

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7487921号  
(P7487921)

(45)発行日 令和6年5月21日(2024.5.21)

(24)登録日 令和6年5月13日(2024.5.13)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	215/233 (2006.01)	C 0 7 D	215/233
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00
		1 1 1	
請求項の数 12 (全36頁) 最終頁に続く			

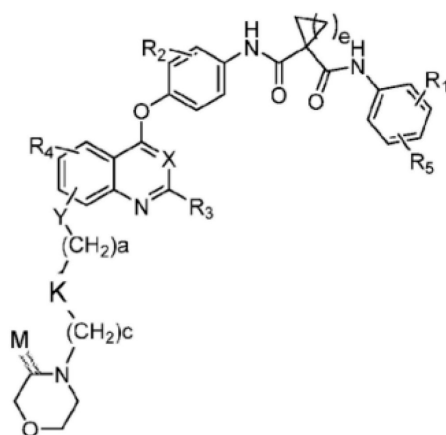
(21)出願番号	特願2019-515307(P2019-515307)	(73)特許権者	520169694
(86)(22)出願日	平成29年6月22日(2017.6.22)		ラノヴァ メディシNZ リミテッド
(65)公表番号	特表2019-529435(P2019-529435 A)		中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ ジンケ ロード 2 8 8 9 チャムタイム プラザ ビルディング 1 0 ルーム 3 0 4
(43)公表日	令和1年10月17日(2019.10.17)	(74)代理人	110002262
(86)国際出願番号	PCT/CN2017/089501		T R Y国際弁理士法人
(87)国際公開番号	WO2018/049861	(72)発明者	ソン, ファン
(87)国際公開日	平成30年3月22日(2018.3.22)		中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 9 1 3 チョンミンカウンティ チャンシンタウン パンユアンロード ナンバー 2 5 2 8 エービルディング ルーム 5 4 3
審査請求日	令和2年6月22日(2020.6.22)	(72)発明者	チャン, ヨウニ
審判番号	不服2022-5018(P2022-5018/J1)		中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 9 1
審判請求日	令和4年4月5日(2022.4.5)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	201610822529.0		
(32)優先日	平成28年9月13日(2016.9.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

(54)【発明の名称】 チロシンキナーゼ阻害剤及びその応用

(57)【特許請求の範囲】  
【請求項1】

一般式(Ⅰ)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

## 【化 1】

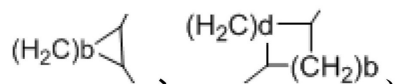


(I)

前記式で、

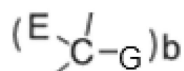
K は、

## 【化 2】



ハロゲン化アルカン基 (halogenated alkane group) である

## 【化 3】



、または N - R 6 のラジカルから選択され、

ここで、前記シクロアルカン基、前記ハロゲン化アルカン基を表す部分構造式において、前記 b、d は、数字 1、または 2 であり、E、G は、水素、またはハロゲン (halogen) であり、前記 N - R 6 における R 6 は、水素であり、

R 1、R 2、R 5 は、それぞれ水素、またはハロゲンであり、R 3 は水素であり、R 4 は低級アルコキシ基であり、

X は、C - H であり、

Y は、O、または空であり、M は、O または空であり、

a、c は、それぞれ数字 0、1、2、または 3 であり、e は、数字 1 または 2 である、前記一般式 (I) を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 2】

10

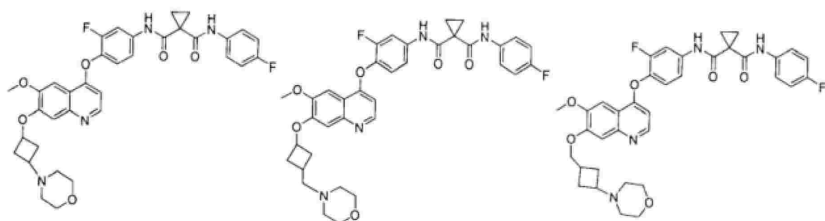
20

30

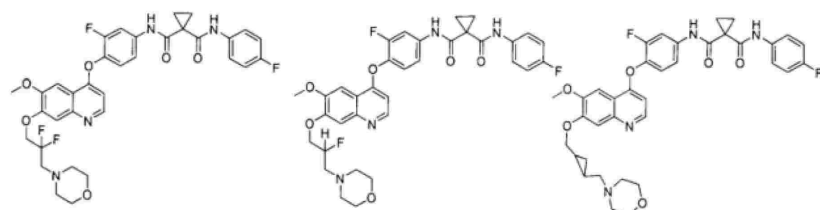
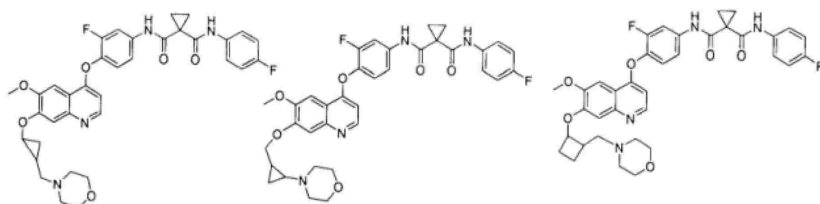
40

50

## 【化 4】

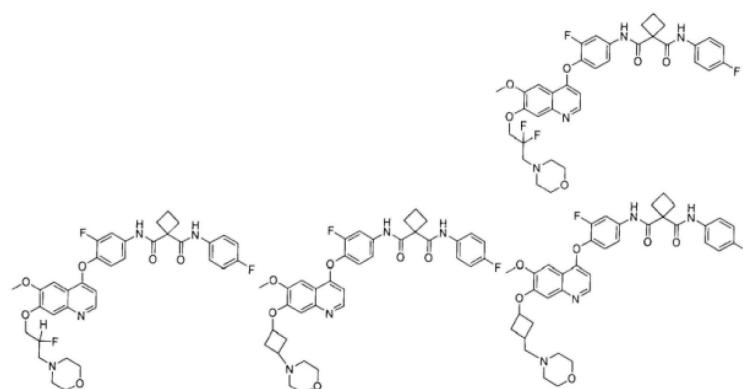


10

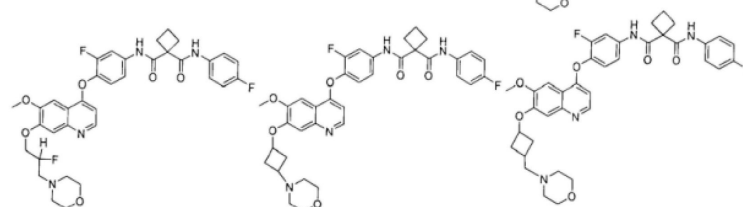


20

## 【化 5】

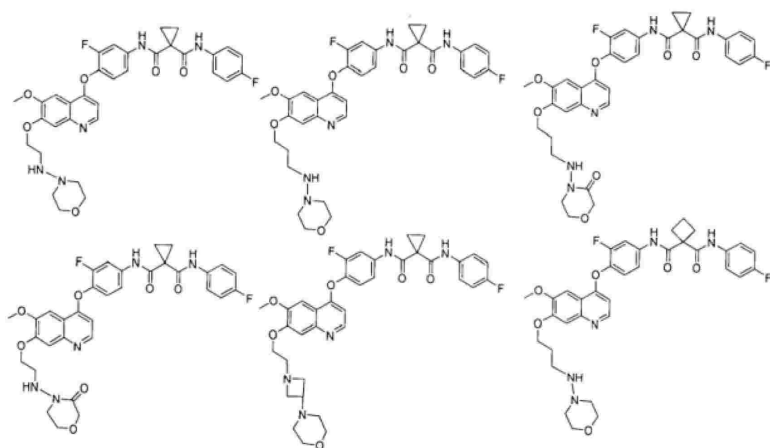


30

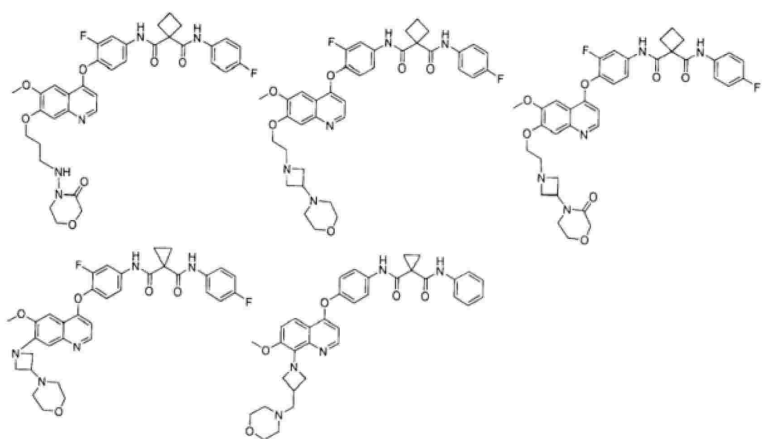


40

50



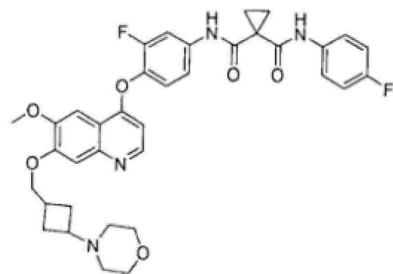
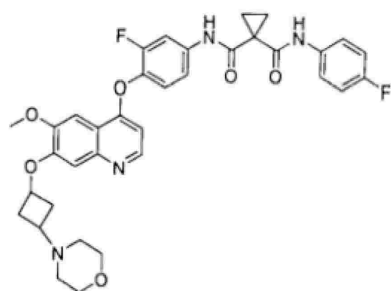
10



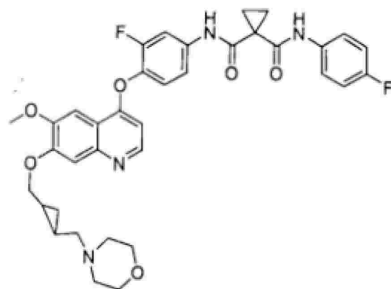
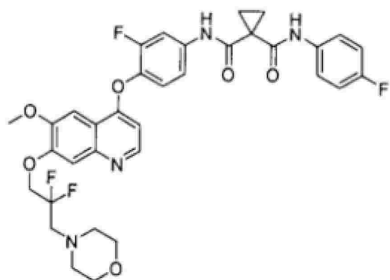
20

のいずれかであることを特徴とする  
化合物またはその薬学的に許容可能な塩。  
【請求項 3】

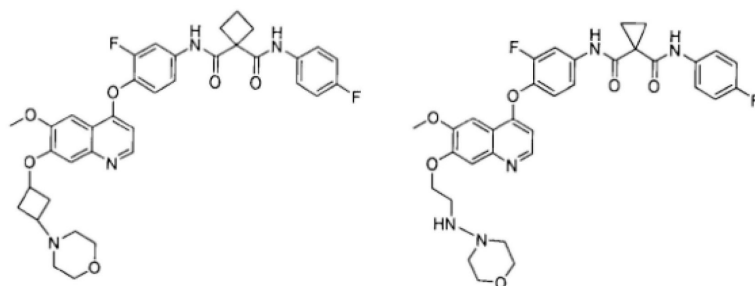
30



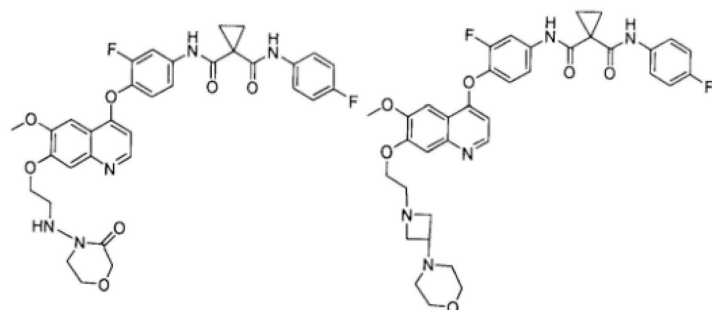
40



50



10

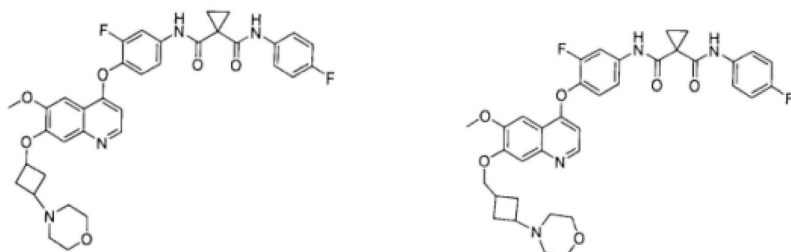


のいずれかであることを特徴とする  
化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 4】

前記一般式 ( I ) の化合物は、



30

であることを特徴とする

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

安全有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む、チロシンキナーゼ ( t y r o s i n e k i n a s e ) 阻害剤。

