

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4762367号
(P4762367)

(45) 発行日 平成23年8月31日 (2011. 8. 31)

(24) 登録日 平成23年6月17日 (2011. 6. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 1 0 1

請求項の数 14 (全 204 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-543090 (P2010-543090)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月14日 (2008. 10. 14)
 (65) 公表番号 特表2011-509997 (P2011-509997A)
 (43) 公表日 平成23年3月31日 (2011. 3. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/011724
 (87) 国際公開番号 W02009/091374
 (87) 国際公開日 平成21年7月23日 (2009. 7. 23)
 審査請求日 平成22年8月25日 (2010. 8. 25)
 (31) 優先権主張番号 12/009, 123
 (32) 優先日 平成20年1月15日 (2008. 1. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 シーエー 91320,
 サウザンド オークス, ワン アムジェン
 センター ドライブ
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 アルブレヒト, ブライアン・ケイ
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02
 139、ケンブリッジ、オールストン・ス
 トリート・163、ナンバー・3
 (72) 発明者 ボーエ, ダビッド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01
 776、サドベリー、コンコード・ロード
 ・627

最終頁に続く

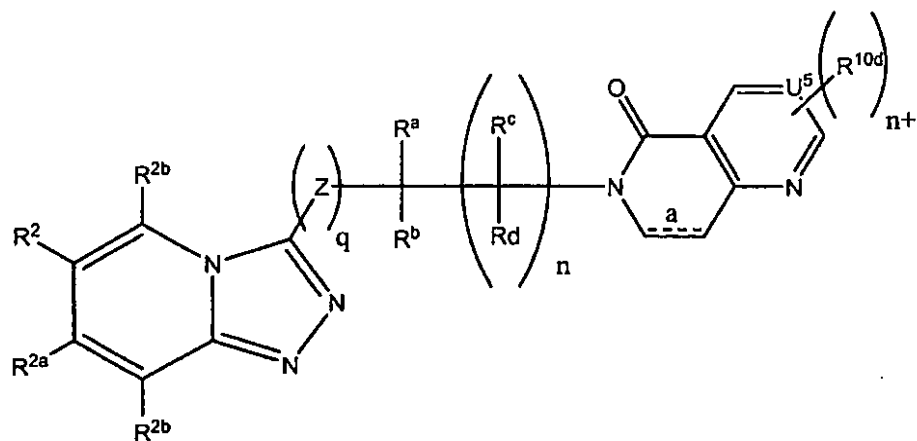
(54) 【発明の名称】 縮合複素環式誘導体および c-Met 阻害剤としての使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 I J を有する化合物 またはその塩

【化 1】



10

[a は、結合であり、または存在せず；

U⁵ は、C または N であり；Z は、-O-、-S(O)_v-、または -NR⁵- であり；

20

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、それぞれ独立に、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ であり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1 個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよく；

R^2 は、

(i) シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1 個以上の R^{10} で任意に独立に置換されていてよく；

R^{2a} および R^{2b} は、出現毎に、H、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；

R^4 は、出現毎に、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立に選択され、これらのいずれも、原子価が許す場合、1 個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよく；

R^5 および R^{5a} は、出現毎に、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立に選択され、これらのいずれも、原子価が許す場合、1 個以上の R^{10} で任意に置換されていてよく；

R^{10} および R^{10d} は、出現毎に、独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ 、または $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ であり；

ここで、前記アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、1 個以上の $-(\text{アルキレン})_m-\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{S})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)$

10

20

30

40

50

) $C(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-SO_2NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)OR^4$ 、または $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2R^4$ でさらに独立に置換されていてよく；

m は、0または1であり；

n は、0、1または2であり；

$n+$ は、0、1、2または3であり；

q は、0または1であり；

v は、0、1または2である。】。

【請求項2】

q および n がそれぞれゼロであり、ならびに a が結合である、請求項1の化合物またはその塩。

【請求項3】

R^2 が、フェニル、ナフチル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリノニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、キノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、イミダゾピリジニル、ナフチリジニル、ベンゾトリアジニル、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリダジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリダジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリダジニル、シンノリニル、チエノピロリル、テトラヒドロチエノピロリル、ジヒドロチエノピロロニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、チエノピリダジニル、フロピリジニル、フロピリミジニル、フロピラジジニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾイソチアゾリルであり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよい、請求項1の化合物またはその塩。

【請求項4】

U^5 がCである、請求項3の化合物またはその塩。

【請求項5】

R^{2a} および R^{2b} がHである、請求項4の化合物またはその塩。

【請求項6】

R^a および R^b がそれぞれ独立にH、ハロまたはアルキルである、請求項5の化合物またはその塩。

【請求項7】

R^2 が、フェニル、ナフチル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルまたはピリジニルであり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよい、請求項3の化合物またはその塩。

【請求項8】

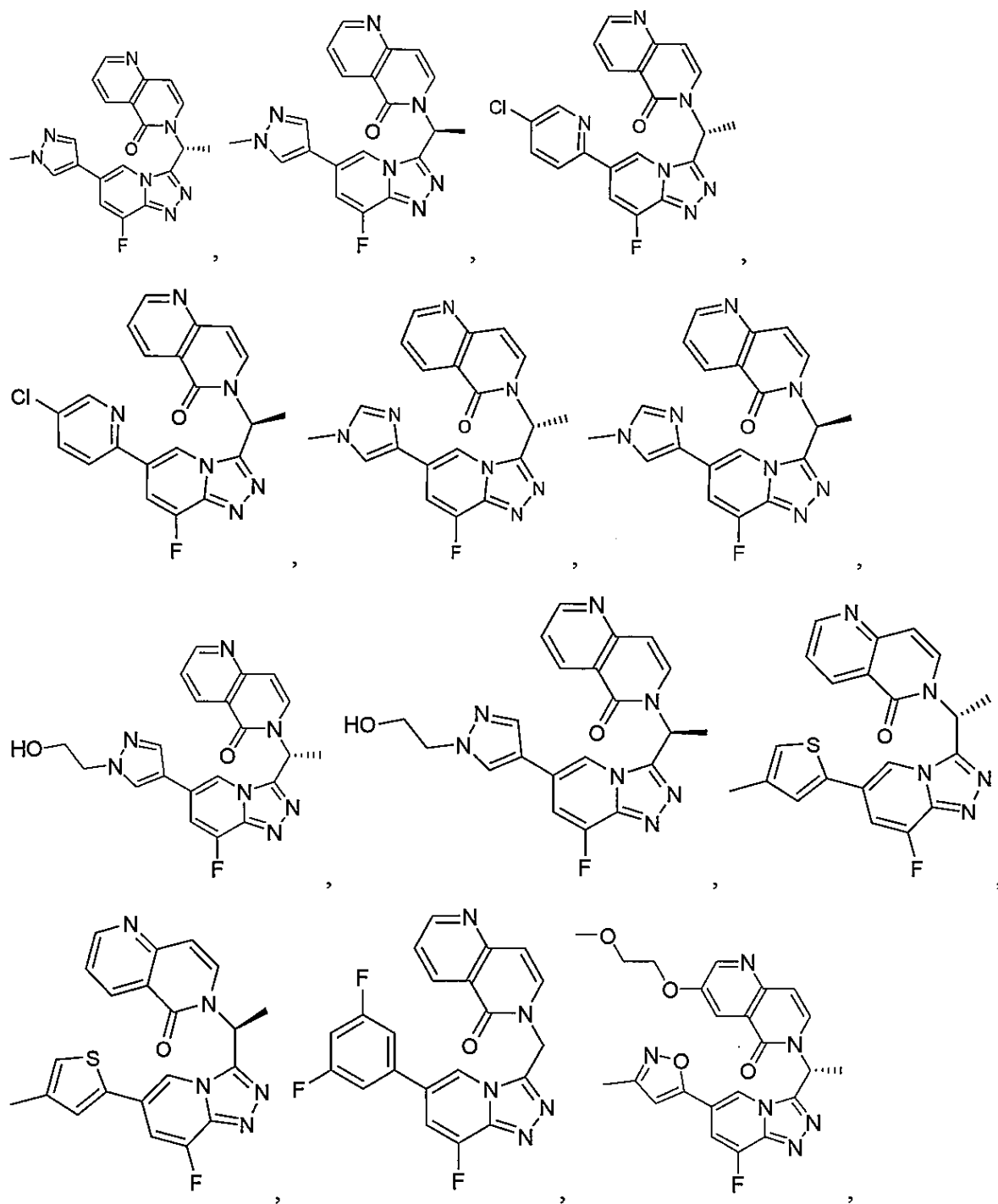
10

20

30

40

【化 2】

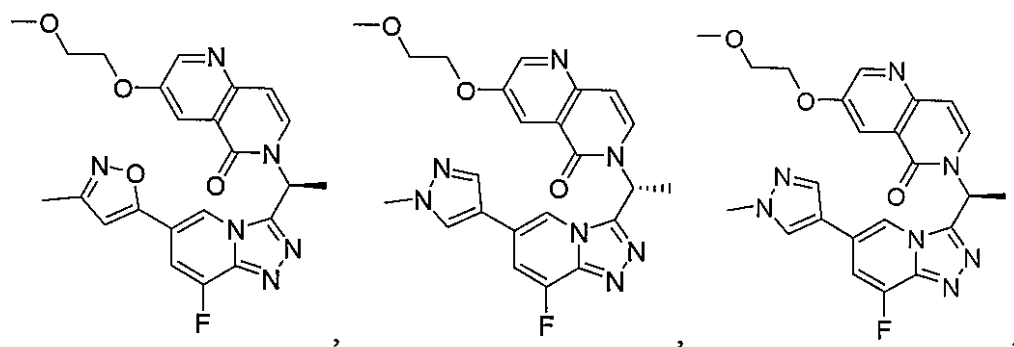


10

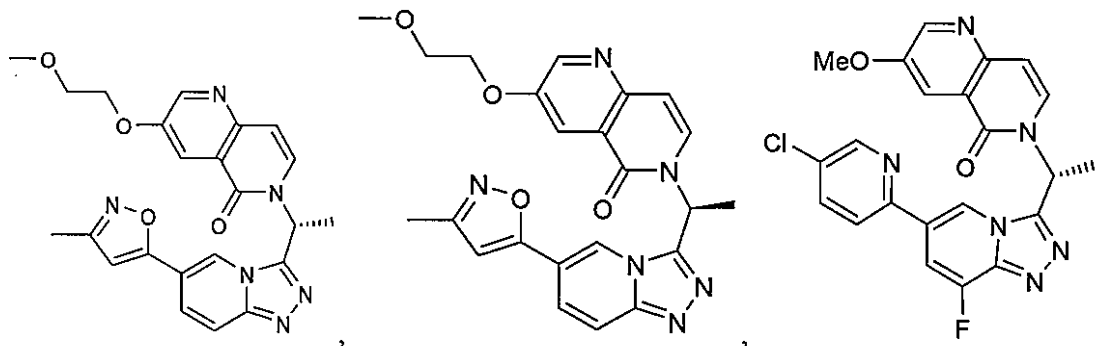
20

30

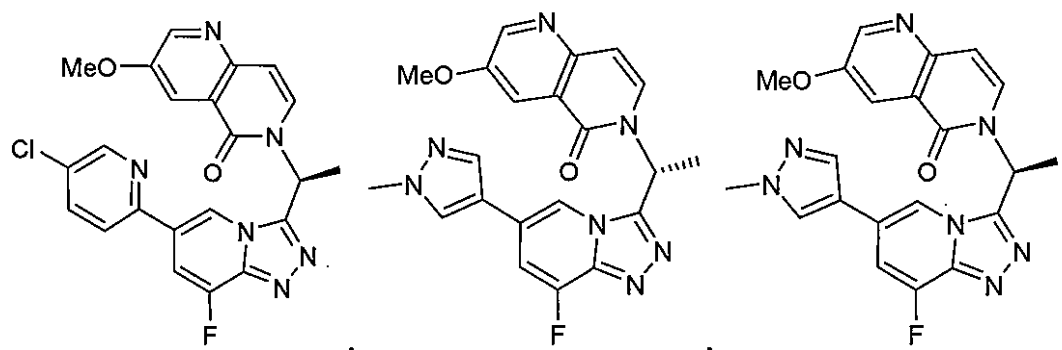
40



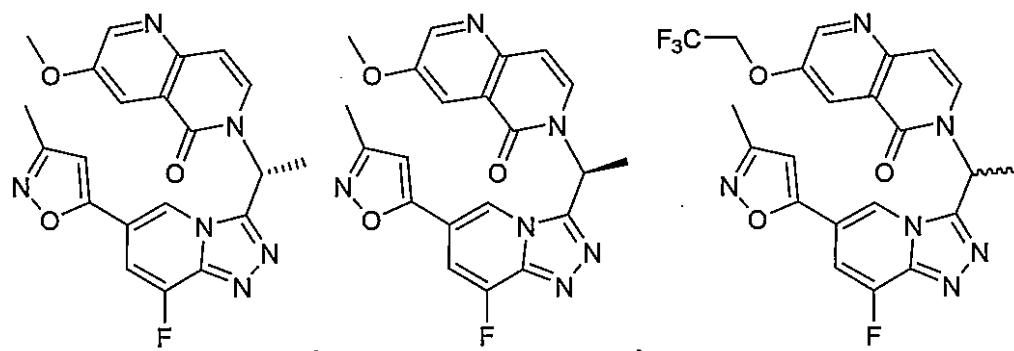
10



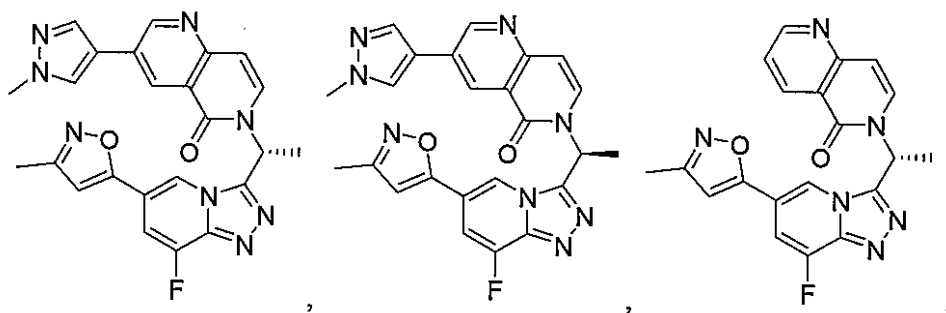
20



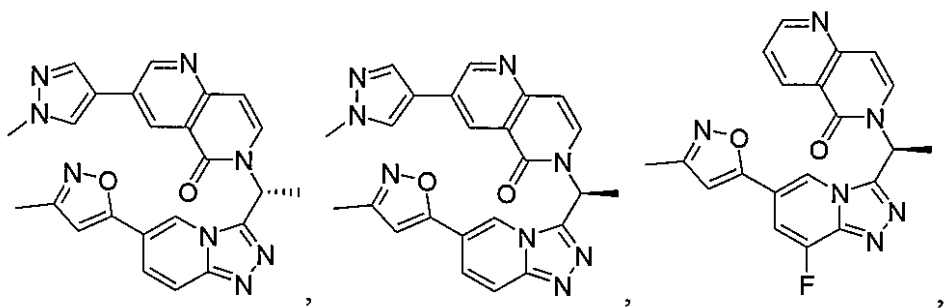
30



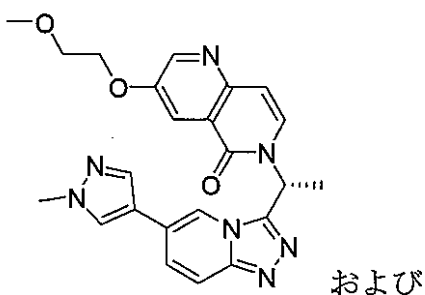
40



10



20



および

から選択される化合物またはその塩。

30

【請求項 9】

請求項 1 の化合物またはその塩を、薬学的に許容されるビヒクルまたは担体と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 10】

対象における癌を治療するための薬剤の製造における請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 11】

前記化合物またはその塩が、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤および種々の薬剤から選択される少なくとも 1 種の化合物と併用して投与される、請求項 10 の使用。

40

【請求項 12】

対象における腫瘍サイズを縮小させるための薬剤の製造における請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 13】

対象における HGF により媒介される障害を治療するための薬剤の製造における請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 14】

対象における腫瘍の転移を低減するための薬剤の製造における請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、医薬品の分野に属し、特に、癌を治療するための化合物、組成物、使用および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

タンパク質キナーゼは、多種多様の細胞課程の調節に中心的役割を果たし、細胞機能の制御を維持するタンパク質の大ファミリーに相当する。このようなキナーゼの部分的なリストには、*abl*、*Akt*、*bcr-abl*、*Blk*、*Brk*、*Btk*、*ckit*、*c-Met*、*csrc*、*c-fms*、*CDK1*、*CDK2*、*CDK3*、*CDK4*、*CDK5*、*CDK6*、*CDK7*、*CDK8*、*CDK9*、*CDK10*、*cRaf1*、*CSF1R*、*CSK*、*EGFR*、*ErbB2*、*ErbB3*、*ErbB4*、*Erk*、*Fak*、*fes*、*FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FGFR5*、*Fgr*、*flt-1*、*Fps*、*Frk*、*Fyn*、*Hck*、*IGF-1R*、*INS-R*、*Jak*、*KDR*、*Lck*、*Lyn*、*MEK*、*p38*、*PDGFR*、*PIK*、*PKC*、*PYK2*、*ros*、*tie*、*tie2*、*TRK*、*Yes*、および*Zap70*が含まれる。このようなキナーゼの阻害は、重要な治療標的になっている。

【0003】

肝細胞増殖因子受容体（「*c-Met*」）は、様々な悪性疾患に過剰発現されることが示されている独特な受容体チロシンキナーゼである。*c-Met*は、一般的に、この天然型において、190-kDaのヘテロ二量体性（ジスルフィド結合した50-kDaの α 鎖および145-kDaの β 鎖）の膜貫通チロシンキナーゼタンパク質を含む（*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*、84巻：6379-6383頁（1987年））。*c-Met*は、主として、上皮細胞に発現され、*c-Met*の刺激は、散乱、血管形成、増殖および転移をもたらす。（*Cytokine and Growth Factor Reviews*、13巻：41-59頁（2002年）を参照されたい。）。

【0004】

*c-Met*のリガンドは、（散乱因子、HGFおよびSFとしても知られている）肝細胞増殖因子である。HGFは、中胚葉起源の細胞によって分泌されるヘテロ二量体性タンパク質である（*Nature*、327巻：239-242頁（1987年）；*J. Cell Biol.*、111巻：2097-2108頁（1990年））。

【0005】

様々な生物活性が、*c-met*との相互作用を介してHGFについて記載されている（*Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor*、GoldbergおよびRosen編、Birkhauser Verlag-Basel、67-79頁（1993年））。HGF/SFの生物学的効果は、部分的に標的細胞に依存し得る。HGFは、有糸分裂、細胞運動の刺激および基質浸潤の促進を含めた上皮細胞における一連の生物活性を誘発する（*Biochem. Biophys. Res. Comm.*、122巻：1450-1459頁（1984年）；*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*、88巻：415-419頁（1991年））。これは、癌細胞の運動性および侵襲性を刺激し、前者は、転移に必要な細胞移動にかかわっている。HGFは、「散乱因子」、すなわち、上皮細胞および血管内皮細胞の解離を促進する活性としても作用し得る（*Nature*、327巻：239-242頁（1987年）；*J. Cell Biol.*、111巻：2097-2108頁（1990年）；*EMBO J.*、10巻：2867-2878頁（1991年）；*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*、90巻：649-653頁（1993年））。したがって、HGFは、腫瘍の侵襲において重要であると考えられている（*Hepatocyte Growth Factor-Scat*

10

20

30

40

50

ter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor、GoldbergおよびRosen編、Birkhauser Verlag-Basel、131-165頁(1993年)。

【0006】

HGFおよびc-Metは、多種多様な固形腫瘍に異常に高いレベルで発現される。HGFおよび／またはc-Metの高レベルは、多くの他の腫瘍に加えて、肝臓、乳房、膵臓、肺、腎臓、膀胱、卵巣、脳、前立腺、胆嚢、および骨髄の腫瘍に観察されている。転移におけるHGF／c-Metの役割は、HGF／c-Metで形質転換した細胞株を用いてマウスにおいて研究されている(J. Mol. Med.、74巻:505-513頁(1996年))。c-Met癌遺伝子の過剰発現は、濾胞上皮に由来する甲状腺腫瘍の病因および進行に関与することも示唆されている(Oncogene、7巻:2549-2553頁(1992年))。HGFは、モルフォゲン(Development、110巻:1271-1284頁(1990年))；Cell、66巻:697-711頁(1991年))および強力な血管新生因子(J. Cell Biol.、119巻:629-641頁(1992年))である。

10

【0007】

血管形成の阻害および腫瘍進行の抑制または逆転の間の関係に関する最近の研究は、癌の治療において非常に有望であり(Nature、390巻:404-407頁(1997年))、特に、単一の阻害剤の効果と比較した複合の血管形成阻害剤の使用は非常に有望である。血管形成は、HGFによっても、血管内皮増殖因子(VEGF)および塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)によっても刺激され得る。

20

【0008】

既存の血管系から新たな血管を出芽させる過程である血管形成および小さい血管のより大きな導管への改造である動脈形成は、両方とも成体の組織における血管増殖の生理学的に重要な態様である。これらの血管成長の過程は、組織修復、創傷治癒、組織虚血からの回復および月経周期などの有益な過程に必要である。これらは、新生組織形成の成長、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、黄斑変性の特定の形態、および特定の炎症性病状などの病的状態の進行にも必要である。これらの関連における血管成長の阻害は、前臨床動物モデルにおいても有益な効果を示している。例えば、血管内皮増殖因子またはこの受容体を遮断することによる血管形成の阻害は、腫瘍増殖の阻害および網膜症をもたらしている。同様に、関節リウマチにおける病理学的パンス組織の発生は、血管形成を関与させ、血管形成の阻害剤によって遮断され得る。

30

【0009】

血管の成長を刺激する能力は、心筋梗塞、冠動脈疾患、末梢血管疾患、および脳卒中などの虚血により誘発される病状の治療のために潜在的な有用性を有する。虚血組織における新血管の出芽および／または小血管の拡張は、虚血組織死を防ぎ、組織修復を引き起こす。特定の疾患は、無秩序な血管形成、例えば、(糖尿病性網膜症を含む)網膜症、加齢による黄斑変性などの眼の新血管新生、乾癬、血管芽細胞腫、血管腫、動脈硬化、リウマチ様またはリウマチ性炎症性疾患、特に(関節リウマチを含む)関節炎などの炎症性疾患、または慢性喘息、動脈のまたは移植後のアテローム性動脈硬化、子宮内膜症などの他の慢性炎症性障害、および腫瘍性疾患、例えば、いわゆる固形腫瘍および(白血病などの)液体腫瘍を伴うことが知られている。マラリアおよび関連するウイルス疾患の治療は、HGFおよびc-Metによっても媒介され得る。

40

【0010】

高レベルのHGFおよびc-Metは、高血圧、心筋梗塞および関節リウマチなどの非腫瘍状況においても観察されている。HGFのレベルは、肝不全(Gohdら、前出)を有する患者の血漿中および実験的に誘発された肝臓の損傷を有する動物の血漿(Hepatology、13巻:734-750頁(1991年))または血清(J. Biochem.、109巻:8-13頁(1991年))中で増加することが観察されている。HGFは、メラニン細胞、尿細管細胞、ケラチン合成細胞、特定の内皮細胞および上皮起源の

50

細胞を含む特定の細胞型の分裂促進因子であることも示されている (Biochem. Biophys. Res. Commun.、176巻:45-51頁(1991年); Biochem. Biophys. Res. Commun.、174巻:831-838頁(1991年); Biochem.、30巻:9768-9780頁(1991年); Proc. Natl. Acad. Sci. USA、88巻:415-419頁(1991年))。HGFおよびc-Metプロトオンコジンの両方とも、CNSの損傷に対するミクログリア反応に関与すると仮定されている (Oncogene、8巻:219-222頁(1993年))。

【0011】

転移SCC細胞は、c-Metを過剰発現し、インビボで腫瘍形成および転移を増した [G. Gongら、Oncogene、23巻:6199-6208頁(2004年)]。c-Metは、腫瘍細胞が生き残るのに必要である [N. Shinomiyaら、Cancer Research、64巻:7962-7970頁(2004年)]。一般的な概観について、C. Birchmeierら、Nature Reviews/Molecular Biology 4巻:915-925頁(2003年)を参照されたい。

10

【0012】

このような疾患または病的状態の悪化または促進におけるHGFおよび/またはc-Metの役割を考慮して、HGFおよびこの受容体の生物学的効果の1つ以上を実質的に低減または阻害する手段を有することが有用である。したがって、HGFの効果を低減する化合物は、有用な化合物である。本発明の化合物は、癌の治療用などの血管形成の阻害剤として先に記載されたことはない。

20

【0013】

SugenのWO05/010005は、c-met阻害剤である特定のトリアゾロトリアジン化合物を記載している。Diamond Shamrock Corp. のWO83/00864は、抗炎症剤として有用である特定のトリアゾロトリアジン化合物を開示している。Yamanouchiの出願EP1481955およびUS2005/0261297は、骨形成を刺激する効果を有する治療薬である特定の窒素含有複素環式化合物を開示している。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】国際公開第05/010005号

【特許文献2】国際公開第83/00864号

【特許文献3】欧州特許出願公開第1481955号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2005/0261297号明細書

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Proc. Natl. Acad. Sci. USA、84巻:6379-6383頁(1987年)

40

【非特許文献2】Cytokine and Growth Factor Reviews、13巻:41-59頁(2002年)

【非特許文献3】Nature、327巻:239-242頁(1987年)

【非特許文献4】J. Cell Biol.、111巻:2097-2108頁(1990年)

【非特許文献5】Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, GoldbergおよびRosen編、Birkhauser Verlag-Basel、67-79頁(1993年)

【非特許文献6】Biochem. Biophys. Res. Comm.、122巻:1

50

450-1459頁(1984年)

【非特許文献7】Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.、88巻：415-419頁(1991年)

【非特許文献8】EMBO J.、10巻：2867-2878頁(1991年)

【非特許文献9】Proc. Natl. Acad. Sci. USA、90巻：649-653頁(1993年)

【非特許文献10】Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor、GoldbergおよびRosen編、Birkhauser Verlag-Basel、131-165頁(1993年)

10

【非特許文献11】J. Mol. Med.、74巻：505-513頁(1996年)

【非特許文献12】Oncogene、7巻：2549-2553頁(1992年)

【非特許文献13】Development、110巻：1271-1284頁(1990年)

【非特許文献14】Cell、66巻：697-711頁(1991年)

【非特許文献15】J. Cell Biol.、119巻：629-641頁(1992年)

【非特許文献16】Nature、390巻：404-407頁(1997年)

【非特許文献17】Hepatol.、13巻：734-750頁(1991年)

【非特許文献18】J. Biochem.、109巻：8-13頁(1991年)

20

【非特許文献19】Biochem. Biophys. Res. Commun.、176巻：45-51頁(1991年)

【非特許文献20】Biochem. Biophys. Res. Commun.、174巻：831-838頁(1991年)

【非特許文献21】Biochem.、30巻：9768-9780頁(1991年)

【非特許文献22】Proc. Natl. Acad. Sci. USA、88巻：415-419頁(1991年)

【非特許文献23】Oncogene、8巻：219-222頁(1993年)

【非特許文献24】G. Gongら、Oncogene、23巻：6199-6208頁(2004年)

30

【非特許文献25】N. Shinomiyaら、Cancer Research、64巻：7962-7970頁(2004年)

【非特許文献26】C. Birchmeierら、Nature Reviews/Molecular Biology 4巻：915-925頁(2003年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

(発明の記述)

本発明の化合物は、c-Metの阻害剤である。

【課題を解決するための手段】

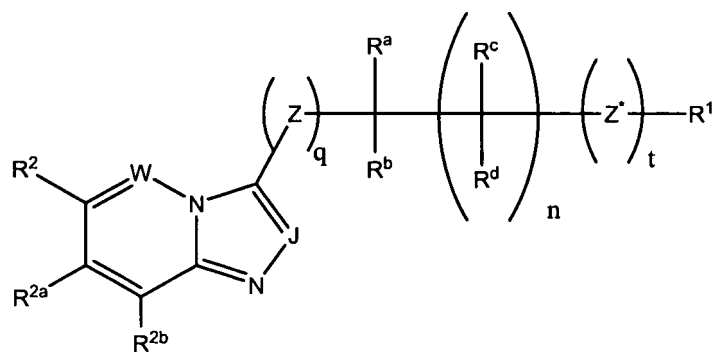
40

【0017】

癌および血管形成の治療に有用な化合物のクラスは、式I、II、III、IV、V、VIおよびVII

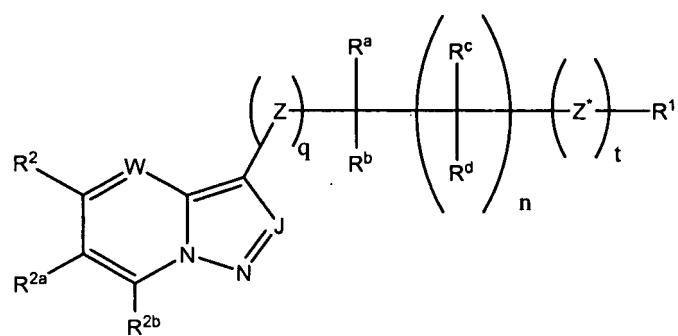
【0018】

【化 1】



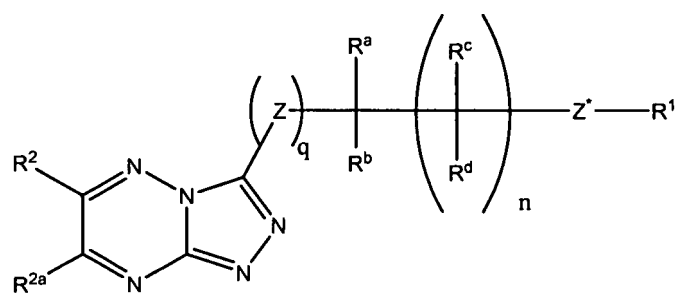
10

I



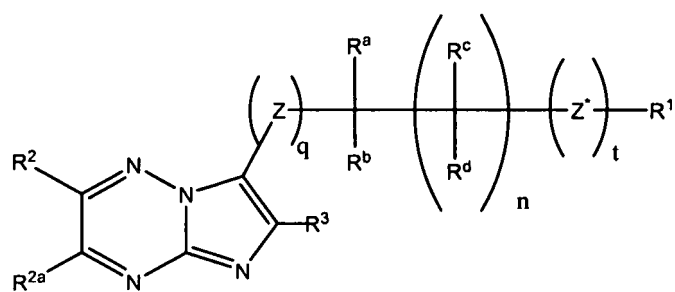
20

II



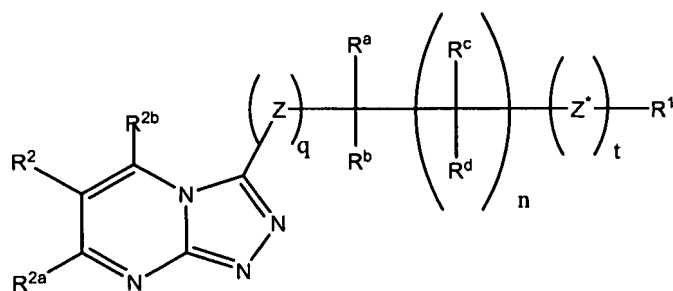
30

III



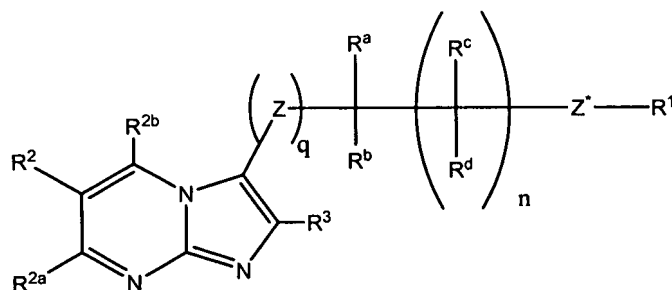
40

IV



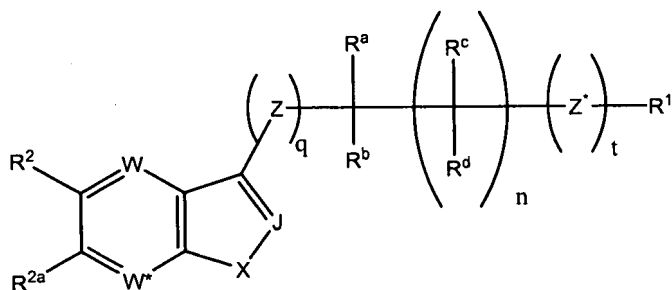
V

10



VI

20



VII

これらの鏡像異性体、ジアステレオマー、塩および溶媒和物によって定義される
[式中、

Jは、Nまたは CR^3 であり；

Wは、 CR^{2b} であり；

W*は、Nまたは CR^{2b} であり；

Xは、OまたはSであり；

Zおよび Z^* は、独立に、 $-O-$ 、 $-S(O)_v-$ 、または $-NR^5-$ であり；

R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、それぞれ独立に、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-OR^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ ； $-C(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-OC(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-S(O)_vR^4$ 、 $-S(O)_2NR^5R^{5a}$ 、 $-N(R^5)SO_2R^4$ であり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよく；

または R^a および R^b は、これらが結合している炭素原子と一緒に結合して、3-10員のシクロアルキル、3-10員のシクロアルケニル環、またはヘテロシクロ環を形成していてよく、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に置換されていてよく；

または R^c および R^d は、これらが結合している炭素原子と一緒に結合して、3-10員のシクロアルキル、3-10員のシクロアルケニル環、またはヘテロシクロ環を形成していてよく、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に置

30

40

50

換されていてよく；

または R^a および／または R^b は、任意の R^c または R^d と結合して、部分的または完全に飽和した3－8員のシクロアルキル環またはヘテロシクロ環を形成してよく、これらのいずれかは、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に置換されていてよく；

または R^a および R^b は、結合してカルボニル基を形成してよく；

または同一の炭素原子に結合している R^c および R^d は、結合してカルボニル基を形成してよく；

R^1 は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよく；

R^2 は、

(i) H、ハロ、シアノ、ニトロ、または

(ii) アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-S(O)_v R^4$ 、 $-NR^5 R^{5a}$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=S)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^5 R^{5a}$ 、 $-C(=S)NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=S)NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(=S)R^4$ 、 $-OC(=O)NR^5 R^{5a}$ 、 $-OC(=S)NR^5 R^{5a}$ 、 $-SO_2 NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)SO_2 R^4$ 、 $-N(R^5)SO_2 NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(=S)OR^4$ 、 $-N(R^5)SO_2 R^4$ であり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよく；

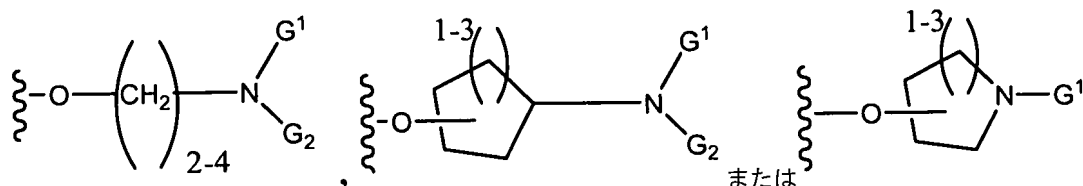
但し、式Iの化合物において、WおよびJが、両方ともNである場合、 R^2 は、

(a) $-NR^5 R^{5a}$ (R^5 および R^{5a} は、独立に、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルである。)；および

(b) 基

【0019】

【化2】



で置換されているフェニル

(G^1 および G^2 は、独立に、アルキル、シクロアルキルであり、または G^1 および G^2 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、結合して、5から8員のヘテロシクロ環を形成する。)

以外であり；

R^{2a} 、 R^{2b} および R^3 は、出現毎に、H、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-OR^4$ 、 $-S(O)_v R^4$ 、 $-NR^5 R^{5a}$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=S)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=S)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^5 R^{5a}$ 、 $-C(=S)NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=S)NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)C(=O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(=S)R^4$ 、 $-OC(=O)NR^5 R^{5a}$ 、 $-OC(=S)NR^5 R^{5a}$ 、 $-SO_2 NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)SO_2 R^4$ 、 $-N(R^5)SO_2 NR^5 R^{5a}$ 、 $-N(R^5)$

$C(=O)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(=S)OR^4$ 、 $-N(R^5)SO_2R^4$ から独立に選択され、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよく；

R^4 は、出現毎に、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立に選択され、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよく；

R^5 および R^{5a} は、出現毎に、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立に選択され、これらのいずれも、原子価が許す場合、1個以上の R^{10} 基で任意に置換されていてよく；

または R^5 および R^{5a} は、結合して、1個以上の R^{10} で任意に置換されているヘテロシクロ環を形成していてよく；

R^{10} は、出現毎に、独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m-OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-S(O)_vR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=O)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-SO_2NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)OR^4$ 、または $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2R^4$ であり；

ここで、前記アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、1個以上の $-(\text{アルキレン})_m-OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-S(O)_vR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=O)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-SO_2NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=O)OR^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)C(=S)OR^4$ 、または $-(\text{アルキレン})_m-N(R^5)SO_2R^4$ でさらに独立に置換されていてよく；

さらにここで、同一の原子に結合しているまたは隣接した原子に結合している任意の2個の R^{10} 基は、結合して、任意に置換されている3-8員環系を形成していてよく；

m は、0または1であり；

10

20

30

40

50

n は、0、1 または 2 であり；

q および t は、それぞれ独立に、0 または 1 であり；

v は、0、1 または 2 である。】。

【0020】

好ましい化合物には、 R^1 が、フェニル、ナフチル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラジジニル、イソキノリニル、キノリニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ベンゾトリアジニル、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリダジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリダジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリダジニル、シンノリニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、チエノピリダジニル、フロピリジニル、フロピリミジニル、フロピラジジニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ピリドピリミジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、ピラゾロピラジニル、トリアゾロピラジニルおよびトリアゾロピリジニルであり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1 個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよい化合物が含まれる。

10

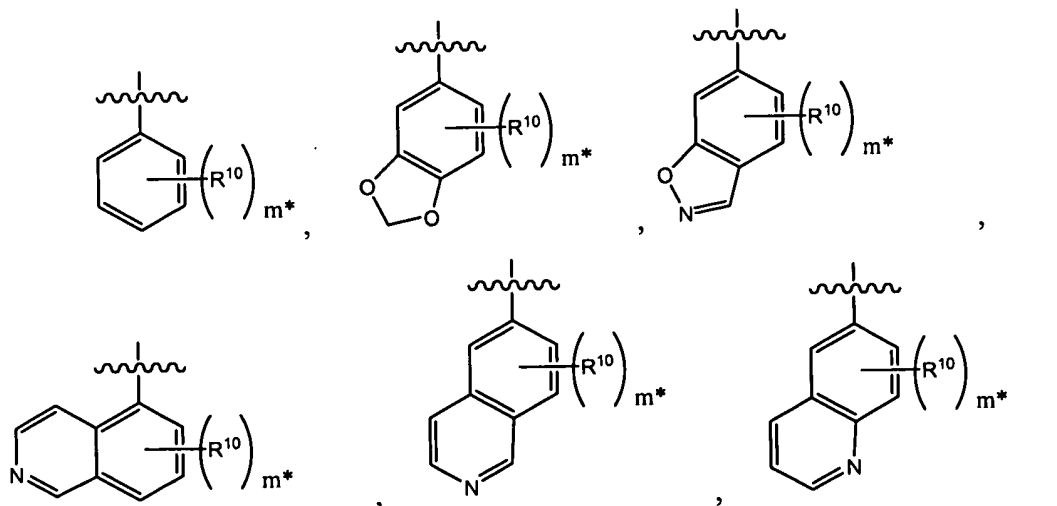
【0021】

好ましい R^1 基には、

【0022】

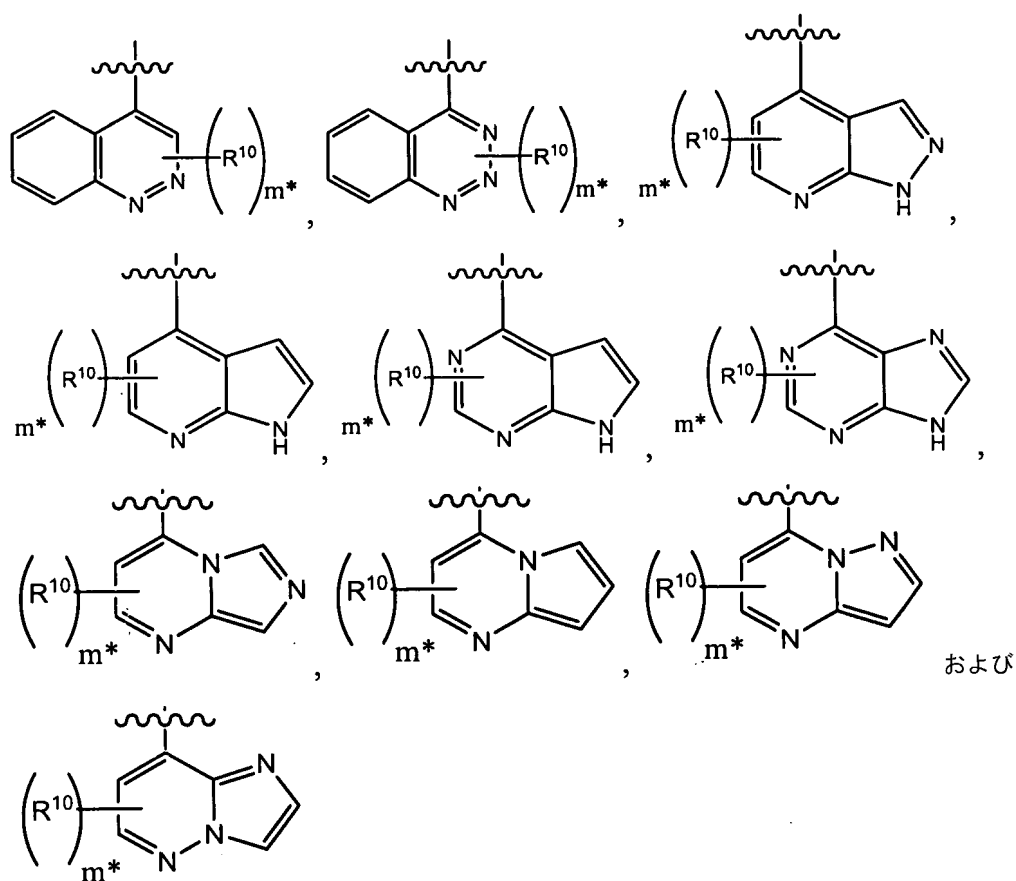
【化 3】

20



30





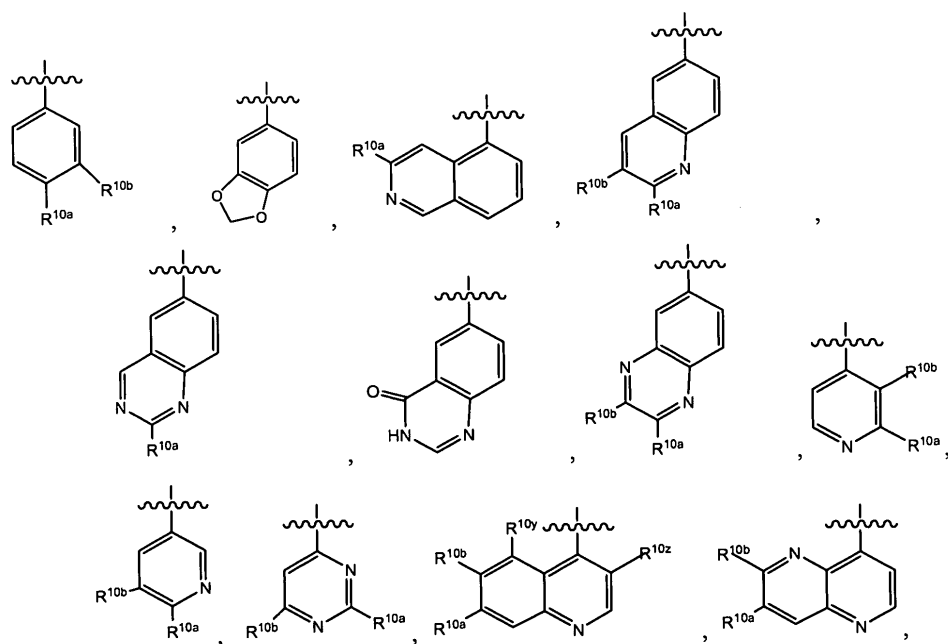
が含まれ、ここで、 m^* は、原子価が許す場合、0、1、2、3、4、5または6である。

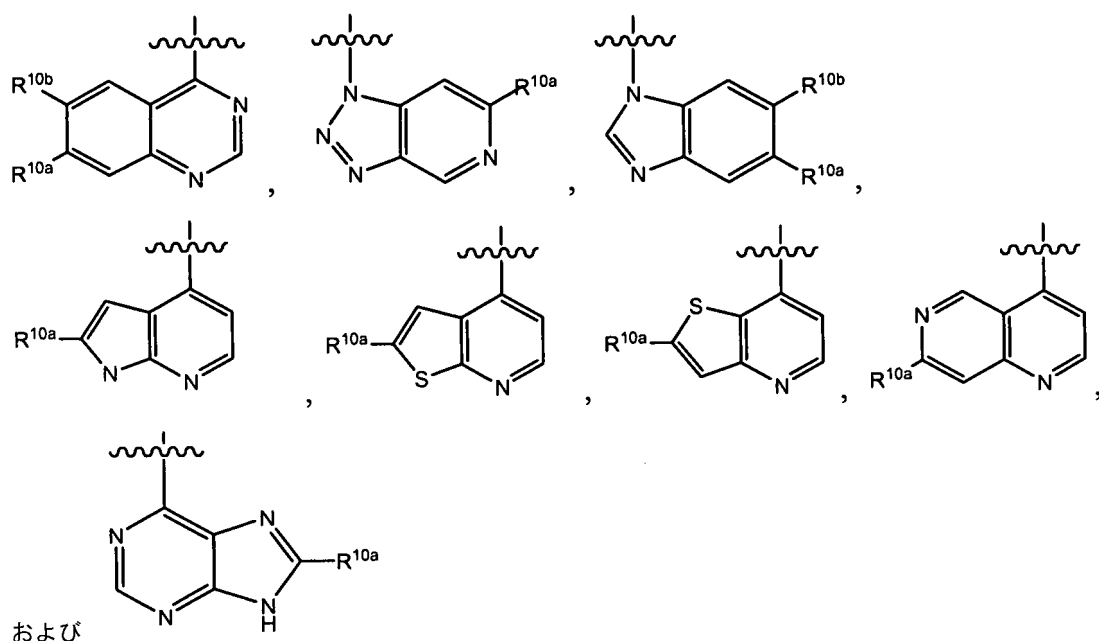
【0023】

特に好ましい R^1 基には、

【0024】

【化4】





が含まれ、ここで、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10y} および R^{10z} は、独立に、非存在、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、または $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ であり；

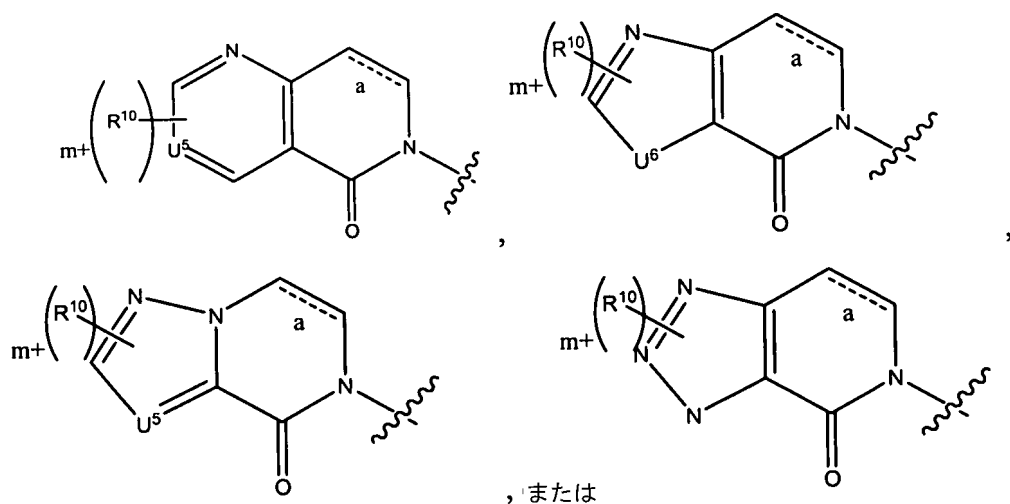
またはここで、 R^{10a} および R^{10b} は、結合して、任意に置換されている3から8員環系を形成している。

【0025】

好ましい R^1 基には、

【0026】

【化5】



がさらに含まれ、ここで、 a は、結合であり、または存在せず；

U^5 は、CまたはNであり；

U^6 は、NH、OまたはSであり；

20

30

40

50

m^+ は、0、1、2 または 3 である。

【0027】

最も好ましい R^1 基には、置換されていない、または原子価が許す場合、1 個以上のハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、または $-(\text{アルキレン})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ で独立に置換されているかのいずれかである部分が含まれる。

10

【0028】

本発明の好ましい化合物には、 R^2 が、H、ハロ、シアノ、アルキニル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、フェニル、ナフチル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリノニル、イソインドリニル、イソインドリノニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、キノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、イミダゾピリジニル、ナフチリジニル、ベンゾトリアジニル、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリダジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリダジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリダジニル、シンノリニル、チエノピロリル、テトラヒドロチエノピロリル、ジヒドロチエノピロロニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、チエノピリダジニル、フロピリジニル、フロピリミジニル、フロピラジジニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾイソチアゾリルであり、これらのいずれも、原子価が許す場合、1 個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよい化合物がさらに含まれる。

20

30

【0029】

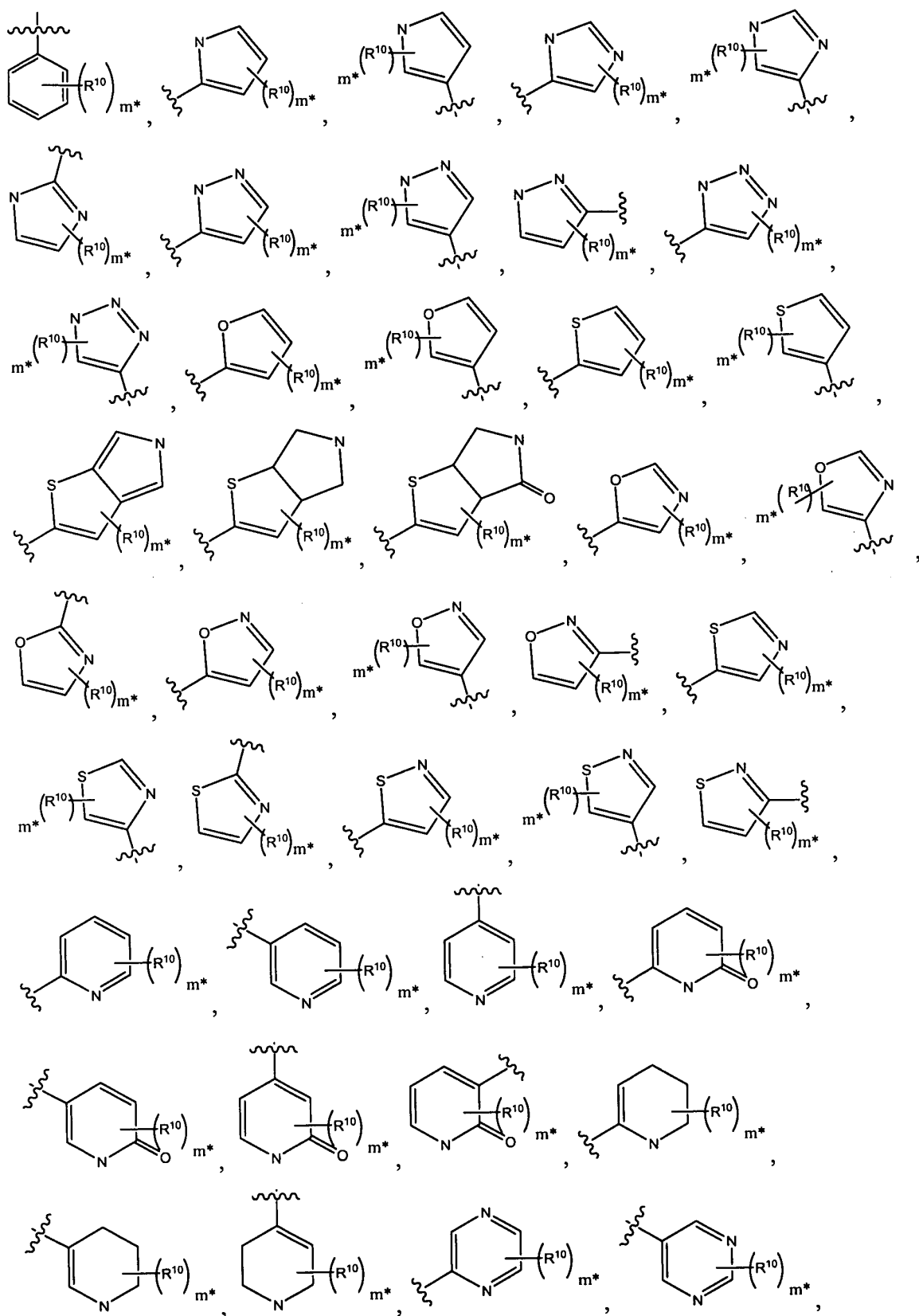
好ましい R^2 基には、

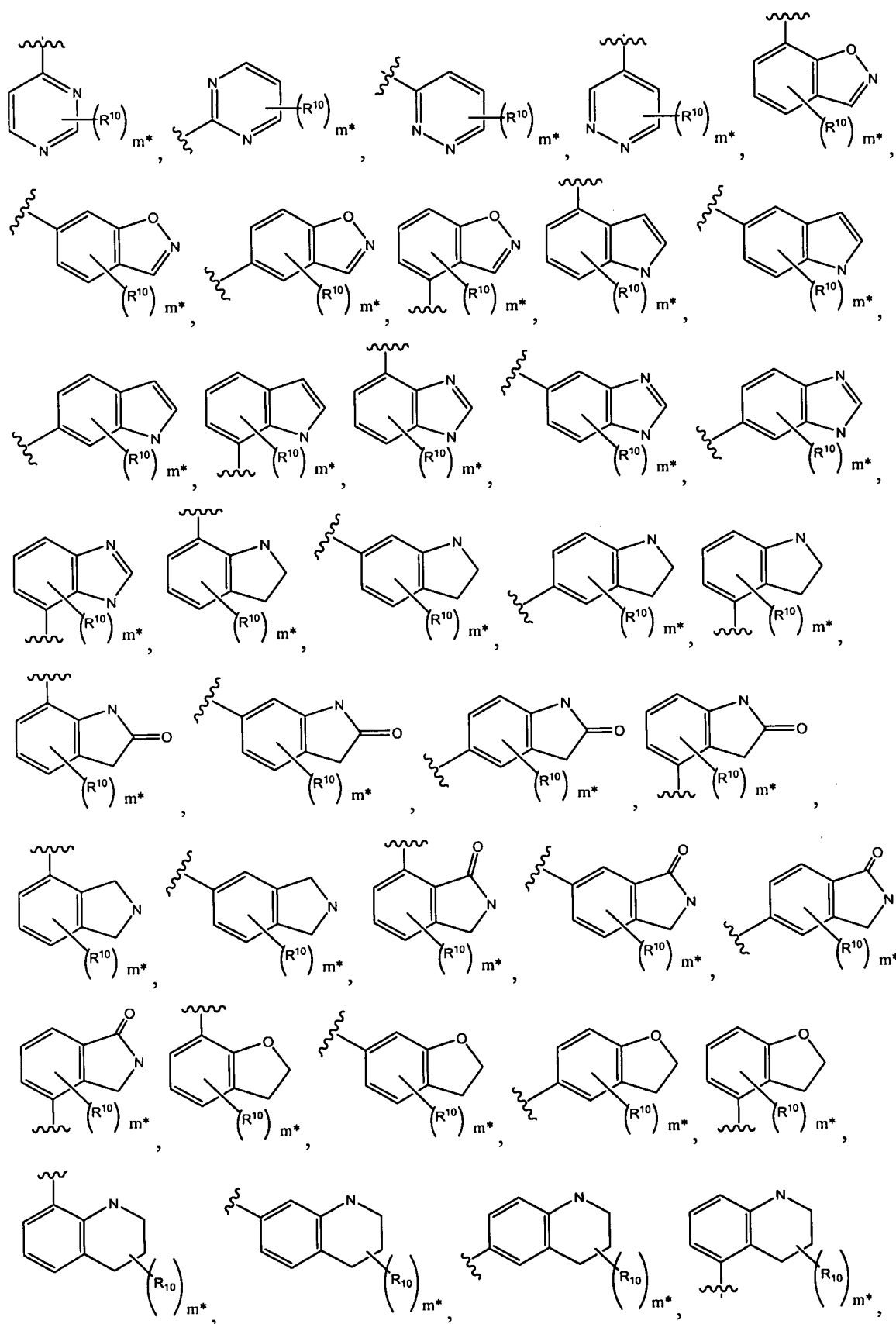
(a) ハロ、アルキニル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ または $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ (これらのいずれも、原子価が許す場合、1 個以上の R^{10} 基で任意に独立に置換されていてよい。) ; および

(b)

【0030】

【化 6】



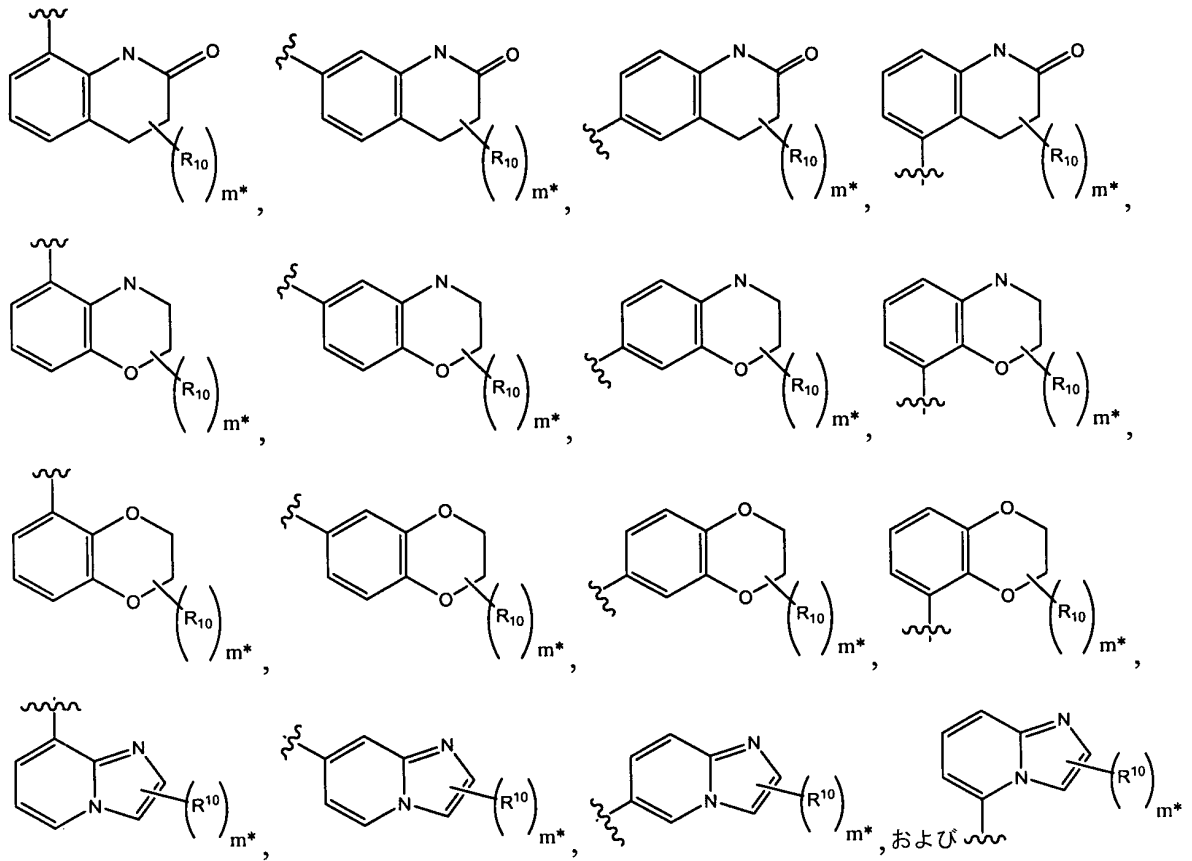


10

20

30

40



(m^* は、原子価が許す場合、0、1、2、3、4、5または6である。) から選択されるアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環系が含まれる。

【0031】

本発明の好ましい化合物には、単独またはそれらの任意の組合せのいずれかで、好ましい R^1 基および好ましい R^2 基のいずれかまたは両方を有する化合物が含まれる。

【0032】

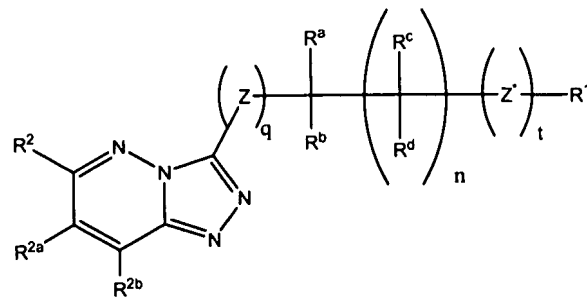
本発明の好ましい化合物には、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d 基が、独立に、水素、アルキル（特に、メチル）、およびハロゲン（特に、フッ素）である化合物が含まれる。

