

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-522765

(P2010-522765A)

(43) 公表日 平成22年7月8日(2010.7.8)

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

F 1

C07D 471/04 108A
C07D 471/04 C S P
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61P 35/00
A61P 43/00

テーマコード(参考)

4C065
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-501214 (P2010-501214)
(86) (22) 出願日 平成20年3月27日 (2008.3.27)
(85) 翻訳文提出日 平成21年11月27日 (2009.11.27)
(86) 國際出願番号 PCT/US2008/058385
(87) 國際公開番号 WO2008/121687
(87) 國際公開日 平成20年10月9日 (2008.10.9)
(31) 優先権主張番号 60/908,556
(32) 優先日 平成19年3月28日 (2007.3.28)
(33) 優先権主張国 米国(US)

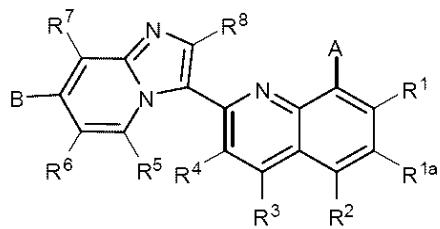
(71) 出願人 504344509
アレイバイオファーマ、インコーポレイ
テッド
アメリカ合衆国 80301 コロラド、
ボルダー、ウォールナットストリー
ト 3200
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

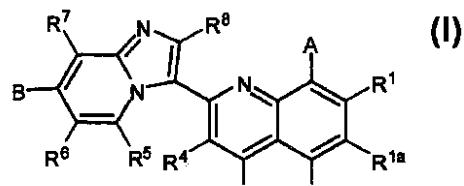
(54) 【発明の名称】受容体チロシンキナーゼとしてのイミダゾ[1,2-A]ピリジン化合物

(57) 【要約】

式(I)の化合物:



I



(I)

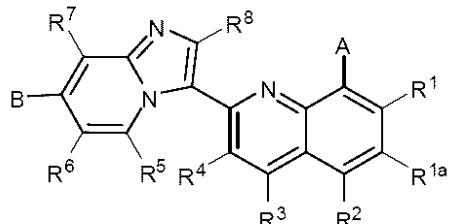
はクラス(3)およびクラス(5)受容体チロシンキナーゼによって媒介される疾患の処置に有用な受容体チロシン阻害剤である。本発明の特定の化合物はまた、Pi m - 1の阻害剤であることも明らかにされている。特定の実施形態においては、イミダゾ[1,2-A]ピリジン化合物はクラス3受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態においては、化合物は、クラス3受容体チロシンキナーゼPDGF-RおよびFLT3の阻害剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物：

【化 117】



I

10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

A は、少なくとも 1 つの窒素原子を有しており、1 つ以上の R⁹ 基で状況に応じて置換された 5 ~ 8 員の N - 結合複素環であり；

B は、H、CN、OR^h、Ar¹、hetAr²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-hetCyc³、CO₂(1 - 6C アルキル)、C(O)NH(1 - 6C アルキル)-hetCyc³、SR^k、SO₂N(1 - 6C アルキル)₂、または(1 - 6C アルキル)NR' R" であり；

R¹、R²、R³、および R⁴ は、別々に、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソブロピル、シクロプロピル、C(O)NR' R"、CH₂OH、またはhetAr³ であり；

R^{1a} は、H、F、Cl、CN、Me、またはCF₃ であり；

R⁵、R⁶、R⁷、および R⁸ は、別々に、H、F、Cl、CN、またはMe であり；

R⁹ はそれぞれ、ハロゲン、CN、CF₃、(1 - 6C) アルキル、NR^aR^b、-(1 - 6C アルキル)NR^aR^c、OR^a、(1 - 6C アルキル)OR^a [状況に応じてアミノで置換されたもの]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1 - 6C アルキル)-hetAr¹、(1 - 6C アルキル)-hetCyc¹、オキソ、およびCO₂(1 - 6C アルキル) から別々に選択され；

30

R^a はそれぞれ別々に、H、または(1 - 6C) アルキルであり；

R^b はそれぞれ別々に、H、(1 - 6C) アルキル、(1 - 6C アルキル)OH、(3 - 6C) シクロアルキル、CH₂hetAr⁴、(1 - 6C フルオロアルキル)、または-(1 - 6C アルキル)-O-(1 - 6C アルキル) であるか、

あるいは、NR^aR^b は、OH で状況に応じて置換された 4 ~ 6 員の複素環を形成し；

R^c はそれぞれ別々に、H、(1 - 6C) アルキル、(3 - 6C) シクロアルキル、またはアリールであり；

R^e はそれぞれ別々に、(1 - 6C アルキル) であり；

R^f および R^g はそれぞれ別々に、H または(1 - 6C アルキル) であり；

R^h は、H、CF₃、(1 - 6C) アルキル、(1 - 6C アルキル)-(3 - 6C シクロアルキル)、(1 - 6C アルキル)-O-(1 - 6C アルキル)、(1 - 6C アルキル)OH、(1 - 6C アルキル)-S-(1 - 6C アルキル)、(1 - 6C アルキル)NR' R"、hetCyc⁴、(1 - 6C アルキル)hetCyc⁴、(1 - 6C アルキル)アリール、または(1 - 6C アルキル)-hetAr⁵ であり；

40

Rⁱ は、H、または 1 - 6C アルキルであり；

R^j は、(1 - 6C) アルキル、(1 - 6C アルキル)-O-(1 - 6C アルキル)、または(1 - 6C アルキル)-OH であり；

R^k は、(1 - 6C) アルキル、(3 - 6C) シクロアルキル、または(1 - 6C アルキル)-O-(1 - 6C アルキル) であり；

R^m および Rⁿ は別々に、H または(1 - 6C アルキル) であり；

50

R^x および R^y は別々に、Hまたは(1 - 6Cアルキル)であるか、あるいは、 R^x および R^y は、それらが結合した原子と一緒にシクロプロピル環を形成し；

Ar^1 は、OH、O-(1 - 6Cアルキル)、 $C(O)_2$ (1 - 6Cアルキル)、または(1 - 6Cアルキル)NR'R"で状況に応じて置換されたアリールであり；

het Cyc¹ は、(1 - 6C)アルキルまたはOHで状況に応じて置換された5 ~ 6員の複素環であり；

het Cyc³ および het Cyc⁴ は別々に、OHもしくは-O(1 - 6Cアルキル)で状況に応じて置換された5または6員の複素環であり；

het Ar¹ および het Ar² は別々に、(1 - 6C)アルキル、(3 - 6C)シクロアルキル、ハロゲン、CN、CF₃、OCH₂F、OCF₃、O(1 - 6Cアルキル)、O(3 - 6C)シクロアルキル、およびNR'R"から別々に選択された1個から3個の基で状況に応じて置換された5 ~ 6員のヘテロアリール環であり；

het Ar³ および het Ar⁴ は別々に、5 ~ 6員のヘテロアリール環であり；

het Ar⁵ は、(1 - 6C)アルキルで状況に応じて置換された5 ~ 6員のヘテロアリール環であり；そして、

R' および R'' は別々に、Hまたは(1 - 6C)アルキルである。

【請求項2】

Aが、状況に応じて、(1 - 6C)アルキル、NR^aR^b、OR^a、(1 - 6Cアルキル)OR^a、C(O)NR^aR^c、-(1 - 6Cアルキル)NR^aR^c、ハロゲン、CO₂(1 - 6Cアルキル)、およびCF₃から別々に選択された1つ以上のR⁹基で置換されている、請求項1に記載の化合物。 20

【請求項3】

Aが、状況に応じて、メチル、NH₂、NMe₂、-NHC(H₃)CH₂F、NHC(H₂CH₂OCH₃)、-NHC(H₂CH₂OH)、N(C(H₃)CH₂CH₂OH)、1-アゼチジン-3-オール、OH、CH₂OH、C(O)NHMe、CH₂NH₂、CH₂CH₂NMe₂、F、CO₂Me、およびCF₃から別々に選択された1つ以上のR⁹基で置換されている、請求項1または2で定義された化合物。

【請求項4】

Aが、状況に応じて、メチル、NH₂、NHC(H₃)CH₂F、OH、CH₂OH、およびFから別々に選択された1つ以上のR⁹基で置換されている、請求項1から3のいずれかで定義された化合物。 30

【請求項5】

Aが、状況に応じて、F、NH₂、およびCH₂OHから別々に選択された1つ以上のR⁹基で置換されている、請求項1から4のいずれかで定義された化合物。

【請求項6】

Aが、状況に応じて置換されたピペリジニル、ピペラジニル、またはピロリジニル環である、請求項1から5のいずれかで定義された化合物。

【請求項7】

Bが、H、CN、OR^h、het Ar²、C(O)NRⁱR^j、およびCO₂(1 - 6Cアルキル)より選択される、請求項1から6のいずれかで定義された化合物。 40

【請求項8】

Bが、H、CN、-O(1 - 6Cアルキル)-O-(1 - 6Cアルキル)、-O(1 - 6Cアルキル)OH、-O(1 - 6Cアルキル)-(3 - 6Cシクロアルキル)、-O(1 - 6Cアルキル)NR'R"、ピリジル環、ピリミジル環、C(O)N(1 - 6Cアルキル)₂、およびCO₂(1 - 6Cアルキル)より選択される、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Bが、H、CN、-OCH₂CH₂OMe、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(シクロプロピル)、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピリミジル、-OCH₂CH₂NH₂ 50

、 C(O) N M e₂ 、および C(O)₂ M e より選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

B が、 O R^h または h e t A r² である、請求項 1 ~ 6 のいずれかで定義された化合物。
。

【請求項 11】

B が、 - O (1 - 6 C アルキル) - O - (1 - 6 C アルキル) 、 O (1 - 6 C アルキル) - (3 - 6 C シクロアルキル) 、 - O (1 - 6 C アルキル) O H 、ピリジル環、およびピリミジル環より選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

B が、 - O C H₂ C H₂ O M e 、 - O C H₂ C H₂ O H 、 - O C H₂ (シクロプロピル) 、 2 - ピリジル、 3 - ピリジル、および 2 - ピリミジルより選択される、請求項 11 に記載の化合物。 10

【請求項 13】

B が O R^h である、請求項 1 から 6 のいずれかで定義された化合物。

【請求項 14】

B が、 - O (1 - 6 C アルキル) - O - (1 - 6 C アルキル) 、 O (1 - 6 C アルキル) - (3 - 6 C シクロアルキル) 、 - O (1 - 6 C アルキル) O H より選択される、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

B が - O C H₂ C H₂ O M e である、請求項 14 に記載の化合物。 20

【請求項 16】

R^{1a} が、 H 、 F 、または C F₃ である、請求項 1 から 15 のいずれかで定義された化合物。

【請求項 17】

R² が、 H または F である、請求項 1 から 16 のいずれかで定義された化合物。

【請求項 18】

R³ が、 H 、メチル、またはオキサゾリルである、請求項 1 から 17 のいずれかで定義された化合物。

【請求項 19】

R⁵ 、 R⁶ 、 R⁷ 、および R⁸ がそれぞれ水素である、請求項 1 から 18 のいずれかで定義された化合物。 30

【請求項 20】

R¹ および R⁴ がそれぞれ水素である、請求項 1 から 19 のいずれかで定義された化合物。

【請求項 21】

請求項 1 から 20 のいずれか 1 項で定義された式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 22】

ガンの処置での使用のための、請求項 1 から 20 のいずれか 1 項で定義された式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。 40

【請求項 23】

線維症の処置での使用のための、請求項 1 から 20 のいずれか 1 項で定義された式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 24】

哺乳動物におけるクラス 3 および / またはクラス 5 受容体チロシンキナーゼによって媒介される症状の処置方法であって、該哺乳動物に対して、治療有効量の請求項 1 から 20 のいずれか 1 項で定義された式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、方法。

【請求項 25】

前記症状がガンである、請求項 24 に記載の方法。 50

【請求項 2 6】

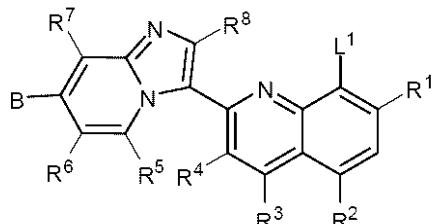
前記症状が線維症である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

以下の工程を含む請求項 1 に記載の化合物の調製のためのプロセス：

(a) 式 I I :

【化 1 1 8】



II

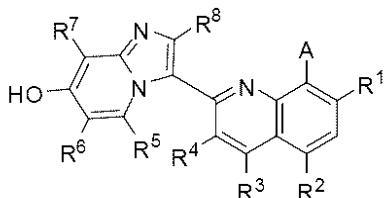
10

(式中、 L^1 は離脱原子または離脱基を表す) を有する対応する化合物を、式 HNR^{10}
 R^{11} (式中、 $NR^{10}R^{11}$ が、1つ以上の R^9 基で状況に応じて置換された 5 ~ 8 員の複素環を形成する) を有する化合物と、パラジウム触媒とリガンドを使用して塩基の存在下でカップリングさせる工程；または、

(b) B が OR^h である式 I の化合物については、式 I I I :

20

【化 1 1 9】



III

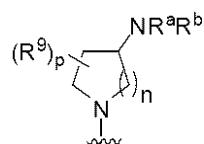
30

を有している対応する化合物を、式 $R^h - L^2$ (式中、 L^2 は、脱離原子または脱離基を表す) の化合物と、塩基の存在下で反応させる工程；または

(c) B が OR^h である式 I の化合物については、式 I I I を有している対応する化合物を、式 $R^h - OH$ を有している化合物と、カップリング試薬の存在下で反応させる工程；または

(d) A が：

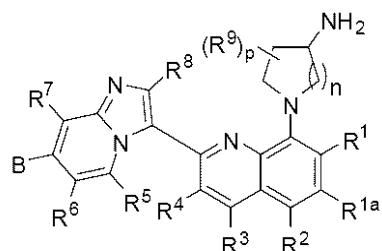
【化 1 2 0】



40

であって、式中、n が 1 ~ 3 であり、p が 0 ~ 4 であり、 R^b が水素以外であり、そして R^a が式 I において定義されたとおりである式 I を有している化合物については、式 I V :

【化121】

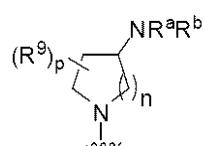
**IV**

10

を有している対応する化合物を、式 R^aC(=O)R^b (式中、R^bが水素以外である) を有する化合物と反応させ、続いて、還元剤で処理する工程；または

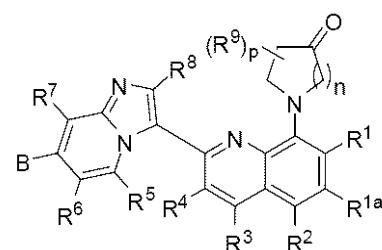
(e) A が：

【化122】



であり、式中、n が 1 ~ 3 であり、p が 0 ~ 4 である式 I の化合物については、式 V :

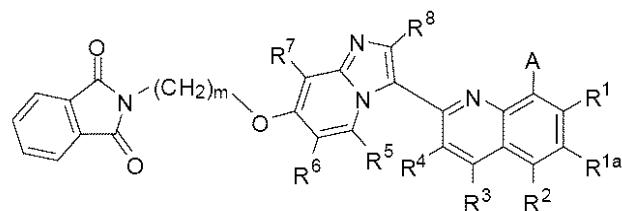
【化123】

**V**

を有している対応する化合物を、式 HNR^aR^b を有している化合物と反応させ、続いて、還元剤で処理する工程；または

(f) B 基が式 -O(1-6Cアルキル)NH₂ を有している式 I の化合物については、式 VI :

【化124】

**VI**

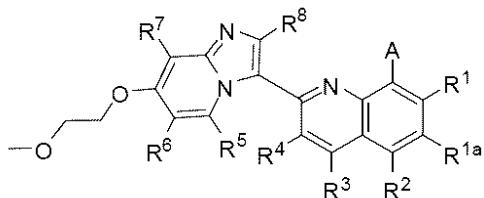
(式中、m が 1 ~ 6 の整数である) を有する対応する化合物をヒドラジンと反応させる工程；または、

(g) B 基が式 -O(CH₂CH₂)OH を有している式 I の化合物については、式：

30

40

【化125】



を有している対応する化合物を脱メチル化させる工程；および
任意の保護基を除去し、所望される場合には塩を形成させる工程。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の化合物、上記化合物を含む薬学的組成物、上記化合物を作成するためのプロセス、および上記化合物の治療での使用に関する。より具体的には、本発明は、クラス3およびクラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介される疾患の処置および予防に有用な特定のイミダゾピリジン化合物に関する。本発明の特定の化合物はまた、Pim-1の阻害剤であることも明らかにされている。

【背景技術】

【0002】

受容体チロシンキナーゼ(RTK's)には、クラス3受容体チロシンキナーゼ(PDGFR-、PDGFR-、M-CSF-1R、c-kit、およびFLT3)とクラス5受容体チロシンキナーゼ(VEGFRおよびKDR)が含まれる。そのようなキナーゼは、一般的なヒトのガン(例えば、乳ガン、消化管ガン(例えば、結腸ガン、直腸ガン、または胃ガン)、白血病、および卵巣ガン、気管支ガンまたは肺臓ガン、腎細胞ガン、ならびに神経膠腫)において高い頻度で異常に発現することが知られている。

20

【0003】

FLT3(fms-様チロシンキナーゼ; Flk-2としても公知)は、クラス3受容体チロシンキナーゼ(RTK)ファミリーのメンバーであり、造血系に関与していると推測される(非特許文献1)。Flt3遺伝子の異常発現は、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄3血球系の骨髄異形成を伴うAML(AML with trilineage myelodysplasia)(AML/TMDS)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および骨髄異形成症候群(MDS)を含む、成人白血病と小児白血病の両方において報告されている。FLT3受容体の活性化変異は、急性骨髄芽球性白血病(AML)の患者の約35%に見られており、予後不良と関係がある。これらのタイプの変異は、FLT3のチロシンキナーゼの活性の構成的活性化と関係があり、リガンドが存在しない場合には増殖と生存性シグナルを生じる。変異形態の受容体を発現している患者は、治癒の可能性が低いことが示されている。活性化変異に加えて、過剰発現された野生型FLT3のリガンド依存性(自己分泌または傍分泌)刺激もAMLに寄与している。したがって、ヒトの白血病および骨髄異形成症候群における過剰に活性化された(変異型)FLT3キナーゼ活性の役割についての証拠が蓄積しつつある。FLT3阻害剤はまた、免疫系疾患、骨の疾患、および樹状細胞中のFLT3の役割に基づく炎症の処置にも有用であり得る。

30

【0004】

PDGFRは、初期幹細胞、肥満細胞、骨髄細胞、間葉細胞、および平滑筋細胞上で発現され、周皮細胞の中でのその発現を通じて血管形成のプロセスに関与している。PDGFR-は、骨髄性白血病に関係している。最近、PDGFR-キナーゼドメインの中の活性化変異が消化管間質腫瘍(GIST)において存在することが示された(非特許文献2)。

40

【0005】

50

加えて、PDGFシグナル伝達の遮断が様々な実験モデルにおいて線維症の発症を減少

させることも示されている（非特許文献3）。

【0006】

したがって、受容体チロシンキナーゼの阻害剤は、哺乳動物のガン細胞の増殖の阻害剤として、または免疫系疾患を処置するために有用である。

【0007】

Pimキナーゼは、カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ関連（CAMK）グループに属する3種類の異なる脊椎動物のタンパク質であるセリン／スレオニンキナーゼ（Pim-1、-2、および-3）からなる1つのファミリーである。Pim-1の過剰発現は、様々なヒトのリンパ腫および急性白血病において報告されている（非特許文献4）。加えて、Pim-1が前立腺新生物およびヒトの前立腺ガンにおいて過剰発現されること（非特許文献5；非特許文献6）、および前立腺ガンの同定における有用な生体マーカーとなり得ること（非特許文献7）についての証拠がある。最近、Pim-1はFlt-3によってアップレギュレートされ、Flt-3媒介性の細胞生存性において補助的な役割を果たし得ることが発見されている（非特許文献8）。Flt-3自体がAMLのような白血病に関与しているので、Pim-1のさらなるノックダウンは、Flt-3または様々な変異によって駆動される白血病を処置するための有用なアプローチであり得る。したがって、Pim-1阻害剤は、血液ガンのような様々なガンの治療薬として有用であり得る。

10

【0008】

チロシンキナーゼ阻害剤は当該分野で公知である。特許文献1には、3位でピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、またはフェニル基で置換され、そして、状況に応じて置換されたフェニルまたはピリドン基で7位で置換された、特定のイミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物が記載されており、これらはチロシンキナーゼ阻害剤であると主張されている。特許文献2には、FLT3を含む、受容体チロシンキナーゼの阻害剤としての特定のプリン誘導体が開示されている。特許文献3および特許文献4には、チロシンキナーゼ阻害剤としての活性を有している特定のベンズイミダゾール化合物が開示されている。

20

【0009】

イミダゾピリジン環の3位にキノリニル基を持つ特定のイミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物が、受容体チロシンキナーゼ（特に、クラス3およびクラス5受容体チロシンキナーゼ）の阻害剤であることが現在、明らかになっており、これらは、クラス3およびクラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介される疾患（例えば、ガン、線維症、硬化症、自己免疫疾患、および強皮症）の処置に有用である。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】米国特許第7,125,888号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/0124637号明細書

【特許文献3】国際公開第01/40217号パンフレット

【特許文献4】米国特許第7,019,147号明細書

40

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Rosnetら、1991, Genomics 9:380-385、Rosnetら、1993, Blood 82:1110-1119

【非特許文献2】Wongら、2007, Histopathology 51(6):758-762

【非特許文献3】Yoshijiら、2006, International Journal Molecular Medicine 17:899-904

【非特許文献4】Amson, R.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1989, 86:8857-8861

【非特許文献5】Valdman, A.ら、The Prostate, 2004, 60

50

: 3 6 7 - 3 7 1

【非特許文献 6】 Cibull , T. L. ら、 J. Clin. Pathol. , 2006 , 59 : 285 - 288

【非特許文献 7】 Dhanasekaran , S. M. ら、 Nature , 2001 , 412 (13) : 822 - 826

【非特許文献 8】 Kim , K. T. ら、 Neoplasia , 2005 , 105 (4) : 1759 - 1767

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

特定の実施形態においては、イミダゾピリジン化合物はクラス 3 受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態においては、化合物は、クラス 3 受容体チロシンキナーゼ PDGF R および FLT 3 の阻害剤である。

【0013】

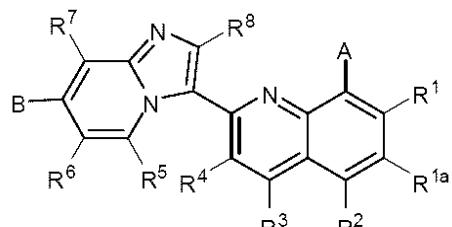
本明細書中に開示されるイミダゾピリジン化合物の化合物のサブセットは、キナーゼ PI M - 1 を阻害することも明らかにされている。

【0014】

したがって、一般式 I の化合物 :

【0015】

【化 1】



I

またはその薬学的に許容される塩が提供される。式中 :

A は、少なくとも 1 つの窒素原子を有しており、1 つ以上の R⁹ 基で状況に応じて置換された 5 ~ 8 員の N - 結合複素環であり ;

B は、H、CN、OR^h、Ar¹、het Ar²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-het Cyc³、CO₂(1 - 6 C アルキル)、C(O)NH(1 - 6 C アルキル) - het Cyc³、C(O)(1 - 6 C アルキル) - het Cyc³、SR^k、SO₂N(1 - 6 C アルキル)₂、または(1 - 6 C アルキル)NR'R" であり ;

R¹、R²、R³、および R⁴ は、別々に、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソプロピル、シクロプロピル、C(O)NR'R"、CH₂OH、またはhet Ar³ であり ;

R^{1a} は、H、F、Cl、CN、Me、または CF₃ であり ;

R⁵、R⁶、R⁷、および R⁸ は、別々に、H、F、Cl、CN、または Me であり ;

R⁹ はそれぞれ、ハロゲン、CN、CF₃、(1 - 6 C) アルキル、NR^aR^b、-(1 - 6 C アルキル)NR^aR^c、OR^a、(1 - 6 C アルキル)OR^a [状況に応じてアミノで置換されたもの]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1 - 6 C アルキル)-het Ar¹、(1 - 6 C アルキル)-het Cyc¹、オキソ、および CO₂(1 - 6 C アルキル) から別々に選択され ;

R^a はそれぞれ別々に、H、または(1 - 6 C) アルキルであり ;

R^b はそれぞれ別々に、H、(1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C アルキル)OH、(3 - 6 C) シクロアルキル、CH₂het Ar⁴、(1 - 6 C フルオロアルキル)、または -(1 - 6 C アルキル)-O-(1 - 6 C アルキル) であるか、

あるいは、 $\text{N R}^{\text{a}} \text{R}^{\text{b}}$ は、 O H で状況に応じて置換された 4 ~ 6 員の複素環を形成し； R^{c} はそれぞれ別々に、 H 、(1 - 6 C) アルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル、またはアリールであり；

R^{e} はそれぞれ別々に、(1 - 6 C アルキル) であり；

R^{f} および R^{g} はそれぞれ別々に、 H または (1 - 6 C アルキル) であり；

R^{h} は、 H 、 C F_3 、(1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C アルキル) - (3 - 6 C シクロアルキル)、(1 - 6 C アルキル) - O - (1 - 6 C アルキル)、(1 - 6 C アルキル) O H 、(1 - 6 C アルキル) - S - (1 - 6 C アルキル)、(1 - 6 C アルキル) $\text{N R}' \text{R}''$ 、 h e t C y c^4 、(1 - 6 C アルキル) h e t C y c^4 、(1 - 6 C アルキル) アリール、または (1 - 6 C アルキル) - h e t A r^5 であり；

10

R^{i} は、 H 、または 1 - 6 C アルキルであり；

R^{j} は、(1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C アルキル) - O - (1 - 6 C アルキル)、または (1 - 6 C アルキル) - O H であり；

R^{k} は、(1 - 6 C) アルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル、または (1 - 6 C アルキル) - O - (1 - 6 C アルキル) であり；

R^{m} および R^{n} は別々に、 H または (1 - 6 C アルキル) であり；

R^{x} および R^{y} は別々に、 H または (1 - 6 C アルキル) であるか、

あるいは、 R^{x} および R^{y} は、それらが結合した原子と一緒にシクロプロピル環を形成し；

A r^1 は、 O H 、 $\text{O} - (1 - 6 \text{ C} \text{ アルキル})$ 、 $\text{C} (\text{O})_2 (1 - 6 \text{ C} \text{ アルキル})$ 、または (1 - 6 C アルキル) $\text{N R}' \text{R}''$ で状況に応じて置換されたアリールであり；

20

h e t C y c^1 は、(1 - 6 C) アルキルまたは O H で状況に応じて置換された 5 ~ 6 員の複素環であり；

h e t C y c^3 および h e t C y c^4 は別々に、 O H もしくは - $\text{O} (1 - 6 \text{ C} \text{ アルキル})$ で状況に応じて置換された 5 または 6 員の複素環であり；

h e t A r^1 および h e t A r^2 は別々に、(1 - 6 C) アルキル、(3 - 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、 C N 、 C F_3 、 $\text{O C H}_2 \text{F}$ 、 O C F_3 、 $\text{O} (1 - 6 \text{ C} \text{ アルキル})$ 、 $\text{O} (3 - 6 \text{ C})$ シクロアルキル、および $\text{N R}' \text{R}''$ から別々に選択された 1 個から 3 個の基で状況に応じて置換された 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり；

h e t A r^3 および h e t A r^4 は別々に、5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり；

30

h e t A r^5 は、(1 - 6 C) アルキルで状況に応じて置換された 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であり；そして、

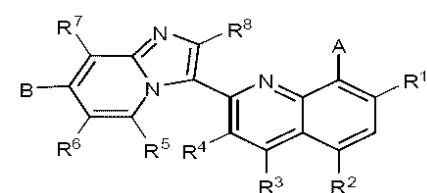
R' および R'' は別々に、 H または (1 - 6 C) アルキルである。

【0 0 1 6】

式 I の化合物には、一般式 I a を有している化合物が含まれる：

【0 0 1 7】

【化 2】



40

Ia

式中：

A は、少なくとも 1 つの窒素原子を有しており、1 つ以上の R^9 基で状況に応じて置換された、5 ~ 8 員の N - 結合複素環であり；

B は、 H 、 C N 、 O R^{h} 、 A r^1 、 h e t A r^2 、 $\text{C} (\text{O}) \text{N R}^{\text{i}} \text{R}^{\text{j}}$ 、 $\text{C} (\text{O}) - \text{h e t C y c}^3$ 、 $\text{C} (\text{O}) (1 - 6 \text{ C} \text{ アルキル}) - \text{h e t C y c}^3$ 、 S R^{k} 、 $\text{S O}_2 \text{N} (1 - 6 \text{ C} \text{ アルキル})_2$ 、または (1 - 6 C アルキル) $\text{N R}' \text{R}''$ であり；

50

R¹、R²、R³、およびR⁴は別々に、H、F、Cl、CN、Me、C(O)NR'、R''、CH₂OH、またはhetAr³であり；

R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は別々に、H、F、Cl、CN、またはMeであり；

R⁹はそれぞれ、ハロゲン、CN、CF₃、(1-6C)アルキル、NR^aR^b、-(1-6Cアルキル)NR^aR^c、OR^a、(1-6Cアルキル)OR^a[状況に応じてアミノで置換されたもの]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1-6Cアルキル)-hetAr¹、(1-6Cアルキル)-hetCyc¹、およびオキソから別々に選択され；

R^aは、Hまたは(1-6C)アルキルであり；

R^bは、H、(1-6C)アルキル、(1-6Cアルキル)OH、(3-6C)シクロアルキル、またはCH₂hetAr⁴であり；

R^cは、H、(1-6C)アルキル、(3-6C)シクロアルキル、またはアリールであり；

R^eは、(1-6Cアルキル)であり；

R^fおよびR^gは別々に、Hまたは(1-6Cアルキル)であり；

R^hは、H、CF₃、(1-6C)アルキル、(1-6Cアルキル)-(3-6Cシクロアルキル)、(1-6Cアルキル)-O-(1-6Cアルキル)、(1-6Cアルキル)OH、(1-6Cアルキル)-S-(1-6Cアルキル)、(1-6Cアルキル)NR'R''、hetCyc⁴、(1-6Cアルキル)hetCyc⁴、(1-6Cアルキル)アリール、または(1-6Cアルキル)-hetAr⁵であり；

Rⁱは、H、または1-6Cアルキルであり；

R^jは、(1-6C)アルキル、(1-6Cアルキル)-O-(1-6Cアルキル)、または(1-6Cアルキル)-OHであり；

R^kは、(1-6C)アルキル、(3-6C)シクロアルキル、または(1-6Cアルキル)-O-(1-6Cアルキル)であり；

R^mおよびRⁿは別々に、Hまたは(1-6Cアルキル)であり；

R^xおよびR^yは、別々に、Hまたは(1-6Cアルキル)であるか、

あるいは、R^xおよびR^yは、それらが結合した原子と一緒にシクロプロピル環を形成し；

Ar¹は、OH、O-(1-6Cアルキル)、C(O)₂(1-6Cアルキル)、または(1-6Cアルキル)NR'R''で状況に応じて置換されたアリールであり；

hetCyc¹は、(1-6C)アルキルまたはOHで状況に応じて置換された5~6員の複素環であり；

hetCyc³およびhetCyc⁴は別々に、OHで状況に応じて置換された5または6員の複素環であり；

hetAr¹およびhetAr²は別々に、(1-6C)アルキル、(3-6C)シクロアルキル、ハロゲン、CN、CF₃、OCH₂F、OCF₃、O(1-6Cアルキル)、O(3-6C)シクロアルキル、およびNR'R''から別々に選択された1個から3個の基で状況に応じて置換された5~6員のヘテロアリール環であり；

hetAr³およびhetAr⁴は別々に、5~6員のヘテロアリール環であり；

hetAr⁵は、(1-6C)アルキルで状況に応じて置換された5~6員のヘテロアリール環であり；そして、

R'およびR''は別々に、Hまたは(1-6C)アルキルである。

【0018】

式Iの特定の実施形態においては、R¹は、H、F、Cl、Me、Et、またはイソブロピルである。

【0019】

式Iの特定の実施形態においては、R¹は、H、F、またはClである。

【0020】

10

20

30

40

50

式Iの特定の実施形態においては、R¹は、H、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0021】

式Iの特定の実施形態においては、R¹は、Hである。

【0022】

式Iの特定の実施形態においては、R^{1a}は、H、F、Cl、またはMeである。

【0023】

式Iの特定の実施形態においては、R^{1a}は、H、F、またはCF₃である。

【0024】

式Iの特定の実施形態においては、R^{1a}は、H、またはFである。 10

【0025】

式Iの特定の実施形態においては、R^{1a}は、Hである。

【0026】

式Iの特定の実施形態においては、R^{1a}は、Fである。

【0027】

式Iの特定の実施形態においては、R²は、H、F、Cl、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0028】

