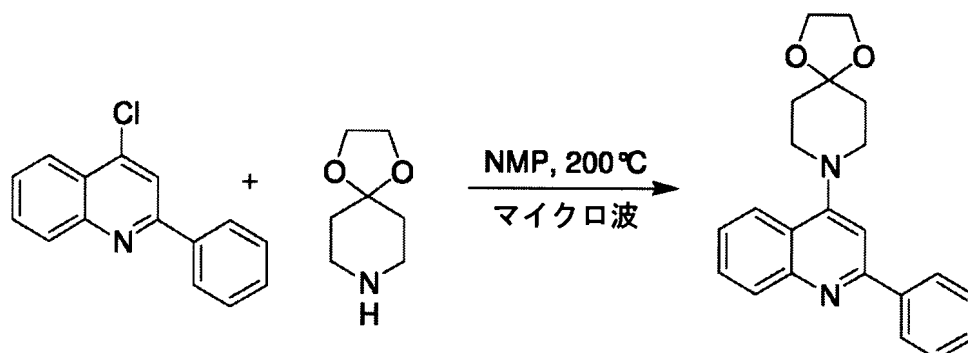
【 0 1 3 8 】

50

III - 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 :

【 0 1 3 9 】

【 化 3 0 】



10

【 0 1 4 0 】

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、マイクロ波オープン内で加熱した。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) 。

20

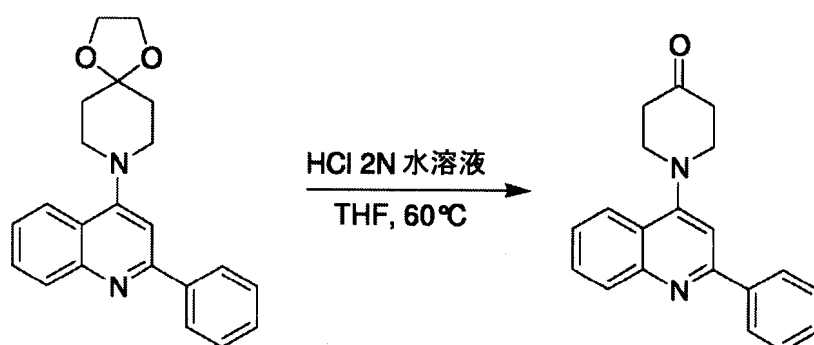
【 0 1 4 1 】

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

30

【 0 1 4 2 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 4 3 】

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

50

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+) $C_{20}H_{18}N_2O$ 理論値 302；実測値 303 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

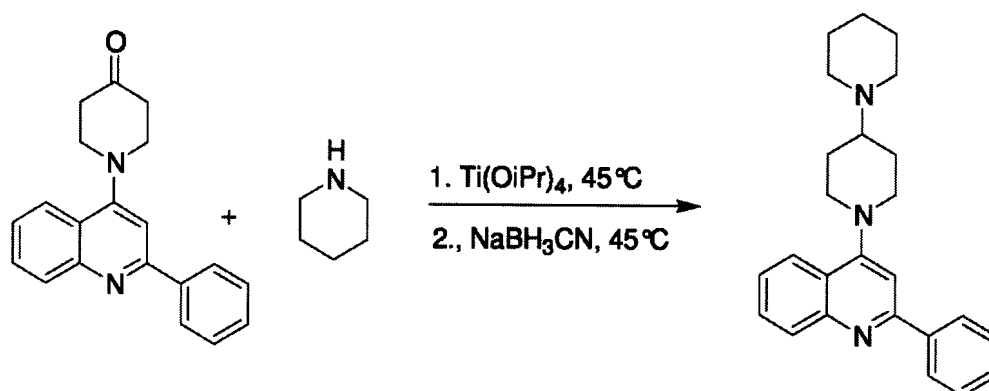
【0144】

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

【0145】

10

【化32】



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 μ l (1.48 mmol) のピペリジン及び 414 μ l (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 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 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。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 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'] - ビピペリジン - 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、 $CDCl_3$)。

30

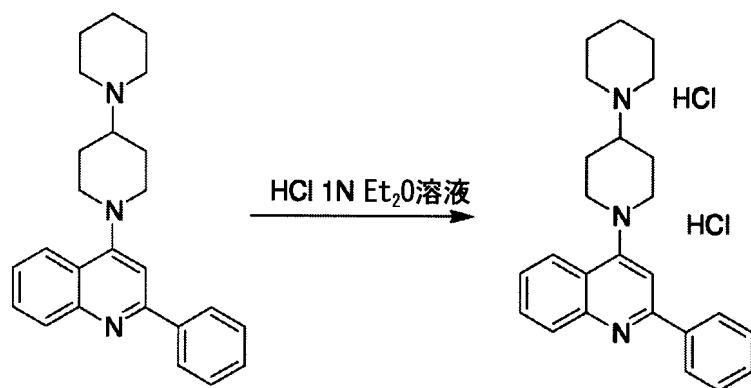
40

【0147】

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

【0148】

【化 3 3】



10

【0149】

400 μ l 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'] - ビペリジン - 1' - イル) キノリンの溶液に、アルゴン下で、458 μ l (0.457 mmol) のエーテル中 1N 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 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 - フェニル - 4 - ([1, 4'] - ビペリジン - 1' - イル) キノリン二塩酸塩と一致する 81 mg (収率 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 - d_6)。 1H NMR (DMSO 及び DMSO - d_6 + D_2O)。

20

【0150】

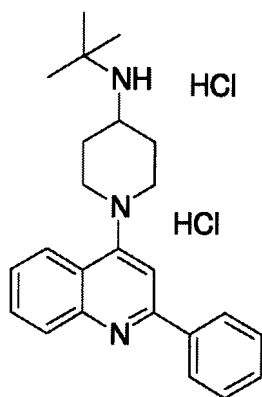
実施例 4 :

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

30

【0151】

【化 3 4】



40

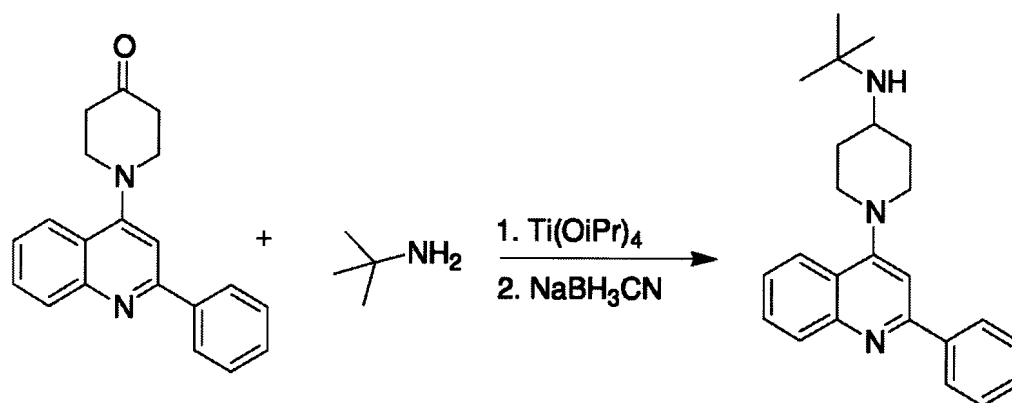
【0152】

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

【0153】

50

【化 3 5】



10

【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 I I I - 2 に記載の通りに調製) に、(アルゴン下で)、198 μ l (1.88 mmol) の tert - ブチルアミン及び 524 μ l (1.758 mmol) のチタン (I V) 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 (2.763 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ンで洗浄し、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 - tert - ブチルアミノ - 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

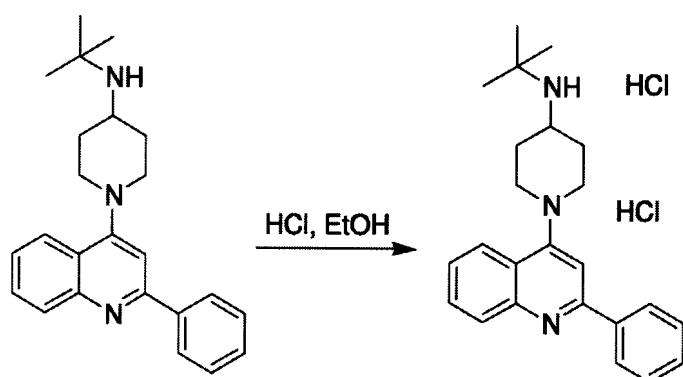
30

【0155】

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

【0156】

【化 3 6】



40

【0157】

50

500 μ l 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-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、584 μ l (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-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- d_6)。 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6 + D_2O)。

10

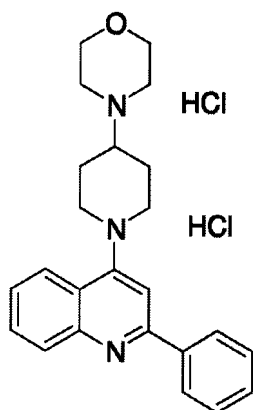
【0158】

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

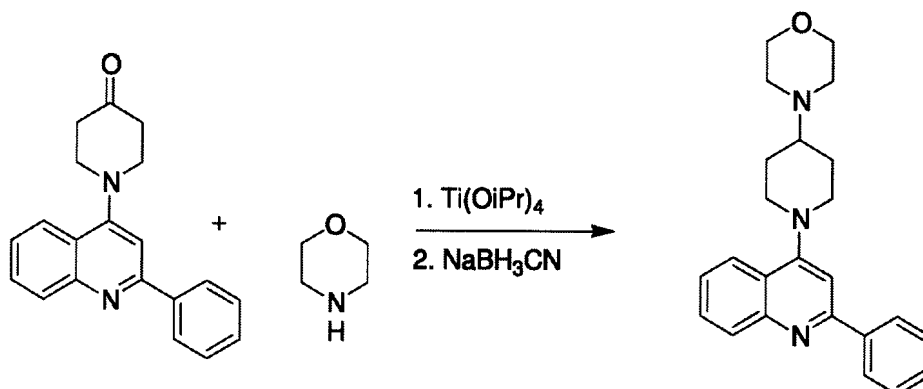
30

【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 I I I - 2 に記載の通りに調製) に、アルゴン下で、164 μ l (1.88 mmol) のモルホリン及び524 μ l (1.758 mmol) のチタン (I V) 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、副生成物を含む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

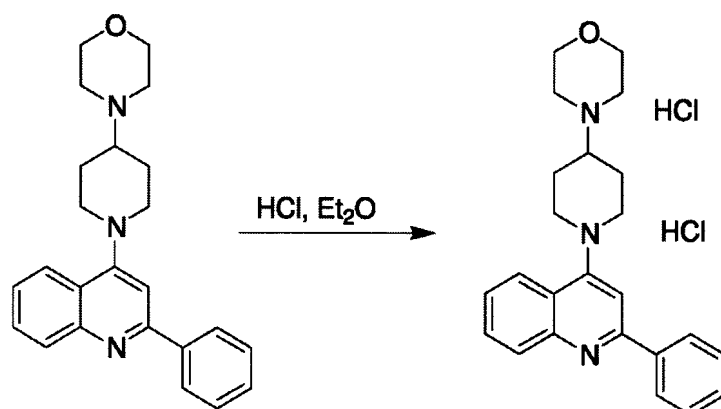
【0163】

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】



30

【0165】

400 μ l 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 μ l (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 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 - [(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】

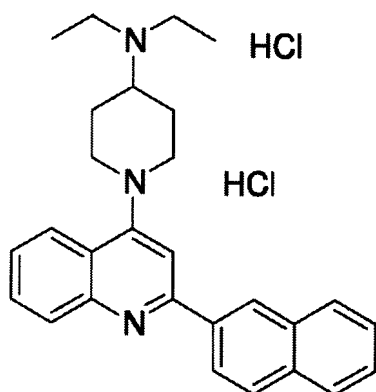
実施例6:

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】



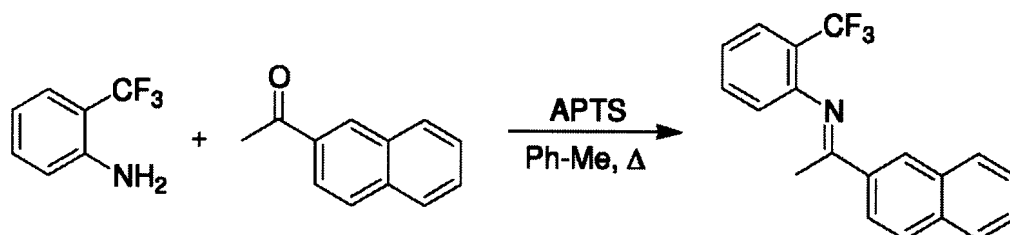
10

【 0 1 6 8 】

ⅤⅠ - 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 】

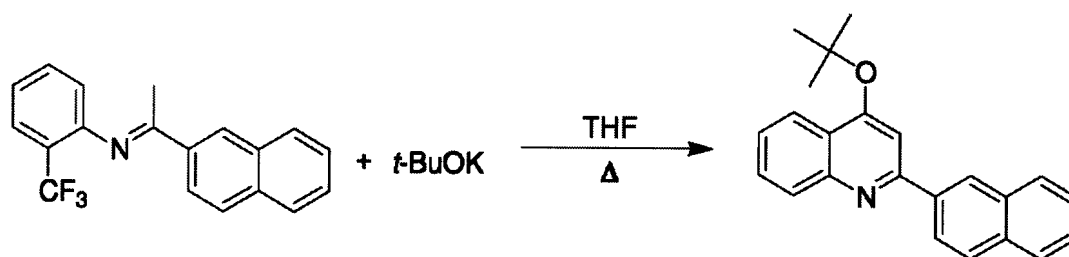
ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ内に、アルゴン下で、4 g (24.82 mmol) の 2 - (トリフルオロメチル) - アニリン、5.49 g (32.26 mmol) の 2 - アセトナフトン (2-acetonaphthone)、120 mg の p - トルエンスルホン酸一水和物及び 120 ml の脱水トルエンを順次加えた。この混合物を 15 時間還流させながら加熱し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル 99 : 1、次に 98 : 2) によって精製して、2.65 g の黄色の結晶性化合物を得た。この固体を石油エーテルで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

【 0 1 7 1 】

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

【 0 1 7 2 】

【化 4 2】



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 *tert*-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-*tert*-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+) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}$ 理論値 327; 実測値 328 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3)。

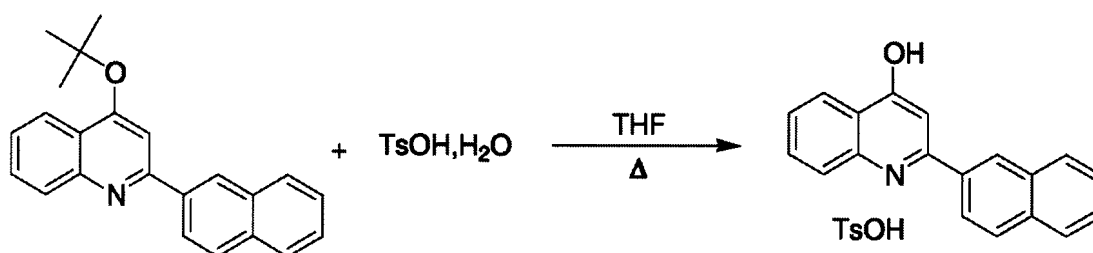
20

【0174】

VI-3/2-(2-ナフチル)-4-ヒドロキシ-キノリン:

【0175】

【化 4 3】



30

【0176】

20 ml の THF 中の 0.81 g (2.473 mmol) の 2-(2-ナフチル)-4-*tert*-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+) $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}$ 理論値 271; 実測値 272 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)。

40

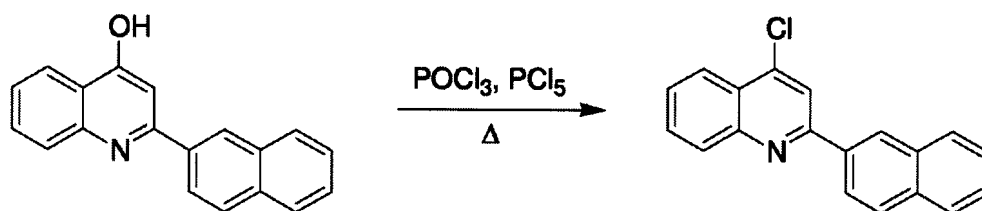
【0177】

VI-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 】

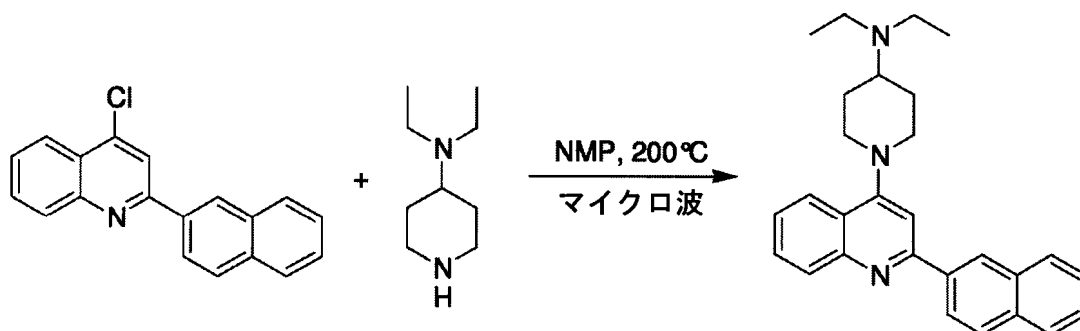
7.9 ml の塩化ホスホリル中の 0.79 g (1.781 mmol) の 2-(2-ナフチル)-4-ヒドロキシ-キノリンの混合物に、232 mg (1.781 mmol) の五塩化リンを加えた。この反応混合物を 1 時間 15 分間、アルゴン下で還流し、次に冷却後に水中にゆっくりと注ぎ(泡立ち)、炭酸水素ナトリウムを慎重に加えた。得られた固体化合物を濾過し、水で洗浄し、次に熱した酢酸エチル中で可溶化した。この溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して、2-(2-ナフチル)-4-クロロ-キノリンと一致する 461 mg (収率 89%) の黄色固体を得た。HPLC-MS: 条件 D: t_r = 11.59 分、(ES+) C₁₉H₁₂ClN 理論値 289; 実測値 290 [M+H]。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。 20

【 0 1 8 0 】

VI-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(VI-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、200 mg (0.69 mmol) の 2-(2-ナフチル)-4-クロロ-キノリン、323 mg (2.07 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 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、258 mg 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、200 mg 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、170 mg 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、79 mg 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 40

50

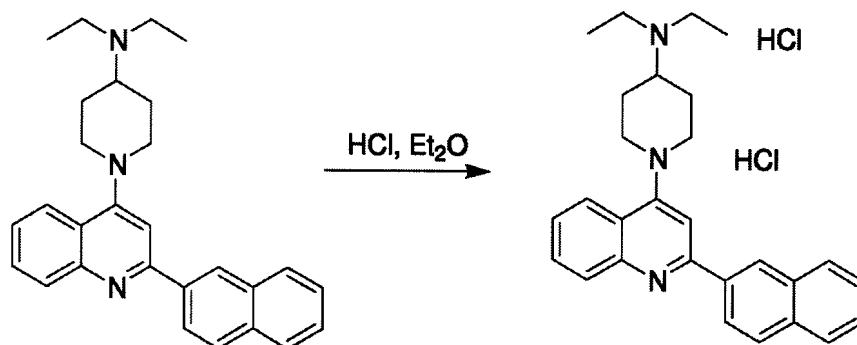
ール 95 : 5) による追加の精製によって、2 - (2 - ナフチル) - 4 - (4 - N , N - ジエチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) キノリンと一致する 56 mg (収率 19 %) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 4.91$ 分、(ES +) $C_{28}H_{31}N_3$ 理論値 409 ; 実測値 410 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

【 0183 】

VI - 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 (VI - 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 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 - (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 39 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 - d_6)。 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6 + D_2O)。

30

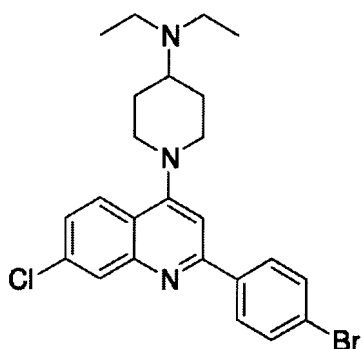
【 0186 】

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 4 7】



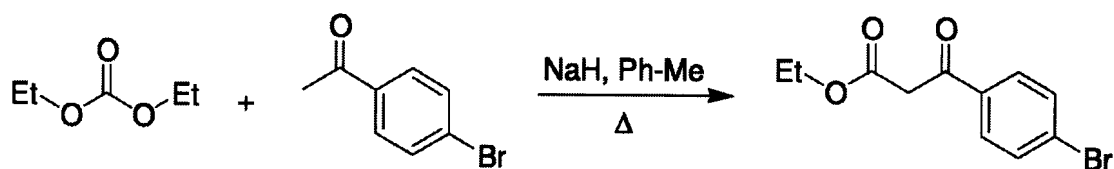
10

【 0 1 8 8】

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

【 0 1 8 9】

【化 4 8】



20

【 0 1 9 0】

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'-
 30
 - 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撹拌した。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 $MgSO_4$ 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+) $C_{11}H_{11}BrO_3$ 理論値 270 / 272 ; 実測値 271 / 273 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

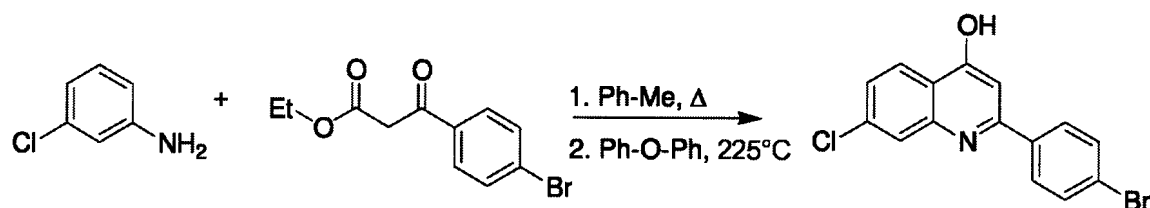
【 0 1 9 1】

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

40

【 0 1 9 2】

【化 4 9】



10

1 ml のトルエン中の 1 g (3.69 mmol) のエチル 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - オキソプロパノエート、392 μl (3.69 mmol) の 3 - クロロアニリン及び 35 mg (0.184 mmol) 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 ml のジフェニルエーテルを加え、その後 1 時間 225 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、0.82 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 764 mg 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。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

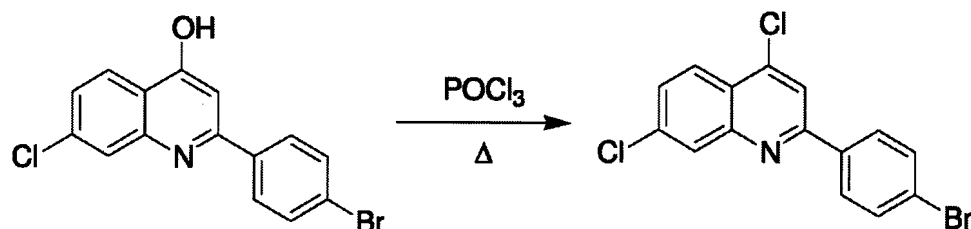
20

【0193】

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

【0194】

【化 5 0】



30

【0195】

0.76 g (2.27 mmol) 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 635 μl 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 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、669 mg 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 98 : 2) によって精製して、副生成物を含有する 432 mg の白色固体を得た。分取 TLC による精製によって、101 mg (2 つのステップで収率 12 %) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 , 7 - ジクロロ - キノリンを得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

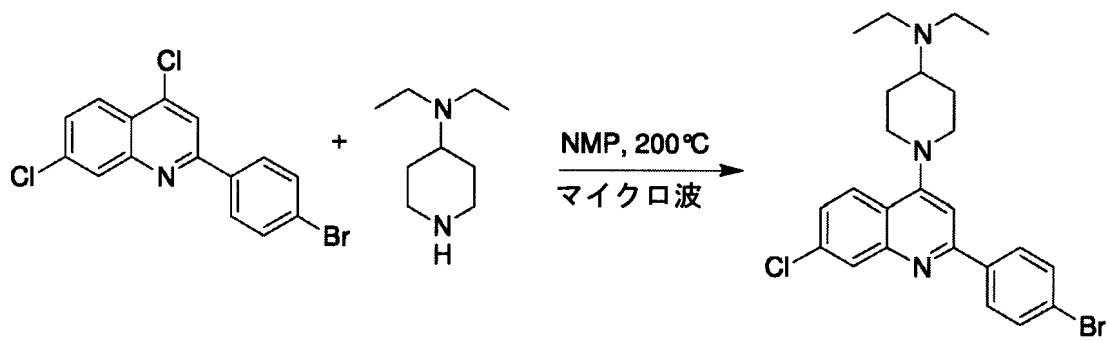
40

【0196】

VII - 4 / 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) :

【0197】

【化 5 1】



10

【0198】

マイクロ波照射用バイアル内に、100mg (0.283mmol) の2-(4-ブromo-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romo-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+) $C_{24}H_{27}BrClN_3$ 理論値471/473; 実測値472/474 [M+H]。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)。

20

【0199】

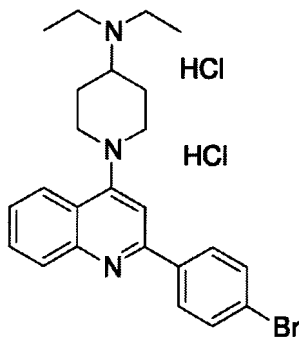
実施例 8

2-(4-ブromo-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):

【0200】

30

【化 5 2】



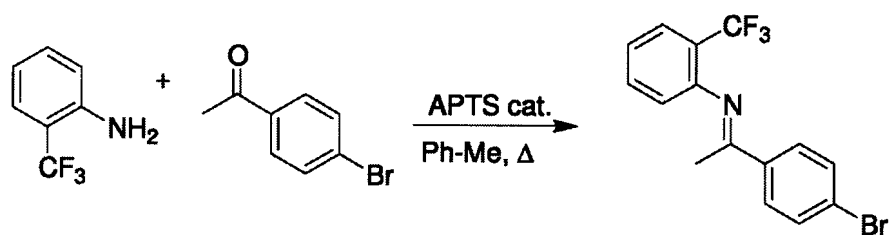
40

【0201】

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

【0202】

【化 5 3】



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 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)。

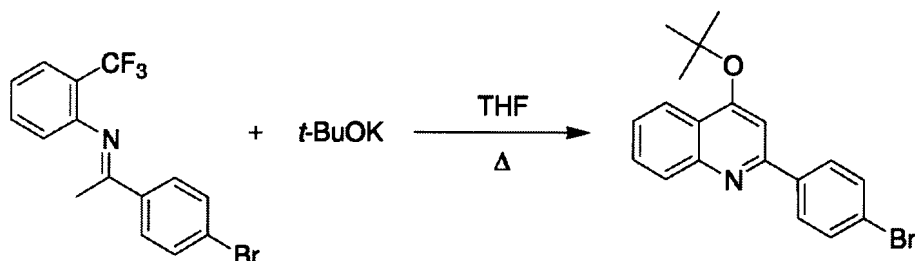
20

【0204】

VIII - 2 / 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - tert - ブトキシ - キノリン :

【0205】

【化 5 4】



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 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撹拌した。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ー (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 - tert - ブトキシ - 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

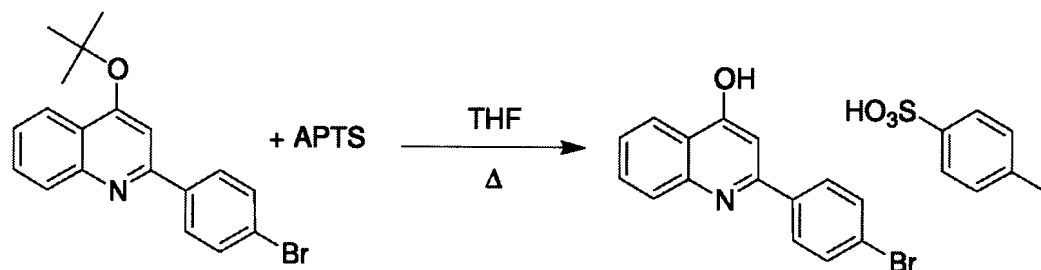
【0207】

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

50

【 0 2 0 8 】

【 化 5 5 】



10

【 0 2 0 9 】

19 ml の THF 中の 0.74 g (2.077 mmol) の 2-(4-ブロモ-フェニル)-4-tert-ブトキシ-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- d_6)。

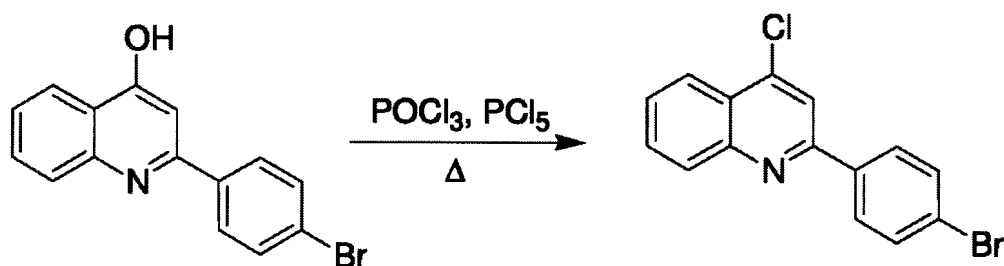
20

【 0 2 1 0 】

VIII-4/2-(4-ブロモ-フェニル)-4-クロロ-キノリン:

【 0 2 1 1 】

【 化 5 6 】



30

【 0 2 1 2 】

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、 $CDCl_3$)。

40

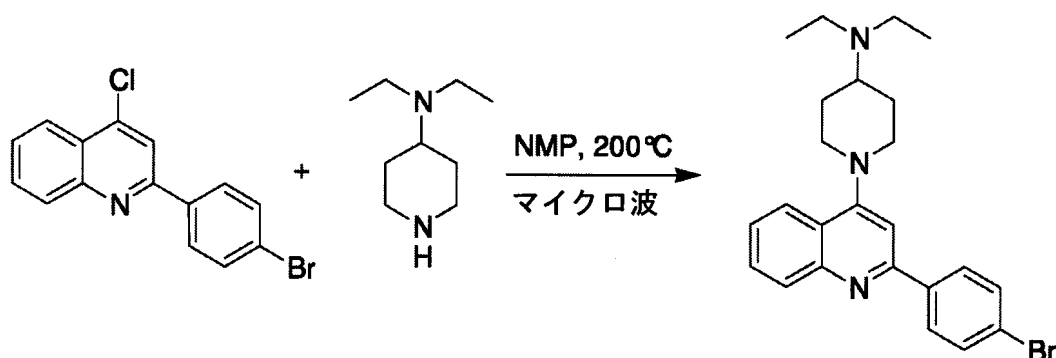
【 0 2 1 3 】

50

V I 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 (V I I I - 5) :

【 0 2 1 4 】

【 化 5 7 】



10

【 0 2 1 5 】

マイクロ波照射用バイアル内に、490 mg (1 . 5 3 7 m m o l) の 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - クロロ - キノリン、490 mg (1 . 5 3 7 m m o l) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジン及び 10 m 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、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 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、740 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 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 477 mg (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 +) $C_{24}H_{28}BrN_3$ 理論値 437 / 439 ; 実測値 438 / 440 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz 、 $CDCl_3$) 。

20

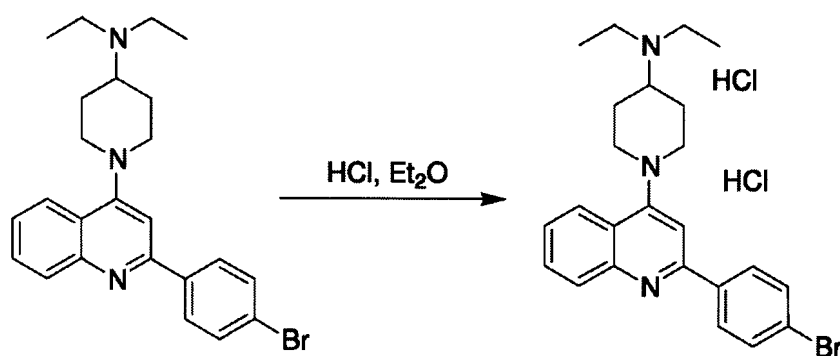
【 0 2 1 6 】

V I I I - 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

30

【 0 2 1 7 】

【 化 5 8 】



40

【 0 2 1 8 】

200 μ l の無水ジクロロメタン中の 30 mg (0 . 0 6 8 m m o l) 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、 $140\mu\text{l}$ (0.137mmol) 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 $\text{Nalgene } 0.2\mu\text{m PTFE}$ シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、2 - (4 - 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) キノリン二塩酸塩と一致する 27mg (収率 84%) の黄色固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 F : $t_r = 4.58$ 分、(ES +) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_3$ 理論値 $437/439$; 実測値 $438/440$ [M + H]。 ^1H NMR (300MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$)。 ^1H NMR (300MHz 、 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$

10

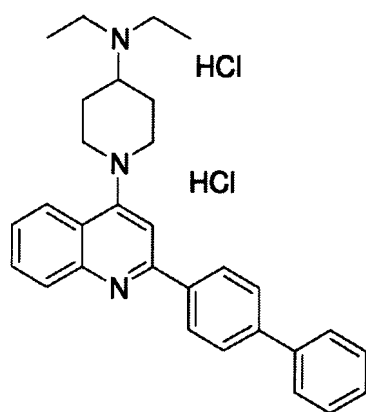
【0219】

実施例 9 :

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) キノリン塩酸塩の調製 (IX - 2) :

【0220】

【化59】



20

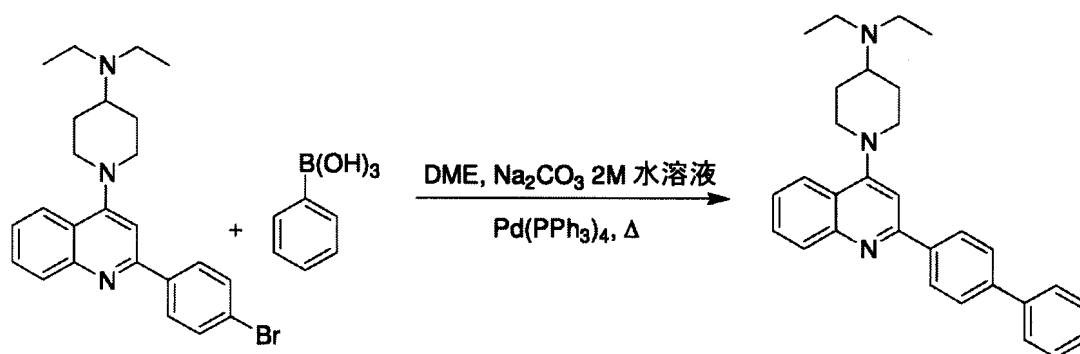
【0221】

30

IX - 1 / 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 (IX - 1) :

【0222】

【化60】



40

【0223】

1ml の 1, 2 - ジメトキシエタンに、アルゴン下で、 252mg (0.575mmol) の 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、 76mg (0.627mmol) のフェニルボロン酸、 20mg

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 800 μ l (1.059 mmol) の 2 M Na_2CO_3 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 1 M Na_2CO_3 水溶液に溶解させた。両層を分離し、有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、404 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(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 118 mg (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+) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理論値 435 ; 実測値 436 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3)。

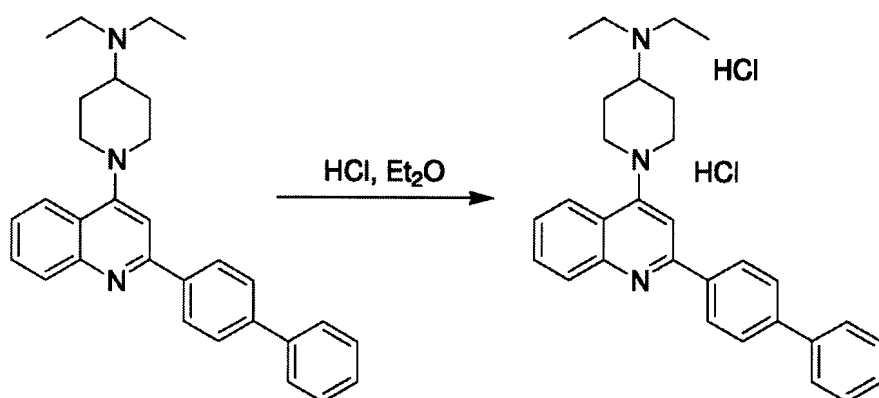
10

【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】

30

500 g l の無水ジクロロメタン中の 111 mg (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、510 μ l (0.509 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 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-(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 86 mg (収率 66%) の黄色固体を得た。HPLC-MS : 条件 D : t_r = 5.30 分、(ES+) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理論値 435 ; 実測値 436 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$)。

40

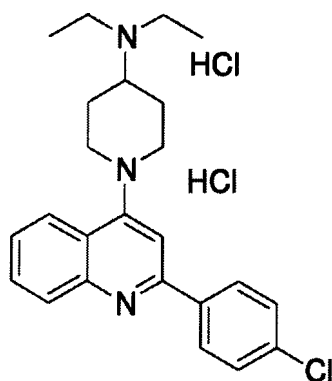
【0227】

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 6 2】



10

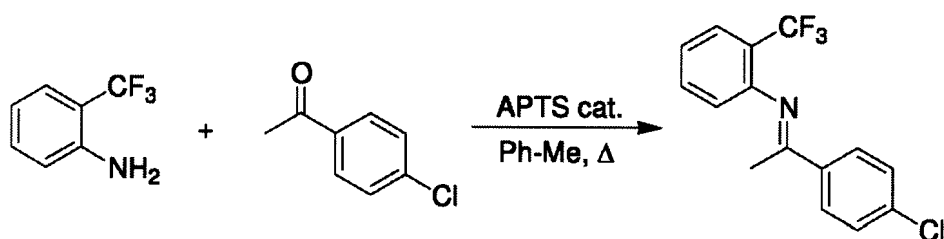
【 0 2 2 9】

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] - :

【 0 2 3 0】

【化 6 3】

20



【 0 2 3 1】

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 (12.4 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ー (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)。

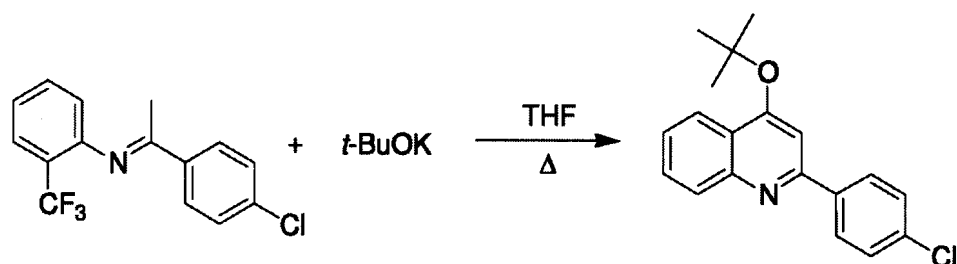
40

【 0 2 3 2】

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

【 0 2 3 3】

【化 6 4】



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撹拌した。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 $MgSO_4$ 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 (Bio tag e 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+) $C_{19}H_{18}ClNO$ 理論値 311; 実測値 312 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

