

(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2011-514893

(P2011-514893A)

(43) 公表日 平成23年5月12日(2011.5.12)

| (51) Int.Cl. | F 1 | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------|---------------|
| C07D 215/48 (2006.01) | C07D 215/48 | C S P 4 C 031 |
| C07F 9/60 (2006.01) | C07F 9/60 | 4 C 063 |
| A61K 31/47 (2006.01) | A61K 31/47 | 4 C 086 |
| A61K 31/675 (2006.01) | A61K 31/675 | 4 H 050 |
| C07D 409/04 (2006.01) | C07D 409/04 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

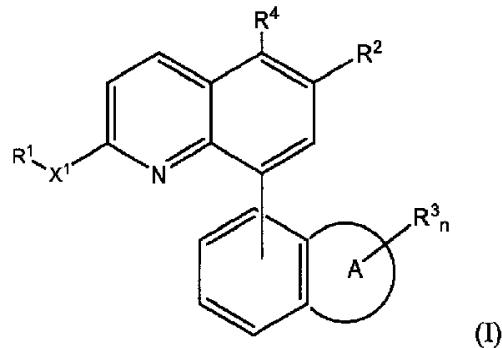
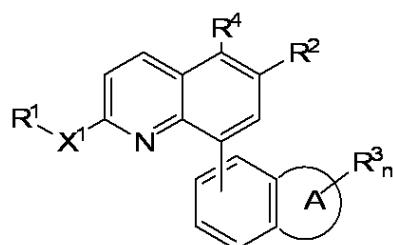
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2010-548111 (P2010-548111) | (71) 出願人 | 504389991 ノバルティス アーゲー |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年2月26日 (2009.2.26) | | スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成22年10月27日 (2010.10.27) | (74) 代理人 | 100062144 弁理士 青山 葉 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2009/052314 | (74) 代理人 | 100101454 弁理士 山田 卓二 |
| (87) 國際公開番号 | W02009/106586 | (74) 代理人 | 100106518 弁理士 松谷 道子 |
| (87) 國際公開日 | 平成21年9月3日 (2009.9.3) | (74) 代理人 | 100067035 弁理士 岩崎 光隆 |
| (31) 優先権主張番号 | 08152046.2 | (74) 代理人 | 100156144 弁理士 落合 康 |
| (32) 優先日 | 平成20年2月28日 (2008.2.28) | | |
| (33) 優先権主張国 | 歐州特許庁 (EP) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ファルネシリルピロホスフェートシンターゼの阻害剤としてのキノリン

(57) 【要約】

本発明は、ファルネシリルピロホスフェートシンターゼのモジュレーターとして、例えば増殖性疾患の処置において有用である、式(I)



(I)

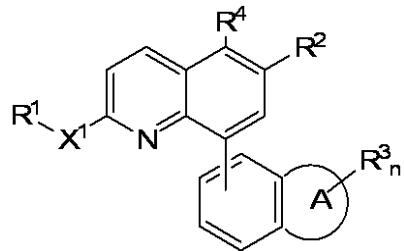
[式中、該置換基は明細書に記載したとおりである]
の化合物、かかる化合物の製造方法およびその中間体に
関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



10

(I)

[式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、フェニル環と縮合したヘテロシクリルを示す；

R¹は、水素とは相違する置換基を示す；R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、所望により置換されたアミノ、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シクリルを示す；R³は、オキソ(=O)、アミノ、所望により置換されたアルキルを示す；R⁴は、水素、アルコキシを示し、X¹は、直接結合、または所望により-O-、-C(O)-、-N(H)-、-N(低級アルキル)-、アルケンジイルから選択される1以上の基により遮断されるアルカンジイルを示すが、但し1以上の該基が存在する場合、2以上の酸素または窒素原子は直接一体となって結合されない；

nは、0-3の整数を示す；

但し、化合物の2-メチル-8-ナフタレン-キノリンおよび2,2'-ジメチル-[8,8']-ビキノリニルは除かれる]の化合物またはその塩。

【請求項2】

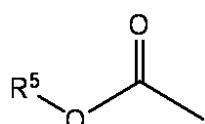
請求項1に記載の化合物

[式中、

Aは、結合しているフェニル環と一体となって、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、アリール、シクロアルキル、フェニル環と縮合したヘテロシクリルからなる群から選択される部分を示し、；該部分は、低級アルキル、ヒドロキシリル、オキソからなる群から選択される1以上の置換基により所望により置換される；

R¹は、以下の基の一つを示す：

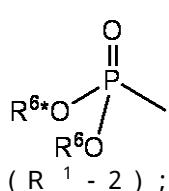
【化2】



30

(R¹-1)；

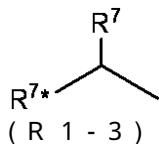
【化3】



40

(R¹-2)；

【化4】



[式中、

R⁵は、水素、非置換のアルキル、アリールにより置換されたアルキルを示す；

R⁶は、水素、非置換のアルキルを示す；

R^{6*}は、水素、非置換のアルキルを示す；

R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、および

R^{7*}は、水素、カルボキシ、アルコキカルボニルを示すか、または

R^{7*}およびR⁷は、それらと結合している炭素原子と一体となって、所望により置換される複素環を示す；

R²は、水素、クロロ、ブロモ、ヨード、ニトロまたはアミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、該置換基が、(C₁-C₄)-アルキルカルボニル、(C₁-C₄)-アルコキカルボニル、アリール、ヘテロアリールカルボニル、ベンゾキカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルスルホニルまたは(C₁-C₆)-アルキルカルボニルからなる群から選択され、ここで(C₁-C₆)-アルキルカルボニルの該アルキルはNH₂、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-アルコキカルボニルにより置換されている；または

非置換のまたは置換されたアリールを示し、該置換基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、アリールにより置換された低級アルキル、低級アルコキシ、アリールにより置換された低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキカルボニル、トリ(低級アルキル)シリルからなる群から選択される；または非置換のまたは置換されたヘテロシクリルを示し、該ヘテロシクリルは、5から10個の環原子を有する一または二環式であり、ここで1から4個の環原子は、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択され、該ヘテロシクリルは好ましくはヘテロアリールであり、該置換基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、アリールにより置換された低級アルキル、低級アルコキシ、アリールにより置換された低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキカルボニル、トリ(低級アルキル)シリル、オキソからなる群から選択される；

R³は、オキソ、アミノ、低級アルキル、置換された低級アルキルを示し、該置換基は、ヒドロキシル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシからなる群から選択される；

R⁴は、水素、低級アルコキシを示す；

X¹は、直接結合を示すか、あるいは所望により-O-、-C(O)-、-N(H)-、-N(低級アルキル)-、または直鎖または分枝鎖C₂-₆アルケンジイルから選択される1以上の基により遮断されている直鎖または分枝鎖C₁-₁₂アルカンジイルを示す；

nは0または1を示す]

またはその塩。

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物

[式中、

Aは、結合しているフェニル環と一体となって、ナフタレン、またはテトラロン、インドール、オキソインドール、キノリン、2-(1H)キノリノン(=キノリノール)、イソキノリン、1-(2H)イソキノリノン(=イソキノリノール)からなる群から選択される部分を示し；

R¹は、(R¹-1)；(R¹-2)；(R¹-3)の基の一つを示す；

R²は、水素、ヨード、クロロ、ニトロまたはアミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、該置換基は、エトキシカルボニル、メチルスルホニルまたは非置換のま

10

20

30

40

40

50

たは置換されたフェニルからなる群から選択され、該置換基は、ヒドロキシ、メチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、イソ-プロポキシ、tert-ブトキシ、ベンゾキシ、アシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、トリメチルシリルまたは非置換ヘテロシクリルまたは1または2の置換基により置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、該ヘテロシクリルは、ピロール、ピリジン、ピリミジン、インドール、イソインドール、フラン、チオフェン、1,3-ベンゾジオキソール(特に:チオフェン、ピリジン、ピロール)からなる群から選択され、該置換基は、ヒドロキシ、メチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、イソ-プロポキシ、tert-ブトキシ、ベンゾキシ、アシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、トリメチルシリル、オキソからなる群から選択される；

R³は、オキソ、アミノ、メチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピル、置換されたメチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピルを示す、該置換基は、ヒドロキシ、低級アセチル、プロパノイル、ブチロイル、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブチロイルオキシからなる群から選択される；

R⁴は、水素を示す；

R⁵は、水素、低級アルキル、フェニルにより置換される低級アルキル(特に、ベンジル、メチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピル)を示す；

R⁶は、水素、低級アルキル(特に:メチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピル)を示す；

R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示す、該置換基は、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル、ベンゾキシカルボニル、アミノスルホニル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル-アミノスルホニル、ベンゾキシカルボニル-アミノスルホニルからなる群から選択される、および

R⁷*は、水素、カルボキシ、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニルを示すか、または

R⁷*およびR⁷は、それらに結合する炭素と一体となって、所望により1または2のオキソ基により置換されていてもよい複素環を示す；

X¹は、直接結合を示すか、あるいは-C H=C H-またはアルカンジイル(メタンジイルまたは1,2-エタンジイルからなる群から選択される)を示し、該アルカンジイルは、所望により-C(O)-、-N(H)-から選択される1以上の基により遮断される；

nは0または1を示す]

またはその塩。

【請求項4】

下記から選択される、請求項1～3いずれか一項記載の化合物：

8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸；

{[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸；

(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸；

[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸；

[(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸；

[(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸；

[(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸；

{[8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イルアミノ]-メチル}-ホスホン酸；

10

20

30

40

50

[(8-ナフタレン-1-イル-6-ピリジン-3-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸；
 (8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-ホスホン酸；
 {[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸；
 rac. 2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル；
 rac. 2-[(アミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル；
 rac. 8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸(1,1,4-トリオキソ-1 * 6 *-[1,2,5]チアジアゾリジン-3-イルメチル)-アミド；
 rac. 2-[(アミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸；
 [6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸；
 (8-ナフタレン-1-イル-6-チオフェン-2-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸；
 (8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸；
 (8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸モノエチルエステル；
 (6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸；
 (6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸；
 2-(8-ナフタレン-1-イル-2-ホスホノ-キノリン-6-イル)-ピロール-1-カルボン酸 t
 ert-ブチルエステル；
 [8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-2-イル)-キノリン-2-イル]-ホスホン酸；
 [6-(1H-インドール-2-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸；
 [6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸；
 [6-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸；
 [8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イル]-ホスホン酸；
 [6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸；
 6-エトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 6-アミノ-5-エトキシ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸 リチウム塩；
 6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 5-エトキシ-6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸リチウム塩；
 5-エトキシ-6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 8-ナフタレン-1-イル-6-チオフェン-3-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 8-ナフタレン-1-イル-6-チオフェン-2-イル-キノリン-2-カルボン酸リチウム塩；
 8-ナフタレン-1-イル-6-チオフェン-2-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 8-ナフタレン-1-イル-6-ピロール-2-イル-キノリン-2-カルボン酸；
 8-(5-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸；
 8-(5-メチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸；
 8-(5-アミノ-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸；
 [(E)-2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸；
 [2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸；
 [(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸；
 [(E)-2-(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸；
 [(E)-2-(6-メトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビ

ニル]-ホスホン酸；

[(E)-2-(6-アセチルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸；

[(E)-2-(6-メタンスルホニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸；

{(E)-2-[6-(ジ-メタンスルホニル)アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸；

((E)-2-{8-ナフタレン-1-イル-6-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-2-イル}-ビニル)-ホスホン酸；

rac. {(E)-2-[6-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジエチル-ブチリルアミノ)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸；

rac. {(E)-2-[6-(2-アミノ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸；

N-[8-ナフタレン-1-イル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-キノリン-6-イル]-カルバミン酸エチルエステル；

N-[8-ナフタレン-1-イル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-キノリン-6-イル]-アセトアミド；

6-チオフェン-2-イル-8-ナフタレン-1-イル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-キノリン；

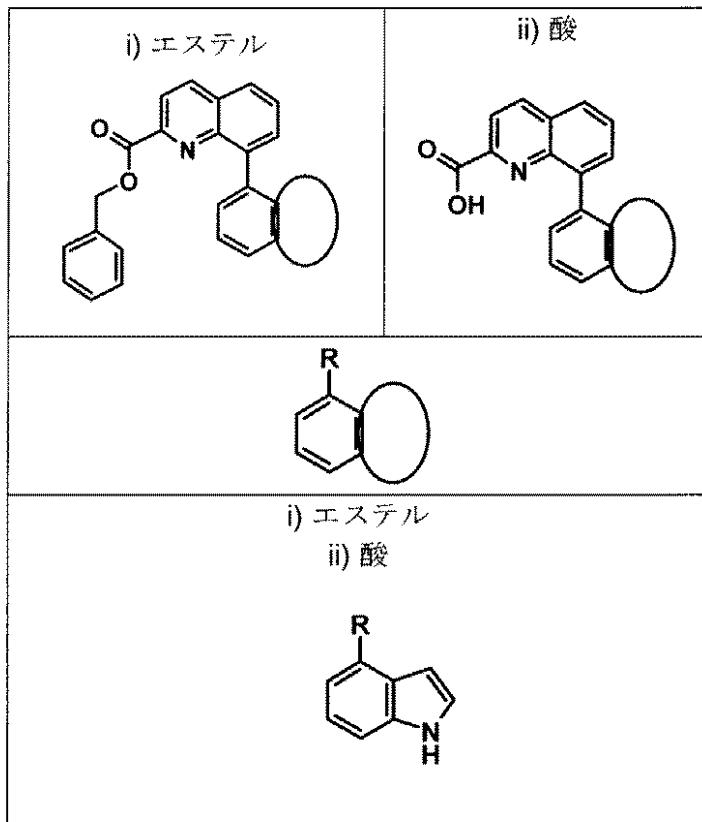
6-チオフェン-2-イル-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン；

6-チオフェン-2-イル-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン；

6-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸；

ならびに下記の表に示される該化合物：

【表1】



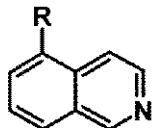
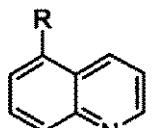
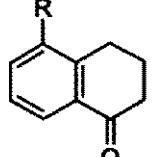
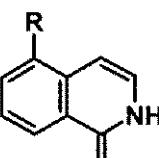
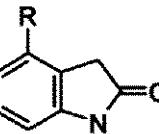
10

20

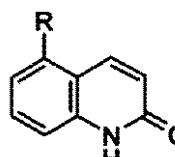
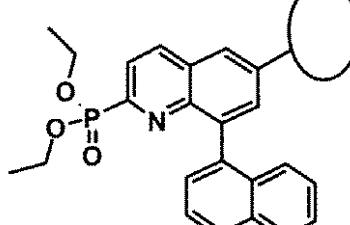
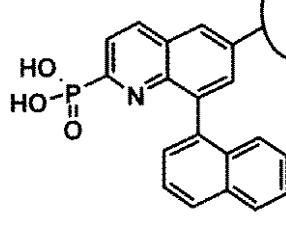
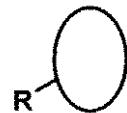
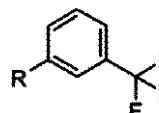
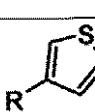
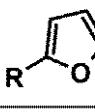
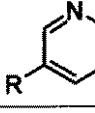
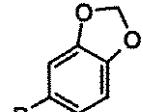
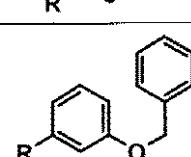
30

40

【表 2】

| | |
|---|----|
| i) エステル ii) 酸  | 10 |
| i) エステル ii) 酸  | |
| i) エステル ii) 酸  | 20 |
| i) エステル ii) 酸  | 30 |
| i) エステル ii) 酸  | 40 |

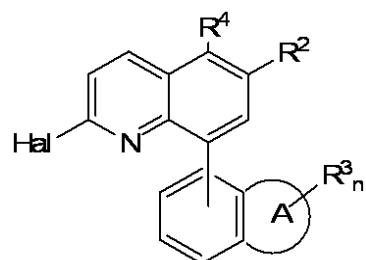
【表 3】

| | |
|--|----|
| i) エステル ii) 酸  | |
| | 10 |
|  i) ジエステル  ii) 酸 | 20 |
|  | |
| i) ジエステル ii) 酸 | |
|  | 30 |
| i) ジエステル ii) 酸 | |
|  | |
| i) ジエステル ii) 酸 | |
|  | |
| i) ジエステル ii) 酸 | 40 |
|  | |
| i) ジエステル ii) 酸 | |
|  | |
| i) ジエステル ii) 酸 | |
|  | |

【請求項 5】

請求項 1 記載の式 (I I)

【化 5】



(I I)

10

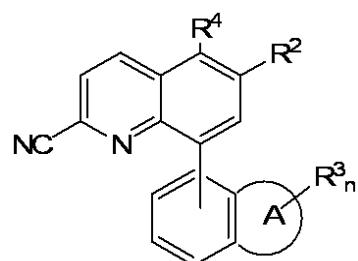
[式中、A、R²、R³、R⁴、nは、請求項1-3に規定したとおりであり；Halはハロゲンを示す]

の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

請求項 1 記載の式 (I I X)

【化 6】



20

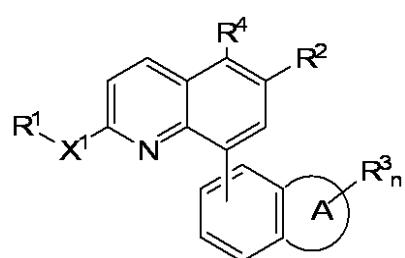
(I I X)

[式中、A、R²、R³、R⁴、nは、請求項1-3に規定したとおりである]の化合物、またはその塩。

【請求項 7】

医薬として、遊離形態にある式 (I')

【化 7】



30

(I')

[式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、フェニル環と縮合したヘテロシクリルを示す；

R¹は、水素とは相違する置換を示す；

R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、所望により置換されたアミノ、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シクリルを示す；

R³は、オキソ(=O)、アミノ、所望により置換されたアルキルを示す；

R⁴は、水素、アルコキシを示す；

X¹は、直接結合を示すか、あるいは所望により-O-、-C(O)-、-N(H)-、-N(低級アルキル)-、アルケンジイルから選択された1以上の基により遮断されるアルカンジイルを示す；

nは、0-3の整数を示す]

40

の化合物、その医薬上許容し得るその塩、またはその医薬上許容し得るエステル。

【請求項 8】

50

医薬として使用するための、遊離の形態または医薬上許容される塩形態にある、請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

1以上のFPPS依存性疾患の処置のための、遊離形態または医薬上許容される塩形態にある、請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項10】

1以上のFPPS依存性疾患の処置のための医薬組成物の製造のための、遊離形態または医薬上許容される塩形態にある請求項1～6のいずれか一項記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項11】

FPPS依存性疾患を処置するための方法であって、その必要がある患者に、治療上有効量の遊離形態または医薬上許容される塩形態にある請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物を投与するステップを含む、方法。

【請求項12】

有効成分として治療上有効量の遊離形態または医薬上許容される塩形態にある請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物；ならびに1以上の医薬上許容し得る担体物質および/または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項13】

治療上有効量の遊離形態または医薬上許容される塩形態にある請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物；治療上有効量の1以上の組合せパートナー；1以上の医薬上許容し得る担体物質および/または希釈剤を含む、同時または逐次投与のために適している組合せ医薬組成物。

【請求項14】

FPPS依存性疾患の処置における使用のための、請求項12に記載の医薬組成物または請求項13記載の組合せ医薬組成物。

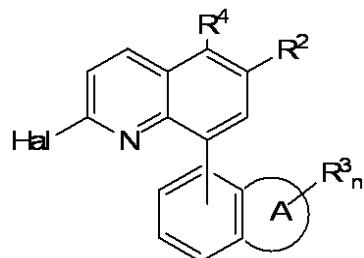
【請求項15】

下記ステップを含む、請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物の製造方法：

方法A：

式(I I)

【化8】



(I I)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、Halはハロゲン、特にクロロを示す]の化合物を、

10

20

30

40

式(I X)

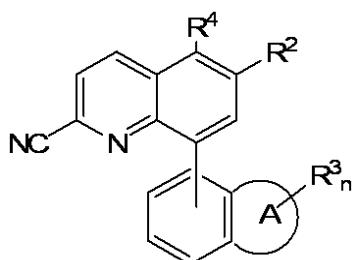
R¹ - X¹ - X² (I X)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、X²は水素または離脱基いずれかを示す]の化合物と反応させるステップ、または

方法B：

式(I I X)

【化9】



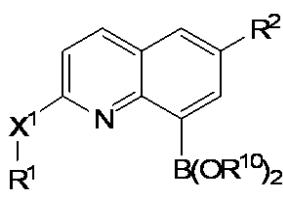
(II X)

[式中、置換基は本明細書に規定したとおりである]の化合物を、式(I)の化合物に変換するステップ；または

10

方法C：(X)

【化10】



(X)

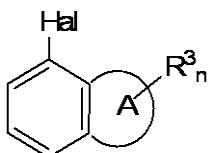
20

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、-B(OR¹⁰)₂はボロン酸またはそのエステルを示す]の化合物を、

触媒、特に均一系Pd触媒などの活性化剤の存在下において、

式(VI)

【化11】



30

(VI)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、Halはハロゲン、特にブロモを示す、]の化合物と反応させるステップ；ならびに、

必要であれば、方法A、方法Bまたは方法Cに従って得られた式(I)の化合物を、式(I)の相違する化合物に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られ得る塩をその相違する塩に変換するステップ、および/または得られ得る式(I)の遊離の化合物を、その塩に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られ得るエステルを、その遊離の酸に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られ得る異性体を、1以上の相違する式(I)の得られ得る異性体から分割するステップ；各場合において、所望により希釈剤が存在下であってもよく、および所望により反応助剤の存在下であってもよい。

40

【請求項16】

請求項1～4いずれか一項記載の式(I)の化合物またはその医薬上許容し得る塩またはその医薬上許容し得るエステルを、少なくとも1つの医薬上許容し得る担体物質と混合することを含む、FPPS依存性疾患の処置のための医薬製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、後記に示した式(I)の新規ビアリール誘導体；医薬としての後記に示した式(I')のビアリール誘導体；ファルネシリルピロホスフェートシンターゼ(FPPS)の

50

活性に依存する障害、特に増殖性疾患および／またはコレステロール生合成関連障害の処置における使用のための式(Ⅰ)および(Ⅰ')の化合物の使用；医薬製剤、所望により組合せパートナーの存在において；疾患または障害の処置、特に本明細書に開示した障害の処置におけるかかる調製物の使用；式(Ⅰ)および(Ⅰ')の化合物の製造；式(Ⅰ)および／または(Ⅰ')の化合物を含有する医薬製剤の製造、に関する。

【背景技術】

【0002】

FPPSがメバロン酸経路における重要な分岐点の酵素であることは知られている。従って、FPPSは、重要な薬物標的として認識される。新規FPPS阻害剤は、骨疾患の処置のため、腫瘍学においては、上昇したコレステロールレベルの処置のための治療の可能性、および抗感染剤としての治療の可能性を有すると期待される。

10

【0003】

特に、置換されたキノリン2,4-ジカルボキシルの群からの特定のビアリール誘導体は、VGLUTの拮抗阻害剤であって、そのためCNS関連疾患の処置のための好適な候補剤であろうことも知られている；J. Med. Chem., 2002, 2260ffを参照されたい。

【0004】

即ち、本発明の目的は、新規FPPS阻害剤およびFPPS依存性疾患の阻害方法、特に有利な薬理学的特性、例えば増強された効果、許容性、経口バイオアベイラビリティーおよび／または薬物動態を提供することである。

20

【0005】

驚くべきことに、本発明のビアリール誘導体は、FPPS阻害を示すがそれらはビスホスホネートではないこと、およびFPPS活性に依存する疾患の処置のために、特に軟および硬組織の腫瘍および癌疾患、特に転移、例えば骨転移のためにまたはコレステロール低下剤として好適であることを本明細書において見出した。さらに、多数のこのクラスの新規化合物がFPPS阻害剤であることが判った。

20

【0006】

本発明は、下記用語説明および結部の実施例を含めた下記の記述内容を参照してより完全に理解されることができる。簡略にするために、本明細書において引用した出版物の開示は、出典明示により本明細書に組み込む。本明細書において使用される場合、「包含する」、「含有する」および「含む」なる用語は、その広く、限定的でない意味において使用される。

30

【0007】

本明細書において示されるあらゆる式は、構造式により示された構造ならびに特定の変形または複数の形態を描出される構造を有する化合物を示すことを目的としている。特に、本明細書において示されるあらゆる式の化合物は、1以上の不斉中心または非対称の他のエレメントを有してもよく、そのため様々なエナンチオマー形態で存在することができる。少なくとも1つの非対称の炭素原子が、式(Ⅰ)の化合物に存在するならば、かかる化合物は、光学的に活性な形態または光学異性体の混合物の形態、例えばラセミ混合物の形態で存在することができる。該ラセミ混合物を含む、あらゆる光学異性体およびその混合物は、本発明の一部である。従って、本明細書において示されるあらゆる所定の式は、ラセミ体、1以上のエナンチオマー形態、1以上のジアステレオマー形態、1以上のアトロブ異性体形態、およびその混合物を示すことを目的としている。さらに、特定の構造は、幾何学異性体(即ち、シスおよびトランス異性体)として、互変異性体として、またはアトロブ異性体として存在できる。さらに、本明細書において示されるあらゆる式は、かかる化合物の水和物、溶媒和物、多形体およびその混合物を示すことを目的とする。

40

【0008】

本明細書において示されるあらゆる式は、標識されていない形態ならびに化合物の同位体標識された形態を示すことも目的とする。同位体標識した化合物は、1以上の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子により置換されることを別にすれば本明細書において示される式により表された構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位

50

体の例示は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶C¹、¹²⁵Iの各々を包含する。本発明の様々な同位体標識された化合物は、例えば放射活性同位体、例えば、³H、¹³C、および¹⁴Cが組み込まれたものである。かかる同位体標識化合物は、代謝試験(好ましくは、¹⁴Cによる)、反応速度論(例えば、²Hまたは³H)、検出またはイメージング技術、例えば薬物または組織基質分布アッセイを含めたポジトロン断層法(PET)または単光子放射型コンピュータ断層撮影(SPECT)、あるいは患者の放射活性処置に有用である。特に、¹⁸Fまたは標識した化合物は、PETまたはSPECT試験に好まれる。さらに、重い同位体、例えば重水素(即ち、²H)による置換は、高い代謝安定性により生じるある種の治療的利点、例えばイン・ビボ半減期の増大または必要用量の低減をもたらし得る。本発明の同位体標識した化合物およびそのプロドラッグは、一般的にスキームまたは実施例に開示した方法を実施することにより製造することができ、および調製物は非同位体標識試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識した試薬に置き換えて下記に記述した。

10

【0009】

本明細書に示したあらゆる式を参照する場合、特定した可変部分に対して可能な種類のリストからの特定部分の選択は、変更可能な他の部分についてその部分を規定することを意図するものではない。言い換えれば、可変部が一度以上出現する場合、特定のリストからのその種類の選択は、式中の他の場所で同じ可変部分についてのその種類の選択とは独立している(上記または後記に好ましいものとして特徴づけられる実施態様において1つから全てのより一般的な表現は、より特別な定義に置き換えられ得る、即ち各々本発明のより好ましい実施態様を導く)。

20

【0010】

下記の一般的な定義は、別途記載がなければ本明細書に適用する:

「化合物」、「塩」、「障害」、「疾患」などは、好ましくは「1以上の」化合物、塩、障害、疾患などを意味する。複数形態(例えば、複数の化合物、複数の塩)が使用される場合、これは単数(例えば、一つの化合物、一つの塩)を包含する。「化合物」とは、(例えば、医薬製剤中に)1以上の式(I)(またはその塩)の化合物が存在することを排除するものではない。

30

【0011】

「処置」または「治療」とは、疾患/障害の予防的または好ましくは治療的(緩和すること、治癒すること、症状を緩和する、症状を減退させる、FPPS活性を調節するおよび/またはFPPSを阻害することを包含するが、これらに限定するものではない)処置を指し、特に本明細書に記載した疾患/障害の処置を指す。

【0012】

「により得ることができる」とは、好ましくは「により得られる」に置き換えることができる。

【0013】

用語「を含む」を使用する場合、これは、後に言及されるかまたは列挙される、成分、複数の成分、作用、複数の作用、特徴または複数の特徴が、一つのみにあてはまるのではなく、1以上の他の成分および/または特徴(例えば、他の追加の成分、他の作用)もまた具体的に言及したものに加えて存在し得ることを意味すると意図される。これに対して、用語「含有する」または「からなる」は、他の成分や特徴を、かかる表現の後に具体的に言及したものを除いて含まないことを本明細書で意味する、即ち特徴および/または成分の完全な列挙/提示を表す。さらに「含む」が使用される場合はいつでも、これは(他の出現とは独立して)、より狭い用語「からなる」(過程または方法の場合において)によるかまたは「のステップを含有する」により、可能かつ好都合に置き換えられてもよい、即ち本発明の特定の実施態様および好ましい実施態様につながる。

40

【0014】

「塩」(「またはそれらの塩」または「その塩」を意味すること)は、単独で存在し得

50

るか、または式(Ⅰ)の遊離の化合物との混合物で存在し得て、好ましくは医薬上許容される塩である。かかる塩を、例えば、好ましくは有機または無機酸と共に酸付加塩として、塩基性窒素原子を有する式(Ⅰ)の化合物から形成され、特に医薬上許容される塩が形成される。好適な無機酸は、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸などのハロゲン酸である。好適な有機酸は、例えばカルボン酸またはスルホン酸、例えばフマル酸またはメタンスルホン酸である。単離または精製の目的のためには、医薬上許容し得ない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することもできる。治療的用途には、医薬上許容される塩または遊離の化合物のみを用い(医薬製剤の形態で使用できる場合に)、そのためこれらが好ましい。中間体として、例えば該新規化合物の精製または同定において使用され得るそれらの塩を含めて、遊離形態にある該新規化合物およびその塩形態にある該新規化合物との間の密接な関係から、前記および後記の本明細書の遊離の化合物に対するあらゆる言及は、適切かつ便宜的に対応する塩を指すものとして理解されるべきである。

〔 0 0 1 5 〕

「エステル」(「またはそのエステル」または「またはそれらのエステル」により意味されること)は、単独で、または式(I)の遊離の化合物、好ましくは医薬上許容し得るエステルと共に混合物中に存在し得る。かかるエステルは、例えば式(I)の化合物に由来するアルコールと、酸基、例えば $-CO_2H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ などにより形成される。好適なアルコールは、例えばエタノール、メタノール、ベンジルアルコールである。治療用途のためには、(医薬製剤の形態に適用し得る)医薬上許容し得るエステルまたは遊離の化合物のみが用いられ、またこれらのものが好ましい。遊離形態の該新規化合物およびそのエステルの形態(例えば、新規化合物の精製または同定において、中間体として使用され得る、それらのエステルを含む)にあるものとの密接な関係から、明細書全体にわたり遊離の化合物に対する言及は、適切かつ便宜的に対応するエステルを指すと理解されるべきである。

(0 0 1 6)

「ハロ」(またはハロゲン)は、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、最も好ましくはF、ClまたはBrである。

(0 0 1 7)