式Iの特定の実施形態においては、R²は、H、F、またはClである。

【0029】

式Iの特定の実施形態においては、R²は、H、Me、Et、またはイソプロピルである。 20

【0030】

式Iの特定の実施形態においては、R²は、Hである。

【0031】

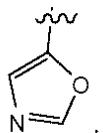
式Iの特定の実施形態においては、R²は、Fである。

【0032】

式Iの特定の実施形態においては、R³は、H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、またはhetAr³である。hetAr³の例としては、窒素原子を有しており、NおよびOから選択される第2のヘテロ原子を状況に応じて有している、5員のヘテロアリール環が挙げられる。一例はオキサゾリルである。R³についての特定の値は以下の構造である： 30

【0033】

【化3】



式Iの特定の実施形態においては、R³は、H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、またはオキサゾリルである。 40

【0034】

式Iの特定の実施形態においては、R³は、H、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【0035】

式Iの特定の実施形態においては、R³は、H、メチル、またはhetAr³である。

【0036】

式Iの特定の実施形態においては、R³は、H、メチル、またはオキサゾリルである。

【0037】

式Iの特定の実施形態においては、R³は、Hである。 50

【0038】

式Iの特定の実施形態においては、R³は、メチルである。

【0039】

式Iの特定の実施形態においては、R³はhetAr³である。特定の実施形態においては、R³はオキサゾリルである。

【0040】

式Iの特定の実施形態においては、R⁴は、H、F、Cl、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0041】

式Iの特定の実施形態においては、R⁴は、H、F、またはMeである。 10

【0042】

式Iの特定の実施形態においては、R⁴は、H、F、またはClである。

【0043】

式Iの特定の実施形態においては、R⁴は、Hである。

【0044】

特定の実施形態においては、R⁴はFである。

【0045】

特定の実施形態においては、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は別々に、H、F、およびMeから選択される。

【0046】

式Iの特定の実施形態においては、R⁵は、Hである。 20

【0047】

式Iの特定の実施形態においては、R⁶は、Hである。

【0048】

式Iの特定の実施形態においては、R⁷は、Hである。

【0049】

式Iの特定の実施形態においては、R⁸は、Hである。

【0050】

式Iの特定の実施形態においては、R¹およびR⁴はそれぞれ、水素である。

【0051】

式Iの特定の実施形態においては、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸はそれぞれ、水素である。 30

【0052】

式Iの特定の実施形態においては、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸はそれぞれ、水素である。

【0053】

式Iの特定の実施形態においては、R¹、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、それぞれ、水素である。

【0054】

式Iの特定の実施形態においては、Aは、1個または2個の窒素原子を有している5～8員の複素環である。Aについての特定の値には、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニル環が含まれ、これらは未置換であっても、また、1つ以上のR⁹基で置換されていてもよい。 40

【0055】

特定の実施形態においては、Aは、ハロゲン、(1-6C)アルキル、NR^aR^b、-(1-6Cアルキル)NR^aR^c、OR^a、(1-6Cアルキル)OR^a〔状況に応じてアミノで置換されたもの〕、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1-6Cアルキル)-hetAr¹、(1-6Cアルキル)-hetCyc¹、およびオキソから別々に選択される1つ以上のR⁹で置換される。 50

【0056】

式(1-6C)アルキルを有しているR⁹基の例としては、メチル、エチル、およびプロピルが挙げられる。

【0057】

式NR^aR^bを有しているR⁹基の例としては、R^aがHまたはMeであり、R^bが、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル、CH₂C(CH₃)₂OH、シクロプロピル、フェニル、またはCH₂hetAr⁴である基が挙げられる。hetAr⁴の特定の例としては、1~2個の窒素原子を有している6員のヘテロアリール環、例えば、ピリジルおよびピリミジルが挙げられる。NR^aR^bによって表される場合のR⁹についての特定の値としては、NH₂およびNMe₂が挙げられる。

10

【0058】

他の実施形態においては、R⁹は、式NR^aR^bを有している基であり、式中、R^aはHまたは(1-6Cアルキル)であり、そしてR^bは、H、(1-6Cアルキル)、(1-6Cフルオロアルキル)、(1-6Cアルキル)-O-(1-6Cアルキル)、または(1-6Cアルキル)OHである。特定の実施形態においては、R⁹は、NH₂、NMe₂、NHCH(CH₃)CH₂F、NHCH₂CH₂OMe、NHCH₂CH₂OH、およびN(CH₃)CH₂CH₂OHから選択される。

【0059】

他の実施形態においては、R⁹は、式NR^aR^bを有している基であり、式中、NR^aR^bは、OHで状況に応じて置換された4-6員の複素環を形成する。複素環の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、およびピペリジニル環が挙げられる。特定の実施形態においては、NR^aR^bは、OHで状況に応じて置換されたアゼチジニル環である。特定の実施形態においては、NR^aR^bは1-アゼジジン(azedidin)-3-オールである。

20

【0060】

式(1-6Cアルキル)NR^aR^cを有しているR⁹基の例としては、R^aがHまたはMeであり、R^cがH、メチル、またはシクロプロピルである基が挙げられる。(1-6Cアルキル)NR^aR^cによって表される場合のR⁹についての特定の値としては、CH₂NH₂およびCH₂CH₂NMe₂が挙げられる。

30

【0061】

式OR^aを有しているR⁹基の例としては、R^aがHまたはメチルである基が挙げられる。具体的には、OHが記載される。

【0062】

アミノ基で状況に応じて置換された式(1-6Cアルキル)OR^aを有しているR⁹基の例としては、R^aがHである基が挙げられる。そのような置換基についての特定の値としては、CH₂OHが挙げられる。R⁹のさらなる例はCH(NH₂)CH₂OHである。

【0063】

式C(O)NR^aR^cを有しているR⁹基の例としては、R^aがHまたはMeであり、R^cが(1-6C)アルキル(例えば、メチル)である基が挙げられる。R⁹についての特定の値はC(O)NHMeである。

40

【0064】

式C(O)(CR^xR^y)NR^aR^cを有しているR⁹基の例としては、R^xおよびR^yが別々に、Hまたはメチルであり、R^aがHまたはメチルであり、そしてR^cがHまたは(1-6C)アルキル(例えば、メチル)である基が挙げられる。別の実施形態においては、R^xおよびR^yは、それらが結合した原子と一緒にシクロプロピル環を形成する。すなわち、CR^xR^yはシクロプロピル環を形成する。R⁹についての特定の値としては、C(O)C(CH₃)₂NH₂、C(O)CH(CH₃)NH₂、C(O)CH₂NH₂、C(O)CH₂NMe₂、およびC(O)C(シクロプロピリジン)NH₂が挙げられる。

50

【0065】

式 $NHC(O)R^e$ を有している R^9 基の例としては、 R^e がメチルである基が挙げられる。

【0066】

式 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ を有している R^9 基の例としては、 R^m および R^n が別々に、Hまたはメチルであり、 R^a がHまたはMeであり、そして R^c がHまたはMeである基が挙げられる。 R^9 についての特定の値としては、 $NHC(O)CH_2NH_2$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ 、および $NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ が挙げられる。

【0067】

式 $NHC(O)NR^fR^g$ を有している R^9 基の例としては、 R^f および R^g が別々に、HまたはMeである基が挙げられる。特定の値としては $NHC(O)NH_2$ が挙げられる。

【0068】

式(1-6Cアルキル)-hetAr¹を有している R^9 基の例としては、hetAr¹が少なくとも1つの窒素原子を有している6員のヘテロアリールである基、例えば、ピリジル基が挙げられる。 R^9 についての特定の値としては、 CH_2 (ピリド-2-イル)および CH_2 (ピリド-4-イル)が挙げられる。

【0069】

式(1-6Cアルキル)-hetCyc¹を有している R^9 基の例としては、hetCyc¹が1~2個の窒素原子を有している5~6員の環である基が挙げられる。hetCyc¹についての特定の値としては、状況に応じて置換されたピペラジニルまたはピロリジニル環が挙げられる。特定の実施形態においては、hetCyc¹は、OHまたはアルキル基(例えば、メチル)で状況に応じて置換される。 R^9 についての特定の値としては、 CH_2 - (4-メチルピペラジニル)および CH_2 (3-ヒドロキシピロリジニル)が挙げられる。

【0070】

特定の実施形態においては、 R^9 は、ハロゲンである。特定の例はフルオロである。

【0071】

特定の実施形態においては、 R^9 は、 CF_3 である。

【0072】

特定の実施形態においては、 R^9 は、 CO_2 (1-6Cアルキル)である。一例は CO_2Me である。

【0073】

特定の実施形態においては、Aは5~8員の複素環であり、これは未置換であるか、または、(1-6C)アルキル、 NR^aR^b 、 OR^a 、(1-6Cアルキル) OR^a 、C(O) NR^aR^c 、-(1-6Cアルキル) NR^aR^c 、ハロゲン、 CO_2 (1-6Cアルキル)、および CF_3 から別々に選択される1つ以上の R^9 基で置換されている。

【0074】

特定の実施形態においては、Aは、5~8員の複素環であり、これは未置換であるか、または、メチル、 NH_2 、 NMe_2 、- $NHCH(CH_3)CH_2F$ 、 $NHCH_2CH_2OCH_3$ 、- $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、1-アゼチジン-3-オール、 OH 、 CH_2OH 、C(O)NHMe、 CH_2NH_2 、 $CH_2CH_2NMe_2$ 、 F 、 CO_2Me 、および CF_3 から別々に選択された1つ以上の R^9 基で置換されている。特定の実施形態においては、Aは、上記 R^9 基で状況に応じて置換された、1~2個の環窒素原子を有している5~6員の複素環である。特定の実施形態においては、Aは、1つ以上の上記 R^9 基で状況に応じて置換された、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピロリジニル環である。

【0075】

特定の実施形態においては、Aは、5~8員の複素環であり、これは未置換であるか、

10

20

30

40

50

または、メチル、NH₂、F、およびCH₂OHから別々に選択された1つ以上のR⁹基で置換されている。特定の実施形態においては、Aは、上記R⁹基で状況に応じて置換された、1~2個の環窒素原子を有している5~6員の複素環である。特定の実施形態においては、Aは、1つ以上の上記R⁹基で状況に応じて置換された、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピロリジニル環である。

【0076】

特定の実施形態においては、Aは、5~8員の複素環であり、これは未置換であるか、または、NH₂、NMe₂、Me、OH、CH₂OH、C(O)NHMe、CH₂NH₂、およびCH₂CH₂NH₂から別々に選択された1つ以上の基で置換されている。

10

【0077】

さらなる実施形態においては、Aは、5~8員の複素環であり、これは、メチル、NH₂、NHCH(CH₃)CH₂F、OH、CH₂OH、およびFから別々に選択された1つ以上の基で置換されている。特定の実施形態においては、Aは、上記R⁹基で状況に応じて置換された、1~2個の環窒素原子を有している5~6員の複素環である。

【0078】

さらなる実施形態においては、Aは、5~8員の複素環であり、これは、F、NH₂メチル、およびCH₂OHから別々に選択された1つ以上の基で置換されている。特定の実施形態においては、Aは、F、NH₂、およびCH₂OHから別々に選択された1つ以上の基で置換されている。特定の実施形態においては、Aは、上記R⁹基で状況に応じて置換された、1~2個の環窒素原子を有している5~6員の複素環である。

20

【0079】

他の実施形態においては、Aは、5~8員の複素環であり、これは未置換であるか、または、NH-シクロプロピル、NH(t-ブチル)、NHMe、NHC₂C(CH₃)₂OH、NHC₂(ピリド-2-イル)、NHC₂(ピリド-4-イル)、オキソ、CH(NH₂)CH₂OH、C(O)C(CH₃)₂NH₂、C(O)CH(CH₃)NH₂、C(O)CH₂NH₂、C(O)C₂NH₂、C(O)C₂NHMe₂、C(O)C₂NH-シクロプロピル、CH₂NHMe、CH₂- (4-メチルピペラジニル)、CH₂(3-ヒドロキシプロリジニル)、NHC(O)Me、NHC(O)NH₂、NHC(O)CH₂NH₂、NHC(O)CH(CH₃)NH₂、NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、CH₂(ピリド-2-イル)、およびCH₂(ピリド-4-イル)から別々に選択された1つ以上の基で置換されている。特定の実施形態においては、Aは、1つ以上の上記R⁹基で状況に応じて置換された、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピロリジニル環である。

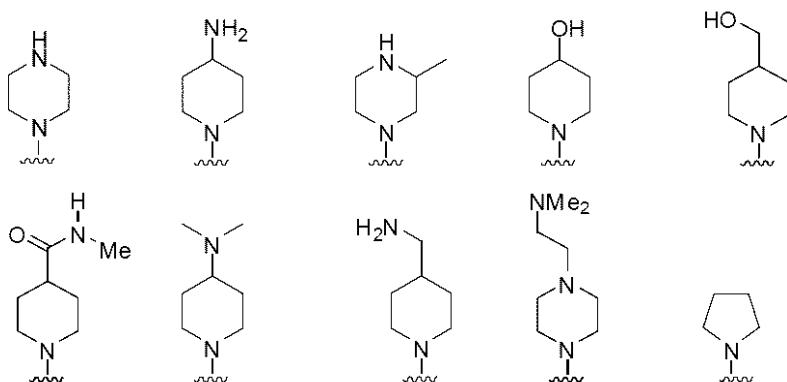
30

【0080】

1つ以上のR⁹基で状況に応じて置換された5~6員の複素環によって表される場合には、Aの特定の実施形態として、以下の構造が挙げられる：

【0081】

【化4】

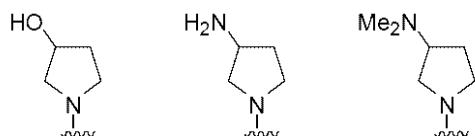


40

【0082】

50

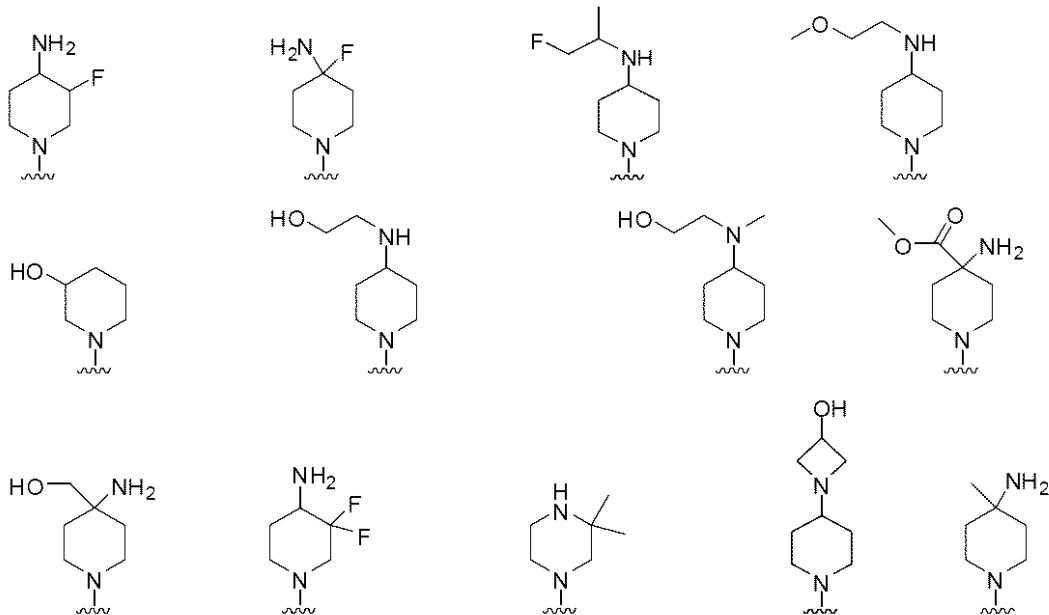
【化5】



1つ以上のR⁹基で状況に応じて置換された5～6員の複素環によって表される場合には、Aのさらなる特定の例として、以下の構造が挙げられる：

【0083】

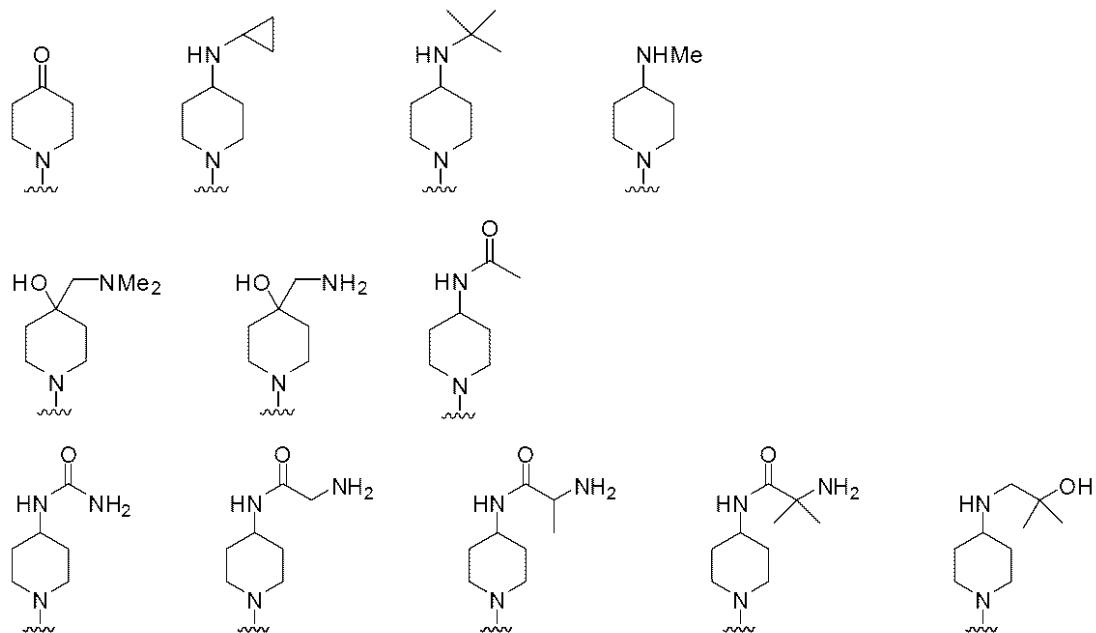
【化6】



状況に応じて置換された5～6員の複素環によって表される場合には、Aのさらなる例示的な実施形態として、以下の構造が挙げられる：

【0084】

【化7】



【0085】

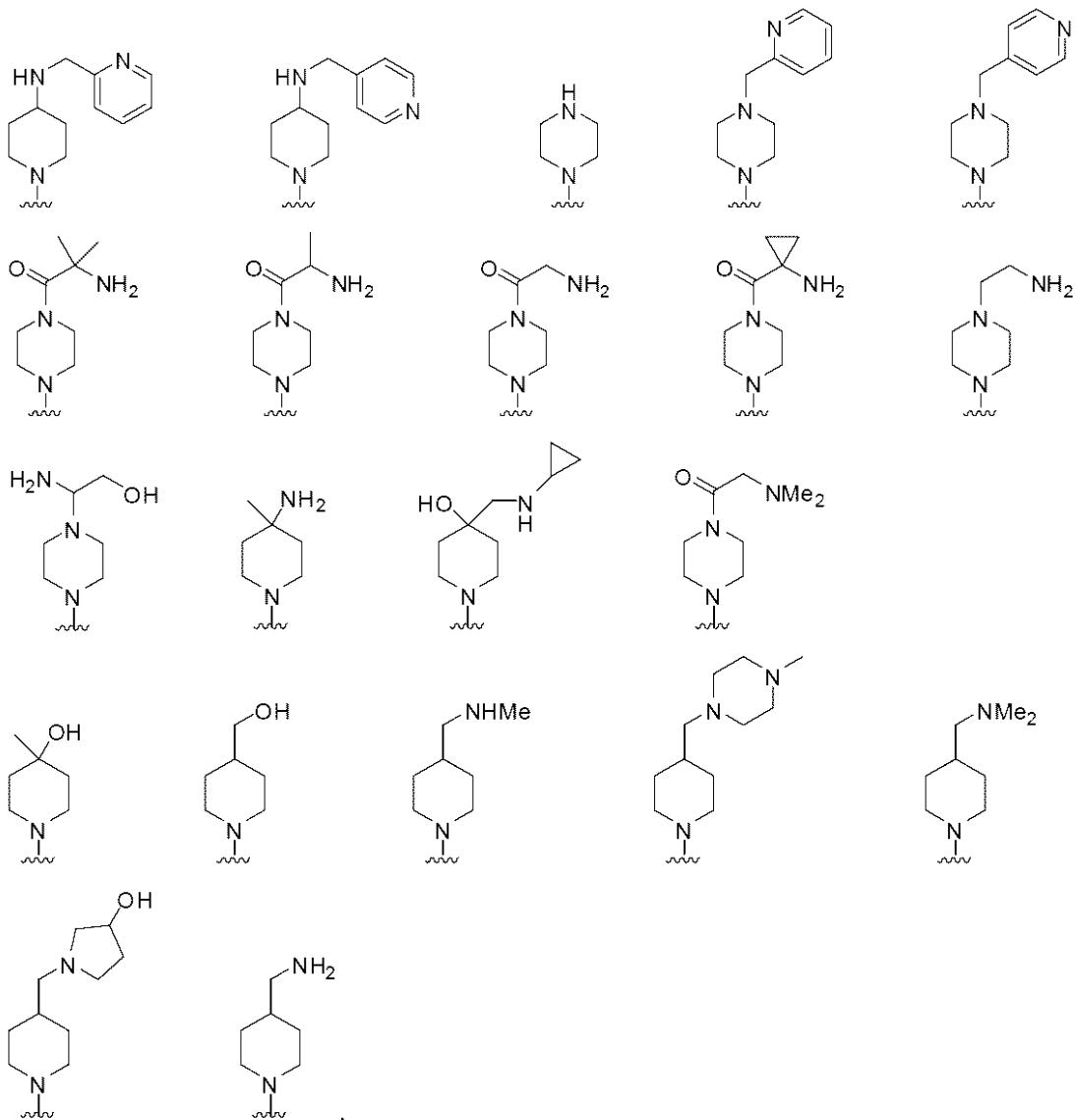
10

20

30

40

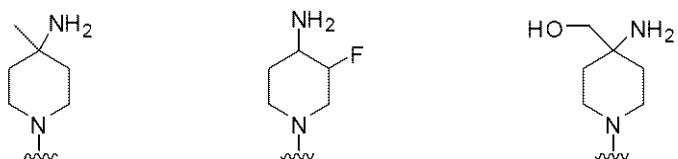
【化 8】



式Iの特定の実施形態においては、A基は以下の構造を有している基から選択される：

【0086】

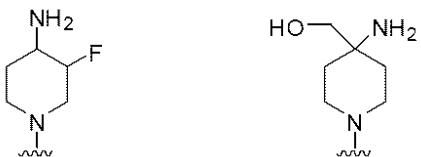
【化9】



式Iの特定の実施形態においては、A基は以下の構造を有している基から選択される：

【0087】

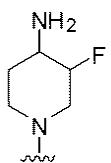
【化10】



式Iのさらなる特定の実施形態においては、A基は以下の構造を有している基である：

【0088】

【化11】



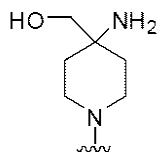
特定の実施形態においては、ピペリジン環上のアミノおよびフルオロ置換基はシス立体配置である。

【0089】

式Iのさらなる特定の実施形態においては、A基は以下の構造を有している基である： 10

【0090】

【化12】



特定の実施形態においては、BはCNである。

【0091】

特定の実施形態においては、BはHである。 20

【0092】

特定の実施形態においては、BはOR^hである。

【0093】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hはHである。

【0094】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hはCF₃である。

【0095】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは(1-6C)アルキルである。R^hが(1-6C)アルキルによって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、OMe、OEt、およびO-(イソブチル)が挙げられる。 30

【0096】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは-(1-6Cアルキル)-(3-6Cシクロアルキル)である。R^hが-(1-6Cアルキル)-(3-6Cシクロアルキル)によって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、-O-(1-6Cアルキル)-シクロプロピル、例えば、-OCH₂-シクロプロピルが挙げられる。

【0097】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは-(1-6Cアルキル)-O-(1-6Cアルキル)である。R^hが-(1-6Cアルキル)-O-(1-6Cアルキル)によって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、-OCH₂CH₂OMe、および-OCH₂CH₂CH₂OMeが挙げられる。 40

【0098】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは-(1-6Cアルキル)OHである。R^hが-(1-6Cアルキル)OHによって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、-OCH₂CH₂OHが挙げられる。

【0099】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは-(1-6Cアルキル)-S-(1-6Cアルキル)である。R^hが-(1-6Cアルキル)-S-(1-6Cアルキル)によって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、-OCH₂CH₂CH₂SMeが挙げられる。 50

【0100】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは-(1-6Cアルキル)NR' R"である。R^hが-(1-6Cアルキル)NR' R"によって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、R'およびR"が別々にHまたはMeである基、例えば、-OCH₂CH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂NMe₂、および-OCH₂CH₂NMe₂が挙げられる。OR^hのさらなる例としては、-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂CH₂NMe₂、および-OCH₂CH₂NHMeが挙げられる。

【0101】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hはhet Cyc⁴である。R^hがhet Cyc⁴によって表される場合には、OR^hの特定の例としては、het Cyc⁴が、NおよびOから別々に選択された1~2個の原子を有している5~6員の複素環である基、例えば、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロピラニル環が挙げられる。OR^hについての特定の例としては、以下の構造が挙げられる：

【0102】

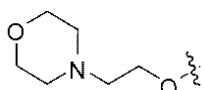
【化13】



特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは(1-6Cアルキル)het Cyc⁴である。R^hが(1-6Cアルキル)het Cyc⁴によって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、het Cyc⁴が、NおよびOから別々に選択された1~2個の原子を有している5~6員の複素環である基が挙げられる。OR^hの特定の例としては以下の構造が挙げられる：

【0103】

【化14】



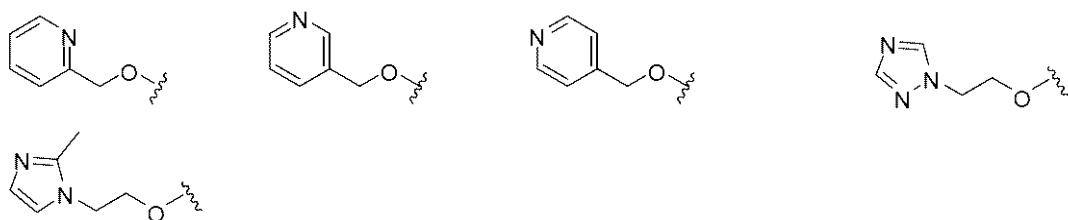
特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは(1-6Cアルキル)アリールである。R^hが(1-6Cアルキル)アリールによって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、アリールがフェニル基である基、例えば、OCH₂Phが挙げられる。

【0104】

特定の実施形態においては、BはOR^hによって表され、式中、R^hは(1-6Cアルキル)her Ar⁵である。R^hが(1-6Cアルキル)-het Ar⁵によって表される場合には、OR^hについての特定の値としては、het Ar⁵が、1~3個の窒素原子を有している5~6員のヘテロアリール環である基が挙げられる。例としては、ピリジル、トリアゾリル、およびピラゾリル環が挙げられる。特定の実施形態においては、het Ar⁵は、(1-6C)アルキルから選択された基で置換されている。OR^hについての特定の例としては、以下の構造が挙げられる：

【0105】

【化15】



10

20

30

40

50

特定の実施形態においては、BはC(=O)NRⁱR^jである。特定の実施形態においては、RⁱはHである。特定の実施形態においては、Rⁱは(1-6Cアルキル)である。特定の実施形態においては、R^jは(1-6Cアルキル)、例えば、メチルである。他の実施形態においては、R^jは(1-6Cアルキル)O(1-6アルキル)、例えば、(1-6Cアルキル)OMEである。他の実施形態においては、R^jは、(1-6Cアルキル)OH、例えば、(1-6Cアルキル)OHである。Bについての特定の値としては、-C(=O)NHMe、-C(=O)NHC₂CH₂OMe、および-C(=O)NHC₂H₂OHが挙げられる。特定の実施形態においては、BはC(=O)N(1-6Cアルキル)₂である。特定の例としては、-C(=O)NMe₂が挙げられる。

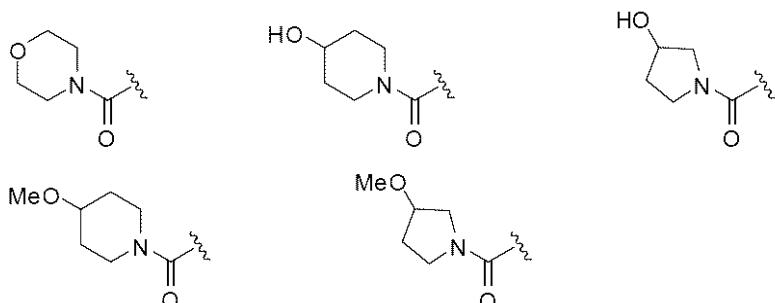
【0106】

10

特定の実施形態においては、BはC(=O)-hetCyc³である。hetCyc³の例としては、NおよびOから別々に選択された1~2個の原子を有しており、OHまたはO-(1-6Cアルキル)で状況に応じて置換された5~6員の複素環(例えば、状況に応じて置換されたピペリジニル、モルホリニル、およびピロリジニル環)が挙げられる。Bについての特定の値としては、以下の構造が挙げられる：

【0107】

【化16】



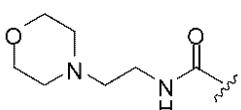
20

特定の実施形態においては、BはC(=O)(1-6Cアルキル)hetCyc³である。他の実施形態においては、BはC(=O)NH(1-6Cアルキル)hetCyc³である。hetCyc³の例としては、NおよびOから別々に選択された1~2個の原子を有している5~6員の複素環が挙げられる。hetCyc³の一例としては、モルホリニル環が挙げられる。特定の実施形態においては、hetCyc³はOHまたはOMEで置換されている。Bについての特定の値としては、以下の構造が挙げられる：

30

【0108】

【化17】



特定の実施形態においては、BはhetAr²である。hetAr²の例としては、1~2個の窒素原子を有している5~6員のヘテロアリール環が挙げられる。例としては、ピリジルおよびピリミジル環が挙げられる。特定の実施形態においては、hetAr²は、-O(1-6Cアルキル)、例えば、メトキシで置換されている。特定の実施形態においては、hetAr²は、(1-6C)アルキルで置換されている。Bについての特定の値としては、3-ピリジル、4-ピリジル、および4-メトキシピリジ-3-イルが挙げられる。hetAr²のさらなる例としては、2-ピリジルおよび2-ピリミジルが挙げられる。

40

【0109】

特定の実施形態においては、BはSR^kである。特定の実施形態においては、R^kは、3~6員の炭素環である。他の実施形態においては、R^kは-(1-6Cアルキル)O(1-6Cアルキル)、例えば、(1-6Cアルキル)OCH₃である。Bについての特定

50

の値としては、S - シクロヘキシルおよびS (C H₂ C H₂) O C H₃ が挙げられる。

【0110】

特定の実施形態においては、BはA r¹である。特定の実施形態においては、A r¹はフェニルであり、これは未置換であるか、または、O H、O - (1 - 6 C アルキル)、C (O)₂ (1 - 6 C アルキル)、または(1 - 6 C アルキル) N R' R" で置換されている。Bについての特定の値としては、フェニル、フェノキシ、3 - メトキシフェニル、4 - (メチルアミノ)フェニル、または4 - (メトキシカルボニル)フェニルが挙げられる。

【0111】

特定の実施形態においては、Bは-(1 - 6 アルキル) N R' R" である。特定の値としては、C H₂ N H M e およびC H₂ N M e₂ が挙げられる。

【0112】

特定の実施形態においては、Bは-S O₂ N (1 - 6 アルキル)₂、例えば、S O₂ N M e₂ である。

【0113】

特定の実施形態においては、BはC (O) O (1 - 6 C アルキル)、例えば、C (O) O M e である。

【0114】

式Iの特定の実施形態においては、Bは、H、C N、O R^h、h e t A r²、C (O) N Rⁱ R^j、およびC O₂ (1 - 6 C アルキル) から選択される。

【0115】

式Iの特定の実施形態においては、Bは、H、C N、-O (1 - 6 C アルキル)-O - (1 - 6 C アルキル)、-O (1 - 6 C アルキル) O H、-O (1 - 6 C アルキル)-(3 - 6 C シクロアルキル)、-O (1 - 6 C アルキル) N R' R"、ピリジル環、またはピリミジル環、C (O) N (ジ-1 - 6 C アルキル)、およびC O₂ (1 - 6 C アルキル) から選択される。

【0116】

式Iの特定の実施形態においては、Bは、H、C N、-O C H₂ C H₂ O M e、-O C H₂ C H₂ O H、-O C H₂ (シクロプロピル)、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピリミジル、-O C H₂ C H₂ N H₂、C (O) N M e₂、およびC (O)₂ M e から選択される。

【0117】

式Iの特定の実施形態においては、Bは、O R^h およびh e t A r² から選択される。

【0118】

特定の実施形態においては、Bは、-O (1 - 6 C アルキル)-O - (1 - 6 C アルキル)、-O (1 - 6 C アルキル)-(3 - 6 C シクロアルキル)、-O (1 - 6 C アルキル) O H、ピリジル環、およびピリミジル環から選択される。