【0033】

式 I および I I の範囲に含まれる好ましい化合物には、次式 I A、I B、I C、I D および I I A の化合物

【0034】

【化7】



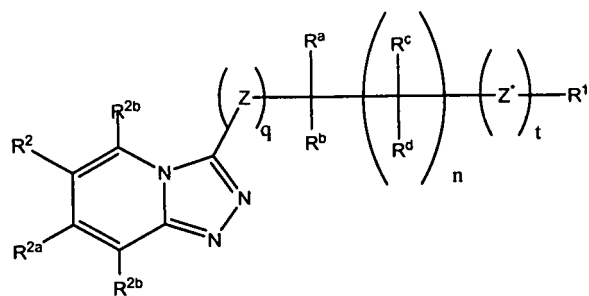
IA

10

20

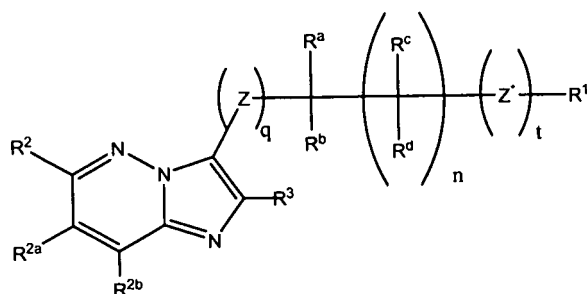
30

40

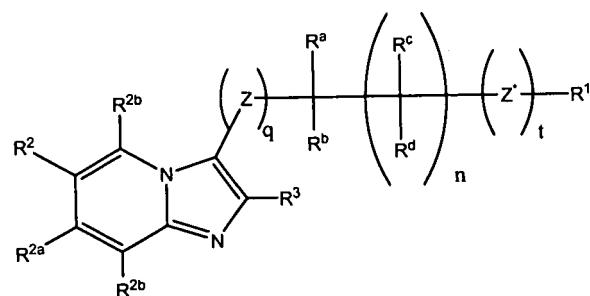


IB

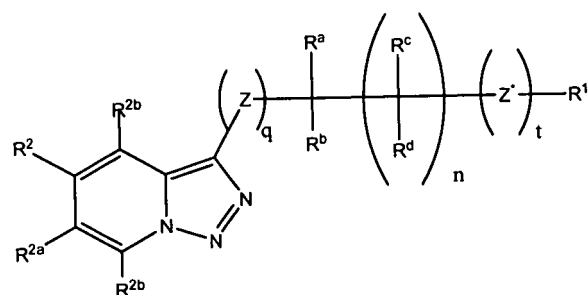
10



IC



ID



IIA

これらの鏡像異性体、ジアステレオマー、塩および溶媒和物が含まれ、ここで、変数 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 Z 、 Z' 、 n 、 q および t は、先に定義された通りである。式 I A、I B、I C、I Dおよび I I Aの好ましい化合物には、単独またはそれらの任意の組合せのいずれかで、好ましい R^1 基および R^2 基のいずれかを有する化合物が含まれる。

【0035】

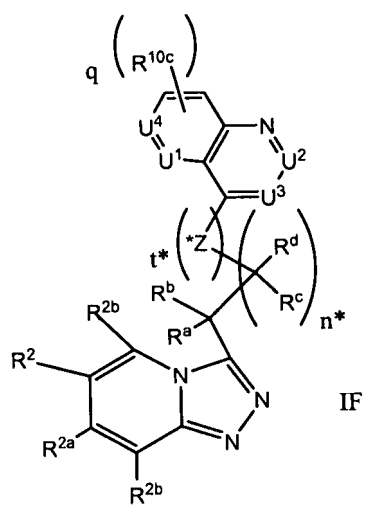
式 I および I I の範囲に含まれる好ましい化合物には、次式 I E、I F、I I Bおよび I I Cを有する化合物

【0036】

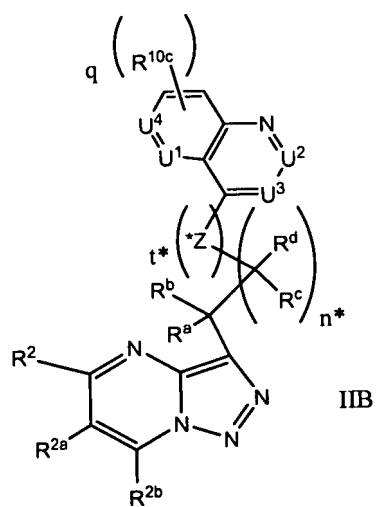
40

IE

10

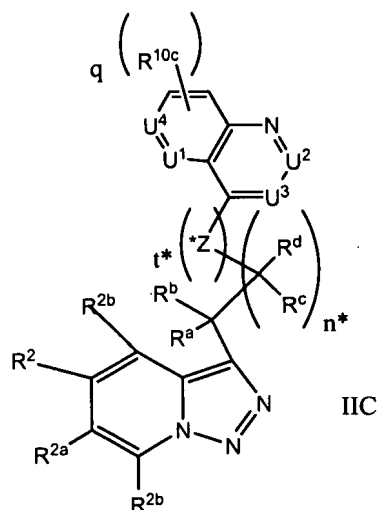


20



30

40

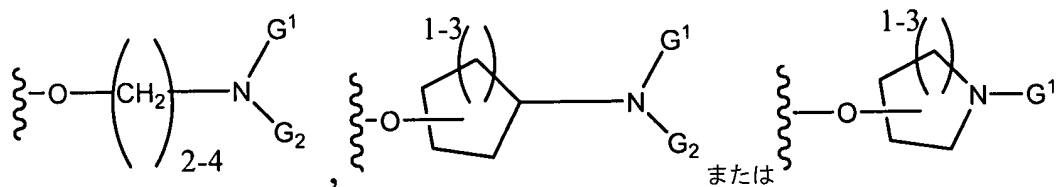


10

これらの鏡像異性体、ジアステレオマー、塩および溶媒和物も含まれ、
 ここで、変数 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および Z^* は、先に定義
 された通りであり、但し、式 I E の化合物において、 R^2 は、基

【0037】

【化9】



20

で置換されているフェニルではなく、
 ここで、 G^1 および G^2 は、独立に、アルキル、シクロアルキルであり、または G^1 およ
 び G^2 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、5 から 8 員ヘテロシ
 クロ環を形成し；さらにここで、
 q は、0、1、2 または 3 であり；
 n^* は、0、1 または 2 であり；
 t^* は、0 または 1 であり、
 U^1 、 U^2 、 U^3 および U^4 は、それぞれ独立に、C、または N であり；
 R^{10c} は、出現毎に、先に記載の R^{10} の定義において挙げられた基から独立に選択さ
 れる。

30

【0038】

式 I E、I F、I I B および I I C の好ましい化合物には、上記の好ましい R^2 基のい
 ずれかを有する化合物が含まれる。

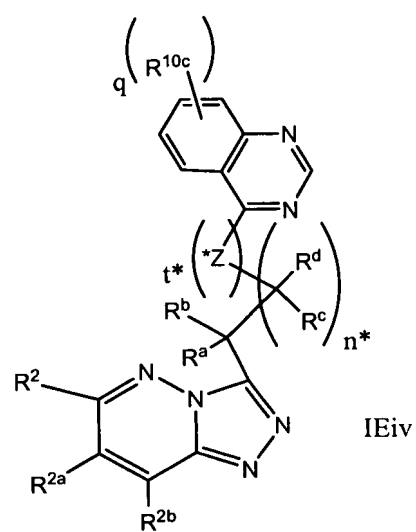
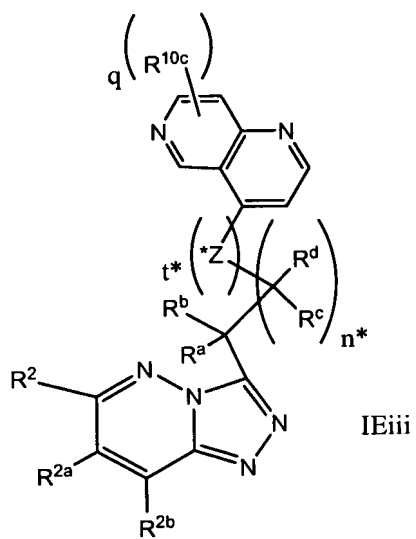
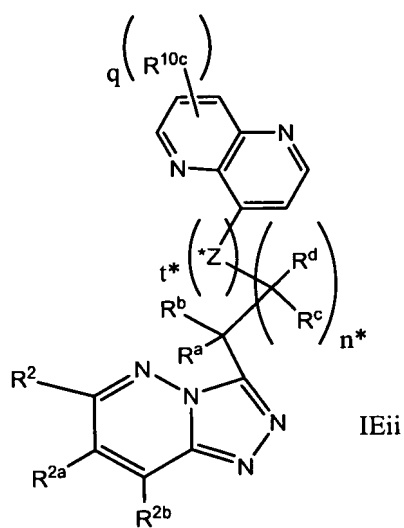
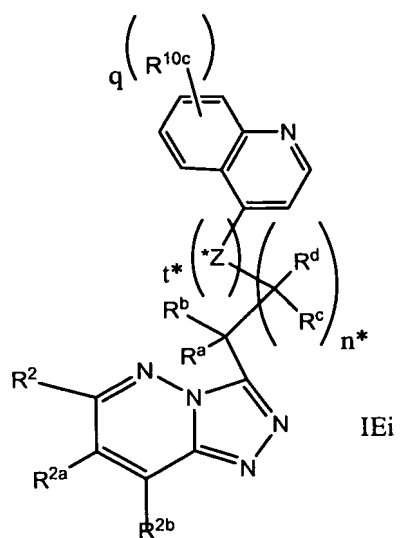
【0039】

式 I E および I F の範囲に含まれる好ましい化合物には、次式 I E i、I E i i、I E
 i i i、I E i v、I F i、I F i i、I F i i i および I F i v の化合物

40

【0040】

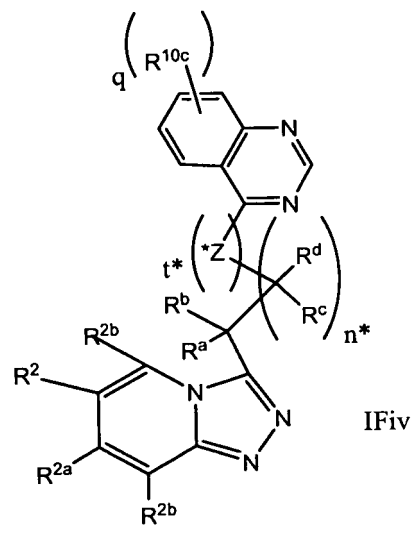
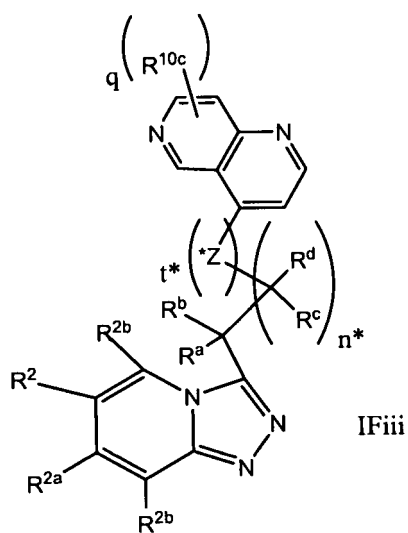
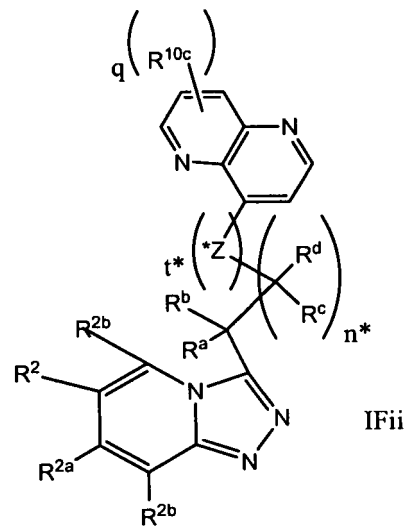
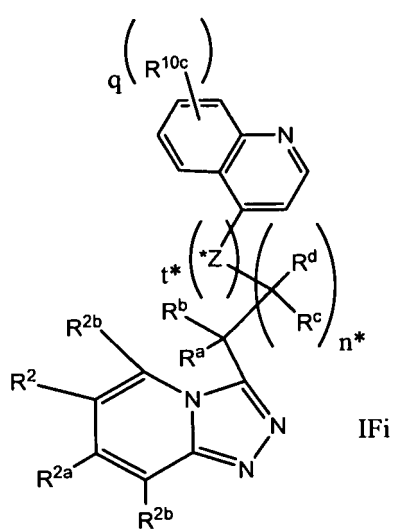
【化 1 0】



10

20

30



および

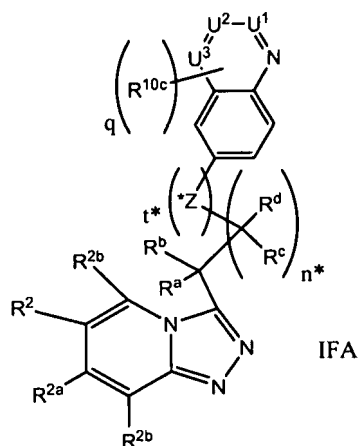
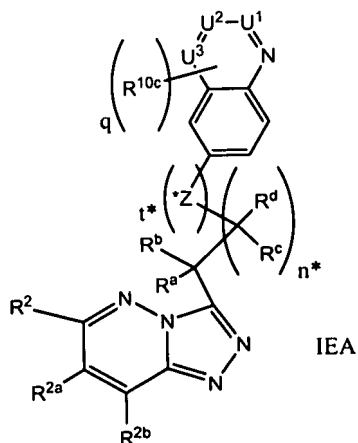
これらの鏡像異性体、ジアステレオマー、塩および溶媒和物が含まれる。

【 0 0 4 1 】

式 I の範囲に含まれる好ましい化合物には、次式 I E A および I F A の化合物

【 0 0 4 2 】

【化 1 1】

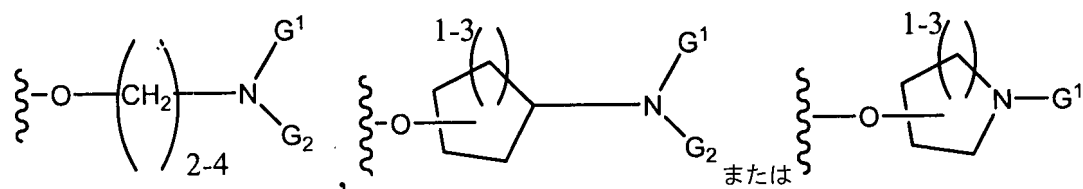


これらの鏡像異性体、ジアステレオマー、塩および溶媒和物が含まれ、ここで、変数 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10c} 、 U^1 、 U^2 、 U^3 、 Z^* 、 n^* 、 q 、および t^* は、先に定義された通りであり、但し、式 IEA の化合物において、 R^2 は、基

30

【0043】

【化 1 2】



で置換されているフェニルではなく、

ここで、 G^1 および G^2 は、独立に、アルキル、シクロアルキルであり、または G^1 および G^2 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、5 から 8 員ヘテロシクロ環を形成する。式 IEA および IFA の好ましい化合物には、上記の好ましい R^2 基のいずれかを有する化合物が含まれる。

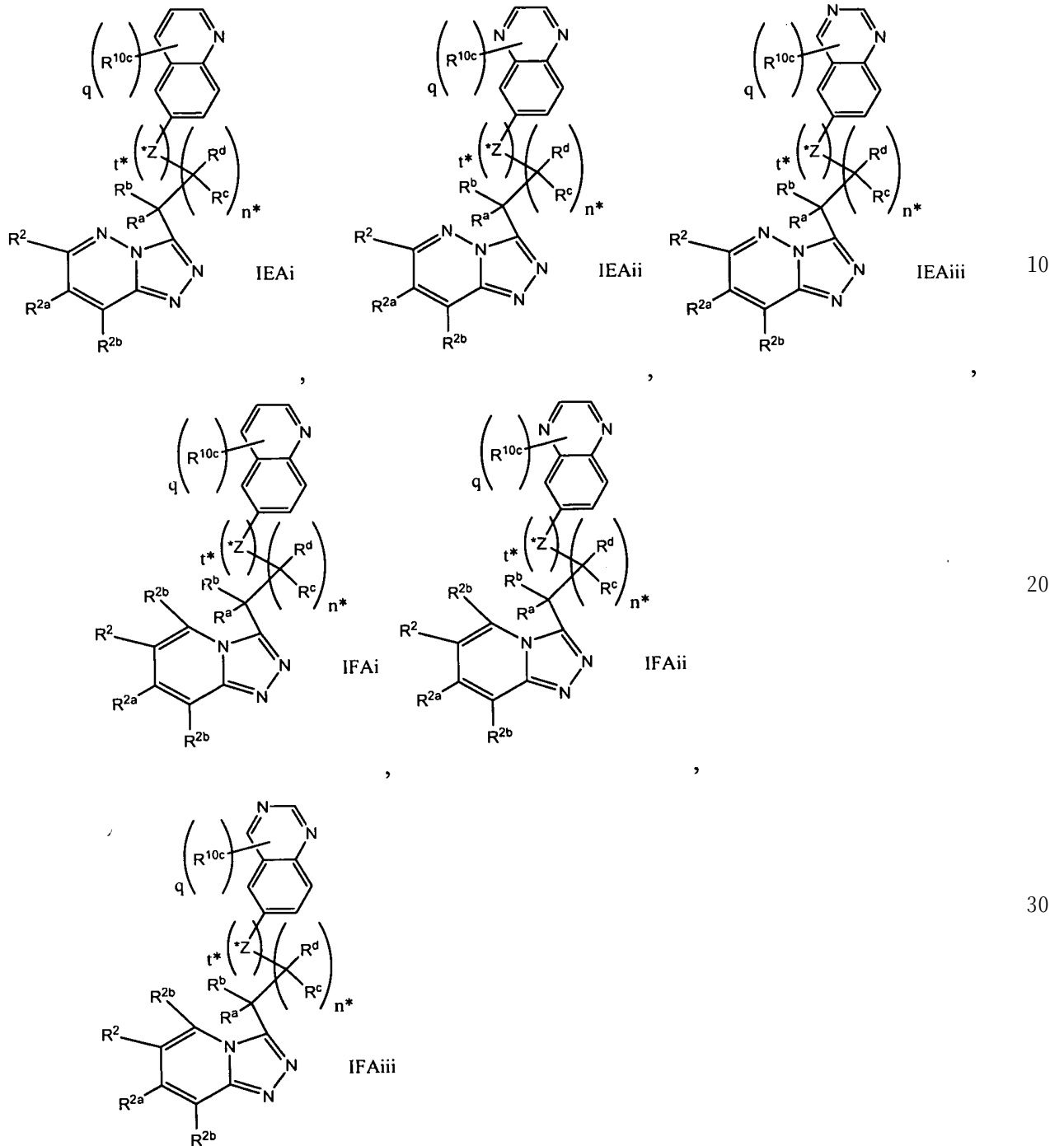
40

【0044】

式 IEA および IFA の好ましい化合物には、式 IEA i、IEA ii、IEA iii、IFA i、IFA ii および IFA iii の化合物

【0045】

【化 1 3】



これらの鏡像異性体、ジアステレオマー、塩および溶媒和物が含まれる。

【0046】

式 I の範囲に含まれる好ましい化合物には、次式 I G または I H の化合物が含まれ

【0047】

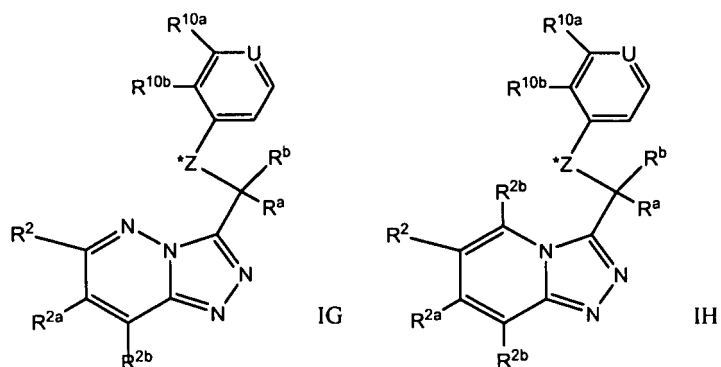
10

20

30

40

【化 1 4】

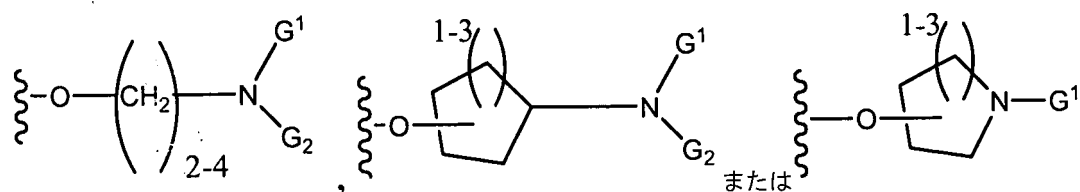


10

ここで、Uは、 C R^{10c} またはNであり、変数 R^a 、 R^b 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、および Z^* は、先に定義された通りであり、但し、式IGの化合物において、 R^2 は、基

【0048】

【化 1 5】



20

で置換されているフェニルではなく、

ここで、 G^1 および G^2 は、独立に、アルキル、シクロアルキルであり、または G^1 および G^2 は、これらが結合している窒素原子と一緒に結合して、5から8員ヘテロシクロ環を形成する。式IGおよびIHの好ましい化合物には、上記の好ましい R^2 基のいずれかを有する化合物が含まれる。

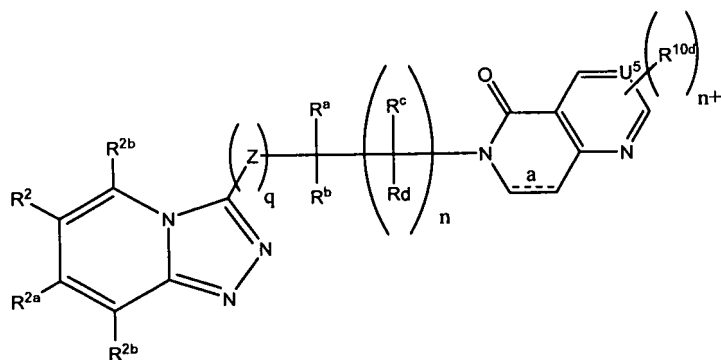
【0049】

式Iの範囲に含まれる好ましい化合物には、次式IJまたはIKの化合物

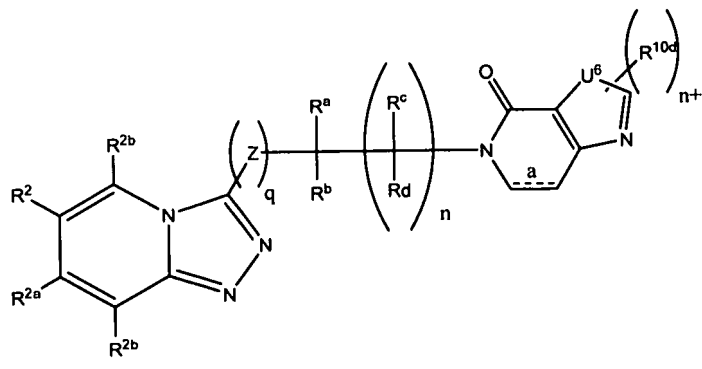
【0050】

30

【化 1 6】



10



20

がさらに含まれ、ここで、aは、結合であり、または存在せず；U⁵は、CまたはNであり；U⁶は、NH、OまたはSであり；m⁺は、0、1、2または3である。式I JおよびI Kの好ましい化合物には、上記の好ましいR²基のいずれかを有する化合物が含まれる。

【0051】

本発明の好ましい化合物には、本明細書に例示された化合物が含まれる。

【0052】

本発明は、上記化合物を、薬学的に許容されるビヒクルまたは担体と一緒に含む医薬組成物にも関する。

30

【0053】

本発明は、上記化合物を用いる対象における癌の治療方法にも関する。

【0054】

本発明は、上記化合物を用いる対象における腫瘍サイズの低減方法にも関する。

【0055】

本発明は、上記化合物を用いる対象における腫瘍の転移の低減方法にも関する。

【0056】

本発明は、上記化合物を用いる対象におけるHGFにより媒介される障害の治療方法にも関する。

40

【発明を実施するための形態】

【0057】

適応症

本発明の化合物は、それだけには限らないが、血管形成に関連する疾患の予防または治療のために有用である。本発明の化合物は、c-Met阻害活性を有する。本発明の化合物は、抗新生組織形成剤として治療においてまたはHGFの有害作用を最小化するために有用である。

【0058】

本発明の化合物は、それだけには限らないが、膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、（小細胞肺癌を含む）肺、食道、胆嚢、卵巣、脾臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺、および（扁平

50

上皮細胞癌腫を含む)皮膚の癌などの癌腫;(白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫を含む)リンパ系の造血器腫瘍;(急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病を含む)骨髄細胞系の造血器腫瘍;(線維肉腫および横紋筋肉腫、および他の肉腫、例えば、軟組織および骨を含む)間葉起源の腫瘍;(星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経鞘腫を含む)中枢および末梢神経系の腫瘍;および(黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞腺癌およびカボジ肉腫を含む)他の腫瘍を含む癌および転移を含む新生組織形成の治療に有用である。

【0059】

10

好ましくは、上記化合物は、肺癌、結腸癌および乳癌から選択される新生組織形成の治療に有用である。

【0060】

上記化合物は、角膜移植片拒絶、眼の新血管形成、損傷または感染後の新血管形成を含む網膜の新血管形成、糖尿病性網膜症、水晶体後線維増殖症および血管新生緑内障;網膜虚血;硝子体出血などの眼科状態;胃潰瘍などの潰瘍性疾患;小児の血管腫を含む血管腫、鼻咽頭の血管線維腫および骨の虚血壊死などの病的であるが悪性でない状態;および子宮内膜症などの女性の生殖器官の障害の治療にも有用である。上記化合物は、浮腫、および血管透過性増大の状態の治療にも有用である。

【0061】

20

本発明の化合物は、増殖性疾患の治療において有用である。これらの化合物は、関節リウマチ、若年性関節炎または関節症性乾癬を含む、様々な炎症性リウマチ様疾患、特に、慢性多発性関節炎などの、特に、運動器官における発現の炎症性リウマチ様またはリウマチ性疾患;腫瘍随伴症候群または腫瘍により誘発された炎症性疾患、混濁滲出液、全身性紅斑性狼瘡、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性強皮症または混合膠原病などの膠原病;感染後関節炎(生きている病原体を体の患部に見出すことができない。)、強直性脊椎炎などの血清反応陰性脊椎関節炎;脈管炎、サルコイドーシス、または関節症;またはさらなるこれらの任意の組合せの治療に使用することができる。炎症に関連する障害の一例は、(a)滑膜の炎症、例えば、滑膜炎の特定の形態のいずれかを含む滑膜炎、特に、結晶誘発性でない限り、滑液囊滑膜炎および化膿性滑膜炎である。このような滑膜の炎症は、例えば、疾患、例えば、関節炎、例えば、骨関節炎、関節リウマチまたは変形性関節炎の結果として起こる、またはこれらに伴われることがある。本発明は、さらに、炎症、例えば、腱画および腱鞘の部位における関節または運動器官の炎症性疾患または状態の全身性治療に適用可能である。このような炎症は、例えば、疾患またはさらに(本発明の広義において)、特に腱付着部障害(insertion endopathy)、筋筋膜症候群および腱筋炎(tendomyosis)などの特定の状態を含む外科的介入の結果として起こる、またはこれに伴われることがある。本発明は、さらに、特に、炎症、例えば、皮膚筋炎および筋炎を含む結合組織の炎症性疾患または状態の治療に適用可能である。

30

【0062】

これらの化合物は、関節炎、アテローム性動脈硬化、乾癬、血管腫、心筋血管新生、冠状動脈および脳側枝、虚血性四肢血管形成、創傷治癒、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、骨折、猫引っかき熱、ルペオーシス、糖尿病網膜症または黄斑変性に伴われるものなどの血管新生緑内障および網膜症などの疾患状態に対する活性剤として使用することができる。さらに、これらの化合物のいくつかは、このような疾患は、成長および/または転移のために血管細胞の増殖を必要とするので、固形腫瘍、悪性腹水、造血器癌および甲状腺過形成(特にグレーブス病)などの過剰増殖性障害、および(多嚢胞性卵巣症候群(スタインーリーヴェンサール症候群)に特徴的な卵巣支質の血管過剰増生などの)嚢腫に対する活性剤として使用することができる。

40

【0063】

さらに、これらの化合物のいくつかは、火傷、慢性肺疾患、脳卒中、ポリープ、過敏症

50

、慢性およびアレルギー性炎症、卵巣過剰刺激症候群、脳腫瘍に関連する脳水腫、高所、外傷または低酸素により誘発される脳または肺浮腫、眼および黄斑浮腫、腹水、および血管透過性亢進、浸出、滲出、タンパク質血管外遊走、または浮腫が疾患の徴候である他の疾患に対する活性剤として使用することができる。上記化合物は、タンパク質血管外遊走が、フィブリンおよび細胞外基質の沈着をもたらし、間質の増殖を促進する障害（例えば、線維症、硬変および手根管症候群）の治療においても有用である。

【0064】

本発明の化合物は、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、モーレン潰瘍および潰瘍性大腸炎を含む潰瘍の治療においても有用である。

【0065】

10

本発明の化合物は、外傷、放射線、脳卒中、子宮内膜症、卵巣過剰刺激症候群、全身性狼瘡、サルコイドーシス、滑膜炎、クローン病、鎌状赤血球貧血、ライム病、類天疱瘡、パジェット病、過粘稠度症候群、オスラー-ウェーバー-ランデュ病、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、および炎症性リウマチ様またはリウマチ性疾患後の、単純ヘルペス、帯状ヘルペス、AIDS、カポジ肉腫、原虫感染症およびトキソプラズマ症などのウイルス感染において、望ましくない血管形成、浮腫、または間質の沈着が生ずる状態の治療においても有用である。上記化合物は、皮下脂肪の低減において、および肥満の治療用にも有用である。

【0066】

本発明の化合物は、網膜症および黄斑変性に加えて、眼および黄斑浮腫、眼の新生血管疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー照射後の合併症、緑内障、結膜炎、シュタルガルト病およびイールズ病などの眼の状態の治療においても有用である。

20

【0067】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化、再狭窄、動脈硬化、血管閉塞および頸動脈閉塞疾患などの心血管状態の治療においても有用である。

【0068】

本発明の化合物は、固形腫瘍、肉腫（特に、ユーイング肉腫および骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、白血病およびリンパ腫を含む造血器悪性腫瘍、腫瘍により誘発される胸膜または心膜浸出、および悪性腹水などの癌に関連する適応症の治療においても有用である。

30

【0069】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症および細小血管障害などの糖尿病状態の治療においても有用である。

【0070】

本発明の化合物は、対象における腫瘍における血流の低減においても有用である。

【0071】

本発明の化合物は、対象における腫瘍の転移の低減においても有用である。

【0072】

本発明の化合物は、他のタンパク質キナーゼ、例えば、t i e - 2、l c k、s r c、f g f、c - M e t、r o n、c k i tおよびr e tの阻害剤としても作用することがあり、したがって、他のタンパク質キナーゼを伴う疾患の治療において有効であり得る。

40

【0073】

ヒトの治療用に有用であることに加えて、これらの化合物は、哺乳動物、齧歯類などを含めた、伴侶動物、外来動物および家畜の獣医治療にも有用である。より好ましい動物には、ウマ、イヌ、およびネコが含まれる。

【0074】

本明細書で使用される本発明の化合物には、これらの薬学的に許容される誘導体が含まれる。

【0075】

50

化合物、塩などに複数形が使用される場合、これは、単一の化合物、塩なども意味するものと解釈される。

【0076】

定義

「血管形成」は、組織灌流に役立つ既存血管床の任意の改変または新たな脈管構造の形成として定義される。これには、組織の血液灌流を改善するための既存血管からの内皮細胞の出芽による新たな血管の形成またはサイズ、成熟、方向または流れ特性を変えるための既存血管のリモデリングが含まれる。

【0077】

本明細書で使用される「HGF」は、肝細胞増殖因子／散乱因子を意味する。これには、精製された肝細胞増殖因子／散乱因子、肝細胞増殖因子／散乱因子の断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の化学合成断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の誘導体または突然変異型、および肝細胞増殖因子／散乱因子および別のタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。本明細書で使用される「HGF」は、ヒト以外の種から単離された肝細胞増殖因子／散乱因子も含まれる。

10

【0078】

本明細書で使用される「c-Met」は、HGFの受容体を意味する。これには、精製された受容体、受容体の断片、受容体の化学合成断片、受容体の誘導体または突然変異型、および受容体および別のタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。本明細書で使用される「c-Met」は、ヒト以外の種から単離されたHGF受容体も含まれる。

20

【0079】

本明細書で使用される「HGF」は、肝細胞増殖因子／散乱因子を意味する。これには、精製された肝細胞増殖因子／散乱因子、肝細胞増殖因子／散乱因子の断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の化学合成断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の誘導体または突然変異型、および肝細胞増殖因子／散乱因子および別のタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。本明細書で使用される「HGF」は、ヒト以外の種から単離された肝細胞増殖因子／散乱因子も含まれる。

【0080】

本明細書で使用される「c-Met」は、HGFの受容体を意味する。これには、精製された受容体、受容体の断片、受容体の化学合成断片、受容体の誘導体または突然変異型、および受容体および別のタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。本明細書で使用される「c-Met」は、ヒト以外の種から単離されたHGF受容体も含まれる。

30

【0081】

本明細書で使用される「肝細胞増殖因子」および「HGF」という用語は、一般的に6個のドメイン（フィンガー、クリングル1、クリングル2、クリングル3、クリングル4およびセリンプロテアーゼドメイン）を含む構造を有する増殖因子を意味する。HGFの断片は、より少ないドメインを有するHGFを構成し、HGFの変異体は、繰り返されるHGFのドメインのいくつかを有することがあり；これらが、HGF受容体に結合するこれらのそれぞれの能力を依然保持している場合、両方が含まれる。「肝細胞増殖因子」および「HGF」という用語には、ヒトからの肝細胞増殖因子（「huHGF」）および任意のヒトではない哺乳動物種からの肝細胞増殖因子、特にラットHGFが含まれる。本明細書で使用される用語には、自然源から精製された、化学的に合成されたまたは組換え技術により生成された成熟、プレ、プレプロ、およびプロ体が含まれる。ヒトHGFは、Miyazawaら（1989年）、前出、またはNakamuraら（1989年）、前出によって公開されたcDNA配列によってコードされる。MiyazawaらおよびNakamuraらによって報告された配列は、14アミノ酸において異なる。これらの差異についての理由は、完全に明確ではなく；多型またはクローン人為産物が可能性に含まれる。両方の配列は、前述の用語によって明確に包含される。各個体のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の差異によって示されるように、自然の対立遺伝子変異が存在し、個体の間で起こり得ることは、理解されたい。「肝細胞増殖因子」および「HGF」と

40

50

いう用語には、特に、S e k i ら、前出によって開示されたデルタ5 h u H G Fが含まれる。

【0082】

本明細書で使用される「H G F受容体」および「c-M e t」という用語は、一般的に、細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内ドメイン、さらにH G Fに結合する能力を保持している変異体および断片を含むH G Fの細胞受容体を意味する。「H G F受容体」および「c-M e t」という用語には、p 1 9 0 . s u p . M E Tとして様々に知られている遺伝子によってコードされる完全長天然アミノ酸配列を含むポリペプチド分子が含まれる。本定義は、特に、インビトロで合成的に生成される、または組換えDNA技術の方法を含む遺伝子操作により得られる、H G F受容体の可溶性形態、および自然源からのH G F受容体を包含する。H G F受容体変異体または断片は、好ましくは、R o d r i g u e s ら、M o l . C e l l . B i o l . 、11巻：2962-2970頁（1991年）；P a r k ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . 、84巻：6379-6383頁（1987年）；またはP o n z e t t o ら、O n c o g e n e 、6巻：553-559頁（1991年）に公開されているヒトc-M e tアミノ酸配列の任意のドメインと、少なくとも約65%の配列相同性、より好ましくは、少なくとも約75%の配列相同性を共有する。

10

【0083】

本明細書で使用される「作用薬」および「作用薬の」という用語は、H G F生物活性またはH G F受容体活性化を、直接的または間接的に、実質的に誘発、促進または増強し得る分子を意味するまたは表す。

20

【0084】

本明細書で使用される「癌」および「癌の」という用語は、無秩序な細胞増殖によって一般的に特徴付けられる、哺乳動物における生理的状态を意味するまたは表す。癌の例には、それだけには限らないが、癌腫、リンパ腫、肉腫、芽腫および白血病が含まれる。このような癌のより詳細な例には、扁平上皮細胞癌、肺癌、膀胱癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、大腸癌、および頭頸部癌が含まれる。本明細書で使用される「癌」という用語は、疾患の任意の一特定形態に限定されないが、本発明の方法は、哺乳動物においてH G Fのレベル増加またはc-M e tの発現増加を伴うことが見出された癌に特に有効であると考えられる。

30

【0085】

本明細書で使用される「治療すること」、「治療」および「療法」という用語は、治療的治療法、予防的（p r o p h y l a c t i c）治療法、および予防（p r e v e n t a t i v e）治療法を意味する。

【0086】

本明細書で使用される「哺乳動物」という用語は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌおよびネコを含む哺乳動物として分類される任意の哺乳動物を意味する。本発明の好ましい一実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0087】

c-M e tおよびH G Fのレベル増加が、高血圧、動脈硬化、心筋梗塞、および関節リウマチにおいて観察されることを考慮すると、核酸リガンドは、これらの疾患用の有用な治療薬として役立つ。

40

【0088】

「治療」という用語には、治療的治療および（個体において障害の発症を完全に予防する、または障害の前臨床的に明らかな段階の開始を遅らせる）予防的治療が含まれる。

【0089】

「薬学的に許容される誘導体」は、血管形成を阻害する能力によって特徴付けられる、本発明の化合物、または患者に投与されると、本発明の化合物、もしくはこの代謝産物もしくは残基を（直接的にまたは間接的に）提供し得る任意の他の化合物の任意の塩、エステルを意味する。

50

【0090】

「治療有効な」という語句は、代替の治療法に一般的に伴う有害な副作用を回避しつつ、各薬剤単独での処置にわたって、障害の重篤性の改善および発生の頻度の目標を達成する各薬剤の量を限定することを意図されている。例えば、有効な新生物の治療薬は、患者の生存率を延長し、新生物に伴う急速に増殖する細胞増殖を阻害し、または新生物の退行をもたらす。

【0091】

「H」という用語は、1個の水素原子を意味する。この基は、例えば、酸素原子に結合してヒドロキシル基を形成し得る。

【0092】

「アルキル」という用語が、単独でまたは「ハロアルキル」および「アルキルアミノ」などの他の用語の中のいずれかで使用される場合、これは、1から約12個の炭素原子を有する直鎖または分枝の基を包含する。より好ましいアルキル基は、1から約6個の炭素原子を有する「低級アルキル」基である。このような基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが含まれる。さらにより好ましいのは、1個または2個の炭素原子を有する低級アルキル基である。「アルキレニル」という用語は、メチレニルおよびエチレニルなどの架橋二価アルキル基を包含する。「R²で置換されている低級アルキル」という用語は、アセタール部分は含まない。

【0093】

「アルケニル」という用語は、2個から約12個の炭素原子の、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝の基を包含する。より好ましいアルケニル基は、2個から約6個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。最も好ましい低級アルケニル基は、2個から約4個の炭素原子を有する基である。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび4-メチルブテニルが含まれる。「アルケニル」および「低級アルケニル」という用語は、「シス」および「トランス」配置、または「E」および「Z」配置を有する基を包含する。

【0094】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、2個から約12個の炭素原子を有する直鎖または分枝の基を意味する。より好ましいアルキニル基は、2個から約6個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。最も好ましいのは、2個から約4個の炭素原子を有する低級アルキニル基である。このような基の例には、プロパルギル、ブチニルなどが含まれる。

【0095】

アルキル、アルキレニル、アルケニル、およびアルキニル基は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロなどの1種以上の官能基で任意に置換されていてよい。

【0096】

「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などのハロゲン意味する。

【0097】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル炭素原子の任意の1個以上が、上に定義されたハロで置換されている基を包含する。具体的に包含されるのは、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびペルハロアルキルを含むポリハロアルキル基である。一例として、モノハロアルキル基は、この基の中に、ヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロ原子のいずれかを有し得る。ジハロおよびポリハロアルキル基は、同じハロ原子の2個以上または異なるハロ基の組合せを有し得る。「低級ハロアルキル」は、1-6個の炭素原子を有する基を包含する。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、

10

20

30

40

50

ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが含まれる。「ペルフルオロアルキル」は、すべての水素原子をフルオロ原子で置換させたアルキル基を意味する。例には、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロメチルが含まれる。

【0098】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、1から約10個の炭素原子を有し、これらの任意の1個が、1個以上のヒドロキシル基で置換されていてよい直鎖または分枝アルキル基を包含する。より好ましいヒドロキシアルキル基は、1から6個の炭素原子および1個以上のヒドロキシル基を有する「低級ヒドロキシアルキル」基である。このような基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルが含まれる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級ヒドロキシアルキル基である。

10

【0099】

「アルコキシ」という用語は、1から約10個の炭素原子のアルキル部分をそれぞれ有する直鎖または分枝のオキシ含有基を包含する。より好ましいアルコキシ基は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが含まれる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルコキシ基である。アルコキシ基は、フルオロ、クロロまたはブromoなどの1個以上のハロ原子でさらに置換して「ハロアルコキシ」基を得ることができる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルコキシ基である。このような基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシおよびフルオロプロポキシが含まれる。

20

【0100】

単独でまたは組み合わせて「アリール」という用語は、1または2個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、ここで、このような環は、縮合で一緒に結合していてよい。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、およびインダニルなどの芳香族基を包含する。より好ましいアリールは、フェニルである。前記「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、低級アルキルアミノなどの1個以上の置換基を有し得る。 $-O-CH_2-O-$ で置換されているフェニルは、アリールベンゾジオキソリル置換基を形成する。

30

【0101】

「ヘテロシクリル」（または「ヘテロシクロ」）という用語は、飽和および部分飽和したヘテロ原子含有環基を包含し、ここで、これらのヘテロ原子は、窒素、硫黄および酸素から選択され得る。これは、 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ または $-S-S-$ 部分を含む環を含まない。前記「ヘテロシクリル」基は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノなどの1から3個の置換基を有し得る。

【0102】

飽和複素環式基の例には、1から4個の窒素原子を含む飽和の3から6員複素単環式基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル〕；1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含む飽和の3から6員複素単環式基〔例えば、モルホリニル〕；1から2個の硫黄原子および1から3個の窒素原子を含む飽和の3から6員複素単環式基〔例えば、チアゾリジニル〕が含まれる。部分飽和ヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロチアゾリルなどが含まれる。

40

【0103】

部分飽和および飽和ヘテロシクリルの特定の例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4

50

〕ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [3, 4-a] イソキノリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1H-1λ'-ベンゾ [d] イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルなどが含まれる。

【0104】

ヘテロシクリル (またはヘテロシクロ) という用語は、複素環基が、アリール基と縮合 (fused/condensed) している基: 1 から 5 個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例えば、テトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニル]; 1 から 2 個の酸素原子および 1 から 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル]; 1 から 2 個の硫黄原子および 1 から 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル]; および 1 から 2 個の酸素または硫黄原子を含む飽和、部分不飽和および不飽和縮合複素環基 [例えば、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニルおよびジヒドロベンゾフリル] も包含する。

【0105】

「ヘテロアリール」という用語は、O、N および S の群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含むアリール環系を意味し、ここで、環窒素および硫黄原子 (複数可) は、任意に酸化されており、窒素原子 (複数可) は、任意に四級化されている。例には、1 から 4 個の窒素原子を含む不飽和の 5 から 6 員ヘテロモノシクリル基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル]; 1 個の酸素原子を含む不飽和の 5 から 6 員ヘテロ単環式基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリルなど; 1 個の硫黄原子を含む不飽和の 5 から 6 員ヘテロ単環式基、例えば、2-チエニル、3-チエニルなど; 1 から 2 個の酸素原子および 1 から 3 個の窒素原子を含む不飽和の 5 から 6 員ヘテロ単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル]; 1 から 2 個の硫黄原子および 1 から 3 個の窒素原子を含む不飽和の 5 から 6 員ヘテロ単環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル [例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル] が含まれる。

【0106】

単独でまたはアルキルスルホニルなどの他の用語につなげて使用されるかにかかわらず、「スルホニル」という用語は、それぞれ、二価の基 $-SO_2-$ を意味する。

【0107】

「スルファミル」、「アミノスルホニル」および「スルホンアミジル」という用語は、スルホンアミド ($-SO_2NH_2$) を形成している、アミン基で置換されているスルホニル基を意味する。

【0108】

「アルキルアミノスルホニル」という用語には、スルファミル基が、1 または 2 個のアルキル基 (複数可) で独立に置換されている「N-アルキルアミノスルホニル」が含まれる。より好ましいアルキルアミノスルホニル基は、1 から 6 個の炭素原子を有する「低級アルキルアミノスルホニル」基である。さらにより好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アルキルアミノスルホニル基である。このような低級アルキルアミノスルホ

10

20

30

40

50

ニル基の例には、N-メチルアミノスルホニル、およびN-エチルアミノスルホニルが含まれる。

【0109】

単独でまたは「カルボキシアルキル」などの他の用語と共に使用されるかにかかわらず、「カルボキシ」または「カルボキシル」という用語は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ を意味する。

【0110】

単独でまたは「アミノカルボニル」などの他の用語と共に使用されるかにかかわらず、「カルボニル」という用語は、 $-(\text{C}=\text{O})-$ を意味する。

【0111】

「アミノカルボニル」という用語は、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ の式のアミド基を意味する。

10

【0112】

「N-アルキルアミノカルボニル」および「N, N-ジアルキルアミノカルボニル」という用語は、それぞれ、1または2個のアルキル基で独立に置換されているアミノカルボニル基を意味する。より好ましくは、アミノカルボニル基に結合している上記の低級アルキル基を有する「低級アルキルアミノカルボニル」である。

【0113】

「N-アリールアミノカルボニル」および「N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル」という用語は、それぞれ、1個のアリール基、または1個のアルキルおよび1個のアリール基で置換されているアミノカルボニル基を意味する。

【0114】

20

「ヘテロシクリルアルキレニル」および「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、複素環で置換されているアルキル基を包含する。より好ましいヘテロシクリルアルキル基は、1から6個の炭素原子のアルキル部分および5または6員ヘテロアリール基を有する「5または6員ヘテロアリールアルキル」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールアルキレニル基である。例には、ピリジルメチルおよびチエニルメチルのような基が含まれる。

【0115】

「アラルキル」という用語は、アリールで置換されているアルキル基を包含する。好ましいアラルキル基は、1から6個の炭素原子を有するアルキル基に結合しているアリール基を有する「低級アラルキル」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有するアルキル部分に結合している「フェニルアルキレニル」である。このような基の例には、ベンジル、ジフェニルメチルおよびフェニルエチルが含まれる。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシでさらに置換されていてよい。

30

【0116】

「アルキルチオ」という用語は、1個の二価硫黄原子に結合している、1から10個の炭素原子の直鎖または分枝アルキル基を含む基を包含する。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルチオ基である。「アルキルチオ」の一例は、メチルチオ、 $(\text{CH}_3\text{S}-)$ である。

【0117】

40

「ハロアルキルチオ」という用語は、1個の二価硫黄原子に結合している、1から10個の炭素原子の、ハロアルキル基を含む基を包含する。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルキルチオ基である。「ハロアルキルチオ」の一例は、トリフルオロメチルチオである。

【0118】

「アルキルアミノ」という用語は、アミノ基が、それぞれ、1個のアルキル基および2個のアルキル基で独立に置換されている「N-アルキルアミノ」および「N, N-ジアルキルアミノ」を包含する。より好ましいアルキルアミノ基は、1個の窒素原子に結合している、1から6個の炭素原子の1または2個のアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミ

50

ノ基である。好適なアルキルアミノ基は、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノなどのモノまたはジアルキルアミノであり得る。

【0119】

「アリールアミノ」という用語は、N-フェニルアミノなどの、1または2個のアリール基で置換されているアミノ基を意味する。アリールアミノ基は、この基のアリール環部分上でさらに置換されていてよい。

【0120】

「ヘテロアリールアミノ」という用語は、N-チエニルアミノなどの、1または2個のヘテロアリール基で置換されているアミノ基を意味する。「ヘテロアリールアミノ」基は、この基のヘテロアリール環部分上でさらに置換されていてよい。

10

【0121】

「アラルキルアミノ」という用語は、1または2個のアラルキル基で置換されているアミノ基を意味する。より好ましいのは、N-ベンジルアミノなどのフェニル-C₁-C₃-アルキルアミノ基である。アラルキルアミノ基は、アリール環部分上でさらに置換されていてよい。

【0122】

「N-アルキル-N-アリールアミノ」および「N-アラルキル-N-アルキルアミノ」という用語は、それぞれ、1個のアラルキルおよび1個のアルキル基、または1個のアリールおよび1個のアルキル基で独立に置換されているアミノ基を意味する。

20

【0123】

「アミノアルキル」という用語は、1から約10個の炭素原子を有し、これらの任意の1つが、1個以上のアミノ基で置換されていてよい直鎖または分枝アルキル基を包含する。より好ましいアミノアルキル基は、1から6個の炭素原子および1個以上のアミノ基を有する「低級アミノアルキル」基である。このような基の例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルおよびアミノヘキシルが含まれる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アミノアルキル基である。

【0124】

「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基で置換されているアルキル基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルキル基は、1から6個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルキル基である。好適なアルキルアミノアルキル基は、N-メチルアミノメチル、N, N-ジメチルアミノエチル、N, N-ジエチルアミノメチルなどのようにモノまたはジアルキル置換されていてよい。

30

【0125】

「アルキルアミノアルコキシ」という用語は、アルキルアミノ基で置換されているアルコキシ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルコキシ基は、1から6個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシ」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシ基である。好適なアルキルアミノアルコキシ基は、N-メチルアミノエトキシ、N, N-ジメチルアミノエトキシ、N, N-ジエチルアミノエトキシなどのようにモノまたはジアルキル置換されていてよい。

40

【0126】

「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」という用語は、アルキルアミノアルコキシ基で置換されているアルコキシ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、1から6個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ基である。好適なアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、N-メチルアミノメトキシエトキシ、N-メチルアミノエトキ

50

シエトキシ、N，N－ジメチルアミノエトキシエトキシ、N，N－ジエチルアミノメトキシメトキシなどのようにモノまたはジアルキル置換されていてよい。

【0127】

「カルボキシアルキル」という用語は、1から約10個の炭素原子を有し、これらの任意の1つが、1個以上のカルボキシ基で置換されていてよい直鎖または分枝アルキル基を包含する。より好ましいカルボキシアルキル基は、1から6個の炭素原子および1個のカルボキシ基を有する「低級カルボキシアルキル」基である。このような基の例には、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどが含まれる。さらにより好ましいのは、1から3個のCH₂基を有する低級カルボキシアルキル基である。

【0128】

「ハロスルホニル」という用語は、1個のハロゲン基で置換されているスルホニル基を包含する。このようなハロスルホニル基の例には、クロロスルホニルおよびフルオロスルホニルが含まれる。

【0129】

「アリールチオ」という基は、1個の二価硫黄原子に結合している6から10個の炭素原子のアリール基を包含する。「アリールチオ」の一例は、フェニルチオである。

【0130】

「アラルキルチオ」という用語は、1個の二価硫黄原子に結合している、上記のアラルキル基を包含する。より好ましいのは、フェニルーC₁－C₃－アラルキルチオ基である。「アラルキルチオ」の一例は、ベンジルチオである。

【0131】

「アリールオキシ」という用語は、1個の酸素原子に結合している、上に定義された任意に置換されているアリール基を包含する。このような基の例には、フェノキシが含まれる。

【0132】

「アラルコキシ」という用語は、1個の酸素原子を介して他の基に結合しているオキシ含有アラルキル基を包含する。より好ましいアラルコキシ基は、上記の低級アルコキシ基に結合している任意に置換されているフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。

【0133】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、1個の酸素原子に結合している、上に定義された任意に置換されているヘテロアリール基を包含する。

【0134】

「ヘテロアリールアルコキシ」という用語は、1個の酸素原子を介して他の基に結合しているオキシ含有ヘテロアリールアルキル基を包含する。より好ましいヘテロアリールアルコキシ基は、上記の低級アルコキシ基に結合している任意に置換されているヘテロアリール基を有する「低級ヘテロアリールアルコキシ」基である。

【0135】

「シクロアルキル」という用語には、飽和炭素環式基が含まれる。好ましいシクロアルキル基には、C₃－C₆環が含まれる。より好ましい化合物には、シクロペンチル、シクロプロピル、およびシクロヘキシルが含まれる。

【0136】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキルで置換されているアルキル基を包含する。好ましいシクロアルキル基は、1から6個の炭素原子を有するアルキル基に結合しているシクロアルキル基を有する「低級シクロアルキルアルキル」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有するアルキル部分に結合している「5－6員シクロアルキルアルキル」である。このような基の例には、シクロヘキシルメチルが含まれる。前記基におけるシクロアルキルは、ハロ、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシでさらに置換されていてよい。

【0137】

「シクロアルケニル」という用語には、「シクロアルキルジエニル」化合物を含む 1 個以上の炭素－炭素二重結合を有する炭素環式基が含まれる。好ましいシクロアルケニル基には、 C_3-C_6 環が含まれる。より好ましい化合物には、例えば、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプタジエニルが含まれる。

【0138】

「含む」という用語は、制限のないことを意図されており、指示された成分を含むが、他の要素を排除しないことを意図されている。

【0139】

単独または組合せのいずれかで、「式 I、II、III、IV、V、VI および VII」という用語（複数可）には、任意の下位式が含まれる。

10

【0140】

本発明の化合物は、c-Met 阻害活性がある。

【0141】

本発明は、前述されたものを含む、血管形成により媒介される疾患状態の急性的または慢性的な治療用の薬剤の製造における、本発明の化合物、またはこの薬学的に許容される塩の使用も含む。本発明の化合物は、抗癌薬剤の製造において有用である。本発明の化合物は、c-Met の阻害によって障害を弱めるまたは予防するための薬剤の製造においても有用である。

【0142】

本発明は、治療有効量の本発明の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、アジュバントまたは賦形剤と一緒に含む医薬組成物を含む。

20

【0143】

本発明は、そのような障害を有するまたはそのような障害にかかりやすい対象における血管形成に関連した障害の治療方法も含み、この方法は、治療有効量の本発明の化合物でこの対象を治療することを含む。

【0144】

併用

本発明の化合物は、単独の活性医薬品として投与することができるが、これらは、1 種以上の本発明の化合物または他の薬剤と組み合わせて使用することもできる。組合せとして投与される場合、治療薬は、同じ時間にもしくは異なる時間に逐次的に投与される別々の組成物として製剤化することができ、または治療薬は、単一の組成物として与えることができる。

30

【0145】

本発明の化合物および別の医薬品の使用の定義における「共療法 (co-therapy)」（または「併用療法」）という語句は、薬物併用の有益な効果を提供する投薬計画における逐次的な各薬剤の投与を包含するよう意図されており、これらの活性剤の一定比率を有する単一カプセル、または各薬剤用の複数の別々のカプセルなどでの、ほぼ同時のこれらの薬剤の同時投与も包含するよう意図されている。

【0146】

具体的に、本発明の化合物の投与は、放射線療法または細胞増殖抑制または細胞毒性剤など、新生物形成の予防または治療における当業者に知られた追加の療法との併用であってよい。

40

【0147】

固定用量として製剤化される場合、このような併用製品は、許容される用量範囲内の本発明の化合物を使用する。本発明の化合物は、併用製剤が不適當である場合、知られた抗癌剤または細胞毒性剤と逐次的に投与することもできる。本発明は、投与の順序において制限されず；本発明の化合物は、知られた抗癌剤または細胞毒性剤の投与前、これと同時にまたはこの後のいずれかに投与することができる。

【0148】

現在、原発腫瘍の標準の治療は、外科的切除および次いで放射線または静脈内投与に

50

よる化学療法から構成される。一般的な化学療法措置は、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、CDK阻害剤、または微小管毒素のいずれから構成される。使用される化学療法用量は、ちょうど最大耐量未満であり、したがって、用量を限定する毒性には、一般的に、悪心、嘔吐、下痢、抜け毛、好中球減少などが含まれる。

【0149】

商業用途、臨床評価および前臨床開発において利用可能な多数の抗新生物剤があり、これらは、併用薬物化学療法による新生物形成の治療用を選択され得る。このような抗新生物剤は、いくつかの主要なカテゴリー、すなわち、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤および種々の薬剤のカテゴリーに分類される。

10

【0150】

本発明の化合物と組み合わせて使用し得る抗新生物剤の第1のファミリーは、代謝拮抗剤型／チミジル酸合成酵素阻害剤抗新生物剤から構成される。好適な代謝拮抗剤抗新生物剤は、それだけには限らないが、5-FU-フィブリノゲン、アカンチ葉酸、アミノチアジアゾール、ブレキナールナトリウム、カルモフル、Ciba-Geigy CGP-30694、シクロペンチルシトシン、シタラビンホスフェートステアレート、シタラビン複合体、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス、Yoshitomi DMD C、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、ファザラビン、フロクスウリジン、フルダラビンホスフェート、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、Daiichi Seiyaku FO-152、イソプロピルピロリジン、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム、メトトレキセート、Wellcome MZPES、ノルスベルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、Taiho UFTおよびウリシチンからなる群から選択し得る。

20

【0151】

本発明の化合物と組み合わせて使用し得る抗新生物剤の第2のファミリーは、アルキル化タイプの抗新生物剤から構成される。好適なアルキル化タイプの抗新生物剤は、それだけには限らないが、Shionogi 254-S、アルド-ホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベストラブシル、ブドチタン、Wakunaga CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、Chinoi-139、Chinoi-153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、シプラテート、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP (Myr) 2、ジフェニルスピロムスチン、二白金細胞増殖抑制剤、Erbajスタマイシン誘導体、Chugai DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE-24517、リン酸エストラムスチンナトリウム、フォテムスチン、Unimed G-6-M、Chinoi GYKI-17230、ヘプスルファミド、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マフォスファミド、ミトラクトール、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、プレドニムスチン、Proter PTT-119、ラニムスチン、セムスチン、SmithKline SK&F-101772、Yakult Hons ha SN-22、スピロムスチン、Tanabe Seiyaku TA-077、タウロムスチン、テモゾロマイド、テロキシロン、テトラプラチンおよびトリメラモールからなる群から選択し得る。

30

40

50

【0152】

本発明の化合物と組み合わせて使用し得る抗新生物剤の第3のファミリーは、抗生物質型の抗新生物剤から構成される。好適な抗生物質型の抗新生物剤は、それだけには限らないが、Taiho 4181-A、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アクチノプラノン、Erbamont ADR-456、エアロプリシニン誘導体、Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Sodaアニソマイシン、アントラサイクリン、アジノマイシン-A、ビスカベリン、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸ブレオマイシン、ブリオスタチン-1、Taiho C-1027、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko DC92-B、ジトリサルピシンB、Shionogi DOB-41、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン-フィブリノゲン、エルサミシン-A、エビルピシン、エルブスタチン、エソルピシン、エスペラミシン-A1、エスペラミシン-A1b、Erbamont FCE-21954、Fujisawa FK-973、ホストリエシン、Fujisawa FR-900482、グリドバクチン、グレガチン-A、グリカマイシン、ハービマイシン、イダルピシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリルホジン、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、Meiji Seika ME 2303、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、SmithKline M-TAG、ネオエナクチン、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI International NSC-357704、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルピシン、ポロスラマイシン、ピリダニシンA、Tobishi RA-I、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルピシン、シバノミシン、シウエンマイシン、Sumitomo SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、ソランギシン-A、スパルソマイシン、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、ステフィマイシンB、Taiho 4181-2、タリソマイシン、Takeda TAN-868A、テルペンテシン、トラジン、トリクロザリンA、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024およびゾルピシンからなる群から選択し得る。

【0153】

本発明の化合物と組み合わせて使用し得る抗新生物剤の第4のファミリーは、それだけには限らないが、 α -カロテン、 α -ジフルオロメチルーアルギニン、アシトレチン、Biotec AD-5、Kyorin AHC-52、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アムサクリン、アンジオスタット、アンキノマイシン、アンチネオプラストンA10、アンチネオプラストンA2、アンチネオプラストンA3、アンチネオプラストンA5、アンチネオプラストンAS2-1、Henkel APD、アフジコリングリシネート、アスパラギナーゼ、アバロール、バックリン、バトラシリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、Ipsen-Beaufour BIM-23015、ビスアントレン、Bristol-Myers BMY-40481、Vestar boron-10、プロモホスファミド、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセミド、カラメチゾール塩酸塩、Ajinomoto CDAF、クロルスル

ファキノキサロン、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、
 Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-
 937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert
 CI-958、クランフェヌル、クラヴィリデノン、ICN 化合物1259、ICN
 化合物4711、コントラカン、Yakult Honsha CPT-11、クリス
 ナトール、クラデルム、サイトカラシンB、シタラビン、シトシチン、Merz D-6
 09、DABISマレエート、ダカルバジン、ダテリプチニウム、ジデムニン-B、ジハ
 エマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、Toy
 o Pharmar DM-341、Toy o Pharmar DM-75、Dai i
 chi Seiyaku DN-9693、ドセタキセルエリプラビン、エリプチニウム 10
 アセテート、Tsumura EPMTc、エポチロン、エルゴタミン、エトポシド、エ
 トレチネート、フェンレチニド、Fujisawa FR-57704、硝酸ガリウム、
 ゲンクワダフニン、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、グリ
 フォランNMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、Green Cross HO-2
 21、ホモハリントニン、ヒドロキシウレア、BTG ICRF-187、イルモフォシ
 ン、イソグルタミン、イソトレチノイン、Otsuka JI-36、Ramot K-
 477、Otsuak K-76COONa、Kureha Chemical K-A
 M、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-
 623、ロイコレグリン、ロニダミン、Lundbeck LU-23-112、Lil
 ly LY-186641、NCI (US) MAP、マリシン、Merrel Dow 20
 MDL-27048、Medco MEDR-340、メルバロン、メロシアニン誘導
 体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Genetics MGI-13
 6、ミナクチビン、ミトナフィド、ミトキドンモピダモール、モトレチニド、Zeny a
 ku Kogyo MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸、Nisshin Fl
 our Milling N-021、N-アシル化デヒドロアラニン、ナファザトロム
 、Taisho NCU-190、ノコダゾール誘導体、ノルモサン、NCI NSC-
 145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI
 NSC-95580、オクレオチド、Ono ONO-112、オキザノシン、Akz
 o Org-10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリプチン、War
 ner-Lambert PD-111707、Wamer-Lambert PD-1 30
 15934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fa
 bre PE-1001、ICRT ペプチドD、ピロキサントロン、ポリハエマトポル
 フィリン、ポリプレニ酸、エファモールポルフィリン、プロビマン、プロカルバジン、プ
 ログルミド、インビトロノ・プロテアーゼネクシンI、Tobishi RA-700、
 ラゾキサシン、Sapporo Breweries RBS、レストリクチン-P、レテ
 リプチン、レチノイン酸、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone
 -Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864
 、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、SeaPharm
 SP-10094、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、
 ユニメド、SS Pharmaceutical SS-554、ストリポールジノン、 40
 スチポリジオン、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 207
 1、スーパーオキシドジスムターゼ、Toyama T-506、Toyama T-6
 80、タキソール、Teijin TEI-0303、テニポシド、サリブラスチン、E
 astman Kodak TJB-29、トコトリエノール、トポテカン、トポスチン
 、Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa H
 akko UCN-1028、ウクライン、Eastman Kodak USB-00
 6、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンエストラミド、ビノレルビ
 ン、ビントリプトール、ビンゾリジン、ウィタノライドおよびYamanouchi Y
 M-534からなる群から選択される、チューブリン相互作用薬、トポイソメラーゼII
 阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤およびホルモン剤を含めた抗新生物剤の種々のファミ 50