非置換のまたは置換された「アルキル」、アルキル(アルコキシ等においても)は、好ましくは20個まで、より好ましくは12個までの炭素原子を有し、直線または分枝しており、より好ましくは低級アルキル、例えばC₁~C₆-アルキル、特にC₁~C₄-アルキルである。置換されたアルキルは、好ましくはC₁~C₂₀-アルキル、より好ましくは低級アルキルであり、これは直線であるかまたは1回以上分枝され得る(炭素原子の数がこれを可能とする条件において)もの、例えばメチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピルであり、ならびに、下記のとおりの非置換のまたは置換されたヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1以上の、好ましくは3までの置換基により置換されるものであって、特に、ピロリジニル、例えば、ピロリジノ、オキソピロリジニル、例えば、オキソピロリジノ、C₁~C₇-アルキル-ピロリジニル、2,5-ジ-(C₁~C₇アルキル)ピロリジニル、例えば、2,5-ジ-(C₁~C₇アルキル)-ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、チオフェニル、C₁~C₇-アルキルピラゾリジニル、ピリジニル、C₁~C₇-アルキルピペリジニル、ピペラジノ、アミノまたはフェニルチオ-[低級アルキル、フェニル、C₁~C₇-アルカノイルおよび/またはフェニル-低級アルキル]-アミノにより置換されたピペラジノ、環の炭素原子を介して結合された非置換のピペリジニルまたはN-低級アルキル置換ピペリジニル、ピペラジノ、低級アルキルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、S-オキソ-チオモルホリノまたはS,S-ジオキソチオモルホリノ；下記に規定したとおりの非置換または置換アリール、特にフェニル、ナフチル、モノ~トリ-[C₁~C₇-アルキル、ハロおよび/またはシアノ]-フェニルまたはモノ~トリ-[C₁~C₇-アルキル、ハロおよび/またはシアノ]-ナフチル；下記に規定した通りの非置換または置換シクロアルキル、特にC₃~C₆シクロアルキル、モノ~トリ-[C₁~C₇-アルキル、ハロおよび/またはシアノ]-シクロアルキル。

10

20

30

40

50

C_7 -アルキルおよび/またはヒドロキシ]- C_3-C_8 -シクロアルキル；ハロ(例えば、トリフルオロメチルにおいて)、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ-低級アルコキシ、(低級アルコキシ)-低級アルコキシ-低級アルコキシ、ハロ- C_1-C_7 -アルコキシ、トリ-(C_1-C_7 -アルキル)シリル- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル-低級アルコキシ；アミノ-低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル(CH_2O)、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル-またはナフチル-低級アルコキシカルボニル； C_1-C_7 -アルカノイル、例えば、アセチル、ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、 N -モノまたは N,N -ジ置換カルバモイル、例えば、フェニルチオ-置換カルバモイル、ここで置換基は低級アルキルおよびヒドロキシ-低級アルキルから選択される；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカブト、低級アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル-低級アルキルチオ、低級アルキル-フェニルチオ、低級アルキル-ナフチルチオ、ハロゲン-低級アルキルメルカブト、低級アルキルスルフィニル、フェニル-またはナフチル-スルフィニル、フェニル-またはナフチル-低級アルキルスルフィニル、低級アルキル-フェニルスルフィニル、低級アルキル-ナフチルスルフィニル、スルホ、低級アルカンスルホニル、フェニル-またはナフチル-スルホニル、フェニル-またはナフチル-低級アルキルスルホニル、アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、例えば、トリフルオロメタンスルホニル；スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、アジド、アジド- C_1-C_7 -アルキル、特にアジドメチル、アミノ、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、特にアミノメチル、フェニルチオ-[低級アルキル、フェニル、 C_1-C_7 -アルカノイルおよび/またはフェニル-低級アルキル]-アミノまたは N -モノ-または N,N -ジ-[低級アルキル、フェニル、 C_1-C_7 -アルカノイルおよび/またはフェニル-低級アルキル]-アミノメチル；置換されたアルキル(または本明細書に記載した置換されたアリール、ヘテロシクリルなどのもの)の置換基または置換基部分として上記した各々フェニルまたはナフチル(またフェノキシまたはナフトキシにおける)がそれ自体非置換であるか、または1以上の、例えば3個までの、好ましくは1または2個の置換基により置換される場合、置換基はハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、ハロ-低級アルキル、例えば、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アジド、アミノ、 N -モノ-または N,N -ジ-(低級アルキル、フェニル、ナフチル、 C_1-C_7 -アルカノイル、フェニル-低級アルキルおよび/またはナフチル-低級アルキル)-アミノ、ニトロ、ホルミル(CH_2O)、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルカルバモイル、シアノおよび/またはスルファモイルから独立して選択される。式(I)の R^1 の場合には、非置換または置換されたアルキルは、好ましくは C_1-C_7 -アルキル、例えばメチルまたはエチルなど、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、例えばハロメチルなど、ヒドロキシル- C_1-C_7 -アルキル、例えばヒドロキシメチルなど、アミノ- C_1-C_7 -アルキル、例えばアミノメチルなど、またはカルボキシ- C_1-C_7 -アルキル、例えばカルボキシメチルなどである。

【0018】

非置換のまたは置換された「アルケニル」は、好ましくは C_2-C_{20} -アルケニル、より好ましくは C_2-C_{12} -アルケニル、さらにより好ましくは C_2-C_7 -アルケニルであり、直線または分枝され、1以上の二重結合を包含する。該置換基は、好ましくは1以上の、特に3までの、置換アルキルについて記載したものから独立して選択される置換基であるが、好ましくは活性な水素(例えば、アミノまたはヒドロキシル)を有する置換基が互変異性形態(ケトまたはイミノ化合物として)中に存在し得るか、またはその安定性が低すぎる置換基が除かれる条件のものである。

【0019】

非置換のまたは置換された「アルキニル」は、好ましくは C_2-C_{20} -アルキニル、より好ましくは C_3-C_{12} -アルキニル、さらにより好ましくは C_3-C_7 -アルキニルであって、これは直線または分枝しており、1以上の三重結合を包含する。該置換基は、好ましくは1以上の、特に3までのアルキルとして記載されたものから独立して選択される置

10

20

30

40

50

換基であって、好ましくは活性な水素(例えば、アミノまたはヒドロキシル)を有する置換基が互変異性形態(ケトまたはイミノ化合物として)中に存在し得るか、またはその安定性が低すぎる置換基が除かれる条件のものである。

【0020】

非置換のまたは置換「アルカンジイル」は、好ましくは、2つの相違する炭素原子により該部分に結合した直鎖または分枝鎖アルカンジイル基であって、好ましくは直鎖または分枝鎖C₁₋₁₂アルカンジイルを示し、特に好ましくは直鎖または分枝鎖C₁₋₆アルカンジイルを示す；例えば、メタンジイル(-CH₂-)、1,2-エタンジイル(-CH₂-CH₂-)、1,1-エタンジイル((-CH(CH₃)-)、1,1-、1,2-、1,3-プロパンジイルおよび1,1-、1,2-、1,3-、1,4-ブタンジイル、特に好ましくはメタンジイル、1,1-エタンジイル、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイルを示す。かかるアルカンジイルが、1以上の基、例えば-O-、-C(O)-、-N(H)-により遮断される場合、これには、例えば-CH₂-C(O)-；-CH₂-C(O)-N(H)-；-CH₂-N(H)-C(O)-；-C(O)-CH₂-N(H)-などの基が挙げられる。

10

【0021】

非置換または置換「アルケンジイル」は、好ましくは2つの相違する炭素原子により該分子と結合される直鎖または分枝鎖アルケンジイル基であり、それは好ましくは直鎖または分枝鎖C₂₋₆アルケンジイルを示す；例えば、-CH=CH-、-CH=C(CH₃)-、-CH=CH-CH₂-、-C(CH₃)=CH-CH₂-、-CH=C(CH₃)-CH₂-、-CH=CH-C(CH₃)H-、-CH=CH-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-CH=CH-、-CH=C(CH₃)-CH=CH-、特に好ましいものとしては-CH=CH-CH-CH₂-、-CH=CH-C(CH₃)=CH-CH=CH-を示す。アルケンジイルは置換されていてもまたは非置換であってもよい。かかるアルケンジイルが1以上の基、例えば-O-、-C(O)-、-N(H)-により遮断されている場合、これには例えば-CH=CH-CH₂-C(O)-；-CH=CH-C(CH₃)=CH-CH=CH-などの基が挙げられる。

20

【0022】

非置換のまたは置換された「アリール」において、アリールは、好ましくは多くて20個の炭素原子、特に多くて16個の炭素原子の不飽和炭素環式系であり、好ましくは单、二または三環式、例えばフェニル、ナフチル、フェナントレニルまたはフルオレニルであり、これは非置換アリールであるか、または置換アリールとして、好ましくは、置換アルキルとして上記したものおよびアルケニルから独立して選択された1以上の、好ましくは3までの、例えば1または2の置換基により置換される。好ましくは、該置換基は、C₁-C₇-アルキル、例えばメチル、ヒドロキシル-C₁-C₇-アルキル、例えばヒドロキシメチル、ハロ、例えばフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、ヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、例えばメトキシ、ハロ-C₁-C₇-アルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、アミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ、アミノ-アルキル、例えばアミノメチル、N-モノ-またはN,N-二置換アミノアルキル、好ましくはN-モノ-またはN,N-二置換アミノ-C₁-C₇-アルキル、例えばN-モノ-またはN,N-二置換アミノメチル、ならびにアジドアルキル、好ましくはアジド-C₁-C₇-アルキル、例えばアジドメチル、シアノまたはC₁-C₇-アルカノイル、特にCH₀からなる群またはC₂-C₇-アルケニルからなる群から独立して選択される。

30

【0023】

非置換のまたは置換「ヘテロシクリル」において、ヘテロシクリルは、不飽和(=環内で結合した二重結合の最も高い起こり得る数をもつ；好ましくはヘテロアリール)、飽和または部分的に飽和した複素環式基が好ましく、好ましくは单環式であるか、または本発明のより広範な態様において二環式または三環式環である；および3~24、より好ましくは4~16、最も好ましくは4~10個の環原子を有する；ここで、1以上の、好ましくは1~4個の、特に1~2個の炭素環原子が窒素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子により置換され、該結合環は、好ましくは4~12、特に5~7個の環原子を有する；複素環式基(ヘテロシクリル)は、非置換であるか、または1以上の、特に

40

50

1～3個の、置換アルキルおよびオキソ(=O)として上記に規定した置換基からなる群から独立して選択される置換基により置換される；ヘテロシクリルが、特にオキシラニル、アジリニル、アジリジニル、1,2-オキサチオラニル、チエニル(=チオフェニル)、フラニル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアンスレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルフォリニル、(S-オキソまたはS,S-ジオキソ)-チオモルフォリニル、インドリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、特に1,4-ジアゼパニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、クマリール(cumaryl)、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、タルアジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、-カルボリニル、フェナントロリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニル、クロマニル、ベンゾ[1,3]-ジオキソル-5-イルおよび2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]-ジオキシン-6-イルである場合、これらの基の各々は、非置換であるか、または1以上の、好ましくは3までの、置換アルキルとして上記されたものから、アルケニル、例えばC₁-C₇-アルケニルおよびオキソから、特に低級アルキル、とりわけメチルまたはtert-ブチルからなる群から、低級アルコキシ、特にメトキシ、オキソおよびハロからなる群から選択された置換基により置換される。

10

20

30

40

【0024】

非置換または置換された「シクロアルキル」において、シクロアルキルは、好ましくは3～16個の、より好ましくは3～9個の環の炭素原子を有する飽和の一または二環式炭化水素基であり、特にC₃-C₈-シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルまたはシクロ-オクチルであり、1以上の、好ましくは1～3個の、置換アルキルとして記載されたもの、特にC₁-C₇-アルキルおよびヒドロキシから独立して選択された置換基により置換されるか、または(好ましくは)非置換である。

【0025】

非置換または置換「アルカノイル」(またはアルキルカルボニル)において、アルカノイルは、好ましくはホルミル、またはより好ましくはC₂-C₂₀-、さらにより好ましくはC₂-C₇-アルカノイル、例えばアセチル、プロパノイルまたはブチロイルであり、直線または分枝であって、1以上、特に3までの、置換アルキルとして上記したものから独立して選択される置換基により置換されるか、好ましくは上記のとおり非置換であるか、またはホルミル(-CHO)である。それに応じて、非置換または置換「アロイル」において、アロイルは、好ましくはアリール-カルボニル(アリール-C(=O)-)、ここでアリールは上記、例えばベンゾイルまたはナフトイルとして規定され、非置換であるか、または1以上の、好ましくは3までの、アルキルとして上記したものから独立して選択された置換基により置換される。

【0026】

「アミノ-アルキル」(置換アルキルの特定の変形もまた)において、アルキルは、上記に規定したものが好ましく、分枝していないか、または分枝している。アミノ部分は、末端の炭素原子と結合されるのが好ましい。好ましいものは、アミノ-C₁-C₇-アルキル、特にアミノメチルである。

【0027】

「N-モノまたはN,N-二置換アミノアルキル」において、アルキルは、上記に規定

50

したものが好ましく、分枝していないかまたは分枝している。一または二置換アミノ部分は、末端の炭素原子に結合されるのが好ましい。該置換基は、非置換のまたは置換アルキル、特にC₁-C₇-アルキルまたはフェニル-C₁-C₇-アルキル、例えばメチル、エチルまたはベンジル、アシル、特にC₁-C₇-アルカノイル、例えばアセチル、非置換のまたは置換アリール、好ましくは上記したとおりのもの、特にフェニル、非置換のまたは置換アロイル、好ましくは上記したとおりのもの、例えばベンゾイル、および非置換のまたは置換シクロアルキル、好ましくは上記したとおりのもの、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリルから選択されるのが好ましい。

【0028】

「アジド-アルキル」(置換アルキルの特定の変形でもある)において、アルキルは、好ましくは上記に規定したとおりであり、分枝していないか分枝される。アジド部分は、好ましくは末端の炭素原子に結合される。好ましいものは、アジド-C₁-C₇-アルキル、特にアジドメチルである。

10

【0029】

「エステル化ヒドロキシリル」は、好ましくは非置換のまたは置換された(好ましくは、C₁-C₇-)アルキルオキシであって、式中該置換基は、好ましくは置換アルキルとして記載されたもの、好ましくはメトキシまたは3-(2-トリメチルシリル-エトキシ-メトキシ)から独立して選択される；または非置換であるか、または置換アリールオキシである、ここで非置換または置換アリールは上記規定されるとおりである；例えば、置換されたか、または好ましくは非置換のフェニルオキシまたはナフチルオキシの各々である。

20

【0030】

「エステル化ヒドロキシリル」は、好ましくは下記に規定したとおりのアシルを有するアシルオキシであり、より好ましくはC₁-C₇-アルカノイルオキシ、例えばアセトキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、C₁-C₇-アルカンスルホニルオキシ(アルキル-S(O)2-O-)、またはフェニル-またはナフチル-スルホニルオキシ(フェニル-S(O)₂-O-またはナフチル-S(O)₂-O-)である；式中、フェニルは非置換であるか、または例えば1以上の、例えば3までのC₁-C₇-アルキル部分により置換される。

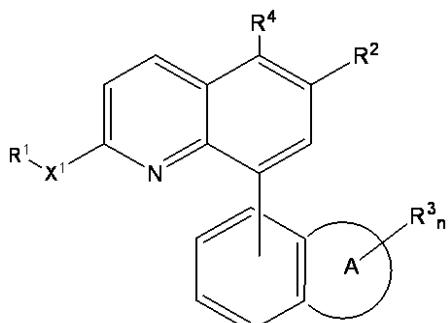
20

【0031】

第一の態様において、本発明は、式(I)

30

【化1】



(I)

40

[式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、フェニル環と縮合したヘテロシクリルを示す；

R¹は、水素とは相違する置換を示す；

R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいヘテロシクリルを示す；

R³は、オキソ(=O)、アミノ、所望により置換されていてもよいアルキルを示す；

R⁴は、水素、アルコキシを示す、

X¹は、直接結合または、所望により-O-、-C(O)-、-N(H)-、-N(低級アルキル)-、アルケンジイルから選択される1以上の基により所望により遮断されるアルカンジイル

50

を示すが、

但し、1以上の該基が存在する場合、2以上の酸素または窒素原子は一体となって結合されない(お互いに隣接する)；

nは、0-3の整数を示す；

但し、2-メチル-8-ナフタレン-キノリンおよび2,2'-ジメチル-[8,8']-ビキノリルの化合物は除かれる]

の化合物またはその塩に関する。

【0032】

好ましい実施態様において、好ましくは独立的、収集的、またはあらゆる組合せにおいて、または下位の組合において、本発明は、遊離の塩形態または酸付加塩形態の式(I)の化合物に関し、式中該置換基は本明細書に規定したとおりである。

10

【0033】

Aは、好ましくは-フェニル環と一体となって結合される-ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、アリール、シクロアルキル、フェニル環と縮合したヘテロシクリルからなる群から選択される部分を示す；該部分は、低級アルキル、ヒドロキシル、オキソからなる群から選択された1以上の置換基により所望により置換されていてもよい。

【0034】

Aは、特に好ましくは-フェニル環と一体となって結合される-ナフタレン、またはテトラロン(特に、5-(3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン))、インドール、オキソインドール、キノリン、(特に、5-キノリン)、2-(1H)キノリノン(=キノリノール)(特に、5-(1H)-キノリン-2-オン)、イソキノリン(特に、8-イソキノリン)、1-(2H)イソキノリノン(=イソキノリノール)からなる群から選択される部分、を示す。

20

【0035】

Aは、さらに特に好ましくは-フェニル環と一体となって結合される-ナフタレン、キノリン(特に、5-キノリン)、イソキノリン(特に、8-イソキノリン)からなる群から選択される部分を示す。

【0036】

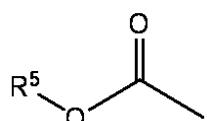
R¹は、有利には、水素とは相違する置換基および非置換アルキルとは相違する置換基を示す。

30

【0037】

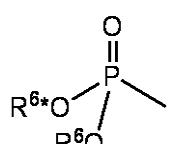
R¹は、好ましくは、以下の群の一つを示す：

【化2】



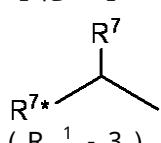
(R¹-1)；

【化3】



(R¹-2)；

【化4】



(R¹-3)

[式中、

40

50

R⁵ は、水素、非置換のアルキル、アリールにより置換されたアルキルを示す；

R⁶ は、水素、非置換のアルキルを示す；

R^{6*} は、水素、非置換のアルキルを示す；

R⁷ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、および

R^{7*} は、水素、カルボキシ、アルコキシカルボニルを示すか、または

R^{7*} および R⁷ は、それらに結合する炭素と一体となって、所望により置換された複素環を示す。

【0038】

好ましくは、R⁷ および R^{7*} は、同時に双方が水素ではない。

10

【0039】

R¹ は、特に好ましくは基(R¹-1)を示す。

【0040】

R¹ は、さらに好ましくは該基(R¹-2)を示す。

【0041】

R² は、好ましくは水素、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロまたはアミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、

該置換基は、(C₁-C₄)-アルキルカルボニル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリールカルボニル、ベンゾキシカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルスルホニルまたは(C₁-C₆)-アルキルカルボニルからなる群から選択される、ここで(C₁-C₆)-アルキルカルボニルの該アルキルは、NH₂、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-アルコキシカルボニルにより置換される、あるいは非置換または置換アリールを表し、該置換基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、アリールにより置換された低級アルキル、低級アルコキシ、アリールにより置換された低級、低級アルク(alk)-ジオキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、トリ(低級アルキル)シリルからなる基から選択される、あるいは非置換または置換ヘテロシクリルを表し、該ヘテロシクリルは、5から10個の環原子を有する一または二環式であり、ここで1から4個の環原子が窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される、該ヘテロシクリルは好ましくはヘテロアリールであり、該置換基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級ハロアルキル、アリールにより置換された低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、トリ(低級アルキル)シリル、オキソからなる群から選択される。

20

【0042】

R² は、特に好ましくは、水素、ヨード、クロロ、ニトロ、またはアミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、該置換基はエトキシカルボニル、メチルスルホニルからなる群から選択されうる、あるいは非置換または置換フェニルを表し、該置換基は、ヒドロキシ、メチル、エチル、イソ-プロピル、tert.-ブチル、トリフルオロメチル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、イソ-プロポキシ、tert.-ブトキシ、ベンゾキシ、アシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、tert.-ブトキシカルボニル、トリメチルシリルから選択される、あるいは非置換ヘテロシクリルまたは1~2個の置換基により置換されたヘテロシクリルを表し、該ヘテロシクリルは、ピロール、ピリジン、ピリミジン、インドール、イソインドール、フラン、チオフェン、1,3-ベンゾジオキソール(特にチオフェン、例えば、2-または3-チオフェン、ピリジン、例えばピリジン-3-イル、ピロール、例えば2-または3-ピロール)からなる群から選択される、該置換基は、ヒドロキシ、メチル、エチル、イソ-プロピル、tert.-ブチル、トリフルオロメチル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、イソ-プロポキシ、tert.-ブトキシ、ベンゾキシ、アシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、tert.-ブトキシカルボニル、トリメチルシリル、オキソからなる群から選択される。

30

【0043】

40

50

R^3 は、好ましくは、水素(または、別の表現をすると $n = 0$ である場合)、オキソ、アミノ、低級アルキル、ヒドロキシリにより置換された低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシを示す。

【0044】

R^3 は、特に好ましくは、オキソ、アミノ、メチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピル、置換メチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピルを示し、該置換基は、ヒドロキシ、低級アセチル、プロパノイル、ブチロイル、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブチロイルオキシからなる群から選択される。

10

【0045】

R^4 は、好ましくは水素、低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ)を示す。

【0046】

R^4 は、特に好ましくは水素を示す。

【0047】

R^5 は、好ましくは水素、低級アルキル、フェニルにより置換された低級アルキル(特に R^5 はベンジル、メチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピルである)を示す。

20

【0048】

R^5 は、特に好ましくは水素、ベンジル、メチル、エチルを示す。

【0049】

R^6 は、好ましくは水素、低級アルキル(特に、メチル、エチル、プロピル、N-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-プロピルである)を示す。

【0050】

R^6 *は、特に好ましくは水素、メチル、エチルを示す。

【0051】

R^7 は、好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、該置換基は、(C_1-C_4)-アルコキシカルボニル、ベンゾキシカルボニル、アミノスルホニル、(C_1-C_4)-アルコキシカルボニル-アミノスルホニル、ベンゾキシカルボニル-アミノスルホニルからなる群から選択される、および

30

R^7 *は、好ましくは水素、カルボキシ、(C_1-C_4)-アルコキシカルボニルを示すか、または

R^7 *および R^7 は、好ましくはそれらに結合する炭素と一体となって、所望により1または2のオキソ基により置換されていてもよい複素環を示す。

【0052】

R^7 は、特に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-置換アミノ、N,N-二置換アミノを示し、該置換基は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンゾキシカルボニル、アミノスルホニル、メトキシカルボニル-アミノスルホニル、エトキシカルボニル-アミノスルホニル、ベンゾキシカルボニル-アミノスルホニルからなる群から選択されるのが好ましく、 R^7 *は、特に好ましくはカルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンゾキシカルボニルを示すか、または

40

R^7 *および R^7 は、特に好ましくは、それらに結合する炭素と一体となって1または2のオキソ基により所望により置換されていてもよい5員の複素環を示し、例えば、 R^7 *および R^7 は、好ましくはそれらに結合する炭素と一体となって、2H-テトラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-3-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル、2-メチル-2H-テトラゾール-3-イルを示す。

50

【0053】

X^1 は、好ましくは直接結合または直鎖または分枝鎖 C_{1-12} アルカンジイルを示し、これは所望により -O-、-C(O)-、-N(H)-、-N(低級アルキル)-、または直鎖または分枝鎖 C_{2-6} アルケンジイルから選択される 1 以上の基により遮断される。

【0054】

X^1 は、特に好ましくは直接結合または -CH=CH- (ビニル) (シス-またはトランス-) またはメタンジイル、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイルからなる群から選択されるアルカンジイルを示し、該アルカンジイルは、-C(O)-、-N(H)- から選択される 1 以上の基により所望により遮断されていてもよい。

【0055】

X^1 は、さらに特に好ましくは、直接結合、ビニル、メタンジイル、1,2-エタンジイルを示す。

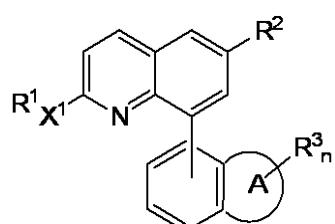
【0056】

n は、好ましくは 0 または 1、最も好ましくは 0 を示す。

【0057】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(I-A)の化合物に関する。

【化5】



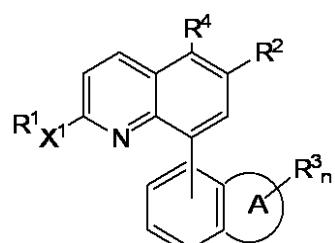
(I-A)

式中、該置換基は本明細書に規定したとおりである。

【0058】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(I-B)の化合物に関する。

【化6】



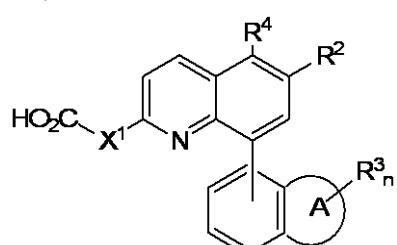
(I-B)

式中、該置換基は、本明細書に規定したとおりであり、 R^4 は水素を示さない。

【0059】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(I-C)の化合物に関する。

【化7】



(I-C)

式中、該置換基は本明細書に規定したとおりである。

【0060】

10

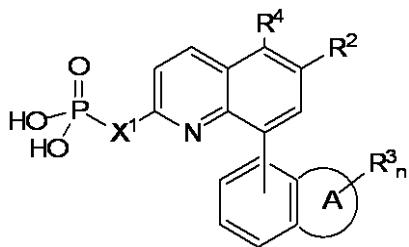
20

30

40

50

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(I-D)の化合物に関する。
【化8】



(I-D)

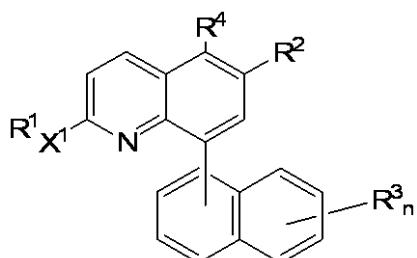
10

式中、該置換基は本明細書に規定したとおりである。

【0061】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(I-E)の化合物に関する。

【化9】



20

(I-E)

式中、該置換基は本明細書に規定したとおりである。

【0062】

本発明は、さらに、式(I)の化合物の医薬上許容し得るプロドラッグに関する。即ち、本発明は、式(I)の化合物の医薬上許容し得るエステルにも関する；特に、式(I)の化合物の低級アルキルエステルに関する。

【0063】

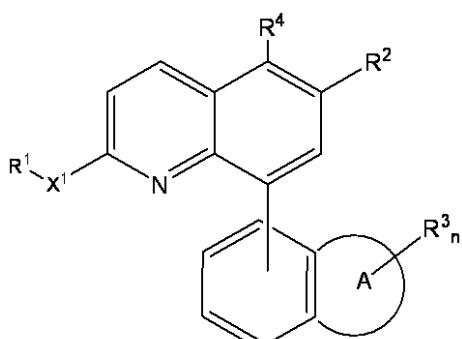
本発明は、さらに、式(I)の化合物の医薬上許容し得る代謝物に関する。本発明は、特に実施態様に示した式(I)の化合物、ならびに実施態様に記載の製造方法に関する。式(I)の化合物は、本明細書全体をとおして記載した有価な薬理学的特性をもつ。他の好ましい実施態様は、本明細書全体または請求の範囲に記載される。本明細書において出典明示により引用文献を本明細書に組み込む。

30

【0064】

第二の態様において、本発明は、式(I')

【化10】



40

(I')

式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、フェニル環に縮合したヘテロシクリルを示す；

R¹は、水素とは相違する置換を示す；R²は、水素、ハロゲン、ニトロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望によ

50

り置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいヘテロシクリルを示す；

R^3 は、オキソ(=O)、アミノ、所望により置換されていてもよいアルキルを示す；

R^4 は、水素、アルコキシを示す、

X^1 は、直接結合であるか、または所望により-O-、-C(O)-、-N(H)-、-N(低級アルキル)-、アルケンジイルから選択された1以上の基により所望により遮断されるアルカンジイルを示す；

n は、0-3の整数である】

の化合物、または医薬として医薬上許容し得るその塩、または医薬上許容し得るそのエステルに関する。 10

【0065】

好みしい実施態様において、本発明は、式(I')の化合物(式中該置換基は、医薬として式(I)の化合物、または医薬上許容し得るその塩、または医薬上許容し得るそのエステルについて規定されたものである)に関する。

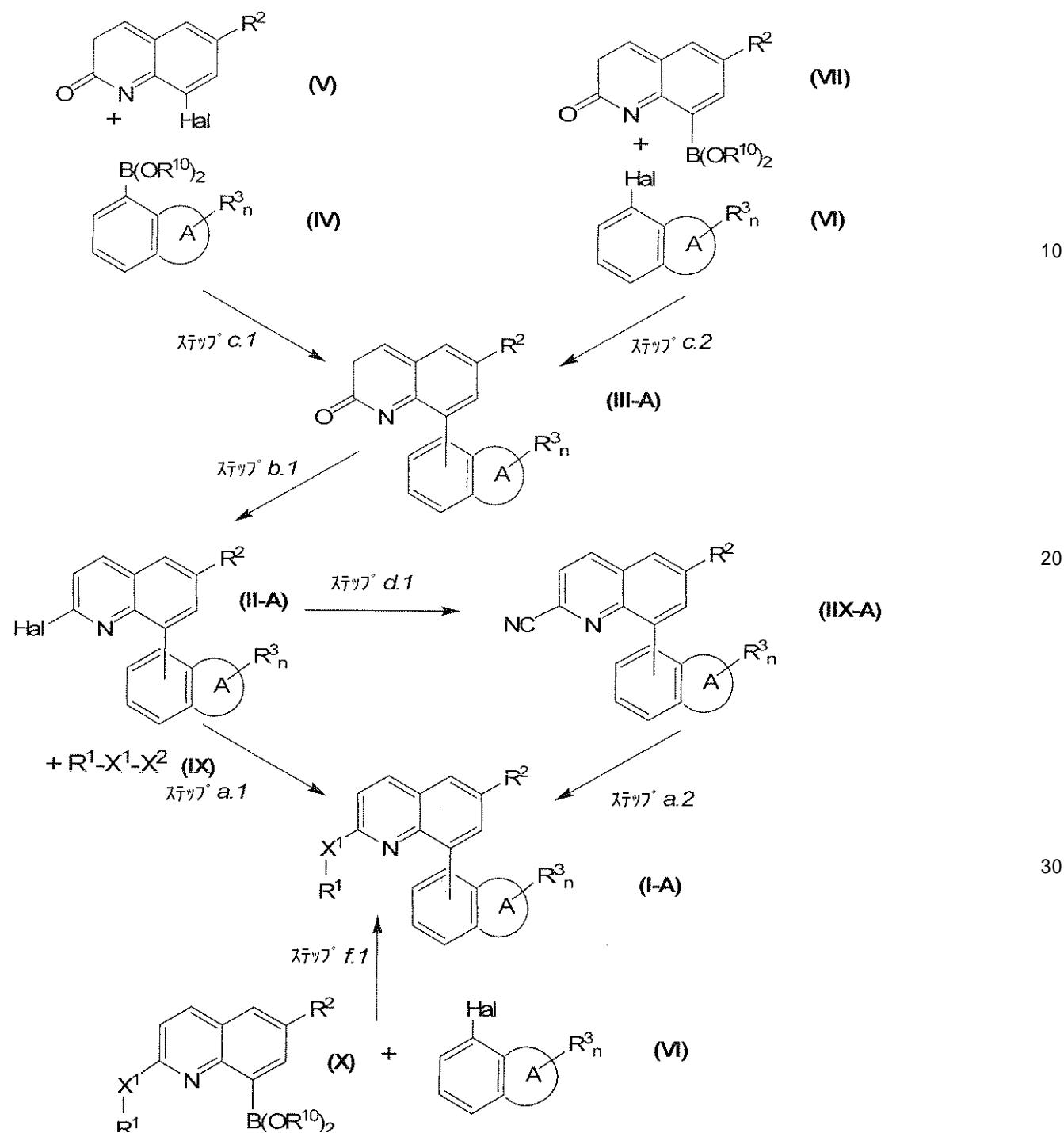
【0066】

さらなる態様において、本発明は、式(I)の化合物およびその中間体の製造方法に関する。それらが新規プロセスを形成する本発明の新規化合物のために、ここで適用しなかつたにもかかわらず、式(I)の化合物は自体既知である。