20

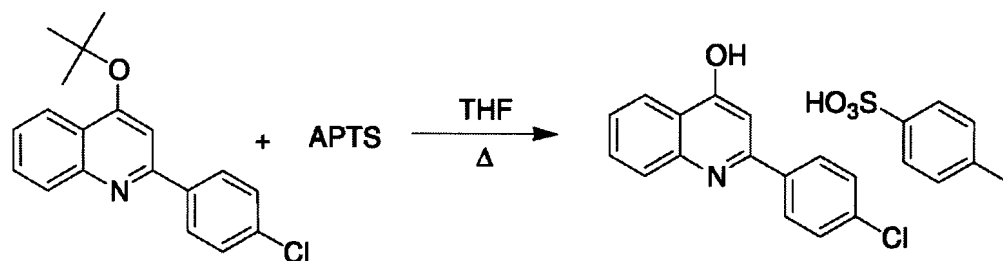
【0235】

X-3/2-(4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-キノリン:

【0236】

【化 6 5】

30



40

【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+) $C_{15}H_{10}ClNO$ 理論値 255; 実測値 256 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $DMSO-d_6$)。

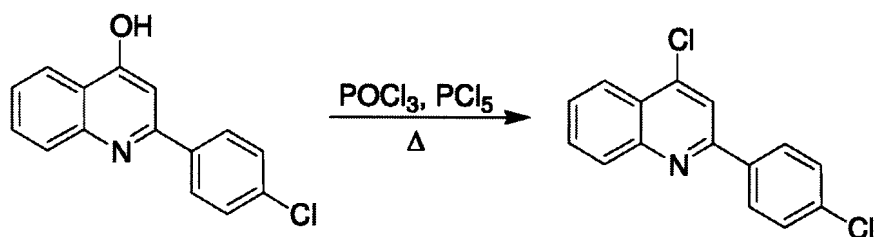
【0238】

X-4/2-(4-クロロ-フェニル)-4-クロロ-キノリン:

【0239】

50

【化 6 6】



10

【 0 2 4 0】

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 $MgSO_4$ 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、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 : $t_r = 11.44$ 分、(ES+) $C_{15}H_9Cl_2N$ 理論値 273 / 275 ; 実測値 274 / 276 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

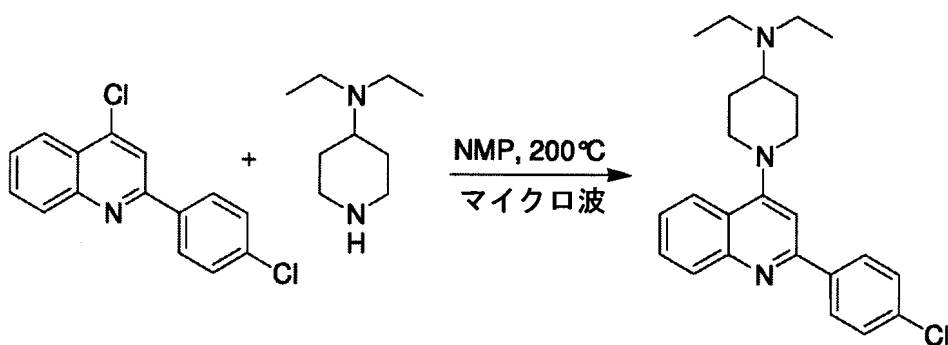
20

【 0 2 4 1】

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) :

【 0 2 4 2】

【化 6 7】



30

【 0 2 4 3】

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 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 $MgSO_4$ 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 + NH_4OH) 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 Biota g (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

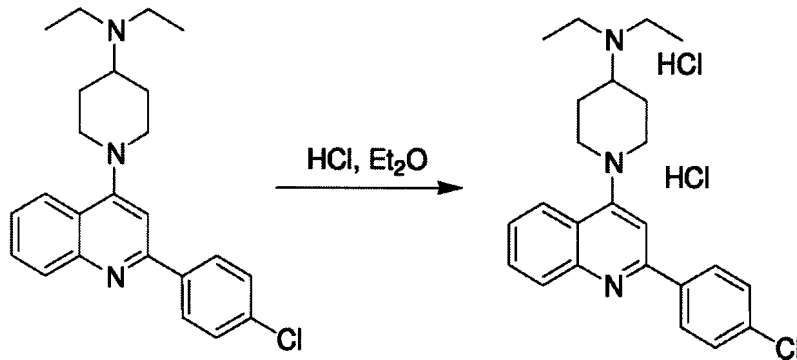
1 - イル)キノリンと一致する 110 mg (収率 38%) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 4.43$ 分、(ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値 393 / 395 ; 実測値 394 / 396 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

【0244】

X - 6 / 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)キノリン二塩酸 (X - 6) :

【0245】

【化68】



10

20

【0246】

400 μ l 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 - 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、528 μ l (0.528 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結晶化して、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 - 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、 $DMSO - d_6$)。 1H NMR (300 MHz、 $DMSO - d_6 + D_2O$)。

30

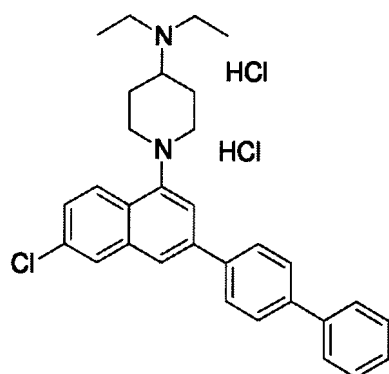
【0247】

実施例 11 :

2 - (1, 1' - ビフェニル) - 4 - イル - 7 - クロロ - 4 - (4 - N, N - 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 (XI - 2) :

【0248】

【化 6 9】



10

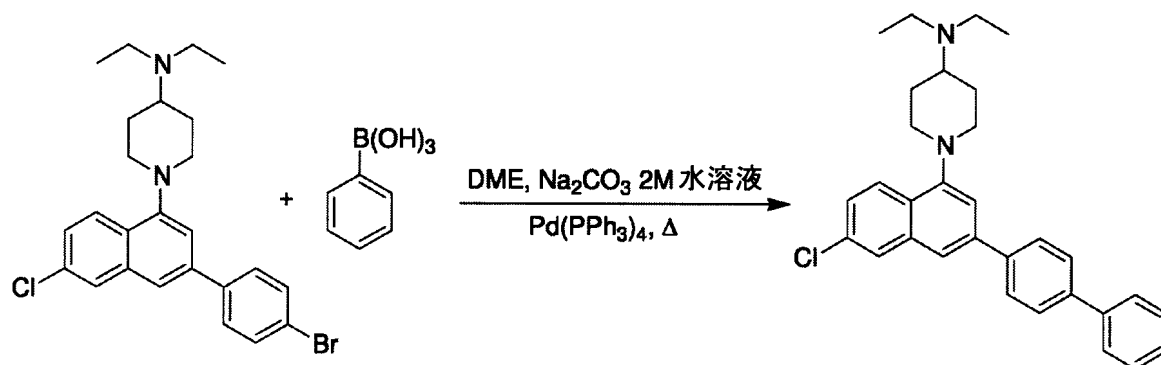
【 0 2 4 9】

XI - 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 (XI - 1) :

【 0 2 5 0】

【化 7 0】

20



30

【 0 2 5 1】

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 Na_2CO_3 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 Na_2CO_3 水溶液に溶解させた。両層を分離し、有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 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、(ES +) $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_2$ 理論値 468 / 470 ; 実測値 469 / 471 [M + H] 。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 。

40

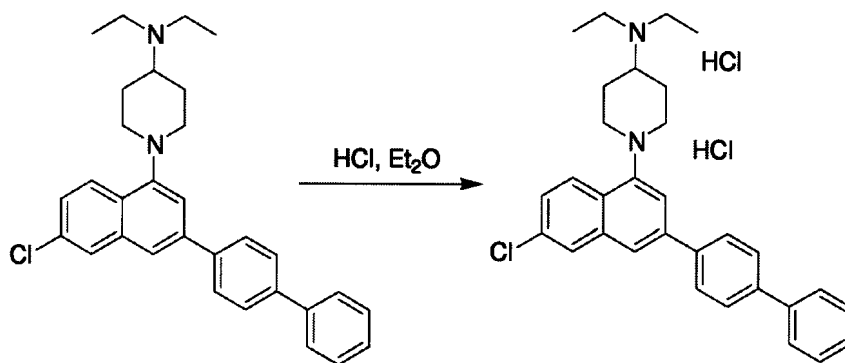
【 0 2 5 2】

50

XI - 2 / 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) キノリン二塩酸塩 (XI - 2) :

【 0 2 5 3 】

【 化 7 1 】



10

【 0 2 5 4 】

200 μ l の無水ジクロロメタン中の 32 mg (0 . 0 6 8 mmol) の 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) キノリンの溶液に、アルゴン下で、137 μ l (0 . 1 3 6 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、残渣を純水中に溶解し、この溶液を 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 - (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) キノリン二塩酸塩と一致する 14 . 5 mg (収率 3 9 %) の黄色固体を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 5 . 8 0 分、純度 8 0 % (ES +) $C_{31}H_{33}ClN_2$ 理論値 468 / 470 ; 実測値 469 / 471 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz 、 DMSO - d_6) + 不純物 (純度 8 0 %) 。 1H NMR (300 MHz 、 DMSO - d_6 + D_2O) + 不純物 (純度 8 0 %) 。

20

30

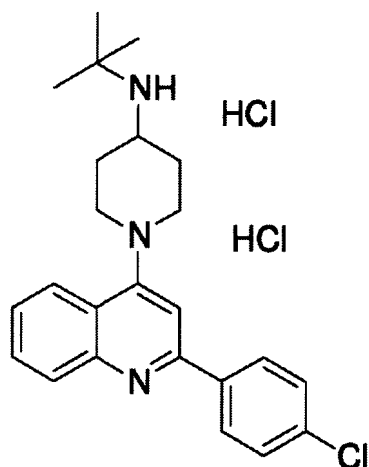
【 0 2 5 5 】

実施例 12 :

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) キノリン塩酸塩の調製 (XII - 4) :

【 0 2 5 6 】

【化 7 2】



10

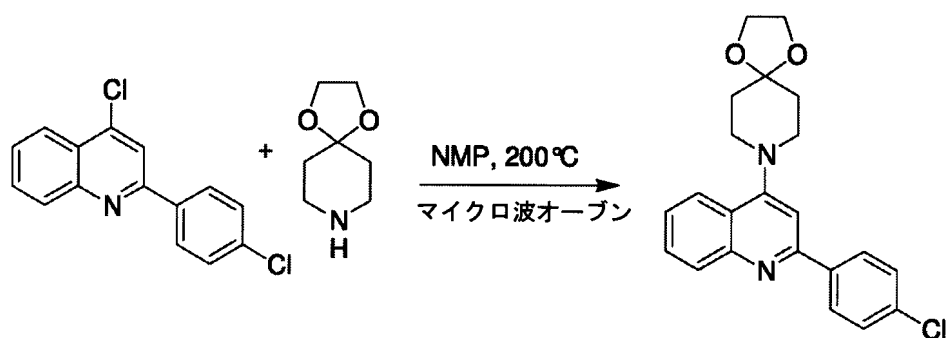
【 0 2 5 7】

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

【 0 2 5 8】

【化 7 3】



30

【 0 2 5 9】

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 μ l (7.3 mmol) の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 8] デカン及び 300 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、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 $MgSO_4$ 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 +) $C_{22}H_{21}ClN_2O_2$ 理論値 380 / 382 ; 実測値 381 / 383 [M + H] 。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 。

40

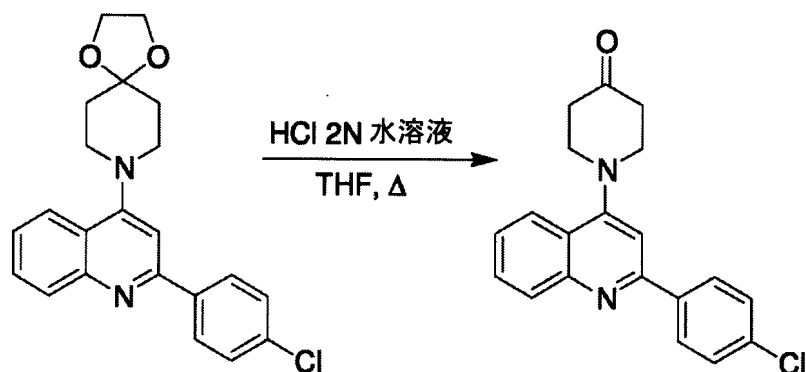
【 0 2 6 0】

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

【 0 2 6 1 】

【 化 7 4 】



10

【 0 2 6 2 】

800 μ l 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Biota g e (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)-キノリン-4-イル)-ピペリジン-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+) C₂₀H₁₇ClN₂O 理論値336/338; 実測値337/339 [M+H]。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

20

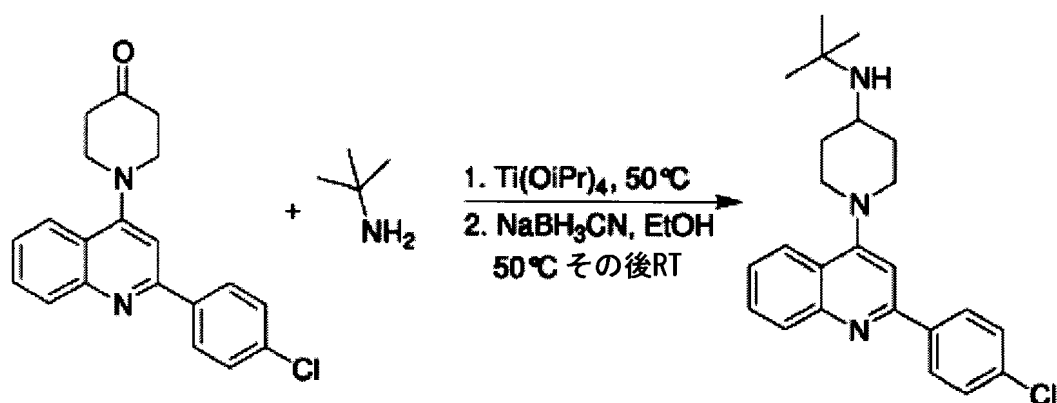
【 0 2 6 3 】

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

【 0 2 6 4 】

【 化 7 5 】



40

240 mg (0.71 mmol) の2-(4-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、112 μ l (1.07 mmol) のtert-ブチルアミン及び300 μ l (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℃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Bio tag 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+) C₂₄H₂₈ClN₃理論値393 / 395；実測値394 / 396 [M + H]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

10

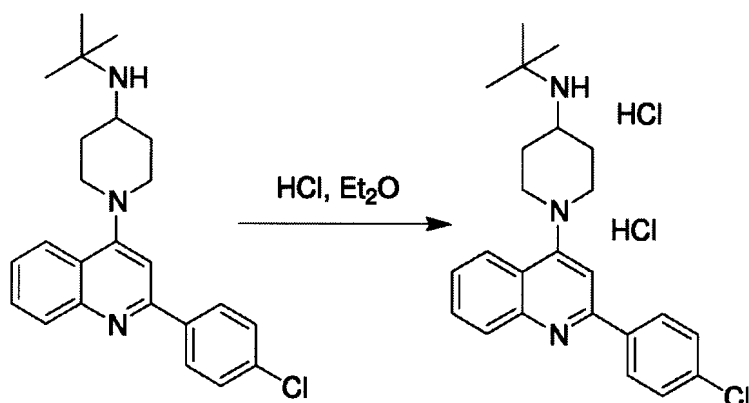
【0265】

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】

20



30

【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、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+) C₂₄H₂₈ClN₃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)。

40

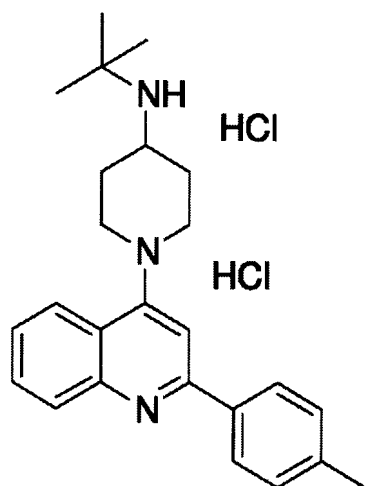
【0268】

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 (XIII - 8)：

【0269】

【化 7 7】



10

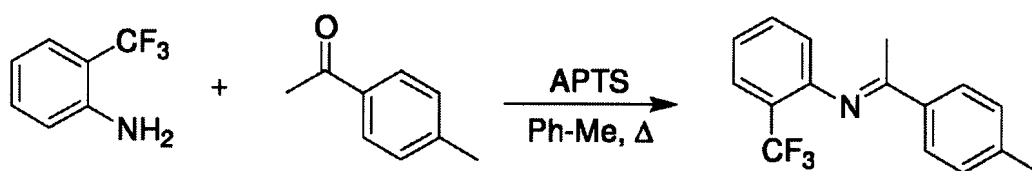
【 0 2 7 0】

X I I I - 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

【 0 2 7 1】

【化 7 8】



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 (B i o t a g e S N A P C a r t r i d g e、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 . 0 5 g のオレンジ色の油を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

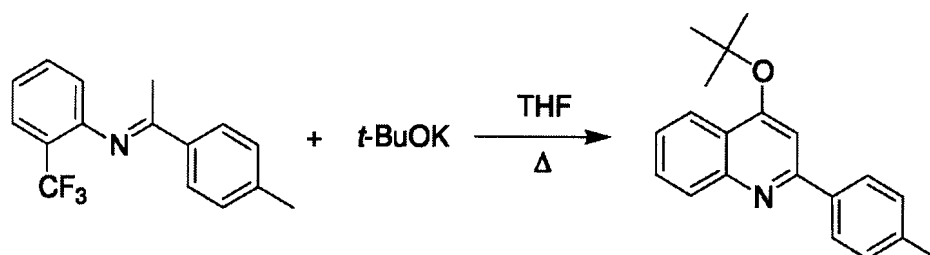
40

【 0 2 7 2】

X I I I - 2 / 2 - (4 - メチル - フェニル) - 4 - (t e r t - ブトキシ) - キノリン :

【 0 2 7 3】

【化 7 9】



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に加え、この混合物を1時間30分間還流させながら撹拌した。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 $MgSO_4$ 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 (Bio t a g e 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 +) $C_{20}H_{21}NO$ 理論値 291 ; 実測値 292 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

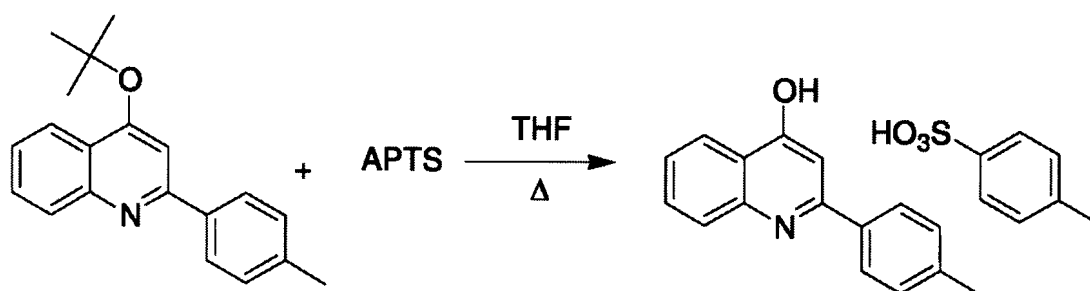
20

【0275】

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

【0276】

【化 8 0】



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一水和物に加え、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 +) $C_{16}H_{13}NO$ 理論値 235 ; 実測値 236 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $DMSO - d_6$)。

40

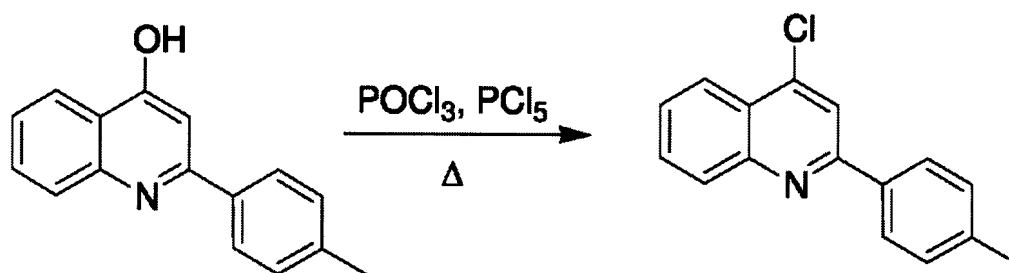
【0278】

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

50

【 0 2 7 9 】

【 化 8 1 】



10

【 0 2 8 0 】

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、1 N、5 N 及び 10 N 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、ロータリーエバポ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⁺) C₁₆H₁₂ClN 理論値 253 / 255 ; 実測値 254 / 256 [M + H] 。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 。

20

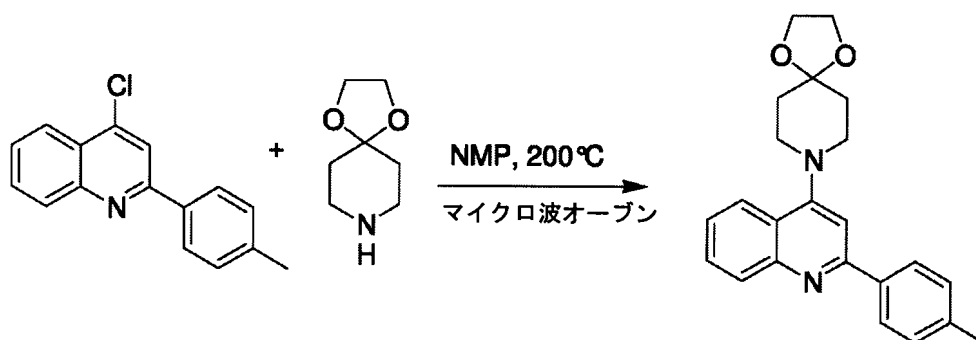
【 0 2 8 1 】

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 :

【 0 2 8 2 】

30

【 化 8 2 】



40

【 0 2 8 3 】

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 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、1.3 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

テルノ酢酸エチル 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、(ES+) $C_{23}H_{24}N_2O_2$ 理論値 360 ; 実測値 361 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

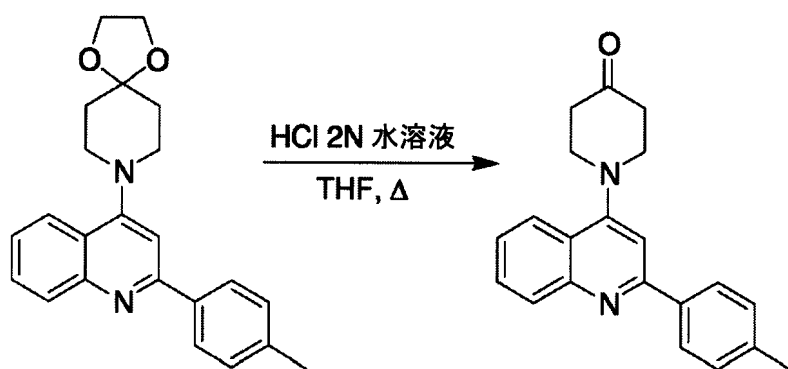
【0284】

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 - アザスピロ [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 $MgSO_4$ 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、(ES+) $C_{21}H_{20}N_2O$ 理論値 316 ; 実測値 317 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

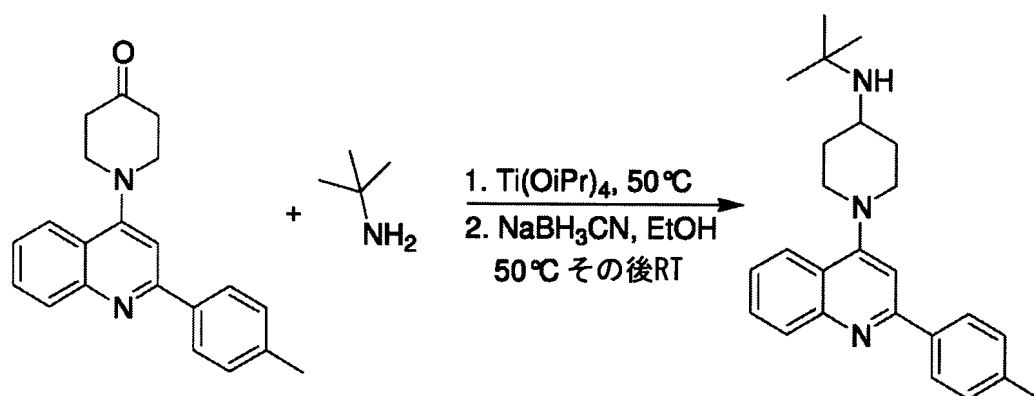
30

【0287】

XIII - 7 / 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 (XIII - 7) :

【0288】

【化 8 4】



10

【0289】

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 tert-ブチルアミン及び 370 μl (0.123 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。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 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 C18 逆相カラム Biotage (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-tert-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+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 理論値 373; 実測値 374 [M+H]。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)。

20

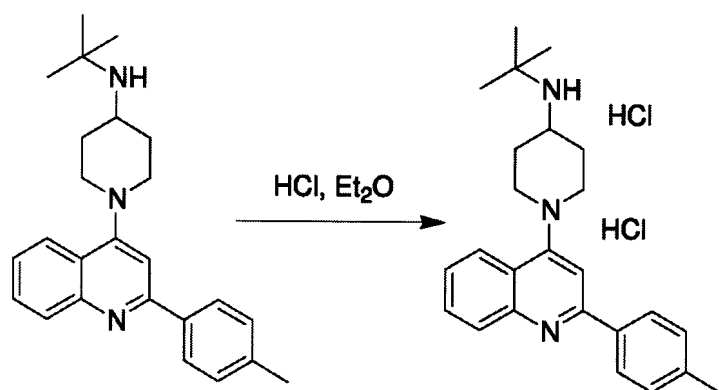
30

【0290】

XIII-8 / 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)キノリン二塩酸塩(XIII-8):

【0291】

【化 8 5】



10

【0292】

500 μ l 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-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、600 μ l (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-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 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

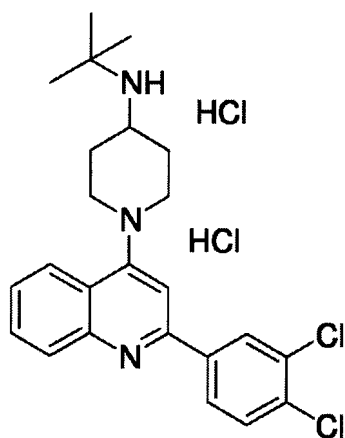
【0293】

実施例 14:

2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-(4-N-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 (XIV-8):

【0294】

【化 8 6】



40

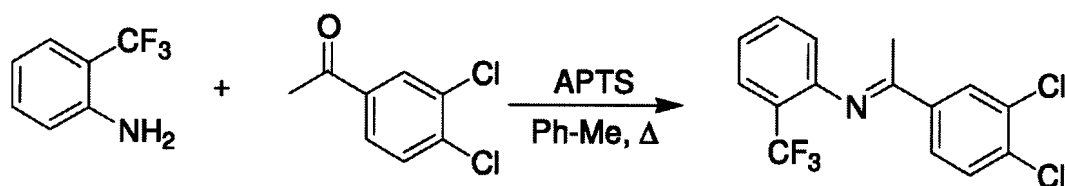
【0295】

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 8 7】



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 (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-(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)。

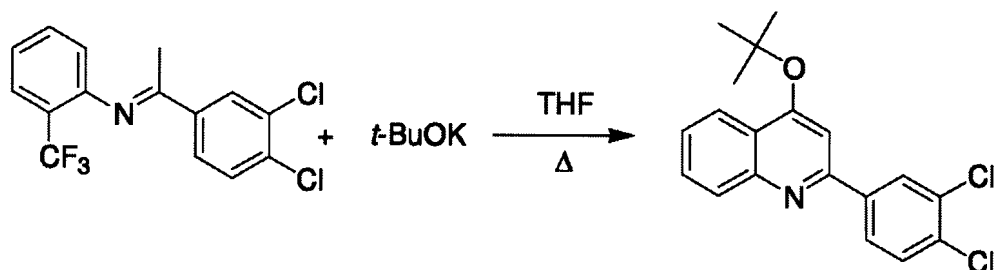
20

【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 8 8】



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撹拌した。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 (Biotage 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+) C₁₉H₁₇Cl₂NO 理論値 345/347; 実測値 346/348 [EM+H]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

40

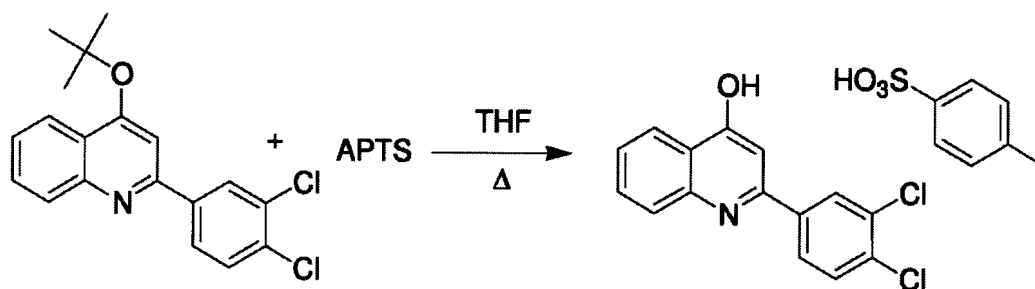
50

【 0 3 0 1 】

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

【 0 3 0 2 】

【 化 8 9 】



10

【 0 3 0 3 】

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)。

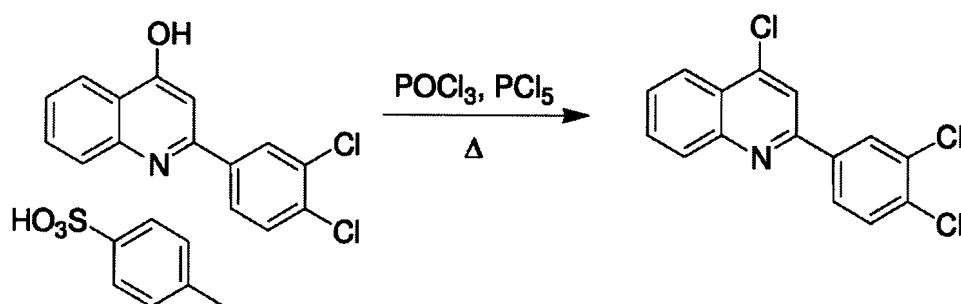
20

【 0 3 0 4 】

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

【 0 3 0 5 】

【 化 9 0 】



30

【 0 3 0 6 】

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

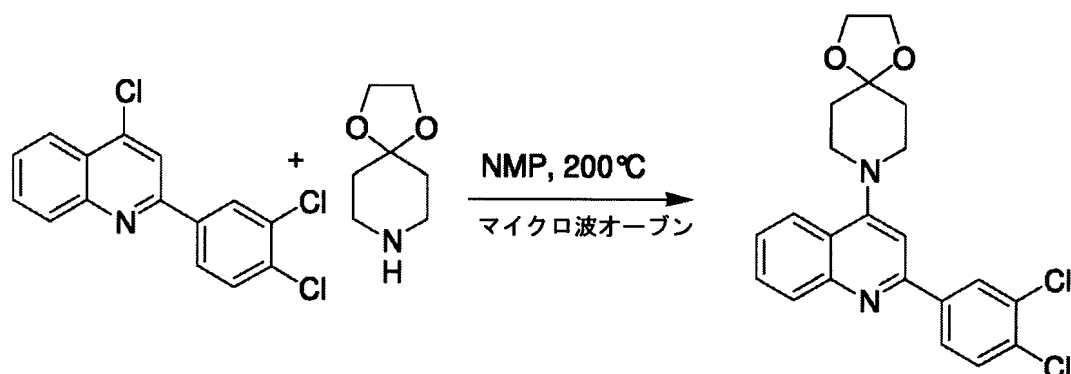
【 0 3 0 7 】

50

XIV - 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 :

【 0 3 0 8 】

【 化 9 1 】



10

【 0 3 0 9 】

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 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 +) C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ 理論値 414 / 416 ; 実測値 415 [M + H]、純度 92 %。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

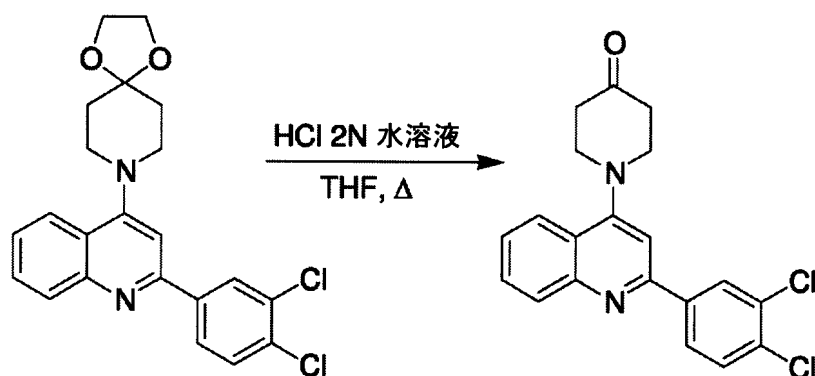
20

【 0 3 1 0 】

XIV - 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 :

【 0 3 1 1 】

【 化 9 2 】



40

【 0 3 1 2 】

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+) C₂₀H₁₆Cl₂N₂O理論値370/372; 実測値371/373 [M+H]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

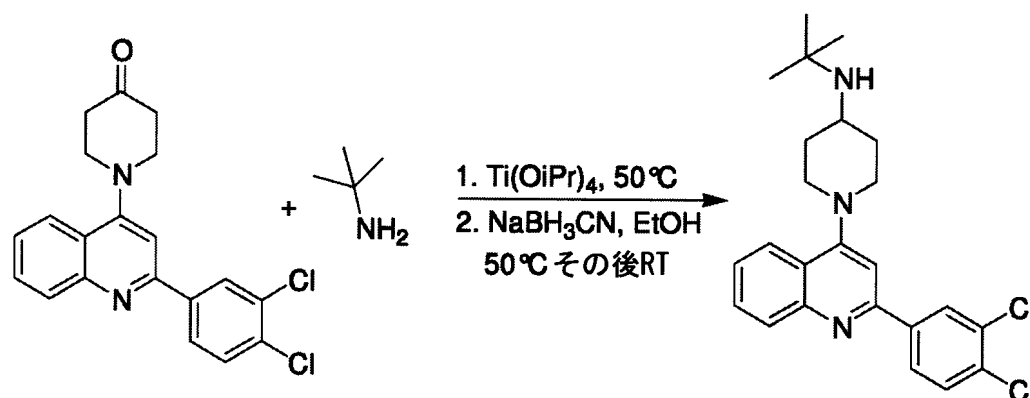
10

【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】



20

30

【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 μl (1.53 mmol)のtert-ブチルアミン及び425 μl (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+) C₂₀H₁₆Cl₂N₂O理論値427/429; 実測値428/430 [M+H]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆)。

40

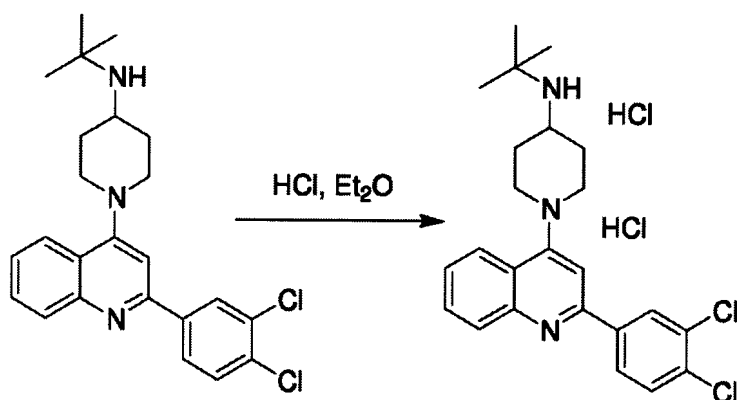
【0316】

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】

50

【化 9 4】



10

20

2 ml の無水ジクロロメタン中の 170 mg (0.397 mmol) の 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 - 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- d_6)。 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6 + D_2O)。

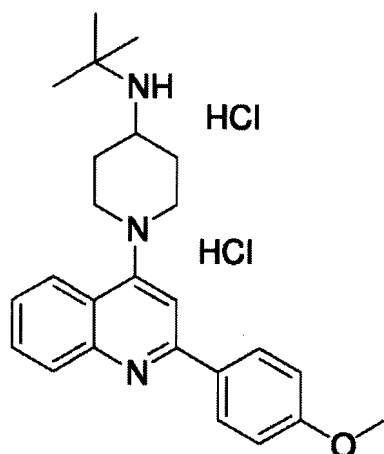
【0318】

実施例 15 :

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) キノリン塩酸塩の調製 (XV - 8) :

【0319】

【化 9 5】



40

【0320】

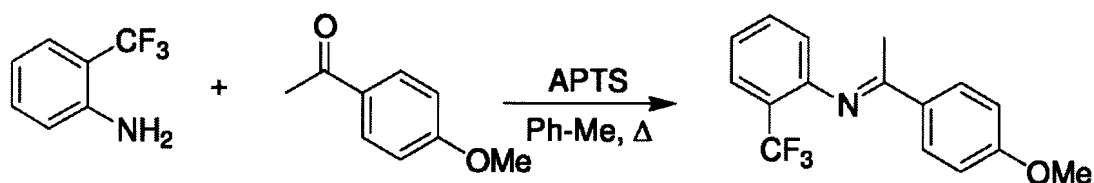
XV - 1 / ベンゼンアミン , 2 - トリフルオロメチル - N - [1 - (4 - メトキシフェニ

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、20 g (124.1 mmol) の2-(トリフルオロメチル)-アニリン、24 ml (161.3 mmol) の4'-メトキシアセトフェノン、670 mg のp-トルエンスルホン酸一水和物及び500 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、18時間還流させながら加熱し、濃縮して、40 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-メトキシフェニル)エチリデン]-と一致する12.82 g (収率36%) のオレンジ色の油を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

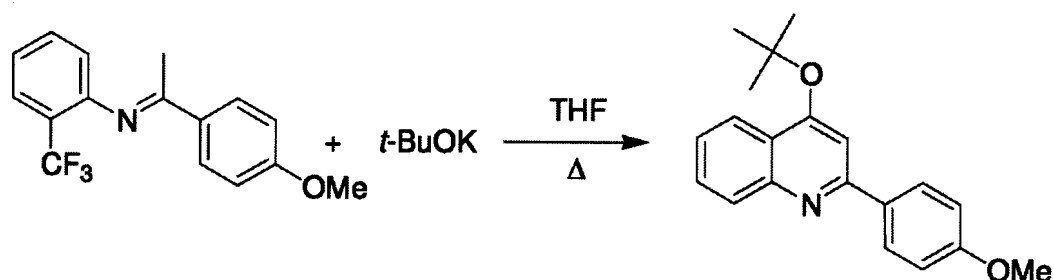
20

【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】

200 ml の無水THF中の12.8 g (43.6 mmol) 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、23 g (205 mmol) 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撹拌した。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、13 g 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、150 g 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3.8 g (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 (300 MHz、CDCl₃)。

40

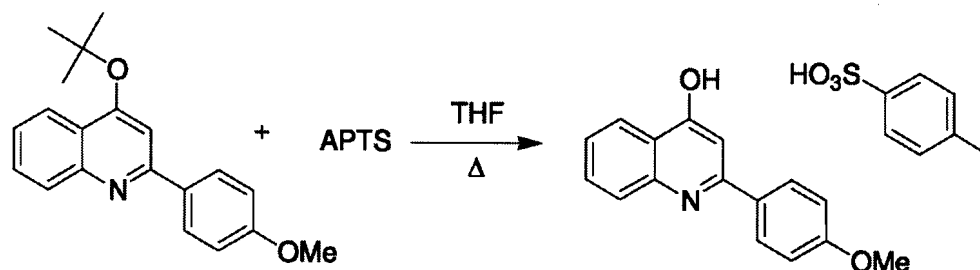
【0326】

50

XV - 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 THF 中の 3.8 g (12.4 mmol) の 2-(4-メトキシ-フェニル)-4-(tert-ブトキシ)-キノリンの溶液に、3.5 g (12.4 mmol) 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 3.06 g (収率 58%) のベージュ色の固体化合物 (純度 93%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