【0119】

特定の実施形態においては、Bは、-O C H₂ C H₂ O M e、-O C H₂ C H₂ O H、-O C H₂ (シクロプロピル)、2 - ピリジル、3 - ピリジル、または2 - ピリミジルである。

【0120】

式Iの特定の実施形態においては、BはO R^h である。

【0121】

特定の実施形態においては、R^h は、(1 - 6 C アルキル)-O - (1 - 6 C アルキル)、(1 - 6 C アルキル)-(3 - 6 C シクロアルキル)、または(1 - 6 C アルキル) O H である。

【0122】

特定の実施形態においては、Bは、-O C H₂ C H₂ O M e、-O C H₂ C H₂ O H、または-O C H₂ (シクロプロピル) である。

10

20

30

40

50

【0123】

特定の実施形態においては、Bは-OCH₂CH₂OMEである。

【0124】

特定の実施形態においては、BはHettAr²である。

【0125】

特定の実施形態においては、Bは、ピリジル環またはピリミジル環である。

【0126】

特定の実施形態においては、Bは、2-ピリジル、3-ピリジル、または2-ピリミジルである。

【0127】

本発明の特定の化合物は、クラス3受容体チロシンキナーゼ阻害剤であることが明らかにされており、ガン、例えば、血液ガン（例えば、AMLのような白血病）、乳ガン、結腸ガン、神経膠腫、線維症（肝臓線維症および肺線維症を含む）、ならびに強皮症の処置に有用である。

10

【0128】

本発明の特定の化合物には1つ以上の不斉中心が含まれる場合があり、したがって、ラセミ混合物のような異性体の混合物の中で、または鏡像異性的に純粋な形態で調製し、単離される場合があることが理解されるであろう。

【0129】

式Iの化合物またはそれらの塩が溶媒和物の形態で単離され得ること、したがって、任意のそのような溶媒和物が本発明の範囲に含まれることがさらに理解されるであろう。

20

【0130】

式Iの化合物には、それらの薬学的に許容される塩が含まれる。加えて、式Iの化合物にはまた、必ずしも薬学的に許容される塩ではないそのような化合物の他の塩も含まれ、これらは、式Iの化合物を調製するおよび/または精製するため、ならびに/あるいは式Iの化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用であり得る。

【発明を実施するための形態】

【0131】

用語「ハロゲン」には、本明細書中で使用される場合は、F、Cl、Br、およびIが含まれる。

30

【0132】

用語「C₁-C₆アルキル」は、本明細書中で使用される場合は、それぞれ、1個から6個の炭素原子の、飽和している直鎖または分岐鎖の1価の炭化水素ラジカルをいう。例として、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、および3,3-ジメチル-2-ブチルが挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0133】

用語「(1-6C)フルオロアルキル」は、本明細書中で使用される場合は、C₁-C₆アルキル基をいい、ここでは、水素原子のうちの1つ以上がフッ素原子によって置換されている。

【0134】

用語「-(1-6Cアルキル)-(3-6Cシクロアルキル)」は、1個から6個の炭素原子の飽和している直鎖または分岐鎖の1価の炭化水素ラジカルをいい、ここでは、水素原子のうちの1つが3~6員のシクロアルキル基で置換されている。

【0135】

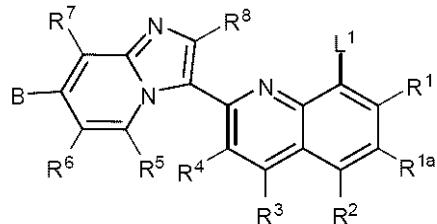
50

別の態様にしたがうと、本発明により、本明細書中で定義される式 I の化合物またはその塩の調製のためのプロセスが提供される。このプロセスには、以下の工程が含まれる：

(a) 式 II :

【0136】

【化18】



II

(式中、L¹は、脱離原子または脱離基を示す)を有している対応する化合物を式 H N R¹ R¹ を有している化合物(式中、N R¹ R¹ は、1つ以上のR⁹ 基で状況に応じて置換された5~8員の複素環を形成する)と、パラジウム触媒とリガンドを使用して塩基の存在下でカップリングさせる工程；または、

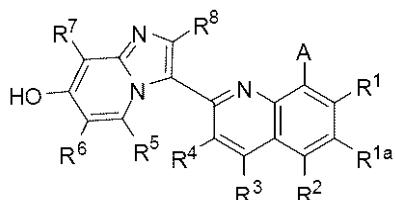
(b) B が O R^h である式 I の化合物については、式 III :

【0137】

【化19】

10

20



III

を有している対応する化合物を式 R^h - L² の化合物(式中、L² は、脱離原子または脱離基を示す)と、塩基の存在下で反応させる工程；または

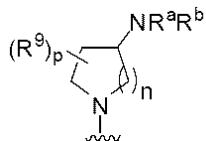
(c) B が O R^h である式 I の化合物については、式 III を有している対応する化合物を、式 R^h - OH を有している化合物と、カップリング試薬の存在下で反応させる工程；または

(d) A が :

【0138】

【化20】

30

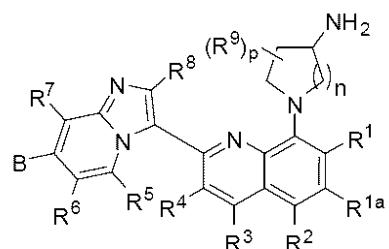


40

(式中、n は 1~3 であり、p は 0~4 であり、R^b は水素以外であり、そして R^a は式 I について定義されたとおりである)である式 I を有している化合物については、式 IV :

【0139】

【化21】

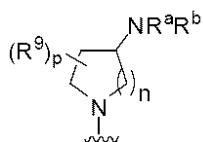
**IV**

を有している対応する化合物を、式 $R^a C (= O) R^b$ を有している化合物（式中、 R^b は水素以外である）と反応させ、続いて、還元剤で処理する工程；または

(e) A が：

【0 1 4 0】

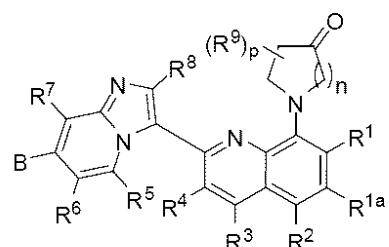
【化22】



(式中、n は 1 ~ 3 であり、p は 0 ~ 4 である) である式 I の化合物については、式 V :

【0 1 4 1】

【化23】

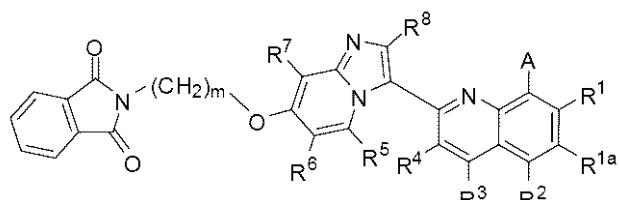
**V**

を有している対応する化合物を、式 HNR^aR^b を有している化合物と反応させ、続いて、還元剤で処理する工程；または

(f) B 基が式 - O (1 - 6 C アルキル) NH₂ を有している式 I の化合物については、式 VI :

【0 1 4 2】

【化24】

**VI**

(式中、m は 1 ~ 6 の整数である) を有している対応する化合物をヒドラジン試薬と反応させる工程；または、

(g) B 基が式 - O (CH₂CH₂)OH を有している式 I の化合物については、式：

【0 1 4 3】

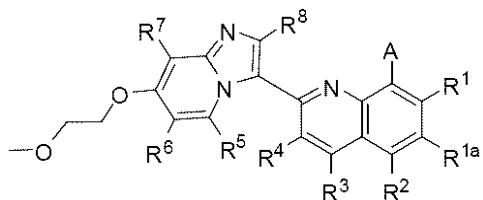
10

20

30

40

【化25】



を有している対応する化合物を脱メチル化させる工程；および

任意の保護基（単数または複数）を除去し、所望される場合には塩を形成させる工程。

【0144】

方法(a)に関して、離脱原子L¹は、例えば、ハロゲン原子、例えば、BrまたはIであり得る。あるいは、L¹は、離脱基、例えば、ヒドロカルビルスルホニルオキシ基（例えば、トリフラート基）、またはアリールスルホニルオキシ基もしくはアルキルスルホニルオキシ基（例えば、メシラートもしくはトシラート基）であり得る。適切なパラジウム触媒としては、Pd₂(dba)₃およびPd(OAc)₂が挙げられる。適切なリガンドとしては、rac-BINAPまたはDIPHOSが挙げられる。塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩またはアルコキシド、例えば、炭酸セシウムまたはナトリウムtert-ブトキシドであり得る。便利な溶媒としては、非プロトン性溶媒、例えば、エーテル類（例えば、テトラヒドロフランもしくはp-ジオキサン）またはトルエンが挙げられる。HNR¹⁻⁰R¹⁻¹との式(I1)の化合物のカップリングは、0と還流との間の温度で、より具体的には、還流下で行われることが便利であり得る。

【0145】

方法(b)に関して、離脱原子L¹は、例えば、ハロゲン原子（例えば、Br、Cl、またはI）であり得る。あるいは、L¹は、離脱基、例えば、アリールスルホニルオキシ基またはアルキルスルホニルオキシ基、例えば、メシラートまたはトシラート基であり得る。塩基は、例えば、アルカリ金属の水素化物または炭酸塩、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムであり得る。便利な溶媒としては、非プロトン性溶媒、例えば、エーテル類（例えば、テトラヒドロフランもしくはp-ジオキサン）、DMF、またはアセトンが挙げられる。反応は、-78から100までの範囲の温度で行われることが便利であり得る。

【0146】

方法(c)に関して、カップリング試薬は当業者に公知の任意の適切な試薬（単数または複数）（例えば、DEADおよびPPh₃）であり得る。便利な溶媒としては、非プロトン性溶媒、例えば、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン）が挙げられる。反応は、-78から100までの範囲の温度で行われることが便利であり得る。

【0147】

方法(d)および(e)に関して、適切な還元剤として、金属水素化物（例えば、水素化ホウ素ナトリウム）が挙げられる。

【0148】

方法(f)に関して、ヒドラジン試薬はヒドラジンまたはその誘導体（例えば、メチルヒドラジン）であり得る。

【0149】

方法(g)に関して、脱メチル化工程は、ルイス酸（例えば、BBr₃またはBCl₃）の存在下で行うことができる。反応は、低温で（例えば、-78から0までの範囲の温度で）行われることが便利である。適切な溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）が挙げられる。

【0150】

式IIの化合物：

【0151】

10

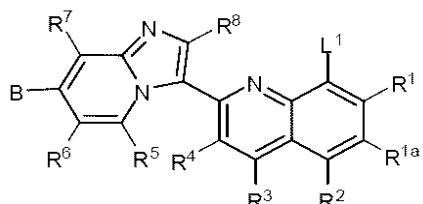
20

30

40

50

【化26】

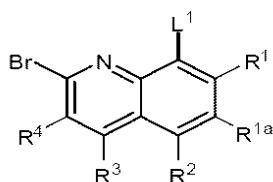
**II**

は、以下の式：

10

【0152】

【化27】

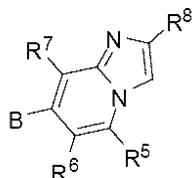


を有している対応する2,8-ジブロモキノリンを、式：

20

【0153】

【化28】

を有している対応する化合物と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、またはPd(OAc)₂）とパラジウムリガンド（例えば、rac-BINAPまたはDIAPHOS）を使用して、適切な溶媒（例えば、トルエンまたはジオキサン）中で、適切な塩基（例えば、アルカリ金属炭酸塩またはアルコキシド塩基（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはナトリウムtert-ブトキシド）の存在下で、ほぼ室温から還流までの範囲の温度で反応させることによって調製することができる。

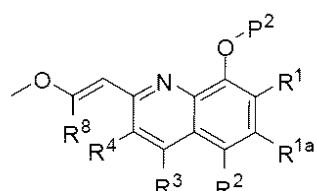
30

【0154】

あるいは、式(I)の化合物は、式(VII)：

【0155】

【化29】

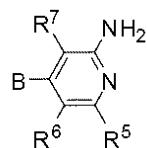
**VII**

40

(式中、P²はアルコール保護基、例えば、t-ブチルジメチルシリルを示す)を有している対応する化合物を、式：

【0156】

【化30】



を有している対応する化合物と、適切な溶媒（例えば、T H F）中で、N - プロモスクシミドまたはN - クロロスクシンイミドの存在下で反応させることによって調製することができる。

【0157】

上記方法（a）、（b）、および（c）で示された式（I I）、（I I I）、および（V I I）の化合物は新規であると考えられ、本発明のさらなる態様として提供される。

【0158】

P D G F R 阻害剤として作用する試験化合物の能力は、実施例 A に記載されるアッセイによって明らかにすることができる。

【0159】

F L T 3 阻害剤として作用する試験化合物の能力は、実施例 B に記載されるアッセイによって明らかにすることができる。

【0160】

式 I の化合物は、クラス 3 および / またはクラス 5 受容体チロシンキナーゼによって媒介される疾患ならびに障害の処置に有用である。特定の実施形態においては、式 I の化合物は、クラス 3 受容体チロシンキナーゼ（例えば、P D G F R および F L T 3）のうちの 1 つ以上の阻害剤である。例えば、本発明の化合物は、線維症（肺線維症、肝臓線維症、および腎臓線維症を含む）、強皮症、ならびにガン（血液の悪性腫瘍を含む）の処置に有用である。

【0161】

本明細書中で使用される場合は、用語処置には、既存の症状の予防ならびに処置が含まれる。

【0162】

血液悪性腫瘍の例としては、例えば、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、および骨髄腫 - 例えば、急性リンパ球性白血病（A L L）、急性骨髓性白血病（A M L）、急性前骨髓球性白血病（A P L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髓性白血病（C M L）、慢性好中球性白血病（C N L）、急性未分化白血病（A U L）、未分化大細胞リンパ腫（A L C L）、前リンパ球性白血病（P M L）、若年性骨髓単球性白血病（J M M L）、成人T - 細胞A L L、骨髓3血球系の骨髓異形成を伴うA M L（A M L / T M D S）、混合系統白血病（M L L）、骨髓異形成症候群（M D S s）、骨髓増殖性疾患（M P D）、および多発性骨髓腫（M M）が挙げられる。

【0163】

本発明の化合物を用いて処置することができる P D G F R - 駆動性または依存性のガンの具体的な例としては、隆起性皮膚線維肉腫（D F S B）、慢性骨髓単球性白血病（C M M L）、好酸球增多症候群（H E S）、多形神経膠芽腫（G B M）、および消化管間質腫瘍（G I S T）が挙げられる。

【0164】

F L T 3 阻害剤はまた、例えば、骨髓移植の拒絶反応、移植後の固形臓器の拒絶反応、強直性脊椎炎、関節炎、再生不良性貧血、ベーチェット病、グレーヴス病、溶血性貧血、高IgE症候群、特発性血小板減少性紫斑症（I T P）、多発性硬化症（M S）、関節リウマチ、ウェゲナー肉芽腫症、1型真性糖尿病、重症筋無力症、および乾癬のような免疫系疾患の処置にも有用であり得る。

【0165】

10

20

30

40

50

本発明の特定の化合物は Pim - 1 の阻害剤であり、したがって、Pim - 1 によって媒介される疾患および障害（例えば、血液ガンのようなガン）の処置に有用である。

【0166】

したがって、本発明の別の態様により、哺乳動物におけるクラス3および／またはクラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介される疾患または医学的症状の処置方法が提供される。この方法には、上記哺乳動物に対して、上記疾患を処置または予防するために有効な量の、1つ以上の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与する工程が含まれる。

【0167】

本発明の別の態様によっては、哺乳動物におけるPim - 1 によって媒介される疾患または医学的症状の処置方法が提供される。この方法には、上記哺乳動物に対して、上記疾患を処置または予防するために有効な量の、1つ以上の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与する工程が含まれる。

10

【0168】

表現「有効量」は、そのような処置が必要な哺乳動物に投与された場合に、(i) クラス3受容体チロシンキナーゼによって媒介される特定の疾患、症状、もしくは障害を処置または予防するため、(ii) 特定の疾患、症状、もしくは障害の1つ以上の症候を弱める、緩和する、または排除するため、あるいは、(iii) 本明細書中に記載される特定の疾患、症状、もしくは障害の1つ以上の症候の発症を防ぐかまたは遅らせるために十分な化合物の量を意味する。

20

【0169】

そのような量に相当するであろう式Iの化合物の量は、複数の要素（例えば、特定の化合物、疾患の症状およびその重篤度、処置が必要な哺乳動物の実体（例えば、体重））に応じて様々に変化するであろうが、それにもかかわらず、当業者であれば日常的に行われているように決定することができる。

30

【0170】

本明細書中で使用される場合は、用語「哺乳動物」は、本明細書中に記載される疾患有しているかまたはそのような疾患を発症するリスクがある温血動物をいい、これには、モルモット、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、および靈長類（ヒトを含む）が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0171】

本発明の化合物は、同じ作用機構によって、もしくは異なる作用機構によって作用する1つ以上のさらなる薬物（例えば、抗炎症性化合物、抗線維症化合物、または化学療法薬と組み合わせて使用することができる。

40

【0172】

本発明の化合物は、任意の従来の経路（例えば、消化管経路（例えば、直腸または経口）、鼻経路、肺経路、筋肉組織経路、または血管経路、または経皮経路もしくは皮膚に）投与され得る。化合物は、任意の従来の投与形態（例えば、錠剤、粉末剤、カプセル剤、溶液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤、エマルジョン、パッチなど）で投与され得る。そのような組成物には、薬学的調製物において通常使用される成分（例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、增量剤）およびさらなる有効成分が含まれ得る。非経口投与が所望される場合には、組成物は滅菌のものであり、注射もしくは注入に適している溶液剤または懸濁剤の形態であろう。そのような組成物は本発明のさらなる態様を形成する。

【0173】

別の態様にしたがうと、本発明により、上記で定義されたような、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が含まれている薬学的組成物が提供される。1つの実施形態においては、薬学的組成物には、薬学的に許容される希釈剤または担体とともに式Iの化合物が含まれる。

50

【0174】

別の態様にしたがうと、本発明により、治療（例えば、クラス3および／またはクラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介される症状の処置）に使用される、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0175】

さらなる態様にしたがうと、本発明により、本明細書中上記で定義されたような、クラス3および／またはクラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介される症状を処置するための医薬品の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0176】

特定の実施形態においては、本発明により、ガンの処置に使用される、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。 10

【0177】

特定の実施形態においては、本発明により、線維症の処置に使用される、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0178】

特定の実施形態においては、本発明により、強皮症の処置に使用される、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0179】

別の態様にしたがうと、本発明により、Pim-1によって媒介される症状の処置のような治療に使用される、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。 20

【0180】

さらなる態様にしたがうと、本発明により、本明細書中上記で定義されたような、Pim-1によって媒介される症状を処置するための医薬品の製造における式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【実施例】

【0181】

以下の実施例は本発明を説明する。以下に記載される実施例においては、他の場所に明記されない限りは、全ての温度は摂氏温度で示される。試薬は Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCIまたはMaybridgeのような商業的供給業者から購入し、他の場所に明記されない限りはそれ以上精製することなく使用した。テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（DCM、塩化メチレン）、トルエン、およびジオキサンは、AldrichからSure seal bottlesで購入し、受け取ったままの状態で使用した。 30

【0182】

以下に示す反応は、通常は、窒素またはアルゴンの正圧下で、または無水溶媒中で乾燥チューブを用いて（他の場所に明記されない限り）行い、反応フラスコには、通常は、物質と試薬を注射器を介して投入するためのゴム製の隔膜を装着した。ガラス製品はオープンで乾燥および／または熱で乾燥させた。

【0183】

¹H NMRスペクトルは、参照基準としてテトラメチルシラン（0.00 ppm）または残留溶媒（CDC₃：7.25 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm; D₂O: 4.79 ppm; d₆-DMSO: 2.50 ppm）を使用し、CDC₃、CD₃OD、D₂O、またはd₆-DMSO溶液（ppmで報告する）として得た。複数のピークが報告された場合には、以下の省略形を使用した：s（一重項）、d（二重項）、t（三重項）、m（多重項）、Br（広がっている）、dd: ダブルエットオブダブルエット（doublet of doublets）、dt: ダブルエットオブトリプレット（doublet of triplets）。カップリング定数は、提供する場合には、ヘルツで報告する。 40

【0184】

（実施例A）

10

20

30

40

50

細胞性 P D G F R アッセイ

P D G F によって誘導される P D G F R のリン酸化を阻害する本発明の化合物の能力は、マウス N I H 3 T 3 細胞を使用して評価した。

【 0 1 8 5 】

10 % のウシ胎児血清を補充した D M E M 中の 2 5 , 0 0 0 個の細胞を、黒色の 9 6 ウェル細胞培養プレートの各ウェルに添加した。プレートを 3 7 / 5 % の C O ₂ のインキュベーターの中で 6 ~ 8 時間インキュベートした。その後、プレートを洗浄し、無血清 D M E M とともにインキュベートし、細胞を、 3 7 / 5 % の C O ₂ のインキュベーターに、 1 6 ~ 2 0 時間戻した。

【 0 1 8 6 】

化合物の試験溶液を、 0 . 5 % の D M S O の最終濃度で添加し、細胞を 3 7 / 5 % の C O ₂ のインキュベーターの中で 1 時間インキュベートした。次いで、 P D G F - B B リガンド (7 5 n g / m L) を添加し、 1 5 分間インキュベートした。細胞を P B S で洗浄し、 P B S 中の 3 . 7 % のホルムアルデヒドの中に、 1 0 分間固定した。その後、これを P B S / 0 . 2 % の Triton X - 1 0 0 の中で洗浄し、 1 0 0 % の M e O H の中で 1 0 分間の透過化を行った。細胞を、 O d y s s e y プロッキング緩衝液 (L I - C O R Biosciences) 中で 1 時間プロックした。リン酸化 P D G F R に対する抗体と全 P D G F R に対する抗体を細胞に添加し、 3 時間インキュベートした。 P B S / 0 . 2 % の Triton X - 1 0 0 での洗浄後、細胞を蛍光標識した二次抗体 (ヤギ抗ウサギ IgG - I R D y e 8 0 0 およびヤギ抗マウス IgG - A l e x a F l u o r 6 8 0) とともにさらに 1 時間インキュベートした。その後、細胞を P B S で洗浄し、 O d y s s e y Infrared Imaging System (L I - C O R Biosciences) を使用して両方の波長の蛍光について分析した。リン酸化 P D G F R のシグナルを全 P D G F R のシグナルに対して正規化した。本発明の化合物が、このアッセイにおいて試験した場合には 1 0 μ M 未満の I C _{5 0} を有することが明らかになった。

【 0 1 8 7 】

(実施例 B)

細胞性 F L T 3 アッセイ

ヒト R S 4 ; 1 1 細胞の中での F L T 3 リガンド (F L) によって誘導されたリン酸化 F L T 3 の阻害を以下のように測定した。細胞を、 1 0 0 万個の細胞 / ウェルの濃度で、 R P M I / 1 0 % の F C S の中の 9 6 ウェル V 底プレートにプレートした。稀釀した化合物を、 0 . 5 % の D M S O の最終濃度で、 1 時間かけて添加した。 F L を 5 0 n g / m L の最終濃度で添加した。 1 5 分間のインキュベーションの後、細胞を遠心分離によってペレット状にし、溶解緩衝液中に再懸濁した。ホスホ - F L T 3 を標準的な E L I S A 手順によって検出した (R & D Systems ; D Y C 3 6 8) 。簡単に説明すると、氷上で 2 0 分の後、溶解物を、全 F L T 3 に対する捕捉抗体でコーティングした 9 6 ウェルプレートに添加した。ホスホ - F L T 3 は、 H R P に結合させたホスホ - チロシンに対する抗体の添加によって検出した。基質と停止溶液の添加後、シグナルを A 4 5 0 で読み取った。本発明の化合物は、このアッセイで試験した場合には、 1 0 μ M 未満の I C _{5 0} を有することが明らかになった。

【 0 1 8 8 】

(実施例 1)

【 0 1 8 9 】

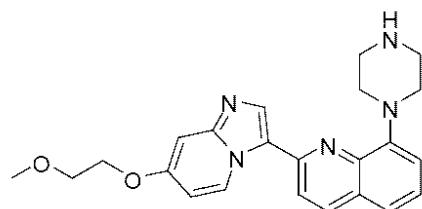
10

20

30

40

【化31】



2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)キノリン

10

工程1A：2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジンの調製：2-クロロ-4-ニトロピリジン(43.6g、275.0mmol)と2-メトキシエタノール(325.6ml、425mmol)の混合物を0に冷却した。カリウム2-メチルプロパン-2-オレート(35.73g、302.5mmol)を添加し、そして得られた混合物を、2時間かけて室温に温めながら攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、500mlの水で希釈した。得られた混合物を250mlのジクロロメタンで2回抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、所望の化合物が金色の油として得られた。(50.2g、97%の収率) MS APCI (+) m/z 188および189.9(それぞれの同位体のM+1)を検出した。

20

【0190】

工程1B：4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミンの調製：窒素の定常流動を、2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(50.17g、267.4mmol)、Pd₂dba₃(4.897g、5.348mmol)、XPHOS(5.099g、10.70mmol)、およびテトラヒドロフラン(445.7ml)の混合物全体に10分間、注入した。得られた脱気された混合物に対して、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(561.5ml、561.5mmol)を添加した。添加後、得られた混合物を60になるように、18時間加熱した。反応物を室温に冷却し、そして1Nの塩酸(200mL)で稀釈した。得られた溶液を500mlのメチル-tert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層のpHを6NのNaOHで11にし、そしてジクロロメタン(3×500ml)で抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られた。(35g、78%の収率) MS APCI (+) m/z 169(M+1)が検出された。

30

【0191】

工程1C：7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの調製：4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(20.0g、119mmol)、2-クロロアセトアルデヒド(32.2ml、250mmol)、およびテトラヒドロフラン(100mL)の混合物を、密閉したチューブの中で75になるように3日間にわたり加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして酢酸エチルの中に溶解させた。得られた溶液を重炭酸ナトリウムで2回洗浄した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られた。(23.5g、定量的収率) MS APCI (+) m/z 193(M+1)が検出された。

40

【0192】

工程2A：N-(2-プロモフェニル)シンナマミドの調製：0の、2-プロモベンゼンアミン(200.0g、1163mmol)、ピリジン(188.1ml、2325mmol)、およびdryジクロロメタン(1000ml)の混合物に対して、シンナモイルクロリド(193.7g、1163mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を、室温に温めながら一晩攪拌した。得られた混合物を、重炭酸ナトリウム(1000ml)、10%の重硫酸ナトリウム(1000ml)、重炭酸ナトリウム(1000ml)、および塩水(1000ml)で洗浄した。有機層をMgSO₄、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が固体として得られた(172.3g、98%の収率) MS ESI

50

(+) m/z 224 および 226 (それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0193】

工程2B: 8-プロモキノリン-2-オンの調製: N-(2-プロモフェニル)シンナマミド(172.3g、570.3mmol)、塩化アルミニウム(456g、342mmol)、およびクロロベンゼン(1000ml)の混合物を、100で7時間攪拌し、その後、室温になるように一晩冷却した。得られた混合物を2kgの氷の上に注ぎ、室温になるように1時間かけて温めた。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。得られた固体を1000mlのヘキサンと一緒に挽いて粉にした。固体を真空乾燥させると表題化合物が得られた。(83g、65%の収率) MS ESI (+) m/z 224 および 226 (それぞれの同位体のM+1)が検出された。

10

【0194】

工程2C: 2,8-ジプロモキノリンの調製: 8-プロモキノリン-2(1H)-オン(5g、22mmol)およびホスホリルトリプロミド(13g、45mmol)の混合物を140になるように3時間加熱した。得られた混合物を、100gの氷と100mlの水の上に注いだ。混合物を1時間攪拌し、得られた固体を濾過すると、表題化合物が得られた。(5.1g、80%の収率) MS APCI (+) 286、288、および 290 (それぞれの同位体の組み合わせのM+1)が検出された。

【0195】

工程D: 8-プロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: 2,8-ジプロモキノリン(22.4g、78.0mmol)、7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(15.0g、78.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(4.51g、3.90mmol)、K₂CO₃(21.6g、15.6mmol)、およびPd(OAc)₂(0.876g、3.90mmol)、ジオキサン(312mL)、および水(3ml)の混合物を、100になるように18時間加熱した。得られた混合物をジクロロメタン(500ml)で稀釀し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた油に対して酢酸エチル(100ml)とメチルtert-ブチルエーテル(100ml)を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。得られた固体を回収するために濾過すると、表題化合物が得られた(22.2g、72%の収率)。MS ESI (+) m/z 398 および 400 (それぞれの同位体のM+1)が検出された。

20

30

【0196】

工程E: tert-ブチル4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: アルゴンの流れを、トルエン(800ml)中の8-プロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(20g、50mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート(18.7g、100mmol)、Cs₂CO₃(81.8g、251mmol)、Pd₂(dba)₃(2.3g、2.51mmol)、rac-BINAP(3.1g、5.0mmol)の混合物全体に15分間注入した。混合物を100になるように18時間加熱した。その後、混合物を室温に冷却し、そしてジクロロメタン(1000ml)を添加した。30分間の攪拌後、得られた混合物を濾過し、そして濾液を濃縮すると油が得られた。得られた油をシリカゲル上でクロマトグラフィーすると表題化合物が得られた。(5.5g、21%の収率)。MS APCI (+) m/z 505 (M+1)が検出された。

40

【0197】

工程F: 2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)キノリンの調製: 50mlのジクロロメタン中のtert-ブチル4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート(5.5g)の溶液に対して、50mlのトリフルオロ酢酸を添加した。得られた混合物を室温で2

50

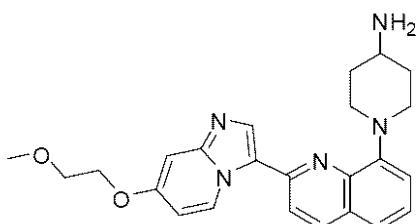
時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、100mlのジクロロメタンで稀釈した。得られた溶液を100mlの飽和重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、そして100mlのブライン溶液で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られた。(4.4g、100%の収率) MS
APCI (+) m/z 404.3 (M+1) が検出された。

【0198】

(実施例2)

【0199】

【化32】



10

1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

実施例1の手順にしたがって、tert-ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートを tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS
APCI (+) m/z 418.3 (M+1) が検出された。

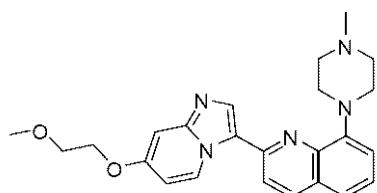
20

【0200】

(実施例3)

【0201】

【化33】



30

2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン

実施例1の手順にしたがって、1 - メチルピペラジンを tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 418.3 (M+1) が検出された。

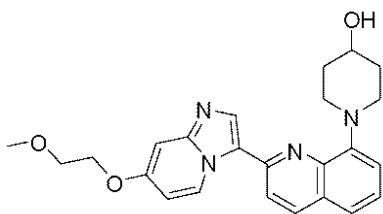
【0202】

(実施例4)

【0203】

【化34】

40



1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オール

実施例1の方法にしたがって調製した。MS ESI (+) m/z 419.3 (M+1) が検出された。

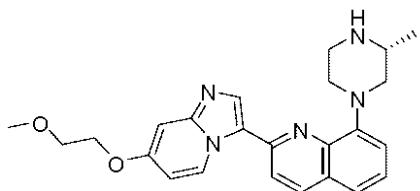
50

【0204】

(実施例5)

【0205】

【化35】



10

(R)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(3-メチルビペラジン-1-イル)キノリン

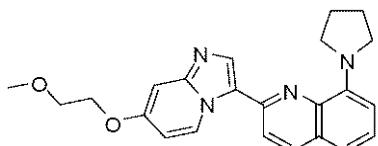
実施例1の方法にしたがって調製した。MS ESI (+) m/z 418.3 (M+1) が検出された。

【0206】

(実施例6)

【0207】

【化36】



20

2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピロリジン-1-イル)キノリン

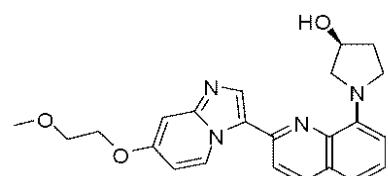
実施例1の方法にしたがって調製した。MS APCI (+) m/z 489.2 (M+1) が検出された。

【0208】

(実施例7)

【0209】

【化37】



30

(S)-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピロリジン-3-オール

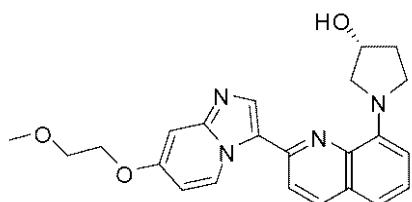
実施例1の方法にしたがって調製した。MS ESI (+) m/z 405.3 (M+1) が検出された。

【0210】

(実施例8)

【0211】

【化38】



(R)-1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピロリジン-3-オール

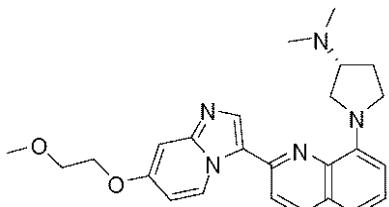
実施例1の方法にしたがって調製した。MS ESI(+) m/z 405.3 (M+ 1) が検出された。