【0067】

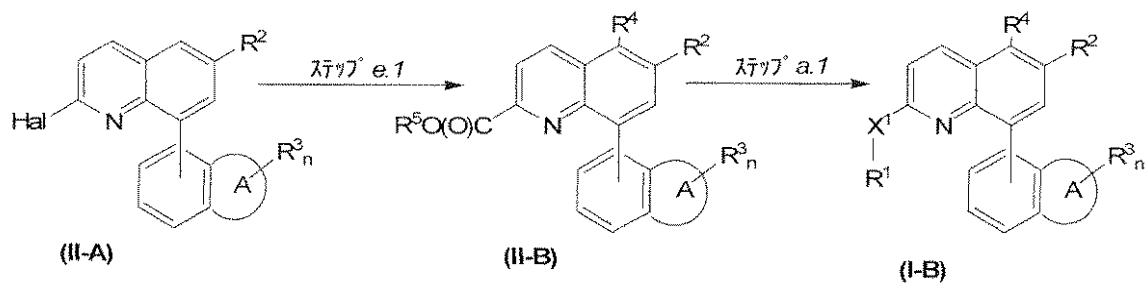
スキーム1：式(I-A)の化合物を得るための合成ストラテジーについての概要；即ち、 R^4 が水素を示す化合物

【化11】



スキーム2：式(I-B)の化合物；即ち、R⁴がアルコキシ(R⁴=R₅O)である化合物：を得るための合成ストラテジーの概要

【化12】



ステップ^{e.1}: + CO_2 + R^5OH , 触媒
ステップ^{a.1}: + $R^1-X^1-X^2$ (IX)

10

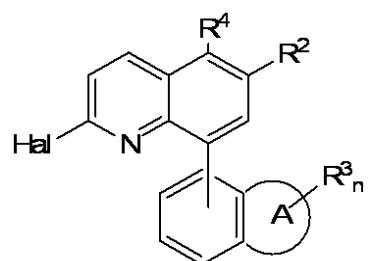
20

【0068】

スキーム1および2は、本発明の調製方法を説明する。即ち、本発明は、式(I)の化合物のための、下記ステップを含む製造方法(製造プロセス)に関する。

方法A：式(I-I)の化合物を、

【化13】



(I-I)

[式中、置換基は、本明細書に規定したとおりであり、Halはハロゲン、特にクロロを示す]

式(I-X)の化合物、

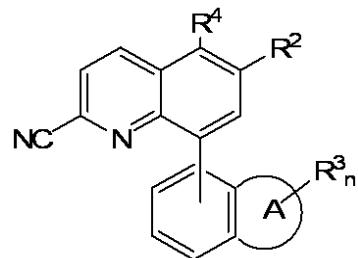
$R^1-X^1-X^2$ (I-X)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、 X^2 は水素または離脱基を示す]；と反応させるステップ；または

30

方法B：式(I-I-X)の化合物を、

【化14】



(I-I-X)

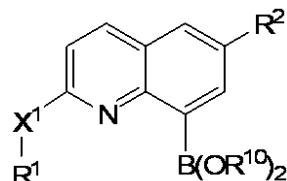
40

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりである]

式(I)の化合物に変換するステップ；または

方法C：式(X)化合物を、

【化15】



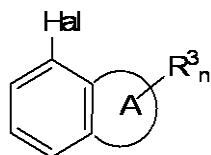
50

(X)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、-B(O R¹ O)₂ はボロン酸またはそのエステルを示す]

式(VI)の化合物

【化16】



10

(VI)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、Halはハロゲン、特にブロモを示す]と、活性化剤、例えば触媒、特に均一系Pd触媒の存在下で反応させるステップ；ならびに

所望により、方法A、方法Bまたは方法Cに従って得られた式(I)の化合物を式(I)の様々な化合物に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られる塩をその様々な塩に変換するステップ、および/または得られ得る式(I)の遊離の化合物をその塩に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られ得るエステルをその遊離の酸に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られ得る異性体を1以上の様々な得られ得る式(I)の異性体から分割するステップ。

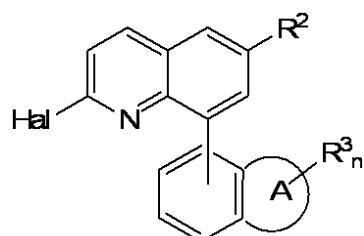
20

【0069】

即ち、本発明は、さらに式(I-B)の化合物の製造方法(製造プロセス)に関する。

ステップe1：式(II-A)の化合物を

【化17】



30

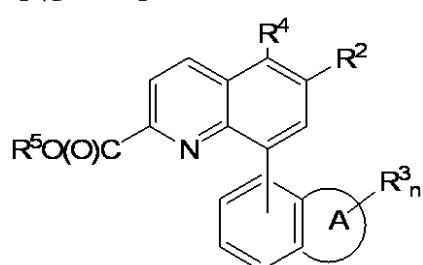
(II-A)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりであり、Halはハロゲン、特にクロロを示す]

アルコールR⁵OH(式中、R⁵は非置換のアルキルを示す)と、

COおよび同種の触媒、例えばPd触媒を反応させて、式(II-B)の化合物を得る

【化18】



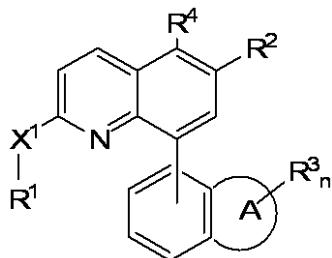
40

(II-B)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりである]、

ステップa.1：式(II-B)の化合物を、所望により精製後、式(I-B)の化合物

【化19】



(I - B)

[式中、該置換基は本明細書に規定したとおりである]に変換すること、

10

所望により、得られる式(I)の化合物を式(I)の様々な化合物へと変換すること、および/または式(I)の化合物の得られる塩をその様々な塩に変換するステップ、および/または得られ得る式(I)の遊離の化合物をその塩に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られ得るエステルをその遊離の酸に変換するステップ、および/または式(I)の化合物の得られ得る異性体を、1以上の様々な式(I)得られ得る異性体に分離するステップ。

【0070】

ステップe.1は、増加したCO圧、例えば1-100bar、好ましくは5-50barにて行われ得る

20

【0071】

反応条件

温度が明細書をとおして示される場合、所定の数値から若干外れるものとして「約」が加えられるべきであり、例えば±10%の変動を許容し得る。全ての反応は、1以上の希釈剤および/または溶媒の存在下において行い得る。出発物質は、等モル量で使用され得る；あるいは、化合物を過剰に使用してもよい、例えば溶媒としての機能または平衡をシフトさせるためまたは一般的に反応速度を加速させるため。反応助剤、例えば、酸、塩または触媒を、反応に要する、および一般的に既知の方法に従って、当分野において既知の好適な量で添加できる。

【0072】

保護基

30

例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノなどである1以上の他の官能基が、式IIまたは任意の前駆体の出発物質において保護される必要があるならば、それらは該反応の一部を担うべきではないか、または該反応を阻害することから、通常、かかる基は、ペプチドの化合物の合成、またセファロスフォリンおよびペニシリン、ならびに核酸誘導体および糖の合成に使用されている基である。保護基は、保護基が一旦除去されると最終化合物中にはもはや存在しない基であるが、置換基として残っている基はここで使用される意味において保護基ではない、開始材料または中間段階で添加されて、最終化合物を得るために除去される。例えば、tert-ブトキシが、式(I)の化合物中に残っていれば、置換基であるが、式(I)の最終化合物を得るために除去されるなら、それは保護基である。

【0073】

該保護基は、前駆体中に既に存在してもよく、望まれていない副反応、例えばアシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解、および同様な反応に対して関与する官能基を保護するものである。これらは、即ち、望ましくない副反応を伴わずに、典型的には酢化分解、プロトン化分解、加溶媒分解、還元、光分解によるか、または例えば生理学的条件と類似した条件のもとでの酵素活性により、容易に除去することができ、それらが最終産物中には存在しないことが、保護基の特徴である。専門家であれば、上記および下記に言及された反応にどの保護基が適切かを知っており、また容易に確定することができる。

40

【0074】

かかる保護基によるこのような官能基の保護、保護基自体、およびその除去反応は、例

50

えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors : E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Joachim Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974のような標準的な引用著作物に述べられている。10

【0075】

さらなる所望の反応および変換

式(I)の化合物は、式(I)の様々な化合物に、例えば本明細書に記載の方法により、特に下記にしたがって変換されてもよい。

【0076】

還元

カルボニル、ヒドロキシ基の還元反応は広く知られている。通常の条件は本明細書に記載したような方法に好適である：水素化ホウ素ナトリウムを用いるカルボニル基の還元は、例えば、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis(Ed : L. Paquette) 2004, J. Wiley & Sons, New York, 中の「水素化ホウ素ナトリウム」に記述されている。TFAの存在のもとでのトリエチルシランを用いるベンジルアルコールの還元は、Tetrahedron Letters, 1993, 34, 1605-1608に記述されており、または次亜リン酸およびヨウ素の組合せを用いるベンジルアルコールの還元は、例えばTetrahedron Letters, 2001, 42, 831-833に記述されており、この文献の内容は参照により組み込まれる。20

【0077】

さらに、式(I)の化合物(式中、カルボキシである置換基が存在する)において、該カルボキシは、例えば、第三級窒素塩基、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンの存在のもと、適切な溶媒中で、例えば、テトラヒドロフランなどの環式エーテル、好ましくは-50~-30の範囲の温度にて、エチルクロロホルムートを用いる第一の処理、その後好適な溶媒または溶媒混合物、例えばメタノールなどのアルコール中で、好ましくは-50~-20、例えば-20~-10の範囲の温度にて還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムを用いる処理により、ヒドロキシメチルに還元され得る。30

【0078】

バックウォルド反応

バックウォルドアミノ化またはバックウォルド-ハートウィグ反応として知られるこの反応は、該分野で一般的に知られている。この反応は、遷移金属、特にCuまたはPd錯体または塩により触媒される；1以上の塩基化合物(例えばアミンまたはアルカリアルコキシド)および1以上の希釈剤(例えば、極性非プロトン性希釈剤)の存在のもとでおこる。さらなる詳細は実施例において見出され得る。40

【0079】

フッ素化

カルボニルおよびヒドロキシ基を対応するフルオロ化合物に変換する方法は、広く知られている。該方法に好適な代表的な条件が記述されている、例えば、J. Org. Chem., 1986, 51, 3508-3513 or J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4189-4192；出典明示により、本明細書に組み込まれる。

【0080】

アルキル化

カルボニル基を、グリニヤール反応を用いて対応するアルキル化ヒドロキシル基に変換できる。この方法に好適な代表的な条件が、例えば、Synthesis, 1981, 585-604に記述50

されている。さらに、カルボニル基を、例えば、Chem. Ber., 1985, 118, 1050-1057に記載されているような多段階法を用いて対応するジアルキル化化合物に変換し得る。さらに、例えばChem. Rev., 1989, 89, 863-927に記述されているようなウィッティヒ・オレフィン化、その後に、例えばOrg. React., 2001, 58, 1-415に記述されているシモンズ・スミス環の回内反応により、カルボニル基を対応するイソピロ(ispiro)シクロプロパン化合物に変換し得る；上記文献の内容は、出典明示により参照して本明細書に組み込む。

【0081】

スズキカップリング

スズキ(ミヤウラ)反応のための反応条件、出発物質および触媒は、この分野では広く知られている。この反応は、通常、ハロゲン誘導体(例えば、式(V)または(VI)の)と有機ボラン(例えば、式(IV)または(VII)の)またはその反応誘導体のパラジウム触媒化クロスカップリングによりおこる。この反応は、K. Jones, M. Keenan, and F. Hibbert [Synlett, 1996, (6), 509-510]に記述した方法と同様にして行い得る。

10

【0082】

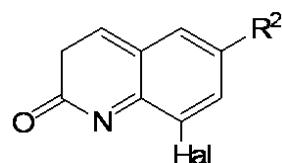
即ち、本発明は、さらに下記方法を含む式(III)の化合物の製造方法に関する。

方法 a)

式(V)の化合物の化合物を、

【化20】

20

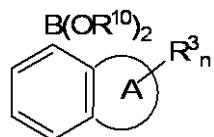


(V)

[式中、該置換基は上記に規定したとおりであり、halはハロゲン、特にプロモを示す]
式(IV)の化合物

【化21】

30



(IV)

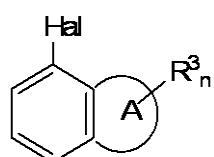
[式中、該置換基は上記に規定したとおりであり、-B(OR^10)2はボロン酸またはそのエステルを表す]、または

方法 b)

式(VI)の化合物を、

【化22】

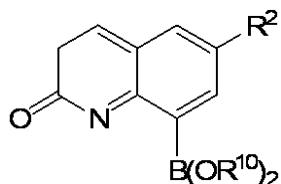
40



(VI)

[式中、該置換基は上記に規定したとおりであり、halはハロゲン、特にプロモを示す]
式(VII)の化合物と反応させる。

【化23】



(VII)

[式中、該置換基は、該置換基は上記に規定したとおりであり、-B(OR¹⁰)₂はボロン酸またはそのエステルを示す；活性化剤の存在のもとで、例えば触媒、特に均一系Pd触媒；および所望により置換基R²またはR³を別の置換基R²またはR³に変換する。]

10

【0083】

さらに、スズキカップリングは、式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)の化合物[式中、R²はハロ、特にヨードを示す]、を、別の式(I)、(II)、(III)、(V)、(VII)の化合物[式中、R²は所望により置換されていてもよいアリールを示す]変換するために有用であり得る。

【0084】

さらに、スズキカップリングは、式(X)化合物を、式(I)の化合物に変換するのに有用であり得る。

【0085】

ハロゲン化

ラクタム化合物をハロゲン化合物に変換するための反応条件、出発物質および触媒は、当分野では広く知られている。この反応は、典型的に、ハロゲン化剤特にP(O)Hal₃、例えばPOCl₃の存在のもとでおこる。

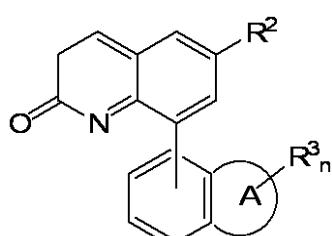
20

【0086】

即ち、本発明は、式(II)の該化合物を得るために下記のステップを含むさらに式(I)の化合物の製造方法に関する；

式(III)の化合物を

【化24】



(III)

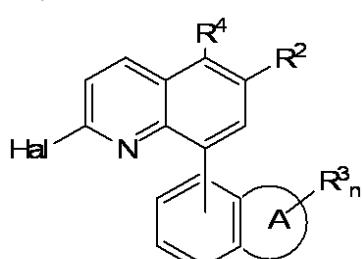
[式中、該置換基は上記に規定したとおりである]

ハロゲン化剤と、所望により希釈剤の存在のもとで、および所望により反応助剤の存在のもとで反応させて、

対応する式(II)の化合物を得るステップ

30

【化25】



(II)

[式中、該置換基は上記に規定したとおりであり、Halはハロゲンを示す]。

40

50

【0087】

また、所望方法におけるステップは、「所望により」、反応中におこるべきでない開始化合物の官能基が、保護されていない形態で存在し得るか、または、例えば本明細書に「保護基」として上記した1以上の保護基により保護され得る。その後、この保護基は、ここに記載した方法のいずれか一つに従って全体的にまたは部分的に除去される。

【0088】

式(I)の化合物と塩形成基との塩は、それ自体公知の方法で製造することができる。すなわち、式Iの化合物の酸付加塩は、酸または適切な陰イオン交換剤と処理することによって得ることができる。二つの酸分子(例えば、式Iの化合物のジハロゲン化物)との塩は、また化合物につき一つの酸分子を有する塩(例えば、モノハロゲン化物)に変換することもできる;これは、加熱溶融するか、または例えば、高温度、例えば、130 ~ 170で高真空のもとで固体として加熱することによって行うことができ、式Iの化合物の分子につき酸の一分子が放出される。塩は、通例、例えば、好適な塩基化合物、例えばアルカリ金属炭酸塩を用いて、アルカリ金属水素炭酸塩、またはアルカリ金属水酸化物(炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムが代表的である)で処理することによって遊離の化合物に変換できる。

10

【0089】

例えば、ジアステレオマーの混合物である立体異性体混合物は、適切な分離方法によってそれ自体公知の方法でその対応する異性体に分離することができる。例えば、ジアステレオマー混合物は、分別結晶、クロマトグラフィー、溶媒分配(solvent distribution)、および同様な手順によってそれぞれのジアステレオマーに分離することができる。この分離は、出発化合物の段階で行ってもよいし、あるいは式I自体の化合物でおこなってもよい。エナンチオマーは、ジアステレオマー塩の形成を介して(例えば、純粋なエナンチオマーキラル酸との塩形成あるいは、クロマトグラフィーによって(例えば、HPLCによって))、キラルリガンドを有するクロマトグラフィーの基質を用いて分離することができる。

20

【0090】

この章で言及された変換に類似した反応もまた、好適な中間体のレベルで行うこともできる(即ち、対応する出発物質の製造において有用である)ということが強調されるべきである。

30

【0091】

出発物質

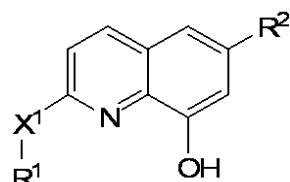
本明細書例えば後記に記載した、当分野では既知の方法または当分野では既知の方法に類似した方法に従って製造することができる式(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(I I X)、(I X)、(X)の出発物質、ならびに他の出発物質(中間体を含む)は、当分野では十分知られおよび/または市販購入し得る。新規出発物質、特に式(I I)、(I I I)および(I I X)の化合物、ならびにその製造方法は、本発明の実施態様のとおりである。好ましい実施態様において、かかる出発物質は使用され、該選択された反応は、好ましい化合物を得ることが出来るよう選択される。

40

【0092】

式(X)化合物は、対応するヒドロキシ化合物(X I)

【化26】



(X I)

、例えばトリフラーートを、所望により希釈剤の存在のもとで、所望により反応助剤の存在のもとで該ボロン酸またはボロン酸エステルに変換することにより得られうる。

50

【0093】

出発物質の合成において、出発物質および後記に示される中間体に示された式中の記号(R^1 、 R^2 、 R^3 、 n など)は、式(I)の化合物または特記した化合物のために示した意味を持つ。

【0094】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に規定した式(I)の化合物の使用に関する。上記したとおり、式(I)および(I')の化合物はFPPS阻害剤であり、そのため医薬品として有用である。

【0095】

さらなる実施態様において、本発明は、

温血動物、特にヒトの処置、好ましくはFPPS依存性障害の処置における使用のための式(I)または(I')の化合物に関する；

FPPS依存性疾患の処置における式(I)の化合物、または医薬上許容し得るその塩の使用に関する；

FPPS依存性疾患の処置において有用な医薬製剤の製造のための式(I)の化合物の使用、または医薬上許容し得るその塩に関する；

式(I)の化合物または医薬上許容し得るその塩を治療上有効量で、かかる処置が特に必要な温血動物、特にヒトに投与することを含む処置方法に関する；

FPPS依存性疾患の該処置のための、式(I)の化合物または医薬上許容し得るその塩、および医薬上許容し得る担体を含む医薬製剤に関する；

式(I)の化合物または医薬上許容し得るその塩を、少なくとも1つの医薬上許容し得る担体物質と混合することを含んでいる、かかる医薬製剤の調製方法に関する。

【0096】

FPPS阻害剤としての本発明の化合物の活性を、リン脂質被覆されたフラッシュプレートを用いる以前に報告された脂肪酸シンターゼアッセイと類似したシンチレーション近接アッセイ原理を用いて試験できる(参照、Weiss DR, Glickman JF (2003) Characterization of Fatty Acid Synthase Activity Using Scintillation Proximity Assay and Drug Development Technologies ; 1 (1-2) : 161-6)。以前のFPPSアッセイ方法は、生成物から基質を分離するために有機抽出：水性抽出を使用していた。これらの方法は、非常に時間がかかり、試験する多数の化合物(20000よりも多い)には適合できない。後記のフラッシュプレート方法は、多数の化合物の迅速な試験を容易にかつ直接することができるというできるという利点を有する。この生成物の形成を、表面に埋包されたシンチレーション物質を含むリン脂質被覆「フラッシュプレート」(trademark、Perkin-Elmer Lifesciences)を用いて検出できる。形成される脂溶性のトリチウム化したFPPがこのプレートに結合するが、トリチウム化したIPPは結合しない。該反応の放射標識した脂溶性生成物は、こうしてトリチウムが近接する場合に光子を放出する「Image FlashPlate」上で捕捉される。さらに、LEADseeker (imager General Electric, Amersham Lifesciences Division, Cardiff, GB) の使用は導入されて、プレートの読み取り時間における顕著な利点および先に引用された脂肪酸シンターゼアッセイ(Weiss Glickman 2003)を超える黄色化合物に由来する干渉低下における顕著な利点を有する。アッセイした化合物の結果を以下に示す。

【0097】

FPPSを阻害するその能力、すなわち一方ではコレステロールの生合成、一方ではタンパク質ファルネシル化により、式(I)の化合物は、とりわけコレステロール生合成関連疾患の処置のため、例えば血中のコレステロールレベルの低下のため、および/または一方ではタンパク質ファルネシル化関連疾患、特に癌または腫瘍疾患などの増殖性疾患の処置のため、または処置用医薬製剤の製造において有用である。また、転移、特にあらゆる癌または腫瘍疾患の骨転移がとりわけ含まれるべきである。式(I)の化合物を、膜結合G_sタンパク質分子の数を低下させることによりコレラ毒素に対する感受性を低下させるために、またGタンパク質の数を低下させることにより百日咳毒素により誘導される咳

10

20

30

40

50

の処置のために使用できる。全てのこれら疾患を、以後 F P P S 依存性疾患という(複数形には単数形、即ち一の疾患のみもまた含まれる)。

【 0 0 9 8 】

後記のまたは上記の用語「使用」が記述される場合(動詞または名詞として)(式(I)の化合物の使用または医薬上許容し得るその塩に関連し、およびそれらの使用方法などと同等の本発明の実施態様)、これには本発明の 1 以上の下記実施態様の各々を包含する: F P P S 依存性疾患の該処置における使用、F P P S 依存性疾患の該処置における医薬組成物の製造のための使用、F P P S 依存性疾患の該処置における 1 以上の式(I)の化合物の使用方法、F P P S 依存性疾患の該処置のための 1 以上の式(I)の化合物を含む医薬製剤の使用、F P P S 依存性疾患の該処置のための医薬製剤の製造方法、好ましくはかかる処置に即時使用できるように含む(例えば、指示書(例えば、添付文書など)、製剤、適切な調製物、特定の使用のための適応、カスタマイズなど)、および本明細書の上記または下記に記述したかかる調製物および / または全ての他の予防薬または治療的使用のための式(I)の化合物の使用、式(I)の化合物を投与することを含む処置方法、適切かつ便利に特記がなければ F P P S 依存性疾患の該処置のための 1 以上の式(I)の化合物を投与することを含む処置方法およびタンパク質キナーゼ依存性疾患の処置における使用のための 1 以上の式(I)の化合物。特に、式(I)の化合物の「使用」のために好ましい処置されるべき疾患は、本明細書に記載した F P P S 依存性疾患 [「依存性」とは、「の活性に」依存することを意味し、「単に依存する」だけでなく、「サポートされる」ことも意味し、例えば F P P S 活性がその他の(例えば、前記)調節メカニズムを理由とする直接または間接的な特定の生理学的状況において絶対的に不十分である場合] から、特に本明細書に記載した増殖性疾患から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 9 】

強力な F P P S 阻害剤として式(I)の化合物の特性を基にして、式(I)の化合物が、新生疾患の処置のために、例えば癌および腫瘍(特に、固形腫瘍だけでなく白血病、良性腫瘍または特に悪性腫瘍も)、例えば、脳、腎臓、肝臓、副腎の腺、膀胱、乳房、胃、胃の腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺、腫瘍または甲状腺の癌腫、肉腫、グリア芽腫、多発性骨髄腫または胃腸の癌、特に結腸癌腫または結腸直腸腺腫または頭頸部癌、新生組織形成、上皮特性の新生組織形成またはリンパ腫、ならびに骨髄腫、特に多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、A M L(急性骨髄性白血病)、A M M(脈管形成骨髄様化生)、中皮腫、神経膠腫およびグリア芽腫、または骨癌の処置のために、特に好適である。

【 0 1 0 0 】

一方で、式(I)の化合物は、コレステロール生合成関連疾患、例えば血中のコレステロールレベルの低下のため、例えばアテロ - ム性動脈硬化症、胆石、特に胆石症、脂肪石灰化肉芽腫症、高コレステロール血症、リポタンパク過剰血症、コレステリン結晶塞栓症、心筋感染、脳梗塞、狭心症、および / または同様のものの処置(予防を含め)するため、他の処置(予防薬も含め)対策と共に予備的処置としても特に適切である。

【 0 1 0 1 】

さらに、本明細書に開示された活性のために、式(I)の化合物は、骨粗鬆症を含めた一般的な骨量の減少または炎症関連型の骨量の減少、リウマチ性の関節炎を含めた関節炎、骨関節炎およびパジェット疾患を処置するために特に適切である。

【 0 1 0 2 】

本発明は、式(I)の化合物を含む医薬組成物、F P P S 依存性疾患、特に上記した好ましい疾患の治療的(本発明のより広い態様において、予防においても)処置または処置方法におけるその使用、医薬製剤およびその製造における使用のための化合物、特この使用のための化合物、かかる疾患の処置における式(I)の化合物の使用方法に関する。

【 0 1 0 3 】

また、本発明は、イン・ビボで式(I)の化合物にそれ自体が変換する式(I)の化合物のプロドラッグ、特にエステルに関する。式(I)の化合物に対するあらゆる言及は、適切にかつ便利に式(I)の化合物の対応するプロドラッグもまた指すものとして理解さ

れるべきである。

【0104】

本発明の医薬的に許容し得る化合物は、有効成分として、例えば1以上の無機または有機、固体または液体、医薬上許容(担体物質)と共に、または混合物中に有効量の式(I)の化合物または医薬上許容し得るその塩を含む医薬組成物中に存在するか、または該医薬組成物の製造に用いられてもよい。

【0105】

本発明は、予防的または特に治療上(記載の疾患に対して)有効量の本発明の式(I)の化合物、またはその互変異性体または医薬上許容し得るその塩を、特に、上記疾患のうちの一つにより、かかる処置が必要なヒトなどの温血動物に投与することを含む、FPPS依存性疾患および/または増殖性疾患の阻害に応答する疾患の処置方法に関する。 10

【0106】

さらに、本発明は、FPPS依存性疾患、特に増殖性疾患またはコレステロール生合成関連障害の処置のための医薬製造における、本明細書の定義にしたがう化合物、またはその医薬上許容される塩または水和物または溶媒和物の使用を提供する。

【0107】

本発明は、ここで疾患がFPPSの阻害に応答する(価値のある方法において、例えば、完全な治癒または回復まで、1以上のその兆候の部分的または完全な排除)場合、特にFPPSが、(他の調節メカニズムの状況にて)正常な活性(例えば、構成的)活性よりも、不適切に高いかまたはより好ましくは高い活性を示す場合の、1以上の上記および下記疾患の処置における式(I)の化合物の使用(または、式Iの化合物を含む医薬製剤)に関する。 20

【0108】

さらなる態様において、本発明は、式(I)の化合物と1以上の他の治療上活性な薬剤との組合せに関する。即ち、式(I)の化合物は、単独または1以上の他の治療剤と組み合わせて投与されることができる。固定した組合せ物の形態、または本発明の化合物および1以上の他の治療剤の投与形態をとる可能な併用治療は、調整されるか、またはお互い独立した組合せ物、または固定した組合せ物および1以上の他の治療剤との併用投与が提供される。

【0109】

式(I)の化合物は、さらにまたは加えて、特に腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫治療、外科的介入と組み合わせて、またはこれらの組合せで投与され得る。長期治療は、上記に述べられているように、他の処置手段との状況の中で補助療法として同様に可能である。他の可能性のある処置は、がんの退縮、または例えば危険な患者の一様な予防的化学療法後の患者の状態を維持するための治療である。 30

【0110】

式(I)の化合物はまた他の抗増殖剤と組み合わせて使用し得る。このような抗増殖剤は、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化剤；アルキル化剤；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物代謝拮抗剤；白金化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性をターゲティング/減少する化合物および別の抗血管形成化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、減少または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン；メチオニニアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホン酸誘導体；カテプシンK誘導体；生物学的応答修飾剤；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼ阻害剤；Ras発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性物の処置に使用される化合物；Fit-3の活性を標的、減少または阻害する化合物；Hsp90阻害剤、例えば、17-AAG(17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC₃₀₅₀₇)、17-DMAG(17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシ-ゲルダナマイシン、NSC₀₇₅₄₅)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010(Con 40

forma Therapeuticsより) ; テモゾロマイド(TEMODAL(登録商標)) ; キネシン紡錘体タンパク質阻害剤、例えば、SB715992またはSB743921(GlaxoSmithKlineより)、またはペントミジン/クロロプロマジン(CombinatoRx) ; MEX阻害剤、例えばARRY142886(Array PioPharma)、AZD6244(AstraZeneca)、PD181461(Pfizer)、ロイコボリン、EDG結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、S-アデノシルメチオニンデカルボキシダラーゼ阻害剤s、抗増殖性抗体または他の化学療法用化合物を含むが、これらに限定されない。さらに、あるいはまたはさらに、それらは、他の腫瘍処置の手法と組合せて使用することもできる、手術、電離放射線、光線力学的治療、移植、例えばコルチコステロイド、ホルモンと共に、またはそれらは放射線増感剤として使用され得る。また、抗増殖性処置において、抗炎症性薬剤との組合せが含まれる。