リーから構成される。

【0154】

別法として、本化合物は、エースマンナン、アクリラルビシン、アルデスロイキン、アラムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチム、ARGLABIN、三酸化ヒ素、BAM 002 (Novelos)、ベキサロテン、ビカルタミド、ブロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクホスフェート、DA 3030 (Dong-A)、ダクリズマブ、デニロイキンディフチトクス、デスロレリン、デキスラゾキサシ、ジラゼブ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジクロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキソルビシン、トレチノイン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルビシン、エポエチンベータ、リン酸エトポシド、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステライド、リン酸フルダラビン、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガマイシン、ギメラシル／オテラシル／テガフル併用剤、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、(イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、天然型、インターフェロンアルファ-2、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-N1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ、天然型、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンガンマ、天然型インターフェロンガンマ-1a、インターフェロンガンマ-1b、インターロイキン-1ベータ、イオベンダアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC 9018 (Yakult)、レフルノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球アルファインターフェロン、リユープロレリン、レバミゾール＋フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミスマッチ二重鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生成促進タンパク質、NSC 631570オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ-2a、ボルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、レニウムRe186エチドロネート、RIIレチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム(153Sm)レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサシ、ソネルミン、ストロンチウム-89クロリド、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモポルフィン、テモゾロマイド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、サイマルファシン、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ-ヨウ素131、トラスツズマブ、トレオサルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、天然型、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、メラノーマライセートワクチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、VIRULIZIN、ジノスタチンスチマラー、またはゾレドロン酸；アバレリクス；AE 941 (Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタビン、デキサアミノグルテチミド、ジアジコン、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、

10

20

30

40

50

エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01 (Amgen)、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン17イムノゲン、HLA-B7遺伝子療法 (Vical)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM 862 (Cyttran)、インターロイキン-2、イプロキシフェン、LDI 200 (Milkhaus)、レリジスチム、リンツズマブ、CA 125 MAb (Biomira)、癌MAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2およびFc MAb (Medarex)、イディオタイプ105AD7 MAb (CRC Technology)、イディオタイプCEA MAb (Trilex)、LYM-1-ヨウ素131 MAb (Techniclone)、多形上皮ムチン-イットリウム90MAb (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、MX 6 (Galderma)、ネララビン、ノラトレキセド、P30タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL 0903 (Shire)、ルピテカン、サトラブラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、テトラチオモリブデート、タリプラスチン、トロンボポエチン、エチルエチオプルプリン錫、チラパザミン、癌ワクチン (Biomira)、メラノーマワクチン (New York University)、メラノーマワクチン (Sloan Kettering Institute)、メラノーマ腫瘍崩壊産物ワクチン (New York Medical College)、ウイルス性メラノーマ細胞溶解物ワクチン (Royal Newcastle Hospital)、またはバルスポダールなどの他の抗新生物剤との共療法にも使用し得る。

【0155】

別法として、本化合物は、以下を含めたVEGFR阻害剤との共療法にも使用し得る。AMG 706 (モテサニブジホスフェート)；

N- (4-クロロフェニル) -4- (4-ピリジニルメチル) -1-フタラジンアミン；

4- [4- [[[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] カルボニル] アミノ] フェノキシ] -N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド；

N- [2- (ジエチルアミノ) エチル] -5- [(5-フルオロ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン) メチル] -2, 4-ジメチル-1H-ピロロール-3-カルボキサミド；

3- [(4-ブromo-2, 6-ジフルオロフェニル) メトキシ] -5- [[[[4- (1-ピロリジニル) ブチル] アミノ] カルボニル] アミノ] -4-イソチアゾールカルボキサミド；

N- (4-ブromo-2-フルオロフェニル) -6-メトキシ-7- [(1-メチル-4-ピペリジニル) メトキシ] -4-キナゾリンアミン；

3- [5, 6, 7, 13-テトラヒドロ-9- [(1-メチルエトキシ) メチル] -5-オキソ-12H-インデノ [2, 1-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール-12-イル] プロピルエステルN, N-ジメチル-グリシン；

N- [5- [[[5- (1, 1-ジメチルエチル) -2-オキサゾリル] メチル] チオ] -2-チアゾリル] -4-ピペリジンカルボキサミド；

N- [3-クロロ-4- [(3-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] -6- [5- [[[2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] -2-フラニル] -4-キナゾリンアミン

4- [(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] -N- [4-メチル-3- [[4- (3-ピリジニル) -2-ピリミジニル] アミノ] -フェニル] ベンズアミド

N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -7-メトキシ-6- [3- (4-モルホリニル) プロポキシ] -4-キナゾリンアミン

N- (3-エチニルフェニル) -6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) -4-キナゾ

10

20

30

40

50

リンアミン

N- (3- (((2R) -1-メチル-2-ピロリジニル) メチル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) -2- ((3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

2- (((4-フルオロフェニル) メチル) アミノ) -N- (3- (((2R) -1-メチル-2-ピロリジニル) メチル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- [3- (アゼチジン-3-イルメトキシ) -5-トリフルオロメチル-フェニル] -2- (4-フルオロベンジルアミノ) -ニコチンアミド。

【0156】

6-フルオロ-N- (4- (1-メチルエチル) フェニル) -2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -N- (3- ((2S) -2-ピロリジニルメチル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (3- (1, 1-ジメチルエチル) -1H-ピラゾール-5-イル) -2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル) -2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (3- (((2S) -1-メチル-2-ピロリジニル) メチル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) -2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -N- (3- ((2- (1-ピロリジニル) エチル) オキシ) -4- (トリフルオロメチル) フェニル) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル) -2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (4- (ペンタフルオロエチル) -3- ((2S) -2-ピロリジニルメチル) オキシ) フェニル) -2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (3- ((3-アゼチジニルメチル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) -2- ((4-ピリジニルメチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (3- (4-ピペリジニルオキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル) -2- ((2- (3-ピリジニル) エチル) アミノ) -3-ピリジンカルボキサミド;

N- (4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル) -2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -ニコチンアミド;

2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -N- [3- (1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ) -5-トリフルオロメチル-フェニル] -ニコチンアミド;

N- [1- (2-ジメチルアミノ-アセチル) -3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル] -2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -ニコチンアミド;

2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -N- [3- (ピロリジン-2-イルメトキシ) -5-トリフルオロメチル-フェニル] -ニコチンアミド;

N- (1-アセチル-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル) -2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -ニコチンアミド;

N- (4, 4-ジメチル-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル) -2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) -ニコチンアミド;

N- [4- (tert-ブチル) -3- (3-ピペリジルプロピル) フェニル] [2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) (3-ピリジル)] カルボキサミド;

N- [5- (tert-ブチル) イソオキサゾール-3-イル] [2- (1H-インダ

10

20

30

40

50

ゾールー6-イルアミノ) (3-ピリジル)] カルボキサミド ; および

N- [4- (t e r t -ブチル) フェニル] [2- (1H-インダゾール-6-イルアミノ) (3-ピリジル)] カルボキサミド。

【0157】

次の特許および特許出願 : US 6, 258, 812、US 2003/0105091、WO 01/37820、US 6, 235, 764、WO 01/32651、US 6, 630, 500、US 6, 515, 004、US 6, 713, 485、US 5, 521, 184、US 5, 770, 599、US 5, 747, 498、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、US 5, 990, 141、WO 00/12089 および WO 00/02871 に記載されている他の化合物は、併用療法に使用し得る。

【0158】

いくつかの実施形態において、併用は、少なくとも1種の抗血管形成剤と一緒に本発明の組成物を含む。薬剤は、それだけには限らないが、インビトロ合成的に調製された化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種、ならびにこれらの組合せおよび複合体を含む。薬剤は、作用薬、拮抗薬、アロステリック調節因子、毒素であってよく、または、より一般的に、この標的を阻害または刺激するよう作用し (例えば、受容体または酵素活性化または阻害)、これにより細胞死を促進し、または細胞増殖を停止し得る。

【0159】

例示的な抗腫瘍剤には、HERCEPTIN (商標) (トラスツズマブ) が含まれ、これは、乳癌および他の形態の癌を治療するために使用することができ、RITUXAN (商標) (リツキシマブ)、ZEVALLIN (商標) (イブリツモマブチウキセタン)、およびLYMPHOCIDE (商標) (エプラツズマブ) が含まれ、これらは、非ホジキンリンパ腫および他の形態の癌を治療するために使用することができ、慢性骨髄性白血病および消化管間質腫瘍を治療するために使用することができるGLEEVAC (商標) が含まれ、非ホジキンリンパ種の治療に使用することができるBEXXAR (商標) (ヨウ素131トシツモマブ) が含まれる。

【0160】

例示的な抗血管形成剤には、ERBITUX (商標) (IMC-C225)、KDR (キナーゼ領域受容体) 阻害剤 (例えば、キナーゼ領域受容体に特異的に結合する抗体および抗原結合領域)、AVASTIN (商標) またはVEGF-TRAP (商標) などの抗VEGF剤 (例えば、VEGF、または可溶性VEGF受容体またはこれらのリガンド結合領域に特異的に結合する抗体または抗原結合領域)、および抗VEGF受容体剤 (例えば、これらに特異的に結合する抗体または抗原結合領域)、ABX-EGF (パニツムマブ) などのEGFR阻害剤 (例えば、これらに特異的に結合する抗体または抗原結合領域)、IRESSA (商標) (ゲフィチニブ)、TARCEVA (商標) (エルロチニブ)、抗Ang1および抗Ang2剤 (例えば、これらにまたはこれらの受容体、例えば、Tie2/Tekに特異的に結合する抗体または抗原結合領域)、および抗Tie2キナーゼ阻害剤 (例えば、これらに特異的に結合する抗体または抗原結合領域) が含まれる。本発明の医薬組成物は、成長因子に特異的に結合し、この活性を阻害する1種以上の薬剤 (例えば、抗体、抗原結合領域、または可溶性受容体)、例えば肝細胞成長因子(HGF、散乱因子としても知られている) の拮抗薬、およびこの受容体「c-met」に特異的に結合する抗体または抗原結合領域も含むことができる。

【0161】

他の抗血管形成剤には、Campath、IL-8、B-FGF、Tek拮抗薬 (Cerettra、US 2003/0162712 ; US 6, 413, 932)、抗TWEAK剤 (例えば、特異的に結合している抗体または抗原結合領域、または可溶性TWEAK受容体拮抗薬 ; Wiley、US 6, 727, 225を参照されたい)、インテグリンの

このリガンドへの結合に拮抗するADAMジスインテグリンドメイン（F a n s l o w ら、US 2 0 0 2 / 0 0 4 2 3 6 8）、特異的に結合している抗eph受容体および／または抗eph rin抗体または抗原結合領域（US 5, 9 8 1, 2 4 5 ; 5, 7 2 8, 8 1 3 ; 5, 9 6 9, 1 1 0 ; 6, 5 9 6, 8 5 2 ; 6, 2 3 2, 4 4 7 ; 6, 0 5 7, 1 2 4 およびこれらの特許ファミリーメンバー）、および抗PDGF-BB拮抗薬（例えば、特異的に結合している抗体または抗原結合領域）ならびにPDGF-BBリガンドに特異的に結合している抗体または抗原結合領域、およびPDGFRキナーゼ阻害剤（例えば、これに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）が含まれる。

【0162】

さらなる抗血管形成／抗腫瘍剤には、SD-7784（Pfizer、米国）；シレン
 ギチド（Merck KGaA、ドイツ、EPO 770622）；ペガプタニブオクタ
 ナトリウム、（Gilead Sciences、米国）；Alphastatin、（
 BioActa、英国）；M-PGA、（Celgene、米国、US 5712291）
 ；イロマスタット、（Arriva、米国、US 5892112）；エマキサニブ、（P
 fizer、米国、US 5792783）；バタラニブ、（Novartis、スイス）
 ；2-メトキシエストラジオール、（EntreMed、米国）；TLC ELL-12
 、（Elan、アイルランド）；酢酸アネコルタブ、（Alcon、米国）；アルファー
 D148 Mab、（Amgen、米国）；CEP-7055、（Cephalon、米
 国）；抗Vn Mab、（Crucell、オランダ）DAC：抗血管形成剤、（Con
 juChem、カナダ）；Angiocidin、（InKine Pharmaceu
 tical、米国）；KM-2550、（Kyowa Hakko、日本）；SU-08
 79、（Pfizer、米国）；CGP-79787、（Novartis、スイス、E
 P 970070）；ARGENT technology、（Ariad、米国）；YI
 GSR-Stealth、（Johnson & Johnson、米国）；フィブリノ
 ゲン-Eフラグメント、（BioActa、英国）；血管形成阻害剤、（Trigen、
 英国）；TBC-1635、（Encysive Pharmaceuticals、米
 国）；SC-236、（Pfizer、米国）；ABT-567、（Abbott、米国
 ）；Metastatin、（EntreMed、米国）；血管形成阻害剤、（Trip
 ep、スウェーデン）；マスピン、（Sosei、日本）；2-メトキシエストラジオール、
 （Oncology Sciences Corporation、米国）；ER-
 68203-00、（IVAX、米国）；Benefin、（Lane Labs、米国
 ）；Tz-93、（Tsumura、日本）；TAN-1120、（Takeda、日本
 ）；FR-111142、（Fujisawa、日本、JP 02233610）；血小板
 因子4、（Repligen、米国、EP 407122）；血管内皮増殖因子拮抗薬、（
 Borean、デンマーク）；癌療法、（University of South C
 arolina、米国）；ベバシツマブ（pINN）、（Genentech、米国）；
 血管形成阻害剤、（SUGEN、米国）；XL784、（Exelixis、米国）；X
 L647、（Exelixis、米国）；Mab、アルファ5ベータ3インテグリン、第
 2世代、（Applied Molecular Evolution、米国およびMe
 dImmune、米国）；遺伝子療法、網膜症、（Oxford BioMedica、
 英国）；エンザスタウリン塩酸塩（USAN）、（Lilly、米国）；CEP7055
 、（Cephalon、米国およびSanofi-Synthelabo、フランス）；
 BC1、（Genoa Institute of Cancer Research、
 イタリア）；血管形成阻害剤、（Alchemia、オーストラリア）；VEGF拮抗薬
 、（Regeneron、米国）；rBPI21およびBPI由来抗血管形成剤、（XO
 MA、米国）；PI88、（Progen、オーストラリア）；シレンギチド（pINN
 ）、（Merck KGaA、ドイツ；Munich Technical Unive
 rsity、ドイツ、Scripps ClinicおよびResearch Foun
 dation、米国）；セツキシマブ（INN）、（Aventis、フランス）；AV
 E8062、（Ajinomoto、日本）；AS1404、（Cancer Rese

10

20

30

40

50

arch Laboratory、ニュージーランド) ; SG292、(Telios、
 米国) ; Endostatin、(Boston Childrens Hospital、米国) ; ATN161、(Attenuon、米国) ; ANGIOSTATIN、(
 Boston Childrens Hospital、米国) ; 2-メトキシエストラ
 ジオール、(Boston Childrens Hospital、米国) ; ZD64
 74、(AstraZeneca、英国) ; ZD6126、(Angiogene Ph
 armaceuticals、英国) ; PPI2458、(Praecis、米国) ; A
 ZD9935、(AstraZeneca、英国) ; AZD2171、(AstraZe
 neca、英国) ; パタラニブ (pINN)、(Novartis、スイスおよびSch
 ering AG、ドイツ) ; 組織因子経路阻害剤、(EntreMed、米国) ; ペガ 10
 プタニブ (Pinn)、(Gilead Sciences、米国) ; キサントリゾール
 、(Yonsei University、韓国) ; 遺伝子に基づくワクチン、VEGF
 -2、(Scripps Clinic and Research Foundati
 on、米国) ; SPV5. 2、(Supratek、カナダ) ; SDX103、(Uni
 versity of California、San Diego、米国) ; PX47
 8、(ProlX、米国) ; METASTATIN、(EntreMed、米国) ; トロ
 ポニンI、(Harvard University、米国) ; SU6668、(SUG
 EN、米国) ; OXI4503、(OXIGENE、米国) ; o-グアニジン、(Dim
 ensional Pharmaceuticals、米国) ; モツボラミンC、(Br
 itish Columbia University、カナダ) ; CDP791、(C 20
 elltech Group、英国) ; アチプリモド (pINN)、(GlaxoSmi
 thKline、英国) ; E7820、(Eisai、日本) ; CYC381、(Har
 vard University、米国) ; AE941、(Aeterna、カナダ) ;
 ワクチン、血管形成、(EntreMed、米国) ; ウロキナーゼプラスミノーゲン活性
 化因子阻害剤、(Dendreon、米国) ; オグルファニド (pINN)、(Melm
 otte、米国) ; HIF-1アルファ阻害剤、(Xenova、英国) ; CEP521
 4、(Cephalon、米国) ; BAYRES2622、(Bayer、ドイツ) ; A
 ngiocidin、(InKine、米国) ; A6、(Angstrom、米国) ; K
 R31372、(Korea Research Institute of Chem
 ical Technology、韓国) ; GW2286、(GlaxoSmithKl 30
 ine、英国) ; EHT0101、(ExonHit、フランス) ; CP868596、
 (Pfizer、米国) ; CP564959、(OSI、米国) ; CP547632、(
 Pfizer、米国) ; 786034、(GlaxoSmithKline、英国) ; K
 RN633、(Kirin Brewery、日本) ; 薬物送達系、眼内、2-メトキシ
 エストラジオール、(EntreMed、米国) ; アンジネックス、(Maastri
 cht University、オランダ、およびMinnesota Universi
 ty、米国) ; ABT510、(Abbott、米国) ; AAL993、(Novart
 is、スイス) ; VEGI、(ProteomTech、米国) ; 腫瘍壊死因子-アルフ
 ァ阻害剤、(National Institute on Aging、米国) ; SU
 11248、(Pfizer、米国およびSUGEN 米国) ; ABT518、(Abb 40
 ott、米国) ; YH16、(Yantai Rongchang、中国) ; S-3AP
 G、(Boston Childrens Hospital、米国およびEntreMed、米国) ; MAb、KDR、(ImClone Systems、米国) ; MAb、
 アルファ5ベータ1、(Protein Design、米国) ; KDRキナーゼ阻害剤
 、(Celltech Group、英国およびJohnson & Johnson、
 米国) ; GFB116、(South Florida University、米国およびYale University、米国) ; CS706、(Sankyo、日本) ;
 コンプレタスタチンA4プロドラッグ、(Arizona State Univers
 ity、米国) ; コンドロイチン分解酵素AC、(IBEX、カナダ) ; BAYRES2
 690、(Bayer、ドイツ) ; AGM1470、(Harvard Univers 50

ity、米国、Takeda、日本、およびTAP、米国)；AG13925、(Agoron、米国)；テトラチオモリブテン酸塩、(University of Michigan、米国)；GCS100、(Wayne State University、米国)CV 247、(Ivy Medical、英国)；CKD732、(Chong Kun Dang、韓国)；Mab、血管内皮増殖因子、(Xenova、英国)；イルソグラジン(INN)、(Nippon Shinyaku、日本)；RG13577、(Aventis、フランス)；WX360、(Willex、ドイツ)；スクアラミン(pINN)、(Genaera、米国)；RPI4610、(Sirna、米国)；癌療法、(Marinova、オーストラリア)；ヘパラーゼ阻害剤、(InSight、イスラエル)；KL3106、(Kolon、韓国)；Honokiol、(Emory University、米国)；ZK CDK、(Schering AG、ドイツ)；ZK Angio、(Schering AG、ドイツ)；ZK229561、(Novartis、スイス、およびSchering AG、ドイツ)；XMP300、(XOMA、米国)；VGA1102、(Taisho、日本)；VEGF受容体調節剤、(Pharmacopeia、米国)；VE-カドヘリン-2拮抗薬、(ImClone Systems、米国)；Vasostatin、(National Institutes of Health、米国)；ワクチン、Flk-1、(ImClone Systems、米国)；TZ93、(Tsumura、日本)；Tumstatin、(Beth Israel Hospital、米国)；切断可溶性FLT1(血管内皮増殖因子受容体1)、(Merck & Co、米国)；Tie-2リガンド、(Regeneron、米国)；および、トロンボスポンジン1阻害剤、(Allegheny Health, Education and Research Foundation、米国)が含まれる。

【0163】

別法として、本化合物は、VEGF拮抗薬、p38阻害剤を含む他のキナーゼ阻害剤、KDR阻害剤、EGF阻害剤およびCDK阻害剤、TNF阻害剤、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤(MMP)、セレコキシブを含むCOX-2阻害剤、NSAIDまたは $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤などの他の抗新生物剤との共療法においても使用し得る。

【0164】

本発明は、式I、II、III、IV、V、VIおよびVIIの化合物の調製のための方法を含む。

【0165】

同様に本発明の化合物のファミリーに含まれるのは、これらの薬学的に許容される塩および溶媒和物である。「薬学的に許容される塩」という用語は、遊離酸または遊離塩基のアルカリ金属塩を形成するおよび付加塩を形成するために一般的に使用される塩を包含する。それが薬学的に許容される限り、塩の性質は重要ではない。本発明の化合物の好適な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸からまたは有機酸から調製し得る。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。好適な有機酸は、有機酸の脂肪族クラス、脂環式クラス、芳香族クラス、アリール脂肪族クラス、複素環式クラス、カルボン酸クラスおよびスルホン酸クラスから選択することができ、これらの例は、ギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロホスホン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パーム酸、ペクチン酸、過硫酸、2-フェ

ニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバリン酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 β -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトアル酸およびガラクトツロン酸である。本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作られる塩などの金属塩、またはカフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、ヒスチジン、グルカミン、イソプロピルアミン、リジン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの1級、2級および3級アミン、環式アミンを含む置換アミンを含む有機塩基から作られる塩が含まれる。これらの塩のすべては、例えば、好適な酸または塩基を本発明の化合物と反応させることによって、本発明の対応する化合物から従来の手段によって調製することができる。塩基性基および酸性基が同一分子中に存在する場合、本発明の化合物は、内部塩も形成し得る。

10

【0166】

一般的合成手順

本発明の化合物は、WO 08/008539（その全体が参照により本明細書に組み込まれる。）に記載されている一般的手順に従って、さらには以下に記載される実施例の化合物において示される手順に従って合成することができる。

【実施例】

【0167】

以下の略語は、明細書を通して使用される。

20

HOAc — 酢酸

MeCN、CH₃CN — アセトニトリル

NH₃ — アンモニア

NH₄Cl — 塩化アンモニウム

Ar — アルゴン

HBTAA — O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HATU — O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

PyBop — ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

30

Pd₂(dba)₃ — ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム

BINAP — 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

TEAC — ビス(テトラ-エチルアンモニウム)カーボネート

BBr₃ — 三臭化ホウ素

BSA — ウシ血清アルブミン

Br₂ — 臭素

BOC — ブチルオキシカルボニル

CS₂CO₃ — 炭酸セシウム

CHCl₃ — クロロホルム

40

CDCl₃ — 重水素化クロロホルム

Cu — 銅

CuI — ヨウ化銅(I)

Et₂O — ジエチルエーテル

DBU — 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DIBAL — 水素化ジイソブチルアルミニウム

DIAD — ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DEA — ジイソプロピルエチルアミン

DMF — ジメチルホルムアミド

DMAPI — 4-ジメチルアミノピリジン

50

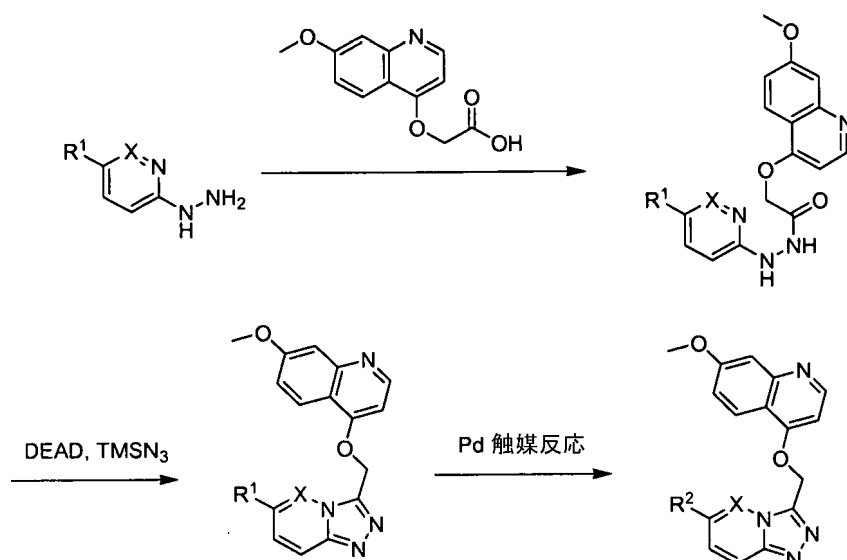
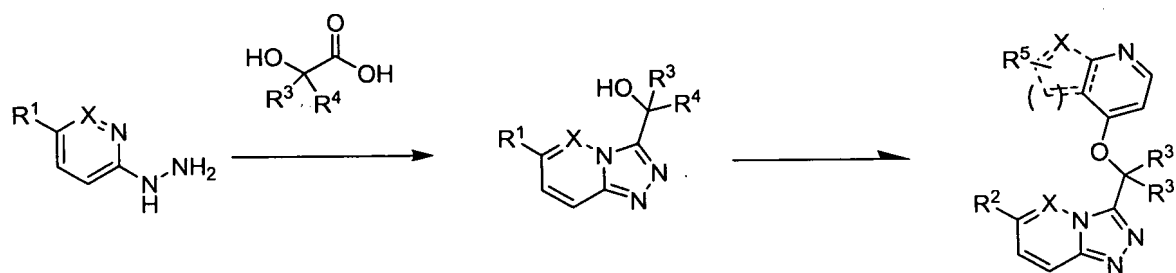
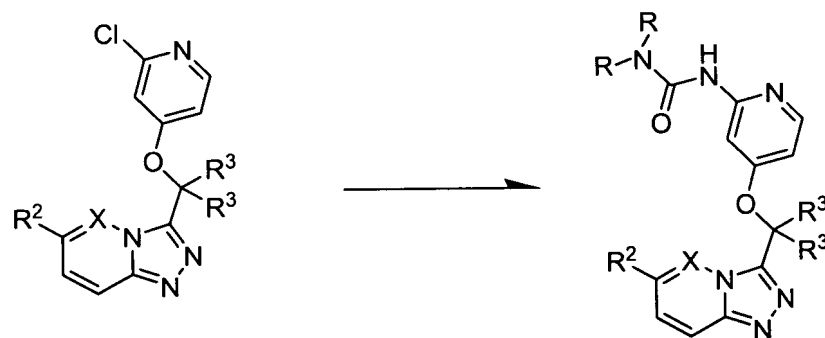
DMSO	— ジメチルスルホキシド	
EDC、EDCI	— 1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド	
dppa	— ジフェニルホスホリルアジド	
EtOAc	— 酢酸エチル	
FBS	— ウシ胎仔血清	
g	— グラム	
h	— 時間	
HBr	— 臭化水素酸	
HCl	— 塩酸	10
HOBT	— 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート	
H ₂	— 水素	
H ₂ O ₂	— 過酸化水素	
Fe	— 鉄	
LiHMDS	— リチウムビス（トリメチルシリル）-アミド	
LDA	— リチウムジイソプロピルアミド	
MCPBA	— メタークロロ過安息香酸	
MgSO ₄	— 硫酸マグネシウム	
MeOH、CH ₃ OH	— メタノール	
MeI	— ヨウ化メチル	20
CH ₂ Cl ₂ 、DCM	— 塩化メチレン	
NMP	— N-メチルピロリジノン	
ML、ml	— ミリリットル	
N ₂	— 窒素	
Pd/C	— パラジウム炭素	
Pd(OAc) ₂	— 酢酸パラジウム	
Pd(OH) ₂	— 水酸化パラジウム	
Pd(PPh ₃) ₄	— テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム	
Pd(dppf)Cl ₂	— 1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド	30
PBS	— リン酸緩衝生理食塩水	
POCl ₃	— オキシ塩化リン	
K ₂ CO ₃	— 炭酸カリウム	
KOH	— 水酸化カリウム	
RT	— 室温	
NaHCO ₃	— 炭酸水素ナトリウム	
NaBH ₄	— 水素化ホウ素ナトリウム	
NaBH ₃ CN	— シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
NaOtBu	— ナトリウムtert-ブトキシド	
NaOH	— 水酸化ナトリウム	40
NaClO ₂	— 亜塩素酸ナトリウム	
NaCl	— 塩化ナトリウム	
NaHPO ₄	— リン酸ナトリウム	
NaH	— 水素化ナトリウム	
NaI	— ヨウ化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	— 硫酸ナトリウム	
TBTU	— O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
THF	— テトラヒドロフラン	
Et ₃ N、TEA	— トリエチルアミン	50

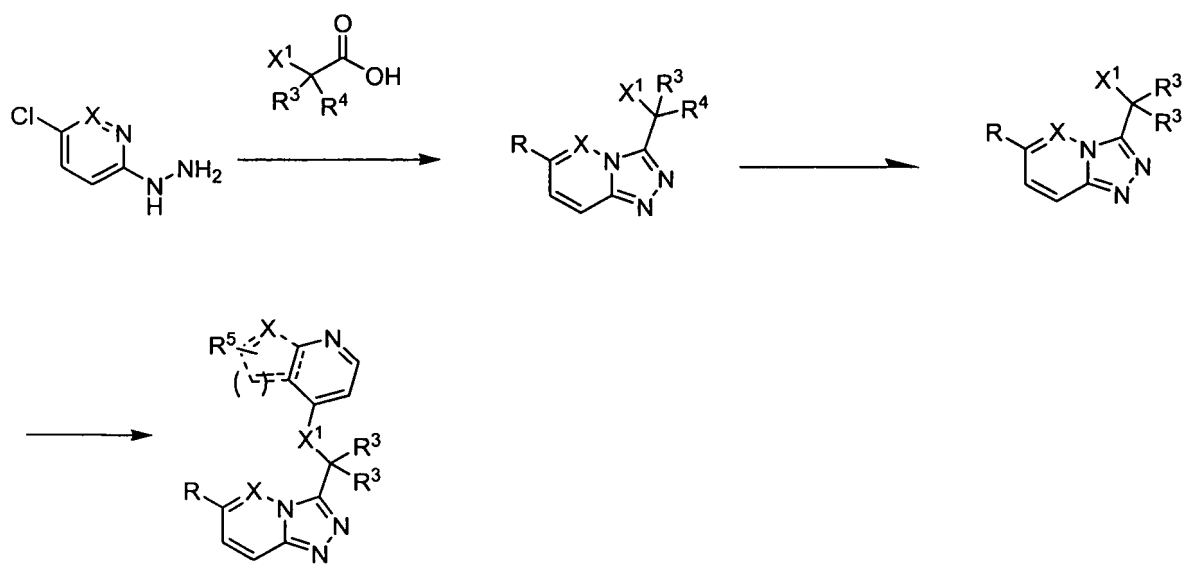
TFA — トリフルオロ酢酸

P(t-bu)₃ — トリ(tert-ブチル)ホスフィンH₂O — 水

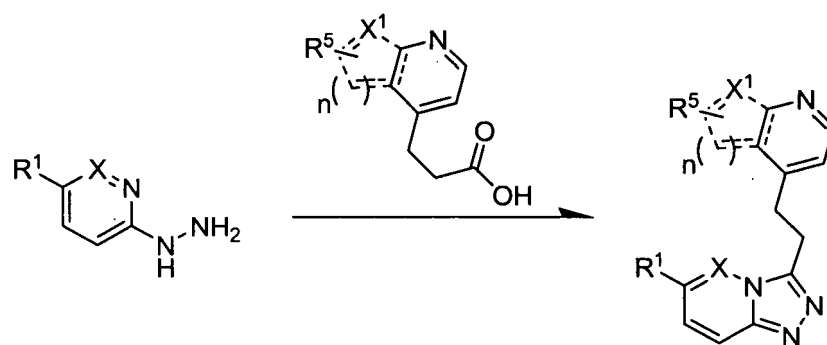
【0168】

【化17】

一般方法A一般方法B一般方法C一般方法D



10

一般方法E

20

実施例 1-343

(意図的に空白のままにした)

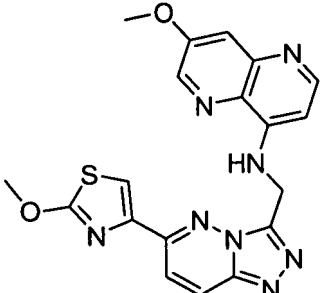
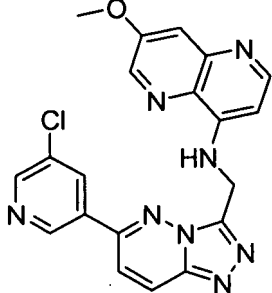
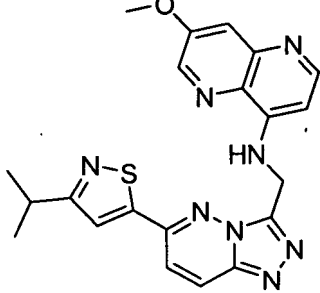
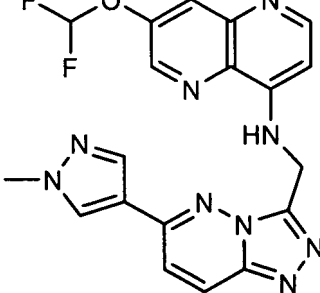
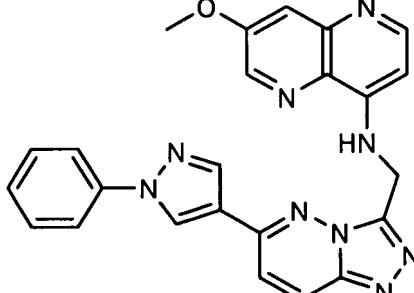
30

【0169】

【表1】

実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的方法
344		390	391	D

40

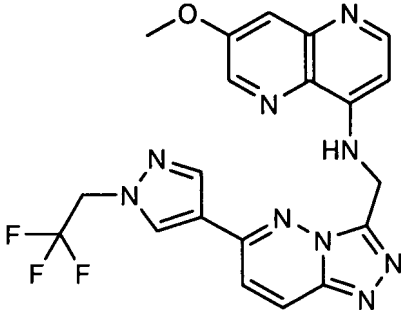
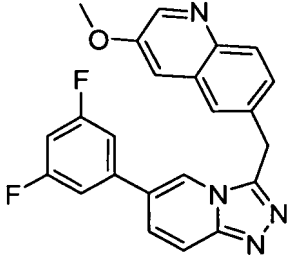
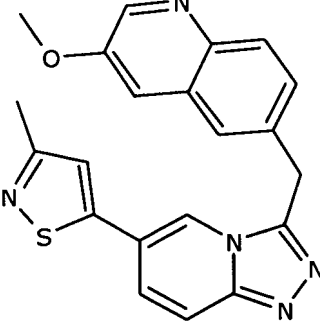
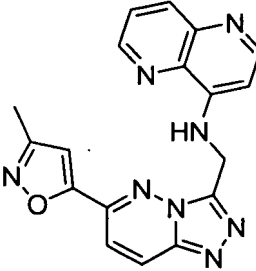
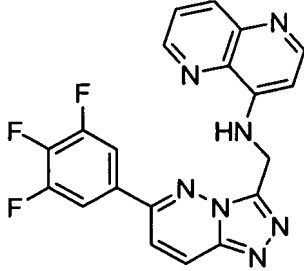
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の 方法
345		420	421	D
346		418	419	D
347		432	433	D
348		423	424	D
349		449	450	D

10

20

30

40

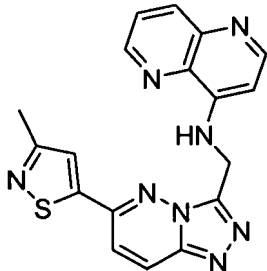
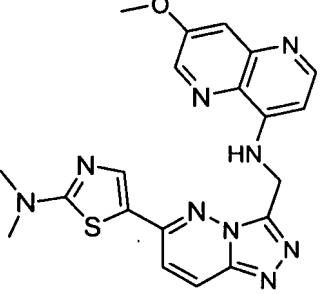
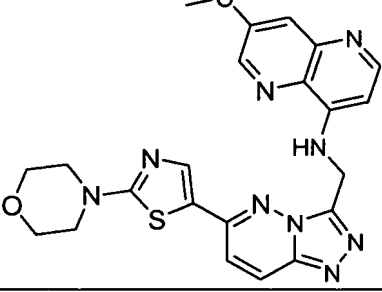
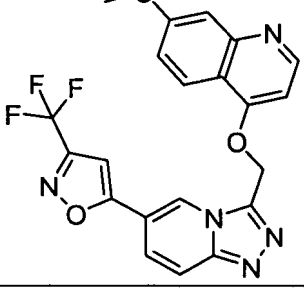
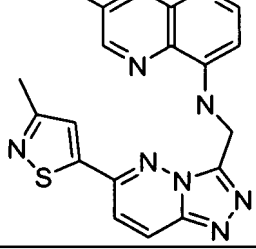
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的方法
350		455	456	D
351		402	403	A
352		387	388	A
353		358	359	D
354		407	408	D

10

20

30

40

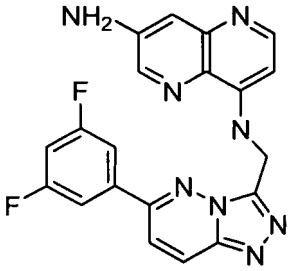
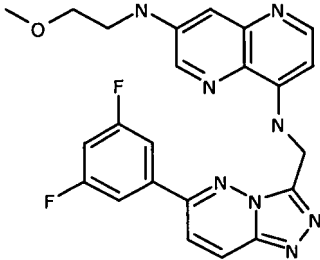
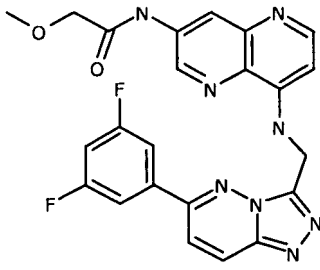
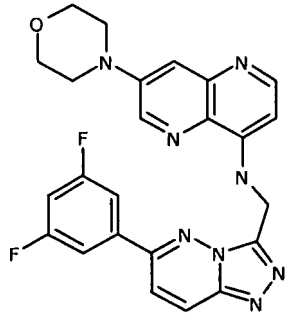
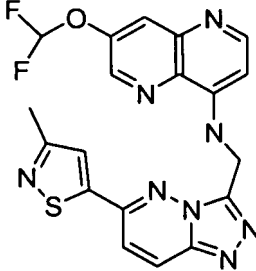
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的方法
355		374	375	D
356		433	434	D
357		475	476	D
358		441	442	A
359		392	393	D

10

20

30

40

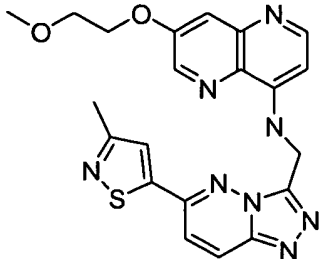
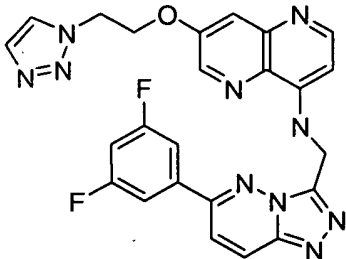
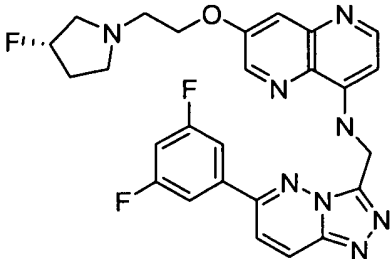
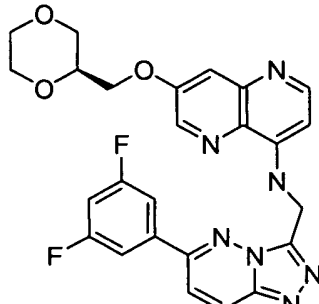
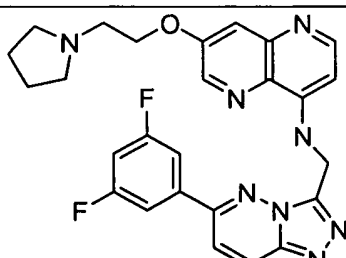
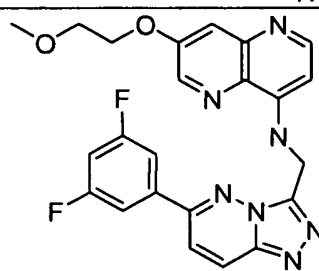
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の 方法
360		404	405	D
361		462	463	D
362		476	477	D
363		474	475	D
364		440	441	D

10

20

30

40

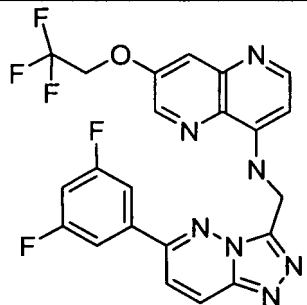
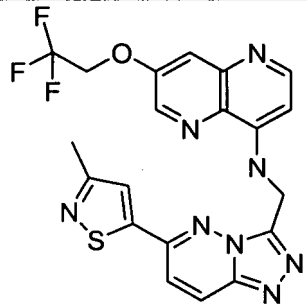
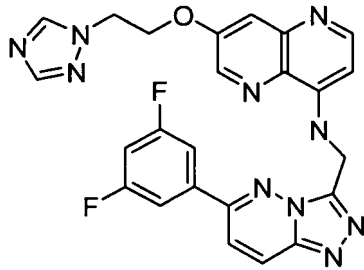
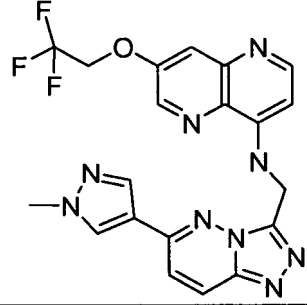
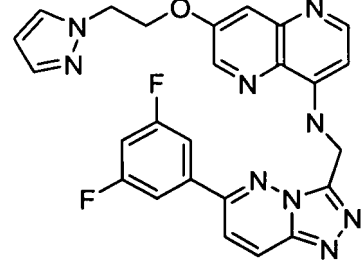
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的 方法
365		448	449	D
366		500	501	D
367		520	521	D
368		505	506	D
369		502	503	D
370		463	464	D

10

20

30

40

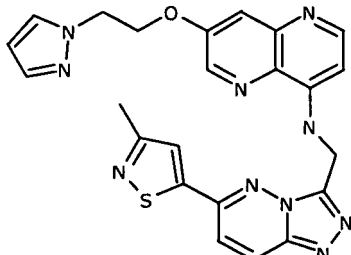
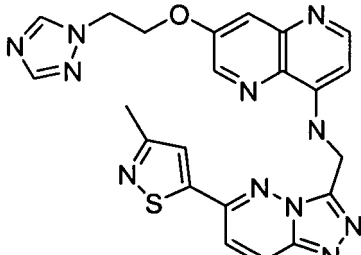
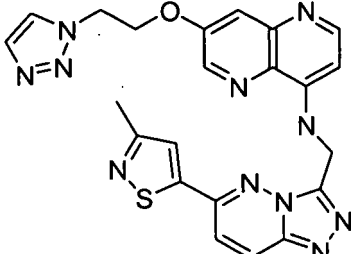
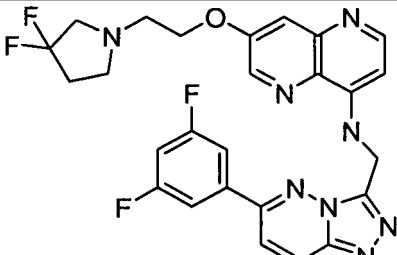
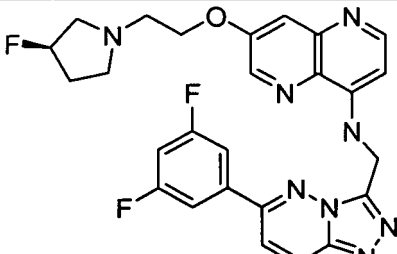
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的方法
371		487	488	D
372		472	473	D
373		500	501	D
374		455	456	D
375		499	500	D

10

20

30

40

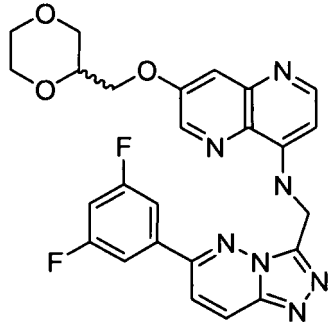
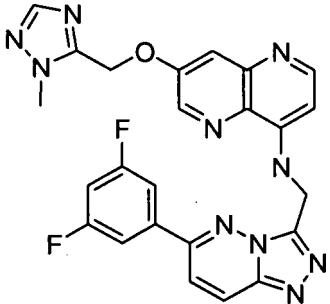
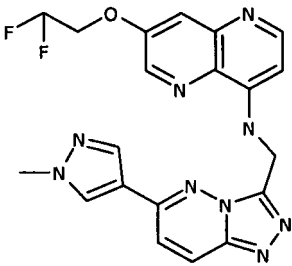
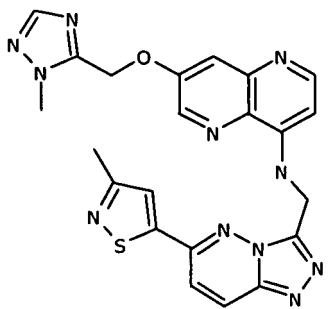
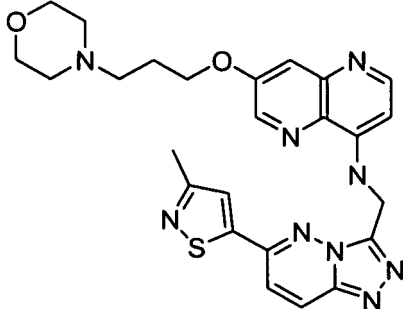
実施例	構造	分子量	質量実測値	一般的方法
376		484	485	D
377		485	486	D
378		485	485	D
379		538	539	D
380		520	521	D

10

20

30

40

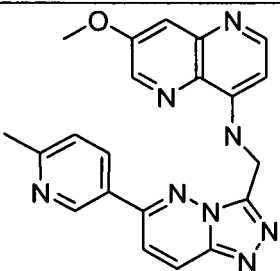
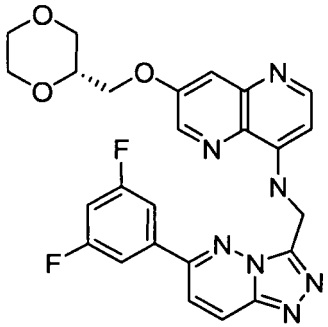
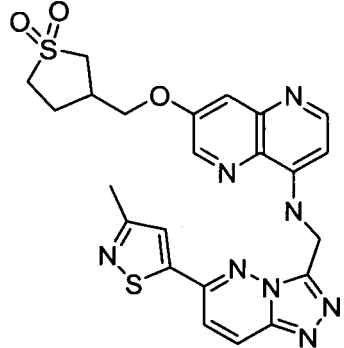
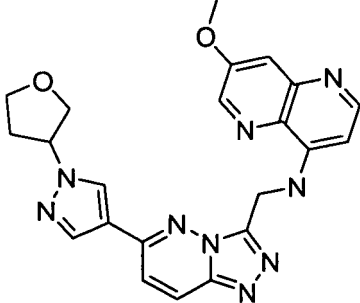
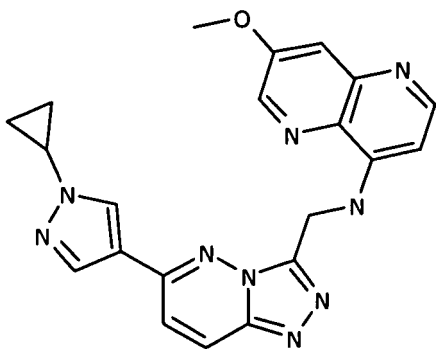
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の 方法
381		505	506	D
382		500	501	D
383		437	438	D
384		485	486	D
385		517	518	D

10

20

30

40

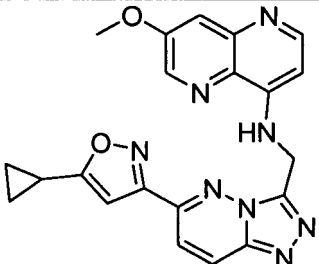
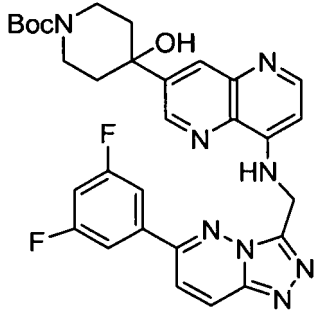
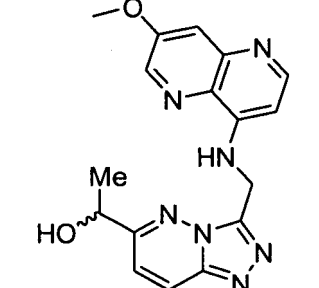
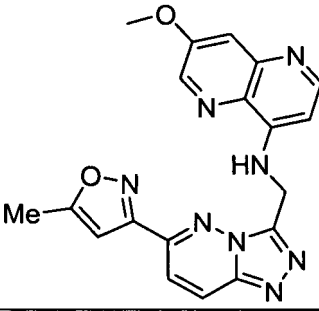
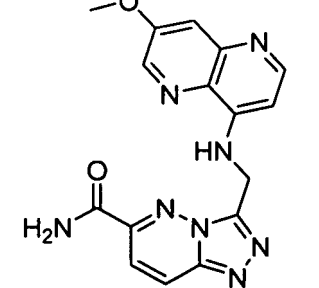
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的方法
386		398	399	D
387		505	506	D
388		522	523	D
389		443	444	D
390		413	414	D

10

20

30

40

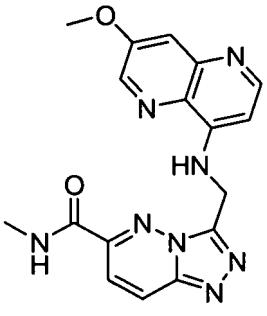
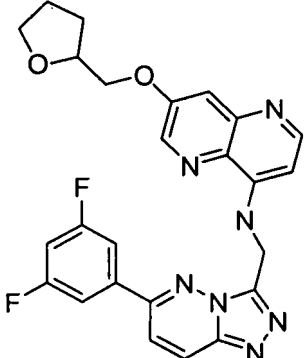
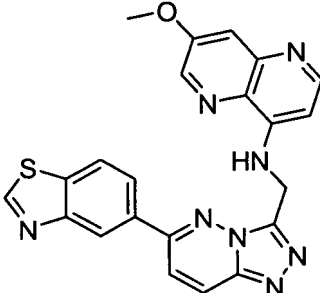
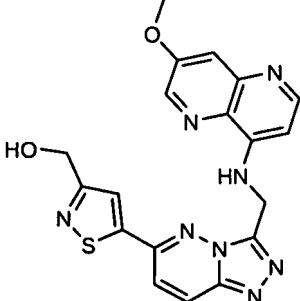
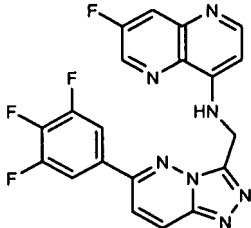
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的方法
391		414	415	D
392		488	489	D
393		351	352	D
394		388	388	D
395		350	351	D

10

20

30

40

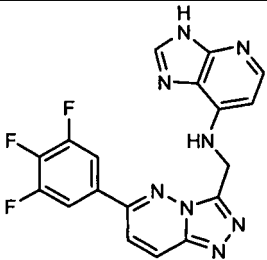
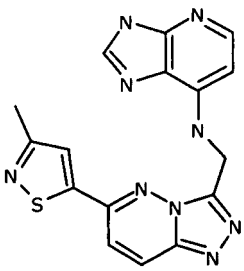
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の 方法
396		364	365	D
397		489	490	D
398		440	441	D
399		420	421	D
400		425	426	D

10

20

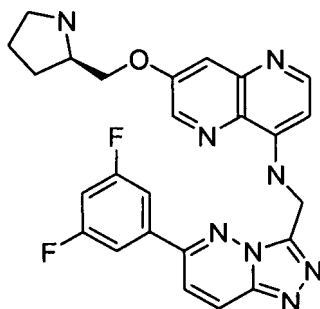
30

40

実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般的 方法
401		396	397	D
402		363	364	D

【0170】

【化18】



【0171】

実施例403

(R)-N-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-7-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-アミン

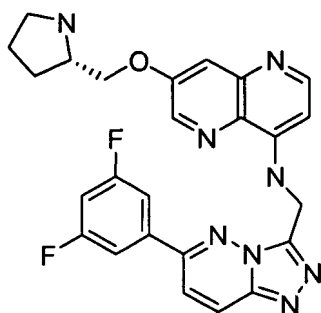
a) (R)-tert-ブチル 2-((8-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

を方法 D に従って調製した。

b) (R)-N-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-7-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-アミン。7-メトキシ-4-((6-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メトキシ)キノリンを調製するために使用した手順に従い、(R)-tert-ブチル 2-((8-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-3-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートから、標題化合物を調製した。m/z: 489 (M+H)。C₂₅H₂₂F₂N₈O の計算値-488。

【0172】

【化19】



10

【0173】

実施例404

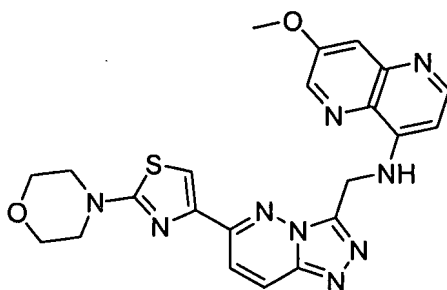
(S)-N-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-7-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-アミン

(R)-N-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-7-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-アミンと同様の方法で、標題化合物を調製した。 m/z : 489 (M+H)。 $C_{25}H_{22}F_2N_8O$ の計算値-488。

20

【0174】

【化20】



30

【0175】

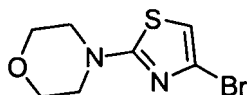
実施例405

7-メトキシ-N-((6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-アミン

1) 4-(4-ブロモチアゾール-2-イル)モルホリン

【0176】

【化21】



40

【0177】

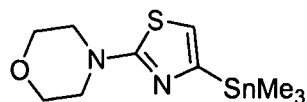
マイクロ波バイアルに、EtOH (4 mL) 中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.86 mL、4.9 mmol)、2,4-ジブロモチアゾール (1.00 g、4.1 mmol) およびモルホリン (0.43 mL、4.9 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波照射下 140 °C で 35 分間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製物を最少量の DCM/MeOH に溶解し、MPLC (ヘキサン中 0-30% EtOAc で溶離する) により精製して、4-(4-ブロモチアゾール-2-イル)モルホリン (0.700 g、収率 68%) を白色固体として得た。

50

2) 4-(4-(トリメチルスタンニル)チアゾール-2-イル)モルホリン

【0178】

【化22】



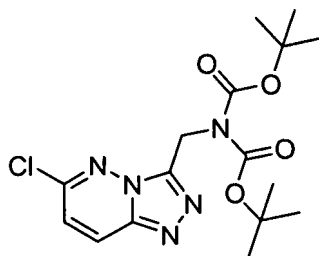
【0179】

3-メチル-5-(トリメチルスタンニル)イソチアゾールと同様の方法で調製した。

3) ビス-tert-ブチル(6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート

【0180】

【化23】



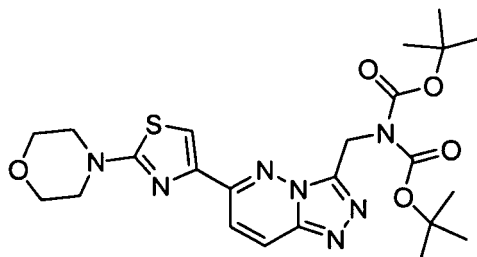
【0181】

ジ-tert-ブチルジカルボネート(24.42g、111.9mmol)を、0℃でtert-ブチル(6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート(10.58g、37.3mmol)のアセトニトリル(200mL)中攪拌懸濁液に加え、続いて4-ジメチルアミノピリジン(4.556g、37.3mmol)を加えた。0℃で約10分間攪拌を続け、次いで冷却浴を除去し、室温で終夜攪拌を続けた。反応混合物を真空中で濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。MPLC(EtOAc/MeOH:100/0から90/10)により精製して、標題化合物(14.3g、37.3mmol、収率100%)を得た。

4) (6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルジ-tert-ブチルカルバメート

【0182】

【化24】



【0183】

アルゴンでパージした圧力容器に、1,4-ジオキサン(0.17M、1.5mL)中の酢酸パラジウム(II)(0.0029g、0.013mmol)、キサントホス(0.015g、0.026mmol)およびビス-tert-ブチル(6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート(0.100g、0.26mmol)を加えた。4-(4-(トリメチルスタンニル)チアゾール-2-イル)モルホリン(0.13g、0.39mmol)および脱気した水(0.0094mL、0.52mmol)を加え、もう一度アルゴンでフラスコをパージした。出発

10

20

30

40

50

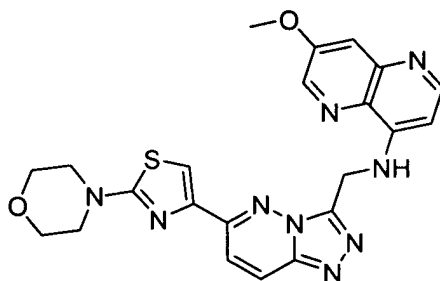
物が完全に消費されるまで反応混合物を100℃で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製物を最少量のEtOAcに溶解し、MPLC(100%EtOAcで溶離する)により精製した。(6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルジ-tert-ブチルカルバメート(0.086g、収率64%)を固体として得た。物質をさらには精製せずに次に使用した。

5) 7-メトキシ-N-((6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-アミン

【0184】

【化25】

10



20

【0185】

マイクロ波バイアルに、2-ブタノール(1.0mL)中の(6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルジ-tert-ブチルカルバメート(0.086g、0.17mmol)および8-クロロ-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン(0.036g、0.18mmol)を加えた。バイアルを密封し、マイクロ波照射下120℃で6時間加熱した。反応物を真空中で濃縮した。粗製物をメタノール中2Mアンモニアに溶解し、MPLC(DCM中0-10%の1%NH₄OH/で溶離する)により精製した。7-メトキシ-N-((6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-アミン(0.031g、収率39%)を黄色固体として得た。m/z: 476.0 (M+H)。C₂₂H₂₁N₉O₂Sの計算値-475.53。

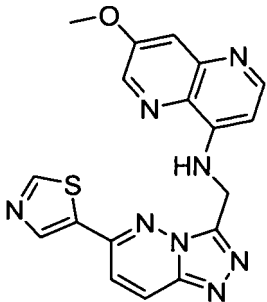
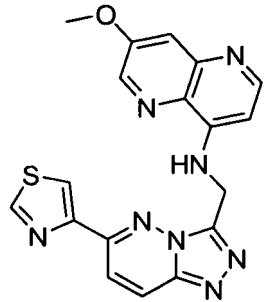
30

【0186】

以下の実施例化合物406および407を、7-メトキシ-N-((6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-アミンを調製するための方法を用いて調製した：

【0187】

【表 2】

実施例	構造	分子量	質量 実測値
406		390	391
407		390	391

10

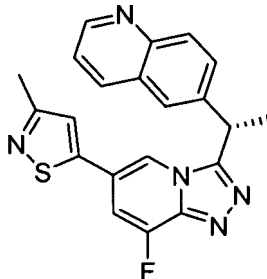
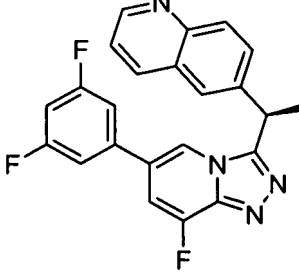
20

【0188】

方法Aのステップ1および2を用いて、以下の実施例化合物408および428を調製した。適用可能な場合、エナンチオマーはSFCにより得た：

【0189】

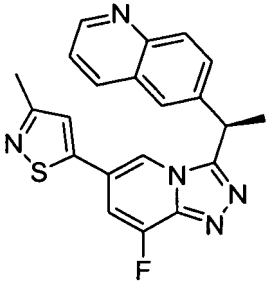
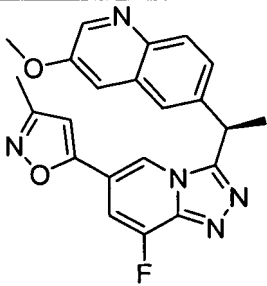
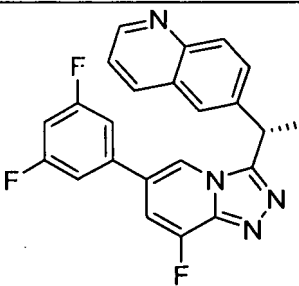
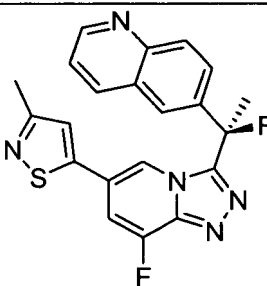
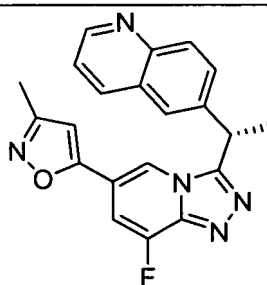
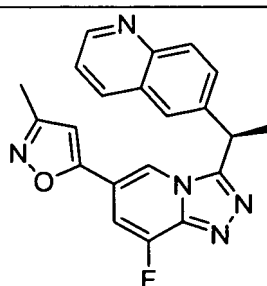
【表 3】

実施例	構造	分子量	質量 実測値
408		389	390
409		404	405

30

40

50

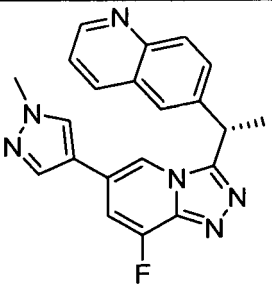
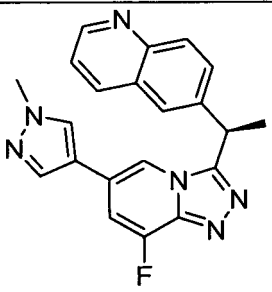
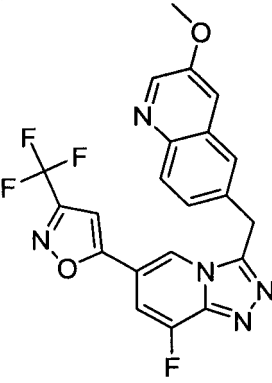
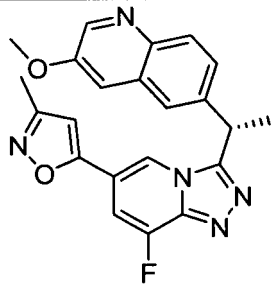
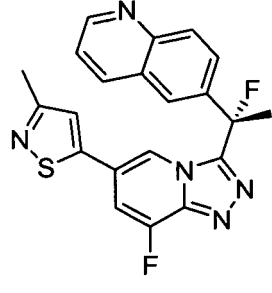
410		389	389
411		403	404
412		404	405
413		407	408
414		373	374
415		373	374