【0212】

(実施例9)

【0213】

【化39】



20

(R)-1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

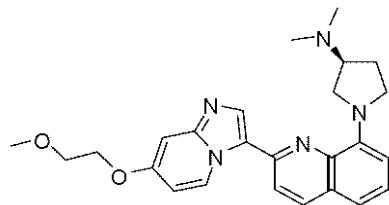
実施例1の方法にしたがって調製した。MS ESI(+) m/z 432.2 (M+ 1) が検出された。

【0214】

(実施例10)

【0215】

【化40】



30

(S)-1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン

実施例1の方法にしたがって調製した。MS ESI(+) m/z 432.2 (M+ 1) が検出された。

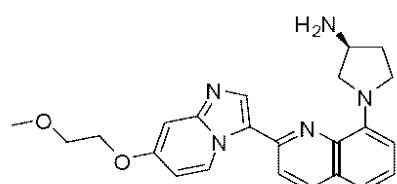
【0216】

(実施例11)

【0217】

【化41】

40



(S)-1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-N-(2-アミノエチル)ピロリジン-3-アミン

50

- 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピロリジン - 3 - アミン

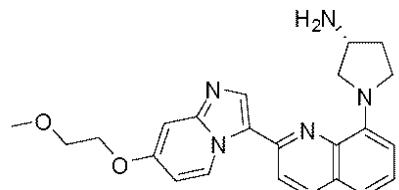
実施例 1 の方法にしたがって調製した。M S E S I (+) m / z 4 0 4 . 3 (M + 1) が検出された。

【0 2 1 8】

(実施例 1 2)

【0 2 1 9】

【化 4 2】



10

(R) - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピロリジン - 3 - アミン

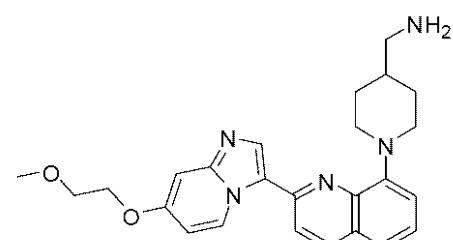
実施例 1 の方法にしたがって調製した。M S E S I (+) m / z 4 0 4 . 3 (M + 1) が検出された。

【0 2 2 0】

(実施例 1 3)

【0 2 2 1】

【化 4 3】



20

(1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン

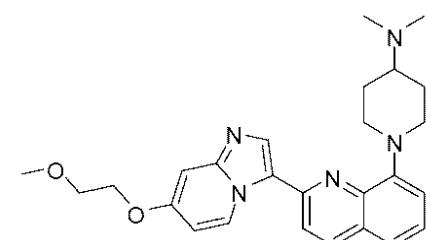
実施例 1 の方法にしたがって調製した。M S E S I (+) m / z 4 3 2 . 3 (M + 1) が検出された。

【0 2 2 2】

(実施例 1 4)

【0 2 2 3】

【化 4 4】



30

1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - N , N - デミチルピペリジン - 4 - アミン

実施例 1 の方法にしたがって調製した。M S E S I (+) m / z 4 4 6 . 2 (M + 1) が検出された。

【0 2 2 4】

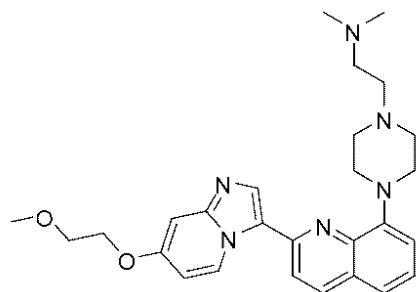
(実施例 1 5)

【0 2 2 5】

40

50

【化45】



2 - (4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N , N - ジメチルエタンアミン 10

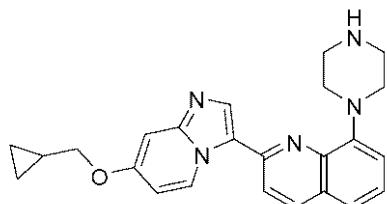
実施例 1 の方法にしたがって調製した。MS ESI (+) m/z 475.2 (M+1) が検出された。

【0226】

(実施例 16)

【0227】

【化46】



2 - (7 - (シクロプロピルメトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン

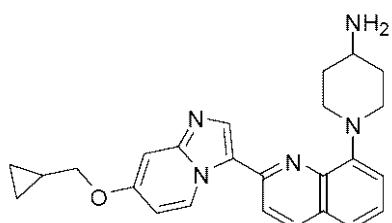
実施例 1 の手順にしたがって、シクロプロピルメタノールを 2 - メトキシエタノールの代わりに使用して調製した。MS ESI (+) m/z 400.2 (M+1) が検出された。

【0228】

(実施例 17)

【0229】

【化47】



1 - (2 - (7 - (シクロプロピルメトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

実施例 1 および 23 の方法にしたがって調製した。MS ESI (+) m/z 414.2 (M+1) が検出された。

【0230】

(実施例 18)

【0231】

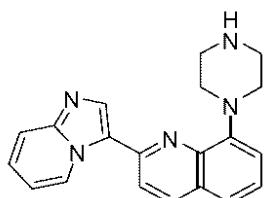
10

20

30

40

【化48】



2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)キノリン

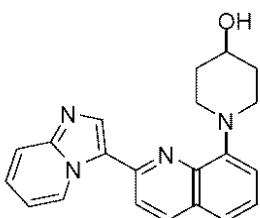
実施例1の手順にしたがって、イミダゾ[1,2-a]ピリジンを7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの代わりに使用して調製した。MS APC I (+) m/z 330.2 (M+1) 10 が検出された。

【0232】

(実施例19)

【0233】

【化49】



1-(2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-オール

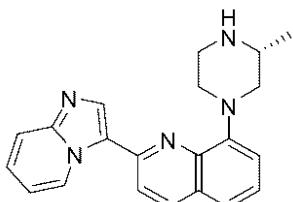
実施例1の手順にしたがって、イミダゾ[1,2-a]ピリジンを7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの代わりに、そしてピペリジン-4-オールをtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APC I (+) m/z 345.3 (M+1) 20 が検出された。

【0234】

(実施例20)

【0235】

【化50】



(R)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(3-メチルピペラジン-1-イル)キノリン

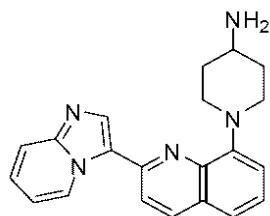
実施例1の手順にしたがって、イミダゾ[1,2-a]ピリジンを7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの代わりに、そして(R)-2-メチルピペラジンをtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APC I (+) m/z 344.3 (M+1) 40 が検出された。

【0236】

(実施例21)

【0237】

【化51】



1 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

10

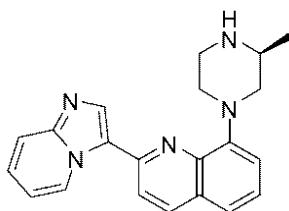
実施例 1 の手順にしたがって、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンを 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの代わりに、そして t e r t - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートを t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 344.2 (M+1) が検出された。

【0238】

(実施例 22)

【0239】

【化52】



20

(S) - 2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン

実施例 1 の手順にしたがって、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンを 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの代わりに、そして (S) - 2 - メチルピペラジンを t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 344.3 (M+1) が検出された。

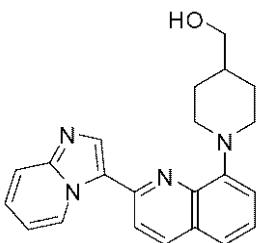
30

【0240】

(実施例 23)

【0241】

【化53】



40

(1 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール

実施例 1 の手順にしたがって、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンを 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの代わりに、そしてピペリジン - 4 - イルメタノールを t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 359.4 (M+1) が検出された。

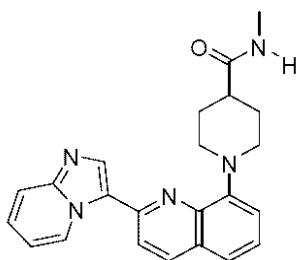
【0242】

(実施例 24)

50

【0243】

【化54】



10

1 - (2 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - N - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド

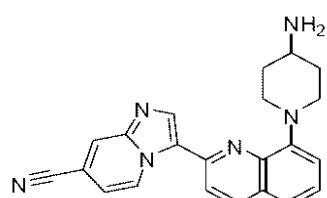
実施例 1 の手順にしたがって、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンを 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの代わりに、そして N - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミドを *t e r t* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 386.3 (M+1) が検出された。

【0244】

(実施例 25)

【0245】

【化55】



20

3 - (8 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボニトリル

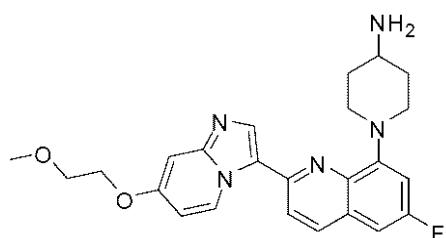
実施例 1 の手順にしたがって、2 - アミノイソニコチノニトリルを 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミンの代わりに、そして *t e r t* - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートを *t e r t* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 369.2 (M+1) が検出された。

【0246】

(実施例 26)

【0247】

【化56】



40

1 - (6 - フルオロ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

工程 A : 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 - メチルキノリンの調製 : 2 - プロモ - 4 - フルオロベンゼンアミン (10 g, 52.6 mmol) を 100 mL のフラスコの中に秤量し、そして 40 mL の 6 N の HCl の中に溶解させた。反応混合物を加熱して還流させ、続いて、1.0 mL の脱イオン水と混合した (E) - ブト - 2 - エナール (4.578 mL, 55.3 mmol) を 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物

50

を 100 でさらに 35 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、50 mL の Et₂O を添加した。反応物を 5 分間攪拌し、続いて、分配によって Et₂O を除去した。水層を再びもとの反応フラスコに入れ、その後、ZnCl₂ (3.5865 g, 26.3 mmol) を 2 回に分けて添加し、続いて、0 になるように 30 分間かけて冷却した。次いで、粗反応混合物の pH を、濃 NH₄OH を使用して pH = 8.0 に調整した。その後、粗混合物を Et₂O、続いて、酢酸エチルで抽出した。その後、合わせて 1 つにした有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで濾過し、真空で濃縮すると、所望の生成物が固体として得られた。(10.7 g, 85% の収率) MS APCI (+) m/z 240.2 および 242.2 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。

【0248】

工程 B : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 6 - フルオロキノリンの調製 : 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 - メチルキノリン (10.7 g, 44.6 mmol) を 1000 mL のフラスコの中に秤量し、続いて、NaOAc (21.9 g, 267 mmol) を添加した。固体を 500 mL の AcOH の中に懸濁し、そして反応物を 70 に加熱した。プロミン (6.85 mL, 134 mmol) を 30 mL の AcOH 中の溶液として、25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を 100 で 1 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、その後、750 cc の氷の上に注いだ。氷を完全に融解させ、そしてスラリーを酢酸エチルへの分配によって分離させた。合わせて 1 つにした有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、その後濾過し、そして真空で濃縮すると固体が得られた。(17.2 g, 97% の収率)。

10

20

30

40

50

【0249】

工程 C : エチル - 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートおよび 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸の調製 : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 6 - フルオロキノリン (17.2 g, 43.2 mmol) を 1000 mL の中に秤量し、250 mL の EtOH 中に溶解させ、続いて、100 mL の 1 : 1 の EtOH / H₂O 中の硝酸銀 (23.5 g, 138 mmol) を添加した。その後、反応物を 1 時間加熱して還流させた。反応物を熱から取り出し、そして中間の焼結フリットガラス製漏斗を通して熱いまま濾過する (filtered hot) と、5.84 g の 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸が得られた。その後、母液を真空で濃縮し、続いて、抽出 (200 mL の酢酸エチル / 水) 、その後、酢酸エチルで洗浄した。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、その後濾過し、そして真空で濃縮すると、6.4 g のエチル 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートが半固体として得られた。MS APCI (+) m/z 298 および 300 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。

30

40

50

【0250】

工程 D : (8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノールの調製 : エチル 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラート (3.201 g, 10.7 mmol) を 500 mL のフラスコの中に秤量し、そして 100 mL の DCM 中に溶解させた。反応物を -78 に冷却し、続いて、DIBAL - H (21.48 mL, 32.2 mmol) を 10 分間かけて 1 滴ずつ添加した。反応物を攪拌し、2 時間かけて室温に温めた。その後、反応物を、10 mL の MeOH でクエンチし、続いて、100 mL のロッセル塩を添加し、その後、一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで分配させ、そして有機画分を合わせて 1 つにし、真空で濃縮した。粗半固体をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (20 ~ 50% の酢酸エチル / ヘキサン勾配で溶離させた) と、所望の生成物が半固体として得られた (2.27 g, 42% の収率)。MS APCI (+) m/z 256.1 および 258 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。

40

50

【0251】

工程 E : 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルバルデヒドの調製 : (8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノール (2 g, 7.8 mmol) 、 DMSO (8.9 mL, 125.0 mmol) 、およびトリエチルアミン (4.9 mL, 35 mm

o 1)を100mLのフラスコの中に秤量し、そして10mLのDCM中に溶解させ、続いて、0に冷却した。ピリジン三酸化硫黄(4.351g、27.3mmol)を添加し、そして反応物を0で1時間攪拌した。反応物を50mLの水の中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせて1つにした有機物をMgSO₄上で乾燥させ、その後濾過し、そして真空で濃縮すると半固体が得られた。これを、20%の酢酸エチル/ヘキサンと一緒に挽いて粉にすることによってさらに精製すると、所望の生成物が固体として得られた(1.35g、68%の収率)。

【0252】

工程F: 8-ブロモ-6-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリンの調製:(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(1.5g、4.3mmol)を50mLのフラスコの中に秤量し、そして40mLの無水THF中に溶解させた。反応物を0に冷却し、続いて、KOTBu(4.7ml、4.7mmol)を1滴ずつ添加した。反応物を23で15分間攪拌し、続いて、8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド(1.0g、3.9mmol)を10mLのTHF中の溶液として、3分間かけて1滴ずつ添加した。反応物を室温で12時間攪拌した。粗反応物を真空で濃縮し、続いて、Et₂Oおよび酢酸エチルと一緒に挽いて粉にすると、所望の生成物が固体として得られた(900mg、82%の収率)。MS APCI (+) m/z 282.2および284(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0253】

工程G: 8-ブロモ-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: 8-ブロモ-6-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリン(900mg、3.19mmol)を20mLのTHFおよび4mLの脱イオン水の溶液の中に溶解させた。N-ブロモスクシンイミド(596mg、3.35mmol)を添加し、そして反応を、-ブロモアルデヒドへの完全な変換についてTLC/LCによってモニターした。4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(537mg、3.19mmol)を添加し、そして反応物を10時間加熱して還流させた。粗反応混合物を真空で濃縮させると固体が得られた。これを、酢酸エチルおよびEt₂Oと一緒に十分に挽いて粉にし、続いて、Et₂OとDCMの1:1混合物と一緒に挽いて粉にすると、所望の生成物が粉末として得られた(746mg、56%の収率)。MS APCI (+) m/z 416.2および418.1(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0254】

工程H: tert-ブチル1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメートの調製: 8-ブロモ-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(200mg、0.48mmol)、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(125.1mg、0.62mmol)、およびCs₂CO₃(156.6mg、0.48mmol)を5.0mLの反応バイアルの中に秤量し、そして2.0mlの無水トルエン中に懸濁した。この溶液にアルゴンをバージし、続いて、Pd₂dba₃(22.00mg、0.02402mmol)とBinap-rac(29.9mg、0.048mmol)を添加した。反応物を95で24時間加熱し、その後、GF濾紙を通して濾過した。濾液を30mLのDCMで洗浄し、合わせて1つにした有機物を真空で濃縮した。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した(1~10%のMeOH/DCM勾配で溶離させた)。得られた固体をEt₂Oと一緒に挽いて粉にしてBinap-(OH)を除去(remove)し、続いて、2回目のフラッシュカラムクロマトグラフィ精製を行う(4%のMeOH/DCMで溶離させた)と、所望の生成物が発泡体として得られた(60mg、23%の収率)。MS APCI (+) m/z 536.2および537.2(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0255】

10

20

30

40

50

工程 I : 1 - (6 - フルオロ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミンの調製 : t e r t - ブチル 1 - (6 - フルオロ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバメート (60 mg 、 0.11 mmol) を 25 mL のフラスコの中に秤量し、そして 4.0 mL の D C M の中に溶解させ、続いて、 T F A (0.863 mL 、 11.2 mmol) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。この時点では反応が完了していた。その後、粗反応物を真空で濃縮し、続いて、 10 mL の無水 E t₂O と一緒に 3 回挽いて粉になると、所望の生成物が固体として得られた (37 mg 、 76 % の収率) 。 M S A P C I (+) m/z 436.3 (M + 1) が検出された。

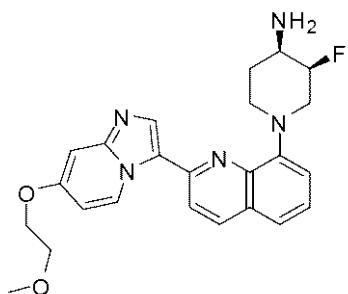
10

【 0256 】

(実施例 27)

【 0257 】

【 化 57 】



20

(シス) - 3 - フルオロ - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

工程 A : (シス) - t e r t - ブチル 4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製 : 炭素上のパラジウム (10.6 g 、 4.99 mmol) (10 % の P d 、 50 % の水) と M e O H (150 mL) を 500 mL のフラスコに添加し、その後、これに N₂ をバージした。 (シス) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラート (15.4 g 、 49.9 mmol) 、およびギ酸アンモニウム (12.6 g 、 200 mmol) を添加し、そして反応物を 1 時間加熱して還流させた。反応物を室温に冷却し、そしてセライトを通して濾過した (C H₂C l₂ でリーンスした) 。濾液を濃縮し、残渣を C H₂C l₂ (100 mL) 中に溶解させ、(N a₂S O₄) 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると、 8.86 g の表題生成物が得られた。

30

【 0258 】

工程 B : (シス) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製 : 125 mL のフラスコに (シス) - t e r t - ブチル 4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラート (0.512 g 、 2.35 mmol) 、炭酸カリウム (0.389 g 、 2.82 mmol) 、ベンジルカルボノクロリデート (0.36 mL 、 2.6 mmol) 、 T H F (5 mL) 、および水 (1 mL) を充填した。反応物を 12 時間攪拌し、その後、 E t O A c および水で稀釈した。合わせて 1 つにした有機物の濃縮により、 923 mg の油が得られた。 V a r i a n S C X カラムを通す濾過によってこの油をさらに精製し、 C H₂C l₂ で溶離させると、 771 mg の生成物が油として得られた。

40

【 0259 】

工程 C : ベンジル (シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製 : 2,2,2 - トリフルオロ酢酸 (2 mL 、 2.19 mmol) を、 C H₂C l₂ (22 mL) 中の (シス) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラート (0.771 g 、 2.19 mmol) の溶液に

50

対して添加し、反応物を4時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃で稀釈し、CH₂C_l₂で抽出した。合わせて1つにした有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、その後、濾過し、そして濃縮すると、538mgの濃い油が得られた。その後、この油を48時間、高真空中に置いて固化させると白色固体が得られた(450mg)。

【0260】

工程D：ベンジル(シス)-3-フルオロ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメートの調製：2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.200g、0.43mmol)、ベンジル(シス)-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメート(0.141g、0.56mmol)、炭酸セシウム(0.196g、0.60mmol)、Binaprac(0.021g、0.035mmol)、およびPd₂dba₃(0.016g、0.017mmol)を25mLの反応フラスコの中に秤量し、3.0mLの無水トルエン中に溶解させ、続いて、115℃になるように一晩加熱した。粗反応混合物を室温に冷却し、CHCl₃で稀釈し、そしてGF/F紙を通して濾過した。母液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(Horizon-SP1; 1~20%のMeOH/DCMの勾配で溶離した)と、所望の生成物が半固体として得られた(60%、147mg)。

【0261】

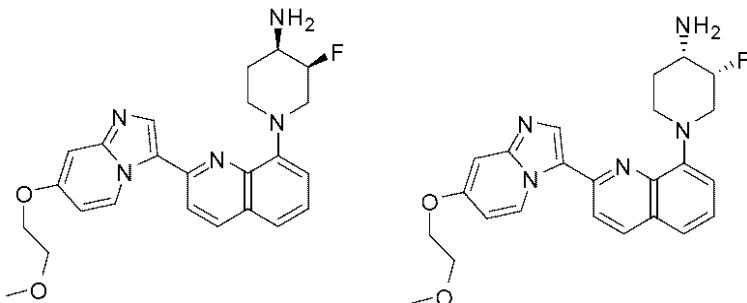
工程E：(シス)-3-フルオロ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製：25mLの丸底フラスコに、THF(1mL)、EtOH(1mL)、2NのHCl(0.5mL)中に溶解させたベンジル(シス)-3-フルオロ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメート(0.116g、0.21mmol)を充填した。その後、Pd/C(0.0433g、0.041mmol)を添加し、そして反応物をH₂のバルーン下に置き、そして24時間攪拌した。Pd/Cを濾過によって除去し、そして濾液を濃縮した。水を得られた粗油に対して添加し、続いて、DCM洗浄した。粗水層を飽和NaHCO₃で中和し、続いて、CHCl₃で抽出した。その後、これを合わせて1つにし、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮すると、75mgの所望の生成物が固体として得られた。その後、残留油をHorizon SP-1上でのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(CHCl₃/MeOH/NH₃の勾配溶離を使用した)と、さらに48mgの所望の生成物が得られた。MS APCI (+) m/z 436.3(M+1)が検出された。

【0262】

(実施例28)

【0263】

【化58】



(3S,4R)-3-フルオロ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンおよび(3R,4S)-3-フルオロ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミン

10

20

30

40

50

[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンベンジル(シス)-3-フルオロ-1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメート(実施例27に記載したように調製した)をキラルHPLCによって分離する(2cm×250mmのChiral Technologies OD-Hカラム; 移動相6%のメタノール、12%のエタノール、82%のヘキサン; 流速20mL/分; 220nm)と、第1の溶離ピーク(ピーク1)が92%eeに、そして第2の溶離ピーク(ピーク2)が84%eeに得られた。それぞれの鏡像異性体のCbz脱保護により、表題化合物がHC1塩として得られた。両方の鏡像異性体についてMSAPCI(+)
m/z 436.3(M+1)が検出された。

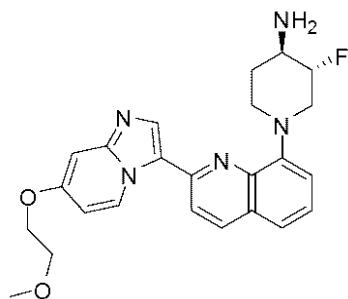
10

【0264】

(実施例29)

【0265】

【化59】



20

(トランス)-3-フルオロ-1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミン。

【0266】

実施例27にしたがって、ベンジル(トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメートをベンジル(シス)-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに使用して調製した。MSAPCI(+)
m/z 436.3(M+1)が検出された。

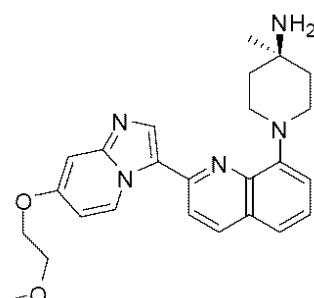
30

【0267】

(実施例30)

【0268】

【化60】



40

1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-アミン

工程A: 1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラートの調製: この化合物をPCT公開番号WO01/40217に概説されている手順にしたがって調製した。エチルピペリジン-4-カルボキシラート(8.639mL、56.10mmol)をジクロロメタン(55mL)中に溶解させ、そして均等に3つに分けた(in three portions)ジ-tert-ブチルジカルボネート(12.24

50

g、56.10 mmol)で処理した。それぞれの添加により激しい泡立ちと、少しの温度上昇が生じた。添加後、溶液を室温で14時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃で3回抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が油として得られた(14.1g)。

【0269】

【化61】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, 2H), 4.09-3.95 (brd, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, 3H).

工程B: 1-tert-ブチル4-エチル4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラートの調製: この化合物を、PCT公開番号WO01/40217に概説されている手順にしたがって調製した。1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラート(7.12 g、27.7 mmol)をTHF(30 mL)中に溶解させ、そして-40に冷却した。LHMDS(55.3 mL、55.3 mmol)をゆっくりと添加し、そして溶液を-40で1時間攪拌した。ヨードメタン(3.45 mL、55.3 mmol)を添加し、反応混合物を室温に温め、そして14時間攪拌した。反応を水および飽和NaHCO₃でクエンチした。塩化メチレンでの稀釀後、層を分離させた。水層を塩化メチレンで2回洗浄し、合わせて1つにした有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が油として得られた(定量的)。

【0270】

【化62】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (q, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.20 (s, 3H).

工程C: 1-(tert-ブトキカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸の調製: この化合物を、PCT公開番号WO01/40217に概説されている手順にしたがって調製した。1-tert-ブチル4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラート(54.2 g、200 mmol)をEtOH(400 mL)および2NのNaOH(200 mL)の溶液の中に溶解させた。混合物を60になるように60時間加熱し、その後、冷却し、真空で濃縮した。溶液をEt₂Oで3回抽出し、そして水層を、濃HCl、続いて3NのHClの混合物で、pH3になるように調整した。水相を酢酸エチルで3回抽出し、その後、合わせて1つにした有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が固体として得られた(45.1 g)。

【0271】

【化63】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86-3.67 (brd m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (s, 3H).

工程D: ベンジル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメートの調製: この化合物を、Madar, D. J. ら、J. Med. Chem. 2006, 49, 6416-6420および副教材に概説されている手順にしたがって調製した。1-(tert-ブトキカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸(5.00 g、20.5 mmol)をトルエン(40 mL)中に溶解させ、室温でトリエチルアミン(4.30 mL、30.8 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(5.98 mL、27.7 mmol)で処理した。反応物を室温で45分間攪拌し、その後、フェニルメタノール(10.6 mL、102 mmol)を添加し、そして混合物を80になるように16時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に再度溶解させ、飽和NH₄Clで3

10

20

30

40

50

回、そして飽和NaClで1回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が半固体として得られた(25g)。これを精製することなく次の工程で利用した。

【0272】

工程E：ベンジル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメートの調製：tert-ブチル4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(2.38g、6.83mmol)をMeOH(10mL)中に溶解させ、そしてジオキサン(25.6mL、102mmol)中の4Mの塩化水素で処理した。溶液を室温で14時間攪拌し、その後、真空で濃縮した。残渣を塩化メチレン中に再度溶解させ、15%のNaOHでpH10になるように調整した。層を分離させ、そして水相を塩化メチレンで2回洗浄した。合わせて1つにした有機層をNa₂SO₄上で乾燥させそして真空で濃縮した。残渣を塩化メチレン(20mL)中に溶解させ、予め平衡化させておいた(塩化メチレン)Varian Bond Elut SCXカラム(10g)にアブライした。カラムを、わずかな減圧下で、150mLの塩化メチレン画分、塩化メチレン中の10%のMeOH、塩化メチレン中の20%(MeOH中6%のNH₄OH)で連続して溶離させた。最後の画分を真空で濃縮し、その後、塩化メチレン中に再度溶解させ、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が得られた(1.54g)。

10

【0273】

【化64】

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.42-7.29 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.67-4.58 (brd s, 1H), 2.85-2.79 (m, 4H), 1.94-1.89 (brd m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H). MS APCI (+) m/z 249.0 (M+1)

が検出された。

【0274】

工程F：ベンジル1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメートの調製：ベンジル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート(3.46g、13.9mmol)、2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネート(5.01g、10.7mmol)、微粉化Cs₂CO₃(4.89g、15.0mmol)、BINAP-ラセミ化合物(1.33g、2.14mmol)、およびPd₂dba₃(0.981g、1.07mmol)をトルエン(70mL)中で混合した。溶液をアルゴンを用いて脱気し、その後、アルゴン下で14時間加熱して還流させた。反応物を冷却し、CHCl₃で稀釈し、そしてGF/F紙を通して濾過した。濾過して取り出した固体をCHCl₃で洗浄し、濾液を真空で濃縮した。粗物質をSiO₂上のクロマトグラフィによって精製し、酢酸エチル中の1%~20%までの勾配の(MeOH中6%のNH₄OH)で溶離させた(3.24g)。

30

【0275】

【化65】

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (d, J = 7.7

Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 5H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85-6.79 (brd m, 1H), 5.11 (brd s, 2H), 4.76 (brd s, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.40-2.30 (brd m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.56 (s, 3H). MS APCI (+) m/z 566.2 (M+1)

が検出された。

50

【0276】

工程G：1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-アミンの調製：ベンジル1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート(3.95g、6.98mmol)および炭素上の20%のPd(OH)₂(2.94g、4.19mmol)をTHF:EtOH(1:1、86mL)中にスラリー状にし、この懸濁液を濃HCl(53滴)で処理した。反応物を水素雰囲気(バルーン)下に置き、室温で一晩攪拌した。反応物をMeOHで稀釈して、少量の沈殿した固体を溶解させた。触媒を濾過によって除去し、濾液を真空で濃縮した。残渣をMeOH中に再度溶解させ、MeOH(10mL)中の7NのNH₃の溶液で処理した。混合物を真空で再度濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、塩化メチレン中の1~20%までの(MeOH中の6%のNH₄OH)勾配で溶離させた(0.96g)。遊離の塩基(0.96g、2.2mmol)をMeOH(2mL)中に溶解させ、ジオキサン(4.5mL)中の4MのHClの溶液で処理した。混合物をMeOHから真空で4回濃縮した。残渣をMeOH(40mL)中に溶解させ、そしてEt₂O(1600mL)を含む攪拌フラスコに対して1滴ずつゆっくりと添加した。得られた懸濁液を30分間攪拌した。固体を濾過によって回収し、Et₂Oで洗浄し、そして窒素ガスの覆いの下で乾燥させると、所望の生成物が固体として得られた(0.91g)。

10

20

【0277】

【化66】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.62 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.63 (s, 3H). MS APCI (+) m/z 432.1 (M+1)

が検出された。

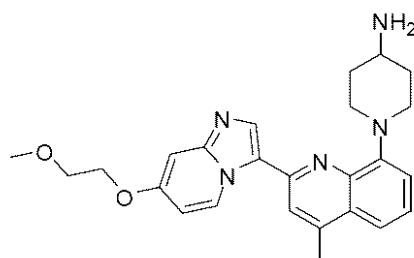
【0278】

30

(実施例31)

【0279】

【化67】



40

1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチルキノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミン

工程A：N-(2-プロモフェニル)-3-オキソブタノアミドの調製：2-プロモベンゼンアミン(10.00g、58.13mmol)およびエチル3-オキソブタノエート(14.72mL、116.3mmol)を100mLのフラスコの中に秤量し、加熱して一晩還流させた。反応物を冷却し、そして真空で濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(0~5%のMeOH/DCM勾配で溶離させた)と、所望の生成物が白色固体として得られた(2.7g、19%の収率)。MS APCI (-) m/z 254.0 および 255.9 (それぞれの同位体のM-1)が検出され

50

た。

【0280】

工程B：8-ブロモ-4-メチルキノリン-2(1H)-オンの調製：N-(2-ブロモフェニル)-3-オキソブタンアミド(2.0g、7.81mmol)を10mLの硫酸中に溶解させ、95になるように1時間加熱した。粗混合物を室温に冷却し、そして30mLの水の上に注いだ。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせて1つにした有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると、所望の生成物が固体として得られた(1.47g、79%の収率)。MS APCI(+)m/z 238.4および240.2(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0281】

工程C：2,8-ジブロモ-4-メチルキノリンの調製：8-ブロモ-4-メチルキノリン-2(1H)-オン(300mg、1.26mmol)を溶かしてオキシ臭化リン(3.411g、12.6mmol)とし、そして75から150までなだらかに加熱し、続いて、150で2時間加熱した。反応物を60に冷却し、その後、20mLの氷水に注ぐと、所望の生成物が沈殿として得られた。これを濾過によって回収した(320mg、84%の収率)。MS APCI(+)m/z 300.3、302.2、および304.2(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0282】

工程D：8-ブロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチルキノリンの調製：2,8-ジブロモ-4-メチルキノリン(300mg、0.99mmol)、7-(2-メトキシエトキシ)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(192mg、0.99mmol)、Pd(PPh₃)₄(57.6mg、0.050mmol)、K₂CO₃(276mg、2mmol)、およびPd(OAc)₂(11.2mg、0.050mmol)をジオキサン(3.99mL)および水(0.039mL)の中に秤量し、そして反応混合物を100になるように12時間加熱した。反応物を冷却し、その後、真空で濃縮し、そして残渣を1:1の酢酸エチル/MTBEと一緒に挽いて粉にした。母液をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(1~15%のMeOH/DCM勾配で溶離した)と、所望の生成物が固体として得られた(247mg、60.1%の収率)。MS APCI(+)m/z 412.2および414.2(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0283】