10

20

30

40

50

【0111】

本明細書で使用する「アロマターゼ阻害剤」なる用語は、エストロゲン産生、すなわち、各々基質アンドロステンジオンおよびテストステロンからエストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。該用語は、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン；および、特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば、AROMASINの商品名として市販される形態で投与できる。フォルメスタンは、例えば、LENTARONの商品名として、例えば市販される形態で投与できる。ファドロゾールは、例えば、AFEMAの商品名として市販される形態で投与できる。アナストロゾールは、例えば、ARIMIDEDEXの商品名として市販される形態で投与できる。レトロゾールは、例えば、FEMARAまたはFEMARの商品名として市販される形態で投与できる。アミノグルテチミドは、例えば、ORIMETENの商品名として市販される形態で投与できる。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にホルモン受容体陽性腫瘍、例えば、胸部腫瘍の処置に有用である。

【0112】

本明細書で使用する「抗エストロゲン」なる用語は、エストロゲンの作用とエストロゲン受容体レベルで拮抗する化合物に関する。該用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェンヒドロクロライドを含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば、NOLVADEXの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。ラロキシフェンヒドロクロライドは、例えば、EVISTAの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。フルベストラントは、米国特許4,659,516に記載の通り製剤でき、またはそれは、例えば、FASLODEXの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組み合わせは、特にエストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば、胸部腫瘍の処置に有用である。

【0113】

本明細書で使用する「抗アンドロゲン」なる用語は、アンドロゲンホルモンの生物学的作用を阻害できる全ての物質に関し、ビカルタミド(CASODEX)を含むが、それに限定されず、それは例えば、米国特許4,636,505に記載の通り製剤できる。

【0114】

本明細書で使用する「ゴナドレリンアゴニスト」なる用語は、アバレリクス、ゴセレリンおよびゴセレリンアセテートを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは米国特許4,100,274に記載され、例えば、ZOLADEXの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。アバレリクスは、例えば米国特許5,843,901に記載の通り製剤できる。

【0115】

本明細書で使用する「トボイソメラーゼI阻害剤」なる用語は、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテカン(camptothecian)およびその類似体、9-ニトロカン

プロテシンおよび巨大分子カンプトテシン接合体 P N U - 1 6 6 1 4 8 (W O 9 9 / 1 7 8 0 4 の化合物 A 1) を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、 C A M P T O S A R の商品名として、例えば市販の形態で投与できる。トポテカンは、例えば、 H Y C A M T I N の商品名として、例えば市販の形態で投与できる。

【 0 1 1 6 】

本明細書で使用する「トボイソメラーゼII阻害剤」なる用語は、アントラサイクリン類、例えばドキソルビシン(リポソーム製剤、例えば、CAELYXを含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、アントラキノン類ミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにボドフィロトキシン類エトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば、ETOPOPHOSの商品名として、例えば市販の形で投与できる。テニポシドは、例えば、VM 2 6 -BRISTOLの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。ドキソルビシンは、例えば、ADRIBLASTINまたはADRIAMYCINの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。エピルビシンは、例えば、FARMORUBICINの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。イダルビシンは、例えば、ZAVEDOSの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。ミトキサントロンは、例えば、NOVANTRONの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。

【 0 1 1 7 】

本明細書で使用する「微小管活性化剤」なる用語は、微小管安定化剤、微小管脱安定化剤および微小管重合化阻害剤に関し、タキサン類、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル；ビンカアルカロイド、例えば、ビンプラスチン、とりわけビンプラスチヌルフェート；ビンクリスチン、とりわけビンクリスチヌルフェートおよびビノレルビン；ディスコデルモライド；コルヒチン；およびエポチロンおよびその誘導体、例えば、エポチロン B または D またはその誘導体を含むが、これらに限定されない。パクリタキセルは、例えば、TAXOLとして、例えば市販の形態で投与できる。ドセタキセルは、例えば、TAXOTEREの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。ビンプラスチヌルフェートは、例えば、VINBLASTIN R.Pの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。ビンクリスチヌルフェートは、例えば、FARMISTINの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。ディスコデルモライドは、例えば、米国特許 5,010,099 に記載の通りに得ることができる。また含まれるのは、W O 9 8 / 1 0 1 2 1 、米国特許 6,194,181 、W O 9 8 / 2 5 9 2 9 、W O 9 8 / 0 8 8 4 9 、W O 9 9 / 4 3 6 5 3 、W O 9 8 / 2 2 4 6 1 および W O 0 0 / 3 1 2 4 7 に記載のエポチロン誘導体である。とりわけ好ましいのはエポチロン A および / または B である。

【 0 1 1 8 】

本明細書で使用する「アルキル化剤」なる用語は、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはGladel)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、CYCLOSTINの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。イフォスファミドは、例えば、HOLOXANの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。

【 0 1 1 9 】

本明細書で使用する「ヒストンデアセチラーゼ阻害」または「H D A C 阻害剤」なる用語は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、かつ抗増殖性活性を有する化合物に関する。これは、W O 0 2 / 2 2 5 7 7 に記載の化合物、とりわけ N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[(2 - ヒドロキシエチル) [2 - (1 H - インドル - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペニアミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドル - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペニアミドおよびその薬学的に許容される塩を含む。さらにとりわけスペロイルアニリドヒドロキサム酸(S A H A)を含む。

【 0 1 2 0 】

本明細書で使用する「抗新生物代謝拮抗剤」なる用語は、5 - フルオロウラシルまたは 5 - F U ；カベシタビン；ゲムシタビン；D N A 脱メチル化剤、例えば 5 - アザシチジンお

10

20

30

40

50

およびデシタピン；メトレキサートおよびエダトレキサート；および葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドを含むが、これらに限定されない。カペシタピンは、例えば、XELODAの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。ゲムシタピンは、例えば、GEMZARの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。

【0121】

本明細書で使用する「白金化合物」なる用語は、カルボプラチニン、シスプラチニン、シスプラチナムおよびオキサリプラチニンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチニンは、例えば、CARBOPLATの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。オキサリプラチニンは、例えば、ELOXATINの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。

【0122】

本明細書で使用する「タンパク質または脂質キナーゼ活性をターゲティング／減少する化合物」；または「タンパク質または脂質ホスファターゼ活性」；または「さらなる抗血管形成化合物」なる用語は、タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤を含むが、これらに限定されず、例えば、下記である

a) 血小板由来増殖因子-受容体(PDGFR)の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばPDGFRの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけPDGFR受容体を阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111；

b) 繊維芽細胞生長因子-受容体(FGFR)の活性を標的、減少または阻害する化合物；

c) インシュリン様増殖因子受容体I(IGF-I R)の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばIGF-I Rの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけIGF-I R受容体を阻害する化合物、例えばWO02/092599に記載のこのような化合物、またはIGF-I受容体またはその増殖因子の細胞外ドメインを標的とする抗体；

d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーまたはエフリンB4阻害剤の活性を標的、減少または阻害する化合物；

e) Ax1受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物；

f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物；

g) Kit / SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物；

h) C-kit受容体チロシンキナーゼ-(PDGFRファミリーの一部)の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばc-kit受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけc-kit受容体を阻害する化合物、例えば、イマチニブ；

i) c-Ab1ファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物(例えば、BCR-Ablキナーゼ)および突然変異体の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばc-Ab1ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、ノロチニブ(AMN107)；PDI80970、AG957、NSC680410(ParkDavisから)またはダサチニブ(BMS-354825)；

j) タンパク質キナーゼC(PKC)のメンバーおよびセリン／スレオニンキナーゼのRafファミリー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/AktおよびRas/MAPKファミリーメンバー、および／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけ米国特許5,093,330に記載のスタウロスボリン誘導体、例えばミドスタウリン；さらなる化合物の例は、例えば、UCN-01；サフィンゴル；BAY43-9006；Bryostatin 1；Perifosine；Ilmofosine；RO318220およびRO320432；GO6976；Sis3521；LY333531/LY3791

10

20

30

40

50

96 ; イソキノリン化合物、例えばWO 00 / 09495に記載のもの；FTI；PDI 184352またはQAN697(P13K阻害剤)またはAT7519(CDK阻害剤)を含む；

k) タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば、メシリ酸イマチニブ(GLEEVEC)またはチロホスチン(tyrphostin)を含む、タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的、減少または阻害する化合物。チロホスチンは、好ましくは低分子量(Mr < 1500)化合物、またはその薬学的に許容される塩、とりわけベンジリデンマロニトリルクラスまたはS-アリールベンゼンマロニトリルから選択される化合物またはニ基質キノリンクラスの化合物、さらにとりわけチロホスチンA 23 / RG - 50810、AG99、チロホスチンAG213、チロホスチンAG1748、チロホスチンAG490、チロホスチンB44、チロホスチンB44(+エナンチオマー、チロホスチンAG555、AG494、チロホスチンAG556、AG957およびアダホスチン(4-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ)-安息香酸アダマンチルエステル、NSC680410、アダホスチンから成る群から選択される任意の化合物；および

1) 受容体チロシンキナーゼ(ホモ - またはヘテロ - 二量体としてのEGFR、Erbb2、Erbb3、Erbb4)およびその突然変異体の上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけEGF受容体チロシンキナーゼファミリー、例えばEGF受容体、Erbb2、Erbb3およびErbb4のメンバーを阻害する、またはEGFまたはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、特に、WO 97 / 02266(例えば、実施例39の化合物)またはEP0564409、WO 99 / 03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722；EP0837063、米国特許5,747,498、WO 98 / 10767、WO 97 / 30034、WO 97 / 49688、WO 97 / 38983およびとりわけ、WO 96 / 33980(例えば、化合物CP358774として既知の化合物)、WO 96 / 33980(例えば、化合物ZD1839)、およびWO 95 / 03283(例えば、化合物ZM105180、例えば、トラスツマブ(HERCEPTIN(登録商標))、セツキシマブ、イレッサ、タルセバ、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3)に一般的におよび具体的に記載の化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；およびWO 03 / 013541に記載の7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体；c-Met受容体の活性をターゲティング、減少または阻害する化合物、例えばc-Metの活性を標的、減少または阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的とするか、HGFに結合する抗体である。

【0123】

さらに、抗血管新生化合物は、その活性について、例えば、タンパク質または脂質キナーゼ阻害と無関係の別のメカニズムを有する化合物、例えば、サリドマイド(THALOMID)およびTNF-470を包含する。

【0124】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、またはCDC₂5の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体である。

【0125】

細胞分化過程を誘導する化合物は、例えばレチノイン酸、-、-または-トコフェロールまたは-、-または-トコトリエノールである。

【0126】

本明細書で使用するシクロオキシゲナーゼ阻害剤なる用語は、例えば、COX-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELBREX)、ロフェコキシブ(VIOXX)、エトリコキシブ、バルデコキシブま

10

20

30

40

50

たは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば、5-メチル-2-(2'-クロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸またはルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

【0127】

本明細書で使用する「N-ビスホスホン酸誘導体」なる用語は、3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸(パミドロン酸)、例えば、パミドロネート(APD)；3-(N,N-ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸、例えば、ジエチル-APD；4-アミノ-1-ヒドロキシブタン-1,1-ジホスホン酸(アレンドロン酸)、例えば、アレンドロネート；1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ)-プロピリデン-ビスホスホン酸、イバンドロン酸、例えば、イバンドロネート；6-アミノ-1-ヒドロキシヘキサン-1,1-ジホスホン酸、例えば、アミノ-ヘキシル-BP；3-(N-メチル-N-N-ペンチルアミノ)-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸、例えば、メチル-ペンチル-APD(=BM 21.0955)；1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸、例えば、ゾレドロン酸；1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エタン-1,1-ジホスホン酸(リセドロン酸)、例えば、そのN-メチルピリジニウム塩を含めたリセドロネート、例えばN-ヨウ化メチルピリジニウム、例えばNE-10244またはNE-10446；3-[N-(2-フェニルチオエチル)-N-メチルアミノ]-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸；1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1,1-ジホスホン酸、例えば、EB 1053(Leo)；1-(N-フェニルアミノチオカルボニル)メタン-1,1-ジホスホン酸、例えば、FR 78844(Fujisawa)；5-ベンゾイル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾール-3,3-ジホスホン酸テトラエチルエステル、例えば、U-81581(Upjohn)；および1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸、例えばYM 529、特にエチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を含むが、これらに限定されない。「エチドロン酸」は、例えば、DIDRONELの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。「クロドロン酸」は、例えば、B0 NEFOSの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。「チルドロン酸」は、例えば、SKELIDの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。「パミドロン酸」は、例えば、AREDIATMの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。「アレンドロン酸」は、例えば、FOSAMAXの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。「イバンドロン酸」は、例えば、BONDTRANATの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。「リセドロン酸」は、例えば、ACTONELの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。「ゾレドロン酸」は、例えば、ZOMETAの商品名として、例えば市販の形態で投与できる。上記した全てのN-ビスホスホン酸誘導体は、文献から十分知られている。これには、その製造が含まれる(例えば、EP-A-513760、pp.13-48を参照されたい)。例えば、3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸は、例えば米国特許第3962432号に記載のとおりに製造され、またその二ナトリウム塩は、米国特許第4,639,338および4,711,880号に記載のとおりに製造され、ならびに1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸は、例えば、米国特許第4939130に記載のとおりに製造される。また、米国特許第4777163および4687767も参照されたい。

【0128】

本明細書で使用する「カテプシンK阻害剤」なる用語は、米国特許第6353017B1およびWO 03/020278A1に例示されたものを包含するが、これに限定しない。

【0129】

本明細書で使用する「mTOR阻害剤」なる用語は、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)を阻害し、かつ抗増殖性活性を有する化合物、例えばシロリムス(Rapamune(登録商標))、エベロリムス(CerticanTM)、CCI-779およびABT578に関する。

【0130】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する「ヘパラナーゼ阻害剤」なる用語は、硫酸ヘパリン分解を標的、減少または阻害する化合物に関する。該用語は、P I - 88を含むが、これに限定されない。

【0131】

本明細書で使用する「生物学的応答修飾剤」は、リンホカインまたはインターフェロン、例えば、インターフェロンに関する。

【0132】

本明細書で使用する「Ras発癌性アイソフォームの阻害剤」(例えば、H-Ras、K-RasまたはN-Ras)なる用語は、Rasの発癌性活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)に関する。

10

【0133】

本明細書で使用する「テロメラーゼ阻害剤」なる用語は、テロメラーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。テロメラーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えば、テロメスタチンである。

【0134】

本明細書で使用する「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」なる用語は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えば、ベンガミドまたはその誘導体である。

20

【0135】

本明細書で使用する「プロテアソーム阻害剤」なる用語は、プロテアソームの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。プロテアソームの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えば、ボルテゾミド(VelcadeTM)およびMLN341を含む。

【0136】

本明細書で使用する「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または(「MMP阻害剤」)なる用語は、コラーゲンペプチド模倣性および非ペプチド模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤バチマスタッフおよびその経口利用可能類似体マリマスタッフ(BB-2516)、プリノマスタッフ(AG3340)、メタスタッフ(NSC683551)BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

30

【0137】

本明細書で使用する「血液学的悪性物の処置に使用する薬剤」なる用語は、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、FMS様チロシンキナーゼ受容体(F1t-3R)の活性を標的、減少または阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン(ar-a-c)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば、未分化リンパ腫キナーゼを標的、減少または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

40

【0138】

FMS様チロシンキナーゼ受容体(F1t-3R)の活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけF1t-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、PKC412、ミドスタウリン、スタウロスボリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

【0139】

本明細書で使用する「HSP90阻害剤」なる用語は、HSP90の内因性ATPase活性を標的、減少または阻害する化合物；HSP90クライアントタンパク質を、ユビキチンプロテアソーム経路を介して分解、標的減少または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPase活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけHSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質または抗

50

体、例えば、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体、他のゲルダナマイシン関連化合物、ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。

【0140】

本明細書で使用する「抗増殖性抗体」なる用語は、トラスツマブ(HerceptinTM)、トラスツマブ-DM1、エルビタックス、ベバシズマブ(AvastinTM)、リツキシマブ(Rituxan^{登録商標})、PRO64553(抗CD40)および2C4抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、例えば、完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全な抗体から形成される多特異性抗体、および所望の生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

10

【0141】

急性骨髄性白血病(AML)の治療のために、式(I)の化合物は、標準白血病治療と組み合わせて、とりわけAMLの処置に使用される治療と組み合わせて、使用できる。特に、式(I)の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および/またはAMLの処置に有用な他の薬剤、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチニンおよびPKC412と組み合わせて投与できる。

【0142】

本明細書で使用する「抗白血病化合物」なる用語は、例えばAra-C、ピリミジンアナログを包含し、これはデオキシシチジンの2'- -ヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体である。また、ヒポキサンチン、6-メルカプトプリン(6-MP)およびフルダラビンリン酸塩のプリンアナログを包含する。

20

【0143】

ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、例えば、酪酸ナトリウムおよびスペロイルアニリドヒドロキシアミド酸(SAHA)の活性を、標的、低下または阻害する化合物は、ヒストンデアセチラーゼとして知られる酵素の活性を阻害する。特定のHDAC阻害剤には、MS275、SAHA、FK228(かつてはFR901228)、トリコスタチンAおよび米国特許第6552065号に開示された化合物、特にN-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペニアミド、または医薬上許容し得るその塩およびN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペニアミド、または医薬上許容し得るその塩(特に乳酸塩)が挙げられる。

30

【0144】

本明細書にて使用したようなソマトスタチン受容体拮抗剤は、ソマトスタチン受容体、例えば、オクトレオチドおよびSOM230を標的、低下または阻害する化合物をいう。

【0145】

腫瘍細胞損傷化の手段とは、例えば電離放射線(ionizing radiation)などの手段をいう。上記および下記に言及する「電離放射線」という用語は、電磁波(X線およびガンマ線のような)または粒子(アルファおよびベータ粒子のような)として生じる電離放射線を意味する。電離放射線は、放射線療法で提供され、そしてこの分野で知られているが、これには限定されない。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)参照。

40

【0146】

本明細書で使用されている「EDG結合剤」という用語は、FTY720のようなリンパ球再循環を調節する免疫抑制剤類を意味する。

【0147】

「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」という用語は、ピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログを意味し、フルダラビンおよび/またはシトシンアラビノシド(arac)、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン

50

(特に、A L L に対する a r a - C と組み合わせて)および/またはペントスタチンを含むが、これらには限定されない。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、特にヒドロキシウレアまたは2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、例えば、Nandy et al. *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)に言及されているP L - 1、P L - 2、P L - 3、P L - 4、P L - 5、P L - 6、P L - 7またはP L - 8である。

【0148】

本明細書で使用されている「S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤」いう用語には、米国特許5,461,076に開示されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0149】

また、特に、WO 98 / 35958に開示されているVEGFの化合物類、タンパク質類またはモノクローナル抗体類であって、例えば、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたは医薬上許容し得るその塩、例えば、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその医薬上許容し得る塩、例えば、コハク酸塩、またはWO 00 / 09495、WO 00 / 27820、WO 00 / 59509、WO 98 / 11223、WO 00 / 27819およびEP 0769947に開示されている; Prewett et al., *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); およびMordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)に述べられているもの; WO 00 / 37502およびWO 94 / 10202に開示されている; O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)に述べられているアンジオスタチン(ANGIOSTATIN); O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)に述べられているエンドスタチン(ENDOSTATIN); アントラニル酸アミド; ZD 4190; ZD 6474; SU 5416; SU 6668; ベバシズマブ; または抗VEGF抗体または抗VEGF受容体抗体、例えば、rhuma bおよびRHUFab、VEGFアブタマー、例えば、マクゴン; FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、アンジオザイム(Angiozyme)(RPI-4610)およびベバシズマブ(アバストチン(Avastin)(商標))も含まれる。

20

【0150】

本明細書で使用されている光線力学療法は、がんを処置または防止するための光感受性化合物と呼ばれているある薬物を使用する療法を意味する。光線力学療法の実例には、例えば、ビスダイン(VISUDYNE)およびポルフィミーナトリウムのような化合物を用いる処置が含まれる。

30

【0151】

本明細書で使用されている血管新生抑制ステロイドは、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11--エピヒドロコチゾール(11--epihydrocortisol)、コルテキソロン、17--ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンのような血管新生をブロックし、または阻害する化合物を意味する。

40

【0152】

コルチコステロイドを含むインプラントは、例えば、フルオシノロン、デキサメタゾンのような化合物を意味する。

【0153】

他の化学療法化合物には、植物アルカロイド、ホルモン性化合物およびアンタゴニスト; 好ましくは、リンホカインまたはインターフェロンである生物学的応答調整剤; アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体; shRNAまたはsiRNA; または種々の化合物または別のまたは知られていない作用メカニズムを有している化合物が含まれるが、これらには限定されない。

【0154】

50

コード番号、一般または商標名によって特定化されている活性化合物の構造は、標準的な大要の現行版である "The Merck Index" からまたはデータベース類、例えば、Patents International(例えば、IMS World Publications)から得ることができる。

【0155】

式(I)の化合物と組み合わせて用いることができる上記に記載した化合物は、本技術分野で述べられている(例えば、上記に引用されている文献中で)ように製造し、そして投与することができる。

【0156】

「組み合わせ」は、一つの投与単位形態の固定化された組み合わせか、または式(I)の化合物および組み合わせパートナーを、独立して同時にもしくは特に組み合わせパートナーが、協力的、例えば相乗効果を示すことが可能である時間間隔内に別々に投与し得る組み合わせ投与のための複数パートのキットのいずれか意味する。

10

【0157】

本発明はまた、本明細書に規定されている式(I)の化合物、そのN-オキシドまたはその互変異性体、またはかかる化合物の医薬上許容される塩、またはその水和物または溶媒和物と、少なくとも1つの医薬上許容し得る担体とを含む医薬製剤を提供する。

【0158】

式Iの化合物は、単独もしくは一つまたはそれ以上の他の治療化合物と組み合わせて投与することができ、可能な組み合わせ療法は、固定された組み合わせの形態、または互いに独立して、時間を少しずらせるか、または任意に本発明化合物と一つまたはそれ以上の他の治療化合物を投与する形態をとるか、または固定された組み合わせと一つまたはそれ以上の治療化合物の組み合わせ投与形態をとる。更に、あるいは加うるに、式(I)の化合物は、特に、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的処置、またはこれらの組み合わせと組み合わせて、腫瘍治療のために投与することができる。長期間療法は、上記に述べられているように、他の処置手段との状況の中で補助療法として同様に可能である。他の可能性のある処置は、がんの退縮、または例えば危険な患者の一様な予防的化学療法後の患者の状態を維持するための治療である。

20

【0159】

活性成分の投与量(=医薬上許容される遊離のおよび/または塩の形態にある式(I)の化合物)は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状態;治療される状態の重篤さ;投与経路;患者の腎臓および肝臓機能;および使用される特定の化合物を含む種々の因子による。通常の知識の医師、臨床医または獣医は、症状の進展を防止し、これに対処またはこれを阻むために、必要である薬物の有効量を速やかに決定し、処方することができる。効力を生じる範囲内での薬物濃度を達成する際の最適な精度は、標的部位に対する薬物のアベイラビリティの動態学に基づく投与計画が必要とされる。これには、薬物の分布、平衡、および排出を考慮することが含まれる。

30

【0160】

体重約70kgの温血動物、例えば、ヒトに投与すべき式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、好ましくは約3mgから約10g、より好ましくは約10mgから約2.5gヒト/日であり、好ましくは、例えば同じサイズであり得る1-3個の単一用量に分割する。通常、小児には成体用量の半量を投与する。

40

【0161】

本発明化合物は、任意の一般に行われている経路、特に例えば、注射可能な溶液または懸濁液にて非経腸的に、例えば、経口的、例えば、錠剤またはカプセルの形にて経腸的に、例えば、ローション、ゲル、軟膏またはクリームの形で、あるいは点鼻または坐剤の形で局所的に投与することができる。局所的投与は、例えば、皮膚に対してである。別の形の局所投与は、眼に行う。本発明化合物を少なくとも一つの医薬上許容し得る担体または希釈剤と一緒に含んでなる医薬組成物は、医薬上許容し得る担体または希釈剤と混和することによって従来一般に行われている方法で製造することができる。

50

【0162】

該医薬組成物は、上記障害の一つの処置に有効な量の式 I の化合物またはその N - オキシドまたは互変異性体を、局所投与、経腸投与（例えば、経口投与または直腸投与）、または非経腸投与に適当であり、および無機または有機の固体または液体であり得る 1 以上の医薬上許容し得る担体と共に含んでいる。

【 0 1 6 3 】

経口投与に使用される医薬組成物、特に、有効成分を、希釈剤などの医薬上許容し得る担体、例えばラクトース、デキストロース、マンニトール、および / またはグリセロール、および / または滑剤および / またはポリエチレングリコールと共に含む錠剤またはゼラチンカプセルが存在する。また、錠剤は、結合剤、例えばケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプン（例えばトウモロコシデンプン、小麦デンプンまたは米デンプン）、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび / またはポリビニルピロリドンを含み得、そして所望される場合、崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸またはその塩（例えばアルギン酸ナトリウム）、および / または起泡性混合物、または吸着剤、染料、矯味剤および甘味剤を含み得る。また、本発明の薬理学的に活性な化合物を、非経腸的に投与可能な組成物の形態で、または点滴溶液の形態で、使用することもできる。該医薬組成物は、滅菌され得、および / または賦形剤、例えば防腐剤、安定剤、湿潤化合物および / または乳化剤、可溶化剤、浸透圧を調整するための塩および / または緩衝液を含み得る。所望により他の薬理学的に活性な物質を含み得る本発明の医薬組成物は、自体既知の方法で、例えば常套の混合法、造粒法、調合法、溶解法または凍結乾燥法によって、調製され、および約 1 % から 9 9 %、特に約 1 % から約 2 0 % の有効成分（複数の有効成分）を含む。

10

20

30

【 0 1 6 4 】

さらに、本発明は、ヒトまたは動物の身体の処置のための方法、特に本明細書に記載した疾患の処置のための方法、特にかかる処置を必要とする患者への処置のための方法において、式 (I) の化合物、またはかかる化合物の医薬上許容される塩を提供する。

【 0 1 6 5 】

また、本発明は、増殖性疾患の処置のための医薬製造のための、式 (I) の化合物またはかかる化合物の医薬上許容される塩の使用に関する。

【 0 1 6 6 】

さらに、本発明は、F P P S の阻害に応答する増殖性疾患の処置のための方法であって、式 (I) の化合物（式中、上記した意味を持つ基および記号）または医薬上許容し得るその塩を、特に該疾患に有効な量で、かかる処置を必要とする温血動物に投与することを含む方法にも関する。

【 0 1 6 7 】

さらに、本発明は、抗腫瘍有効用量の上記した式 (I) の化合物またはかかる化合物の医薬上許容される塩を、医薬担体と共に含む、ヒトを含む温血動物における固体または液性の腫瘍の処置のための医薬組成物に関する。

【 0 1 6 8 】

以下の実施例は本発明を説明するものであって、その範囲を限定するものではない。別途記載がなければ、反応は室温で行う。温度は摂氏()で示す。別途記載がなければ、該反応は N₂ 大気下に室温でおこる。用語「で加熱した」を使用した場合、これは、「に加熱して保持した」を意味する。溶媒混合物中、例えば溶媒または溶離剤の比率は、容量 / 容量 (v / v) の比として示す。以下の略語を用いる：

40

略語：

【表1-1】

| | | |
|--------------------|---|----|
| Anal. | 元素分析(表示原子について、計測値および測定値間の差違 $\leq 0.4\%$) | |
| a q. | 水性 | |
| 塩水 | NaClの飽和溶液 | |
| c o n c. | 濃縮した | |
| d | 日(複数日を含む) | |
| D I P E | ジイソプロピルーエーテル | 10 |
| D M A P | ジメチルアミノピリジン | |
| D M F | ジエチルホルムアミド | |
| D M S O | ジメチルスルホキシド | |
| E t | エチル | |
| エーテル (ether) | ジエチルエーテル | |
| E t ₃ N | トリエチルアミン | |
| E t O A c | 酢酸エチル | |
| E t O H | エタノール | |
| e q. | 等量 | |
| E x. | 実施例 | |
| h | 時間 | |
| H P L C | 高压液体クロマトグラフィー: システム: UPL C-システムAcquity, Waters; カラム: BEH C ₁₈ 1.7 •M; 勾配: t _{Ret} : 保持時間[分]: 直線勾配: [CH ₃ CN (0.1% TFA)] および[H ₂ O (0.1% TFA)]、2 → 1 0 0 % CH ₃ CN (0.1% TFA) 1.6 分+ 0.4 分 1 0 0 % CH ₃ CN (0.1% TFA); 流速(流量) 1 ml/分; 215 nmでの検出。 Hyflo Super Cel (珪藻土を基にした濾過助剤; F luka, Buchs, Switzerlandから得られる) | 20 |
| Hy f l o | | |
| H O A c | 酢酸 | 30 |
| H V | 高压 | |
| l | リットル | |
| M e | メチル | |
| M e O H | メタノール | |
| m i n | 分 | |

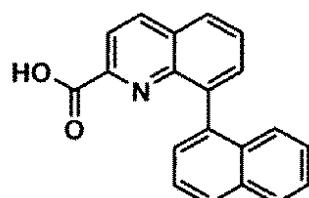
【表1-2】

| | | |
|------------------|--|----|
| m.p. | 融点 | |
| MPLC | 中圧液体クロマトグラフィー —コンビフラッシュシステム (Combi Flash system) : システム: Isco, Inc. から得た Combi Flash Companion ; カラム: 4 g、12 g、40 g または 120 g の SiO_2 を用いて充填した RediSep (登録商標) フラッシュカラム (Teledyne Isco) ; カラムへの適用: 混合物を溶離剤中の濃縮溶液として溶解するか、混合物の溶液を真空中で SiO_2 と共に濃縮して粉末として用いた)。 | 10 |
| MS | —逆相クロマトグラフィー: Gilson システム: 逆相 Nucleosil C18 ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} + \text{TFA}$)、濃縮および凍結乾燥により TFA 塩として、または NaHCO_3 による中和、部分濃縮および濾過または EtOAc による抽出の後に遊離の塩として得た一般的な製品。 | |
| NMP | 質量スペクトル | 20 |
| Ph | N-メチル-ピロリドン | |
| プロピルホスホン酸無水物 | フェニル | |
| R _f | 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホリナン-2,4,6-トリオキシド [68957-94-8]; DMF 中 50 % | |
| rt | 相対移動距離(先頭の割合)(TLC) | |
| s. a. t. | 室温 | |
| THF | 飽和 | |
| TFA | テトラヒドロフラン ($\text{Na}/\text{ベンゾフェノン}$ から蒸留) | 30 |
| TLC | トリフルオロ酢酸 | |
| t _{ret} | 薄層クロマトグラフィー: 溶離剤の先端まで移動した距離に対する各基質毎に移動した距離の割合を示す R _f 値を、個々に指定された溶媒系を用いる薄層クロマトグラフィーによりシリカゲル薄層プレート (Merck, Darmstadt, Germany) 上で決定した。 | |
| | 保持時間(HPLC) | |

【0169】

実施例 1: 8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸

【化27】



MeOH (20 ml) 中の Pd/C 10% (210 mg) に、8-ナフタレン-1-イル-キ

50

ノリン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(210 mg、0.54 mMol)、その後ギ酸アンモニウム(170 mg、2.7 mMol)を添加した。この混合物を、40分間65で攪拌した。次いで、該触媒を濾別し、MeOHで十分に洗浄した。濾液を濃縮し、ヘキサン中で磨碎した。粗生成物を乾燥させて(HV; 70)標題化合物を得た: MS: [M + 1]⁺ = 300; ¹H-NMR(DMSO-d₆): ppm 8.50(d, 1H)、8.14(d, 1H)、8.02(d, 2H)、7.94(d, 1H)、7.75(m, 2H)、7.64(t, 1H)、7.50(m, 2H)、7.32(t, 1H)、7.27(d, 1H)。

【0170】

開始材料を下記に従い調製した:

ステップ1.1: 8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル 10
8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボン酸(5.67 g、30.0 mMol)、PPh₃(11.8 g、45 mMol)およびベンジルアルコール(2.96 ml、28.5 mMol)を、THF(500 ml)に溶解し、氷浴に冷却した。次いで、アゾジカルボン酸ジエチル(7.0 ml、45 mMol)を5分間滴加し、該混合物を30分間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、該残渣を水およびEtOAcで希釈し、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮した。エーテルによる磨碎および濾過により、濃縮した濾液からカラムクロマトグラフィーの後に標題化合物を得た(SiO₂; ヘキサン/EtOAc 17:3 4:1): MS: [M + 1]⁺ = 280; TLC(EtOAc): Rf = 0.59。

【0171】

ステップ1.2: 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル

8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.396 g、5.0 mMol)およびピリジン(1.61 ml、20 mMol)を、CH₂Cl₂/ジオキサン(75 ml)2:1に溶解し、-75に冷却した。次いで、CH₂Cl₂(1 ml)中の(F₃CSO₂)₂O(1.65 ml、10 mMol)溶液を添加し、該混合物を260分の間に5にゆっくり昇温させた。該反応混合物を、水、飽和NaHCO₃およびEtOAcで希釈し、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して標題化合物を得た: MS: [M + 1]⁺ = 412; ¹H-NMR(DMSO-d₆): ppm 8.80(d, 1H)、8.33(d, 1H)、8.27(d, 1H)、8.07(d, 1H)、7.89(t, 1H)、7.58(d, 2H)、7.43(m, 3H)、5.50(s, 1H₂C)。

【0172】

ステップ1.3: 8-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-キノリン-2-カルボン酸 ベンジルエステル

8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボン酸 ベンジルエステル(1.5 g、3.64 mMol)をDMF(20 ml)に溶解した。次いで、ビス-(ピナコラト)-ジボロン(1.1 g、4.3 mMol)、酢酸カリウム(1.07 g、10.9 mMol)および分子シーブ(6 g)を添加した。該混合物を脱気後に、[1,1'-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)塩化物を、CH₂Cl₂(90 mg、0.11 mMol)との複合体を添加した。反応混合物を、80で1時間半攪拌して、塩水およびEtOAcで希釈し、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、さらなる精製をせずに次のステップに使用される標題化合物を得た。

【0173】

ステップ1.4: 8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸 ベンジルエステル

1.0 mMolの8-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-キノリン-2-カルボン酸 ベンジルエステルをトルエン(5 ml)に溶解した。次いで、1-ブロモ-ナフタリン(140 μl、1.00 mMol)およびK₂CO₃(207 mg、1.5 mMol)を添加した。該混合物を脱気した後に、(Ph₃P)₄Pd(50 mg、0.043 mMol)を添加した。反応混合物を90で18 h攪拌して、水およびEtOAcで希釈し

10

20

30

40

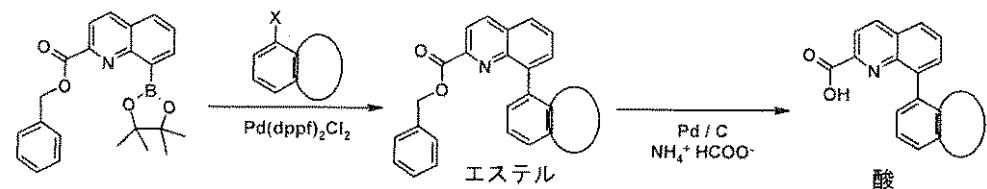
50

、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン-ヘキサン/EtOAc 17:3)により標題化合物を得た: MS: [M+1]⁺ = 390; TLC(EtOAc/ヘキサン 1:1): R_f = 0.70.