40

【請求項 7】

前記チロシンキナーゼは、C - M E T、V E G F R、K D R、R O N、K I T、P D G F、F G F、S R C キナーゼを含むことを特徴とする

請求項 6 に記載のチロシンキナーゼ阻害剤。

【請求項 8】

癌治療薬の製造における請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

前記癌は、肺癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、悪性神経膠腫を含むことを特徴とする

請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

50

抗炎症薬の製造における請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 1】

癌治療薬の製造における請求項 5 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 2】

抗炎症薬の製造における請求項 5 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬技術分野に関し、具体的に、チロシンキナーゼ阻害剤及びその応用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼは、ホスホトランスフェラーゼ (phosphotransferase) として、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate) ATP のガンマリン酸を特定のアミノ酸残基に移動させて、タンパク質のリン酸化を達成して生理的および生化学的機能を達成する。

タンパク質キナーゼは、シグナル伝達において重要な機能をする。異常タンパク質キナーゼは、通常の信号伝達を行うことができず、腫瘍細胞の増殖、細胞死滅、炎症、心血管疾患などのタンパク質キナーゼのような病理学的変化を誘発することができる。タンパク質キナーゼは、主に蛋白質のチロシンキナーゼ (tyrosine kinase) PTKs と受容体チロシンキナーゼ RTKs の 2 つに分類される。MET 族タンパク質キナーゼ中の ROS1 / C-MET は、RTKs の重要なサブラインであり、hHGF と RON とも呼ばれる。ROS1 / C-MET は、開始腫瘍細胞の生長と代謝に重要な役割を果たすことができ、様々な薬物の臨床研究のターゲットである。

20

従って、ROS1 / C-MET キナーゼ阻害剤は、特に小分子化合物のチロシンキナーゼ阻害剤は、生物医学技術分野で早急に必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の解決しようとする課題は、C-MET、VEGF、KDR、RON、KIT、PDGF、FGF、SRC など様々なシグナル伝達に関与しているキナーゼの活性を抑制することができ、細胞の増殖を効果的に抑制することができ、癌の臨床治療でより良い効果を得ることができるチロシンキナーゼ阻害剤を提供するものである。

30

【課題を解決するための手段】

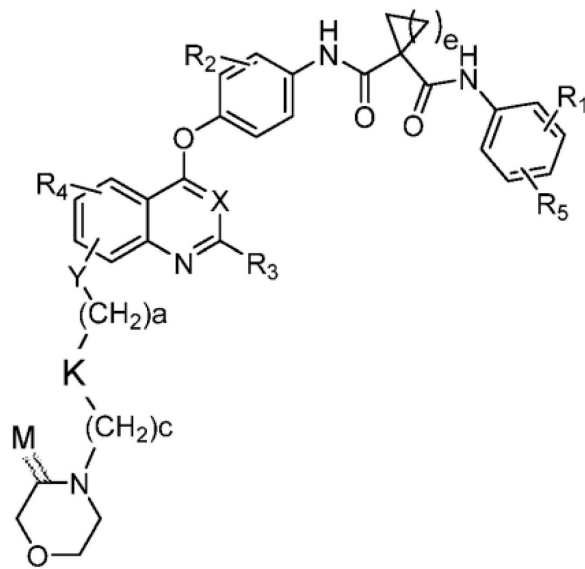
【0004】

上記のような技術的課題を解決するために、本発明は、下記のような技術的解決手段によって実現される。

本発明の一態様において、一般式 (I) を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

40

【化 1】



10

(I)

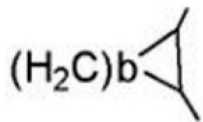
20

【 0 0 0 5】

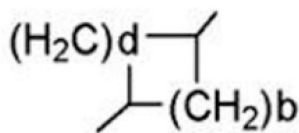
前記式で、

K は： シクロアルカン基

【化 2】

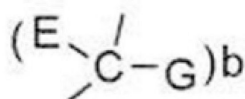


30



ハロゲン化アルカン基

【化 3】



40

または N - R<sub>6</sub> のラジカルから選択され、前記 b、d は、数字 1、2、3 または 4 であり、E、G は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ケトン、メルカプト基、アルキルメルカプト基中の 1 つであるが、E、G が異なる場合、水素であり、R<sub>6</sub> は、水素、低級ハロゲン化アルカン基、低級ハロゲン化シクロアルカン基、低級アルカン基、低級シクロアルカン基中の 1 つである。

【 0 0 0 6】

50

R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 は、それぞれ水素、ハロゲン、低級ハロゲン化アルカン基、低級ハロゲン化シクロアルカン基、低級アルカン基、低級シクロアルカン基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、低級オレフィン基、低級アルキン基中の 1 つまたは複数である。

【 0 0 0 7 】

X は、C - R、C - ( C N )、N 中の 1 つであり、前記 R は水素、ハロゲン、低級ハロゲン化アルカン基、低級ハロゲン化シクロアルカン基、低級アルカン基、低級シクロアルカン基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ、低級オレフィン基、低級アルキン基中の 1 つであり、

Y は、O、S、N - R 6 中の 1 つまたは空であり、M は、O または空であり、

a、c は、それぞれ数字 0、1、2、または 3 であり、e は、数字 1 または 2 である。

10

【 0 0 0 8 】

好ましくは、前記 E 及び G のうちの少なくとも 1 つは、ハロゲン F である。

【 0 0 0 9 】

好ましくは、前記 Y は、O または空である。

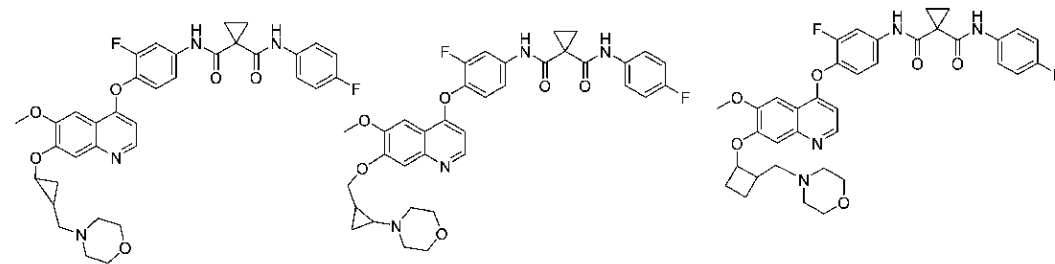
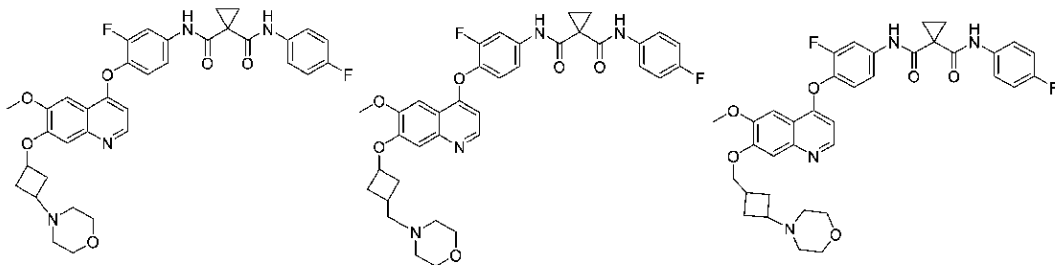
【 0 0 1 0 】

好ましくは、前記一般式 ( I ) 化合物は、下記の具体的な構造の化合物を含む。

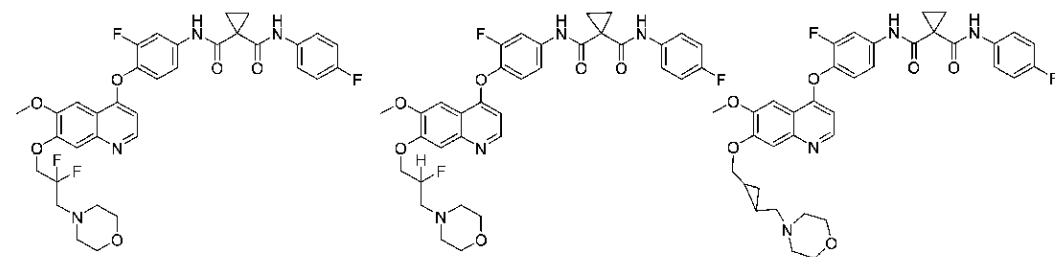
【 0 0 1 1 】

【 化 4 】

20



30



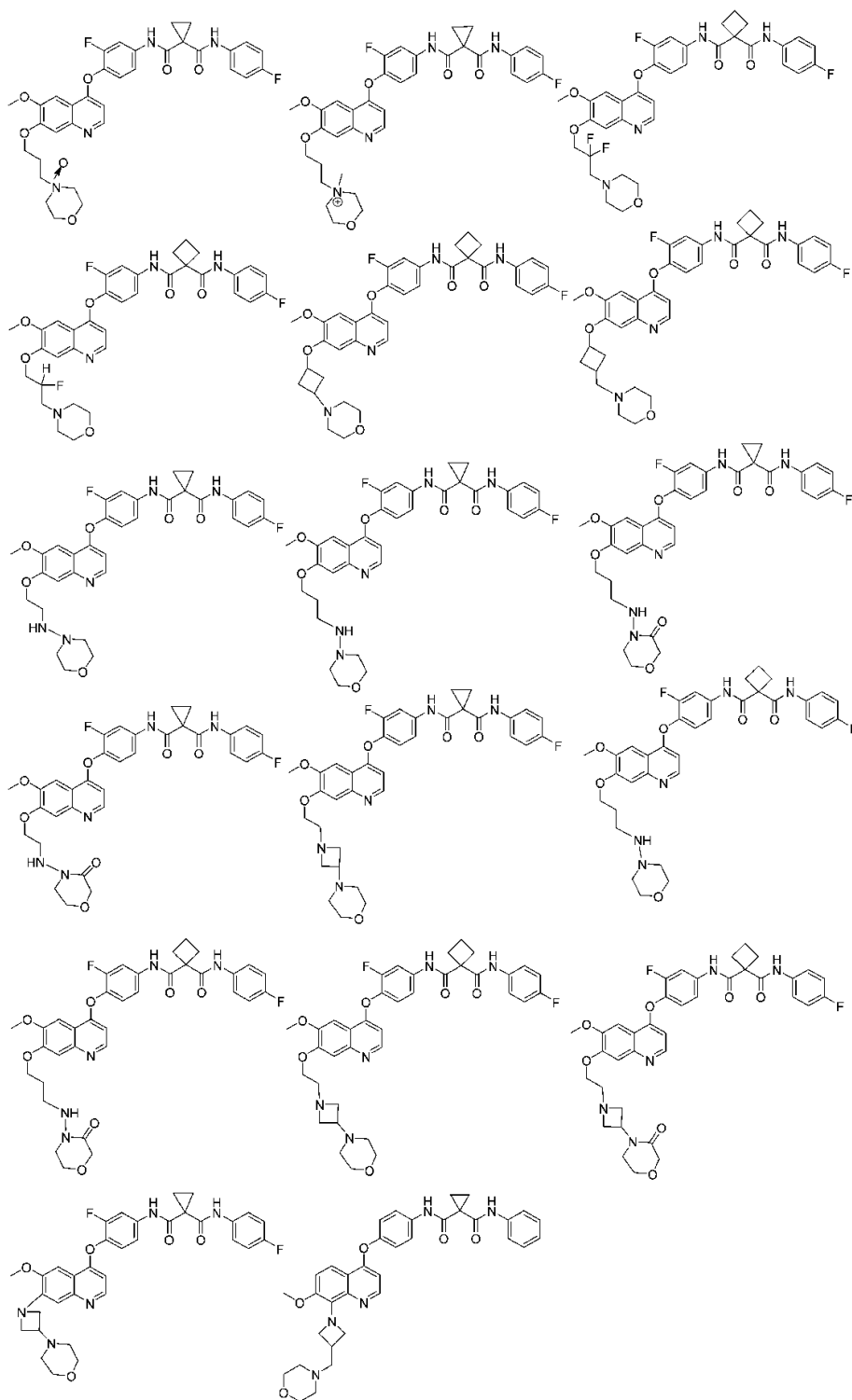
40

【 0 0 1 2 】

50



## 【化 5】



10

20

30

40

## 【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様において、安全有効量の前記化合物及び薬学的に許容される担体を含む薬物組成物をさらに提供する。

前記許容される担体は、無毒性であり、投与を補助することができ、化合物の治療効果に悪影響を及ぼさない。これらの担体は、当業者によって通常に獲得されることができる任意の固体賦形剤、液体賦形剤、半固体賦形剤またはエアロゾル組成物中の気体賦形剤であることができる。固体薬物賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、ブドウ糖、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリルグリセリルエステル、塩化ナトリウム