工程E：1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチルキノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメートの調製：8-ブロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチルキノリン(100mg、0.242mmol)、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(63mg、0.315mmol)、およびCs₂CO₃(79mg、0.242mmol)を5.0mLの反応バイアルの中に秤量し、そして2.0mLの無水トルエン中に懸濁した。溶液にアルゴンをバージし、続いて、Pd₂dba₃(11mg、0.012mmol)、Binaprac(15mg、0.024mmol)を添加した。反応物を95で約1.5日間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、Cellite(登録商標)プラグを通して濾過して触媒を除去した。粗反応物を真空で濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(1~10%のMeOH/DCM勾配で溶離した)と、所望の生成物が固体として得られた(79mg、61%)。MS APCI(+)m/z 532.2および533.3(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0284】

工程F：1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチルキノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製：トリフルオロ酢酸塩の調製：tert-ブチル1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-メチルキノリン-8-イル)ピペリ

10

20

30

40

50

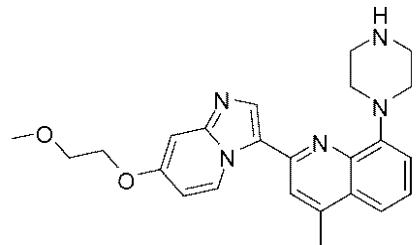
ジン - 4 - イルカルバメート (50 mg、0.094 mmol) を 25 mL のフラスコに秤量し、5.0 mL の DCM 中に溶解させ、続いて、TFA (0.725 mL、9.4 mol) を添加した。反応物を N₂ 下で 35 分間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を 10 mL の無水 Et₂O と一緒に挽いて粉にする。所望の生成物が黄色の固体として得られた (31 mg、60% の収率)。MS APCI (+) m/z 432.3 および 433.2 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。

【0285】

(実施例 32)

【0286】

【化68】



2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン

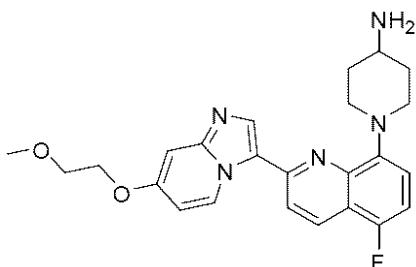
tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートを tert - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートの代わりに使用して、実施例 31 にしたがって調製した。MS APCI (+) m/z 418.4 (M + 1) が検出された。

【0287】

(実施例 33)

【0288】

【化69】



1 - (5 - フルオロ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

工程 A : 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルキノリンの調製 : 2 - プロモ - 5 - フルオロベンゼンアミン (15 g、78.94 mmol) を 100 mL のフラスコに秤量し、100 mL の 6 N の HCl 中に溶解させた。反応混合物を加熱して還流させ、続いて、1.0 mL の脱イオン水と混合した (E) - プト - 2 - エナール (6.87 mL、83 mol) を 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を 100 でさらに 35 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、50 mL の Et₂O を添加した。反応物を 5 分間攪拌し、続いて、分液漏斗によって Et₂O を除去した。ZnCl₂ (3.587 g、26 mmol) を水層に対して 2 部に分けて添加し、反応混合物を 30 分かけて 0 に冷却した。その後、水層を濃 NH₄OH を使用して pH 8.0 にした。次いで、水層を Et₂O で、その後、EtOAc で抽出した。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると、所望の生成物である 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルキノリン (18.1 g、95% の収率) が固体として得られた。

【0289】

10

20

30

40

50

工程 B : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 5 - フルオロキノリンの調製 : 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルキノリン (18.1 g、75.4 mmol) を 1000 mL のフラスコに秤量し、続いて、NaOAc (37.1 g、45.2 mmol) を添加した。固体を 500 mL の AcOH の中に懸濁し、そして反応物を 70 °C に加熱した。プロミン (11.6 mL、22.6 mmol) を、50 mL の AcOH 中の溶液として 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を 100 °C で 1 時間攪拌した。その後、反応物を、室温に冷却し、その後、700 cc の氷の上に注いだ。氷を完全に融解させ、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、そして高真空中で一晩乾燥させると、所望の生成物が得られた (27 g、90 %)。

10

【0290】

工程 C : 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートおよび 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸の調製 : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 5 - フルオロキノリン (25 g、63 mmol) を 1000 mL の 1 フラスコの中に秤量し、250 mL の EtOH 中に溶解させ、続いて、100 mL の 1 : 1 の EtOH / H₂O 中の硝酸銀 (34 g、201 mmol) を添加した。反応物を 1 時間加熱して還流させ、その後、中間の焼結フリットガラス製漏斗を通して熱いまま濾過すると、2169 mg の粉末が得られた。母液を真空で濃縮し、続いて抽出した (500 mL の EtOAc / 水)。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、エチル 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラート (9.3 g、99 % の収率) と 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸が得られた (8 g、94 % の収率)。

20

【0291】

工程 D : (8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノールの調製 : エチル 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラート (5.52 g、18.5 mmol) を 1000 mL のフラスコに秤量し、そして 400 mL の DCM 中に溶解させた。反応物を -78 °C に冷却し、続いて、DIBAL-H (49.4 mL、74.1 mmol) を 10 分間かけて 1 滴ずつ添加した。反応物を 2 時間攪拌し、室温に温めた。その後、反応を 10 mL の MeOH および 100 mL のロッシェル塩でクエンチし、続いて、一晩攪拌した。水層を EtOAc で抽出し、続いて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (20 ~ 50 % の EtOAc / Hex) と、所望の生成物が固体として得られた (2.25 g、24 % の収率)。MS APCI (+) m/z 256.1 (M + 1) が検出された。

30

【0292】

工程 E : 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルバルデヒドの調製 : (8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノール (1.85 g、7.22 mmol)、DMSO (8.20 mL、11.6 mmol)、およびトリエチルアミン (4.53 mL、32.5 mmol) を 100 mL のフラスコの中に秤量し、そして DCM / DMSO の 1 : 1 混合物中に溶解させ、続いて、0 °C に冷却した。ピリジン三酸化硫黄 (4.02 g、25.3 mmol) を添加し、そして反応物を 0 °C で 1 時間攪拌した。反応物を 50 mL の水に注ぎ、EtOAc で抽出した。その後、合わせて 1 つにした有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると、半固体が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィによって 10 ~ 40 % の EtOAc / ヘキサンで精製すると、8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルバルデヒドが得られた (1.71 g、93 % の収率)。

40

【0293】

工程 F : 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル) キノリンの調製 : (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (1.9 g、5.6 mmol) を 100 mL の 1 口丸底フラスコに秤量し、そして 40 mL の無水 THF 中に溶解させた。その後、反応物を 0 °C に冷却し、続いて、KOTBu (6.1 mL、6.1 mmol) を 1

50

滴ずつ添加した。反応物を室温で15分間攪拌し、続いて、8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド(1.3g、5.1mmol)を、10mLのTHF中の溶液として3分間かけて1滴ずつ添加すると、すぐに暗赤色/茶色の変化が起こった。反応物を室温で12時間攪拌した。反応物を真空中濃縮し、続いて、Et₂O、その後、酢酸エチルと一緒に挽いて粉にすると、所望の粗生成物が得られた。これをその後の工程に直接使用した。

【0294】

工程G：8-ブロモ-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製：8-ブロモ-5-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリン(2.4g、8.5mmol)を20mLのTHFおよび4mLの脱イオン水の溶液の中に溶解させた。N-ブロモスクシンイミド(1.59g、8.9mmol)を添加し、そして反応物を2時間攪拌した。4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(1.43g、8.51mmol)を添加し、そして反応物を10時間加熱して還流させた。粗反応混合物を真空中濃縮させると固体が得られた。これをEtOAcおよびEt₂Oを用いて、連続して挽いて粉にし、続いて、Et₂OとCH₂Cl₂の混合物と一緒に挽いて粉にすると、8-ブロモ-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(746mg、21%の収率)が固体として得られた。

【0295】

工程H：tert-ブチル1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメートの調製：8-ブロモ-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(291mg、0.70mmol)、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(182mg、0.91mmol)、およびCs₂CO₃(319mg、0.98mmol)を25mLの反応フラスコの中に秤量し、10.0mLの無水トルエン中に懸濁した。溶液にアルゴンをバージし、続いて、Pd₂dba₃(32mg、0.035mmol)およびBinaprac(31mg、0.05mmol)を添加した。反応物を95℃で24時間加熱した。反応物をGF紙を通して濾過し、濾液をDCMで洗浄し、そして真空中濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した(1~10%のMeOH/CH₂Cl₂)。得られた固体をEt₂Oと一緒に挽いて粉にしてBinap-(OH)を除去すると、所望の生成物(300mg、80%)が油として得られた。MS APCI(+)/z 536.2(M+1)が検出された。

【0296】

工程I：1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製：tert-ブチル1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメート(300mg、0.56mmol)を25mLのフラスコの中に秤量し、40.0mLのCH₂Cl₂中に溶解させ、続いて、TFA(4.3mL、56.0mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、その後、真空中濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(1~20%のMeOH/CH₂Cl₂)と、所望の生成物(30mg、12%)が固体として得られた。MS APCI(+)/z 436.2(M+1)が検出された。

【0297】

(実施例34)

【0298】

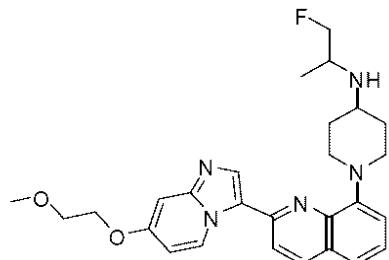
10

20

30

40

【化70】



N - (1 - フルオロプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン 10

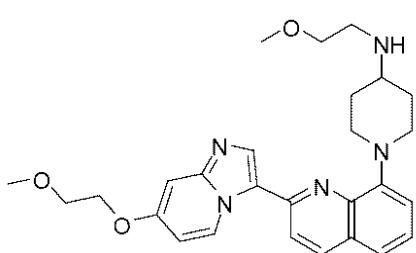
フルオロアセトン (3 . 2 m g 、 3 . 0 μ L 、 0 . 0 4 m m o l) を、 0 . 4 m l の 1 : 1 の M e O H : T H F 混合物中の 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 2 ; 22 . 6 m g 、 0 . 0 5 m m o l) およびトリエチルアミン (4 . 2 m g 、 5 . 8 μ L 、 0 . 0 4 m m o l) の溶液に対して注射器を介して添加した。反応混合物を室温、窒素雰囲気下で 3 時間攪拌した。テトラヒドロウ酸ナトリウム (3 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を添加し、そして反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を 5 m l の飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に懸濁し、そして得られた混合物を 10 m l のクロロホルムで抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮すると、油状の固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (10 % の M e O H - クロロホルムで溶離させた) と、表題化合物が得られた (5 . 9 m g 、 30 % の収率) 。 M S A P C I (+) m / z 478 . 2 (M + 1) が検出された。 20

【0299】

(実施例 35)

【0300】

【化71】



1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - アミン

工程 A : ベンジル 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製 : 10 m l の 1 : 1 の M e O H / T H F 混合物中の 2 - メトキシエタノアミン (0 . 2 4 1 g 、 3 . 2 2 m m o l) およびベンジル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシラート (0 . 5 0 0 g 、 2 . 1 4 m m o l) の溶液を、室温、窒素雰囲気下で 1 . 5 時間攪拌した。テトラヒドロウ酸ナトリウム (2 4 3 m g 、 6 . 4 2 m m o l) を添加し、そして得られた混合物を室温で 4 8 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (4 0 m l) で注意しながら稀釈し、 D C M および E t O A c で徹底的に抽出した。合わせて 1 つにした有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると油が得られた (0 . 5 6 g 、 8 9 % の収率) 。これを次の工程に直接使用した。 40

【0301】

工程 B : N - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 4 - アミンの調製 : 無水エタノール (6 m l) 中のベンジル 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシ

ラート(0.56 g、1.9 mmol)の溶液を、窒素雰囲気下でPd/C(10%wt、0.204 g)で処理した。反応フラスコに水素をフラッシュした。反応混合物を室温、水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、そしてパッド上に残っている固体を30 mlのエタノールでリーンした。合わせて1つにした濾液を濃縮し、そして残渣をクロロホルム中に溶解させ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると油が得られた(0.195 g、64%の収率)。これを次の工程に直接使用した。

【0302】

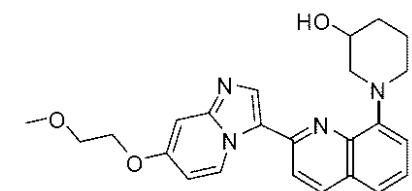
工程C: 1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-N-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミンの調製: 8-ブロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンから、実施例1(工程E)の手順にしたがって、N-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミンをtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに使用して調製した。MS/APCI(+)m/z 476.2(M+1)が検出された。

【0303】

(実施例36)

【0304】

【化72】



1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-3-オール

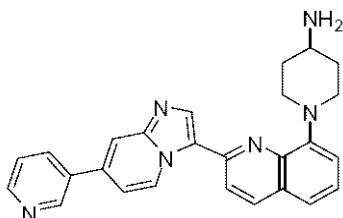
無水トルエン(3 ml)中の炭酸セシウム(123 mg、0.38 mmol)、ピペリジン-3-オール(15.2 mg、0.15 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(3.5 mg、0.0038 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(4.7 mg、0.0075 mmol)、および8-ブロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(30.0 mg、0.075 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で徹底的に脱気し、その後、100℃で16時間加熱した。反応混合物を水(20 ml)の中に注ぎ、そして得られた混合物をクロロホルムとEtOAcで抽出した。合わせて1つにした有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると固体が得られた。粗生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィし、MeOH-クロロホルムで溶離させると、10.3 mgの表題化合物(10.3 mg、33%)が固体として得られた。MS/APCI(+)m/z 419.3(M+1)が検出された。

【0305】

(実施例37)

【0306】

【化73】



10

20

30

40

50

1 - (2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

工程 A : 7 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの調製：無水エタノール (9 . 5 m l) 中の 4 - ブロモピリジン - 2 - アミン (1 . 0 0 g , 5 . 7 8 mm o l) および 2 - クロロアセトアルデヒド (5 0 % w t の水溶液、 1 . 8 3 m l , 1 4 . 4 5 mm o l) の溶液を 1 2 時間還流させ、その後、室温になるように一晩冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) 中に注意しながら再懸濁した。得られた混合物を D C M と E t O A c で徹底的に抽出し、合わせて 1 つにした有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮すると、 1 . 3 1 g の固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (3 % の M e O H - クロロホルムで溶離させた) と、所望の化合物が得られた (0 . 8 0 8 g , 7 1 % の収率) 。 M S A P C I (+) m / z 1 9 7 . 1 および 1 9 9 . 1 (それぞれの同位体について M + 1) が検出された。

【 0 3 0 7 】

工程 B : 7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの調製 : 6 . 5 m l の 1 : 1 : 4 . 5 の水 : ジメチルホルムアミド : アセトニトリル混合物中の炭酸カリウム (0 . 3 5 1 g , 2 . 5 4 mm o l) 、ボロン酸ピリジン - 3 - イル (6 8 . 6 m g , 0 . 5 5 8 mm o l) 、 7 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (0 . 1 0 0 g , 0 . 5 0 8 mm o l) 、およびテトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) (2 9 . 3 m g , 0 . 0 2 5 mm o l) の懸濁液を窒素雰囲気下で徹底的に脱気し、 6 0

で 1 8 時間加熱した。反応混合物を水 (5 0 m l) の中に注ぎ、ジクロロメタンと E t O A c で抽出した。合わせて 1 つにした有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮すると固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (6 % の M e O H - クロロホルムで溶離させた) と、所望の化合物が得られた (7 4 . 1 m g , 7 5 % の収率) 。 M S A P C I (+) m / z 1 9 6 . 3 (M + 1) が検出された。

【 0 3 0 8 】

工程 C : 8 - ブロモ - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製 : 3 . 0 3 m l の 1 0 0 : 1 のジオキサン : 水混合物中の炭酸カリウム (1 9 8 m g , 1 . 4 3 mm o l) 、酢酸パラジウム (I I) (8 . 1 m g , 0 . 0 3 6 mm o l) 、テトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (4 1 . 4 m g , 0 . 0 3 6 mm o l) 、 2 , 8 - ジブロモキノリン (2 0 6 m g , 0 . 7 1 7 m m o l) 、および 7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (1 4 0 m g , 0 . 7 1 7 mm o l) の懸濁液を窒素雰囲気下で脱気した。反応混合物を 1 0 0 で 1 7 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、少量の D C M 中に再度懸濁させ、そして沈殿を、中程度の孔サイズの焼結ガラスフィルターを通した吸引濾過によって単離した。沈殿を水で十分に洗浄し、少量の冷クロロホルムと M e O H でリーンし、そして高真空中で乾燥させると、所望の化合物が得られた (0 . 1 3 0 g , 4 5 % の収率) 。 M S A P C I (+) m / z 4 0 1 . 5 および 4 0 3 . 4 (各同位体についての M + 1) が検出された。

【 0 3 0 9 】

工程 D : t e r t - ブチル 1 - (2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製 : 実施例 3 の手順にしたがって、 t e r t - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートをピペリジン - 3 - オールの代わりに、そして 8 - ブロモ - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンを 8 - ブロモ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの代わりに使用して調製した。 M S A P C I (+) m / z 5 2 1 . 1 (M + 1) が検出された。

【 0 3 1 0 】

10

20

30

40

50

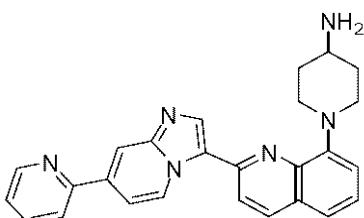
工程 E : 1 - (2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミンの調製 : 3 m l のクロロホルム : D C M の 1 : 2 混合物中の t e r t - ブチル 1 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバメート (4 6 . 3 m g , 0 . 0 8 9 m m o l) の溶液を、室温でトリフルオロ酢酸 (0 . 3 7 g , 3 . 2 4 m m o l) で処理した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、そして濃縮して乾燥させると固体が得られた。この固体を、M e O H 溶液中の 7 N のアンモニアを含む少量のクロロホルム中に溶解させ、得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (1 0 % の M e O H - クロロホルム、その後、7 % の M e O H (3 % の 7 N N H ₃ を含む) / M e O H - クロロホルムで溶離させた) と、表題化合物が得られた (2 6 . 8 m g , 7 2 % の収率) 。 M S A P C I (+) m / z 4 2 1 . 2 (M + 1) が検出された。
10

【 0 3 1 1 】

(実施例 3 8)

【 0 3 1 2 】

【 化 7 4 】



20

1 - (2 - (7 - (ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

工程 A : 7 - (ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの調製 : 無水 D M F (5 m l) 中の 7 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (0 . 1 0 0 g , 0 . 5 0 8 m m o l) 、トリ - o - トリルホスフィン、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (4 7 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) 、および 2 - トリ - n - ブチルスタンニルピリジン (0 . 2 3 4 g , 0 . 5 0 8 m m o l) の溶液を、室温、窒素雰囲気下でトリエチルアミン (6 5 m g , 0 . 6 5 m m o l) と混合した。反応混合物を 1 0 0 °C で 1 7 時間加熱した。その後、反応混合物を冷却し、水の中に注ぎ (4 0 m l) 、そして D C M 、エーテル、および E t O A c で抽出した。合わせて 1 つにした有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮すると固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (5 % の M e O H - D C M で溶離させた) と、所望の化合物が得られた (3 8 . 4 m g , 3 9 % の収率) 。 M S A P C I (+) m / z 1 9 6 . 3 (M + 1) が検出された。
30

30

【 0 3 1 3 】

工程 B ~ D : 1 - (2 - (7 - (ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミンの調製 : 実施例 3 7 の手順にしたがって、7 - (ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンを 7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの代わりに使用して調製した。 M S A P C I (+) m / z 4 2 1 . 2 (M + 1) が検出された。
40

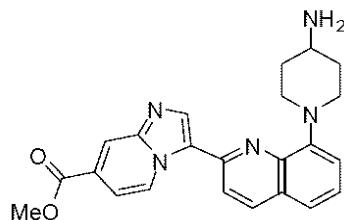
40

【 0 3 1 4 】

(実施例 3 9)

【 0 3 1 5 】

【化75】



メチル 3 - (8 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラート 10

工程 A : メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラートの調製 : 実施例 37 、工程 A にしたがって、メチル 2 - アミノイソニコチナートを 4 - プロモピリジン - 2 - アミンの代わりに使用して調製した。 MS APCI (+) m/z 177.2 (M + 1) が検出された。

【0316】

工程 B : メチル 3 - (8 - プロモキノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラートの調製 : 実施例 37 、工程 C にしたがって、メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラートを 7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの代わりに使用して調製した。 MS APCI (+) m/z 382.4 および 384.3 (各同位体についての M + 1) が検出された。 20

【0317】

工程 C : メチル 3 - (8 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラートの調製 : 実施例 37 、工程 D にしたがって、メチル 3 - (8 - プロモキノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラートを 8 - プロモ - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの代わりに使用して調製した。 MS APCI (+) m/z 502.1 (M + 1) が検出された。

【0318】

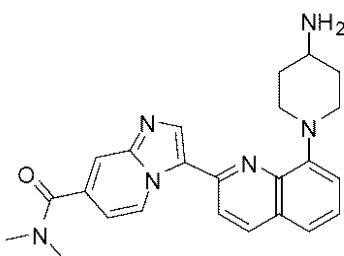
工程 D : メチル 3 - (8 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラートの調製 : 実施例 37 、工程 E にしたがって、メチル 3 - (8 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラートを t e r t - ブチル 1 - (2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバメートの代わりに使用して調製した。 MS APCI (+) m/z 402.2 (M + 1) が検出された。 30

【0319】

(実施例 40)

【0320】

【化76】



3 - (8 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) - N , N - ディメ 50

チルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミド

工程 A : 3 - (8 - ブロモキノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボン酸塩酸塩の調製 : 4 . 5 m l の T H F : M e O H の 8 : 1 混合物中のメチル 3 - (8 - ブロモキノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキシラート (1 5 2 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の溶液を水酸化リチウム水溶液 (0 . 8 0 m l 、 1 . 0 M 、 0 . 8 0 m m o l) で処理した。反応混合物を室温で 2 1 時間攪拌し、濃縮して乾燥させ、その後、過剰の 2 . 0 M の H C l - エーテル中に再度懸濁した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた物質を真空下で一晩乾燥させると、表題化合物 (2 当量の L i C l の存在を考慮して、 1 9 7 m g 、 定量的収率) が粉末として得られた。 M S E S I (+) m / z 3 6 8 . 3 および 3 7 0 . 3 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。

10

【 0 3 2 1 】

工程 B : 3 - (8 - ブロモキノリン - 2 - イル) - N , N - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミドの調製 : 無水 D C M (3 m l) 中の 3 - (8 - ブロモキノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボン酸塩酸塩 (不純物として 2 当量の L i C l を含む、 1 0 0 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l) およびジメチルアミン (1 8 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の懸濁液を、 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (9 5 . 8 m g 、 0 . 7 4 m m o l) と H A T U (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) で連続して処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 m L) を反応物に添加し、得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (8 % の M e O H - クロロホルムで溶離させた) と、所望の化合物 (4 6 m g 、 4 7 % の収率) が固体として得られた。 M S A P C I (+) m / z 3 9 5 . 4 および 3 9 7 . 3 (各同位体についての M + 1) が検出された。

20

【 0 3 2 2 】

工程 C ~ D : 3 - (8 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) - N , N - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミドの調製 : 所望の化合物を、 3 - (8 - ブロモキノリン - 2 - イル) - N , N - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミドから、実施例 3 7 の工程 D および E に記載した手順にしたがって調製した。 M S A P C I (+) m / z 4 1 5 . 2 (M + 1) が検出された。

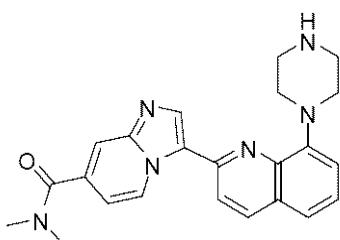
30

【 0 3 2 3 】

(実施例 4 1)

【 0 3 2 4 】

【 化 7 7 】



40

N , N - ジメチル - 3 - (8 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - カルボキサミド

実施例 4 0 の手順にしたがって、 t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラートを t e r t - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートの代わりに使用して調製した。 M S A P C I (+) m / z 4 0 1 . 4 (M + 1) が検出された。

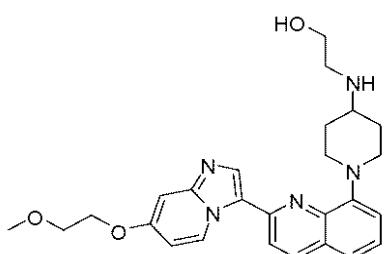
【 0 3 2 5 】

(実施例 4 2)

50

【0326】

【化78】



10

2 - (1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) エタノール

工程 A : 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オンの調製 : 8 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン [実施例 1 、工程 E にしたがつて、 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルトリフルオロメタンスルホネートと 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンから調製した] を 1 : 1 の T H F - E t O H 混合物中に溶解させ、そして濃 H C l 水溶液で室温で処理した。反応混合物を室温で 9 日間攪拌し、その後、過剰量の重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン、クロロホルム、および酢酸エチルで徹底的に抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し (3 % の M e O H - クロロホルムで溶離させた) 、そして主要なバンドを単離すると、 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールと表題化合物を含む固体 (121 m g) が得られた。 M S A P C I (+) m / z 417 . 3 (M + 1) が検出された。この生成物の混合物をそれ以上精製することなくその後の反応工程で使用した。

20

【0327】

工程 B : 2 - (1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) エタノール : 2 - アミノエタノール (6 m g 、 0 . 1 m m o l) と 1 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オン (20 m g 、 0 . 05 m m o l) の混合物を 0 . 5 m l の 1 : 1 の M e O H / T H F 混合物中に溶解させた。反応混合物を室温、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。テトラヒドロホウ酸ナトリウム (10 m g 、 0 . 26 m m o l) を添加し、そして反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を 5 m l の飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、そしてそれぞれ 10 m L のジクロロメタン、クロロホルム、および酢酸エチルで抽出した。合わせて 1 つにした有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (10 % の M e O H - クロロホルムで溶離させた) と表題化合物が得られた (0 . 4 m g 、 1 . 8 % の収率) 。 M S A P C I (+) m / z 462 . 2 (M + 1) が検出された。

30

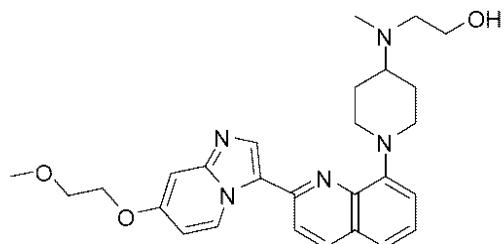
【0328】

(実施例 43)

【0329】

40

【化79】



2 - ((1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) エタノール
10

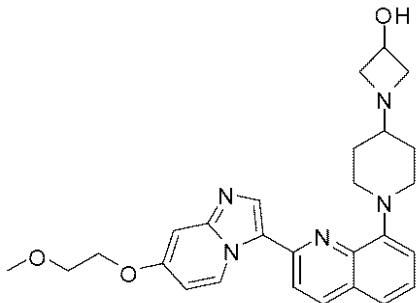
実施例 4 2 にしたがって、2 - (メチルアミノ) エタノールを 2 - アミノエタノールの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 476.2 (M + 1) が検出された。

【0330】

(実施例 4 4)

【0331】

【化80】



1 - ((1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール
20

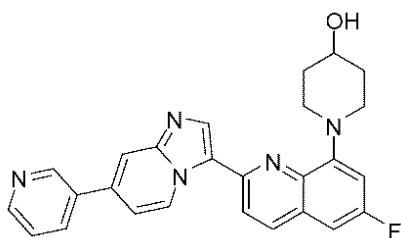
アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (10.5 mg, 0.10 mmol) と 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オン (実施例 4 2; 20 mg, 0.05 mmol) の混合物を 0.5 ml の 1 : 1 の MeOH : THF 混合物中に溶解させた。反応混合物を N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (13 mg, 0.10 mmol) で処理し、そして室温、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。テトラヒドロホウ酸ナトリウム (10 mg, 0.26 mmol) を添加し、そして反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を 5 ml の飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、そしてそれぞれ 10 ml のジクロロメタン、クロロホルム、および酢酸エチルで抽出した。合わせて 1 つにした有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると固体が得られた。この固体をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (10 % の MeOH - クロロホルムで溶離させた) と表題化合物が得られた (5.0 mg, 15 % の収率)。MS APCI (+) m/z 474.3 (M + 1) が検出された。
40

【0332】

(実施例 4 5)

【0333】

【化 8 1】



1 - (6 - フルオロ - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オール

工程 A : 3 , 4 ' - ビピリジン - 2 ' - アミンの調製 : ネジ式の蓋のついた反応容器に 10
4 - ブロモピリジン - 2 - アミン (2 . 5 1 g 、 1 4 . 5 m m o l) 、 ピリジン - 3 - イルボロン酸 (2 . 6 7 g 、 2 1 . 8 m m o l) 、 ナトリウム 2 ' - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 , 6 - ジメトキシビフェニル 3 - スルホネート (0 . 1 4 9 g 、 0 . 2 9 0 m m o l) 、 ジアセトキシパラジウム (0 . 0 3 2 6 g 、 0 . 1 4 5 m m o l) 、 および K₂CO₃ (6 . 0 2 g 、 4 3 . 5 m m o l) を充填した。隔壁を取り付け、容器を真空にし、そして Ar を 3 回満たした。別のフラスコに 3 0 mL の H₂O を充填した。このフラスコを真空下で 1 0 分間脱気した。脱気した H₂O を、その後反応容器に添加し、その後、これに Ar をフラッシュし、蓋を閉めた。1 0 0 °C に加熱し、1 2 時間攪拌した。室温に冷却し、EtOAc (3 × 6 0 mL) で抽出した。合わせて 1 つにし、フラッシュクロマトグラフィによって精製する (2 0 : 1 の EtOAc / MeOH) と、最終産物が得られた。

【0334】

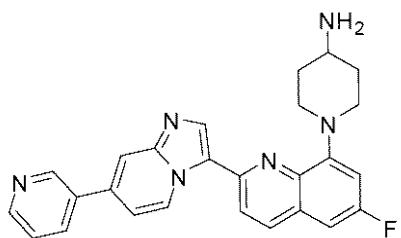
工程 B : 1 - (6 - フルオロ - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オールの調製 : 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミンを 3 , 4 ' - ビピリジン - 2 ' - アミンに代え、そして t e r t - プチルピペリジン - 4 - イルカルバメートをピペリジン - 4 - オールに代えて、実施例 2 6 に記載したように調製した。MS APCI (+) m/z 440 . 3 (M + 1) が検出された。

【0335】

(実施例 4 6)

【0336】

【化 8 2】



1 - (6 - フルオロ - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

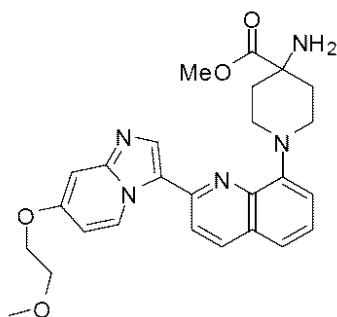
4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミンを 3 , 4 ' - ビピリジン - 2 ' - アミンにおき代えて、実施例 2 6 に記載したように調製した。MS APCI (+) m/z 439 . 2 (M + 1) が検出された。

【0337】

(実施例 4 7)

【0338】

【化 8 3】



10

メチル 4 - アミノ - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシラート

工程 A : メチル 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキシラートの調製 : 1 - t e r t - ブチル 4 - メチル 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシラートから、実施例 1、工程 F の手順にしたがって調製した。

【0 3 3 9】

工程 B : メチル 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシラートの調製 : 実施例 27 にしたがって、メチル 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキシラートをベンジル (シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルカルバメートの代わりに使用して調製した。MS APC I (+) m / z 610.3 (M + 1) が検出された。

20

【0 3 4 0】

工程 C : メチル 4 - アミノ - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシラートの調製 : Cbz 基を、実施例 27、工程 E の手順にしたがって除去した。MS APC I (+) m / z 476.2 (M + 1) が検出された。

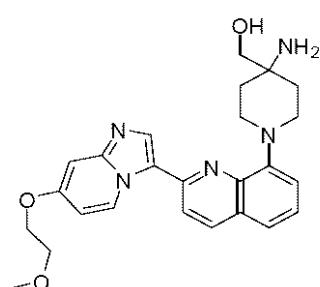
【0 3 4 1】

(実施例 48)

30

【0 3 4 2】

【化 8 4】



40

(4 - アミノ - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール

LiAlH₄ (0 . 78 ml 、 0 . 78 mmol) を、 THF 中のメチル 4 - アミノ - 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシラート (実施例 47 ; 0 . 185 g 、 0 . 389 mmol) の溶液に対して添加した。反応物を 0 °C に冷却し、氷浴を除去し、反応物を 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 : 1 の硫酸ナトリウム十水和物 / セライト混合物で処理した。クロロホルムを添加し、そして混合物を濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、 66 mg の所望の生成物が得られた。MS APC I (+) m / z 448.2 (M + 1) が検出された。

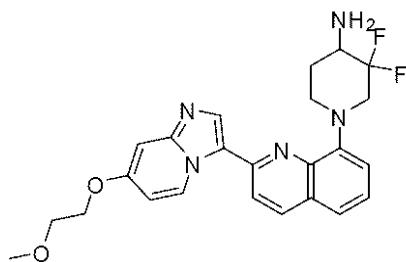
50

【0343】

(実施例49)

【0344】

【化85】



10

3,3-ジフルオロ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミン

1.2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネートの調製

工程1A: 8-(ベンジルオキシ)キノリン-2-オールの調製: 500mLのフラスコに、キノリン-2,8-ジオール(20.0g, 124.1mmol)、K₂CO₃(17.15g, 124.1mmol)、臭化ベンジル(14.76mL, 124.1mmol)、およびDMF(124.1mL, 124.1mmol)を添加した。混合物を65になるように一晩加熱し、その後、1000mLの水の中に注ぎ、5時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、1000mLのジエチルエーテルで洗浄すると、26.5g(85%の収率)の所望の生成物が得られた。

20

【0345】

工程1B: 8-(ベンジルオキシ)-2-クロロキノリンの調製: 500mLのフラスコに、8-(ベンジルオキシ)キノリン-2-オール(26.5g, 105mmol)とDCE(105mL, 105mmol)を充填した。塩化オキサリル(18.4mL, 211mmol)を1滴ずつ添加し、その後、2~3滴のDMF(0.5mL, 105mmol)を添加した。反応物を85になるように一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、そして濃縮すると油が得られた。DCM(300mL)をこの油に対して添加し、有機層を300mLの飽和NaHCO₃で洗浄した。層を分離させ、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると油が得られた。残渣をトルエンから結晶化させると、28.4gの所望の生成物が得られた。(定量的収率)

30

工程1C: 8-(ベンジルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: 8-(ベンジルオキシ)-2-クロロキノリン(5.0g, 18.5mmol)、7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(3.56g, 18.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.07g, 0.927mmol)、K₂CO₃(5.12g, 37.1mmol)、およびPd(OAc)₂(0.208g, 0.927mmol)を、ジオキサン(74.1mL, 18.5mmol)および水(0.735mL, 40.8mmol)に対して添加し、そして100になるように、窒素下で一晩加熱した。その後、反応物をDCMで稀釈し、炭素(5g)を加えた。反応混合物を濾過し、濾液を1:1のEtOAc/MTBE(30mL)と一緒に挽いて粉にした。得られた固体を5時間攪拌し、その後、ろ過すると所望の生成物が固体として単離された(5.4g, 69%の収率)。

40

【0346】

工程1D: 2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オールの調製: 8-(ベンジルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(5.0g, 11.75mmol)をMeOH(117.5mL)中でスラリー状にした。ギ酸アンモニウム(7.410g, 117.5mmol)とPd(OH)₂/C(0.8252g, 0

50

.5876 mmol)を添加した。反応物を、TLC(100%の酢酸エチル)により反応を完了させるまで、2時間加熱して還流させた。反応混合物を20℃に冷却し、ギ酸を、固体が溶液となるまでスラリーに対して添加した。溶液を濾過し、そしてメタノール中10%ギ酸100mLで洗浄した。濾液を濃縮すると油が得られた。この油をメタノール中の過剰のNH₃に対して添加し、得られた固体を濃縮して乾燥させた。水を添加し、そして固体を1時間攪拌した(pHは6.5~7.0であった)。溶液を濾過し、そして固体をトルエン中にとり、濃縮して乾燥させた。固体を真空下で12時間乾燥させると、3.8gが得られた(96%の収率)。

【0347】

工程1E: 2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネートの調製: 2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール(40g、119mmol)、トリエチルアミン(33.3ml、238mmol)、およびDMF(300ml)の溶液に対して、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホニアミド(136.4g、381.6mmol)を添加した。得られた溶液を24時間攪拌した。固体を濾過し、エーテルで洗浄すると所望の生成物が得られた(41.2g、74%の収率)。

【0348】

【化86】

¹H NMR (DMSO-d6) 10.16 (1H, d J 6.8 Hz), 8.65 (1H, s), 8.51 (1H, d, J 8.6Hz), 8.30 (1H, d, J 8.6Hz), 8.08 (1H, d, J 8.0), 7.87 (1H, d, J 7.6), 7.64 (1H, m), 7.24(1H, s), 6.81 (1H, m), 4.29 (2H, M), 3.73 (2H, M), 3.34 (3H, s).