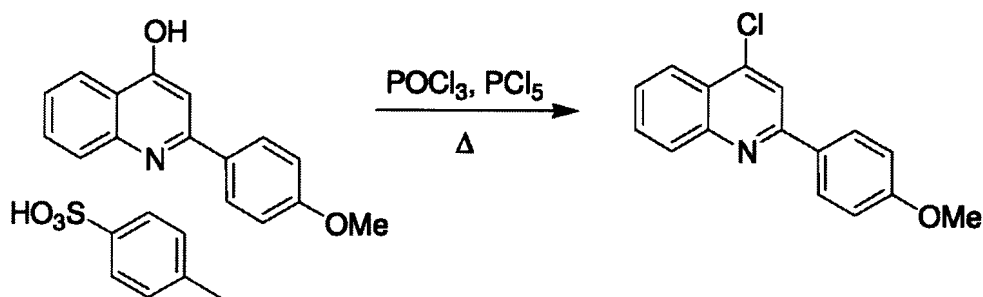
20

【 0 3 2 9 】

XV - 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 】

3.06 g (7.23 mmol) 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 (7.23 mmol) 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 KOH を慎重に加えて混合物を中和した (pH 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 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-(4-メトキシ-フェニル)-4-クロロ-キノリンと一致する 1.81 g (収率 93%) の黄色固体化合物を得た。HPLC-MS : 条件 F : t_r = 9.23 分、(ES+) C₁₆H₁₂ClN O 理論値 269 ; 実測値 270 [M+H]、純度 94%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

40

【 0 3 3 2 】

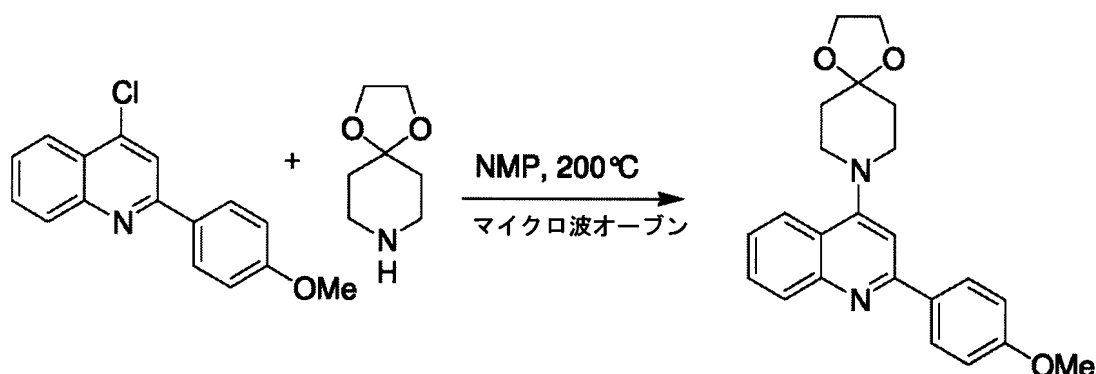
XV - 5 / 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピ

50

□ [4 , 5] デカ - 8 - イル) キノリン :

【 0 3 3 3 】

【 化 1 0 0 】



10

【 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 - アザスピロ [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)。

20

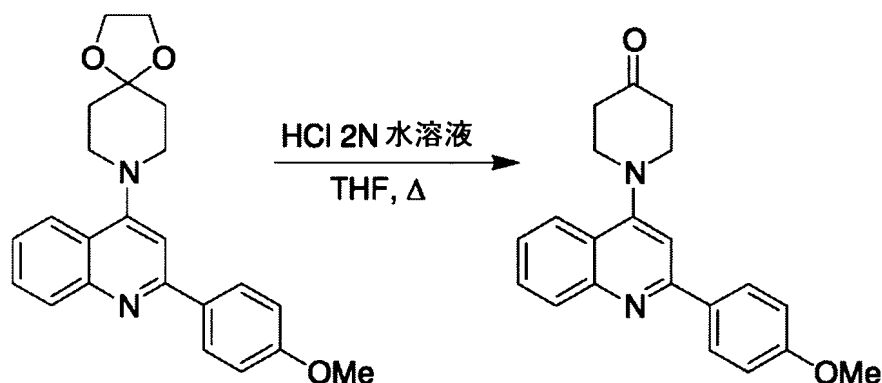
【 0 3 3 5 】

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 :

30

【 0 3 3 6 】

【 化 1 0 1 】



40

【 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 ml 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 $MgSO_4$ 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 - yl] - 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、(ES+) $C_{21}H_{20}N_2O_2$ 理論値 332 ; 実測値 333 [M + H]、純度 92%。¹H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

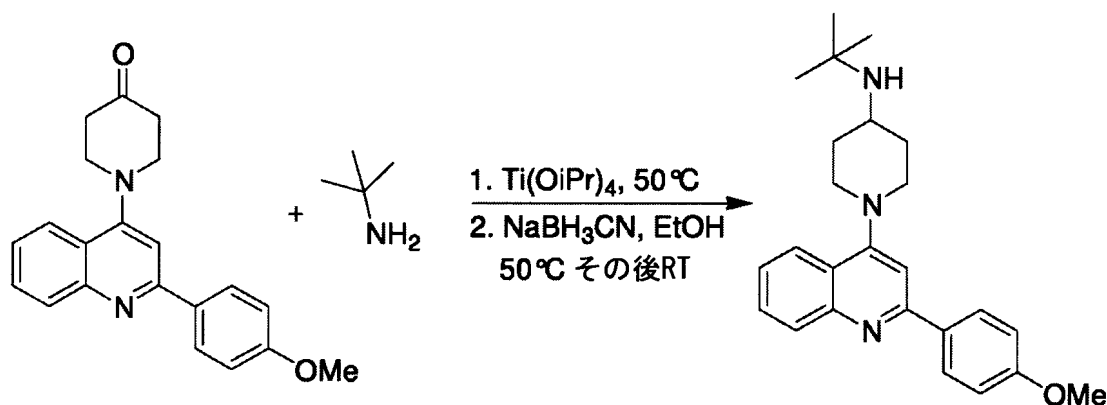
10

【0338】

XV - 7 / 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 (XV - 7) :

【0339】

【化102】



20

【0340】

30

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 μ l (0.9 mmol) の tert - ブチルアミン及び 251 μ l (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 ml 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 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、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 C18 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 - tert - 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、(ES+) $C_{25}H_{31}N_3O$ 理論値 389 ; 実測値 390 [M + H]¹H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

40

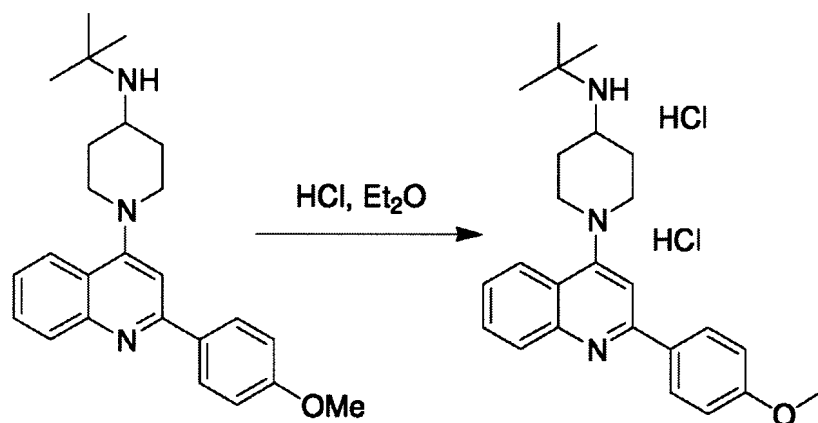
【0341】

XV - 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)キノリン二塩酸塩 (XV - 8) :

【0342】

50

【化 1 0 3】



10

【0 3 4 3】

400 μ l 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-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、340 μ l (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 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-(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- d_6)。 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6 + D_2O)。

20

【0 3 4 4】

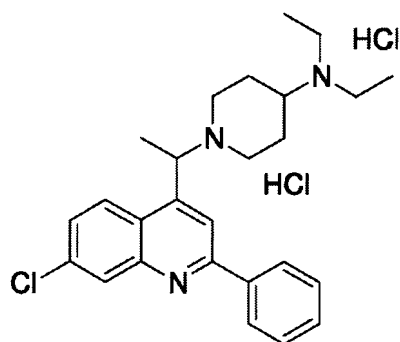
実施例 16:

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}キノリン塩酸塩の調製 (XVI-4):

30

【0 3 4 5】

【化 1 0 4】



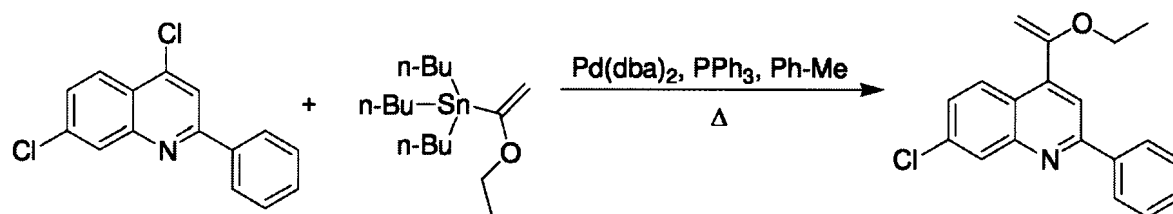
40

【0 3 4 6】

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

【0 3 4 7】

【化 1 0 5】



10

【0 3 4 8】

マイクロ波照射用バイアル中に、小項目 I I - 2 に記載のプロトコルに従って調製した 0.4 g (1.46 mmol) の 4,7-ジクロロ-2-フェニルキノリン、33 mg (0.06 mmol) のビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、31 mg (0.12 mmol) のトリフェニルホスフィン及び 4 ml の脱水トルエンを順次加えた。この溶液を 15 分間室温で撹拌し、493 μ l (1.46 mmol) のエチル 1-(トリブチルスタニル)ビニルエーテルを窒素下で加えた。この溶液を 3 時間 130 $^{\circ}$ C で加熱し、次に 8 ml の 1 N HCl 水溶液で処理し、12 時間室温で撹拌した。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 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.15 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 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 255 mg (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+) $C_{19}H_{16}ClNO$ 理論値 309; 実測値 310 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

20

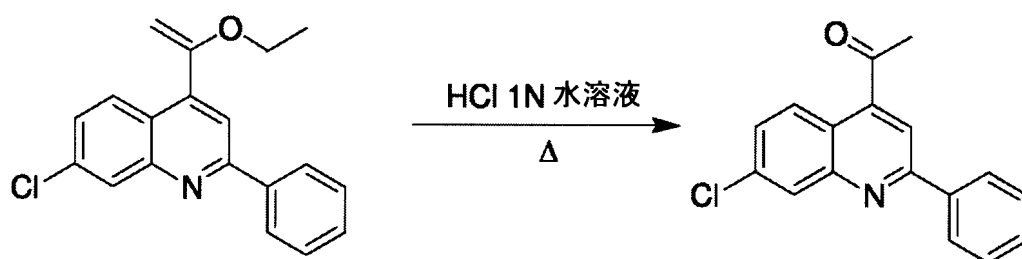
【0 3 4 9】

XVI - 2 / 4 - アセチル - 7 - クロロ - 2 - フェニル - キノリン

【0 3 5 0】

【化 1 0 6】

30



40

【0 3 5 1】

5 ml の 1 N HCl 水溶液中の 255 mg (0.82 mmol) 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 1 N NaOH 水溶液で中和した。水層をエーテルで抽出し、有機層を $MgSO_4$ 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 199 mg (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+) $C_{17}H_{12}ClNO$ 理論値 281; 実測値 282 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

【0 3 5 2】

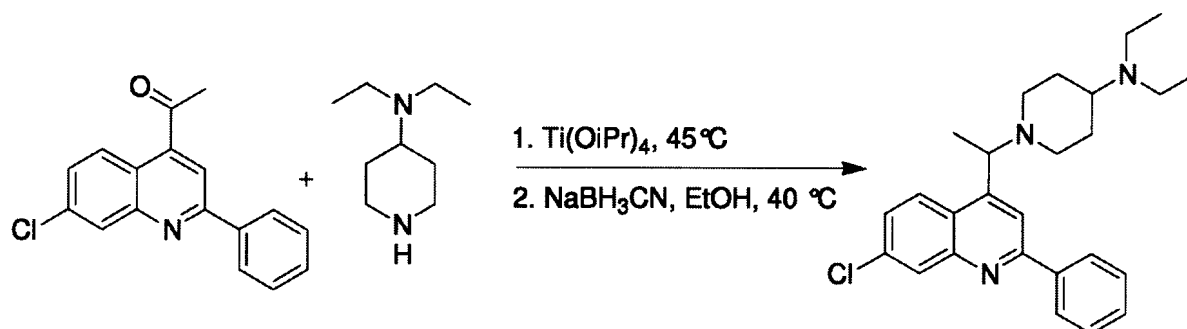
XVI - 3 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ)

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

【 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 μl (0 . 99 mmol) のチタン (I V) イソプロポキシドを窒素下に加えた。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 C 18 逆相カラム B i o t a g e (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 +) $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3$ 理論値 421 / 423 ; 実測値 422 / 424 [M + H] 。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 。

20

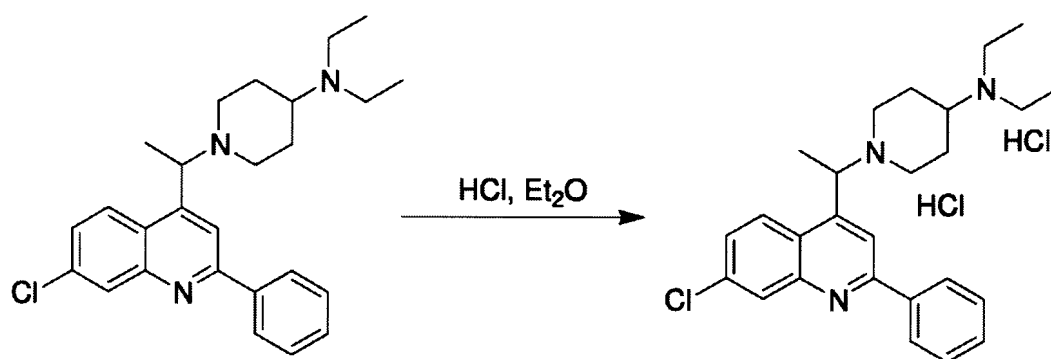
30

【 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 1 0 8】



10

【 0 3 5 7】

500 μ l 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 - 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、アルゴン下で、400 μ l (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 - 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 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

【 0 3 5 8】

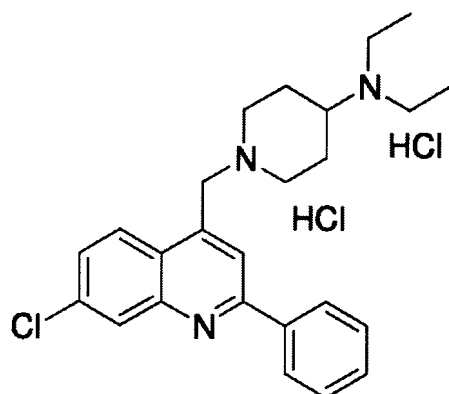
実施例 17 :

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] キノリン塩酸塩の調製 (XVII - 6) :

30

【 0 3 5 9】

【化 1 0 9】



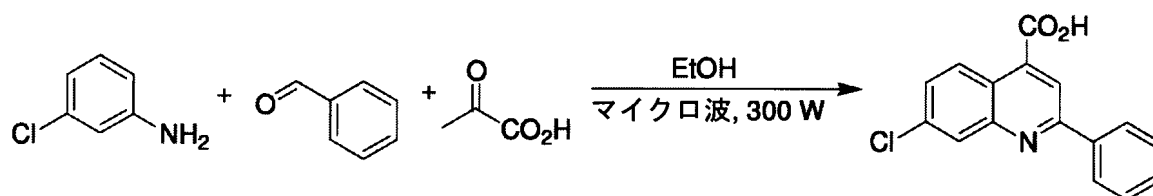
40

【 0 3 6 0】

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

【 0 3 6 1】

【化 1 1 0】



10

【0 3 6 2】

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 (収率 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 - d_6)。

20

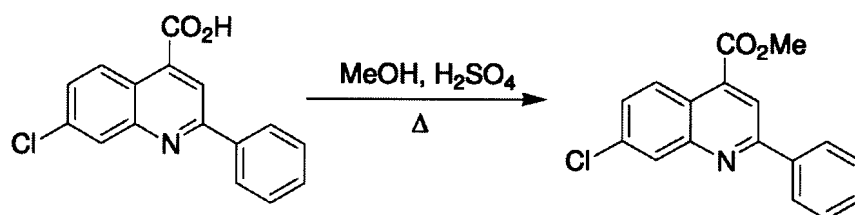
【0 3 6 3】

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 :

【0 3 6 4】

【化 1 1 1】

30



【0 3 6 5】

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 H₂SO₄ 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 NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄ 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 (収率 82 %) の淡黄色の固体を得た。 1H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

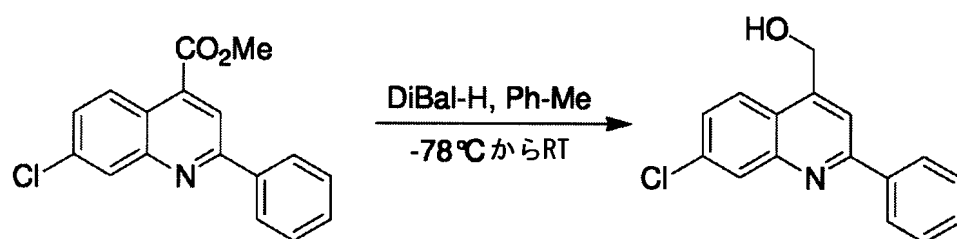
40

【0 3 6 6】

XVII - 3 / 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - キノリン :

【0 3 6 7】

【化 1 1 2】



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撹拌した。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 2.5 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 時間室温で撹拌し、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 - ヒドロキシメチル - 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+) C₁₆H₁₂ClNO 理論値 269 / 271 ; 実測値 270 / 272 [M + H]⁺、純度 95%。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)

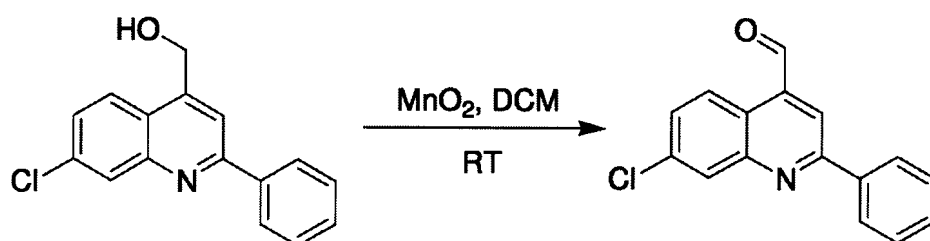
20

【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 1 1 3】



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 - ヒドロキシメチル - 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撹拌し、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+) C₁₆H₁₀ClNO 理論値 267 / 269 ; 実測値 268 / 270 [M + H]⁺、純度 92%。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)

40

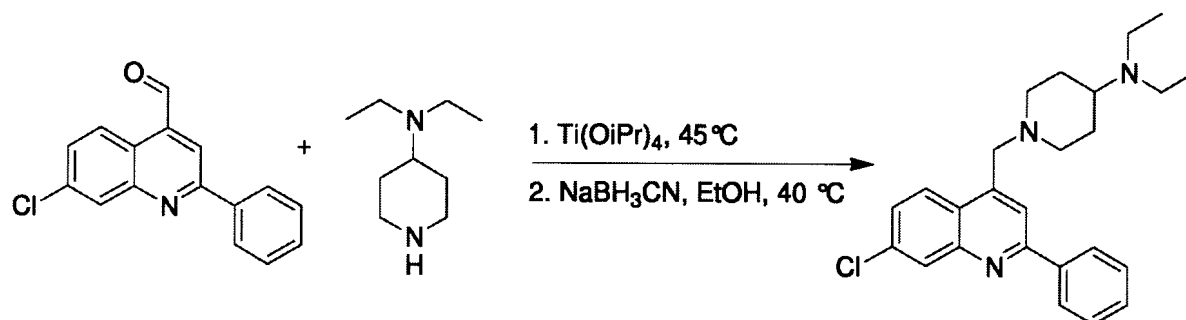
【0372】

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

【 0 3 7 3 】

【 化 1 1 4 】



10

【 0 3 7 4 】

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 μ l (1.05 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを窒素下に加えた。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 時間室温で撹拌した。この混合物を 31 ml の水に注ぎ、1 時間室温で撹拌し、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、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 (10 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、200 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 = 5.53 分、(ES⁺) C₂₅H₃₀ClN₃ 理論値 407 ; 実測値 408 [M + H]、純度 93 %。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

20

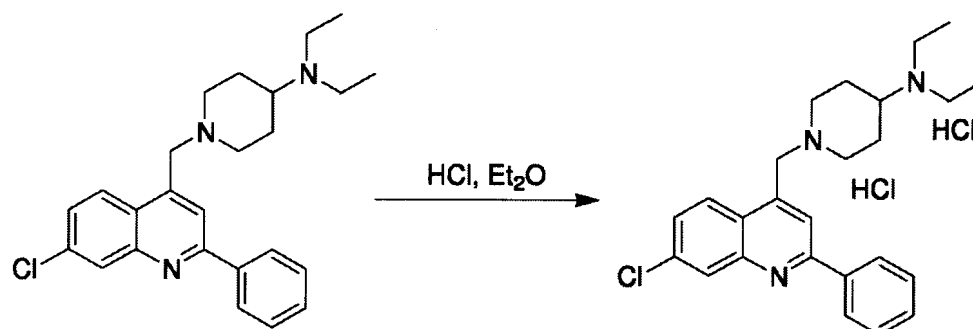
30

【 0 3 7 5 】

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) :

【 0 3 7 6 】

【 化 1 1 5 】



40

【 0 3 7 7 】

100 μ l 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、 $330\mu\text{l}$ (0.35mmol) 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 2ml 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 $\text{Nalgene } 0.2\mu\text{m PTFE}$ シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、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、 (ES^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$ 理論値 407 ; 実測値 408 [$\text{M} + \text{H}$]、純度 99% 。 ^1H NMR (300MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$)。 ^1H NMR (300MHz 、 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$)。

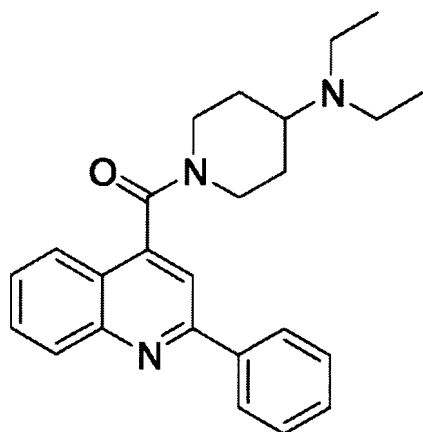
【0378】

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 (XVIIII - 2) :

【0379】

【化116】

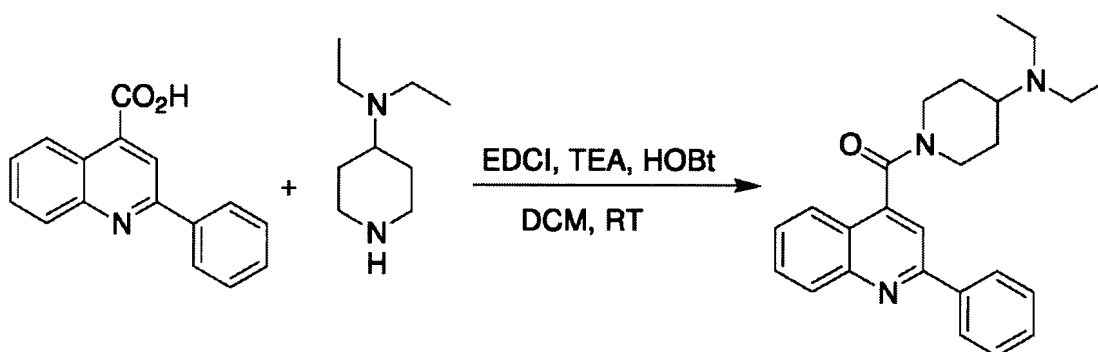


【0380】

XVIIII - 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 (XVIIII - 1) :

【0381】

【化117】



【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、 MgSO_4 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 Biota ge (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 1 N HCl 水溶液で抽出した。水層を 1 N 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 MgSO_4 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+) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H]、純度 99%。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3)。

10

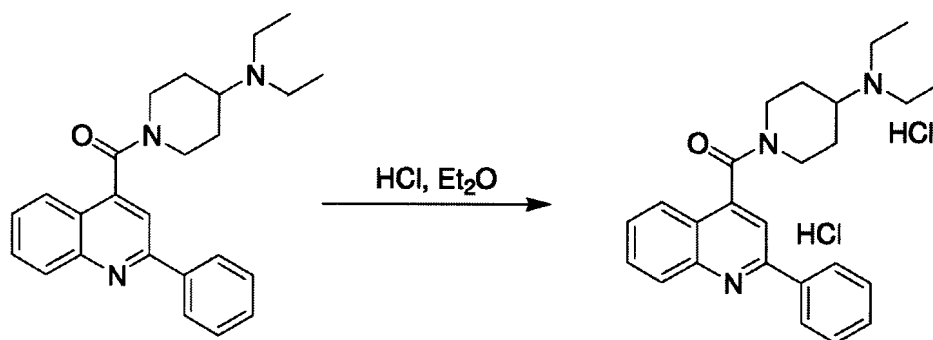
【0383】

XVII I - 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 I I - 2) :

20

【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 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、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+) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H]、純度 99%。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3)。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$)。

40

【0386】

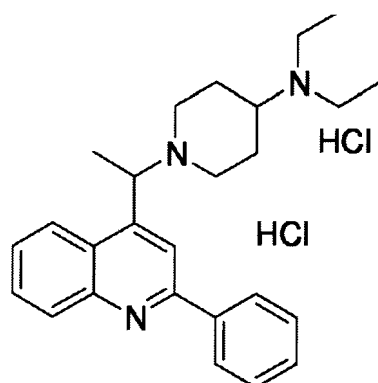
実施例 19 :

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 I X - 3) :

【 0 3 8 7 】

【 化 1 1 9 】



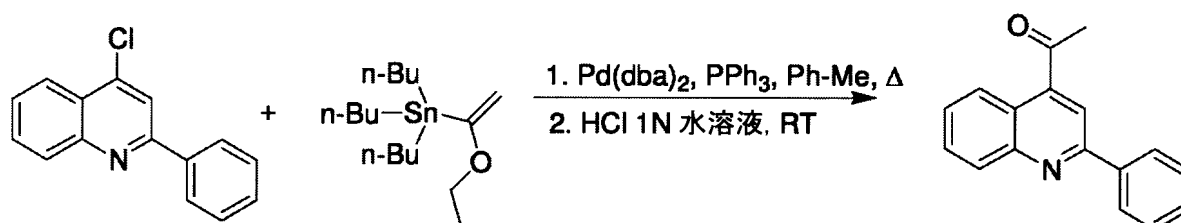
10

【 0 3 8 8 】

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

【 0 3 8 9 】

【 化 1 2 0 】



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、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。この反応混合物を 15 分間室温で撹拌し、705 μ l (2.08 mmol) のエチル 1 - (トリブチルスタニル) ビニルエーテルを窒素下で加えた。この溶液を 4 時間 130 $^{\circ}$ C で加熱し、次に 10 ml の 1 N HCl 水溶液で処理し、12 時間室温で撹拌した。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 $MgSO_4$ 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 55%) の黄色固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 8.57 分、(ES⁺) $C_{17}H_{13}NO$ 理論値 247 ; 実測値 248 [M + H] 、純度 97%。¹H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 。

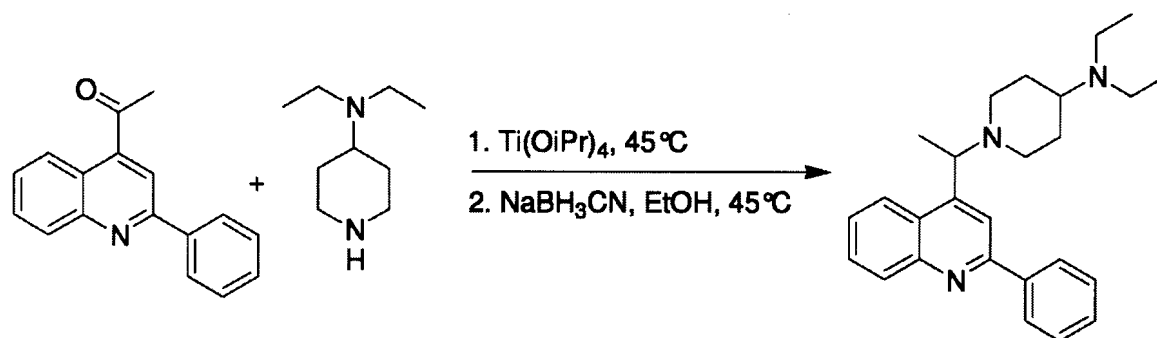
40

【 0 3 9 0 】

X I X - 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 I X - 2) :

【 0 3 9 1 】

【化 1 2 1】



10

【0392】

280 mg (1.15 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリンに、窒素下で、269 mg (1.72 mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジン、479 μl (1.61 mmol) 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 で加熱した。冷却後、この混合物を 4 ml の無水エタノールで希釈し、139 mg (2.53 mmol) 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 で加熱し、次に 12 時間室温で撹拌した。この混合物を 30 ml の水に注ぎ、1 時間室温で撹拌し、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、398 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 (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、110 mg 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 (13 g - 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、50 mg 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 1 N NaOH 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 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 33 mg (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+) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H]、純度 87%。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3)

20

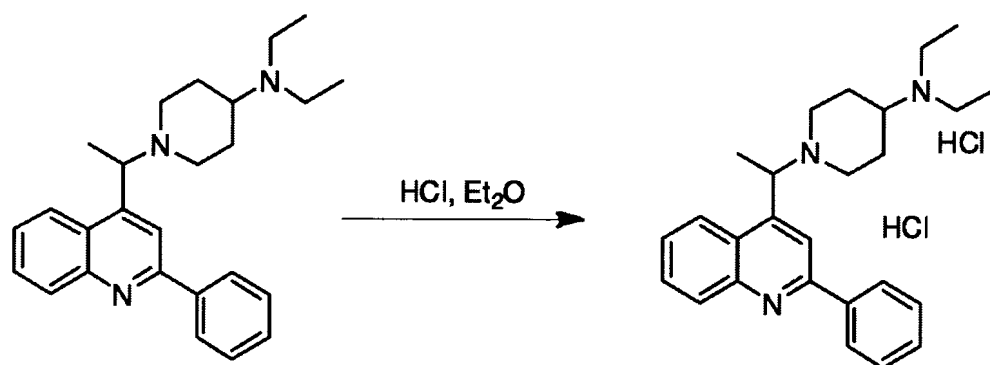
30

【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 1 2 2】



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】

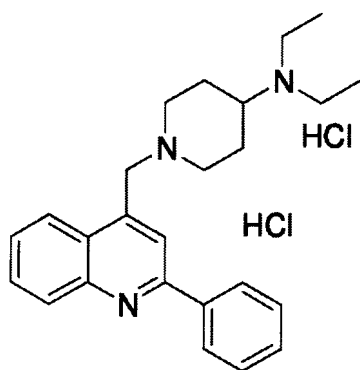
実施例 20 :

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 1 2 3】



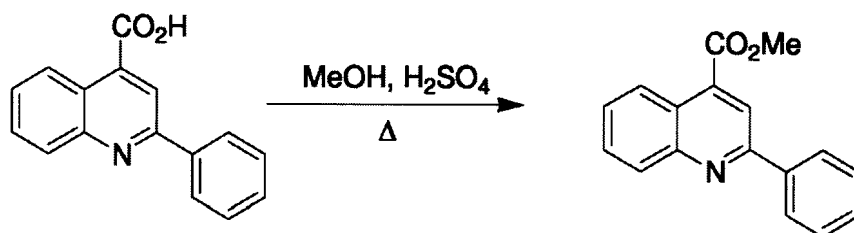
40

【0398】

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

【0399】

【化 1 2 4】



10

【0 4 0 0】

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 H₂SO₄ 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 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ 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, CDCl₃)。

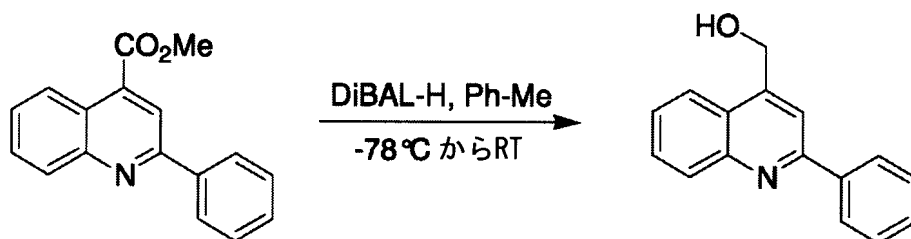
20

【0 4 0 1】

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

【0 4 0 2】

【化 1 2 5】



30

【0 4 0 3】

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°C、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撹拌した。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 15 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 時間室温で撹拌し、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、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+) C₁₆H₁₃NO 理論値 235；実測値 236 [M+H]、純度 95%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)。

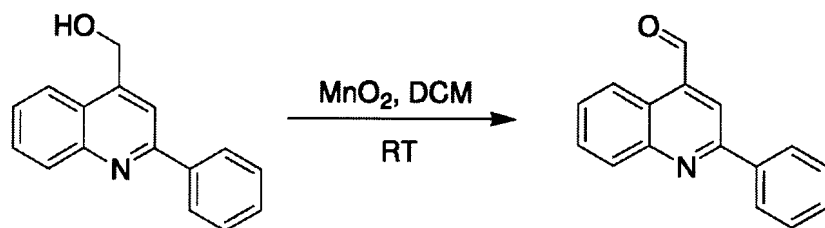
40

【0 4 0 4】

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

【0 4 0 5】

【化 1 2 6】



10

【0 4 0 6】

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 MnO_2 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 Biota ge (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、 CDCl_3)。

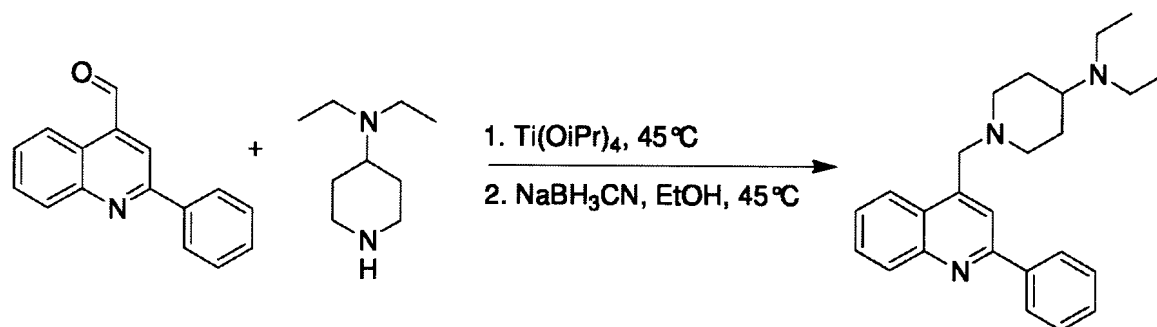
20

【0 4 0 7】

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

【0 4 0 8】

【化 1 2 7】



30

【0 4 0 9】

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 - ジエチルアミノ - 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 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 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、 MgSO_4 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) 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

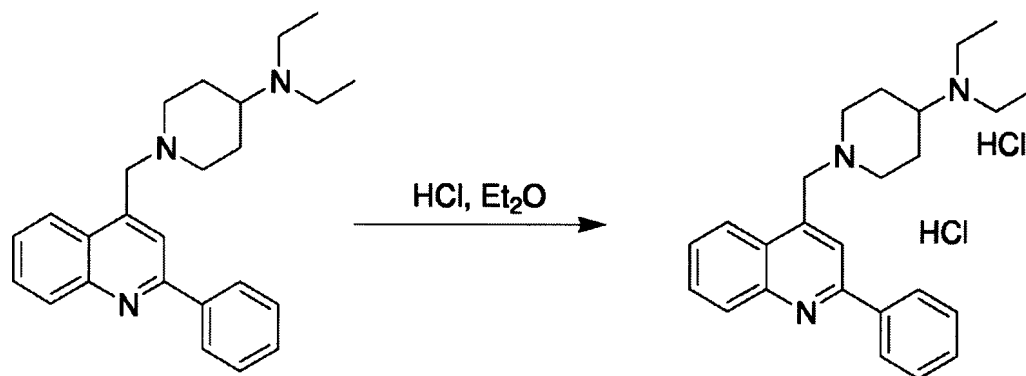
g e (3 1 g - 水 / メタノール、水 1 0 0 % からメタノール 1 0 0 % へ) によるこの油の追加の精製によって、1 6 1 m g の未だ非純粋の黄色油を得た。この油を 1 N H C l 水溶液に溶解させ；水層をジクロロメタンで洗浄し、1 N N a O H 水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - フェニル - 4 - [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - ピペリジン - 1 - イルメチル] キノリンと一致する 9 5 m g (収率 1 5 %) の清澄な黄色油を得た。H P L C - M S : 条件 D : t_r = 4 . 5 9 分、(E S +) C₂₅H₃₁N₃ 理論値 3 7 3 ; 実測値 3 7 4 [M + H]、純度 9 9 % 。¹H N M R (3 0 0 M H z、C D C l ₃)。

【 0 4 1 0 】

X X - 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 (X X - 5) : 10

【 0 4 1 1 】

【 化 1 2 8 】



20

【 0 4 1 2 】

5 m l の無水ジクロロメタン中の 7 3 m g (0 . 2 m m o l) 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、6 0 0 μ l (0 . 6 m m o l) のエーテル中 1 N H C l 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、1 0 0 m g 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 M i l l i p o r 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、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 7 6 m g (収率 8 5 %) の黄色固体化合物を得た。H P L C - M S : 条件 F : t_r = 4 . 6 2 分、(E S +) C₂₅H₃₁N₃ 理論値 3 7 3 ; 実測値 3 7 4 [M + H]、純度 9 9 % 。¹H N M R (3 0 0 M H z、D M S O - d₆)。¹H N M R (3 0 0 M H z、D M S O - d₆ + D₂O)。 30

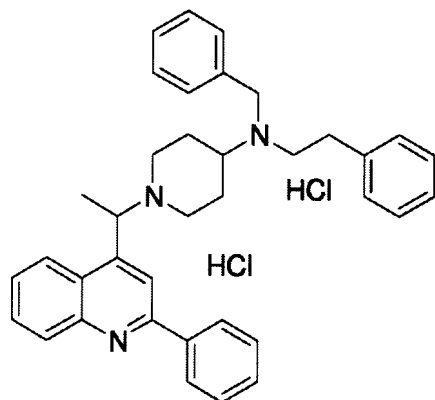
【 0 4 1 3 】

実施例 2 1 :