50

、無水スキムミルクなどを含む。液体と半固体賦形剤は、グリセリン、プロピレングリコール、水、エタノール及び石油、動物性、植物性または例えばピーナッツ油、大豆油、鮫油、ゴマ油などの合成油から選択されることができ、好ましい液体担体は、特に注射可能な溶液のための液体担体は、水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液およびグリコールを含む。そのほか、香味剤、甘味料などの他の補助剤を組成物に添加することも可能である。

#### 【0014】

本発明の化合物は、治療的有効量で投与され、その投与方式は、経口投与、全身投与（例えば、皮膚透過、鼻吸入または座薬）または非経口投与（例えば、筋肉内、静脈内または皮下）であってもよい。好ましい投与方式は経口であり、病気の程度に応じて調整することができる。

10

本発明の化合物の実際の投与量（即ち、活性成分）は、治療される病気の重症度、治療される対象の年齢および相対的健康度、使用された化合物の有効性、投与経路及び形態、並びに他の要素など多数の要因に依存する。

本発明の薬物組成物の様々な剤型は、薬学分野の通常の方法によって製造することができる。例えば、化合物は、1つまたは様々な担体と混合された後、錠剤、丸剤、カプセル、半固体、粉末、徐放型剤型、溶液、懸濁液、製剤、エアロゾルなどの必要な剤型で製剤化することができる。

#### 【0015】

本発明の別の態様において、前記化合物を含むチロシンキナーゼ阻害剤をさらに提供する。

20

前記チロシンキナーゼは、C-MET、VEGF、KDR、RON、KIT、PDGF、FGF、SRCキナーゼを含む。

本発明の別の態様において、癌治療薬物の製造における前記化合物の応用をさらに提供する。

チロシンキナーゼは、現在の効果が最も顕著な抗腫瘍薬のターゲットであり、本発明の化合物は、顕著なチロシンキナーゼ阻害活性を有し、実験を通じて、これらの化合物が、様々な癌細胞増殖に抑制作用を持っていることが証明されたため、本発明の化合物は、様々な癌の治療に適用される。特に、肺癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、悪性神経膠腫の治療効果がより良い。

本発明の別の態様において、炎症治療薬物の製造における前記化合物の応用をさらに提供する

30

#### 【発明の効果】

#### 【0016】

本発明の化合物は、C-MET、VEGF、KDR、RON、KIT、PDGF、FGF、SRCなど、さまざまな信号伝達キナーゼと良好な生物学的活性作用を持ち、様々なシグナル伝達経路と関連されるため、癌、炎症、リンパ浮腫、糖尿病などの様々な病気について治療効果を有する。

本発明のチロシンキナーゼ阻害剤は、C-MET、VEGF、KDRなど、様々なシグナル伝達キナーゼの生物学的活性を抑制することができ、細胞の増殖を効果的に抑制することができ、癌のような様々な病気について良好な治療効果を持ち、特に、肺癌、胃癌、卵巣癌、悪性神経膠腫などについて著しい治療効果を持ち、応用の見通しが非常に広範囲である。

40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0017】

【図1】本発明の実施例10のヒト肺腺癌細胞HCC78の増殖抑制フィッティンググラフである。

【図2】本発明の実施例10のヒト悪性神経膠腫細胞U87MGの増殖抑制フィッティンググラフである。

【図3】本発明の実施例10のヒト胃癌細胞MKN-45の増殖抑制フィッティンググラフである。

50

【図 4】本発明の実施例 10 のヒト肺腺癌細胞 H C C 7 8 の増殖抑制フィッティンググラフである。

【図 5】本発明の実施例 10 のヒト卵巣癌細胞 S K - O V - 3 の増殖抑制フィッティンググラフである。

【図 6】本発明の実施例 10 のヒト大腸癌細胞 H C T 1 1 6 の増殖抑制フィッティンググラフである。

【図 7】本発明の実施例 10 のヒト肺腺癌細胞 A 5 4 9 の増殖抑制フィッティンググラフである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

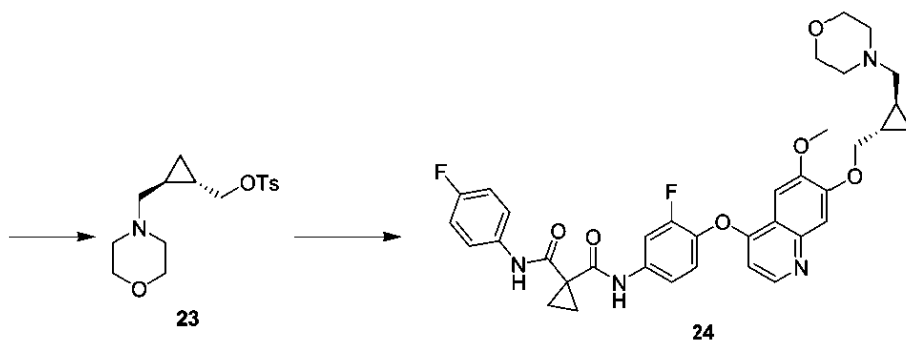
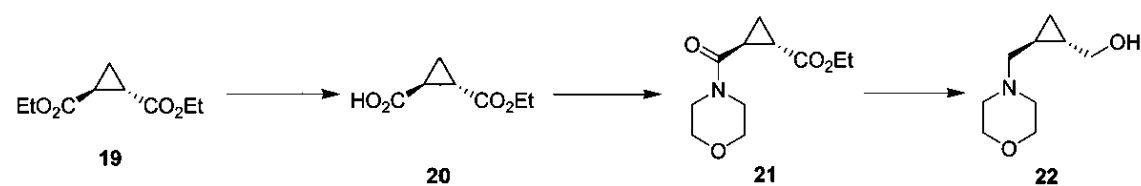
以下、図面と具体的な実施形態を結びつけて、本発明をより詳細に説明する。

【0019】

実施例 1：チロシンキナーゼ阻害剤化合物 24 の合成

【0020】

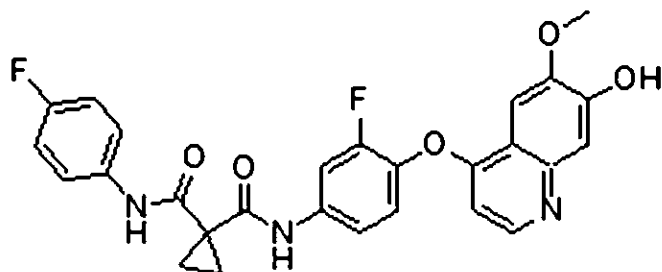
【化 6】



ここで、化合物 A は、

【0021】

【化 7】



であり、

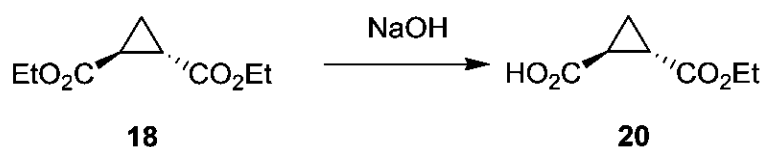
以下のステップを含む。

ステップ 1：1.3 g、7 mmol のトランス - 1, 2 - シクロプロパンジカルボン酸ジエチルエステル (trans - 1, 2 - cyclopropanedicarboxylic acid diethyl ester) である化合物 19 を 50 ml のメタノールに溶解させ、そして、前記溶液に 1 N の 1 mol / L 水酸化ナトリウム溶液を添加し、室温で一晩撹拌した。そして、一晩撹拌した反応液を水で希釈し、酢酸エチル (eth

yl acetate) で抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮蒸発乾燥させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、1 g、77%収率の黄色の油性物 20 を獲得し、化合物 20 は、トランス - 1, 2 - シクロプロパンジカルボン酸モノエチルエステル (Trans - 1, 2 - cyclopropanedicarboxylic acid monoethyl ester) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0022】

【化 8】

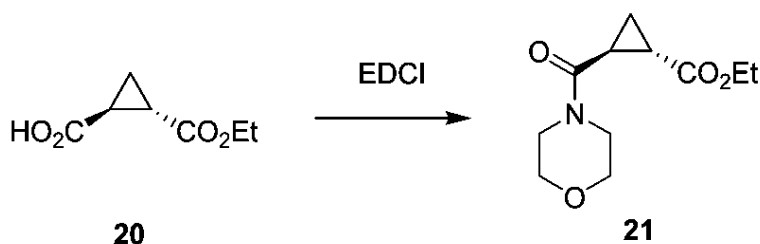


【0023】

ステップ 2 : 1 g、6 mmol の化合物 20 を 30 mL のジメチルホルムアミド DMF に溶解させ、そして前記溶液に 4.6 g、12 mmol のポリペプチド縮合試薬 HATU 及び 3 mL のトリエチルアミン (triethylamine) を添加して、室温で 0.5 h 攪拌した後、0.6 g、6 mmol のモルホリン (morpholine) を添加し、室温で一晩攪拌した。そして、一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、1 g、77%収率の無色の液体化合物 21 を獲得し、化合物 21 は、(1s, 2s) - 2 - モルホリン - 4 - カルボニル) シクロプロパンエチルエステル ((1s, 2s) - 2 - morpholine - 4 - carbonyl) cyclopropane ethyl ester) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0024】

【化 9】



【0025】

ステップ 3 : 1 g、4 mmol の化合物 21 を 30 mL の THF に溶解させ、アイスバス下で 1 N の 1 mol/L 水素化アルミニウムリチウム LAH 溶液を添加し、室温で 2 h 攪拌した。そして均一に攪拌した反応液を硫酸ナトリウム十水和物にクエンチングさせ、濾過する。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させ、蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させ、0.5 g、66%収率の無色の液体化合物 22 を獲得し、化合物 22 は、(1s, 2s) - 2 - モルホリンメチル) シクロプロピルメタノール ((1s, 2s) - 2 - morpholinemethyl) cyclopropyl methanol) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0026】

10

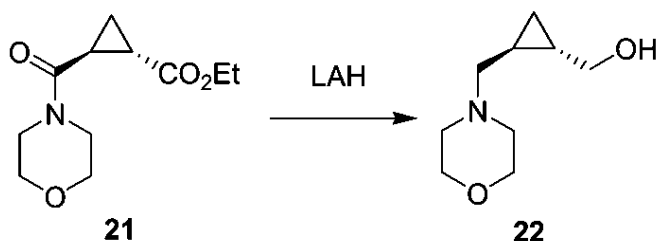
20

30

40

50

## 【化 10】

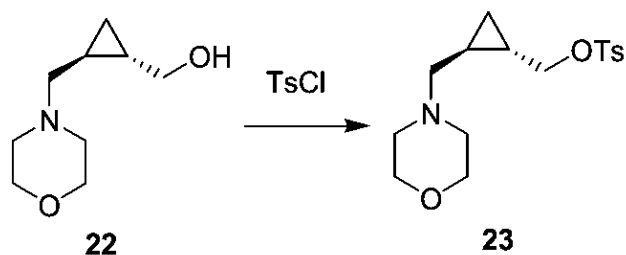


## 【0027】

ステップ4：0.3g、1.7mmolの化合物22を30mLのジクロロメタン(dichloromethane)に溶解させ、そして前記溶液に0.3g、3.4mmolのN-メチルピロール(N-methylpyrrole)と0.3g、1.7mmolのp-トルエンスルホニルクロリド(p-toluenesulfonyl chloride)を添加し、室温で一晩撹拌した。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.1g、18%収率の白色固体の化合物23を獲得し、化合物23は、((1s, 2s)-2-モルホリンメチル)シクロプロピル-p-メチルベンゼンスルホン酸メチル((1s, 2s)-2-morpholinemethyl)cyclopropyl-p-methyl benzenesulfonic acid methyl ester)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