2.3, 3-ジフルオロ-1-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製

工程2A: 1-ベンジル-3,3-ジフルオロピペリジン-4,4-ジオールの調製: エチル1-ベンジル-5,5-ジフルオロ-4-オキソピペリジン-3-カルボキシラート(2.00g、6.73mmol)[Bezencon, O.ら、; WO2005/040120]を3NのHCl(20mL)中に溶解させ、20時間加熱して還流させた。反応物を冷却し、固体のNaHCO₃を添加してpH8に調整し、溶液をEt₂Oで抽出した。合わせて1つにした有機相を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると固体が得られた(1.54g)。MS/APCI(+)m/z 244.0(M+1)が検出された。

【0349】

工程2B: tert-ブチル4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシラートの調製: 1-ベンジル-3,3-ジフルオロピペリジン-4,4-ジオール(0.34g、1.42mmol)を95%のEtOH(7mL)中に溶解させ、ジ-tert-ブチルジカルボネート(0.62g、2.8mmol)と炭素上の10%のパラジウム(Degussa type、35mg)で処理した。反応物を水素のバルーン下に置き、2時間攪拌した。反応混合物をナイロン膜(45μM)を通して濾過し、エタノールで洗浄し、そして真空で濃縮して油とした。tert-ブチル3,3-ジフルオロ-4,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートを精製することなく先の工程を行った。tert-ブチル3,3-ジフルオロ-4,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(0.100g、0.394mmol)を塩化メチレン(1.2mL)中に溶解させ、ベンジルアミン(0.063g、0.59mmol)とNaBH(OAc)₃(0.167g、0.789mmol)で処理した。混合物を室温で16時間攪拌し、反応物を3NのHClで酸性化させ、そして20分間攪拌し、固体のNaHCO₃でpH8になるように中和し、その後、分離させた。水層を塩化メチレンで洗浄し、そして合わせて1つにした有機層を6%のNaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が得られた(210mg)

10

20

30

40

50

)。

【0350】

工程2C : N - ベンジル - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - アミンの調製 : t e r t - ブチル4 - (ベンジルアミノ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボキシラート (0 . 18 g、0 . 56 mmol) を MeOH (1 mL) 中に溶解させ、そして0に冷却し、その後、ジオキサン (2 . 11 mL、8 . 46 mmol) 中の4MのHClで処理した。反応混合物を0で数分間攪拌し、その後、室温に温め、4時間攪拌した。混合物をMeOHから真空で3回濃縮し、固体を塩化メチレン (2 mL) と1NのNaOH (2 mL) の混合物の中に再度溶解させ、その後20分間攪拌した。有機層を分離し、そして水相を塩化メチレンで2回洗浄した。合わせて1つにした有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が得られた (71 . 7 mg)。MS APCI (+) m/z 227 . 1 (M + 1) が検出された。
10

【0351】

工程2D : N - ベンジル - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミンの調製 : N - ベンジル - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - アミン (0 . 071 g、0 . 31 mmol) を、2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルトリフルオロメタンスルホネート (工程1A ~ 1E; 0 . 113 g、0 . 243 mmol) 、微粉化Cs₂CO₃ (0 . 111 g、0 . 341 mmol) 、BINAP - ラセミ化合物 (0 . 0151 g、0 . 0243 mmol) 、およびPd₂dba₃ (0 . 011 g、0 . 012 mmol) と混合した。混合物をトルエン (1 . 5 mL) で処理し、アルゴンで脱気し、そして16時間加熱して還流させた。反応物を冷却し、CHCl₃で稀釀し、そしてそのままシリカゲルカラムにアプライした。カラムを1 ~ 20%までの(MeOH中の6%のNH₄OH) / 酢酸エチル (130 mg) 勾配を用いて溶離させた。MS APCI (+) m/z 544 . 2 (M + 1) が検出された。
20

【0352】

工程2E : 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミンの調製 : N - ベンジル - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (0 . 035 g、0 . 064 mmol) を炭素上の20%のPd(OH)₂ (0 . 009 g、0 . 064 mmol) およびギ酸アンモニウム (0 . 406 g、6 . 43 mmol) で処理し、その後、95%のEtOH (2 . 1 mL) 中でスラリーとした。反応混合物を密閉し、80になるように16時間加熱した。その後、反応物を冷却し、CHCl₃および水で稀釀した。溶液をナイロン膜 (0 . 45 μm) を通して濾過した。層を分離させ、その後、有機層を水で洗浄し、続いて、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮して固体とした。この物質をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、MeOH / 酢酸エチル中の6%のNH₄OHの混合物で溶離させると、所望の生成物が固体として得られた (5 . 9 mg)。
30

【0353】

【化87】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.22-3.08 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.22-1.92 (m, 2H). MS APCI (+) m/z 454.3 (M+1)

が検出された。

【0354】

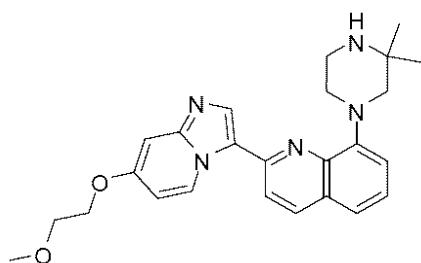
50

20

30

40

(実施例 50)
 【0355】
 【化88】



10

8 - (3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンビス - ヒドロクロリド

工程 A : t e r t - ブチル 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの調製 : 実施例 27 の方法にしたがって、 t e r t - ブチル 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシラートをベンジルシス - 4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。 M S A P C I (+) m / z 532.1 (M + 1) が検出された。

【0356】

工程 B : 8 - (3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製 : t e r t - ブチル 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - 2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (0 . 037 g , 0 . 070 mmol) を M e O H (0 . 5 mL) 中に溶解させ、 0 ℃ に冷却し、そしてジオキサン (0 . 44 mL , 1 . 7 mmol) 中の 4 M の H C l で処理した。溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応物を 0 ℃ に冷却し、そして真空で濃縮した。残渣を M e O H 中に懸濁し、 3 回濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、 1 ~ 20 %までの (M e O H 中の 6 %の N H 4 O H) / 酢酸エチル勾配で溶離させた。所望の生成物を M e O H 中に溶解させ、ジオキサン (0 . 5 mL) 中の 4 M の H C l で処理した。混合物を真空で濃縮し、溶解させ、 M e O H から 3 回濃縮した。塩を M e O H (0 . 2 mL) 中に溶解させ、その後、 E t 2 O (20 mL) の中に 1 滴ずつ添加した。得られた固体を濾過し、 E t 2 O で洗浄し、そして窒素ガス下で乾燥させると固体が得られた (11 . 4 g) 。

【0357】

【化89】

¹H NMR (400 MHz,

C D 3 O D) δ 10.47 (d , J = 7.7 Hz , 1H) , 8.69 (s , 1H) , 8.47 (d , J = 8.7 Hz , 1H) , 8.07 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 7.72 (d , 1H) , 7.62 (t , J = 7.4 Hz , 1H) , 7.48-7.41 (m , 2H) , 7.32-7.28 (m , 1H) , 4.47-4.43 (m , 2H) , 3.88-3.85 (m , 2H) , 3.61-3.53 (m , 1H) , 3.53-3.47 (m , 2H) , 3.45 (s , 3H) , 3.39-3.36 (m , 2H) , 1.65 (s , 6H) . M S A P C I (+) m / z 432.2 (M + 1)

20

30

30

が検出された。

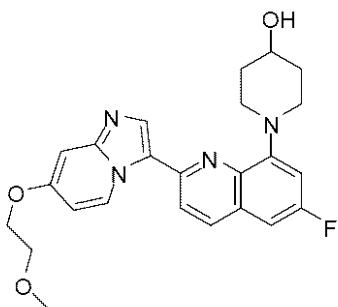
【0358】

(実施例 51)

【0359】

40

【化90】



10

1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-オール

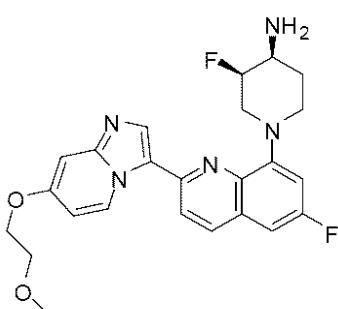
実施例26の手順にしたがって、ピペリジン-4-オールをtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに使用して調製した。APCI(+)m/z 437.3(M+1)が検出された。

【0360】

(実施例52)

【0361】

【化91】



20

(シス)-3-(6-フルオロ-1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミン

30

実施例27にしたがって、8-ブロモ-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンを2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに使用して調製した。APCI(+)m/z 454.2(M+1)が検出された。

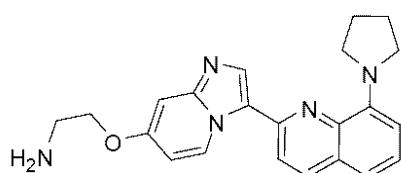
【0362】

(実施例53)

【0363】

【化92】

40



2-(3-(8-(ピロリジン-1-イル)キノリン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)エタノアミン

工程A：2-(2-(3-(8-(ピロリジン-1-イル)キノリン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製：実施例1の手順にしたがって、2-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン

50

- 1 , 3 - ディオノンを 2 - メトキシエタノールの代わりに、そしてピロリジンを t e r t - プチルピペラジン - 1 - カルボキシラートの代わりに使用して調製した。

【0364】

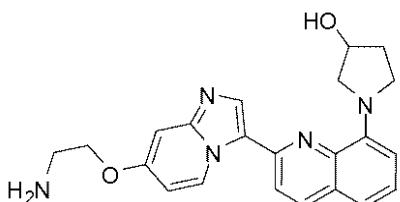
工程 B : 2 - (3 - (8 - (ピロリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) エタンアミンの調製 : E t O H (3 m L) 中の 2 - (2 - (3 - (8 - (ピロリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) エチル) イソインドリン - 1 , 3 - ディオノン (6.0 m g , 0 . 12 mm o l) に対して、メチルヒドラジン (2.7 m g , 0 . 60 mm o l) を添加した。反応物を 3 時間加熱して還流させ、その後、冷却し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製する (10 : 1 : 0 . 1 の D C M / M e O H / N H ₄ O H) と所望の生成物が得られた (1.8 m g) 。 A P C I (+) m / z 374 . 1 (M + 1) が検出された。
10

【0365】

(実施例 54)

【0366】

【化93】



1 - (2 - (7 - (2 - アミノエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピロリジン - 3 - オール

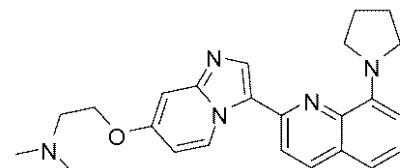
実施例 53 の手順にしたがって、ピロリジン - 3 - オールをピロリジンの代わりに使用して調製した。 A P C I (+) m / z 390 . 1 (M + 1) が検出された。

【0367】

(実施例 55)

【0368】

【化94】



N , N - デミチル - 2 - (3 - (8 - (ピロリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) エタンアミン

M e O H / D C M (1 m l / 1 m l) 中の 2 - (3 - (8 - (ピロリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) エタンアミン (実施例 53 ; 1.0 m g , 0 . 027 mm o l) に対して、H C H O (8 . 0 m g , 0 . 27 mm o l) と N a (O A c) ₃ B H (1.7 m g , 0 . 080 mm o l) を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、その後、濃縮し、そして飽和 N a H C O ₃ (5 m l) と D C M (1.0 m l) で稀釀した。水層を D C M で抽出し、そして合わせて 1 つにした有機層を乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製する (10 : 1 : 0 . 1 の D C M / M e O H / N H ₄ O H) と最終生成物が得られた (6 m g , 5.6 %) 。 A P C I (+) m / z 402 . 1 (M + 1) が検出された。
40

【0369】

(実施例 56)

【0370】

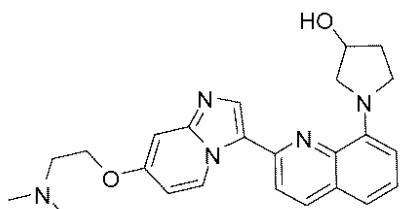
10

20

30

40

【化95】



1 - (2 - (7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピロリジン - 3 - オール

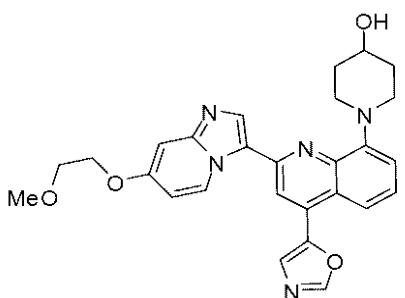
実施例 55 の手順にしたがって調製した。A P C I (+) m / z 418.1 (M + 1) 10
) が検出された。

【0371】

(実施例 57)

【0372】

【化96】



1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オール

1. *t* e r t - ブチル 2 - エチニル - 6 - メトキシフェニルカルバメートの調製

工程 1 A : *t* e r t - ブチル 2 - ヨード - 6 - メトキシフェニルカルバメートの調製 : - 20 の d r y E t₂O (1 0 0 m L) 中の *t* e r t - ブチル 2 - メトキシフェニルカルバメート (2 4 . 1 g, 1 0 8 m m o l) に対して、*t* e r t - ブチルリチウム (1 4 0 m l, 2 3 7 m m o l) を 1 滴ずつ添加した。透明な溶液が添加の終了時には濁った状態に変わった。反応物を - 2 0 で 3 時間攪拌し、その後、- 1 0 0 になるように液体の N₂ / E t₂O 浴を用いて冷却した。E t₂O (2 5 0 m L) 中のヨウ素 (2 7 . 4 g, 1 0 8 m m o l) をこの溶液に対して添加した。I₂ の添加後、反応物を一晩かけてゆっくりと室温に温めた。その後、Na₂S₂O₃ (飽和、 2 0 0 m L) を反応混合物に対して添加し、相を分離させた。水相を E t₂O で抽出し、そして合わせて 1 つにした有機層を乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、そして濃縮した。D C M (5 0 m L) を添加し、続いて、ヘキサン (2 0 0 m L) を添加した。溶液を濃縮して D C M を除去した。生成物を細かく碎き、濾過によって回収し、ヘキサン (1 0 0 m L) で洗浄すると粗生成物を得られた (5 8 %) 。

【0373】

工程 1 B : *t* e r t - ブチル 2 - メトキシ - 6 - ((トリメチルシリル) エチニル) フェニルカルバメートの調製 : T H F (1 0 0 m L) 中の *t* e r t - ブチル 2 - ヨード - 6 - メトキシフェニルカルバメート (1 0 . 3 6 g, 2 9 . 6 7 1 m m o l) 、エチニルトリメチルシラン (3 . 2 0 5 6 g, 3 2 . 6 3 8 m m o l) 、ヨウ化銅 (I) (0 . 2 8 2 g, 1 . 4 8 3 m m o l) 、および P d C l₂ (P P h₃)₂ (1 . 0 4 1 3 g, 1 . 4 8 3 5 m m o l) に対して、トリエチルアミン (3 . 6 0 2 9 g, 3 5 . 6 0 5 m m o l) を添加し、続いて一晩攪拌した。その後、粗反応物を濃縮し、混合物をシリカゲルを通して 1 0 : 1 の H e x / E t O A c でフラッシュすると、所望の生成物が得られた (9 8 %) 。

【0374】

20

30

40

50

工程 1 C : t e r t - プチル 2 - エチニル - 6 - メトキシフェニルカルバメートの調製 : M e O H (3 0 m L) 中の t e r t - プチル 2 - メトキシ - 6 - ((トリメチルシリル) エチニル) フェニルカルバメート (4 . 2 1 g, 1 3 . 2 m m o l) に対して K₂ C O₃ (9 . 1 1 g, 6 5 . 9 m m o l) を添加した。反応物を 3 0 分間攪拌し、その後濾過し、そして D C M (5 0 m L) で洗浄した。合わせて 1 つにした有機層を濃縮し、D C M (2 0 m L) で稀釀し、濾過し、D C M (5 0 m L) で 2 回洗浄し、その後、濃縮した。残渣をシリカゲルのパッドを通して 1 0 : 1 のヘキサン / E t O A c (5 0 0 m L) を用いてフラッシュクロマトグラフィによって精製すると、所望の生成物が得られた (6 2 %)。

【 0 3 7 5 】

2 . N - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

工程 2 A : エチル 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキシラートの調製 : エチル 2 - クロロ - 3 - オキソプロパノエート (5 . 1 g, 3 3 . 9 m m o l, H e t e r o c y c l e s 1 9 9 1 , 6 9 9 頁) および 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (5 . 7 0 g, 3 3 . 9 m m o l) を E t O H (5 0 m L) 中に溶解させ、一晩加熱して還流させた。粗反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (1 0 : 0 から 1 0 : 1 の E t O A c / M e O H) と所望の生成物が得られた (5 7 %)。

【 0 3 7 6 】

工程 2 B : 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸の調製 : T H F / E t O H (3 2 / 6 m L) 中のエチル 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキシラート (5 . 0 1 g, 1 9 . 0 m m o l) に対して、水酸化リチウム (3 7 . 9 m l, 3 7 . 9 m m o l) を添加し、そして反応物を一晩攪拌した。H C l (5 7 m m o l, エーテル中の 2 M) をこの混合物に対して添加し、続いて濃縮すると所望の生成物が得られた。

【 0 3 7 7 】

工程 2 C : N - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : D M F (5 0 m L) 中の E D C I (2 . 1 9 6 0 g, 1 1 . 4 5 5 m m o l) および H O B T - H₂ O (1 . 7 5 4 g, 1 1 . 4 5 5 m m o l) に対して、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1 . 4 8 0 g, 1 1 . 4 5 5 m m o l) を添加し、続いて、N , O - ジメチルヒドロキシリアルアミンヒドロクロリド (1 . 1 1 7 g, 1 1 . 4 5 5 m m o l) を添加した。反応物を一晩攪拌し、続いて濃縮して D M F のほとんどを除去した。粗混合物を飽和 N a H C O₃ (2 0 m L) / E t O A c (4 0 m L) で稀釀した。水相を E t O A c で 1 0 回抽出し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、そして濃縮すると所望の生成物が得られた (7 2 %)。

【 0 3 7 8 】

3 . 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オールの調製

工程 3 A : t e r t - プチル 2 - メトキシ - 6 - (3 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソプロブ - 1 - イニル) フェニルカルバメートの調製 : T H F (4 0 m L) 中の t e r t - プチル 2 - エチニル - 6 - メトキシフェニルカルバメート (1 . 7 7 g, 7 . 1 8 m m o l) に対して、ブチルリチウム (0 . 9 1 9 g, 1 4 . 4 m m o l) を - 7 8 度添加し、反応物を 1 時間攪拌した。その後、T H F (5 5 m L) 中の N - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 . 6 7 g, 5 . 9 8 m m o l) を反応混合物に対して 1 滴ずつ添加した。添加後、冷浴を取り除き、反応物を室温に温めた。室温で 2 時間の攪拌後、反応混合物を冷たい飽和 N H₄ C l (4 0 m L) と E t O A c (5 0 m L) の中に注いだ。相を分離させ、水相を E t O A c で抽出し、N a

10

20

30

40

50

Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残渣を DCM と一緒に挽いて粉にすると生成物が固体として得られた。DCM 溶液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (10 : 0 から 10 : 1 の EtOAc / MeOH) と所望の生成物が得られた。

【0379】

工程 3B : 4 - ヨード - 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製 : tert - ブチル 2 - メトキシ - 6 - (3 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソプロブ - 1 - イニル) フェニルカルバメート (2.51g, 5.39mmol) およびヨウ化ナトリウム (16.2g, 108mmol) に対して、酢酸 / ギ酸 (5mL / 5mL) を添加した。反応容器に N_2 をバージし、60° になるように 3 時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却し、 H_2O / DCM (50mL / 100mL) で稀釈し、続いて、DCM で抽出した。合わせて 1 つにした有機物を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (10 : 1 の EtOAc / MeOH) と所望の生成物が得られた (92%)。

【0380】

工程 3C : 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - ビニルキノリンの調製 : NMP (10mL) 中の 4 - ヨード - 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン (898mg, 1.89mmol) に対して、Pd₂dba₃ (86.508mg, 0.094471mmol)、トリフラン - 2 - イルホスфин (87.734mg, 0.37788mmol)、およびトリブチル(ビニル)スタンナン (659.04mg, 2.0784mmol) を添加した。反応フラスコに N_2 をバージし、反応物を 80° で 2 時間攪拌した。粗混合物を EtOAc (30mL) で稀釈し、その後、 H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (8 : 1 の EtOAc / ヘキサン) と所望の生成物が得られた (80%)。

【0381】

工程 3D : 1 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) エタン - 1, 2 - ジオールの調製 : 0 の、DCM (20mL) 中の 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - ビニルキノリン (656mg, 1.75mmol) に対して、DCM (40mL) 中のトリエチルベンジル塩化アンモニウム (504mg, 2.62mmol) および KMnO₄ (414mg, 2.62mmol) の溶液を一滴ずつ添加し、反応物を 0° で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を室温に温め、3% の NaOH (30mL) で処理した。混合物をセライトを通して濾過し、DCM (100mL) で洗浄し、続いて、DCM で抽出した。合わせて 1 つにした有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると所望の生成物が得られた (44%)。

【0382】

工程 3E : 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - カルバルデヒドの調製 : DCM (5mL) 中のシリカゲル (1.5g) に対して過ヨウ素酸ナトリウム (131μl, 0.850mmol) を 1 滴ずつ添加すると、添加後にスラリーが得られた。DCM (3mL) 中の 1 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール (232mg, 0.567mmol) をスラリーに対して添加し、続いて、30 分間攪拌した。その後、混合物を濾過し、DCM (10mL) で洗浄し、そして濃縮すると所望の生成物が得られた (100%)。

【0383】

10

20

30

40

50

工程 3 F : 5 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) オキサゾールの調製 : M e O H (5 mL) 中の 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - カルバルデヒド (2 1 0 m g , 0 . 5 5 6 m m o l) および 1 - (イソシアノメチルスルホニル) - 4 - メチルベンゼン (1 3 0 m g , 0 . 6 6 8 m m o l) に対して K₂ C O₃ (1 5 4 m g , 1 . 1 1 m m o l) を添加し、続いて、3 時間加熱して還流させた。その後、反応物を、室温に冷却し、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (1 0 : 1 の E t O A c / M e O) と所望の生成物が得られた (7 3 %) 。 M S A P C I (+) m / z 4 1 7 . 2 (M + 1) が検出された。

10

【 0 3 8 4 】

工程 3 G : 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - オールの調製 : D M F (3 mL) 中の 5 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) オキサゾール (8 0 m g , 0 . 1 9 m m o l) に対して、ナトリウムエタンチオレート (1 6 2 m g , 1 . 9 m m o l) を添加した。反応バイアルを密閉し、1 5 0 °C になるように 2 時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (1 0 : 1 の D C M / M e O H) と所望の生成物が得られた (3 9 %) 。

20

【 0 3 8 5 】

工程 3 H : 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イルトリフルオロメタンスルホネートの調製 : D M F (2 mL) 中の 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - オール (2 0 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) に対して、トリエチルアミン (1 0 m g , 0 . 0 9 9 m m o l) と 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル) メタンスルホニアミド (2 7 m g , 0 . 0 7 5 m m o l) を添加した。反応物を 2 4 時間攪拌し、その後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製する (1 0 : 1 の D C M / M e O H) と所望の生成物が得られた (1 7 m g) 。

30

【 0 3 8 6 】

工程 3 I : 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - オールの調製 : トルエン (2 mL) 中の P d₂ d b a₃ (2 . 9 m g , 0 . 0 0 3 2 m m o l) の懸濁液に対して b i n a p - r a c (5 . 9 m g , 0 . 0 0 9 5 m m o l) を添加した。アルゴンを溶液全体に 1 分間泡立てた。反応物をアルゴン下で 3 0 分間攪拌した。2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - イルトリフルオロメタンスルホネート (1 7 m g , 0 . 0 3 2 m m o l) 、 C s₂ C O₃ (3 1 m g , 0 . 0 9 5 m m o l) 、 および ピペリジン - 4 - オール (9 . 7 m g , 0 . 0 9 5 m m o l) を反応混合物に対して添加した。反応物にアルゴンを 2 分間バージし、1 0 0 °C で 8 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製する (1 0 : 1 の D C M / M e O H) と所望の生成物が得られた (4 m g) 。 A P C I (+) m / z 4 8 6 . 3 (M + 1) が検出された。

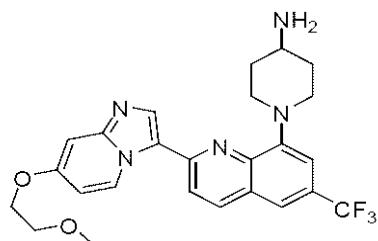
40

【 0 3 8 7 】

(実施例 5 8)

【 0 3 8 8 】

【化97】



1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン 10

工程 A : 8 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) キノリンの調製 : 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン (6 . 0 g , 25 . 0 mmol) を 500 mL の 1 口丸底フラスコに秤量し、50 mL の 6 N の HCl 中に溶解させた。その後、反応混合物を加熱して還流させ、続いて、1 . 0 mL の脱イオン水と混合した (E) - プト - 2 - エナール (2 . 2 mL , 26 . 3 mmol) を 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加の完了後、反応物を 100 °C でさらに 35 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、50 mL の Et₂O を添加した。反応物を 5 分間攪拌し、続いて、Et₂O を分液漏斗によって除去した。水層をもとの反応フラスコに再び入れ、その後、ZnCl₂ (3 . 407 g , 25 . 00 mmol) を 2 回に分けて添加し、続いて、0 °C になるように 30 分間かけて冷却した。次いで、水層を 0 °C に冷却し、濃 NH₄OH を使用して pH = 8 . 0 にした。その後、水相を Et₂O で、次いで EtOAc で抽出した。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空で濃縮すると所望の生成物 (2 . 0 g , 6 . 9 mmol , 28 % の収率) が固体として得られた。 20

【0389】

工程 B : 8 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルバルデヒドの調製 : 8 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン (4 . 1 g , 14 mmol) 、および酸化セレニウム (2 . 0 g , 18 mmol) の混合物を、400 mL のジオキサンおよび 3 mL の水に対して添加し、加熱して一晩還流させた。翌日、反応物を冷却し、セレニウムを濾過して取り除き (filtered off) 、濾液を濃縮して乾燥させ、そしてクロロホルムを添加した。固体を再び濾過して取り除き、濾液をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによってヘキサン - �酢酸エチル (溶離液) を使用して精製すると所望の生成物が得られた (3 . 0 g , 66 % の収率) 。 MS APCI (+) m/z 303 . 1 (M - 1) が検出された。 30

【0390】

工程 C : 8 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシビニル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリンの調製 : 40 mL の dry THF に対して (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (3 . 7 g , 11 mmol) を添加し、そして氷浴中で 0 °C に冷却した。次に、カリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート (12 mL , 12 mmol) をゆっくりと添加し、反応物を 30 分間攪拌した。6 mL 中に溶解させた 8 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - カルバルデヒド (3 . 0 g , 9 . 9 mmol) をゆっくりと添加し、そして反応物を一晩攪拌し、室温に温めた。翌日、反応物を濃縮し、固体をジエチルエーテル中で挽いて粉にし、固体を濾過によって除去して粘性のある物質を単離した。これをそれ以上精製することなく次の工程を行った。 40

【0391】

工程 D : 8 - ブロモ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリンの調製 : 60 mL の THF および 12 mL の水に対して、8 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシビニル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン (3 . 3 g , 9 . 9 mmol) および 1 - ブロモピロリジン - 2 , 5 - ジオン (1 . 95 g , 10 . 9 mmol) を添加し、反応物を室温で 4 時間攪拌した。次に、5 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (1 . 67 g , 9 . 9 mm 50

o 1) を添加し、そして反応物を一晩還流させた。翌日、反応物を濃縮し、シリカゲル上でメタノールおよびクロロホルム中の 6 % の水酸化アンモニウム（溶離液）を使用して精製すると、約 50 % のトリフェニルホスフィンオキサイド（単数または複数）が混入している所望の生成物が得られた（0.200 g、2.2 % の収率）。この物質を精製せずに次の工程を行った。MS APC I (+) m/z 466.1 / 468.1 (M+1/+3) が検出された。