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 (X X I - 4) : 40

【 0 4 1 4 】

【化 1 2 9】



10

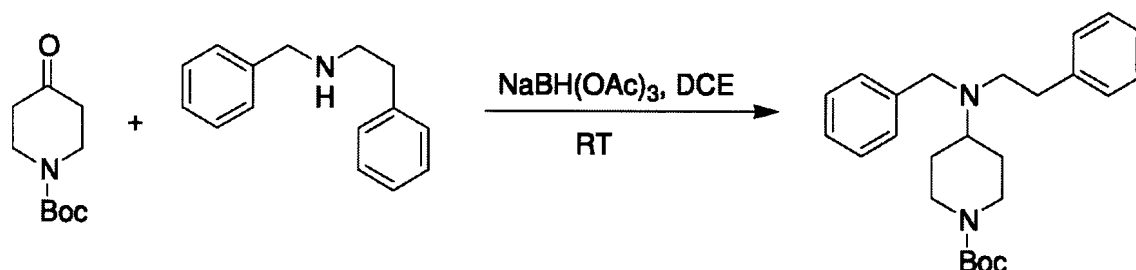
【 0 4 1 5】

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

【 0 4 1 6】

【化 1 3 0】

20



30

【 0 4 1 7】

200 mg (1.0 mmol) 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、253 μ l (1.2 mmol) の N - ベンジル - 2 - フェネチルアミン、361 mg (1.7 mmol) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び 4 ml 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、640 mg 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 (25 g 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 338 mg (収率 85 %) の黄色油を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

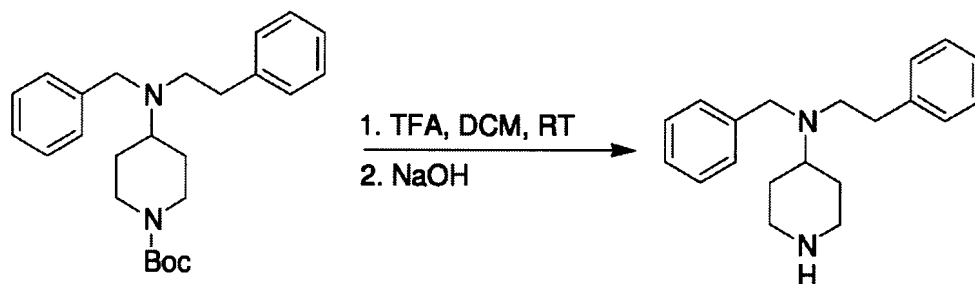
40

【 0 4 1 8】

XXI - 2 / 4 - [ベンジル - (フェネチル) アミノ] - ピペリジン :

【 0 4 1 9】

【化 1 3 1】



10

【0 4 2 0】

6.6 ml の無水ジクロロメタン中の 330 mg (0.836 mmol) の 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 時間室温で撹拌した。この混合物を 1 N 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 $MgSO_4$ 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、 $CDCl_3$)。

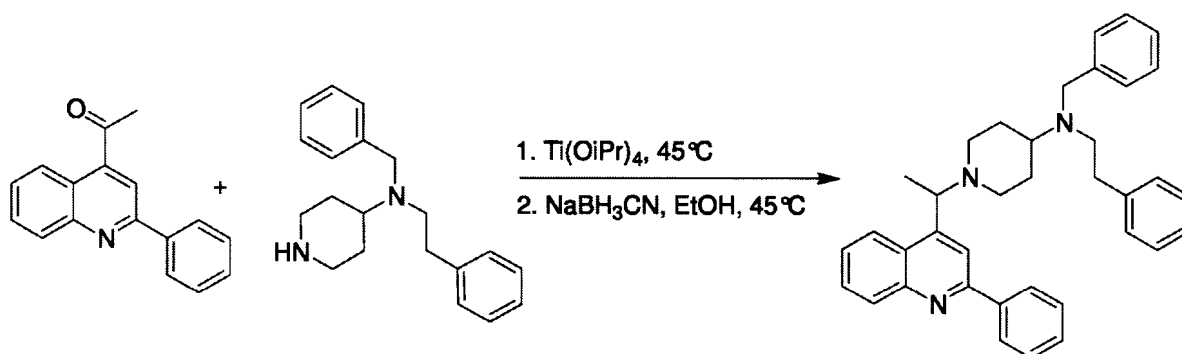
20

【0 4 2 1】

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)：

【0 4 2 2】

【化 1 3 2】



30

【0 4 2 3】

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 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 で加熱した。この混合物を 20 ml の水に注ぎ、1 時間室温で撹拌し、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、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

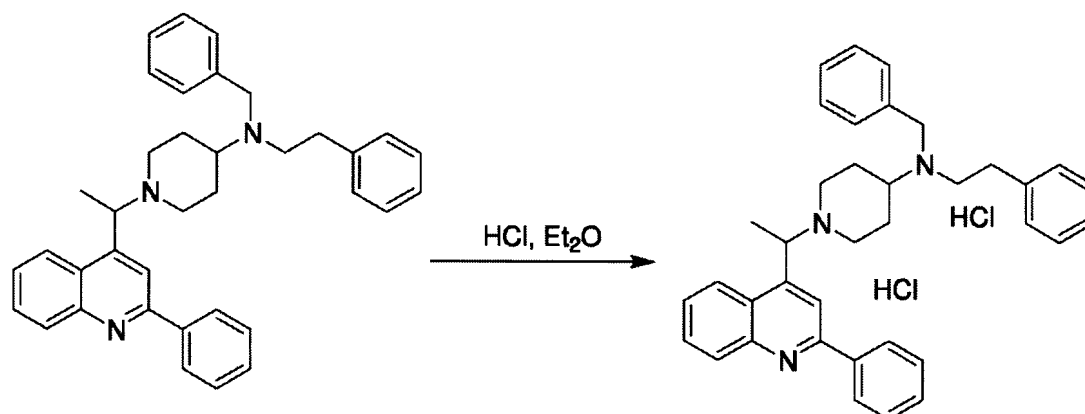
アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタ - 1 - イル} キノリンと一致する 158 mg (収率 55%) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 6.44$ 分、(ES+) $C_{37}H_{39}N_3$ 理論値 525 ; 実測値 526 [M+H]、純度 99%。 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6)。

【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 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 - 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、(ES+) $C_{37}H_{39}N_3$ 理論値 525 ; 実測値 526 [M+H]、純度 98%。 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6)。 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6 + D_2O)。

30

【0427】

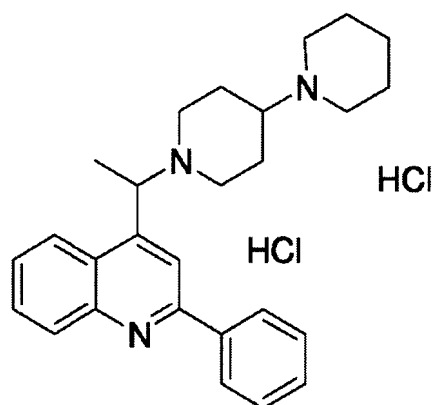
実施例 22 :

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 1 3 4】



10

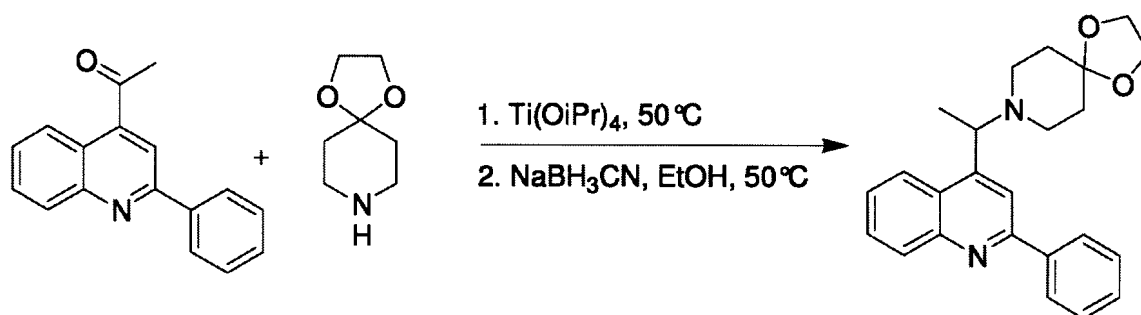
【 0 4 2 9】

X X I I - 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

【 0 4 3 0】

20

【化 1 3 5】



30

【 0 4 3 1】

430 mg (1.738 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリン (小項目 X I X - 1 に記載のプロセスに従って調製) に、アルゴン下で、335 μ l (2.6 mmol) の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 , 8] デカン、725 μ l (2.43 mmol) のチタン (I V) イソプロポキシドを加え、反応混合物を 4 時間 50 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 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

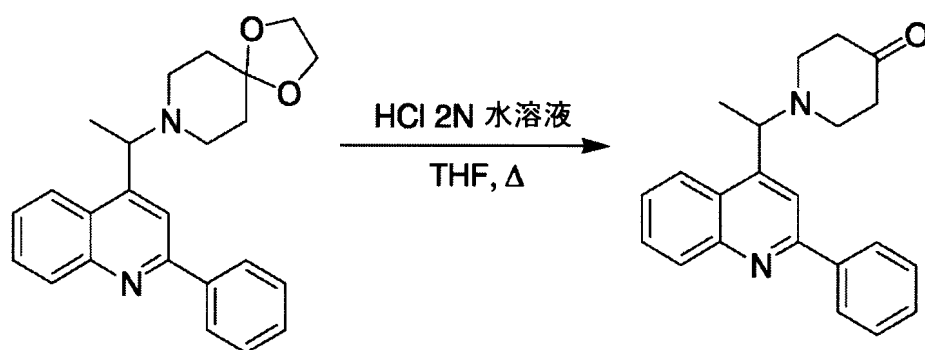
50

【 0 4 3 2 】

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 :

【 0 4 3 3 】

【 化 1 3 6 】



10

【 0 4 3 4 】

540 μ l 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 $MgSO_4$ 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、 $CDCl_3$)。

20

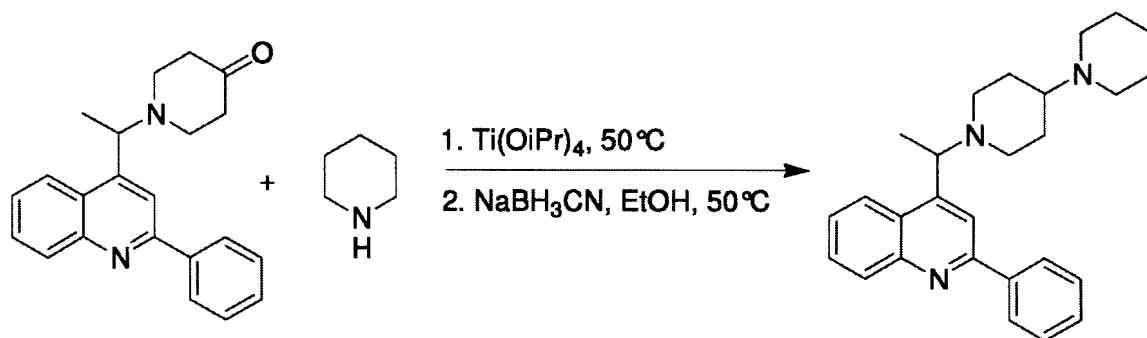
【 0 4 3 5 】

XXII - 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 (XXII - 3)

30

【 0 4 3 6 】

【 化 1 3 7 】



40

【 0 4 3 7 】

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 μ l (0.5 mmol) のピペリジン、139 μ l (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 で加熱した。冷却後、この混合物を 660 μ l 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

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-〔（1,4'-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）。

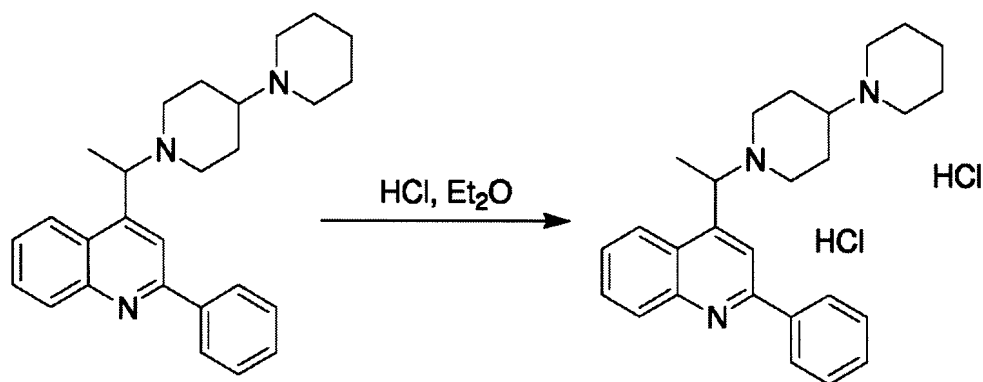
10

【0438】

XXII-4 / 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-〔（1,4'-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Nalgene 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-〔（1,4'-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）。¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆+D₂O）。

40

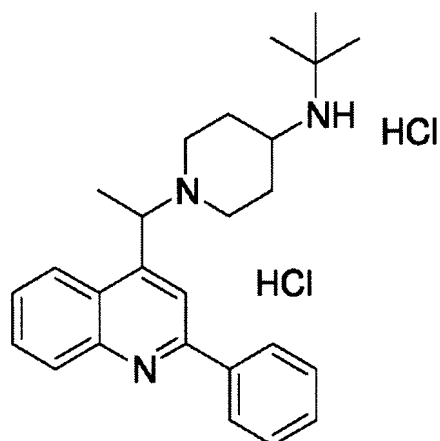
【0441】

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（XXIII-2）：

【0442】

【化 1 3 9】



10

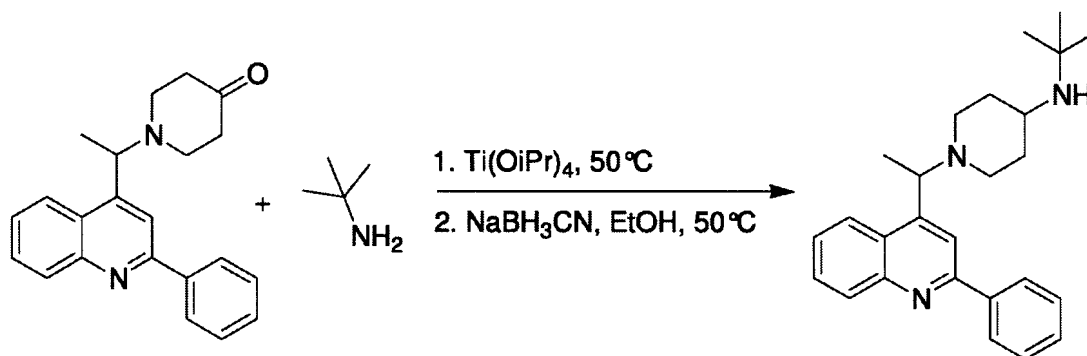
【 0 4 4 3】

XXIII - 1 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - N - tert - ブチルアミノ - ピペリジニル] - エタ - 1 - イル } キノリン (XXIII - 1) :

【 0 4 4 4】

20

【化 1 4 0】



30

【 0 4 4 5】

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 μ l (0 . 59 mmol) の tert - ブチルアミン、164 μ l (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 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 、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。有機層をブラインで洗浄し、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 - tert - ブチルアミノ - 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、(ES +) C₂₆H₃₃N₃理論値 387 ; 実測値 388 [M + H]、純度 > 99 % . ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) .

40

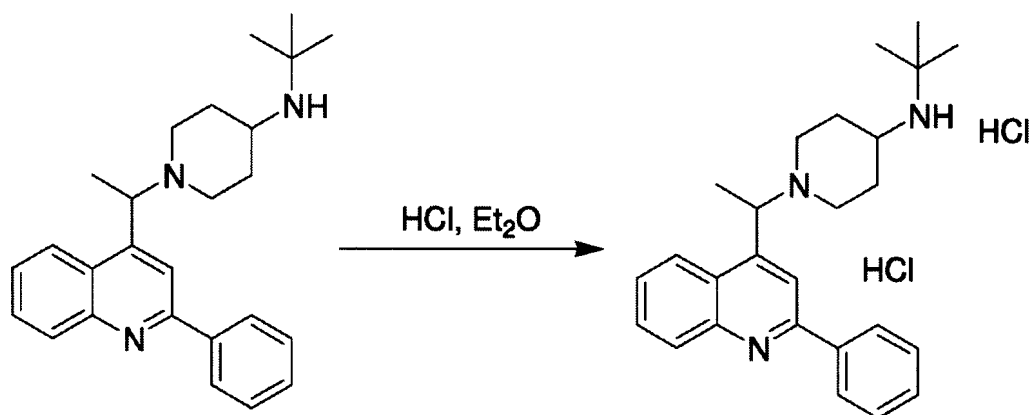
【 0 4 4 6】

50

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

【 0 4 4 7 】

【 化 1 4 1 】



10

【 0 4 4 8 】

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 - tert - ブチルアミノ - 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 μ l (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 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 - フェニル - 4 - { 1 - [4 - N - tert - ブチルアミノ - 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)。

20

30

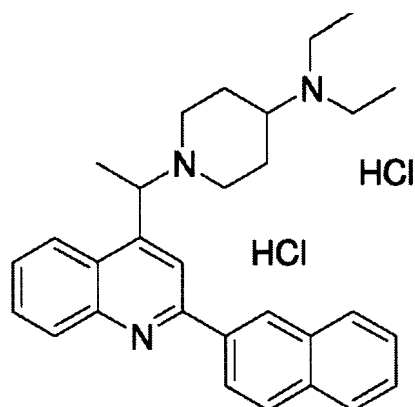
【 0 4 4 9 】

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 (XXIV - 3) :

【 0 4 5 0 】

【 化 1 4 2 】



40

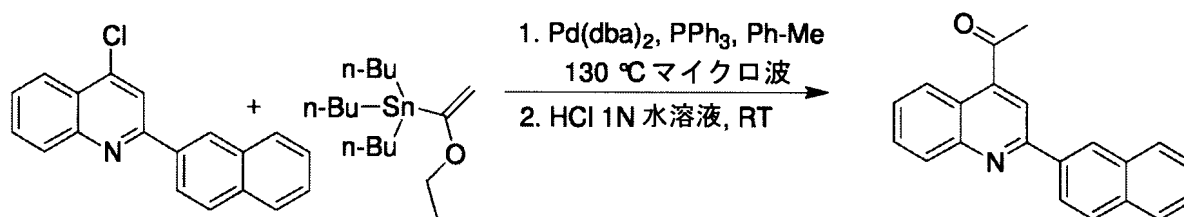
50

【 0 4 5 1 】

X X I V - 1 / 2 - (2 - ナフチル) - 4 - アセチル - キノリン :

【 0 4 5 2 】

【 化 1 4 3 】



10

【 0 4 5 3 】

マイクロ波照射用バイアル中に、アルゴン下で、小項目 V I - 4 に記載のプロトコルに従って調製した 130 mg (0 . 4 5 mmol) の 2 - (2 - ナフチル) - 4 - クロロ - キノリン、10 mg (0 . 0 1 8 mmol) のビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) 、9 mg (0 . 0 3 6 mmol) のトリフェニルホスフィン及び 2 ml の脱水トルエンを順次加えた。得られた溶液を 15 分間室温で撹拌し、152 μ l (0 . 4 5 mmol) のエチル 1 - (トリブチルスタニル) ビニルエーテルをアルゴン下に加えた。この溶液をマイクロ波オーブン内、130 で 16 時間加熱し、5 ml の 1 N HCl 水溶液で処理し、3 日間室温で撹拌した。この混合物を 1 N NaOH 水溶液で中和し、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、294 mg の黄色油を得た。この生成物を 9 ml の THF に溶解させ、9 ml の 1 N HCl 水溶液を加えた。この混合物を 48 時間室温で撹拌し、1 N 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 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、278 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 - 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 68 mg (収率 51%) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 9 . 77 分、(ES +) $C_{21}H_{15}NO$ 理論値 297 ; 実測値 298 [M + H] 、純度 93% 。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 。

20

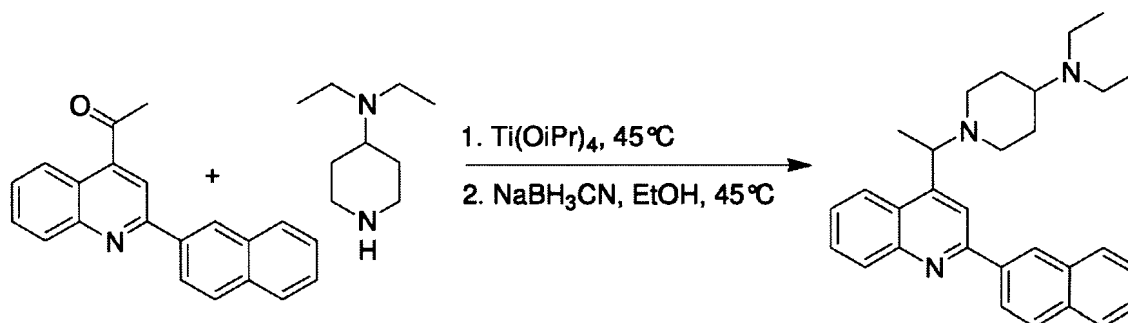
30

【 0 4 5 4 】

X X I V - 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 (X X I V - 2) :

【 0 4 5 5 】

【 化 1 4 4 】



40

【 0 4 5 6 】

65 mg (0 . 22 mmol) の 2 - (2 - ナフチル) - 4 - アセチル - キノリンに、

50

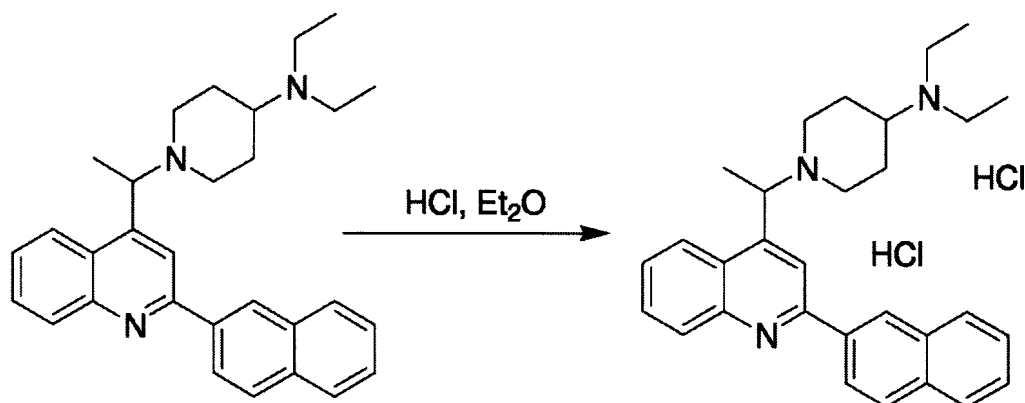
41 mg (0.26 mmol) の 4 - ジエチルアミノ - ピペリジンを加えた。窒素下で、144 μ l (0.484 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、この混合物を 4 時間 45 で加熱した。次に、この反応混合物を冷却し、1 ml の無水エタノールで希釈し、19 mg (0.31 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。得られた混合物を 4 時間 45 で加熱し、12 時間室温で撹拌した。この混合物を 10 ml の水に注ぎ、1 時間室温で撹拌し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、152 mg 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 34 mg (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、CD₃OD)。

【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】



【0459】

1 ml の無水ジクロロメタン中の 34 mg (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 μ l (0.233 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 2 時間室温で撹拌し、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 (32 mg) を回収し、純水中で可溶化した。この溶液を Millipore 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 - {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 21 mg (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)。

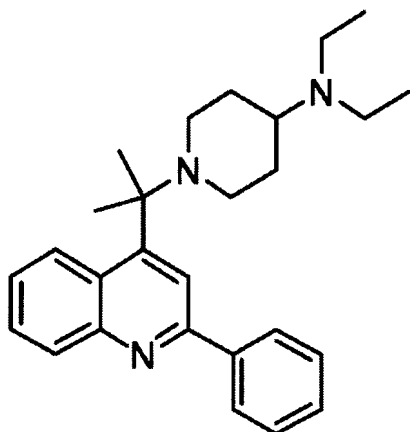
【0460】

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) :

【 0 4 6 1 】

【 化 1 4 6 】



10

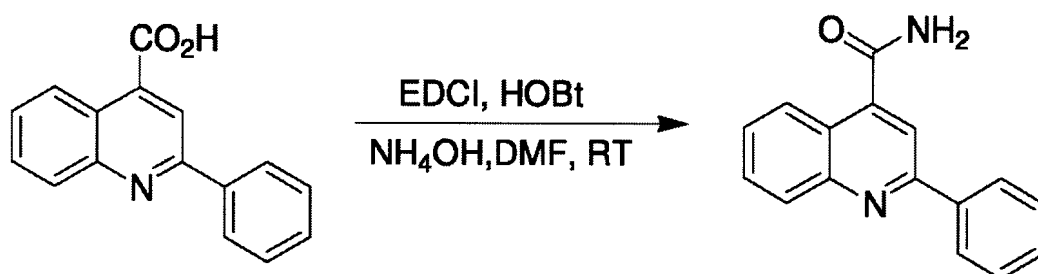
【 0 4 6 2 】

X X V - 1 / 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボキサミド :

【 0 4 6 3 】

【 化 1 4 7 】

20



30

【 0 4 6 4 】

50 ml の DMF 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 NH_4OH 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、 MgSO_4 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 NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)。

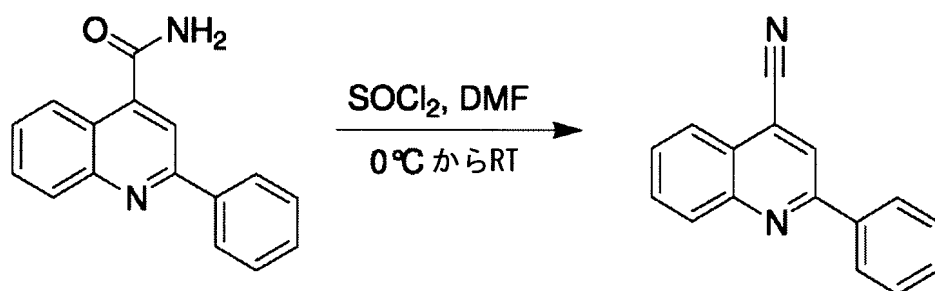
40

【 0 4 6 5 】

X X V - 2 / 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボニトリル :

【 0 4 6 6 】

【化 1 4 8】



10

【0 4 6 7】

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、アルゴン下に加えた。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。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)。

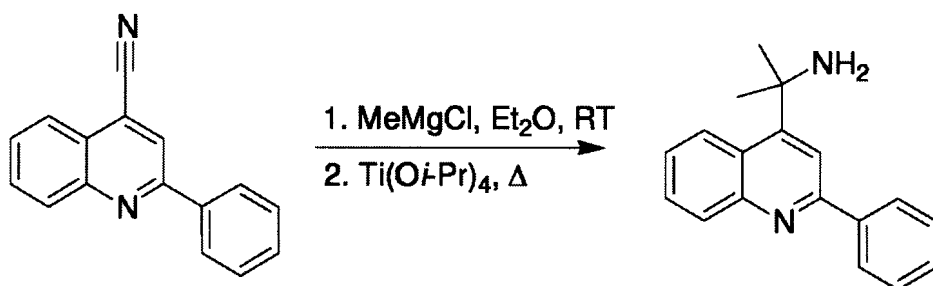
20

【0 4 6 8】

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

【0 4 6 9】

【化 1 4 9】



30

【0 4 7 0】

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 3M 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 1N NaOH 水溶液に溶解させた。有機層を水で洗浄し、MgSO₄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。¹H NMR (300 MHz, DMOS - d₆)。

40

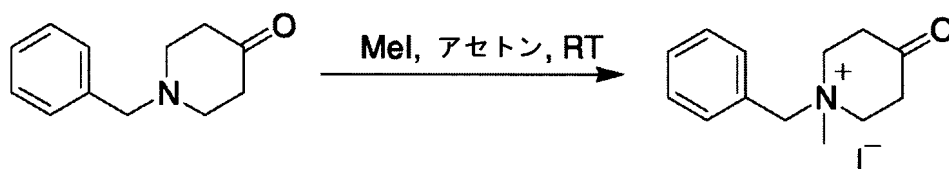
【0 4 7 1】

XXV-4 / N-ベンジル-4-ピペリドンのメチルヨウ化物塩:

【0 4 7 2】

50

【化 1 5 0】



【 0 4 7 3】

10

1 ml のアセトン中の 101 μ 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 μ 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。

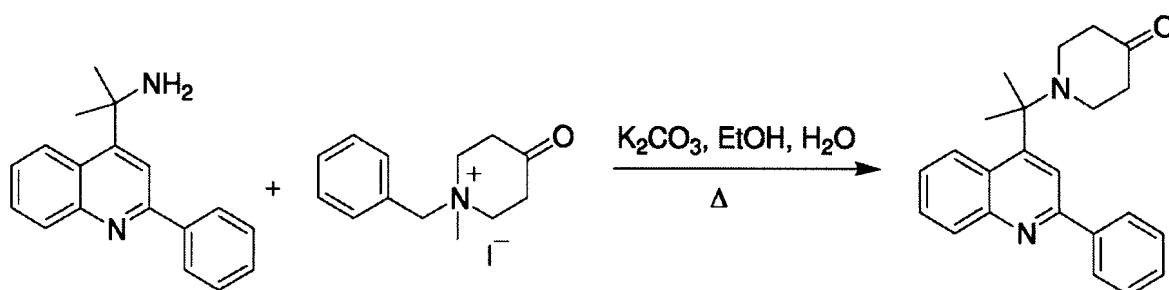
【 0 4 7 4】

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 :

【 0 4 7 5】

【化 1 5 1】

20



30

【 0 4 7 6】

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+) $C_{23}H_{24}N_2O$ 理論値 344 ; 実測値 345 [M + H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

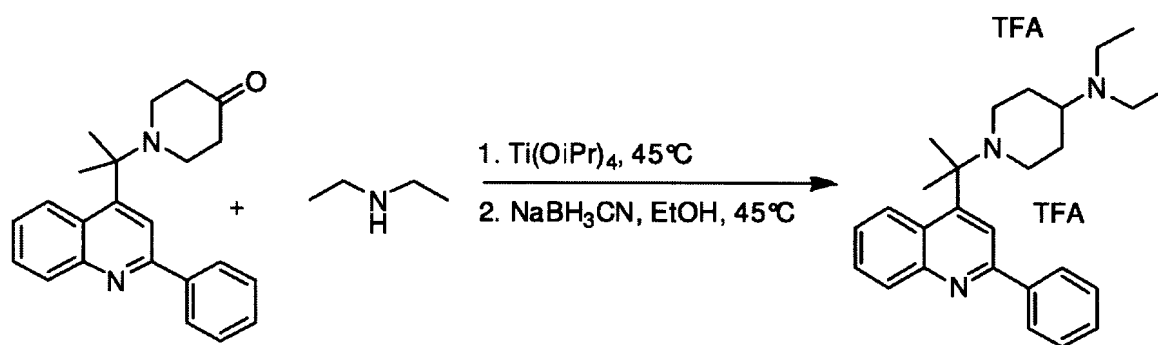
40

【 0 4 7 7】

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) :

【 0 4 7 8】

【化 1 5 2】



10

【 0 4 7 9】

20 mg (0.06 mmol) の 2 - フェニル - 4 - [2 - (4 - オキシ - 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 μ l (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 時間室温で撹拌した。この混合物を 10 ml の水に注ぎ、1 時間室温で撹拌し、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、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、(ES+) C₂₇H₃₅N₃理論値 401 ; 実測値 402 [M + H]、純度 96 %。¹H NMR (300 MHz、D₂O)。

20

【 0 4 8 0】

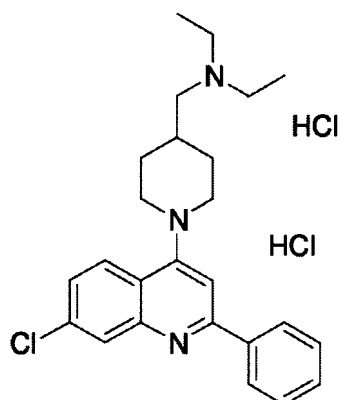
実施例 26 :

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) :

30

【 0 4 8 1】

【化 1 5 3】



40

【 0 4 8 2】

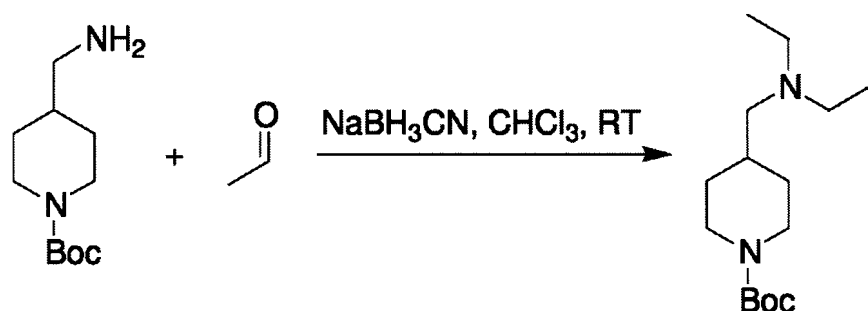
XXVI - 1 / N - tert - ブチルオキシカルボニル - 4 - (N , N - ジエチルアミノ

50

メチル) ピペリジン :

【 0 4 8 3 】

【 化 1 5 4 】



10

【 0 4 8 4 】

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 2 N 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、MgSO₄ 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 % NH₄OH、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⁺) C₁₅H₃₀N₂O₂ 理論値 270 ; 実測値 271 [M + H]。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)。

20

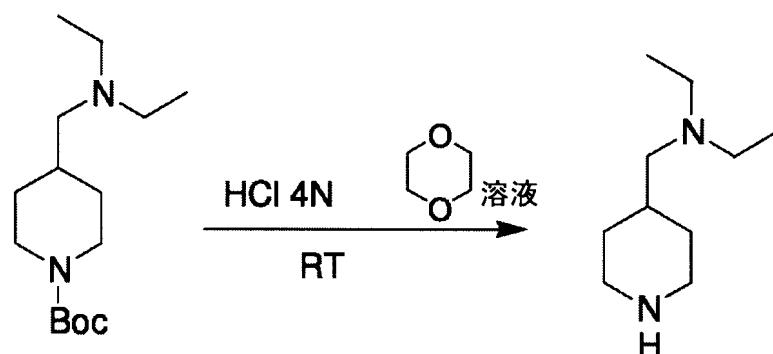
【 0 4 8 5 】

XXVI - 2 / 4 - (N , N - ジエチルアミノメチル) ピペリジン :

30

【 0 4 8 6 】

【 化 1 5 5 】



40

【 0 4 8 7 】

2 ml のジオキサン中 4 M 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、1 N 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、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4

50

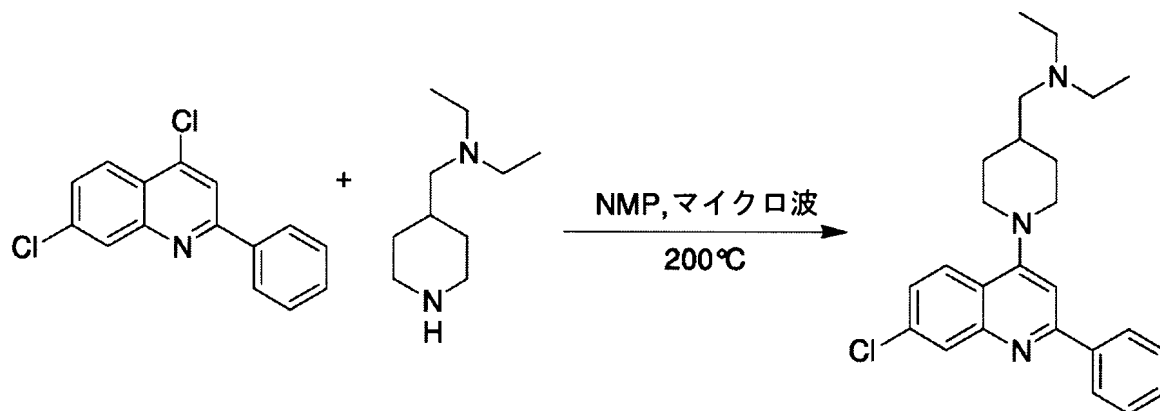
- (N, N - ジエチルアミノメチル) ピペリジンと一致する 153 mg の無色の油を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)。

【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

【0490】

マイクロ波照射用バイアル中に、80 mg (0.3 mmol) 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)、153 mg (0.9 mmol) の 4 - (N, N - ジエチルアミノメチル) - 1 - ピペリジン及び 1 ml 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 1 N 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 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、672 mg 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 (25 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、139 mg の非純粋な褐色の油を得た。この生成物を 1 N 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、 MgSO_4 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 28 mg (収率 23%) の薄茶色の油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 4.75 分、(ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$ 理論値 407 ; 実測値 408 [M + H]、純度 98%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)。

30

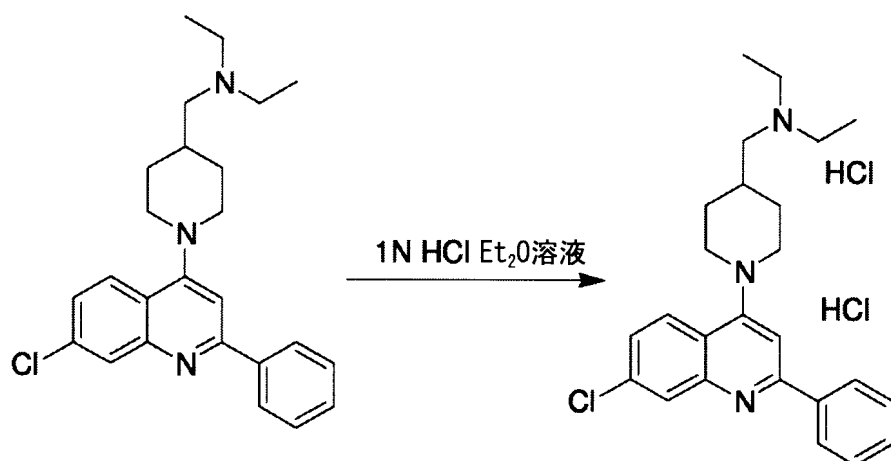
【0491】

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 1 5 7】



10

【 0 4 9 3】

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 - 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、122 μ l (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 μ 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 - [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 20 mg (収率 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+) $C_{25}H_{30}ClN_3$ 理論値 407 ; 実測値 408 [M+H]⁺、純度 > 99%。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆ 及び DMSO - d₆ + D₂O)。

20

【 0 4 9 4】

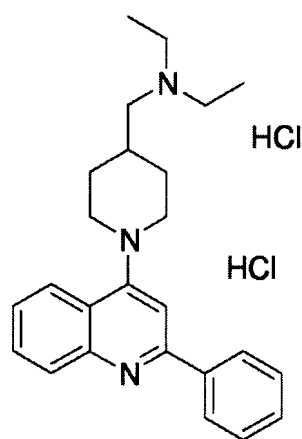
実施例 27 :

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 (XXVII - 2) :

30

【 0 4 9 5】

【化 1 5 8】



40

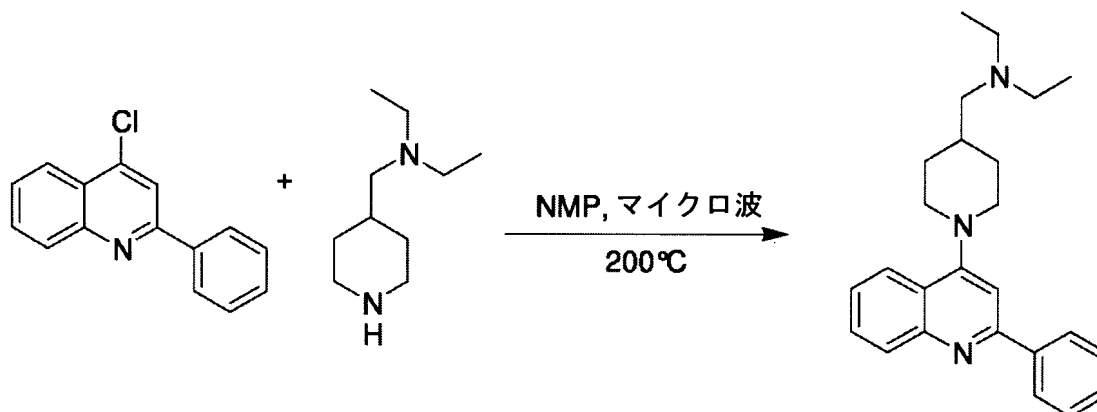
【 0 4 9 6】

50

XXVII - 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 (XXVII - 1) :