【0174】

実施例2: 下記誘導体をEx.1と同様にして得た:

【表2】



| Ex. 2. | | TLC R _f | MS [M+1] ⁺ | m.p. [°C] |
|----------|--|-----------------------|--------------------------|--------------|
| a.i エステル | | 0.50 ¹⁾ | 379 | |
| a.ii 酸 | | 0.45 ²⁾ | 289 | |
| b.i エステル | | 0.47 ³⁾ | 391 | 148-149 |
| b.ii 酸 | | 0.21 ²⁾ | 301 | |
| c.i エステル | | 0.53 ³⁾ | 391 | 189-191 |
| c.ii 酸 | | 0.27 ²⁾ | 301 | |
| d.i エステル | | 0.50 ¹⁾ | 408 | |
| d.ii 酸 | | 0.53 ²⁾ | 318 | |
| e.i エステル | | 0.40 ³⁾ | 407 | |
| e.ii 酸 | | 0.20 ²⁾ | 317 | |
| f.i エステル | | 0.57 ³⁾ | 395 | |
| f.ii 酸 | | 0.13 ²⁾ | 305 | |
| g.i エステル | | | 407 | |
| g.ii 酸 | | 0.13 ²⁾ | 317 | |

¹⁾ ヘキサン/EtOAc 1:1; ²⁾ CH₂Cl₂/MeOH 5:1; ³⁾ EtOAc;

10

20

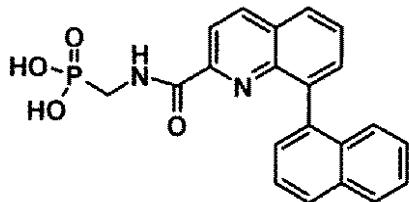
30

40

【0175】

50

実施例 3 : {[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸
【化 28】



$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ (5 ml) 中の $\{[(8\text{-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル})\text{-アミノ}]$ -メチル}-ホスホン酸ジエチルエステル (104 mg, 0.23 mMol) の溶液を、氷浴中で冷却した。次いで、プロモ-トリメチル-シラン (268 μl , 2.07 mMol) を添加し、混合物を室温で 18.5 h 攪拌した。該混合物を、真空で濃縮し、該残基を MeOH に再溶解し、再び濃縮した。EtOAc 中での磨碎および濾過により、標題化合物を臭化水素塩として得た ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{P} \cdot \text{HBr}$) : MS : $[\text{M} + 1]^+ = 393$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 8.70 (d, 1H)、8.21 (d, 1H)、8.17 (d, 1H)、8.00 (d, 2H)、7.88 (m, 2H)、7.63 (t, 1H)、7.57 (d, 1H)、7.49 (t, 1H)、7.44 (m, 2H)、7.35 (t, 1H)、3.55 (m, 1H)、3.18 (m, 1H).

〔 0 1 7 6 〕

開始材料を下記のように製造した：

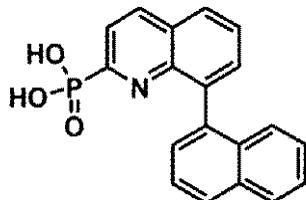
ステップ 3.1 : {[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸 ジエチルエステル

D M F (2 . 5 ml) 中の 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸 (1 1 9 mg 、 0 . 4 0 mMol) およびアミノメチル - ホスホン酸ジエチルエステル (1 3 4 mg 、 0 . 8 0 mMol) の氷冷溶液に、 E t ₃ N (5 6 0 μ l 、 4 mMol) 、 D M A P (1 2 mg) およびプロピルホスホン酸無水物 (4 5 6 μ l 、 0 . 8 0 mMol) を添加した。該混合物を、室温で 2 . 5 h 攪拌し、その後塩水および E t O A c に入れた。該水層を、分離し、 E t O A c で抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濃縮した。クロマトグラフィー (S i O ₂ ; ヘキサン / E t O A c 1 : 1 1 : 3 E t O A c) により、油状物として標題化合物を得た : M S : [M + 1] ⁺ = 4 4 9 ; TLC (E t O A c) : R f = 0 . 2 5 .

【 0 1 7 7 】

実施例 4 : (8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸

【化 2 9 】



$\text{C H}_2\text{C l}_2$ (10 ml) 中の (8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル (100 mg, 0.255 mMol) 溶液を、氷浴中で冷却した。次いで、プロモ-トリメチル-シラン (330 μ l, 2.55 mMol) を添加し、黄色みを帯びた溶液を 24 時間室温で攪拌した。該混合物を、真空で濃縮し、MeOH に再溶解し、該残渣を再度濃縮した (2 回)。tert-ブチルメチルエーテル/ $\text{C H}_2\text{C l}_2$ による磨碎により、標題化合物を臭化水素塩として得た ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{P} \cdot \text{HBr}$) : MS : $[\text{M} + 1]^+ = 336$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : ppm 8.56 (dd, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.99 (d, 2H)、7.92 (dd, 1H)、7.80 (t, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.62 (t, 1H)

)、7.49 (m, 2H)、7.32 (d, 2H).

【0178】

開始材料を下記のように製造した：

ステップ4.1：8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン

K₂CO₃ (H₂O中で1M) (19mI) およびDMF (9mI) 中の8-ブロモ-2(1H)-キノリノン [1.98g, 8.84mMol (synthesis : Eur. J. Org. Chem. 2003, 1559) を参照されたい] および1-ナフタレンボロン酸 (1.84g, 10.7mMol) の混合物を、3回の排気およびN₂による通気により脱気した。次いで、Pd (PPh₃)₂C₁₂ (380mg, 0.53mMol) を添加し、混合物を120まで60分間加熱した。濾過後、該濾液を水およびEtOAcで希釈し、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄) および部分濃縮した。得られる懸濁液を濾過し、標題化合物を、氷冷EtOAcにより洗浄し、HV内で40にて乾燥させた : m.p. : 198-199 ; MS : [M + 1]⁺ = 272。さらなる生成物をクロマトグラフィー (Combi Flash ; CH₂Cl₂/アセトン99 : 1 92 : 8) により該濾液から単離した。

10

【0179】

ステップ4.2：2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン

アセトニトリル (175mI) 中の8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン (1.66g, 6.12mMol)、テトラエチルアンモニウムクロライド (2.23g, 13.5mMol) およびN,N-ジメチルアニリン (1.71mI, 13.5mMol) に、POCl₃ (7.3mI, 79.7mMol) を添加した。この混合物を、80分55で攪拌し、次いで90gの氷に投入した。激しく攪拌し、室温まで温め、濾過し、水で洗浄して、乾燥させて、標題化合物を得た : m.p. : 133-135 ; MS : [M + 1]⁺ = 290.

20

【0180】

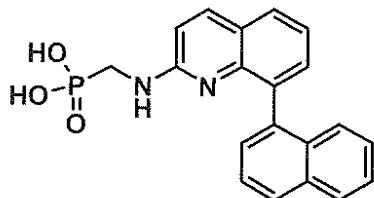
ステップ4.3：(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル

2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン (200mg, 0.69mMol)、(EtO)₃P (460mg, 2.76mMol) および乾燥NiCl₂ (30mg, 0.23mMol) の混合物を、170で5時間攪拌した。室温に冷却した後、CH₂Cl₂を用いて希釈し、SiO₂ (4g) を添加して、該混合物を濃縮した。得られる粉末を、SiO₂-カラムの最上部に重層し、標題化合物を CH₂Cl₂/EtOAc 19 : 1 4 : 1 : m.p. : 128 ; MS : [M + 1]⁺ = 392 のクロマトグラフィーに供した。

30

【0181】

実施例5：[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸
【化30】



40

CH₂Cl₂ (5mI) 中の [(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエステル (70mg, 0.16mMol) 溶液に、ブロモ-トリメチル-シラン (220μl, 1.7mMol) を加えた。完了するまでこの反応を行うために、23h後にブロモ-トリメチル-シラン (220μl) の別の一部を添加し、その後47h後に一部 (110μl) を添加した。室温で71h後、混合物を真空で濃縮し、該残基を CH₂Cl₂ に再懸濁し、さらに濃縮した。エーテルによる磨碎により、標題化合物を臭化水素塩として得た : Anal. (+1HBr + 2H₂O + 1エーテル) : C, H, N, Br ; MS : [M + 1]⁺ = 365.

50

【0182】

開始材料を下記のように製造した：

ステップ5.1：8-ブロモ-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン

TFA(836 ml)中の8-ブロモ-1H-キノリン-2-オン[190.0 g, 0.848 mol (synthesis : Eur. J. Org. Chem. 2003, 1559)を参照されたい]の氷冷溶液を、添加用漏斗から90分にわたり発煙HNO₃(304 ml)を添加し、この温度を0から5に維持した。該暗色の反応混合物を室温で7h攪拌し、次いで2kgの氷/水に注いだ。激しく攪拌し、室温まで昇温させ、濾過し、水および飽和NaHCO₃による洗浄、および乾燥後に再度水による洗浄により標題化合物を得た：m.p. : decomp. > 250 ; MS : [M + 1]⁺ = 249.

10

【0183】

ステップ5.2：8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン

DMF(1.6 l)中の8-ブロモ-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン(207.8 g, 0.772 mol)を、排気(3回)およびN₂による通気により脱気した。該黄色懸濁を80に(内部温度)加熱し、1-ナフタレンボロン酸(149.3 g, 0.868 mol)および(1.53 l)K₂CO₃(H₂O中で1M)を添加した。次いで、Pd(PPh₃)₂C₁₂(29.77 g, 0.042 mol)を添加し、暗褐色の混合物を、3hの間92に(内部温度)加熱した。室温に冷却して、高流量にて濾過し、該濾液ケーキを、熱CH₂Cl₂(10 l)を用いて洗浄した。該水層を分離し、CH₂Cl₂(5 l)を用いて抽出した。該有機層を合わせて、部分濃縮した。得られる懸濁液を濾過し、ヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させ、標題化合物を得た：m.p. : 234-235 ; MS : [M + 1]⁺ = 317。さらなる生成物を、該濾液からクロマトグラフィーにより単離することができる(3 kg SiO₂; CH₂Cl₂/アセトン 99:1 92:8)。

20

【0184】

ステップ5.3：2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン

アセトニトリル(1.8 l)中、8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン(63.7 g, 0.201 mol)、テトラエチルアンモニウムクロライド(72 g, 0.402 mol)およびN,N-ジメチルアニリン(54 ml, 0.243 mol)に、POCl₃(180 ml, 1.96 mol)を添加した。この混合物を、終夜還流にて攪拌し、次いで45で冷却した。温かい混合物を、温水(45)(2.5 l)に注意深く添加した。しっかりと攪拌し、室温に冷却し、濾過し、水で洗浄し、乾燥することにより、標題化合物を得るためにクロマトグラフィーにより精製される粗製化合物を得た(2 kg SiO₂; CH₂Cl₂/ヘキサン 1:1) : m.p. : 224.5-225 ; MS : [M + 1]⁺ = 335.

30

【0185】

ステップ5.4：[(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエステル

2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン(3.0 g, 9.0 mMol)およびアミノメチル-ホスホン酸ジエチルエステル(9.0 g, 54 mMol)を、NMP(40 ml)に溶解した。CS₂CO₃(3.2 g, 9.9 mMol)および微量のKIの添加の後、該混合物を攪拌し、80で3h激しく攪拌した。該懸濁を塩水に入れ、EtOAcで3回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂; ヘキサン/EtOAc 1:1 EtOAc EtOAc / MeOH 9:1)およびヘキサンでの磨碎により、標題化合物を得た : m.p. : 187-188 ; MS : [M + 1]⁺ = 466 ; TLC(EtOAc) : R_f = 0.20。

40

【0186】

ステップ5.5：[(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエステル

レニーニッケル(0.6 g)の存在のもとでMeOH / THF 4:1(100 ml)中の[(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエステル(1.78 g, 3.8 mMol)の水素化、濾過、MeOHによる触媒の激しい洗

50

浄、該濾液の濃縮により、標題化合物を得た：M S : [M + 1]⁺ = 4 3 6 ; T L C (C H₂C l₂ / M e O H 9 : 1) : R f = 0.53。

【0187】

ステップ5.6 : [(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 ジエチルエステル

濃H C l (1 1 ml)中の[(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 ジエチルエステル (9 8 0 mg、2.25 mMol)に、数個の氷を添加し、混合物を-18まで冷却した。次いで、H₂O (2 0 ml)中のNa NO₂ (3 1 1 mg、4.5 mMol)溶液を10分の間添加し、20分間攪拌した。赤みを帯びた溶液を、H₂O (6 5 ml)中のKI溶液 (2 0.3 g、1 2 2 mMol)に滴加した。得られる懸濁液を、室温に昇温させて5h攪拌し、エーテルおよび水により希釈される褐色溶液を提供する。該水層を分離し、2回エーテルで抽出した。該有機層を、2N Na OHを用いて洗浄し、Na₂S₂O₃溶液、水および塩水で希釈し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、標題化合物を得る：M S : [M + 1]⁺ = 5 4 7 ; T L C (E t O A c) : R f = 0.27。

【0188】

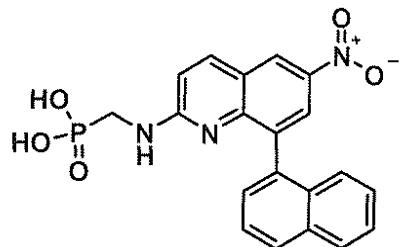
ステップ5.7 : [(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 ジエチルエステル

[(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエステル (1 3 7 mg、0.25 mMol)、E t₃N (3 8 μl、0.27 mMol)、Pd / C (1 0 % ; Engelhard 4 5 0 5) (2 5 mg)およびM e O H (1 5 ml)の混合物を水素化した。該触媒を濾去し、M e O Hで洗浄し、濾液を濃縮した。該残渣を、水およびE t O A cに溶解し、該水相を分離し、E t O A cで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、標題化合物を得た：M S : [M + 1]⁺ = 4 2 1 ; T L C (E t O A c) : R f = 0.29.

【0189】

実施例6 : [(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸

【化31】



標題化合物を、E x. 5と同様に、臭化水素塩として[(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 ジエチルエステル (9 3 mg、0.20 mMol ; ステップ5.4) から開始して得た。 : A n a l . (+ 1.3 H B r + 2 H₂O) : C, H, N, B r ; M S : [M + 1]⁺ = 4 1 0 .

【0190】

実施例7 : [(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸

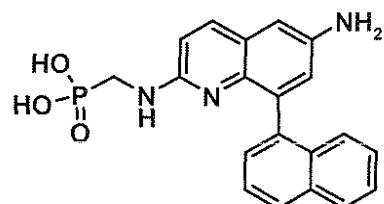
10

20

30

40

【化32】

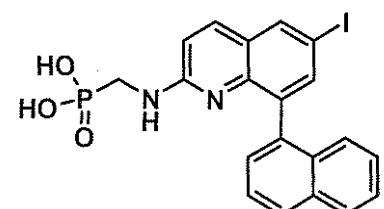


標題化合物を、E x. 5 と同様に、二臭化水素塩として[(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 ジエチルエステル (87 mg、0.20 mMol；ステップ5.5) から開始して得た。: A n a l . (+ 1.85 H B r + 2 H₂O) : C, H, N, B r ; M S : [M + 1]⁺ = 380 ; ³¹P - N M R (D M S O - d₆) : 16.7 ppm. 10

【0191】

実施例8：[(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸

【化33】

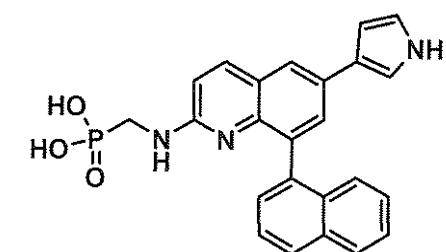


標題化合物を、E x. 5 と同様に、臭化水素塩として[(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 ジエチルエステル (82 mg、0.15 mMol；ステップ5.6) から開始して得た：M S : [M + 1]⁺ = 491. 20

【0192】

実施例9：{[8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イルアミノ]-メチル}-ホスホン酸

【化34】



標題化合物を、E x. 5 と同様に、臭化水素塩として{[8-ナフタレン-1-イル-6-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イルアミノ]-メチル}-ホスホン酸 ジエチルエステル (110 mg、0.17 mMol) から開始して得た：M S : [M + 1]⁺ = 430. 40

【0193】

開始材料を、下記のとおりに製造した：

ステップ9.1：{[8-ナフタレン-1-イル-6-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イルアミノ]-メチル}-ホスホン酸 ジエチルエステル
 [(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸 ジエチルエステル (162 mg、0.30 mMol；ステップ5.6)を、脱気したD M F (1.5 ml)に溶解した。次いで、1-(トリイソプロピルシラニル)-1H-ピロール-3-ボロン 50

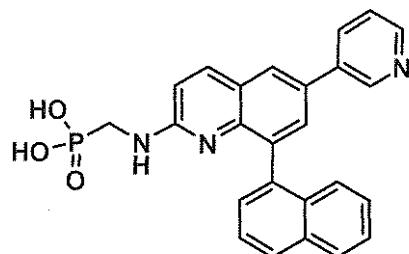
酸(120 mg、0.45 mMol)、H₂O中の2M Na₂CO₃(0.48 ml)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロルメタン錯体(21 mg、0.025 mMol)を添加した。該混合物を2.5時間80で攪拌し、次いで塩水に入れ、EtOAcで3回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/EtOAc 3:2 EtOAc)により、標題化合物を得た: MS: [M + 1]⁺ = 642; TLC(EtOAc): R_f = 0.31.

【0194】

実施例10: [(8-ナフタレン-1-イル-6-ピリジン-3-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸

10

【化35】



標題化合物を、二臭化水素塩としてEx.4と同様にして、[(8-ナフタレン-1-イル-6-ピリジン-3-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエステル(83 mg、0.167 mMol)から開始して得た: Anal.(+2HBr+2H₂O): C, H, N, Br; MS: [M + 1]⁺ = 442.

20

【0195】

開始材料を下記のように製造した:

ステップ10.1: [(8-ナフタレン-1-イル-6-ピリジン-3-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエステル

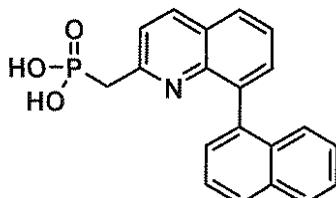
[(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルアミノ)-メチル]-ホスホン酸ジエチルエ斯特ル(136 mg、0.25 mMol; ステップ5.6)を、脱気したDMF(1.25 ml)中に溶解した。次いで、ピリジン-3-ボロン酸(46 mg、0.37 mMol)、H₂O中の2M Na₂CO₃(0.40 ml)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロルメタン錯体(19 mg、0.022 mMol)を添加した。該混合物を3h80で攪拌し、次いでEx.9.1と同様にして処理し、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 498; TLC(CH₂Cl₂/MeOH 9:1): R_f = 0.60.

30

【0196】

実施例11: (8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-ホスホン酸

【化36】



40

標題化合物を、Ex.4と同様にして、臭化水素塩として(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-ホスホン酸ジエチルエ斯特ル(122 mg、0.30 mMol)から開始して得た: Anal.(+0.85HBr+2H₂O+0.3エーテル): C, H, N, Br; MS: [M + 1]⁺ = 350; ³¹P-NMR(DMSO-d₆): 16.6 ppm.

50

【0197】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ11.1：8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

Me_3SiCl (3.8 ml, 30 mMol)を、 MeOH (30 ml)中の8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボン酸(2.0 g, 10.5 mMol)の懸濁液に添加した。16、50で攪拌して、黄色味を帯びた溶液を得て、これを水(250 ml)および飽和 NaHCO_3 (50 ml)中に注いだ。沈殿した標題化合物を濾去し、水で洗浄して、乾燥させた：MS : [M + 1]⁺ = 204.

【0198】

ステップ11.2：8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

CH_2Cl_2 (100 ml)中の8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(2.03 g, 10 mMol)の溶液を、-78に冷却した。次いで、 Et_3N (4.3 ml, 31 mMol)を滴加し、続いて CH_2Cl_2 (10 ml)中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.3 ml, 14 mMol)の溶液を滴加した。-78で3時間後、混合物を EtOAc および水/飽和 NaHCO_3 10 : 1に入れた。該水層を分離し、 EtOAc で2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。DPE/ヘキサンからの結晶化により、標題化合物を得る：m.p. : 77 - 78；MS : [M + 1]⁺ = 336.

【0199】

ステップ11.3：8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

tert-ブタノール(50 ml)中の8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(1.05 g, 3.13 mMol)溶液を、HVへの反復排気および N_2 の通気により脱気した。次いで、1-ナフタレン-ボロン酸(0.59 g, 3.44 mMol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (56 mg, 0.25 mMol)、 K_3PO_4 (1.592 g, 7.5 mMol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル(179 mg, 0.375 mMol)を添加した。この混合物を、3時間80で攪拌し、室温に冷却して、 EtOAc および水で希釈した。該水層を分離し、 EtOAc で2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ；ヘキサン/ CH_2Cl_2 1 : 1 1 : 2 CH_2Cl_2)およびヘキサンからの結晶化により、標題化合物を得る：m.p. : 157；MS : [M + 1]⁺ = 314；TLC(ヘキサン/ CH_2Cl_2 2 : 3) : Rf = 0.11.

【0200】

ステップ11.4：2-ヒドロキシメチル-8-ナフタレン-1-イル-キノリン

tert-ブタノール(50 ml)中の8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(1.01 g, 3.22 mMol)および NaBH_4 (365 mg, 9.6 mMol)の懸濁液を、3時間40および1時間60で攪拌した。冷却した混合物に H_2O (25 ml)を添加した後に、真空下で部分濃縮した。残渣を、 EtOAc および水に溶解させ、該水相を分離し、 EtOAc で2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ； CH_2Cl_2 /ヘキサン 1 : 1 CH_2Cl_2)により、標題化合物を得る：MS : [M + 1]⁺ = 286；TLC(CH_2Cl_2) : Rf = 0.17.

【0201】

ステップ11.5：2-クロロメチル-8-ナフタレン-1-イル-キノリン ハイドロクロライド

アセトニトリル(5 ml)中の2-ヒドロキシメチル-8-ナフタレン-1-イル-キノリン(216 mg, 0.76 mMol)氷冷溶液に、 SOCl_2 (0.25 ml, 3.4 mMol)を添加した。該溶液を1時間攪拌して、次いで真空で濃縮し、標題化合物を得る：MS : [M + 1]⁺ = 304 / 306.

【0202】

ステップ11.6：(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-ホスホン酸ジ

10

20

30

40

50

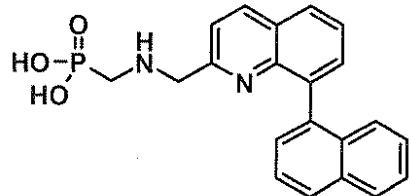
エチルエステル

2-クロロメチル-8-ナフタレン-1-イル-キノリン ハイドロクロライド (187 mg, 0.55 mMol) および $(EtO)_3P$ (0.41 g, 2.4 mMol) の混合物を、2時間170で攪拌した。該冷却された混合物を、 $EtOAc$ および H_2O / 飽和 $NaHCO_3$ 9:1 に溶解させ、該水層を分離し、 $EtOAc$ で2回抽出した。該有機相を、水および塩水で洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濃縮した。クロマトグラフィー (Combi Flash; ヘキサン/ $EtOAc$ 3:2 $EtOAc$) により、標題化合物を得る: Anal. (+0.5 H_2O): C, H, N; MS: $[M + 1]^+ = 406$; ^{31}P -NMR ($DMSO-d_6$): 24.4 ppm.

【0203】

実施例12: {[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【化37】



CH_2Cl_2 (5 ml) 中の {[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸 エチルエステル (67 mg, 0.15 mMol) の氷冷溶液に、 Me_3SiBr (194 μ l, 1.5 mMol) を添加した。室温で7日後、該混合物を濃縮し、 $MeOH$ に再溶解し、再度濃縮した。逆相クロマトグラフィー、濃縮および凍結乾燥により、標題化合物を得る: Anal. (+1.1 H_2O): C, H, N; MS: $[M + 1]^+ = 379$; 1H -NMR (CD_3OD): ppm 8.52 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.79 (quint, 2H).

【0204】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ12.1: {[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸 エチルエステル

tert-ブタノール (10 ml) 中の 2-クロロメチル-8-ナフタレン-1-イル-キノリン ハイドロクロライド (169 mg, 0.50 mMol)、アミノメチル-ホスホン酸 ジエチルエステル (203 mg, 1.2 mMol)、 KI (22 mg) および Cs_2CO_3 (293 mg, 0.90 mMol) 混合物を、7時間100で加熱した。この混合物を、 $EtOAc$ および水で希釈し、該水相を分離し、 $EtOAc$ で2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 、濃縮した。クロマトグラフィー [Combi Flash; CH_2Cl_2 $EtOAc$ $EtOAc/(EtOAc + 2\% Et_3N)$ 4:1] およびヘキサンとの磨碎により、標題化合物を得る: MS: $[M + 1]^+ = 435$; TLC ($EtOAc$): $R_f = 0.09$; ^{31}P -NMR ($CDCl_3$): 27.3 ppm.

【0205】

実施例13: rac. 2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸 メチルエステル

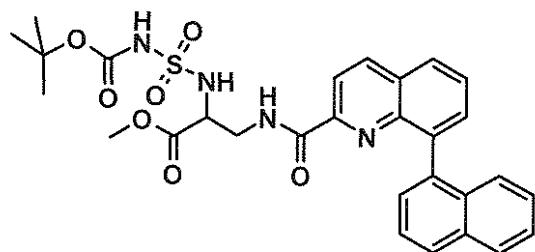
10

20

30

40

【化38】



tert-ブチル(クロロスルホニル)カルバメート [Heteroatom Chemistry 12, (2001), 1]に記載のとおり、 CH_2Cl_2 (13 ml)中で、クロロスルホニルイソシアネート (16.6 μl 、1.91 mMol)およびtert-ブタノール (30.5 μl 、3.25 mMol)から製造された]を、 CH_2Cl_2 (9 ml)中のrac. 2-アミノ-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸 メチルエステルハイドロクロライド (75.8 mg、1.74 mMol)およびEt₃N (53.2 μl 、3.82 mMol)の懸濁液に滴加した。室温で90分後、混合物を、 CH_2Cl_2 で希釈し、0.05N HCl、水および塩水により2回洗浄した。該水層を、 CH_2Cl_2 を用いて2回再抽出し、該有機相を乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/EtOAc 4:1 1:1)により、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 579; TLC (EtOAc/ヘキサン 1:1): R_f = 0.17.

10

20

【0206】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ13.1: rac. 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)-3-[(8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸 メチルエステル

CH_2Cl_2 (100 ml)、ジオキサン (50 ml) および Et₃N (8.6 ml、6.2 mMol)中の8-ヒドロキシ-キノリン-2-炭酸 (1.96 g、10.4 mMol)溶液を、-70に冷却した。 CH_2Cl_2 (15 ml)に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.6 ml、21.8 mMol)を滴加した。-70で2時間後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.35 ml)を添加し、該混合物を、0にゆっくりと昇温させた。次いで、 CH_2Cl_2 /ジオキサン 1:2 (60 ml)中のrac. 3-アミノ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸 メチルエステル (3.29 g、11.4 mMol)の懸濁液を少量づつ添加し、該混合物を室温に昇温させ、16時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (0.8 l)、飽和 NaHCO_3 (0.4 l) および H_2O (0.4 l)に入れ、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂; CH_2Cl_2 /EtOAc 19:1 9:1 88:12 85:15)により、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 556; TLC (CH_2Cl_2 /EtOAc 3:1): R_f = 0.47.