10

20

30

40

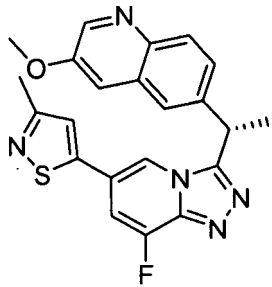
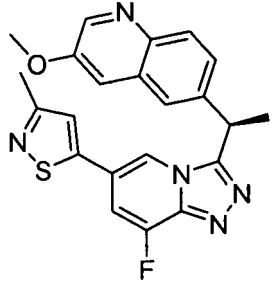
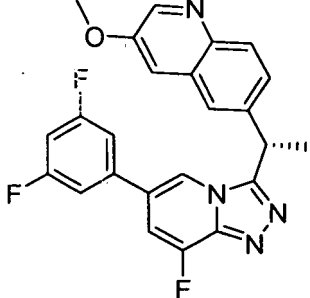
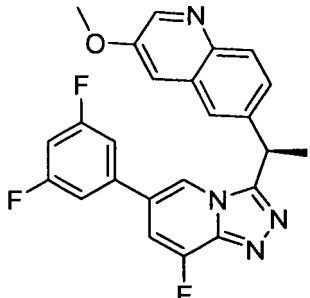
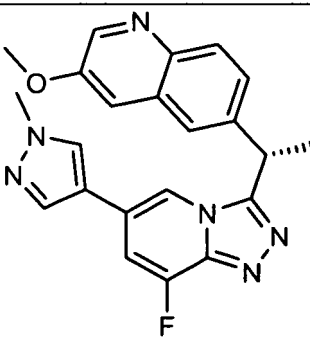
416		372	373
417		372	373
418		443	444
419		403	404
420		407	408

10

20

30

40

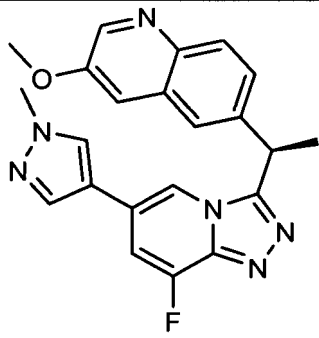
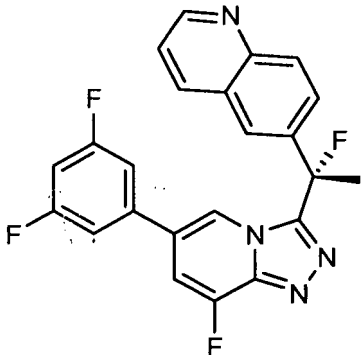
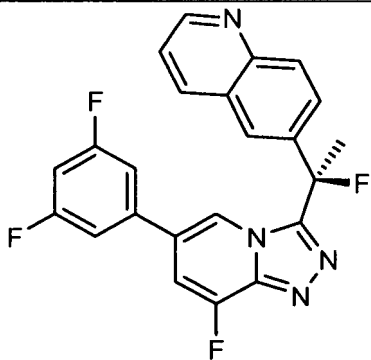
421		419	420
422		419	420
423		434	435
424		434	435
425		402	403

10

20

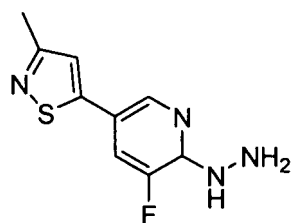
30

40

426		402	403
427		422	423
428		422	423

【0190】

【化26】



1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン

40

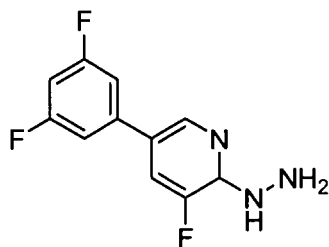
5-クロロ-2,3-ジフルオロピリジン(0.069ml、0.67mmol)、X-Phos(0.045g、0.094mmol)および酢酸パラジウム(II)(0.011g、0.047mmol)を1,4-ジオキサン(0.2M、3.4mL)中で合わせた。反応容器に、3-メチル-5-(トリメチルスタンニル)イソチアゾール(0.53g、2.0mmol)を加え、アルゴンでパージした後、反応物を100℃で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗製物を最少量のDCMに溶解し、MPLC(最初に100%EtOAcで、続いてヘキサン中20%EtOAc一定組成で溶離する)により精製して、2,3-ジフルオロ-5-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリジン(0.139g、収率98%)を黄色固体として得た。1-(4-メチル-6-フェニルピ

50

リダジン-3-イル) ヒドラジンと同様の手順を用いて、2, 3-ジフルオロ-5-(3-メチルイソチアゾール-5-イル) ピリジンを標題化合物に変換した。

【0191】

【化27】



10

1-(5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピリジン-2-イル) ヒドラジン

酢酸パラジウム (II) (0.0375 g、0.167 mmol)、リン酸カリウム (2.13 g、10.0 mmol)、3, 5-ジフルオロフェニルボロン酸 (1.58 g、10.0 mmol)、X-Phos (0.159 g、0.334 mmol) および 5-クロロ-2, 3-ジフルオロピリジン (0.347 ml、3.34 mmol) の混合物を、1, 4-ジオキサン (0.1 M、33.4 mL) および水 (0.3 M、11.0 mL) で希釈し、窒素下 100 °C で 45 分間加熱した。反応物を真空中で濃縮した。濃縮物を水で摩砕し、濾過し、MeCN で濯いだ。粗製の固体をジクロロメタンに溶解し、セライトのプラグ上で濾過して、残留物のパラジウムを廃棄した。物質を最少量の DCM に溶解し、MPLC (ヘキサン中 0-10% EtOAc で溶離する) により精製して、5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 3-ジフルオロピリジンを得た。(S)-6-(1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-3-イル) エチル) キノリンの合成における方法と同様の方法で、物質をヒドラジンに変換した。

20

【0192】

1-(5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピリジン-2-イル) ヒドラジンと同様の方法を用いて、以下の化合物を調製した：

1) 1-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-イル) ヒドラジン

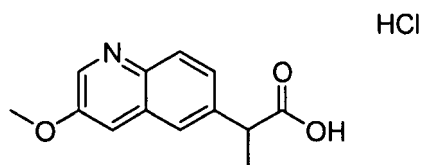
30

1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソチアゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ヒドラジンと同様の方法 (トリメチル-またはトリブチル-スルホニウムのいずれかを用いる) を用いて、以下の化合物を調製した：

1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ヒドラジンおよび 1-(3-フルオロ-5-(3-トリフルオロメチルイソキサゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ヒドラジン。

【0193】

【化28】



HCl

40

2-(3-メトキシキノリン-6-イル) プロパン酸塩酸塩

tert-ブチル 2-(3-メトキシキノリン-6-イル) プロパノエート (0.865 g、3.01 mmol) を EtOAc (0.2 M、15 mL) に溶解し、HCl (g) (0.0915 ml、3.01 mmol) を溶液におよそ 5 分間吹き込んだ。反応容器を密封し、完結するまで室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、2-(3-メトキシキノリン-6-イル) プロパン酸塩酸塩 (0.805 g、収率 99.9%)

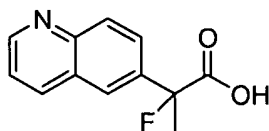
50

をオレンジ固体として得た。

【0194】

【化29】

2.5NaCl



2-フルオロ-2-(キノリン-6-イル)プロパン酸

メチル2-(キノリン-6-イル)プロパノエート(0.868g、4.03mmol)のTHF(1.1M、3.7mL)中溶液に、-78℃でLiHMDS(THF中1M)(5.24mL、5.24mmol)を加えた。反応物を-78℃で約15分間攪拌し、次いでこれにN-フルオロベンゼンスルホンイミド(1.40g、4.44mmol)のTHF溶液(1.0M、4.5mL)を加えた。反応物を2時間かけて-10℃に加熱した。反応物をセライトのプラグを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、次いで濾液を真空中で濃縮した。濃縮物をEtOAcで再度希釈し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄した。次いで水層をEtOAcで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を最少量のDCMに溶解し、MPLC(定組成40%EtOAc:ヘキサンで分離する)により精製して、メチル2-フルオロ-2-(キノリン-6-イル)プロパノエート(0.709g、収率75.4%)を黄色油として得た。

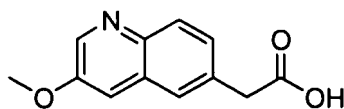
【0195】

対応する酸を合成するために、2-(キノリン-6-イル)プロパン酸の方法と同様の方法で、メチル2-フルオロ-2-(キノリン-6-イル)プロパノエートを鹼化した。

【0196】

【化30】

HCl

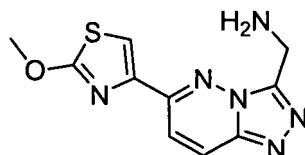


2-(3-メトキシキノリン-6-イル)酢酸塩酸塩

2-(3-メトキシキノリン-6-イル)プロパン酸塩酸塩と同様の方法で、tert-ブチル2-(3-メトキシキノリン-6-イル)アセテートを鹼化した。

【0197】

【化31】



(6-(2-メトキシチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メタンアミン

有機スタンナンとして2-メトキシ-4-(トリブチルスタニル)チアゾールを用い、続いて(6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メタンアミンにて記載した方法と同様にTFAの脱保護を行って、(6-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルジ-tert-ブチルカルバメートと同様の方法で、ジ-tert-ブチルカルボネート前駆物質である((6-(2-メトキシ-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルジ-tert-ブチルカルバメート)を合成した。

【0198】

10

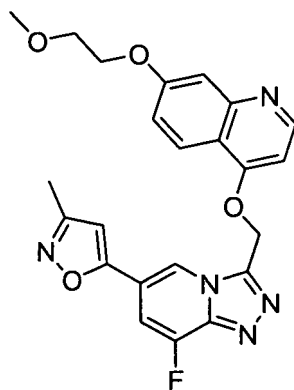
20

30

40

50

【化 3 2】



10

【0 1 9 9】

実施例 4 2 9

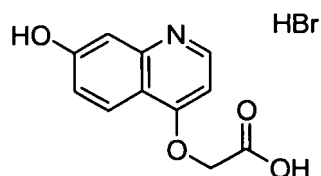
4-((8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

1) 2-(7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)酢酸臭化水素酸塩

【0 2 0 0】

【化 3 3】

20



【0 2 0 1】

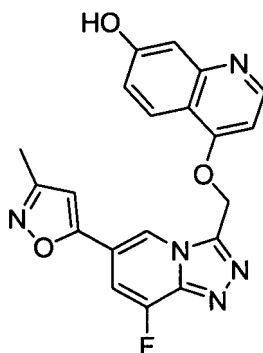
圧力容器に、DCE (0.6 M、7 mL) 中の 2-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)酢酸 (1.00 g、4.29 mmol) を加えた。バイアルを氷浴中で冷却し、溶液に BBr_3 (1.62 mL、17.2 mmol) を加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。多少の出発物が残っている状態で、反応を停止し、DCMで希釈した（発煙のためフード内に維持する）。固体を濾過し、高真空で乾燥させて、薄茶褐色粗製固体（約 1.8 g）を得た。物質をさらには精製せずに使用した。

30

2) 4-((8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン-7-オール

【0 2 0 2】

【化 3 4】



40

【0 2 0 3】

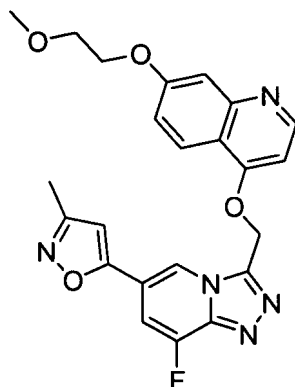
2-(7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)酢酸臭化水素酸塩および 1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジンを用い、一般的方法 A を用いて物質を調製した。

50

3) 4-((8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

【0204】

【化35】



10

【0205】

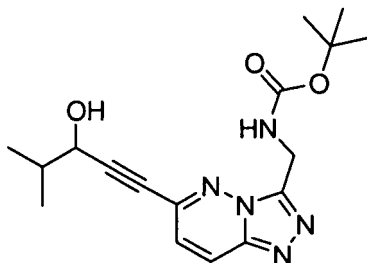
4-((8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン-7-オール (0.110 g、0.28 mmol)、PPh₃ (ポリマー担持: 2.3 mmol/g) (1.2 g、2.8 mmol) および 2-メトキシエタノール (0.11 ml、1.3 mmol) を DCM (11 ml、0.28 mmol) 中で合わせた。混合物を 0℃ に冷却し、DEAD (0.089 ml、0.56 mmol) を滴下添加した。反応物を氷浴から除去し、室温で 1 時間攪拌した。物質を DCM で希釈し、PS-PPh₃ を濾別し、DCM で充分洗浄した。濾液を真空で濃縮した。粗製物を最少量の DCM に溶解し、MPLC (DCM 中 0-100% 90:10:1 の DCM:MeOH:NH₄OH で溶離する) により精製して、4-((8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (0.070 g、収率 55%) を白色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z: 450.0 (M+H)。C₂₃H₂₀FN₅O₄ の精密質量計算値: 449.44

20

30

【0206】

【化36】



40

tert-ブチル (6-(3-ヒドロキシ-4-メチルペンター-1-イニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート

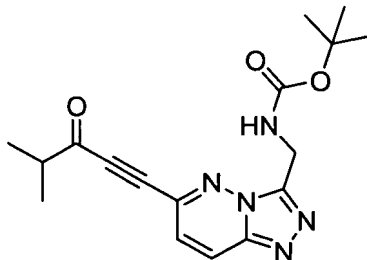
窒素でフラッシュした 15 mL の密封管中、tert-ブチル (6-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート (2.00 g、7.0 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.58 g、0.70 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.34 g、1.8 mmol) を MeCN (70 mL) に希釈した。反応混合物に最初 4-メチルペンター-1-イン-3-オール (3.7 mL、35 mmol) を、続いてトリエチルアミン (25 mL、176 mmol) を加えた。次いで反応物を 50℃ で 7.5 時間加熱した。粗製物を最少量の DCM に溶解し、

50

MPLC (2回) (0-10% MeOH/NH₄OH:DCMで溶離する) により精製して、tert-ブチル (6-(3-ヒドロキシ-4-メチルペンター-1-イニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジシン-3-イル) メチルカルバメート (1.823 g、収率75%) を薄茶褐色固体として得た。

【0207】

【化37】



10

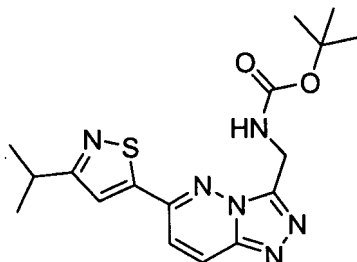
tert-ブチル (6-(4-メチル-3-オキソペンター-1-イニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジシン-3-イル) メチルカルバメート

tert-ブチル (6-(3-ヒドロキシ-4-メチルペンター-1-イニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジシン-3-イル) メチルカルバメート (1.82 g、5.27 mmol) および二酸化マンガン (活性化した) (9.16 g、105 mmol) をDCM (263 mL) に溶解し、室温で2日かけて攪拌した。さらに二酸化マンガン (活性化した) (4.58 g、52.7 mmol) を加え、終夜攪拌を続けた。反応混合物をセライトのプラグ上で濾過し、DCMで洗浄し、真空で濃縮した後、tert-ブチル (6-(4-メチル-3-オキソペンター-1-イニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジシン-3-イル) メチルカルバメート (0.917 g、収率50.7%) を得た。

20

【0208】

【化38】



30

tert-ブチル (6-(3-イソプロピルイソチアゾール-5-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジシン-3-イル) メチルカルバメート

tert-ブチル (6-(4-メチル-3-オキソペンター-1-イニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジシン-3-イル) メチルカルバメート (0.800 g、2.33 mmol) およびヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 (0.263 g、2.33 mmol) の水 (8.0 mL) および1, 4-ジオキサン (8.0 mL) 中水性混合物を、有機出発物質が完全に消費したことが観察されるまで0℃で攪拌した。次いで混合物を固体の炭酸水素ナトリウム (0.196 g、2.33 mmol) で注意深く処理し、続いて1.4 Mヒドロ亜硫酸ナトリウム水溶液 (1.83 mL、2.56 mmol) で処理した。反応物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (40 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。濃縮した粗製物を最少量のDCMに溶解し、MPLC (DCM中0-10% MeOH/NH₄OHで溶離する) により精製して、tert-ブチル (6-(3-イソプロピルイソチアゾール-5-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジシン-3-イル) メチルカルバメート (0.196 g、収率22.5%) を82%純度で得た。MS (ESI 陽イ

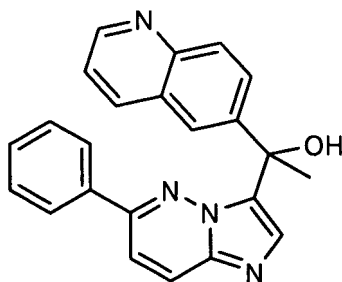
40

50

オン) m/z : 433.0 (M+H)。C₂₁H₂₀N₈O Sの精密質量計算値: 432.51。

【0209】

【化39】



10

【0210】

実施例430

1-(6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(キノリン-6-イル)エタノール

a) N-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド

250 mLのRBフラスコに、キノリン-6-カルボン酸(5.00 g、28.9 mmol)、DCM(100 mL、1554 mmol)、塩化オキサリル(3.79 mL、43.3 mmol)および数滴のDMFを仕込み、室温で2時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をDCM(100 mL、1554 mmol)に溶解し、0℃に冷却し、次いでヒューニツヒ塩基(17.7 mL、101 mmol)およびN-メトキシメタンアミン塩酸塩(2.96 g、30.3 mmol)をゆっくり加えた。混合物を室温で16時間攪拌した(91463-3-1)。混合物をDCM(200 mL)で希釈し、次いで水(250 mL)、飽和NaHCO₃(250 mL)およびブライン(250 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して茶褐色油を得、これを2-6% MeOH/DCMで溶離するMPLCにより精製して、N-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド(5.943 g、収率95.2%)を茶褐色油として得た。

20

b) 1-(キノリン-6-イル)エタノン

250 mLのRBフラスコに、N-メトキシ-N-メチルキノリン-6-カルボキサミド(5.943 g、27.5 mmol)およびTHF(100 mL、1220 mmol)を仕込み、次いで0℃に冷却した。メチルマグネシウムブロミド(18.3 mL、55.0 mmol)を滴下添加し、混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。反応は完全には未結していなかったため、さらにMeMgBr(3 mL)を加え、混合物を終夜攪拌した。次いで混合物を2NのHClを用いて中和し、水層をDCM(200 mL×2)およびEtOAc(200 mL×2)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色油を得た。水層は多少の生成物を含んでいたため、層を濃縮し、次いで最初に水で、次いでMeOHで溶離する逆相C₁₈カラムを通して濾過した。MeOH層を濃縮して黄色油を得、これを有機層からの黄色油と合わせた。合わせた部分を2-6% MeOH/DCMの勾配で溶離するMPLCにより精製した。1-(キノリン-6-イル)エタノン(4.074 g、収率86.6%)を黄色油として単離し、これは放置すると固化した。

30

40

c) 2-ブロモ-1-(キノリン-6-イル)エタノン臭化水素酸塩

250 mLのRBフラスコに、1-(キノリン-6-イル)エタノン(3.82 g、22.3 mmol)および30% HBr/AcOH(45.0 mL)を仕込んだ。臭素(1.14 mL、22.1 mmol)をゆっくり加えた。これを室温で4時間攪拌し、この時点で生成物(少量のジブロム化副生成物を含む)に完全に転化していることが観察された。反応混合物を濾過し、固体をEt₂Oで洗浄して、2-ブロモ-1-(キノリン-6-イル)エタノン臭化水素酸塩(5.6359 g、収率76.3%)を得た。化合物をさらには精製せずに次のステップに使用した。

50

d) (E)-N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン

500 mLのRBフラスコに、6-クロロピリダジン-3-アミン(10.0 g、77.2 mmol)およびジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(206 mL、1544 mmol)を仕込み、還流冷却器を装着し、次いで110℃に3時間加熱し、次いで室温で16時間放置した。沈殿物を濾取した。母液を濃縮して黄色固体を得、これをEtOAcで摩砕し、集めた。固体を合わせて、(E)-N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン(11.81 g、収率82.9%)を白色固体として得た。

e) (6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン 10

100 mLのRBフラスコに、2-ブロモ-1-(キノリン-6-イル)エタノン(0.7011 g、2.80 mmol)、(E)-N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン(0.518 g、2.80 mmol)およびDMF(10.0 mL、129 mmol)を仕込み、還流冷却器を装着し、次いで105℃で3時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次いでMeOHで摩砕して、(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン(0.530 g、1.72 mmol、61%)を茶褐色固体として得た。

f) (6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン 20

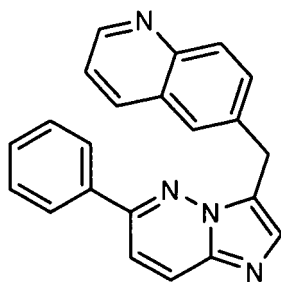
48 mLの密封管に、(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン(0.530 g、1.72 mmol)、フェニルボロン酸(0.314 g、2.58 mmol)、炭酸セシウム(1.68 g、5.15 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.0701 g、0.0858 mmol)、1,4-ジオキサソ(6.31 mL、73.8 mmol)および水(1.11 mL、61.8 mmol)を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで80℃の油浴中に8時間置いた。混合物を濃縮し、次いで水で、続いてMeOH/DCMで摩砕して、(6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノンを赤褐色固体として得た。

g) 1-(6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(キノリン-6-イル)エタノール 30

25 mLのRBフラスコに、(6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン(0.200 g、0.57 mmol)およびTHF(2.00 mL、24 mmol)を仕込み、次いで0℃に冷却した。メチルマグネシウムブロミド(0.76 mL、2.2 mmol)を滴下添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。これを2NのHCl(1 mL)および水(25 mL)で希釈し、次いでDCM(25 mL×2)およびEtOAc(25 mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油を40分かけて2-6%MeOH/DCMで溶離するRedi Sepカラム(40 g)を用いるMPLCにより精製した。1-(6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(キノリン-6-イル)エタノール(0.082 g、収率39%)を黄褐色固体として単離した。MS(ESI陽イオン)m/z: 367 (MH⁺)。C₂₃H₁₈N₄Oの精密質量計算値: 366。

【0211】 40

【化 4 0】



【0 2 1 2】

10

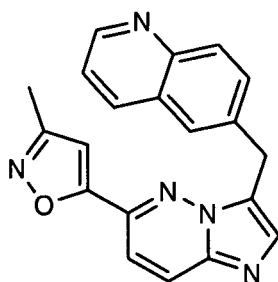
実施例 4 3 1

6-((6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノリン
 10-20 mLのマイクロ波バイアルに、ヒドラジン水和物(0.0312 mL、0.642 mmol)、(6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン(0.150 g、0.428 mmol)、KOH(0.0961 g、1.71 mmol)およびジエチレングリコール(4.09 mL、42.8 mmol)を仕込み、密封し、次いで予め5分間攪拌した後、Personal Chemistryマイクロ波中130℃で20分間置いた。混合物を水(75 mL)で希釈し、次いでDCM(2×75 mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(75 mL)で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して茶褐色固体を得、次いで分取HPLCにより精製して、生成物をギ酸塩として得た。MS(ESI陽イオン)m/z: 337 (MH⁺)。C₂₂H₁₆N₄の精密質量計算値: 336。

20

【0 2 1 3】

【化 4 1】



30

【0 2 1 4】

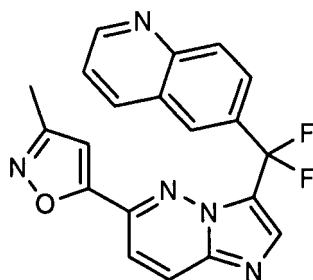
実施例 4 3 2

6-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノリン
 16 mmの試験管に、ヒドラジン水和物(0.0273 mL、0.563 mmol)、(6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン((6-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノンと同様の手順を用いて調製した)
 (0.100 g、0.281 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(0.0406 g、0.422 mmol)および1-ブタノール(0.670 mL、7.32 mmol)を仕込み、密封し、次いで150℃に2時間加熱した(96979-1-1)。混合物を水で希釈し、2NのHClで中和し、次いでDCM(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。6-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノリンを分取HPLCにより精製し、TFA塩として単離した。MS(ESI陽イオン)m/z: 341 (MH⁺)。C₂₀H₁₅N₅Oの精密質量計算値: 341。

40

【0 2 1 5】

【化 4 2】



【0216】

10

実施例 4 3 3

6-(ジフルオロ(6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノリン

25mmの試験管に、2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジン(DFI)(0.24g、1.8mmol)、(6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(キノリン-6-イル)メタノン(0.125g、0.35mmol)およびMeCN(2.00ml、38mmol)を仕込み、密封し、次いで16時間後にさらに2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジン(DFI)(0.24g、1.8mmol)を加えながら、84℃で36時間加熱した。混合物を水(50mL)で希釈し、次いでDCM(2×40mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、茶褐色残留物を得た。これを40分かけてEtOAc中20-50%(90:10:1のDCM:MeOH:NH₄OH混合物)で溶離するRediSepカラム(40g)を用いるMPLCにより精製した。最も純粋なフラクションを集め(これらはまだDFIを含んでいた)、残留物をEtOAcで摩砕し、デカント処理した。6-(ジフルオロ(6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノリンを薄黄色固体として単離した。

20

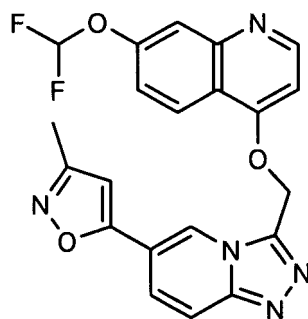
【0217】

MS(ESI陽イオン)m/z:378(MH⁺)。C₂₀H₁₃F₂N₅Oの精密質量計算値:377。

30

【0218】

【化 4 3】



40

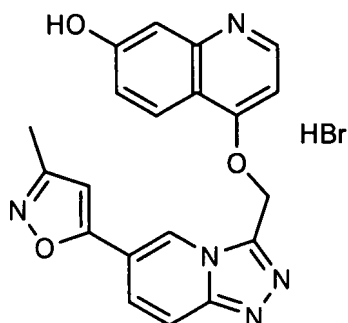
【0219】

実施例 4 3 4

7-(ジフルオロメトキシ)-4-((6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン

【0220】

【化 4 4】



10

1) 4-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン-7-オール臭化水素酸塩。

【0221】

150 mLの管に、7-メトキシ-4-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン(1.44 g、3.72 mmol)およびHBr(30.3 mL、558 mmol)を仕込み、密封し、次いで120℃に5時間置いた。反応混合物を6 NのNaOHで溶液より沈殿物が析出するまで(pH約5)ゆっくり中和し、固体を集めて、4-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン-7-オール臭化水素酸塩を得た。

20

【0222】

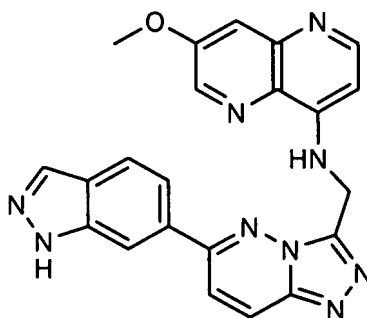
2) 7-(ジフルオロメトキシ)-4-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン。

48 mLの管に、ナトリウム2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(0.15 g、1.0 mmol)、4-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン-7-オール臭化水素酸塩(0.200 g、0.44 mmol)、炭酸セシウム(0.43 g、1.3 mmol)およびDMF(1.7 mL、22 mmol)を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで100℃の油浴中に5時間置いた。反応混合物を濃縮し、次いでDCMおよびクロロホルムで希釈した。これを水、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して茶褐色油を得た。これをHPLCにより精製して、7-(ジフルオロメトキシ)-4-((6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン(0.025 g、収率13%)をギ酸塩として得た。MS(ESI陽イオン)m/z: 424 (MH⁺)。C₂₁H₁₅F₂N₅O₃の精密質量計算値: 423。

30

【0223】

【化 4 5】



40

【0224】

実施例 4 3 5

N-((6-(1H-インダゾール-6-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)キノリン

50

b] ピリダジン-3-イル) メチル) -7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン

a) 6-(3-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ) メチル) -[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) -1H-インダゾール-1-カルボキシレート。管に、N-(6-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチル) -7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン (0.250 g、0.732 mmol)、tert-ブチル 6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インダゾール-1-カルボキシレート (0.378 g、1.10 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.0597 g、0.0732 mmol)、炭酸カリウム (0.303 g、2.19 mmol)、DMF (5.01 ml、64.4 mmol) および水 (1.16 ml、64.4 mmol) を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで 60℃の油浴中に 6 時間置いた。反応混合物を濃縮し、次いで水で摩砕して黒色固体を得た。物質を次のステップに直接使用した。

b) N-(6-(1H-インダゾール-6-イル) -[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチル) -7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン。7-メトキシ-4-(6-(6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メトキシ) キノリンと同様の方法で、標題化合物を調製した。MS (ESI 陽イオン) m/z: 424 (MH⁺)。C₂₂H₁₇N₉O の精密質量計算値: 423。

4-ブロモ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール

250 mL の RB フラスコに、4-ブロモ-1H-ピラゾール (2.00 g、13.6 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (2.35 ml、17.0 mmol)、炭酸セシウム (8.87 g、27.2 mmol) および 1, 4-ジオキサン (40.0 ml、468 mmol) を仕込み、密栓し、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体をジオキサンで洗浄し、次いで濾液を濃縮して、4-ブロモ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール (2.402 g、収率 77.1%) を粗製の油として得た。

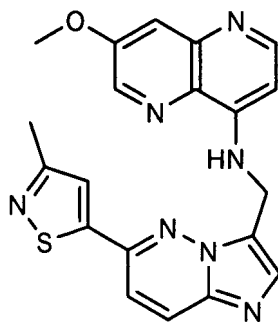
【0225】

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール。

4-ブロモ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾールを出発物とし、1-エチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾールと同様の方法で、標題化合物を調製した。

【0226】

【化 46】



【0227】

実施例 436

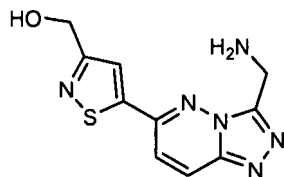
7-メトキシ-N-(6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) メチル) -1, 5-ナフチリジン-4-アミン。

【0228】

7-メトキシ-N-((6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-アミンと同様の方法で、標題化合物を調製した。MS (ESI 陽イオン) m/z : 404 (MH⁺)。C₂₀H₁₇N₇O₃Sの精密質量計算値: 403。

【0229】

【化47】

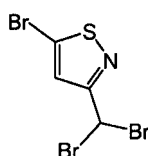


10

(5-(3-(アミノメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)イソチアゾール-3-イル)メタノール。

【0230】

【化48】



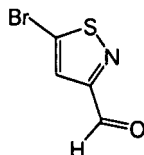
20

1) 5-ブロモ-3-(ジブロモメチル)イソチアゾール。5-ブロモ-3-メチルイソチアゾール (2.15 g, 12 mmol) をジクロロエタン (20 mL) に溶解し、次いでN-ブロモスクシンイミド (4.5 g, 25 mmol) およびAIBN (0.50 g, 3.0 mmol) を加えた。反応混合物を100℃で4時間加熱した。さらにAIBN (0.50 g, 3.0 mmol) および臭素 (0.062 mL, 1.2 mmol) を混合物に加え、100℃で4時間加熱し続けた。N-ブロモスクシンイミド (4.5 g, 25 mmol) およびAIBN (0.50 g, 3.0 mmol) を加え、次いで100℃で4時間加熱し続けた。再度、N-ブロモスクシンイミド (4.5 g, 25 mmol) およびAIBN (0.30 g, 1.8 mmol) を加え、混合物を100℃で4時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下に濃縮した。試料を0-10%酢酸エチル/ヘキサンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-3-(ジブロモメチル)イソチアゾール (2.07 g, 収率51%) を無色液体として得た。

30

【0231】

【化49】



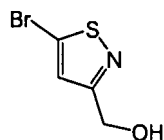
40

2) 5-ブロモイソチアゾール-3-カルバルデヒド。5-ブロモ-3-(ジブロモメチル)イソチアゾール (1.00 g, 3.0 mmol) をDME (10 mL) に溶解し、次いで硝酸銀 (0.56 g, 3.3 mmol) の水 (1.6 mL) 中溶液を加えた。白色沈殿物を生成した。反応混合物を100℃で1.5時間加熱した。さらに水 (1.6 mL) 中の硝酸銀 (0.56 g, 3.3 mmol) を加え、100℃で2.5時間加熱を続けた。反応混合物をTHFで次いで酢酸エチルで洗浄するセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残っている油を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、5-ブロモイソチアゾール-3-カルバルデヒド (0.536 g, 収率94%) を薄黄色油として得た。

【0232】

50

【化50】



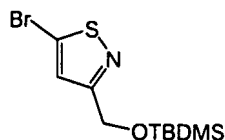
3) (5-ブロモイソチアゾール-3-イル)メタノール。5-ブロモイソチアゾール-3-カルバルデヒド (0.533 g、2.8 mmol) をエタノール (40 mL) に溶解し、次いで水素化ホウ素ナトリウム (0.11 g、2.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム (0.026 g、0.69 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌を続けた。さらに水素化ホウ素ナトリウム (0.11 g、2.8 mmol) をもう一度加え、室温で終夜攪拌を続けた。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、次いで真空下に濃縮した。残った水層を水で希釈し、次いで酢酸エチル (2回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下に濃縮して、(5-ブロモイソチアゾール-3-イル)メタノール (0.430 g、収率80%) をオレンジ色油として得た。

【0233】

MS (ESI 陽イオン) m/z : 194.0 および 196.0 (MH^+)。

【0234】

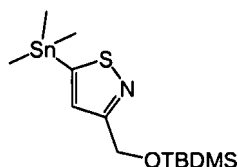
【化51】



4) 5-ブロモ-3-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)イソチアゾール。(5-ブロモイソチアゾール-3-イル)メタノール (0.380 g、1.96 mmol) をDMF (4 mL) に溶解し、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド (0.443 g、2.94 mmol) およびイミダゾール (0.400 g、5.87 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を先の反応物と合わせ、真空下に濃縮した。試料を0-15%酢酸エチル/ヘキサンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-3-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)イソチアゾールを淡黄色液体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 308.0 および 310.0 (MH^+)。

【0235】

【化52】

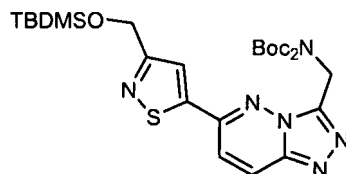


5) 3-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-5-(トリメチルスタニル)イソチアゾール。5-ブロモ-3-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)イソチアゾール (0.100 g、0.324 mmol) をTHF (1 mL) に溶解し、次いで-78℃に冷却し、ヘキサン中1.6Mのn-BuLi (0.223 mL、0.357 mmol) を注射器により滴下添加した。反応混合物は黄色になり、-78℃で45分間攪拌を続けた。THF中1Mトリメチル錫クロリド (0.324 mL、0.324 mmol) を注射器により混合物に滴下添加した。色の変化のないことを観察した。-78℃で1.5時間攪拌を続けた。反応物を-78℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、次いで室温に加温した。混合物を水で希釈し、次いでエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下に濃縮して、3-((tert-ブチル

ジメチルシリルオキシ)メチル)－5－(トリメチルスタンニル)イソチアゾール(0.121g、収率95.1%)を薄黄色液体として得た。

【0236】

【化53】



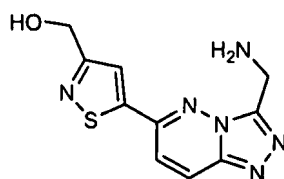
10

6) ビス(1,1-ジメチルエチル)(6-(3-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)－5－イソチアゾリル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルイミドジカルボネート。ビス(1,1-ジメチルエチル)(6-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルイミドジカルボネート(0.200g、0.521mmol)をジオキサン(3mL)に懸濁し、次いで3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)－5－(トリメチルスタンニル)イソチアゾール(0.429g、1.09mmol)、キサントホス(0.0301g、0.0521mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.00585g、0.0261mmol)および水(0.0188ml、1.04mmol)を加えた。反応混合物を100℃で3時間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮した。試料を0-100%酢酸エチルで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ビス(1,1-ジメチルエチル)(6-(3-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)－5－イソチアゾリル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルイミドジカルボネート(0.170g、収率56.6%)を黄色油として得た。MS(ESI陽イオン)m/z: 577.2(MH⁺)。

20

【0237】

【化54】



30

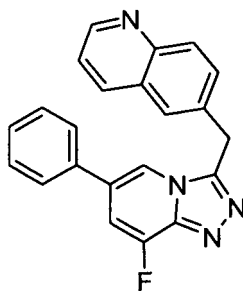
7) (5-(3-(アミノメチル)－[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)イソチアゾール-3-イル)メタノール。ビス(1,1-ジメチルエチル)(6-(3-((1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)－5－イソチアゾリル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルイミドジカルボネート(0.170g、0.29mmol)を酢酸エチル(5mL)に溶解し、次いで塩酸ガスを混合物におよそ5分間吹き込んだ。沈殿物が生成し、室温で1.5時間攪拌を続けた。反応物を真空下に濃縮し、次いで大部分をメタノール(3.5mL)に再度溶解し、水酸化アンモニウム(0.052ml、1.3mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空下に濃縮した。試料を50-100%90:10:1のジクロロメタン/メタノール/NH₄OHで、続いて100%90:10:1のジクロロメタン/メタノール/NH₄OHで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(5-(3-(アミノメチル)－[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)イソチアゾール-3-イル)メタノール(0.066g、収率85%)を白色固体として得た。MS(ESI陽イオン)m/z: 263.0(MH⁺)。

40

【0238】

50

【化 5 5】



【0239】

10

実施例 437

6-(8-フルオロ-6-フェニル-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

1) 6-(6-クロロ-8-フルオロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン。1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジン(500mg、3095 μ mol)およびメチル2-(キノリン-6-イル)アセテート(600mg、2982 μ mol)のHCl(濃、600 μ L、7200 μ mol)中混合物を100℃で20分間加熱した。次いで混合物をマイクロ波中180℃で40分間加熱した。混合物をNaOH(5N、1.5mL)でクエンチし、懸濁液を濾過し、H₂Oで洗浄した。得られた茶褐色固体は主に所望する生成物である。次いで固

20

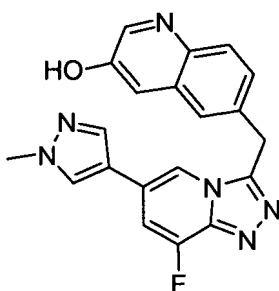
体(105mg)を得た。LCMS(ESI陽イオン):C₂₂H₁₅FN₄の計算値:354.1、実測値:355.2(M+1)。

2) 6-(8-フルオロ-6-フェニル-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン。Pd(OAc)₂(6.46mg、28.8 μ mol)、リン酸カリウム(367mg、1727 μ mol)、フェニル硼酸(211mg、1727 μ mol)、ジシクロヘキシル(2-(2,4,6-トリイソプロピルシクロヘキサ-1,3-ジエニル)フェニル)ホスフィン(27.6mg、57.6 μ mol)および6-(6-クロロ-8-フルオロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン(180mg、576 μ mol)のジオキサン(6mL)-H₂O(2mL)中混合物を、窒素下100℃に20時間加熱した。混合物を室温に冷却し、H₂OとCH₂Cl₂との間で分配した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をDCM中MeOH(0-5%)を用いるシリカ上で精製して、ピンク色固体を得た。この固体をヘキサン-EtOAc-DCM(熱)で摩砕して、茶褐色

30

【0240】

【化 5 6】



40

【0241】

実施例 438

6-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン-3-オール。

50

【0242】

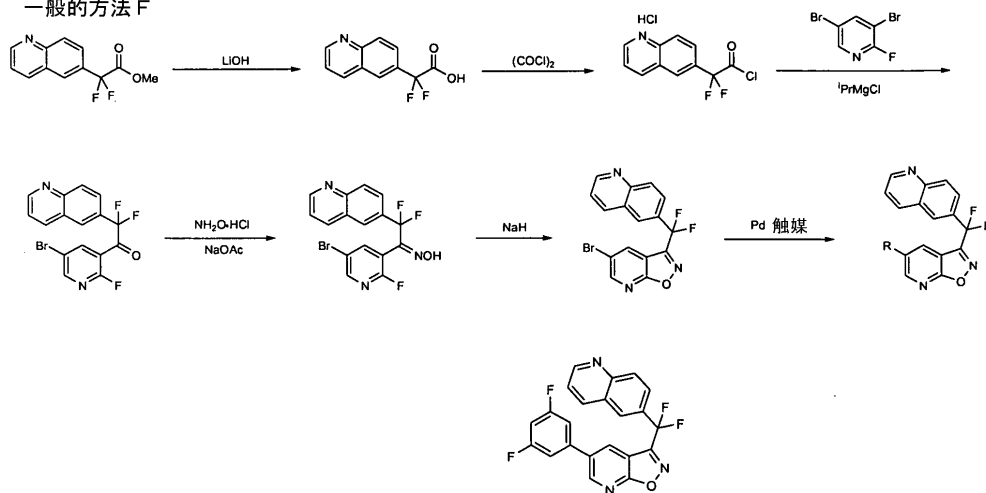
粗製の6-((6-クロロ-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-3-メトキシキノリン(200mg、584 μ mol)、1-メチル-4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(600mg、2884 μ mol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(24mg、29 μ mol)およびNa₂CO₃(500mg、4717 μ mol)のDME(7mL)-H₂O(5mL)中混合物を、窒素下100℃で加熱した。終夜後、泥状物をDMSO(10mL)で処理し、濾過した。DMSO溶液をHPLC(10-60%/10分)上で精製した。生成物フラクションをトルエンを用いて濃縮乾固した。次いで固体をMeOH-ヘキサン(1:2)で摩砕して、茶褐色粉末(60mg)を得た。LCMS(ESI陽イオン):C₂₀H₁₅FN₆Oの計算値:374.1、実測値375.1(M+1)。

10

【0243】

【化57】

一般的方法F



20

【0244】

実施例439

6-((5-(3,5-ジフルオロフェニル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン

30

1) 2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)酢酸。メチル2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)アセテート(2.0g、8.4mmol)のジオキサン(4mL)および水(12mL)中溶液に、水酸化リチウム1水和物(0.53g、12mmol)を加えた。50℃で30分間攪拌した後、溶液を2.0NのHClでpH4にした。溶液を濃縮し、凍結乾燥器で終夜乾燥して、生成物をオレンジ色固体として得た。MSm/z=224.0[M+1]

2) 2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)アセチルクロリド塩酸塩。2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)酢酸(1.9g、8.4mmol)のジクロロメタン(16mL)中懸濁液に、塩化オキサリル(7.4mL、84mmol)を加えた。混合物を45℃で1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた濾液を濃縮して、生成物をオレンジ色油として得た。(1.8g、ステップ1および2を合わせて73%)。

40

3) 1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノン。3,5-ジブロモ-2-フルオロピリジン(3.1g、12mmol)の無水THF(12mL)中溶液に、アルゴン下イソプロピルマグネシウムクロリド(THF中2.0M、6.0mL、12mmol)を加えた。溶液を室温で10分間攪拌し、次いでカニューレにより2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)アセチルクロリド塩酸塩(1.8g、6.1mmol)の無水THF(20mL)中溶液に-78℃で加えた。溶液を1時間かけて-40℃に上げ、次いで0℃で1時間攪拌

50

した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。MPLC（ヘキサン中20から80%酢酸エチルの勾配で溶離した）により精製して、生成物を黄褐色固体として得た。（0.90g、38%）。

4) 1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノンオキシム。圧力容器に、酢酸（20mL）中のヒドロキシルアミン塩酸塩（1.6g、24mmol）、酢酸ナトリウム（2.9g、35mmol）および1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノン（0.90g、2.4mmol）を加えた。懸濁液を密封し、100℃で15分間攪拌し、次いで濃縮し、水で摩砕し、濾過した。得られた固体をMPLC（ジクロロメタン中0-10%メタノールの勾配で溶離した）により精製して、生成物をベージュ色固体として得た（0.59g、63%）。MS m/z = 396.0 [M+1]⁺

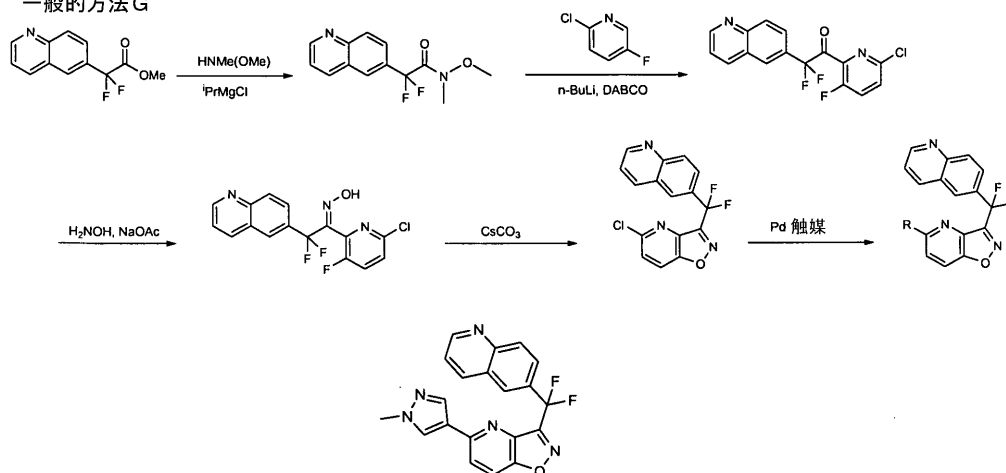
5) 6-((5-ブロモイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン。1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノンオキシム（0.59g、1.5mmol）の無水THF（10mL）中溶液に、0℃で水素化ナトリウム（0.090g、2.3mmol）を加えた。10分後、溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させた。MPLC（ヘキサン中20-50%酢酸エチルの勾配で溶離した）により精製して、生成物を白色固体として得た（0.39g、70%）。MS m/z = 377.0 [M+1]⁺ C₁₆H₈BrF₂N₃Oの計算値：376.2

6) 6-((5-(3,5-ジフルオロフェニル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン。圧力容器に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物（0.0076g、0.0093mmol）、炭酸セシウム（0.13g、0.40mmol）、6-((5-ブロモイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン（0.050g、0.13mmol）および3,5-ジフルオロフェニルボロン酸（0.031g、0.020mmol）をDMF（1.0mL）水（0.25mL）に加えた。容器をアルゴンでパージし、密封し、80℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、水で摩砕し、濾過し、得られた沈殿物をMPLC（ヘキサン中20から50%酢酸エチルの勾配で溶離した）により精製して、生成物を白色固体として得た（27mg、53%）。

【0245】

【化58】

一般的方法G



【0246】

実施例440

6-((ジフルオロ(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

1) 2, 2-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチル-2-(キノリン-6-イル)アセトアミド。N-メトキシメタンアミン塩酸塩 (3.7 g、38 mmol) およびメチル 2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)アセテート (6.0 g、25 mmol) の無水 THF (30 mL) 中溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (2.0 M、38 mL、76 mmol) を -20°C で加えた。30 分後、反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させた。MPLC (ヘキサン中 10 から 70 % 酢酸エチルの勾配で溶離した) により精製して、生成物をオレンジ色固体として得た。MS $m/z = 267.2 [M+1]^+$ 。

2) 1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノン。n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、3.70 mL、9.25 mmol) を、DABCO (1.04 g、9.25 mmol) の Et₂O (46 mL) 中攪拌溶液に -78°C で加えた。反応混合物を -20°C で 1 時間攪拌し、次いで -78°C で再度冷却した。Et₂O (5 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロピリジン (0.939 mL、9.25 mmol) を加えた。 -78°C で 1 時間攪拌を続けた。Et₂O (20 mL) 中の 2, 2-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチル-2-(キノリン-6-イル)アセトアミド (2.24 g、8.41 mmol) をカヌーレにより加えた。反応混合物を -78°C で 70 分間攪拌した。冷却浴を氷/水浴に置き換えた。 0°C で 10 分間攪拌した後、反応混合物を水でクエンチした。水層を EtOAc と DCM/MeOH (9/1) とで抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。MPLC (ヘキサン/EtOAc: 100/0 から 40/60) により精製して、

10

20

標題化合物 (2.27 g、収率 80%) を得た。

3) 1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノンオキシム。压力容器に、酢酸 (15 mL) 中の 1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノン (1.0 g、3.0 mmol)、酢酸ナトリウム (3.7 g、45 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.1 g、30 mmol) を加えた。容器を密封し、懸濁液を 100°C で 20 分間攪拌した。続いて濃縮し、水で摩砕し、白色沈殿物を濾取した。MPLC (ジクロロメタン中 0-10 % メタノールで溶離した) により固体を精製して、生成物を白色固体として得た (0.85 g、82%)。MS $m/z = 352.0 [M+1]^+$ 。

30

4) 6-(5-クロロイソオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)ジフルオロメチルキノリン。压力容器に、無水 DMF (1 mL) 中の 1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノンオキシム (0.050 g、0.14 mmol) および炭酸セシウム (0.14 g、0.43 mmol) を加えた。 80°C で 30 分間攪拌した後、溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、MPLC (ヘキサン中 10 から 50 % 酢酸エチルの勾配で溶離した) により精製して、生成物を白色固体として得た (35 mg、74%)。MS $m/z = 332.2 [M+1]^+$ 。C₁₆H₈ClF₂N₃O の計算値: 331.7。

5) 6-(ジフルオロ (5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)メチル)キノリン。压力容器に、DMF (2 mL) および水 (0.5 mL) 中の 6-(5-クロロイソオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)ジフルオロメチルキノリン (0.10 g、0.30 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.012 g、0.015 mmol)、炭酸セシウム (0.29 g、0.90 mmol) および 1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.094 g、0.45 mmol) を加えた。容器をアルゴンでパージし、密封し、 80°C で 40 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させた。MPLC (ジクロロメタン中 0 から 10 % メタノールの勾配で溶離した) により精製して、生成物を薄黄色固体として得た (45 mg、40%)。MS m/z

40

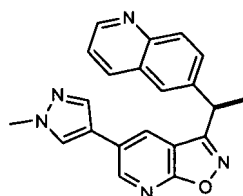
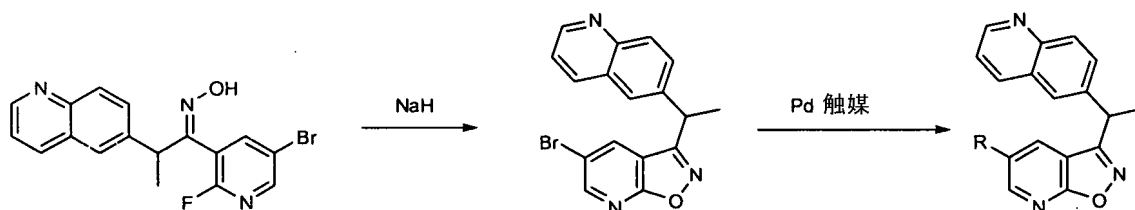
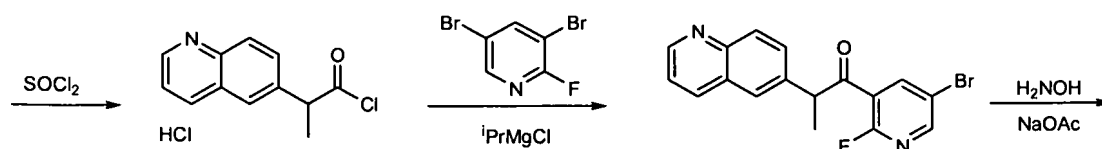
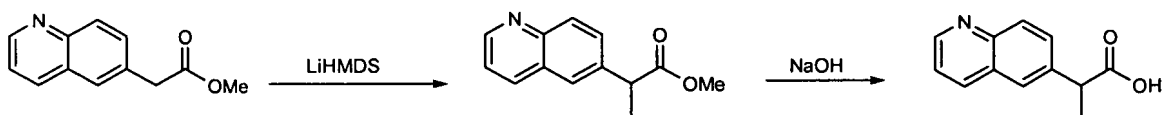
50

= 378.2 [M+1]⁺ C₂₀H₁₃F₂N₅O の計算値: 377.3。

【0247】

【化59】

一般的方法H



【0248】

実施例441

6-((R)-1-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾロ [5, 4-b] ピリジン-3-イル) エチル) キノリン

1) メチル 2-(キノリン-6-イル) プロパノエート。メチル 2-(キノリン-6-イル) アセテート (7.0 g、35 mmol) の無水 THF (70 mL) 中溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル) アミド (THF 中 1.0 M、35 mL、35 mmol) およびヨウ化メチル (2.2 mL、35 mmol) の無水 THF (1 mL) 中溶液を -78 °C で加えた。アセトン中のドライアイスを除き、混合物を 35 分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム (30 mL) でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、MPLC (ヘキサン中 10 から 30 % 酢酸エチルの勾配で溶離した) により精製して、生成物を薄黄色油として得た (6.5 g、87 %)。

2) 2-(キノリン-6-イル) プロパン酸。メチル 2-(キノリン-6-イル) プロパノエート (1.4 g、6.5 mmol) のメタノール (7 mL) および水 (1.5 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (6 N、2.7 mL、16 mmol) を加え、溶液を 50 °C で 1 時間攪拌した。溶液を濃縮し、2.0 N の HCl を用いて pH 4 にし、生成物を濾過により白色固体として単離した (0.94 g、72 %)。

3) 2-(キノリン-6-イル) プロパノイルクロリド塩酸塩。2-(キノリン-6-イル) プロパン酸 (0.73 g、3.6 mmol) の無水ジクロロメタン (15 mL) 中懸

10

20

30

40

50

濁液に、塩化チオニル（1.3 mL、18 mmol）を加え、溶液を室温で10分間攪拌した。溶液を濃縮して、生成物をオレンジ色固体として得た。

4) 1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(キノリン-6-イル)プロパン-1-オン。3, 5-ジブロモ-2-フルオロピリジン（2.4 g、9.3 mmol）の無水THF（10 mL）中溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（THF中2.0 M、4.7 mL、9.3 mmol）を加え、室温で10分間攪拌した。溶液をカヌーレにより2-(キノリン-6-イル)プロパノイルクロリド塩酸塩（0.79 g、3.1 mmol）の無水THF（10 mL）中溶液に-78℃で加え、合わせた反応混合物を1時間かけて-40℃に上げた。混合物を-40℃でさらに90分間攪拌し、次いで飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、MPLC（ヘキサン中10-80%酢酸エチルの勾配で溶離した）により精製して、生成物を黄色油として得た（0.60 g、54%）。

5) 1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(キノリン-6-イル)プロパン-1-オンオキシム。圧力バイアルに、酢酸（10 mL）中の酢酸ナトリウム（2.0 g、24 mmol）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（1.1 g、16 mmol）および1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(キノリン-6-イル)プロパン-1-オン（0.58 g、1.6 mmol）を加えた。バイアルを密封し、100℃で1時間攪拌し、次いで濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、MPLC（ジクロロメタン中0-10%メタノールで溶離した）により精製して、生成物を黄褐色油として得た（0.50 g、83%）。

6) 6-(1-(5-ブロモイソオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン。1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(キノリン-6-イル)プロパン-1-オンオキシム（0.58 g、1.6 mmol）のTHF（15 mL）中溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中60%、0.093、2.3 mmol）を0℃で加えた。溶液を0℃で10分間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、MPLC（ヘキサン中10から50%酢酸エチルの勾配で溶離した）により精製して、生成物を無色油として得た（0.10 g、19%）。MS m/z = 354.0 [M+1]⁺。C₁₇H₁₂BrN₃Oの計算値：354.2

7) 6-((R)-1-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン。圧力バイアルに、DMF（2.5 mL）および水（0.5 mL）中の6-(1-(5-ブロモイソオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン（0.09 g、0.25 mmol）、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物（0.010 g、0.013 mmol）、炭酸セシウム（0.25 g、0.76 mmol）および1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（0.079 g、0.38 mmol）を加えた。容器をアルゴンでフラッシュし、密封し、90℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、水中で摩砕し、茶褐色固体を濾取した。MPLC（10から50%酢酸エチルの勾配で溶離した）により精製して、生成物のラセミ体混合物を得た。所望のエナンチオマー（>99% ee）をSFCにより得た。MS m/z = 356.2 [M+1]⁺ C₂₁H₁₇N₅Oの計算値：355.4

【0249】

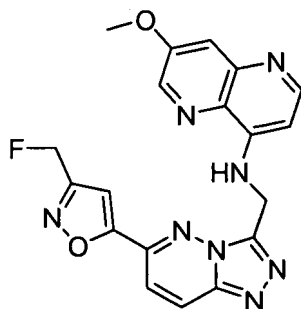
10

20

30

40

【化 6 0】



10

【0 2 5 0】

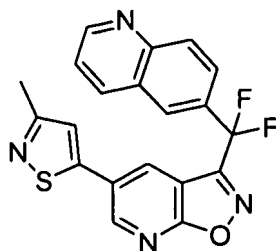
実施例 4 4 2

N-((6-(3-(フルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン：(5-(3-((7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)イソオキサゾール-3-イル)メタノール (0.080 g、0.20 mmol) の無水ジクロロメタン (3 mL) 中懸濁液に、アルゴン下 0℃ でデオキシフルオール (0.10 mL、0.060 mmol) を加えた。溶液を室温に 1 時間かけてし、さらに 3 時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、15 分間撹拌し、茶褐色ゴム状物を濾取した。MPLC (ジクロロメタン中 0 から 10% メタノールの勾配で溶離した) により精製して、生成物を灰白色固体として得た (9.0 mg、11%)。MS m/z = 407.2 [M+1]⁺。C₁₉H₁₅FN₈O₂ の計算値：406.4

20

【0 2 5 1】

【化 6 1】



30

【0 2 5 2】

実施例 4 4 3

6-(ジフルオロ(5-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)イソオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン
 圧力バイアルに、無水 DMF (5 mL) 中の 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル (9.3 mg、0.013 mmol)、6-(5-ブromoイソオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン (0.10 g、0.27 mmol)、3-メチル-5-(トリメチルスタンニル)イソチアゾール (0.14 g、0.53 mmol) および Pd₂(dba)₃ (12 mg、0.013 mmol) を加えた。容器をアルゴンでパージし、密封し、80℃ で 90 分間撹拌した。混合物を濃縮し、MPLC (ヘキサン中 10 から 50% 酢酸エチルの勾配で溶離した) により精製して、生成物を薄黄色固体として得た。MS m/z = 395.0 [M+1]⁺ C₂₀H₁₂F₂N₄O S の計算値：394.4。

40

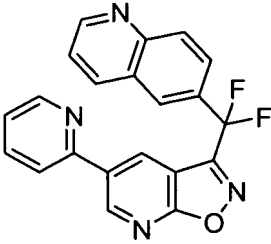
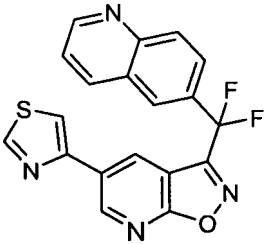
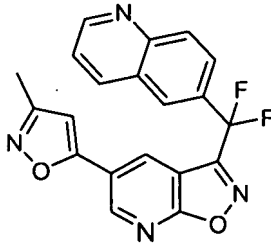
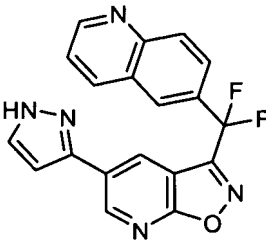
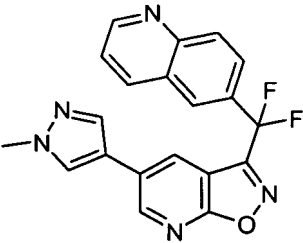
【0 2 5 3】

6-(ジフルオロ(5-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)イソオキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリンと同様の方法を用いて、以下の実施例化合物 444-448 を調製した：

【0 2 5 4】

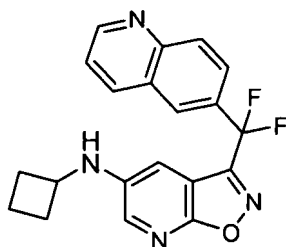
50

【表 4】

実施例	構造	分子量	質量 実測値
444		374	375
445		380	381
446		378	379
447		363	364
448		377	378

【 0 2 5 5 】

【化 6 2】



【0 2 5 6】

実施例 4 4 9

10

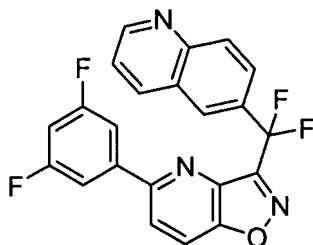
N-シクロブチル-3-(ジフルオロ(キノリン-6-イル)メチル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-5-アミン

圧力バイアルに、トルエン(3 mL)中のナトリウムtert-ブトキシド(38 mg、0.40 mmol)、キサントホス(0.12 g、0.20 mmol)、Pd₂(dba)₃(61 mg、0.066 mmol)、6-((5-ブロモイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン(0.10 g、0.27 mmol)およびシクロブタンアミン(0.025 mL、0.29 mmol)を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、セライトを通して濾過した。MPLC(ヘキサン中10から50%酢酸エチルの勾配で溶離した)により濾液を精製して、生成物を黄色油として得た(5.1 mg、5%)。MS m/z = 367.0 [M+1]⁺ C₂₀H₁₆F₂N₄Oの計算値: 366.4

20

【0 2 5 7】

【化 6 3】



30

【0 2 5 8】

実施例 4 5 0

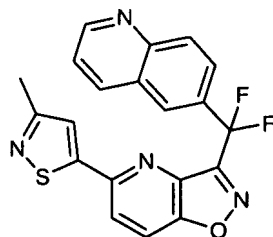
6-((5-(3,5-ジフルオロフェニル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン

圧力容器に、無水DMF(5 mL)および水(1 mL)中の炭酸セシウム(0.61 g、1.9 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(26 mg、0.031 mmol)、1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)エタノンオキシム(0.26 g、0.63 mmol)および3,5-ジフルオロフェニル硼酸(0.15 g、0.94 mmol)を加えた。混合物をアルゴンでフラッシュし、密封し、80℃で1時間攪拌した。懸濁液を濃縮し、水で摩砕し、濾過して、黄褐色固体を得、これをMPLC(ヘキサン中20から50%酢酸エチルの勾配で溶離した)により精製して、生成物を白色固体として得た(23 mg、9%)。MS m/z = 410.0 [M+1]⁺ C₂₂H₁₁F₄N₃Oの計算値: 409.3。

40

【0 2 5 9】

【化 6 4】



【0260】

10

実施例 4 5 1

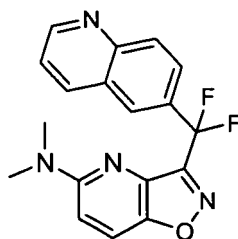
6-(ジフルオロ(5-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)イソオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン

5-プロモ-3-メチルイソチアゾール(0.19 g、1.1 mmol)の無水THF(3 mL)中溶液に、-40℃でイソプロピルマグネシウムリチウムクロリド(THF中1.0 M、1.5 mL、1.5 mmol)を加えた。混合物を-40℃で20分間攪拌し、続いて塩化亜鉛(THF中0.5 M、3.1 mL、1.6 mmol)を加えた。混合物を室温にし、30分間攪拌し、続いてQ-Phos(0.12 g、0.17 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.097 g、0.110 mmol)、6-(5-クロロイソオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチルキノリン(0.10 g、0.30 mmol)および無水ジメチルアセトアミド(3.5 mL)を加えた。混合物を50℃で90分間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、MPLC(ヘキサン中10から50%酢酸エチルの勾配で溶離した)により精製し、次いでHPLC(水中15から90%アセトニトリルの勾配で溶離した)により精製して、生成物を白色固体として得た(4.2 mg、3%)。MS m/z = 395.2 [M+1]⁺ C₂₃H₁₅F₂N₃Oの計算値: 394.4。

20

【0261】

【化 6 5】



30

【0262】

実施例 4 5 2

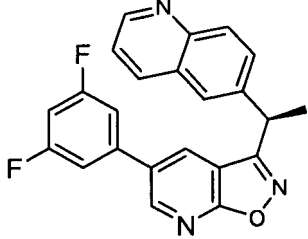
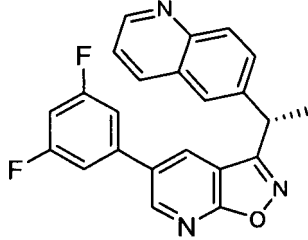
3-(ジフルオロ(キノリン-6-イル)メチル)-N,N-ジメチルイソオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-アミン

マイクロ波バイアルに、エタノール(3 mL)中のジメチルアミン(THF中2.0 M、0.75 mL、1.5 mmol)および、6-(5-クロロイソオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチルキノリン(0.10 g、0.30 mmol)を加えた。混合物をマイクロ波照射下140℃で2時間攪拌し、次いで濃縮し、MPLC(ヘキサン中10から50%酢酸エチルの勾配で溶離した)により精製して、生成物を薄黄色固体として得た(87 mg、85%)。MS m/z = 341.2 [M+1]⁺ C₁₈H₁₄F₂N₄Oの計算値: 340.3。

40

【0263】

【表 5】

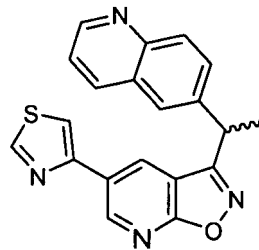
実施例	構 造	分子 量	質量 実測値	方 法
453		387	388	H
454		387	388	H

10

20

【 0 2 6 4 】

【化 6 6】



30

【 0 2 6 5 】

実施例 4 5 5

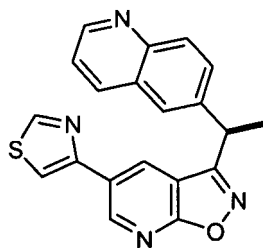
6-（1-（5-（チアゾール-4-イル）イソオキサゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-3-イル）エチル）キノリン

圧力容器に、無水DMF（3mL）中の2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル（12mg、0.42mmol）、6-（1-（5-ブロモイソオキサゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-3-イル）エチル）キノリン（0.10g、0.28mmol）および4-（トリブチルスタンニル）チアゾール（0.16g、0.42mmol）を加えた。バイアルをアルゴンでフラッシュし、密封し、90℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、MPLC（ジクロロメタン中0から10%メタノールの勾配で溶離した）により精製して、生成物を灰白色固体として得た。MSm/z=359.0〔M+1〕⁺C₂₀H₁₄N₄O Sの計算値：358.4。

40

【 0 2 6 6 】

【化 6 7】



【0 2 6 7】

実施例 4 5 6

10

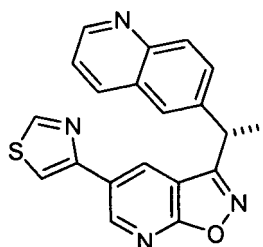
6-((R)-1-(5-(チアゾール-4-イル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン

圧力容器に、無水DMF(3mL)中の2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(12mg、0.42mmol)、6-(1-(5-ブロモイソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン(0.10g、0.28mmol)、4-(トリブチルスタンニル)チアゾール(0.16g、0.42mmol)を加えた。バイアルをアルゴンでフラッシュし、密封し、90℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、MPLC(ジクロロメタン中0から10%メタノールの勾配で溶離した)により精製して、ラセミ体生成物を灰白色固体として得た。所望のエナンチオマー(>99%ee)をSFCにより得た。MSm/z=359.0[M+1]⁺C₂₀H₁₄N₄OSの計算値:358.4

20

【0 2 6 8】

【化 6 8】



30

【0 2 6 9】

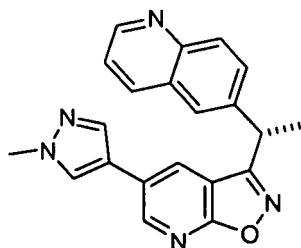
実施例 4 5 7

6-((S)-1-(5-(チアゾール-4-イル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン

6-((R)-1-(5-(チアゾール-4-イル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリンと同様の方法により調製した。MSm/z=359.0[M+1]⁺C₂₀H₁₄N₄OSの計算値:358.4。

【0 2 7 0】

【化 6 9】



40

【0 2 7 1】

実施例 4 5 8

6-((S)-1-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリン

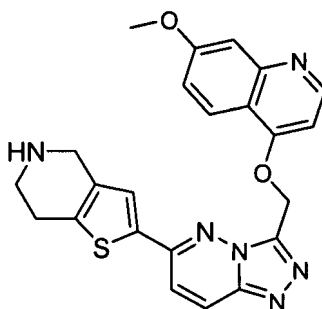
50

6-((R)-1-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-3-イル)エチル)キノリンと同様の方法により調製した。

MSm/z = 356.2 [M+1]⁺ C₂₁H₁₇N₅O の計算値: 355.4

【0272】

【化70】



10

【0273】

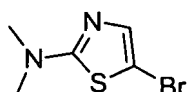
実施例459

7-メトキシ-4-((6-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メトキシ)キノリン

tert-ブチル 2-(3-((7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (0.27 g, 0.50 mmol) の溶液 (一般的方法Aに従って調製した) に、トリフルオロ酢酸 (0.77 mL, 10 mmol) を加えた。混合物を室温で90分間攪拌し、次いで濃縮し、メタノール中2.0 Mアンモニアに溶解し、MPLC (ジクロロメタン中0から10%メタノールの勾配で溶離した) により精製して、生成物をピンク色固体として得た。MSm/z = 445.0 [M+1]⁺ C₂₃H₂₀N₆O₂S の計算値: 444.51。

【0274】

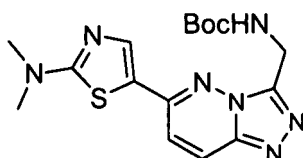
【化71】



5-ブロモ-N,N-ジメチルチアゾール-2-アミン: マイクロ波バイアルに、エタノール (10 mL) 中のN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.72 mL, 4.1 mmol)、2,5-ジブロモチアゾール (1.00 g, 4.1 mmol) およびジメチルアミン (水中40%, 0.52 mL, 4.1 mmol) を加えた。バイアルを密封し、マイクロ波照射下140℃で1時間攪拌し、次いで濃縮し、MPLC (ヘキサン中0-50%酢酸エチルの勾配で溶離した) により精製して、生成物を白色結晶性固体として得た (0.25 g, 29%)。

【0275】

【化72】



tert-ブチル (6-(2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート: 5-ブロモ-N,N-ジメチルチアゾール-2-アミン (0.73 g, 3.53 mmol) の無水THF (9 mL) 中溶液に、-40℃でイソプロピルマグネシウムリチウムクロリド (TH

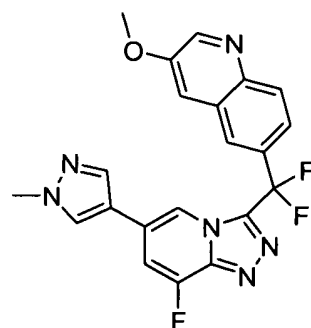
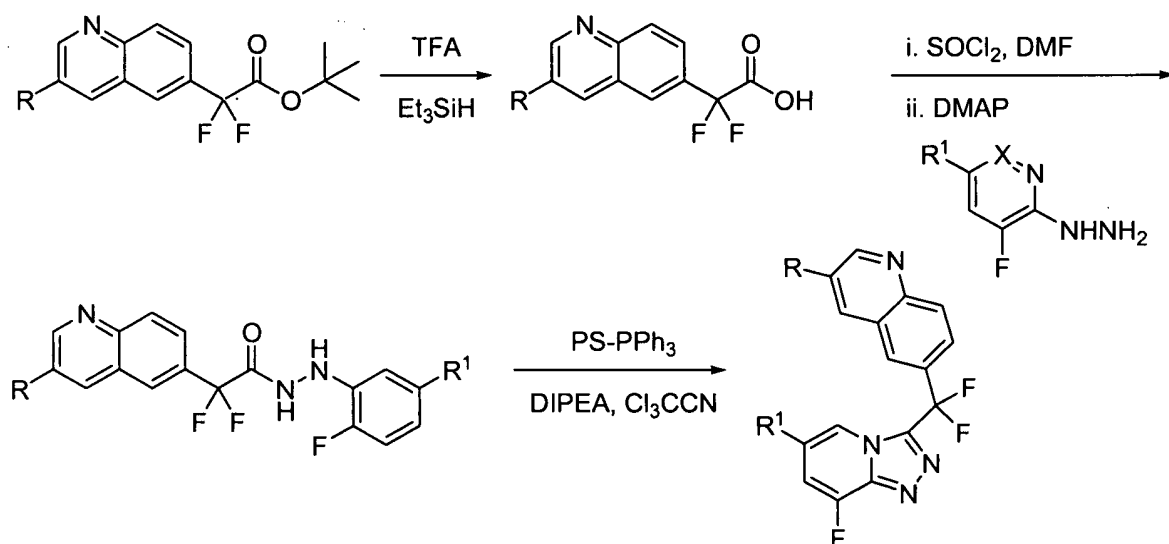
50

F 中 1.0 M、4.8 mL、4.8 mmol) を加えた。溶液を 20 分間攪拌し、続いて塩化亜鉛 (THF 中 0.5 M、10 mL、5.2 mmol) を滴下添加した。混合物を室温にし、30 分間攪拌し、続いてジメチルアセトアミド (12 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.32 g、0.35 mmol)、Q-Phos (0.34 g、0.56 mmol) および tert-ブチル (6-クロロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イル) メチルカルバメート (0.29 g、1.0 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 2 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウムでクエンチし、MPLC クロマトグラフィー (DCMF 中 0 から 10 % (1 : 10 : 90 の $\text{NH}_4\text{OH} : \text{MeOH} : \text{DCM}$) の勾配で溶離した) により精製して、生成物を薄オレンジ色固体として得た (0.27 g、71 %)。

【0276】

【化73】

一般的方法 I



【0277】

実施例 460

6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メチル)-3-メトキシキノリン

【0278】

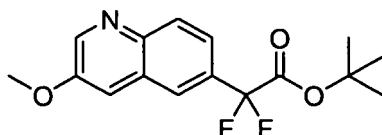
10

20

30

40

【化 7 4】

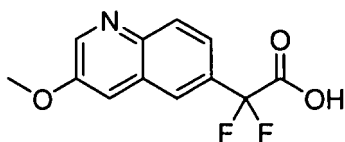


1) tert-ブチル 2, 2-ジフルオロ-2-(3-メトキシキノリン-6-イル) アセテート。メチル 2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル) アセテートの合成にて報告した手順と同様の方法で、tert-ブチル 2-(3-メトキシキノリン-6-イル) アセテートから標題化合物を調製した。

10

【0 2 7 9】

【化 7 5】

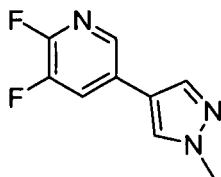


2) 2, 2-ジフルオロ-2-(3-メトキシキノリン-6-イル) 酢酸。200 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル 2, 2-ジフルオロ-2-(3-メトキシキノリン-6-イル) アセテート (5.06 g、16 mmol) を、次いで CH_2Cl_2 を、次いで トリフルオロ酢酸 (16 mL、213 mmol) を、続いてトリエチルシラン (6.5 mL、41 mmol) を仕込んだ。LCMS により出発物が消失しているのを示すまで、溶液を室温で 2 時間維持した。溶液を濃縮し、高真空に 40 時間供して、2, 2-ジフルオロ-2-(3-メトキシキノリン-6-イル) 酢酸 4.1 g (収率 99%) を茶褐色固体として得た。物質は引き続くステップに使用するために十分な純度であった。

20

【0 2 8 0】

【化 7 6】



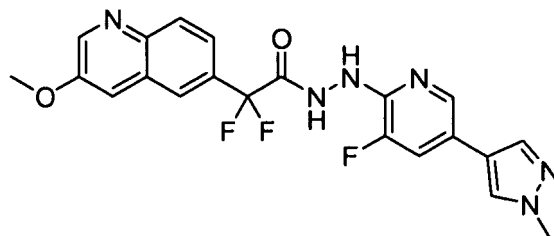
30

3) 2, 3-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン。密封可能なフラスコに、5-クロロ-2, 3-ジフルオロピリジン (1.541 g、10.3 mmol)、酢酸パラジウム(ii) (0.116 g、0.515 mmol)、リン酸三カリウム (6.56 g、30.9 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.57 g、12.4 mmol) および X-Phos (0.491 g、1.03 mmol) を仕込んだ。フラスコをセプタム製のキャップで密封し、次いでジオキサン (20 mL) および H_2O (2 mL) を加えた。得られた混合物を N_2 で 10 分間スパージし、次いで 100 °C で 2 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、次いで濃縮し、溶離液 99:1 ヘキサン: EtOAc から 60:40 ヘキサン: EtOAc 勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2, 3-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン (1.78 g、収率 88.5%) を無色フィルムとして得た。LRMS (ESI) m/z $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3$ (M+H) の計算値 197.1、実測値 197.4。

40

【0 2 8 1】

【化 77】



4) 2, 2-ジフルオロ-N'-(2-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-(3-メトキシキノリン-6-イル)アセトヒドラジド。

10

丸底フラスコに、2, 2-ジフルオロ-2-(3-メトキシキノリン-6-イル)酢酸 (389 mg、1536 μmol) および DMF (8 mL) を仕込んだ。溶液を 0℃ に冷却し、塩化チオニル (224 μl 、3073 μmol) を加え、得られた溶液を 0℃ で 1 時間維持した。次いでトリエチルアミン (641 μl 、4609 μmol) を注射器により加え、続いて 1-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン (382 mg、1844 μmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (18.8 mg、154 μmol) の両方を固体として加えた。不均一溶液を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温に加温し、18 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) でクエンチし、得られた混合物を CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を (50℃ に加熱しながら) 濃縮し、残留物を SiO₂ クロマトグラフィー溶媒系 (CH₂Cl₂:MeOH 99%:1% 勾配 90:10 の CH₂Cl₂) により精製して、2, 2-ジフルオロ-N'-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-2-(3-メトキシキノリン-6-イル)アセトヒドラジド (225 mg、収率 33.1%) を茶褐色非晶性固体として得た。

20

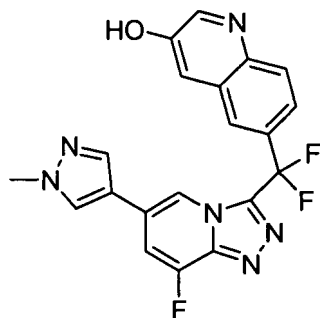
5) 6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-3-メトキシキノリン。密封可能なマイクロ波バイアルに、2, 2-ジフルオロ-N'-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-2-(3-メトキシキノリン-6-イル)アセトヒドラジド (225 mg、509 μmol) およびポリマー担持トリフェニルホスフィン (2.3 mmol/g、221 mg、509 μmol) を仕込んだ。フラスコを密封し、ジクロロエタン (4 mL) を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン (89 μl 、509 μmol) および 2, 2, 2-トリクロロアセトニトリル (127 μl 、1271 μmol) を加えた。得られた混合物をマイクロ波 (Biotage Initiator) 中 150℃ で 40 分間照射した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを CH₂Cl₂ (15 mL) および MeOH (10 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた粗製の残留物を 100% CH₂Cl₂ から 98:2 の CH₂Cl₂:MeOH を用いる MPLC により精製して、6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-3-メトキシキノリン (94 mg、収率 44%) を黄褐色非晶性固体として得た。LRMS (ESI) m/z C₂₁H₁₆F₃N₆O (M+H) の計算値 425.1、実測値 425.4。

30

40

【0282】

【化 7 8】



10

【0 2 8 3】

実施例 4 6 1

6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン-3-オール。

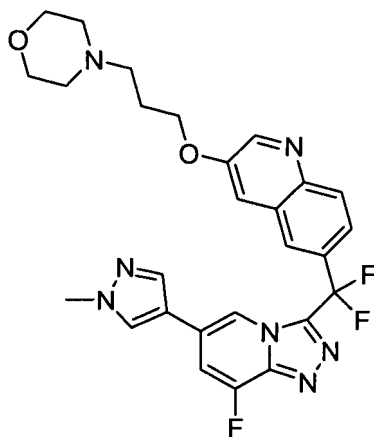
【0 2 8 4】

3-(ベンジルオキシ)-6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン(10mg、20 μ mol)を仕込んだフラスコに、トリフルオロ酢酸(1.5mL、20mmol)を加えた。得られた溶液を65℃で18時間加熱した。溶液を濃縮し、98:2のCH₂Cl₂:MeOHから90:10のCH₂Cl₂:MeOH勾配を用いるMPLCにより精製して、6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン-3-オール(3.6mg、収率44%)を無色固体として得た。LRMS(ESI)m/z C₂₀H₁₄F₃N₆O(M+H)の計算値411.1、実測値411.3。

20

【0 2 8 5】

【化 7 9】



30

【0 2 8 6】

実施例 4 6 2

6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-3-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン。

【0 2 8 7】

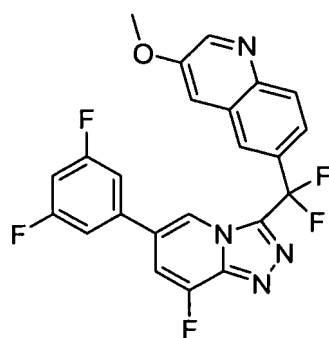
6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン-3-オール(17.3mg、42 μ mol)を仕込んだフラスコに、トリフェニルホスフィン(55mg、211 μ mol)、THF(1mL)および4-(3-ヒドロキシプロピ

50

ル) - モルホリン 95% (31 μ l、211 μ mol) を加えた。混合物を N_2 下に置き、0℃に冷却した。ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (49 mg、211 μ mol) を一度に固体として加え、溶液を室温に加温し、48時間維持した。溶液を濃縮し、MPLC (Teledine Isco combiFlash Companion) により精製した。粗製の残留物を最少量の CH_2Cl_2 に溶解し、5 g を導入したカートリッジ上に吸着させ、99:1の CH_2Cl_2 :MeOH から90:10の CH_2Cl_2 :MeOH 勾配を用いてRedi-Sep (登録商標) の予め充填したシリカゲルカラム (40 g) を通して、6- (ジフルオロ (8-フルオロ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メチル) - 3- (3-モルホリノプロポキシ) キノリン (7.5 mg、収率33%) を無色固体として得た。LRMS (ESI) m/z $C_{27}H_{27}F_3N_7O_2$ (M+H) の計算値538.2、実測値538.2。

【0288】

【化80】



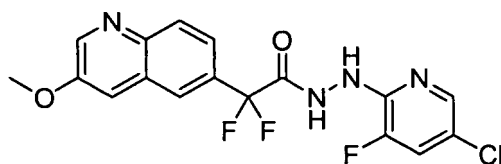
【0289】

実施例463

6- ((6- (3, 5-ジフルオロフェニル-8-フルオロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) ジフルオロメチル) - 3-メトキシキノリン

【0290】

【化81】



a) N' - (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) - 2, 2-ジフルオロ-2- (3-メトキシキノリン-6-イル) アセトヒドラジド。一般的方法Iに従って、2, 2-ジフルオロ-2- (3-メトキシキノリン-6-イル) 酢酸および1- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) ヒドラジンから、この化合物を構築した。LRMS (ESI) m/z $C_{17}H_{13}ClF_3N_4O_2S$ (M+H) の計算値397.1、実測値397.2。

【0291】

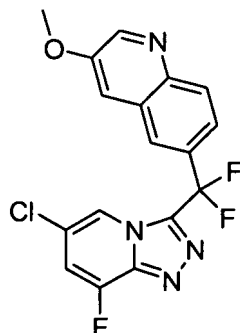
10

20

30

40

【化 8 2】



10

b) 6-((6-クロロ-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-メトキシキノリン。一般的方法Iに従って、N'-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(3-メトキシキノリン-6-イル)アセトヒドラジドから、この化合物を調製した。LRMS (ESI) m/z $C_{17}H_{11}ClF_3N_4O$ (M+H) の計算値 379.1、実測値 379.2。

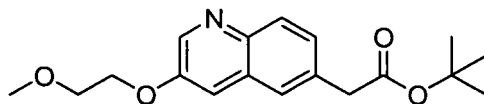
c) 6-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-メトキシキノリン。密封可能なマイクロ波バイアルに、6-((6-クロロ-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-メトキシキノリン (342.05 mg、903 μ mol)、酢酸パラジウム (II) (30 mg、135 μ mol)、リン酸カリウム (575 mg、2709 μ mol)、3,5-ジフルオロフェニルボロン酸 (285 mg、1806 μ mol) および X-Phos (129 mg、271 μ mol) を仕込んだ。管を密封し、 N_2 でフラッシュした。ジオキサン (9 mL)、次いで H_2O (1 mL) を加え、混合物を N_2 で 10 分間スパージし、次いで 100 $^{\circ}C$ で 24 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、5 g を導入したカートリッジ上に吸着させ、98:2 の CH_2Cl_2 :MeOH から 90:10 の CH_2Cl_2 :MeOH 勾配を用いる MPLC 精製により、6-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-メトキシキノリン (72 mg、収率 17%) を得た。LRMS (ESI) m/z $C_{23}H_{14}F_5N_4O$ (M+H) の計算値 457.1、実測値 457.0。

20

30

【0292】

【化 8 3】



tert-ブチル 2-(3-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-イル)アセテート。

40

【0293】

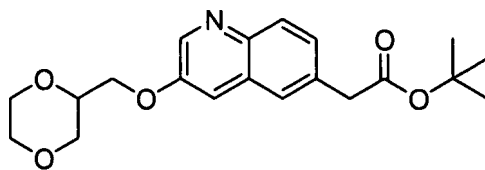
フラスコに、tert-ブチル 2-(3-ヒドロキシキノリン-6-イル)アセテート (581.04 mg、2.241 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.175 g、4.482 mmol) を仕込み、次いでセプタムを用いて密封し、 N_2 下に置いた。ベンゼン (10 mL) を加え、続いて 2-メトキシエタノール (0.8838 mL、11.20 mmol) を加えた。不均一溶液を 0 $^{\circ}C$ に冷却し、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (1.032 g、4.482 mmol) を一度に固体として加えた。溶液を室温に加温し、20 時間維持した。次いで溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液の間で分配し、層を分離した。水層を EtOAc (2 $\times$ 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で濃縮した。得られた残留物を 80 g の SiO

50

2、溶媒系（90：10ヘキサン：EtOAcから50：50ヘキサン：EtOAc勾配）を用いるMPLC（Teledine Isco combiFlash Companion）により精製して、tert-ブチル2-（3-（2-メトキシエトキシ）キノリン-6-イル）アセテート（585.2mg、収率82%）を得た。LRMS（ESI） m/z $C_{18}H_{24}NO_4$ （M+H）の計算値318.2、実測値318.3。

【0294】

【化84】



10

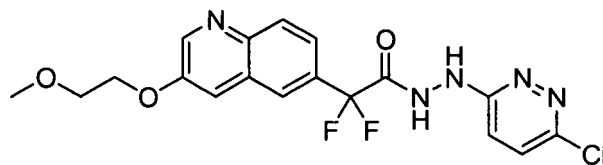
tert-ブチル2-（3-（（1，4-ジオキササン-2-イル）メトキシ）キノリン-6-イル）アセテート（ラセミ体）。

【0295】

tert-ブチル2-（3-（2-メトキシエトキシ）キノリン-6-イル）アセテートにて記載した手順に従って、tert-ブチル2-（3-ヒドロキシキノリン-6-イル）アセテートおよび（1，4-ジオキササン-2-イル）メタノールから標題化合物を構築した。

【0296】

【化85】



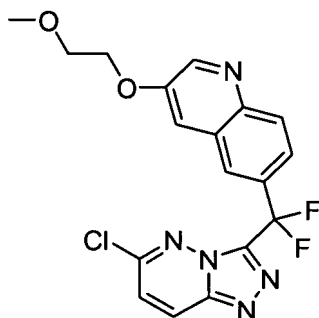
N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2，2-ジフルオロ-2-（3-（2-メトキシエトキシ）キノリン-6-イル）アセトヒドラジド。

【0297】

一般的方法Iに記載した通りに、1-（6-クロロピリダジン-3-イル）ヒドラジンおよびtert-ブチル2-（3-（2-メトキシエトキシ）キノリン-6-イル）アセテートから標題化合物を構築した。LRMS（ESI） m/z $C_{18}H_{17}ClF_2N_5O_3$ （M+H）の計算値424.1、実測値424.2。

【0298】

【化86】



40

【0299】

実施例464

6-（（6-クロロ-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-b]ピリダジン-3-イル）ジフルオロメチル）-3-（2-メトキシエトキシ）キノリン。

【0300】

密封可能なマイクロ波バイアルに、N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2，

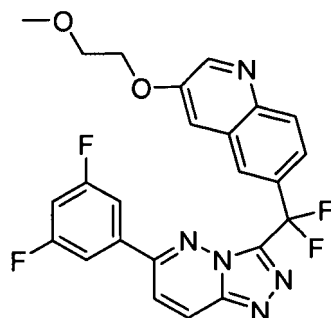
50

2-ジフルオロ-2-(3-(2-メトキシエトキシ)キノリン-6-イル)アセトヒド
ラジド (46.98 mg、111 μ mol)、1, 2-ジメトキシエタン (1.5 mL)
および1滴の濃HClを仕込んだ。バイアルを密封し、130℃で40分間加熱した。溶
液を濃縮し、MPLC (Teledine Isco combiFlash Comp
anion) により精製した。残留物を最少量のCH₂Cl₂に溶解し、5 gを導入した
カートリッジ上に吸着させ、98:2のCH₂Cl₂:MeOHから90:10のCH₂
Cl₂:MeOHを用いてRedi-Sep (登録商標) の予め充填したシリカゲルカラ
ム (12 g) を通して、6-((6-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]
ピリダジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-(2-メトキシエトキシ)キノリン (25.3 mg、収率56.2%) を無色固体として得た。LRMS (ESI) m/z C₁
8H₁₅ClF₂N₅O₂ (M+H) の計算値406.1、実測値406.2。

10

【0301】

【化87】



20

【0302】

実施例465

6-((6-(3, 5-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]
ピリダジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-(2-メトキシエトキシ)キノリン
。

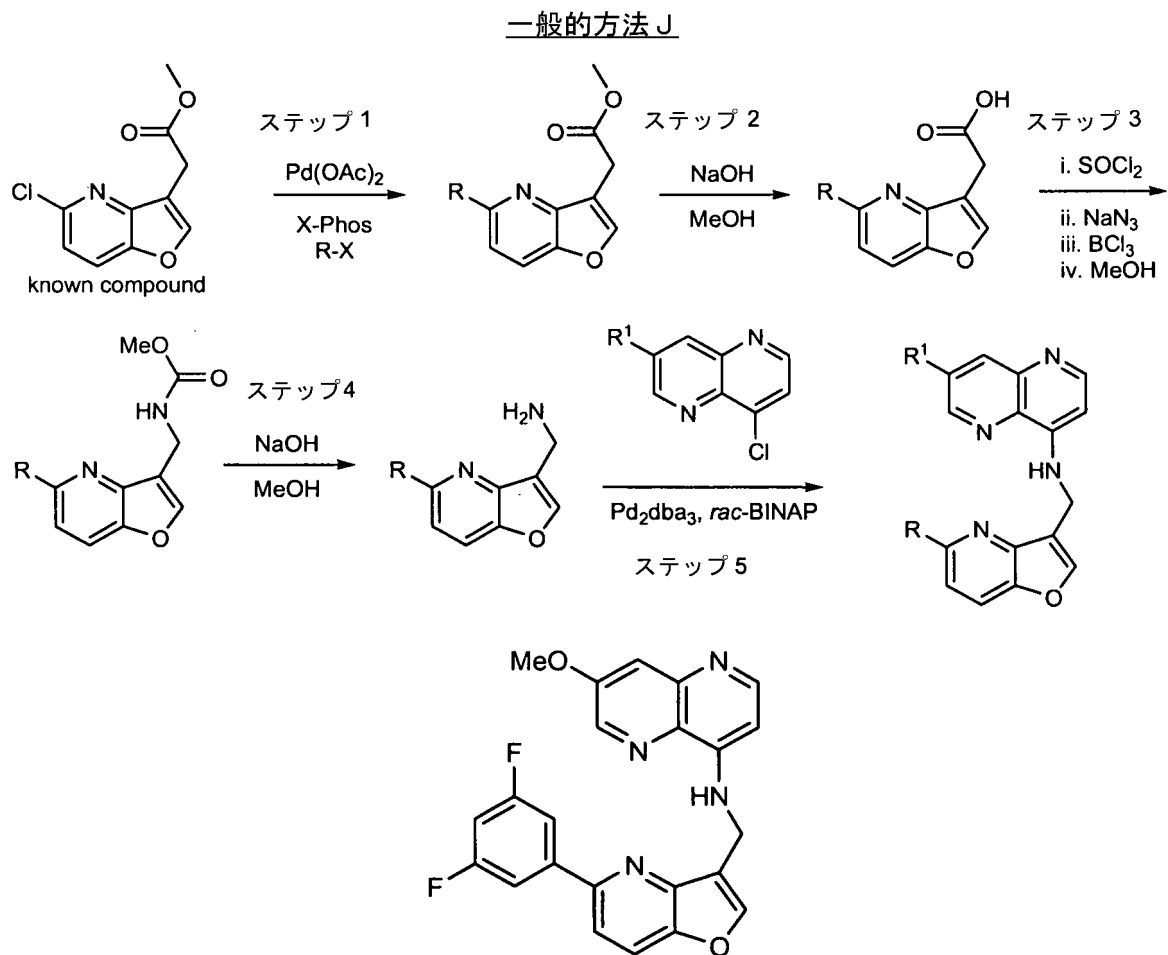
【0303】

6-((6-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-[1, 2, 4]トリア
ゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-メトキシキノリンに
て記載した方法と同様の方法で、6-((6-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4,
3-b]ピリダジン-3-イル)ジフルオロメチル)-3-(2-メトキシエトキシ)キ
ノリンおよび3, 5-ジフルオロフェニルボロン酸から標題化合物を合成した。LRMS
(ESI) m/z C₂₄H₁₈F₄N₅O₂ (M+H) の計算値484.1、実測値48
4.2。

30

【0304】

【化 8 8】



10

20

【0305】

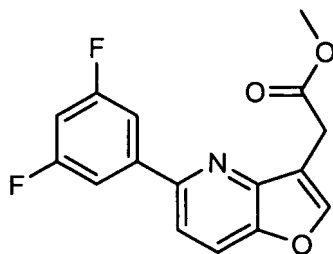
実施例 466

N-((5-(3, 5-ジフルオロフェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン。

30

【0306】

【化 8 9】



40

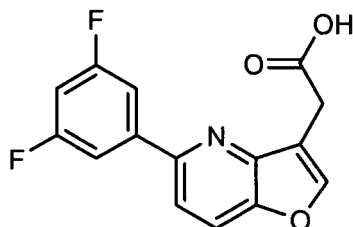
1) メチル 2-(5-(3, 5-ジフルオロフェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)アセテート。密封可能なマイクロ波バイアルに、メチル 2-(5-クロロフロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)アセテート (1.30 g、5.74 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.129 g、0.574 mmol)、リン酸カリウム (3.66 g、17.2 mmol)、3, 5-ジフルオロフェニルボロン酸 (1.81 g、11.5 mmol) および X-Phos (0.548 g、1.15 mmol) を仕込んだ。バイアルを密封し、 N_2 でフラッシュし、次いでジオキサン (20 mL) および H_2O (2 mL) を加えた。溶液を N_2 で 10 分間スパージし、次いで 100 °C で 24 時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、濃縮し、MPLC (Teledyne Isco combiFlash Companion) により精製した。粗製の残留物を最少量の CH_2Cl_2

50

1₂に溶解し、25 gを導入したカートリッジ上に吸着させ、98：2ヘキサン：EtOAcから70：30ヘキサン：EtOAc勾配を用いてRedi-Sep（登録商標）の予め充填したシリカゲルカラム（120 g）を通して、メチル2-（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）アセテート（1.46 g、収率83.8%）を無色非晶性固体として得た。LRMS（ESI）m/z C₁₆H₁₂F₂NO₃（M+H）の計算値304.1、実測値304.2。

【0307】

【化90】



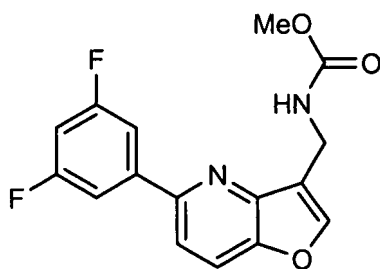
10

2) 2-（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）酢酸。メチル2-（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）アセテート（1.46 g、5 mmol）を仕込んだフラスコに、MeOH（1.5 mL）、H₂O（0.5 mL）を加え、続いてNaOH（2 mL、6 M、12 mmol）を加えて、黄色溶液を得、これを密栓し、室温で18時間維持した。溶液を濃HClで酸性化してpH=3にし、CH₂Cl₂に注ぎ入れた。層を分離し、有機層をCH₂Cl₂（2×10 mL）で抽出し、続いてEtOAc（2×10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、無色固体を得、これは次のステップに使用するために十分な純度であった。

20

【0308】

【化91】



30

3) メチル（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メチルカルバメート。N₂下2-（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）酢酸（1.033 g、3.57 mmol）を仕込んだフラスコに、無水CH₂Cl₂（40 mL）を加えた。不均一溶液を0℃に冷却し、塩化オキサリル（1.6 mL、17.8 mmol）を加え、続いて触媒量のDMFを加えた。溶液を室温に加温し、1時間維持した。溶液を濃縮し、次いで無水アセトンに溶解し、アジ化ナトリウムの攪拌水溶液（1.62 g、25.0 mmol、H₂O（10 mL）中）に0℃で加えて、均一のオレンジ色溶液を得た。0℃で15分後、混合物をCH₂Cl₂でさらに希釈し、さらに5分攪拌して、均一溶液にした。次いで溶液をH₂OとCH₂Cl₂との間で分配し、層を分離した。水層をCH₂Cl₂（2×10 mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥（Na₂SO₄）させ、真空中で濃縮した。残留物を乾燥フラスコに移し、排気し、N₂（5回）でフラッシュし、無水CH₂Cl₂（30 mL）を加えた。溶液を-78℃に冷却し、四塩化ホウ素（5.4 mL、5.4 mmol、CH₂Cl₂中1.0 M）を滴下添加した。冷却浴を除去し、溶液を室温に加温し、48時間維持した。無水メタノール（5 mL）を加え、溶液を室温で3時間維持し、この時点で濃縮し、MPLC（Teledine Isco combiFlash Companion）により精製

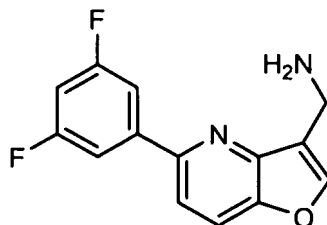
40

50

した。残留物を最少量の CH_2Cl_2 に溶解し、25 gを導入したカートリッジ上に吸着させ、99:1の CH_2Cl_2 :MeOHから90:10:1の CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いてRedi-Sep（登録商標）の予め充填したシリカゲルカラム（80 g）を通して、メチル（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メチルカルバメート（680 mg、収率60%）を茶褐色非晶性固体として得た。LRMS（ESI） m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ （M+H）の計算値319.1、実測値319.2。

【0309】

【化92】



10

4)（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メタンアミン。メチル（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メチルカルバメート（680 mg、2137 μmol ）を仕込んだフラスコに、MeOH（20 mL）を加え、次いでNaOH水溶液（18 mL、6 N、106 mmol）を加えた。溶液を60時間加熱還流させた。溶液を濃縮してMeOHを除去し、次いで CH_2Cl_2 （30 mL）と NaHCO_3 （10 mL）との間で分配した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 （1×10 mL）で抽出し、次いでEtOAc（4×25 mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、合計（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メタンアミン（306.6 mg、収率55%）を茶褐色発泡体として得た。LRMS（ESI） m/z $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ （M+H）の計算値261.1、実測値261.2。

20

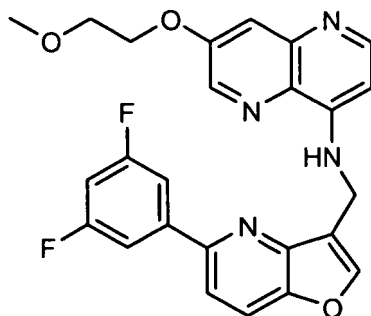
5) N-（（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メチル）-7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン。密封可能なマイクロ波バイアルに、（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メタンアミン（177.6 mg、682 μmol ）、8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン（146 mg、751 μmol ）およびリン酸カリウム（435 mg、2047 μmol ）を仕込んだ。セプタムを取り付け、バイアルを N_2 でフラッシュし、次いでトルエン（5 mL）および H_2O （1 mL）を加え、溶液を N_2 で5分間スパージした。次いでセプタムを素早く除去し、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（15.6 mg、17.1 μmol ）およびrac-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（42.5 mg、68.2 μmol ）を固体として一緒に加えた。次いでバイアルを密封し、得られた紫色溶液を再度5分間スパージした。次いで混合物を100℃で20時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、MPLC（Teledyne Isco combiFlash Companion）により精製した。粗製の残留物を最少量の CH_2Cl_2 に溶解し、25 gを導入したカートリッジ上に吸着させ、98:2の CH_2Cl_2 :MeOHから90:10の CH_2Cl_2 :MeOH勾配を用いてRedi-Sep（登録商標）の予め充填したシリカゲルカラム（80 g）を通して、黄褐色非晶性固体を得た。この固体を CH_2Cl_2 （2×0.5 mL）でさらに摩砕して、N-（（5-（3, 5-ジフルオロフェニル）フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル）メチル）-7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン（103 mg、収率36.1%）を得た。LRMS（ESI） m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ （M+H）の計算値419.1、実測値419.2。

30

40

【0310】

【化 9 3】



10

【0311】

実施例 467

N-((5-(3,5-ジフルオロフェニル)フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-7-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-アミン。

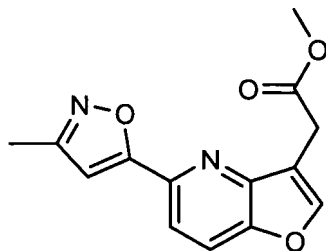
【0312】

7-メトキシ-N-((5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-1,5-ナフチリジン-4-アミンにて記載した方法で、(5-(3,5-ジフルオロフェニル)フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メタンアミンおよび8-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジンから標題化合物を構築した。LRMS (ESI) m/z C₂₅H₂₁F₂N₄O₃ (M+H) の計算値 463.2、実測値 463.2。

20

【0313】

【化 9 4】



30

メチル 2-((5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アセテート。

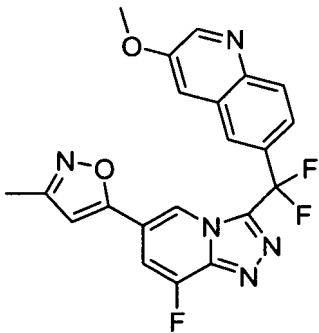
【0314】

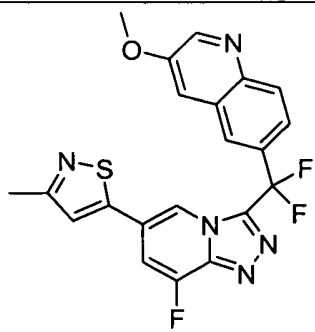
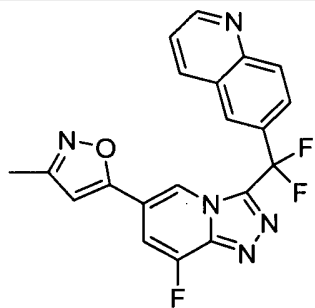
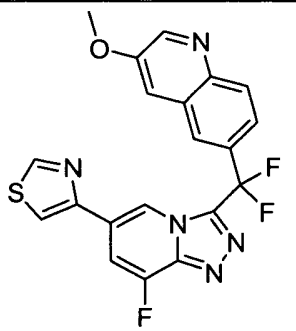
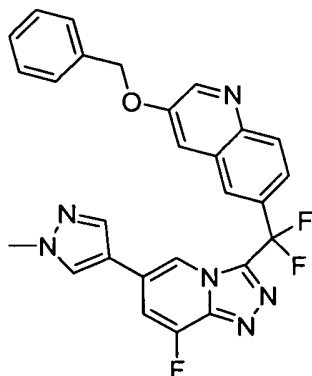
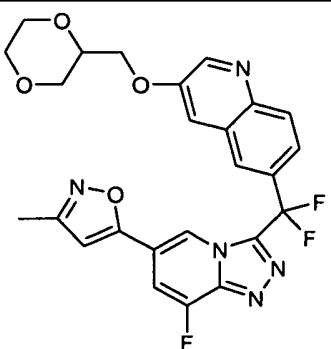
密封可能なフラスコに、メチル 2-((5-クロロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アセテート、酢酸パラジウム(II) (49.8 mg、222 μmol)、X-Phos (211 mg、443 μmol) および 3-メチル-5-(トリブチルスタンニル)イソオキサゾール (1319 mg、3546 μmol) を仕込んだ。フラスコを密封し、ジオキサン (20 mL) を加えた。混合物を N₂ で 10 分間スパージし、次いで 100 °C で 48 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、MPLC (Teledyne Isco combiFlash Companion) により精製した。粗製の残留物を最少量の CH₂Cl₂ に溶解し、25 g を導入したカートリッジ上に吸着させ、98:2 の CH₂Cl₂:MeOH から 90:10 の CH₂Cl₂:MeOH を用いて Redi-Sep (登録商標) の予め充填したシリカゲルカラム (40 g) を通して、メチル 2-((5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アセテート (581 mg、収率 96.3%) を得た。LRMS (ESI) m/z C₁₄H₁₃N₂O₄ (M+H) の計算値 273.1、実測値 273.3。

40

【0315】

【表 6】

実施例	構 造	分子量 (M+H)	質量 実測値	方 法
468		426	426	I

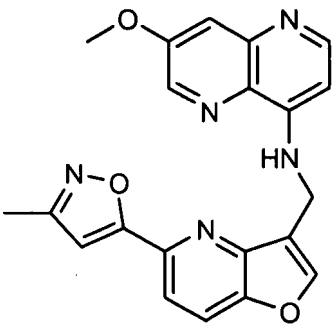
469		442	442	I
470		396	396	I
471		428	428	I
472		501	501	I
473		512	512	I

10

20

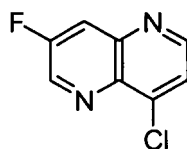
30

40

474		388	388	J
-----	---	-----	-----	---

【0316】

【化95】



8-クロロ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン

1) 5-((5-フルオロピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン。150mLの密封管に、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(6.0g、41.6mmol)およびオルソギ酸トリメチル(41.6mL、41.6mmol)を仕込んだ。これを100℃に加熱し、この温度で2時間攪拌した。次いで反応物を30℃に冷却し、5-フルオロピリジン-3-アミン(4.7g、41.6mmol)を少しずつ加えた。反応容器を再度密封し、混合物を100℃で3時間攪拌した。LC/MSは完結していることを示す。反応混合物を室温に冷却し、ヘキサンで希釈し、濾過し、空気乾燥させて、5-((5-フルオロピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(9.1g、収率82%)を薄黄色固体として得た。MS [M+H] = 267.2。C₁₂H₁₁FN₂O₄の計算値=266.2。

2) 7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4(1H)-オン。還流冷却器を装備した500mLの丸底フラスコに、5-((5-フルオロピリジン-3-イルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(8.0g、30.0mmol)およびジフェニルエーテル(83.5mL)を仕込んだ。これを加熱マントル中で250℃に加熱し、この温度で5分間置いた。室温に冷却し、熱ヘキサンで希釈し、濾過して、7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4(1H)-オン(2.2g、収率45%)を粗製の茶褐色固体として得た。標題化合物をさらには精製せずに使用した。MS [M+H] = 165.2、C₈H₅FN₂Oの計算値=164.14。

3) 8-クロロ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン。耐圧バイアルに、7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4(1H)-オン(600mg、3.66mmol)およびPOCl₃(6.8mL、73.1mmol)を仕込んだ。容器を密封し、110℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、激しく攪拌しながら氷上に注ぎ入れた。反応混合物を0℃で維持しながら、6NのNaOHを用いてpHを約8に塩基性化した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、所望の物質を得た。これを1-5%(90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)/DCM中でシリカプラグに通して、8-クロロ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン(430mg、収率64%)を黄褐色固体として得た。MS [M+H] = 182.9。C₈H₄ClFN₂の計算値=182.58

【0317】

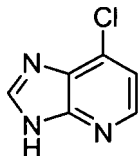
10

20

30

40

【化 9 6】



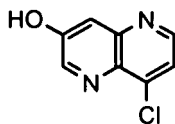
7-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

1) 4-アザベンゾイミダゾールN-オキシド。過酸化水素(30wt%水溶液、38.0ml、372mmol)を、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(4.93g、41.4mmol)のAcOH(40mL)中懸濁液に室温に加えた。得られた反応混合物を80℃で3時間攪拌し、室温に冷却し、真空で濃縮して、約50mL容量にした。N₂気流を用いて濃縮乾固を行った。得られた残留物を水(約10mL)に懸濁させた。濾過して標題化合物(4.61g、収率82.4%)を得た。

2) 7-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン。還流冷却器を装備した50mLの丸底フラスコに、窒素雰囲気下4-アザベンゾイミダゾールN-オキシド(1.2g、8.88mmol)およびDMF(11mL)を仕込んだ。これを50℃に加熱し、メタンスルホンクロリド(1.86ml、23.98mmol)を注射器により滴下添加した。得られた混合物を80℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。これを室温に冷却し、水(およそ10mL)でクエンチし、6NのNaOH水溶液を加えることにより反応混合物をpH7にした。反応物をジクロロメタン(50mL)で4回抽出した。水層に多少の生成物が存在し、これを濃縮し、残留物を保存した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー(Red i Sep 40gカラム、勾配溶離液0-10%MeOH:DCM)により精製して、7-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(450mg、収率33.0%)を得た。MS[M+H]=154.2。C₆H₄ClN₃の計算値=153.56。

【0318】

【化 9 7】

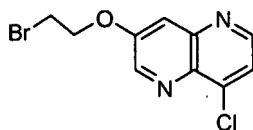


8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-オール

耐圧バイアルに、8-クロロ-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン(2.5g、12.8mmol)、三臭化ホウ素(13.4mL、141.3mmol)およびジクロロエタン(0.6M、21.4mL)を仕込んだ。容器を密封し、混合物を60℃で16時間攪拌した。翌日、反応混合物を氷浴中で冷却し、ジクロロメタン(200mL)で希釈した。すべての発煙が止むまで、これを窒素系下に置いた。次いで得られた黄色固体物を濾過し、高真空下に乾燥させた。これを40%(90:10:1DCM/MeOH/NH₄OH)/DCMに懸濁し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー(80g)によりこの系で精製して、8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-オール(1.3g、収率56%)を得た。MS[M+H]=181.2。C₈H₅ClN₂Oの計算値=180.59。

【0319】

【化 9 8】



3-(2-ブロモエトキシ)-8-クロロ-1,5-ナフチリジン。

【0320】

10

20

30

40

50

再密封可能な圧力ボトルに、8-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-オール (400 mg、2.2 mmol)、2-ジブromoエタン (3.2 mL、37.7 mmol) および DMF (0.15 M、14.8 mL) を仕込んだ。容器を密封し、65℃で予め加熱した油浴中に置いた。反応物をこの温度で4時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、セライトのパッドを通した。濾液を濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー (20-40% EtOAc/ヘキサン) により精製して、3-(2-ブromoエトキシ)-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン (460 mg、収率72%) を得た。MS [M+H] = 289.0 C₁₀H₈BrClN₂O の計算値 = 287.54

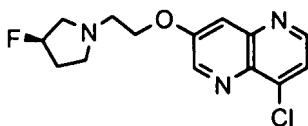
3-(2-ブromoエトキシ)-8-クロロ-1, 5-ナフチリジンでの手順を用いて、以下の化合物を調製した：

8-クロロ-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1, 5-ナフチリジン、

8-クロロ-3-((テトラヒドロチオフェン-1, 1-ジオキシド-3-イル)メトキシ)-1, 5-ナフチリジン (アルキルクロリドを出発物として)。

【0321】

【化99】



(R)-8-クロロ-3-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)-1, 5-ナフチリジン。

【0322】

25 mL の丸底フラスコに、室温で (R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (124 mg、0.99 mmol) を仕込んだ。これに炭酸カリウム (365 mg、2.64 mmol)、3-(2-ブromoエトキシ)-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン (190 mg、0.66 mmol)、ヨウ化ナトリウム (149 mg、0.99 mmol) および DMF (2 mL) を加えた。反応混合物を60℃に予め加熱した油浴中に置き、16時間撹拌した。反応混合物をセライトケーキに通し、10% MeOH/DCMで濯ぎ、濾液を濃縮して黄色油を得た。これをISCOシリカゲルクロマトグラフィー (20-40% EtOAc/ヘキサン) により精製して、(R)-8-クロロ-3-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)-1, 5-ナフチリジン (105 mg、収率54%) を得た。MS [M+H] = 296.2。C₁₄H₁₅ClFN₃O の計算値 = 295.7。

【0323】

8-クロロ-3-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)-1, 5-ナフチリジンと同様の方法で、以下の化合物を調製した：

8-クロロ-3-(2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)-1, 5-ナフチリジン、

8-クロロ-3-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)-1, 5-ナフチリジン、

1-(2-(8-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イルオキシ)エチル)ピロリジン-3-オール、

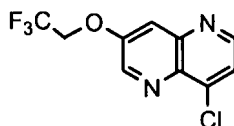
3-(2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン (塩基として NaH を用いて)、

3-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン、

3-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン。

【0324】

【化100】



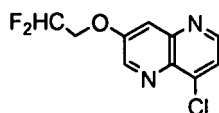
8-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,5-ナフチリジン。

【0325】

再密封可能な圧力ボトルに、8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-オール（80 mg、0.44 mmol）、炭酸セシウム（433 mg、1.3 mmol）、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（360 mg、1.55 mmol）およびDMF（0.9 ml）を仕込んだ。容器を密封し、50℃で予め加熱した油浴中に置いた。反応物をこの温度で45分間攪拌した。LC/MSは転化が完結していることを示す。水でクエンチし、炭酸水素ナトリウム水溶液およびジクロロメタンで希釈した。層を分離し、有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥させた。これを濃縮して黄色油を得、これをISCOシリカゲルクロマトグラフィー（20-40% EtOAc/ヘキサン）により精製して、8-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,5-ナフチリジン（65 mg、収率56%）を得た。MS [M+H] = 263.0@1.89分。C₁₀H₆ClF₃N₂Oの計算値=262.6。

【0326】

【化101】



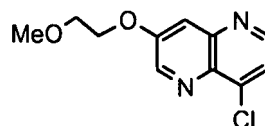
8-クロロ-3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1,5-ナフチリジン。

【0327】

8-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,5-ナフチリジンにて記載した方法を用いて、標題化合物を調製した。

【0328】

【化102】



8-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン。

【0329】

丸底フラスコに、窒素環境下8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-オール（1.05 g、5.8 mmol）、PS-トリフェニルホスフィン（導入：2.2 mmol/g）22.8 g、2-メトキシエタノール（2.2 mL、27.9 mmol）およびTHF（29.1 mL、5814 μmol）/DCM（58.1 mL）を仕込んだ。混合物を0℃に冷却し、これに注射器によりDEAD（1.84 mL）を滴下添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。10% MeOH/ジクロロメタン50 mLで希釈し、樹脂に結合した試薬を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー（10-30% EtOAc/ヘキサン）により精製して、8-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジン（770 mg、収率55%）を白色固体として得た。MS [M+H] = 238.9。C₁₁H₁₁ClN₂O₂の計算値=238.67。

【0330】

8-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)-1,5-ナフチリジンと同様の方法で、以下の化合物を調製した：

10

20

30

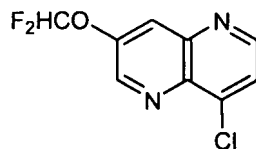
40

50

8-クロロ-3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-1,5-ナフチリジン、
 8-クロロ-3-(3-モルホリノプロポキシ)-1,5-ナフチリジン、
 3-((1,4-ジオキサソ-2-イル)メトキシ)-8-クロロ-1,5-ナフチリジン、
 8-クロロ-3-(ピロリジン-2-イルメトキシ)-1,5-ナフチリジン。

【0331】

【化103】



10

8-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)-1,5-ナフチリジン。

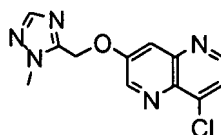
【0332】

丸底フラスコに、窒素雰囲気下ナトリウム2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート (0.49 g、3.2 mmol)、8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-オール (0.25 g、1.4 mmol)、炭酸セシウム (1.4 g、4.2 mmol) および DMF (2.8 mL、0.5 M) を仕込んだ。次いでこれを 100℃ に予め加熱した油浴中に置き、この温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を 10% メタノール/ジクロロメタンで希釈し、セライト上で濾過した。濾液を濃縮し、1% MeOH/DCM 中での ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (40 g) により精製して、純粋な 8-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)-1,5-ナフチリジン (0.18 g、収率 56%) を白色固体として得た。MS [M+H] = 231.2。C₉H₅ClF₂N₂O の計算値 = 230.60。

20

【0333】

【化104】



8-クロロ-3-((2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ)-1,5-ナフチリジン

30

1) 2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド。乾燥した丸底フラスコに、窒素雰囲気下 1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール (1.0 g、12.04 mmol) および THF (6.0 mL、2 M) を仕込んだ。これを 0℃ に冷却し、続いて注射器により 2 M イソプロピルマグネシウムクロリドの THF 溶液 (6.6 mL、13.24 mmol) を加えた。氷浴を除去し、反応物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に再度冷却し、注射器により N,N-ジメチルホルムアミド (1.39 mL、18.05 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 1 時間かけて室温に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。翌日、反応混合物を 2 N の HCl でクエンチし、混合物をジクロロメタンで希釈した。層を分離し、水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。すべての有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、室温で濃縮 (ほとんどの THF が残っている) して、透明物を得た。これを ISCO シリカゲルクロマトグラフィー (10-40% EtOAc/Hex) により精製して、2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド (1.0 g、収率 75%) を得た。H¹ NMR に基づいて収率を見積もった。生成物を EtOAc 溶液として単離した (アルデヒドの揮発性 (沸点約 60℃) のためすべての EtOAc を除去しなかった)。MS [M+H] = 112.2、MS [M+H+H₂O] = 130.2 @ 0.23 分。C₄H₅N₃O の計算値 = 111.10。

40

2) (2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール。MeOH (10 mL) 中の 2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-カルバルデヒド (0.50 g、4.50 mmol) を、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.17 g、4.