【 0 4 9 7 】

【 化 1 5 9 】



10

【 0 4 9 8 】

20

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 2 ml 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 1 N 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、1.02 g 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 (25 g - ジクロロメタン 100 %、次に酢酸エチル 100 %) によって精製して、586 mg の非純粋な黄色油を得た。この生成物を 1 N 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 170 mg (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 (300 MHz、CDCl₃)。

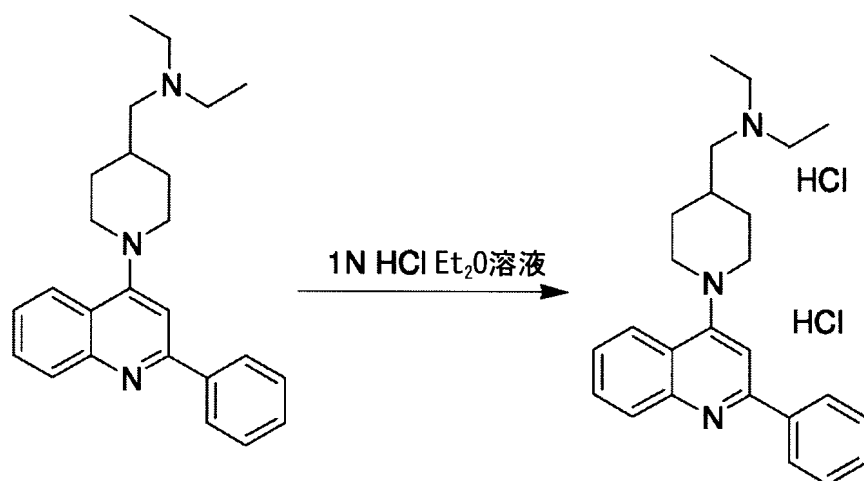
30

【 0 4 9 9 】

XXVII - 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 (XXVII - 2) :

【 0 5 0 0 】

【化 1 6 0】



10

【0 5 0 1】

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 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、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 + D₂O)。

20

【0 5 0 2】

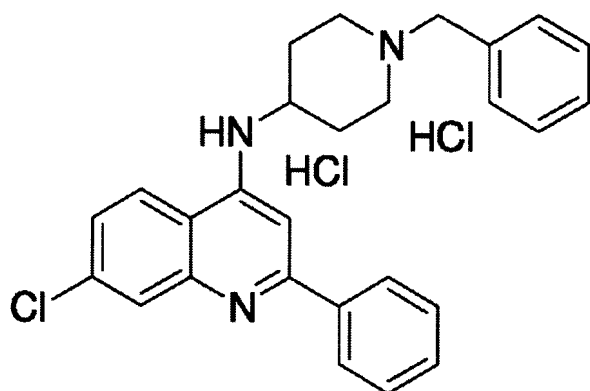
実施例 28 :

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 : (XXVIIII - 2) :

30

【0 5 0 3】

【化 1 6 1】



40

【0 5 0 4】

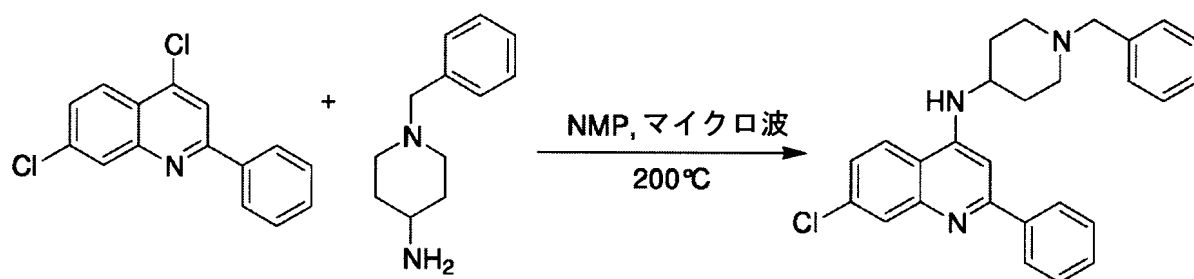
XXVIIII - 1 / 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - [(N - ベンジルピペリジン - 4 -

50

イル) - アミノ]キノリン (XXVII I - 1) :

【0505】

【化162】



10

【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Biota(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+) C₂₇H₂₆ClN₃ 理論値427/429; 実測値428/430 [M+H]⁺、純度96%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)。

20

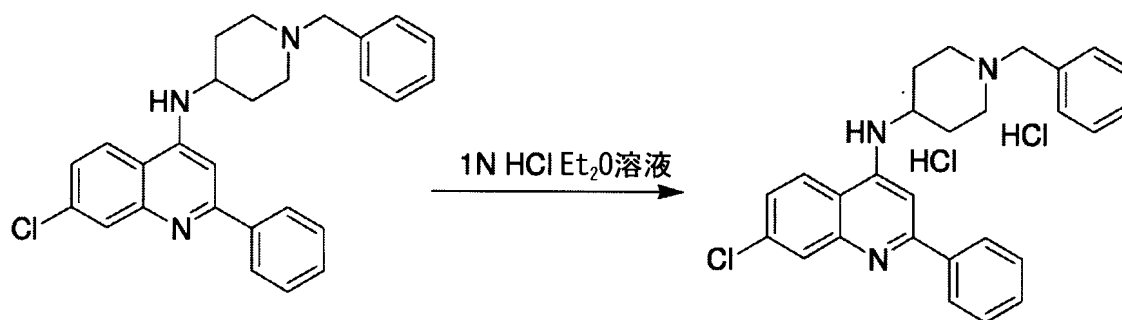
30

【0507】

XXVII 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]キノリン二塩酸塩: (XXVII I - 2) :

【0508】

【化163】



40

【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、 $600\ \mu\text{l}$ ($0.56\ \text{mmol}$) のエーテル中 $1\ \text{N}$ 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 $63\ \text{mg}$ (収率 45%) の白色固体化合物を得た。HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 5.23$ 分、(ES+) $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$ 理論値 $427/429$; 実測値 $428/430$ [M+H]、純度 $>95\%$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 及び DMSO- d_6 + D_2O)。

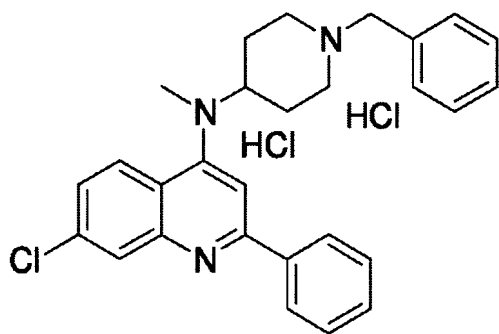
【0510】

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】

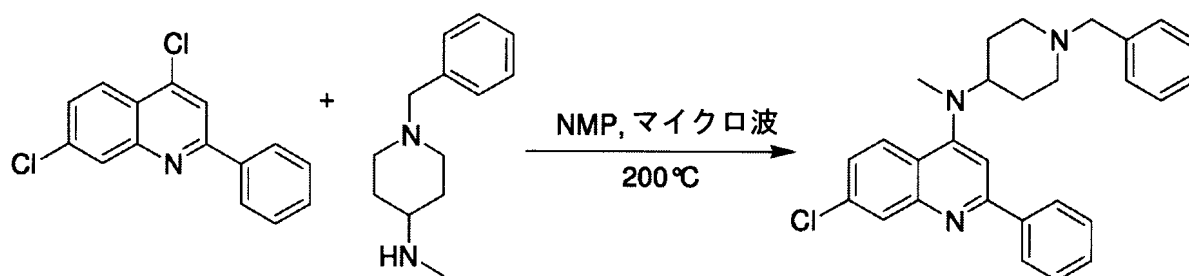


【0512】

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):

【0513】

【化165】



【0514】

マイクロ波照射用バイアル中に、 $300\ \text{mg}$ ($1.1\ \text{mmol}$) 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)、 $1.12\ \text{g}$ ($5.5\ \text{mmol}$) の 1-ベンジル-4-(N-メチル-アミノ)ピペリジン及び $1\ \text{ml}$ 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プン内で、7 時間 200°C で加熱し、次に $1\ \text{N}$ 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 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 $1.9\ \text{g}$ の褐色の油を得た。この油を

シリカゲルカラムクロマトグラフィ（20 g - 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、606 mg 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 10 g のシリカゲル - トルエン / 酢酸エチル 95 : 5）さらに精製して、318 mg の非純粋な黄色油を得た。シリカ C18 逆相カラム Biota ge（31 g - 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 186 mg（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 (300 MHz、CDCl₃)。

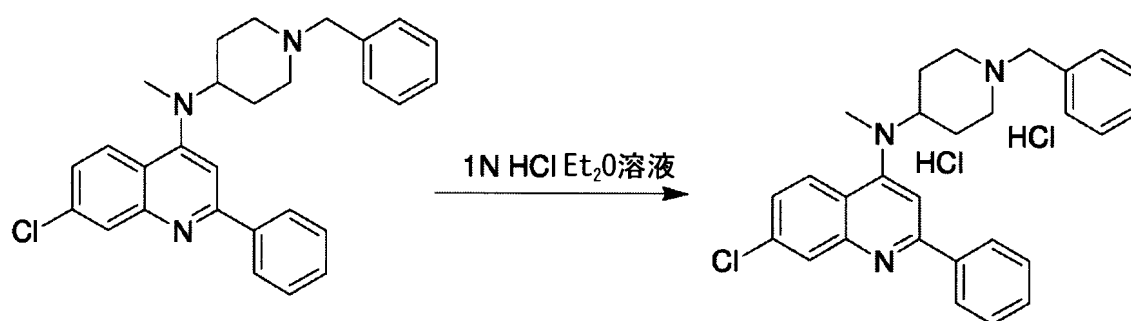
10

【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】

0.5 ml の無水ジクロロメタン中の 162 mg (0.37 mmol) 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、730 μ l (0.73 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、濾過して、185 mg 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 0.2 μ 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 - 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 154 mg（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 (300 MHz、DMSO - d₆ 及び DMSO - d₆ + D₂O)。

30

【0518】

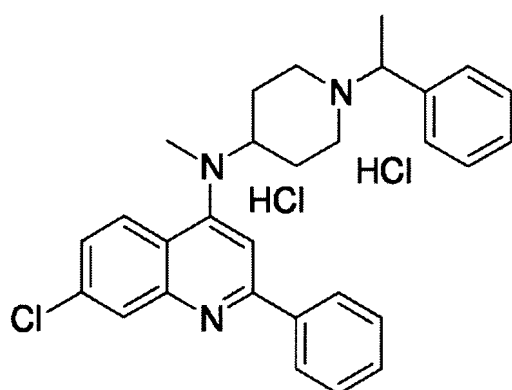
実施例 30 :

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) :

40

【0519】

【化 1 6 7】



10

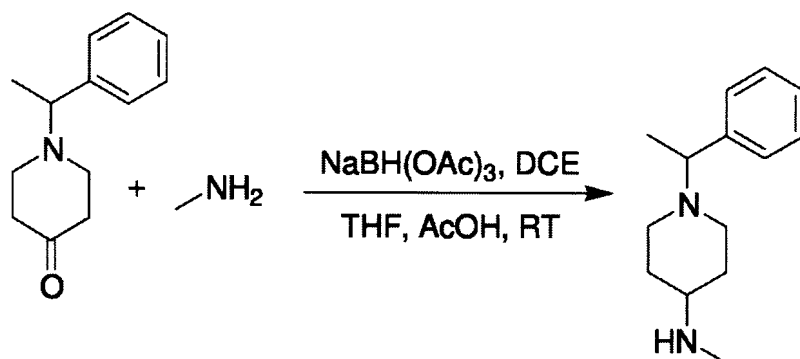
【0520】

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 1 6 8】

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)。

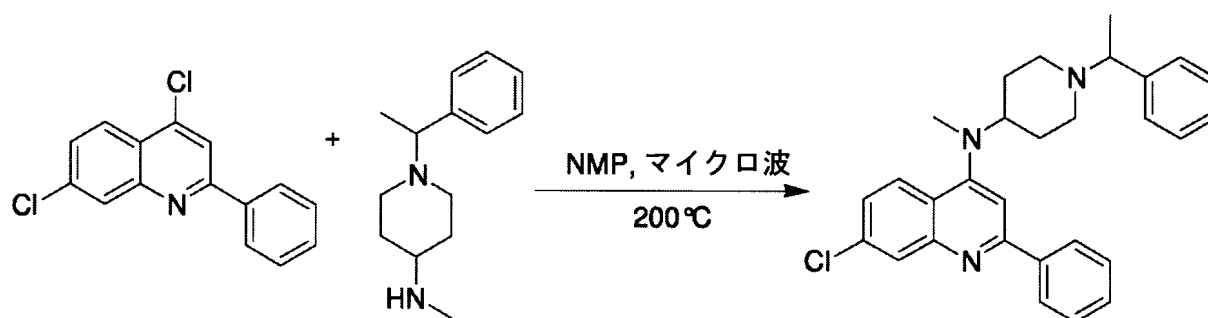
40

【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 1 6 9】



10

【0525】

マイクロ波照射用バイアル中に、250 mg (0.92 mmol) 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)、1 g (4.58 mmol) 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 0.5 ml 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 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 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.29 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 (20 g - ジクロロメタン / 酢酸エチル 9 : 1) によって精製して、424 mg 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 (31 g - 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、182 mg の油及び固体の混合物を得た。この混合物を 1 N 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 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、176 mg 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 (5 g - 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 145 mg (収率 35%) の黄色油を得た。HPLC-MS : 条件 F : $t_r = 5.19$ 分、(ES+) $C_{29}H_{30}ClN_3$ 理論値 455 / 457 ; 実測値 456 / 458 [M+H]。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

20

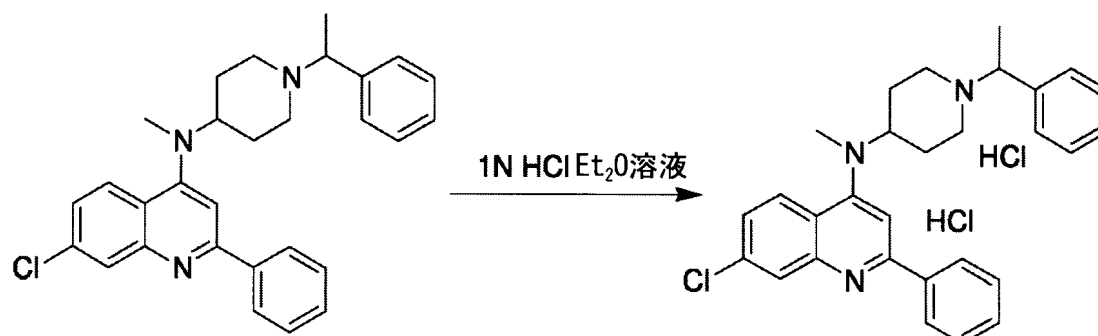
30

【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 1 7 0】



40

50

【 0 5 2 8 】

0.5 ml の無水ジクロロメタン中の 145 mg (0.32 mmol) 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、640 μ l (0.64 mmol) のエーテル中 1 N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間 30 分間室温で攪拌し、濾過して、131 mg 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 0.2 μ 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 - 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 117.2 mg (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 (300 MHz、DMSO- d_6 及び DMSO- d_6 + D_2O)。

10

【 0 5 2 9 】

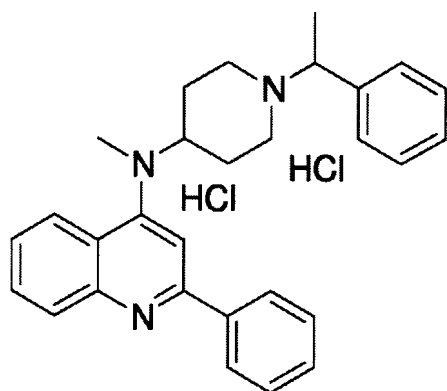
実施例 31 :

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) :

【 0 5 3 0 】

【 化 1 7 1 】

20



30

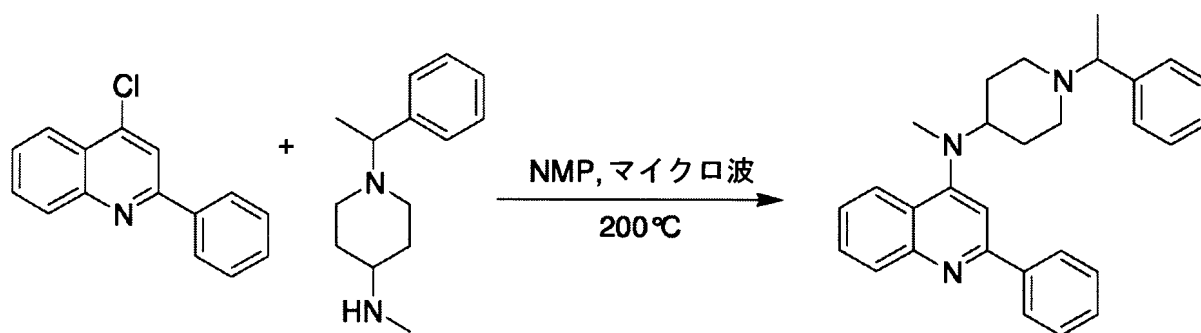
【 0 5 3 1 】

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) :

【 0 5 3 2 】

【 化 1 7 2 】

40



【 0 5 3 3 】

50

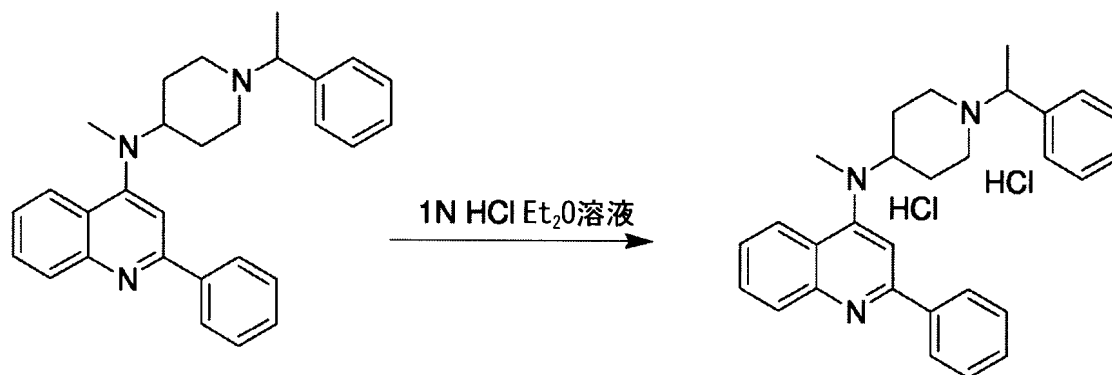
マイクロ波照射用バイアル中に、200mg (0.83mmol) の4-クロロ-2-フェニルキノリン、911mg (4.17mmol) の1-(1-フェニルエチル)-4-(N-メチルアミノ)-ピペリジン及び0.5mlのNMPを順次加えた。得られた溶液をマイクロ波オープン内で、8時間200℃で加熱し、次に1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.14gの褐色の油を得た。この化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(20g-ジクロロメタン/アセトン+0.5%トリエチルアミン、99:1)によって精製して、180mgの白色油を得た。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)。

【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】



【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分間室温で撹拌し、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シリンジ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)。

【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(XXXII-2):

【0538】

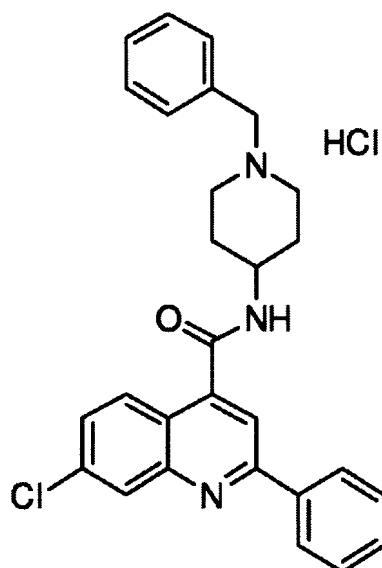
10

20

30

40

【化 1 7 4】



10

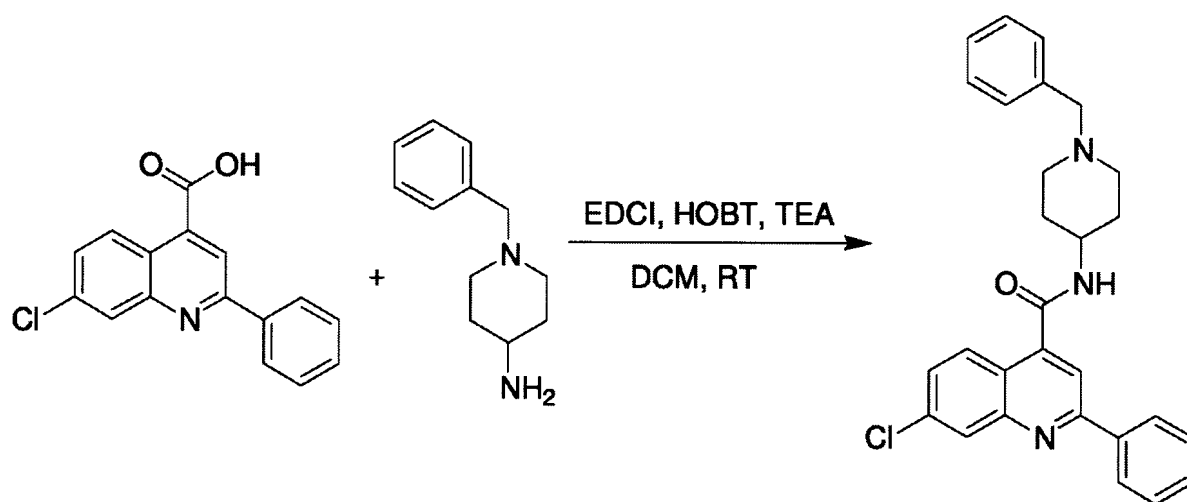
20

【0 5 3 9】

X X X I 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) :

【0 5 4 0】

【化 1 7 5】



30

40

【0 5 4 1】

5 ml の無水ジクロロメタン中の 205 mg (0 . 7 2 2 mmol) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸 (小項目 X V 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、152 μ l (1 . 0 8 4 mmol) のトリエチルアミン、166 mg (0 . 8 6 7 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 117 mg (0 . 8 6 7 mmol) のヒドロキシベンゾトリアゾールを順次加えた。30 分間室温で撹拌した後、176 μ l (0 . 8 6 7 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 時間室温で撹拌し、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 ）。

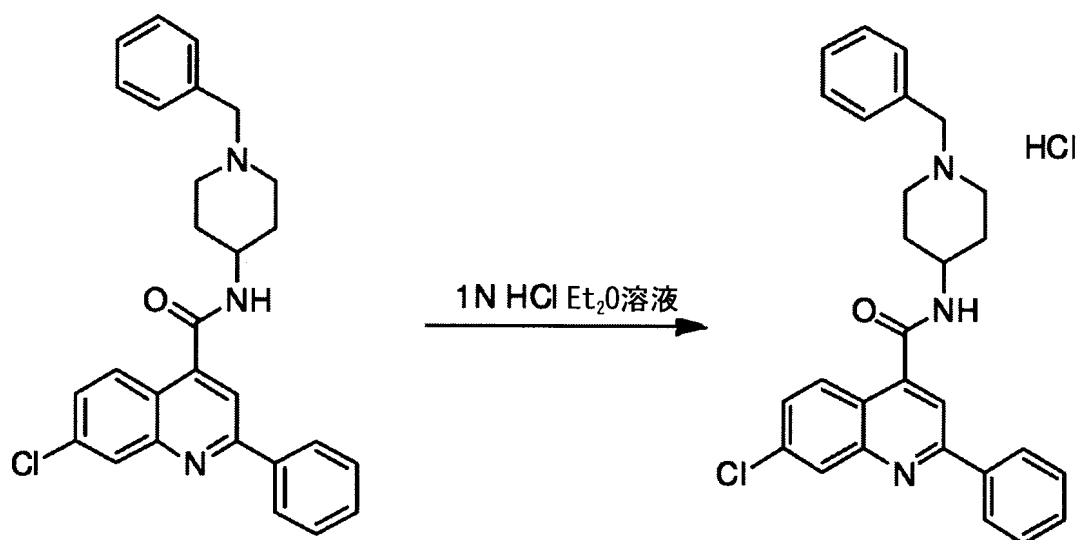
【0542】

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】

10

【化176】



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 及び DMSO - d_6 + D_2O ）。

30

【0545】

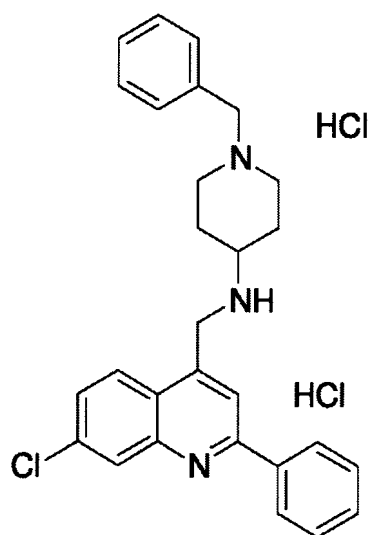
実施例 33：

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（XXXIII - 2）：

【0546】

40

【化 1 7 7】



10

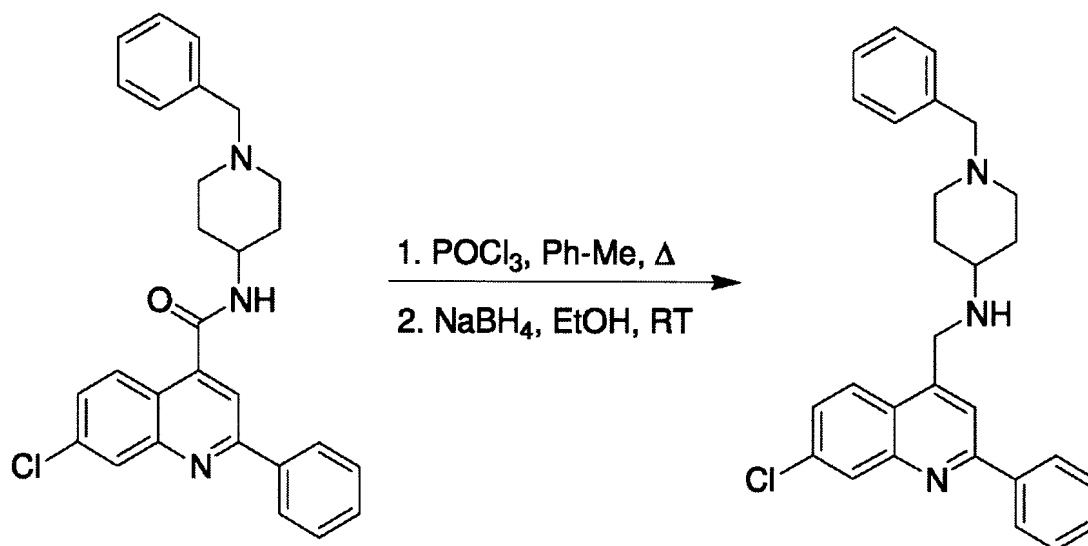
【 0 5 4 7】

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

【 0 5 4 8】

【化 1 7 8】



30

40

【 0 5 4 9】

6 m l の脱水トルエン中の 1 1 6 m g (0 . 2 5 4 m m o l) 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、4 8 μ l (0 . 5 0 8 m m o l) の塩化ホスホリルを加えた。この混合物を 5 2 時間加熱還流し、次に冷却し、その後 6 m l のエタノール及び 3 9 m g (1 . 0 1 7 m m o l) 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、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1 6 2 m g のオレンジ色の油を

50

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 / メタノール 98 : 2、次に 96 : 4）によって精製して、42 mg 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 18 mg（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（300 MHz、 $CDCl_3$ ）。

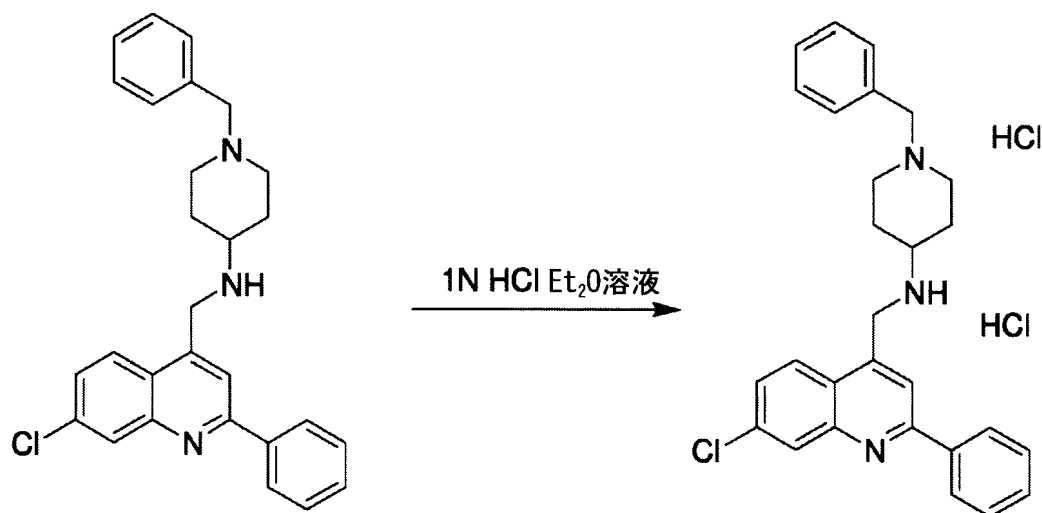
【0550】

XXXIII - 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（XXXIII - 2）：

【0551】

10

【化179】



20

【0552】

0.5 ml の無水ジクロロメタン中の 24 mg（0.054 mmol）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、204 μ l（0.2 mmol）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 NaIgene 0.2 μ 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）アミノメチル]キノリン二塩酸塩と一致する 12 mg（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（300 MHz、DMSO - d_6 及び DMSO - d_6 + D_2O ）。

30

40

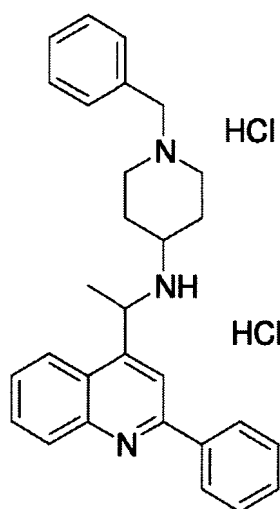
【0553】

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】

【化 1 8 0】



10

【 0 5 5 5】

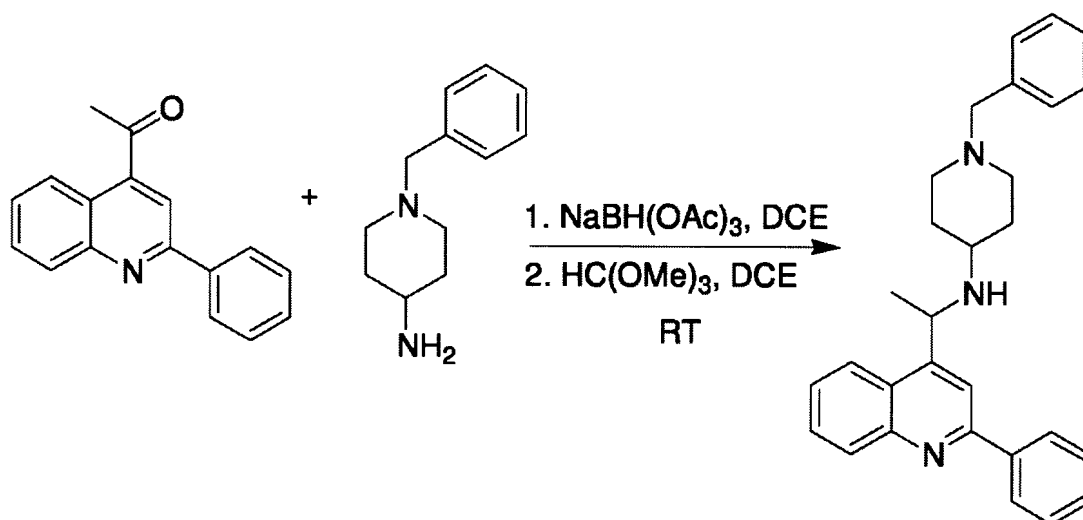
X X X I V - 1 / 2 - フェニル - 4 - { 1 - [(N - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル)

20

アミノ] - エタ - 1 - イル } キノリン (X X X I V - 1) :

【 0 5 5 6】

【化 1 8 1】



30

40

【 0 5 5 7】

262 mg (1 . 0 6 m m o l) の 4 - アセチル - 2 - フェニル - キノリン (小項目 X I X - 1 に記載の通りに調製) に、窒素下で、260 μ l (1 . 2 7 m m o l) の 1 - ベンジル - 4 - アミノピペリジン、382 mg (1 . 8 m m o l) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び 5 m l の 1 , 2 - ジクロロエタンを加えた。12 時間室温で撹拌した後、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撹拌した。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、M g S O ₄ 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

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、 CD_3OD)。

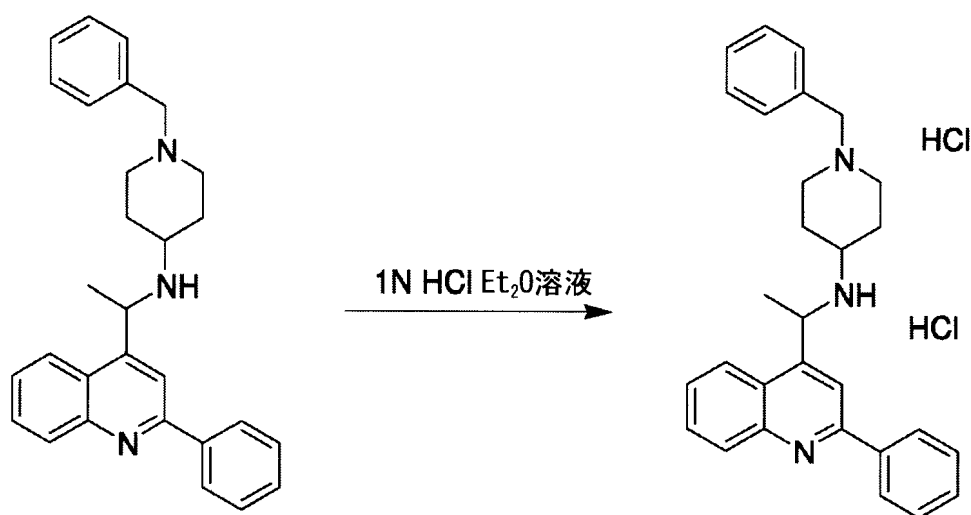
【0558】

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) :

10

【0559】

【化182】



20

【0560】

30

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 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 - 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 - d_6 及び DMSO - d_6 + D_2O)。

40

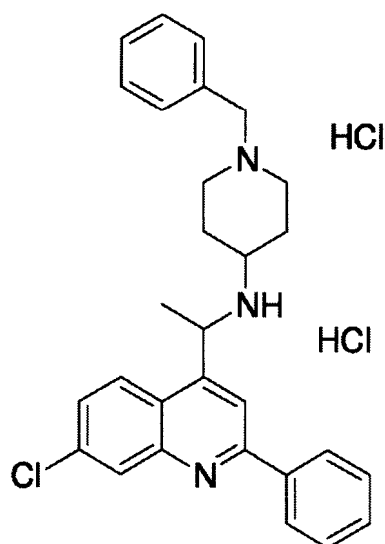
【0561】

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】

【化 1 8 3】



10

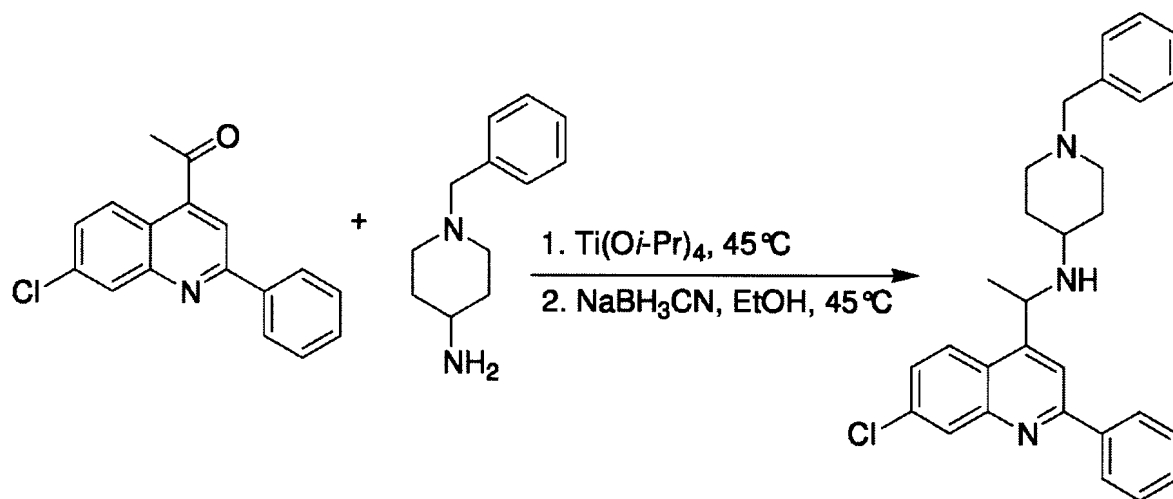
【 0 5 6 3】

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) :

20

【 0 5 6 4】

【化 1 8 4】



30

40

【 0 5 6 5】

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 μ l (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 μ l (0.66 mmol) のチタン (I V) イソプ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 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 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

50

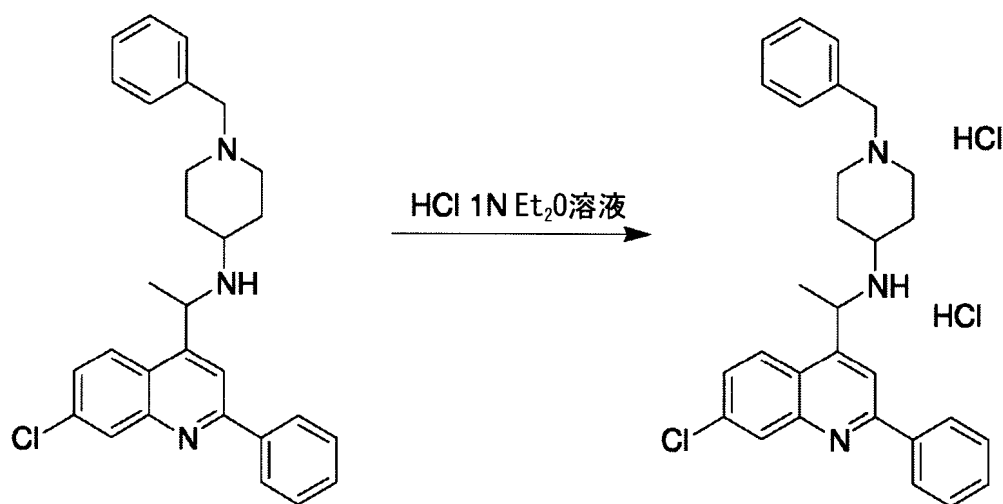
。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、375 mgの褐色の油を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル/エタノール95.5:0.5）によって精製して、140 mgの非純粋な褐色の油を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（Bio tage 9 g - 酢酸エチル100%）によってさらに精製した。不純物を含む新たな黄色油（65 mg）を回収し、これをシリカC18逆相カラムBio tage（4 g - 水/メタノール+10%トリエチルアミン、25:75）によって精製した。7-クロロ-2-フェニル-4-{1-[(N-ベンジル-ピペリジン-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：15 mg（純度91% - LCMS $M+1=456/458$ ）及び16 mg（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 (300 MHz、 CD_3OD)。