## 【0028】

## 【化 11】



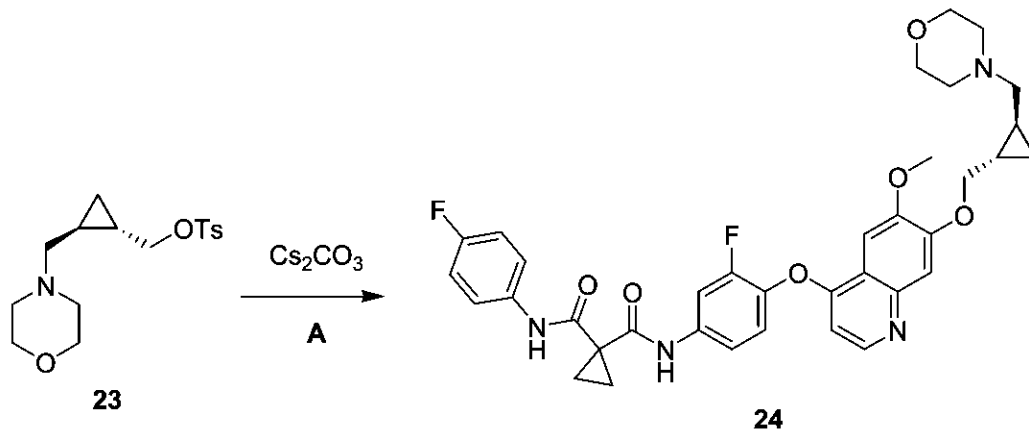
## 【0029】

ステップ5：0.1g、0.2mmolのN-p-フルオロフェニル-N-3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-ヒドロキシキノリン-4-)オキシフェニルシクロプロパン-1,1-ジメチルホルムアミド(N-p-fluorophenyl-N-3-fluoro-4-(6-methoxy-7-hydroxyquinolin-4)oxyphenylcyclopropane-1,1-dimethylformamide)である化合物Aと0.1g、0.3mmolの化合物23を10mLのアセトニトリル(acetonitrile)に溶解させ、そして前記溶液に0.2g、0.5mmolの炭酸セシウム(cesium carbonate)を添加して一晩撹拌し、還流させる。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.01g、8%収率の黄色固体の化合物24を獲得し、化合物24は、N-p-フルオロフェニル-N-3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1S, 2S)-2-モルホリンメチルシクロプロピルメトキシキノリン-4-]オキシフェニルシクロプロパン-1,1-ジメチルホルムアミド(N-p-fluorophenyl-N-3-fluoro-4-[6-methoxy-7(1S, 2S)-2-

morpholinemethylcyclopropylmethoxyquinolin-4]oxyphenylcyclopropane-1,1-dimethylformamide)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0030】

【化12】



10

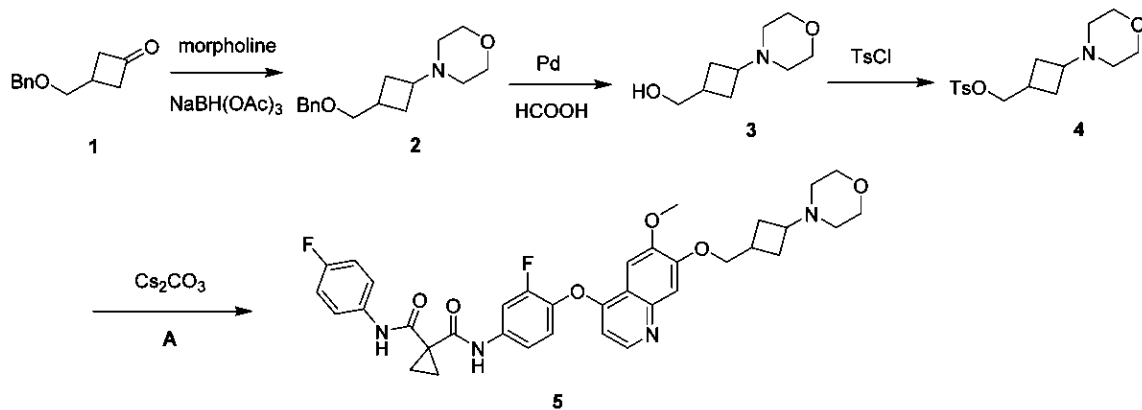
【0031】

実施例2：チロシンキナーゼ阻害剤化合物5の合成

20

【0032】

【化13】



30

【0033】

以下のステップを含む。

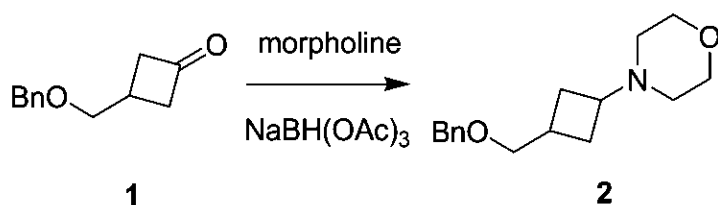
ステップ1：1g、5.2mmolの3-(ベンジルオキシメチル)シクロブタン-1-オン(3-(benzyloxy methyl)cyclobutan-1-one)である化合物1と0.46g、5.2mmolのモルホリンを30mLのジクロロエタンに溶解させ、そして前記溶液に3.3g、15.6mmolのナトリウムボロハイドライド酢酸(sodium borohydride acetate)と酢酸1滴を添加し、一晩還流撹拌させた。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、1g、73%収率の無色の液体化合物2を獲得し、化合物2は、(3-モルホリン-シクロブチル-1-)メチルベンジルエーテル((3-morpholine-cyclobutyl-1-)methylbenzyl ether)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

40

【0034】

50

## 【化 1 4】



## 【 0 0 3 5】

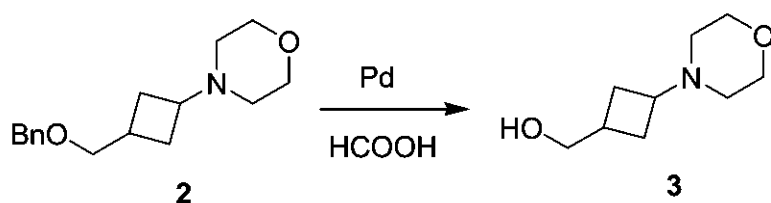
ステップ 2 : 1 g、3.8 mmol の化合物 2 を 30 mL のメタノールに溶解させ、溶液に 0.1 g のパラジウムブラックと 2 mL のギ酸を添加し、一晩還流撹拌させた。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.3 g、46 % 収率の無色の液体化合物 3 を獲得し、化合物 3 は、3 - モルホリン - シクロブチルメタノール ( 3 - morpholine - cyclobutylmethanol ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

10

## 【 0 0 3 6】

## 【化 1 5】

20



## 【 0 0 3 7】

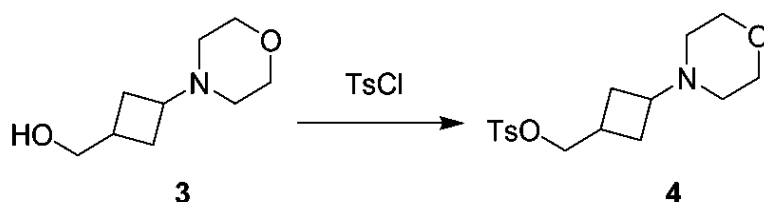
ステップ 3 : 0.3 g、1.7 mmol の化合物 3 を 30 mL のジクロロメタンに溶解させ、そして前記溶液に 0.3 g、3.4 mmol の N - メチルピロールと 0.3 g、1.7 mmol の p - トルエンスルホンクロリドを添加し、室温で一晩撹拌した。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させ、0.2 g、35 % 収率の白色固体の化合物 4 を獲得し、化合物 4 は、N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - ( 6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - ) オキシフェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジメチルホルムアミド ( ( N - p - fluorophenyl - N - 3 - fluoro - 4 - ( 6 - methoxy - 7 - hydroxyquinolin - 4 - ) oxyphenyl cyclopropane - 1, 1 - dimethylamide ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

30

40

## 【 0 0 3 8】

## 【化 1 6】



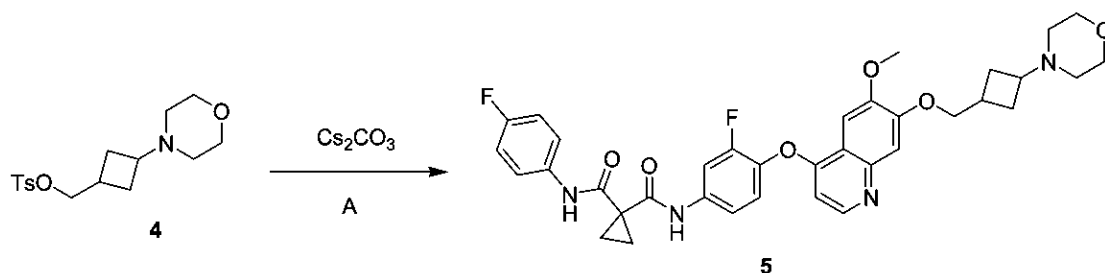
50

## 【 0 0 3 9 】

ステップ4：0.1g、0.2mmolのN-p-フルオロフェニル-N-3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-ヒドロキシキノリン-4-)オキシフェニルシクロプロパン-1,1-ジメチルホルムアミドである化合物Aと0.1g、0.3mmolの化合物4を10mLのアセトニトリルに溶解させ、0.2g、0.5mmolの炭酸セシウムを添加し、一晚還流撹拌させた。そして一晚撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.02g、16%収率の黄色固体の化合物5を獲得し、化合物5は、N-p-フルオロフェニル-N-3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-シクロブチル)メトキシキノリン-4-]オキシフェニルシクロプロパン-1,1-ジメチルホルムアミド(N-p-fluorophenyl-N-3-fluoro-4[6-methoxy-7-(3-morpholine-cyclobutyl)methoxyquinolin-4]oxyphenylcyclopropane-1,1-dimethylformamide)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

## 【 0 0 4 0 】

## 【 化 1 7 】

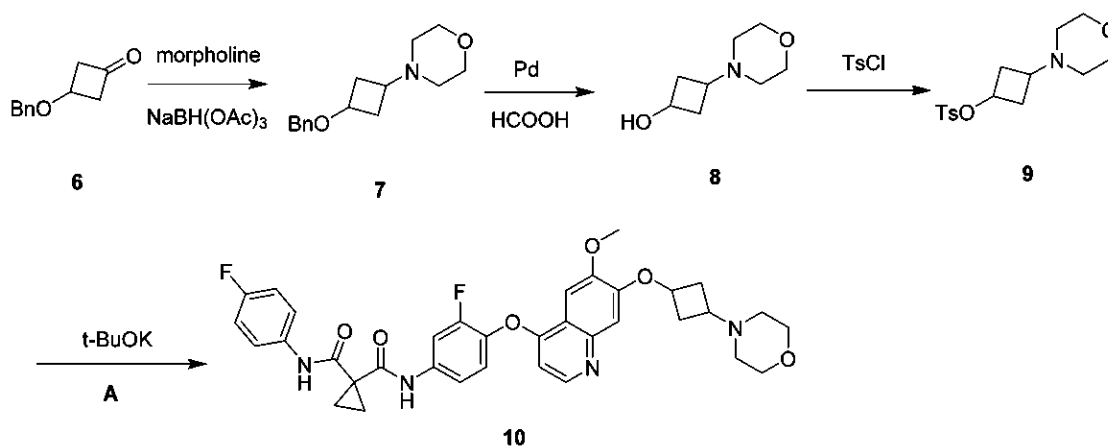


## 【 0 0 4 1 】

実施例3：チロシンキナーゼ阻害剤化合物10の合成

## 【 0 0 4 2 】

## 【 化 1 8 】



## 【 0 0 4 3 】

以下のステップを含む。

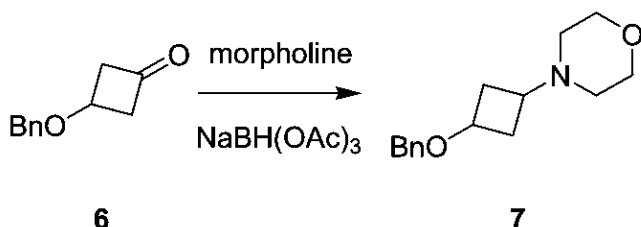
ステップ1：1g、5.2mmolの3-ベンジルオキシシクロブタン-1-オン(3-benzyloxy-cyclobutan-1-one)である化合物6と0.46g、5.2mmolのモルホリンを30mLのジクロロエタンに溶解させ、そして前記溶液に3.3g、15.6mmolのナトリウムボロハイドライド酢酸と酢酸1滴を加えて、