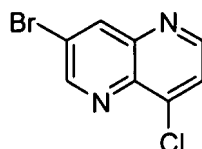
50

50 mmol) で処理し、2 時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、10% MeOH/DCM で希釈し、有機層を集めた。水層を硫酸ナトリウムで飽和し、ジクロロメタン 50 mL で (3 回) 抽出した。有機部分を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、室温で濃縮して 1/4 量にした。次いでこれをエーテルで希釈すると、沈殿物が生成した。これを濃縮して、(2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メタノールを発泡性白色固体として得た (0.44 g、収率 86.4%)。これを次のステップにそのまま使用した。MS [M+H] = 114.2。C₄H₇N₃O の計算値 = 113.1。

3) 8-クロロ-3-((2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メトキシ)-1, 5-ナフチリジン。8-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)-1, 5-ナフチリジンと同様の方法で、標題化合物を調製した。

【0334】

【化105】



3-ブロモ-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン

1) 5-((5-ブロモピリジン-3-イルアミノ) メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオン。350 mL の密封管に、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオン (21.6 g、150.0 mmol) およびオルソギ酸トリエチル (150 mL、150.0 mmol) を仕込んだ。これを 100℃ に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。次いで反応物を 30℃ に冷却し、5-ブロモピリジン-3-アミン (25.95 g、150.0 mmol) を少しずつ加えた。反応容器を再度密封し、混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。LC/MS は完結していることを示す。反応混合物を室温に冷却し、ヘキサンで希釈し、濾過し、空気乾燥させて、5-((5-ブロモピリジン-3-イルアミノ) メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオン (41.5 g、収率 85%) を黄色固体として得た。MS [M+H] = 327.0。C₁₂H₁₁BrN₂O₄ の計算値 = 327.1。

2) 7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-4(1H)-オン。還流冷却器を装備した 500 mL の丸底フラスコに、5-((5-ブロモピリジン-3-イルアミノ) メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサネ-4, 6-ジオン (10.5 g、32.1 mmol) およびジフェニルエーテル (84.5 mL、32.1 mmol) を仕込んだ。これを加熱マントル中 250℃ に加熱し、この温度で 1 時間置いた。反応混合物を室温に冷却し、ヘキサン 300 mL で希釈した。これを 60℃ に加熱し、この系で 3 時間摩砕して、7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-4(1H)-オン (6.05 g、収率 84%) を粗製の茶褐色固体として得た。これをさらには精製せずに使用した。MS [M+H] = 227.0。C₈H₅BrN₂O の計算値 = 225.0。

3) 3-ブロモ-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン。7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-4(1H)-オン (23.8 g、105.8 mmol)、アセトニトリル (192 mL、105.8 mmol) および DMF (2.05 mL、26.5 mmol) を、還流冷却器を装備した三つ口丸底フラスコに仕込んだ。アルゴンを吹き込んだ。反応混合物を還流 (約 95℃) させた。塩化オキサリル (28.7 mL、328.1 mmol) を滴下漏斗により 40 分かけて滴下添加し、反応物をこの温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて pH を約 8 に塩基性化した。生成物を DCM (500 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、茶褐色固体を得た。これを ISCO シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-ブロモ-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン (3.6 g、収率 14%) をフワフワした黄褐色固体として得た。MS [M+H] = 245.0@。C₈H₄BrClN₂ の

10

20

30

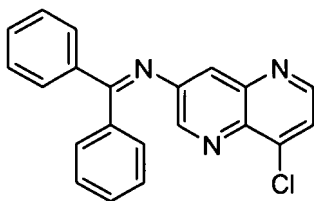
40

50

計算値 = 243.5。

【0335】

【化106】



8-クロロ-N-(ジフェニルメチレン)-1,5-ナフチリジン-3-アミン

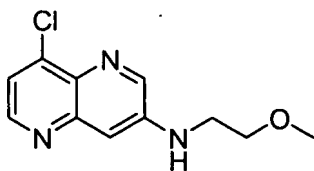
10

窒素下に装備した25mlの丸底フラスコに、Pd₂(dba)₃ (301mg、0.33mmol)、BINAP (614mg、0.99mmol) およびナトリウムtert-ブトキシド (237mg、2.46mmol) を仕込んだ。系をアルゴンでパージし、3-ブロモ-8-クロロ-1,5-ナフチリジン (400mg、1.64mmol)、ジフェニルメタンイミン (0.28mL、1.64mmol) およびトルエン (1M、1.64mL) を加えた。これを80℃で予め加熱した油浴中に置き、この温度で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトケーキ上に通した。濾液を集め、濃縮して、茶褐色油を得た。これをISCOシリカゲルクロマトグラフィー (40g、50分かけて1% MeOH / DCM) により精製して、透明な8-クロロ-N-(ジフェニルメチレン)-1,5-ナフチリジン-3-アミン (280mg、収率50%) を得た。MS [M+H] = 344.0。C₂₁H₁₄ClN₃ の計算値 = 343.8。

20

【0336】

【化107】

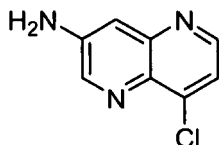


8-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-1,5-ナフチリジン-3-アミン。

30

【0337】

【化108】



1) 8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-アミン。丸底フラスコに、窒素下8-クロロ-N-(ジフェニルメチレン)-1,5-ナフチリジン-3-アミン (315mg、0.92mmol)、2MのHCl水溶液 (1.42mL、2.84mmol) およびテトラヒドロフラン (0.25M、3.67mL) を仕込んだ。これを室温で30分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応物を塩基性化し、生成物をジクロロメタンで抽出した。これを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、オレンジ色固体を得、これを40分かけてISCOシリカゲルクロマトグラフィー、40gカラム、30% (90/10/1のDCM: MeOH: NH₄OH) / DCMにより精製して、7-アミノ-1,5-ナフチリジン-4-オール (140mg、収率95%) を黄色固体として得た。MS [M+H] = 180.2。C₈H₆ClN₃ の計算値 = 179.6。

40

2) 8-クロロ-N-(2-メトキシエチル)-1,5-ナフチリジン-3-アミン。丸底フラスコに、窒素雰囲気下8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-アミン (160mg、0.89mmol)、DMF (2.2mL、0.89mmol) を仕込んだ。これを

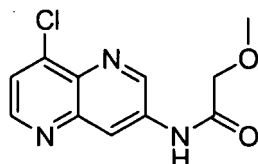
50

0℃に冷却し、水素化ナトリウム（油中60%分散液）（107mg、4.45mmol）を少しずつ加えた。すぐにこれに注射器により1-ブロモ-2-メトキシエタン（0.12mL、1.25mmol）を滴下添加した。氷浴を除去し、反応混合物を85℃に加熱し、この温度で16時間撹拌した。反応物を5%MeOH/ジクロロメタン5mLで希釈し、シリカゲルカラム上に導入し、2%MeOH/DCMで溶離して、8-クロロ-N-（2-メトキシエチル）-1,5-ナフチリジン-3-アミン（70mg、収率33%）を薄黄色固体として得た。MS [M+H] = 238.2。C₁₁H₁₂ClN₃Oの計算値=237.7。

【0338】

【化109】

10



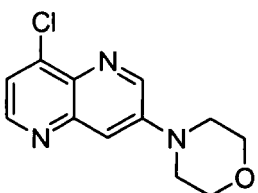
N-（8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-イル）-2-メトキシアセトアミド

丸底フラスコに、窒素下8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-アミン（41mg、0.23mmol）、トリエチルアミン（64μl、0.46mmol）およびジクロロメタン（1mL）を仕込んだ。これに注射器により2-メトキシアセチルクロリド（42μl、0.46mmol）を滴下添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。翌日、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、黄色油を得た。これをISCOシリカゲルクロマトグラフィー（2-5%MeOH/DCM）により精製して、N-（8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-イル）-2-メトキシアセトアミド（43mg、収率75%）を薄黄色固体として得た。MS [M+H] = 251.9。C₁₁H₁₀ClN₃O₂の計算値=251.7。

【0339】

【化110】

20



30

8-クロロ-3-モルホリノ-1,5-ナフチリジン

丸底フラスコに、窒素雰囲気下Pd₂(dba)₃（578mg、0.63mmol）、キサントホス（1.1g、1.89mmol）およびナトリウムtert-ブトキシド（364mg、3.79mmol）を仕込んだ。これをアルゴンでパージし、続いて3-ブロモ-8-クロロ-1,5-ナフチリジン（615mg、2.53mmol）、モルホリン（0.22mL、2.53mmol）およびトルエン（1M、2.53mL）を加えた。次いでこれを80℃で予め加熱した油浴中に置いた。2.5時間後、反応を停止させ、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。これをセライトケーキに通し、濾液を濃縮して、茶褐色油を得、これをISCOシリカゲルクロマトグラフィー（40g、50分かけて1%MeOH/DCM）により精製して、8-クロロ-3-モルホリノ-1,5-ナフチリジン（200mg、収率32%）を得た。MS [M+H] = 250.2。C₁₂H₁₂ClN₃Oの計算値=249.7。

40

4-ブロモ-1-フェニル-1H-ピラゾール。

【0340】

密封可能な管に、4-ブロモピラゾール（4.000g、27.2mmol）、1-ヨードベンゼン（3.64mL、32.7mmol）、(+/-)-trans-1,2-

50

ジアミノシクロヘキサン (0.654 ml、5.44 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.518 g、2.72 mmol)、炭酸カリウム (8.28 g、59.9 mmol) およびジオキサン 13 mL を仕込んだ。混合物を N₂ で覆い、容器を密封し、100℃に16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄すると、乳濁液が生成した。有機層を分離し、水性乳濁混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc でおよび飽和 NaHCO₃ で濯いだ。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物をヘキサン中 0% から 100% CH₂Cl₂ の勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を黄色固体として集めた (3.18 g)

1-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール。 10

【0341】

4-プロモ-1-フェニル-1H-ピラゾールを出発物として、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと同様の方法で、標題化合物を調製した。

4-プロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール

テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホネート (当技術分野にて知られている手順に従って調製した) を用いた以外は、4-プロモ-1-(シクロブチル)-1H-ピラゾールと同様の方法で、標題化合物を調製した。

1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール。 20

【0342】

4-プロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾールを出発物として、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと同様の方法で、標題化合物を調製した。

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール

a) 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール。1000 mL の三つ口フラスコ中、水酸化カリウム (104 g、1857 mmol) の水 (200 mL) 中混合物に、シクロプロピルアミン (131 mL、1857 mmol) を加え、混合物を 50℃で攪拌した。ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 (HOS) (30.00 g、265 mmol) の水 100 mL 中溶液を滴下添加すると、最初の数滴で白色沈殿物が生成した。最初の半量を添加している間は攪拌を止め、HOS 溶液の上方に多少のシクロプロピルアミンが濃縮してきた。さらにアミン (10 mL) を反応物に加え、HOS 溶液の添加を続けた。混合物は添加の間発泡している。フラスコを加熱から除去し、氷浴中で 25℃に冷却した。HCl (濃) 150-200 mL をゆっくり加えて pH 3 にした。混合物を濾過して白色固体を除去し、濾液を 1,1,3,3-テトラメトキシプロパン (43.7 mL、265 mmol) と共に加熱した。混合物は 1.5 時間で 90℃になり、90℃で 1 時間維持し、次いで混合物をさらに 17 時間攪拌しながら 40℃に冷却した。混合物を約 35℃に冷却し、Et₂O (400 mL 次いで 2×100 mL) で抽出し、合わせた有機層を水、6 N の NaOH、2 N の NaOH、次いで飽和 NaHCO₃、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、温和に蒸発させた。蒸発させて容量を約 600 mL から約 100 mL に減少させた際に沈殿してきた白色固体を濾過した。標題化合物を金色液体として得た (約 2 g)。

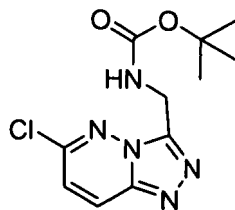
b) 4-プロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール。金色の 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール (2.360 g、22 mmol) のクロロホルム 100 mL 中溶液に、臭素 (1.2 mL、24 mmol) を CHCl₃ (100 mL) 溶液として 1.5 時間かけて滴下添加し、混合物を油浴中 60℃に 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標題化合物を黄褐色液体として得た (3.64 g)。

c) 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) 50

－1－シクロプロピル－1H－ピラゾール。4－ブロモ－1－シクロプロピル－1H－ピラゾールを出発物として、1－エチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾールと同様の方法で、標題化合物を調製した。

【0343】

【化111】



10

tert-ブチル（6－クロロ－[1，2，4]トリアゾロ[4，3－b]ピリダジン－3－イル）メチルカルバメート。

【0344】

磁気攪拌子を装備した2 Lの丸底フラスコに、ジ（1H－イミダゾール－1－イル）メタノン（121 g、749 mmol）およびアセトニトリル（500 mL）を仕込んだ。氷浴中にフラスコを浸漬することにより攪拌スラリー液を冷却した。N－Bocグリシン（125 g、714 mmol）のアセトニトリル（500 mL）中溶液を、500 mLの添加漏斗により30－45分間かけて加えた。混合物を1時間熟成している間、オーバーヘッド式機械攪拌機およびアダプター付熱電対を装備した5 Lの三つ口丸底フラスコに、1－（6－クロロピリダジン－3－イル）ヒドラジン（108 g、749 mmol）およびアセトニトリル（900 mL）を仕込み、氷浴中<5℃に冷却した。次いでアシルイミダゾールの冷却溶液を、ポリエチレン製カヌーレによりヒドラジンの濃厚懸濁液に30－45分かけて移液した。氷浴を除去し、混合物を加温した。2．5時間攪拌した後、4－メチルベンゼンスルホン酸水和物（143 g、749 mmol）を加えた。次いでフラスコに加熱マントルおよび還流冷却器を装備し、13時間加熱還流（82℃）させ、次いで約60℃に再度冷却した。この時点で、加温溶液を紙を通して真空濾過した。次いで茶褐色濾液を回転蒸発器により濃縮した。得られた濃黄茶褐色スラリー液を氷浴中で攪拌し、ACN（約100 mL）で希釈した。1時間攪拌した後、固体を真空濾過により単離し、氷冷した1：1のACN／H₂O（2×150 mL）で洗浄し、流動性のある固体を得るまで濾紙上で空気乾燥させた（159 g、収率78．5％）。

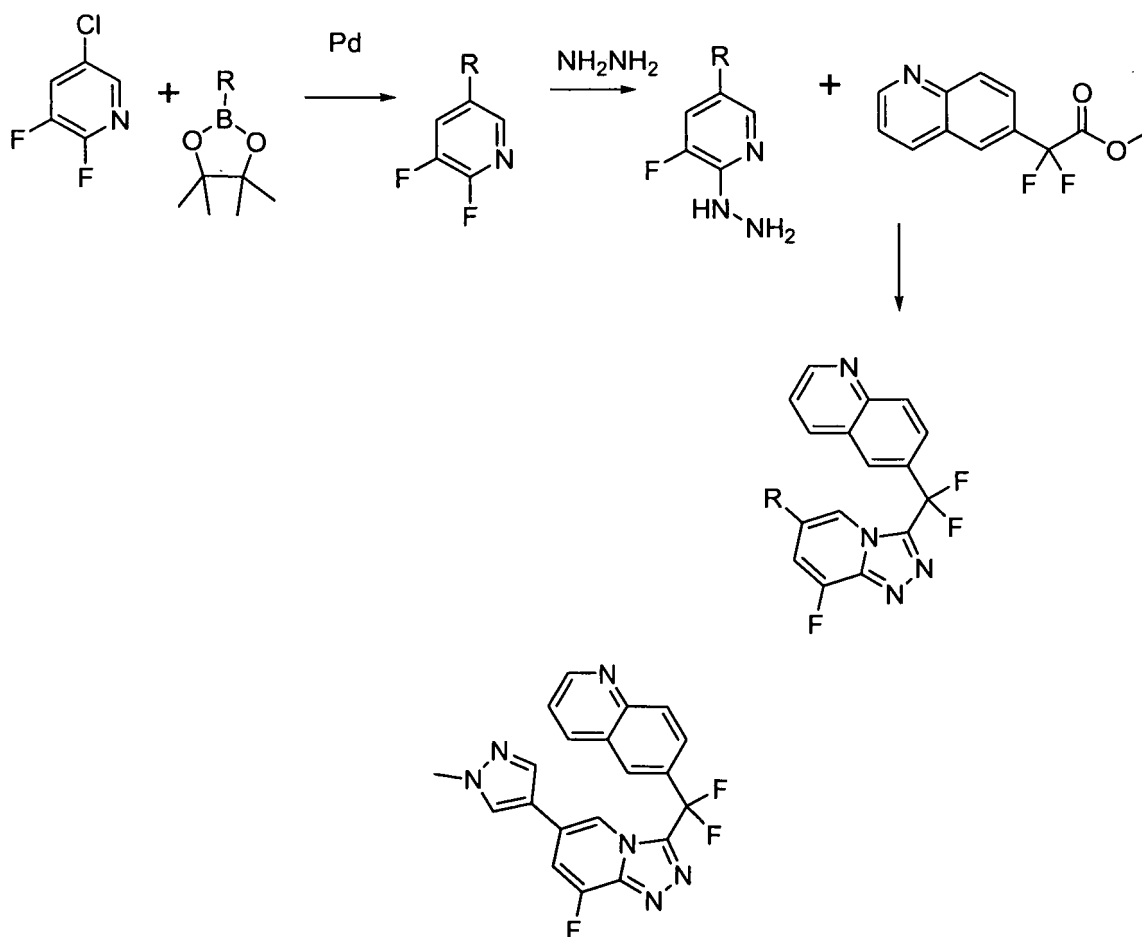
20

30

【0345】

【化 1 1 2】

一般的方法 K



10

20

【0 3 4 6】

実施例 4 7 5

6-(ジフルオロ(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メチル)キノリン。

30

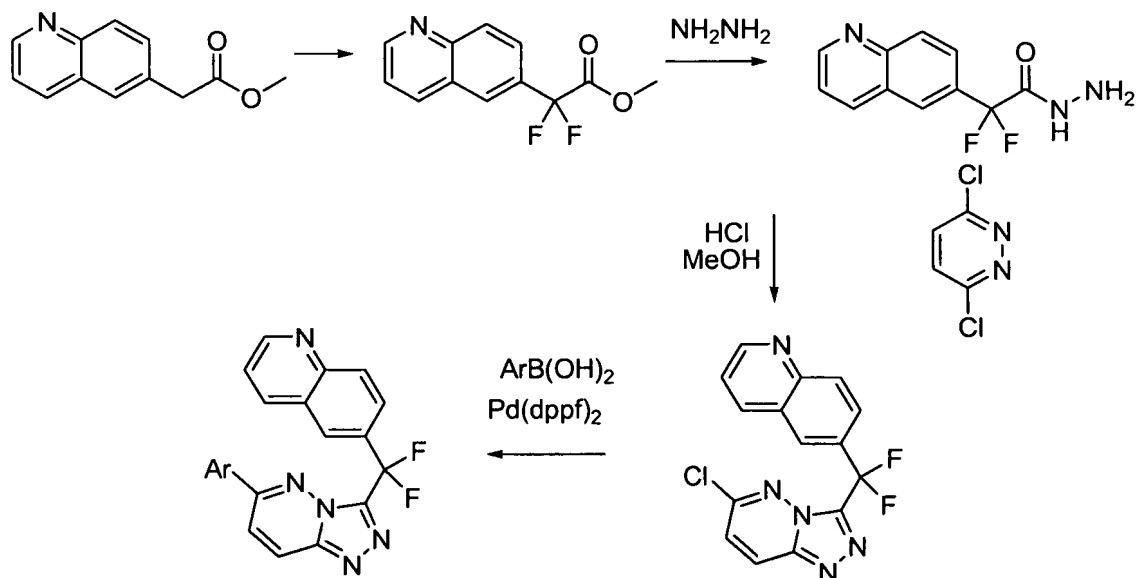
【0 3 4 7】

1-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン(190mg、917μmol)、メチル2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)アセテート(218mg、917μmol)、ポリマー担持トリフェニルホスフィン(241mg、917μmol)、DIEA(200μl、1146μmol)のDCM(4mL)中撹拌懸濁液に、2, 2, 2-トリクロロアセトニトリル(92μl、917μmol)を加えた。次いで反応容器を適切に密封し、マイクロ波で150℃に15分間加熱した。次いで反応物を乾燥シリカ上で減圧下に濃縮し、生成物をMeOH/DCM中1-4%の2M NH₃で溶離するシリカ(40g)上で精製した。次いで生成物を水/ACN(0.1%TFA)で溶離するRP-HPLCによりさらに精製した。集めたフラクションを減圧下に濃縮し、MeOH/DCM(5mL)に溶解し、Siercarbonte(300mg、0.2mmol)と共に23℃で30分間撹拌した。次いで固体を濾別し、MeOH(3×1mL)で洗浄した。次いで濾液を減圧下に濃縮し、生成物を灰白色固体として単離した。MS(ESI陽イオン)m/z: 395(MH⁺)。C₂₀H₁₃F₃N₆の精密質量計算値: 394。

40

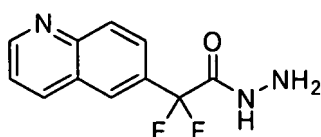
【0 3 4 8】

【化 1 1 3】

一般的方法 L

10

20

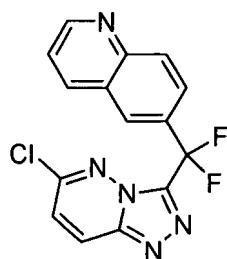


2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル) アセトヒドラジド

メチル 2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル) アセテート (400 mg、1686 μmol) および無水ヒドラジン (2153 μl 、67453 μmol) の MeOH (4 mL) 中溶液を 23 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。次いで溶媒を減圧下に除去して、生成物を白色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 238 (MH⁺)。C₁₁H₉F₂N₃O の精密質量計算値: 237。

【0349】

【化 1 1 4】



40

【0350】

実施例 476

6-(6-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) ジフルオロメチル) キノリン

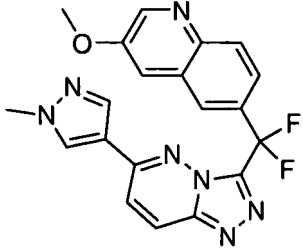
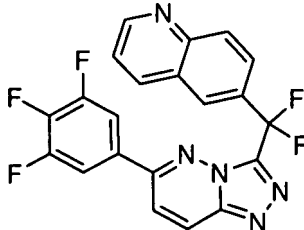
2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル) アセトヒドラジド (2000 mg、8432 μmol) および 3, 6-ジクロロピリダジン (3768 mg、25295 μmol)

50

o 1) のMeOH中1.25MのHCl(20mL)中懸濁液を、マイクロ波で90℃に50分間加熱した。次いで溶媒を減圧下に除去し、残留物を9:1のCHCl₃/IPA(60mL)と1MのNaOH(20mL)との間で分配した。次いで有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、次いでMeOH/DCM中1>2.5%の2M NH₃で溶離するシリカ(120g)上で精製して、単離した生成物を暗黄褐色固体として得た。MS(EI陽イオン)m/z:332(MH⁺)。C₁₅H₈ClF₂N₅の精密質量計算値:331。

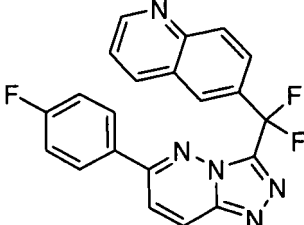
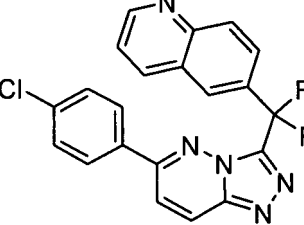
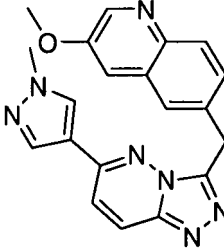
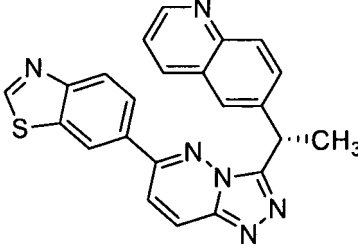
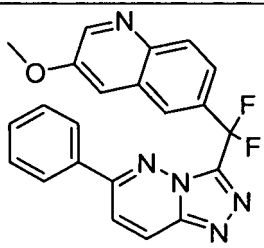
【0351】

【表7】

実施例	構造	分子量	質量 実測値	方法
477		407	408	L
478		427	428	L

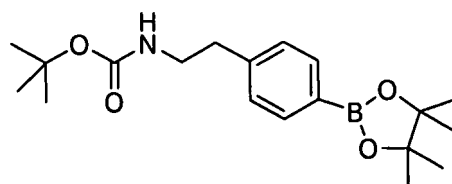
10

20

479		391	392	L
480		407	408	L
481		371	372	M
482		408	409	M
483		403	404	M

【 0 3 5 2 】

【 化 1 1 5 】



tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェネチルカルバメート

tert-ブチル4-ブロモフェネチルカルバメート (2700mg、8994 μmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2284mg、8994 μmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2284mg、8994 μmol)、酢酸カリウム (1765mg

10

20

30

40

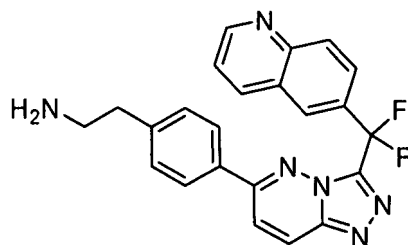
50

、17989 μmol のジオキサン (12 mL) 中懸濁液をアルゴンで5分間スパージし、次いで適切な密封容器中120℃に1時間加熱した。次いで反応物をエーテル (50 mL) と5% NaHCO_3 (25 mL) との間で分配した。次いで有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、次いで10>30% EtOAc /ヘキサンで溶離するシリカ (120 g) 上で精製した。生成物である *tert*-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェネチルカルバメート (2200 mg、収率70%) を白色固体として単離した。MS (ESI 陽イオン) m/z : 292 (MH+1-56)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BNO}_4$ の精密質量計算値: 347。

【0353】

【化116】

10



【0354】

実施例484

2-(4-(3-(ジフルオロ(キノリン-6-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)エタンアミン

20

a) *tert*-ブチル2-(4-(3-(ジフルオロ(キノリン-6-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)エチルカルバメート。6-(6-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)ジフルオロメチル)キノリン (350 mg、1055 μmol)、*tert*-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェネチルカルバメート (733 mg、2110 μmol)、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)ジクロリドジクロロメタン錯体 (77 mg、106 μmol)、 Na_2CO_3 (447 mg、4221 μmol) のDME (4 mL) および水 (2 mL) 中懸濁液を、アルゴンで5分間スパージし、次いで適切な密封容器中85℃に4時間加熱した。次いで反応物をDCM (30 mL) と1MのNaOH (10 mL) との間で分配した。次いで有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、次いでMeOH/DCM中1>4%の2M NH_3 で溶離するシリカ (40 g) 上で精製した。生成物を灰白色固体として単離した。

30

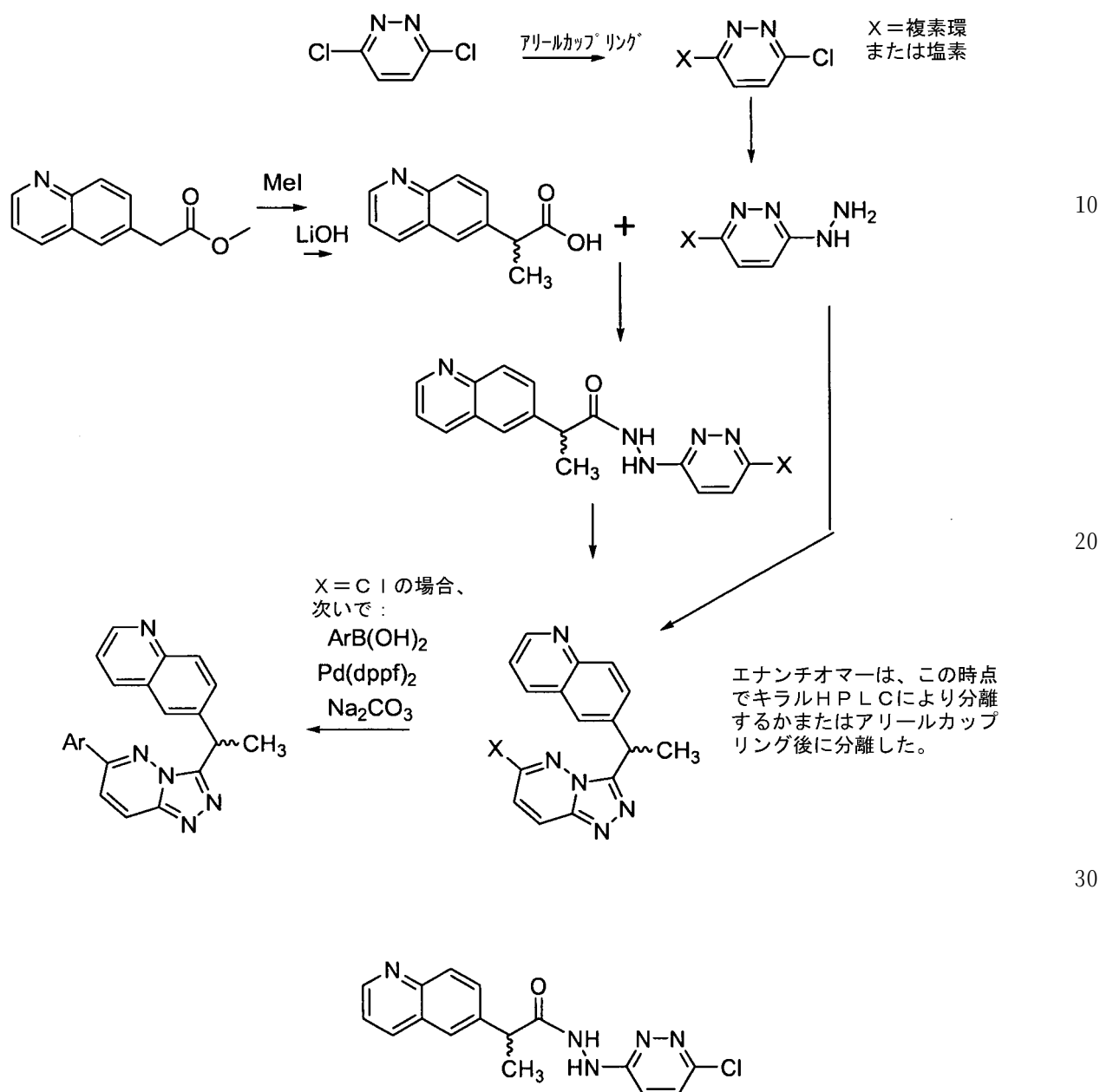
b) 2-(4-(3-(ジフルオロ(キノリン-6-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)エタンアミン。*tert*-ブチル2-(4-(3-(ジフルオロ(キノリン-6-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)エチルカルバメート (70 mg、136 μmol) のDCM (1 mL) およびTFA (1 mL) 中溶液を、23℃で30分間攪拌した。次いで溶媒を減圧下に除去し、粗製の生成物を水/ACN (0.1% TFA) で溶離するRP-HPLCにより精製した。次いで所望の集めたフラクションを減圧下に濃縮し、得られた残留物をMeOH/DCM (5 mL) に溶解した。次いで溶液をSi-カルボネート (300 mg、0.2 mmol) と共に23℃で30分間懸濁液として攪拌した。次いで固体を濾別し、MeOH (3×1 mL) で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。生成物を灰色のフワフワした固体として単離した。MS (ESI 陽イオン) m/z : 417 (MH+)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_6$ の精密質量計算値: 416。

40

【0355】

【化 1 1 7】

一般的な方法M

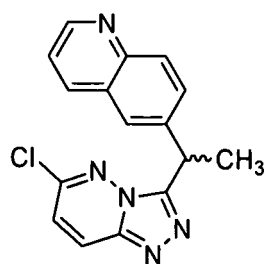


N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-(キノリン-6-イル)プロパンヒド
ラジド

2-(キノリン-6-イル)プロパン酸(3260mg、16201 μ mol)および
DIEA(2830 μ l、16201 μ mol)のDMF(25mL)中攪拌溶液に、o-
(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n, n, n', n'-テトラメチルウロニ
ウムヘキサフルオロホスフェート(6160mg、16201 μ mol)全部を窒素下2
3 $^{\circ}$ Cで加えた。溶液を60分間攪拌し、0 $^{\circ}$ Cに冷却し、次いで1-(6-クロロピリダ
ジン-3-イル)ヒドラジン(2342mg、16201 μ mol)を加えた。23 $^{\circ}$ Cで2
0時間攪拌した後、次いで反応物を9:1のCHCl₃/IPA(100mL)と5%N
aHCO₃(50mL)との間で分配した。次いで有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮
して油とし、次いでMeOH/DCM中0>10%の2M NH₃で溶離するシリカ(1
20g)上で精製した。生成物を灰白色固体として単離した。MS(EI陽イオン)m
/z:328(MH⁺)。C₁₆H₁₄ClN₅Oの精密質量計算値:327。

【0356】

【化118】



10

6-(1-(6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)エチル)キノリン。

【0357】

N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-(キノリン-6-イル)プロパンヒドラジド(2700mg、8238 μ mol)のTFA(20mL)溶液を、マイクロ波(2bar、10ワット)で120℃に40分間加熱した。溶液を減圧下に濃縮し、次いで9:1のCHCl₃/IPA(75mL)と1MのNaOH(100mL)との間で分配した。水層を9:1のCHCl₃/IPA(2×20mL)でさらに抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、次いで減圧下に濃縮して琥珀色油にした。生成物をACNから灰白色結晶性固体として単離した。MS(ESI陽イオン)m/z:310(MH⁺)。C₁₆H₁₂ClN₅の精密質量計算値:309。45%エタノール(0.1%DEA)/CO₂を用いるキラルパックAD-H(3×25cm)カラムを用いて、エンチオマーを分割した。

20

【0358】

tert-ブチル2-(4-(3-(ジフルオロ(キノリン-6-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)フェニル)エチルカルバメートと同様の方法を用いて以下の化合物を調製し、ラセミ体混合物から分割した:

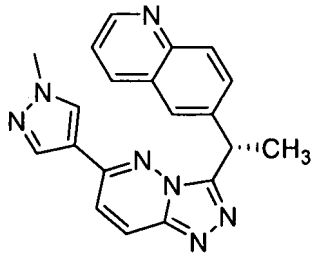
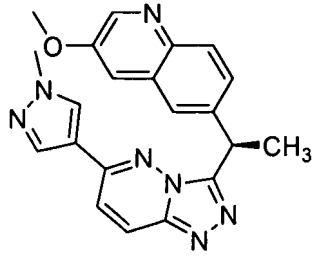
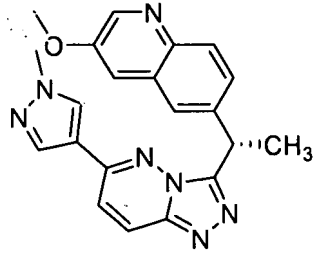
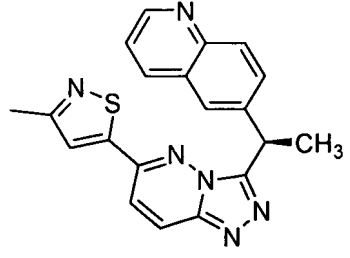
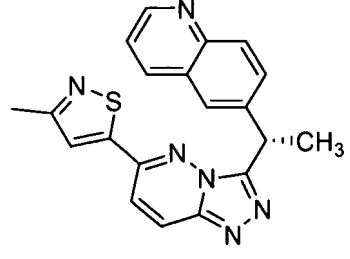
【0359】

【表8】

30

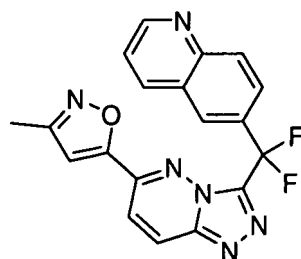
実施例	構造	分子量	質量 実測値	ピーク番号
485		355'	356	1

40

486		355	356	2
487		385	386	1
488		385	386	2
489		372	373	1
490		372	373	2

【 0 3 6 0 】

【 化 1 1 9 】



【 0 3 6 1 】

実施例 4 9 1

6 - (ジフルオロ (6 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] ト

10

20

30

40

50

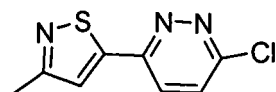
リアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチル) キノリン

1-(6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ヒドラジン塩酸塩 (200 mg、879 μmol) およびメチル2, 2-ジフルオロ-2-(キノリン-6-イル)アセテート (208 mg、879 μmol) の5M HCl (1 mL) 中懸濁液を適切に密封し、マイクロ波で150℃に4時間加熱した。次いで冷5MのNaOH (2 mL) に滴下することにより反応物をクエンチし、水溶液をCHCl₃/IPA (25 mL) で抽出した。次いで有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、MeOH/DCM中1>5%の2M NH₃で溶離するシリカ (40 g) で精製した。次いで生成物を水/ACN (0.1% TFA) で溶離するRP-HPLC上でさらに精製した。合わせたフラクションを濃縮し、DCM (5 mL) およびMeOH (5 mL) に溶解し、次いで

10

【0362】

【化120】



3-クロロ-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリダジン

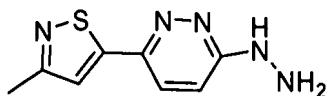
20

5-ブロモ-3-メチルイソチアゾール (2.42 g、14 mmol) のTHF (20 mL) 中溶液に、-45℃でTHF中のイソプロピルマグネシウムクロリド (19 mL、19 mmol) (1M) を加えた。20分後、THF中の塩化亜鉛 (II) (41 mL、20 mmol) (0.5M) を加え、溶液を室温に加温した。3, 6-ジクロロピリダジン (2.4 g、16 mmol)、3, 6-ジクロロピリダジン (2.4 g、16 mmol) およびQ-Phos (2.5 g) を加え、反応物を50℃に16時間加熱した。次いで反応物を23℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液60 mLでクエンチした。混合物をセライトおよびEtOAc (100 mL) と混合した。不溶物を濾別した。濾液をEtOAc (40 mL) および水30 mLで希釈した。有機相を分離し、ブライン60 mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%から80% hex/EtOAc) により精製して、赤色固体を所望の生成物として得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 212 (MH⁺)。C₈H₆ClN₃Sの精密質量計算値: 211。

30

【0363】

【化121】



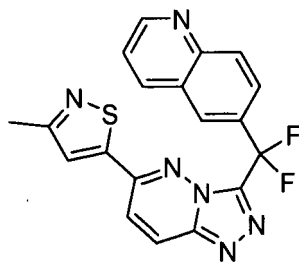
1-(6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ヒドラジン

40

3-クロロ-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピリダジン (0.85 g、4.0 mmol) および無水ヒドラジン (3.8 mL、120 mmol) のsec-BuOH (30 mL) 中混合物を130℃で3時間加熱した。混合物を23℃に冷却し、水5 mLで希釈した。固体を濾取し、水2 mLにより洗浄して、黄色固体を得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 208 (MH⁺)。C₈H₆ClN₃Sの精密質量計算値: 207。

【0364】

【化 1 2 2】



【0 3 6 5】

10

実施例 4 9 2

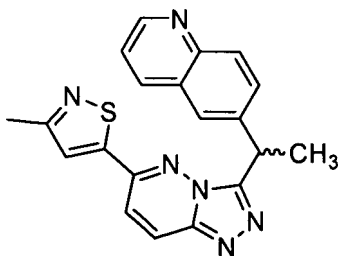
6-（ジフルオロ（6-（3-メチルイソチアゾール-5-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-3-イル）メチル）キノリン

メチル 2, 2-ジフルオロ-2-（キノリン-6-イル）アセテート（0.50 g、2.1 mmol）、1-（6-（3-メチルイソチアゾール-5-イル）ピリダジン-3-イル）ヒドラジン（0.25 g、1.2 mmol）および p-トルエンスルホン酸 1 水和物（0.40 g、2.1 mmol）のジオキサン 5 mL 中混合物を、マイクロ波中 150 °C で 1 時間加熱した。次いで混合物を EtOAc（70 mL）および飽和 NaHCO₃ 溶液 40 mL で希釈した。有機相を分離し、ブライン 40 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc から 10% MeOH/EtOAc）により精製して、黄色ガラス状物を得た。生成物を分取 HPLC によりさらに精製して、黄色ガラス状物を得た。MS（ESI 陽イオン）m/z：395（MH⁺）。C₁₉H₁₂F₂N₆S の精密質量計算値：394。

20

【0 3 6 6】

【化 1 2 3】



30

【0 3 6 7】

実施例 4 9 3

6-（1-（6-（3-メチルイソチアゾール-5-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-3-イル）エチル）キノリン

5-ブロモ-3-メチルイソチアゾール（1.00 g、5.6 mmol）の THF（10 mL）中溶液に、-45 °C（CH₃CN/ドライアイス）でイソプロピルマグネシウムクロリド LiCl 錯体（7.9 mL、7.9 mmol）（LiCl 錯体、THF 中 1 M）を加えた。混合物を -45 °C で 20 分間攪拌し、これに塩化亜鉛、THF 中 0.5 M（17 mL、8.4 mmol）を注射器によりゆっくり加えた。次いで混合物を室温に加熱し、さらに 30 分間攪拌を続けた。N, N-ジメチルアセトアミド 15 mL 中の 6-（1-（6-クロロ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジン-3-イル）エチル）キノリン（0.5787 g、1.9 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.51 g、0.56 mmol）および Q-Phos（0.65 g）を反応混合物に加えた。反応物を 50 °C に 6 時間加熱し、飽和 NH₄Cl 水溶液 50 mL でクエンチした。混合物を EtOAc（150 mL）で抽出し、有機相をブライン 60 mL で洗浄した。水相を EtOAc（100 mL）でさらに抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

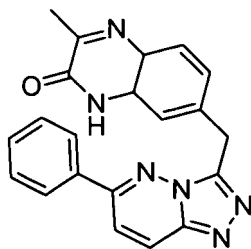
40

50

(EtOAcからEtOAc中15%MeOH)により精製して、赤色固体を得た。MS (ESI陽イオン) m/z : 373 (MH⁺)。C₂₀H₁₆N₆Sの精密質量計算値: 372。

【0368】

【化124】



10

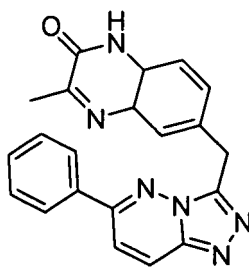
【0369】

実施例494

3-メチル-6-((6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノキサリン-2(1H)-オン(実施例495参照)

【0370】

【化125】



20

【0371】

実施例495

3-メチル-7-((6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノキサリン-2(1H)-オン。

30

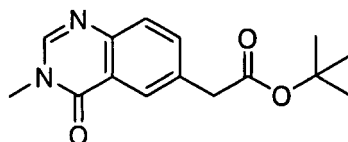
【0372】

tert-ブチル 2-((2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-6-イル)アセテート(0.10g、0.36mmol)、tert-ブチル 2-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノキサリン-6-イル)アセテート(0.10g、0.36mmol)、1-(6-フェニルピリダジン-3-イル)ヒドラジン(0.081g、0.44mmol)およびp-トルエンスルホン酸1水和物(0.069g、0.36mmol)のジオキサン3mL中混合物を、マイクロ波を用いて150℃で1時間加熱した。混合物をEtOAc(70mL)および飽和NaHCO₃溶液40mLで希釈した。有機相を分離し、ブライン40mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、位置立体異性体を実施例化合物494および495として分割した。それぞれの位置立体異性体としてMS(ESI陽イオン) m/z : 369 (MH⁺)。C₂₁H₁₆N₆Oの精密質量計算値: 368。

40

【0373】

【化126】



tert-ブチル 2-((3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキノザリン-6-イ

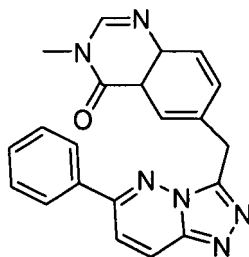
50

ル) アセテート

6-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(0.485g、2.0mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.19g、0.20mmol)およびQ-phos(0.20g)のTHF(40mL)中溶液に、ジエチルエーテル中0.5Mの2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛クロリド(8.1mL、4.1mmol)を加えた。反応物を50℃で16時間加熱し、飽和NH₄Cl(40mL)でクエンチした。混合物を、EtOAc(60mL)で希釈した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮して、赤色固体を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% EtOAc/HexからEtOAc)により精製して、赤色固体を得た。MS(ESI陽イオン)m/z: 275(MH⁺)。C₁₅H₁₈N₂O₃の精密質量計算値: 274。

【0374】

【化127】



【0375】

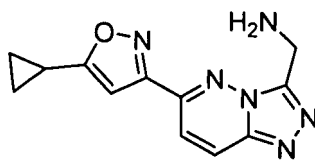
実施例496

3-メチル-6-((6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノキサリン-2(1H)-オン:

3-メチル-6-((6-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノキサリン-2(1H)-オンでの方法を用いて、標題化合物を調製した。MS(ESI陽イオン)m/z: 369(MH⁺)。C₂₁H₁₆N₆Oの精密質量計算値: 368。

【0376】

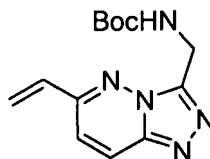
【化128】



(6-(5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メタンアミン

【0377】

【化129】

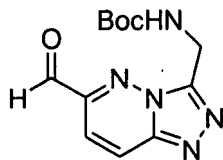


1) tert-ブチル(6-ビニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート。アルゴンでパージしたフラスコに、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(7.65mL、45.1mmol)、tert-ブチル(6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート(3.20g、11.3mmol)、炭酸セ

シウム (11.0 g、33.8 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.461 g、0.564 mmol) を加えた。混合物をジオキサン 38 mL および水 4 mL (0.25 M 10:1) に溶解し、80℃に12時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、MPLC (DCM/MeOH + 1% NH_4OH) により直接精製して、標題化合物 (3.0 g、収率 95%) を得た。

【0378】

【化130】



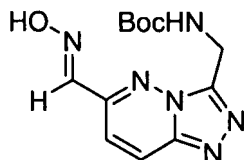
10

2) tert-ブチル (6-ホルミル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチルカルバメート。tert-ブチル (6-ビニル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチルカルバメート (485 mg、1.76 mmol) を THF (5 mL) および水 5 mL に溶解し、次いで四酸化オスミウム (0.687 mL (4% 水溶液)、0.0176 mmol) を加え、5分間攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム (141、3.53 mmol) を加え、反応物を2時間攪拌した。次いで反応物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。MPLC (DCM/MeOH + 1% NH_4OH) により精製して、標題化合物を黄褐色固体として得た (350 mg、収率 72%)。

20

【0379】

【化131】

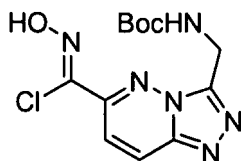


3) (E)-tert-ブチル (6-((ヒドロキシイミノ)メチル)- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチルカルバメート。tert-ブチル (6-ホルミル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチルカルバメート (400 mg、1.44 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (200 mg、2.86 mmol) を、THF (25 mL) および 1 N の NaOH 溶液 (25 mL) と共に、フラスコ中で合わせた。室温で1時間攪拌した。次いでジクロロメタン (50 mL) を加え、水層を DCM (50 mL) で3回抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。オキシムを MPLC (DCM/MeOH + 1% NH_4OH) により精製して、標題化合物 (200 mg、収率 47%) を黄褐色固体として得た。

30

【0380】

【化132】



40

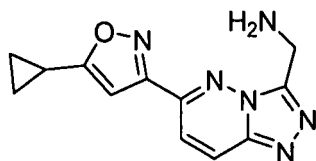
4) (Z)-tert-ブチル (6-(クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル)- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチルカルバメート。(E)-tert-ブチル (6-((ヒドロキシイミノ)メチル)- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチルカルバメート (200 mg、0.684 mmol) を DMF (25 mL) に溶解し、1-クロロピロリジン-2, 5-ジオン (95.9 mg、0.718 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (20

50

mL) に注ぎ入れ、エーテル (3 × 20 mL) で抽出した。有機物を水 (2 × 20 mL)、ブライン (1 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。標題化合物をさらには精製せずに使用した (220 mg、収率 97%)。

【0381】

【化133】



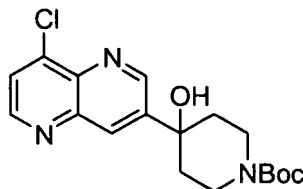
10

5) (6-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メタンアミン。(Z)-tert-ブチル(6-(クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート (110 mg、337 μmol)、エチニルシクロプロパン (28 μl、337 μmol) および炭酸水素カリウム (67.4 mg、673 μmol) を EtOAc (0.3 mL) に溶解し、60℃ に 12 時間加熱して、保護化中間体を得た。溶媒を回転蒸発器により除去し、残留物をジクロロメタン (5 mL) および TFA (2 mL) に再度溶解し、室温で 30 分間攪拌した。次いで溶媒を除去し、残留物を MeOH に再度溶解した。固体の K₂CO₃ を加え、混合物を 1 時間攪拌して、標題化合物を遊離塩基にした。アミンを MPLC (DCM/MeOH + 1% NH₄OH) により精製して、標題化合物 (20 mg、収率 23%) を得た。

20

【0382】

【化134】

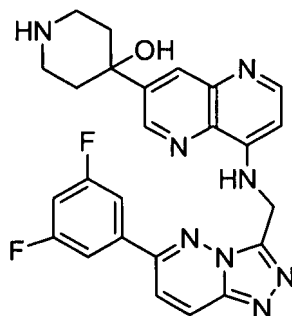


tert-ブチル 4-(8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート。3-ブロモ-8-クロロ-1,5-ナフチリジン (210 mg、862 μmol) を THF (8 mL) に溶解し、-78℃ に冷却した。次いでブチルリチウム (517 μl、1294 μmol) を加え、15 分間攪拌した。tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (258 mg、1294 μmol) を加え、室温に 1 時間かけて加温した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出し、NaSO₄ で乾燥させ、濃縮した。中間体を MPLC (DCM/MeOH/NHOH) により精製して、tert-ブチル 4-(8-クロロ-1,5-ナフチリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (120 mg、収率 38%) を得た。

30

【0383】

【化135】



40

50

【0384】

実施例497

4-(8-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール。

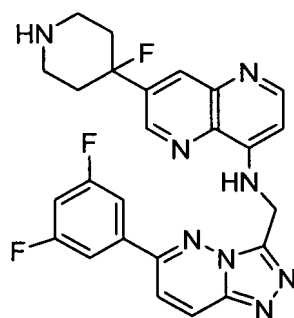
【0385】

(6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メタンアミンについて記載した方法を用いて、tert-ブチル4-(8-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0386】

【化136】



20

【0387】

実施例498

N-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-7-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-1,5-ナフチリジン-4-アミン。

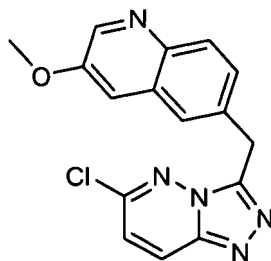
【0388】

tert-ブチル4-(8-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)メチルアミノ)-1,5-ナフチリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、51 μmol) のDCM (0.5 mL) 中溶液を-78℃に冷却した。次いでDAST (13 μl、102 μmol) を加え、室温に30分かけて攪拌した。次いでTFAを反応混合物に加え、30分間攪拌した。次いで溶媒を回転蒸発により除去し、残留物をMeOHに再度溶解し、陽イオン交換カラムを通して遊離塩基にした。MPLC (DCM/MeOH + 1% NH₄OH) により精製して、標題化合物 (15 mg、収率60%) を得た。M/Z = 491.2 [M+H]⁺、C₂₅H₂₁F₃N₈ の計算値490.18。

30

【0389】

【化137】



40

【0390】

実施例499

50

6-((6-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-3-メトキシキノリン

5 mLのCEMマイクロ波管に、tert-ブチル 2-(3-メトキシキノリン-6-イル)アセテート(0.05 g、0.2 mmol)、1-(6-クロロピリダジン-3-イル)ヒドラジン(0.04 g、0.3 mmol)、水(0.5 mL)および塩酸(0.05 mL、0.5 mmol)を加えた。バイアルを密封し、最初に90℃で30分間加熱し、次いでCEMマイクロ波中にPowermaxにより100ワットの出力で100℃にて10分間置いた。5NのNaOHを加えることにより、反応混合物をpH7に調整して、茶褐色沈殿物が生成した。茶褐色沈殿物をDCMに溶解した。有機物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。粗製の生成物をSiO₂クロマトグラフィー(Teledyne Isco Redi Sep(登録商標)、P/N 68-2203-026、12 g SiO₂、DCM:EtOAc:MeOH=75%:20%:5%、流速=30 mL/分)を用いて精製した。25分でのピークを集めた。溶媒を真空で除去して、所望の生成物を薄黄色がかった固体として得た。重量:20.0 mg。MS(E S I陽イオン)m/z:326.53。C₁₆H₁₂ClN₅Oの精密質量計算値:325.75。

【0391】

【化138】

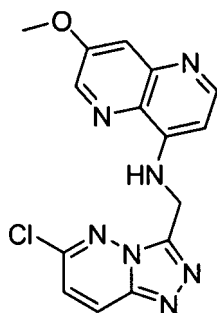


(R/S)-tert-ブチル(6-(1-ヒドロキシエチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート

10 mLの丸底フラスコに、N₂下THF(3 mL)中のtert-ブチル(6-ホルミル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート(200 mg、721 μmol)を溶解し、次いで-78℃で冷却し、メチルマグネシウムブロミド(721 μl、2164 μmol)で処理した。30分後、反応混合物を0℃に1時間かけて加温した。1時間後、LC-MSに基づく反応混合物をNH₄Cl(飽和)で中和した。水相をDCMで3回抽出し、次いで有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製のtert-ブチル(6-(1-ヒドロキシエチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート(202 mg、収率95.5%)をさらには精製せずに次のステップに使用した。MS m/z=294.4 [M+1]⁺。C₁₃H₁₉N₅O₃の計算値:293.3。

【0392】

【化139】



【0393】

実施例500

N-((6-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)

10

20

30

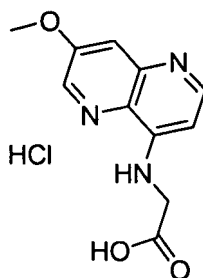
40

50

メチル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - アミン。

【0394】

【化140】



10

a) 2-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ) 酢酸塩酸塩。100 mLの丸底フラスコ中、8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン (5.00 g、25.7 mmol) およびグリシン tert-ブチルエステル塩酸塩 (17.2 g、103 mmol) を2-BuOH (50 mL) に溶解し、次いで攪拌し、100℃で加熱した。5時間後、LC-MSに基づく溶媒を減圧下に除去し、次いで固体を1 NのHCl (200 mL) に溶解し、60℃で終夜攪拌した。10時間後、LC-MSに基づく反応混合物を室温に冷却し、次いで0℃に冷却すると、所望の酸が沈殿した。固体 (3.97 g) を濾過し、次いで水溶液を蒸発させ、H₂O (75 mL) 中0℃で摩砕し、次いで再度濾過し、H₂O (25 mL) を用いて0℃で洗浄して (1.58 g)、合計2-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ) 酢酸塩酸塩 (5.55 g、収率80.1%) を黄褐色固体として得た。MS m/z = 234.1 [M+1]⁺。C₁₁H₁₁N₃O₃ の計算値: 233.1。

20

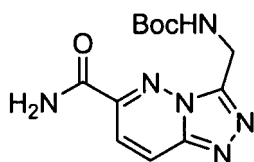
b) N-(6-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチル) - 7 - メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン。250 mLの丸底フラスコ中、N₂ 下 HATU (1762 mg、4635 μmol)、1-(6-クロロピリダジン-3-イル) ヒドラジン (536 mg、3708 μmol)、2-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルアミノ) 酢酸塩酸塩 (1.00 g、3708 μmol) をMeCN (25 mL) に溶解し、次いで攪拌し、-40℃で冷却し、トリエチルアミン (2584 μl、18540 μmol) で処理し、室温に加温した。30分後、LC-MSに基づく反応混合物を減圧下に蒸発させ、高真空下に乾燥させた。粗製の固体をi-PrOH (100 mL) に溶解し、次いでTs-OH (2821 mg、14832 μmol) で処理し、80℃で加熱した。3時間後、LC-MSに基づく反応混合物をDCMで希釈し、次いでNaOH (1 N) で中和した。水相を10% MeOHを含むDCMで3回抽出し、次いで有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の混合物を熱i-PrOHで摩砕し、次いで冷却し、濾過 (662 mg) し、母液を減圧下に蒸発させ、DCM: MeOHの100:0から90:10を用いるMPLC (ISCO) (210 mg) により精製して、合わせてN-(6-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチル) - 7 - メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-アミン (872 mg、収率69%) を灰白色固体として得た。MS m/z = 342.1 [M+1]⁺。C₁₅H₁₂ClN₇O の計算値: 341.7。

30

40

【0395】

【化141】



tert-ブチル (6-カルバモイル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル) メチルカルバメート

50

a) 3-((tert-ブトキシカルボニル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-カルボン酸。25 mLの丸底フラスコ中、2-メチル-2-ブテン(21639 μ l、43278 μ mol)、リン酸二水素カリウム(2356 mg、17311 μ mol)およびtert-ブチル(6-ホルミル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート(600 mg、2164 μ mol)をt-BuOH(5 mL)および水(5 mL)に溶解し、次いで0℃で亜硫酸ナトリウム(783 mg、8656 μ mol)を加え、反応混合物を室温に加温した。10時間後、LC-MSに基づく反応混合物を減圧下に濃縮し、粗製の酸を固体の塩混合物からMeOHを用いて抽出し、濾過し、溶媒を減圧下に濃縮した。粗製の3-((tert-ブトキシカルボニル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-カルボン酸(635 mg、収率100%)をさらには精製せずに次のステップに使用した。MS m/z = 294. 2 [M+1]⁺。C₁₂H₁₅N₅O₄の計算値: 293. 1

10

b) tert-ブチル(6-カルバモイル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート。10 mLの丸底フラスコ中、N₂下で3-((tert-ブトキシカルボニル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-カルボン酸(250 mg、852 μ mol)、HATU(389 mg、1023 μ mol)、トリエチルアミン(356 μ l、2557 μ mol)をDMF(1.5 mL)に溶解し、次いでa(92 μ l、4262 μ mol)で処理し、室温で撹拌した。2時間後、LC-MSに基づく反応混合物を減圧下に濃縮し、次いでDCM:MeOH+NH₄OH(1%)100:0から90:10を用いるMPLC(ISCO)により精製して、tert-ブチル(6-カルバモイル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメート(129 mg、収率52%)を得た。MS m/z = 293. 2 [M+1]⁺。C₁₂H₁₆N₆O₃の計算値: 292. 3。

20

3-(アミノメチル)-N-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-カルボキサミド。

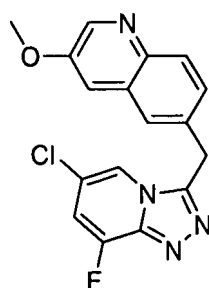
【0396】

tert-ブチル(6-カルバモイル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチルカルバメートと同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。

【0397】

30

【化142】



【0398】

40

実施例501

6-((6-クロロ-8-フルオロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-3-メトキシキノリン

a) 1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジン。5-クロロ-2, 3-ジフルオロピリジン(10. 0 g、66. 9 mmol)およびヒドラジン(10. 0 mL、319 mmol)のi PrOH(50 mL)中混合物を、65-70℃で6時間加熱した。混合物を23℃に冷却し、濾過し、Na₂CO₃(飽和)およびH₂Oで洗浄した。生成物を白色固体として単離した。MS(ESI陽イオン)m/z: 162(MH⁺)。C₅H₅ClFN₃の精密質量計算値: 161。

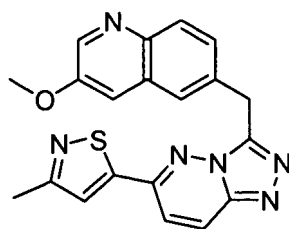
b) 6-((6-クロロ-8-フルオロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリ

50

ジン-3-イル)メチル)-3-メトキシキノリン。2-(3-メトキシキノリン-6-イル)酢酸(0.22g、1.0mmol)、1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジン(0.11g、0.68mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.97g、2.0mmol)(固体担体上)のDCM(5mL)中混合物に、注射器によりDIEA(0.24mL、1.4mmol)を、続いて2, 2, 2-トリクロロアセトニトリル(0.14mL、1.4mmol)を加えた。次いで混合物を適切な密封バイアル中150℃に15分間加熱した。混合物を濾過し、濾液をEtOAc(50mL)で希釈した。溶液を飽和NaHCO₃(30mL)で、続いてブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮した。粗製の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAcから10%MeOH/EtOAc)により精製して、所望の生成物を薄黄色固体として得た。MS(ESI陽イオン)m/z: 343(MH⁺)。C₁₇H₁₂ClFN₄Oの精密質量計算値: 342。

【0399】

【化143】



【0400】

実施例502

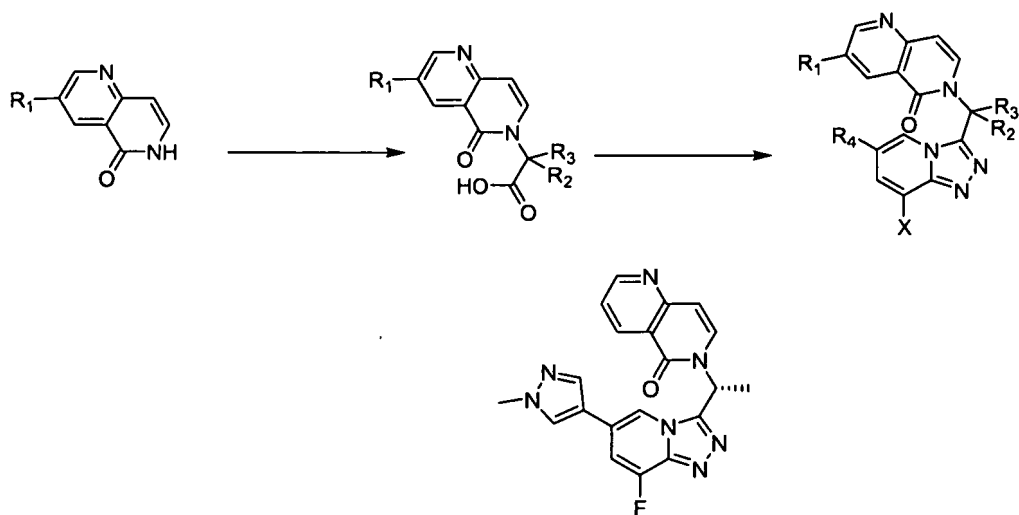
3-メトキシ-6-(6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノリン

5-ブロモ-3-メチルイソチアゾール(0.049g、0.28mmol)および乾燥THF(0.3mL)を仕込んだフラスコを0℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド(0.30mL、0.30mmol)を5分かけて滴下添加し、混合物をさらに5分攪拌した後、室温に加温した。混合物を室温で10分攪拌し、混合物を塩化亜鉛(II)溶液(0.30mL、0.30mmol)[1M]にカヌーレ挿入し、スラリー液を10分攪拌した。亜鉛酸塩を6-(6-ヨード-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)-3-メトキシキノリン(0.0890g、0.21mmol)、乾燥THF(1mL)、ならびに乾燥THF(1mL)に予め溶解して調製しておいた4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチル-9H-キサンテン(0.012g、0.021mmol)およびPd(OAc)₂(0.0024g、0.011mmol)の溶液で処理した。フラスコに還流冷却器を装備し、90℃の油浴を用いて24時間加熱した。この手順の亜鉛酸塩部分を繰り返し、反応混合物に加え、混合物を90℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、THFで湿潤充填したSiO₂(10g)上に導入し、THF(200mL)で溶離した。溶離液を真空で濃縮し、EtOH(5mL)に溶解した。溶液にSi-スルホン酸(1.5g、1.1mmol)を加え、混合物を室温で24時間攪拌し、固体を集めた。固体をEtOH(廃棄した)で、次いでEtOH中2MのNH₃(5×5mL)で洗浄した。アンモニア性溶離液を濃縮し、残留物をHPLCにより精製して、3-メトキシ-6-(6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチル)キノリン(0.0013g、収率1.6%)を得た。

【0401】

【化 1 4 4】

一般的方法 N



10

【0 4 0 2】

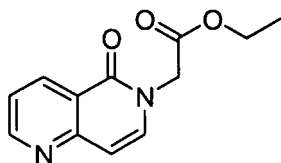
実施例 5 0 3

(R) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

20

【0 4 0 3】

【化 1 4 5】



30

1. エチル 2 - (5 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) アセテート。

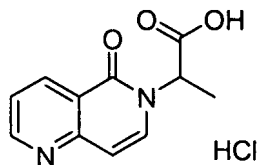
【0 4 0 4】

1, 6 - ナフチリジン - 5 - オール (1. 00 g、6. 8 mmol)、ヨード酢酸エチル (1. 6 ml、14 mmol) および炭酸セシウム (4. 5 g、14 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、次いで攪拌し、反応が完結するまで 100 °C で 2 時間加熱した。反応物を濃縮し、90% DCM : 10% MeOH への勾配を用いる MPLC により精製して、エチル 2 - (5 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) アセテート (1. 5 g、収率 94%) を得た。

【0 4 0 5】

【化 1 4 6】

40



2. 2 - (5 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) プロパン酸塩酸塩。

【0 4 0 6】

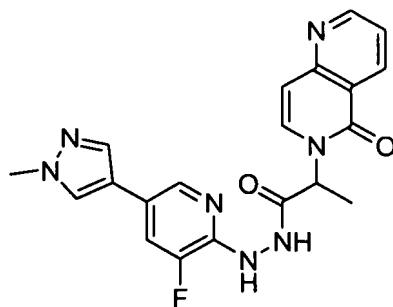
2 - (5 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) アセテート (32. 0 g) を、6 N の HCl 溶液 450 mL に溶解し、次いで反応が完結するまで 100 °C で 1 時間攪拌し加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、ベンゼン (200 mL) を用いて 3

50

回共沸させて水を除去した。粗製の2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩(30.56g、収率92.3%)をさらには精製せずに使用した。

【0407】

【化147】



10

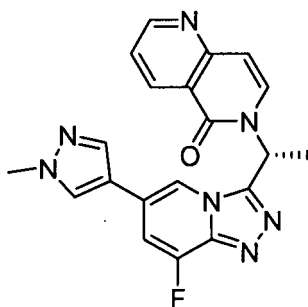
3. N'-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパンヒドラジド。

【0408】

HATU(1053mg、2.7mmol)、2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩(470mg、1.8mmol)および1-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン(421mg、2mmol)(一般的方法Kのステップ1)をアセトニトリル6mLに溶解した。DIPEA(967μl、5.5mmol)を加え、反応が完結するまで反応物を30分間攪拌した。粗製物を濃縮し、次いで勾配100%DCMから90%DCM/10%MeOH/1%NH₄OHを用いるMPLCにより精製して、N'-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパンヒドラジド(500mg、収率67%)を得た。

【0409】

【化148】



30

4. (R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン。

【0410】

N'-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパンヒドラジド(400mg、982μmol)およびトリフェニルホスフィン(386mg、1.4mmol)をTHF(9.8mL)に溶解した。TMS-アジド(195μl、1.4mmol)を加え、続いてDEAD(233μl、1.4mmol)をゆっくり加え、完結するまで反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し、勾配100%DCMから90%DCM/10%MeOH/1%NH₄OHを用いるMPLCにより精製して、ラ

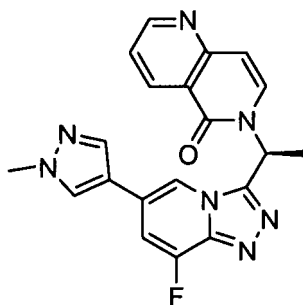
40

50

セミ体の6-(1-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(220mg、収率57%)を黄褐色固体として得た。分取SFC(キラルパック(登録商標)OJ-H、(20×150mm、5□m)、20%MeOH、80%CO₂、0.2%DEA;100bar系圧;70mL/分;t_r:3.5分)により分割して、(R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(60mg、収率15%)を得た。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z = 390.2 [M+H]、C₂₀H₁₆FN₇Oの計算値389.14。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.16 (d, J=5.18Hz, 3H) 3.97 (s, 3H) 6.82 (d, J=6.55Hz, 1H) 7.01-7.13 (m, 2H) 7.41-7.49 (m, 1H) 7.54 (d, J=6.26Hz, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.78 (d, J=7.73Hz, 1H) 8.93 (s, 1H)。

【0411】

【化149】



【0412】

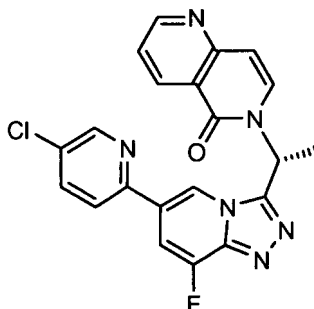
実施例504

(S)-6-(1-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

実施例503にて前記した方法と同様の一般的方法で、標題化合物を合成した。分取SFC(キラルパック(登録商標)OJ-H、(20×150mm、5□m)、20%MeOH、80%CO₂、0.2%DEA;100bar系圧;70mL/分;t_r:4.3分)により分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z = 390.2 [M+H]、C₂₀H₁₆FN₇Oの計算値:389.14。

【0413】

【化150】



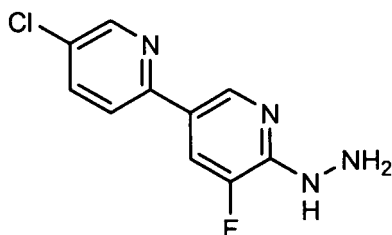
【0414】

実施例 505

(R)-6-(1-(6-(5-クロロピリジン-2-イル)-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0415】

【化151】

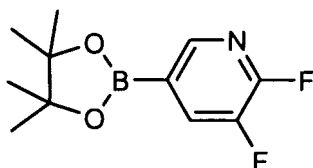


10

1. 1-(5-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジン

【0416】

【化152】



20

a. 2,3-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン。

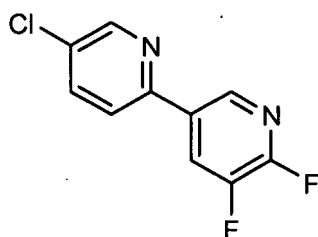
【0417】

350 mLの再密封可能な圧力バイアルに、5-クロロ-2,3-ジフルオロピリジン (5.0 g、33 mmol)、ピナコールジボラン (13 g、50 mmol)、x-phos (1.9 g、4.0 mmol)、Pd₂dba₃ (1.8 g、2.0 mmol) および1,4-ジオキサン (215 mL、0.16 M) を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで100℃で16時間加熱した。混合物を濃縮し、DCM (200 mL) で希釈し、次いで水 (50 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、茶褐色油を得た。油を10-60% EtOAc/ヘキサンで溶離するMP LCにより精製した。2,3-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (5.6 g、収率69%) を薄オレンジ色油として単離し、これは放置すると固化した。LC/MSは、生成物がボロン酸であることを示す。しかしながら、生成物の構造は上記の通りである。MS m/z = 160.2 [M+1]⁺。C₁₁H₁₄BF₂NO₂の計算値：241.0