【0392】

工程 E : *tert*-ブチル 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製：2 ~ 3 mL の dry である脱酸素化トルエンを含む密閉容器に対して、8 - ブロモ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン（0.10 g、0.21 mmol）、*tert*-ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメート（0.056 g、0.28 mmol）、炭酸セシウム（0.10 g、0.32 mmol）、Pd₂(dba)₃（0.019 g、0.021 mmol）およびrac-BINAP（0.027 g、0.042 mmol）を添加し、そして反応物を 95 °C になるように一晩加熱した。最少の変換（Minimal conversion）が観察され、そのような反応を、さらに完全に 1 当量の Pd₂(dba)₃ と rac-BINAP をそれぞれ添加することによって再び起こさせ、反応物を再び 95 °C になるように一晩加熱した。翌日、反応物を濃縮し、シリカゲルと、メタノールおよびクロロホルム中の 6 % の水酸化アンモニウム（溶離液）を使用して精製すると、少量のトリフェニルホスフィンオキサイドが混入している所望の生成物が得られた（0.120 g、95 % の収率）。この物質をそれ以上精製せずに次の工程を行った。MS APC I (+) m/z 586.1 (M+1) が検出された。

10

20

20

30

【0393】

工程 F : 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミンの調製：フラスコに対して、*tert*-ブチル 1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イルカルバメート（0.100 g、0.17 mmol）、および 1 - 1 トリフルオロ酢酸ジクロロメタンの混合物を添加し、反応物を 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製し、メタノールおよびクロロホルム中の 6 % の水酸化アンモニウム（溶離液）で溶離させると所望の物質が得られた（0.013 g、0.027 mmol、16 % の収率）。MS APC I (+) m/z 486.2 (M+1) が検出された。

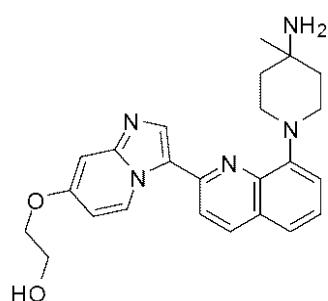
30

【0394】

（実施例 59）

【0395】

【化98】



2 - (3 - (8 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) エタノール

1 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イ

40

50

ル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-アミン(0.050g、0.12mmol)を含む25mLのフラスコに対してCH₂Cl₂(12mL)を添加し、溶液を-78に冷却した。BBr₃(CH₂Cl₂中の1.0M、0.58mL、0.58mmol)を1滴ずつ添加し、反応物を-78で1時間攪拌し、その後、0になるようにゆっくりと2.0時間かけて温め、その後室温に温め、そして1.0時間攪拌した。反応物を飽和Na₂CO₃水溶液(10mL)の添加によってクエンチし、層を分離させた。水相を少量のMeOHを含む10%のIPA/CH₂Cl₂で抽出して固体を完全に溶解させ(3×10mL)、合わせて1つにした有機相をNa₂SO₄上で乾燥させた。混合物を濾過し、そして真空で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製する(2%から20%(MeOH中の6%のNH₄OH)/CH₂Cl₂)と、0.040g(83%)の表題化合物が固体として得られた。MS APCI(+)m/z 418.1[M+H]⁺が検出された。

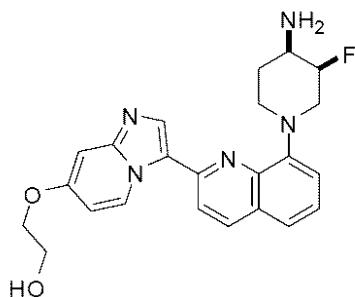
10

【0396】

(実施例60)

【0397】

【化99】



20

2-(3-(8-(シス-4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)キノリン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)エタノール

実施例59にしたがって、シス-3-フルオロ-1-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンを1-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-アミンの代わりに使用して調製した。MS APCI(+)m/z 422.3[M+H]⁺が検出された。

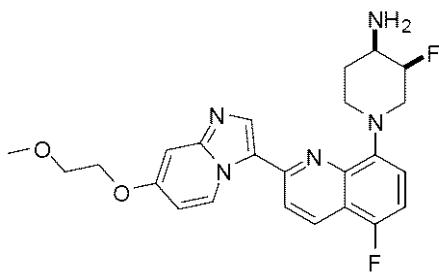
30

【0398】

(実施例61)

【0399】

【化100】



40

シス-3-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミン

工程A：ベンジル-シス-3-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イルカルバメートの調製：丸底フラスコに、2-プロパノール(20mL)中に溶解させた1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(1.18mL、10.9mmol)を添加した。この溶液に対してNEt₃(3.45mL、24.8mmol)を添加し、続いて、ベンジルシス-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメート(2

50

.5 g、9.9 mmol)を一度に添加した。懸濁液を75に温め、15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、そしてジエチルエーテル(200mL)およびCH₂C₁₂(50mL)で稀釈した。溶液を1NのHCl(2×50mL)で洗浄した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗固体をヘキサン(50mL)中でスラリーとし、この固体を濾過によって回収した。固体をヘキサン(3×50mL)で洗浄した。これにより、2.74g(71%)の表題化合物が固体として得られた。これは次の工程を行うに十分な純度であった。MS APCI(+)m/z 391.0(M+1)が検出された。

【0400】

工程B：ベンジル1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-シス-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメートの調製：丸底フラスコに、THF(100mL)、水(18mL)、およびMeOH(18mL)中に溶解させたベンジルシス-3-フルオロ-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イルカルバメート(2.0g、5.1mmol)を添加した。この溶液に対してFe(0)(7.13g、128mmol)を粉末として、続いて、1.0NのHCl(4.4mL)を添加した。混合物を室温で20時間攪拌した。混合物をCelite(登録商標)を通して濾過し、Celite(登録商標)をCHCl₃(200mL)で洗浄した。濾液を飽和NaHCO₃水溶液および塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると1.85グラム(定量的收率)の所望の生成物が固体として得られた。

【0401】

工程C：シス-3-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-メチルキノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製：ベンジル1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-シス-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメート(305mg、0.85mmol)をフラスコの中に秤量し、10mlの6NのHCl中に溶解させた。反応混合物を加熱して還流させ、続いて、(E)-ブト-2-エナール(147μL、1.77mmol)を25分間かけて1滴ずつ添加した。添加の完了後、反応物を100でさらに35分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、20mlのEt₂Oを添加した。反応物を5分間攪拌し、続いて、分液漏斗によってEt₂Oを除去した。水層をもとの反応フラスコの中に入れ、ZnCl₂(115mg、0.85mmol)を2回に分けて添加し、続いて、0に冷却した。水層を濃NH₄OHを使用してpH=8.0にした。水層をEt₂OとEtOAcで抽出した。合わせて1つにした有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮すると所望の生成物が固体として得られた。MS APCI(+)m/z 278.2(M+1)が検出された。

【0402】

工程D：tert-ブチルシス-3-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-メチルキノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメートの調製：ジクロロメタン中にシス-3-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-メチルキノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンを溶解させた。均等に3つに分けたジ-tert-ブチルジカルボネートで処理した。添加後、溶液を室温で14時間攪拌した。その後、溶液を飽和NaHCO₃水溶液で3回洗浄し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると所望の生成物が得られた。

【0403】

工程E：tert-ブチルシス-1-(2-(ジブロモメチル)-5-フルオロキノリン-8-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメートの調製：実施例26、工程Bにしたがって調製した：tert-ブチルトランス-3-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-メチルキノリン-8-イル)ピペリジン-4-イルカルバメートをフラスコに入れ、NaOAcを添加した。固体をHOAcに懸濁し、混合物を70に加熱した。ブロミン(HOAc中の溶液として)を1滴ずつ25分間かけて添加した。添加が完了した後、混合物を100になるように1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、その後、碎いた氷の中に注いだ。一旦氷を融解させ、混合物をEtOAcで抽出した。合わせて1

10

20

30

40

50

つにした有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。

【0404】

工程 F : エチル 8 - (シス - 4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸の調製：実施例 2 6、工程 C にしたがって調製した：tert - ブチルシス - 1 - (2 - (ジプロモメチル) - 5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルカルバメートを丸底フラスコに入れ、EtOH、続いて、1 : 1 の EtOH / H₂O 混合物中の硝酸銀を添加した。混合物を 1 時間加熱して還流させた。熱い混合物を中間の焼結フリットガラス製漏斗を通して濾過してカルボン酸アナログを除去した。母液を濃縮し、水を加え、EtOAc で抽出した。合わせて 1 つにした有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると所望の生成物が得られた。
10

【0405】

工程 G : tert - ブチルシス - 3 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)キノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製：実施例 2 6、工程 D にしたがって調製した：エチル 8 - (シス - 4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートを丸底フラスコに入れ、CH₂Cl₂ 中に溶解させた。溶液を -78°C に冷却し、DIBAL - H を 10 分間かけて 1 滴ずつ添加した。溶液を 2 時間かけて攪拌しながら室温に温めた。反応を MeOH でクエンチし、その後、ロッシェル塩を添加し得られた混合物を一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルと水の間で分配させ、有機相を濃縮すると所望の生成物が得られた。所望の生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィによってさらに精製することができる。
20

【0406】

工程 H : tert - ブチルシス - 3 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ホルミルキノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製：実施例 2 6、工程 E にしたがって調製した：tert - ブチルシス - 3 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)キノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバメートと DMSO をフラスコに入れ、CH₂Cl₂ を添加し、その後、0°C に冷却した。ピリジン三酸化硫黄を添加し、0°C で 1 時間攪拌した。溶液を水の中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機画分を合わせて 1 つにし、MgSO₄ 上で乾燥させ、その後、濾過し、真空で濃縮すると所望の生成物が得られた。
30

【0407】

工程 I : tert - ブチルシス - 3 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル)キノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製：実施例 2 6、工程 F にしたがって調製した：(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドを丸底フラスコに入れ、THF を添加した。0°C に冷却し、そして KOTBu を 1 滴ずつ添加した。室温で 15 分間攪拌し、その後、tert - ブチルシス - 3 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ホルミルキノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバメートを THF 中の溶液として 3 分間かけて 1 滴ずつ添加した。反応物を室温で 12 時間攪拌した。真空で濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによってさらに精製すると所望の生成物が得られた。
40

【0408】

工程 J : tert - ブチルシス - 3 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製：実施例 2 6、工程 G にしたがって調製した：tert - ブチルシス - 3 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル)キノリン - 8 - イル)ピペリジン - 4 - イルカルバメートを、THF および脱イオン水中に溶解させ、N-ブロモスクシンイミドを添加した。分析（例えば、TLC および / または LC / MS）が出発物質の完全な消費を示した時点で、4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - アミンを添加し、10 時間加熱して還流させた。粗反応混合物を濃縮
50

すると、粗残渣が得られた。これはフラッシュカラムクロマトグラフィによってさらに精製することができる。

【0409】

工程K：シス-3-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製：実施例26、工程Iにしたがって調製した：CH₂Cl₂中のTFAでBoc基を除去すると所望の生成物が得られた。この生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィによってさらに精製することができる。

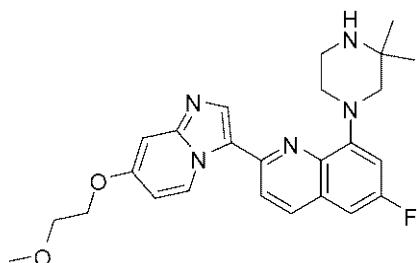
【0410】

(実施例62)

10

【0411】

【化101】



20

8-(3,3-dimethyl-1-phenylpropyl)-6-fluoro-2-(7-(2-methoxyethyl)-3-pyridyl)-2H-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-ylamine

工程1A：8-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルキノリンの調製：2-ブロモ-4-フルオロベンゼンアミン(10g、52.6mmol)を100mLのフラスコに秤量し、40mLの6NのHCl中に溶解させた。反応混合物を加熱して還流させ、続いて、1.0mLの脱イオン水と混合した(E)-ブト-2-エナール(4.578mL、55.3mmol)を25分間かけて1滴ずつ添加した。添加の完了後、反応物を100度さらに35分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、50mLのEt₂Oを添加した。反応物を5分間攪拌し、続いて、分配によってEt₂Oを除去した。水層を、再びもとの反応フラスコに入れ、ZnCl₂(3.5865g、26.3mmol)を2回に分けて添加し、続いて、0度になるように30分間かけて冷却した。粗反応混合物のpHをpH=8.0になるように濃NH₄OHを使用して調整した。粗混合物をEt₂Oで抽出し、続いて、酢酸エチルで抽出した。その後、合わせて1つにした有機物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると所望の生成物が固体として得られた(10.7g、85%の収率)。MS APCI (+) m/z 240.2および242.2(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

30

【0412】

工程1B：8-ブロモ-2-(ジブロモメチル)-6-フルオロキノリンの調製：8-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルキノリン(10.7g、44.6mmol)を100mLのフラスコに秤量し、続いて、NaOAc(21.9g、267mmol)を添加した。固体を500mLのAcOHの中に懸濁し、そして反応物を70度になるように加熱した。ブロミン(6.85mL、134mmol)を30mLのAcOH中の溶液として25分間かけて1滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を100度で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、その後、750ccの氷の上に注いだ。氷を完全に融解させ、そしてスラリーを酢酸エチルへの分配によって分離させた。合わせて1つにした有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると固体が得られた(17.2g、97%の収率)。

40

【0413】

工程1C：8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルボキシラートおよび8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸の調製：8-ブロモ-2-(ジブロモメチル

50

) - 6 - フルオロキノリン (17.2 g、43.2 mmol) をフラスコに秤量し、250 mL の EtOH 中に溶解させ、続いて、100 mL の 1 : 1 の EtOH / H₂O 中の硝酸銀 (23.5 g、138 mmol) を添加した。反応物を 1 時間加熱して還流させ、その後、中間の焼結フリットガラス製漏斗を通して熱いまま濾過すると、5.84 g の 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸が得られた。母液を真空で濃縮し、続いて、抽出 (200 mL の酢酸エチル / 水)、その後、酢酸エチルで洗浄した。合わせて 1 つにした有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮すると、エチル 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートが半固体として得られた (全部で 99% (それぞれ、6.4 g および 5.8 g))。MS APCI (+) m/z 298 および 300 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された; MS APCI (-) m/z 268 および 269.9 (それぞれの同位体の M - 1) が検出された。
10

【0414】

工程 1D : (8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノールの調製 : エチル 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラート (3.201 g、10.7 mmol) をフラスコに秤量し、そして 100 mL の DCM 中に溶解させた。反応物を -78 に冷却し、続いて、DIBAL-H (21.48 mL、32.22 mmol) を 1 分間かけて 1 滴ずつ添加した。反応物を攪拌し、2 時間かけて室温に温めた。反応物を 10 mL の MeOH でクエンチし、続いて、100 mL のロッシェル塩を添加し、一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで分配させ、そして有機画分を合わせて 1 つにし、真空で濃縮した。粗半固体をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (20 ~ 50% の酢酸エチル / ヘキサン勾配で溶離させた) と、所望の生成物が半固体として得られた (2.27 g、42% の収率)。MS APCI (+) m/z 256.1 および 258 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。
20

【0415】

工程 1E : 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルバルデヒドの調製 : (8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノール (2 g、7.8 mmol)、DMSO (8.9 mL、125.0 mmol) およびトリエチルアミン (4.9 mL、35 mmol) を 100 mL のフラスコの中に秤量し、そして 10 mL の DCM 中に溶解させ、続いて、0 に冷却した。ピリジン三酸化硫黄 (4.351 g、27.3 mmol) を添加し、そして反応物を 0 で 1 時間攪拌した。反応物を 50 mL の水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせて 1 つにした有機物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると、半固体が得られた。これを、20% の酢酸エチル / ヘキサンと一緒に挽いて粉にすることによってさらに精製すると、所望の生成物が固体として得られた (1.35 g、68% の収率)。
30

【0416】

工程 1F : 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル) キノリンの調製 : (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (1.5 g、4.3 mmol) を 50 mL のフラスコに秤量し、そして 40 mL の無水 THF 中に溶解させた。反応物を 0 に冷却し、続いて、KOTBu (4.7 mL、4.7 mmol) を 1 滴ずつ添加した。反応物を 23 で 15 分間攪拌し、続いて、8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルバルデヒド (1.0 g、3.9 mmol) を 10 mL の THF 中の溶液として 3 分間かけて 1 滴ずつ添加した。反応物を 12 時間室温で攪拌した。粗反応物を真空で濃縮し、続いて、Et₂O および酢酸エチルと一緒に挽いて粉にすると、所望の生成物が固体として得られた (900 mg、82% の収率)。MS APCI (+) m/z 282.2 および 284 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。
40

【0417】

工程 2A : 2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジンの調製 : 2 - クロロ - 4 - ニトロピリジン (43.6 g、275 mmol) と 2 - メトキシエタノール (325 mL、425 mmol) の混合物を 0 に冷却した。カリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート (35.7 g、302 mmol) を添加し、そして得られた混合物を 2 時間かけ
50

て室温に温めながら攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、500mLの水で希釈した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、所望の化合物が油として得られた(50.2g)。MS APCI (+) m/z 188 および 189.9 (それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0418】

工程2B: 4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミンの調製：窒素の定常流動を、2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(50.1g, 267mmol)、Pd₂dba₃(4.89g, 5.34mmol)、XPHOS(5.09g, 10.7mmol)、およびテトラヒドロフラン(445mL)の混合物全体に10分間注入した。得られた脱気された混合物に対してリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(561mL, 561mmol)を添加した。添加後、得られた混合物を60℃になるよう18時間加熱した。反応物を室温に冷却し、そして1Nの塩酸(200mL)で稀釈した。得られた溶液をメチル-tert-ブチルエーテルで洗浄した。水層のpHを6NのNaOHで1.1に調整し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られた(35g)。MS APCI (+) m/z 169 (M+1)が検出された。

【0419】

工程2C: 8-プロモ-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製：8-プロモ-6-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリン(900mg, 3.19mmol)を20mLのTHFおよび4mLの脱イオン水の溶液の中に溶解させた。N-プロモスクシンイミド(596mg, 3.35mmol)を添加し、そして反応をTLC/LCによって、-プロモアルデヒドの完全な変換についてモニターした。4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(537mg, 3.19mmol)を添加し、そして反応物を10時間加熱して還流させた。粗反応混合物を真空で濃縮させると固体が得られた。これを酢酸エチルおよびEt₂Oと一緒に連続して挽いて粉にし、続いて、Et₂OとDCMの1:1混合物と一緒に挽いて粉にすると、所望の生成物が粉末として得られた(746mg, 56%の収率)。MS APCI (+) m/z 416.2 および 418.1 (それぞれの同位体のM+1)が検出された。

【0420】

工程3A: tert-ブチル4-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(0.050g, 0.23mmol)、8-プロモ-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(0.075g, 0.18mmol)、微粉化Cs₂CO₃(0.082g, 0.25mmol)、Binap-ラセミ化合物(0.022g, 0.036mmol)、およびPd₂dba₃(0.016g, 0.018mmol)をトルエン(1mL)中で混合した。溶液をアルゴンを用いて脱気し、その後、アルゴン下で14時間加熱して還流させた。反応物を冷却し、SiO₂のカラム上にロードし、1~20%までの(MeOH中の6%のNH₄OH)/酢酸エチルの勾配で溶離させた(21.2mg)。MS APCI (+) m/z 550.1 (M+1)が検出された。

【0421】

工程3B: 8-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製：tert-ブチル4-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(0.021g, 0.039mmol)をMeOH(0.25mL)中に溶解させ、ジオキサン(0.24mL, 0.96mmol)中の4Mの塩化

10

20

30

40

50

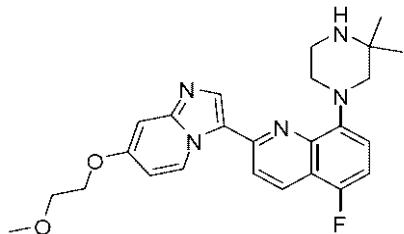
水素で処理した。反応物を室温で5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、MeOH中に再度溶解させ、そして3回再濃縮した。残渣をSiO₂上のクロマトグラフィによって精製し、ジクロロメタン中の(MeOH中の6%のNH₄OH)の勾配で溶離させた(12.6mg)。試料をMeOH(1mL)中に溶解させ、ジオキサン(1mL)中の4MのHClで処理した。混合物を真空中で濃縮し、その後、再度溶解させ、真空中で再度MeOHから3回濃縮し、高真空中に4時間置いた。MS APCI (+) m/z 450.3 (M+1)が検出された。

【0422】

(実施例63)

【0423】

【化102】



8-(3,3-ジメチルビペラジン-1-イル)-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン

工程1A：8-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルキノリンの調製：2-ブロモ-5-フルオロベンゼンアミン(15g、78.9mmol)をフラスコに秤量し、100mLの6NのHCl中に溶解させた。反応混合物を加熱して還流させ、続いて、1.0mLの脱イオン水と混合した(E)-ブト-2-エナール(6.87mL、83mmol)を25分間かけて1滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を100でさらに35分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、50mLのEt₂Oを添加した。反応物を5分間攪拌し、続いて、Et₂Oを分液漏斗によって除去した。ZnCl₂(3.587g、26mmol)を水層に2回に分けて添加し、反応混合物を30分間かけて0に冷却した。水層をpH8.0になるように濃NH₄OHを使用して調整した。その後、水層をEt₂Oで、その後、EtOAcで抽出した。合わせて1つにした有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮すると、所望の生成物である8-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルキノリン(18.1g)が固体として得られた。

【0424】

工程1B：8-ブロモ-2-(ジブロモメチル)-5-フルオロキノリンの調製：8-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルキノリン(18.1g、75.4mmol)を100mLのフラスコに秤量し、続いて、NaOAc(37.1g、45.2mmol)を添加した。固体を500mLのAcOHの中に懸濁し、そして反応物を70に加熱した。ブロミン(11.6mL、226mmol)を、50mLのAcOH中の溶液として、25分間かけて1滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を100で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、その後、700ccの氷の上に注いだ。氷を完全に融解させ、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせて1つにした有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、そして真空中で乾燥させると、所望の生成物が得られた(27g、90%)。

【0425】

工程1C：8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルボキシラートおよび8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルボン酸の調製：8-ブロモ-2-(ジブロモメチル)-5-フルオロキノリン(25g、63mmol)をフラスコに秤量し、250mLのEtOH中に溶解させ、続いて、100mLの1:1のEtOH/H₂O中の硝酸銀(34g、201mmol)を添加した。反応物を1時間加熱して還流させ、その後、中間の焼結フリットガラス製漏斗を通して熱いまま濾過すると、2.17gの粉末が得られた。

母液を真空で濃縮し、続いて、抽出した(500mLのEtOAc/水)。合わせて1つにした有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、エチル8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルボキシラート(9.3g、99%の収率)と8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルボン酸(8g、94%の収率)が得られた。

【0426】

工程1D：(8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-イル)メタノールの調製：エチル8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルボキシラート(5.52g、18.5mmol)をフラスコに秤量し、400mLのDCM中に溶解させた。反応物を-78℃に冷却し、続いて、DIBAL-H(49.4mL、74.1mmol)を10分間かけて1滴ずつ添加した。反応物を攪拌し、2時間かけて室温に温めた。反応を10mLのMeOHおよび100mLの1Nのロッセル塩でクエンチし、そして一晩攪拌した。水層をEtOAcで抽出し、続いて、真空で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(20~50%のEtOAc/Hex)と、所望の生成物が固体として得られた(2.25g)。MS APCI (+) m/z 256.1 (M+1) が検出された。10

【0427】

工程1E：8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルバルデヒドの調製：(8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-イル)メタノール(1.85g、7.22mmol)、DMSO(8.20mL、116mmol)およびトリエチルアミン(4.53mL、32.5mmol)を100mLのフラスコの中に秤量し、DCM/DMSOの1:1混合物中に溶解させ、続いて、0℃に冷却した。ピリジン三酸化硫黄(4.02g、25.3mmol)を添加し、そして反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物を50mLの水に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせて1つにした有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮すると、半固体が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィによって10~40%のEtOAc/ヘキサンで精製すると、8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルバルデヒドが得られた(1.71g)。20

【0428】

工程1F：8-ブロモ-5-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリンの調製：(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(1.9g、5.6mmol)をフラスコに秤量し、そして40mLの無水THF中に溶解させた。反応物を0℃に冷却し、続いて、KOtBu(6.1mL、6.1mmol)を1滴ずつ添加した。反応物を室温で15分間攪拌し、続いて、8-ブロモ-5-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド(1.3g、5.1mmol)を10mLのTHF中の溶液として3分間かけて1滴ずつ添加すると、すぐに暗赤/茶色の変化が起こった。反応物を12時間室温で攪拌した。反応物を真空で濃縮し、続いて、Et₂O、次いで酢酸エチルと一緒に挽いて粉にすると、粗物である所望の生成物が得られた。これを精製せずに次の工程で使用した。30

【0429】

工程2A：2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジンの調製：2-クロロ-4-ニトロピリジン(43.6g、275mmol)および2-メトキシエタノール(325mL、425mmol)の混合物を0℃に冷却した。カリウム2-メチルプロパン-2-オレート(35.7g、302mmol)を添加し、そして得られた混合物を、2時間かけて室温になるように温めながら攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、500mLの水で希釈した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、所望の化合物が油として得られた(50.2g)。MS APCI (+) m/z 188 および 189.9 (それぞれの同位体のM+1) が検出された。40

【0430】

工程2B：4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミンの調製：窒素の定常流動を、2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(50.1g、267mmol)、Pd₂dba₃(4.89g、5.34mmol)、XPHOS(5.09g、150

0.7 mmol)、およびテトラヒドロフラン(445 mL)の混合物全体に10分間注入した。得られた脱気された混合物に対してリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(561 mL、561 mmol)を添加した。添加後、得られた混合物を60℃になるよう18時間加熱した。反応物を室温に冷却し、そして1Nの塩酸(200 mL)で稀釈した。得られた溶液をメチル-tert-ブチルエーテルで洗浄した。水層のpHを6NのNaOHで11になるように調整し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られた(35 g)。MS APCI(+) m/z 169(M+1)が検出された。

【0431】

工程3A: 8-プロモ-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: 8-プロモ-5-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリン(2.4 g、8.5 mmol)を20 mLのTHFおよび4 mLの脱イオン水の溶液の中に溶解させた。N-プロモスクシンイミド(1.59 g、8.9 mmol)を添加し、そして反応物を2時間攪拌した。4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(1.43 g、8.51 mmol)を添加し、そして反応物を10時間加熱して還流させた。粗反応混合物を真空で濃縮させると固体が得られた。これを、EtOAcおよびEt₂Oと一緒に連続して挽いて粉にし、繰りて、Et₂OおよびCH₂Cl₂の混合物と一緒に挽いて粉にすると、8-プロモ-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(746 mg)が固体として得られた。MS APCI(+) m/z 416.2(M+1)が検出された。

【0432】

工程4A: tert-ブチル4-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(0.106 g、0.494 mmol)、8-プロモ-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(0.137 g、0.329 mmol)、微粉化Cs₂CO₃(0.15 g、0.46 mmol)、Binap-ラセミ化合物(0.041 g、0.066 mmol)、およびPd₂dba₃(0.030 g、0.033 mmol)をトルエン(2 mL)中で混合した。溶液をアルゴンを用いて脱気し、その後、アルゴン下で14時間加熱して還流させた。反応混合物を軽く冷却し、さらなるtert-ブチル2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(0.106 g、0.494 mmol)、Binap-ラセミ化合物(0.041 g、0.066 mmol)、およびPd₂dba₃(0.030 g、0.033 mmol)で処理した。フラスコをアルゴンで脱気し、その後、アルゴン下で14時間加熱して還流させた。MS APCI(+) m/z 550.1(M+1)が検出された。所望の生成物をSiO₂上のクロマトグラフィによって精製し、1~20%(MeOH中の6%のNH₄OH) / 酢酸エチルの勾配で溶離させた。

【0433】

工程4B: 8-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: tert-ブチル4-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートをジオキサン中に溶解させ、ジオキサン中の4 MのHCl(25 eq.)で処理した。反応混合物を、出発材料の消費が完了するまで攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、MeOH中に再度懸濁させ、3回再濃縮した。この粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィによって精製し、1~20%(MeOH中の6%のNH₄OH) / 塩化メチレンの勾配を使用して溶離させた。

【0434】

(実施例64)

10

20

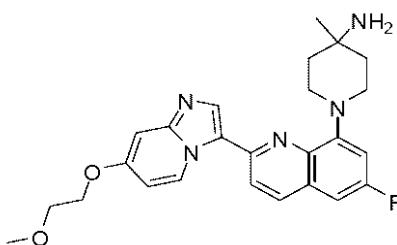
30

40

50

【0435】

【化103】



1 - (6 - フルオロ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - アミン 10

工程 1 A : 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 - メチルキノリンの調製 : 2 - プロモ - 4 - フルオロベンゼンアミン (10 g、52.6 mmol) をフラスコに秤量し、40 mL の 6 N の HCl 中に溶解させた。反応混合物を加熱して還流させ、続いて、1.0 mL の脱イオン水と混合した (E) - ブト - 2 - エナール (4.578 mL、55.3 mmol) を 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加の完了後、反応物を 100 度さらに 35 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、50 mL の Et₂O を添加した。反応物を 5 分間攪拌し、続いて、Et₂O を分配によって除去した。水層をもとの反応フラスコの中に入れ、その後、ZnCl₂ (3.5865 g、26.3 mmol) を 2 回に分けて添加し、続いて、30 分間かけて 0 度に冷却した。次いで、粗反応混合物の pH を pH = 8.0 になるように濃 NH₄OH を使用して調整した。粗混合物を Et₂O で抽出し、続いて、酢酸エチルで抽出した。合わせて 1 つにした有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が固体として得られた (10.7 g、85% の収率)。MS APCI (+) m/z 240.2 および 242.2 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。 20

【0436】

工程 1 B : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 6 - フルオロキノリンの調製 : 8 - プロモ - 6 - フルオロ - 2 - メチルキノリン (10.7 g、44.6 mmol) をフラスコに秤量し、続いて、NaOAc (21.9 g、267 mmol) を添加した。固体を 500 mL の AcOH の中に懸濁し、そして反応物を 70 度に加熱した。プロミン (6.85 mL、13.4 mmol) を 30 mL の AcOH 中の溶液として 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を 100 度 1 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、その後、750 cc の氷の上に注いだ。氷を完全に融解させ、そしてスラリーを酢酸エチルへの分配によって分離させた。合わせて 1 つにした有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、その後濾過し、そして真空で濃縮すると固体が得られた。(17.2 g、97% の収率)。 30

【0437】

工程 1 C : 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートおよび 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸の調製 : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 6 - フルオロキノリン (17.2 g、43.2 mmol) をフラスコに秤量し、250 mL の EtOH 中に溶解させ、続いて、100 mL の 1 : 1 の EtOH / H₂O 中の硝酸銀 (23.5 g、13.8 mmol) を添加した。反応物を 1 時間加熱して還流させた。反応物を中間の焼結フリットガラス製漏斗を通して熱いまま濾過すると、5.84 g の 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸が得られた。母液を真空で濃縮し、続いて、抽出 (200 mL の酢酸エチル / 水)、その後、酢酸エチルで洗浄した。合わせて 1 つにした有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空で濃縮すると、エチル 8 - プロモ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートが半固体として得られた。(全部で 99% (それぞれ、6.4 g および 5.8 g))。MS APCI (+) m/z 298 および 300 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された; MS APCI (-) m/z 268 および 269.9 (それぞれの同位体の M - 1) が検出された。 40

50

【0438】

工程1D：(8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-イル)メタノールの調製：エチル8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルボキシラート(3.201g、10.7mmol)をフラスコに秤量し、そして100mLのDCM中に溶解させた。反応物を-78に冷却し、続いて、DIBAL-H(21.48ml、32.22mmol)を10分間かけて1滴ずつ添加した。反応物を攪拌し、2時間かけて室温に温めた。反応を10mLのMeOHでクエンチし、続いて、100mLのロッシェル塩を添加し、その後、一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで分配させ、そして有機画分を合わせて1つにし、真空で濃縮した。粗半固体をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する(20~50%の酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶離させた)と、所望の生成物が半固体として得られた(2.27g、42%の収率)。MS APCI (+) m/z 256.1および258(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

10

【0439】

工程1E：8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルバルデヒドの調製：(8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-イル)メタノール(2g、7.8mmol)、DMSO(8.9ml、125.0mmol)、およびトリエチルアミン(4.9ml、35mmol)をフラスコの中に秤量し、そして10mLのDCM中に溶解させ、続いて、0に冷却した。ピリジン三酸化硫黄(4.351g、27.3mmol)を添加し、そして反応物を0で1時間攪拌した。反応物を50mLの水に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。合わせて1つにした有機物をMgSO₄上で乾燥させ、その後濾過し、そして真空で濃縮すると半固体が得られた。これを20%の酢酸エチル/ヘキサンと一緒に挽いて粉にすることによってさらに精製すると、所望の生成物が固体として得られた(1.35g、68%の収率)。

20

【0440】

工程1F：8-ブロモ-6-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリンの調製：(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(1.5g、4.3mmol)を50mLのフラスコに秤量し、そして40mLの無水THF中に溶解させた。反応物を0に冷却し、続いて、KOTBu(4.7ml、4.7mmol)を1滴ずつ添加した。反応物を23で15分間攪拌し、続いて、8-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド(1.0g、3.9mmol)を10mLのTHF中の溶液として、3分間かけて1滴ずつ添加した。反応物を12時間室温で攪拌した。粗反応物を真空で濃縮し、続いて、Et₂Oおよび酢酸エチルと一緒に挽いて粉にすると、所望の生成物が固体として得られた(900mg、82%の収率)。MS APCI (+) m/z 282.2および284(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

30

【0441】

工程2A：2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジンの調製：2-クロロ-4-ニトロピリジン(43.6g、275mmol)および2-メトキシエタノール(325ml、425mmol)の混合物を0に冷却した。カリウム2-メチルプロパン-2-オレート(35.7g、302mmol)を添加し、そして得られた混合物を2時間かけて室温に温めながら攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、続いて、水で希釈した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、所望の化合物が油として得られた(50.2g)。MS APCI (+) m/z 188および189.9(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

40

【0442】

工程2B：4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミンの調製：窒素の定常流動を、2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン(50.1g、267mmol)、Pd₂dba₃(4.89g、5.34mmol)、XPHOS(5.09g、10.7mmol)、およびテトラヒドロフラン(445ml)の混合物全体に10分間注入した。得られた脱気された混合物に対してリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(

50

561m1、561mmol)を添加した。添加後、得られた混合物を60になるよう18時間加熱した。反応物を室温に冷却し、そして1Nの塩酸(200mL)で稀釈した。得られた溶液を500mLのメチル-tert-ブチルエーテルで2回洗浄した。水層のpHを11になるように6NのNaOHで調整し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせて1つにした有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られた(35g)。MS APCI (+) m/z 169 (M+1)が検出された。

【0443】

工程2C: 8-ブロモ-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: 8-ブロモ-6-フルオロ-2-(2-メトキシビニル)キノリン(900mg、3.19mmol)を20mLのTHFおよび4mLの脱イオン水の溶液の中に溶解させた。N-ブロモスクシンイミド(596mg、3.35mmol)を添加し、そして反応をTLC/LCによって-ブロモアルデヒドへの完全な変換についてモニターした。4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(537mg、3.19mmol)を添加した。そして、反応物を10時間加熱して還流させた。粗反応混合物を真空で濃縮させると固体が得られた。これを、酢酸エチルおよびEt₂Oと一緒に連続して挽いて粉にし、続いて、Et₂OおよびDCMの1:1混合物と一緒に挽いて粉にすると、所望の生成物が粉末として得られた(746mg、56%の収率)。MS APCI (+) m/z 416.2および418.1(それぞれの同位体のM+1)が検出された。

10

20

30

【0444】

工程3A: 1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラートの調製: この化合物を、PCT公開番号WO01/40217に概説されている手順にしたがって調製した。エチルピペリジン-4-カルボキシラート(8.639m1、56.10mmol)をジクロロメタン(55mL)中に溶解させ、均等に3つに分けたジ-tert-ブチルジカルボネート(12.24g、56.10mmol)で処理した。それぞれの添加により、激しい泡立ちと、わずかな温度上昇が生じた。添加後、溶液を室温で14時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が油として得られた(14.1g)。

【0445】

【化104】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, 2H), 4.09-3.95 (brd, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, 3H).