室温下で一晩撹拌した。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、1.1 g、80%収率の無色の液体化合物7を獲得し、化合物7は、3-モルホリン-シクロブチルベンジルエーテル(3-morpholine-cyclobutylbenzylether)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0044】

【化19】

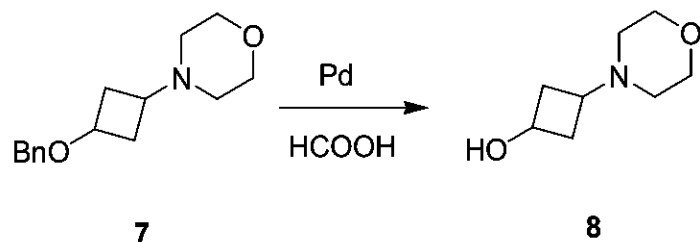


【0045】

ステップ2: 1 g、3.8 mmolの化合物7を30 mLのメタノールに溶解させ、そして溶液に0.1 gのパラジウムブラックと2 mLのギ酸を添加し、一晩還流撹拌させた。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.3 g、46%収率の無色の液体化合物8を獲得し、化合物8は、3-モルホリン-シクロブタノール(3-morpholine-cyclobutanol)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0046】

【化20】



【0047】

ステップ3: 0.3 g、1.7 mmolの化合物8を30 mLのジクロロメタンに溶解させ、そして溶液に0.3 g、3.4 mmolのN-メチルピロールと0.3 g、1.7 mmolのp-トルエンスルホンクロリドを添加し、室温下で一晩撹拌した。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.1 g、18%収率の白色固体の化合物9を獲得し、化合物9は、p-トルエンスルホン酸(3-モルホリン-シクロブチル)エステル(p-toluenesulfonic acid(3-morpholine-cyclobutyl)ester)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0048】

10

20

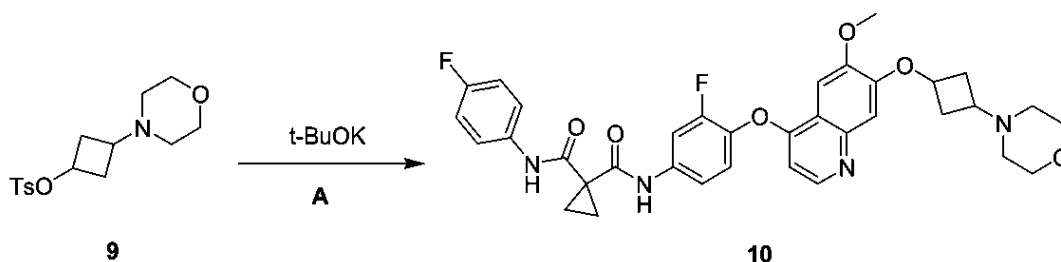
30

40

50

ステップ4：0.1g、0.2mmolのN-p-フルオロフェニル-N-3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-ヒドロキシキノリン-4-)オキシフェニルシクロプロパン-1,1-ジメチルフォルムアミドである化合物Aを10mLのジオキサン(dioxane)に溶解させ、そして溶液に0.02g、0.2mmolのカリウムtert-ブトキシド(potassium tert-butoxide)を添加し、室温下で半時間攪拌した後、0.1g、0.3mmolの化合物9を添加し、50℃の条件下で一晩攪拌した。そして一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.1g、8%収率の黄色固体の化合物10を獲得し、化合物10は、N-p-フルオロフェニル-N-3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-シクロブチル)オキシキノリン-4-]オキシフェニルシクロプロパン-1,1-ジメチルホルムアミド(N-p-fluorophenyl-N-3-fluoro-4-[6-methoxy-7-(3-morpholine-cyclobutyl)oxyquinoline-4]oxyphenylcyclopropane-1,1-dimethylformamide)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

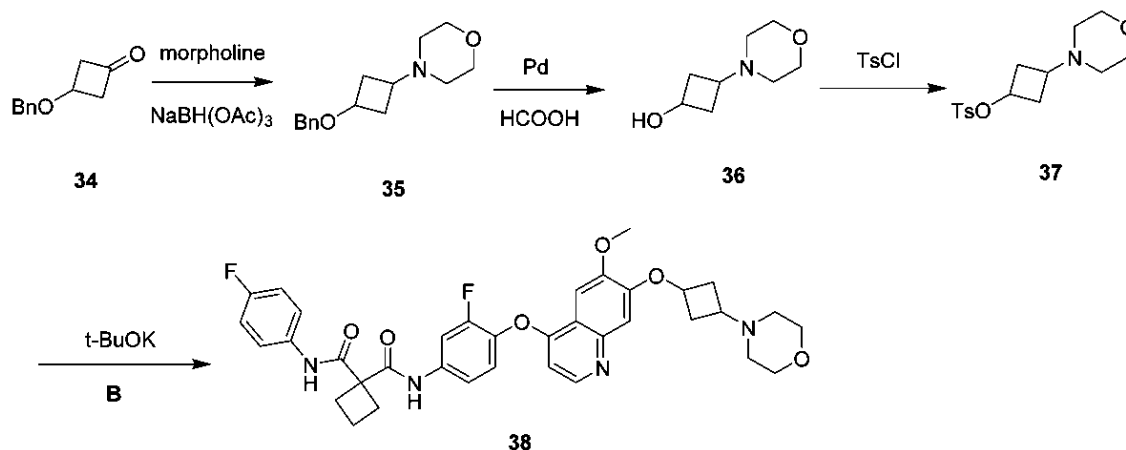
【化 2 2】



実施例 4：チロシンキナーゼ阻害剤化合物 38 の合成

【 0 0 5 2 】

## 【化 2 3】

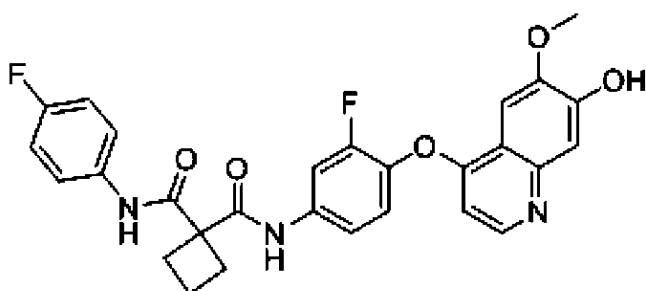


## 【 0 0 5 3】

ここで、化合物 B は、下記のような構造式を有する。

## 【 0 0 5 4】

## 【化 2 4】



## 【 0 0 5 5】

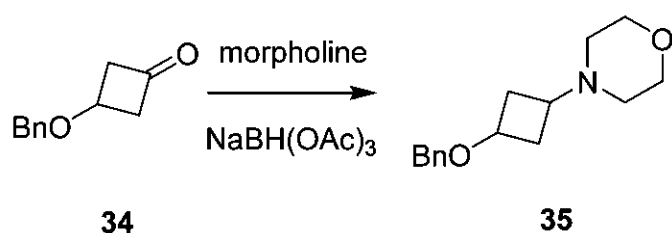
以下のステップを含む。

ステップ 1：1 g、5.2 mmol の 3 - ベンジルオキシシクロブタン - 1 - オンである化合物 34 と 0.46 g、5.2 mmol のモルホリンを 30 mL のジクロロエタンに溶解させ、そして溶液に 3.3 g、15.6 mmol のナトリウムボロハイドライド酢酸と酢酸 1 滴を加えて、室温で一晩攪拌した。そして一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、1.1 g、80% 収率の無色の液体化合物 35 を獲得し、化合物 35 は、3 - モルホリン - シクロブチルベンジルエーテル (3 - morpholine - cyclobutyl benzyl ether) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

30

## 【 0 0 5 6】

## 【化 2 5】



## 【 0 0 5 7】

ステップ 2：1 g、3.8 mmol の化合物 35 を 30 mL のメタノールに溶解させ、

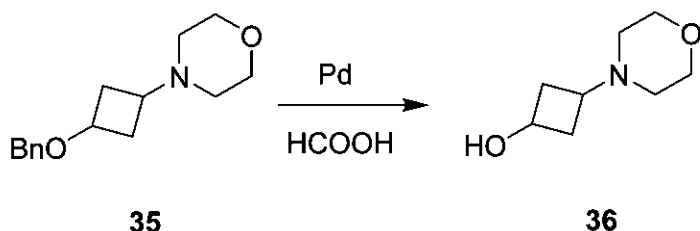
50

そして前記溶液に 0.1 g のパラジウムブラックと 2 mL のギ酸を添加し、一晚還流撹拌させた。そして一晚撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.3 g、46% 収率の無色の液体化合物 36 を獲得し、化合物 36 は、3 - モルホリン - シクロブタノール (3 - morpholine - cyclobutanol) であり、具体的な反応式は下記と同じである。

【0058】

【化26】

10



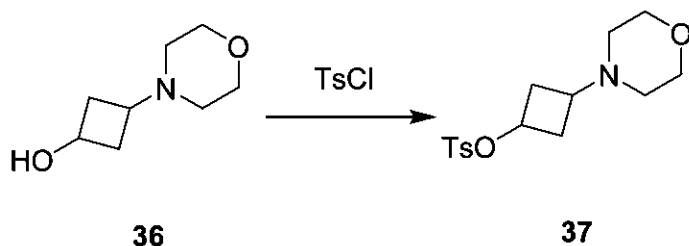
【0059】

ステップ 3 : 0.3 g、1.7 mmol の化合物 36 を 30 mL のジクロロメタンに溶解させ、0.3 g、3.4 mmol の N - メチルピロールと 0.3 g、1.7 mmol の p - トルエンシルホニルクロリドを添加し、室温下で一晩撹拌した。そして一晚撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させ、0.1 g、18% 収率の白色固体の化合物 37 を獲得し、化合物 37 は、3 - モルホリン - シクロブチルベンジルエーテル (3 - morpholine - cyclobutyl benzyl ether) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0060】

【化27】

30



【0061】

ステップ 4 : 0.1 g、0.2 mmol の N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - ) オキシフェニルシクロブタン - 1, 1 - ジメチルフォルムアミド (N - p - fluorophenyl - N - 3 - fluoro - 4 - (6 - methoxy - 7 - hydroxyquinolin - 4 - ) oxyphenylcyclobutane - 1, 1 - dimethylformamide) である化合物 B を 10 mL のジオキサンに溶解させ、0.02 g、0.2 mmol のカリウム tert - ブトキシドを添加し、室温下で半時間撹拌した後、0.1 g、0.3 mmol の p - トルエンシルホン酸 (3 - モルホリン - シクロブチル) エステルである化合物 33 を添加し、50 の条件の下で一晩撹拌した。そして一晚撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸

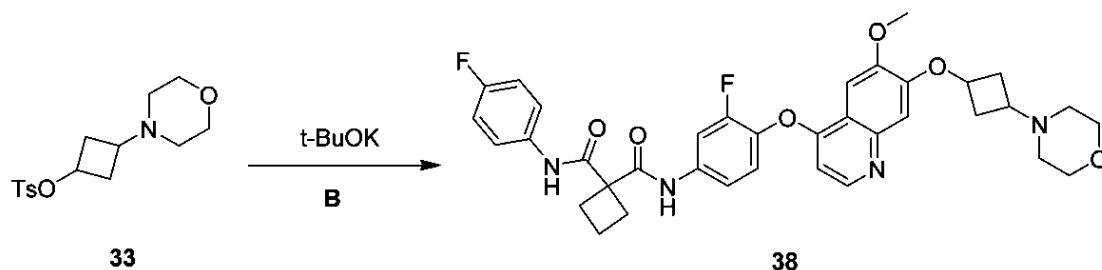
40

50

発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.01 g、8%収率の黄色固体の化合物38を得し、化合物38は、N-p-フルオロフェニル-N-3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-シクロブチル)オキシキノリン-4-]オキシフェニルシクロブタン-1,1-ジメチルホルムアミド(N-p-fluorophenyl-N-3-fluoro-4-[6-methoxy-7-(3-morpholine-cyclobutyl)oxyquinoline-4-]oxyphenylcyclobutane-1,1-dimethylformamide)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【0062】