30

【0207】

ステップ13.2: rac. 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸 メチルエステル

tert-ブタノール (150 ml)において、rac. 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)-3-[(8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸 メチルエステル (1.49 g、2.68 mMol)を、HVへの反復排気およびN₂による通気により脱気した。次いで、1-ナフタレン-ボロン酸 (50.7 mg、2.95 mMol)、K₃PO₄ (1.37 g、6.45 mMol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (17.9 mg、0.375 mMol)およびPd(OAc)₂ (5.4 mg、0.24 mMol)を、逐次添加した。この混合物を、80で70分攪拌し、室温で冷却し、真空で濃縮した。該残渣をEtOAcおよび水に再溶解させて、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ

40

50

て(Na_2SO_4)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 ; ヘキサン/ EtOAc 7:3 11:9)により、標題化合物を得る: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^+ = 534$; TLC (ヘキサン/ EtOAc 1:1): $R_f = 0.20$.

【0208】

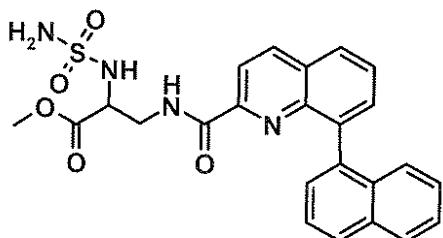
ステップ13.3: rac. 2-アミノ-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステルハイドロクロライド

THF (70 ml)、 MeOH (70 ml)および1M HCl (1.9 ml)中のrac. 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル(925 mg、1.73 mMol)およびPd/C(10% Engelhard 4505)(140 mg)混合物を水素化した。濾過および該濾液の濃縮により、標題化合物を得る: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^+ = 400$.

【0209】

実施例14: rac. 2-[(アミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル

【化39】



ジオキサン(5 ml)中のrac. 2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル(265 mg、0.458 mMol)溶液に、 HCl (ジオキサン中で4M)(5 ml)を添加した。110分後、該反応混合物を真空で濃縮して、標題化合物の塩酸塩を得る。

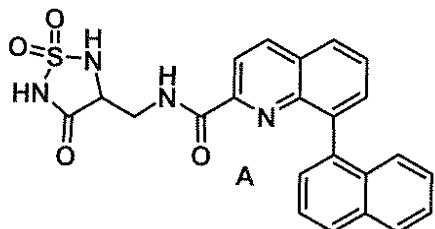
【0210】

遊離の塩の製造: 反応混合物を、 EtOAc および飽和 NaHCO_3 で希釈した。該水層を分離し、 EtOAc で2回抽出した。該有機相を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。逆相クロマトグラフィーにより、標題化合物を得る: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^+ = 479$.

【0211】

実施例15: rac. 8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸 (1,1,4-トリオキソ-1-*6*-1,2,5]チアジアゾリジン-3-イルメチル)-アミド A および rac. 2-[(アミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸 B

【化40】



氷浴中で冷却された THF (7 ml)中のrac. 2-[(アミノ-スルホニル)-アミノ]-3-[(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステルハイドロクロライド(0.24 mMol、Ex. 14)に、4M aq. NaOH (1.5 ml)を滴加した。20分間の後、該反応混合物を、希釈したクエン酸中に注ぎ入れ、3回 EtOAc を用いて抽出した。該有機相を、水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、

10

20

30

40

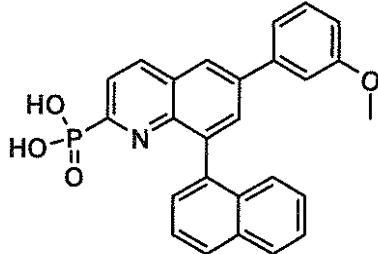
50

濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; EtOAc/EtOH 82:8 1:1)により、Aの後にBを得る。A: MS: [M + 1]⁺ = 447. B: MS: [M + 1]⁺ = 465.

【0212】

実施例16: [6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸

【化41】



10

標題化合物を、Ex. 4と同様にして、6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル(84 mg, 0.169 mMol)から開始して得る。: MS: [M + 1]⁺ = 442.

【0213】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ16.1: 6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン

MeOH(80 ml)およびTHF(20 ml)中の8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-1H-キノリン-2-オン(1.43 g, 4.52 mMol; ステップ5.2)を、レニードニッケル(EtOH中; B113 W Degussa)(0.7 g)の存在において水素化した。該触媒を、Hydrof10により濾去し、MeOH/THF 4:1で十分洗浄した。該濾液の濃縮およびクロマトグラフィーにより、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 287; TLC(CH₂Cl₂/アセトン 4:9:1): R_f = 0.13.

20

【0214】

ステップ16.2: 6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン

濃HCl(11.6 ml)中の6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン(520 mg, 1.82 mMol)に、氷の塊を添加し、該混合物を-16℃に冷却した。次いで、H₂O(15 ml)中のNaNO₂(251 mg, 3.63 mMol)溶液を、5分添加し、20分間攪拌した。該黄色溶液を、H₂O(68 ml)中のKI(16.3 g, 98 mMol)溶液に滴加した。褐色の懸濁を、室温に昇温させ、5時間攪拌し、次いでEtOAcおよび水で希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を、2N NaOH、10% Na₂S₂O₃溶液および塩水で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)、濃縮し、ヘキサン中で磨碎し、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 547; TLC(EtOAc): R_f = 0.27.

30

【0215】

ステップ16.3: 6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン

DMF(5 ml)中の6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン(460 mg, 1.16 mMol)、3-メトキシ-フェニルボロン酸(211 mg, 1.39 mMol)および1M aq. K₂CO₃(2.5 ml)懸濁液を、HVによる反復排気およびN₂による通気ににより脱気した。次いで、(Ph₃P)₂PdCl₂(49 mg, 0.069 mMol)を添加し、110℃まで1時間加熱した。冷えた該混合物を、塩水に注ぎ入れて、EtOAcで3回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン CH₂Cl₂/EtOAc 99:1 19:1)により、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 378; TLC(CH₂Cl₂/EtOAc 19:1): R_f = 0.14.

40

50

【0216】

ステップ16.4 : 2-クロロ-6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン

アセトニトリル(20 ml)中の6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-1H-キノリン-2-オン(480 mg, 1.27 mMol)溶液に、Et₄NC1(463 mg, 2.8 mMol)、N,N-ジメチルアニリン(355 μl, 2.8 mMol)およびPOCl₃(1.51 ml, 16.5 mMol)を添加した。60で0.5時間の間攪拌した後、冷却した溶液を、EtOAc、冰水および飽和NaHCO₃の混合物に注ぎ入れた。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機相を、水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/(EtOAc/エーテル 1:1) 99:1 19:1)により、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 396/398; HPLC: t_{Re}t = 1.63.

【0217】

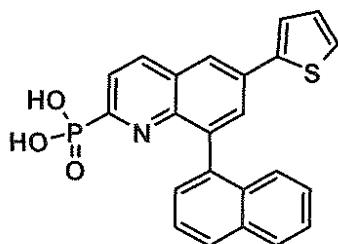
ステップ16.5 : 6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル

2-クロロ-6-(3-メトキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン(223 mg, 0.56 mMol)を、脱気したトルエン(3 ml)中に溶解させた。次いで、ジエチルホスファイト(80 μl, 0.62 mMol)、Et₃N(86 μl, 0.62 mMol)および(PPh₃)₄Pd(65 mg, 0.056 mMol)を添加した。この溶液を、21時間100にて密閉容器内で攪拌した。冷反応混合物を、水およびEtOAcに希釈し、該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機相を、水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/EtOAc 4:1 3:7)により、標題化合物を得る: MS: [M + 1]⁺ = 498; HPLC: t_{Re}t = 1.54; TLC(ヘキサン/EtOAc 1:2): R_f = 0.31.

【0218】

実施例17 : (8-ナフタレン-1-イル-6-チオフェン-2-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸

【化42】



CH₂Cl₂(3 ml)中の(8-ナフタレン-1-イル-6-チオフェン-2-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(75 mg, 0.158 mMol)溶液を、冰浴中で冷却した。次いで、プロモ-トリメチル-シラン(102 μl, 0.79 mMol)を添加し、該オレンジ色の溶液を、5時間室温にて密閉容器内で攪拌した。ヘキサンの添加により、沈殿が生じ、これを濾別し、ヘキサンにより洗浄し、標題化合物の臭化水素塩を得る: Anal.(+0.72 HBr + 3.5 H₂O + 0.2 ヘキサン): C, H, N, S, Br; MS: [M + 1]⁺ = 418; ¹H-NMR(DMSO-d₆): ppm 8.58(dd, 1H), 8.40(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.02(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.78(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.55(d, 1H), 7.49(t, 1H), 7.35(m, 2H), 7.18(dd, 1H).

【0219】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ17.1 : (8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル

10

20

30

40

50

脱気したトルエン(50 ml)中の2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン(5.62 g、16.8 mMol；ステップ5.3)懸濁液に、ジエチルホスファイト(3.24 ml、25.2 mMol)、Et₃N(2.57 ml、18.5 mMol)および(Ph₃P)₄Pd(1.94 g、1.68 mMol)を添加した。この混合物を、2時間100にて密閉容器内で攪拌し、室温に冷却し、EtOAc(0.5 l)および0.1N aq. HCl(0.5 l)を用いて希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機相を、水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂；CH₂Cl₂/EtOAc 49:1 24:1 19:1 9:1 4:1)により、標題化合物を得る。: MS : [M + 1]⁺ = 437 ; HPLC : t_{ret} = 1.37 ; TLC (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1) : R_f = 0.18.

10

【0220】

ステップ17.2 : (6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル

THF(300 ml)中の(8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(5.9 g、13.5 mMol)を、レニードニッケル(EtOH中の；B113 W Degussa)(4 g)の存在のもとで水素化した。該触媒を、Hydrof10により濾去し、THFにより洗浄した。該濾液の濃縮およびDPEからの結晶化により、標題化合物を得る：MS : [M + 1]⁺ = 407 ; HPLC : t_{ret} = 1.13 ; TLC (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) : R_f = 0.34.

20

【0221】

ステップ17.3 : (6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル

濃HCl(73 ml)中の(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(4.8 g、11.8 mMol)に、氷の塊を添加し、混合物を-15で冷却した。次いで、H₂O(96 ml)中のNaNO₂(1.63 g、23.6 mMol)溶液を、20分間の間に添加した。30分間の攪拌の後、赤色を帯びた溶液を、7分間の間で、H₂O(544 ml)中のKI(106 g、638 mMol)溶液に添加した。褐色の懸濁を、室温まで昇温させ、5時間攪拌し、次いでEtOAcおよび水で希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を、2N NaOH、10% Na₂S₂O₃溶液および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂；CH₂Cl₂/EtOAc 9:1 7:3)およびヘキサンからの結晶化により、標題化合物を得る：m.p. : 127-128 ; Anal. : C, H, N, I, P ; MS : [M + 1]⁺ = 518.

30

【0222】

ステップ17.4 : (8-ナフタレン-1-イル-6-チオフェン-2-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル

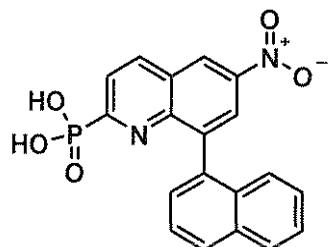
DMF(2.5 ml)中の(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(250 mg、0.483 mMol)、2-チオフェンボロン酸(74.2 mg、0.58 mMol)および1M aq. K₂CO₃(1.1 ml)溶液を、HVによる反復排気およびN₂による通気により脱気した。次いで、(Ph₃P)₂PdCl₂(20.6 mg、0.029 mMol)を添加し、1.25時間85に加熱した。冷えた該混合物を、塩水に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。逆相クロマトグラフィーにより、標題化合物を得る：MS : [M + 1]⁺ = 474 ; HPLC : t_{ret} = 1.54 ; TLC (CH₂Cl₂/EtOAc 4:1) : R_f = 0.50.

40

【0223】

実施例18 : (8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸

【化43】

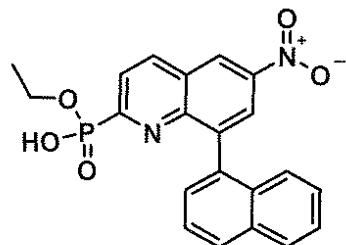


標題化合物を、Ex. 4 と同様にして、(8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(282 mg、0.646 mMol)から開始して、得る：Anal. (+0.03 HBr + 0.5 H₂O)：C, H, N, Br, P；MS：[M + 1]⁺ = 381；HPLC：t_{Re}t = 0.98.

【0224】

実施例19：(8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸モノエチルエステル

【化44】

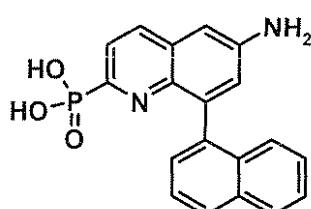


脱気したトルエン(1.5 ml)中の2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン(167.4 mg、0.50 mMol；ステップ5.3)懸濁液に、Et₃N(77 μl、0.55 mMol)、ジエチルホスファイト(71 μl、0.55 mMol)、ⁿBu₄NI(203 mg、0.55 mMol)および(PPh₃)₄Pd(58 mg、0.05 mMol)を添加した。この混合物を、19時間100にて密閉容器内で攪拌し、(8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステルおよび(8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-イル)-ホスホン酸モノエチルエステルの混合物を提供する。逆相クロマトグラフィーによる分離により、標題化合物を得る：MS：[M + 1]⁺ = 409；HPLC：t_{Re}t = 1.12；TLC(EtOAc/EtOH/HOAc 200:200:1)：R_f = 0.29.

【0225】

実施例20：(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸

【化45】



CH₂Cl₂(10 ml)中の(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(134 mg、0.33 mMol)溶液を、氷浴にて冷却した。次いで、ブロモ-トリメチル-シラン(427 μl、3.3 mMol)を添加し、該オレンジ色の溶液を、室温で5時間、密閉容器内で攪拌した。該混合物を、真空で濃縮し、該残渣を、熱EtOAcにより磨碎し、臭化水素塩として標題化合物を得る：Anal. (+1.08

10

20

30

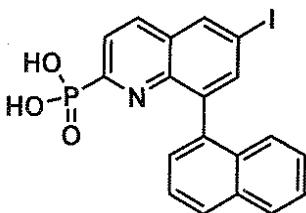
40

50

H B r + 2 . 3 H ₂ O + 0 . 8 E t O A c) : C , H , N , B r , P ; M S : [M + 1] ⁺ = 351 ; H P L C : t _{R e t} = 0 . 73 .

【0226】

実施例 21 : (6 - ヨード - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - イル) - ホスホン酸
【化46】

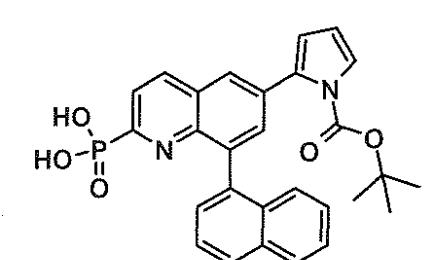


10

(6 - ヨード - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - イル) - ホスホン酸 ジエチルエステル (170 mg、0.329 mMol) を、E x . 20 に記載のとおりに脱保護して、標題化合物を臭化水素塩として得る : A n a l . (+ 0 . 9 H B r + 1 . 5 H ₂ O + 0 . 75 E t O A c) : C , H , N , B r , I , P ; M S : [M + 1] ⁺ = 462 ; H P L C : t _{R e t} = 1 . 04 .

【0227】

実施例 22 : 2 - (8 - ナフタレン - 1 - イル - 2 - ホスホノ - キノリン - 6 - イル) - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル
【化47】



20

C H ₂ C l ₂ (5 ml) 中の 2 - [2 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル] - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (95 mg、0.171 mMol) 溶液を、氷浴中で冷却した。次いで、プロモ - トリメチル - シラン (221 μ l、1.71 mMol) を添加し、オレンジ色の溶液を 4 時間室温にて密閉容器内で攪拌した。該混合物を、真空で濃縮し、該残渣を、E t O A c により磨碎して濾過した；該沈殿物は、標題化合物および [8 - ナフタレン - 1 - イル - 6 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - キノリン - 2 - イル] - ホスホン酸から構成される。濃縮およびエーテルによる母液の結晶化により、純粋な標題化合物を得る : M S : [M + 1] ⁺ = 501 ; H P L C : t _{R e t} = 1 . 18 ; I R [cm⁻¹] : 1743 s, 1323 s, 1142 s .

【0228】

開始材料を以下のとおり製造した :

ステップ 22.1 : 2 - [2 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル] - ピロール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル A および [8 - ナフタレン - 1 - イル - 6 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - キノリン - 2 - イル] - ホスホン酸 ジエチルエステル B

D M F (2 . 5 ml) 中の (6 - ヨード - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - イル) - ホスホン酸 ジエチルエステル (250 mg、0.483 mMol)、1 - N - B O C - ピロール - 2 - ボロン酸 (122 mg、0.58 mMol) および 1 M aq. K ₂ C O ₃ (1.1 ml) 溶液を、H V による反復排気および N ₂ による通気により脱気した。次いで、(P h ₃ P) ₂ P d C l ₂ (20.6 mg、0.029 mMol) を添加し、110 まで 50 分間加熱した。冷えた該混合物を、塩水に注ぎ入れ、E t O A c で 3 回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄

40

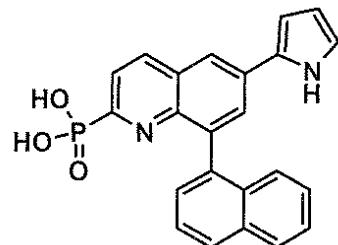
50

して、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1 4:1)により、Aに続いてBを得る: A: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^{+} = 557$; $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 1.60$; $\text{TLC}(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4:1) : $R_f = 0.45$. B: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^{+} = 457$; $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 1.38$; $\text{TLC}(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4:1) : $R_f = 0.19$.

【0229】

実施例23: [8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-2-イル)-キノリン-2-イル]-ホスホン酸

【化48】

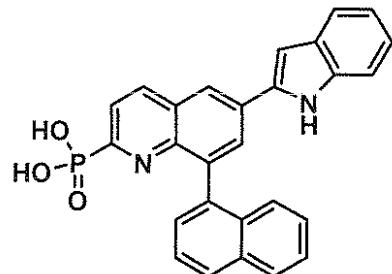


2-(8-ナフタレン-1-イル-2-ホスホノ-キノリン-6-イル)-ピロール-1-カルボン酸 tert -ブチルエステルおよび[8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-2-イル)-キノリン-2-イル]-ホスホン酸(沈殿物 Ex. 22)の混合物を、ジオキサン(2N; 6ml)中の HCl で攪拌した。濃縮および逆層クロマトグラフィーにより、標題化合物を得る: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^{+} = 401$; $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 0.92$.

【0230】

実施例24: [6-(1H-インドール-2-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸

【化49】



CH_2Cl_2 (7ml)中の2-[2-(ジエトキシ-ホスホリル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-6-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert -ブチルエステル(150mg, 0.247mmol)溶液を、氷浴中で冷却した。次いで、プロモ-トリメチル-シラン(319 μ l, 2.47mmol)を添加し、オレンジ色の溶液を、2時間室温にて密閉容器内で攪拌した。ヘキサンによる沈殿、該固体の回収および逆層クロマトグラフィーにより、標題化合物を得る: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^{+} = 451$; $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 1.08$.

【0231】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ24.1: 2-[2-(ジエトキシ-ホスホリル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-6-イル]-インドール-1-カルボン酸 tert -ブチルエステル A および [6-(1H-インドール-2-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル B

(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエ斯特ル(250mg, 0.483mmol)および1-N-BOC-インドール-2-ボロン酸(151mg, 0.58mmol)を、ステップ22.1に記載したとおりに、AおよびBに変換した: A: $\text{MS} : [\text{M} + 1]^{+} = 607$; $\text{HPLC} : t_{\text{Ret}} = 1.79$; $\text{TLC}(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4:1) : $R_f = 0.19$.

10

20

30

40

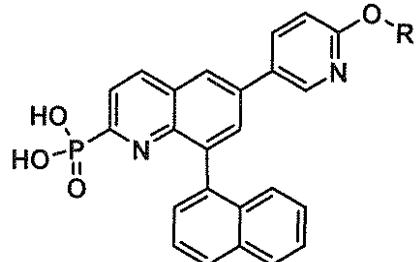
50

O A c 4 : 1) : R f = 0.42. B : M S : [M + 1]⁺ = 507; H P L C : t_{Ret} = 1.62; T L C (C H₂ C l₂ / E t O A c 4 : 1) : R f = 0.19.

【0232】

実施例 25 : [6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸 A および [6-(6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸 B

【化50】



10

C H₂ C l₂ (7 ml)中の[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル(135 mg、0.271 mMol)溶液を、氷浴中で冷却した。次いで、プロモ-トリメチル-シラン(350 μ l、2.71 mMol)を添加し、オレンジ色の溶液を3時間室温にて密閉容器内で攪拌した。真空濃縮および逆層クロマトグラフィーにより、AおよびBをT F A 塩として得る：A : M S : [M + 1]⁺ = 443; H P L C : t_{Ret} = 1.10. B : M S : [M + 1]⁺ = 429; H P L C : t_{Ret} = 0.86.

20

【0233】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ 25.1 : [6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル

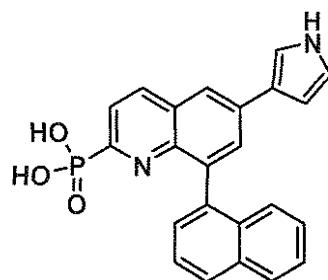
(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(250 mg、0.483 mMol)および2-メトキシピリジン-5-イル-ボロン酸(88.7 mg、0.58 mMol)を、ステップ 22.1 に記載したとおりに標題化合物に変換した：M S : [M + 1]⁺ = 499; H P L C : t_{Ret} = 1.47; T L C (C H₂ C l₂ / E t O A c 1 : 1) : R f = 0.22.

30

【0234】

実施例 26 : [8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イル]-ホスホン酸

【化51】



40

標題化合物を、E x. 17 と同様にして、[8-ナフタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イル]-ホスホン酸 ジエチルエステル(94 mg、0.206 mMol)から開始して得た：M S : [M + 1]⁺ = 401; H P L C : t_{Ret} = 0.83.

【0235】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ 26.1 : [8-ナフタレン-1-イル-6-[1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-3-イル]-キノリン-2-イル]-ホスホン酸 ジエチルエステル A および [8-ナ

50

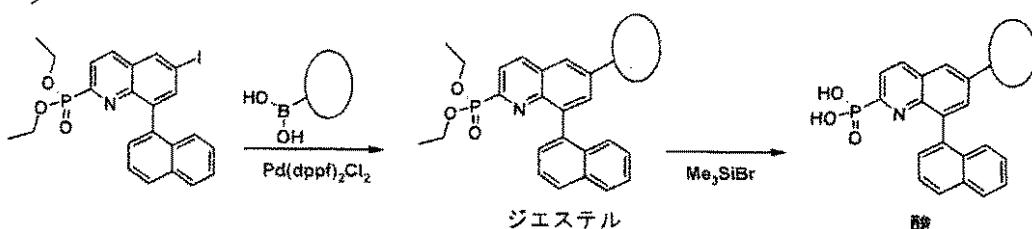
フタレン-1-イル-6-(1H-ピロール-3-イル)-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル B

D M F (2.5 ml)中の(6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル (250 mg, 0.483 mMol)、1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-3-ボロン酸 (155 mg, 0.58 mMol)および1M aq. K_2CO_3 (1.1 ml)懸濁液を、H Vによる反復排気およびN₂による通気により脱気した。次いで、(Ph₃P)₂PdCl₂ (20.6 mg, 0.029 mMol)を添加し、30分間85まで加熱した。冷えた該混合物を、塩水に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; CH₂Cl₂/EtOAc 49:1 9:1)により、Aに続いてBを得る：
A: MS: [M+1]⁺ = 613; HPLC: $t_{R_{et}} = 1.89$; TLC (CH₂Cl₂/EtOAc 4:1): R_f = 0.41. B: MS: [M+1]⁺ = 457; HPLC: $t_{R_{et}} = 1.31$; TLC (CH₂Cl₂/EtOAc 4:1): R_f = 0.22.

【0236】

実施例27：下記誘導体を、ステップ22.1; 26.1; Ex.17:と同様にして得た。

【化52】



| Ex. 27. | R | TLC R_f | MS [M+1] ⁺ | HPLC $t_{R_{et}}$ | 塩形態 |
|-----------|---|--------------------|--------------------------|----------------------|------|
| a.i ジエステル | | 0.26 ¹⁾ | 469 | 1.01 | |
| a.ii 酸 | | | 413 | 0.63 | 1HBr |
| b.i ジエステル | | 0.19 ²⁾ | 536 | 1.62 | |
| b.ii 酸 | | | 480 | 1.15 | 塩なし |
| c.i ジエステル | | 0.39 ³⁾ | 474 | 1.54 | |
| c.ii 酸 | | | 418 | 1.00 | 塩なし |
| d.i ジエステル | | 0.28 ³⁾ | 458 | 1.49 | |
| d.ii 酸 | | | 402 | 0.96 | 塩なし |
| e.i ジエステル | | 0.13 ⁴⁾ | 470 | 1.22 | |
| e.ii 酸 | | | 414 | 0.76 | 1HBr |
| f.i ジエステル | | 0.25 ³⁾ | 512 | 1.51 | |
| f.ii 酸 | | | 456 | 1.00 | 塩なし |
| g.i ジエステル | | 0.36 ³⁾ | 574 | 1.68 | |
| g.ii 酸 | | | 518 | 1.23 | 塩なし |

¹⁾ EtOAc/EtOH 9:1; ²⁾ CH₂Cl₂/EtOAc 9:1; ³⁾ CH₂Cl₂/EtOAc 4:1; ⁴⁾ CH₂Cl₂/EtOAc/EtOH 10:9:1

10

20

30

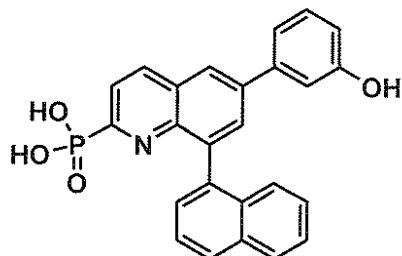
40

50

【0237】

実施例28：[6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸

【化53】



10

標題化合物は、20時間室温にて、プロモ-トリメチル-シラン(6.5 μl、0.50 mMol)による[6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル(4.9 mg、0.101 mMol)の脱保護後に、Ex. 17と同様にして得た：Anal.(+0.1 HBr + 3.4 H₂O)：C, H, N, Br；MS：[M + 1]⁺ = 428；HPLC：t_{Re}t = 0.87.

【0238】

開始材料を以下のとおり製造した：

20

ステップ28.1：[6-(3-ヒドロキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル

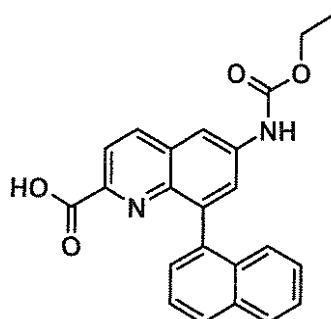
THF(10 ml)中の[6-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ホスホン酸ジエチルエステル(26.0 mg、0.453 mMol；Ex. 27 g)溶液を、Pd/C(10%、Engelhard 4505)(8.0 mg)の存在のもとで水素化した。該触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を、ベンゼン(7 ml)に再溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(20.9 mg、0.92 mMol)の添加後、還流下に30分間攪拌した。濃縮、クロマトグラフィー(Combi Flash；CH₂Cl₂/EtOAc 49:1 1:1)および木炭処理により、標題化合物を得る：MS：[M + 1]⁺ = 484；HPLC：t_{Re}t = 1.36；TLC(CH₂Cl₂/EtOAc 1:1)：R_f = 0.31.

30

【0239】

実施例29：6-エトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸

【化54】



40

ジオキサン(1.1 ml)中の6-エトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル(7.0 mg、0.169 mMol)の溶液に、1M aq. LiOH溶液(200 μl)を添加した。それを室温で3時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash；CH₂Cl₂/CH₂Cl₂/(EtOH + 2% HOAc) 9:1)により、標題化合物を得る：m.p.：205-208；MS：[M + 1]⁺

50

= 3.87; HPLC: $t_{R_{et}} = 1.19$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 10.22 (s, HN)、8.48 (d, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.02 (m, 3H)、7.77 (s, 1H)、7.62 (t, 1H)、7.48 (m, 2H)、7.33 (t, 1H)、7.27 (d, 1H)、4.19 (q, H₂C)、1.28 (t, H₃C).

【0240】

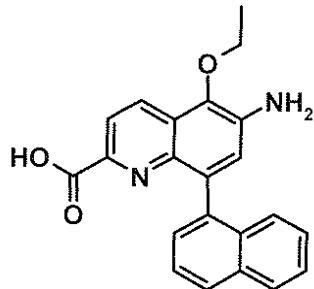
開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ 29.1: 6-エトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル A; 6-アミノ-5-エトキシ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル B および 6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル C

EtOH (120 ml) および Et₃N (7.9 ml, 56 mMol) 中の 2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン (9.4 g, 28.1 mMol; ステップ 5.3) に、(Ph₃P)₂PdCl₂ (1.97 g, 2.8 mMol) を添加した。この混合物を、オートクレーブ内で、CO 霧囲気下、120 bar、24 時間 110 °C まで加熱した。8 時間および 16 時間の後、さらに 1.97 g および 3.0 g の (Ph₃P)₂PdCl₂ を添加した。反応混合物を、EtOAc および水で希釈し、該水層を分離し、EtOAc で 2 回抽出した。該有機層を、2x 水および塩水で洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂; ヘキサン/EtOAc 2:1) により、連続して A および B (A B) を得て、次いで B および C (B C) の混合物、最後に C を得る。A B の逆相クロマトグラフィーにより、B および A を得る: A: MS: [M + 1]⁺ = 415; HPLC: $t_{R_{et}} = 1.39$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 10.25 (s, HN)、8.52 (d, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.02 (m, 3H)、7.81 (s, 1H)、7.62 (t, 1H)、7.49 (m, 2H)、7.33 (t, 1H)、7.31 (d, 1H)、4.19 (q, H₂C)、4.16 (m, H₂C)、1.27 (t, H₃C)、1.12 (t, H₃C). B: MS: [M + 1]⁺ = 387; HPLC: $t_{R_{et}} = 1.35$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 8.35 (d, 1H)、7.98 (m, 2H)、7.93 (d, 1H)、7.58 (t, 1H)、7.48 (t, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.33 (m, 2H)、5.87 (s, H₂N)、4.10 (m, H₂C)、4.02 (q, H₂C)、1.49 (t, H₃C)、1.10 (t, H₃C). C: MS: [M + 1]⁺ = 343; HPLC: $t_{R_{et}} = 1.19$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 8.13 (d, 1H)、7.98 (m, 2H)、7.84 (d, 1H)、7.59 (t, 1H)、7.48 (t, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.33 (m, 2H)、7.22 (s, 1H)、6.93 (s, 1H)、6.11 (s, H₂N)、4.10 (m, H₂C)、1.11 (t, H₃C).