30

【0418】

【化153】



40

b. 5-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,3-ジフルオロピリジン。

【0419】

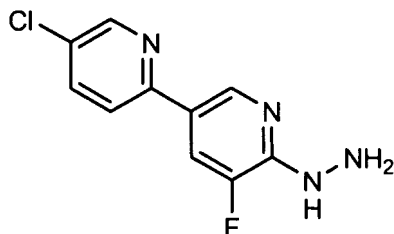
圧力容器に、1,4-ジオキサン (120 mL) および水 (22 mL) 中の2-ブロモ-5-クロロピリジン (3.0 g、16 mmol)、炭酸セシウム (15 g、47 mmol)

50

1)、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)ジクロリドジクロロメタン錯体(2.5g、3.1mmol)および2,3-ジフルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(4.5g、19mmol)を加えた。混合物をアルゴンでフラッシュし、密封し、90℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、MPLC(ジクロロメタン中0-10%メタノールで溶離)により精製して、5-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,3-ジフルオロピリジンを黄色固体として得た(2.4g、68%)。MS m/z = 227.2 [M+1]⁺。C₁₀H₅ClF₂N₂の計算値: 226.6。

【0420】

【化154】



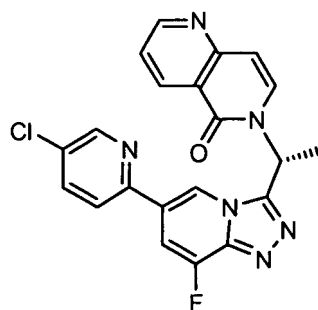
c. 1-(5-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジン。

【0421】

5-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,3-ジフルオロピリジン(2.4g、11mmol)のIPA(35mL、0.3M)中溶液に、室温でヒドラジン(4mL、127mmol)を加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌し、この時点で反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。濃縮物を飽和NaHCO₃に懸濁させ、濾過して、生成物を白色のフワフワした固体として得た。物質を水(30mL)に再度懸濁し、濾過して、1-(5-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジン(2.1g、収率83%)を得た。MS m/z = 239.2 [M+1]⁺。C₁₀H₈ClFN₄の計算値: 238.6。

【0422】

【化155】



2. (R)-6-(1-(6-(5-クロロピリジン-2-イル)-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

一般的方法Nに従って調製した。分取SFC(キラルセル(登録商標)OD-H(20×150mm 5m)、30%MeOH 0.2%DEA、70mL/分および100bar系背圧(t_r:4.0分)によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。

MS m/z = 420.8 [M+1]⁺。C₂₁H₁₄ClFN₆Oの計算値: 420.8。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.01(d, J=7

10

20

30

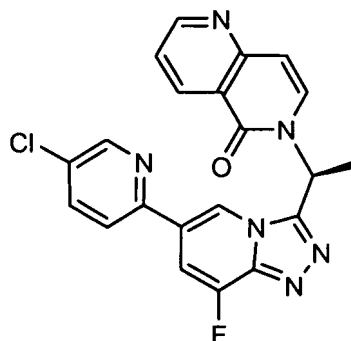
40

50

. 04 Hz, 3H) 6.78 (d, $J=7.82$ Hz, 1H) 7.03 (d, $J=6.94$ Hz, 1H) 7.54 (dd, $J=8.07$, 4.55 Hz, 1H) 7.78 (d, $J=7.82$ Hz, 1H) 7.97–8.09 (m, 2H) 8.16 (dd, $J=8.56$, 2.49 Hz, 1H) 8.61 (dd, $J=7.97$, 1.71 Hz, 1H) 8.70–8.78 (m, 1H) 8.92 (dd, $J=4.55$, 1.81 Hz, 1H) 9.03 (d, 1H)。

【0423】

【化156】



10

【0424】

実施例506

(S)-6-(1-(6-(5-chloropyridin-2-yl)-8-fluoro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one

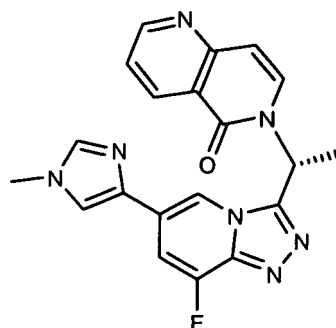
20

一般的方法Nを用いて、実施例505にて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。分取SFC（キラルセル（登録商標）OD-H（ 20×150 mm 5 m）、30% MeOH 0.2% DEA、70 mL/分および100 bar系背圧（ t_r : 5.8分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z = 420.8 [M+1]⁺。C₂₁H₁₄ClFN₆Oの計算値：420.8。

30

【0425】

【化157】



40

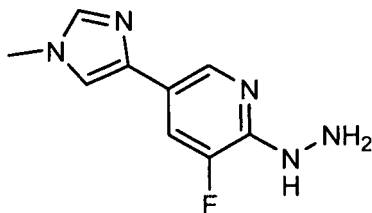
【0426】

実施例507

(R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one

【0427】

【化 1 5 8】



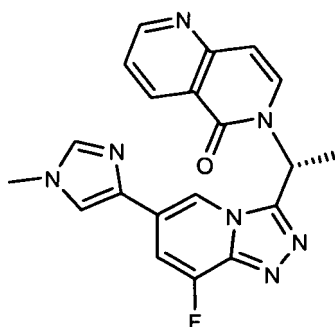
1. 1-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン

10

1-(5-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジンにて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。

【0 4 2 8】

【化 1 5 9】



20

2. (R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン。

【0 4 2 9】

一般的方法Nに従って調製した。分取SFC(キラルパック(登録商標)AD-H(20×250mm 5m)、40%MeOH 0.2%DEA、70mL/分および100bar系背圧(t_r 4.1分)によりキラル分割した。

30

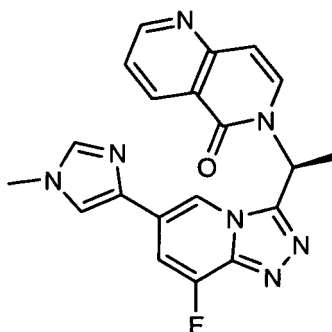
【0 4 3 0】

同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z = 389.8 $[M+1]^+$ 。C₂₀H₁₆FN₇Oの計算値: 389.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.97 (d, J =6.94Hz, 3H) 3.68 (s, 3H) 6.75 (d, J =7.73Hz, 1H) 6.94 (d, J =6.85Hz, 1H) 7.52-7.59 (m, 1H) 7.64 (dd, J =7.78, 0.54Hz, 1H) 7.69-7.75 (m, 3H) 8.46 (s, 1H) 8.63 (dt, J =8.12, 0.88Hz, 1H) 8.90-8.94 (m, 1H)

【0 4 3 1】

40

【化 1 6 0】



50

【0432】

実施例508

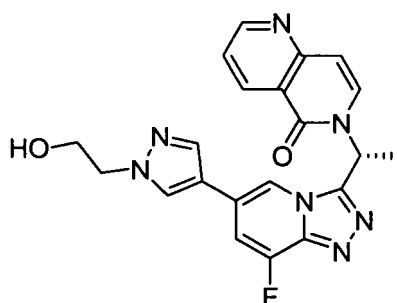
(S)-6-(1-(8-フルオロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

一般的方法Nを用いて、実施例507にて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。分取SFC(キラルパック(登録商標)AD-H(20×250mm 5m)、40% MeOH 0.2% DEA、70mL/分および100bar系背圧(t_r :5.9分)によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。MSm/z=389.8 [M+1]⁺。C₂₀H₁₆FN₇Oの計算値:389.4。

10

【0433】

【化161】



20

【0434】

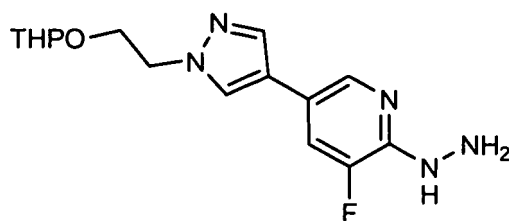
実施例509

(R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0435】

【化162】

30

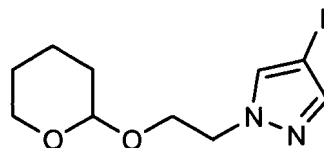


1. 1-(3-フルオロ-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン

【0436】

【化163】

40



a. 4-ヨード-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール。

【0437】

炭酸セシウム(20.7g、63.4mmol)および4-ヨードピラゾール(10.00g、51.6mmol)のDMF(100mL)中混合物を10分間攪拌した。混合

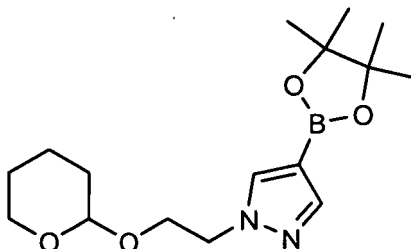
50

物に 2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (9.98 ml、63.4 mmol) を加え、80℃で終夜加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、水 (2×50 mL) およびブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗製の混合物をシリカゲル上に蒸発させ、MPLC (0% から 50%、ヘキサン中 EtOAc) により精製した。4-ヨード-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール (15.3 g、92%) を透明油として単離した。MS m/z = 323.0 $[M+1]^+$ 。C₁₀H₁₅IN₂ の計算値：322.1。

【0438】

【化164】

10



b. 1-(2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxasporolan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)ethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxasporolan-2-yl)-1H-pyrazole.

20

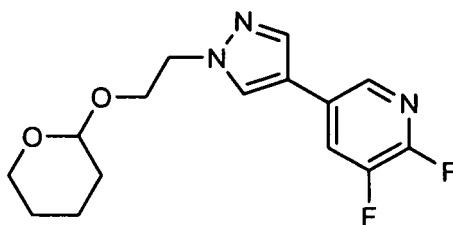
【0439】

4-ヨード-1-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール (8.7 g、27.1 mmol) の THF (75 mL) 中溶液に、アルゴン下 0℃で THF 中 イソプロピルマグネシウムクロリド 2M 溶液 (27.1 mL、54.3 mmol) を加えた。反応物を 0℃で 1 時間攪拌した。これに 2-メトキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (6.7 mL、40.7 mmol) を加え、混合物を室温に加温しながらさらに 1 時間攪拌した。次いで飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) で処理し、生成物を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗製物を減圧下に濃縮して、1-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 7.1 g (81%) を透明黄色油として得た。物質を次のステップに粗製物のまま使用した。MS m/z = 323.2 $[M+1]^+$ 。C₁₆H₂₇BN₂O₄ の計算値：322.2

30

【0440】

【化165】



40

c. 2,3-ジフルオロ-5-(1-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン。

【0441】

48 mL の管に、1-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (6.4 g、19.9 mmol)、5-クロロ-2,3-ジフルオロピリジン (1.7 mL、16.6 mmol)、X-Phos (1.6 g、3.3 mmol)

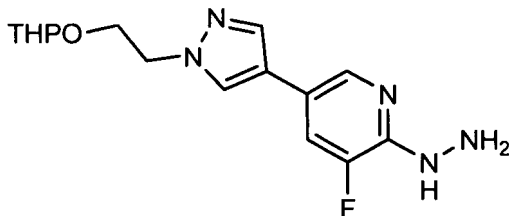
50

)、リン酸カリウム (3.5 g、16.6 mmol)、PdOAc₂ (0.4 g、1.7 mmol)、1,4-ジオキサン (50 mL) および水 (5.0 mL) を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで 100 °C で 3 時間加熱した。混合物を濃縮し、40 分かけて 2.5 % MeOH / DCM で溶離する MPLC により精製して、2,3-ジフルオロ-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジンを透明油として得、これを室温で放置すると固化した (3.1 g、収率 60.5%)。LC/MS は、生成物が遊離アルコールであることを示している。しかしながら、生成物の構造は上記の通りである。MS m/z = 226.2 [M+1]⁺。C₁₅H₁₇F₂N₃O₂ の計算値：309.3

【0442】

【化166】

10



d. 1-(3-フルオロ-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン。

20

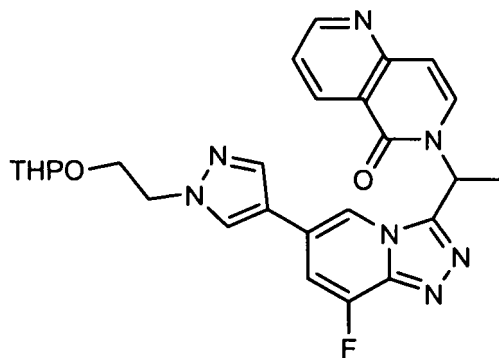
【0443】

2,3-ジフルオロ-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (3.0 g、9.5 mmol) の IPA (47.7 mL、0.2 M) 中溶液に、室温でヒドラジン (3.6 mL、114.4 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌し、この時点で反応物を室温に冷却し、真空で濃縮した。濃縮物を飽和 NaHCO₃ 溶液に懸濁し、濾過して、生成物を白色のフワフワした固体として得た。物質を水 (30 mL) に再度懸濁し、濾過し、高真空下に乾燥させて、1-(3-フルオロ-5-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン (2.2 g、収率 72%) をオレンジ色固体として得た。MS m/z = 322.2 [M+1]⁺。C₁₅H₂₀FN₅O₂ の計算値：321.4。

30

【0444】

【化167】



40

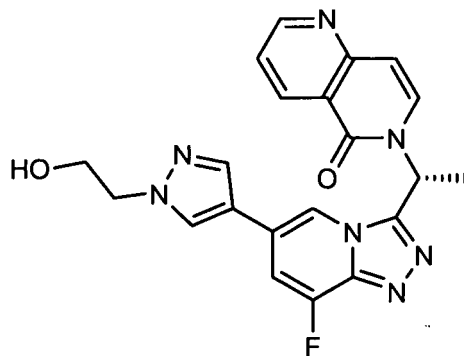
2.6-(1-(8-フルオロ-6-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン。

【0445】

一般的方法Nに従って、THP-保護化合物を合成した。

【0446】

【化 1 6 8】



10

3. (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthylidene-5(6H)-one.

【0447】

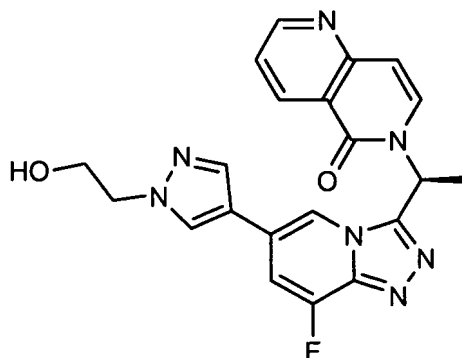
6-(1-(8-fluoro-6-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthylidene-5(6H)-one (0.5 g, 1.0 mmol) を EtOH (12 mL) に溶解し、溶液に塩酸 (2.0 mL, 4.0 mmol) を加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、この時点で水 5 mL および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL で希釈した。生成物を DCM (30 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固して、6-(1-(8-fluoro-6-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthylidene-5(6H)-one (0.4 g, 96%) を得た。分取 SFC (キラルパック (登録商標) AD-H (20×150 mm, 5 μm)、35% EtOH、65% CO₂、0.2 DEA; 100 bar 系圧、50 mL/分; t_r: 4.4 分) によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学は R エナンチオマーであると割り当てた。M/Z = 420.2 [M+H]⁺、C₂₁H₁₈FN₇O₂ の計算値 419.15。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.17 (d, J = 7.14 Hz, 3H) 4.00–4.09 (m, 2H) 4.29–4.33 (m, 2H) 6.91 (d, J = 7.92 Hz, 1H) 7.04 (dd, 1H) 7.10 (dd, J = 10.56, 1.17 Hz, 1H) 7.51 (dd, J = 8.17, 4.74 Hz, 1H) 7.59 (d, J = 7.82 Hz, 1H) 7.72 (d, J = 0.68 Hz, 1H) 7.76 (d, J = 0.78 Hz, 1H) 8.34 (d, J = 1.17 Hz, 1H) 8.84 (dd, J = 8.07, 1.22 Hz, 1H) 8.92 (dd, J = 4.74, 1.81 Hz, 1H)

20

30

【0448】

【化 1 6 9】



40

【0449】

50

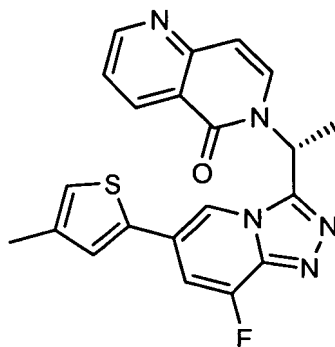
実施例 5 1 0

(S) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

一般的方法Nを用いて、実施例509にて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。分取SFC (キラルパック (登録商標) AD-H (20 × 150 m、5 □m)、35% EtOH、65% CO₂、0.2 DEA; 100 bar系圧、50 mL/分; t_r: 6.0分) によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。M/Z = 420.2 [M+H]⁺、C₂₁H₁₈FN₇O₂の計算値: 419.15。

【0450】

【化170】



【0451】

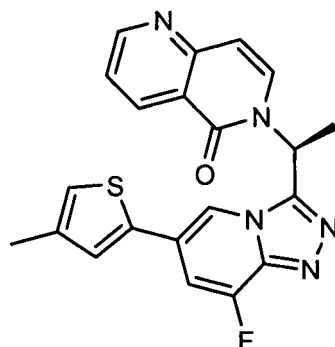
実施例 5 1 1

(R) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

一般的方法Nに従って化合物を調製した。1 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) ヒドラジンと同様の方法でヒドラジンを調製した。分取SFC (キラルパック (登録商標) AD-H (20 × 250 mm 5 m)、40% MeOH 0.2% DEA、80 mL/分および100 bar系背圧、保持時間 = 5.1分) によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z = 406.0 [M+1]⁺。C₂₁H₁₆FN₅OSの計算値: 405.5。

【0452】

【化171】



【0453】

実施例 5 1 2

(S) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (4 - メチルチオフェン - 2 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

10

20

30

40

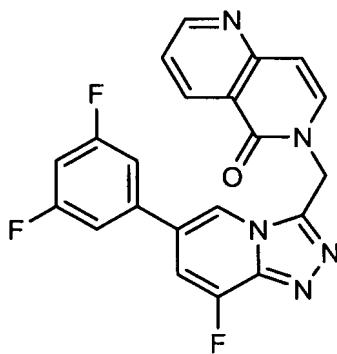
50

2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) エチル) -1, 6-ナフチリジン-5 (6H) -オン

一般的方法Nに従って化合物を調製した。1-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジンと同様の方法でヒドラジンを調製した。分取SFC (キラルパック (登録商標) AD-H (20×250mm 5m)、40%MeOH 0.2%DEA、80mL/分および100bar系背圧、保持時間=6.1分)によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。MSm/z=406.0 [M+1]⁺。C₂₁H₁₆FN₅Oの計算値: 405.5。

【0454】

【化172】



【0455】

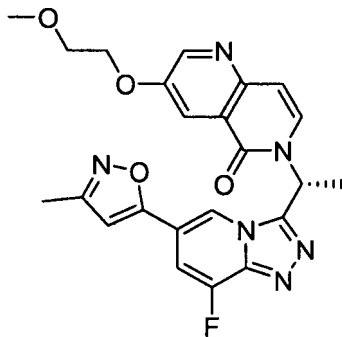
実施例513

6-((6-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-1,6-ナフチリジン-5 (6H) -オン

1-(5-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ヒドラジンを用いて、実施例503にて前記した方法と同様の一般的方法で、標題化合物を合成した。MSm/z=408.2 [M+H]⁺、C₂₁H₁₂F₃N₅Oの計算値: 407.4。

【0456】

【化173】



【0457】

実施例514

(R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-((2-メトキシエトキシ)メチル)-1,6-ナフチリジン-5 (6H) -オン

【0458】

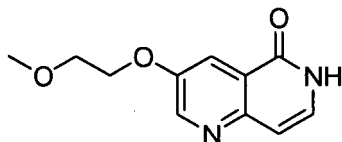
10

20

30

40

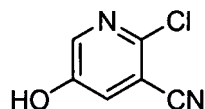
【化 1 7 4】



1. 3-(2-メトキシエトキシ)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0 4 5 9】

【化 1 7 5】



10

a. 2-クロロ-5-ヒドロキシニコチノニトリル。

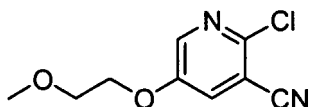
【0 4 6 0】

300 mL の密封管中、 N_2 下で酢酸カリウム (20 g、207 mmol)、5-ブロモ-2-クロロニコチノニトリル (15 g、69 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (21 g、83 mmol) および $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 付加物 (1.7 g、2.1 mmol) を p -ジオキサン 150 mL に溶解し、次いで 85 °C で 2 時間攪拌し加熱した。完結後、反応物を 0 °C に冷却し、過酸化水素 (31.5%) (22 mL、207 mmol) で処理し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、次いで水 (200 mL) を加えた。水相を DCM (100 mL) で 3 回抽出し、次いで有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (300 mL) で洗浄した。次いで有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の 2-クロロ-5-ヒドロキシニコチノニトリル (7.5 g、収率 70%) を次のステップに粗製物として使用した。

20

【0 4 6 1】

【化 1 7 6】



30

b. 2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)ニコチノニトリル。

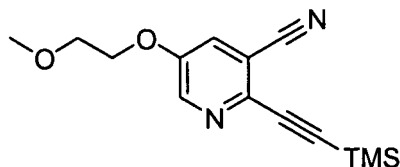
【0 4 6 2】

100 mL の丸底フラスコ中、 N_2 下でトリフェニルホスフィン (19 g、73 mmol)、2-クロロ-5-ヒドロキシニコチノニトリル (7.5 g、49 mmol) および 2-メトキシエタノール (5.7 mL、73 mmol) を THF (130 mL) に溶解し、続いて DEAD (27 mL、68 mmol) をゆっくり加え、次いで室温で攪拌した。2 時間後、反応は所望の化合物に完全に転化していることを示した。粗製の混合物を 100% DCM から 90% DCM : 10% MeOH で溶離する MPLC により精製して、2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)ニコチノニトリル (6.46 g、収率 63%) を黄褐色固体として得た。

40

【0 4 6 3】

【化 1 7 7】



50

c. 5-(2-メトキシエトキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ニコチノニトリル。

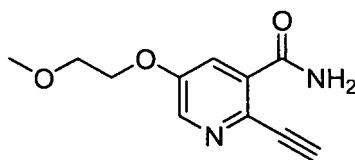
【0464】

密封管中、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(ii)(0.17g、0.24mmol)、トリメチルアセチレン(2.0ml、14mmol)、2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)ニコチノニトリル(2.50g、12mmol)およびヨウ化銅(I)(0.11g、0.59mmol)をアセトニトリル(0.5M、24mL)に溶解し、反応物にトリエチルアミン(3.3ml、24mmol)を加えた。反応混合物を85℃に12時間加熱した。反応物を濃縮し、ヘキサン中0-100%EtOAcで溶離するMPLCにより直接精製して、5-(2-メトキシエトキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ニコチノニトリル(1.9g、収率59%)を得た。

10

【0465】

【化178】



d. 2-エチニル-5-(2-メトキシエトキシ)ニコチンアミド。

20

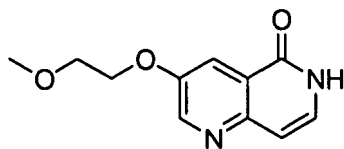
【0466】

5-(2-メトキシエトキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ニコチノニトリル(4.23g、15mmol)を、アセトン(60mL)に溶解した。溶液に3M炭酸ナトリウム(62ml、185mmol)および過酸化水素(31ml、308mmol)を滴下添加し、室温で4時間攪拌した。完結後、反応物を0℃に冷却し、これにチオ硫酸ナトリウム(200mL)を攪拌しながらゆっくり加えた。水層をDCM(3回、200mL)で抽出し、合わせた有機物を濃縮し、100%DCMから90%DCM:10%MeOH:1%NH₄OHで溶離するMPLCにより精製して、2-エチニル-5-(2-メトキシエトキシ)ニコチンアミド(2.0g、収率59%)を得た。

【0467】

30

【化179】



e. 3-(2-メトキシエトキシ)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン。

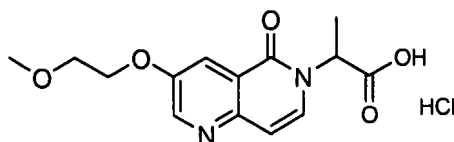
【0468】

2-エチニル-5-(2-メトキシエトキシ)ニコチンアミド(2.04g、9mmol)を、1Mジメチルアミン(メタノールまたはエタノール中)(46ml、93mmol)に溶解した。反応物を85℃に12時間加熱した。反応物を濃縮し、100%DCMから90%DCM:10%MeOH:1%NH₄OHで溶離するMPLCにより精製して、3-(2-メトキシエトキシ)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(0.90g、収率44%)を得た。

40

【0469】

【化180】



50

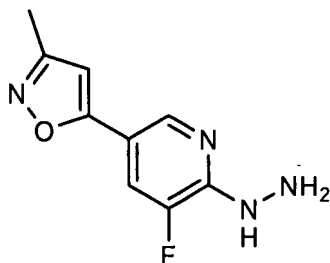
2. 2-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩。

【0470】

方法N(実施例503)における2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩の合成と同様に、3-(2-メトキシエトキシ)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オンから化合物を合成した。

【0471】

【化181】

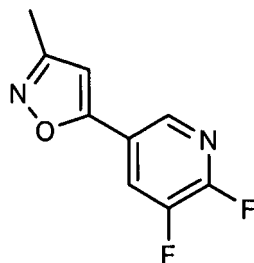


10

3. 1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン

【0472】

【化182】



20

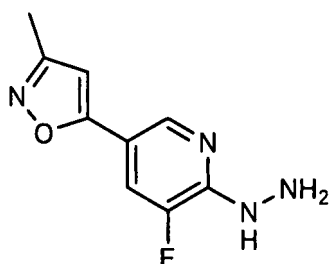
a. 2,3-ジフルオロ-5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン。

【0473】

330 mLの圧力容器に、5-クロロ-2,3-ジフルオロピリジン(5.00 g、33.4 mmol)、3-メチル-5-(トリブチルスタニル)イソオキサゾール(14.9 g、40.1 mmol)、XPhos(2.23 g、4.68 mmol)、PdOAc₂(0.526 g、2.34 mmol)および1,4-ジオキサン(167 mL、33.4 mmol)を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで100℃で16時間加熱した。混合物を濃縮し、黒色油をシリカゲル上に吸着させ、ヘキサン中20% EtOAc定組成で溶離するMPLCにより精製して、オレンジ色固体を得、これをヘキサンで摩砕して、2,3-ジフルオロ-5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン(3.6278 g、収率55.3%)を黄色固体として得た。

【0474】

【化183】



40

b. 1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2

50

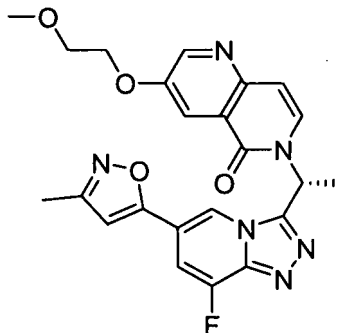
ール) ヒドラジン。

【0475】

330mLの圧力容器に、4, 5-ジフルオロ-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン(3.6695g、18.7mmol)、ヒドラジン(3.53mL、112mmol)およびIPA(93.5mL、18.7mmol)を仕込み、密封し、次いで65℃で3時間加熱した。混合物を濾過し、固体を飽和NaHCO₃水溶液で摩砕し、水(2×20mL)で洗浄した。1-(4-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ヒドラジン(3.5668g、収率91.6%)を白色粉体として単離した。

【0476】

【化184】



4. (R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-((2-メトキシエトキシ)メチル)-1, 6-ナフチリジン-5(6H)-オン。

【0477】

3-(2-メトキシエトキシ)-1, 6-ナフチリジン-5(6H)-オンおよび1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジンをを用い、一般的方法Nを用いて標題化合物を合成して、(R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-((2-メトキシエトキシ)メチル)-1, 6-ナフチリジン-5(6H)-オンを得た。分取SFC(キラルパック(登録商標)AD-H(20×150mm、5□m)、25%MeOH、75%CO₂、0.2%DEA; 100bar系圧; 75mL/分; t_r 5.78分)によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。M/Z=465.2[M+H]⁺、C₂₃H₂₁FN₆O₄の計算値464.16。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.17(d, J=7.14Hz, 3H) 2.39(s, 3H) 3.49(s, 3H) 3.78-3.94(m, 2H) 4.23-4.43(m, 2H) 6.43(s, 1H) 6.85(d, J=7.82Hz, 1H) 7.08(q, J=7.11Hz, 1H) 7.29(dd, J=10.07, 1.17Hz, 1H) 7.43(d, J=7.82Hz, 1H) 8.17(d, J=2.93Hz, 1H) 8.58-8.81(m, 2H)。

【0478】

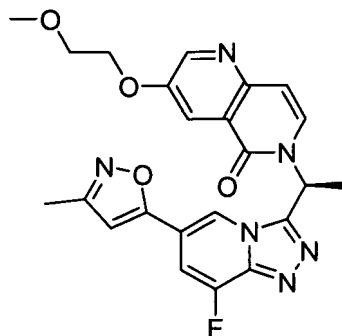
10

20

30

40

【化 1 8 5】



10

【0 4 7 9】

実施例 5 1 5

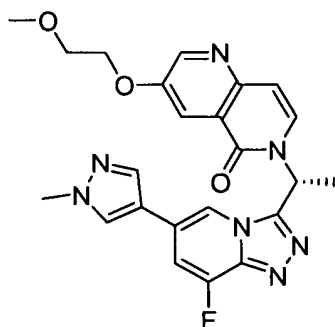
(S) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - ((2 - メトキシエトキシ) メチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン

一般的方法Nを用いて、実施例509にて前記した方法と同様の一般的方法で合成した。分取SFC（キラルパック（登録商標）AD-H（20×150mm、5□m）、25% MeOH、75% CO₂、0.2% DEA；100 bar系圧；75 mL/分；t_r 4.75分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。M/Z = 465.2 [M+H]⁺、C₂₃H₂₁FN₆O₄の計算値：464.16。

20

【0 4 8 0】

【化 1 8 6】



30

【0 4 8 1】

実施例 5 1 6

(R) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン

40

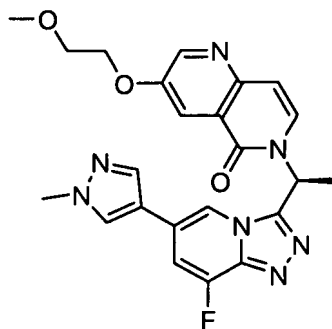
一般的方法Nを用いて標題化合物を合成した。分取SFC（キラルパック（登録商標）AS-H（20×150mm、5□m）、20% iPrOH、80% CO₂；100 bar系圧、50 mL/分；t_r 1.67分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。M/Z = 464.2 [M+H]⁺、C₂₃H₂₂FN₇O₃の計算値463.18。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ ppm 2.15（d，J = 7.14 Hz，3H）3.49（s，3H）3.80 - 3.90（m，2H）3.97（s，3H）4.27 - 4.39（m，2H）6.83（d，J = 7.73 Hz，1H）7.00 - 7.13（m，2H）7.42（d，J = 7.82 Hz，1H）7.61（s，1H）7.72（s，1H）8.15（d，J = 2

50

. 84 Hz, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.72 (d, J = 3.03 Hz, 1H)。

【0482】

【化187】



10

【0483】

実施例 517

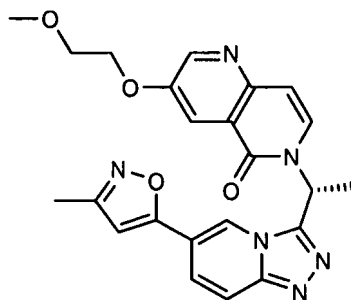
(S)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-3-(2-methoxyethoxy)-1,6-naphthylazine-5(6H)-one

一般的方法Nに従い、実施例516にて前記した方法と同様の一般的方法で、化合物を合成した。分取SFC（キラルパック（登録商標）AS-H（20×150mm、5□m）、20% iPrOH、80% CO₂；100bar系圧、50mL/分；t_r：2.02分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。M/Z = 464.2 [M+H]⁺、C₂₃H₂₂FN₇O₃の計算値：463.18。

20

【0484】

【化188】



30

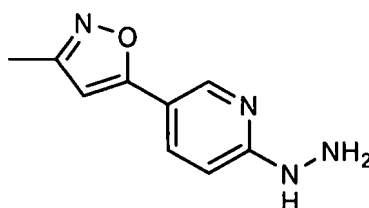
【0485】

実施例 518

(R)-3-(2-methoxyethoxy)-6-(1-(6-(3-methylisoxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthylazine-5(6H)-one

【0486】

【化189】



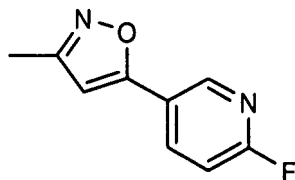
40

1. 1-(5-(3-methylisoxazol-5-yl)pyridin-2-yl)hydrazine

【0487】

50

【化 1 9 0】



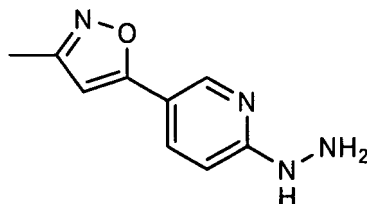
a. 2-フルオロ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン。

【0488】

48 mL の管に、5-ブロモ-2-フルオロピリジン (1.17 mL、11.4 mmol)、3-メチル-5-(トリブチルスタンニル)イソキサゾール (5.29 g、14.2 mmol)、シクロヘキシル John Phos (0.398 g、1.14 mmol)、 Pd_2dba_3 (0.312 g、0.341 mmol) および DMF (12.4 mL、159 mmol) を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで 90 °C で 16 時間加熱した。さらに 3-メチル-5-(トリブチルスタンニル)イソキサゾール (5.29 g、14.2 mmol) (2 g)、 Pd_2dba_3 (0.312 g、0.341 mmol) およびシクロヘキシル John Phos (0.398 g、1.14 mmol) を加え、混合物を 90 °C でさらに 10 時間攪拌した。これを濃縮し、茶褐色残留物をヘキサン中 15 % 酢酸エチル定組成で溶離する MPLC により精製した。2-フルオロ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン (1.1029 g、収率 54.5 %) を薄黄色固体として単離した。

【0489】

【化 1 9 1】



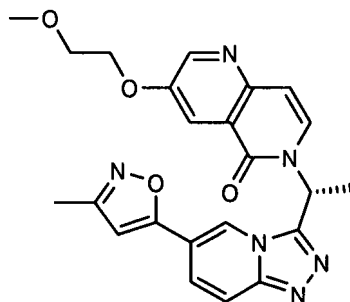
b. 1-(5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン。

【0490】

1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン (60 °C に加熱した以外は) と同様に、ヒドラジンを合成した (収率 84.2 %)。

【0491】

【化 1 9 2】



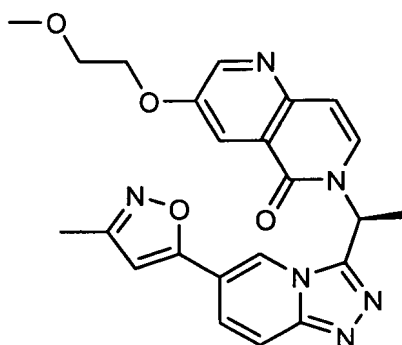
2. (R)-3-(2-メトキシエトキシ)-6-(1-(6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)エチル)-1, 6-ナフチリジン-5 (6H)-オン。

【0492】

一般的方法Nに従って、標題化合物を合成した。分取SFC（キラルセルOH-H（2 cm ID×25 cm長、5 μ）、CO₂中35－65% MeOH 0.2% DEA、80 mL/分；t_r＝4.95分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z＝447.2 [M+1]⁺。C₂₃H₂₂N₆O₄の計算値：446.5。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.89（t, 1H）、8.68（d, J＝3.03 Hz, 1H）、8.01－8.02（m, 1H）、7.96（dd, J＝9.59, 1.08 Hz, 1H）、7.79（dd, J＝9.54, 1.61 Hz, 1H）、7.60（d, J＝7.82 Hz, 1H）、7.01－7.05（m, 1H）、6.99（s, 1H）、6.75（d, J＝7.63 Hz, 1H）、4.29－4.32（m, 2H）、3.70－3.73（m, 2H）、3.32（s, 3H）、2.31（s, 3H）、1.99（d, J＝7.04 Hz, 3H）。

【0493】

【化193】



【0494】

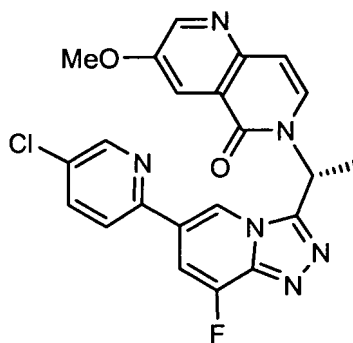
実施例519

(S)－3－(2－メトキシエトキシ)－6－(1－(6－(3－メチルイソオキサゾール－5－イル)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン－3－イル)エチル)－1, 6－ナフチリジン－5(6H)－オン

一般的方法Nに従い、実施例518にて前記した方法と同様の一般的方法で、化合物を合成した。分取SFC（キラルセルOH-H（2 cm ID×25 cm長、5 μ）、CO₂中35－65% MeOH 0.2% DEA、80 mL/分；t_r＝7.05分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z＝447.2 [M+1]⁺。C₂₃H₂₂N₆O₄の計算値：446.5。

【0495】

【化194】



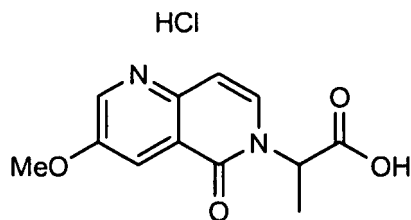
【0496】

実施例520

(R) - 6 - (1 - (6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン

【0497】

【化195】



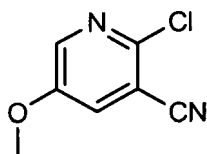
10

1. 2 - (3 - メトキシ - 5 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) プロパン酸塩酸塩

この酸を合成するためのすべてのステップは、以下の点以外は 2 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) プロパン酸塩酸塩 (実施例 514) においてと同様である：

【0498】

【化196】



20

a. 2 - クロロ - 5 - メトキシニコチノニトリル。

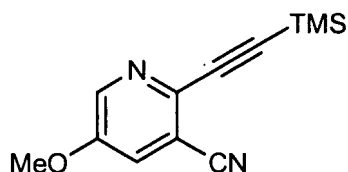
【0499】

2 - クロロ - 5 - ヒドロキシニコチノニトリル (18.0 g、116 mmol) を再密封可能な耐圧管に仕込み、DMF (146 ml、116 mmol) に懸濁させた。これに炭酸セシウム (76 g、233 mmol) およびヨウ化メチル (36 mL、582 mmol) を加えた。容器を密封し、混合物を 65 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を水 (250 mL) で希釈し、生成物を DCM (3 × 400 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、濃茶褐色油 40 g を得た。これをシリカのプラグに通して、85 % 純粋な物質 13 g を得た。これを 10 % DCM / ヘキサン (約 40 °C に加熱) 中で摩砕し、固体を濾過し、ヘキサンで濯ぎ、乾燥させて、2 - クロロ - 5 - メトキシニコチノニトリルを茶褐色固体として得た (10.0 g、51 %)。MS m/z = 169 [M+1]⁺。C₇H₅ClN₂O の計算値：168.6。

30

【0500】

【化197】



40

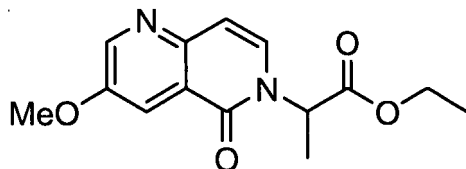
b. 5 - メトキシ - 2 - (2 - (トリメチルシリル) エチニル) ニコチノニトリル。

【0501】

このステップを 85 °C の代わりに 65 °C で行った。

【0502】

【化 1 9 8】



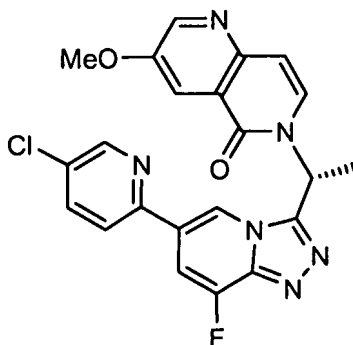
c. エチル 2- (3-メトキシ-5-オキソ-1, 6-ナフチリジン-6 (5H) -イル) プロパノエート。

【0503】

エチル 2-ブロモプロパノエートをヨウ素の代わりに使用し、反応温度も低かった (6 10
0 °C)。

【0504】

【化 1 9 9】



20

2. (R) - 6 - (1 - (6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン。

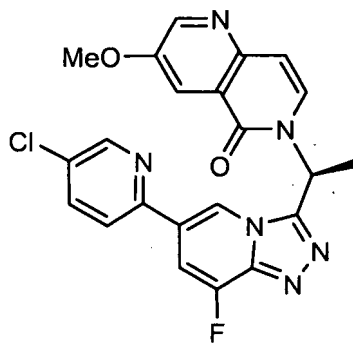
【0505】

一般的方法Nに従って、標題化合物を合成した。分取SFC (キラルセル (登録商標) OD-H (20×250mm 5m)、35% MeOH 0.2% DEA、70mL/分 および100bar系背圧 (t_r: 6.3分) によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。MS m/z = 450.8 [M+1]⁺。C₂₂H₁₆ClFN₆O₂ の計算値: 450.8。

30

【0506】

【化 2 0 0】



40

【0507】

実施例 5 2 1

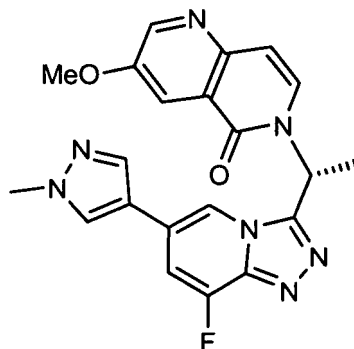
(S) - 6 - (1 - (6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

50

一般的方法Nに従って調製した。分取SFC（キラルセル（登録商標）OD-H（20×250mm 5m）、35%MeOH 0.2%DEA、70mL/分および100bar系背圧（ t_r ：8.0分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。 $m/z = 450.8$ $[M+1]^+$ 。C₂₂H₁₆ClFN₆O₂の計算値：450.8。

【0508】

【化201】



10

【0509】

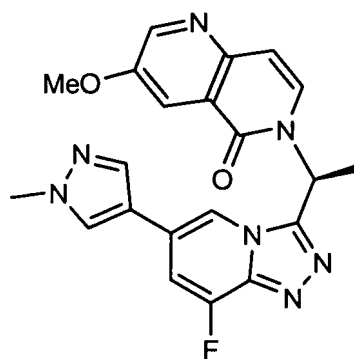
実施例522

(R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-3-methoxy-1,6-naphthylazine-5(6H)-one

一般的方法Nに従って調製した。分取SFC（キラルセル（登録商標）OD-H（20×250mm 5m）、40%EtOH 0.2%DEA、70mL/分および100bar系背圧（ t_r ：5.2分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。 $MSm/z = 419.8$ $[M+1]^+$ 。C₂₁H₁₈FN₇O₂の計算値：419.4。

【0510】

【化202】



30

40

【0511】

実施例523

(S)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-3-methoxy-1,6-naphthylazine-5(6H)-one

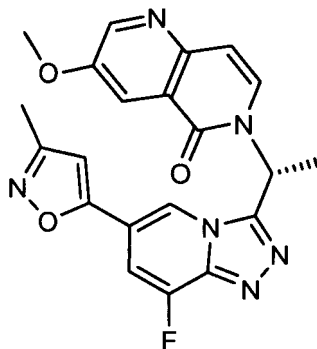
一般的方法Nに従って調製した。分取SFC（キラルセル（登録商標）OD-H（20×250mm 5m）、40%EtOH 0.2%DEA、70mL/分および100bar系背圧（ t_r ：6.8分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はS

50

エナンチオマーであると割り当てた。MS $m/z = 419.8$ $[M+1]^+$ 。C₂₁H₁₈FN₇O₂ の計算値：419.4。

【0512】

【化203】



10

【0513】

実施例524

(R) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

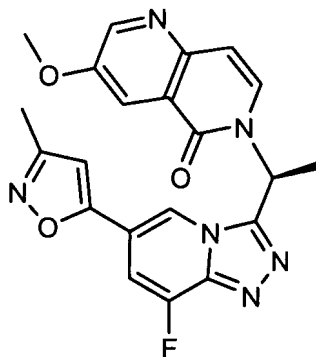
一般的方法Nに従って調製した。分取SFC (キラルパック (登録商標) AD-H (20 × 250 mm 5 m)、40% MeOH 0.2% DEA、70 mL/分および100 bar 系背圧 (t_r: 4.7 分) によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学は R エナンチオマーであると割り当てた。MS $m/z = 420.8$ $[M+1]^+$ 。C₂₁H₁₇FN₆O₃ の計算値：420.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.00 (d, J = 7.04 Hz, 3H) 2.31 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 6.77 (dd, J = 7.78, 0.54 Hz, 1H) 6.94 - 7.05 (m, 2H) 7.64 (d, J = 7.82 Hz, 1H) 7.76 - 7.89 (m, 1H) 7.98 (dd, J = 3.08, 0.54 Hz, 1H) 8.68 (d, J = 3.03 Hz, 1H) 8.80 (d, J = 1.08 Hz, 1H)。

20

30

【0514】

【化204】



40

【0515】

実施例525

(S) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 3 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

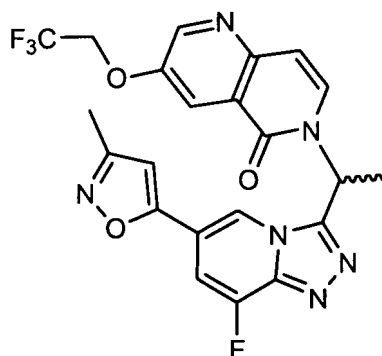
一般的方法Nに従って調製した。分取SFC (キラルパック (登録商標) AD-H (20 × 250 mm 5 m)、40% MeOH 0.2% DEA、70 mL/分および100 bar 系背圧 (t_r: 3.9 分) によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化

50

合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学は S エナンチオマーであると割り当てた。MS m/z = 420.8 [M+1]⁺。C₂₁H₁₇FN₆O₃ の計算値：420.4。

【0516】

【化205】



10

【0517】

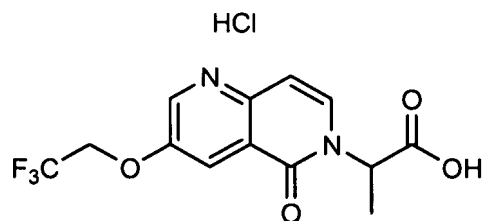
実施例 526

6-(1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

20

【0518】

【化206】

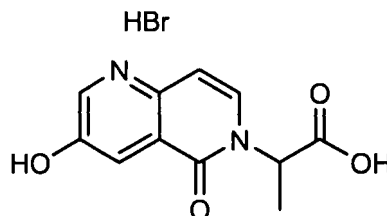


1. 2-(5-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩

30

【0519】

【化207】



40

a. 2-(3-ヒドロキシ-5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸臭化水素酸塩。

【0520】

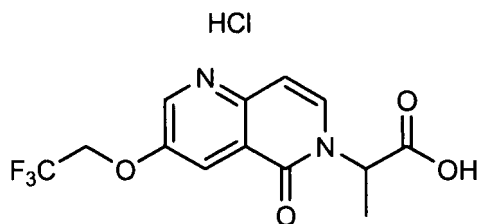
再密封可能な圧力ボトルに、エチル 2-(3-メトキシ-5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパノエート (0.83 g, 3.0 mmol) (実施例 515) および濃 HBr (0.16 ml, 3.0 mmol) を仕込んだ。容器を密封し、混合物を 130 °C で 20 時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮して、2-(3-ヒドロキシ-5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸臭化水素酸塩 (0.95 g, 収率 100%) を茶褐色固体として得た。これを次のステップに粗製物のまま使用した。遊離塩基物質 MS m/z = 235.0 [M+1]⁺。C₁₁H₁₁BrN₂

50

O_4 の計算値：3 1 5 . 1。

【 0 5 2 1 】

【化 2 0 8】



10

b. 2-(5-オキソ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩。

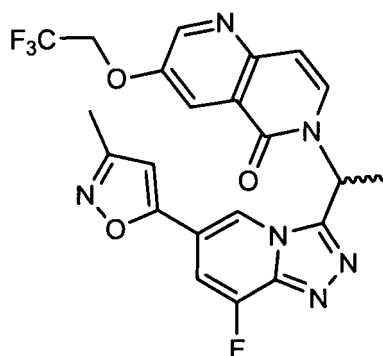
【 0 5 2 2 】

再密封可能な耐圧バイアルに、2-(3-ヒドロキシ-5-オキソ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸臭化水素酸塩(0.54 g、2 mmol)、炭酸セシウム(2 g、7 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(2 g、7 mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(6 mL、0.3 M)を仕込んだ。容器を密封し、混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。これをMPLC(10-50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、ビスアルキル化合物の黄褐色固体を得た。これを懸濁し、6NのHCl(5 mL)中で2時間還流させた。反応混合物を濃縮し、減圧下に乾燥させて、2-(5-オキソ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩(0.3 g、収率50%)を得た。これを減圧下に濃縮乾固して、2-(5-オキソ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩(0.3 g、収率50%)を黄色固体として得た。遊離塩基物質MSm/z=317.0 [M+1]⁺。C₁₃H₁₂ClF₃N₂O₄の計算値：352.7。

【 0 5 2 3 】

【化 2 0 9】

30



40

2. 6-(1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 6-ナフチリジン-5(6H)-オン。

【 0 5 2 4 】

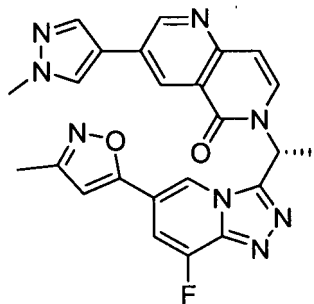
一般的方法Nに従って調製した。MS $m/z = 488.8 [M+1]^+$ 。C₂₂H₁₆F₄N₆O₃の計算値：488.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.01 (d, J = 7.04 Hz, 3H) 2.25–2.38 (m, 3H) 5.05 (q, J = 8.77 Hz, 2H) 6.74–6.83 (m, 1H) 6.96–7.07 (m, 2H) 7.71 (d, J = 7.82 Hz, 1H) 7.86 (dd, J = 11.49, 1.12 Hz, 1H) 8.20 (d, J = 2.74 Hz, 1H) 8.78 (d,

50

$J = 3.03 \text{ Hz}$, 1H) 8.83 (d, $J = 1.08 \text{ Hz}$, 1H)

【0525】

【化210】



10

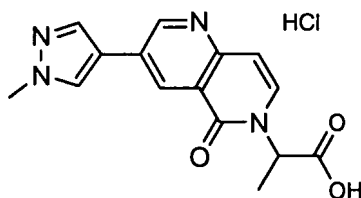
【0526】

実施例527

6-((R)-1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0527】

【化211】



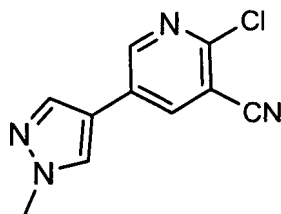
20

1,2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩

この酸を合成するためのすべてのステップは、以下の点以外は2-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩(実施例514)においてと同様である：

【0528】

【化212】



a. 2-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチノニトリル。

40

【0529】

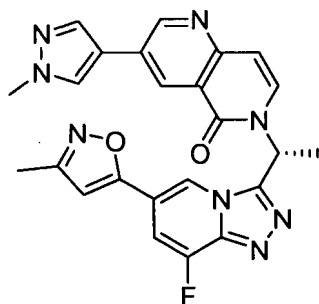
48 mLの管に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(8.42 g、40.5 mmol)、5-ブロモ-2-クロロニコチノニトリル(8.00 g、36.8 mmol)、炭酸カリウム(15.3 g、110 mmol)、PdCl₂(dppf)(2.69 g、3.68 mmol)、1,4-ジオキサン(135 mL、1582 mmol)および水(23.9 mL、1324 mmol)を仕込み、アルゴンでフラッシュし、密封し、次いで60℃に8時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル上に吸着させ、DCM中3% MeOHで溶離するMPLCにより精製した。2-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチノニトリル(4.962 g、61.7%)を得た(少量の不純物を含む

50

)。物質を粗製物で使用した。

【0530】

【化213】



10

2. 6-((R)-1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 6-ナフチリジン-5(6H)-オン。

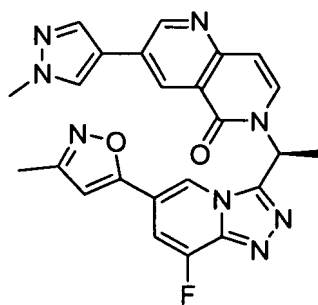
【0531】

一般的方法Nを用いて合成した。分取SFC(キラルパック(登録商標)OJ-H5□m(20×250mm、5□m)、45%MeOH、55%、CO₂、0.2%DEA、70mL/分;120bar系圧;t_r:8.3分)によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。M/Z=471.2[M+H]⁺、C₂₄H₁₉FN₈O₂の計算値470.16。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.01(d, J=7.04Hz, 3H) 2.31(s, 3H) 3.89(s, 3H) 6.78(d, J=8.41Hz, 1H) 6.95-7.09(m, 2H) 7.72(d, J=7.82Hz, 1H) 7.85(d, J=12.62Hz, 1H) 8.12(s, 1H) 8.46(s, 1H) 8.67(dd, J=2.35, 0.68Hz, 1H) 8.83(d, J=1.08Hz, 1H) 9.20(d, J=2.45Hz, 1H)。

20

【0532】

【化214】



30

【0533】

実施例528

6-((S)-1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 6-ナフチリジン-5(6H)-オン

一般的方法Nに従い、実施例527にて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。分取SFC(キラルパック(登録商標)OJ-H5□m(20×250mm、5□m)、45%MeOH、55%、CO₂、0.2%DEA、70mL/分;120bar系圧;t_r:7.2分)によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。M/Z=471.2[M+H]⁺、C₂₄H₁₉FN₈O₂の計算

40

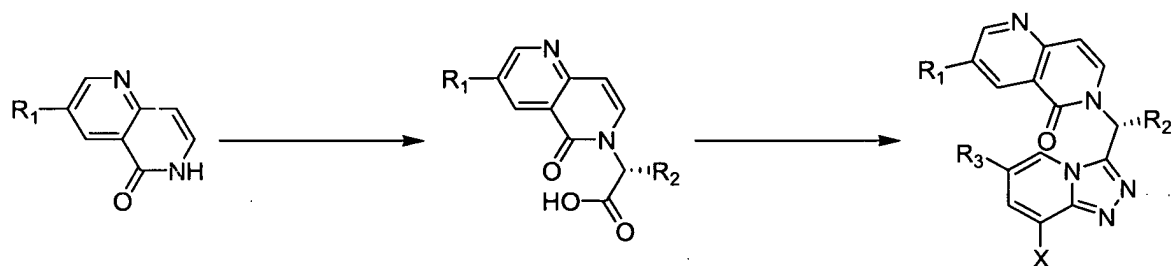
50

値：470.16。

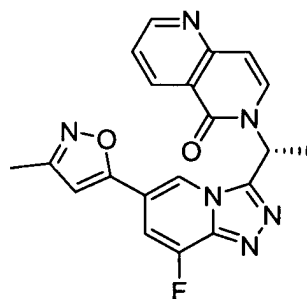
【0534】

【化215】

一般的方法O



10



20

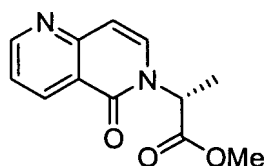
【0535】

実施例529

(R)-6-(1-(8-フルオロ-6-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

【0536】

【化216】



30

1. (R)-メチル2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパノエート。

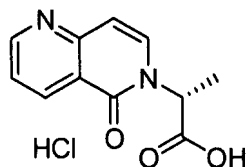
【0537】

1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン(10.6g、73mmol)、(S)-メチル2-ヒドロキシプロパノエート(8.6ml、91mmol)およびトリフェニルホスフィン(30g、116mmol)をTHF(0.5M)144mLに溶解し、0℃に冷却した。次いで温度が5℃を超えないように監視しながらDEAD(17ml、109mmol)を滴下添加した。次いで室温に1時間かけて加温し、ここで反応はLCMSにより完結した。反応物をシリカ上で濃縮し、最初にヘキサン：EtOAcの勾配を用い(ほとんどのPPh₃Oを除去する)、次いで100%DCMから90%DCM：10%MeOH：1%NH₄OHの勾配を用いてMPLCにより精製して、(R)-メチル2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパノエート(16g、収率95%)を得、これはeeが>95%であると確認された。

40

【0538】

【化 2 1 7】



2. (R)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩。

【0539】

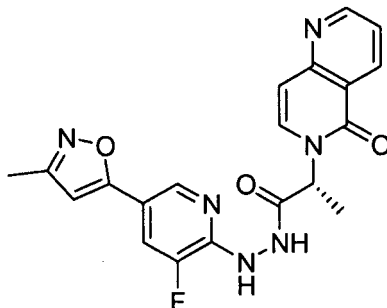
(R)-メチル 2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパノエート (3.20 g, 14 mmol) を THF (70 mL) に溶解し、6 M の HCl (23 mL, 138 mmol) を加え、反応が LCMS により完結するまで 80 °C に 3 時間加熱した。反応物を濃縮して水を除去し、ベンゼンを用いて 3 回共沸して過剰の水を除去し、(R)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩 (3.4 g, 収率 95%) を得、これは HPLC (条件: 25/75 EtOH-TFA (0.1%): ヘプタン、キラルパック AD-H、1.0 mL/分、20 分、4.6 × 150 mm カラム) に従い > 95% ee であった。(R)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩を黄色固体として得、これを次のステップに粗製物のまま使用した。

10

【0540】

20

【化 2 1 8】



30

3. (2R)-N'-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパンヒドラジド。

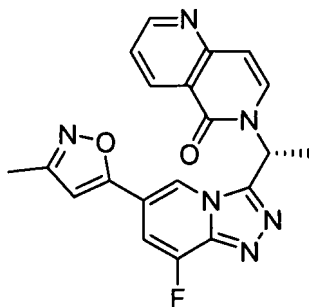
【0541】

HATU (9.0 g, 24 mmol)、(R)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパン酸塩酸塩および 1-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ヒドラジン (3.6 g, 17 mmol) をアセトニトリル (52 mL, 0.3 M) に溶解し、0 °C に冷却した。DIPEA (8.2 mL, 47 mmol) を滴下添加し、LCMS により完結するまで反応物を室温に 30 分間攪拌した。粗製物をシリカゲル上に濃縮し、次いで 100% DCM から 90% DCM: 10% MeOH: 1% NH₄OH で溶離する MPLC により精製して、(2R)-N'-(3-フルオロ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-(5-オキソ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)プロパンヒドラジド (4.927 g, 収率 77%) を得た。

40

【0542】

【化 2 1 9】



10

4. (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(3-methylisoxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthyl-5(6H)-one.