【化28】

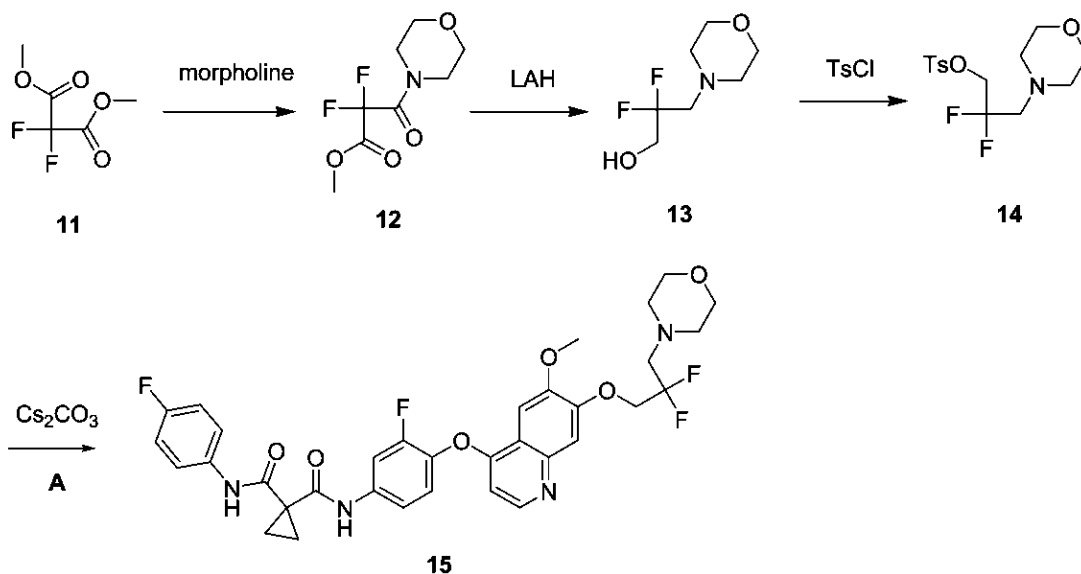


【0063】

実施例5：チロシンキナーゼ阻害剤化合物15の合成

【0064】

【化29】



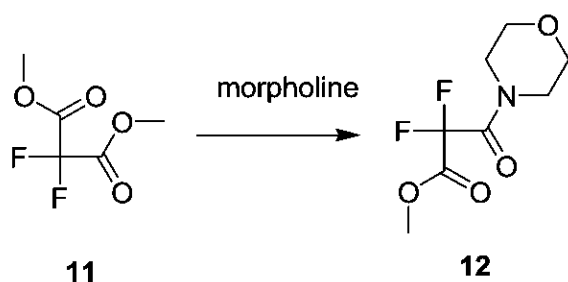
【0065】

以下のステップを含む。

ステップ1：2 g、12 mmolの2,2-ジフルオロマロン酸ジメチルである化合物11及び1 g、12 mmolのモルホリンを30 mLのDMFに溶解させ、100℃の条件下で一晩撹拌した。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、1.5 g、57%収率の無色の液体化合物12を得し、化合物12は、メチル2,2-ジフルオロ-3-モルホリン-3-オキソプロピオネート(methyl 2,2-difluoro-3-morpholine-3-oxopropionate)であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【 0 0 6 6 】

【 化 3 0 】



10

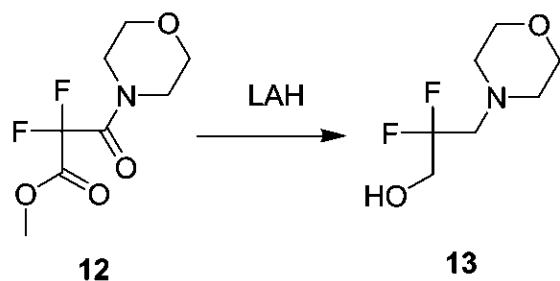
【 0 0 6 7 】

ステップ 2 : 1 . 5 g、7 mmol の化合物 1 2 を 3 0 mL のテトラヒドロフラン T H F に溶解させ、アイスバス下で 1 mol / L の 2 8 mL、2 8 mmol の L A H を添加し、室温で 2 h 撹拌した。そして一晩撹拌した反応液を硫酸ナトリウムと水和物でクエンチングさせた後、ろ過した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0 . 5 g、4 1 % 収率の無色の液体化合物 1 3 を獲得し、化合物 1 3 は、2 , 2 - ジフルオロ - 3 - モルホリン - 1 - プロパノール ( 2 , 2 - d i f l u o r o - 3 - m o r p h o l i n e - 1 - p r o p a n o l ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

20

【 0 0 6 8 】

【 化 3 1 】



30

【 0 0 6 9 】

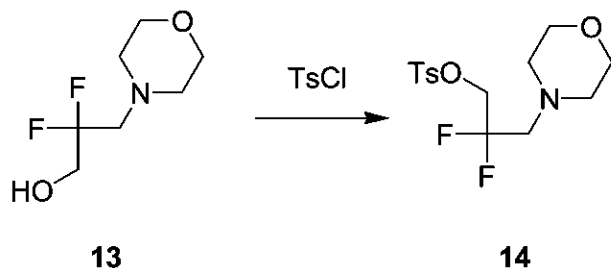
ステップ 3 : 0 . 3 g、1 . 7 mmol の化合物 1 3 を 3 0 mL のジクロロメタンに溶解させ、そして溶液に 0 . 3 g、3 . 4 mmol の N - メチルピロールと 0 . 3 g、1 . 7 mmol の p - トルエンスルホンクロリドを添加し、室温で一晩撹拌した。そして一晩撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0 . 1 g、1 8 % 収率の白色固体の化合物 1 4 を獲得し、化合物 1 4 は、p - トルエンスルホン酸 ( 2 , 2 - ジフルオロ - 3 - モルホリン - 1 - ) プロピルエステル ( p - t o l u e n e s u l f o n i c a c i d ( 2 , 2 - d i f l u o r o - 3 - m o r p h o l i n e - 1 - ) p r o p y l e s t e r ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

40

【 0 0 7 0 】

50

## 【化 3 2】



## 【0071】

ステップ 4 : 0.1 g、0.2 mmol の N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - ( 6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - ) オキシフェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジメチルホルムアミドである化合物 A と 0.1 g、0.3 mmol の化合物 14 を 10 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして溶液に 0.2 g、0.5 mmol の炭酸セシウムを添加し、一晚還流撹拌させた。そして一晚撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.01 g、8 % 収率の黄色固体の化合物 15 を獲得し、化合物 15 は、N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 , 2 - ジフルオロ - 3 - モルホリン - 1 - )

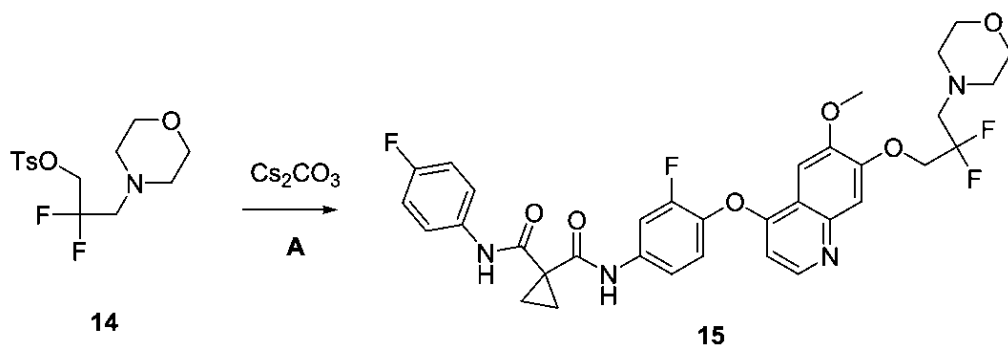
10

20

プロポキシキノリン - 4 - ] オキシフェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジメチルホルムアミド ( N - p - fluorophenyl - N - 3 - fluoro - 4 [ 6 - methoxy - 7 - ( 2 , 2 - difluoro - 3 - morpholine - 1 - ) propoxyquinoline - 4 ] oxyphenylcyclopropane - 1 , 1 - dimethylformamide ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

## 【0072】

## 【化 3 3】

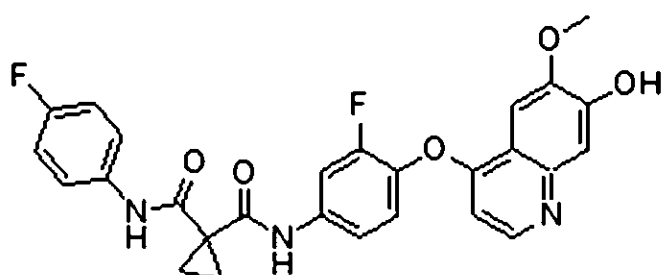


## 【0073】

実施例 6 : チロシンキナーゼ阻害剤化合物 27 の合成

## 【0074】

## 【化 3 4】



10

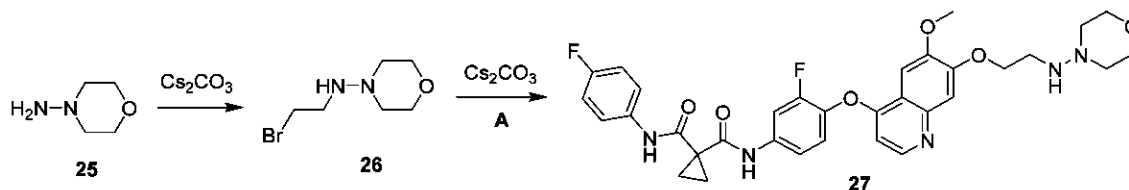
20

30

40

50

化合物 A は、  
【 0 0 7 5 】  
【 化 3 5 】

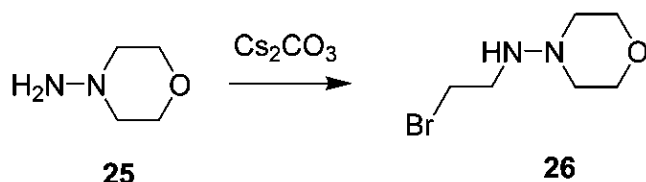


であり、  
【 0 0 7 6 】

以下のステップを含む。

ステップ 1 : 0 . 1 g、1 mmol の N - アミノモルホリン ( N - aminomorpholine ) である化合物 25 と 0 . 18 g、1 mmol の 1 , 2 - ジブromoエタン ( 1 , 2 - dibromoethane ) を 10 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして溶液に 0 . 65 g、2 mmol の炭酸セシウムを添加し、室温で一晩攪拌した。そして一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0 . 1 g、50 % 収率の無色の液体化合物 26 を得て、化合物 26 は、N - ( 2 - ブromoエチル ) モルホリン - 4 - アミン ( N - ( 2 - bromoethyl ) morpholine - 4 - amine ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【 0 0 7 7 】  
【 化 3 6 】



【 0 0 7 8 】

ステップ 2 : 0 . 1 g、0 . 2 mmol の N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - ( 6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - ) オキシフェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジメチルホルムアミドである化合物 A と 0 . 06 g、0 . 3 mmol の化合物 26 を 10 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして溶液に 0 . 2 g、0 . 5 mmol の炭酸セシウムを添加し、一晩還流攪拌させた。そして一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0 . 01 g、8 % 収率の黄色固体の化合物 27 を獲得し、化合物 27 は、N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( モルホリン - 4 - アミン ) エトキシキノリン - 4 - ] オキシフェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジメチルホルムアミド ( N - p - fluorophenyl - N - 3 - fluoro - 4 [ 6 - methoxy - 7 - ( morpholin - 4 - amine ) ethoxyquinolin - 4 ] oxyphenylcyclopropane - 1 , 1 - dimethylformamide ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【 0 0 7 9 】