【0241】

実施例 30: 6-アミノ-5-エトキシ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸
【化 55】



6-アミノ-5-エトキシ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸 エチルエ斯特ル (100 mg, 0.259 mMol) から、Ex. 29 に記載したとおりに製造される: m.p.: 182-184 °C; MS: [M + 1]⁺ = 359; HPLC: $t_{R_{et}} = 1.12$; $^1\text{H-NMR}$ (Li 塩; DMSO- d_6): ppm 8.18 (d, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.92 (d, 1H)、7.83 (d, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.45 (t, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.29 (t, 1H)、7.25 (d, 1H)、7.12 (s, 1H)、5.34 (s, H₂N)、4.01 (q, H₂C)、1.28 (t, H₃C).

10

20

30

40

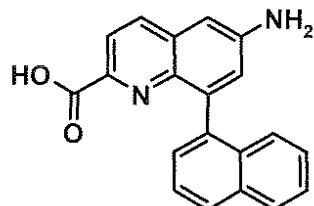
50

₂ C)、1.47(t, H₃ C).

【0242】

実施例31：6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸

【化56】



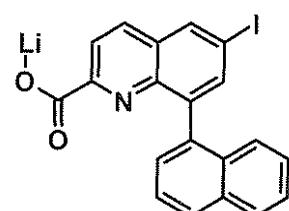
10

6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.292 mMol)から、Ex.29に記載したとおりに製造され、逆相クロマトグラフィーによりそのTFA塩として単離される：Anal.(+0.8 TFA + 0.5 H₂O + 0.1 ジオキサン)：C, H, N, F；MS：[M + 1]⁺ = 315；HPLC：t_{Re}t = 0.93；¹H-NMR(Li塩；DMSO-d₆)：ppm 8.13(d, 1H)、7.98(m, 2H)、7.86(d, 1H)、7.59(t, 1H)、7.48(m, 1H)、7.45(d, 1H)、7.33(m, 2H)、7.21(s, 1H)、6.95(s, 1H).

【0243】

実施例32：6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸リチウム塩

【化57】



Ex.29に記載したとおりに、6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル(90 mg、0.199 mMol)のサポニン化により、標題化合物の沈殿が生じ、これを濾過により単離され得て、ジオキサン/DIPE 1:1を用いて洗浄する：Anal.(+1.4 H₂O)：C, H, N, Li；MS：[M + 1]⁺ = 426；HPLC：t_{Re}t = 1.43.

【0244】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ32.1：6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル

濃HCl(6.6 ml)中の6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル(364 mg、1.06 mMol)および氷の塊を-15℃に冷却した。次いで、H₂O(8.7 ml)中のNaNO₂(146 mg、2.1 mMol)溶液を滴加し、該混合物を20分間攪拌した。該懸濁を、H₂O(40 ml)中のKI(9.6 g、58 mMol)氷冷溶液に少しづつ添加した。0℃で15分の後、混合物を、EtOAcおよび水で希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を、水で洗浄し、Na₂S₂O₃溶液および塩水で希釈し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash；トルエン/トルエン/CH₂Cl₂ 7:3)により、標題化合物を得る：MS：[M + 1]⁺ = 454；HPLC：t_{Re}t = 1.59；TLC(トルエン)：R_f = 0.09.

【0245】

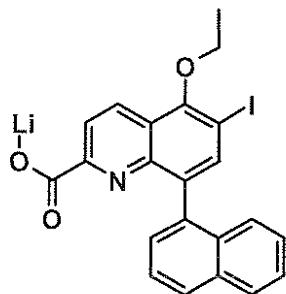
実施例33：5-エトキシ-6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸リチウム塩

30

40

50

【化58】



10

E x . 2 9 に記載したとおりに 5 -エトキシ -6 -ヨード -8 -ナフタレン -1 -イル -キノリン -2 -カルボン酸エチルエステル(1 0 0 mg、0 . 2 0 mMol)のサポニン化により、標題化合物が沈殿し、これを濾過により単離し、ジオキサン/D I P E 1 : 1 で洗浄する：A n a l . (+ 1 . 7 H₂O) : C, H, N, L i ; M S : [M + 1]⁺ = 4 7 0 ; H P L C : t_{R_{et}} = 1 . 5 0 .

【0246】

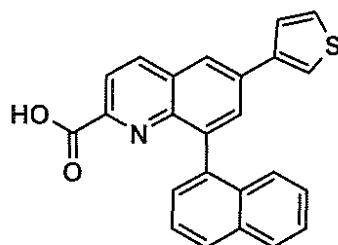
開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ33.1 : 5 -エトキシ -6 -ヨード -8 -ナフタレン -1 -イル -キノリン -2 -カルボン酸エチルエステル

ステップ32.1に記載したとおり、6 -アミノ -5 -エトキシ -8 -ナフタレン -1 -イル -キノリン -2 -カルボン酸エチルエステルおよび6 -アミノ -8 -ナフタレン -1 -イル -キノリン -2 -カルボン酸エチルエステル(B C ; ステップ29.1)の混合物から製造し、カラムクロマトグラフィー(S i O₂ ; トルエン トルエン/ C H₂ C l₂ 1 9 : 1 2 3 : 2 4 : 1)により、標題化合物を得る：M S : [M + 1]⁺ = 4 9 8 ; H P L C : t_{R_{et}} = 1 . 6 5 .

【0247】

実施例34 : 8 -ナフタレン -1 -イル -6 -チオフェン -3 -イル -キノリン -2 -カルボン酸
【化59】



30

ジオキサン(2 ml)中の8 -ナフタレン -1 -イル -6 -チオフェン -3 -イル -キノリン -2 -カルボン酸エチルエステル(8 6 mg、0 . 2 1 mMol)溶液に、1 M aq. L i O H 溶液(2 2 0 μl)を添加した。それを S i O₂ (0 . 7 g)の添加の後に室温で1 8 時間攪拌し、真空で濃縮した。得られる粉末を、Combi Flash クロマトグラフィーカラムに重層し、標題化合物を溶出させる[C H₂ C l₂ / (E t O H + 2 % H O A c) 9 : 1] : m.p. : 1 6 4 - 1 6 6 ; M S : [M + 1]⁺ = 3 8 2 ; H P L C : t_{R_{et}} = 1 . 4 3 ; ¹ H - N M R (D M S O - d₆) : ppm 1 3 . 0 5 (s , H O O C) 、 8 . 6 1 (d , 1 H) 、 8 . 5 4 (s , 1 H) 、 8 . 2 2 (m , 2 H) 、 8 . 0 8 (d , 1 H) 、 8 . 0 3 (d , 1 H) 、 8 . 0 1 (d , 1 H) 、 7 . 8 3 (d , 1 H) 、 7 . 7 3 (dd , 1 H) 、 7 . 6 4 (t , 1 H) 、 7 . 5 5 (d , 1 H) 、 7 . 5 0 (m , 1 H) 、 7 . 3 2 (m , 2 H) .

【0248】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ34.1 : 8 -ナフタレン -1 -イル -6 -チオフェン -3 -イル -キノリン -2 -カルボン酸エチルエステル

40

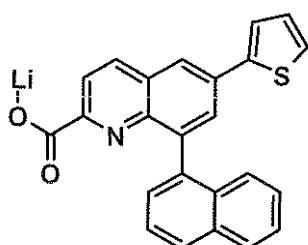
50

D M F (1 . 3 ml) 中の 6 - ヨード - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 2 9 mg, 0 . 2 8 mMol) 溶液は、 H V による反復排気および N₂ による通気により脱気した。次いで、プレインキュベーション - 3 - ボロン酸 (7 1 . 7 mg, 0 . 5 6 mMol) 、無水 N a₂ C O₃ (5 9 . 4 mg, 0 . 5 6 mMol) および (P h₃ P)₂ P d C l₂ (1 2 mg, 0 . 0 1 7 mMol) を添加した。この混合物を、 1 0 0 の予め加熱された油浴中で 1 0 0 分間攪拌した。冷えた該混合物を、水および E t O A c 中に注ぎ入れ、該水層を分離し、 E t O A c で 2 回抽出した。該有機層を、塩水により洗浄し、乾燥させて (N a₂ S O₄) 、濃縮した。クロマトグラフィー (Combi Flash ; トルエン トルエン / C H₂ C l₂ 3 : 2) により、標題化合物を得る : M S : [M + 1]⁺ = 4 1 0 ; H P L C : t_{Ret} = 1 . 5 7 ; T L C (C H₂ C l₂) : R_f = 0 . 4 1 .

10

【 0 2 4 9 】

実施例 3 5 : 8 - ナフタレン - 1 - イル - 6 - チオフェン - 2 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸リチウム塩
【 化 6 0 】



20

E x . 2 9 に記載したとおりに、ジオキサン (1 . 5 ml) 中の 8 - ナフタレン - 1 - イル - 6 - チオフェン - 2 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (6 0 mg, 0 . 1 4 7 mMol) のサポニン化により、標題化合物の沈殿が生じ、これを濾過により単離し、 D I P E で洗浄する : A n a l . (+ 1 . 7 H₂ O) : C , H , N , S , L i ; M S : [M + 1]⁺ = 3 8 2 ; H P L C : t_{Ret} = 1 . 4 5 .

【 0 2 5 0 】

開始材料を以下のとおり製造した :

ステップ 3 5 . 1 : 8 - ナフタレン - 1 - イル - 6 - チオフェン - 2 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル

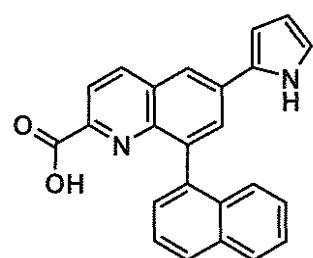
30

ステップ 3 4 . 1 に記載したとおりに、 D M F (2 ml) 中の 6 - ヨード - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 2 5 mg, 0 . 2 7 6 mMol) およびチオフェン - 2 - ボロン酸 (7 0 . 6 mg, 0 . 5 5 2 mMol) から製造した : M S : [M + 1]⁺ = 4 1 0 ; H P L C : t_{Ret} = 1 . 5 9 ; T L C (C H₂ C l₂ / ヘキサン 9 : 1) : R_f = 0 . 4 0 .

【 0 2 5 1 】

実施例 3 6 : 8 - ナフタレン - 1 - イル - 6 - ピロール - 2 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸
【 化 6 1 】

40



T H F (2 ml) および 4 N aq. H C l (2 ml) 中の 6 - (1 - tert - プトキシカルボニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸エチルエステル (4 2 mg, 0 . 0 7 2 mMol) の混合物を、 1 2 時間 5 0 で攪拌した。次いで、それを水および E t O A c で希釈し、該水層を分離し、 E t O A c で 2 回抽出した。該有機

50

層を、塩水により洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。逆相クロマトグラフィーにより、標題化合物を得る: MS: $[\text{M} + 1]^+ = 365$; HPLC: $t_{\text{R}_{\text{e}}\text{t}} = 1.28$; TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} 9:1$): $R_f = 0.23$.

【0252】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ36.1: 6-(1-tert-ブトキシカルボニル-1H-ピロール-2-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル

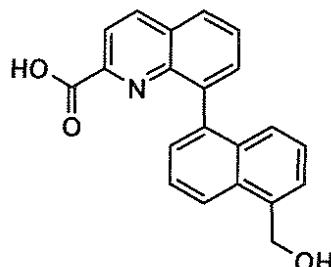
ステップ34.1に記載したように、DMF(2ml)中の6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボン酸エチルエステル(128mg、0.282mMol)および1-N-BOC-ピロール-2-ボロン酸(119mg、0.564mMol)から製造した: MS: $[\text{M} + 1]^+ = 493$; HPLC: $t_{\text{R}_{\text{e}}\text{t}} = 1.66$; TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{ヘキサン} 9:1:10$): $R_f = 0.40$.

10

【0253】

実施例37: 8-(5-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸

【化62】



20

Ex.29に記載したとおりに、8-(5-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(32mg、0.093mMol)から製造される: MS: $[\text{M} + 1]^+ = 330$; HPLC: $t_{\text{R}_{\text{e}}\text{t}} = 1.00$; TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{HOAc} 450:50:1$): $R_f = 0.27$.

【0254】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ37.1: 8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(2.03g、10.0mMol)を、 CH_2Cl_2 (100ml)に溶解させて78℃に冷却した。次いで、 Et_3N (4.3ml、31mMol)を、その後 CH_2Cl_2 (10ml)中の $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$ (2.4ml、14mMol)溶液を添加した。3時間78℃の後、混合物を、 EtOAc および水/sat. NaHCO_3 10:1の混合物中に注ぎ入れた。該水層を分離し、 EtOAc で2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させた(Na_2SO_4)、濃縮し、DPE/ヘキサンからの結晶化により標題化合物を得る:m.p.: 77-78℃; MS: $[\text{M} + 1]^+ = 336$.

40

【0255】

ステップ37.2: 8-(5-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(1.0g、2.98mMol)を、乾燥DMF(14ml)中に溶解させた。次いで、ビス-(ピナコラト)-ジボロン(909mg、3.58mMol)、酢酸カリウム(878mg、8.95mMol)および分子シーブ4(4g)を添加した。反復排気および N_2 による通気により脱気した後、 CH_2Cl_2 との[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]パラジウム(II)クロリドの錯体(36.5mg、0.045mMol)を添加した。反応混合物を、攪拌せずに4.5時間80℃で加熱し、濾過し、該濾液を塩水および EtOAc で希釈した

50

。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した(1.1 g ボロネート)。

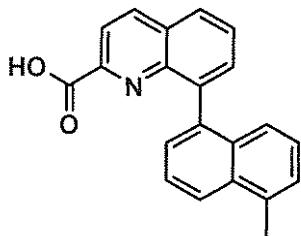
【0256】

脱気したトルエン(6 ml)中のこのボロネート(229 mg)に、1-ブロモ-5-ヒドロキシメチル-ナフタリン(196 mg、0.827 mMol)、K₂CO₃(206 mg、1.49 mMol)および(Ph₃P)₄Pd(46 mg、0.04 mMol)を添加した。反応混合物を、18時間90℃で攪拌し、水およびEtOAcで希釈し、該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; CH₂Cl₂ CH₂Cl₂/アセトン 19:1)により標題化合物を得る: MS: [M+1]⁺ = 344; TLC(CH₂Cl₂/アセトン 19:1): R_f = 0.17. 10

【0257】

実施例38: 8-(5-メチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸

【化63】



20

Ex. 29に記載したとおりに、8-(5-メチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(9 mg、0.027 mMol)から製造される: MS: [M+1]⁺ = 314; HPLC: t_{Ret} = 1.31; TLC(CH₂Cl₂/EtOH/HOAc 450:50:1): R_f = 0.51.

【0258】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ38.1: 8-(5-アセトキシメチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

CH₂Cl₂(2 ml)およびピリジン(0.2 ml)中の8-(5-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(99 mg、0.288 mMol)、酢酸無水物(0.1 ml)および少量のDMAp溶液を、16時間室温で攪拌し、ついでEtOAcおよび水で希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、粗製標題化合物を濃縮した: MS: [M+1]⁺ = 386. 30

【0259】

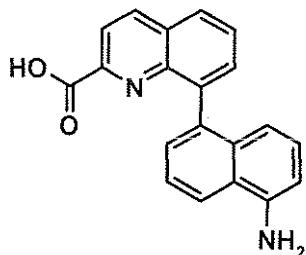
ステップ38.2: 8-(5-メチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

ステップ38.1からの、粗製8-(5-アセトキシメチル-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステルをMeOH(10 ml)に溶解し、Pd/C(5%、E101N/D Degussa)(60 mg)の存在のもとで水素化した。次いで、該触媒を濾去し、MeOHで洗浄し、該濾液を濃縮した。この残渣を、ベンゼン(5 ml)に再溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(132 mg、0.58 mMol)の添加後、還流下で30分間攪拌し、SiO₂の添加後に濃縮し、クロマトグラフィー(Combi Flash; CH₂Cl₂/ヘキサン 1:9 CH₂Cl₂)により標題化合物を得る: MS: [M+1]⁺ = 328; HPLC: t_{Ret} = 1.43; TLC(CH₂Cl₂): R_f = 0.42. 40

【0260】

実施例39: 8-(5-アミノ-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸

【化64】



Ex. 29に記載したとおりに、8-(5-アミノ-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル(50 mg、0.15 mMol)から製造され、逆相クロマトグラフィーによりトリフルオロ酢酸塩として単離した：Anal.(+1.15 TFA + 0.8 H₂O)：C, H, N, F；MS：[M + 1]⁺ = 315；HPLC：t_{Ret} = 0.81.

【0261】

開始材料を以下のとおり製造した：

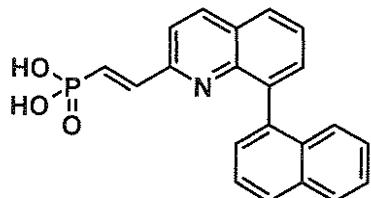
ステップ39.1：8-(5-アミノ-ナフタレン-1-イル)-キノリン-2-カルボン酸メチルエステル

ステップ37.2に記載のとおりに、トルエン(2.5 ml)中でボーレート(0.15 g)、1-アミノ-5-ブロモ-ナフタリン(117 mg、0.526 mMol)、K₂CO₃(110 mg、0.79 mMol)および(PPh₃)₄Pd(24.3 mg、0.021 mMol)から製造される：MS：[M + 1]⁺ = 329；HPLC：t_{Ret} = 0.94；TLC(ヘキサン/EtOAc 1 : 1)：R_f = 0.24.

【0262】

実施例40：[(E)-2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸

【化65】



[(E)-2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエ斯特ル(100 mg、0.24 mMol)溶液に、CH₂Cl₂(10 ml)、ブロモ-トリメチル-シラン(310 μl、2.4 mMol)を添加し、該混合物を6時間室温で攪拌した。それを真空で濃縮し、該残渣をMeOHに再溶解し、再度濃縮した。tert-ブチル-メチル-エーテル/CH₂Cl₂中で磨碎し、濾過により表題化合物を臭化水素塩として得た：Anal.(+0.9 HBr + 2H₂O)：C, H, N, Br；MS：[M + 1]⁺ = 362；¹H-NMR(DMSO-d₆)：ppm 8.50(d, 1H)、8.10(d, 1H)、7.99(d, 2H)、7.91(d, 1H)、7.75(m, 2H)、7.61(t, 1H)、7.48(m, 2H)、7.28(m, 2H)、7.00(dd, 1H)、6.59(dd, 1H)；³¹P-NMR(DMSO-d₆)：13.0 ppm.

【0263】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ40.1：[(E)-2-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエ斯特ル

-10でCH₂Cl₂(37 ml)中の8-ヒドロキシ-キノリン-2-カルバルデヒド(4.8 g、27.7 mMol)溶液に、50%NaOHのaq.溶液(37 ml)を与えた。次いで、(ジエトキシ-ホスホリルメチル)-ホスホン酸ジエチルエ斯特ル(Fluka：テトラエチルメ

10

20

30

40

50

チレンジホスフェート；7 ml、28 mMol)を滴加した。混合物を4時間攪拌した後に、aq.層を分離し、CH₂Cl₂で2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。D I P E / ヘキサンからの結晶化により標題化合物を得る：MS : [M + 1]⁺ = 308.

【0264】

ステップ40.2 : [(E)-2-(8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル

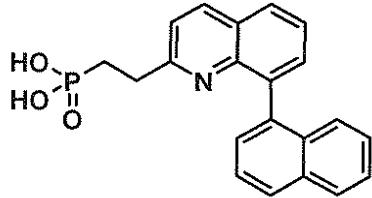
[(E)-2-(8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(1.29 g、4.2 mMol)を、CH₂Cl₂(26 ml)に溶解させて、-78に冷却した。次いで、Et₃N(1.75 ml、12.6 mMol)を添加し、その後少しづつ(F₃CSO₂)₂O(1.04 ml、6.3 mMol)を添加した。-78で1時間後に、該混合物を、EtOAcおよび水に注ぎ入れた。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash；CH₂Cl₂ / EtOAc 4 : 1)により、標題化合物を得る：MS : [M + 1]⁺ = 440；¹H-NMR(DMSO-d₆) : ppm 8.63(d, 1H)、8.14(d, 1H)、8.10(d, 1H)、7.94(d, 1H)、7.74(t, 1H)、7.60(dd, 1H)、7.24(dd, 1H)、4.07(quint, 2H₂C)；1.27(t, 2H₃C).

【0265】

ステップ40.3 : [(E)-2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル

tert.-ブタノール(84 ml)に溶解した[(E)-2-(8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(1.2 g、2.73 mMol)を、HVへの反復排気およびN₂による通気により脱気し、次いで1-ナフタレンボロン酸(477 mg、2.77 mMol)、Pd(OAc)₂(128 mg、0.57 mMol)、K₃PO₄(1.452 g、6.8 mMol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos；323 mg、0.68 mMol)を添加した。反応混合物を、2.5時間82で攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。該水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)濃縮した。該残渣を、クロマトグラフィーカラム(SiO₂)の上部に重層し、SiO₂で吸着させ、標題化合物をCH₂Cl₂ / EtOAc 4 : 1により溶出させた：MS : [M + 1]⁺ = 418；TLC(CH₂Cl₂ / EtOAc 4 : 1) : R_f = 0.17.

【0266】

実施例41 : [2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸
【化66】

標題化合物の臭化水素塩として、Ex.40と同様にして[2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル(200 mg、0.48 mMol)を脱保護した：Anal.(+1.1 HBr + 1.2 H₂O) : C, H, N, Br；MS : [M + 1]⁺ = 364.

【0267】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ41.1 [2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-エチル]-ホスホン酸ジエチルエステル

EtOH(15 ml)中で[(E)-2-(8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]

10

20

30

40

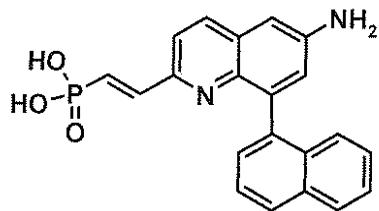
50

-ホスホン酸ジエチルエステル(0.48 g、1.15 mMol)を、Pd/C(10%；Engelhard 4505)(0.1 g)の存在のもとで水素化した。該触媒を濾去し、濾液を濃縮し、クロマトグラフィーに供し(Combi Flash；CH₂Cl₂ / EtOAc)、標題化合物を得る：MS：[M + 1]⁺ = 420；¹H-NMR(DMSO-d₆)：ppm 8.36(d, 1H)、8.05(d, 1H)、7.97(d, 2H)、7.73(d, 1H)、7.67(t, 1H)、7.59(dd, 1H)、7.46(m, 3H)、7.27(t, 1H)、7.23(t, 1H)、3.71(m, 2H₂C)；2.82(m, H₂C)、1.74(dt, H₂C)、1.03(m, 2H₃C)。

【0268】

実施例42：[(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸

【化67】



標題化合物は、Ex. 17と同様にして、室温で3時間のブロモ-トリメチル-シラン(102 μl、0.786 mMol)による[(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(68 mg、0.157 mMol)の脱保護および逆相クロマトグラフィーによる精製の後にTFA塩として得る：MS：[M + 1]⁺ = 377；HPLC：t_{Ret} = 0.69；¹H-NMR(DMSO-d₆)：ppm 8.08(sb, 1H)、7.98(d, 2H)、7.68(sb, 1H)、7.60(t, 1H)、7.48(m, 1H)、7.44(d, 1H)、7.33(m, 2H)、7.18(s, 1H)、6.96(s, 1H)、6.91(m, 1H)、6.40(m, 1H)。

【0269】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ42.1：[(E)-2-(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル

2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン(3.0 g、8.96 mMol；ステップ5.3)の懸濁液に、脱気した乾燥DMF(12 ml)、ジエチルビニルホスホネート(1.66 ml、10.8 mMol)、Et₃N(3.74 ml、26.9 mMol)、Pd(OAc)₂(40.2 mg、0.179 mMol)およびトリ(o-トリル)ホスフィン(109 mg、0.358 mMol)を添加した。この混合物を12時間100℃で攪拌し、室温に冷却し、EtOAcおよび塩水で希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を、塩水で2回洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂；CH₂Cl₂ / CH₂Cl₂/アセトン19:1 / 9:1)により、標題化合物を得る：MS：[M + 1]⁺ = 463；HPLC：t_{Ret} = 1.37；TLC(CH₂Cl₂/アセトン9:1)：R_f = 0.31。

【0270】

ステップ42.2：[(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル

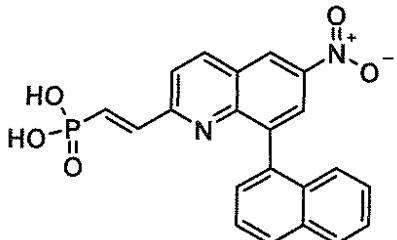
[(E)-2-(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(1.1 g、2.38 mMol)を、EtOH(16.5 ml)に溶解した。次いで、H₂O(6 ml)、Fe粉(664 mg、11.9 mMol)およびNH₄Cl(636 mg、11.9 mMol)を添加した。この混合物を65℃で2時間攪拌し、その後EtOAc(50 ml)で希釈し、十分に攪拌した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を、塩水で二回洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash；CH₂Cl₂ / EtOAc 49:1 / 4:1)により、標題化合物を得る。

得る : M S : [M + 1] ⁺ = 4 3 3 ; H P L C : t _{R_et} = 1.0 2 ; T L C (C H ₂ C l ₂ / アセトン 4 : 1) : R f = 0.3 4 .

【 0 2 7 1 】

実施例 4 3 : [(E)-2-(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸

【 化 6 8 】



10

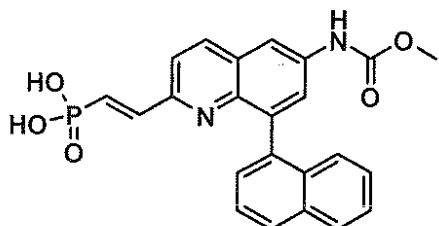
標題化合物を、Ex. 1 7 と同様にして、4時間室温で、プロモ-トリメチル-シラン(13.6 μl、1.05 mMol)による[(E)-2-(6-ニトロ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(9.7 mg、0.21 mMol)の脱保護の後に得た : Anal. (+ 0.16 H Br + 2 H₂O + 0.2 ヘキサン) : C, H, N, Br ; M S : [M + 1] ⁺ = 4 0 7 ; H P L C : t _{R_et} = 1.0 8 .

【 0 2 7 2 】

実施例 4 4 : [(E)-2-(6-メトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸

20

【 化 6 9 】



30

[(E)-2-(6-メトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(4.5 mg、0.092 mMol)を、C H ₂ C l ₂ (4.1 ml)溶解させ、次いでピリジン(14.7 μl、0.206 mMol)およびプロモ-トリメチル-シラン(59.5 μl、0.46 mMol)を添加した。室温で3時間攪拌の後、ピリジン(32.9 μl、0.46 mMol)およびtert-ブタノール(1 ml)を添加した。濃縮および逆相クロマトグラフィーによる精製により、T F A 塩として標題化合物を得る : Anal. (+ 0.72 T F A + 1.2 H₂O) : C, H, N, F ; M S : [M + 1] ⁺ = 4 3 5 ; H P L C : t _{R_et} = 0.8 1 .

【 0 2 7 3 】

開始材料を以下のとおり製造した :

40

ステップ 4 4 . 1 : [(E)-2-(6-メトキシカルボニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル

C H ₂ C l ₂ (3 ml)およびピリジン(2 ml)に溶解した[(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(19.4 mg、0.449 mMol)の溶液を、氷浴中で冷却した。次いで、メチルクロロホルムート(41.4 μl、0.538 mMol)を添加し、室温に温めて、1時間攪拌した。該溶液を、5%クエン酸水溶液(50 ml)およびE t O A c(100 ml)で希釈し、該水層を分離し、E t O A cで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(N a ₂ S O ₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; C H ₂ C l ₂ / アセトン 99 : 1 : 1 and D I P E 中での磨碎)により、標題化合物を得る。: M S : [M + 1] ⁺ = 4 9 1 ;

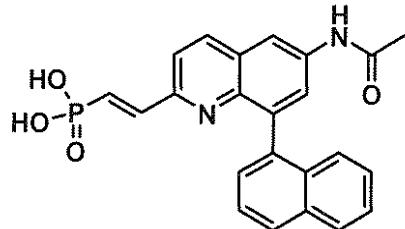
50

H P L C : t_{R_e} = 1.20.

【0274】

実施例 45 : [(E)-2-(6-アセチルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸

【化70】



10

E x . 4 4 に記載のとおり、[(E)-2-(6-アセチルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸 ジエチルエステル(33 mg、0.070 mMol)を脱保護して、標題化合物を T F A 塩として得る：Anal.(+0.6 T F A + 1.2 H₂O) : C, H, N, F ; M S : [M + 1]⁺ = 419 ; H P L C : t_{R_e} = 0.73.

【0275】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ 45.1 : [(E)-2-(6-アセチルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル

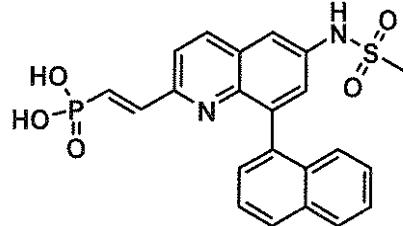
20

[(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(194 mg、0.449 mMol)溶液を C H₂ C l₂ (3 ml)およびピリジン(2 ml)に溶解させ、氷浴中で冷却した。次いで、酢酸無水物(50.8 μ l、0.538 mMol)を添加して、室温に昇温させ、2時間攪拌した。ステップ 44.1 に記載の処理により標題化合物を得る：M S : [M + 1]⁺ = 475 ; H P L C : t_{R_e} = 1.11.

【0276】

実施例 46 : [(E)-2-(6-メタンスルホニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸

【化71】



30

C H₂ C l₂ (2.45 ml)およびピリジン(8.1 μ l、0.114 mMol)において、[(E)-2-(6-メタンスルホニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸 ジエチルエステル(29 mg、0.057 mMol)をプロモ-トリメチル-シラン(37.9 μ l、0.28 mMol)を用いて脱保護した。室温で2.5h後、ピリジン(20 μ l)、C H₂ C l₂ (2.5 ml)およびtert-ブタノール(0.8 ml)を添加した。次いで、混合物を真空で濃縮し、標題化合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、ジオキサンからその T F A 塩の凍結乾燥物として単離した：Anal.(+0.8 T F A + 1.1 H₂O + 0.3 ジオキサン) : C, H, N, S, F ; M S : [M + 1]⁺ = 455 ; H P L C : t_{R_e} = 0.76 ; I R [cm⁻¹] : 1611 s, 1323 m, 1153 s, 970 s.