【0543】

(2R)-N'-(3-fluoro-5-(3-methylisoxazol-5-yl)pyridin-2-yl)-2-(5-oxo-1,6-naphthyl-6(5H)-yl)propanehydrazide (1.9 g, 4.7 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.8 g, 7.0 mmol) を THF (47 ml, 4.7 mmol) に溶解した。TMS-アジド (0.93 ml, 7.0 mmol) を加え、続いて DEAD (1.1 ml, 7.0 mmol) をゆっくり加え、反応が完結するまで反応物を (温度が 30-40 °C を相当越えないように監視しながら) 室温で 50 分間攪拌した。反応混合物を濃縮して、およそ 1/2 容量の THF を除去した。次いで物質を EtOAc (約 100 mL) に再度溶解し、2 M の HCl (約 30 mL) を加えた。混合物を激しく振盪し、水層 (生成物を含む) を保存した。EtOAc 層を HCl (30 mL) で 2 回抽出し、すべての水層を合わせた。水層を 0 °C に冷却し、pH が 7-8 になるまでこれに 6 M の NaOH を滴下添加した (所望の生成物が灰白色固体として沈殿した。)。固体を真空で濾過して、所望の生成物を水から除去した。次いで固体を新しいフラスコ中にフリットを通して DCM/MeOH で溶解し、NaSO₄ (さらに乾燥させるため) で乾燥させた。次いで生成物を加熱しながら EtOH から再結晶させ、超音波処理し、次いで冷却または擦って、素早い結晶化を促進した。

(R)-6-(1-(8-fluoro-6-(3-methylisoxazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-1,6-naphthyl-5(6H)-one (1.5 g, 収率 60-80%) を白色固体として単離し、これは HPLC (条件: 50/50 EtOH:ヘプタン、キラルパック (登録商標) AD-H、1.0 mL/分、20 分、4.6 × 150 mm カラム、tr 6.61 分) により >95% ee であった。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学は R エナンチオマーであると割り当てた。M/Z = 391.2 [M+H]⁺、C₂₀H₁₅FN₆O₂ の計算値 390.12。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.00 (d, J = 7.04 Hz, 3H) 2.31 (s, 3H) 6.78 (d, J = 7.92 Hz, 1H) 6.95-7.12 (m, 2H) 7.54 (dd, J = 8.22, 4.50 Hz, 1H) 7.77 (d, J = 7.73 Hz, 1H) 7.85 (d, J = 11.54 Hz, 1H) 8.62 (d, J = 9.59 Hz, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.92 (dd, J = 4.55, 1.71 Hz, 1H)。

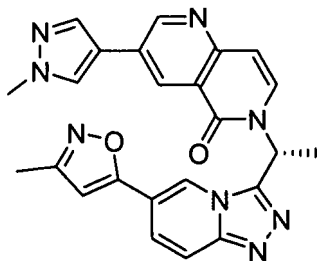
20

30

40

【0544】

【化 2 2 0】



【0 5 4 5】

10

実施例 5 3 0

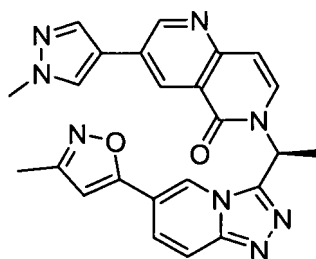
3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（（R）-1-（6-（3-メチルイソオキサゾール-5-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）エチル）-1, 6-ナフチリジン-5（6H）-オン

一般的方法Nに従い、実施例527にて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。分取SFC（キラルセルOD-H（20×250mm 5□）、35：65：0.2のMeOH：CO₂：DEA、80mL／分および100bar系背圧（t_r：12分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。M/Z=453.0 [M+H]⁺、C₂₄H₂₀N₈O₂の計算値：452.5。

20

【0 5 4 6】

【化 2 2 1】



30

【0 5 4 7】

実施例 5 3 1

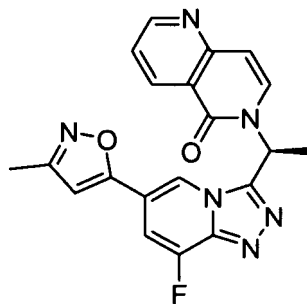
3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（（S）-1-（6-（3-メチルイソオキサゾール-5-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）エチル）-1, 6-ナフチリジン-5（6H）-オン

一般的方法Nに従い、実施例527にて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。分取SFC（キラルセルOD-H（20×250mm 5□）、35：65：0.2 MeOH：CO₂：DEA、80mL／分および100bar系背圧（t_r：18分）によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。M/Z=453.0 [M+H]⁺、C₂₄H₂₀N₈O₂の計算値：452.5。

40

【0 5 4 8】

【化 2 2 2】



10

【0 5 4 9】

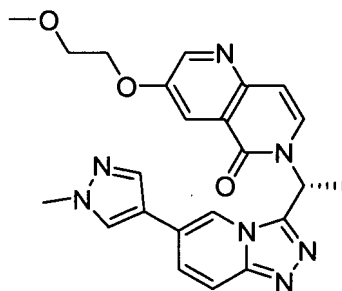
実施例 5 3 2

(S) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

一般的方法Nに従って合成した。分取HPLC (キラルパック (登録商標) IA、(50 × 250 mm、5 μm)、50%ヘプタン、50% EtOH; 100 mL/分; t_r : 14.0分) により分割して、(S) - 6 - (1 - (8 - フルオロ - 6 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オンを得た。同じプログラムにて
20
関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はSエナンチオマーであると割り当てた。 $M/Z = 391.2 [M+H]^+$ 、 $C_{20}H_{15}FN_6O_2$ の計算値: 390.12。

【0 5 5 0】

【化 2 2 3】



30

【0 5 5 1】

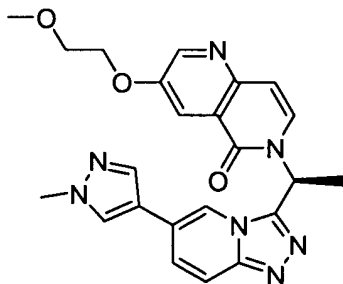
実施例 5 3 3

(R) - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - (1 - (6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オン

一般的方法Nを用いて合成した。分取SFC (キラルパック (登録商標) OD-H (20 × 250 mm、5 μm)、30% MeOH、70%、CO₂、0.2% DEA、70 mL/分; 100 bar 系圧; t_r : 6.8分) によりキラル分割した。同じプログラムにて
40
関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学はRエナンチオマーであると割り当てた。 $M/Z = 446.2 [M+H]^+$ 、 $C_{23}H_{23}N_7O_3$ の計算値: 445.19。

【0 5 5 2】

【化 2 2 4】



【0 5 5 3】

10

実施例 5 3 4

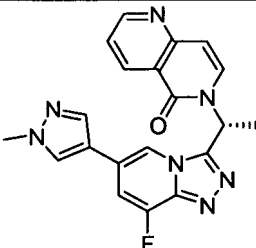
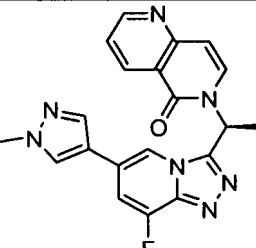
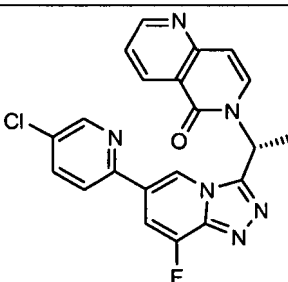
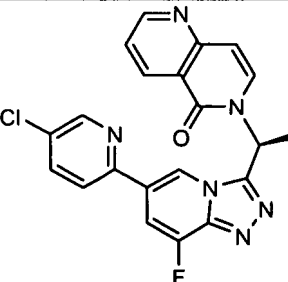
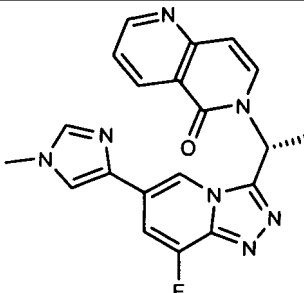
(S) - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - (1 - (6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン

一般的方法 N に従い、実施例 5 3 3 にて前記した方法と同様の一般的方法で調製した。分取 SFC (キラルパック (登録商標) OD-H (20 × 250 mm、5 μm)、30 % MeOH、70 %、CO₂、0.2 % DEA、70 mL/分; 100 bar 系圧; t_r: 9.9 分) によりキラル分割した。同じプログラムにて関連する化合物に対して記録されている以前の結晶データおよび有効性に基づいて、絶対立体化学は S エナンチオマーであると割り当てた。M/Z = 446.2 [M+H]⁺、C₂₃H₂₃N₇O₃ の計算値: 445.19。

20

【0 5 5 4】

【表 9】

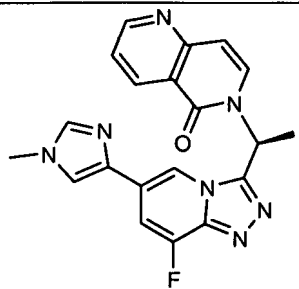
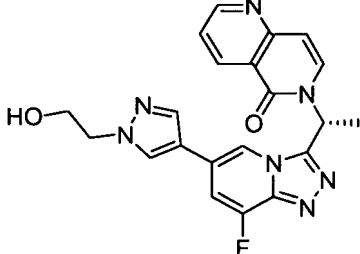
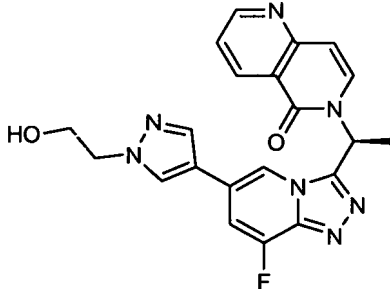
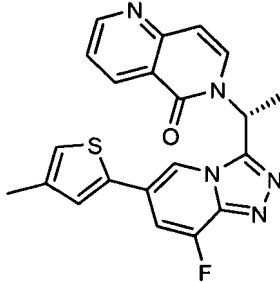
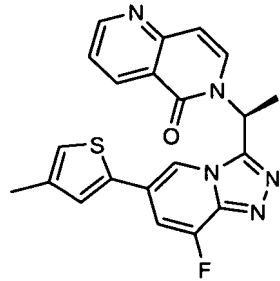
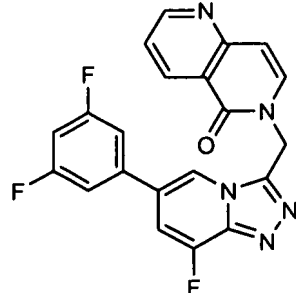
実施例	構 造	分子量	質量 実測値	一般の方法
503		389.4	390.2	N
504		389.4	390.2	N
505		420.8	420.8	N
506		420.8	420.8	N
507		389.4	389.8	N

10

20

30

40

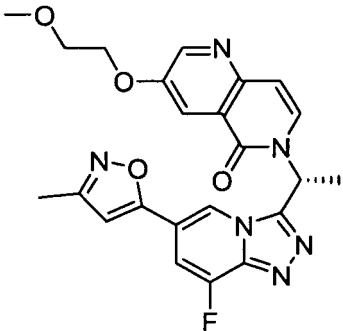
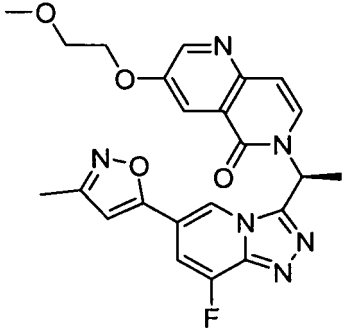
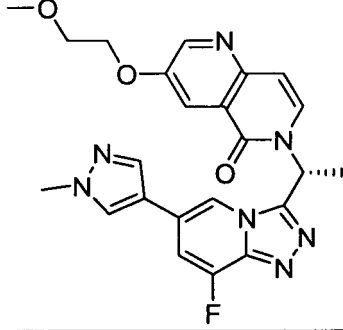
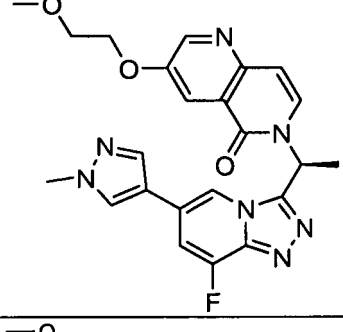
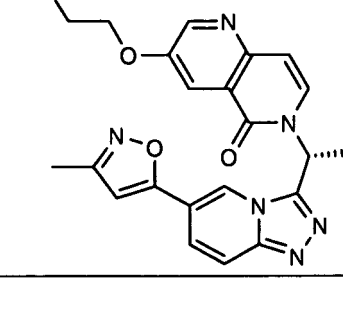
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の方法
508		389.4	389.8	N
509		419.4	420.2	N
510		419.4	420.2	N
511		405.5	406.0	N
512		405.5	406.0	N
513		407.4	408.2	N

10

20

30

40

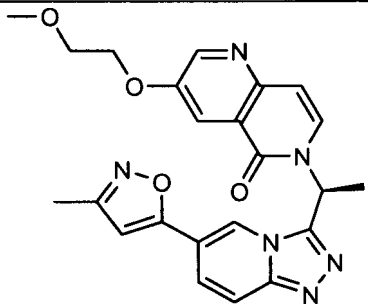
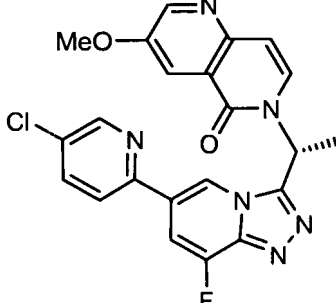
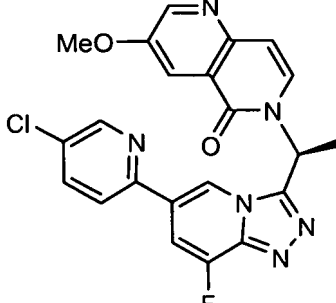
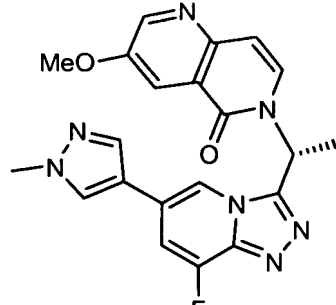
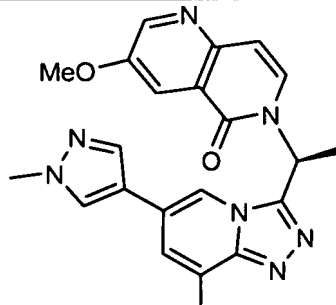
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の方法
514		464.5	465.2	N
515		464.5	465.2	N
516		463.2	464.2	N
517		463.2	464.2	N
518		446.5	447.2	N

10

20

30

40

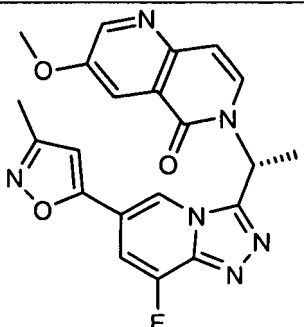
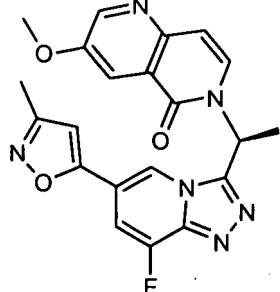
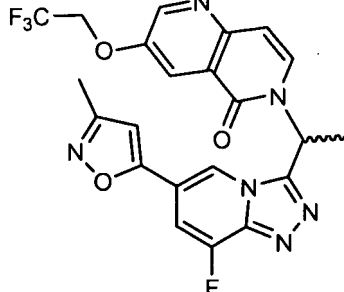
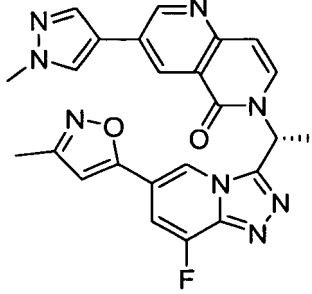
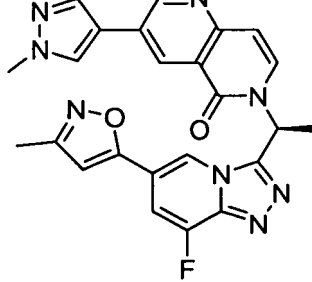
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の方法
519		446.5	447.2	N
520		450.8	450.8	N
521		450.8	450.8	N
522		419.4	419.8	N
523		419.4	419.8	N

10

20

30

40

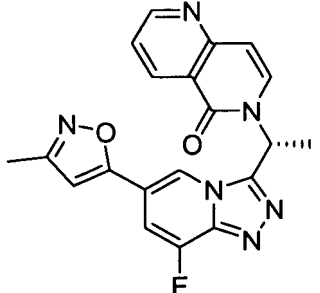
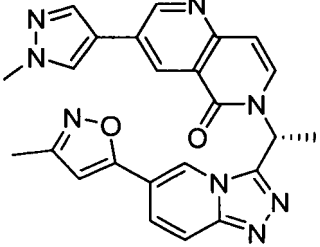
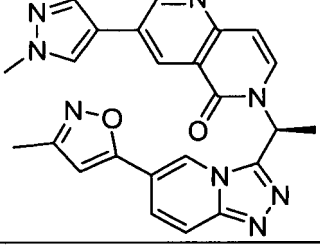
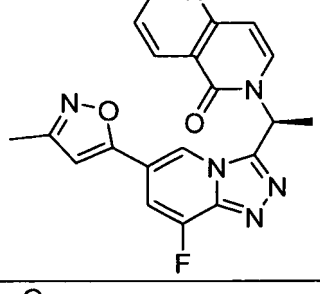
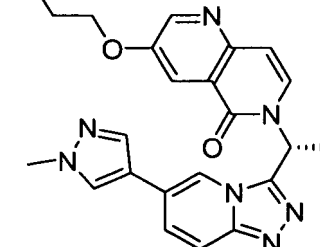
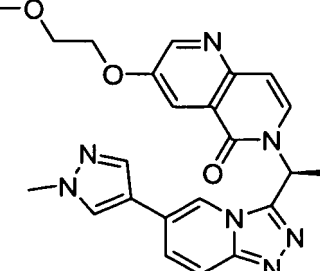
実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の方法
524		420.4	420.8	N
525		420.4	420.8	N
526		488.4	488.8	N
527		470.2	471.2	N
528		470.2	471.2	N

10

20

30

40

実施例	構造	分子量	質量 実測値	一般の方法
529		390.1	391.2	O
530		452.5	453.0	N
531		452.5	453.0	N
532		390.1	391.2	N
533		445.2	446.2	N
534		445.2	446.2	N

【表 10】

実施例	1H NMR データ
348	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.70 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.50 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> =0.78 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> =2.64 Hz, 1 H), 7.69 - 7.73 (m, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H), 5.15 (d, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H)
351	1H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i>) δ ppm 8.66 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.51 Hz, 1 H), 7.83 - 7.93 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.80 - 6.95 (m, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H).
352	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 8.67 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.51 Hz, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 7.86 (dd, <i>J</i> =9.59 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.56 (dd, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).
355	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 5.19 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 2 H) 6.95 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =8.51, 4.11 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 8.04 (t, <i>J</i> =6.21 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.21 (dd, <i>J</i> =8.51, 1.56 Hz, 1 H) 8.50 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 8.54 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 8.79 (dd, <i>J</i> =4.11, 1.56 Hz, 1 H).
359	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 5.19 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 2 H) 6.96 (d, <i>J</i> =5.48 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H) 8.05 (dd, <i>J</i> =10.03, 2.49 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.48 - 8.59 (m, 2 H) 8.85 (d, <i>J</i> =2.64 Hz, 1 H)
364	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 5.17 (d, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H) 6.94 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 7.53 (t, <i>J</i> =73.21 Hz, 1 H) 7.89 - 7.99 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.12 (t, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 8.54 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H) 8.70 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H).
365	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.71 - 3.76 (m, 2 H) 4.27 - 4.31 (m, 2 H) 5.14 (d, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H) 6.82 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 8.49 - 8.57 (m, 2 H)
370	1H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 3.44 (s, 3 H) 3.82 - 3.87 (m, 2 H) 4.29 - 4.34 (m, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 7.02 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 1 H) 7.19 - 7.27 (m, 1 H) 7.51 (d, <i>J</i> =2.64 Hz, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 7.95 (d, <i>J</i> =9.88 Hz, 1 H) 8.33 (d, <i>J</i> =9.88 Hz, 1 H) 8.39 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H)
371	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5.02 (q, <i>J</i> =8.80 Hz, 2 H) 5.22 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 2 H) 6.91 (d, <i>J</i> =5.48 Hz, 1 H) 7.53 (t, <i>J</i> =9.15 Hz, 1 H) 7.79 (d, <i>J</i> =2.64 Hz, 1 H) 7.99 - 8.10 (m, 3 H) 8.21 (t, <i>J</i> =5.97 Hz, 1 H) 8.44 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 8.61 (d, <i>J</i> =2.64 Hz, 1 H)
372	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 5.02 (q, <i>J</i> =8.90 Hz, 2 H) 5.15 (d, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H) 6.87 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 8.01 (t, <i>J</i> =6.11 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.45 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 8.54 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 8.62 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H).

10

20

30

40

実施例	1H NMR データ
383	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 4.50 - 4.62 (m, 2 H) 5.14 (d, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H) 6.30 - 6.64 (m, 1 H) 6.87 (d, <i>J</i> =5.48 Hz, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H) 8.06 (t, <i>J</i> =6.11 Hz, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =0.68 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H) 8.44 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.59 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H).
390	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7.57 (d <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 1.10-1.015 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 2H).
399	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 8.49 - 8.55 (m, 2 H), 8.41 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H), 7.94 (t, <i>J</i> =6.16 Hz, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H), 5.67 (t, <i>J</i> =5.77 Hz, 1 H), 5.15 (d, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H), 4.63 (d, <i>J</i> =5.67 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H).
400	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5.26 (d, <i>J</i> =6.36 Hz, 2 H) 7.02 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 7.96 - 8.10 (m, 2 H) 8.22 - 8.32 (m, 2 H) 8.48 - 8.57 (m, 3 H) 8.85 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H)
405	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.43 - 3.53 (m, 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 4 H) 3.94 (s, 3 H) 5.16 (d, <i>J</i> =6.16 Hz, 2 H) 6.85 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.90 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H) 8.01 - 8.08 (m, 1 H) 8.35 - 8.45 (m, 2 H) 8.52 (d, <i>J</i> =2.64 Hz, 1 H)
406	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 5.19 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 2 H) 6.85 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =2.93 Hz, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 1 H) 8.05 (d, <i>J</i> =9.78 Hz, 1 H) 8.42 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 8.45 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H) 8.52 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 8.71 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 9.36 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H)
408	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.90 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 5.24 (q, <i>J</i> =7.01 Hz, 1 H) 7.51 (dd, <i>J</i> =8.27, 4.16 Hz, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H) 7.81 (dd, <i>J</i> =8.75, 2.01 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 1 H) 8.64 (d, <i>J</i> =1.17 Hz, 1 H) 8.86 (dd, <i>J</i> =4.16, 1.71 Hz, 1 H)
409	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.92 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H) 5.26 (q, 1 H) 7.31 (t, <i>J</i> =9.29 Hz, 1 H) 7.49 (dd, <i>J</i> =8.36, 4.16 Hz, 2 H) 7.55 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H) 7.77 - 7.86 (m, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =8.71 Hz, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i> =7.24 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.85 (dd, <i>J</i> =4.11, 1.66 Hz, 1 H)
411	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.89 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 5.22 (q, <i>J</i> =6.98 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.63 (dd, <i>J</i> =8.71, 2.05 Hz, 1 H) 7.67 - 7.70 (m, 1 H) 7.72 (d, <i>J</i> =1.86 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =11.54, 1.17 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H) 8.58 (d, <i>J</i> =2.93 Hz, 1 H) 8.64 (d, <i>J</i> =1.08 Hz, 1 H)
413	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.40 (s, 3 H) 2.44 (d, <i>J</i> =23.28 Hz, 3 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =8.90, 2.15 Hz, 1 H) 7.80 (dd, <i>J</i> =11.49, 1.22 Hz, 1 H) 8.02 (d, <i>J</i> =0.88 Hz, 1 H) 8.09 (d, <i>J</i> =8.90 Hz, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =2.05 Hz, 1 H) 8.43 - 8.47 (m, 1 H) 8.95 (dd, <i>J</i> =4.21, 1.76 Hz, 1 H)

10

20

30

40

実施例	1H NMR データ
418	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 4.88 (s, 2 H) 7.61 (dd, <i>J</i> =8.56, 2.01 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.89 (dd, <i>J</i> =11.44, 1.08 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H) 8.59 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 9.17 (d, <i>J</i> =1.08 Hz, 1 H)
430	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.84 (dd, <i>J</i> =4.25, 1.71 Hz, 1 H), 8.42 - 8.46 (m, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =2.05 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =9.49 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 4 H), 7.52 (dd, <i>J</i> =8.26, 4.25 Hz, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 2.17 (s, 3 H)
431	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.85 (dd, <i>J</i> =4.21, 1.76 Hz, 1 H), 8.31 - 8.35 (m, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> =9.59 Hz, 1 H), 8.04 - 8.08 (m, 2 H), 7.95 - 7.99 (m, 2 H), 7.75 - 7.83 (m, 3 H), 7.49 - 7.58 (m, 4 H), 4.62 (s, 2 H)
433	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.01 (dd, <i>J</i> =4.21, 1.66 Hz, 1 H), 8.54 - 8.59 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.44 (d, <i>J</i> =9.59 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.00 (dd, <i>J</i> =8.90, 2.05 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> =9.59 Hz, 1 H), 7.64 (dd, <i>J</i> =8.31, 4.21 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 2.33 (s, 3 H)
436	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H), 8.38 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> =9.39 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.76 - 7.82 (m, 3 H), 7.54 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H), 6.79 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 1 H), 4.98 (d, <i>J</i> =6.36 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H)
437	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 4.80 (s, 2 H) 7.19 (dd, <i>J</i> =10.76, 1.17 Hz, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 2 H) 7.38 - 7.43 (m, 4 H) 7.65 - 7.71 (m, 3 H) 8.07 (dd, <i>J</i> =8.31, 0.88 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 1 H) 8.91 (dd, <i>J</i> =4.21, 1.66 Hz, 1 H).
438	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 4.76 (s, 2 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i> =12.32 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.91 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.57 - 8.66 (m, 2 H) 10.59 (br. s., 1 H)
439	1H NMR (400 MHz, DMF) δ ppm 7.69 (tt, <i>J</i> =9.32, 2.27 Hz, 3 H) 7.99 (dd, <i>J</i> =8.31, 4.21 Hz, 1 H) 8.01 - 8.09 (m, 2 H) 8.43 (dd, <i>J</i> =8.90, 2.15 Hz, 1 H) 8.54 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H) 8.83 - 8.95 (m, 2 H) 9.19 (d, <i>J</i> =2.25 Hz, 1 H) 9.37 (dd, <i>J</i> =4.25, 1.71 Hz, 1 H) 9.53 (d, <i>J</i> =2.25 Hz, 1 H). MS <i>m/z</i> = 410.0 [M+1] ⁺ C ₂₂ H ₁₁ F ₄ N ₃ O についての計算値: 409.3.
442	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 5.24 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 2 H) 5.76 (d, <i>J</i> =46.46 Hz, 2 H) 7.64 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.01 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H) 8.10 (t, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 8.48 (d, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 8.59 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 8.64 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H).
443	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.40 - 2.40 (m, 1 H) 7.58 (dd, <i>J</i> =8.31, 4.21 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.00 (dd, <i>J</i> =8.90, 2.25 Hz, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =8.90 Hz, 1 H) 8.44 (d, <i>J</i> =1.27 Hz, 1 H) 8.47 (dd, <i>J</i> =8.46, 1.03 Hz, 1 H) 8.70 (d, <i>J</i> =2.25 Hz, 1 H) 8.95 (dd, <i>J</i> =4.26, 1.71 Hz, 1 H) 9.07 (d, <i>J</i> =2.15 Hz, 1 H).
444	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.68 (dd, <i>J</i> =8.31, 4.21 Hz, 1 H) 8.00 (td, <i>J</i> =7.78, 1.76 Hz, 1 H) 8.11 (dd, <i>J</i> =8.90, 2.05 Hz, 1 H) 8.25 (dd, <i>J</i> =15.60, 8.36 Hz, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 8.58 (dd, <i>J</i> =8.41, 0.78 Hz, 1 H) 8.75 (dq, <i>J</i> =4.77, 0.82 Hz, 1 H) 9.01 - 9.11 (m, 2 H) 9.53 (d, <i>J</i> =2.15 Hz, 1 H).

10

20

30

40

実施例	¹ H NMR データ
450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =8.31, 4.21 Hz, 1 H) 7.73 - 7.85 (m, 2 H) 8.11 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.0 Hz, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =8.90 Hz, 1 H) 8.48 (d, <i>J</i> =9.10 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.60 (m, 2 H) 9.04 (dd, <i>J</i> =4.11, 1.56 Hz, 1 H).
460	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.89 (s, 3H); 3.89 (s, 3 H); 4.01 - 4.02 (m, 1 H); 7.86 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.2 Hz, 1 H); 7.91 (dd, <i>J</i> =12.0, 1.0 Hz, 1 H); 7.95 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H); 8.11 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1 H); 8.15 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1 H); 8.32 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H); 8.56 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1 H); 8.78 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H)
462	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 2.30 - 2.42 (m, 4 H) 2.43 - 2.49 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 4.20 (t, <i>J</i> =6.41 Hz, 2 H) 7.86 (dd, <i>J</i> =8.75, 1.91 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.98 (d, <i>J</i> =2.64 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.15 (d, <i>J</i> =8.90 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.78 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H)
468	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 2.41 (s, 3 H); 3.97 (s, 3 H); 6.54 (s, 1 H); 7.39 (dd, <i>J</i> =9.8, 1.2 Hz, 1 H); 7.47 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H); 7.83 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.1 Hz, 1 H); 8.17 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H); 8.21 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1 H) 8.75 - 8.84 (m, 2 H)
469	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ ppm 3.95 (s, 3 H); 7.83 - 7.92 (m, 2 H); 7.93 - 8.03 (m, 2 H); 8.18 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.69 (s, 1 H); 8.80 (d, <i>J</i> =2.93 Hz, 1 H)
470	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.34 (s, 3 H); 7.26 (s, 1 H); 7.69 (dd, <i>J</i> =8.3, 4.2 Hz, 1 H); 8.05 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.2 Hz, 1 H); 8.09 (dd, <i>J</i> =11.3, 1.1 Hz, 1 H); 8.25 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1 H); 8.50 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H); 8.60 (s, 1 H); 8.80 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1 H); 9.08 (dd, <i>J</i> =4.3, 1.7 Hz, 1 H)
471	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.70 (s, 3 H); 7.57 - 7.67 (m, 1 H); 7.72 (s, 1 H); 7.87 - 8.16 (m, 3 H); 8.29 (s, 1 H); 8.55 (s, 1 H); 8.70 (s, 1 H)
473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H); 3.47 (s, 1 H); 3.55 (dd, <i>J</i> =11.4, 2.01 Hz, 1 H); 3.67 (s, 2 H); 3.80 (s, 1 H); 3.89 (s, 1 H); 3.98 (s, 1 H); 4.16 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2 H); 7.22 (s, 1 H); 7.87 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.0 Hz, 1 H); 7.98 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H); 8.05 (dd, <i>J</i> =11.3, 0.6 Hz, 1 H); 8.16 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.81 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H)
474	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.35 (s, 3 H); 3.94 (s, 3 H); 4.79 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 2 H); 6.76 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1 H); 7.01 (s, 1 H); 7.57 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H); 7.89 - 7.94 (m, 1 H); 7.93 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H); 8.21 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.40 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1 H); 8.51 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H)
475	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 3.89 (s, 3 H) 7.68 (dd, <i>J</i> =8.28, 4.27 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =12.05 Hz, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.23 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.43 - 8.52 (m, 2 H) 8.55 - 8.63 (m, 2 H) 9.07 (d, <i>J</i> =4.02 Hz, 1 H).
476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 7.56 - 7.74 (m, 2 H) 7.99 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1 H) 8.63 (d, <i>J</i> =10.04 Hz, 1 H) 9.05 (d, <i>J</i> =4.02 Hz, 1 H)
477	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 3.92 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 7.80 - 7.87 (m, 2 H) 8.01 - 8.07 (m, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =9.04 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.46 - 8.51 (m, 2 H) 8.75 (d, <i>J</i> =3.01 Hz, 1 H)

10

20

30

40

実施例	¹ H NMR データ
478	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.67 (dd, J=8.03, 4.02 Hz, 1 H) 7.80 - 7.89 (m, 2 H) 8.17 (dd, J=13.05, 9.54 Hz, 2 H) 8.54 (s, 1 H) 8.60 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.69 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=3.51 Hz, 1 H)
484	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.94 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 3.03 - 3.14 (m, 2 H) 7.44 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.68 (dd, J=8.28, 4.27 Hz, 1 H) 7.85 (br. s., 2 H) 7.95 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.57 - 8.66 (m, 2 H) 9.05 (d, J=4.02 Hz, 1 H).
490	¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.10 (d, J=7.16 Hz, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 5.04 (q, J=6.87 Hz, 1 H) 7.27 - 7.52 (m, 3 H) 7.82 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.05 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=9.21 Hz, 2 H) 8.85 (d, J=2.63 Hz, 1 H).
496	¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.58 (s, 3 H) 4.78 (s, 2 H) 7.48 - 7.63 (m, 4 H) 7.66 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=7.16 Hz, 1 H) 7.91 - 8.06 (m, 3 H) 8.14 (d, J=9.65 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H).
499	¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 4.73 (s, 2 H) 7.10 (d, J=9.65 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=10.67 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=9.65 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=2.92 Hz, 1 H).
501	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 4.05 (s, 11 H) 4.82 (s, 7 H) 7.40 (dd, J=10.08, 1.46 Hz, 4 H) 7.81 (dd, J=8.77, 1.90 Hz, 4 H) 7.96 (d, J=0.88 Hz, 4 H) 8.05 (d, J=8.77 Hz, 4 H) 8.21 (d, J=2.78 Hz, 4 H) 8.50 (d, J=0.73 Hz, 3 H) 8.85 (d, J=2.92 Hz, 4 H).
502	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.59 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.77 (s, 2 H) 7.34 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.66 (dd, J=8.61, 2.05 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=9.59 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.93 Hz, 1 H).

10

20

実施例	¹ H NMR データ
503	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.16 (d, J=5.18 Hz, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 6.82 (d, J=6.55 Hz, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 1 H) 7.54 (d, J=6.26 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, J=7.73 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H).
505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.01 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 6.78 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=6.94 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.07, 4.55 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.97 - 8.09 (m, 2 H) 8.16 (dd, J=8.56, 2.49 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J=7.97, 1.71 Hz, 1 H) 8.70 - 8.78 (m, 1 H) 8.92 (dd, J=4.55, 1.81 Hz, 1 H) 9.03 (d, 1 H).
507	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.97 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 6.75 (d, J=7.73 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.64 (dd, J=7.78, 0.54 Hz, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 3 H) 8.46 (s, 1 H) 8.63 (dt, J=8.12, 0.88 Hz, 1 H) 8.90 - 8.94 (m, 1 H)
509	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.17 (d, J=7.14 Hz, 3 H) 4.00 - 4.09 (m, 2 H) 4.29 - 4.33 (m, 2 H) 6.91 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.04 (dd, 1 H) 7.10 (dd, J=10.56, 1.17 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.17, 4.74 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=0.68 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=0.78 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 8.84 (dd, J=8.07, 1.22 Hz, 1 H) 8.92 (dd, J=4.74, 1.81 Hz, 1 H)

30

40

実施例	¹ H NMR データ
514	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 2.17 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.78 - 3.94 (m, 2 H) 4.23 - 4.43 (m, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.85 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.08 (q, <i>J</i> =7.11 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =10.07, 1.17 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i> =2.93 Hz, 1 H) 8.58 - 8.81 (m, 2 H).
516	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 2.15 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 4.27 - 4.39 (m, 2 H) 6.83 (d, <i>J</i> =7.73 Hz, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 2 H) 7.42 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.15 (d, <i>J</i> =2.84 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.72 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H).
518	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.89 (t, 1 H), 8.68 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H), 8.01 - 8.02 (m, 1 H), 7.96 (dd, <i>J</i> =9.59, 1.08 Hz, 1 H), 7.79 (dd, <i>J</i> =9.54, 1.61 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> =7.63 Hz, 1 H), 4.29 - 4.32 (m, 2 H), 3.70 - 3.73 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H).
524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.00 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 6.77 (dd, <i>J</i> =7.78, 0.54 Hz, 1 H) 6.94 - 7.05 (m, 2 H) 7.64 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.76 - 7.89 (m, 1 H) 7.98 (dd, <i>J</i> =3.08, 0.54 Hz, 1 H) 8.68 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 8.80 (d, <i>J</i> =1.08 Hz, 1 H).
526	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.01 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.25 - 2.38 (m, 3 H) 5.05 (q, <i>J</i> =8.77 Hz, 2 H) 6.74 - 6.83 (m, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 2 H) 7.71 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.86 (dd, <i>J</i> =11.49, 1.12 Hz, 1 H) 8.20 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 8.78 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 8.83 (d, <i>J</i> =1.08 Hz, 1 H)
527	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.01 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.78 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 1 H) 6.95 - 7.09 (m, 2 H) 7.72 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H) 7.85 (d, <i>J</i> =12.62 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.67 (dd, <i>J</i> =2.35, 0.68 Hz, 1 H) 8.83 (d, <i>J</i> =1.08 Hz, 1 H) 9.20 (d, <i>J</i> =2.45 Hz, 1 H)
529	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.00 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 6.78 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 6.95 - 7.12 (m, 2 H) 7.54 (dd, <i>J</i> =8.22, 4.50 Hz, 1 H) 7.77 (d, <i>J</i> =7.73 Hz, 1 H) 7.85 (d, <i>J</i> =11.54 Hz, 1 H) 8.62 (d, <i>J</i> =9.59 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 8.92 (dd, <i>J</i> =4.55, 1.71 Hz, 1 H)

10

20

30

【0556】

本発明の化合物の薬理学的特性は、一般的に構造変化とともに変わるが、これらの化合物の有する活性は、インビボで明らかにすることができる。本発明の化合物の薬理学的特性は、多くの薬理学的インビトロアッセイによって確かめることができる。以下の例示された薬理学的アッセイは、本発明による化合物を用いて実施された。例示された本発明の化合物は、20 μMから0.1 nMの間のK_iを示した。実例となる活性値が、次表に与えられる。

【0557】

40

【表 1 1】

実施例	cMet K _i (μM)
373	0.0001
430	0.3480
437	0.0364
439	0.2531
440	0.1716
441	0.0286
447	0.0121
450	0.1823
466	0.6351

10

【0 5 5 8】

【表 1 2】

実施例	cMet K _i (μM)
503	0.0015
505	0.0015
508	1.3438
509	0.0032
511	0.0005
514	0.0007
516	0.0061
518	0.0015
520	0.0011
522	0.0011
524	0.0009
525	0.0257
527	0.0003
529	0.0021

20

30

【0 5 5 9】

生物学的試験

HGFに関連する活性の阻害剤としての本発明の化合物の効力は、次の通り示されている。

c-Met 受容体アッセイ

40

c-Met キナーゼ領域のクローニング、発現および精製

1) c-Met の残基 1058-1365 (c-Met キナーゼ領域) の範囲にわたる PCR 産物を、WO 08/008539 に記載された Human Liver Quick Clone (商標) cDNA (Invitrogen) から生成する。

【0 5 6 0】

2) この PCR 産物を、標準の分子生物学的技術を用いて (マルチクローニング部位のすぐ上流に S. ヤポニクム (S. japonicum) グルタチオン S-トランスフェラーゼの遺伝子を含む) 改変 pFast Bac1 発現ベクターにクローン化する。GST-c-Met キナーゼ領域融合 (GST-Met) 遺伝子を、BacToBac (商標) 系 (Invitrogen) を用いて完全長バキュロウイルス DNA に転移する。High

50

5細胞を、27℃で72時間、組換えバキュロウイルスに感染させる。感染細胞を、遠心分離によって回収し、ペレットを-80℃で貯蔵する。ペレットを、緩衝液A（50mM HEPES、pH8.0、0.25M NaCl、10mM 2-メルカプトエタノール、10%（w/v）グリセロール、0.5%（v/v）プロテアーゼ阻害剤カクテル（Sigma P8340）に再懸濁化し、4℃で攪拌して均一にし、細胞を、10,000psiでの微細流動化（microfluidization）（Microfluidics）によって粉碎する。得られる溶解物を、4℃で90分間50,000×gで遠心分離し、上清を、バッチ法によって、10mLのグルタチオンセファローセ（商標）4B（Amersham）上に吸着する。スラリーを4℃で終夜、緩慢にゆする。グルタチオン樹脂を、遠心分離によって回収し、バッチ法によって、40mL緩衝液Aで3回洗浄する。上記樹脂を、緩衝液B（0.1M NaCl、より少量のプロテアーゼ阻害剤に調節した緩衝液A）で3回洗浄する。タンパク質を、25mMの還元型グルタチオンを含む緩衝液Bで溶離する。溶離分画を、SDS-PAGEによって分析し、<10mL（約10mg/mL総タンパク質）に濃縮する。濃縮タンパク質を、緩衝液C（25mM トリス、pH7.5、0.1M NaCl、10mM 2-メルカプトエタノール、10%グリセロール）中のSuperdex（商標）200（Amersham）サイズ排除クロマトグラフィーによって分離する。分画を、SDS-PAGEによって分析し、適切な分画を集め、約1mg/mLに濃縮する。タンパク質を等分し、-80℃で貯蔵する。

バキュロウイルス細胞からのヒトGST-cMETの別の精製

バキュロウイルス細胞を、5×（体積/重量）の溶解緩衝液（50mM HEPES、pH8.0、0.25M NaCl、5mM メルカプトエタノール、10% グリセロールプラスComplete Protease Inhibitors（Roche（#10019600）、50mL緩衝液当たり1錠）中で破壊する。この溶解細胞懸濁液を、Beckman超遠心分離機Ti45ローターで100,000×g（29,300rpm）で1時間遠心分離する。この上清を、Amersham Biosciencesからのグルタチオンセファローセ4B（#27-4574-01）の10mlとともに温置する。温置を、低温の部屋（約8℃）で終夜実施する。樹脂および上清を、適切な大きさの使い捨てカラムに注ぎ、上清からの流れを集めた。樹脂を、溶解緩衝液の10カラム体積（100mL）で洗浄する。GST-cMETを、溶解緩衝液中の10mM グルタチオン（Sigma #G-4251）の45mLで溶離する。溶離液を、15mL分画として集める。溶離液分画のアリコートについて、SDS PAGE（12%トリスグリシンゲル、Invitrogen、#EC6005BOX）を行う。このゲルを、0.25% クマシーブルー染色液で染める。GST-cMETを含む分画を、Vivaspin 20mL Concentrator（#VS2002；10,000MWカットオフ）を用いて濃縮し、2.0ml未満の最終体積にする。濃縮されたGST-cMET溶液を、25mM トリス、pH7.5、100mM NaCl、10mM メルカプトエタノール、10% グリセロールで平衡にしたSuperdex 75 16/60カラム（Amersham Biosciences #17-1068-01）にかける。上記緩衝液の定組成溶離で、溶離液を1.0mLずつの分画で集めることで、GST-cMETの溶離を行う。強いOD₂₈₀読み取りを含む分画を、別の12% トリスグリシンゲル上に流す。GST-cMETを含むピーク試験管を集め、OD₂₈₀を、ブランク緩衝液として上に挙げたカラム緩衝液を用いて読み取る。

【0561】

精製されたGST-cMETのリン酸化を、タンパク質を、以下とともに室温で3時間温置することによって実施する。

【0562】

- | | |
|---|-------|
| | 最終濃度 |
| a) 100mM ATP（Sigma #A7699） | 25mM |
| b) 1.0M MgCl ₂ （Sigma #M-0250） | 100mM |

10

20

30

40

50

c) 200mM オルトバナジン酸ナトリウム (Sigma # S-6508)

15mM

d) 1.0M トリス-HCl、pH7.00 (自製) 50mM

e) H₂O

f) GST-cMET 0.2-0.5mg/mL

温置後、この溶液を、Vivaspin 20ml Concentratorで濃縮して2.00ml未満の体積にする。この溶液を、再平衡化後に上で使用した同じSuperdex 75 16/60カラムに加える。GST-cMETを上記の通り溶離する。クロマトグラムの最初の溶離ピークに対応する溶離分画について、上記のように12%

トリスグリシングルで溶離を行って、GST-cMETを含む分画を特定する。分画を集め、カラム緩衝液をブランクとして用いてOD₂₈₀を読み取る。

キナーゼ反応緩衝液を次の通り調製する。

【0563】

【表13】

				1L当たり
60mM	HEPES	pH7.4	1M原液	16.7X
50mM	NaCl		5M原液	100X
20mM	MgCl ₂		1M原液	50X
5mM	MnCl ₂		1M原液	200X
				60mL
				10mL
				20mL
				5mL

アッセイを実施する際に、新しく以下を添加する。

【0564】

【表14】

2mM	DTT	1M原液	500X
0.05%	BSA	5%原液	100X
0.1mM	Na ₃ OV ₄	0.1M原液	1000X

HTRF緩衝液は、以下を含む。

50mM トリス-HCl (pH7.5)、100mM NaCl、0.1% BSA、0.05% Tween20、5mM EDTA

SA-APC (PJ25S Phycolinkストレプトアビジン-アロフィコシアニンコンジュゲート、Prozyme Inc.) およびEu-PT66 (Eu-W1024 標識抗ホスホチロシン抗体PT66、AD0069、Lot 168465、Perkin-Elmer Inc.) を新たに添加して以下の最終濃度にする。

0.1nM 最終Eu-PT66

11nM 最終SA-APC

【0565】

方法

1. GST-cMet (P) 酵素をキナーゼ緩衝液に次の通り希釈する。

【0566】

8nM GST-cMET (P) 使用溶液 (7.32μMから8nM、915×、10μLから9.15mL) を調製する。96ウェル透明プレート [Costar #3365] において、11個のカラムに100μLを添加し、1個のカラムに、100μLキナーゼ反応緩衝液のみを添加する。

2. アッセイプレート調製:

Biomek FXを使用して、10μL 8nM GST-cMet (P) 酵素、48.4μLキナーゼ反応緩衝液、1.6μL化合物 (DMSO中) (開始濃度10mM、1mMおよび0.1mMのものを、1:3連続希釈して、10の試験点とする。) を96ウェルcostar透明プレート [Costar #3365] に移し、数回混合する。次いで、このプレートを室温で30分間温置する。

10

20

30

40

50

3. キナーゼ反応緩衝液中のガストリンおよびATP使用溶液を次の通り調製する。

4 μM ガストリンおよび16 μM ATP使用溶液を調製する。

【0567】

【表15】

		10mL当たり
ガストリン4 μM 原液	(500 μM から4 μM 、125 $\times$)	80 μL
ATP 16 μM 原液	(1000 μM から16 μM 、62.5 $\times$)	160 μL

Biomek FXを使用して20 μL ATPおよびガストリン使用溶液をアッセイプレートに添加して反応を開始し、プレートを室温で1時間温置する。

10

4. 1時間の最後に5 μL の反応生成物をブラックプレート [Costar #3356] 中の80 μL HTRF中に移し、30分の温置後にDiscoverで読み取る。

【0568】

アッセイ条件の要約：

K_M ATP* - 6 μM

[ATP] - 4 μM

K_M ガストリン/p(EY) - 3.8 μM

[ガストリン] - 1 μM

[酵素] - 1 nM

【0569】

20

様々な酵素の K_M ATP、 K_M ガストリンを、HTRF/ ^{33}P 標識化およびHTRF法によって求めた。

【0570】

実施例1-28、30、33-34、36-37、および39-48は、0.5 μM 未満の IC_{50} 値の活性を示した。

【0571】

c-Met細胞に基づく自己リン酸化アッセイ

ATCCから入手されるヒトPC3およびマウスCT26細胞が、利用可能である。これらの細胞を、RPMI 1640、ペニシリン/ストレプトマイシン/グルタミン(1 $\times$)および5% FBSを含む増殖培地中で培養した。培地中の 2×10^4 個の細胞を、96ウェルプレートの1ウェル当たり平板培養し、37 $^{\circ}\text{C}$ で終夜温置した。これらの細胞を、37 $^{\circ}\text{C}$ で16時間、増殖培地を基本培地(DMEM低グルコース+0.1BSA、1ウェル当たり120 μL)で置き換えることによって血清飢餓させた。100% DMSO中の化合物(1mMおよび0.2mMのどちらか)を、カラム1から11(カラム6および12は、化合物を入れない。)までDMSOで1:3に希釈して、96ウェルプレート上で3333倍に連続希釈(1:3)した。化合物サンプル(1ウェル当たり2.4 μL)を、96ウェルプレート中で、基本培地(240 μL)で希釈した。これらの細胞を、基本培地(GIBCO、DMEM 11885-076)で1回洗浄し、次いで、化合物溶液を添加(100 μL)した。これらの細胞を、37 $^{\circ}\text{C}$ で1時間温置した。CHO-HGF(7.5 μL)の溶液(2mg/mL)を、30mL基本培地で希釈して500ng/mLの最終濃度を得た。このHGF含有培地(120 μL)を、96ウェルプレートに移した。化合物(1.2 μL)を、HGF含有培地に添加し、よく混合した。培地/HGF/化合物(100 μL)の混合物を、細胞に添加(最終HGF濃度-250ng/mL)し、次いで37 $^{\circ}\text{C}$ で10分間温置した。1% Triton X-100、50mM トリス pH8.0、100mM NaCl、プロテアーゼ阻害剤(Sigma、#P-8340)200 μL 、Rocheプロテアーゼ阻害剤(Complete、#1-697-498)2錠、ホスファターゼ阻害剤II(Sigma、#P-5726)200 μL 、および(900 μL PBS、100 μL 300mM NaVO₃、6 μL H₂O₂(30%原液)を含み、室温で15分間攪拌した)バナジン酸ナトリウム溶液(90 μL)を含む細胞溶解物緩衝液(20mL)を調製した。これらの細胞を、氷冷した1

30

40

50

×PBS (GIBCO、#14190-136)で1回洗浄し、次いで、溶解緩衝液(60 µL)を添加し、これらの細胞を、氷上で20分間温置した。

【0572】

IGENアッセイを次の通り実施した。Dynabeads M-280ストレプトアビジンビーズを、ビオチン化抗ヒトHGFR(240 µL 抗ヒト-HGFR(R&D system、BAF527またはBAF328)@100 µg/mL+360 µLビーズ(IGEN #10029+5.4 µL緩衝液-PBS/1% BSA/0.1% Tween20)と共に、室温で30分間回転することによってプレ温置した。抗体ビーズ(25 µL)を、96ウェルプレートに移した。細胞溶解物溶液(25 µL)を移して添加し、プレートを室温で1時間振とうした。抗ホスホチロシン4G10(Upstate 05-321)(19.7 µL 抗体+6 mL 1X PBS)(12.5 µL)を、各ウェルに添加し、次いで、室温で1時間温置した。抗マウスIgG OR1-Tag(ORIGEN #110087)(24 µL 抗体+6 mL 緩衝液)(12.5 µL)を、各ウェルに添加し、次いで、室温で30分間温置した。1×PBS(175 µL)を、各ウェルに添加し、電気化学発光を、IGEN M8で読み取った。生データを、XLFitにおける4パラメーター適合式を使用して分析した。次いで、IC₅₀値を、Grafitソフトウェアを用いて求める。実施例2、4、6-8、11、13、15-21、23-26、36-37、39、41、および43-44は、IC₅₀値が1.0 µM未満のPC3細胞における活性を示した。実施例2、4、6-8、11-13、15-21、23-26、36-37、41、および43-44は、IC₅₀値が1.0 µM未満のCT26細胞における活性を示した。

【0573】

rHu-bFGF:180 ng/µLの原液濃度:R&D rHu-bFGF:上記の適切なビヒクルの139 µLを25 µgバイアル凍結乾燥バイアルに添加した。[180 ng/µL]原液バイアルの13.3 µLに26.6 µLのビヒクルを添加して3.75 µM濃度の最終濃度を得た。

ニトロセルロースディスクの調製:20ゲージ針の先端を、直角に切り取り、エメリー研磨紙で面取りしてパンチを作った。次いで、この先端を使用して、ニトロセルロース濾紙(Gelman Sciences)から約0.5 mmの直径のディスクを切り取った。次いで、調製したディスクを、PBSビヒクル中の0.1% BSA、10 µM rHu-VEGF(R&D Systems、Minneapolis、MN)、または3.75 µM rHu-bFGF(R&D Systems、Minneapolis、MN)のいずれかの溶液を収容したEppendorfマイクロヒュージチューブ中に置き、使用前45-60分間浸漬した。各ニトロセルロース濾紙ディスクは、約0.1 µLの溶液を吸収する。

【0574】

ラットのマイクロポケットアッセイにおいて、本発明の化合物は、50 mg/kg/日未満の用量において血管形成を阻害する。

【0575】

腫瘍モデル

A431細胞(ATCC)を、培養下で増殖させ、回収し、5-8週齢の雌ヌードマウス(CD1 nu/nu、Charles River Labs)(n=5-15)に皮下注射する。経口胃管栄養法による化合物の続いた投与(10-200 mpk/用量)は、腫瘍細胞投与後0日から29日までの任意の時期に始まり、一般的に、実験の期間中1日に1回または2回継続する。腫瘍成長の進行を、三次元測径器測定によって追跡し、時間の関数として記録する。初期統計的分析を、反復測定による分散分析(RMANOVA)によって行い、次いで、多重比較のためのシュッフエの事後検定を行う。ビヒクル単独(Oral Plus、pH2.0)は、陰性対照である。本発明の化合物は、150 mpk未満の用量において活性である。

腫瘍モデル

ヒト神経膠腫腫瘍細胞（U87MG細胞、ATCC）を、培養下で増殖させ、回収し、5－8週齢の雌ヌードマウス（CD1 nu/nu、Charles River Labs）（n＝10）に皮下注射する。経口胃管栄養法によるまたはIPによる続いての化合物の投与（10－100mg/kg／用量）は、腫瘍細胞投与後0日から29日までの任意の時期に始まり、一般的に、実験の期間中1日に1回または2回継続する。腫瘍成長の進行を、三次元測径器測定によって追跡し、時間の関数として記録する。初期統計的分析を、反復測定による分散分析（RMANOVA）によって行い、次いで、多重比較のためのシュッフエの事後検定を行う。ビヒクル単独（captisolなど）は、陰性対照である。本発明の化合物は、150mg/kgにおいて活性である。

【0576】

10

ヒト胃腺癌腫瘍細胞（MKN45細胞、ATCC）を、培養下で増殖させ、回収し、5－8週齢の雌ヌードマウス（CD1 nu/nu、Charles River Labs）（n＝10）に皮下注射する。経口胃管栄養法によるまたはIPによる続いての化合物の投与（10－100mg/kg／用量）は、腫瘍細胞投与後0日から29日までの任意の時期に始まり、一般的に、実験の期間中1日に1回または2回継続する。腫瘍成長の進行を、三次元測径器測定によって追跡し、時間の関数として記録する。初期統計的分析を、反復測定による分散分析（RMANOVA）によって行い、次いで、多重比較のためのシュッフエの事後検定を行う。ビヒクル単独（captisolなど）は、陰性対照である。本発明の化合物は、150mg/kgにおいて活性である。

【0577】

20

製剤

同様に本発明に包含されるのは、本発明の活性化合物を、1種以上の非毒性の、薬学的に許容される担体および／または賦形剤および／またはアジュバント（集合的に本明細書で「担体」物質と呼ばれる。）および、必要に応じて、他の活性成分と共に含む医薬組成物のクラスである。本発明の活性化合物は、任意の好適な経路で、好ましくはこのような経路に適合した医薬組成物の形態で、目的の治療に有効な用量で投与することができる。本発明の化合物および組成物は、例えば、従来の薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含む単位用量製剤で、経口、粘膜、局所、直腸投与することができ、吸入スプレーなどの経肺投与することができ、または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内および注入技術を含めて非経口投与することができる。

30

【0578】

本発明の薬学的に活性な化合物は、従来の製薬の方法に従って加工して、ヒトおよび他の哺乳動物を含めた患者への投与用の薬剤を作製することができる。

【0579】

経口投与について、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態であってよい。医薬組成物は、好ましくは、特定の量の活性成分を含む用量単位の形態に作製される。このような用量単位の例は、錠剤またはカプセルである。例えば、これらは、約1から2000mg、好ましくは約1から500mgの量の活性成分を含むことができる。ヒトまたは他の哺乳動物に好適な1日用量は、患者の状態および他の要因に応じて広く変わり得るが、やはり、日常的な方法を用いて決定することができる。

40

【0580】

投与される化合物の量および本発明の化合物および／または組成物で疾患状態を治療するための用量投薬計画は、対象の年齢、体重、性別および病状、疾患の種類、疾患の重症性、投与の経路および頻度、ならびに使用される特定の化合物を含めた様々な要因によって決まる。したがって、用量投薬計画は、広く変わり得るが、標準的な方法を使用して日常的に決定することができる。体重1kg当たり約0.01から500mg、好ましくは約0.01から約50mgの間、より好ましくは約0.01から約30mgの間の1日用量は、適切であり得る。1日用量は、1日当たり1から4回の用量で投与することができる。

【0581】

50

治療目的のために、本発明の活性化合物は、通常、指示された投与の経路に適する1種以上のアジュバントと組み合わせる。経口投与される場合、化合物は、乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと混合し、次いで、好都合な投与用に錠剤化またはカプセル化することができる。このようなカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散液中に与えることができる放出制御製剤を含むことができる。

【0582】

10

乾癬および他の皮膚状態の場合、本発明の化合物の局所用調剤を患部に1日2から4回塗布することが、好ましいことがある。

【0583】

局所投与に適する製剤には、皮膚を介した浸透に適する液体または半液体調剤（例えば、リニメント剤、ローション、軟膏、クリーム、またはペースト）および眼、耳、または鼻への投与に適する滴剤が含まれる。本発明の化合物の活性成分の好適な局所用量は、0.1mgから150mgを1日に1から4回、好ましくは1または2回投与する。局所投与について、活性成分は、製剤の0.001%から10%w/w、例えば、1重量%から2重量%を構成してよく、これは10%w/wほどの多くを構成してもよいが、好ましくは製剤の5%w/w未満、より好ましくは0.1%から1%を構成してよい。

20

【0584】

軟膏に製剤化する場合、活性成分を、パラフィン系または水混和性軟膏基剤のいずれかと共に使用することができる。別法として、活性成分を、水中油型クリーム基剤と共に製剤化してクリームにすることができる。所望に応じて、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物を含むことができる。局所製剤は、皮膚または他の患部を介した活性成分の吸収または浸透を増進する化合物を望ましく含むことができる。このような皮膚浸透増強剤の例には、DMSOおよび関連の類似体が含まれる。

【0585】

30

本発明の化合物は、経皮的デバイスによっても投与することができる。好ましくは、経皮投与は、貯蔵部および多孔質膜タイプまたは固体マトリックス品種のいずれかのパッチを使用して達成される。いずれの場合も、活性剤は、貯蔵部またはマイクロカプセルから膜を介して活性剤浸透性接着剤に連続的に送達され、この活性剤浸透性接着剤は、レシピエントの皮膚または粘膜と接触している。活性剤が皮膚を介して吸収される場合、活性剤の制御された所定の流れが、レシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合、封入剤も膜として機能し得る。

【0586】

本発明の乳濁液の油相は、知られた方法で知られた成分から構成され得る。この相は、ただ1種の乳化剤を含み得るが、これは、少なくとも1種の乳化剤の脂肪もしくは油との、または脂肪および油の両方との混合物を含み得る。好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。油および脂肪の両方を含むことも好ましい。要約すると、安定剤（複数可）を含むまたは含まない乳化剤（複数可）は、いわゆる乳化ワックスを構成し、油および脂肪を共に含むワックスは、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、この乳化軟膏基剤は、クリーム製剤の油性分散相を形成する。本発明の製剤における使用に適する乳化剤および乳濁液安定剤には、Tween 60、Span 80、セトステアリアルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、単体またはワックスを含むジステアリン酸グリセリル、当技術分野でよく知られた他の材料が含まれる。

40

【0587】

50

医薬乳濁液製剤に使用されやすい大部分の油における活性化合物の溶解性は、非常に低いので、製剤に適した油または脂肪の選択は、所望の化粧品特性を達成することに基づく。したがって、クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏出を回避するのに適した稠度を有する、ベタベタせず、非汚染性で、水で落ちる製品でなければならない。ジーイソアジピン酸エステル、イソセチルスチアリン酸エステル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリスチン酸エステル、デシルオレイン酸エステル、イソプロピルパルミチン酸エステル、ブチルスチアリン酸エステル、2-エチルヘキシルパルミチン酸エステルなどの直鎖または分枝鎖、一もしくは二塩基性アルキルエステルまたは分枝鎖エステルのブレンドを使用することができる。これらは、求められる特性に応じて単独でまたは組み合わせて使用し得る。別法として、白色ソフトパラフィンおよび／または流動パラフィンまたは他の鉱油などの高融点脂質を使用することができる。

10

【0588】

眼への局所投与に適する製剤には、活性成分が、好適な担体、特に活性成分用の水性溶媒中に溶解または懸濁化されている点眼剤も含まれる。活性成分は、好ましくは、0.5から20%、有利には0.5から10%、特には約1.5% w/wの濃度のこのような製剤中に存在する。

【0589】

非経口投与用の製剤は、水性または非水性の等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態であってよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤中の使用のために言及した担体もしくは賦形剤の1種以上を使用して、または他の好適な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤を使用することによって、滅菌粉末または顆粒から調製することができる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム、および／または様々な緩衝液に溶解することができる。他のアジュバントおよび投与の方法は、薬学分野で十分に広く知られている。活性成分は、生理食塩水、ブドウ糖、もしくは水を含む好適な担体を含む、またはシクロデキストリン（すなわち、Captisol）、共溶媒可溶化（すなわち、プロピレングリコール）またはミセル可溶化（すなわち、Tween 80）を含む組成物としての注射によって投与することもできる。

20

【0590】

滅菌注射調剤は、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液のように、非毒性の非経口的に許容される賦形剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用し得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の固定油は、溶媒または懸濁化媒体として従来の用いられる。この目的のため、合成モノまたはジグリセリドを含めて、任意の無菌性の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に用途を見出している。

30

【0591】

経肺投与について、医薬組成物は、エアゾールの形態でまたは乾燥粉末エアゾールを含む吸入器を用いて投与することができる。

40

【0592】

薬物の直腸投与用の坐剤は、常温で固体であるが、直腸温では液体であり、このため直腸で溶解して薬物を放出する、カカオ脂およびポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性の添加剤と薬物を混合することによって調製することができる。

【0593】

薬剤組成物は、滅菌などの従来の製薬工程にかけることができ、および／または保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの従来のアジュバントを含むことができる。錠剤および丸剤は、さらに、腸溶コーティングを用いて調製することができる。このような組成物は、湿潤剤、甘味料、香料、および香料などのアジュバントを含むこともできる。

【0594】

50

前述の内容は、本発明を単に例証するものであり、本発明を開示した化合物に限定するよう意図されていない。当業者に明らかである変形および変更は、添付の特許請求の範囲に定義されている本発明の範囲および性質に含まれるよう意図されている。

【0595】

前述の説明から、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に確認することができ、この精神および範囲を逸脱することなく、本発明の様々な変更および改変を行って、これを様々な用途および条件に適合させることができる。

【0596】

本発明の化合物が、本発明に従って投与される場合、受け入れられない毒物学的影響は予想されない。

【0597】

すべての言及された参考文献、特許、特許出願および刊行物は、あたかも本明細書に記載されていたかのように、これらの全体を参照により本明細書に組み込む。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 19/02 (2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
- (72)発明者 ベロン, ステイーブン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 3 9、ウエルズリー、グリーンローン・アベニュー・
1 4
- (72)発明者 ボード, クリスチヤン・エム
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 4 1、ケンブリッジ、サード・ストリート・1 5 6
- (72)発明者 ブツカー, シヨン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、マカフィー・コート・7
1
- (72)発明者 ボージオ, アレサンドロ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 4 5、サマービル、マートル・ストリート・5 4
- (72)発明者 ショケット, デボラ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 5 5、メドフォード、ブレイクリー・ロード・1 7
- (72)発明者 ダミコ, デリン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0、ニューベリー・パーク、カレ・ノルテ・4 5 7 1
- (72)発明者 アルマンジュ, ジヤン・クリストフ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 8 1 0、アンドーバー、ウイリアム・ストリート・5 7
- (72)発明者 平井 聖子
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 4 6、ブルツクライン、モンマス・ストリート・1 0
1、ナンバー・3 2 0
- (72)発明者 ハンゲイト, ランドル・ダブリュ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 0 1 0、カマリロ、ウエスト・ハイランド・ドライブ・6
4 0
- (72)発明者 キム, テーソン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ドーバー・アベニュー・
1 5 8 0
- (72)発明者 ルイス, リチャード・テイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 0 1、フレイミンガム、グローブ・ストリート・7 2
2
- (72)発明者 リウ, ロンビン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オーク、ラツシング・クリーク・プ
レイス・7 5 3
- (72)発明者 ローマン, ジュリア
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 3 1、サン・フランシスコ、サセツクス・ストリート・
9 4・エイ
- (72)発明者 ノーマン, マーク・エイチ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ビーナス・ストリート・
1 3 0
- (72)発明者 ポタシユマン, ミシエル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 3 9、ケンブリッジ、クラリー・ストリート・1 9
- (72)発明者 ジークムント, アーロン・シー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 0 0 1、ベンチュラ、マリボサ・ドライブ・3 1 1
- (72)発明者 スプリンガー, ステファニー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 3 8、ケンブリッジ、ウォルデン・ストリート・2 7

- 1、ナンバー・2
- (72)発明者 ステック, マーキアン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93021、ムーアパーク、シエイデイリッジ・ドライブ・11210
- (72)発明者 シー, ニン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オークス、ティンバーウッド・アベニュー・565
- (72)発明者 ヤン, ケビン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91775、サン・ガブリエル、カミノ・リアル・アベニュー・8871
- (72)発明者 ピーターソン, エミリー・エイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02140、ケンブリッジ、フェアフィールド・ストリート・60、アパートメント・3
- (72)発明者 ロメロ, カリーナ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02138、ケンブリッジ、ラモント・アベニュー・2
- (72)発明者 コープランド, カトリーナ・ダブリュ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01776、サドベリー、オークリッジ・ロード・17

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第2007/138472 (WO, A1)
国際公開第2007/075567 (WO, A1)
国際公開第2007/064797 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 519/00
A61K 31/4375