【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】



【0568】

0.1 mlの無水ジクロロメタン中の30 mg (0.07 mmol)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、200 μ l (0.2 mmol)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、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23 mg（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 (300 MHz、 $DMSO-d_6$ 及び $DMSO-d_6+D_2O$)。

【0569】

実施例36：

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

10

20

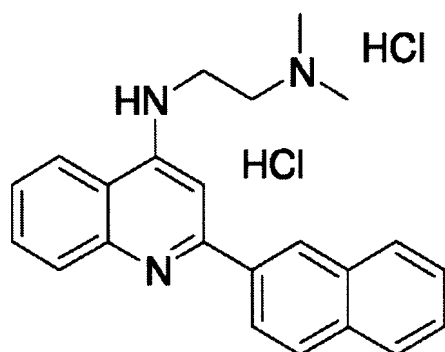
30

40

50

【 0 5 7 0 】

【 化 1 8 6 】



10

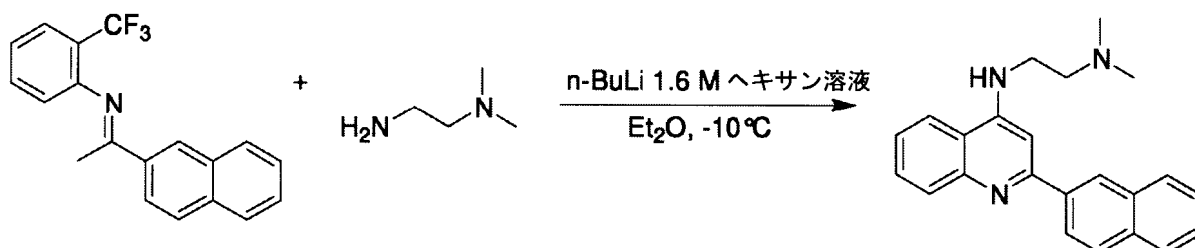
【 0 5 7 1 】

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) :

【 0 5 7 2 】

20

【 化 1 8 7 】



30

【 0 5 7 3 】

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) 。

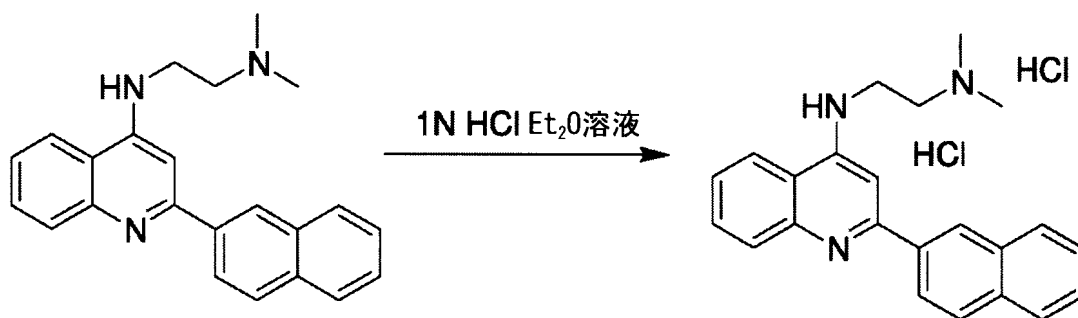
40

【 0 5 7 4 】

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) :

【 0 5 7 5 】

【化 1 8 8】



10

【0 5 7 6】

0.5 ml の無水ジクロロメタン及び 1 ml の無水エーテルの混合物中の 52 mg (0.152 mmol) の N^1, N^1 -ジメチル- 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、1 ml のエーテル中 1 N 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、 N^1, N^1 -ジメチル- N^2 -(2-ナフタレン-2-イル-キノリン-4-イル)-エタン-1,2-ジアミン二塩酸塩と一致する 63 mg (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+) $C_{23}H_{23}N_3$ 理論値 341; 実測値 342 [M+H]、純度 99%。 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6 及び DMSO- d_6 + D_2O)。

20

【0 5 7 7】

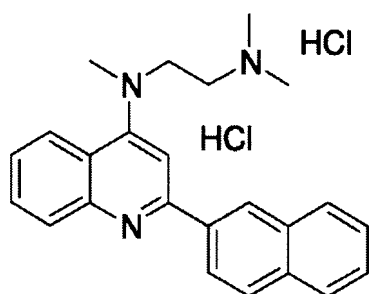
実施例 37:

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-ジアミン塩酸塩の調製 (XXXVII-2):

【0 5 7 8】

【化 1 8 9】

30



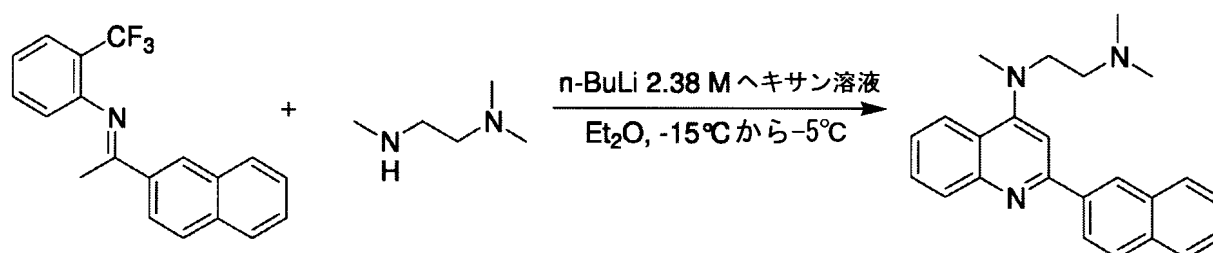
40

【0 5 7 9】

XXXVII-1 / 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 (XXXVII-1):

【0 5 8 0】

【化 1 9 0】



10

【0 5 8 1】

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。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 C18 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, $CDCl_3$)。

20

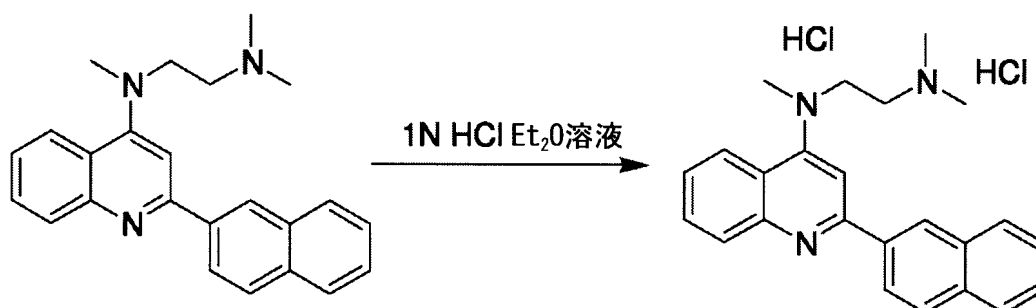
【0 5 8 2】

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):

【0 5 8 3】

30

【化 1 9 1】



40

【0 5 8 4】

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 1N 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 NaIgene 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 52 mg (収率 45%) 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)。

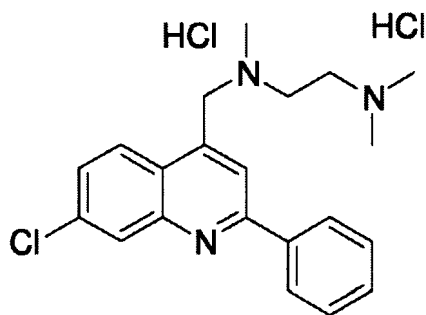
【0585】

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 (XXXVIIII-2):

【0586】

【化192】



10

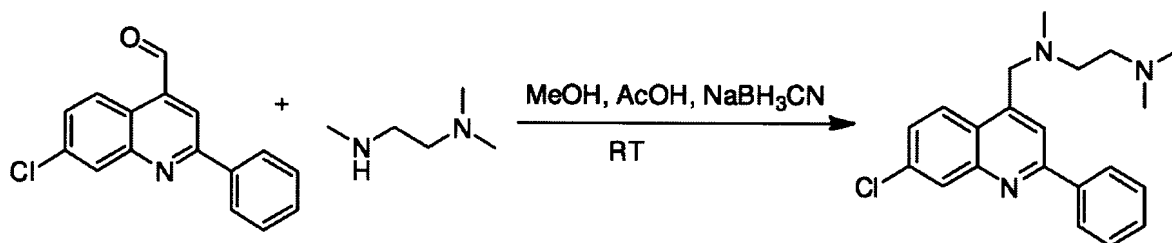
20

【0587】

XXXVIIII-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 (XXXVIIII-1):

【0588】

【化193】



30

40

50

【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XVII-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時間室温で撹拌した後、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時間室温で撹拌した。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C18逆相カラムBiota (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

- 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、(ES+) $C_{21}H_{24}ClN_3$ 理論値 353 ; 実測値 354 [M+H]、純度 98%。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

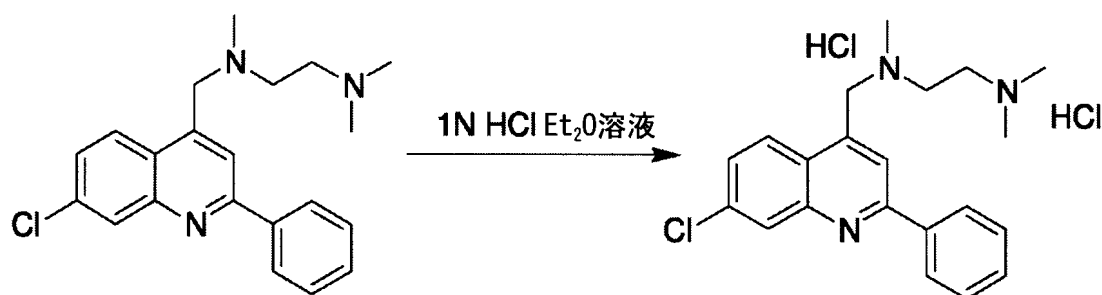
【 0590 】

XXXVII - 2 / 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 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 - ジアミンの溶液に、窒素下で、340 μ l 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 μ m 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、 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、(ES+) $C_{21}H_{24}ClN_3$ 理論値 353 ; 実測値 354 [M+H]、純度 > 95%。 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6 及び D_2O)。

30

【 0593 】

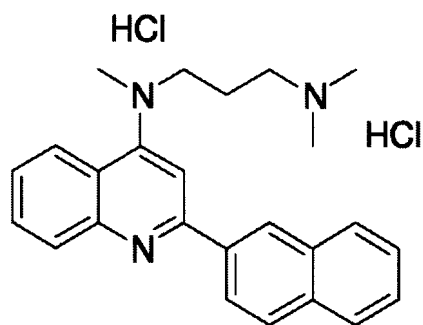
実施例 39 :

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 - ジアミン塩酸塩の調製 (XXXIX - 2) :

【 0594 】

40

【化 1 9 5】



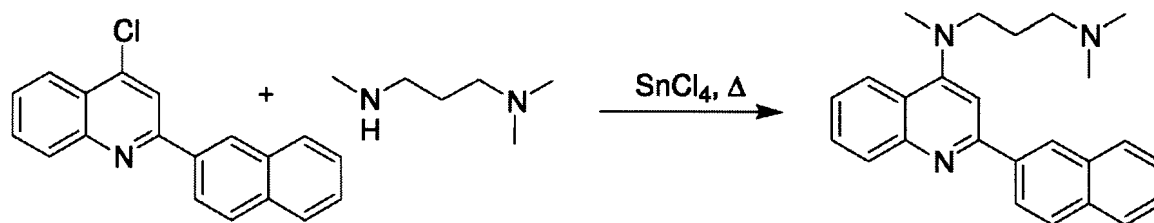
10

【0 5 9 5】

X X X I X - 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) :

【0 5 9 6】

【化 1 9 6】



20

【0 5 9 7】

1 8 5 m g (0 . 6 3 8 m m o l) 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 (2 6 . 8 1 m m o l) 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、1 5 0 μ l (1 . 2 7 7 m m o l) の塩化スズ (I V) を加えた。この混合物を 1 4 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、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 4 5 m 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 (2 0 g - ジクロロメタン / メタノール 9 8 : 2 から 9 7 : 3 への勾配) によって精製して、1 2 5 m g 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 1 0 9 m g (収率 4 6 %) のオレンジ色の油を得た。HPLC - MS : 条件 D : t_r = 4 . 7 8 分、(ES +) C₂₅H₂₇N₃ 理論値 3 6 9 ; 実測値 3 7 0 [M + H]、純度 9 4 %。¹H NMR (3 0 0 M H z、C D C l₃)。

30

40

【0 5 9 8】

X X X I X - 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 (X X X I X - 2) :

【0 5 9 9】

【化 1 9 7】



10

【0600】

4 ml の無水ジクロロメタン中の 95 mg (0.26 mmol) の 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 - ジアミンの溶液に、アルゴン下で、526 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、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 μ m PTFE シリンジフィルターで濾過して、次に凍結乾燥して、84 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、 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 - ジアミン二塩酸塩と一致する 62 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+) $C_{25}H_{27}N_3$ 理論値 369 ; 実測値 370 [M+H]、純度 89% UV - 99% DEDL。 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6 及び DMSO - d_6 + D_2O)。

20

【0601】

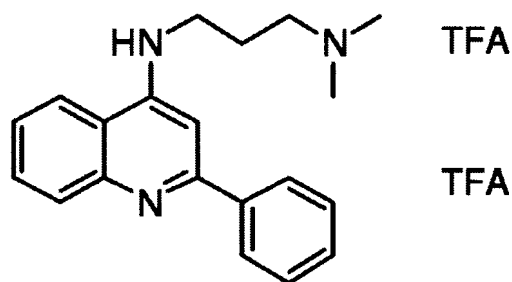
実施例 40 :

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の調製 (XL - 2) :

30

【0602】

【化 1 9 8】



40

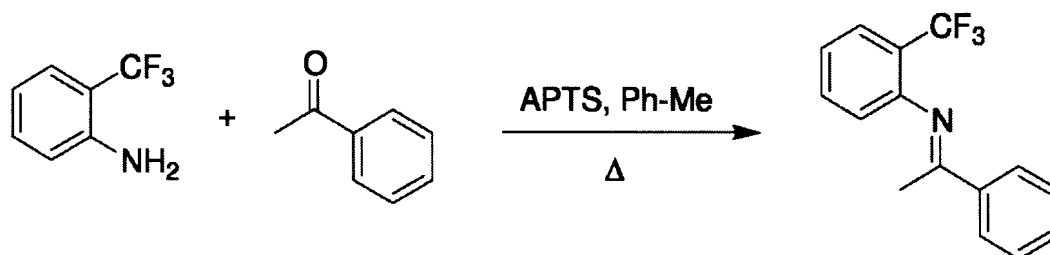
【0603】

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 1 9 9】



10

【0 6 0 5】

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)。

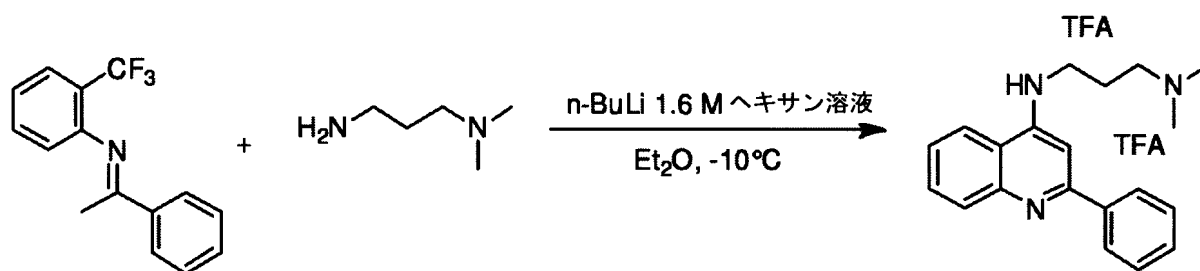
20

【0 6 0 6】

XL - 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 (XL - 2) :

【0 6 0 7】

【化 2 0 0】



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。この化合物を半量取 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 - d

40

50

₆及びDMSO-d₆+D₂O)。

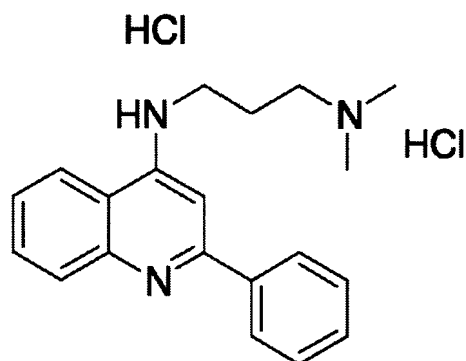
【0608】

実施例41:

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-ジアミン塩酸塩の調製(XL-2):

【0609】

【化201】



10

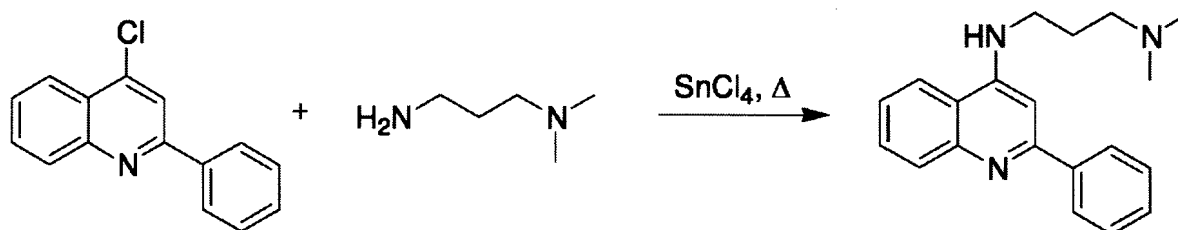
20

【0610】

XLI-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(XLI-1):

【0611】

【化202】



30

40

【0612】

500mg(2.09mmol)の4-クロロ-2-フェニルキノリン及び11ml(87.8mmol)のN¹, N¹-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、99μl(0.84mmol)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、99μl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100ml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、MgSO₄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(20g-ジクロロメタン/メタノール98:2から95:5(+1%NH₄OH)への勾配)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-ジアミンと一致する553mg(収率86%)の黄色油を得た。HPLC-MS:条件D:t_r=3.90分、(ES+)C₂₀H₂₃N₃理論値305;実測値306[M+H]、純度97%。¹H NMR(300MHz、CDCl₃)。

【0613】

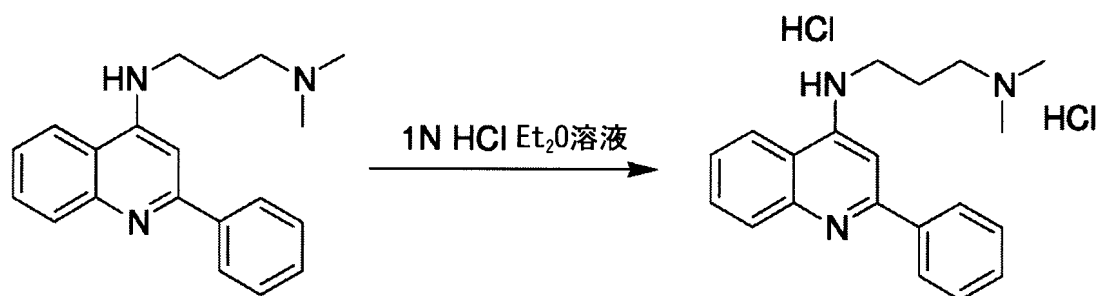
XLI-2 / N¹, N¹-ジメチル-N³-(2-フェニルキノリン-4-イル)プロパン

50

- 1, 3 - ジアミン二塩酸塩 (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 - 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 NaI gene 0.2 μm PTFE シリ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 - (2 - フェニルキノリン - 4 - イル) プロパン - 1, 3 - ジアミン二塩酸塩と一致する 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 = 12.37 分、(ES⁺) 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 】

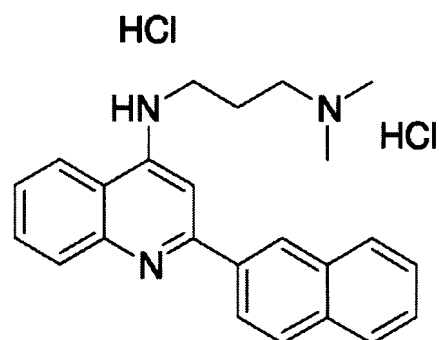
実施例 42 :

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 】



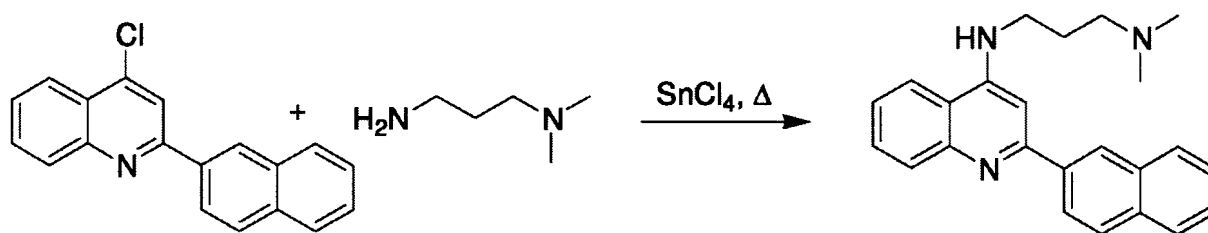
40

【 0 6 1 8 】

X L I I - 1 / N¹, N¹ - 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) :

【 0 6 1 9 】

【化 2 0 5】



10

【 0 6 2 0】

109 mg (0.38 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 2 ml (15.9 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、18 μ l (0.15 mmol) 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 20 ml 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、 $MgSO_4$ 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 C 18 逆相カラム B i o t a g e (17 g - 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 39 mg (収率 28 %) の黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 4.65$ 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、 $CDCl_3$)。

20

【 0 6 2 1】

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) :

【 0 6 2 2】

【化 2 0 6】

30



40

【 0 6 2 3】

1 ml の無水ジクロロメタン中の 39 mg (0.11 mmol) 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 17 mg (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 +) $C_{24}H_{25}N_3$ 理論値 355 ; 実測値 356 [M + H]、純度 97 %。 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6 及び DMSO - d_6 + D_2O)。

50

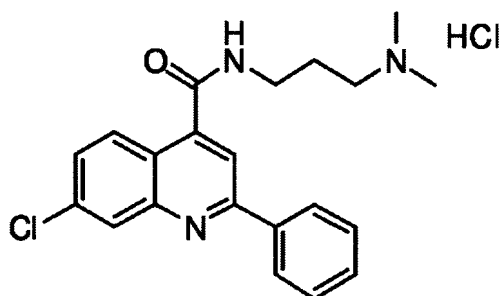
【 0 6 2 4 】

実施例 4 3 :

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 (X L I I I - 2) :

【 0 6 2 5 】

【 化 2 0 7 】



10

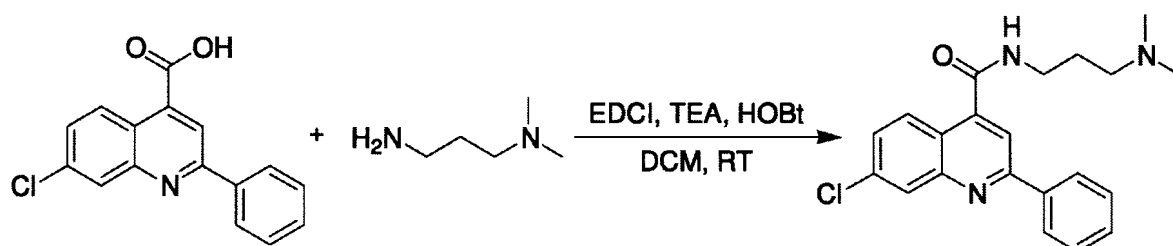
【 0 6 2 6 】

X L I 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) :

20

【 0 6 2 7 】

【 化 2 0 8 】



30

【 0 6 2 8 】

10 m l の無水ジクロロメタン中の 3 7 5 m g (1 . 3 2 1 m m o l) の 7 - クロロ - 2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸 (小項目 X V I I - 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、2 9 7 μ l (1 . 9 8 m m o l) のトリエチルアミン、3 0 4 m g (1 . 5 8 5 m m o l) 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 1 4 m g (1 . 5 8 5 m m o l) のヒドロキシベンゾトリアゾールを順次加えた。3 0 分間室温で撹拌した後、1 9 9 μ l (1 . 5 8 5 m m o l) 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 日間室温で撹拌し、次にジクロロメタンで希釈した。有機層を水で洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7 6 2 m g 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 (2 0 g - ジクロロメタン / メタノール 9 6 : 4 から 9 : 1 への勾配) によって精製して、3 1 0 m g 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 (2 0 g - ジクロロメタン / メタノール 9 5 : 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 1 9 0 m g (収率 3 9 %) のベージュ色の固体化合物を得た。H P L C - M S : 条件 D : t_r = 6 . 2 6 分、(E S +) C₂₁H₂₂ClN₃O 理論値 3 6 7 ; 実測値 3 6 8 [M + H]、純度 9 8 %。¹H N M R (3 0 0 M H z、C D C l₃)。

40

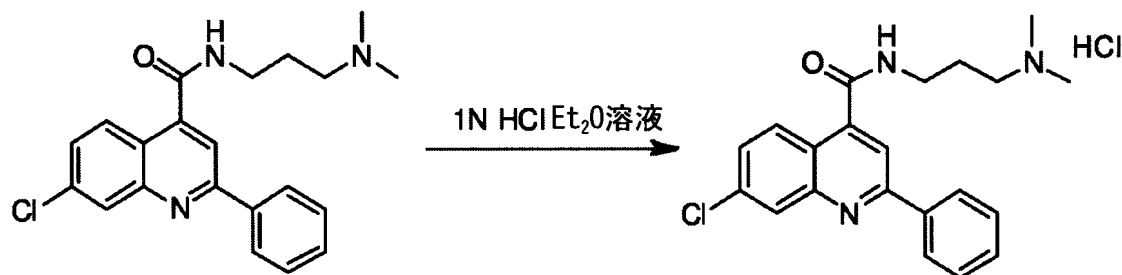
50

【 0 6 2 9 】

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) :

【 0 6 3 0 】

【 化 2 0 9 】



10

【 0 6 3 1 】

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 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、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 μ m 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) 。

20

【 0 6 3 2 】

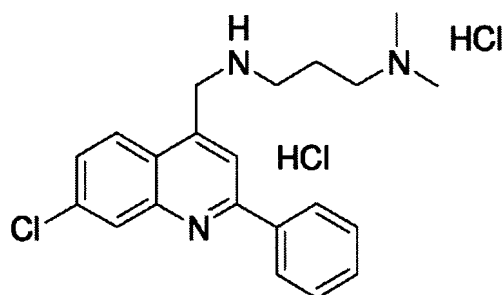
実施例 44 :

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) :

30

【 0 6 3 3 】

【 化 2 1 0 】



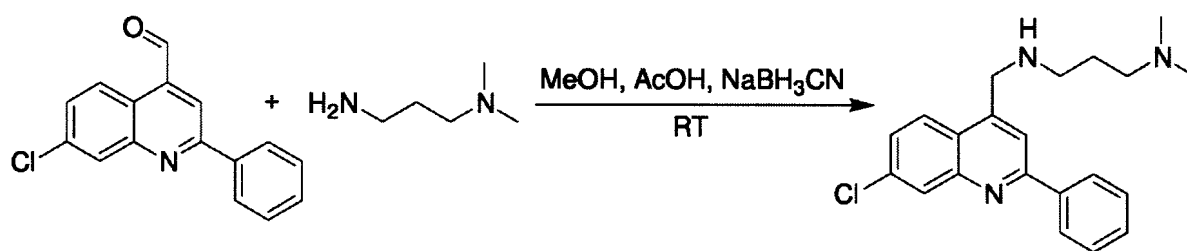
40

【 0 6 3 4 】

X L I V - 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 (X L I V - 1) :

【 0 6 3 5 】

【化 2 1 1】



10

【0 6 3 6】

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 X V I I - 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 時間室温で撹拌した後、57 mg (0.9 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、この混合物をアルゴン下で 14 時間室温で撹拌した。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 +) $C_{21}H_{24}ClN_3$ 理論値 353 ; 実測値 354 [M + H]、純度 > 95 %。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。 1H NMR (300 MHz、 $DMSO-d_6$)。

20

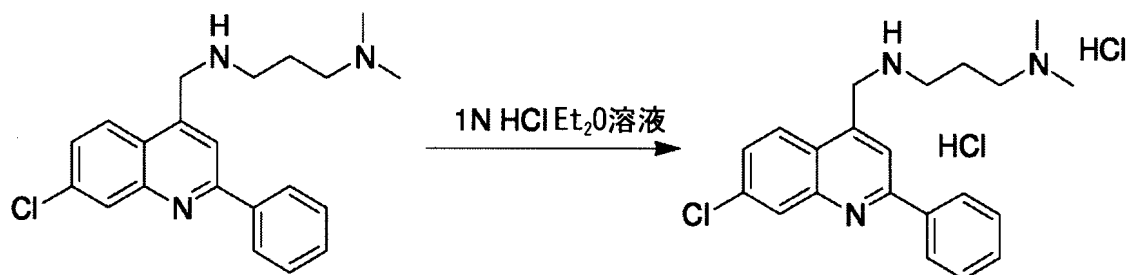
【0 6 3 7】

X L I V - 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 (X L I V - 2) :

30

【0 6 3 8】

【化 2 1 2】



40

【0 6 3 9】

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 1N HCl 溶液を加えた。この溶液を 1 時間室温で撹拌し、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 $n a l g e n e \ 0.2 \mu m$ PTFE シリンジフィルターで濾過し、次に凍結乾燥して、 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 - ジアミン二塩酸塩と一致する $78 mg$ (収率 53%) の淡黄色の固体化合物を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 5.45$ 分、 $(ES+)$ $C_{21}H_{24}ClN_3$ 理論値 353 ; 実測値 $354 [M+H]$ 、純度 $>99\%$ 。 1H NMR ($300 MHz$ 、 $DM SO - d_6$ 及び $DM SO - d_6 + D_2O$)。

【0640】

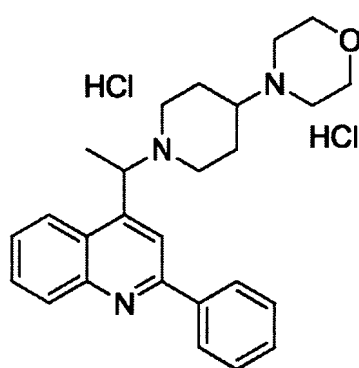
実施例 45 :

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) :

10

【0641】

【化213】



20

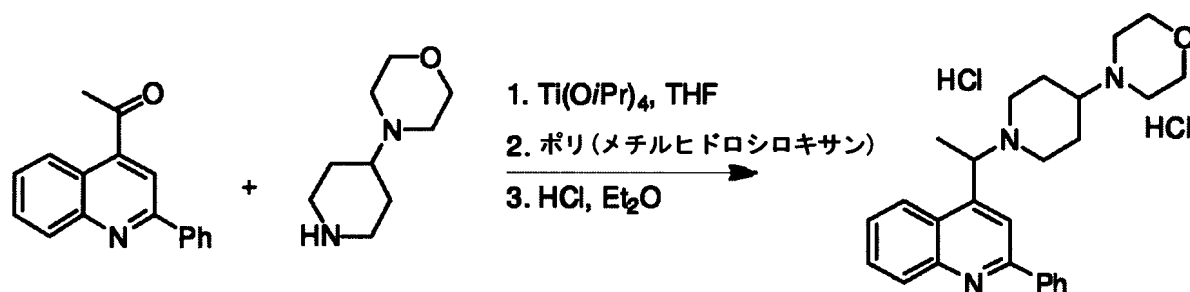
【0642】

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 XIX - 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 (メチルヒドロシロキサン) 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 Rf=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) Rf=0.5]、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)、この混合物を20分間撹拌した。水層をAcOEt(2×30mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し(30mL)、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50の10ml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時間撹拌して、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(180mg、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]。

10

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)。

20

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】

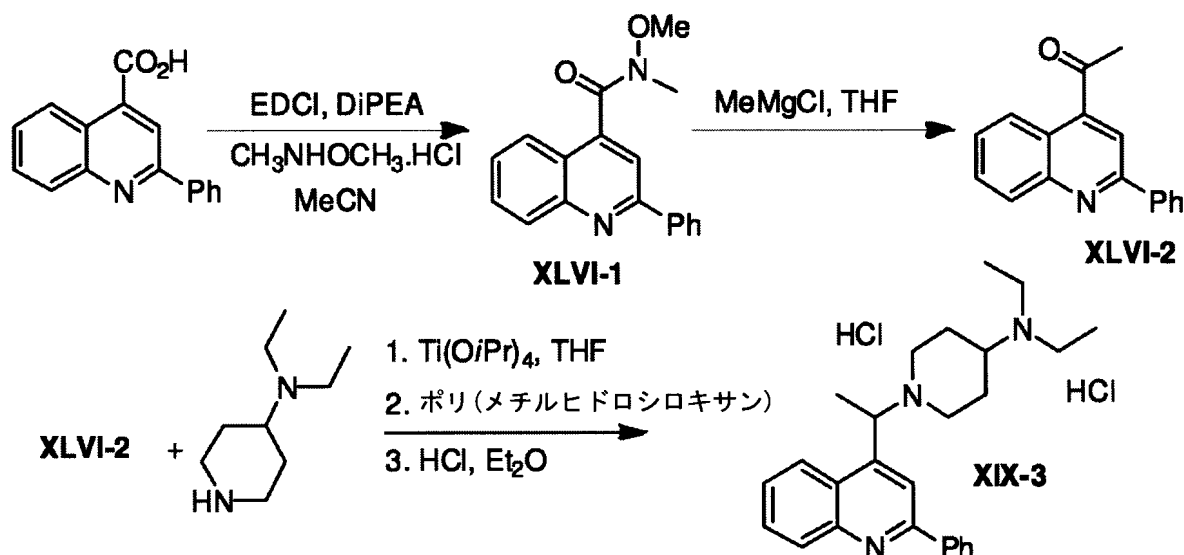
実施例46:

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-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):

30

【0646】

【化215】



40

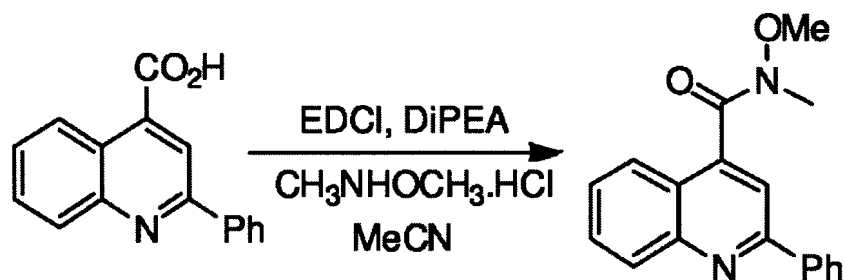
50

【 0 6 4 7 】

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
:

【 0 6 4 8 】

【 化 2 1 6 】



10

【 0 6 4 9 】

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 時間室温で撹拌した。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 1 N HCl 水溶液及び 50 mL の 1 N NaOH 水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 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

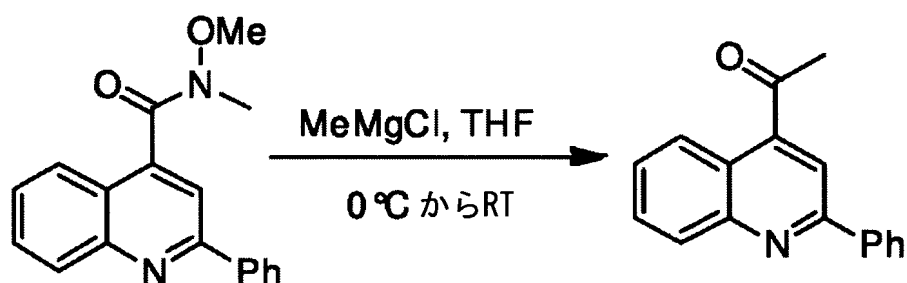
【 0 6 5 0 】

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

【 0 6 5 1 】

【 化 2 1 7 】

30



40

【 0 6 5 2 】

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 時間室温で撹拌した。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 1 g (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+) C₁₇H₁₄NO 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)。

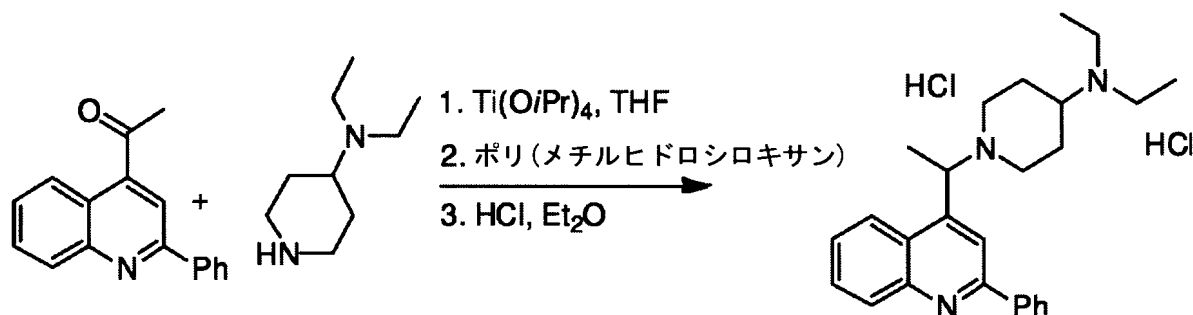
【0653】

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】

20 ml の THF 中の 400 mg (1.61 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニルキノリンの溶液に、252 mg (1.61 mmol) の 4 - ジエチルアミノピペリジン、0.63 mL (2.1 mmol) のチタン (IV) イソプロポキシドを加え、得られた反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、6 mL の THF 中の 0.183 mL (3.22 mmol) 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 時間撹拌した。TLC でモニターされた反応の完了の後 [MeOH / CHCl₃

30

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 30 mL 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 分間撹拌した。次に、水層を 2 × 30 mL の AcOEt で抽出し、合わせた有機層を 30 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 10 mL のジエチルエーテル中 HCl で処理した。次に、この溶液を 1 時間撹拌して、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 170 mg (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。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

)。

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): 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。

【 0 6 5 6 】

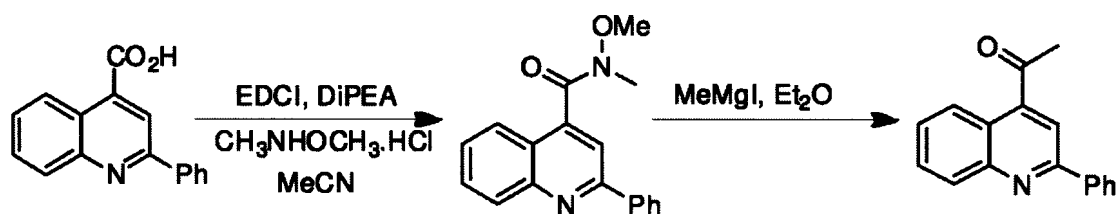
実施例 4 7 :

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) :