40

【0277】

開始材料を以下のとおり製造した：

ステップ 46.1 : [(E)-2-(6-メタンスルホニルアミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸 ジエチルエステル

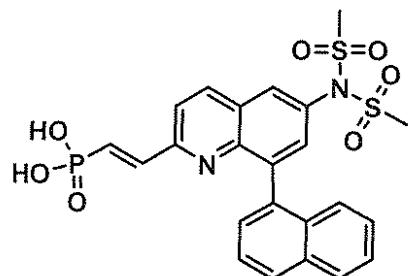
50

C₂H₂Cl₂ (3 ml) およびピリジン (2 ml) に溶解した [(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル (194 mg, 0.449 mMol) 溶液を氷浴中で冷却した。次いで、メタンスルホン酸無水物 (94 mg, 0.54 mMol) を添加し、室温まで温めた。5 h、24 h および 48 h の後、さらなるメタンスルホン酸無水物 (94 mg) を添加した。次いで、該混合物を 50 °C で 2 h 攪拌し、最後にステップ 44.1. に記載したとおりに処理し、クロマトグラフィー (Combi Flash; C₂H₂Cl₂/アセトン 99:1 9:1) により、{(E)-2-[6-(ジ-メタンスルホニル)アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸ジエチルエステル A の後に標題化合物 B を得る : A : MS : [M + 1]⁺ = 589 ; HPLC : t_{Re}t = 1.20. B : MS : [M + 1]⁺ = 511 ; HPLC : t_{Re}t = 1.12. 10

【0278】

実施例 47 : {(E)-2-[6-(ジ-メタンスルホニル)アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸

【化72】



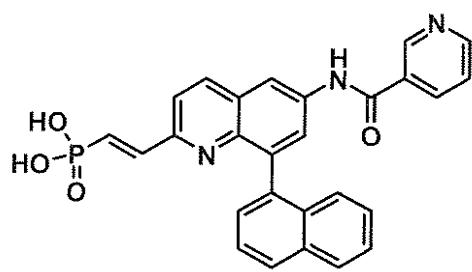
20

{(E)-2-[6-(ジ-メタンスルホニル)アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸ジエチルエステル (38 mg, 0.065 mMol) を、Ex. 46 に記載したとおりに脱保護し、標題化合物を TFA 塩として得る : Anal. (+ 0.6 TFA + 0.4 H₂O + 0.6 ジオキサン) : C, H, N, S, F ; MS : [M + 1]⁺ = 533 ; HPLC : t_{Re}t = 0.93 ; IR [cm⁻¹] : 1372 s, 1162 s, 977 s, 937 s.

【0279】

実施例 48 : {(E)-2-[8-ナフタレン-1-イル-6-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸

【化73】



40

{(E)-2-[8-ナフタレン-1-イル-6-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸ジエチルエステル (80 mg, 0.149 mMol) を、Ex. 44 に記載のとおり脱保護し、標題化合物を TFA 塩として得る : Anal. (+ 1.1 TFA + 1.3 H₂O) : C, H, N, F, P ; MS : [M + 1]⁺ = 482.

【0280】

開始材料を以下のとおり製造した :

ステップ 48.1 : {(E)-2-[8-ナフタレン-1-イル-6-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸ジエチルエステル

DMF (5 ml) に溶解した [(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-

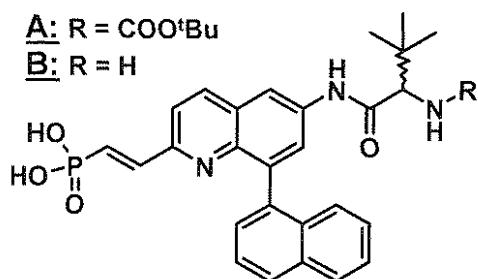
50

イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(155 mg、0.359 mMol)に、ニコチン酸(48.6 mg、0.395 mMol)、Et₃N(749 μl、5.38 mMol)およびDMA-P(19.2 mg、0.157 mMol)を添加した。次いで、プロピルホスホン酸無水物(440 μl、0.75 mMol)を滴加し、得られる溶液を1時間攪拌した。反応混合物を、水およびEtOAcに注ぎ入れ、該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; CH₂Cl₂/アセトン 19:1 1:1)およびDPE中での磨碎により、標題化合物を得る:m.p.: 216-217; MS: [M+1]⁺ = 538.

【0281】

実施例49: rac. { (E)-2-[6-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸Aおよびrac. { (E)-2-[6-(2-アミノ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸B

【化74】



CH₂Cl₂(2.3 ml)およびピリジン(39.6 μl、0.55 mMol)中に懸濁したrac. { (E)-2-[6-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸ジエチルエステル(67.5 mg、0.106 mMol)を、氷浴中で冷却した。次いで、CH₂Cl₂(2 ml)中のMe₃SiBr(68.5 μl、0.53 mMol)溶液を添加し、混合物を室温で8時間攪拌した。ピリジン(39.4 μl)、CH₂Cl₂(2.3 ml)およびメタノール(1 ml)溶液の添加後、混合物を真空で濃縮した。

逆相クロマトグラフィーおよび凍結乾燥により、そのTFA塩としてBを得て、その後A(ビストFA塩)を得る: A: Anal.(+1.8 TFA + 1 H₂O + 0.6 ジオキサン): F; MS: [M+1]⁺ = 590. B: Anal.(+1.8 TFA + 1 H₂O + 0.6 ジオキサン): F; MS: [M+1]⁺ = 490.

【0282】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ49.1: rac. { (E)-2-[6-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル]-ビニル}-ホスホン酸ジエチルエステル

[(E)-2-(6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-イル)-ビニル]-ホスホン酸ジエチルエステル(275 mg、0.635 mMol)およびrac. 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジエチル-酪酸(161 mg、0.698 mMol)をステップ48.1に記載したとおり標題化合物に変換した(反応時間: 20 h 室温、4 h 60): m.p.: 249-250; MS: [M+1]⁺ = 646.

【0283】

実施例50: N-[8-ナフタレン-1-イル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-キノリン-6-イル]-カルバミン酸エチルエステル

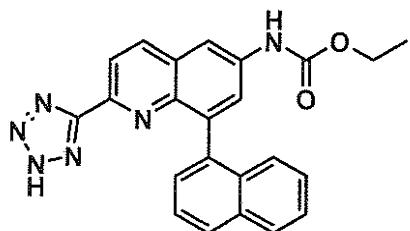
10

20

30

40

【化75】



乾燥した容器中にナトリウムアジド(228 mg、3.5 mMol)およびトルエン(0.2 ml)混合物を、氷浴中で冷却した。次いで、Et₂AlCl(1.8 M トルエン中で、3.5 mMol)(1.95 ml)を添加し、該混合物を5.5時間室温で攪拌した。氷浴中に冷却した後、N-(2-シアノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-6-イル)-カルバミン酸エチルエステル(100 mg、0.27 mMol)を、20分の間に3部に分けて添加した。室温で40時間の後、該混合物を、EtOAcおよび10%aq. クエン酸の混合液に注ぎ入れた。水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機相を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; トルエン/EtOAc 19:1 1:4)およびDIP E中の磨碎により、標題化合物を得る: MS: [M+1]⁺ = 411; HPLC: t_{Re} = 1.17; TLC(トルエン/EtOAc 1:3): R_f = 0.36. 10

【0284】

開始材料を以下のとおり製造した:

ステップ50.1: 8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-カルボニトリル
NMP(60 ml)中の2-クロロ-8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン(10 g、29.8 mMol; ステップ5.3)およびCuCN(3.97 g、44.3 mMol)の混合物を、電磁波活性化により200まで2h加熱した。次いで、反応混合物を、水およびEtOAcで希釈し、該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機相を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、SiO₂(45 g)の添加後に濃縮した。得られる粉末を、クロマトグラフィーカラムの上部に重層(SiO₂; CH₂Cl₂/ヘキサン1:1)、標題化合物をCH₂Cl₂/ヘキサン1:1 2:1により溶出した: MS: [M-1] = 324; HPLC: t_{Re} = 1.34; TLC(CH₂Cl₂/ヘキサン1:1): R_f = 0.14. 20

【0285】

ステップ50.2: 6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル
EtOH(114 ml)およびH₂O(41 ml)の8-ナフタレン-1-イル-6-ニトロ-キノリン-2-カルボニトリル(5.3 g、16.4 mMol)懸濁液に、NH₄Cl(4.39 g、8.2 mMol)および鉄粉(4.58 g、8.2 mMol)を添加した。この混合物を、80で16h攪拌し、次いでHyfloにより濾過し、該残渣をEtOAcで洗浄した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機相を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/CH₂Cl₂)により、標題化合物を得る。: MS: [M+1]⁺ = 296; HPLC: t_{Re} = 1.17; TLC(CH₂Cl₂/アセトン30:1): R_f = 0.57. 40

【0286】

ステップ50.3: N-(2-シアノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-6-イル)-カルバミン酸エチルエステル

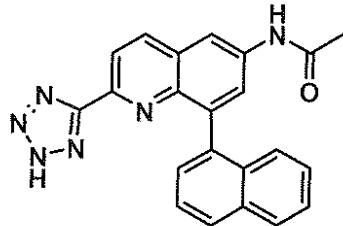
CH₂Cl₂(11 ml)およびピリジン(7 ml)中の6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル(470 mg、1.59 mMol)を、氷浴中で冷却した。次いで、エチルクロロホルムート(190 μl、2.0 mMol)を添加し、室温に昇温させ、1時間攪拌した。該溶液を、5%クエン酸水溶液およびEtOAcで希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(50

Na_2SO_4)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 19:1)により、標題化合物を得る: MS: $[\text{M} + 1]^+ = 368$; HPLC: $t_{\text{ret}} = 1.30$; TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 20:1): $R_f = 0.6$.

【0287】

実施例 51: N-(8-ナフタレン-1-イル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-キノリン-6-イル)-アセトアミド

【化76】



10

Ex. 50 に記載したとおりに $\text{N}-(2\text{-シアノ}-8\text{-ナフタレン-1-イル-キノリン-6-イル})\text{-アセトアミド}$ から製造した: MS: $[\text{M} + 1]^+ = 381$; HPLC: $t_{\text{ret}} = 1.00$; TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:2): $R_f = 0.07$.

【0288】

開始材料を以下のとおり製造した:

20

ステップ 51.1: N-(2-シアノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-6-イル)-アセトアミド

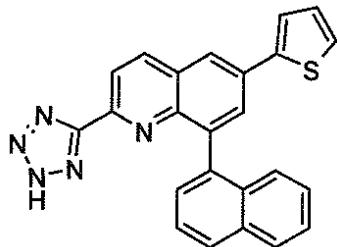
CH_2Cl_2 (4.6 ml) およびピリジン (3 ml) 中の 6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル (200 mg, 0.68 mMol) を、氷浴中で冷却した。次いで、酢酸無水物 (77 μ l, 0.82 mMol) を添加し、室温に昇温させ、9時間攪拌した。ステップ 50.3 に記載したとおりの処理および精製により標題化合物を得る: MS: $[\text{M} + 1]^+ = 338$; HPLC: $t_{\text{ret}} = 1.15$; TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 20:1): $R_f = 0.41$.

【0289】

実施例 52: 6-チオフェン-2-イル-8-ナフタレン-1-イル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-キノリン

30

【化77】



40

Ex. 50 に記載したとおりに、6-チオフェン-2-イル-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル (112 mg, 0.31 mMol) から製造した: MS: $[\text{M} + 1]^+ = 406$; HPLC: $t_{\text{ret}} = 1.41$; TLC(ヘキサン/EtOAc 1:2): $R_f = 0.21$.

【0290】

開始材料を以下のとおり製造した。

ステップ 52.1: 6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル
濃 HCl (8.4 ml) において 6-アミノ-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル (400 mg, 1.35 mMol) および氷の塊を、-15 $^{\circ}\text{C}$ で冷却した。次いで、 H_2O (11 ml) 中の NaNO_2 (186 mg, 2.7 mMol) 溶液を滴加し、混合物を 20 分間

50

攪拌した。該懸濁液を、H₂O(51ml)中のKI(12.1g、73mMol)の氷冷溶液に少しずつ添加した。室温で3時間の後、混合物を、EtOAcおよび水/饱和NaHCO₃1:1で希釈し。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/CH₂Cl₂)により、標題化合物を得る: MS: [M+1]⁺ = 407; HPLC: t_{Ret} = 1.49; TLC(CH₂Cl₂/ヘキサン 8:1): Rf = 0.6.

【0291】

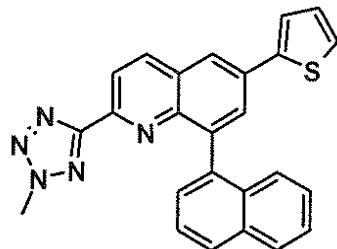
ステップ52.2: 6-チオフェン-2-イル-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル

DMF(4.5ml)中の6-ヨード-8-ナフタレン-1-イル-キノリン-2-カルボニトリル(354mg、0.87mMol)、チオフェン-2-ボロン酸(133mg、1.04mMol)およびK₂CO₃(1.91ml、H₂O中で1M)を、HVによる反復排気およびN₂による通気により脱気した。次いで、(Ph₃P)₂PdCl₂(35mg、0.05mMol)を添加した。この混合物を、予め加熱した油浴にて110°で40分間攪拌し、室温に冷却し、濾過した。該濾液を、水およびEtOAcで希釈し、該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機層を水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/CH₂Cl₂ 99:1 1:9)により、標題化合物を得る: MS: [M+1]⁺ = 363; HPLC: t_{Ret} = 1.51; TLC(CH₂Cl₂/ヘキサン 8:1): Rf = 0.52.

【0292】

実施例53: 6-チオフェン-2-イル-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリンAおよび6-チオフェン-2-イル-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-8-ナフタレン-1-イル-キノリンB

【化78】



6-チオフェン-2-イル-8-ナフタレン-1-イル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-キノリン(65mg、0.16mMol)を、ジオキサン(1ml)に溶解させた。次いで、Cs₂CO₃(156mg、0.48mMol)に続いてヨウ化メチル(11.2μl、0.18mMol)を添加した。室温で5日間の後に、別にヨウ化メチル(11.2μl)を添加した。該混合物を3時間攪拌し、次いでEtOAcおよび水で希釈した。該水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。該有機相を、水および塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(Combi Flash; ヘキサン/トルエン 1:5 ヘキサン/トルエン/EtOAc 2:10:1)および逆層クロマトグラフィーにより、BおよびAを得る。A: MS: [M+1]⁺ = 420; HPLC: t_{Ret} = 1.502; ¹H-NMR(DMSO-d₆): ppm 8.72(d, 1H)、8.46(s, 1H)、8.27(d, 1H)、8.10(s, 1H)、8.05(d, 1H)、8.03(d, 1H)、7.80(d, 1H)、7.67(m, 2H)、7.57(d, 1H)、7.50(t, 1H)、7.37(d, 1H)；7.33(t, 1H)、7.20(t, 1H)、4.33(s, H₃C)。B: MS: [M+1]⁺ = 420; HPLC: t_{Ret} = 1.562; ¹H-NMR(DMSO-d₆): ppm 8.78(d, 1H)、8.52(s, 1H)、8.34(d, 1H)、8.32(s, 1H)、8.07(d, 1H)、8.04(d, 1H)、7.88(d, 1H)、7.72(d, 1H)、7.67(t, 1H)、7.62(d, 1H)、7.52(m, 1H)；7.33(m, 2H)、7.23(dd, 1H)、3.17(s, H₃C)。

【0293】

10

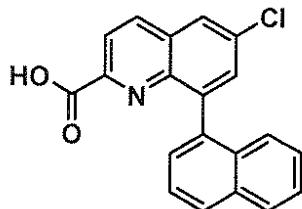
20

30

40

50

実施例 5 4 : 6 - クロロ - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - カルボン酸
 【化 7 9】



MeOH (2.5 ml) 中の 6 - クロロ - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - カルボニトリル (41 mg、0.13 mMol) および 2 M NaOH (0.8 ml、1.6 mMol) 混合物を 2 時間還流した。該混合物を濃縮し、4 M HCl (0.4 ml) で反応停止させ、水で希釈し、ジクロルメタンで 2 回抽出した。該有機層を、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH 2% ~ 7%) により、標題化合物を得る : MS : [M + 1]⁺ = 334、336 (Cl パターン) ; HPLC : t_{Re} = 1.37 ; TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1) : R_f = 0.36 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) : ppm 13.20 (br s, 1H)、8.35 (d, 1H)、8.10 (d, 1H)、8.02 (m, 2H)、7.81 (d, 1H)、7.62 (m, 1H)、7.52 - 7.48 (m, 2H)、7.34 (m, 1H)、7.25 (d, 2H).

【0294】

開始材料を以下のとおり製造した :

ステップ 5 4. 1 : 2, 6 - ジクロロ - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン

ステップ 4.1 - 4.2 に記載した類似の方法において 2 - プロモ - 4 - クロロアニリンから製造した : MS : [M + 1]⁺ = 324、326 (2 × Cl パターン) ; HPLC : t_{Re} = 1.54 ; TLC (ヘキサン / EtOAc 1 : 1) : R_f = 0.63.

【0295】

ステップ 5 4. 2 : 6 - クロロ - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン - 2 - カルボニトリル

NMP (0.7 ml) 中の 2, 6 - ジクロロ - 8 - ナフタレン - 1 - イル - キノリン (100 mg、0.31 mMol) および CuCN (30 mg、0.34 mMol) 混合物を、10 分 180 で、20 分 200 で、および 40 分 210 で電磁波の励起により加熱した。該混合物を、水で停止させて、該沈殿物を濾過した。該固体を、水で洗浄し、ジクロルメタンに溶解させた。該有機溶液を飽和 NaHCO₃ および塩水で、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 5% ~ 20%) により、標題化合物を得る : MS : [M + 1]⁺ = 315、317 (Cl パターン) ; HPLC : t_{Re} = 1.45 ; TLC (ヘキサン / EtOAc 1 : 1) : R_f = 0.55.

【0296】

FPPS 酵素アッセイ

【表 3】

使用された略語 :

| | |
|-------------------------|----------------------|
| SPA | シンチレーション近接アッセイ |
| FPPS | ファルネシリピロホスフェートシンターゼ |
| FPP | ファルネシリピロホスフェート |
| IPP | イソペンテニルピロホスフェート |
| GPP | ゲラニルピロホスフェート |
| DMAPP | ジエチルアリルピロホスフェート |
| フラッシュプレート TM | シンチレーションマイクロタイタープレート |

【0297】

全ての定常状態の動力学的パラメーターを、GraphPad Prism software (GraphPad Prism

10

20

30

40

50

version 4.00 for Windows、GraphPad Software、San Diego California USA)の非線形回帰直線アルゴリズムを用いてHenri-Michaelis-Mentenの方程式に従って決定した。

$$V = V_{\max} [S] / [S] + K_m$$

式中、 V_{\max} は、時間全体の生成物形成の最高速度に等しい； $[S] = \text{IPP}$ または GPP の濃度； $K_m = \text{Henri-Michaelis-Menten}$ 定数、これは親和性および触媒速度についてのファクターを含む。 K_{cat} は $V_{\max} / [FPPS]$ により決定される； IC_{50} 曲線は、勾配変化のある法面、 $Y = \text{底部} + (\text{上部} - \text{底部}) / 1 + 10^{(\log \text{IC}_{50} - X) \times \text{Hill Slope}}$ として、GraphPad Prism softwareにおける非線形回帰直線アルゴリズムを用いるシグモイド曲線に適合する。

【0298】

組換えヒトファルネシリピロホスフェートシンターゼ(FPPS)をクローニングし、発現させて、前記したように精製し{J.-M. Rondeau et al., ChemMedChem 2006, 1, 267-271.}、10 mg/mLのストック溶液として、25 mM Tris(pH 7.4)、25 mM NaCl、2 mM DTT (ジチオスレイトール)中で貯蔵した。ゲラニルピロホスフェート(GPP)をAnawa AG (Switzerland)から購入し、4部 イソプロパノール：3部 アンモニア：1部 水にて1 mg/mL 溶液として貯蔵した。1-[³H]イソペンテニルピロホスフェート(IPP)、50 Ci / mmol；1 Ci / mLを、Anawa AGから購入し、-80 でエタノール：アンモニア水酸化物の1：1中で貯蔵した。1-[³H]ファルネシリピロホスフェート三アンモニウム塩、70%エタノール中の100 Ci / mmol；1 mCi / mL、0.25 M アンモニウム二炭酸塩をAnawa AGから購入した。リン脂質で被覆した384ウェル・イメージ・FlashPlatesTMをPerkinElmerから購入した。該アッセイ緩衝液は、20 mM HEPES pH 7.4、5 mM MgCl₂ および1 mM CaCl₂ から構成される。

【0299】

FPPSアッセイを、下記のような定常状態のもとで、最終の検出容量(12 μl)において決定した：

脂質被覆したフラッショプレートには、注：LEAD seeker (trademark)が常に記述されるべきである。フラッシュプレート(trademark)は、全体をとおして常に記述されるべきである。

【0300】

18%DMSO / 水または18%DMSO / アッセイ緩衝液(担体コントロール)(アッセイにおけるDMSOの最終濃度 4.5%)中の試験化合物溶液(3 μl)

GPPのワーキング溶液(3 μl)。終濃度150 nM。

[³H]-IPPのワーキング溶液(3 μl)。終濃度150 nM。

添加されるFPPSのワーキング溶液(3 μl)。終濃度500 pM。

【0301】

全成分を、アッセイ緩衝液に希釈した。全ての成分の添加(上記したオーダー)後に、混合物を45分間室温でインキュベートした。

【0302】

化合物によるFPPS酵素反応の阻害を、Amersham フラットフィールド補正の384ウェル標準に使用して、LEAD seeker IV (Amersham Biotech)、リーダー、読みとり時間2分、SPA方法において測定し、準同時(quasi-coincident)放射線補正を使用した。

【0303】

試験化合物を、8または16点にて最高濃度が90%DMSO中で2 mMであるように90%DMSO中の2または3倍の連続希釈物をアッセイした。複製データを得るために、これらの化合物の元のプレートを希釈し、3 μLの化合物溶液各々を含有するように384のウェル・イメージ・フラッシュプレートに複製した(CyBiWell HTS ピペッターを用いる)、これにアッセイ試薬を添加して読みとった。この方法により、試験した最も高い濃度である100 μMにて3回行った容量応答曲線を作成する。

10

20

30

40

50

【0304】

ポジティブコントロールとして、この反応を阻害するゾメタ(Zometa)を、IC₅₀ 50 ~ 200 nMの間で用い得る。選択した化合物を、上記したようなアッセイを基にして抗体にてアッセイした；結果を下記の表にまとめた。

【0305】

【表4】

| Ex. | FPPS IC ₅₀ [μM] | Ex. | FPPS IC ₅₀ [μM] |
|--------|-------------------------------|------|-------------------------------|
| 1 | 0.52 | 10.1 | 2.8 |
| 2.a.ii | 6.5 | 11 | 7.9 |
| 2.b.i | >10 | 11.6 | >100 |
| 2.c.i | >10 | 12 | >100 |
| 2.c.ii | 2.7 | 13 | 13.5 |
| 2.d.i | >10 | 13.2 | 100 |
| 2.g.i | 19.7 | 13.3 | 100 |
| 2.g.ii | >100 | 14 | 39.7 |
| 3 | 40.3 | 15.a | >100 |
| 5 | 4.1 | 15.b | 54.3 |
| 6 | 14 | 36 | 0.14 |
| 9 | 21.5 | 40 | 0.007 |
| 9.1 | >100 | 41 | 2.3 |
| 10 | 2.8 | 54 | 0.34 |

10

20

30

【0306】

選択された化合物を、別のFPPSを基にしたアッセイにおいてアッセイした：

FPPSアッセイ：LC - MS方法

384ウェルプレートの各ウェル中に20% DMSO / 水中の化合物(5 μL)を投入した。次いで、GPP / IPP(アッセイ緩衝液中で各々5 μM)(25 μL)を添加した。該反応を、FPPS(アッセイ緩衝液を用いて1対10000に希釈した)(10 μL)の添加により開始した。10分間の後、該反応を、2% DMIPA / IPA中、2 μM FSPPP(10 μL)の添加により停止した。次いで、反応混合物を、ポルテックスの混合を用いてN-ペンタノール(50 μL)で抽出した。層分離の後に、上部層(N-ペンタノール)(25 μL)を、新たな384ウェルプレートに移し、該ペンタノールを、真空遠心分離機を用いて蒸発させた。乾燥した残渣を、LC / MS / MS方法による分析のために0.1% DMIPA / 水(50 μL)に再溶解させた。

40

【0307】

【表5】

使用した略語：

| | |
|-----------|---|
| アッセイ緩衝液 | 2.0 mM HEPES、5 mM MgCl ₂ および1 mM CaCl ₂ |
| D M I P A | ジメチルイソプロピルアミン |
| F P P S | ファルネシルピロホスフェートシンターゼ |
| F S P P | ファルネシルS-チオールピロホスフェート |
| I P A | イソプロパノール |
| I P P | イソペンテニルピロホスフェート |
| G P P | ゲラニルピロホスフェート |

10

【0308】

LC/MS/MS分析方法

LC/MS/MS分析をAgilent 1100 binary LC pumpと連動したMicromass Quattro Microで行った。注入は、インジェクションループサイズが2.5 μLのGilson 215/889 autosamplerにより行った。クロマトグラフィーを、溶媒Aとして0.1% D M I P A / メタノールおよび溶媒Bとして0.1% D M I P A / 水を用いて、ガードカラムホルダー(P/N 186000262)に備えたWaters 2.1 x 20 mm Xterra MS C 18 5 μm ガードカラム(P/N 186000652)にて行った。この勾配は、0.00 - 0.30分にて5%のA、0.31分にて50%のA、1.00分にて80%のA、1.01 - 2.00分間にて5%のAであった。流速は0.3 mL / 分であり、該フローを排出するために0.00 - 0.50分および再度1.20 - 2.00分に変えた。

20

【0309】

モニターされるMRM移動は、22 eVの衝突エネルギーおよびArの2.1 x 10⁻³ mbarの衝突細胞圧で、FPPについては381 - > 79 - およびFSPPについては397 - > 159 - であった。滞留時間 / 移動は、0.4 Daのスパンにて400 msecである。チャンネル間の遅延およびスキャン間の遅延は双方0.02 secであった。他の質量分析の動作パラメーターは次のとおりである：キャピラリー2.0 kV；コーン、35 V；エクストラクター、2.0 V、温度源、100 °C；脱溶媒和ガス温度、250 °C；脱溶媒和ガスフロー、650 L / hr；コーンガス・フロー、25 L / hr；マルチプライヤー(multiplier)、650 V.

30

【0310】

全サイクル時間 / サンプルは、2.5分間である。この分析を384ウェルプレートについてフォーマットしてから、プレートを16時間分析した。このクロマトグラムをQuanlynx softwareを用いて処理し、これを個々のFPPピークの面積を、FPPピークの面積(内部標準)により割る。得られる値を、対応するサンプルウェルについての相対感度として報告する。

【0311】

LC - MSアッセイの結果を下記の表に要約した。

40

【0312】

【表6】

| Ex. | FPPS IC ₅₀ [μM] | Ex. | FPPS IC ₅₀ [μM] |
|-----|-------------------------------|---------|-------------------------------|
| 42 | 0.009 | 47 | 0.204 |
| 48 | 0.012 | 27c.ii. | 0.205 |
| 44 | 0.014 | 38 | 0.217 |
| 50 | 0.019 | 17 | 0.266 |
| 30 | 0.024 | 39 | 0.267 |
| 45 | 0.026 | 35 | 0.311 |
| 29 | 0.037 | 21 | 0.507 |
| 51 | 0.048 | 49 | 0.570 |
| 33 | 0.056 | 28 | 0.606 |
| 31 | 0.069 | 26 | 0.876 |
| 46 | 0.091 | 27d.ii | 0.900 |
| 34 | 0.100 | 27f.ii | 0.977 |
| 43 | 0.103 | 32 | 0.160 |

【0313】

本発明の化合物は、1 nMから>100 μM、好ましくは1 nMから50 μM、より好ましくは1 nMから10 μM、より好ましくは1 nMから1 μM、より好ましくは1 nMから900 nM、より好ましくは1 nMから800 nM、より好ましくは1 nMから700 nM、より好ましくは1 nMから600 nM、より好ましくは1 nMから500 nM、より好ましくは1 nMから400 nM、より好ましくは1 nMから300 nM、より好ましくは1 nMから200 nM、より好ましくは1 nMから100 nM、より好ましくは1 nMから90 nM、より好ましくは1 nMから80 nM、より好ましくは1 nMから70 nM、より好ましくは1 nMから60 nM、より好ましくは1 nMから50 nM、例えば1 nMから40 nM、1 nMから30 nM、1 nMから20 nM、1 nMから10 nMの範囲にて、FPPS阻害を示す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/052314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/48 C07D401/04 C07F9/60 C07D215/18 C07D409/04
C07D409/14 C07D417/12 A61K31/675 A61P35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07F A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | <p>DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002490408 Database accession no. 8496039 (BRN) abstract & J. CHEM. RES., vol. 1, 2000, pages 46-47,</p> <p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002490409 Database accession no. 909076-67-1 (RN) abstract</p> | 1-16 |
| A | | 1-16 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document 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

20 May 2009

Date of mailing of the international search report

09/06/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/EP2009/052314 |
|---|

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | SANDERS ET AL.: "3-D QSAR INVESTIGATIONS OF THE INHIBITION OF LEISHMANIA MAJOR FARNESYL PYROPHOSPHATE SYNTHASE BY BISPHOSPHONATES" J. MED. CHEM., vol. 46, no. 24, 20 November 2003 (2003-11-20), pages 5171-5183, XP009064956 ISSN: 0022-2623 The whole document, e.g. figure 1. | 1-16 |
| A | US 5 254 544 A (BILLER SCOTT A [US] ET AL) 19 October 1993 (1993-10-19) Abstract; claims; examples. | 1-16 |
| A | US 2004/235797 A1 (BERGSTROM JAMES D [US] ET AL) 25 November 2004 (2004-11-25) Abstract; claims 17, 23. | 1-16 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/052314

| Patent document cited in search report | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|----|-------------------------|------------------|
| US 5254544 | A 19-10-1993 | AU | 670810 B2 | 01-08-1996 |
| | | AU | 4756193 A | 31-03-1994 |
| | | CA | 2104748 A1 | 26-03-1994 |
| | | EP | 0589473 A1 | 30-03-1994 |
| | | JP | 6199880 A | 19-07-1994 |
| US 2004235797 | A1 25-11-2004 | | NONE | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|----------------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/4709 (2006.01) | A 6 1 K 31/4709 | |
| C 0 7 D 401/04 (2006.01) | C 0 7 D 401/04 | |
| C 0 7 D 409/14 (2006.01) | C 0 7 D 409/14 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 35/04 (2006.01) | A 6 1 P 35/04 | |
| C 0 7 D 417/12 (2006.01) | C 0 7 D 417/12 | |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(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,SE,SI,S,K,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,K,E,KG,KM,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 レネ・アムストウツ
スイス、ツェーハー - 4 2 0 4 ヒンメルリート、タールシュトラーセ 3 9 4 番
- (72)発明者 ゲイド・ボルト
スイス、ツェーハー - 5 0 7 3 ギブフ - オーバーフリック、ブロイマットヘーヘ 1 6 番
- (72)発明者 シモナ・コテスタ
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチエンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ヴォルフガング・ヤーンケ
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチエンゲゼルシャフト
- (72)発明者 アンドレアス・マルツィンツィク
ドイツ 7 9 5 7 6 ヴァイル、ヴォルバッハーシュトラーセ 4 番
- (72)発明者 コンスタンツェ・ミューラー - ハルトヴィーク
ドイツ 7 9 1 0 2 フライブルク、シェッフェルシュトラーセ 6 5 番
- (72)発明者 ジルフィオ・オフナー
スイス、ツェーハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、ハウプトシュトラーセ 1 番
- (72)発明者 フレデリック・シュタウファー
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチエンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ヨハン・ツィンマーマン
ドイツ 7 9 4 2 4 オーバードルフシュトラーセ 8 番

F ターム(参考) 4C031 MA01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC14 CC47 CC67 CC92 DD04 DD14
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 BC62 BC85 DA38 GA04 GA07
GA10 MA01 MA04 NA14 ZB26
4H050 AA01 AA03 AB20 AB27 AB28