工程3B: 1-tert-ブチル4-エチル4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラートの調製: この化合物を、PCT公開番号WO01/40217に概説されている手順にしたがって調製した。1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラート(7.12g、27.7mmol)をTHF(30mL)中に溶解させ、そして-40に冷却した。LHMDS(55.3m1、55.3mmol)をゆっくりと添加し、そして溶液を-40で1時間攪拌した。ヨードメタン(3.45m1、55.3mmol)を添加し、反応混合物を室温に温め、そして14時間攪拌した。反応を水および飽和NaHCO₃でクエンチした。塩化メチレンでの稀釈後、層を分離させた。水層を塩化メチレンで2回洗浄し、そして合わせて1つにした有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空で濃縮すると、所望の生成物が油として得られた(定量的)。

40

【0446】

【化105】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (q, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.20 (s, 3H).

工程3C: 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸の調製: この化合物を、PCT公開番号WO 01 / 40217に概説されている手順にしたがって調製した。1 - tert - ブチル4 - メチルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート (54.2 g, 200 mmol) をEtOH (400 mL) および2NのNaOH (200 mL) の溶液の中に溶解させた。混合物を60 °Cになるように60時間加熱し、その後、冷却し、真空中で濃縮した。溶液をEt₂Oで抽出し、水層をpH 3になるように濃HCl、続いて、3NのHClの混合物で調整した。水相を酢酸エチルで抽出し、そして合わせて1つにした有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、所望の生成物が固体として得られた (45.1 g)。

【0447】

【化106】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86-3.67 (brd m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (s, 3H).

工程3D: tert - ブチル4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製: この化合物を、Madar, D. J.ら、J. Med. Chem. 2006, 49, 6416-6420、および副教材に概説されている手順にしたがって調製した。1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (5.00 g, 20.5 mmol) をトルエン (40 mL) 中に溶解させ、そして室温で、トリエチルアミン (4.30 mL, 30.8 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (5.98 mL, 27.7 mmol) で処理した。反応物を室温で45分間攪拌し、その後、フェニルメタノール (10.6 mL, 102 mmol) を添加し、そして混合物を80 °Cになるように16時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解させ、飽和NH₄Clで、そして飽和NaClで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮すると、所望の生成物が半固体として得られた (25 g)。これを精製することなく次の工程で利用した。

【0448】

工程3E: ベンジル4 - メチルピペリジン - 4 - イルカルバメートの調製: tert - ブチル4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシラート (2.38 g, 6.83 mmol) をMeOH (10 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中の4Mの塩化水素 (25.6 mL, 102 mmol) で処理した。溶液を室温で14時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレン中に溶解させ、pH 10になるように15%のNaOHで調整した。層を分離させ、水層を塩化メチレンで洗浄した。合わせて1つにした有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレン (20 mL) 中に溶解させ、予め平衡化させた (塩化メチレン) Varian Bond Elut SCXカラム (10 g) にアプライした。カラムを、わずかな減圧下で、150 mLの塩化メチレンの画分、塩化メチレン中の10%のMeOH、塩化メチレン中の20%の(MeOH中の6%のNH₄OH)で連続して溶離させた。最終画分を真空中で濃縮し、その後、塩化メチレン中に溶解させ、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた (1.54 g)。

【0449】

10

20

30

40

【化107】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.42-7.29 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.67-4.58 (brd s, 1H), 2.85-2.79 (m, 4H), 1.94-1.89 (brd m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H). MS APCI (+) m/z 249.0 (M+1)

が検出された。

【0450】

工程4A：ベンジル1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメートの調製：ベンジル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート(0.058g、0.23mmol)、8-ブロモ-6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(0.075g、0.180mmol)、微粉化Cs₂CO₃(0.082g、0.25mmol)、Binap-ラセミ化合物(0.022g、0.036mmol)、およびPd₂dba₃(0.016g、0.018mmol)をトルエン中(1mL)で混合した。溶液をアルゴンを用いて脱気し、その後、アルゴン下で14時間加熱して還流させた。反応物を冷却し、CHCl₃を用いてシリカゲルカラム上にロードし、クロマトグラフィによって1~20%までの(MeOH中の6%のNH₄OH)/酢酸エチルの勾配を使用して精製した(6.9mg)。MS APCI (+) m/z 584.2 (M+1)が検出された。
10

【0451】

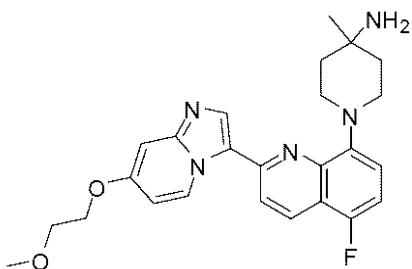
工程4B：1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-アミンの調製：ベンジル1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート(0.069g、0.12mmol)、およびパールマン触媒(炭素上の20%のPd(OH)₂)(0.0042g、0.030mmol)をTHF(0.5mL)、95%のEtOH(0.5mL)、および濃HCl(1滴)中に溶解させた。混合物を水素雰囲気(バルーン圧)下に置き、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し(ナイロン膜、0.45μM)、そして真空で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製し、クロロホルム中の10%(MeOH中の6%のNH₄OH)で溶離させると所望の生成物が得られた(2.6mg)。MS APCI (+) m/z 450.1 (M+1)が検出された。
20

【0452】

(実施例65)

【0453】

【化108】



1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-アミン
40

工程1A：8-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルキノリンの調製：2-ブロモ-5-フルオロベンゼンアミン(15g、78.9mmol)を100mLのフラスコの中に秤量し、100mLの6NのHCl中に溶解させた。反応混合物を加熱して還流させ、続いて、1.0mLの脱イオン水と混合した(E)-ブト-2-エナール(6.87mL、8

3 mmol) を 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を 100 でさらに 35 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、続いて、50 mL の Et₂O を添加した。反応物を 5 分間攪拌し、続いて、Et₂O を分液漏斗によって除去した。ZnCl₂ (3.587 g, 26 mmol) を水層に対して 2 回に分けて添加し、反応混合物を 30 分間かけて 0℃ に冷却した。水層を pH 8.0 になるように濃 NH₄OH を使用して調整した。水層を Et₂O および EtOAc で抽出した。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮すると、所望の生成物 (18.1 g) が固体として得られた。

【0454】

工程 1B : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 5 - フルオロキノリンの調製 : 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチルキノリン (18.1 g, 75.4 mmol) をフラスコに秤量し、続いて、NaOAc を添加した (37.1 g, 45.2 mmol)。固体を 500 mL の AcOH の中に懸濁し、そして反応物を 70℃ に加熱した。プロミン (11.6 mL, 22.6 mmol) を、50 mL の AcOH 中の溶液として 25 分間かけて 1 滴ずつ添加した。添加が完了した後、反応物を 100℃ で 1 時間攪拌した。その後、反応物を室温に冷却し、その後、700 cc の氷の上に注いだ。氷を完全に融解させ、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、真空中で乾燥させると、所望の生成物が得られた (27 g, 90%)。

【0455】

工程 1C : 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラートおよび 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸の調製 : 8 - プロモ - 2 - (ジプロモメチル) - 5 - フルオロキノリン (25 g, 63 mmol) を 1 フラスコに秤量し、250 mL の EtOH 中に溶解させ、続いて、100 mL の 1 : 1 の EtOH / H₂O 中の硝酸銀 (34 g, 201 mmol) を添加した。反応物を 1 時間加熱して還流させ、その後、中間の焼結フリットガラス製漏斗を通して熱いまま濾過すると、2.17 g の粉末が得られた。母液を真空中で濃縮し、続いて抽出した (500 mL の EtOAc / 水)。合わせて 1 つにした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、エチル 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラート (9.3 g, 99% の収率) と 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸 (8 g, 94% の収率) が得られた。

【0456】

工程 1D : (8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノールの調製 : エチル 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシラート (5.52 g, 18.5 mmol) を 1000 mL のフラスコに秤量し、400 mL の DCM 中に溶解させた。反応物を -78℃ に冷却し、続いて、DIBAL-H (49.4 mL, 74.1 mmol) を 10 分間かけて 1 滴ずつ添加した。反応物を攪拌し、2 時間かけて室温に温めた。反応を 10 mL の MeOH と 100 mL の 1 N のロッシェル塩でクエンチし、続いて、一晩攪拌した。水層を EtOAc で抽出し、続いて、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する (20 ~ 50% の EtOAc / Hex) と、所望の生成物が固体として得られた (2.25 g)。MS APCI (+) m/z 256.1 (M⁺) が検出された。

【0457】

工程 1E : 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルバルデヒドの調製 : (8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - イル) メタノール (1.85 g, 7.22 mmol) 、 DMSO (8.20 mL, 11.6 mmol) およびトリエチルアミン (4.53 mL, 32.5 mmol) をフラスコの中に秤量し、DCM / DMSO の 1 : 1 混合物中に溶解させ、続いて、0℃ に冷却した。ピリジン三酸化硫黄 (4.02 g, 25.3 mmol) を添加し、そして反応物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応物を 50 mL の水に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせて 1 つにした有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると半固体が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィによって 10 ~ 40% の EtOAc / ヘキサンでさらに精製すると、8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン

10

20

30

40

50

- 2 - カルバルデヒド (1 . 7 1 g) が得られた。

【 0 4 5 8 】

工程 1 F : 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル) キノリンの調製 : (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (1 . 9 g 、 5 . 6 mmol) をフラスコに秤量し、そして 40 mL の無水 THF 中に溶解させた。反応物を 0 に冷却し、続いて、 KOTBu (6 . 1 mL 、 6 . 1 mmol) を 1 滴ずつ添加した。反応物を室温で 15 分間攪拌し、続いて、 8 - プロモ - 5 - フルオロキノリン - 2 - カルバルデヒド (1 . 3 g 、 5 . 1 mmol) を 10 mL の THF 中の溶液として 3 分間かけて 1 滴ずつ添加すると、すぐに暗赤 / 茶色の変化が起った。反応物を 12 時間室温で攪拌した。反応物を真空で濃縮し、続いて、 Et₂O と一緒に、その後、酢酸エチルと一緒に挽いて粉にすると、粗物である所望の生成物が得られた。これを精製せずに次の工程で使用した。

10

【 0 4 5 9 】

工程 2 A : 2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジンの調製 : 2 - クロロ - 4 - ニトロピリジン (43 . 6 g 、 275 mmol) および 2 - メトキシエタノール (325 mL 、 425 mmol) の混合物を 0 に冷却した。カリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート (35 . 7 g 、 302 mmol) を添加し、そして得られた混合物を 2 時間かけて室温に温めながら攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、 500 mL の水で希釈した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせて 1 つにした有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、所望の化合物が油として得られた。 (50 . 2 g) MS APCI (+) m/z 188 および 189 . 9 (それぞれの同位体の M + 1) が検出された。

20

【 0 4 6 0 】

工程 2 B : 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミンの調製 : 室素の定常流動を、 2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン (50 . 1 g 、 267 mmol) 、 Pd₂d_ba₃ (4 . 89 g 、 5 . 34 mmol) 、 XPHOS (5 . 09 g 、 10 . 7 mmol) 、およびテトラヒドロフラン (445 mL) の混合物全体に 10 分間注入した。得られた脱気された混合物に対してリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (561 mL 、 561 mmol) を添加した。添加後、得られた混合物を 60 になるように 18 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、そして 1 N の塩酸 (200 mL) で稀釈した。得られた溶液をメチル - tert - ブチルエーテルで洗浄した。水層の pH を 11 になるように 6 N の NaOH で調整し、そしてジクロロメタンで抽出した。合わせて 1 つにした有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮すると、表題化合物が得られた (35 g) 。 MS APCI (+) m/z 169 (M + 1) が検出された。

30

【 0 4 6 1 】

工程 2 C : 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製 : 8 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル) キノリン (2 . 4 g 、 8 . 5 mmol) を 20 mL の THF および 4 mL の脱イオン水の溶液の中に溶解させた。 N - プロモスクシンイミド (1 . 59 g 、 8 . 9 mmol) を添加し、そして反応物を 2 時間攪拌した。 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (1 . 43 g 、 8 . 51 mmol) を添加し、そして反応物を 10 時間加熱して還流させた。粗反応混合物を真空で濃縮させると固体が得られた。これを、 EtOAc および Et₂O と一緒に連続して挽いて粉にし、続いて、 Et₂O および CH₂Cl₂ の混合物と一緒に挽いて粉にすると、所望の生成物 (746 mg) が固体として得られた。 MS APCI (+) m/z 416 . 2 (M + 1) が検出された。

40

【 0 4 6 2 】

工程 3 A : 1 - tert - ブチル 4 - エチルペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシラートの調製 : この化合物を、 PCT 公開番号 WO 01 / 40217 に概説されている手順にしたがって調製した。エチルペリジン - 4 - カルボキシラート (8 . 639 mL 、 56 . 10 mmol) をジクロロメタン (55 mL) 中に溶解させ、均等に 3 つに分けたジ - tert - ブチルジカルボネート (12 . 24 g 、 56 . 10 mmol) で処理した。それ

50

それの添加により、激しい泡立ちと、わずかな温度上昇が生じた。添加後、溶液を室温で14時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が油として得られた(14.1g)。

【0463】

工程3B: 1-tert-ブチル4-エチル4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラートの調製: この化合物を、PCT公開番号WO01/40217に概説されている手順にしたがって調製した。1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラート(7.12g、27.7mmol)をTHF(30mL)中に溶解させ、そして-40℃に冷却した。LHMDS(55.3ml、55.3mmol)をゆっくりと添加し、そして溶液を-40℃で1時間攪拌した。ヨードメタン(3.45ml、55.3mmol)を添加し、そして反応混合物を室温に温め、そして14時間攪拌した。反応を水および飽和NaHCO₃でクエンチした。塩化メチレンでの稀釈後、層を分離させた。水層を塩化メチレンで洗浄し、そして合わせて1つにした有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が油として得られた(定量的)。

10

【0464】

工程3C: 1-(tert-ブトキカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸の調製: この化合物を、PCT公開番号WO01/40217に概説されている手順にしたがって調製した。1-tert-ブチル4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシラート(54.2g、200mmol)をEtOH(400mL)および2NのNaOH(200mL)の溶液の中に溶解させた。混合物を60℃になるように60時間加熱し、その後、冷却し、真空で濃縮した。溶液をEt₂Oで抽出し、水層をpH3になるように、濃HCl続いて、3NのHClの混合物を用いて調整した。水相を酢酸エチルで抽出し、その後、合わせて1つにした有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が固体として得られた。(45.1g)。

20

【0465】

工程3D: tert-ブチル4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラートの調製: この化合物を、Madar, D.J.ら、; J.Med.Chem.2006, 49, 6416-6420、および副教材に概説されている手順にしたがって調製した。1-(tert-ブトキカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸(5.00g、20.5mmol)をトルエン(40mL)中に溶解させ、室温で、トリエチルアミン(4.30ml、30.8mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(5.98ml、27.7mmol)で処理した。反応物を室温で45分間攪拌し、フェニルメタノール(10.6ml、102mmol)を添加し、そして混合物を80℃になるように16時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に再度溶解させ、飽和NH₄Clおよび飽和NaClで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が半固体として得られた(25g)。これを精製することなく次の工程で利用した。

30

【0466】

工程3E: ベンジル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメートの調製: tert-ブチル4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(2.38g、6.83mmol)をMeOH(10mL)中に溶解させ、ジオキサン(25.6ml、102mmol)中の4Mの塩化水素で処理した。溶液を室温で14時間攪拌し、その後、真空で濃縮した。残渣を塩化メチレン中に溶解させpH1.0になるように15%のNaOHで調整した。層を分離させ、水相を塩化メチレンで洗浄した。合わせて1つにした有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮した。残渣を塩化メチレン(20mL)中に溶解させ、予め平衡化させた(塩化メチレン)Varian Bond Elut SCXカラム(10g)にアプライした。カラムをわずかな減圧下で、150mLの塩化メチレンの画分、塩化メチレン中の10%のMeOH、塩化

40

50

メチレン中の20%の(MeOH中の6%のNH₄OH)で連続して溶離させた。最終画分を真空で濃縮し、その後、塩化メチレン中に再度溶解させ、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして真空で濃縮すると、所望の生成物が得られた(1.54g)。

【0467】

【化109】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.42-7.29 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.67-4.58 (brd s, 1H), 2.85-2.79 (m, 4H), 1.94-1.89 (brd m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H). MS APCI (+) m/z 249.0 (M+1)

が検出された。

10

【0468】

工程4A：ベンジル1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメートの調製：ベンジル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート(0.12g、0.49mmol)、8-ブロモ-5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(0.14g、0.33mmol)、微粉化Cs₂CO₃(0.15g、0.46mmol)、Binapラセミ化合物(0.041g、0.066mmol)、およびPd₂dba₃(0.030g、0.033mmol)をトルエン中(2mL)で混合した。溶液をアルゴンを用いて脱気し、アルゴン下で14時間加熱して還流させた。反応物を軽く冷却し、さらなるベンジル4-メチルピペリジン-4-イルカルバメート(0.12g、0.49mmol)、Binapラセミ化合物(0.041g、0.066mmol)、およびPd₂dba₃(0.030g、0.033mmol)を添加し、アルゴンガスでの再平衡化後、さらに26時間加熱を続けた。MS APCI (+) m/z 584.3 (M+1)が検出された。40時間後、反応物を冷却し、ナイロン膜を通して濾過した。濾液を真空で濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィによって精製し、1~20%までの(MeOH中の6%のNH₄OH)/酢酸エチル(thyl acetate)勾配で溶離させた。

20

【0469】

工程4B：1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-アミンの調製：ベンジル1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)-4-メチルピペリジン-4-イルカルバメートをMeOHと酢酸エチルの混合物(1:1、0.2M)の中に溶解させ、炭素上の10%のPd(0.1eq.)で処理した。混合物を水素ガス雰囲気(バルーン)下に置き、室温で24~48時間攪拌した。触媒を濾過によって除去し、残渣を真空で濃縮し、その後、シリカゲル上でのクロマトグラフィによって精製し、1~20%(MeOH中の6%のNH₄OH)/塩化メチレンの勾配で溶離させた。

30

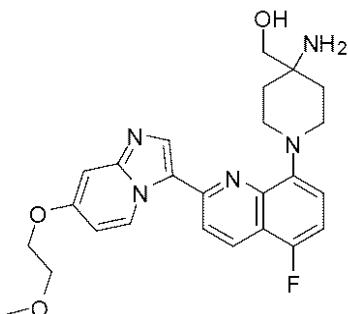
【0470】

(実施例66)

40

【0471】

【化110】



50

(4-アミノ-1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イル)メタノール

工程A. (4-アミノ-1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イル)メタノールの調製：この化合物は、実施例61にしたがって、ベンジル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イルカルバメートベンジル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イルカルバメートをベンジルトランス-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに使用して調製することができる。

【0472】

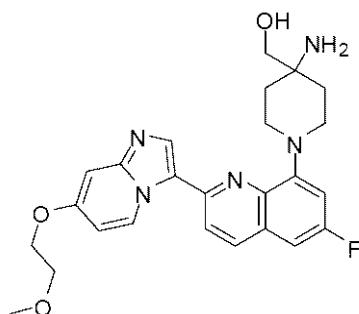
工程B. (4-アミノ-1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イル)メタノールの調製：この化合物は、実施例48にしたがって、(4-アミノ-1-(5-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イル)メタノールを(4-アミノ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イル)メタノールの代わりに使用して調製することができる。

【0473】

(実施例67)

【0474】

【化111】



(4-アミノ-1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イル)メタノール

工程A. メチル4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-カルボキシラートの調製：この化合物は、実施例26にしたがって、ベンジル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イルカルバメートをtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに使用して調製することができる。

【0475】

工程B. メチル4-アミノ-1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-カルボキシラートの調製：Cbz基は、実施例27、工程Eの条件にしたがって除去することができる。

【0476】

工程C. (4-アミノ-1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-イル)メタノールの調製：この化合物は、実施例48の条件にしたがって、メチル4-アミノ-1-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピ

10

20

30

40

50

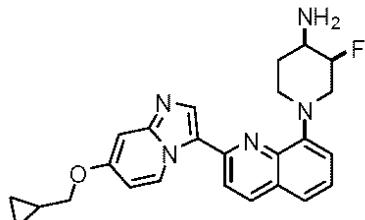
リジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシラートを (4 - アミノ - 1 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノールの代わりに使用して調製することができる。

【0477】

(実施例 68)

【0478】

【化112】



10

(シス) - 1 - (2 - (7 - (シクロプロピルメトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - アミンジヒドロクロリド。

【0479】

工程 A . 8 - ブロモ - 2 - (7 - (シクロプロピルメトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製：この化合物を、実施例 1 の手順にしたがって、シクロプロピルメタノールを 2 - メトキシエタノールの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 394 / 396 (Br 同位体) (M + 1) が検出された。

20

【0480】

工程 B . (シス) - 1 - (2 - (7 - (シクロプロピルメトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - アミンの調製：この化合物を、実施例 27 に使用した手順にしたがって、8 - ブロモ - 2 - (7 - (シクロプロピルメトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンを 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに使用して調製した。その後、遊離の塩基を標準的な条件を使用してジヒドロクロリド塩に変換させた。MS APCI (+) m/z 432 (M + 1) が検出された。

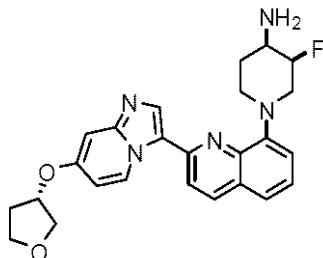
30

【0481】

(実施例 69)

【0482】

【化113】



40

シス - 3 - フルオロ - 1 - (2 - (7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン

工程 A . (S) - 8 - ブロモ - 2 - (7 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製：この化合物を、実施例 1 の手順にしたがって、(S) - テトラヒドロフラン - 3 - オールを 2 - メトキシエタノール

50

の代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 410 / 412 (Br 同位体) (M+1) が検出された。

【0483】

工程B. シス-3-フルオロ-1-(2-(7-(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製：この化合物を、実施例27の手順にしたがって、(S)-8-ブロモ-2-(7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンを2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに使用して調製した。1:1混合物としてジアステレオマーを単離した。MS APCI (+) m/z 448 (M+1) が検出された。

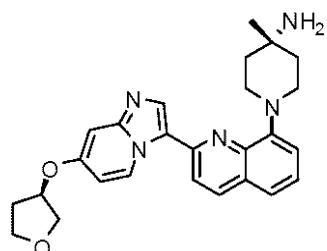
10

【0484】

(実施例70)

【0485】

【化114】



20

(R)-4-メチル-1-(2-(7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミン

工程A. (R)-8-ブロモ-2-(7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製：この化合物を、実施例1に使用した手順にしたがって、(R)-テトラヒドロフラン-3-オールを2-メトキシエタノールの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 410 / 412 (Br 同位体) (M+1) が検出された。

30

【0486】

工程B. (R)-4-メチル-1-(2-(7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イル)ピペリジン-4-アミンの調製：この化合物を、実施例30に使用した手順にしたがって、(R)-8-ブロモ-2-(7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンを2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに使用して調製した。MS APCI (+) m/z 432 (M+1) が検出された。

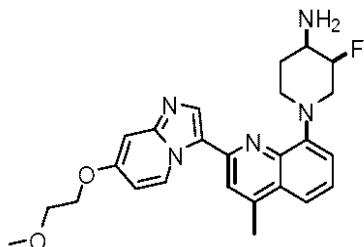
【0487】

(実施例71)

40

【0488】

【化115】



(シス)-3-フルオロ-1-(2-(7-(2-メトキシエトキシエトキシ)イミダゾ[1,

50

2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチルキノリン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - アミン。

【 0 4 8 9 】

この化合物を、実施例 3 1 に使用した手順にしたがって、ベンジル(シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルカルバメートを *t e r t* - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートの代わりに使用して調製した。Cbz 基を、実施例 2 7、工程 E の条件にしたがって除去すると、表題化合物が得られた。MS APCI (+) m/z 450 (M + 1) が検出された。

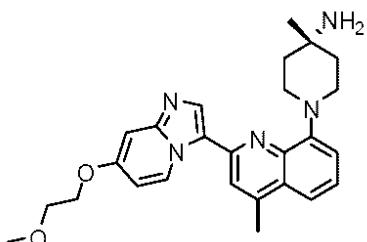
【 0 4 9 0 】

(実施例 7 2)

10

【 0 4 9 1 】

【 化 1 1 6 】



1 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチルキノリン - 8 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - アミン

20

保護されたアミノ化合物は、実施例 3 1 に使用した手順にしたがって、ベンジル 4 - メチルピペリジン - 4 - イルカルバメートを *t e r t* - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートの代わりに使用して調製することができる。Cbz 基を、実施例 2 7、工程 E に使用した手順にしたがって除去すると、表題化合物を得ることができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/058385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4709 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/40217 A (PFIZER PRODUCTS INC) 7 June 2001 (2001-06-07) cited in the application page 2, line 15 – page 3, line 36; page 15, line 32 – page 16, line 33; examples & US 7 019 147 B1 28 March 2006 (2006-03-28) cited in the application	1-26
A	US 2005/256309 A1 (R.J. ALTBACH ET AL) 17 November 2005 (2005-11-17) [0007] – [0033]; [0227] – [0228]; example 3	1,21-26
A	WO 03/092595 A (MERCK & CO INC) 13 November 2003 (2003-11-13) cited in the application page 2, line 28 – page 5, line 4; page 21, line 4; page 24, line 18; examples	1,21-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 September 2008	06/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Van Amsterdam, Leen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2008/058385

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& US 7 125 888 B2 24 October 2006 (2006-10-24) cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/058385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0140217	A 07-06-2001	AT 316528 T AU 782077 B2 AU 1048001 A BG 106812 A BR 0015911 A CA 2392973 A1 CN 1402721 A CZ 20021759 A3 DE 60025747 T2 DK 1235825 T3 EA 5407 B1 EE 200200276 A EP 1235825 A1 ES 2256052 T3 HR 20020475 A2 HU 0203725 A2 IS 6341 A JP 2003515603 T JP 2007126468 A MA 26847 A1 MX PA02005343 A NO 20022556 A NZ 518280 A PL 355917 A1 SK 7172002 A3 TR 200201430 T2 TW 258475 B UA 75055 C2 US 7019147 B1 ZA 200204244 A		15-02-2006 30-06-2005 12-06-2001 31-01-2003 06-08-2002 07-06-2001 12-03-2003 18-06-2003 31-08-2006 15-05-2006 24-02-2005 16-06-2003 04-09-2002 16-07-2006 31-10-2005 28-02-2003 12-04-2002 07-05-2003 24-05-2007 20-12-2004 11-12-2002 29-07-2002 28-05-2004 31-05-2004 07-07-2004 21-01-2003 21-07-2006 15-08-2002 28-03-2006 28-05-2003
US 7019147	B1 28-03-2006	AT 316528 T AU 782077 B2 AU 1048001 A BG 106812 A BR 0015911 A CA 2392973 A1 CN 1402721 A CZ 20021759 A3 DE 60025747 T2 DK 1235825 T3 EA 5407 B1 EE 200200276 A EP 1235825 A1 ES 2256052 T3 HR 20020475 A2 HU 0203725 A2 WO 0140217 A1 IS 6341 A JP 2003515603 T JP 2007126468 A MA 26847 A1 MX PA02005343 A NO 20022556 A NZ 518280 A PL 355917 A1 SK 7172002 A3 TR 200201430 T2		15-02-2006 30-06-2005 12-06-2001 31-01-2003 06-08-2002 07-06-2001 12-03-2003 18-06-2003 31-08-2006 15-05-2006 24-02-2005 16-06-2003 04-09-2002 16-07-2006 31-10-2005 28-02-2003 07-06-2001 12-04-2002 07-05-2003 24-05-2007 20-12-2004 11-12-2002 29-07-2002 28-05-2004 31-05-2004 07-07-2004 21-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/058385

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 7019147	B1		TW UA ZA	258475 B 75055 C2 200204244 A	21-07-2006 15-08-2002 28-05-2003
US 2005256309	A1	17-11-2005	CA EP JP WO	2566898 A1 1751130 A2 2007537253 T 2005113536 A2	01-12-2005 14-02-2007 20-12-2007 01-12-2005
WO 03092595	A	13-11-2003	AT AU CA EP JP US	381332 T 2003241326 A1 2483084 A1 1503757 A2 2005530745 T 2005176753 A1	15-01-2008 17-11-2003 13-11-2003 09-02-2005 13-10-2005 11-08-2005
US 7125888	B2	24-10-2006	AT AU CA EP JP WO US	381332 T 2003241326 A1 2483084 A1 1503757 A2 2005530745 T 03092595 A2 2005176753 A1	15-01-2008 17-11-2003 13-11-2003 09-02-2005 13-10-2005 13-11-2003 11-08-2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
	A 6 1 P 19/08	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 マームサテール, フレデリック ピー.

アメリカ合衆国 コロラド 80502, ボルダー, ミスティー ベール コート 88

(72) 発明者 マンソン, マーク シー.

アメリカ合衆国 コロラド 80027, ルイスビル, ウエスト ウィロー コート 562

(72) 発明者 リッジ, ジェイムス ピー.

アメリカ合衆国 コロラド 80503, ロングモント, ロングビュー ドライブ 7180

(72) 発明者 ロビンソン, ジョン イー.

アメリカ合衆国 コロラド 80022, コマース シティー, オーレイ ストリート 10494

(72) 発明者 シュラクター, スティーブン ティー.

アメリカ合衆国 コロラド 80304, ボルダー, 11ティーエイチ ストリート 3151

(72) 発明者 トパロフ, ジョージ ティー.

アメリカ合衆国 コロラド 80027, スーペリア, リライアンス サークル 1697

(72) 発明者 チャオ, キアン

アメリカ合衆国 コロラド 80027, スーペリア, エス. トリーズ ピーク ドライブ 3919

(72) 発明者 リシカトス, ジョセフ ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94611, ピエドモント, アルタ アベニュー 42

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 HH06 HH08 JJ01 JJ03

KK06 LL01 PP07 PP10 PP12 PP13 PP15 PP16 PP19 QQ04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 MA13 MA21 MA22

MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA43 MA52 MA57 MA59

MA60 MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA55 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08

ZB15 ZB26 ZB27 ZC20 ZC35