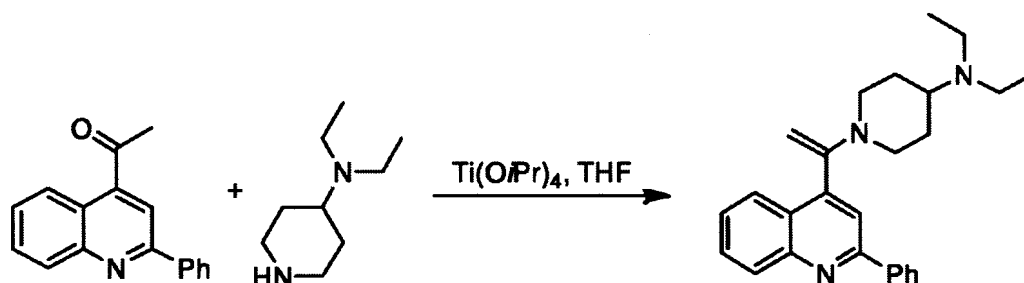
【 0 6 5 7 】

10

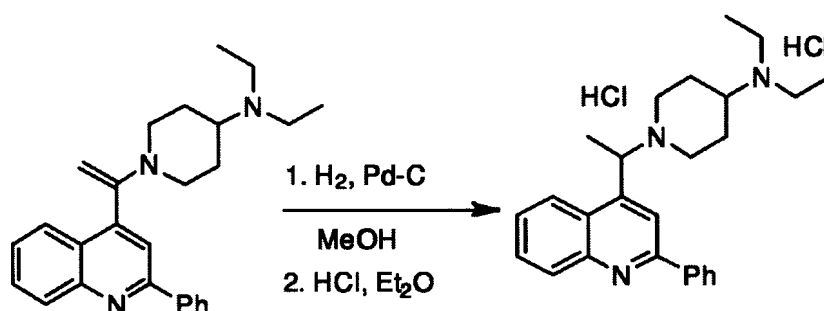
【 化 2 1 9 】



20



30



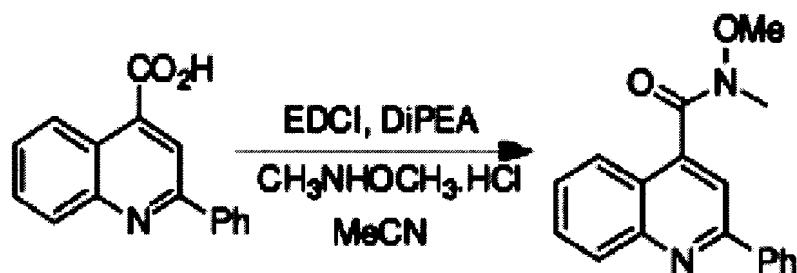
40

【 0 6 5 8 】

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 :

【 0 6 5 9 】

【化 2 2 0】



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 時間室温で撹拌した。反応の完了の後、この混合物を 250 ml の DCM で希釈し、125 ml の 1 N HCl 水溶液及び 125 ml の 1 N NaOH 水溶液で洗浄した。有機層を無水 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 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 2 2 1】



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、Et₂O 中 3.5 モル濃度溶液) を、20 分間、-10 °C で (発熱 + 7 °C) 、ゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。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 のブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 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

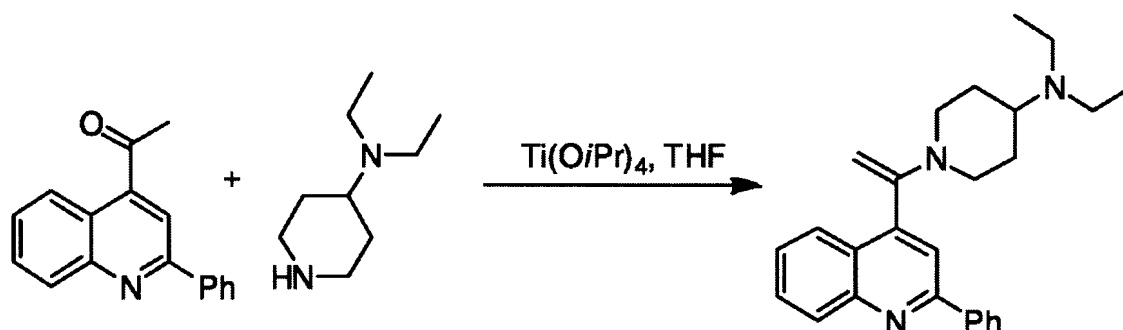
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.42 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J' = 5$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz), 8.06 (s, 1H), 7.77 (td, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J' = 1.3$ Hz), 7.56 (m, 4H), 2.81 (s, 3H)。

【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 THF 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) イソプロポキシドを加え、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。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 Na_2SO_4 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で次のステップに移した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 12\text{Hz}$), 2.63-2.51 (m, 8H), 1.74 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.07-0.90 (m, 6H)。

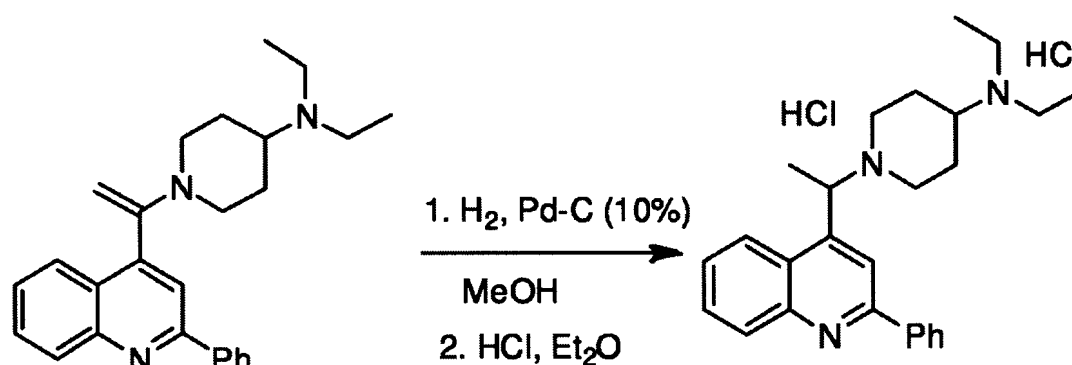
30

【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 (X I X - 3)

【0667】

【化 2 2 3】



10

【0668】

25 ml の MeOH 中の 1.9 g (4.90 mmol) 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、190 mg 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、2.3 g の帯黄色の油を得た。未精製残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (CHCl₃/MeOH 100:0 から 85:15 への勾配溶離) によって精製して、1.13 g の帯黄色の油を得た。精製された生成物を Et₂O 中に溶解し、25 ml 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 1.2 g (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 (CHCl₃-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]

20

30

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。

40

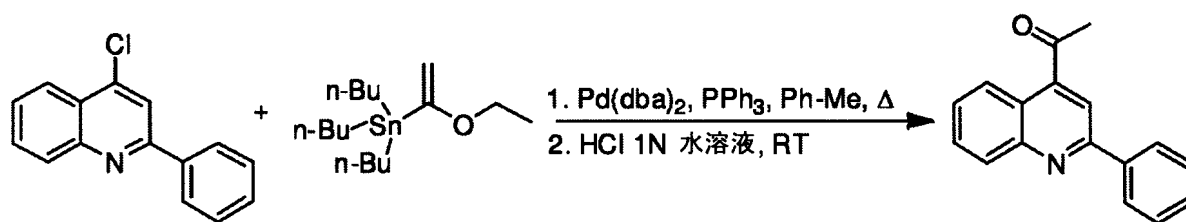
【0669】

実施例 48:

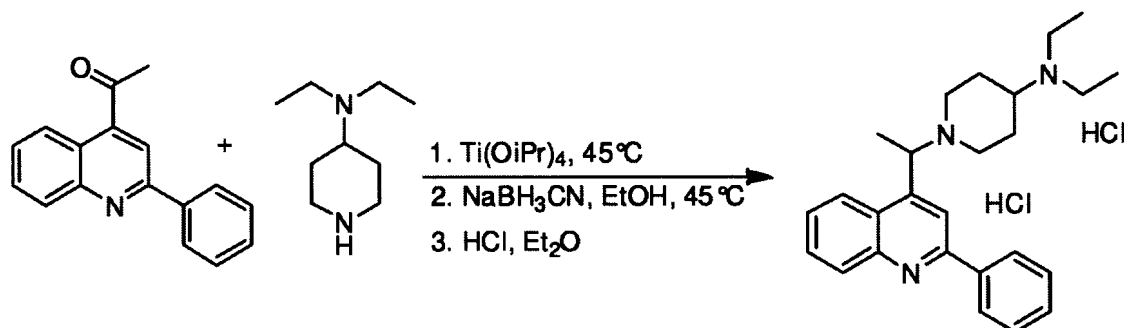
エナミン中間体のスティールカップリング (Still coupling) 及びヒドリド還元 (hydride reduction) による 2-フェニル-4-{1-[4-(N,N-ジエチルアミノ)-ピペリジニル]-エタ-1-イル}キノリン塩酸塩の調製 (XIX-3):

【0670】

【化 2 2 4】



10



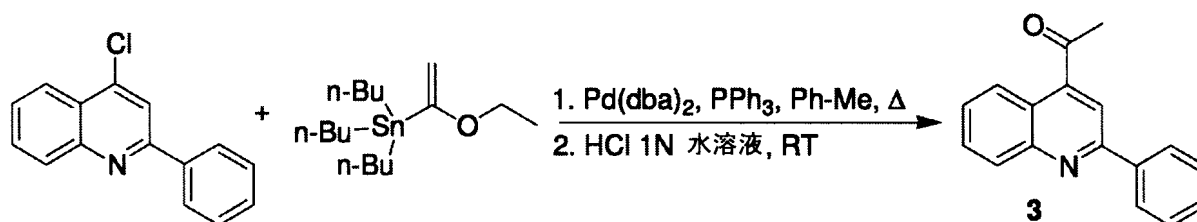
20

【 0 6 7 1】

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

【 0 6 7 2】

【化 2 2 5】



30

【 0 6 7 3】

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 分間室温で撹拌し、705 μl (2.08 mmol) のエチル 1 - (トリブチルスタニル) 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 で加熱し、次に 10 ml の 1 N HCl 水溶液で処理し、12 時間室温で撹拌した。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 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 (400 MHz、CDCl₃)。

40

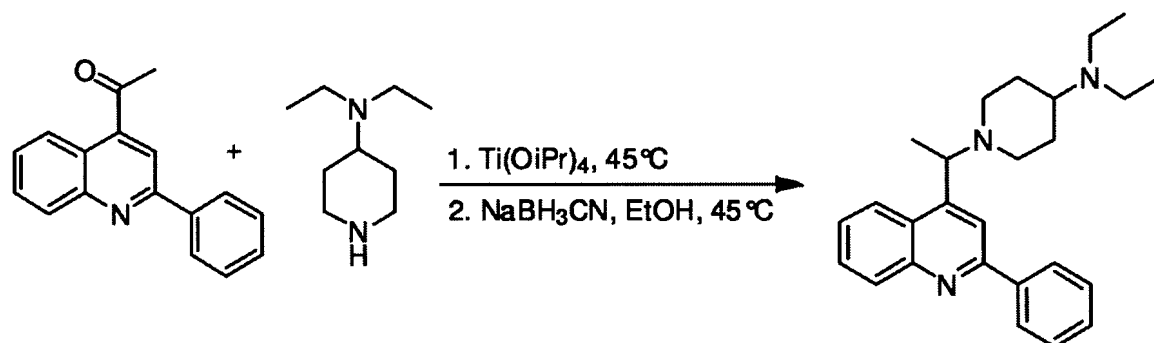
【 0 6 7 4】

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

50

【 0 6 7 5 】

【 化 2 2 6 】



10

【 0 6 7 6 】

280 mg (1.15 mmol) の 4 - アセチル - 2 - フェニルキノリンに、窒素下で、269 mg (1.72 mmol) の 4 - ジエチルアミノピペリジン、479 μl (1.61 mmol) 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 で加熱した。冷却後、この混合物を 4 ml の無水エタノールで希釈し、139 mg (2.53 mmol) 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 で加熱し、次に 12 時間室温で撹拌した。この混合物を 30 ml の水に注ぎ、1 時間室温で撹拌し、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、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、398 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 (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、110 mg 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 Biota ge (13 g - 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、50 mg 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 1 N NaOH 水溶液で洗浄し、次に MgSO_4 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 33 mg (収率 7%) の清澄な黄色油を得た。HPLC - MS : 条件 D : $t_r = 4.75$ 分、(ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H]、純度 87%。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)。

20

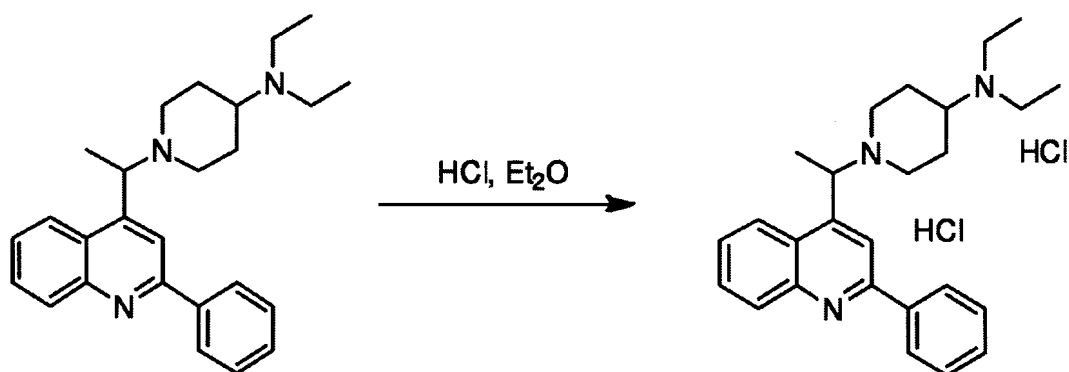
30

【 0 6 7 7 】

XLVIII - 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) :

【 0 6 7 8 】

【化 2 2 7】



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】

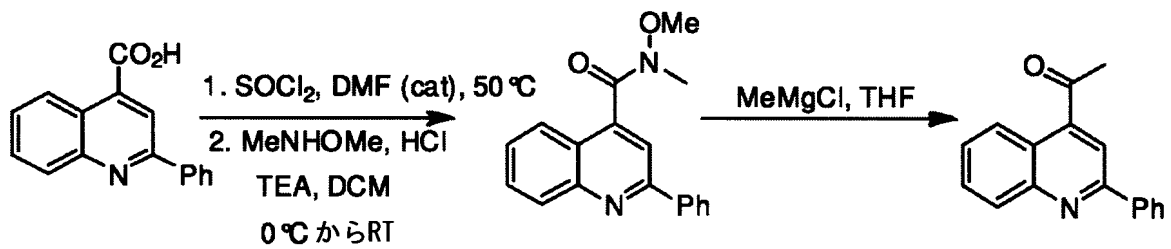
実施例 49 :

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) :

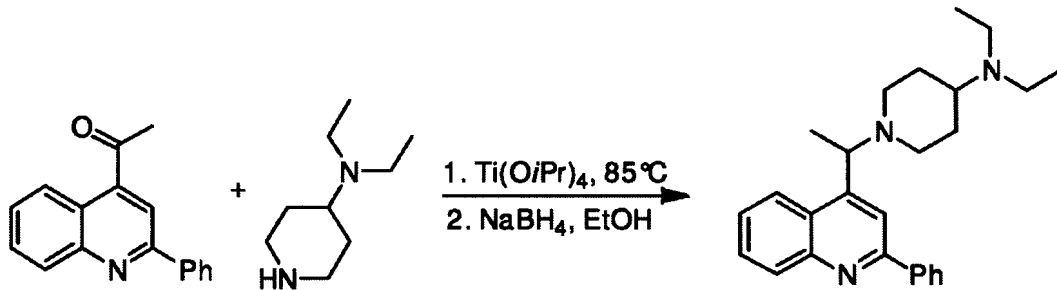
30

【0681】

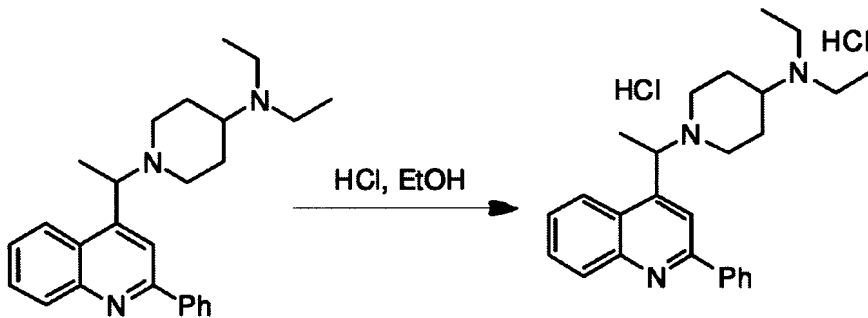
【化 2 2 8】



10



20



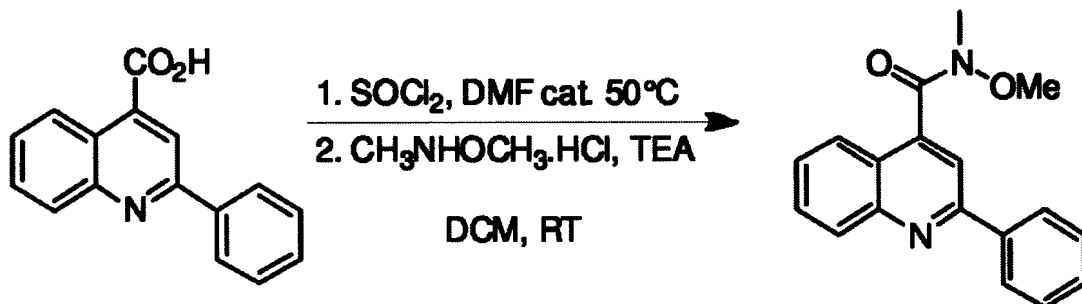
【 0 6 8 2】

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

【 0 6 8 3】

【化 2 2 9】



40

【 0 6 8 4】

300 ml (4.135 mol) の塩化チオニル中の 60.0 g (241 mmol) 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 - ジメチルホルムアミド (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 300 ml 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 76 g の黄色固体を得た。残渣を 1200 ml の DCM 中に溶解し、0 で、35.20 g (360.9 mmol) のワインレブアミンハイドロクロライド (Weinreb amine hydrochloride) を少しずつ加え、125 ml (896.8 mmol) 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、一晚撹拌した。次に、60.0 ml 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 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 70.6 g (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 (400 MHz、 CDCl_3)。

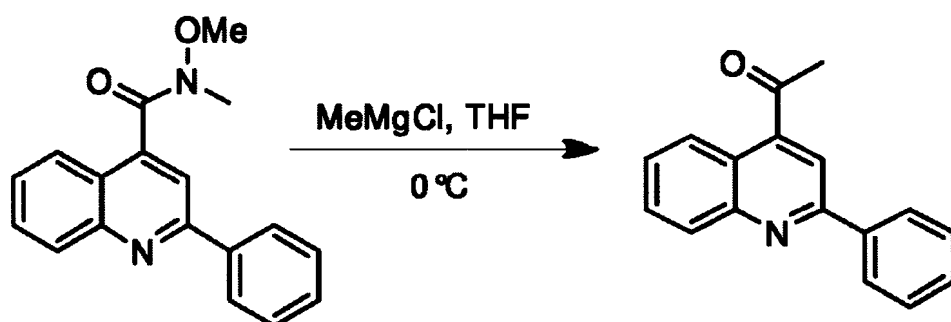
10

【0685】

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

【0686】

【化230】



20

【0687】

800 ml の THF 中の 70.6 g (241.5 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、0 で、160 ml (480 mmol) の THF 中 3.0 M 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 時間撹拌した。60 ml の NH_4Cl 飽和水溶液、50 ml の水及び 1000 ml 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 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、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 51.5 g (収率 85%) の黄色固体を得た。HPLC - MS : 条件 G : t_r = 2.76 分、(ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$ 理論値 247 ; 実測値 248 [M + H]、純度 99.1%。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)。

30

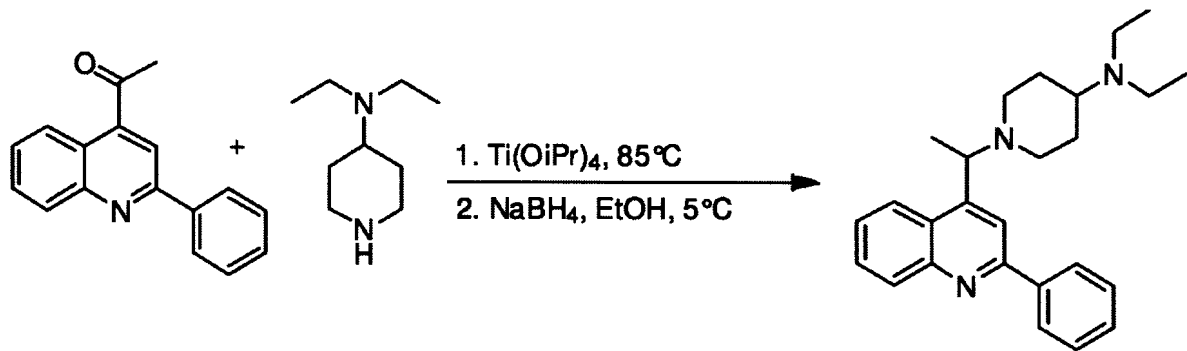
【0688】

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

40

【0689】

【化 2 3 1】



10

【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 時間撹拌した。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 で慎重に少しずつ加えた。この反応混合物を室温に温め、一晚撹拌した。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 NaHCO_3 飽和水溶液中に再溶解した。この混合物を 15 分間撹拌し、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 Na_2SO_4 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 +) $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$ 理論値 247 ; 実測値 248 [M + H]、純度 99.7 %。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)。 ^{13}C NMR (400 MHz、 CDCl_3)。

20

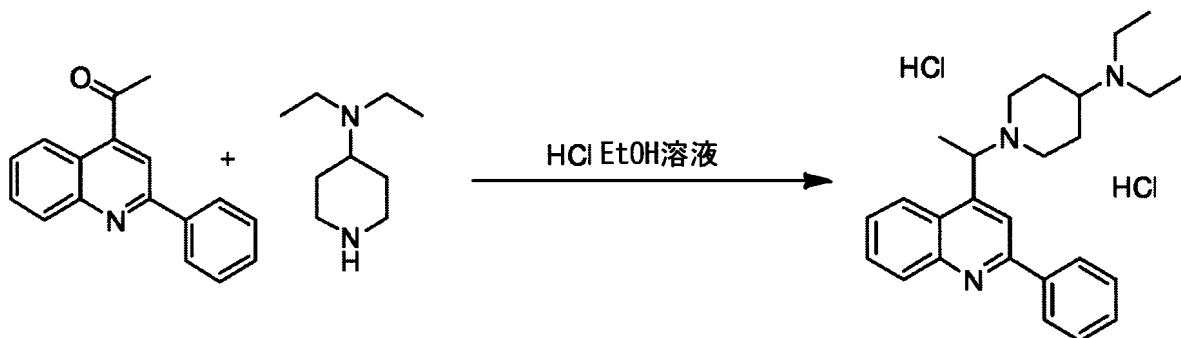
30

【0691】

XLIX - 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 2 3 2】



40

【0693】

100 mL の Et_2O 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 で、68 ml の Et_2O 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、 Et_2O で洗浄し、高真空下で乾燥して、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、(ES +) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理論値 387 ; 実測値 388 [M + H] 、純度 > 99 % 。 ^1H NMR (400 MHz 、 D_2O) 。

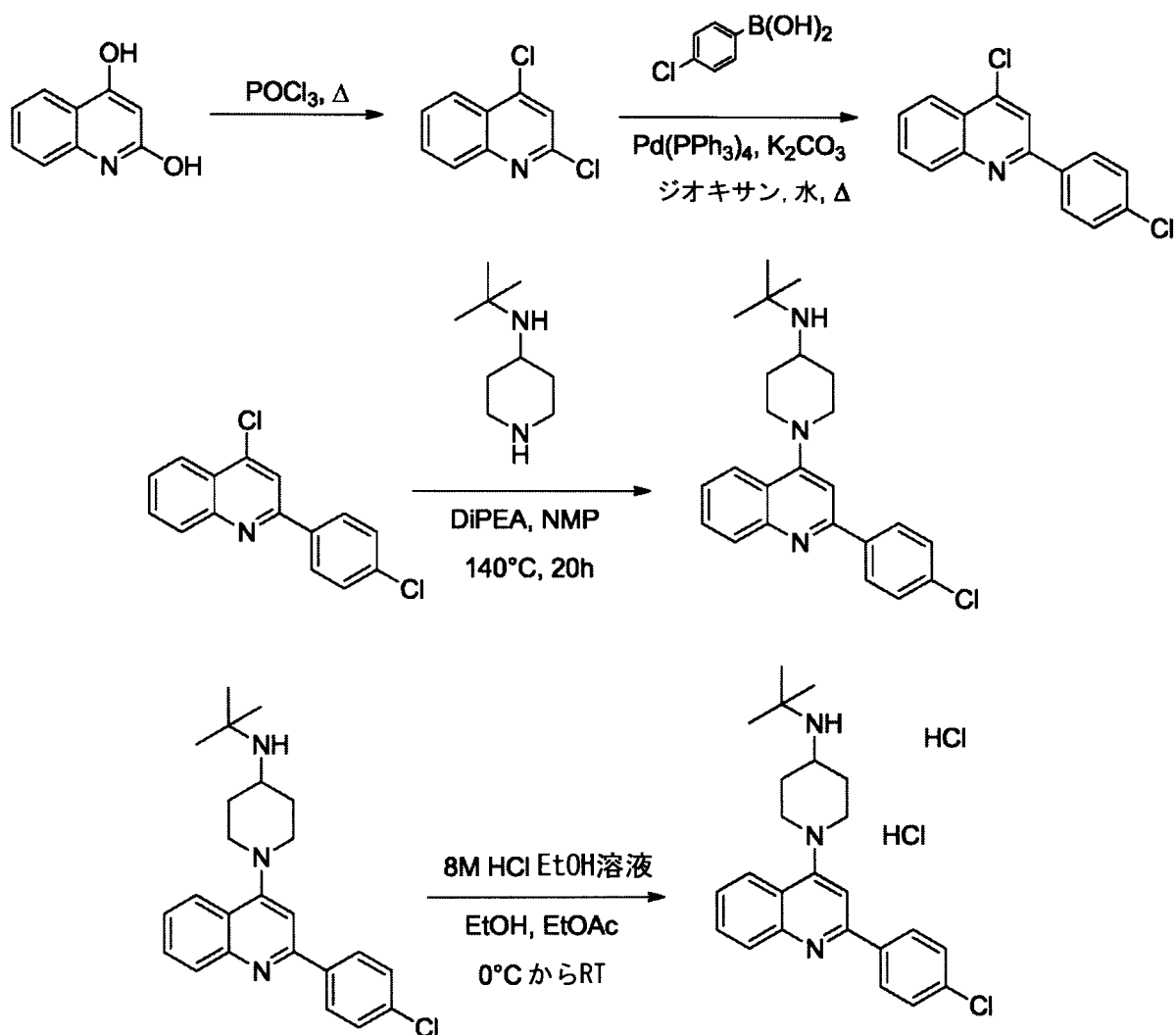
【 0694 】

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 - 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 - 4) :

【 0695 】

【 化 233 】

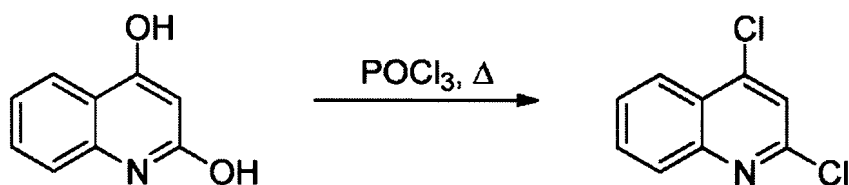


【 0696 】

L - 1 / 2 , 4 - ジクロロキノリン :

【 0697 】

【化 2 3 4】



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 時間撹拌した。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、 CDCl_3)。

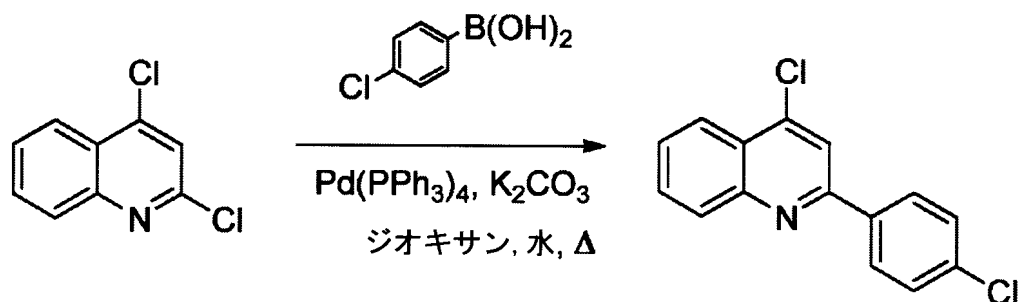
20

【0699】

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

【0700】

【化 2 3 5】



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 時間撹拌した。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

40

50

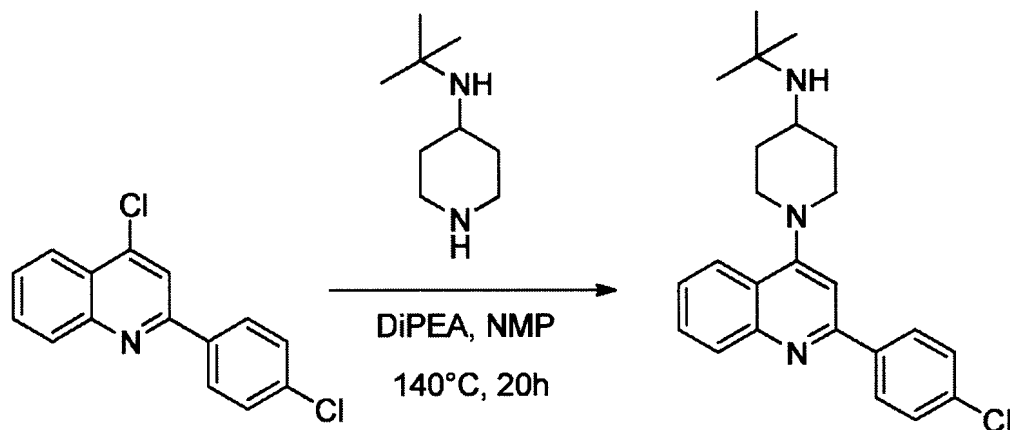
ロロフェニル)キノリン)の混合物と一致する、40.5gのオフホワイト色の固体を得た。この混合物をさらなる精製無しで次のステップに使用した。HPLC-MS: 条件H: $t_r = 4.05$ 分、(ES+) $C_{15}H_9Cl_2N$ 理論値273; 実測値274 [M+H]、純度72.7%。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

【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】

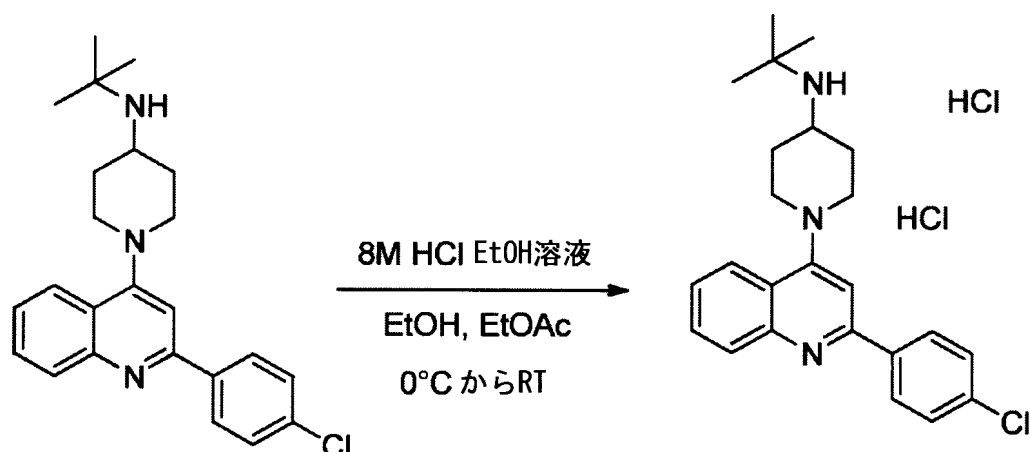
100 mLのNMP中の4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)キノリン及び4-ビス(4-クロロフェニル)キノリンの20.7gの上記混合物並びに14.2g (90.6 mmol)の4-(tert-ブチルアミノ)ピペリジンの溶液に、室温で、9.6 mL (113 mmol)のDIPEAを滴加した。この反応混合物を140 に温め、20時間攪拌した。室温に冷却した後、400 mLの1M NaOH水溶液及び200 mLの酢酸エチルを加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させて、34.3gの粗生成物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(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む褐色の油として16.6g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5.6g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5.2g (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+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 理論値393; 実測値394 [M+H]、純度94.8%。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$)。

【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 2 3 7】



10

【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分間撹拌した。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)。

20

【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-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。ヒト白血病細胞株MOLM-14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。

30

【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、アッセイ前に一晚増殖させた。

【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。

40

【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Cell Titer 95(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

50

細胞培養液中の2つのレプリケートの平均を表す。

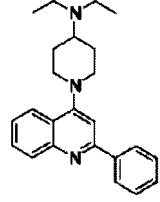
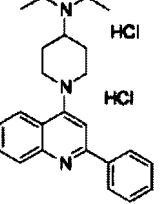
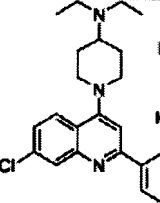
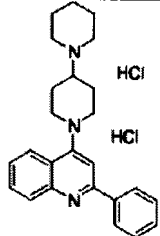
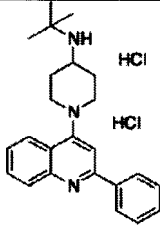
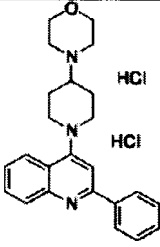
【0712】

10 μ M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 μ Mで観察された細胞生存率

エントリー	ID	構造	10 μ M ^a での細胞生存率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
1	I-3		-	-	+
2	I-4		-	-	+
3	II-4		++++	+++	+
4	III-4		-	-	+
5	IV-2		++	+	+++
6	V-2		-	-	+

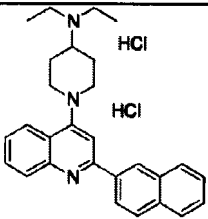
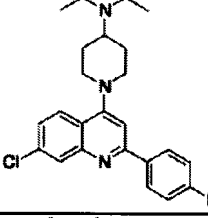
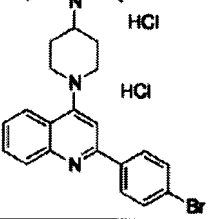
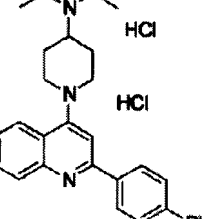
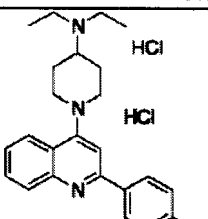
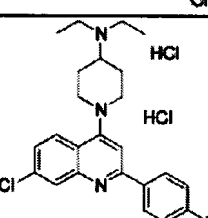
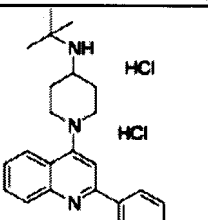
10

20

30

40

【表 1 - 2】

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

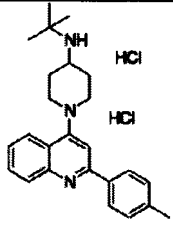
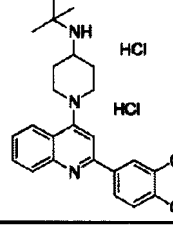
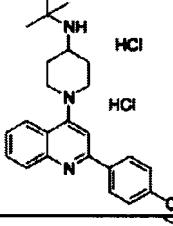
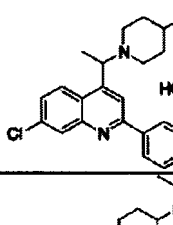
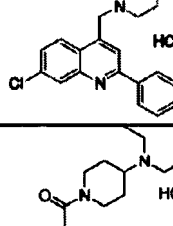
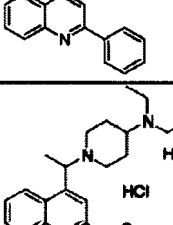
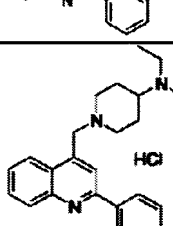

10

20

30

40

【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		+	-	++

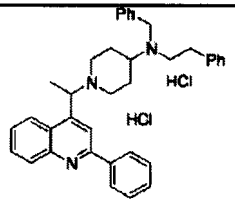
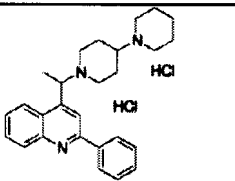
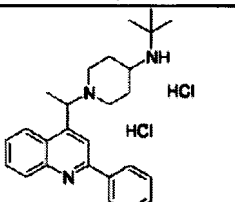
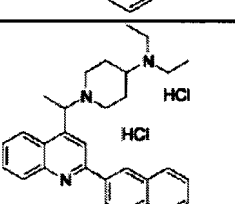
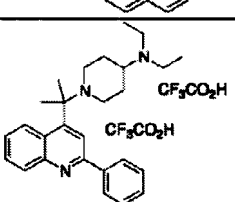
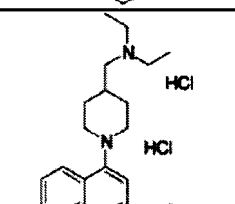
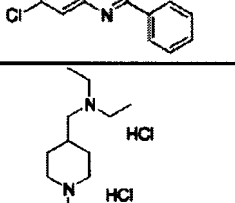
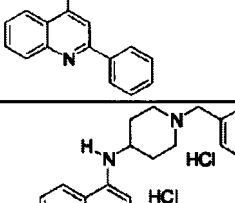
10

20

30

40

【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		++++	++++	++++

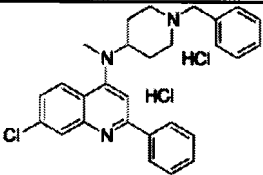
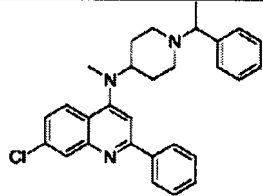
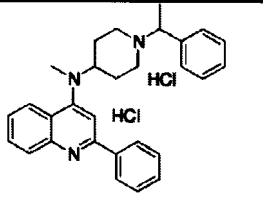
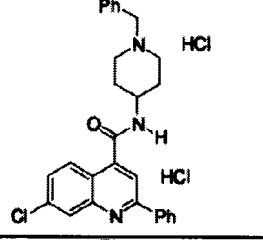
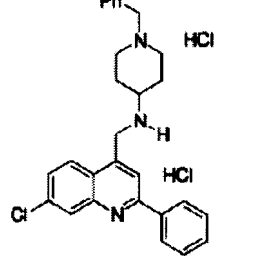
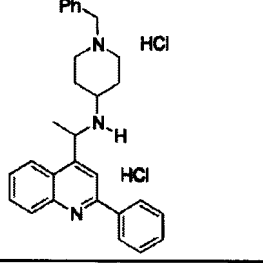
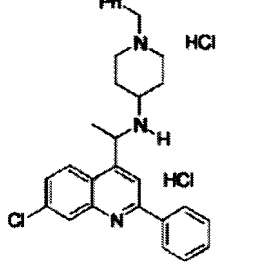
10

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		-	-	-

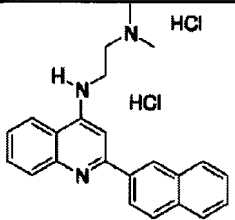
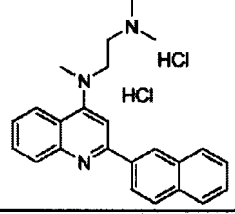
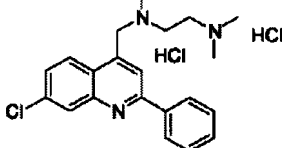
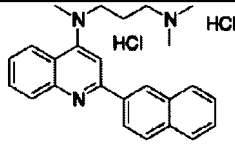
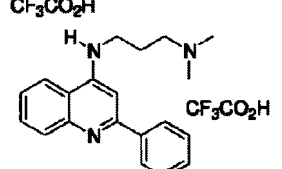
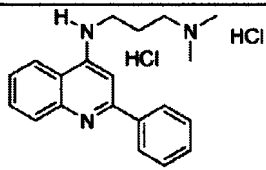
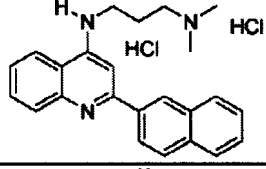
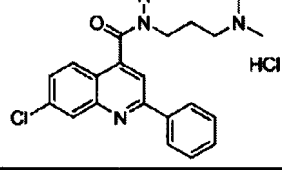
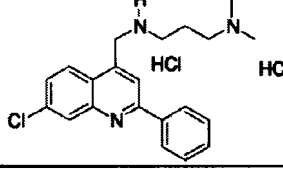
10

20

30

40

【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		++++	++++	++++

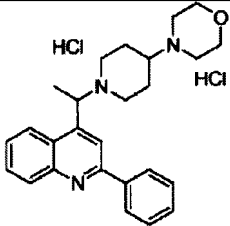
10

20

30

40

【表 1 - 7】

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

10

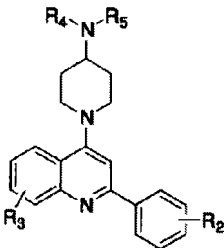
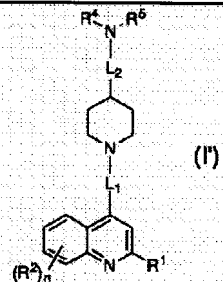

【 0 7 1 4 】

実施例 5 2 : A - 3 7 5、H C T - 1 1 6 及び M O L M - 1 4 細胞株における細胞増殖アッセイの構造活性相関

一般式 (I ') の化合物 :

【 0 7 1 5 】

【表 2】

							
					細胞生存率 ^a		
ID	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	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	+++	—	++++

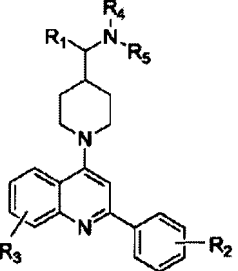
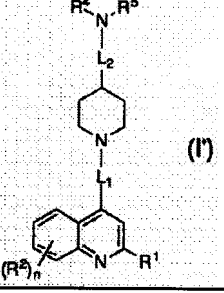
(a) : 10 μM の投与後に残存した細胞生存率 (%)、ND : 未検。

一般式 (I ') の化合物 :

【 0 7 1 6 】

50

【表 3】

								
						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 (%)

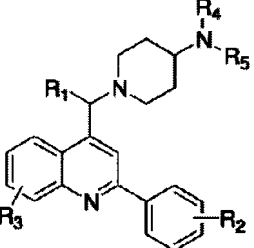
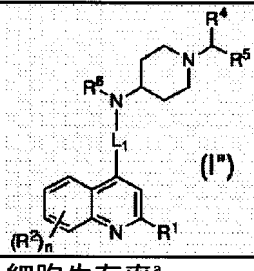
10

一般式 (I'') の化合物 :

【 0 7 1 7 】

【表 4】

20

								
						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 (%)

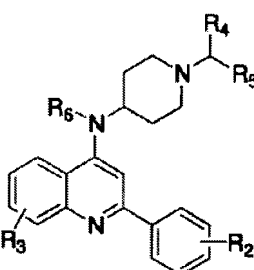
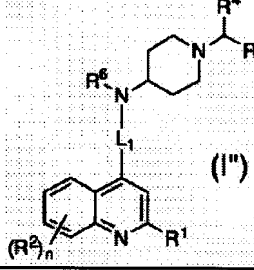
30

40

一般式 (I'') の化合物 :

【 0 7 1 8 】

【表 5】

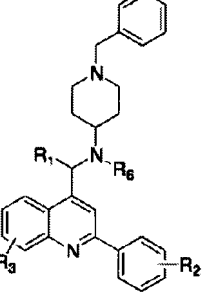
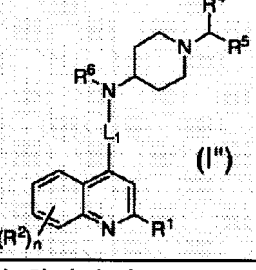
								
						細胞生存率 ^a		
ID	R2	R3	R4	R5	R6	A375	HCT-116	MOLM-14
XXVIII-2	H	7-Cl	H	C ₆ H ₅	H	++++	++++	++++
XXIX-2	H	7-Cl	H	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	-
XXX-2	H	7-Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	+
XXXI-2	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	-

(a) : 10 μ M の投与後に残存した細胞生存率 (%)

一般式 (I'') の化合物 :

【 0 7 1 9 】

【表 6】

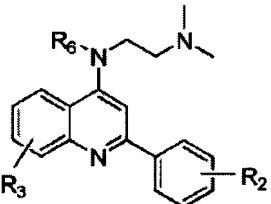
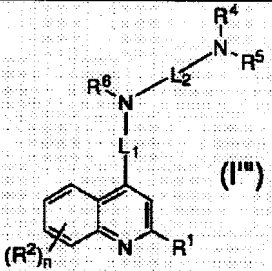


							
					細胞生存率 ^a		
ID	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXII-2	=O	H	7-Cl	H	-	-	++
XXXIII-2	H	H	7-Cl	H	++	+++	++
XXXIV-2	CH ₃	H	H	H	++++	+++	++
XXXV-2	CH ₃	H	7-Cl	H	-	-	-

(a) : 10 μ M の投与後に残存した細胞生存率 (%)

一般式 (I''') の化合物 :

【 0 7 2 0 】

【表 7】

						
				細胞生存率 ^a		
ID	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXVI-2		H	H	ND	ND	ND
XXXVII-2		H	CH ₃	++	-	++

(a) : 10 μM の投与後に残存した細胞生存率 (%)

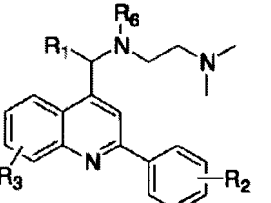
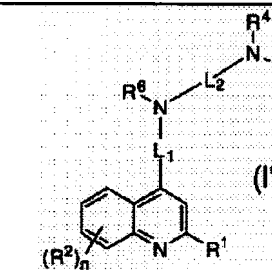
10

一般式 (I'') の化合物 :

【 0 7 2 1 】

20

【表 8】

						
				細胞生存率 ^a		
ID	R ₁	R ₂	R ₃	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXVIII-2	H	H	7-Cl	++++	++++	++

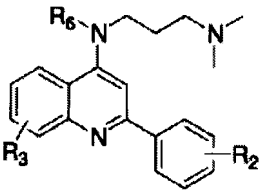
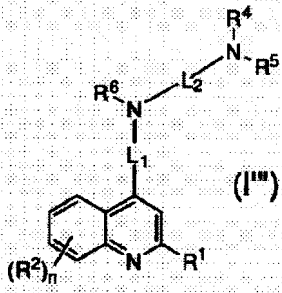
(a) : 10 μM の投与後に残存した細胞生存率 (%)

30

一般式 (I'') の化合物 :

【 0 7 2 2 】

【表 9】

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

(a): 10 μM の投与後に残存した細胞生存率 (%)

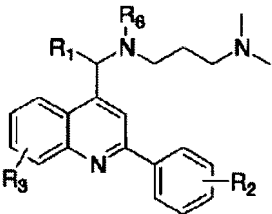
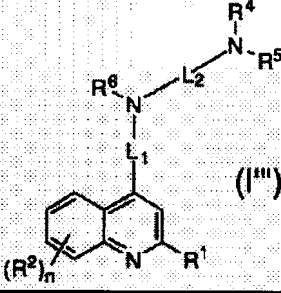
10

20

一般式 (I'') の化合物 :

【 0 7 2 3 】

【表 10】

							
					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

30

40

【 0 7 2 4 】

実施例 53 : がん細胞株 A - 375、HCT - 116、MOLM - 14、HepG2、MV4 - 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 S K - M E L - 2 8 及び S K - M E L - 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 H T - 2 9 及び C o l o 2 0 5 は、それぞれ、M c C o y 培地及び R P M I 培地中で培養した。ヒト白血病細胞株 M V 4 - 1 1 及び K G - 1 は、ダルベッコ変法イスコブ培地中で培養した。ヒト白血病細胞株 M O L M - 1 4 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。M V 4 - 1 1 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 % C O₂ で維持した。

10

【0725】

簡潔に説明すると、接着細胞、A 3 7 5、H C T - 1 1 6、H e p G 2、S K - M E L - 2 8、S K - M E L - 5、H T - 2 9 及び C o l o 2 0 5 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90 µLの培地で播種し、アッセイ前に一晚増殖させた。懸濁液中で増殖されたM V 4 - 1 1 及び K G - 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。M O L M - 1 4 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、G r a p h p a d P r i s m (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、E C₅₀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E C₅₀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 1 1】

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。

ID	EC ₅₀ (μM)			
	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

10

20

【0729】

【表 1 2】

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

ID	EC ₅₀ (μM)					
	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 : 患者由来急性骨髄性白血病 (AML) 細胞株からの細胞増殖阻害アッセイ (EC₅₀)

患者由来急性骨髄性白血病 (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】

患者由来急性骨髄性白血病（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ウェ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マディソン、ウィスコンシン州、米国）による記述の通りにCell Titer - 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。

10

【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。

20

【0734】

【表13】

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

患者由来細胞	亜類型 ^a	異種移植可否	化合物, EC ₅₀ (μM) ^b					
			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

30

^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

40

【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ウェルマイクロタイタープレート内に、100 μLで、個々の細胞株の倍加時間に応じて5,000~40,000細胞/ウェルの範囲の播種密度で、播種される。細胞播種後、マイクロタイタープレートを、37℃、5% CO₂、95% 空気及び100

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、50 µg / ml 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100 µlの一定分量を、100 µlの培地を既に含有する適切なマイクロタイターウェルに加え、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、50 µl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(100 µl)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10 mM trizma塩基で可溶化し、吸光度を515 nm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、50 µl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。

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

【0741】

40

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X I X-3について、NCI-60がん細胞株で10 μ 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 μ M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	COL0205	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	++
	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	++
	OVCAR-3	+
	OVCAR-4	++
	OVCAR-5	+
	OVCAR-8	+
	NCI/ADR-RES	+
	SK-OV3	-
腎臓	786-0	++
	A498	++
	ACHN	+
	CAKI-1	+
	SN12C	+
	TK-10	-
	UO-31	++

10

20

30

【表 1 4 - 3】

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

10

“-”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

【0744】

実施例56：化合物XIX-3を用いて得られたGI₅₀、TGI及びLC₅₀としてのNCI-60の結果

20

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に記載のものと同一である。

【0745】

【表 15 - 1】

表 6 : 化合物 X I X - 3 について、N C I - 6 0 がん細胞株で得られた G I ₅₀、T G I
及び L C ₅₀

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
	HCI-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	COL0205	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 1 5 - 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
	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

10

20

【表 1 5 - 3】

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

30

40

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、MIA PaCa-2、Panc-1細胞

MIA PaCa-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。ゲムシタピン(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ブロマイド、MTT)は、シグマ-アルドリッチ社から購入した。

【0747】

BxPC-3、MIA PaCa-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、一晚接着させた。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ブロマイド、MTT)比色分析によって決定した(シグマ・アルドリッチ社プロトコル及び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%ビ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。ヒト骨髓球細胞株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 1x(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 1x(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 1x(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Cell Titer-Glo 40
蛍光細胞生存率アッセイを用い、FLUOstar optimal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。

【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、アッセイ前に一晚増殖させた。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Cell Titer 50

G L O の添加後、C e n t r o l ミノメーター（ベルトールド社（B e r t h o l d ））を用いて発光を測定した。E C ₅₀ 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。

【 0 7 5 0 】

U 8 7 - M G 細胞株

ヒトグリア芽腫細胞株 U 8 7 - M G 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・インビトロジェン社（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、25 μ g / mL ポリ - D - リジン（シグマ社、P7280）で被覆した。

10

【 0 7 5 1 】

細胞増殖を、C e l l T i t e r 96（登録商標）A q u e o u s O n e S o l u t i o n C e l l P r o l i f e r a t i o n A s s a y（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] - 2 H テトラゾリウム、内塩 [M T S] ）を用い、製造業者の手順に従って、測定した。

【 0 7 5 2 】

5000 個の細胞を、96 ウェルプレート上に、1 ウェル当たり 100 μ L の培地中で播種し、アッセイ前に一晚増殖させた。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。20 μ L の C e l l T i t e r 96（登録商標）A q u e o u s O n e S o l u t i o n の添加後、492 nm での吸光度を、マイクロプレートリーダー S u n r i s e（テカン社（Tecan））を用いて測定した。E C ₅₀ 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、G r a p h p a d P r i s m（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

【 0 7 5 3 】

30

【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

10

^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。

【0756】

20

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、HT29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一である。

【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）、ステープルフォード、英国）、Chou及びTallalaya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

30

算出した：

【0758】

【化238】

$$CI = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{D_i} \quad (6)$$

40

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x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x効果を有する、薬剤1及び薬剤2の用量である。

【0759】

【表 19】

表 10：薬剤組合せ試験における C I 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

Chou, T. C. Cancer Research 2010 (70) 440-446.

10

【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 X I 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	リソソーム攪乱物質
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、Blk、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

20

30

40

【0761】

実施例 59：メラノーマ SK-MEL-28 細胞株における X I 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 - ス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 μ Lの培地中で播種し、アッセイ前に一晚増殖させた。XIX-3、及びBRF 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。Cell Titer 95 (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。

【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 μ Lの培地中で播種し、アッセイ前に一晚増殖させた。XIX-3、及びBRF 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。Cell Titer 95 (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、

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。

【 0 7 6 9 】

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 + 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、 を示す。

【 0 7 7 0 】

実施例 6 1 : 化合物 X I I - 4 を用いた 1 0 μ M での増殖阻害としての N C I - 6 0 の結果

10

基本的なアッセイ手順は、化合物 X I X - 3 についての実施例 5 5 に記載されるものと同じである。

【 0 7 7 1 】

【表 2 1 - 1】

表 1 2 : 化合物 X I I - 4 について種々のがん細胞株に対し 1 0 μ M で観察された増殖 (%) として得られた結果

がん	細胞株	10 μ M 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	COL0205	XXXX
	HCC-2998	++++
	HCT-116	+++
	HCT-15	++++
	HT29	x
	KM12	+
	SW-620	++++

20

30

40

【表 2 1 - 2】

CNS	SF-268	+
	SF-295	-
	SF-539	++
	SNB-19	-
	SNB-75	++
	U251	++
メラノーマ	LOX IMVI	++++
	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	++
	OVCAR-3	-
	OVCAR-5	++
	OVCAR-8	-
	NCI/ADR-RES	+
	SK-OV3	-
腎臓	786-0	++
	A498	+++
	ACHN	+
	CAKI-1	+++
	RXF393	+++
	SN12C	++
	TK-10	-
	UO-31	+++

10

20

30

【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

"+"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、0%<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

10

【0772】

20

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 及びシタラピンの組合せによる相乗的増殖阻害試験 (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 ° C、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 つの濃度のシタラピンの組合せ) 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。

30

【0773】

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。

【0774】

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 :

40

$$Z = X + Y (1 - X) \quad (7)$$

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。

【0775】

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 + 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。

50

【 0 7 7 6 】

実施例 6 3 : M O L M - 1 4 細胞株における A L D H + 区画分析 (compartment analysis)

M O L M - 1 4 細胞株を、1 0 % v / v ウシ胎児血清 (F B S)、1 % ペニシリン - ストレプトマイシンを添加した R P M I - 1 6 4 0 培地中で培養し、3 7 °C、5 % C O₂ で維持した。1 0 , 0 0 0 個の細胞を、アッセイの直前に、9 6 ウェルプレート上に播種した。

【 0 7 7 7 】

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 4 8 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 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、C e n t r o (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。

【 0 7 7 8 】

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 9 】

実験データは、コンピュータプログラム、G r a p h p a d P r i s m (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、E C₅₀ 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 5 0 % 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。

【 0 7 8 0 】

アルデヒド脱水素酵素 (A L D H) 区画及び高活性レベルのアルデヒド脱水素酵素活性 (A L D H +) の分析を用いて、腫瘍始原細胞 (がん幹細胞、C S C) 集団を検出した。A l d e f l u o r (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、M O L M - 1 4 急性骨髄性白血病細胞 (acute myeloid leukemia cell) 株集団内でのような、C S C 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 A l d e f l u o r (商標) キットアッセイを使用した。簡潔に説明すると、M O L M - 1 4 細胞株を、1 0 % v / v ウシ胎児血清 (F B S)、1 % ペニシリン - ストレプトマイシンを添加した R P M I - 1 6 4 0 培地中で培養し、3 7 °C、5 % C O₂ で維持した。5 . 1 0⁵ 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 1 3 及び表 1 4 参照) 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 (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 A L D H アルデヒド基質である B o d i p y (商標) アミノアセトアルデヒド (B A A A) を含有する A l d e f l u o r (商標) 緩衝液アッセイ (buffer assay) と一緒に、3 7 °C で 4 5 分間インキュベートした。A L D H は、蛍光性基質 B A A A を細胞内に保持される B o d i p y (商標) アミノ酢酸 (B A A) に変換する。基質生成物、A L D H 依存的に変換された B A A 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 A d e l f l u o r (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 A L D H 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 (D E A B) を選択的 A L D H 阻害剤として使用した。L I V E / D E A D (登録商標) F i x a b l e F a r R e d D e a d C e l l S t a i n K i t (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、G r a p h p a d P r i s m (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、E C₅₀ 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 5 0 % 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。

【 0 7 8 1 】

【表 2 2】

表 1 3 : 化合物 X I I I - 8 及び X I X - 3^a の存在下における M O L M - 1 4 細胞株の増殖阻害アッセイ (E C₅₀、 μ M)

	シタラビン	XIII-8	XIX-3
E C ₅₀ (μ M) ^b	1	6	22

^a: 実施例 6 3 に記載の方法から得られた E C₅₀^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

【0 7 8 2】

【表 2 3】

表 1 4 : A l d e f l u o r (商標) キットアッセイを用いた、化合物 X I X - 3 による、M O L M - 1 4 細胞株における、A L D H 集団の減少

	ビヒクル H ₂ O	シタラビン		XIX-3			
		1 μ M	3 μ M	5 μ M	10 μ M	20 μ M	40 μ M
Aldefluor (商標) 陽性 CSC (対照に対する%)	100	130	116	86	66	42	25

20

【0 7 8 3】

化合物 X I X - 3 は、M O L M - 1 4 細胞株において、用量依存的に、A l d e f l u o r (商標) アッセイにける C S C の比率を減少させたが、一方、シタラビンは、その E C₅₀ より 3 倍高い場合であっても、C S C に対して活性ではない。

【0 7 8 4】

【表 2 4】

30

表 1 5 : A l d e f l u o r (商標) キットアッセイを用いた、化合物 X I I I - 8 による、M O L M - 1 4 細胞株における、A L D H 集団の減少

	ビヒクル H ₂ O	シタラビン		XIII-8			
		1 μ M	3 μ M	5 μ M	10 μ M	20 μ M	40 μ M
Aldefluor (商標) 陽性 CSC (対照に対する%)	100	130	116	84	83	58	23

【0 7 8 5】

40

化合物 X I I I - 8 は、M O L M - 1 4 細胞株において、用量依存的に、A l d e f l u o r (商標) アッセイにける C S C の比率を減少させたが、一方、シタラビンは、その E C₅₀ より 3 倍高い場合であっても、C S C に対して活性ではない。

【0 7 8 6】

実施例 6 4 : X I X - 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 P L G A 及び / 又は P L G A - P E G 又は P L G A 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、2~5ml)。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、C₆₀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-PLGAPEG(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、Mw7,000~17,000、酸終結)及びPLGA-PEG(L:G 50:50、15%のPEG、PLGA Mw28,000;PEG Mw5,000)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1mlのXIX-2の溶液(10mg/ml)中に溶解し、ボルテックスして、均一なPLGA-PLGAPEG溶液を得た。次に、2ml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100ml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

【0790】

粒径、多分散及びゼータ電位の評価(assessment):

PLGA-PLGAPEG: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-PLGAPEG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1ml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%HC₂H₃O₂、

50

B : MeCN - 0.1% HCO₂H 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

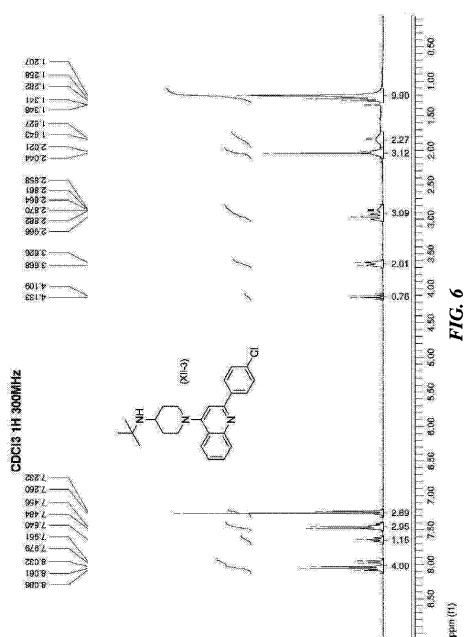
^b : [未封入 XIX-2 / 使用した PLGA-PLGAPEG] × 100

【0794】

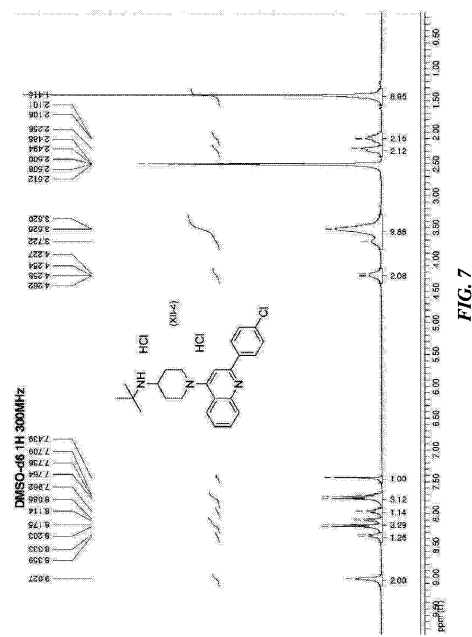
20

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)

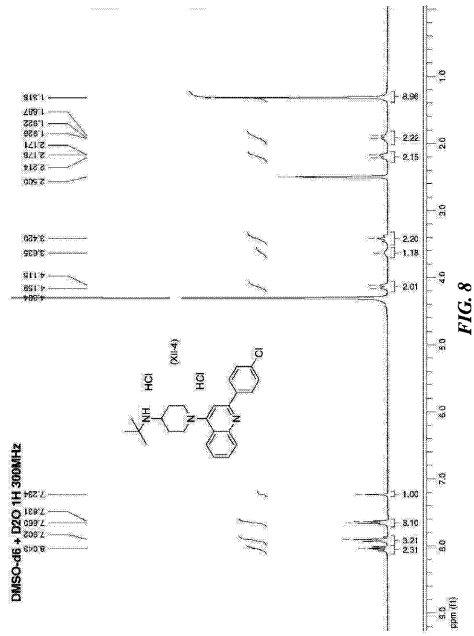
【図 6】



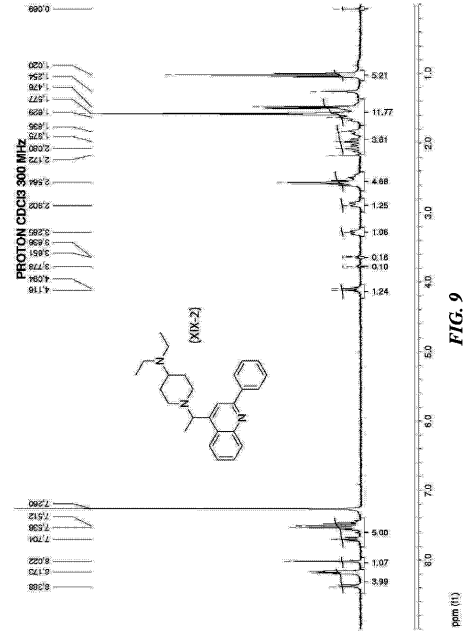
【図 7】



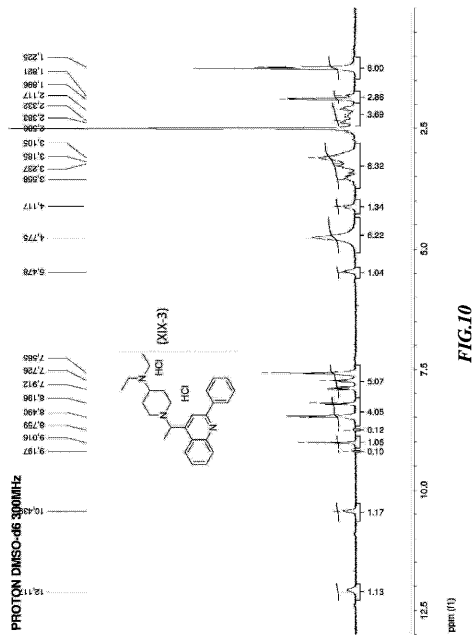
【 図 8 】



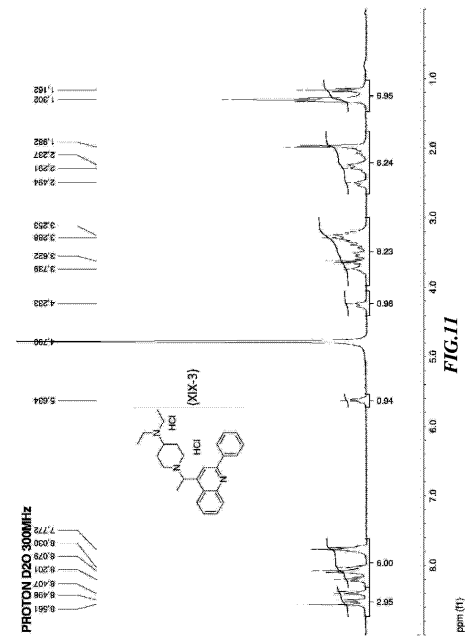
【 図 9 】



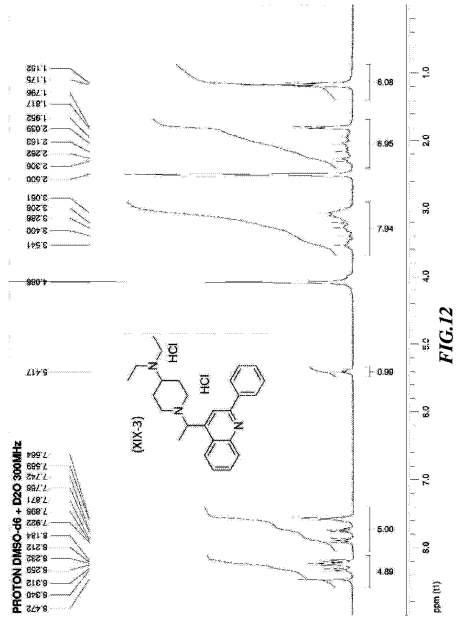
【 図 10 】



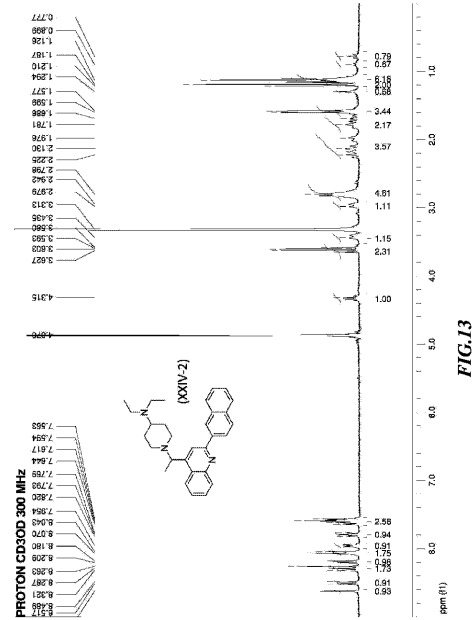
【 図 11 】



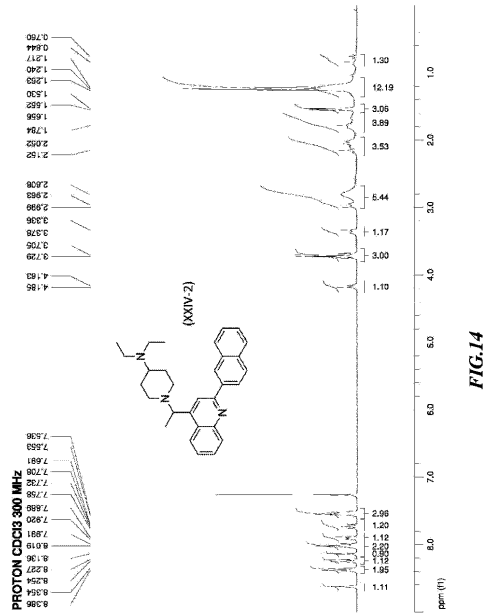
【 図 1 2 】



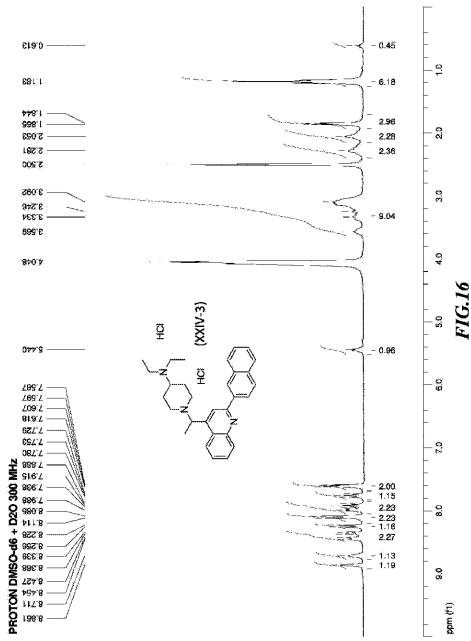
【 図 1 3 】



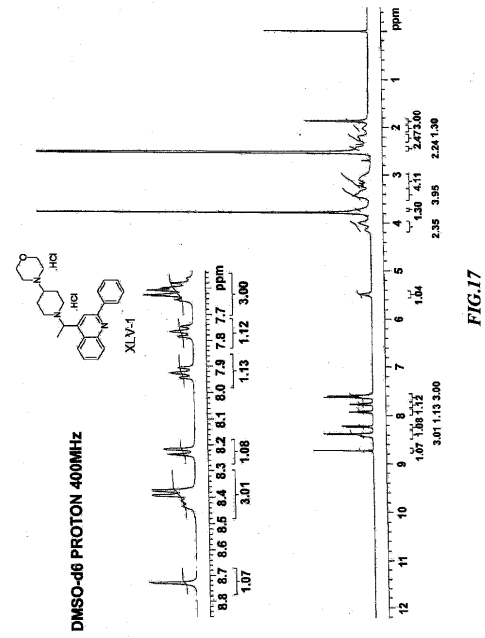
【 図 1 4 】



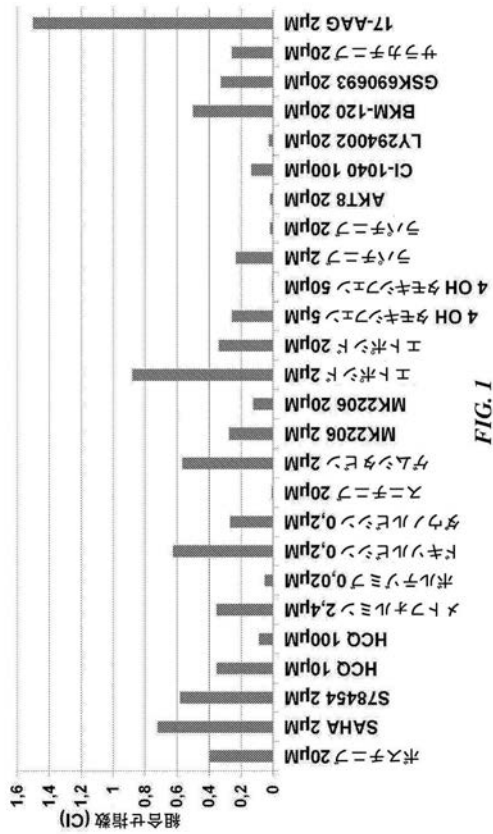
【 図 1 6 】



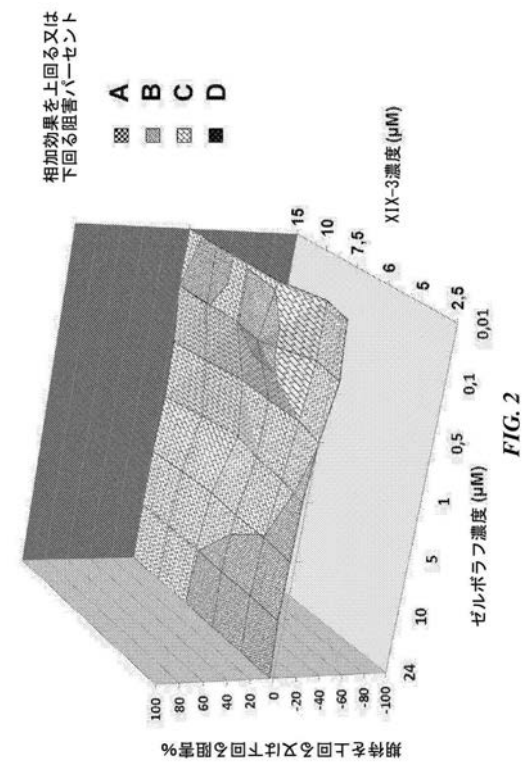
【 図 1 7 】



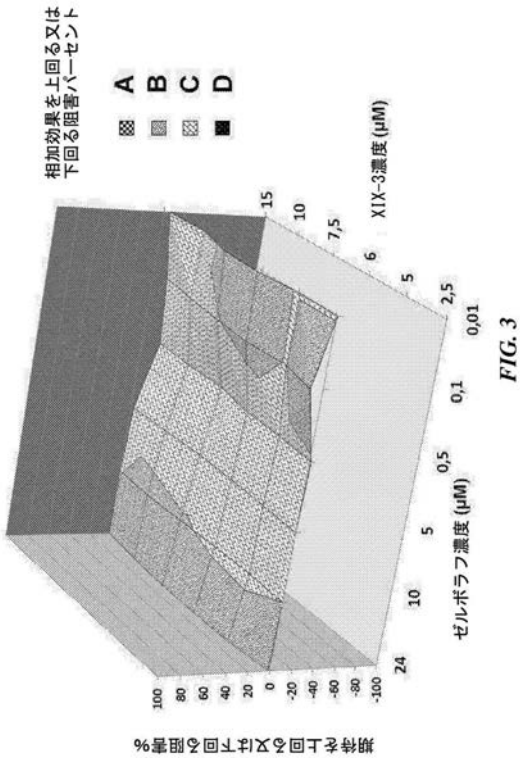
【 図 1 】



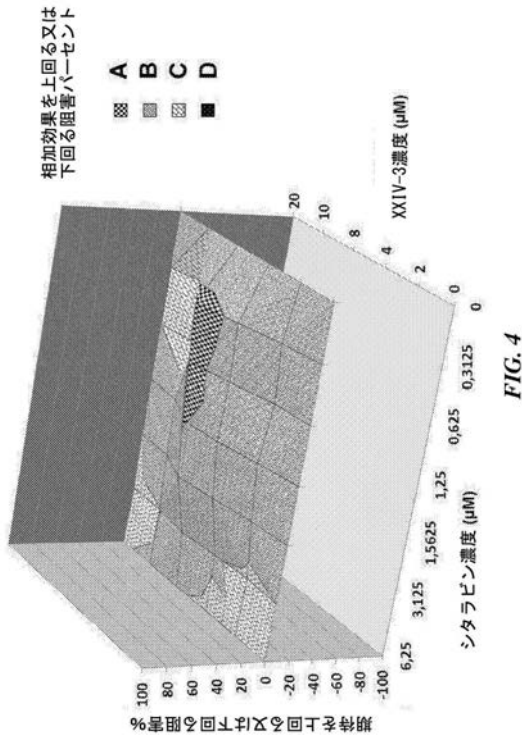
【 図 2 】



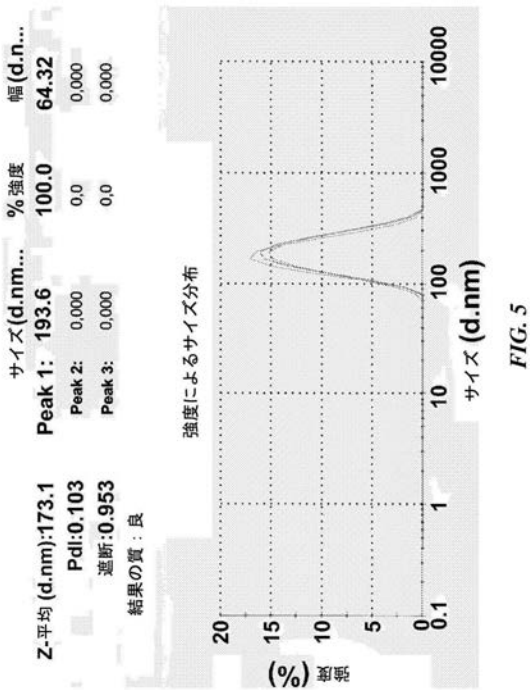
【 図 3 】



【 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		
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	1,4-6,11-31
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]	1,4,11-31
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	1,2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 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, Jenusalem, 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 Quinolonecarboxamide 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 (I) wherein W has the Claim/s 1,2,5-31
 structure (1), a pharmaceutical composition
 containing them, their use as medicaments and
 methods for treatment using thereof.
- Invention/s 2 compounds having formula (I) wherein W has the Claim/s 1,3,5,6,11-31
 structure (2), a pharmaceutical composition
 containing them, their use as medicaments, and
 methods for treatment using thereof.
- Invention/s 3 compounds having formula (I) wherein W has the Claim/s 1,4-6,11-31
 structure (3), a pharmaceutical composition
 containing them, their use as medicaments, and
 methods for treatment using thereof.

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

(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 - 1 3 0 0 9 マルセイユ, パティマン デ 5, レジダンス レ オー ドゥ
マザルギユ, ブールバール デュ ベソー, 5 0

(72)発明者 フィラス バッシッシ

フランス国, エフ - 1 3 0 0 6 マルセイユ, リュ ピエール ローラン, 1 9

(72)発明者 ソニア ブリュン

フランス国, エフ - 1 3 1 0 0 エクサン プロバンス, リュ エドモン アレ, 1 6 0, レジダ
ンス ル クロ メディシス, アパルトマン ベ 2 0 5

(72)発明者 グレゴリー ニコラ

フランス国, 1 3 0 0 9 マルセイユ, リュ オーギュスタン オーベール, 1 2 6, アントレ
ベ

(72)発明者 アントワーズ ベレ

フランス国, エフ - 1 3 0 0 9 マルセイユ, シュマン デュ モルジュー, 5 4

(72)発明者 セルジュ プチ

フランス国, エフ - 7 4 5 4 0 キュシー, ルート デュ グラン プラトール, 1 0 8 0

(72)発明者 クレール カミュ

フランス国, エフ - 1 3 0 0 5 マルセイユ, リュ サン ピエール, 3 3 5

(72)発明者 ジャン ピエール ナレ

フランス国, エフ - 6 9 2 5 0 モンタネ, リュ デュ バコン, 4 0 0

(72)発明者 フィリップ アルフォン

フランス国, エフ - 1 3 0 0 6 マルセイユ, アレ デュ プラド 1 1

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	