10

20

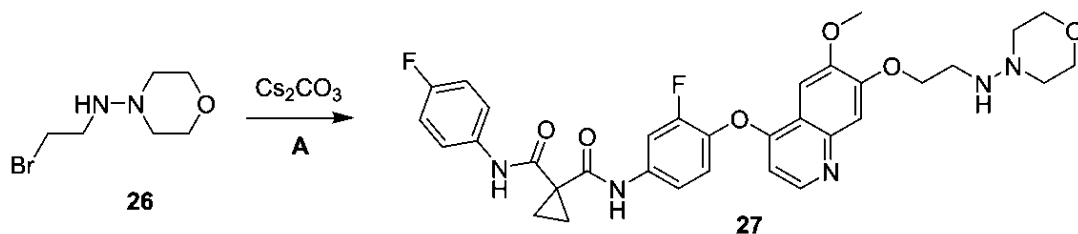
30

40

50



## 【化 3 7】



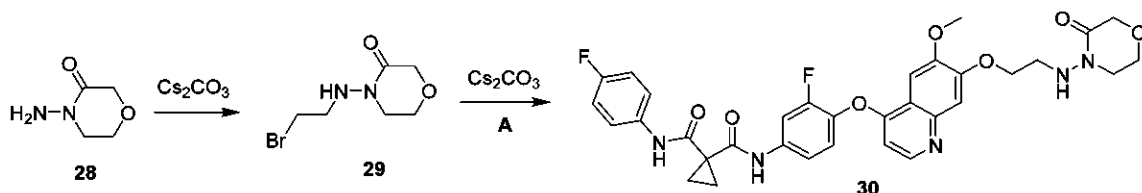
## 【 0 0 8 0】

実施例 7：チロシンキナーゼ阻害剤化合物 30 の合成

10

## 【 0 0 8 1】

## 【化 3 8】



## 【 0 0 8 2】

以下のステップを含む。

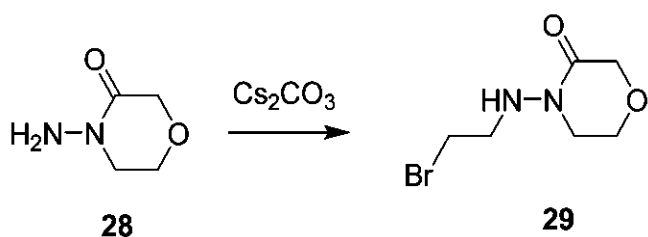
20

ステップ 1：0.1 g、1 mmol の 4 - アミノモルホリン - 3 - オン ( 4 - a m i n o m o r p h o l i n - 3 - o n e ) である化合物 28 と 0.18 g、1 mmol の 1, 2 - ジブロモエタンを 10 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして溶液に 0.65 g、2 mmol の炭酸セシウムを添加し、室温で一晩攪拌した。そして一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.1 g、50% 収率の無色の液体化合物 29 を獲得し、化合物 29 は、( 2 - ブロモエチルアミノ ) モルホリン - 3 - オン ( ( 2 - b r o m o e t h y l a m i n o ) m o r p h o l i n - 3 - o n e ) であり、具体的な反応式は下記の通り

30

## 【 0 0 8 3】

## 【化 3 9】



40

## 【 0 0 8 4】

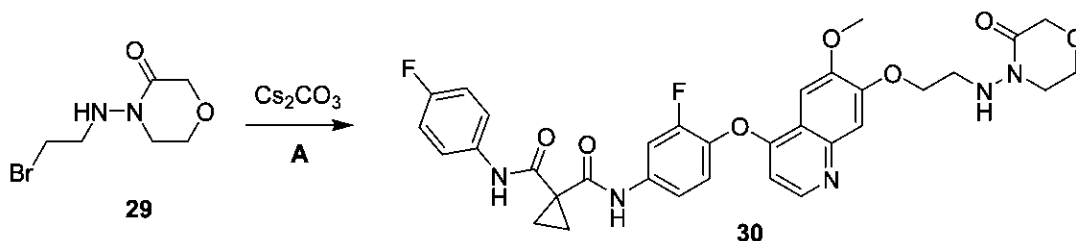
ステップ 2：0.1 g、0.2 mmol の N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - ( 6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - ) オキシフェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジメチルフォルムアミドである化合物 A と 0.06 g、0.3 mmol 化合物 29 を 10 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして溶液に 0.2 g、0.5 mmol の炭酸セシウムを添加し、一晩還流攪拌させた。そして一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0.012 g、9

50

%収率の黄色固体の化合物 30 を獲得し、化合物 30 は、N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - オキソモルホリンアミン ) エトキシキノリン - 4 - ] オキシフェニルフェニルプロパン - 1 , 1 - ジメチルホルムアミド ( N p - f l u o r o p h e n y l - N - 3 - f l u o r o - 4 - [ 6 - m e t h o x y - 7 - ( 3 - o x o m o r p h o l a m i n e ) e t h o x y q u i n o l i n - 4 - ] o x y p h e n y l c y c l o p r o p e n e - 1 , 1 - d i m e t h y l f o r m a m i d e ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【 0 0 8 5 】

【 化 4 0 】



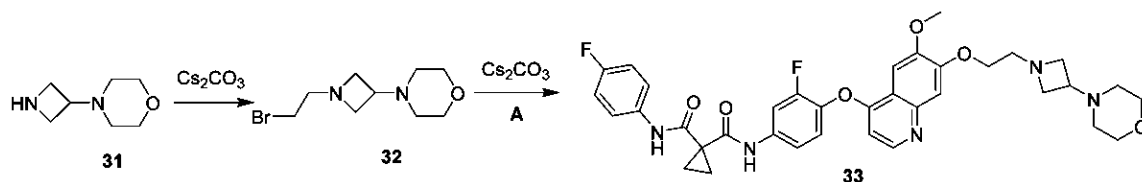
10

【 0 0 8 6 】

実施例 8 : チロシンキナーゼ阻害剤化合物 33 の合成

【 0 0 8 7 】

【 化 4 1 】



20

【 0 0 8 8 】

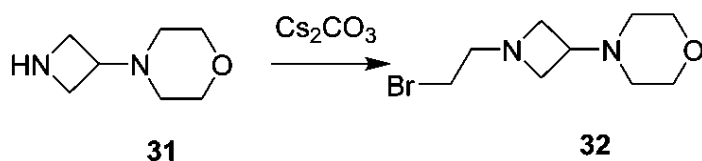
以下のステップを含む。

ステップ 1 : 0 . 1 g 、 0 . 7 m m o l の 3 - モルホリンアゼチジン ( 3 - m o r p h o l i n e a z e t i d i n e ) である化合物 31 と 0 . 1 2 g 、 0 . 7 m m o l の 1 , 2 - ジブロモエタンを 1 0 m L のアセトニトリルに溶解させ、そして前記溶液に 0 . 6 5 g 、 2 m m o l の炭酸セシウムを添加し、室温下で一晩攪拌した。そして一晩攪拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで前記濃縮して蒸発された有機相を精製させて、0 . 1 g 、 5 0 % 収率の無色の液体化合物 32 を獲得し、化合物 32 は、ブromoethylアゼチーデニールモルホリン ( b r o m o e t h y l a z e t i d i n y l m o r p h o l i n e ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

30

【 0 0 8 9 】

【 化 4 2 】



40

【 0 0 9 0 】

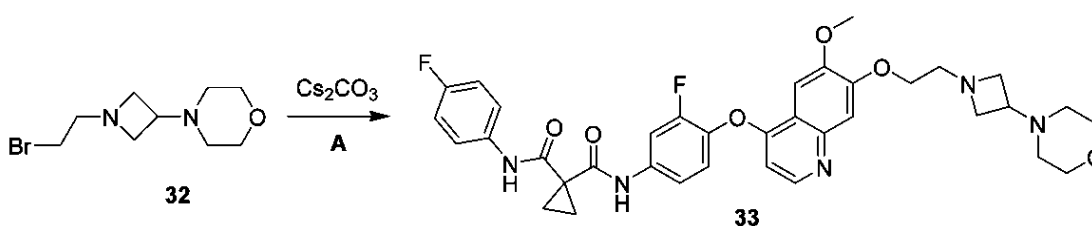
ステップ 2 : 0 . 1 g 、 0 . 2 m m o l の N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - ( 6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - ) オキシフェニルシクロプロパン - 1 , 1 - ジメチルホルムアミドである化合物 A と 0 . 0 6 g 、 0 . 2 4 m m o l の

50

化合物 32 を 10 mL アセトニトリルに溶解させ、そして前記溶液に 0.2 g、0.5 mmol の炭酸セシウムを添加し、一晚還流撹拌させた。そして一晚撹拌した反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出して獲得された有機相を飽和食塩水で洗浄し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥させ、そして濃縮して蒸発させた。蒸発乾燥させた後、逆相製法で前記濃縮して蒸発された有機相を精製させ、0.09 g、8% 収率の黄色固体の化合物 33 を獲得し、化合物 33 は、N - p - フルオロフェニル - N - 3 - フルオロ - 4 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( モルホリン - 3 - キナーゼチジン - 1 - ) エトキシキノリン - 4 - ] オキシフェニルシクロプロパン - 1, 1 - ジメチルホルムアミド ( N - p - f l u o r o p h e n y l - N - 3 - f l u o r o - 4 - [ 6 - m e t h o x y - 7 - ( m o r p h o l i n - 3 - a z e t i d i n - 1 - y l ) e t h o x y q u i n o l i n - 4 - ] o x y p h e n y l c y c l o p r o p a n e - 1, 1 - d i m e t h y l f o r m a m i d e ) であり、具体的な反応式は下記の通りである。

【 0 0 9 1 】

【 化 4 3 】



【 0 0 9 2 】

実施例 9 : チロシンキナーゼ阻害活性の検出

前記実施例の化合物を C - M E T と K D R キナーゼ阻害活性の検出及びスクリーニングに適用した。

1. 方法

( 1 ) 384 ウェルプレートに 4  $\mu$  L の調製されたキナーゼ緩衝液を添加し、または 4  $\mu$  L のキナーゼ溶液 ( 100% 抑制対照群 ) を添加する。ウェルに 2  $\mu$  L の化合物を添加し、または 2  $\mu$  L の化合物を含まない b u f f e r ( 0% i n h i b i t i o n 対照群 ) を添加する。上記のすべてのサンプルまたは対照群は、いずれも 2 つのデュプリケートウェルが設置される。

( 2 ) 25 で 5 m i n インキュベーションさせる。

( 3 ) ウェルに 2  $\mu$  L の A T P / 基質 / M g C l 2 / M n C l 2 / S E B / D T T 混合液を添加する。

( 4 ) 1000 r p m で 1 m i n 間遠心分離し、30 で 30 m i n 間振とうインキュベーションさせる。

( 5 ) ウェルに 8  $\mu$  L の X L - 665 / 抗体の混合液を添加する。

( 6 ) 25 で 1 h インキュベーションさせる。

( 7 ) P H E R A s t a r F S 機器で 665 nm と 620 nm の信号を読み出す。

( 8 ) キットのマニュアルに基づいてデータを分析し、G r a p h P a d P r i s m 5 を使用して I C 50 をフィッティングして計算した。

R a t i o = = 665 nm / 620 nm

【 0 0 9 3 】

【 数 1 】

$$\text{サンプルの阻害率}\% = \left( \frac{\text{Ratio}_{\text{sample}} - \text{Ratio}_{\text{negative}}}{\text{Ratio}_{\text{positive}} - \text{Ratio}_{\text{negative}}} \right) \times 100$$

【 0 0 9 4 】

10

20

30

40

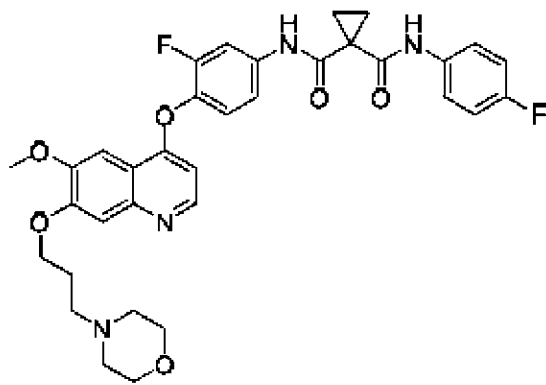
50

## 2. 実験結果

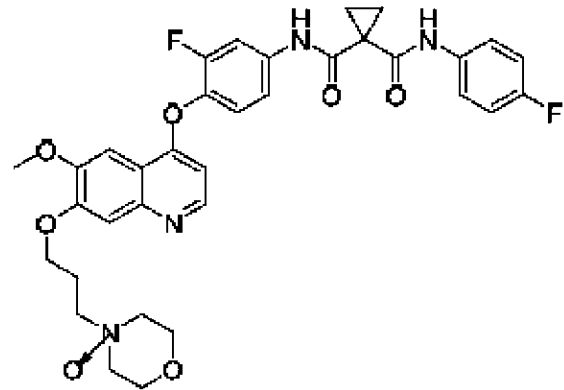
試験化合物及び参照化合物のそれぞれの検出結果を下記表 1 及び 2 に要約し、ここで、対照化合物は、現存する C - M E T キナーゼ阻害剤 F o r e t i n i b (構造式は下記の通りである)である。F o r - O x i d e、F o r - M e t h y l の化学構造式も以下の通りである。

【 0 0 9 5 】

【 化 4 4 】



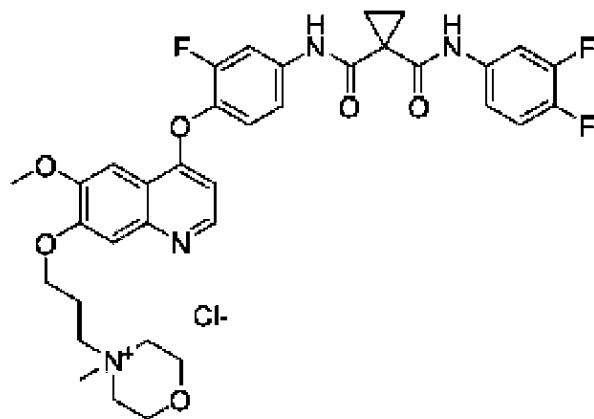
F o r e t i n i b



F o r - O x i d e

【 0 0 9 6 】

【 化 4 5 】



F o r - M e t h y l

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

## 【表 1】

表1 C-METに対する化合物の阻害活性

化合物番号	cMet IC50(nM)	IC50 95信頼区間 (nM)	曲線R <sup>2</sup>
Foretinib	7.491	5.829 to 9.627	0.9884
For-Oxide	2.911	2.204 to 3.844	0.9850
For-Methyl	162.7	107.8 to 245.5	0.9697
化合物10	17.04	12.35 to 23.51	0.9814
化合物5	20.55	17.07 to 24.74	0.9815
化合物15	6.641	4.713 to 8.552	0.9672
化合物24	25.21	20.21 to 29.92	0.9770
化合物33	15.01	11.23 to 18.58	0.9711
参照化合物 SCR-1510 (実験参照)	2.751	1.841 to 4.139	0.9685

10

## 【0098】

## 【表 2】

表2 KDRに対する化合物の阻害活性

化合物番号	KDR IC50(nM)	IC50 95信頼区間 (nM)	曲線R <sup>2</sup>
Foretinib	14.83	11.33 to 19.41	0.9741
For-Oxide	10.6	8.628 to 13.09	0.9836
化合物10	64.16	54.00 to 76.24	0.9881
化合物5	39.93	32.27 to 49.41	0.9714
Positive Ref	6774	5424 to 8460	0.8963

20

30

## 【0099】

表1～2のデータからわかるように、本発明の前記実施例の化合物は、C-MET、KDRなどチロシンキナーゼの阻害活性を有する。

## 【0100】

実施例10：腫瘍細胞増殖に対する阻害試験

40

## 1. 方法

(1) 細胞培養：細胞培地で腫瘍細胞（ヒト肺腺癌細胞HCC78、ヒト悪性神経膠腫細胞U87MG、ヒト胃癌細胞MKN-45、ヒト臍帯静脈内皮細胞HUEC、ヒト肺腺癌細胞A549など）を培養し、培養条件は、37℃、5%のCO<sub>2</sub>である。

(2) 細胞接種：指数成長段階の良好な状態の細胞を取り、細胞を消化させるための適切な量のトリプシンを添加し、遠心分離のために、細胞を収集し、上清を捨てる。細胞を血清含有培地に再懸濁し、そしてカウントしながら、細胞懸濁液を取り、96ウェルプレートで3000μL/ウェル、90μL/ウェルで接種した。培養プレートを一定の温度のCO<sub>2</sub>インキュベーターに移し、37℃、5%CO<sub>2</sub>と飽和湿度で24時間培養した。

(3) 試験化合物を添加：10μL/ウェルで、72時間培養して、各グループに3つ

50

の平行ウェルを提供した。  
（４）結果の測定： 72 時間の化合物の作用の後、 10 μL / ウェルの CCK8 を添加し、インキュベーターで適当な時間インキュベーションさせ、 450 nm で吸光度を測定した。  
各試験化合物の検出結果は、表 3 ～ 6 に要約された。

【 0 1 0 1 】

【表 3】

表3 ヒト肺腺癌細胞HCC78の増殖抑制の結果(対応するフィッティング曲線は、図1を参照)

化合物番号	HCC78 IC50(μM)	95%信頼区間(μM)
Foretinib	0.1886	0.1253 to 0.2839
For-Oxide	0.1182	0.06890 to 0.2030
For-Methyl	>10	/
化合物10	0.1072	0.06939 to 0.1656
SCR-1510	1.779	1.001 to 3.160

【 0 1 0 2 】

表4 ヒト悪性神経膠腫細胞U87MG、ヒト胃癌細胞MKN-45、ヒト肺腺癌細胞HCC78の増殖抑制の結果(対応するフィッティング曲線は、図2～4を参照)

化合物番号	U87MG			MKN-45		
	IC50 ( $\mu$ M)	95%信頼区間 ( $\mu$ M)	R <sup>2</sup>	IC50 ( $\mu$ M)	95%信頼区間 ( $\mu$ M)	R <sup>2</sup>
Foretinib	1.646	1.255 to 2.160	0.9424	1.867	1.387 to 2.513	0.9328
化合物10	1.595	1.226 to 2.074	0.9473	3.205	2.788 to 3.684	0.9751
化合物5	1.139	0.8225 to 1.576	0.9323	1.262	0.9934 to 1.602	0.9613
	HCC78					
	IC50 ( $\mu$ M)	95%信頼区間 ( $\mu$ M)	R <sup>2</sup>			
Foretinib	0.07480	0.03897 to 0.1435	0.8136			
化合物10	/	/	/			
化合物5	0.04417	0.03120 to 0.06254	0.9471			

【表 5】

表5 ヒト卵巣癌細胞SK-OV-3の増殖抑制の結果  
(対応するフィッティンググラフは、図5を参照)

化合物番号	SK-OV-3		
	IC50 (μM)	95%信頼区間(μM)	R <sup>2</sup>
Foretinib	17.23	11.85 to 25.04	0.7477
For-Oxide	11.6	8.971 to 15.01	0.8846
For-Methyl	No inhibition	/	/
化合物10	7.849	5.925 to 10.40	0.8928
化合物5	3.494	3.155 to 3.869	0.9645

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

50



【表 6】

表6 ヒト大腸癌細胞HCT116、ヒト肺腺癌細胞A549の増殖抑制の結果  
(対応するフィッティング曲線は、図6、図7を参照)

化合物番号	HCT116			A549		
	IC50 ( $\mu$ M)	95%信頼区間 ( $\mu$ M)	R <sup>2</sup>	IC50 ( $\mu$ M)	95%信頼区間 ( $\mu$ M)	R <sup>2</sup>
Foretinib	2.065	1.542 to 2.763	0.9391	2.833	2.167 to 3.704	0.9287
For-Oxide	3.103	2.242 to 4.295	0.9149	4.921	3.965 to 6.107	0.9051
For-Methyl	No inhibition	/	/	No inhibition	/	/
化合物10	2.605	2.262 to 3.001	0.9713	4.397	3.676 to 5.259	0.9372
化合物5	1.655	1.163 to 2.356	0.8922	1.605	2.350 to 3.477	0.9527

【0105】

表3～6のデータから分かるように、本発明の化合物は、C-MET、KDRなどチロシンキナーゼの活性を阻害することにより、ヒト肺腺癌細胞、ヒト胃癌細胞、ヒト大腸癌細胞、ヒト卵巣癌細胞、ヒト悪性神経膠腫細胞など様々な癌細胞の増殖を効果的に抑制することができ、特に癌の治療に適用される。

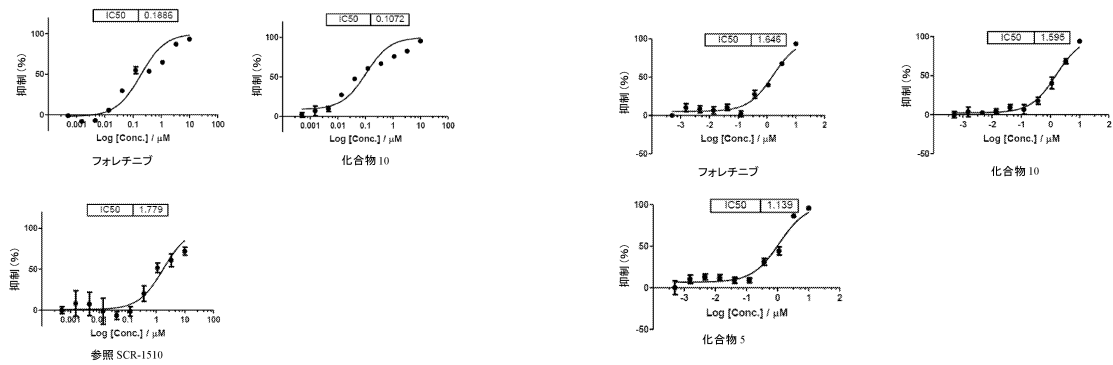
前述した実施例は、本発明の実施形態を説明するためのものであるだけで、その説明は具体的かつ詳細であるが、本発明の特許請求の範囲を制限するものと解釈してはならない。本発明の思想を逸脱しない前提の下で、当業者によって多様な変形及び修正が行うことができ、これらはすべて本発明の保護範囲内であることを知るべきである。従って、本発

明の特許の保護範囲は、添付された特許請求の範囲を基準とする。

【図面】

【図 1】

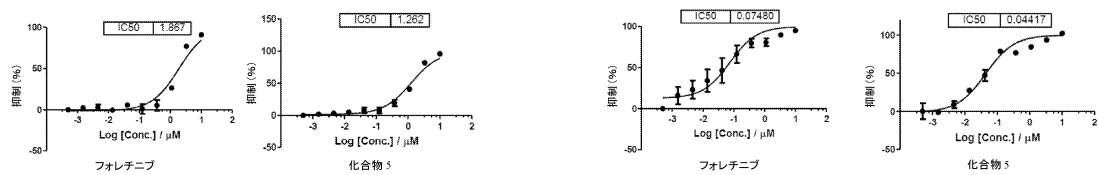
【図 2】



10

【図 3】

【図 4】



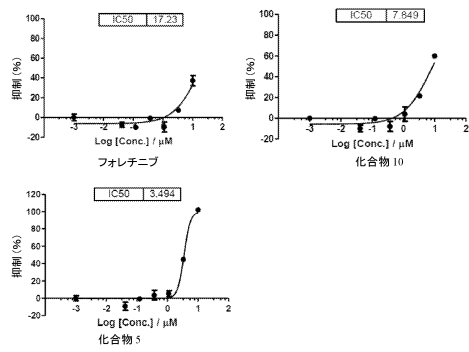
20

30

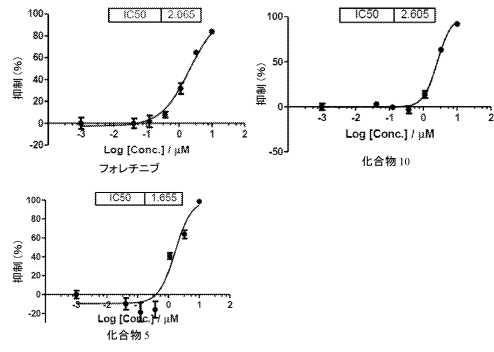
40

50

【 図 5 】

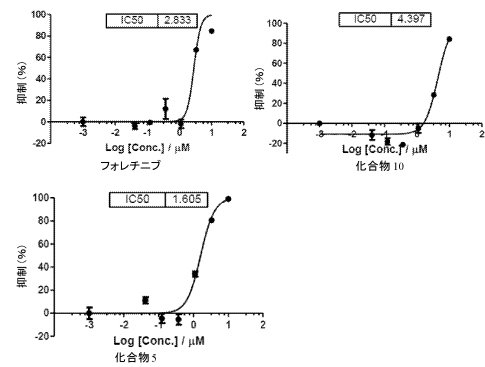


【 図 6 】



10

【 図 7 】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
C 0 7 D 413/12 (2006.01)

F I

C 0 7 D 401/12  
C 0 7 D 413/12

C S P

3 チョンミンカウンティ チャンシンタウン パンユアンロード ナンバー 2 5 2 8 エービルデ  
ィング ルーム 5 4 3

合議体

審判長 井上 典之

審判官 野田 定文

審判官 宮崎 大輔

(56)参考文献

特表 2 0 1 2 - 5 2 1 3 4 8 ( J P , A )  
特表 2 0 1 3 - 5 3 7 1 9 7 ( J P , A )  
中国特許出願公開第 1 0 4 8 1 7 4 9 7 ( C N , A )  
Anti - Cancer Agents in Medicinal Chemistry ,  
2 0 1 0 , Vol . 1 0 , No . 1 , p . 7 - 2 7

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C07D  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )